

MASARYKOVA UNIVERZITA

Lékařská fakulta



**DYNAMIKA AKOMODACE A ZORNICOVÉ REAKCE
U ZDRAVÝCH SUBJEKTŮ PO APLIKACI VYSOCE ŘEDĚNÉHO
ATROPINU POUŽÍVANÉHO KE ZPOMALENÍ MYOPIZACE**

Diplomová práce

Vedoucí diplomové práce:

MUDr. Miroslav Dostálek, Ph.D.

Autor:

Bc. Barbora Čáslavská

Optometrie

Brno, duben 2019

MASARYKOVA UNIVERZITA

Lékařská fakulta

Katedra optometrie a ortoptiky

Jméno a příjmení autora:	Bc. Barbora Čáslavská
Obor:	Optometrie
Název diplomové práce:	Dynamika akomodace a zornicové reakce u zdravých subjektů po aplikaci vysoce ředěného atropinu používaného ke zpomalení myopizace
Vedoucí diplomové práce:	MUDr. Miroslav Dostálek, Ph.D.
Rok obhajoby diplomové práce:	2019

Anotace:

Tato diplomová práce se zabývá vedlejšími účinky aplikace vysoce ředěného atropinu, který se používá ke zpomalení progresu myopie. Mezi zkoumané nežádoucí účinky patří vliv vysoce ředěného atropinu na velikost zornice za fotopických i mezopických podmínek a vliv na parametry dynamiky akomodačního děje.

Teoretická část práce obsahuje kapitoly zaměřené na myopii, jejíž prevalence se celosvětově zvyšuje, na atropin a jeho specifika v oftalmologii a dále na akomodaci a zornicové reakce, na něž má užití atropinu vliv.

Výzkumná část je zaměřena na zjišťování vedlejších účinků jednorázové aplikace vysoce ředěného atropinu na velikost zornice a dynamiku akomodace při aplikaci do nedominantního oka u zdravých subjektů.

Klíčová slova:

akomodace, dynamika akomodace, akomodometr, zornicové reakce, myopie, léčba progresu myopie, atropin

MASARYK UNIVERSITY
Faculty of Medicine
Department of Optometry and Orthoptics

Name and surname: Bc. Barbora Čáslavská
Specialization: Optometry
Theme of the work: Dynamics of accommodation and pupillary response in healthy subjects after application of highly diluted atropine used to myopia control
Leader of the work: MUDr. Miroslav Dostálek, Ph.D.
Year: 2019

Annotation:

The thesis is focused on side effects of local application of highly diluted atropine which is used to myopization control. Specifically, thesis deals with the effect of highly diluted atropine on photopic and mesopic pupil size and the effect on dynamics of accommodation.

The theoretical part contains chapters which deal with myopia which prevalence increase worldwide, atropine and its specifics in ophthalmology and also on accommodation and pupil size which atropine affects.

The research is focused on detection of side effects of single application of highly diluted atropine on pupil size and dynamics of accommodation in non-dominant eye in young adult healthy subjects.

Key words:

accommodation, dynamics of accommodation, accommodometer, pupillary response, myopia, myopia control, atropine

Čestné prohlášení:

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci na téma „Dynamika akomodace a zornicové reakce u zdravých subjektů po aplikaci vysoce ředěného atropinu používaného ke zpomalení myopizace“ zpracovala samostatně pod odborným vedením MUDr. Miroslava Dostálka, Ph.D. a použila jen literaturu, která je citovaná a uvedená v seznamu literatury.

Souhlasím, aby práce byla uložena v knihovně Lékařské fakulty Masarykovy univerzity v Brně a byla zpřístupněna ke studijním účelům.

V Brně, dne 18.4.2019

.....

Bc. Barbora Čáslavská

Poděkování:

Na tomto místě bych ráda poděkovala především MUDr. Miroslavu Dostálkovi, Ph.D., vedoucímu mé diplomové práce, za návrh tématu práce, odborné rady, vstřícnou pomoc s metodikou výzkumné části práce, se sběrem dat i s jejich zpracováním a v neposlední řadě za čas, který práci věnoval.

Dále patří poděkování všem zaměstnancům Centra dětské oftalmologie BINOCULAR s.r.o. i Optiky SILOE v Litomyšli za trpělivost a pomoc se sběrem dat a všem dobrovolníkům, kteří se zapojili do studie.

Obsah

1	Úvod	10
2	Teoretická část	11
2.1	Myopie	11
2.1.1	Prevalence myopie	11
2.1.2	Genetika myopie	13
2.1.3	Environmentální rizikové faktory myopie	14
2.1.4	Patologická myopie	19
2.1.5	Léčba progresse myopie	25
2.2	Atropin a jeho specifika v oftalmologii	26
2.2.1	Léčba myopie atropinem	27
2.2.1.1	Mechanismus účinku	28
2.2.1.2	Efekt atropinu na progresi myopie	28
2.2.1.3	Progrese myopie během vyplavovací periody	30
2.2.1.4	Efekt atropinu na biometrii oka	31
2.2.1.5	Efekt atropinu na akomodaci a velikost zornice	31
2.2.1.6	Efekt atropinu na astigmatismus, intraokulární tlak a elektroretinografii	32
2.2.1.7	Nežádoucí účinky	32
2.3	Akomodace	33
2.3.1	Teorie akomodace	33
2.3.1.1	Helmholtzova teorie	34
2.3.1.2	Müllerova teorie	34
2.3.1.3	Tscherningova teorie	34
2.3.1.4	Johnsonova teorie	34
2.3.1.5	Colemanova teorie	35
2.3.1.6	Thorntonova teorie	35
2.3.1.7	Schacharova teorie	35
2.3.1.8	Ranova, Millerova a Nawova teorie	35
2.3.2	Základní anatomie akomodačního aparátu	36
2.3.2.1	Čočka	36
2.3.2.2	Ciliární sval	38
2.3.2.3	Zonulární vlákna	39
2.3.3	Mechanismus akomodace	40

2.3.4	Akomodační stimuly	40
2.3.4.1	Typy akomodace	41
2.3.5	Přesnost akomodace	42
2.3.6	Dynamika akomodace	43
2.3.7	Měření akomodace	44
2.3.7.1	Subjektivní metody měření akomodace	45
2.3.7.2	Objektivní metody měření akomodace	46
2.3.8	Poruchy akomodace	48
2.3.8.1	Insuficience a paralýza akomodace	48
2.3.8.2	Akomodační spasmus	50
2.4	Zornice a zornicové reakce	51
2.4.1	Klinický význam pupilární reakce	52
2.4.2	Základní anatomie duhovky	52
2.4.3	Pupilární reflex	53
2.4.4	Poruchy zornicové reakce	55
2.4.4.1	Aferentní pupilární defekty	55
2.4.4.2	Eferentní pupilární defekty	56
3	Výzkumná část	58
3.1	Úvod do výzkumné části	58
3.1.1	Cíle výzkumu	59
3.1.2	Pracovní hypotézy	59
3.2	Metodika výzkumu	60
3.2.1	Aparatura	60
3.2.1.1	Experimentální akomodometr	60
3.2.1.2	Topograf	66
3.2.2	Soubor vyšetřovaných osob	68
3.2.3	Metodika měření	69
3.2.4	Metody zpracování dat	71
3.3	Výsledky	71
3.3.1	Pupilometrie	71
3.3.1.1	Experimentální skupina č. 1	71
3.3.1.2	Experimentální skupina č. 2	73
3.3.2	Akomodometrie	76

3.3.2.1	Experimentální skupina č. 1	76
3.3.2.2	Experimentální skupina č. 2	82
3.4	Kazuistika	88
3.5	Diskuze	94
3.5.1	Hypotéza č. 1	94
3.5.2	Hypotéza č. 2	95
3.5.3	Hypotéza č. 3	96
3.5.4	Hypotéza č. 4	97
3.5.5	Zornicová reakce	98
3.5.6	Akomodace	99
3.5.7	Kazuistika	100
4	Závěr	102
5	Seznam použité literatury	103
5.1	Knižní zdroje a články	103
5.2	Internetové zdroje	108
6	Seznam obrázků, tabulek, grafů	110
6.1	Seznam obrázků	110
6.2	Seznam tabulek	112
6.3	Seznam grafů	113
7	Seznam zkratk a jednotek	116
8	Přílohy	117

1 Úvod

Prevalence myopie zaznamenává celosvětově progresivní nárůst. Vzhledem k tomu, že je myopie prokazatelně spjata s patologickými komplikacemi, stává se tak stavem, který zásadně ohrožuje vizuální funkce v populaci. Předběžné projekce, vycházející z dosavadních údajů o výskytu myopie, předpokládají pro rok 2050 prevalenci 50 % světové populace, což je asi 5 miliard lidí. Výzkumy se proto dlouhodobě zaměřují na možnosti léčby a prevence rozvoje myopie. ^[21,65] V roce 2011 byly databázi Cochrane vyhodnocovány účinky dostupných prostředků ke zpomalení progresu myopie u dětí. Největší pozitivní vliv na omezení rozvoje myopie byl zaznamenán u anti-muskarinových farmak, z nichž nejběžněji užívaným je atropin. V současné době prováděné studie se zaměřují na studium nežádoucích účinků lokální aplikace právě vysoce ředěného 0,01 % atropinu. ^[61]

Teoretická část práce se zabývá právě problematikou myopie, její prevalencí, genetikou, environmentálními rizikovými faktory, léčbou či patologiemi, které se obzvláště s vysokou myopií pojí. Dále předkládá informace o léčbě myopie vysoce ředěným atropinem, mechanismem účinku či nežádoucími účinky. Vzhledem k tomu, že výzkumná část zkoumá vliv aplikace vysoce ředěného atropinu na dynamiku akomodace a velikost zornice, zabývá se teoretická část také akomodací a zornicovými reakcemi.

Výzkumná část práce slouží jako především jako pilotní studie pro optimalizaci metodiky měření, zpracovávání dat. Zjišťuje vedlejší účinky jednorázové lokální aplikace 0,01 % atropinu na dynamiku akomodace a velikost zornice. Výsledky mohou mít uplatnění v plánování léčby u dětí.

Závěrem jsou diskutovány nejen stanovené hypotézy, ale i návrhy na optimalizaci metodiky pro budoucí výzkumný projekt zabývající se zpomalením iniciální myopizace atropinem.

2 Teoretická část

2.1 Myopie

Termín myopie je pravděpodobně odvozen z řeckého „mūopia“, což v překladu znamená kontrakce či přivírání oka. Přivírání očí je typickým znakem nekorigovaných myopů. Víčka přivíráním vytvoří horizontální stenopeickou štěrbinu, čímž je dosaženo ostřejšího vidění. ^[74]

Myopie neboli krátkozrakost, je refrakční vada oka, při které se paprsky, přicházející do oka z nekonečna, lomí před sítnicí. Daleký bod myopického oka se tak nachází v konečné vzdálenosti před okem. ^[37] Podle definice WHO (World Health Organisation, Světová zdravotnická organizace) se jedná o stav, kdy je sférický ekvivalent objektivní refrakční vady větší nebo roven -0,5 D alespoň na jednom z očí. Těžká myopie je pak stav, kdy je sférický ekvivalent objektivní refrakční vady vyšší nebo roven -5,0 D alespoň na jednom oku. ^[65] Protože ve většině případů má myopie benigní etiologii, je její důležitá role při vzniku retinálních patologií často přehlížena. ^[11] Myopie je však v celosvětovém měřítku nejčastější příčinou ztráty zraku. ^[21]

2.1.1 Prevalence myopie

Prevalence myopie se celosvětově zvyšuje alarmujícím tempem. Je doprovázena signifikantním zvýšením rizika poškození zraku patologickými stavy spojenými s vysokou krátkozrakostí, včetně poškození sítnice, výskytu katarakty či glaukomu. ^[65]

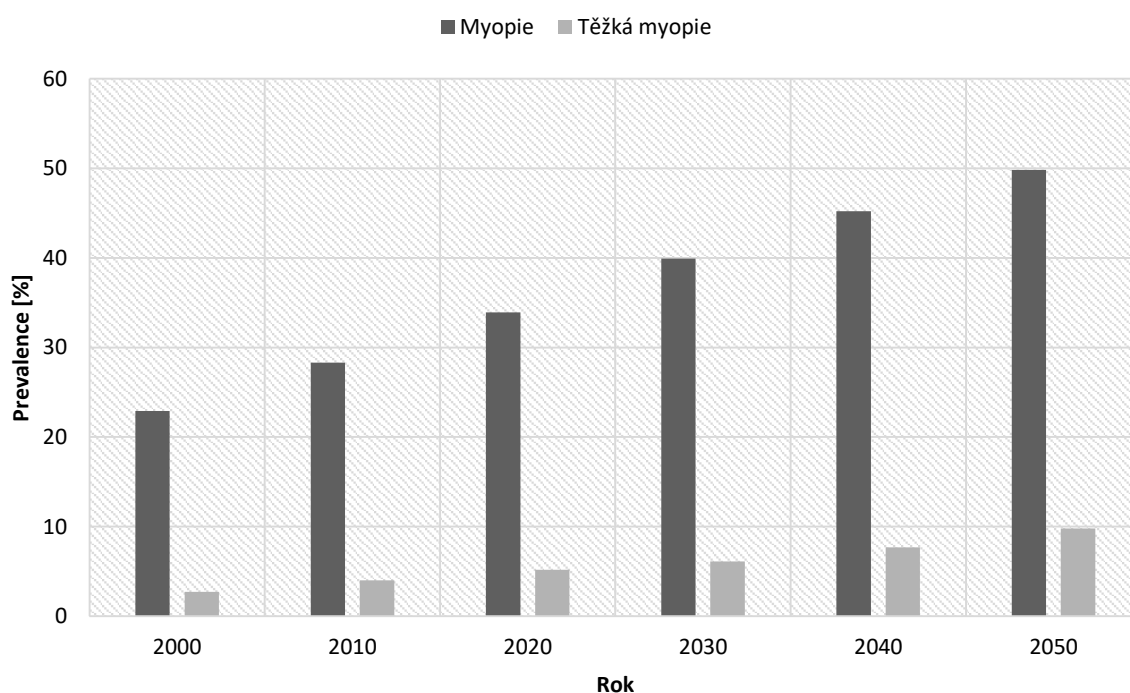
V roce 2010 byl výskyt myopie odhadován na 27 % celosvětové populace (1893 milionů lidí). Přibližně u 2,8 % (170 milionů lidí) se jedná o tzv. těžkou myopii. ^[65] Procento výskytu je však značně závislé na etnické skupině. ^[11] Podle zveřejněných studií je prevalence nejvyšší ve východní Asii, přičemž Čína, Japonsko, Korejská republika a Singapur dosahují přibližně 50 %. Nižší výskyt zaznamenává Austrálie, Evropa a Severní a Jižní Amerika. ^[65]

Vzhledem k této vysoké prevalenci dosahuje v Singapuru celková roční cena za oční vyšetření a nákup optických pomůcek 148 USD za dítě. Průměrné roční náklady za dospělého člověka jsou zde přibližně 709 USD, které zahrnují opět nejen oční vyšetření, optické pomůcky, ale i laserovou refrakční chirurgii. V USA jsou ekonomické náklady na léčbu myopie odhadovány na 4,6 miliardy dolarů ročně. ^[49]

Předběžné projekce, vycházející z údajů o vývoji dosavadního výskytu předpokládají, že prevalence myopie v roce 2050 dosáhne 50 % (asi 5 miliard lidí) a prevalence těžké myopie pak 10 % (asi 1 miliarda lidí) světové populace. ^[21,65] To je asi dvojnásobný nárůst myopie a pětinasobný nárůst těžké myopie oproti roku 2000. Studie ovšem ukazují nejen na zvýšení počtu myopů v populaci do roku 2050, ale i na jejich vzrůstající věk, a tedy i náchylnost k patologickým následkům myopie. Tato předpověď má významný vliv na plánování komplexních služeb

oftalmologické péče, včetně korekce refrakčních vad, prevence myopických očních komplikací a ztráty zraku. ^[21]

Předpokládá se, že v nárůstu prevalence hrají roli environmentální faktory, především změny životního stylu, které zahrnují vysoký podíl práce do blízka či málo času tráveného venkovními aktivitami. Genetické faktory mají také svůj podíl, nelze jimi však vysvětlovat tak razantní nárůst v průběhu krátkého časového horizontu. Mezi faktory životního prostředí lze zařadit náročné školské systémy pro děti, obzvláště v zemích jako je Singapur, Korea, Tchaj-wan a Čína, které se vyznačují nadměrným používáním elektronických zařízení na blízkou vzdálenost, změny v hladině osvětlení, které přímo souvisí s nedostatkem času stráveným venku a s periferní hyperopii myopického oka indukující další růst axiální délky oka. Již v roce 2000 bylo zastoupení myopů ve věku pod 40 let značné, což odráží významné změny životního stylu dětí a mladistvých za předešlých 10 až 25 let, zejména ve velkých populačních centrech Asie. Prognózy založené na stávajících datech předpokládají, že tyto změny životního stylu se budou spolu s rostoucí urbanizací a rozvojem i nadále rozšiřovat. ^[21]



Graf 1: Předpokládaný vývoj globální prevalence myopie a těžké myopie od roku 2000 do roku 2050; vlastní zpracování dle ^[21]

Studie prevalence a její předpovědi mají ovšem i svá omezení. Především je to nedostatek údajů a prevalence v některých zemích, rasových či věkových skupinách. V některých oblastech často chybí záznamy o progresi myopie v průběhu času. Dále projekce na základě aktuálních údajů nereflektuje změny, které mohou v budoucnu nastat a prevalence tak ovlivnit. Kromě toho definice

myopie a těžké myopie není pro všechny země jednotná a údaje pak vyžadují úpravy, jimiž se zvyšuje pravděpodobnost chybovosti. Důležité však je, že celosvětová prevalence má rostoucí charakter a pokud bude současný průběh pokračovat i nadále, bude populace výskytem myopie značně zatížena. ^[21]

2.1.2 Genetika myopie

Myopie je typickým příkladem multifaktoriální dědičnosti. Svoji roli ve vývoji a progresi myopie hrají geneticky ovlivněné faktory jako je axiální délka oka, tvar čočky či rohovky, ale i faktory environmentální, ^[37] především zvýšené množství práce do blízka spojené s omezováním času tráveného ve venkovním prostředí. ^[50] Předpokládá se, že genetické faktory však ovlivňují myopii z menší části. Existuje obecná shoda, že geny mohou určovat citlivost k faktorům environmentálním. ^[65,74]

Pro identifikaci genů ovlivňujících myopii jsou prováděny familiární studie, studie dvojčat, případové studie či studie kohortové. Tyto studie odhalily pomocí vazebné analýzy více než 200 genů, podílejících se na rozvoji myopie. ^[50,74] Některé ovlivňují prenatální i postnatální růst oka, jiné zpracování světelných signálů na sítnici, u dalších genů je vliv na zrakový aparát neznámý. ^[50]

Protože běžná myopie je komplexní stav, ovlivněný stovkami genů, není zde jasný vzorec dědičnosti. Riziko rozvoje je ve srovnání s širší populací větší pro příbuzné prvního stupně. Toto riziko je částečně způsobeno sdílenými genetickými faktory, ale i faktory životního prostředí v rámci rodiny. ^[50]

Stejně tak i těžká myopie má zřídka jasný vzorec dědičnosti. Pokud je však způsobena mutacemi jediného genu, může být její dědičnost autosomálně recesivní, autosomálně dominantní či vázána na X-chromozom. ^[50] V případě autosomálně dominantního typu dědičnosti postačí jedna kopie změněného genu k tomu, aby se myopie u subjektu projevila. U autosomálně recesivního vzorce dědičnosti jsou obě kopie genu mutovány. Pokud rodiče takového jedince nesou každý jednu recesivní kopii, nemusí vykazovat žádnou myopickou vadu. Na X-chromozom vázaná dědičnost se častěji projevuje u mužů, kteří vlastní pouze jednu kopii tohoto chromozomu. ^[8,50]

Ačkoli v naprosté většině případů není myopie součástí jiného genetického syndromu, existuje více než 200 převážně sporadicky se vyskytujících genetických stavů, jejichž charakteristickým znakem právě myopie je. ^[50] Mezi tyto stavy patří autozomálně recesivní kongenitální stacionární noční slepota, na X-chromozom vázaná kongenitální stacionární noční slepota, Sticklerův syndrom, Marfanův syndrom, retinitis pigmentosa, dystrofie čípků a tyčinek (cone-rod dystrophy), Knoblochův syndrom, či Cohenův syndrom. ^[37,50]

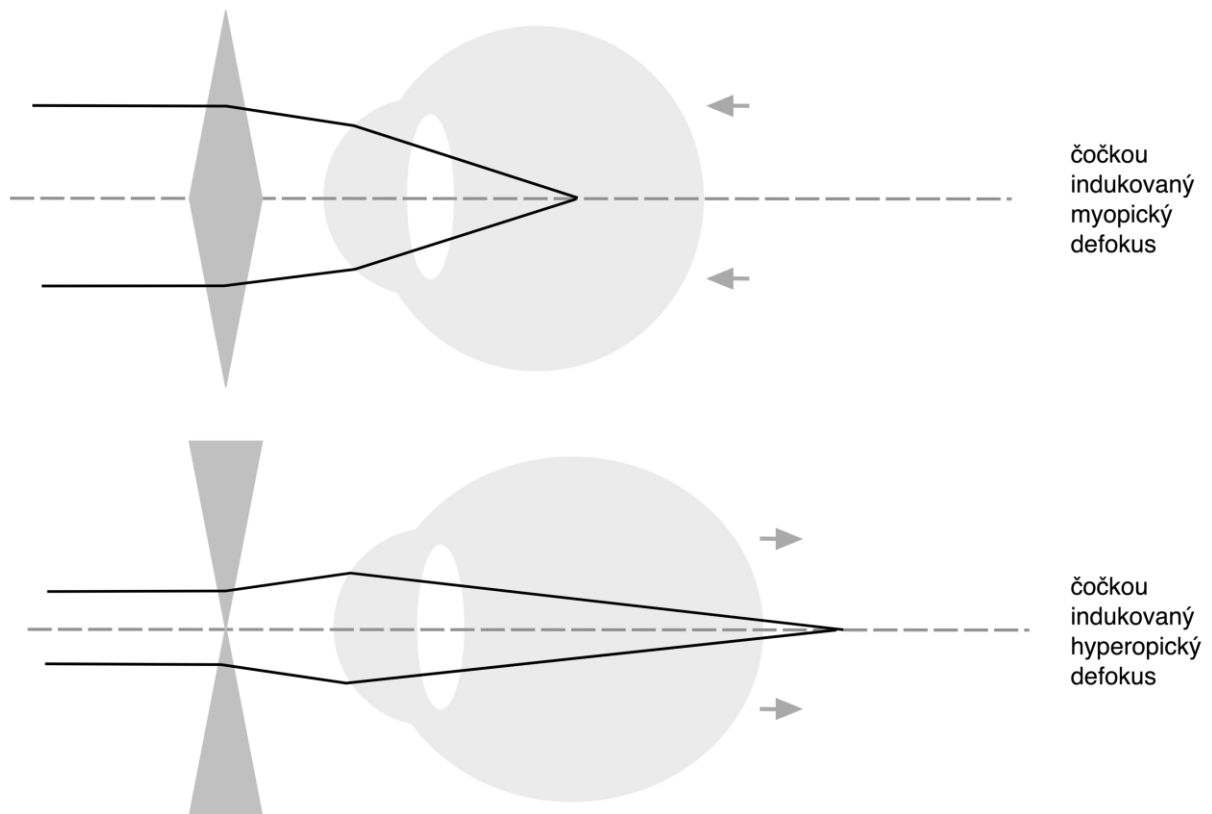
MYP lokus	Lokus	Myopie
MYP1	Xq28	na X chromozom vázaná těžká myopie
MYP2	18p11.31	těžká myopie (AD)
MYP3	12q21-q23	těžká myopie (AD)
MYP4	7q36	těžká myopie (AD)
MYP5	7q21-q22	těžká myopie (AD)
MYP6	22q12	myopie
MYP7	11p13	myopie
MYP8	3q26	myopie
MYP9	4q12	myopie
MYP10	8p23	myopie
MYP11	4q22-q27	těžká myopie (AD)
MYP12	2q37.1	těžká myopie (AD)
MYP13	Xq23-q25	na X chromozom vázaná těžká myopie
MYP14	1p36	myopie
MYP15	10q21.2	těžká myopie (AD)
MYP16	5p15.33-p15.2	těžká myopie (AD)
MYP17	7p15	myopie, těžká myopie (AD)
MYP18	14q22.1-q24.2	těžká myopie (AR)

Tab. 1: Přehled lokusů odhalených pomocí vazebné analýzy; volně dle ^[74]

2.1.3 Environmentální rizikové faktory myopie

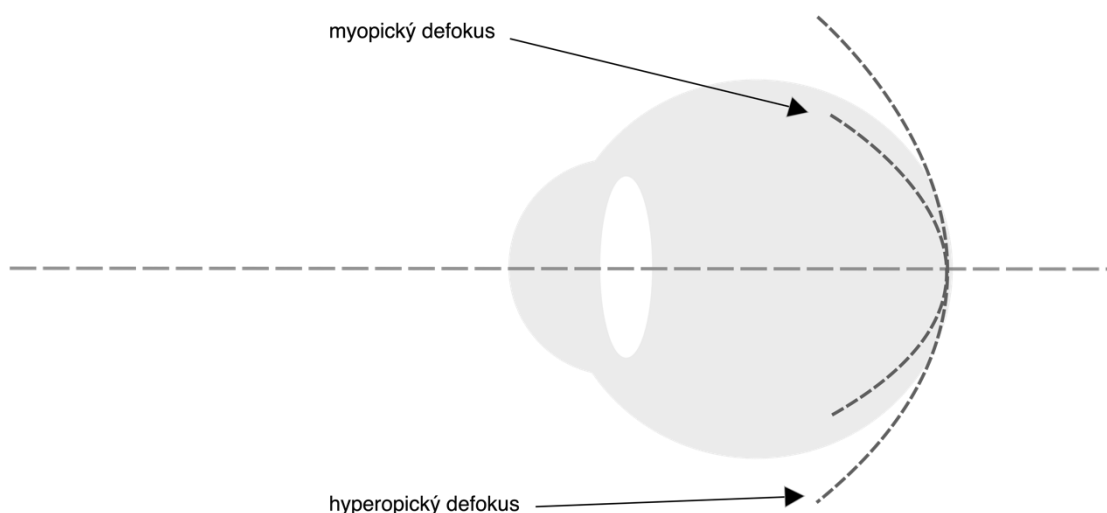
Mezi hlavní environmentální rizikové faktory rozvoje myopie řadíme práci na blízko a čas strávený venkovními aktivitami. ^[74] Některé studie k těmto faktorům zařazují i období či pořadí narození jedince, množství světla vstupující do oka po narození, věk matky či kouření rodičů. ^[49]

Práci na blízko se rozumí zrakové úlohy prováděné na blízkou pracovní vzdálenost, jako je čtení, psaní či práce s počítačem a její vliv na myopizaci byl napříč rozličným spektrem studií prokázán již mnohokrát. Například u australských dětí, které čítávaly kontinuálně déle než 30 minut, byla 1,5krát vyšší šance vývoje myopie oproti těm, které četly méně než 30 minut. Podobně tak u dětí, jejichž čtecí vzdálenost byla kratší než 30 cm, bylo 2,5krát větší myopizační riziko ve srovnání s těmi, jejichž čtecí vzdálenost byla delší. Další studie rizikových faktorů prováděná v Singapuru odhalila třikrát vyšší výskyt myopie nad -3 D u dětí, které přečetly více než dvě knihy za týden. ^[52,74]



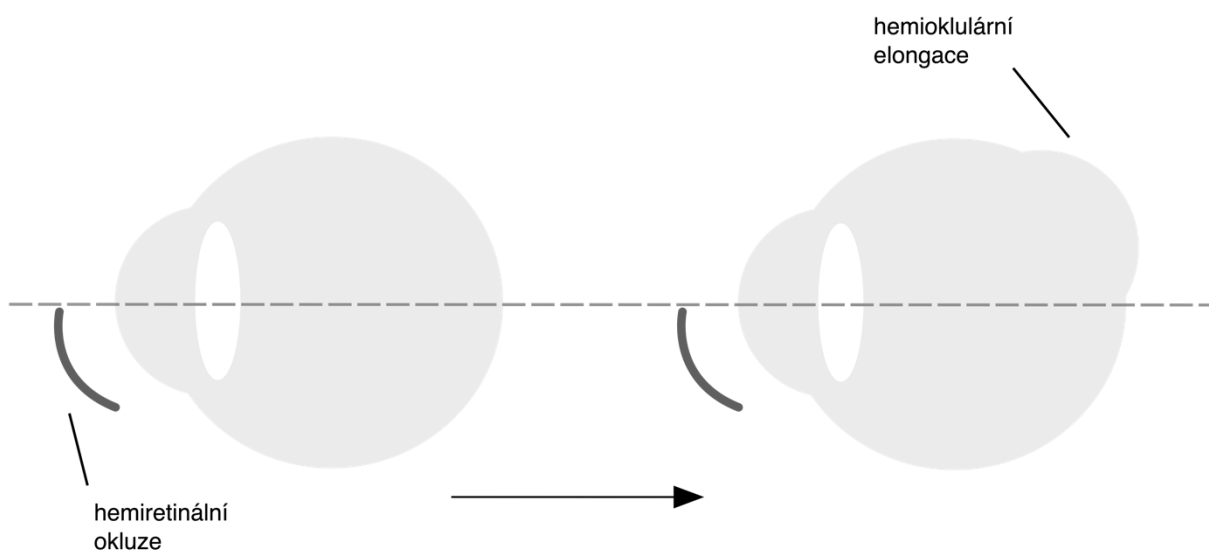
Obr. 1: Nahoře: Předřazení spojně čočky posouvá obrazovou rovinu před sítnici a způsobuje snížení axiální délky oka; Dole: Předřazení rozptylné čočky posouvá obrazovou rovinu za sítnici a způsobuje zvýšení axiální délky oka; volně dle ^[20]

Podle výzkumů na zvířecích modelech hraje rozostření retinálního obrazu roli ve zvětšování axiální délky oka a rozvoji refrakční vady. Hyperopický retinální defokus indukovaný rozptylnou čočkou má za následek axiální prodloužení délky oka a myopii, zatímco myopický defokus způsobený spojnou čočkou vyvolává hypermetropii. (viz Obr. 1 a 2) Změny refrakčního stavu jsou doprovázeny přechodnými změnami tloušťky choroidey a následovány dlouhodobějšími změnami délky oka. Hyperopický defokus způsobuje rychlé ztenčení choroidey a posun sítnice vzad, myopický defokus pak vede naopak ke ztlouštění choroidey a posunu sítnice vpřed, aby bylo dosaženo ostrého obrazu. U lidí se setkáváme se zpožděním akomodační odpovědi (accommodation lag), což způsobuje při pohledu do blízka umístění obrazu za sítnicí, čímž je dosažen anagogický defokus jako při předřazení rozptylné čočky u zvířat. Tento hyperopický defokus pak může vyvolat růst axiální délky oka ve snaze dosáhnout ostrého obrazu na sítnici. U jedinců s vyšším akomodačním zpožděním a nadměrným zatížením prací do blízka tak může hyperopický defokus indukovat růst axiální délky oka a rozvoj myopie. Změny velikosti retinálního rozostření či velikosti plošky rozostření na sítnici mohou regulovat uvolňování neuromodulátorů, které řídí růst oka. ^[20,49]



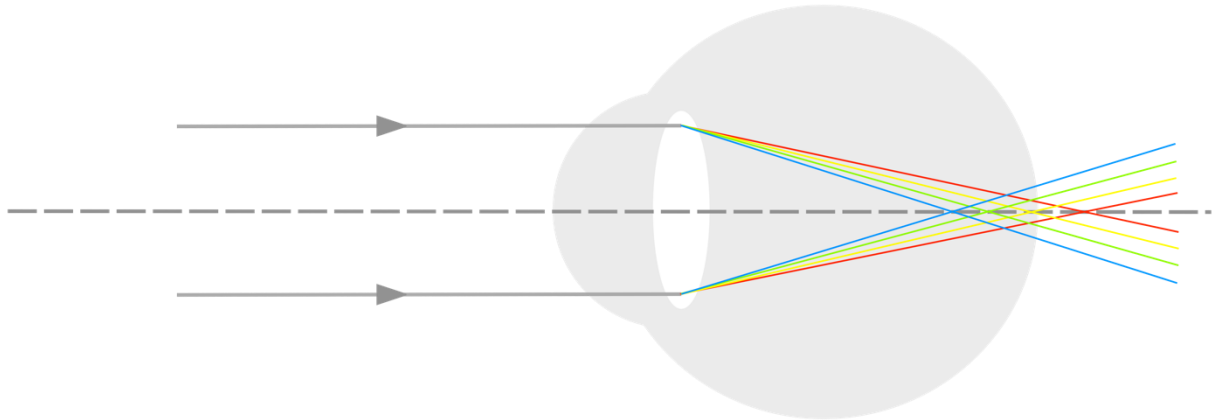
Obr. 2: Myopický a hyperopický defokus; vlastní zpracování

Průřezové a kohortové studie prokazují také asociaci mezi myopií a časem stráveným venku, a to u australských, čínských či bělošských dětí. ^[49] Dle výsledků studie prováděné v Singapuru je celkový čas strávený venku spojen se signifikantně nižší myopickou refrakcí a kratší axiální délkou oka. Stejně tak venkovní sportovní aktivity myopii významně snižují. U vnitřních sportovních aktivit však tento vliv prokázán nebyl. Podle další studie myopických faktorů provedené v Sydney je delší čas strávený venku spojen s více hypermetropickou refrakcí, zatímco čas strávený vnitřními sportovními aktivitami neměl žádný signifikantní efekt na refrakční stav oka. Kromě toho prevalence myopie u dětí čínského etnika, žijících v Sydney, byla významně nižší (3,3 %) než u dětí žijících v Singapuru (29,1 %). Tato nižší prevalence byla spojována právě s vyšším podílem času stráveným venkovními aktivitami (Sydney: 13,75 hod/týden; Singapur: 3,05 hod/týden). ^[74]



Obr. 3: Vznik deprivace myopie; volně dle ^[13]

Protektivní efekt zvýšeného množství času stráveného venku může být způsoben díky intenzitě venkovního světla, chromatičnosti denního světla či zvýšení hladiny vitamínu D v organismu. Protektivní biologický účinek vysoké hladiny světla indukuje uvolňování dopaminu, který působí jako inhibitor růstu axiální délky oka, respektive rozvoje myopie. ^[49,65] Tuto dopaminovou hypotézu podporují výzkumy na zvířatech. Vývoj deprivace myopie (viz Obr. 3) může být výrazně redukován zvýšenou intenzitou světla dopadajícího do oka a tento redukční účinek může být naopak deaktivován podáním antagonistů dopaminu. ^[52]



Obr. 4: Longitudinální chromatická aberace oka; volně dle ^[20]

Existují důkazy o tom, že i chromatičnost a spektrální složení okolního světla mohou mít vliv na inhibici rozvoje myopie. Longitudinální chromatická aberace oka způsobuje, že ne všechny vlnové délky oka se lomí na sítnici do stejného místa (viz Obr. 4), čímž je dán snížený kontrast vlnových délek dopadajících dále od sítnice. Defokus na sítnici tak snižuje kontrast dlouhých vlnových délek, což vede k achromatickému rozostření vnímaného obrazu a může tak být vodítkem pro axiální prodlužování délky oka. Výsledky zkoumání této hypotézy na zvířecích modelech naznačují, že expozice kratším vlnovým délkám modrého světla může mít protektivní vliv v rozvoji myopie. Prokázaná souvislost mezi časem stráveným venku a inhibicí rozvoje myopie tak může být spojena právě se spektrálním složením venkovního světla. ^[49]

Fyziologicky vyvolává expozice slunečnímu ultrafialovému záření B (UV-B) v exteriéru syntézu vitamínu D. V průřezové studii byla hladina vitamínu D u jedinců ve věku 13 až 25 let nepřímo závislá na velikosti myopické refrakční vady. Předpokládá se, že sekundárně zvýšené hladiny vitamínu D vlivem expozice dennímu osvětlení, mohou inhibovat myopii díky regulaci růstu skléry prostřednictvím svého anti-proliferačního efektu, případně může být vitamín D významným činitelem ve funkci ciliárního svalu, účastnícího se procesu akomodace. Zvýšené hladiny vitamínu D a kyseliny retinové, regulátoru růstu oka, mohou být také zapojeny do signalizace a regulace buněčného cyklu. ^[49,52]

Kromě toho jsou ve venkovní vizuální scéně objekty typicky vzdálenější a mají méně dioptrických variací. V porovnání s vnitřním prostředím je tak venkovní prostředí tvořeno uniformnější dioptrickou strukturou a retinální obraz má následně stejnoměrný vzorek periferního rozostření. Oproti tomu ve vnitřním prostředí jsou objekty v místě fixace mnohem blíže a celé prostředí se skládá z větších dioptrických variací. Sítnicový obraz má pak v periferii vyšší úroveň rozostření obrazu, což může vést k urychlení růstu oka. Další protektivní mechanismy zahrnují vyšší hloubku ostroty a jas obrazu díky eliminaci aberací vyšších řádů vlivem konstriktce zornice v prostředí s vyšší intenzitou světla a také snížené akomodační nároky ve venkovním prostředí. ^[49]

Ačkoliv práce na blízkou vzdálenost a pobyt venku jsou nejčastěji uváděnými činiteli, které myopii ovlivňují, existují zmínky i o dalších faktorech. Ukázalo se, že roční období, ve kterém se dítě narodí, spolu s hladinou světla, které je postnatálně vystavováno, mají na myopii jistý vliv. Podle výzkumů provedených na zvířecích subjektech vede delší fotoperioda k abnormálnímu dennímu růstovému rytmu. V případě vystavení kuřat dvanáctihodinovým cyklům světla a tmy při zachování normální vizuální zkušenosti dochází během světlené periody ke zvýšení axiální délky oka o 0,13 mm, a naopak ke zkrácení o 0,04 mm během temné fáze, zatímco u deprivovaných očí axiální délka roste za světla i tmy, což v důsledku inhibice mechanismu zkracování během temné fáze vede k myopizaci. Periodické denní změny v délce bulby byly pozorovány také u mladých dospělých, přičemž největší axiální délky a hloubky přední komory bylo dosaženo ve dne a nejmenší v noci. Tento fenomén je následován kolísáním tloušťky choroidey. Ta je naopak během dne nižší než v noci. ^[49]

Dle některých studií může kouření rodičů, zvláště kouření matky během těhotenství, zapříčinit rozvoj refrakční vady u dítěte. V průběhu postnatálního života dítěte je pak kouření rodičů spojeno s nižší prevalencí myopie a kratší axiální délkou. Nikotin obsažený v tabákovém kouří může ovlivňovat vývoj myopie působením na nikotinové acetylcholinové receptory. Léky s neselektivním antagonistickým účinkem na nikotinové receptory vykazují největší účinnost při inhibici růstu oka a posunu refrakčního stavu oka k myopii. Ačkoli studie prováděné v lidské populaci neprokázaly zcela jasný vliv pasivního kouření na myopii, studie zvířecích modelů dokládají několik antagonistů nikotinových acetylcholinových receptorů, které inhibují rozvoj deprivativní myopie. ^[49]

Prováděné epidemiologické studie dále naznačují, že prvorozené děti jsou častěji myopické než jejich mladší sourozenci. Mezi možná odůvodnění patří nízká porodní hmotnost, postnatální růst a inzulinová rezistence. Většina prvorozených dětí má nižší porodní hmotnost, než odpovídá jejich gestačnímu věku. Je tedy pravděpodobné, že je intrauterinně omezován jejich růst, což vede k akceleraci růstu během prvních dvou let života. Takové děti mají zvýšené hodnoty plasmatického inzulinu i inzulinové rezistence. Vysoká hladina inzulinu pak může vyvolat nárůst myopie působením mechanismu pozorovanému u kuřat, u kterých intravitreální podávání inzulinu

zpomaluje spojnou čočkou indukovanou hypermetropií a akceleruje rozptylnou čočkou indukovanou myopií prostřednictvím inhibice mechanismu ztlušťování choroidey, elongace přední komory a ztluštění oční čočky. Velké množství důkazů ukazuje i na trend snižující se úrovně dosaženého vzdělání v závislosti na zvyšujícím se pořadí narozených dětí v rodině. Vzhledem k souvislostem mezi úrovní dosaženého vzdělání a myopií a mezi signifikantní interakcí mezi genetickými předpoklady a vyšší úrovní vzdělání je pravděpodobný častější výskyt myopie u prvorozených jedinců a dosažené vzdělání může být jen přispívajícím faktorem. ^[49,52]

Jedním z faktorů může být i věk matky, přičemž u rodiček nad 35 let je vyšší pravděpodobnost myopického potomka. Se zvyšujícím se věkem matky obecně klesá porodní váha dítěte a ta je s rozvojem myopie asociována. ^[49]

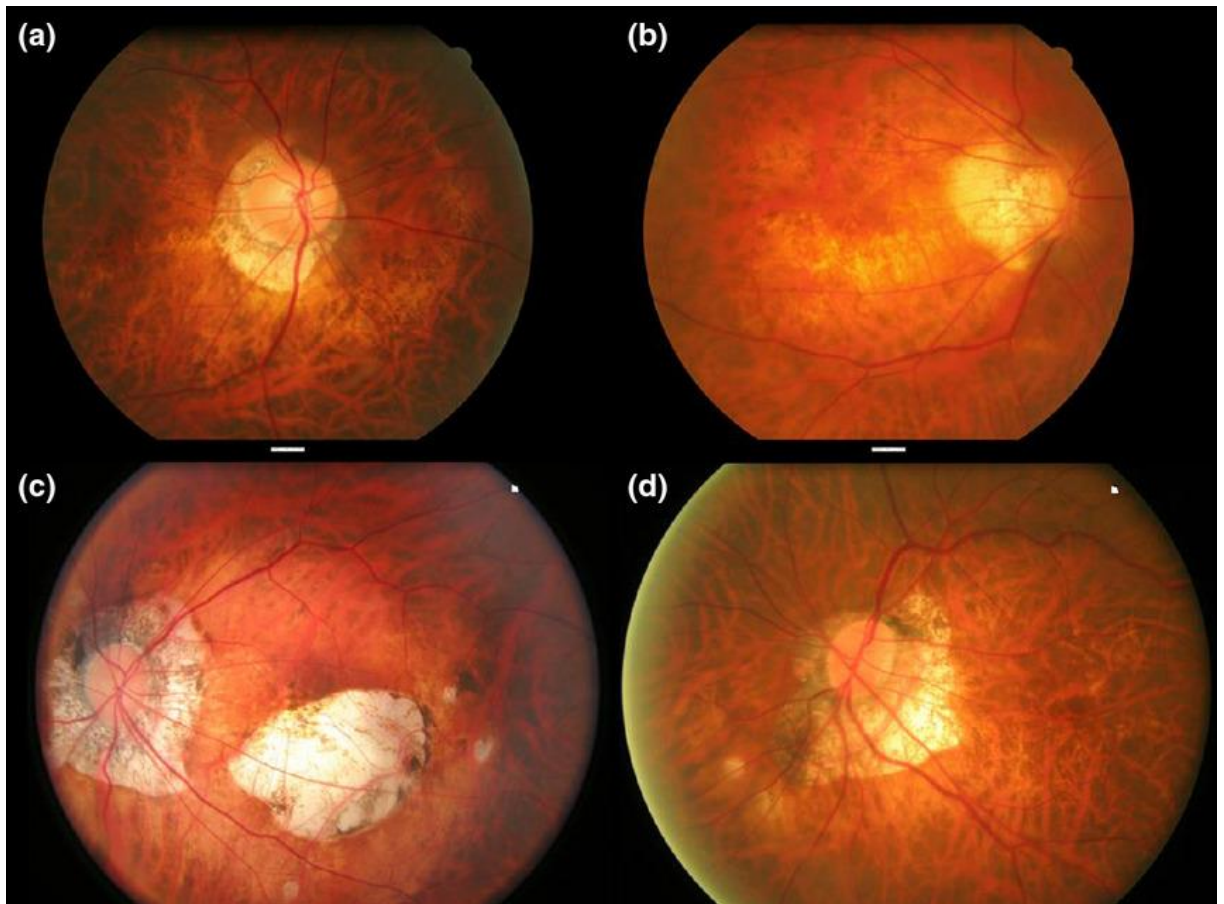
2.1.4 Patologická myopie

Patologická myopie, někdy nazývaná také jako myopická makulární degenerace, myopická makulopatie nebo degenerativní myopie, je možným důsledkem myopie, zejména v případech, kdy sférický ekvivalent převyšuje $-6,0$ D. ^[23] Prevalence patologické myopie ve středním a vyšším věku se pohybuje mezi 0,9 a 3,1 %. Oproti tomu prevalence u dětí a dospívajících je pouze 0,2 %. Relativně vysoká prevalence (8 %) patologických změn však byla nedávno hlášena u mladých dospělých s vysokou myopií. ^[64]

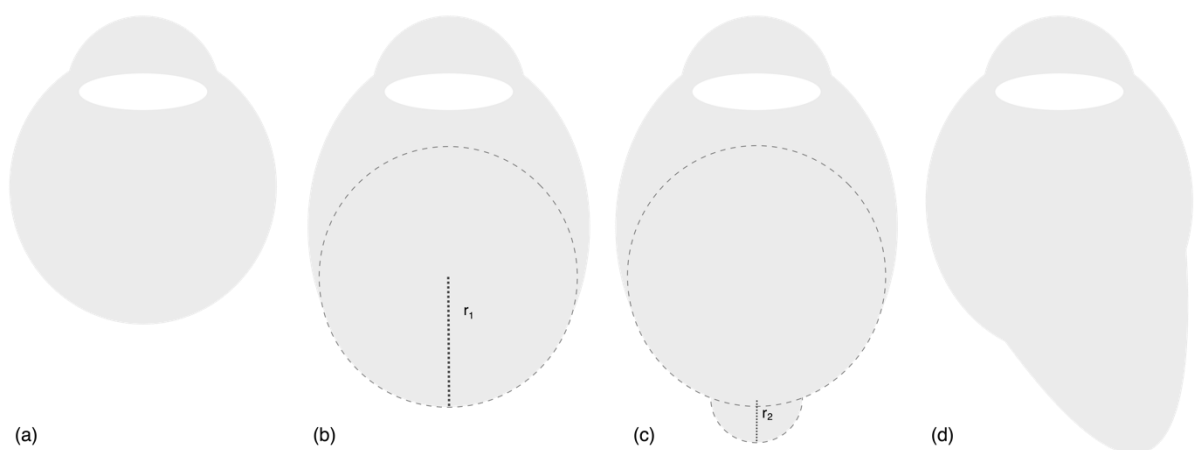
Nadměrné axiální prodlužování oka při vysoké myopii může způsobovat mechanické protahování vnějších vrstev oční koule a vést tak k různým patologickým změnám (viz. Obr. 5) jako je stafylom, chorio-retinální atrofické léze, choroidální neovaskularizace atp. Tyto změny vedou k progresivnímu zhoršování plně korigované zrakové ostrosti a značně tak ovlivňují kvalitu života jedince a do budoucna se stanou v západní společnosti pravděpodobně jednou z nejčastějších příčin v produktivním věku. ^[45,59]

Patologická myopie je definována jako přítomnost myopické makulopatie, která je minimálně stejně tak závažná jako difúzní chorioretinální atrofie. Myopická makulopatie zahrnuje patrné známky chorioretinální atrofie, trhliny, myopické choroidální neovaskularizace a makroskopickou atrofii s ní související. ^[23,45]

Hlavní příčinou komplikací patologické myopie je zadní stafylom. Jedná se o vyklenutí stěny oka, jež má poloměr zakřivení menší než okolní stěna oka (viz Obr. 6). V oblasti zadního stafylomu dochází k napínání a následně i k mechanickému poškození sensorické části sítnice, retinálního pigmentového epitelu (RPE), choroidey a optického nervu. ^[7,16,45]

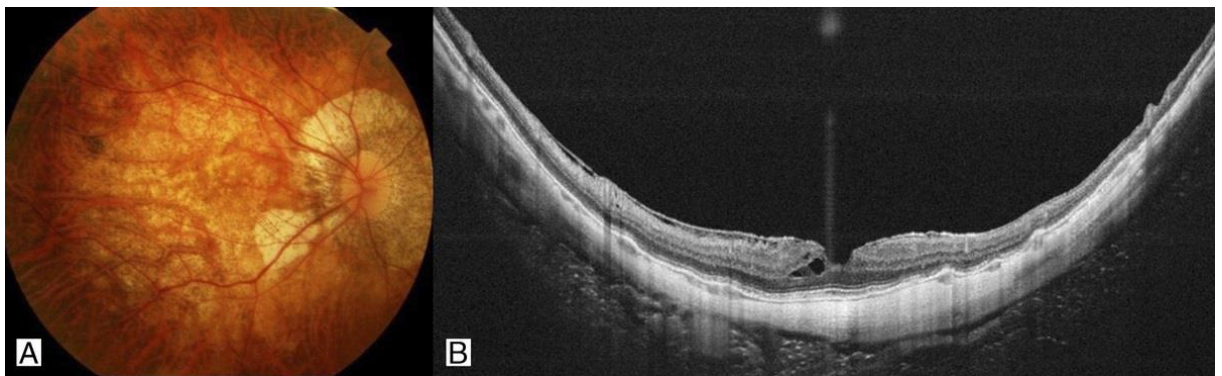


Obr. 5: Fotodokumentace patologických změn na fundu u čtyřech vysoce myopických očí: (a) peripapilární atrofie, (b) tilted (skloněný) disc a difuzní chorioretinální atrofie, (c) zadní stafylom, peripapilární atrofie, tilted disc a patrné známky chorioretinální atrofie, (d) zadní stafylom, inferotemporální peripapilární atrofie a tilted disc ^[59]



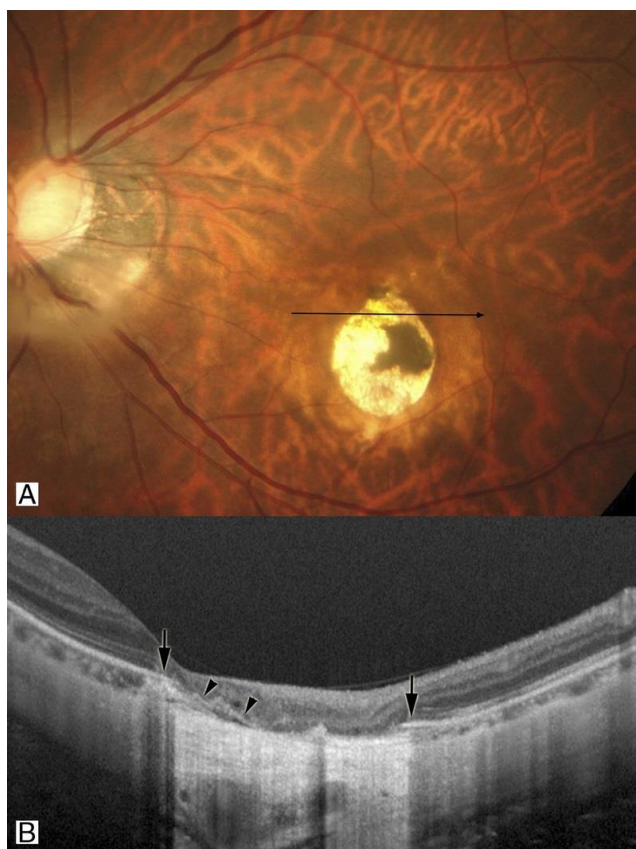
Obr. 6: a) fyziologický tvar oka, (b) předozadní prodloužení axiální délky oka, které nevyvolává žádné změny zakřivení r_1 zadního pólu, (c) druhé zakřivení se vyvíjí v zadní části oka, jež má menší poloměr zakřivení r_2 než okolní stěna r_1 – tato sekundární křivka je způsobena stafylomem, (d) tvarově zkreslené oko v nasálním směru; volně dle ^[45]

Vzhledem k tomu, že patologická myopie je definována přítomností atrofie rovné nebo větší než difúzní atrofie, je správná diagnóza difúzní atrofie klinicky významná. ^[45] Difúzní chorioretinální atrofie (viz Obr. 7) se vyznačuje žlutobílým obrazem tečkovitých či lineárních lézí zadního pólu s rozsahem od omezené oblasti okolo disku optického nervu, kde se objevuje v raných stádiích, dále postupně s věkem zasahuje část makuly až celý zadní pól oka. ^[58] Při detekci na OCT snímcích je charakteristické extrémní ztenčení choroidey v porovnání se ztenčením sítnice či skléry. Rizikovými faktory pro rozvoj a progresi jsou především věk a rostoucí axiální délka oka. ^[45]



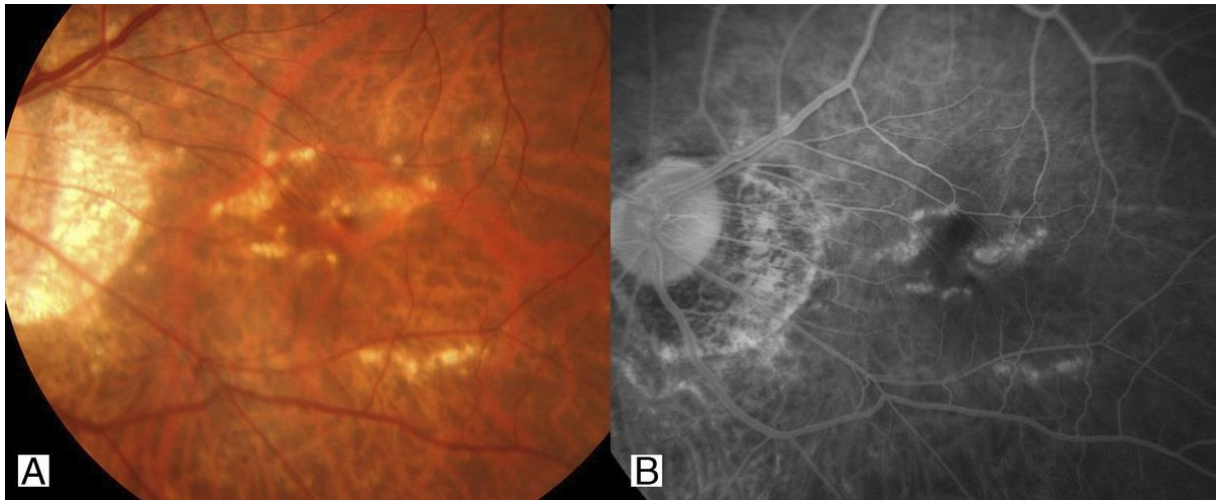
Obr. 7: Difúzní chorioretinální atrofie: A) difúzní atrofie je na fundu pozorována jako nažloutlá, špatně definovatelná atrofie, B) obraz z OCT ukazuje extrémní protenčení choroidey, přičemž většina choroidey je již (s výjimkou zachování sporadických cév) ztracena, protenčení choroidey je v porovnání se ztenčením retiny či skléry nepřiměřené ^[45]

Patch-like chorioretinální atrofie (viz Obr. 8) vytváří obraz dobře definovatelné šedobílé léze v makulární oblasti. Je charakterizována úplnou ztrátou choriokapilaris a může vést i ke ztrátě vnější části sítnice a retinálního pigmentového epitelu. OCT snímky ukázaly, že k této atrofii není náchylná pouze choriokapilaris, ale i Bruchova membrána, ve které se tvoří díry. ^[45]



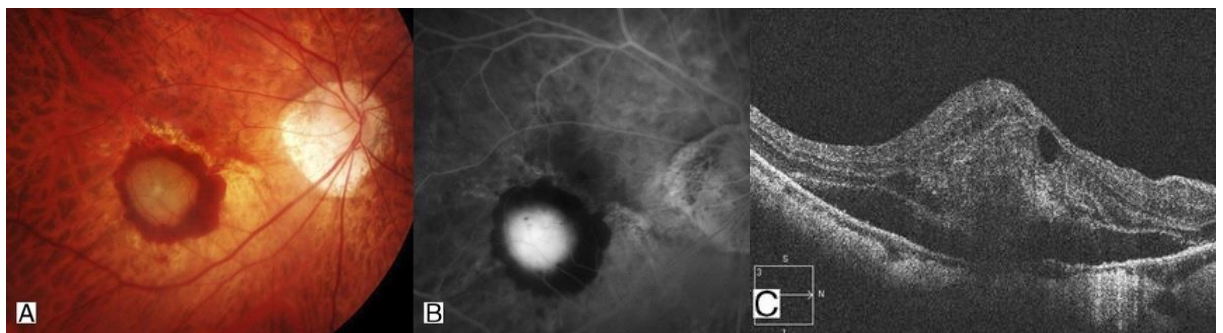
Obr. 8: Patch-like chorioretinální atrofie: A) obraz fundu vykazujícího známky této atrofie, B) OCT snímek ukazuje konce retinálního pigmentového epitelu (označeno černými šipkami), v oblasti vadného RPE dochází ke zvýšenému prostupu světla, v blízkosti defektu jsou pozorovány zbytky Bruchovy membrány (označeno hroty šipek), v oblasti defektu chybí téměř celá choroidea a sítnice je tak v přímém kontaktu se sklérou ^[45]

„Lacquer cracks“ (viz Obr. 9) jsou mechanické zlomy komplexu RPE, Bruchovy membrány a choriokapilaris, viditelné jako nažloutlé lineární léze v makule, které často křížují podkladové cévy. ^[53] U nově vzniklých trhlin je pozorováno jemné zakrvácení, které je později absorbováno. Při vyšetření fluorescenční angiografií (FAG) se trhliny jeví hyperfluorescenční, při použití indokyaninové zeleně pak v pozdní fázi vykazují hypo fluorescenci. Vzhledem k velikosti léze je její detekce na OCT obtížná. ^[45,53]



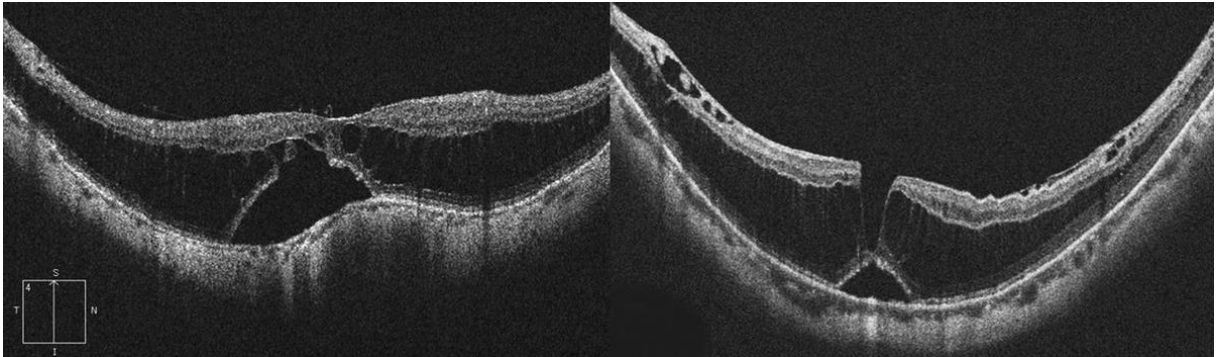
Obr. 9: Lacquer cracks: A) fundus vykazuje několik paralelních trhlin, B) tyto trhliny vykazují při vyšetření FAG hyperfluorescenci ^[45]

Častou příčinou ztráty centrálního vidění u pacientů s patologickou myopií je choroidální neovaskularizace (CNV), která vede k náhlému ale progresivnímu poklesu centrálního vízu a bohužel nejen v případě neléčení je spojována se špatnou prognózou. ^[23] Klinicky se projevuje jako plochá, malá, šedavá subretinální léze pod nebo blízko fovey s krvácením nebo bez krvácení. Obvykle je zde přítomno malé množství subretinální tekutiny či exsudativní změny. Diagnózu je možné potvrdit fluorescenční angiografií či neinvazivní a rychlou metodou OCT. Choroidální neovaskularizace se jeví při vyšetření FAG jasně hyperfluorescenční. Primární léčba zahrnuje aplikaci anti-VEGF (antivaskulární epiteliální růstový faktor) preparátů. Po regresi myopické CNV (s nebo bez anti-VEGF léčby) se dobře definovaná makulární atrofie postupně rozvíjí kolem zjizvení CNV, což je označováno jako makulární atrofie podmíněná CNV. ^[45]



Obr. 10: Myopická choroidální neovaskularizace: A) obraz fundu ukazující CNV se subretinálním krvácením, B) FAG s jasnou hyperfluorescencí v místě CNV, C) CNV se na OCT jeví jako subretinální elevace s odchlípením okolní sítnice ^[45]

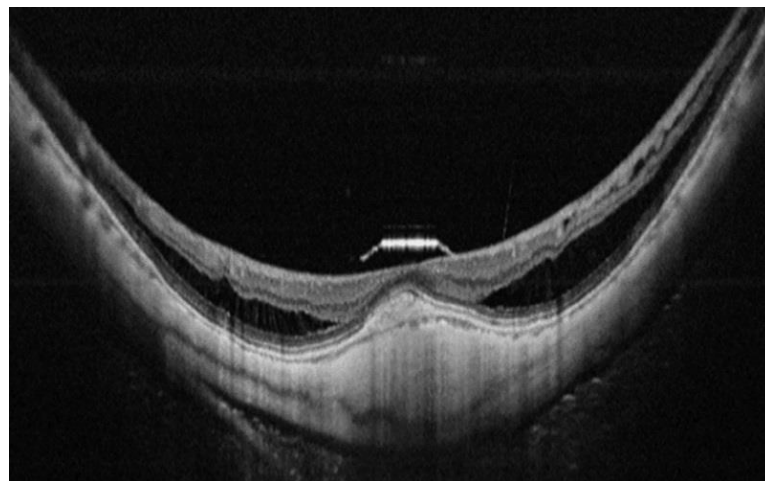
U myopických očí se zadním stafylomem se může vyskytnout také foveální či makulární odchlípení sítnice, retinoschíza nebo makulární díra. Tento stav nazýváme myopická trakční makulopatie (viz Obr. 11).^[45]



Obr. 11: Myopická trakční makulopatie zahrnující retinoschízu, foveolární odchlípení sítnice a makulární díru (OCT snímek)^[45]

Kromě výrazných mechanických deformací papilární a peripapilární oblasti fundu dochází vlivem patologické formy myopie i k jejich strukturálním změnám. Zejména pak šterbinovité prohlubně v oblasti vnějšího okraje disku optického nervu či v blízkém okolí, doprovázené diskontinuitou lamina cribrosa sclerae.^[45]

„Dome-shaped macula“ je další patologií spojenou se zadním stafylomem, charakteristickou vnitřní výdutí chorioretinální oblasti makuly. Tato výdut' je asociována s lokálním zhuštěním subfoveolární skléry.^[45]



Obr. 12: Dome-shaped macula: na OCT snímku je viditelná vyčnívající makula způsobená zesílením subfoveolární skléry^[45]

Z nesítnicových patologií se s myopií pojí především glaukom a katarakta. Glaukomové onemocnění je charakterizované ztrátou nervových vláken zřakového nervu. Nejdůležitějším

rizikovým faktorem tohoto onemocnění je zvýšený nitrooční tlak. Mezi rizikové faktory však patří i věk, pohlaví, rasa, refrakční vady, dědičnost či systémové faktory. Mnoha studiemi byla potvrzena také souvislost mezi vysokou myopií a primárním glaukomem s otevřeným úhlem, přičemž se stupněm myopie roste i riziko výskytu glaukomu. Tato souvislost je způsobena řadou mechanismů včetně zvýšené citlivosti papily zrkového nervu myopických očí ke zvýšení nitroočního tlaku vlivem prodloužení očního bulbu a protěnění lamina cribrosa. ^[22,44]

U pacientů s vysokou myopií a axiálním prodloužením oka je vyšší pravděpodobnost vzniku katarakty v dřívějším věku než u pacientů s kratšími axiálními délkami oka. Kromě zvýšení rizika vzniku katarakty je vysoká myopie spojena také s nižším věkem při její operaci. Myopie bývá spojena s nukleárním typem katarakty, mechanismus jejího vývoje u myopických očí však není zcela znám. ^[36]

2.1.5 Léčba progresy myopie

V roce 2011 byly databází Cochrane vyhodnoceny publikované důkazy o různých léčbách zaměřených na zpomalení progresy myopie u dětí. ^[47] Zkoumány byly především účinky podkorekce brýlovými skly, korekce bifokálními skly, kontaktními čočkami, ortokeratologie či cykloplegik. Dle studie vykazovaly největší pozitivní účinky anti-muskarinová farmaka. Dále bylo zjištěno, že multifokální brýle mají též na myopii mírně protektivní vliv, zatímco podkorekce brýlovými skly naopak progresi mírně zvyšovala. ^[61]

Aktivní emetropizační mechanismus regulovaný optickým defokusem je podporován výsledky mnoha studií. Jedním z důkazů je i kompenzační axiální růst oka v závislosti na defokusu indukovaném brýlovou čočkou u zvířecích modelů. Na základě těchto poznatků se předpokládá prodloužení axiální délky oka, a tím i nárůst myopie, při aplikaci běžné brýlové myopické korekce. ^[18,65]

V klinické praxi bývá častou léčebnou možností podkorekce (nedostatečná korekce) brýlovými skly. Provedená maskovaná, randomizovaná studie k hodnocení této léčby ukázala na jasně nižší progresi u plně korigované skupiny, oproti skupině podkorigované o 0,75 D, což je v rozporu s očekáváním a výsledky na zvířecích subjektech. ^[18]

Použití bifokálních či multifokálních brýlových čoček mělo relativně malé léčebné účinky. Analýzy však ukázaly signifikantní efekt léčby u dětí s větším akomodačním zpožděním, esoforií do blízka, kratšími čtecími vzdálenostmi a nižší počáteční myopií. Tyto výsledky tak podporují význam retinálního defokusu v rozvoji myopie. ^[18]

Výsledky studie porovnávající účinek RGP (rigid gas permeable) a měkkých kontaktních čoček ukazují na statisticky významný rozdíl. Přičemž s aplikací RGP čoček je spojen zpomalený postup

myopie a zakřivení rohovky, a to především v prvním roce. Oploštění však může být reverzibilní po přerušení léčby.^[18]

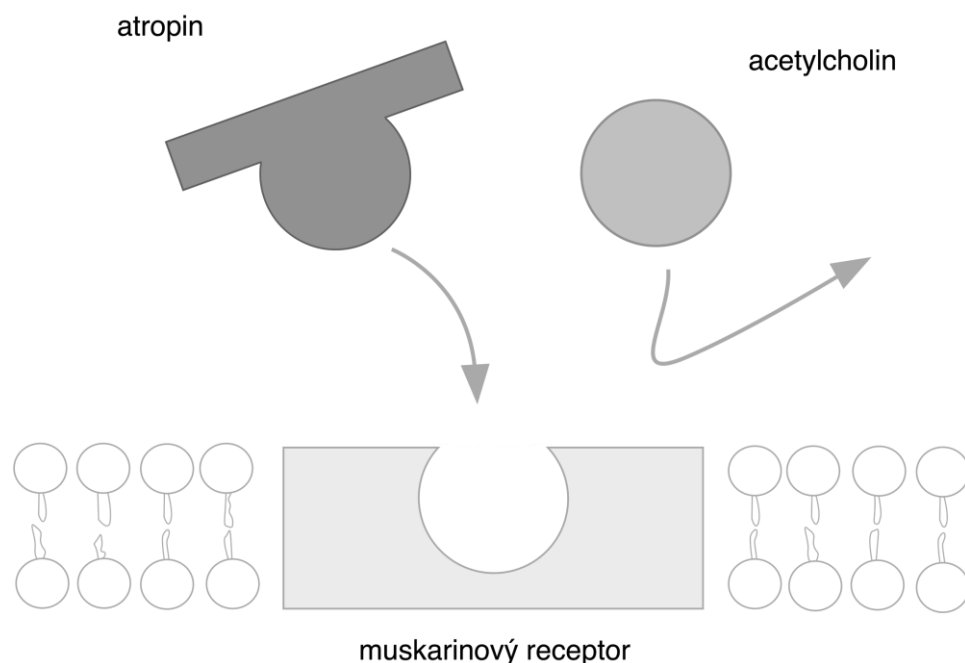
Dlouhodobý ortokeratologický výzkum ukázal také na zmírnění progresu axiální délky oka proti nositelům měkkých kontaktních čoček. Některé studie navíc naznačují, že u nositelů měkkých kontaktních čoček dochází k vyšší progresi myopie.^[18]

Bifokální kontaktní čočky snižují rychlost progresu ve sférickém ekvivalentu a snižují axiální délku, což je způsobeno omezením akomodačního zpoždění a hyperopického periferního rozostření.^[65]

Nedávno prováděné studie používající lokálně atropin prokázaly po aplikaci statisticky i klinicky významné snížení progresu myopie. Stejně tak pirenzepin, farmakum ze stejné skupiny jako atropin, vykazuje podobné výsledky.^[18]

2.2 Atropin a jeho specifika v oftalmologii

Atropin je terciární aminový alkaloid rulíku zlomocného (*Atropa belladonna*), který se řadí do skupiny parasymptolytik. Jeho mechanismus účinku (viz Obr. 13) postihuje muskarinové receptory, na kterých způsobuje neselektivní reverzibilní kompetitivní inhibici acetylcholinu. Efektivita závisí na cílové tkáni.^[56] Tyto receptory se nacházejí v centrální nervové soustavě, ale i v mnoha částech oka.^[9,65]



Obr. 13: Mechanismus účinku atropinu na muskarinových receptorech; volně dle ^[19]

Na oku atropin působí jako cykloplegikum a způsobuje tak obrnu akomodace a pupilárního sfinkteru či snižuje sekreci slz. V důsledku nahromadění duhovkové masy v komodovém úhlu

zvyšuje nitrooční tlak a aplikace u predisponovaných očí tak může způsobit glaukomový záchvat. ^[9,65]

Po lokální aplikaci 1% koncentrace dochází k prvním známkám mydriázy během deseti až patnácti minut a maximální účinek můžeme očekávat po třiceti až čtyřiceti minutách. Účinek odeznívá během následujících tří až sedmi dnů. Pokud je však u dětí vyžadována kompletní cykloplegie, aplikuje se dvakrát denně po dobu tří dní. Úplné odeznění účinků pak trvá asi jeden až dva týdny. Široce dilatovaná zornice způsobuje fotofobii a v některých případech i mikropsii. ^[9]

Atropinové oční kapky jsou obecně považovány za bezpečné, ačkoliv se mohou vyskytnout vedlejší účinky jako alergické reakce, fixní dilatace zornic spojená s fotofobií, paralýza akomodace, papilární konjunktivitida, méně často nevolnost či zvracení. ^[65]

V klinické praxi se používají především u dětí pro cykloplegické refrakční vyšetření či jako forma penalizace při léčbě amblyopie. Dále pak při akutních konjunktivitidách k redukcí sekrece slz a zvýšení koncentrace lysozymu. Ze stejného důvodu je možné jeho použití i u keratitid, iritid či cyklotid, kde navíc vzniklá mydriáza zabraňuje synechiím, ničí dříve vzniklé a obrna akomodace a pupilárního sfinkteru zabraňuje bolestivosti způsobené jejich aktivitou. ^[9]

2.2.1 Léčba myopie atropinem

Jakmile se u dítěte objeví myopie, její nárůst se odhaduje na -1,0 D ročně u Asiátů a na -0,5 D ročně u europoidní rasy. O několik let později nemalá část těchto dětí dosáhne definice vysoké myopie, proto je intervence zaměřená na prevenci progresu myopie tak důležitá. ^[66] Nejčastěji studovaným anti-muskarinovým farmakem pro zpomalení progresu myopie je atropin. ^[47,65,66] Atropin je v současné době považován za nejefektivnější způsob zpomalení progresu myopie. ^[66] Při léčbě myopie je nejčastěji používána, na rozdíl od běžné klinické 1% koncentrace, nízká koncentrace atropinu okolo 0,01 %. Omezují se tak nežádoucí účinky, pozorované po aplikaci vyšších dávek. ^[65,66]

Léčba progresu myopie atropinem je v Evropě méně rozšířená než např. v Asii. Je to způsobeno kombinací několika faktorů, a to především nedostatečným počtem údajů z evropských studií, nedostupnosti licencované přípravy atropinu v ultra nízkých koncentracích, dále také kulturními rozdíly a postoji k vedlejším účinkům léčby. Ačkoliv existuje velká řada důkazů o účinnosti této léčby, je třeba více výzkumů na evropské populaci, aby mohla být léčba rozšířena do klinické praxe. Kromě toho atropin o 0,01 % koncentraci není na evropském trhu jako licencovaný přípravek dostupný a jeho aplikace není považována za standardní klinickou léčbu (*lege artis*). ^[66]



Obr. 14: Hromadně vyráběné léčivé přípravky 0,01 % atropinu (v současné době nedostupné na českém trhu) ^[48,77]

2.2.1.1 Mechanismus účinku

Ačkoliv je o jeho používání stále větší zájem, mechanismus účinku není zcela znám. ^[47,66] Zpočátku byl používán za předpokladu, že akomodace je hlavním příčinným faktorem progresu myopie a cykloplegie tak může proces zastavit. Vzhledem k tomu, že atropin zabraňuje progresi myopie i u zvířecích modelů, jejichž ciliární sval je příčně pruhované struktury a že nefarmakologické mechanismy omezení akomodace nemají srovnatelný účinek, bylo od hypotézy pokládající akomodaci za primární faktor progresu upuštěno. ^[3,47] Současné teorie zahrnují lokální retinální efekt či potenciální biochemické změny vyvolané navázáním na muskarinové receptory, které jsou přítomny ve skléře některých zvířat. ^[47,66] Další novější teorie vysvětlují účinek vlivem ultrafialového záření, jehož množství dopadající do oka se zvyšuje spolu s dilatací pupily a ultrafialové záření pak může mít vliv na axiální délku oka. Existuje také předpoklad, že myopie je asociována s chronickým zánětem oka, který je atropinem omezován. ^[47]

2.2.1.2 Efekt atropinu na progresi myopie

Efektem atropinu na progresi myopie se zabývalo mnoho studií. Již v roce 1989 Yen a kol. publikovali randomizovanou studii, která se touto problematikou zabývala. Porovnávala účinky 1 % atropinu aplikovaného každý druhý den s dvěma kontrolními skupinami, které aplikovaly na noc 1 % cyklopentolát či placebo. Do studie bylo zahrnuto 247 tchajwanských dětí. Průměrná progresu myopie činila u jednotlivých skupin během jednoho roku $-0,22 \pm 0,54$ D po aplikaci atropinu, $-0,58 \pm 0,49$ D po aplikaci cyklopentolátu a $-0,91 \pm 0,58$ D po aplikaci placeba. Ačkoliv bylo studií prokázáno, že aplikace 1 % atropinu progresu snižuje, u dětí, které ho aplikovaly, však

docházelo k několika nesnesitelným vedlejším účinkům. Jednoletou aplikaci tak dokončilo pouze 96 z 247 účastníků. Ve skupině aplikující 1 % atropin hlásili všichni účastníci fotofobii, důvody jejich odstoupení od studie zde však nejsou uvedeny. ^[47,66]

Vzhledem k tomu, že 1 % atropin nebyl subjekty dobře tolerován, byla o několik let později provedena další studie, která porovnávala tři následující skupiny s kontrolní skupinou, které byl aplikován tropicamid a plná brýlová korekce. První skupině byl aplikován 0,5 % atropin a bifokální korekce, druhé skupině byl aplikován 0,25 % atropin a o 0,75 D podkorigovaná brýlová korekce a třetí skupině byl aplikován 0,1 % atropin a plná brýlová korekce. Studie sledovala po dobu dvou let 186 dětí a výsledky ukázaly, že i nižší koncentrace atropinu mohou rozvoj myopie zpomalovat. U první skupiny byla progrese $-0,04 \pm 0,63$ D za rok, u druhé $-0,45 \pm 0,55$ D za rok, u třetí $0,47 \pm 0,91$ D za rok a u kontrolní skupiny $-1,06 \pm 0,61$ D ročně. Ačkoliv tato studie přispěla k porozumění účinnosti atropinu o nižších koncentracích, byla však poznamenána zkreslením vzhledem k rozdílné korekci mezi skupinami. ^[47]

V roce 2006 proběhla v Singapuru studie ATOM 1 (Atropine for the Treatment of Myopia). Randomizovaná studie byla prováděna na 400 dětech ve školním věku s myopií od $-1,0$ D do $-6,0$ D a nízkým astigmatismem pod $1,5$ D ^[66], které byly rozděleny do dvou skupin, které aplikovaly do jednoho oka 1 % atropin či placebo. Dvouleté sledování vedlo k progresi $0,28 \pm 0,92$ D u atropinové skupiny ve srovnání s $-1,2 \pm 0,69$ D u skupiny užívající placebo. ^[27,47] Kvůli známým vedlejším účinkům 1 % atropinu, jako je fotofobie, oslnění či rozmazané vidění do blízka, byla v roce 2012 zahájena druhá studie ATOM 2, jejímž cílem bylo zjistit, zda i nižší koncentrace atropinu mohou mít podobný účinek na zpomalení progrese myopie jako atropin 1 %. ^[66] Tato studie probíhala též po dobu dvou let a účastnilo se jí 400 dětí, rozdělených v poměru 2:2:1 do tří skupin dle koncentrace užívaného atropinu (0,5 %, 0,1 % a 0,01 %). Průměrná progrese po dvou letech byla $-0,30 \pm 0,60$ D u 0,5 % atropinu, $-0,38 \pm 0,60$ D u 0,1 % atropinu a $-0,49 \pm 0,63$ D u 0,01 % atropinu. Po roční vyplavovací fázi bez atropinu byl dětem, u kterých v této periodě došlo k progresi myopie o více než $-0,5$ D, aplikován znovu atropin o 0,01 % koncentraci. V této studii pokračovalo po dobu dalších dvou let 192 dětí, a to 24 % dětí z původní skupiny na 0,01 % atropinu, 59 % dětí ze skupiny na 0,1 % atropinu a 68 % dětí ze skupiny užívající 0,5 % atropin. Proto přestože původně byla koncentrace 0,01 % považována za kontrolní skupinu, autoři odhalili u této koncentrace nejnižší rebound fenomén a nejlepší reakci na opětovné započítí léčby po vyplavovací fázi. ^[24,47,66]

Koncentrace atropinu	Progresa myopie	Progresa myopie po roční vyplavovací fázi
Placebo/bez léčby	$1,4 \pm 0,09$ D / 18 měsíců	$0,38 \pm 0,39$ D / rok

	1,2 ± 0,69 D / 2 roky	
1 %	0,28 ± 0,92 D / 2 roky	1,14 ± 0,8 D / rok
0,5 %	0,42 ± 0,07 D / 18 měsíců 0,3 ± 0,6 D / 2 roky	0,87 ± 0,52 D / rok
0,1 %	0,38 ± 0,6 D / 2 roky	0,68 ± 0,45 D / rok
0,01 %	0,49 ± 0,63 D / 2 roky	0,28 ± 0,33 D / rok

Tab. 2: Účinek různých koncentrací atropinu na progresi myopie dle klinických studií ^[47]

Dalších pět randomizovaných studií hodnotilo progresi myopie po jednom až dvou letech léčby a výsledkem všech byla statisticky významně nižší progresse u dětí užívajících atropin. Většina studií navíc při hodnocení jeho různých koncentrací zjistila relativně dobrou účinnost i při nižších koncentracích. Následující tabulka shrnuje účinky různých koncentrací v klinických studiích i rebound fenomén po přerušení léčby. Bylo zjištěno, že přestože u vyšších koncentrací atropinu (0,5 % či 1,0 %) je účinek vyšší, tak i nejnižší dávka vysoce ředěného atropinu (0,01 %) má významnou účinnost, navíc reakce na další léčbu 0,01 % atropinem po vyplavovací fázi je lepší. ^[47]

2.2.1.3 Progrese myopie během vyplavovací periody

V roce 2009 zveřejnili Tong a kol. dlouhodobé výsledky dětí, které byly původně zařazeny do studie ATOM 1, po jednorozční vyplavovací periodě. Během této periody došlo k myopické progresi 1,14 ± 0,8 D za rok u skupiny s 1 % atropinem a -0,38 ± 0,39 D za rok u kontrolní skupiny. Naopak v průběhu celé tříleté studie (2 roky atropinizace a 1 rok vyplavovací fáze) byla progresse -0,46 ± 0,26 D za rok u skupiny užívající 1% atropin a -0,52 ± 0,30 D za rok u kontrolní skupiny. Tyto výsledky jsou významné statisticky, ne však pro klinickou praxi. ^[27,47]

Chia a kol. uvedli výsledky jeden rok po ukončení studie ATOM 2. Během jednorozční vyplavovací fáze byla progresse myopie -0,87 ± 0,52 D ve skupině užívající 0,5 % koncentraci atropinu, -0,68 ± 0,45 D ve skupině užívající 0,1 % atropin a -0,28 ± 0,33 D ve skupině užívající 0,01 % koncentraci. Během celého tříletého období atropinové studie a vyplavovací periody byl pak sférický ekvivalent více myopický o -1,15 ± 0,81 D ve skupině s 0,5 % koncentrací, o -1,04 ± 0,83 D ve skupině s 0,1 % koncentrací a o -0,72 ± 0,72 D ve skupině s nejnižší 0,01 % koncentrací atropinu. ^[24,47]

U obou studií se zdálo, že existuje rebound fenomén závislý na koncentraci, vedoucí k progresi myopie ve vyplavovací fázi po přerušení léčby. Navzdory tomuto zjištění však došlo u všech léčených účastníků studií ve srovnání s kontrolními skupinou k významně nižší progresi během celé doby, zahrnující fázi léčby atropinem i vyplavovací, přičemž nejnižší progresi myopie vykazovaly děti léčené nejnižší uvedenou koncentrací atropinu (0,01 %). ^[47]

2.2.1.4 Efekt atropinu na biometrii oka

Předpokládá se, že nadměrný růst axiální délky oka přispívá k degenerativním změnám a patologické myopii. Biometrické hodnoty se proto považují za důležitý faktor při sledování rozvoje myopie. ^[66]

V roce 2001 hodnotili Shih a kol. u svých účastníků dvojité zaslepené studie (kteří byli léčeni 0,5 % atropinem, multifokální brýlovou korekcí či jednoohniskovou brýlovou korekcí) axiální délku oka, hloubku přední komory a tloušťku čočky. Výsledky ukázaly na významnou změnu tloušťky čočky. Atropinová skupina vykazovala po osmnácti měsících nižší nárůst tloušťky čočky oproti dalším dvěma skupinám. Také nárůst axiální délky byl v atropinové skupině výrazně nižší. Průměrné zvýšení axiální délky oka u atropinové skupiny činilo $0,22 \pm 0,03$ mm oproti $0,49 \pm 0,03$ mm u skupiny s multifokální korekcí a $0,59 \pm 0,04$ mm u skupiny s jednoohniskovou brýlovou korekcí. ^[47,66]

Po skončení dvouleté studie ATOM 1 došlo u účastníků léčených 1 % atropinem ke změně axiální délky o $-0,02 \pm 0,35$ mm ve srovnání se skupinou užívající placebo, u které došlo k průměrnému prodloužení o $0,38 \pm 0,38$ mm. Po následující jednoleté vyplavovací periodě byla axiální délka obou skupin stále odlišná. Průměrné prodloužení axiální délky očí atropinizované skupiny bylo $0,29 \pm 0,37$ mm, kdežto v kontrolní skupině došlo k prodloužení o $0,52 \pm 0,45$ mm. ^[27,47,66]

Jiná studie, kterou prováděl Kumaran a kol. hodnotila výsledky ATOM 1. Studie byla zaměřená na změny zakřivení rohovky, hloubky přední komory, tloušťky čočky, hloubky sklivcové komory a axiální délky. Autoři uváděli, že jejich údaje naznačují, že atropin zpomaluje progresi myopie díky zpomalení růstu sklivcové komory a elongace. ^[47]

Ve studii ATOM 2 bylo zjištěno průměrné prodloužení axiální délky o $0,27 \pm 0,25$ mm u skupiny s 0,5 % atropinem, $0,28 \pm 0,28$ mm u skupiny s 0,1 % atropinem a $0,41 \pm 0,32$ mm u skupiny s atropinem o 0,01 % koncentraci. Po následné jednoleté vyplavovací fázi byl však nárůst větší ve skupinách, které aplikovaly 0,5 % a 0,1 % atropin ($0,35 \pm 0,20$ mm a $0,33 \pm 0,18$ mm) oproti skupině užívající 0,01 % koncentraci atropinu ($0,19 \pm 0,13$ mm). Celková změna délky od výchozího stavu po měření po 36 měsících se však mezi skupinami nijak výrazně nelišila. ^[24,47,66]

2.2.1.5 Efekt atropinu na akomodaci a velikost zornice

Po prvních šesti měsících jednoleté vyplavovací periody nebyly zaznamenány žádné významné rozdíly v amplitudě akomodace či vízu na blízkou vzdálenost mezi skupinami léčenými atropinem a placebem ve studii ATOM 1. Ve studii ATOM 2 byl zaznamenán významně menší vliv na akomodační amplitudu a zvětšení zornice za fotopických i skotopických podmínek u 0,01 % koncentrace oproti vyšším dávkám (0,1 % a 0,5 %). Akomodační amplituda po aplikaci 0,01 %

atropinu činila průměrně 11,3 D, po aplikaci 0,1 % atropinu 3,8 D a po 0,5 % atropinu pouze 2,2 D. Velikost zornic se zvětšila u 0,01 % atropinu pouze o 1 mm, na rozdíl od koncentrací 0,1 % a 0,5 %, kde došlo ke zvětšení o 3 mm. Po 36 měsících studie ATOM 2, které zahrnovaly fázi léčebnou i vyplavovací, byla akomodace snížena u skupiny užívající 0,5 % atropin ($13,24 \pm 2,72$ D) oproti těm, kteří užívali 0,1 % koncentraci ($14,45 \pm 2,72$ D) a 0,01 % koncentraci ($14,01 \pm 2,9$ D) atropinu. U všech třech skupin došlo však ke snížení akomodace oproti vstupním měřením v průměru o -2,56 D. Snížená akomodační amplituda ve všech třech skupinách po jednoleté vyplavovací periodě ukazuje na trvalé snížení akomodační schopnosti, která může být tím větší, čím vyšší je koncentrace užívaného atropinu, avšak k určení skutečných dlouhodobých účinků na akomodaci je třeba delší sledovací perioda. ^[25,27,47]

2.2.1.6 Efekt atropinu na astigmatismus, intraokulární tlak a elektroretinografii

Shih a kol. hodnotili v roce 2001 změnu astigmatismu během osmnácti měsíčního období studie srovnávající 0,5 % atropin, multifokální brýlovou korekci a jednoohniskovou brýlovou korekci. Mezi skupinami však nebyl zaznamenán žádný signifikantní rozdíl. Stejně tak ve studii ATOM 1 nebyl nalezen žádný rozdíl mezi skupinou užívající atropin a mezi kontrolní skupinou. ^[27,47]

Stejní autoři hodnotili také změnu intraokulárního tlaku během osmnácti měsíců studie, nebyly však zaznamenány statisticky významné změny, a to ani ve studii ATOM 1, přičemž po dvou letech aplikace 1 % atropinu nebyly u žádného subjektu hodnoty nitroočního tlaku vyšší než 21 mmHg. ^[47]

Studie ATOM 1 sledovala také změny v multifokální elektroretinografii u dětí léčených 1 % atropinem a u kontrolní skupiny. Mezi parametry elektroretinografie (ERG) nebyly zjištěny rozdíly. Ty však nemusely být zcela odhaleny, vzhledem k tomu že autoři neuvádí velikost měřeného vzorku. ^[41,47]

Studie ATOM 2 porovnávala 35 subjektů, které souhlasily s provedením elektroretinografie na počátku studie, po 24 měsících a po 32 měsících. Nasbíraná data z testování odhalila statisticky významné snížení u 30 Hz flicker ERG a snížení fotopických vln A a B v průběhu času. Analýza ukázala, že tyto změny nebyly závislé na dávce atropinu a statisticky korelovaly se zvyšováním axiální délky oka. ^[26,47]

2.2.1.7 Nežádoucí účinky

Nejčastěji hlášené lokální nežádoucí účinky zahrnují citlivost na světlo (fotofobii), alergickou reakci a rozmazané vidění na blízkou vzdálenost. Nejčastěji se vyskytuje fotofobie a její incidence pozitivně koreluje s koncentrací atropinu. ^[66] Přestože se jedná o krátkodobé účinky, je zde jistá

obava z dlouhodobého užívání atropinu a dlouhodobé zvýšené expozice čočky a sítnice ultrafialovému záření. ^[47]

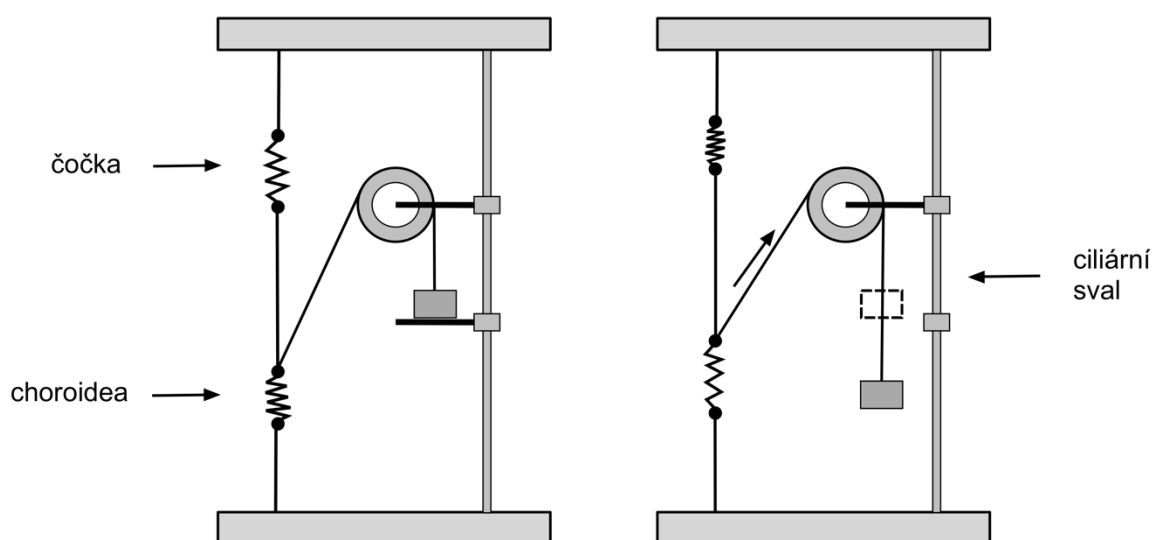
Systémové nežádoucí účinky při oční aplikaci atropinu jsou méně časté, může se však objevit sucho v ústech, závratě, bolesti hlavy, zvýšení krevního tlaku, zácpa, potíže s močením či poruchy centrální nervové soustavy. ^[66]

2.3 Akomodace

Výraz akomodace je poměrně mladý pojem. Až do roku 1842, kdy Burow tento pojem zavedl, bylo používáno označení adaptace. ^[37] Akomodaci lze definovat jako dynamický proces změny dioptrické mohutnosti oka v závislosti na míře rozostření sítnicového obrazu. Neakomodované emetropické oko zobrazí na sítnici předměty nacházející se v optickém nekonečnu, prakticky ve vzdálenosti větší než 6 metrů. Pokud se pozorovaný předmět nachází ve vzdálenosti menší, musí oko pro zobrazení ostrého obrazu akomodovat. ^[40]

2.3.1 Teorie akomodace

Mechanismus akomodace byl během minulých dvou století jedním z nejstudovanějších aspektů fyziologie oka. Přestože teorie zaostřování založená na funkci čočky byla poprvé navržena Descartem, byl to Thomas Young, který roku 1793 demonstroval změny čočky, které probíhají v závislosti na změně vzdálenosti pozorovaného předmětu od oka, a Herman von Helmholtz, který v roce 1856 rozvinul první obecně přijímanou teorii akomodačního procesu. ^[57]



Obr. 15: Gullstrandův mechanický model akomodace, vlevo: relaxovaný stav, vpravo: akomodovaný stav; volně dle ^[34]

2.3.1.1 Helmholtzova teorie

Helmholtzova kapsulární teorie, nazývaná také jako relaxační, je zřejmě nejrozšířenější obecně přijímanou teorií akomodace, přestože není experimentálně plně potvrzena. Její základy položil Thomas Young a Helmholtz ji dále zpracoval a publikoval. ^[34]

Podle této teorie je při pohledu do dálky cirkulárně umístěný Müllerův sval relaxovaný a umožňuje tak zonulárním vláknům a závěsnému aparátu působit radiálním tahem na kapsulu čočky a oplošťovat ji. Při pozorování blízkých objektů dochází ke kontrakci ciliárního tělíska a jeho posunu směrem k ekvátoru čočky, což způsobí i posun choroidey vpřed, relaxaci zonulárních vláken a vede k přeměně čočky do její opticky mohutnější podoby. ^[34,37,57,75]

Na základě Helmholtzových hypotéz sestrojil Gullstrand mechanický model, vysvětlující mechanismus akomodace (viz obr. 15). Na modelu nacházíme dvě pružiny. Horní pružina znázorňuje elastickou sílu čočky a její kontrakce demonstrují změny tvaru. Dolní pružina reprezentuje elasticitu choroidey a spojnice mezi pružinami zastupuje funkci zonulárních vláken. Vlákno vedené přes kladku nesoucí závaží reprezentuje tah cirkulárních vláken ciliárního svalu. U relaxovaného modelu je závaží podloženo a nepůsobí tak žádný tlak. Na akomodujícím modelu závaží ilustruje kontrakci ciliárního svalu, dolní pružina je natažena a zonulární vlákna uvolněná, což umožní kontrakci horní pružiny, znázorňující čočku. ^[34]

2.3.1.2 Müllerova teorie

V roce 1854 popsal Heinrich Müller cirkulární sval ciliárního tělíska a předpokládal, že kontrakce ciliárního svalu táhne sklivec směrem dopředu. Dopředu se tak posune i čočka, což vede k nárůstu její optické mohutnosti. ^[57]

2.3.1.3 Tscherningova teorie

Marius Tscherning, známý právě pro jeho teorii, vysvětlující mechanismus akomodace, v roce 1894 přichází s návrhem, že akomodace nastává při zvýšení tenze zonulárních vláken upínajících se u ekvátoru čočky spolu se smrštěním ciliárního svalu. Vypouklost čočky při akomodaci je proto způsobena kompresí, spíše než pasivní relaxací. Dále uvádí, že zatímco centrální část předního povrchu čočky je vyboulená, část periferní je naopak oploštěná. ^[57]

2.3.1.4 Johnsonova teorie

Doktor Lindsay Johnson v roce 1924 zpochybnil racionalitu von Helmholtzovy teorie, protože nezhlednil působení kruhového Müllerova svalu. Helmholtz totiž předpokládal, že čočka zůstává při uvolněné akomodaci stlačena, protože ciliární těleso je v neustálé tenzi. Johnson poukázal právě

na to, že svalové napětí v relaxovaném stavu oka není v pořádku a teorie proto není zcela racionální. ^[57]

Johnson dále popsal kompresi tekutiny v okolí čočky vlivem vypuknutí čočky a jejího posunu v průběhu akomodativního procesu. Komorová tekutina je tak tlačena do Fontanova prostoru v iridokorneálním úhlu, určeného pro komunikaci mezi přední komorou a Schlemmovým kanálem. Při uvolnění akomodace proudí tato tekutina zpět. Dospěl tak k názoru, že zvyšování zakřivení čočky při akomodaci je způsobeno hydraulickým tlakem, a nikoliv uvolňováním napětí zonulárních vláken. ^[57]

2.3.1.5 Colemanova teorie

Jackson Coleman v letech 1970 a 1986 ukázal, že kontrakce ciliárního svalu vyvolá vzestup tlaku ve sklivci, což má hydraulický vliv na deformaci čočky, která se tak posune vpřed směrem k rohovce. Dále popsal rozhraní sklivce a komplexu čočky a ciliárního tělíska jako trojúhelník. ^[57]

Podle Colemanovy teorie čočka, zonuly a přední část sklivce obsahují membránu mezi přední a sklivcovou částí oka. Kontrakcí ciliárního svalu vzniká tlakový gradient mezi těmito dvěma částmi a je tak podpořena změna centrálního poloměru zakřivení čočky s mírným oploštěním periferie čočky. ^[57]

2.3.1.6 Thorntonova teorie

Spencer P. Thornton publikoval v letech 1985 a 1986 A-scan v reálném čase, který ukazoval pohyb sklivce a čočky vpřed při akomodaci. Jednalo se o první fotografickou dokumentaci, dokazující akomodační změny pohybem čočky, spíše než nárůstem sféricity. ^[57]

2.3.1.7 Schacharova teorie

Ronald A. Schachar přišel roku 1992 s teorií podobnou Tscherningově (viz obr. 2). Tato teorie předpokládá, že mechanismus zaostřování je spjat se zvýšenou tenzí ekvatoriálních zonul. Při smrštění ciliárního svalu se zvýší napětí ekvatoriálních zonul, to způsobí zvětšení zakřivení centrální části čočky, a tak i zvětšení jejího předozadního průměru, naopak v periferních částech dojde k oploštění povrchů. Zatímco napětí ekvatoriálních zonul se během akomodace zvyšuje, přední a zadní zonuly jsou uvolňovány. ^[57,75]

2.3.1.8 Ranova, Millerova a Nawova teorie

A. Rana, D. Miller a jejich kolegové v roce 2003 ukázali, že zaostřování do dálky a blízka lze dosáhnout pohyblivými intraokulárními čočkami (IOL). Čím větší je síla čočky, tím menší pohyb je třeba k dosažení +2,5 dioptrií pseudoakomodace. ^[57]

Nawa a jeho kolegové téhož roku publikovali článek zabývající se akomodací způsobenou pohybem IOL vpřed, který ukazuje, že při posunutí IOL o 1 mm vpřed se mohutnost zvýší v závislosti na předoperační délce oka a zakřivení rohovky o 0,8 D (v případě dlouhého oka) až o 2,3 D (v případě krátkého oka). Dospěli tak k závěru, že krátké oko s IOL o vysoké optické mohutnosti má možnost akomodace při jakémkoliv předozadním pohybu čočky. ^[57]

2.3.2 Základní anatomie akomodačního aparátu

Akomodační aparát oka se skládá z ciliárního tělesa, respektive svalu, choroidey, zonulárních vláken a čočky. Některé teorie zařazují mezi akomodační struktury i sklivce. ^[40]

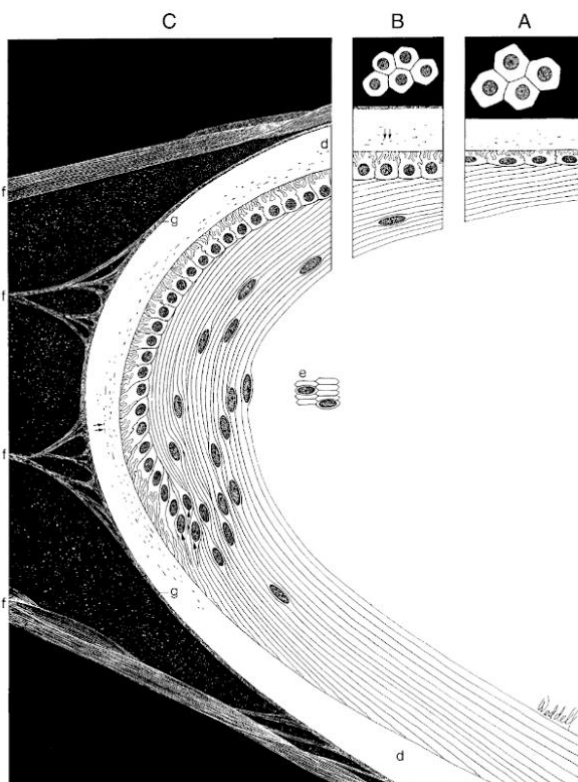
2.3.2.1 Čočka

Uvnitř očního bulbu, za duhovkou v prohloubení sklivce, je za pomoci vláken závěsného aparátu umístěna čočka (lens cristallina) bikonvexního tvaru, jejíž přední plocha je méně zakřivená než zadní. Čočka je průhledná, elastická struktura, schopná změny svého tvaru v závislosti na tahu vláken závěsného aparátu. ^[38,51] Aktivně se tak podílí na refrakci oka a procesu akomodace. Po dokončení vývoje oka je čočka avaskulární a bez vlastní inervace. Její metabolismus je plně závislý na komorové vodě, kterou je přední plocha čočky omývána. ^[37,39]

Čočka se během života zvětšuje, mění tvar i optické vlastnosti. U novorozence měří ekvatoriálně asi 6,4 mm ^[57], u dospělého člověka pak dosahuje ekvatoriálního průměru 9-10 mm. Tloušťka se s věkem zvyšuje od 3,5 mm v dětství až k 5 mm u osmdesátiletého člověka. ^[38] Mění se také její váha. Po narození váží asi 90 mg ^[37], v dospělosti pak její hmotnost kolísá, a to mezi 190 – 220 mg. Poloměr zakřivení přední plochy je ve stavu bez akomodace asi 10-11 mm, oproti tomu zadní, více zakřivená plocha, má v neakomodovaném stavu poloměr zakřivení asi 6 mm. ^[38] Optická mohutnost čočky činí asi 15-20 D, tedy třetinu celkové optické mohutnosti oka. ^[37]

Již 27. den vývoje embrya je patrné formování čočky jako ztlustění oblasti zevního ektodermu. Ten se nejprve jako čočková ploténka vsune do očního pohárku. Čočková ploténka se mění ve váček s dutinou, který se okolo 33. dne oddělí od ektodermu a stane se samostatnou strukturou, vyživovanou hyaloidní arterií. ^[38,39]

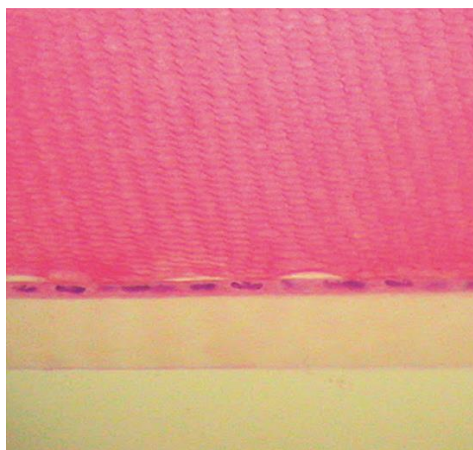
Anatomicky rozeznáváme na čočce tři základní části, kterými jsou pouzdro, epitel a kortex spolu s jádrem. Čočkové pouzdro je elastická membrána obklopující celou čočku, epitel se naopak nachází v jedné vrstvě pouze na přední ploše čočky, těsně pod pouzdem. Centrální část čočky zahrnuje jádro (embryonální, fetální, infantilní, dospělě) a kortex. ^[39]



Obr. 16: A) Epitel předního pólu čočky; B) Epitel přechodné zóny; C) Ekvatoriální zóna ^[51]

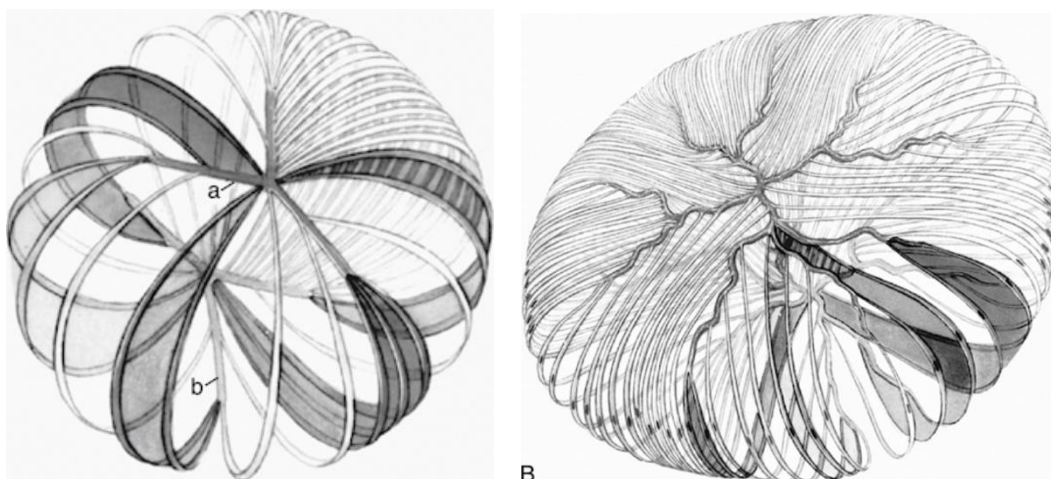
Čočkové pouzdro, obklopující čočku, je průhledná struktura s rozdílnou tloušťkou v různých částech čočky. Nejtěsnější je pouzdro v oblasti zadního pólu (0,003 mm) ^[37,39,51], slouží zde jako bazální membrána nejmladších čočkových vláken a s věkem se nadále ztenčuje. ^[37] V oblasti ekvátoru rozeznáváme na pouzdře lamelu, do které jsou ukotvena vlákna závěsného aparátu. ^[38] Přední pouzdro má funkci bazální membrány čočkového epitelu a jeho tloušťka se s věkem zvětšuje. ^[37]

Čočkový epitel zaujímá celou přední plochu čočky až k ekvátoru (viz obr. 16). Buňky epitelu jsou šestiboké s jedním až dvěma jádry, jsou uspořádány v jedné vrstvě a směrem k okraji se zvyšují. ^[38,51] Ekvatoriální epitelové buňky se dále přeměňují v čočková vlákna, která jsou konstantně přidávána ke stávající substanci uvnitř čočky. ^[39]



Obr. 17: Čočkový epitel a čočkové pouzdro ^[51]

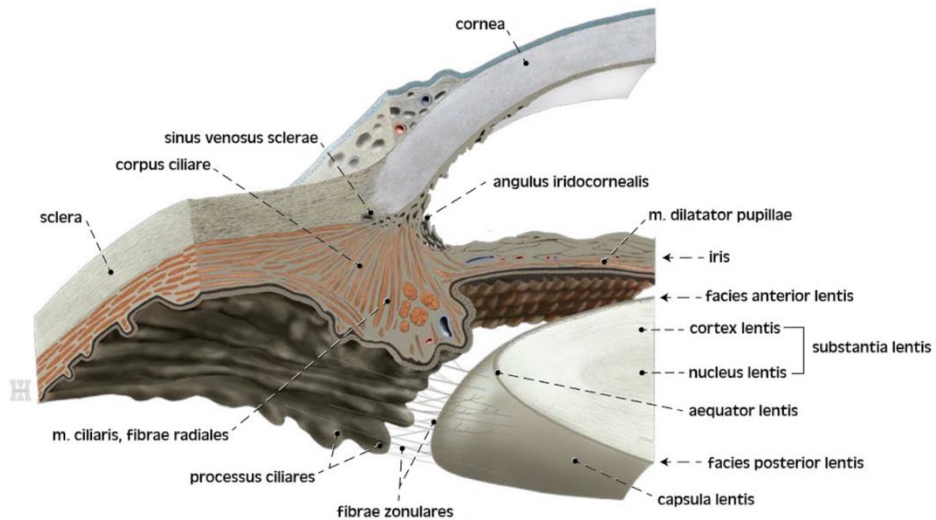
Stroma čočky je tvořeno vlákny, která vznikla přeměnou ekvatoriálního epitelu. Při přeměně dochází k prodlužování vnitřního konce epitelové buňky. K této přeměně dochází celoživotně. Vlákna jsou ve stromatu skládána koncentricky, jádro čočky je posunováno do nitra a stává se větším a hustším. ^[38] Jádro čočky můžeme dle období vzniku rozdělit na čtyři části. Vývojově nejstarším jádrem je jádro embryonální. ^[39] Hromaděním a zhušťováním vláken embryonálního jádra dochází k interakci s dalšími vlákny a formaci spojů, které nazýváme švy. Na přední straně jádra švy vznikají spoji mezi apikálními částmi vláken a mají tvar písmene Y. Naopak švy na zadní straně čočky vznikají spoji mezi bazálními částmi vláken a mají tvar převráceného písmene Y. ^[39,51] Při dalším přidávání vláken a růstu čočky dohází k asymetrii švů. (viz Obr. 18) ^[51] Embryonální jádro obsahuje pouze primární čočková vlákna, která vznikají diferenciací z buněk očního váčku. ^[37] Fetální jádro je tvořeno již sekundárními čočkovými vlákny, která vznikla ještě před narozením přeměnou epitelálních buněk v ekvatoriální části. Infantilní jádro vzniká od narození do 4 let věku a dospělé jádro pak vzniká do konce dospívání. Jádra jsou dále obalena kortexem, který se skládá z mladých vláken, která byla vytvořena v dospělosti po ukončení období dospívání. ^[37]



Obr. 18: Čočkové švy fetálního jádra (vlevo); čočkové švy dospělého jádra (vpravo) ^[51]

2.3.2.2 Ciliární sval

Ciliární těleso je součástí uveálního traktu a zastává tři základní funkce – tvorbu komorové tekutiny, akomodaci a odvod komorové tekutiny uveosklerálním traktem. ^[5] Rozprostírá se od kořene duhovky k ora serrata a na průřezu je trojúhelníkovitého tvaru. Anatomicky na něm rozeznáváme tři hlavní části: stroma, sval a epitel. Pro akomodaci má hlavní význam ciliární sval. ^[5,38]



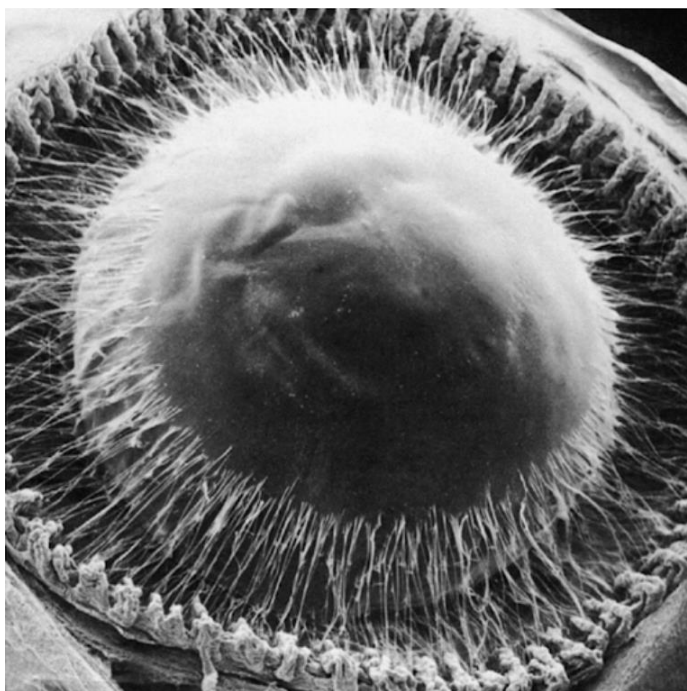
Obr. 19: Anatomie ciliární tělesa ^[17]

Ciliární sval je složen z vláken hladké svaloviny třech skupin, orientovaných v podélném, radiálním a kruhovém směru. Mezi svazky vláken i mezi vrstvami se vyskytují vzájemná propojení. ^[70] Největší skupinou jsou longitudinální Brückeova svalová vlákna, která mají svůj začátek ve sklěře a upínají se do choroidey. ^[5] Brückeho sval je zodpovědný za desakomodaci a je ovládán sympatikem. ^[38] Oproti tomu Müllerův sval je tvořen kruhovými svazky svalů, které působí jako svěrač. Vlákná jsou umístěna v blízkosti duhovky a pod vlivem parasympatiku způsobují akomodaci. ^[5,70]

2.3.2.3 Zonulární vlákna

Čočka je k ciliárnímu tělesu přichycena skupinou zonulárních vláken, která řadíme do kategorie mikrofibril. ^[51] Tato vlákna mají za úkol udržovat stálou pozici čočky a umožňují akomodaci. ^[37] Většina vláken se upíná do zonulární lamely pouzdra čočky v prekvatoriální a postkvatoriální části, malá část vláken se upíná přímo k ekvátoru. Vlákná upínající se přímo k čočce nazýváme primární zonuly. Sekundární zonuly spojují primární zonuly navzájem nebo ciliární výběžky s pars plana, tenzní vlákna udržují správný tvar a osu primárních zonul a ciliárních výběžků. ^[51]

Nejsilnější vlákna závěsného aparátu se upínají k přední ploše čočky a pocházejí z pars plana řasnatého tělíska. Další vycházejí od ora serrata a upínají se na zadní plochu. Mnohá vlákénka odstupují z údolíček výběžků řasnatého tělíska a probíhají směrem k ekvátoru a zadní ploše. ^[38]



Obr. 20: Přední zonulární úpony ^[51]

2.3.3 Mechanismus akomodace

Mechanismus akomodace je v živočišné říši jeden z nejrozmanitějších. Existuje šest různých způsobů, jak lze měnit optickou sílu oka, přičemž všechny, kromě jednoho, se v přírodě využívají. Mezi tyto mechanismy patří změna axiální délky, pozice čočky, zakřivení a optické mohutnosti rohovky, zakřivení a optické mohutnosti čočky, průměru pupily či indexu lomu čočky a rohovky. ^[28]

Pokud emetropické oko pozoruje vzdálený objekt, ciliární sval je relaxovaný, zonulární vlákna jsou napjatá a vyvíjí tak tlak na čočkové pouzdro. Vlivem tohoto tlaku je čočka udržována v neakomodačním stavu. Pokud však má být zaostřen blízký objekt, je potřeba, aby se došlo ke zvětšení celkové optické mohutnosti oka, tedy k akomodaci. Ta je zapříčiněna změnou tvaru čočky v návaznosti na kontrakci ciliárního svalu. ^[51]

Stimulem pro zahájení akomodačního procesu je rozostření pozorovaného obrazu na sítnici. Mechanismus je závislý obzvláště na stimulaci čípků a částečně na stimulaci tyčinek. ^[51]

2.3.4 Akomodační stimuly

Akomodace může být stimulována několika různými způsoby. Především je to samotné rozostření obrazu. Pokud je monokulárně či binokulárně předložena rozptylná čočka, dojde u obou očí k akomodaci, ke snaze překonat dané rozostření. Při stimulaci konvergence prizmaty bází temporálně dojde u mladého oka také k akomodaci. U emetropického oka tak dochází k akomodaci způsobené rozostřením obrazu i vergenčním pohybem oka při pozorování blízkého předmětu.

Objektivně naměřená míra akomodační odpovědi je však typicky menší než skutečná velikost stimulu, což označujeme jako zpoždění akomodace (z anglického lag of accommodation). Dalším možným stimulem pro akomodaci mohou být farmaka. Lokální aplikace muskarinových cholinergních agonistů má za výsledek stimulaci ciliárního svalu. Takto stimulovaná akomodace může dosahovat vyšší amplitudy než centrálně stimulovaná. ^[40]

U mladého oka vede snaha o zaostření do blízka ke třem fyziologickým jevům, zvaným akomodační triáda. Především dochází k akomodaci, dále také ke kontrakci pupily a ke konvergenci bulbů. Tyto tři děje jsou nervově propojeny pregangliovým parasymptikem pocházejícího z Edinger-Westphalova jádra mozku. Intraokulární svaly (duhovka a ciliární sval) jsou inervovány postganglionálními ciliárními nervy procházejícími sklérou. Extraokulární svaly jsou inervovány III, IV a VI hlavovým nervem, jejichž axony pocházejí z jader mozkového kmene, které dostávají impulzy z Edinger-Westphalova jádra. Akomodační stimul, kterým může být například předřazená rozptylka či monokulárně prezentovaný blízký objekt, způsobí binokulární akomodaci, konvergenci a konstrikci pupil. Stejně tak monokulárně prezentovaný konvergenční stimul má za následek binokulární akomodaci, konvergenci a pupilární konstrikci. ^[30,40]

2.3.4.1 Typy akomodace

Akomodaci lze klasifikovat, podobně jako vergence, do čtyř složek: tonická, proximální, optická a indukovaná jinou motorickou reakcí (konvergenční). ^[12,29]

V klidovém stavu bez přítomnosti akomodačního stimulu dosahuje akomodace zbytkové hodnoty okolo 0,5 až 1,5 D a je nazývána tonická akomodace. ^[12,40] Tonická složka reprezentuje rovnováhu všech inervací bez přítomnosti akomodačního stimulu. Vzhledem k myopické povaze tonické akomodace je označována také jako pseudomyopie, která se může projevit za různých podmínek. A to především v temném prostředí, kdy se projeví noční myopie, v prázdném zorném poli bez akomodačního stimulu, kdy se objeví myopie prázdného pole či při pohledu do mikroskopu s velkou hloubkou ostrosti, přičemž nastává přístrojová myopie. ^[29]

Noční myopie má optické i sensorické složky. Optická složka zahrnuje dilataci pupily a sférickou aberaci. Běžně má čočka pozitivní sférickou aberaci, to znamená, že je více lomivá v periférii než podél optické osy, periferní paprsky jsou tedy zaostřeny před sítnicí a tento efekt je výraznější s větším průměrem zornice. Kromě toho je přítomen sensorický jev, zvaný Purkyňův posun, který spočívá ve větší citlivosti ke kratším vlnovým délkám (505 nm) u oka adaptovaného na skotopické podmínky. Protože oko vykazuje pozitivní chromatickou aberaci, jsou dlouhé vlnové délky zaostřené za krátkými a akomodační mechanismus zaostřuje vlnovou délku, na kterou je oko za daných podmínek nejcitlivější, dochází za skotopických podmínek k posunu refrakce oka směrem k myopii asi o 0,75 D. Další 0,75 D posun je důsledkem nerovnováhy autonomního nervového

systemu. Důvodem nerovnováhy může být vrozená porucha, užívání léků či akomodační spasmus.
[29]

Myopie prázdného pole je přičítána rovnováze sympatických a parasympatických inervací a následným účinkům předchozích akomodací ve chvíli, kdy není v zorném poli přítomen žádný jiný akomodační stimul. Podobného efektu lze dosáhnout zamlžením spojnou čočkou. [29]

Proximita či uvědomění si vzdálenosti jsou stimulem k přeostrění z jednoho cíle na druhý, podobně jako sakáda mění foveolární fixaci z jednoho cíle na druhý. Změna fixace bývá většinou spojena i se změnou akomodace, a to bez kvantitativního posouzení rozostření obrazu na sítnici, které je použito až pro finální jemné doostření. Rozostření je stimulem, který udržuje ostrost fixovaného obrazu při jeho pohybu či při pohybu hlavy a navazuje na počáteční hrubou změnu akomodace. [29]

Pokud konvergujeme clonami, stimuluje se nejenvergence, ale i akomodace. Konvergenční akomodace je produkována disparitní vergencí [12] a pomáhá koordinovat činnost motorického systému při reakci na společný cíl. [29,30] Množství akomodace doprovázené každý metrový úhel konvergence udává CA/C poměr. [12]

2.3.5 Přesnost akomodace

Přesnost jemného akomodačního mechanismu závisí na schopnosti oka detekovat snížení kontrastu (rozostření) obrazu na sítnici. Existuje prahová hodnota či minimální množství rozostření, které je detekovatelné, nazývané oční hloubka ostrosti. [58] V praxi je hloubka ostrosti definována jako interval vzdálenosti, ve kterém může být pozorovaný předmět přesouván v předozadním směru od oka, aniž by byla zaznamenána změna v rozostření obrazu. [40] Ta se při pohledu na běžné cíle (např. novinový tisk) pohybuje v rozmezí od 0,5 D až 0,75 D a závisí na různých optických a sensorických faktorech. Optické faktory zahrnují velikost zornice, optické aberace oka včetně sférických i chromatických, sférické i astigmatické refrakční vady či vlnová délka světla. Ze sensorických faktorů je to především zraková ostrost a kontrastní citlivost. [29]

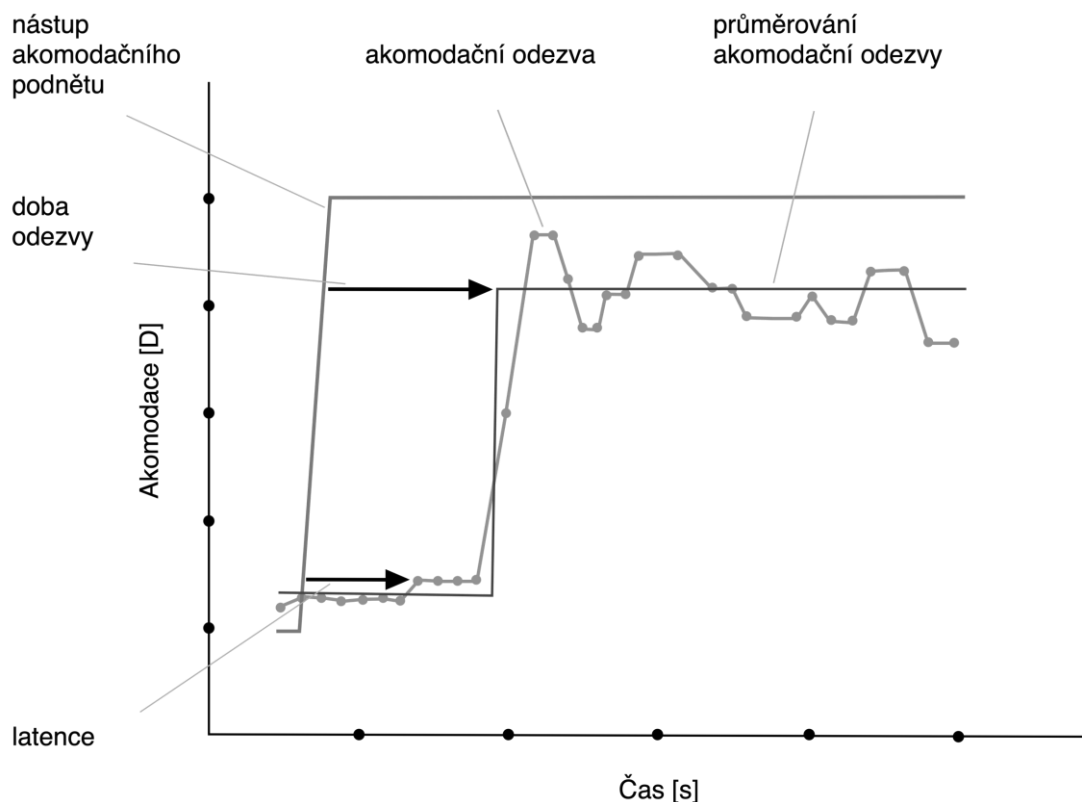
Hloubka ostrosti závisí na velikosti pupily nepřímo. Pokud je pupila zúžena, vstupují do oka pouze paraxiální paprsky. Obrazy objektů ve všech pozorovaných vzdálenostech se pak zdají stejně ostré, nicméně pupily menší než 2 mm ostrost snižují kvůli vzniku difrakčních obrazců. Větší pupily naopak umožňují pronikat do oka i mimoosovým paprskům, které zvětšují rozostření obrazu a zmenšují hloubku ostrosti. Optimální velikost zornice je tedy asi 2 mm, kdy je poměrně velká hloubka ostrosti a obraz není narušen periferními aberacemi a difrakcí. [29,40]

Přítomnost chromatické aberace zvyšuje hloubku ostrosti vlivem snížení zrakové ostrosti, což bylo demonstrováno pokusy na achromatických objektivách či s monochromatickým světlem.

Senzorické faktory ovlivňují hloubku ostrosti jejich dopadem na kontrastní citlivost, na které je závislá detekce rozostření. Cokoliv, co narušuje kontrastní citlivost, tedy hloubku ostrosti zvýší. ^[29]

2.3.6 Dynamika akomodace

Akomodace je ve srovnání s jinými očními pohyby, kromě pupilární reakce, poměrně pomalý proces. Dynamiku akomodačního děje lze popsat několika veličinami, jako je latence, refrakční rozsah, doba a rychlost či udržitelnost odezvy, přesnost, nebo amplituda. Tyto parametry lze hodnotit řadou subjektivních i objektivních metod. ^[29,55]



Obř. 21: Ilustrační profil dynamiky akomodačního procesu; volně dle ^[55]

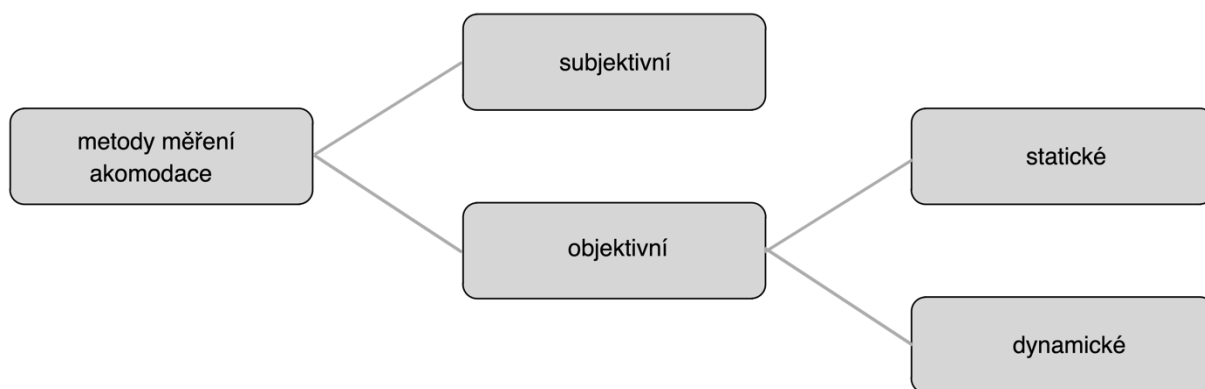
Latence je veličinou popisující časovou prodlevu mezi nástupem stimulu a zahájením akomodace. Její hodnota se pohybuje okolo 350-400 ms. Při přeostrění ze vzdáleného bodu na bližší je latence asi o 20 ms kratší než při opačném procesu přeostrřování z blízkého bodu na vzdálený. Doba odezvy je téměř 1 sekunda od započetí akomodačního procesu. ^[29] Jedná se o časový interval mezi nástupem stimulu a dosažením maximální akomodační odpovědi. ^[55] Tuto dobu je možné volním úsilím zkrátit. Průběh odezvy sleduje exponenciální křivku a počáteční rychlost akomodační odpovědi závisí na amplitudě daného podnětu. Průměrná rychlost je 5-10 D za sekundu na jednu dioptrii stimulu. Rychlost je mírně vyšší pro změnu akomodace z blízká

do dálky než z dálky do blízka, a to proto, že při uvolnění akomodace je aktivována trakční síla působící na čočku, kdežto k nárůstu akomodace dochází pasivními mechanickými změnami. ^[29]

Akomodace má potíže s pravidelnými změnami rozostření, jako jsou pendulující či sinusové změny, které neumí předpovídat. Tyto podněty vyžadují 400 ms latenci. Znamená to, že odpověď tedy zaostává za periodickým podnětem o 0,4 s. Z toho důvodu má omezenou schopnost držet krok s vysokofrekvenčními změnami o vyšší frekvenci než 0,5 Hz. ^[29]

2.3.7 Měření akomodace

Přestože jsou dostupné i objektivní metody měření akomodace, respektive akomodačních parametrů, v klinické praxi jsou nejčastěji používány metody subjektivní. Subjektivní metody však nadhodnocují reálné akomodační změny optické mohutnosti oka ^[4,40] a možnosti objektivního měření jsou velmi omezené. ^[10]



Obr. 22: Rozdělení metod měření akomodace; vlastní zpracování

Parametr	Subjektivní metoda	Objektivní metoda
Rychlost akomodační odpovědi	Akomodační facilita	Měření dynamiky akomodace (latence, maximální rychlost, časová konstanta, doba odezvy)
Přesnost akomodační odpovědi (accommodation lag)	Binokulární zkřížené cylindry	Měření dynamiky akomodace (accommodation lag) Dynamická retinoskopie
Amplituda akomodace	Push-up / push-down test Minus to blurr	Měření dynamiky akomodace (velikost odpovědi)

Udržení akomodace	-	Měření dynamiky akomodace (mikrofluktuace)
-------------------	---	---

Tab. 3: Přehled subjektivní a objektivních metod pro hodnocení parametrů akomodace; volně dle ^[55]

2.3.7.1 Subjektivní metody měření akomodace

Subjektivní (Dondersova) push-up metoda je nejběžnější a nejjednodušší klinickou metodou k měření amplitudy akomodace. ^[4] Spočívá v posouvání optotypu do blízka směrem k očím s plnou korekcí do dálky a může být prováděna monokulárně i binokulárně. Pacient pak určí bod, ve kterém již optotyp nevidí ostře. Jedná se o blízký bod akomodace a reciproká hodnota vzdálenosti tohoto bodu od oka je pak označována jako amplituda akomodace, udávaná v dioptriích. K tomuto měření se často využívá akomodační „RAF pravítko“ (viz Obr. 23). ^[4,40,46] Existuje mnoho důvodů, proč se subjektivnímu měření akomodace vyvarovat. Subjektivní hodnocení bodu rozostření optotypu může být ovlivněno hloubkou ostrosti, zrakovou ostrostití a kontrastní senzitivitou oka nebo například kontrastem optotypu. Slabě osvětlené optotypy mohou být nedostatečným akomodačním stimulem, popřípadě nemusí být ideální pro rozpoznání rozostření. Rozdílná hladina osvětlení má vliv na průměr zornice, a tak i na hloubku ostrosti, což ovlivňuje subjektivní polohu blízkého bodu. Při přibližování optotypu dále dochází ke zvětšování úhlové velikosti optotypových znaků na sítnici a nadhodnocení výsledku měření. ^[40,46] Variací push-up metody je metoda push-down, kdy je optotyp naopak od oka oddalován a pacient udává bod, kdy dojde k jeho zaostření. Výsledky měření oběma metodami jsou obdobné. ^[4]



Obr. 23: RAF pravítko k měření blízkého bodu akomodace ^[4]

Další možnost měření akomodační amplitudy je pomocí předřazování rozptylných sférických čoček až do rozostření řádku vzdáleného optotypu, pozorovaného s plnou korekcí na danou vzdálenost. Opticky indukované rozostření stimuluje akomodaci k zachování fokusovaného obrazu na sítnici. Akomodační amplituda pak odpovídá nejsilnější rozptylce, se kterou je nejmenší možný řádek stále viděn ostře. ^[4,40] Vyšetření by mělo být prováděno pouze za monokulárních podmínek. Binokulární předřazování rozptylných čoček indukuje jistý stupeň akomodační konvergence a narušení binokularity. ^[4] Vzhledem k tomu, že se opět jedná o subjektivní metodu, je tedy zatížena podobnou chybovostí jako push-up test. Další nepřesnost měření je způsobena zpožděním akomodace (lag of accommodation). ^[40] Jedná se o defokus oproti rovině fixačního objektu. ^[10] Toto zpoždění se zvětšuje spolu s rostoucím akomodačním stimulem. ^[40]

Test akomodační facility je subjektivní technikou hodnotící rychlost akomodace. Klinicky se používá k vyšetření symptomatické akomodační dysfunkce. Binokulárně či monokulárně jsou vždy do subjektivního zaostření blízkého optotypu předřazovány spojné a rozptylné čočky reciproké hodnoty (nejčastěji +2 D/ -2 D). Zajímá nás počet cyklů za minutu. ^[55]

Subjektivní metody jsou tedy, již ze své podstaty, ne zcela přesné a hodnotu akomodační amplitudy nadhodnocují. Zaostřování na blízký objekt může být navíc usnadňováno některými optickými neakomodačními mechanismy oka, popřípadě astigmatismus nebo aberace mohou zapříčinit jistý stupeň multifokality oka. Tyto mechanismy nemohou být při subjektivním měření eliminovány a jsou tak přičítány k akomodaci samotné. ^[40]

Zdroj chybovosti	Subjektivní metody měření akomodace		
	Push-up	Push-down	Rozptylné čočky
Hloubka ostrosti	**	**	*
Reakční čas	**	***	*
Referenční hodnota	**	**	-
Chyby přístroje	***	***	-
Předpojatost vyšetřujícího	***	***	*
Anomální podnět	-	-	***

Tab. 4: Výskyt chybovosti u subjektivních metod měření akomodace; nízký - *, střední - **, vysoký - *** (volně dle ^[4])

2.3.7.2 Objektívni metody měření akomodace

Měření akomodace, jako změny optické mohutnosti oka, může být prováděno i objektivně. Objektívni metody poskytují reálnou informaci o statické či dynamické akomodační amplitudě. Pro

objektivní měření jsou využitelné autorefraktometry, refraktometry či aberometry. Tyto přístroje umožňují měření změny refrakční hodnoty oka při pohledu do blízka., tedy dynamiky akomodace. Akomodační amplituda je pak dána rozdílem mezi refrakcí měřenou při pohledu na vzdálený fixační podnět a refrakcí měřenou při pohledu na blízký podnět. Úspěch objektivních metod měření maximální akomodace je podmíněn přesností přístroje, ale i schopností vyvolat maximální akomodační odezvu u vyšetřovaného subjektu. ^[40,55]

Subjektivní metody měření akomodace u presbyopů ukazují na stálou přítomnost jistého stupně akomodace. Objektivní vyšetřovací metody však ve finální fázi presbyopie prokazují kompletní ztrátu akomodace. ^[40] Se stejným fenoménem se setkáváme i u pacientů s implantovanou jednoohniskovou intraokulární čočkou, u kterých se při použití subjektivních metod prokáže jistý stupeň přítomné akomodace, což je zapříčiněno optickými neakomodačními mechanismy oka. ^[46]

Objektivními přístroji je možné měřit statiku či dynamiku akomodace. Statické měření akomodace pravděpodobně nezaznamená stav maximální akomodace oka. Oproti tomu měření dynamiky poskytuje údaje o změně akomodační odpovědi v čase. Výstupem z takového měření je pak grafické zobrazení akomodační odpovědi v reálném čase a záznam číselných hodnot, ze kterých lze kalkulovat reálnou akomodační amplitudu. Výpovědní hodnota takového měření záleží na kvalitě prezentace vzdáleného a blízkého fixačního objektu (stimulu) a tom, zda je pozorován monokulárně či binokulárně. Akomodace může být stimulována několika způsoby. Jedním z nich rozptylná čočka předřazená monokulárně při pohledu na vzdálený optotyp. Konsenzuální akomodační odpověď je pak měřena na druhém oku. Nevýhodou této metody je přítomnost konvergenční odpovědi, která akomodaci doprovází na obou očích od chvíle předřazení čočky. Měřicí osa přístroje pak neodpovídá optické ose konvergovaného oka, což může indukovat nepřesnosti v naměřených hodnotách. Dalším způsobem stimulace je lokální aplikace muskarinových agonistů (např. pilokarpinu). ^[40] Pilokarpin přímo stimuluje cholinergní receptory sfinkteru duhovky a ciliárního svalu, což má za následek miózu a akomodační spasmus. ^[46] Akomodační odpověď na podané farmakum je pak pomocí refraktometru periodicky měřena po dobu 30 až 45 minut, dokud není zaznamenáno maximum akomodační amplitudy. Nevýhodou této metody je časová náročnost na provedení. Akomodační amplituda nezávisí na vizuálním stimulu ani na subjektivnosti pacienta, její rozsah však závisí na koncentraci farmaka, intraokulární farmakokinetice, pigmentaci duhovky a dalším neakomodačních faktorech, které ovlivňují výsledné množství a rychlost distribuce farmaka do ciliárního svalu. ^[40]

Mezi standardní objektivní kvantitativní postupy patří dynamická skiaskopie podle Mohindrové a podle Notta, které však slouží pouze ke stanovení statické hodnoty akomodace při fixaci do blízka. Při skiaskopii dle Mohindrové vyšetřovaný fixuje optotypová písmena, která jsou umístěna

okolo apertury skiaskopu. Cílem vyšetřujícího je pohybem skiaskopu nalézt bod neutralizace a určit tak statickou hodnotu akomodační šíře..^[10]

Při skiaskopii podle Notta vyšetřovaný fixuje na konstantní vzdálenost do blízka a vyšetřující opět nalézá bod neutralizace. Obě tyto metody opět neposuzují akomodaci v celém jejím průběhu a nepodávají tak informace o dynamice akomodačního děje.^[10] Ačkoliv sledování akomodačního stimulu může být monokulární i binokulární, měření je možné provádět vždy jen monokulárně.^[4]

2.3.8 Poruchy akomodace

Poruchy akomodace jsou většinou získané a vyskytují se jako součást fyziologického procesu stárnutí. Mohou se však objevit i u jinak zdravých osob, u osob s generalizovanými systémovými a neurologickými poruchami, či u osob s lézemi, které způsobují lokální porušení parasympatické a zřídka sympatické inervace ciliárního svalu.^[43]

Anomálie akomodace se subjektivně projevují charakteristickými příznaky, jejichž příčinou je neschopnost efektivně zobrazovat objekty v různých vzdálenostech zorného pole. Příznaky jsou vzájemně propojené a jejich soubor je u každého pacienta individuální. Nejčastěji se objevuje rozmazané vidění do blízka, bolesti hlavy, očí, pocit tlaku, ztráta koncentrace, vyhýbání se práci do blízka, fotofobie, oční únava, závratě, ospalost, zhoršení vidění po práci do blízka či po čtení, obtížné přestřování na různé vzdálenosti apod.^[60]

2.3.8.1 Insuficience a paralýza akomodace

Insuficience či paralýza akomodace může být vrozená či získaná. Incidence vrozených vad je velmi nízká. Ciliární těleso může být postiženo při několika očních anomáliích jako je aniridie, či choroidální kolobomy. Ciliární aplazie se může vyskytnout i v případech, kdy je duhovka intaktní a její reakce na světlo je zachována. Kongenitální absence akomodace byla zaznamenána v kombinaci s kongenitální mydriázou. Poškození akomodace bylo zjištěno i u některých dyslektických dětí, což naznačuje možnou souvislost mezi oběma poruchami.^[43]

Získané insuficience či parézy se vyskytují v různých formách častěji. Izolovanou akomodační insuficiencí se rozumí snížená akomodační schopnost pod minimum věkové normy.^[31,43] Jako diagnostické kritérium je v praxi často použit blízký bod akomodace. Izolovanou nedostatečnost můžeme členit do dvou skupin na nedostatečnost statickou a dynamickou. Statická forma spočívá v nedostatečné odpovědi čočky nebo ciliárního svalu i při normální inervaci. Obvykle se vyvíjí postupně a její nejčastější formou je presbyopie. U některých pacientů však může dojít ke ztrátě akomodace náhle a tato schopnost se již zpravidla neobnovuje. Léčba pak zahrnuje vhodnou korekční pomůcku. Dynamická insuficience se vyskytuje v případě, že jsou k ciliárnímu tělesu vedeny neadekvátní parasympatické impulzy. Velikost a reaktivita zornic je však normální. Může

nastat u jinak zdravých mladých jedinců, zejména u dětí jako následek nespecifických virových onemocnění. Dalším příkladem je přechodná ztráta akomodace před či po porodu. Dynamická insuficience akomodace může představovat i nespecifický projev systémové choroby. Symptomy jsou astenopické potíže, oční únava, bolest v oblasti obočí, pálení či řezání očí, rozmazané vidění do blízka, neschopnost koncentrace či fotofobie. Příznaky často odeznívají po léčbě základního onemocnění. ^[31,43,60]

Akomodační insuficience může být asociována také s primárním očním onemocněním. Příčinou může být iridocyklitida, která způsobí hloubkovou dysfunkci ciliárního tělesa. V akutní fázi onemocnění může docházet k ciliárnímu spasmu a ztrátě akomodace, v chronickém stádiu pak atrofie ciliárního tělesa vede k akomodační insuficienci. Také glaukom u dětí či mladých dospělých vede k insuficienci způsobené sekundární atrofií ciliárního tělesa. Farmaka užívaná při léčbě glaukomu postihují ciliární těleso i duhovku, způsobují ciliární spasmus a následně rozostřené vidění. Metastázy v suprachoroidálním prostoru mohou narušit ciliární plexus a být tak příčinou cykloplegie a mydriázy. Lymfom a karcinom prsu, plic či tlustého střeva jsou nejčastějšími tumory s tímto typem metastazování. Častou příčinou poruch akomodace jsou i oční úrazy, popřípadě následky provedených očních zákroků. ^[43]

Některá neuromuskulární onemocnění způsobují myopatické změny na hladkých svalech včetně ciliárního svalu a mohou vést k akomodační insuficienci. Takovým onemocněním je myasthenia gravis, při které je akomodační křivka abnormálního vzhledu, botulismus či tetanus, které způsobují paralýzu akomodace, nebo myotonická dystrofie. Paralýza akomodace a oslabení pupilárního reflexu jsou častými časnými příznaky botulismu, které se objevují zpravidla náhle kolem čtvrtého až pátého dne onemocnění, přičemž akomodace je z neznámých důvodů postižena více než pupilární reakce. ^[43]

Akomodační insuficience může být asociována s fokálními či generalizovanými neurologickými poruchami, které narušují inervaci ciliárního tělesa. Supranukleární léze ovlivňují signální vstupy do akomodačního parasympatického Edinger-Westphalova jádra středního mozku, což vede k paréze či paralýze akomodace. Díky propojení obou systémů bývá doprovázena také nedostatečnou konvergencí. Akutní infekční či epidemická encefalitida, postinfekční akutní encefalomyelitida spojená se spalničkami, neštovicemi či jinými virovými onemocněními, může též způsobit paralýzu. Typické je narušení akomodační triády (akomodace, konvergence a mióza), ale neporušenost pupilární reakce na světlo. Náhlá ztráta akomodace může být jedním z prvních symptomů obstrukčního hydrocefalu či nádoru epifýzy. Na rozdíl od supranukleárních lézí, které vedou zpravidla k oboustranné afekci akomodace, vede léze periferní parasympatické dráhy k jednostrannému postižení. Dráha je obvykle postižena infekcí, ischemií či kompresí. ^[42,43]

Přechodná akomodační paréza se může rozvinout také u dětí či dospělých se systémovým onemocněním jako nepřímá či přímá komplikace. U pacientů se záškrtem je omezení akomodace většinou oboustranné a objeví se během třetího týdne od nástupu infekce. Příčinou je segmentová demyelinizace periferních nervů. K její obnově dochází, může to však trvat až několik let. U pacientů s diabetes mellitus může dojít ke ztrátě akomodace hned z několika důvodů. Častý je výskyt u mladých pacientů s dříve nekompensovaným diabetem na počátku léčby, kdy se vlivem nízké hladiny glukózy v krvi rozvine hypermetropie a porucha akomodace. Postupný návrat do normálu trvá přibližně 2-6 týdnů. U pacientů s kompenzovaným i dekompenzovaným diabetem však může dojít i k trvalé ztrátě akomodační schopnosti vlivem poškození inervace. ^[43]

Citlivý mechanismus akomodace může poškodit i každé trauma hlavy či krku. Pacienti si pak stěžují na problémy se zaostřováním spolu s bolestmi hlavy a je velmi individuální do jaké míry a za jakou dobu dojde k nápravě. ^[31,43]

Většina lokálních farmak, které způsobují mydriázu (jako atropin, skopolamin, homatropin, tropicamid či cyklopentolát), způsobují také cykloplegii. ^[31,43] Žádný z těchto medikamentů však nezpůsobuje přetrvávající paralýzu akomodace po vysazení či přerušení léčby. Pokud jsou tyto látky obsaženy v systémově podávaných lécích, je účinek na akomodaci pouze parciální. ^[43]

Porušení desakomodace se oproti poškození akomodace vyskytuje spíše sporadicky. Léze cervikálního sympatiku se projeví právě paralýzou desakomodace. Porušeno je tak vidění do dálky při zachování vidění do blízka. Nárůst akomodační amplitudy se může objevit i u pacientů s Hornerovým syndromem. ^[43]

2.3.8.2 Akomodační spasmus

Akomodační spasmus je způsoben nadměrnou aktivitou ciliárního svalu, což má za následek abnormální přiblížení blízkého bodu akomodace. Klinicky se vyskytuje patrná či zvýšená myopie, která zmizí v cykloplegii. Akomodační spasmus obvykle postihuje obě oči, může se vyskytnout izolovaně nebo v kombinaci s konvergenčním spasmem a miózou. Příznaky izolovaného akomodačního spasmu jsou rozmazané vidění zejména do dálky, kolísající zraková ostrost, astenopie, pnutí za očima, zhoršení koncentrace, bolest v oblasti obočí a bolesti hlavy. Diagnostickým nálezem je zjevně více myopická refrakce v porovnání s cykloplegickou, a to o 1 až 10 D. Pacienti s akomodačním spasmem asociovaným se spasmem konvergence si dále stěžují na horizontální diplopii proměnného charakteru. ^[31,43]

Ve většině případů je příčina neorganická. Byly však publikovány i případy souvislosti akomodačního spasmu s různými organickými onemocněními a lézemi CNS. Patří k nim neurosyfilis, nitrooční zánět, cyklická okulomotorická paralýza, tumor hypofýzy, metabolická encefalopatie, vestibulopatie, epilepsie, akutní mrtvice aj. ^[42,43]

2.4 Zornice a zornicové reakce



Obr. 24: Souhrn základních funkcí pupily; volně dle ^[40]

Pupila, respektive pupilární reakce má několik funkcí (viz obr. 24). Pupilární reakce pomáhá, v závislosti na změnách světelné intenzity, optimalizovat osvětlení sítnice tak, aby bylo dosaženo co nejlepší vizuální percepce. ^[32,39,40] Dilatace pupily při tlumeném okolním osvětlení má okamžitý význam v maximalizaci počtu fotonů dopadajících na sítnici a doplňuje tak pomalejší adaptační mechanismus na tmu. Naopak při expozici jasnému osvětlení může konstrikce pupily redukovat množství světla dopadajícího na sítnici až o 1,5 log během 0,5 s. Ačkoliv tato redukce osvětlení sítnice je pouze částí 12 log rozsahu světelné senzitivity sítnice, přesto je pupilární reakce důležitým prvkem adaptace na světlo. Její význam potvrzují nepříjemné symptomy pacientů trpících ztuhlostí zornic. ^[40]

Průměr zornice souvisí také s kvalitou obrazu dopadajícího na sítnici především díky tomu, že zúžená pupila redukuje stupeň chromatické a sférické aberace. Menší vstupní apertura limituje světelné paprsky vstupující do optického systému. Na sítnici pak dopadnou pouze paprsky procházející středem rohovky i čočky a periferní paprsky, které by procházely periferními částmi zobrazovacího systému, kde je vyšší podíl aberací, jsou odcloněny. ^[32,40]

Kromě toho menší průměr zornice souvisí s větší hloubkou ostrosti oka, podobně jako menší velikost clony zvětšuje hloubku ostrosti při fotografování. Při pohledu do blízka dochází nejen ke

změně akomodace, ale i zmenšení velikosti zornice, která pomáhá zaostřit obraz právě zvýšením hloubky ostrosti. [32,40]

2.4.1 Klinický význam pupilární reakce

Pupilární reakce má několik důležitých klinických aspektů. Pohyb zornice slouží jako objektivní indikátor aferentního vstupu, její průměr značí bdělost, pupilární asymetrie reflektuje autonomní nervový systém obou duhovek, průměr ovlivňuje optické vlastnosti oka a pupilární odpověď na aplikovaná farmaka má význam pro monitoring farmakologického efektu. [40]

Asymetrie zornic (anizokorie) je významným klinickým stavem, který reprezentuje porušení autonomní sympatické či parasympatické inervace duhovky, přímé porušení sfinkteru či dilatátoru nebo farmakologickou expozicí mydriatikům či miotikům. [2,37,40]

Rozšíření zornic má za následek vizuální symptomy ve formě chromatických i achromatických aberací, které jsou citelné obzvláště v noci či po aplikaci mydriatik. Zvětšení zornice může mít původ v úleku, aplikaci mydriatik či poškození sfinkteru a projevuje se subjektivně fotofobií, způsobenou porušením kontrolního mechanismu množství retinálního osvětlení. [40]

Pupila je dobrým indikátorem periferního či celkového účinku léků. Po topické aplikaci očních farmak působících na velikost pupily je možné porovnat reakci obou očí, v ideálním případě by měla být symetrická. [40]

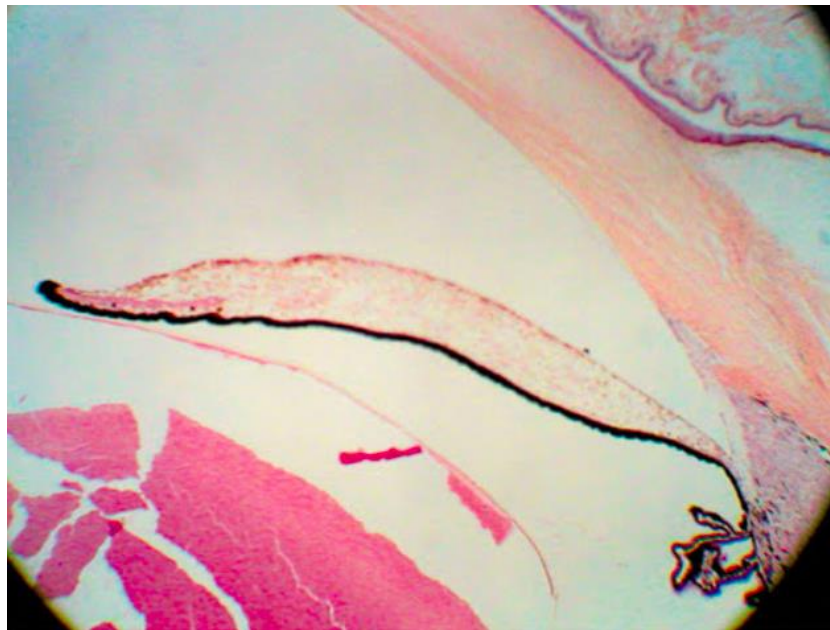
2.4.2 Základní anatomie duhovky

Duhovka je součástí středního obalu oka, odděluje přední a zadní oční komoru a uprostřed ní se nachází kruhový otvor, pupila. Rozeznáváme dvě části duhovky, a to oblast pupilární a oblast ciliární. Pupilární tkáň je velmi jemné struktury a rozprostírá se mezi pupilárním okrajem a duhovkovým okružím, odkud v prenatalním období vybíhala pupilární membrána. Pupilární tkáň tak zaujímá asi jednu třetinu plochy duhovky. Ciliární tkáň se nachází za duhovkovým okružím, je tlustší a má spíše síťovitou strukturu. [38] Na povrchu duhovky jsou přítomny prohlubeniny, nazývané krypty a lakuny. Pupilární okraj je lemovaný obvykle tmavohnědým proužkem, který na zadní straně duhovky přechází v pigmentový epitel na zadní straně. [38,39]

Zdá se, že zornice je otvor zaujímající střed oka. Ve skutečnosti je však oproti centru rohovky decentrována lehce dolů a nasálně. Střed pupily tak přesně nekoresponduje s osou propojující foveu a pozorovaný předmět. [38,40]

Hlavní funkcí je regulace velikosti pupily [39], která se může pohybovat v závislosti na okolních světelných podmínkách v rozmezí 1-9 mm a probíhá pomocí dvou svalů, dilatátoru a sfinkteru. [38,51] Sfinkter je umístěn v zadní části stromatu duhovky, blízko pupilárního okraje. Jeho vlákna probíhají cirkulárně a jsou tvořena asi dvaceti motorickými segmenty [40], inervovanými

parasympatickými vlákny. Dilatátor je pod inervací sympatiku a jeho vlákna v duhovce probíhají radiálně. [38,39,51]



Obr. 25: Přední segment oka včetně duhovky [51]

2.4.3 Pupilární reflex

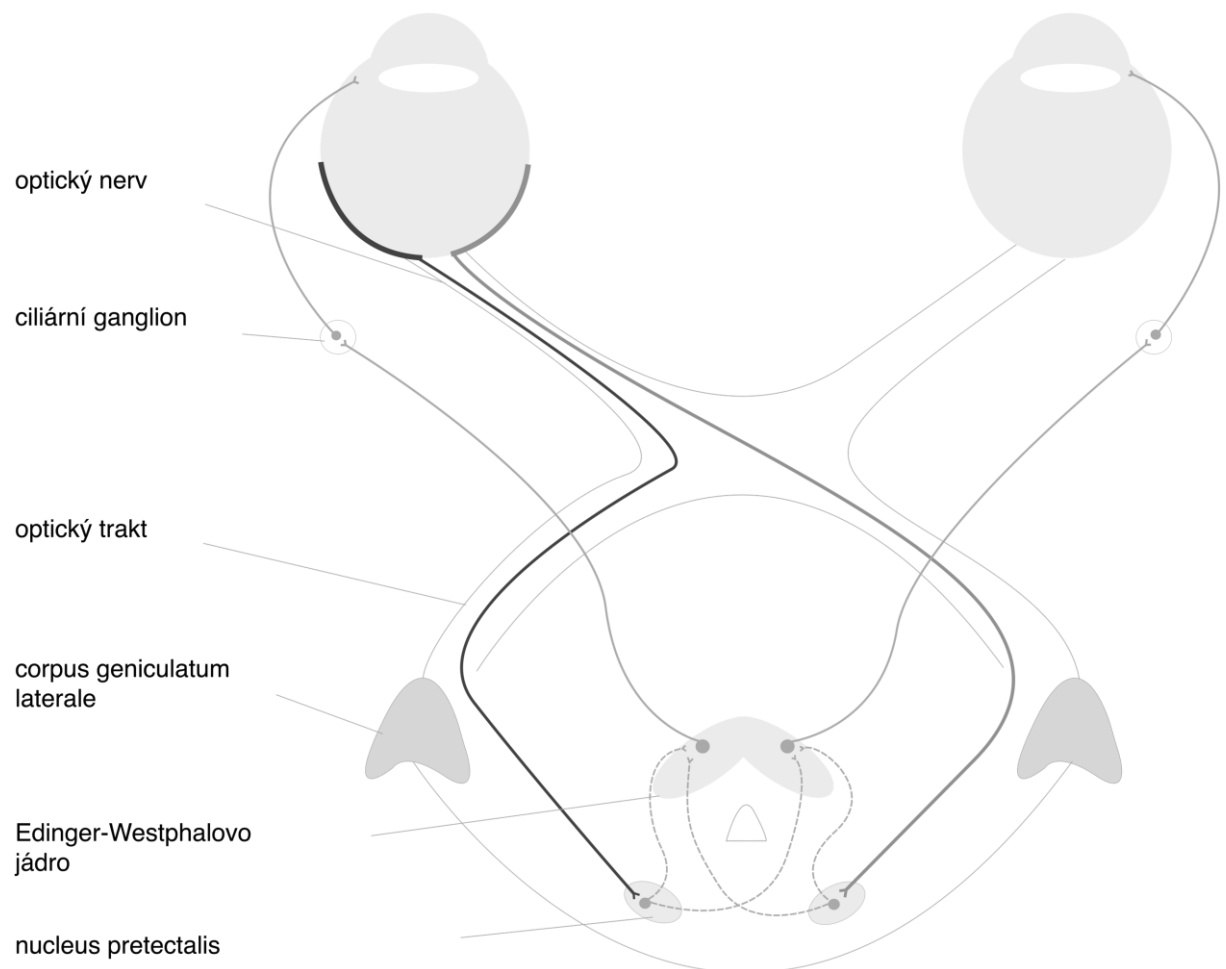
Světelný pupilární reflex (viz Obr. 26) se stává ze tří hlavních sekcí, které převádí světelný stimul na pupilární reakci, z aferentní dráhy, centrální systém a eferentní dráhy. Aferentní (dostředivá) dráha je tvořena fotoreceptory, bipolárními buňkami a gangliovými buňkami. [2,6,40,54] Po mnoho let bylo předmětem diskuzí, zda se na světelném reflexu podílí tyčinky či čípky a zda jsou to ty stejné receptory, zodpovědné za vizuální percepci. Bylo však prokázáno, že dráha světelného reflexu a vizuální dráha sdílí stejné fotoreceptory. [40]

Axony gangliových buněk vedou informaci o světelném impulsu k interneuronům nukleus pretectalis mezimozku. Stejně jako vlákna zrakové dráhy probíhají i vlákna světelného reflexu z temporální poloviny sítnice přes chiasma nezkříženě a nasální vlákna zkříženě. [2,6,40,54] Interneurony slouží k integraci aferentního vstupu pocházejícího ze sítnice a eferentního výstupu pupilárního reflexu. Receptivní pole pretectálních neuronů se skládá z gangliových buněk poměrně velké oblasti sítnice (až 20°). Interneurony předávají impuls dále, a to zkříženě i nezkříženě Edinger-Westphalovu jádru. [40] Edinger-Westphalovo jádro je shlukem buněk středního mozku, které se liší v konektivitě i neurotransmitery. Část buněk je součástí okulomotorického komplexu, který je zdrojem parasympatického pregangliového motoneuronového vstupu do ciliárního ganglia, kterým ovlivňuje právě zúžení zornice a akomodaci. Neurotransmitterem pregangliových neuronů je acetylcholin. Ostatní neurony, non-pregangliové, míří do jiných center mozku a jejich

neurotransmitery jsou peptidy. Anatomicky se jedná o nejasně ohraničenou neurální strukturu, která se chová jako jedno jádro, pouze její dorzální části se štěpí na pravou a levou polovinu. [35,71]

Odtud jsou podél nervu oculomotoriu vedeny preganglionární parasymptická vlákna končící synapsí v ganglion ciliare každé orbity. Postganglionární vlákna parasymptiku postupují spolu s krátkými ciliárními nervy suprachoroidálním prostorem k pupilárnímu sfinkteru. [2,6,40]

Pokud se fixační objekt přemístí z dálky do blízka, oči konvergují, akomodují a pupily kontrahují. Konstrikce pupily při pohledu na blízký podnět zahrnuje aktivaci neuronů rostrálního mozkového kmene, které předávají informaci dále stejným neuronům Edinger-Westphalova jádra, které jsou aktivovány při světelném reflexu. Eferentní dráha blízkého reflexu je proto totožná s eferentní dráhou reflexu světelného, aferentní dráhou se však odlišují. [2,6,40]



Obr. 26: Znázornění nervové dráhy světelného pupilárního reflexu; volně dle [40]

Na dilataci pupily se podílí dva procesy, relaxace sfinkteru a relaxace dilatátoru. Protože je sfinkter ve své funkci oproti dilatátoru silnější, k dilataci bez uvolnění sfinkteru nedojde. Relaxace sfinkteru je dosaženo supranukleární inhibicí Edinger-Westphalova jádra na úrovni centrálního nervového systému. Neurony Edinger-Westphalova jádra jsou svým způsobem unikátní. Jejich

aktivita a frekvence impulsů je poměrně vysoká i při vyřazení všech vstupů, to má za důsledek trvalou kontrakci a miózu. Proto je viditelná mióza i v hlubokém spánku či anestezii, kdy jsou redukovány signály ze všech inhibičních supranukleárních vstupů. ^[40]

Sympatická dráha vedoucí k dilatátoru je párová tří neuronová. První neuron počíná v hypotalamu sestupuje mozkovým kmenem po obou stranách, dále je přepojen v Budgeho ciliospinálním centru v úrovni obratlů C7-T2. ^[37] Druhý pregangliový neuron vede k synapsi v cervikálním gangliu a třetí již postgangliový neuron sleduje průběh arteria carotis interna a poté nervu trigeminu. Ačkoliv prochází přes ciliární ganglion, nedochází zde k přepojení sympatických vláken. Spolu s ciliárními nervy pak inervuje dilatátor pupily. ^[37,40,54]

Kromě neurálních mechanismů ovlivňují dilataci pupily i mechanismy humorální. Cirkulace katecholaminů v krvi může působit na dilatátor zornice přímo krevní cestou či potencionálně i nepřímo slzami či medikamenty v očních kapkách. Mechanismy parasympatické inhibice, sympatické stimulace a humorální uvolňování neurotransmiterů mají společně vliv na dynamiku dilatace pupily. ^[40]

2.4.4 Poruchy zornicové reakce

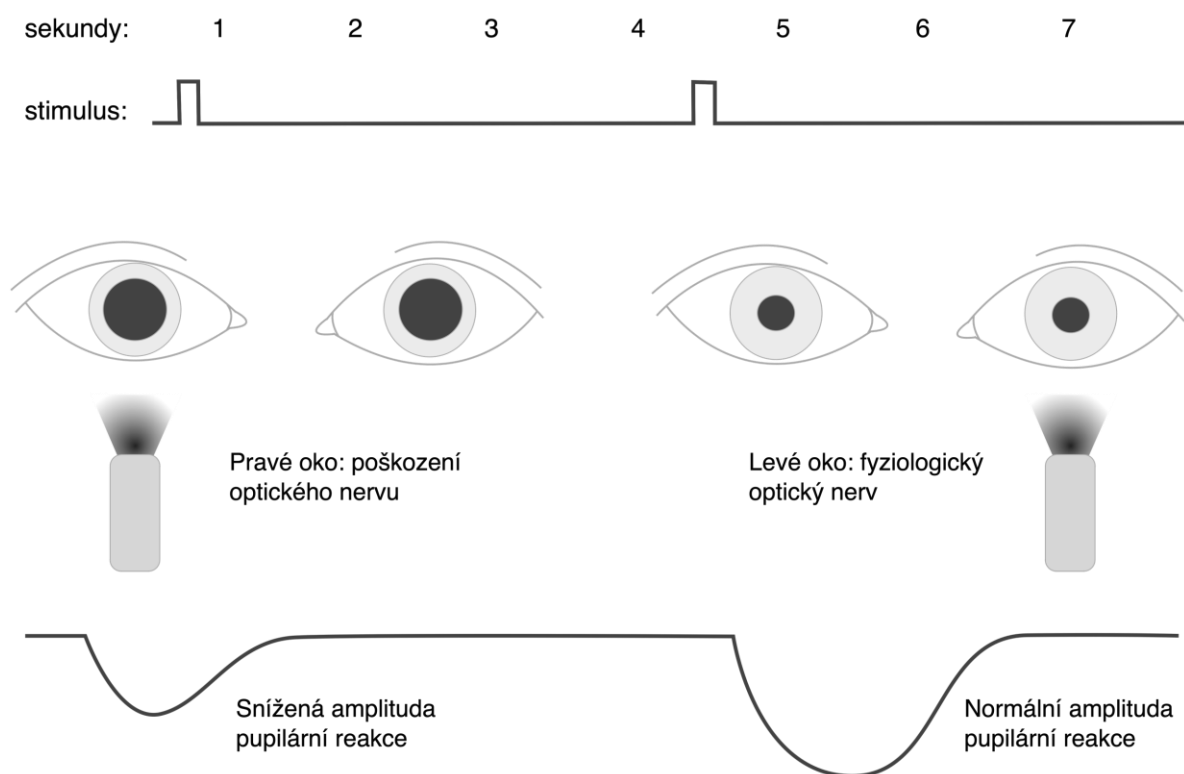
Pupilární defekty lze rozdělit na aferentní a eferentní podle oblasti poškození. Aferentní defekty jsou charakteristické stejnou velikostí zornic, eferentní defekty jsou však doprovázeny nápadnou anizokorií. ^[2]

2.4.4.1 Aferentní pupilární defekty

Jeden z nejdůležitějších klinických významů pupilárního reflexu je hodnocení funkce jeho dráhy. Pupilární reflex sumarizuje všechny neuronové vstupy z fotoreceptorů, bipolárních buněk, gangliových buněk a jejich axonů, poškození jakékoliv části jeho dráhy se tak projeví redukcí amplitudy pupilární reakce na světelný stimul. Pupilární reflex vykazuje značné fyziologické rozdíly mezi jedinci v důsledku supranukleárních vlivů pupilomotorického centra středního mozku, které s aferentní dráhou nikterak nesouvisí, vždy by však měl být na obou očích symetrický. ^[40]

Pozorování pupilárních pohybů v návaznosti na alternující osvětlení (viz Obr. 27) je základem tzv. swinging flashlight testu, který slouží k hodnocení relativního aferentního pupilárního defektu (RAPD). ^[40] Relativní aferentní pupilární defekt neboli asymetrie vstupů bývá nejčastěji způsobena nekompletní lézí optického nervu či onemocněním sítnice. Pupily pak reagují při osvětlení poškozeného oka slaběji než při osvětlení oka zdravého. ^[2,37] RAPD může být kvantifikován v log jednotkách za použití neutrálně denzních filtrů před neporušené oko, pomocí kterých dojde k neutralizaci či vyrovnání reakcí. Hodnocení v log jednotkách udává také míru poškození zorného pole. ^[40]

Absolutní aferentní pupilární defekt neboli amaurotická pupila bývá způsobena kompletní lézí optického nervu. Charakteristická je slepota poškozeného oka, po stimulaci světlem nedojde ke zúžení ani jedné pupily, při posvícení do zdravého oka se naopak obě zúží, stejně tak konstrikce při pohledu do blízka je zachována. ^[2]



Obr. 27: Pupilografická demonstrace pravého relativního aferentního pupilárního defektu; volně dle ^[40]

2.4.4.2 Eferentní pupilární defekty

Asymetrie ve velikosti zornic (anizokorie) ukazuje na poškození sfinkteru či dilatátoru, jejich inervace či na možné ovlivnění jejich funkce farmaky. Anizokorie se objeví pouze ve směru akce paretického duhovkového svalu. Pokud je tedy paretický sfinkter, projeví se jeho slabost za světelných podmínek a stejně tak pokud je paretický dilatátor, projeví se anizokorie při sníženém osvětlení. ^[40]

U pacientů, u nichž se anizokorie rozvíjí v temnu, je třeba rozlišovat mezi Hornerovým syndromem a fyziologickou anizokorií. U obou stavů dojde k rozšíření zornice ve tmě, dynamika pupilární dilatace však u fyziologické anizokorie není poškozena. Fyziologická anizokorie se může měnit ze dne na den či dokonce z hodiny na hodinu a vyskytuje se až u pětiny populace, není vázána na refrakční vadu a příčinou je pravděpodobně přechodná, asymetrická supranukleární inhibice Edinger-Westphalova jádra. ^[40] Hornerův syndrom je klinicky rozeznáván dle přidružených znaků

jako je ptóza, konjunktivální injekce či snížený nitrooční tlak na postižené straně. ^[2,67] Pacient s tímto syndromem má jednostranně slabý dilatátor, postižená pupila pak dilatuje pomaleji než pupila na zdravém oku. Pokud je léze sympatiku kompletní, postižená pupila dilatuje pouze vlivem relaxace sfinkteru. Relaxace sfinkteru je však pomalejší a při změně světelných podmínek na skotopické je proto po dobu 4 až 5 sekund viditelná anizokorie. ^[2,40,67]

Pokud se anizokorie objeví naopak při zvýšeném okolním osvětlení, je pravděpodobně postižen sfinkter větší pupily. Příčinou může být trauma, ischemická atrofie, synechie mezi duhovkou a čočkou po předešlém zánětu, farmakologická mydriáza či denervace parasympatických nervů. U mladých dospělých (častěji žen) se může objevit Holmes-Adieho tonická pupila, projevující se náhlým rozšířením jedné pupily, fotofobií a zhoršeným zaostřováním tímto okem do blízka. ^[2,40] Jedná se o benigní, idiopatickou formu intraokulární oftalmoplegie. Příčinou bývá segmentová denervace sfinkteru dané pupily. ^[14] Prognóza onemocnění je dobrá, asi po dvou měsících dochází k nápravě schopnosti pohledu do blízka a zúžení zornice, na osvětlení ovšem pupila stále nereaguje. ^[2,37,40] S parézou třetího hlavového nervu může být porucha zornicové reakce spojena, ale také nemusí. Většinou platí, že pokud není porucha zornicové reakce s parézou sdružena, příčinou parézy není poranění ani komprese, ale ischemie. ^[40]

3 Výzkumná část

3.1 Úvod do výzkumné části

Léčba vysoce ředěným atropinem o 0,01 % koncentraci je považována za nejúčinnější z dostupných intervencí zpomalujících progresi myopie. Tato léčba je však rozšířena především v asijských zemích a důvodů je hned několik. ^[66] Většina prvních atropinových studií, jako je ATOM1 či ATOM2, byla prováděna na asijské populaci. Ačkoliv nedávné retrospektivní studie potvrzují účinky atropinu i u jiných etnik ^[72], je k rozšíření léčby do klinické praxe i u nás zřejmě potřeba více studií na evropské populaci. Dále rozšíření léčby brání také kulturní rozdíly a obavy z vedlejších účinků léčby. ^[66] Ze strany rodičů může být léčba odmítána kvůli nedostatečným dlouhodobým údajům o účincích atropinu či z obavy z každodenního kapání. Některé rodiče odrazuje také fakt, že atropin progresi myopie pouze omezí, ale nezastaví ji úplně. ^[72] Protože tato léčba u nás není považována za standardní klinickou (lege artis), není dostupný ani licencovaný přípravek atropinu v ultra nízké koncentraci a jeho používání je tedy v současné době off-label. ^[66]

Vysoce ředěný atropin by měl být obecně dobře tolerován a měl by mít minimální oční vedlejší účinky. Průměrná dilatace pupil ve studii ATOM2 byla 1 mm a aplikace vedla k minimální ztrátě akomodace, přičemž většina pacientů neměla symptomy vyžadující bifokální či sluneční brýle. ^[72] Během první fáze studie pocívalo pouze 7 % subjektů fotofobii. ^[15] Dle klinické praxe se u pacientů s modrými duhovkami vyskytuje mírná dilatace do 2 mm a u žen s hnědými duhovkami je to méně než 1 mm. Subjektivně však nejsou vedlejší příznaky zjevným problémem, není tak časté, aby by docházelo kvůli rozostření do blízka u europoidních pacientů s modrými duhovkami k ukončení léčby. ^[72] Podle studie ATOM2 též docházelo po aplikaci 0,01 % atropinu ke snížení akomodační amplitudy asi o 2-3 D. Tyto účinky na velikost zornice a akomodační šíři však byly považovány za klinicky nevýznamné. ^[15]

Cooper a kolektiv uvedli studii, která určuje koncentraci 0,02 % jako hraniční pro denní užívání bez klinických vedlejších příznaků. Hranice byla definována snížením akomodační amplitudy pod 5 D, změnou velikosti zornice o 3 mm a více a znemožněním přečíst drobný text. ^[15]

Doposud bylo zveřejněno několik studií zabývajících se vlivem vysoce ředěného atropinu na velikost zornice. Méně informací je však dostupných o vlivu na dynamiku akomodace, které by byly získány objektivní měřicí metodou. ^[33,72]

Výzkumná část této práce se zabývá měřením dynamiky akomodace při změně vzdálenosti fixačního objektu a velikosti zornice za mezopických i fotopických podmínek po lokální monokulární aplikaci 0,01 % koncentrace atropinu, který se používá k léčbě progresu myopie u dětí.

3.1.1 Cíle výzkumu

Do dnes bylo provedeno množství rozsáhlých studií zabývajících se prokázáním efektivity atropinu na zpomalení progresu myopie a komparaci účinku v závislosti na jeho koncentraci. V současnosti jsou prováděny studie kladoucí si za cíl určení optimálních indikačních kritérií nebo odhalení možných nežádoucích účinků aplikace atropinu, popřípadě dlouhodobé léčby atropinem. ^[76] Do druhé skupiny, hodnotící nežádoucí účinky, náleží i tento výzkumný projekt.

Cílem výzkumu je vyhodnotit na zdravých subjektech vliv jednorázové lokální monokulární aplikace 0,01 % atropinu na dynamiku akomodace, zahrnující hodnoty latence [ms], amplitudy akomodace [D], či rychlost akomodace [D/sec], porovnat tyto hodnoty před aplikací s hodnotami po aplikaci a také atropinizované oko s kontrolním neatropinizovaným. Další zkoumanou veličinou je změna velikosti zornice za mezopických i fotopických podmínek po aplikaci atropinu a opět i v porovnání s druhým kontrolním neatropinizovaným okem. Dalším cílem je naměřené hodnoty diskutovat ve vztahu ke každodenní aplikaci atropinu u předškolních dětí při léčbě myopie a vzhledem k pilotní povaze výzkumu optimalizovat metodiku experimentálního měření a léčby vysoce ředěným atropinem.

3.1.2 Pracovní hypotézy

Výzkum má v rámci hodnocení zornicových reakcí a dynamiky akomodace stanovené následující hypotézy.

Hypotéza č. 1:

„Velikost průměru zornice se u subjektů po aplikaci jedné kapky 0,01 % atropinu zvýší maximálně o 1,5 mm za fotopických podmínek.“

Hypotéza č. 2:

„Velikost průměru zornice se u subjektů po aplikaci jedné kapky 0,01 % atropinu zvýší maximálně o 1 mm za mezopických podmínek.“

Hypotéza č. 3:

„Po aplikaci jedné kapky 0,01 % atropinu nedojde k významné změně parametrů hodnotících dynamiku akomodace při monokulární fixaci atropinizovaného oka z dálky do blízka. Latence se nezmění o více než 50 ms, amplituda o 0,5 D a rychlost o 2 D/sec.“

Hypotéza č. 4:

„Po aplikaci jedné kapky 0,01 % atropinu nedojde k významné změně parametrů hodnotících dynamiku akomodace atropinizovaného oka při binokulární fixaci z dálky do blízka. Latence se nezmění o více než 50 ms, amplituda o 0,5 D a rychlost o 2 D/sec.“

3.2 Metodika výzkumu

Námi prováděný výzkum slouží jako pilotní studie plánovaného multicentrického výzkumného projektu zabývajícího se zpomalením iniciální myopizace atropinem. Poznatky o vedlejších účincích atropinu budou mít tedy uplatnění při jeho určení léčby u dětí.

Všechna měření výzkumu byla prováděna ve vyšetřovnách Centra dětské oftalmologie Binocular s.r.o. a optiky Siloe v Litomyšli (viz Obr. 28) pod dohledem vedoucího diplomové práce MUDr. Miroslava Dostálka, Ph.D.



Obr. 28: Výzkumné pracoviště Centra dětské oftalmologie Binocular s.r.o. a optiky Siloe ^[69]

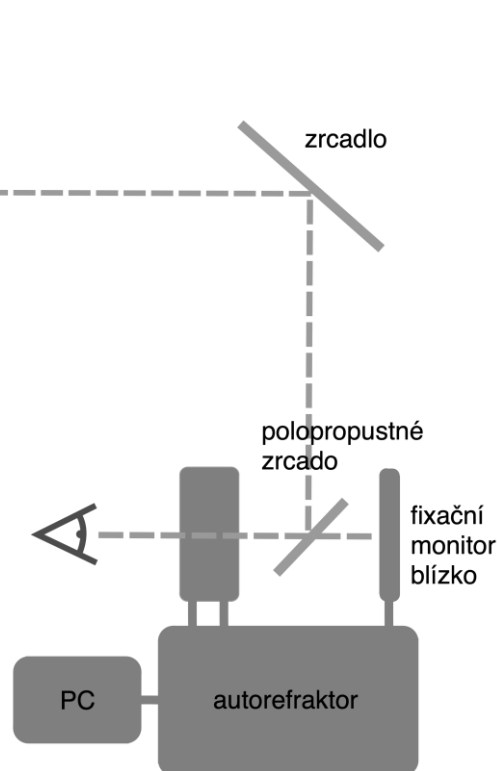
3.2.1 Aparatura

Ve studii jsou k měření používány především dva přístroje. Velikost zornice za fotopických a mezopických podmínek je měřena pomocí běžně používaného topografu, akomodační dynamika je pak zjišťována pomocí experimentálního přístroje.

3.2.1.1 Experimentální akomodometr

Námi používaný akomodometr je experimentální měřicí sestava (viz Obr. 29), založená na „open-field“ autorefraktoru Shin-Nippon NVision-K500. Autorefraktor je rozšířen o systém dvou fixačních monitorů, počítačovou jednotku a software pro export a grafické zpracování dat (dále pouze „akomodometr“).

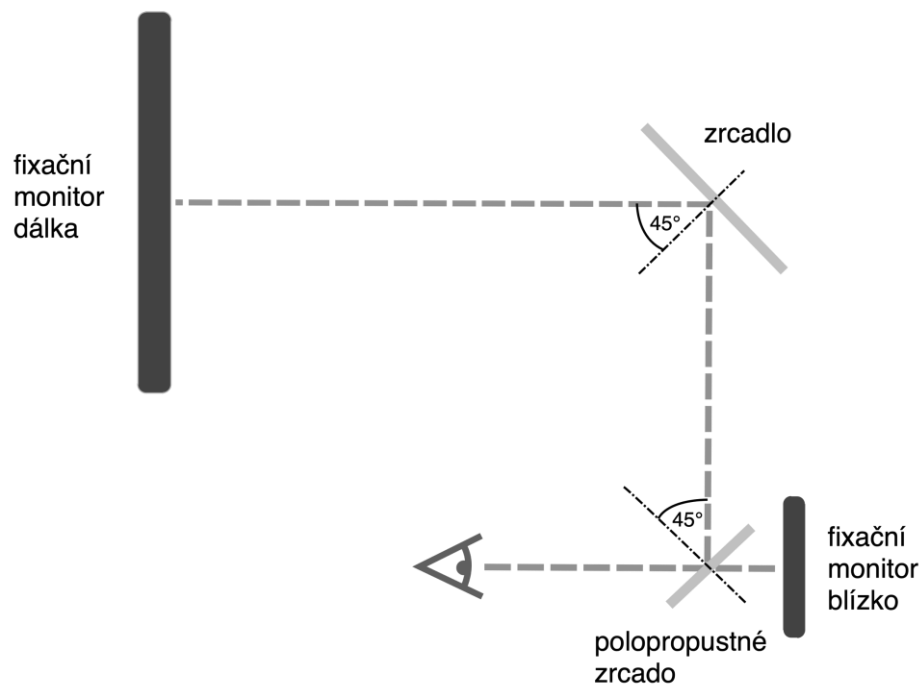
Autorefraktor Shin-Nippon NVision-K5001 patří do skupiny open-field autorefraktometrů od japonského výrobce Rexam. Otevřené zorné pole u pacienta výrazně snižuje proximální akomodaci a konvergenci, tj. prakticky eliminuje přístrojovou myopii a umožňuje měřit okamžitou refrakci oka při pohledu na různé fixační body v rozdílných vzdálenostech, a to při monokulární i binokulární fixaci. ^[68] Refrakce je měřena ve dvou fázích. Čočka nejprve rychlým pohybem umístí obrazec vznikající odrazem infračerveného světla od sítnice přibližně do ohniska. Obraz je pak digitálně analyzován pro výpočet hodnoty refrakce v rozmezí $\pm 22,0$ D sféry a $\pm 10,0$ D cylindru v krocích po 0,12 D. ^[62,63]



Obr. 29: Schéma akomodometru; zdroj: vlastní zpracování

S autorefraktorem je spojen systém dvou fixačních monitorů. (viz Obr. 30) Vzdálený monitor slouží pro zobrazení vzdáleného fixačního objektu. Je při pevně na zdi za zády vyšetřovaného, obraz dopadá pod úhlem 45° na zrcadlo připevněné nad autorefraktorem a dále ho směřuje opět pod úhlem 45° na polopropustné zrcadlo připevněné na těle autorefraktoru, ze kterého je již přes prosklené zorné pole refraktometru obraz pozorován vyšetřovaným. Vzhledem k tomu, že během průchodu vzdáleného fixačního obrazu zrcadlovou soustavou dochází k jeho výškovému převrácení, musí být fixační obraz promítaný na vzdáleném monitoru orientován převráceně. Druhý monitor je určen pro pozorování blízkého objektu, je proto připevněný na konstrukci autorefraktoru a vyšetřovaný ho pozoruje přes polopropustné zrcadlo. Úhlová velikost vzdáleného i blízkého fixačního obrazu je vzhledem k pozorovateli shodná, na vzdáleném monitoru je jeho

velikost tedy 400 x 400 mm a na blízkém monitoru 30 x 30 mm. Vzdálený fixační obraz je vzhledem k pozorovateli umístěn v optické vzdálenosti 4 m a blízký ve vzdálenosti 30 cm.



Obr. 30: Systém fixačních monitorů a zrcadel; zdroj: vlastní zpracování

Autorefraktor je propojen s počítačem, na kterém je nainstalován software (viz Obr. 32) umožňující měření, export a grafické zpracování dat. Počítač řídí průběh jednotlivých měření. Zaznamenává naměřené refrakční hodnoty zahrnující sféru, cylindr i osu a poté je vyhodnotí. Do programu obsluha vyplňuje jméno, příjmení, rodné číslo, měřené oko, zda provádíme měření z dálky do blízka či z blízka do dálky. Pomocí softwaru je též možné nastavit fixační obraz (viz Obr. 31), jeho kalibraci a latenci zobrazení. Kalibrují se oba pozorované obrazy tak, aby byla jejich barevnost, umístění a velikost na sítnici shodná. Zaručíme tak, že jediným podnětem pro akomodaci bude rozostření sledovaného obrazu, způsobené změnou skutečné vzdálenosti obrazu. Software dále řídí chování obou monitorů během měření. Po dokončení jsou do předem definované složky počítače naměřená data uložena ve formě tabulky a grafu v souboru tabulkového kalkulátoru, v textové formě do textového souboru a obrázek grafu v obrazovém souboru.



Obr. 31: Fixační obraz akomodometru; zdroj: archiv autora

Lens focus tester

Vzdálenější obrázek: C:\Users\optometrie\Desktop\IrisFocus\velky_FINAL.png Procházet

Blízký obrázek: C:\Users\optometrie\Desktop\IrisFocus\maly_FINAL.png Procházet

Kalibrace

OP OL Kalibrace zakrytu

C:\Users\optometrie\Desktop\IrisFocus\maly.png zvolit obrázek

Posun

Prodleva zmeny obr.

Spustit jako první: D -> B B -> D

Jméno: Příjmení: RČ:

Okno: Pravé Levé

Režim D: Mono Bino

Datum vyšetření:

Smazat

START

STOP

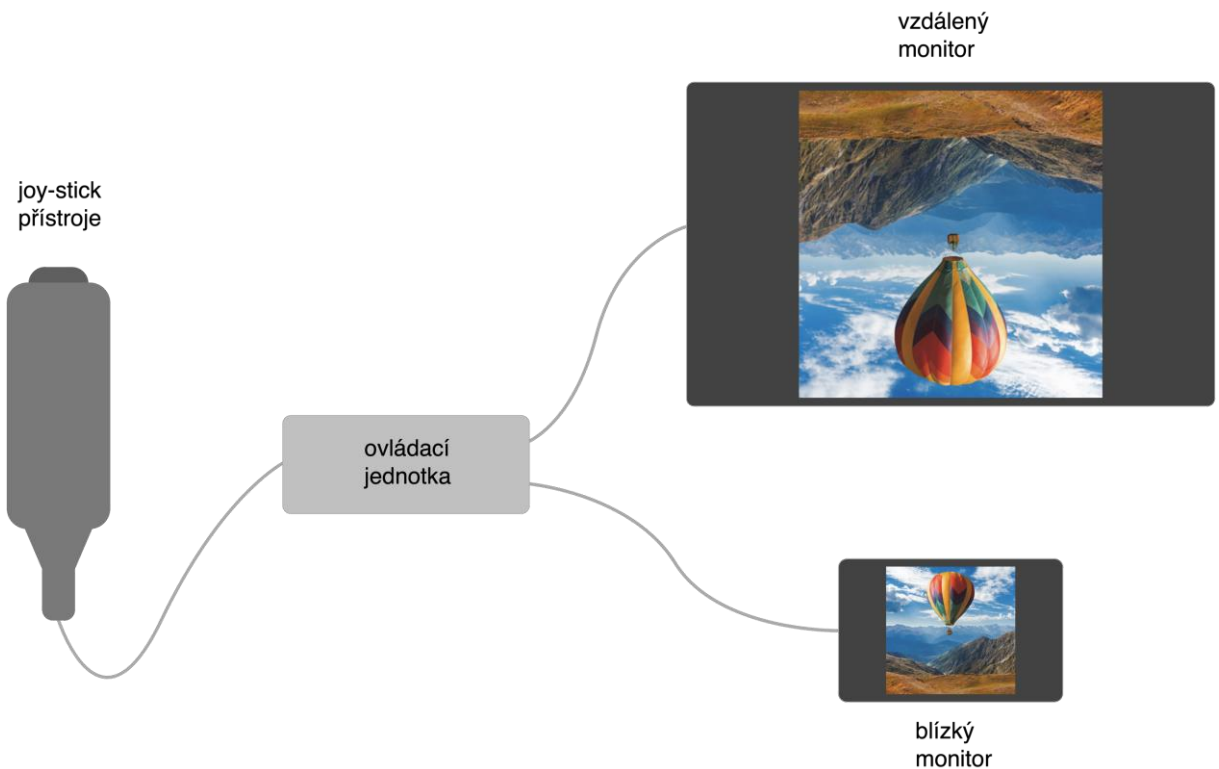
Počet měření 0

Obr. 32: Uživatelské rozhraní software pro ovládání akomodometru; zdroj: vlastní zpracování

Před samotným měřením je pacient usazen na židli a opře si bradu i čelo na předem připravenou a upravenou opěrku. Průhledem v měřicím okně autorefraktoru sleduje promítané fixační obrazy. Pacient je vyzván, aby v průběhu měření volně přefixoval z jednoho obrazu na druhý. Při měření pozitivní akomodace, tedy z dálky do blízka, se fixační obraz nejprve zobrazí na vzdáleném

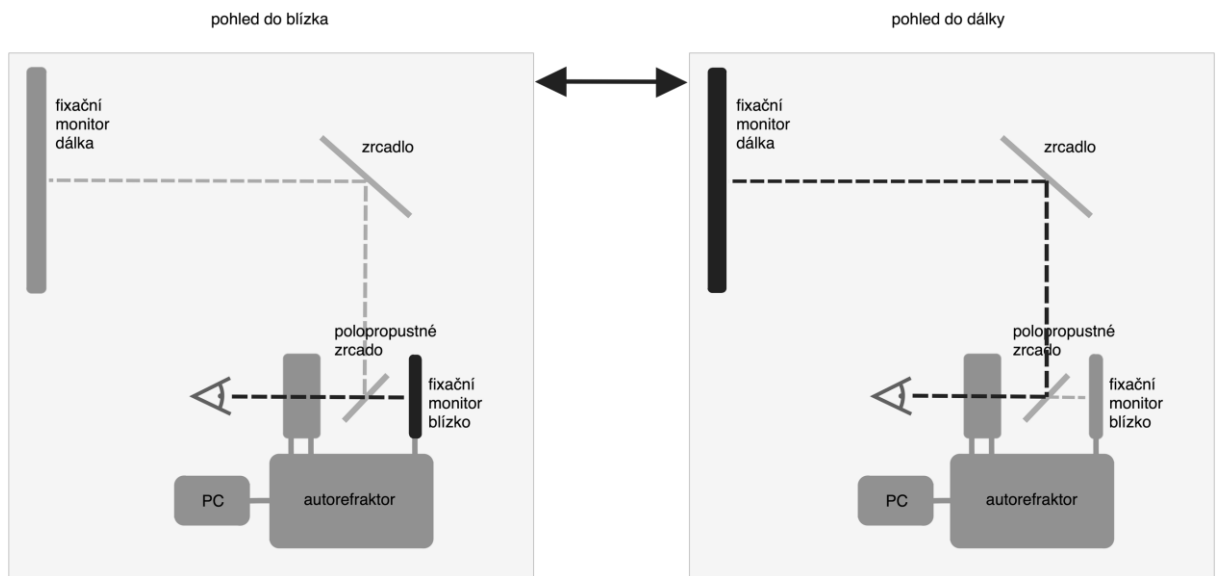
monitoru. Po zahájení měření stisknutím ovladače autorefraktoru tento vzdálený monitor s předem nastavenou latencí zčerná a obraz se přemístí na blízký monitor. Latence přemístění obrazu je natakovaná obsluhou tak, aby měření s poměrně nízkou vzorkovací frekvencí zaznamenalo dynamickou fázi akomodačního děje.

Po stisknutí ovladače je zahájena sekvence deseti měření, která proběhnou asi během dvou a půl sekundy, kdy je měřené oko snímáno infračervenou kamerou autorefraktometru. Při měření negativní akomodace, tedy z blízka do dálky, je fixační obraz naopak zobrazen nejprve na blízkém monitoru a po zahájení měření tento monitor zčerná a obraz se přesune na monitor vzdálený. Měření lze provádět za monokulárních i binokulárních podmínek fixace, a to díky okluzi připevněné k opěrce čela. Při monokulární fixaci jsou pozorovány obrazy pouze měřeným okem a druhé je pod okluzí. Při binokulární fixaci jsou obrazy pozorovány oběma očima, měřena je však akomodace pouze jednoho z nich.



Obr. 33: Elektronika akomodometru: po stlačení spínače na ovládacím joy-sticku ovládací jednotka s danou latencí vypne vzdálený monitor a zároveň zapne blízký monitor, popřípadě v opačném pořadí; zdroj: vlastní zpracování

Měření je dokončeno po provedení všech deseti záznamů okamžité hodnoty refrakce během přestřování fixačních obrazů, kdy se data automaticky uloží do složky označené rodným číslem pacienta.



Obr. 34: Princip měření na experimentálním akomodometru; zdroj: vlastní zpracování



Obr 35: Experimentální akomodometr ve vyšetřovací místnosti, modře – trasovaný paprsek vzdáleného obrazu, žlutě – trasovaný paprsek blízkého obrazu; zdroj: archiv autora

Experimentální měření akomodační dynamiky probíhá za použití běžných a bezpečných postupů, které zahrnují měření autorefraktometrem pomocí infračerveného světla a pozorování běžných fixačních monitorů, nepředstavuje proto pro pacienta žádné riziko s ním spojené.

3.2.1.2 Topograf

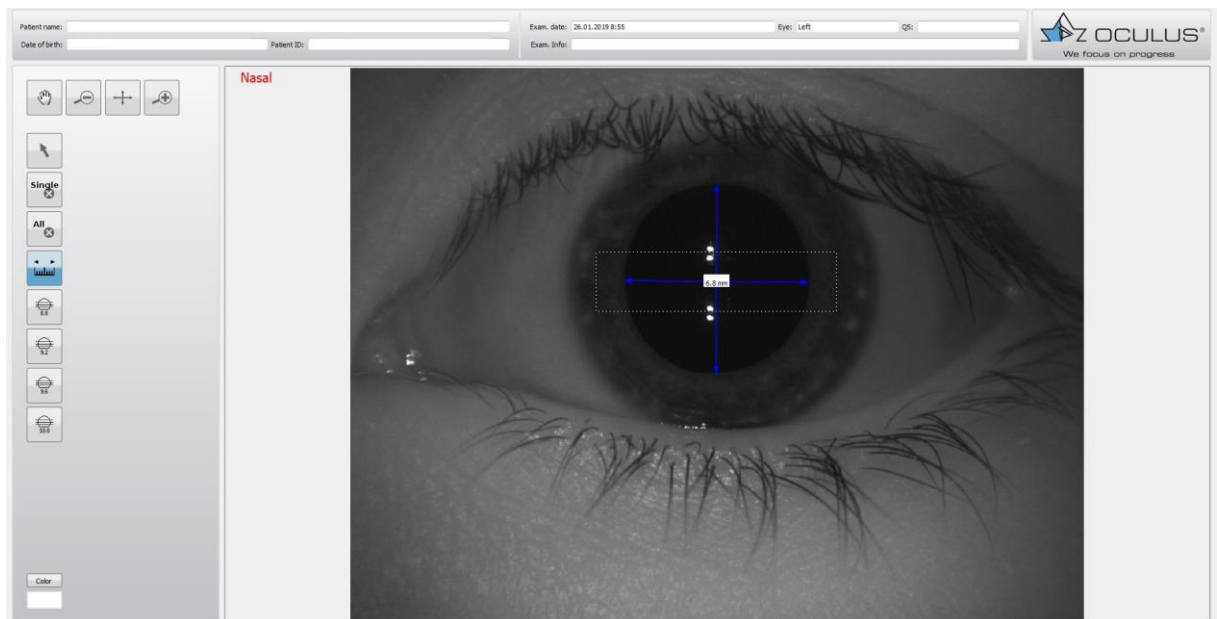
K měření zornicových reakcí je ve studii používán OCULUS Keratograph M5. Jedná se o víceúčelový topograf, který je běžnou nedílnou součástí oftalmologické a optometrické praxe. K měření využívá principu projekce kružnic Placidova kotouče na přední plochu rohovky a infračervených, bílých a modrých LED diod (viz Obr 36).^[1,73]

Topograf se používá především k hodnocení přední plochy rohovky, pomocí softwaru lze však spektrum využití rozšířit o analýzu kvality a kvantity slzného filmu (break-up time, výška slzného menisku, hodnocení lipidové vrstvy), meibografii, kvantifikaci začervenání oka apod.^[73] Ve výzkumném projektu je topograf používán jako fotografické záznamové zařízení s možností následného měření skutečné velikosti fotografovaného objektu na oku, v tomto případě zornice, za světla i tmy.



Obr. 36: OCULUS Keratograph M5; vlevo: bílé LED osvětlení, uprostřed: infračervené LED osvětlení, vpravo: modré LED osvětlení^[73]

Po nastavení opěrek si vyšetřovaný opře bradu a čelo. Pomocí obslužné softwarové aplikace je po zadání osobních dat pořízen obrazový záznam obou očí za mezopických podmínek. Měření za mezopických podmínek probíhá bez osvětlení zornice topografem. Poté je měření provedeno i za fotopických světelných podmínkách, kdy je zornice osvětlena bílým LED osvětlením. Na fotografiích jsou pak kótovány okraje zornice a měřen její skutečný horizontální průměr. Obrazový výstup lze exportovat a uložit (viz Obr. 37).



Obr. 37: Obrazový výstup měření velikosti zornice exportovaný pomocí softwaru pro OCULUS Keratograph M5; zdroj: archiv autora



Obr 38: Topograf ve vyšetřovací místnosti; zdroj: archiv autora

3.2.2 Soubor vyšetřovaných osob

Na základě stanovených kritérií byli do studie zařazeni zdraví dobrovolníci, kteří byli před zahájením měření řádně informováni o jeho průběhu a podepsali informovaný souhlas (viz příloha A). Hlavním kritériem pro výběr subjektů byl prepresbyopický věk. Dalšími kritérii bylo neporušené jednoduché binokulární vidění, vízus s korekcí do dálky i blízka 6/6 (respektive 1,0) a fyziologické hodnoty nitroočního tlaku, jehož zvýšené hodnoty jsou kontraindikací aplikace atropinu. Dále byly z výzkumu vyloučeny osoby se závažným celkovým či očním onemocněním a osoby v akutní fázi infekčního onemocnění.

Vzhledem k pilotní povaze výzkumu bylo do studie zapojeno celkem 9 subjektů (6 žen a 3 muži), které byly dále rozděleny do dvou experimentálních skupin, s výjimkou subjektu č. 6, který byl zařazen do obou skupin. Postup měření se u skupin odlišoval pouze v časové periodě, po které byly vedlejší účinky atropinu sledovány. U první skupiny bylo kontrolní měření prováděno po třiceti minutách po aplikaci jedné kapky 0,01 % atropinu, na rozdíl od druhé skupiny, u které bylo toto měření prováděno po hodině od aplikace. Měření u subjektu č. 6 bylo tedy prováděno po třiceti minutách i po hodině od aplikace atropinu.

Číslo subjektu	Pohlaví	Věk [let]	Dominantní oko	Experimentální skupina
01	muž	28	pravé	1
02	muž	18	levé	1
03	muž	40	pravé	1
04	žena	30	levé	1
05	žena	25	pravé	2
06	žena	23	levé	1, 2
07	žena	24	pravé	2
08	žena	28	levé	2
09	žena	21	levé	2

Tab. 5: Přehled základních informací o subjektech výzkumného projektu; zdroj: vlastní zpracování

U jednoho ze zúčastněných subjektů bylo též provedeno měření dynamiky akomodace a zornicové reakce v nepravidelných intervalech během 24 hodin od aplikace atropinu. Výsledky tohoto měření jsou dále kazuisticky zpracovány.

3.2.3 Metodika měření

Po seznámení subjektů s průběhem měření, zodpovězení případných otázek, vysvětlení možných komplikací a podpisu informovaného souhlasu byla provedena úvodní měření před aplikací atropinových kapek. Tato měření zahrnují určení dominantního oka, měření akomodační dynamiky a měření statické velikosti zornic za fotopických i mezopických podmínek. Akomodační dynamika byla akomodometrem měřena s vlastní korekcí na obou očích při monokulární i binokulární refixaci z dálky do blízka, tedy celkem byla na akomodometru provedena čtyři měření. Na topografu byla provedena měření velikosti zornic, a to na obou očích za fotopických i mezopických podmínek. Dále byla před aplikací atropinu určena oční dominance pomocí otvůrkového testu.

Atropinové kapky o 0,01 % koncentraci byly subjektům následně v objemu jedné kapky aplikovány do nedominantního oka. Předpokládáme, že se na nedominantním oku případné vedlejší účinky projeví ve větší míře než na oku dominantním a zároveň budou pro testované subjekty snesitelnější díky plně zachovaným vizuálním funkcím vedoucího oka. Atropinové 0,01% kapky u nás nejsou v současné době jako hromadně vyráběný léčivý přípravek vyráběny, pro tuto studii byly tedy kapky individuálně vyrobeny společností Magistraliter pharma (viz Obr. 39).



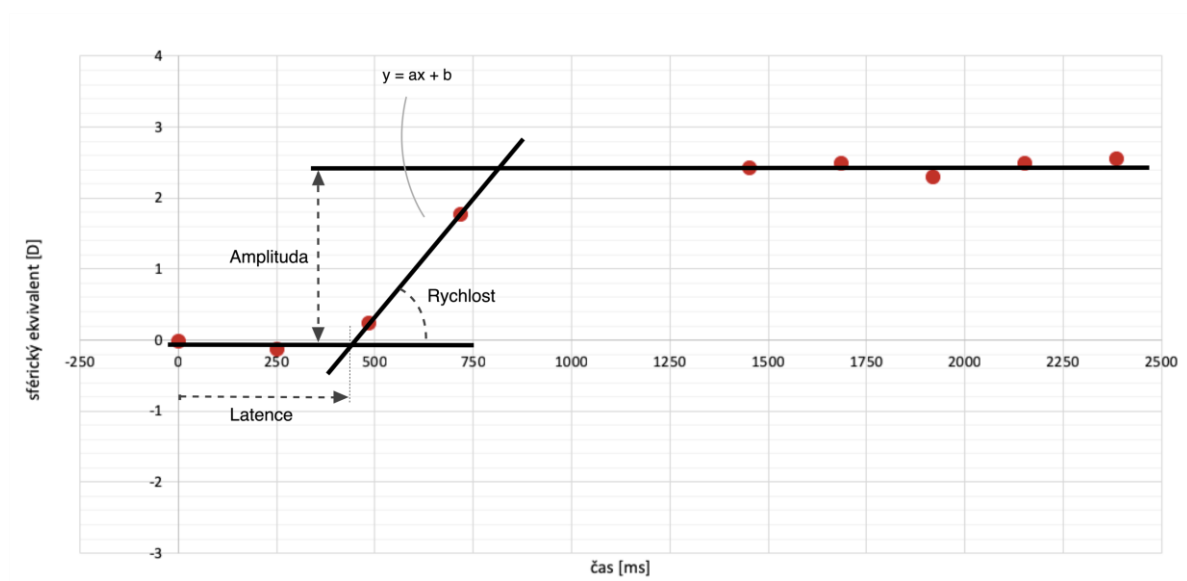
Obr. 39: Atropinové kapky o 0,01 % koncentraci používané ve studii; zdroj: archiv autora

U experimentální skupiny č. 1 byla po půl hodině od nakapání atropinu přeměřena dynamika akomodace a velikosti zornice, u experimentální skupiny č. 2 byly tyto parametry měřeny až po hodině. Měření dynamiky akomodace i velikosti zornic na dominantním (neatropinizovaném) oku slouží jako kontrola pro měření oka atropinizovaného. Díky této kontrole lze odlišit změny

vyvolané aplikací atropinu a změny vyvolané jinými systémovými vlivy. Naměřené hodnoty byly pak exportovány a dále zpracovávány.

Výsledkem měření na topografu je obrazový soubor obsahující průměr zornice v milimetrech, který není třeba dále nijak upravovat. Hodnoty velikosti zornice byly pouze zapsány do tabulky k danému subjektu.

Výstupem z měření na akomodometru je soubor deseti refrakčních hodnot, zahrnujících sférickou hodnotu, cylindrickou hodnotu a osu, a deseti časů, náležícím hodnotám refrakce. Tyto hodnoty je třeba dále zpracovat a získat tak veličiny popisující dynamiku akomodačního děje, jako je latence, amplituda a rychlost.



Obr. 40: Veličiny popisující dynamiku akomodačního děje vypočítávané z naměřených refrakčních hodnot; zdroj: vlastní zpracování

Akomodační děj má tři fáze. Nejprve je to pohled do dálky. Poté následuje dynamická fáze akomodace a refixace na blízký monitor. Závěrečná fáze představuje udržení blízkého cíle. Amplituda akomodace je dána rozdílem průměrných refrakčních hodnot při pohledu do dálky a průměrných hodnot refrakce při pohledu do blízka. Tyto průměrné hodnoty jsou v grafu na obr. 40 znázorněny horizontálními přímkami. Hodnoty refrakce v dynamické fázi jsou proloženy regresní přímkou, jejíž průnik s počátečním průměrem udává hodnotu latence a jejíž sklon je ekvivalentem rychlosti akomodačního děje. Regresní přímku lze popsat lineární regresní funkcí $y = ax + b$, kde parametr „a“ vyjadřuje průměrnou rychlost dynamické fáze akomodačního děje.

3.2.4 Metody zpracování dat

Vzhledem k charakteru výzkumného projektu, který slouží jako pilotní studie především k optimalizaci nejen postupu měření na experimentálním akomodometru, ale i zpracování exportovaných dat a zjištění vedlejších účinků léčby myopie vysoce ředěným atropinem, byla měření prováděna pouze na malém souboru probandů. Tento malý počet subjektů však nedovoluje naměřená data zpracovávat standardní statistickou analýzou a aplikovat výsledky na celou populaci. Jelikož data nevykazují normalitu rozdělení, nelze na nich provádět parametrické testy a od použití neparametrických testů jsme ve studii odstoupili. Data jsou tedy v další části práce prezentována v podobě tabulek a grafů.

3.3 Výsledky

Tato kapitola prezentuje v tabulkách a grafech naměřené hodnoty velikosti zornice a parametrů určujících dynamiku akomodace u obou experimentálních skupin před aplikací a po aplikaci 0,01 % atropinu do nedominantního oka. Některá naměřená data neumožňovala věrohodnou interpretaci parametrů akomodační dynamiky. Takové parametry pak nejsou v tabulkách ani grafech uváděny.

3.3.1 Pupilometrie

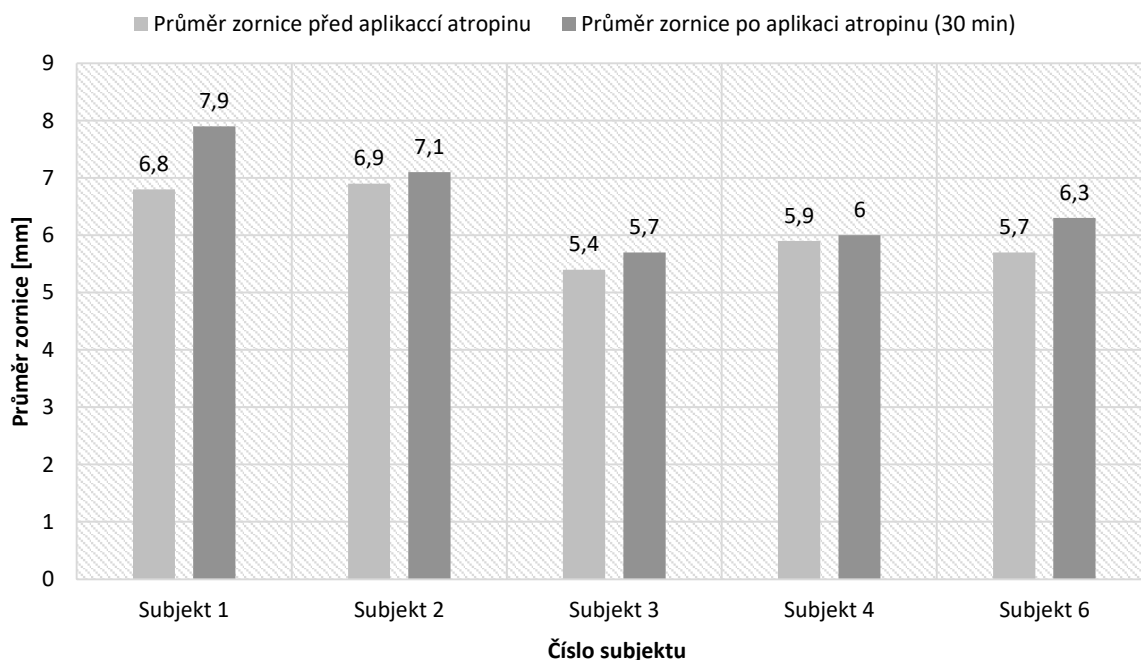
3.3.1.1 Experimentální skupina č. 1

Z naměřených hodnot, a především z jejich porovnání, je patrné, že u všech testovaných subjektů první experimentální skupiny došlo po 30 minutách od aplikace vysoce ředěného atropinu k dilataci zornic, která se za mezopických podmínek pohybovala od 0,1 do 1,1 mm a za fotopických podmínek též od 0,1 do 1,1 mm. Porovnáme-li průměr zornice atropinizovaného oka a oka bez aplikace atropinu, u některých subjektů nebyla po 30 minutách zaznamenána žádná anizokorie, např. u subjektu č. 01 však došlo k anizokorii 1,7 mm za mezopických podmínek a 1,4 za fotopických.

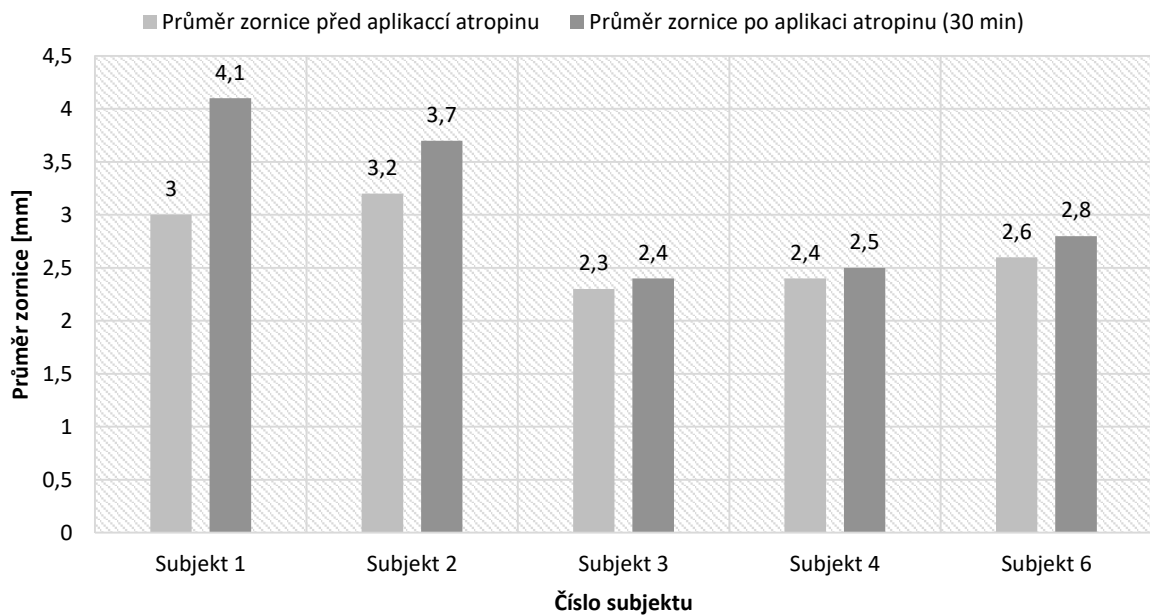
Číslo subjektu	Světelné podmínky	Oko	Průměr zornice [mm]		Změna velikosti [mm]	Rozdíl mezi atropinizovaným a neatropinizovaným okem [mm]
			Před aplikací atropinu	Po aplikaci atropinu (30 min)		
01	mezopické	P	6,6	6,2	-0,4	1,7
		L	6,8	7,9	1,1	
	fotopické	P	2,9	2,7	-0,2	1,4
		L	3	4,1	1,1	
02	mezopické	P	6,9	7,1	0,2	0

		L	6,3	7,1	0,8	
	fotopické	P	3,2	3,7	0,5	0,8
		L	3,1	2,9	-0,2	
03	mezopické	P	5,1	4,4	-0,7	1,3
		L	5,4	5,7	0,3	
	fotopické	P	2,3	2,4	0,1	0
		L	2,3	2,4	0,1	
04	mezopické	P	5,9	6	0,1	0
		L	6,2	6	-0,2	
	fotopické	P	2,4	2,5	0,1	0,3
		L	2,2	2,2	0	
06	mezopické	P	5,7	6,3	0,6	0,5
		L	5,8	5,8	0	
	fotopické	P	2,6	2,8	0,2	0
		L	2,7	2,8	0,1	

Tab. 6: Přehled naměřených hodnot průměrů zornic obou očí za fotopických i mezopických podmínek před a půl hodiny po aplikaci 0,01 % atropinu do nedominantního oka u experimentální skupiny č. 1 (nedominantní oko – tmavé řádky)



Graf 2: Grafické znázornění hodnot velikosti zornice atropinovaného oka za mezopických podmínek před a 30 minut po aplikaci 0,01 % atropinu u experimentální skupiny č. 1



Graf 3: Grafické znázornění hodnot velikosti zornice atropinizovaného oka za fotopických podmínek před a 30 minut po aplikaci 0,01 % atropinu u experimentální skupiny č. 1

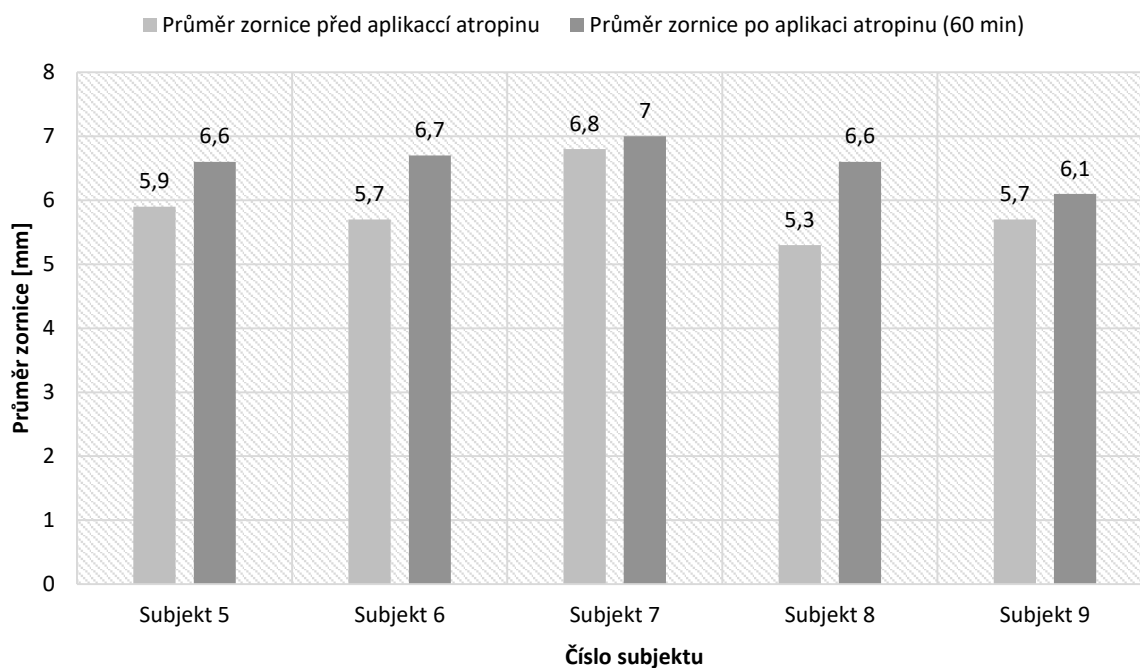
3.3.1.2 Experimentální skupina č. 2

Podle naměřených dat došlo u všech subjektů druhé experimentální skupiny, stejně jako u subjektů první skupiny, po hodině od aplikace vysoce ředěného atropinu k dilataci zornice daného oka. Velikost dilatace se u subjektů pohybovala mezi 0,2 a 1,3 mm za mezopických světelných podmínek a mezi 0,1 a 2,5 mm za podmínek fotopických. U všech testovaných subjektů byla též po hodině od aplikace atropinu za mezopických i fotopických podmínek přítomna anizokorie od 0,2 do 1,5 mm za mezopických a od 0,3 do 2,9 mm za fotopických podmínek.

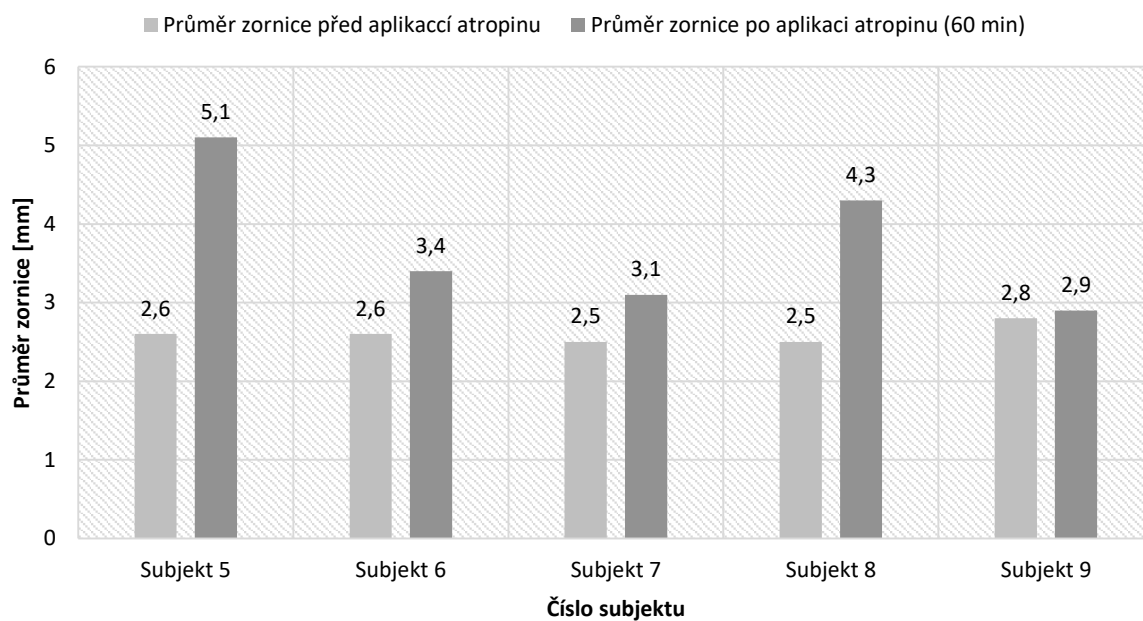
Číslo subjektu	Světelné podmínky	Oko	Průměr zornice [mm]		Změna velikosti [mm]	Rozdíl mezi atropinizovaným a neatropinizovaným okem [mm]
			Před aplikací atropinu	Po aplikaci atropinu (60 min)		
05	mezopické	P	5,7	5,1	-0,6	1,5
		L	5,9	6,6	0,7	
	fotopické	P	2,5	2,2	-0,3	2,9
		L	2,6	5,1	2,5	
06	mezopické	P	5,7	6,7	1,0	0,9
		L	5,8	5,8	0	
	fotopické	P	2,6	3,4	0,8	0,6
		L	2,7	2,8	0,1	

07	mezopické	P	6,2	6,2	0	0,8
		L	6,8	7	0,2	
	fotopické	P	2,8	2,8	0	0,3
		L	2,5	3,1	0,6	
08	mezopické	P	5,3	6,6	1,3	1,6
		L	5,5	5	-0,5	
	fotopické	P	2,5	4,3	1,8	2,1
		L	2,5	2,2	-0,3	
09	mezopické	P	5,7	6,1	0,4	0,2
		L	6,2	5,9	-0,3	
	fotopické	P	2,8	2,9	0,1	0,5
		L	2,7	2,4	-0,3	

Tab. 7: Přehled naměřených hodnot průměrů zornic obou očí za fotopických i mezopických podmínek před a jednu hodinu po aplikaci 0,01 % atropinu do nedominantního oka u experimentální skupiny č. 2 (nedominantní oko – tmavé řádky)



Graf 4: Grafické znázornění hodnot velikosti zornice atropinizovaného oka za mezopických podmínek před a hodinu po aplikaci 0,01 % atropinu u experimentální skupiny č. 2



Graf 5: Grafické znázornění hodnot velikosti zornice atropinizovaného oka za fotopických podmínek před a hodinu po aplikaci 0,01 % atropinu u experimentální skupiny č. 2

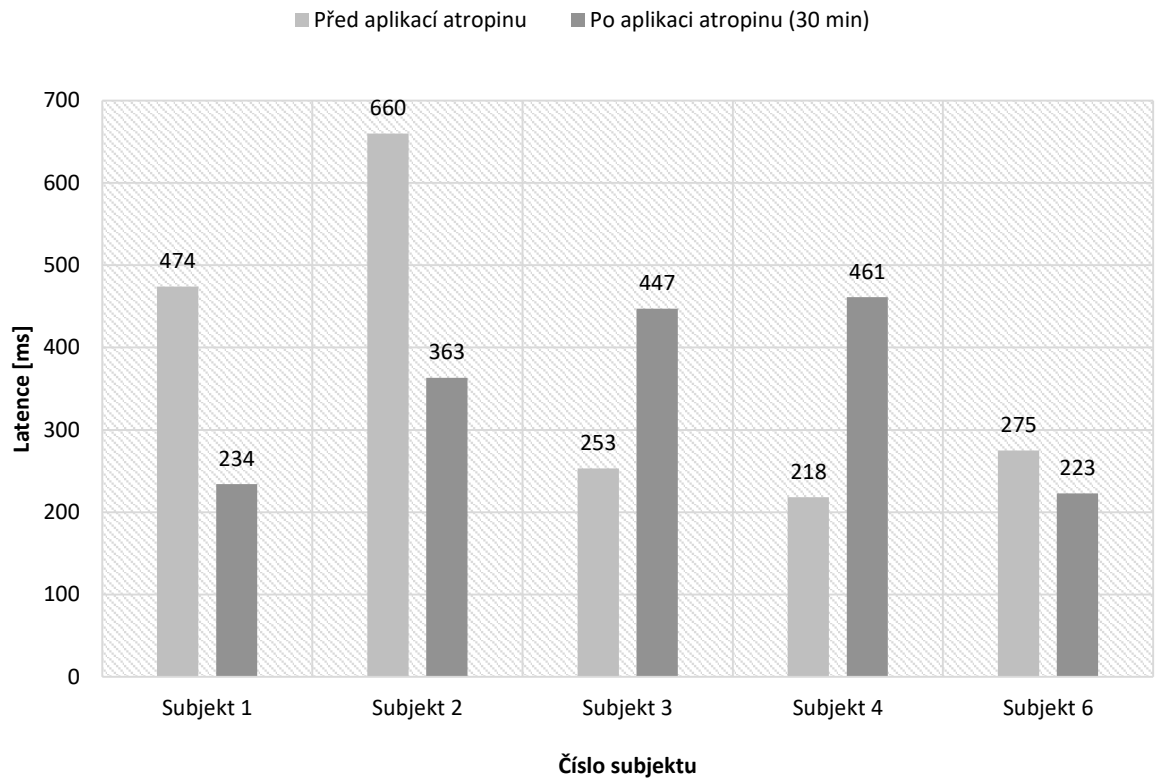
3.3.2 Akomodometrie

3.3.2.1 Experimentální skupina č. 1

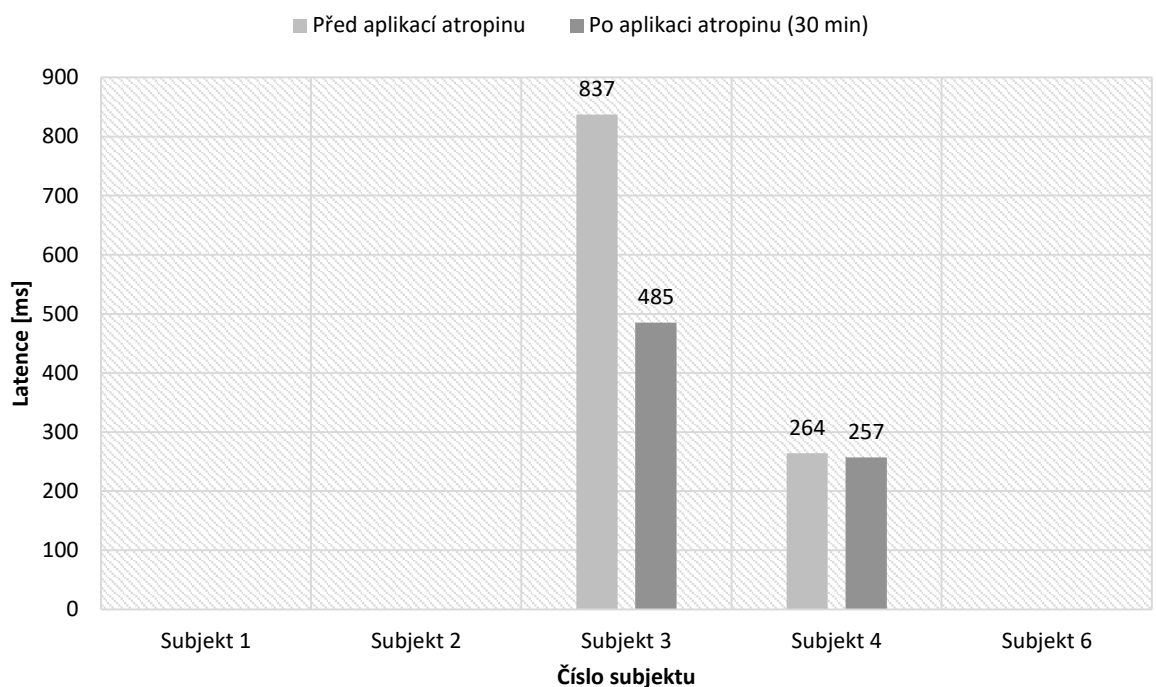
Zjištěné hodnoty latence akomodačního děje první experimentální skupiny při monokulární i binokulární fixaci jsou uvedené v tabulce 8 a následujících grafech. Získané výsledky nejsou konsistentní, u některých subjektů došlo při měření po půl hodině od aplikace atropinu za monokulární i binokulární fixace ke zkrácení latence, u některých došlo naopak k prodloužení.

Číslo subjektu	Režim měření	Oko	Latence [ms]		Změna latence [ms]	Rozdíl mezi atropinizovaným a neatropinizovaným okem [ms]
			Před aplikací atropinu	Po aplikaci atropinu (30 min)		
01	monokulárně	P	364	201	-163	33
		L	474	234	-240	
	binokulárně	P	464	-	-	-
		L	-	253	-	
02	monokulárně	P	660	363	-297	25
		L	244	238	-6	
	binokulárně	P	-	234	-	170
		L	409	404	-5	
03	monokulárně	P	1326	685	-641	-238
		L	253	447	194	
	binokulárně	P	218	251	33	234
		L	837	485	-352	
04	monokulárně	P	218	461	243	-
		L	-	-	-	
	binokulárně	P	264	257	-7	17
		L	153	240	87	
06	monokulárně	P	275	223	-52	-20
		L	-	243	-	
	binokulárně	P	251	-	-	-
		L	178	-	-	

Tab. 8: Přehled naměřených hodnot latence akomodace obou očí před a 30 minut po aplikaci 0,01 % atropinu do nedominantního oka u experimentální skupiny č. 1, (prázdná pole – naměřená data neumožňovala věrohodnou interpretaci parametrů, nedominantní oko – tmavé řádky)



Graf 6: Grafické znázornění hodnot latence akomodace atropinizovaného oka při monokulární fixaci před a 30 minut po aplikaci 0,01 % atropinu u experimentální skupiny č. 1

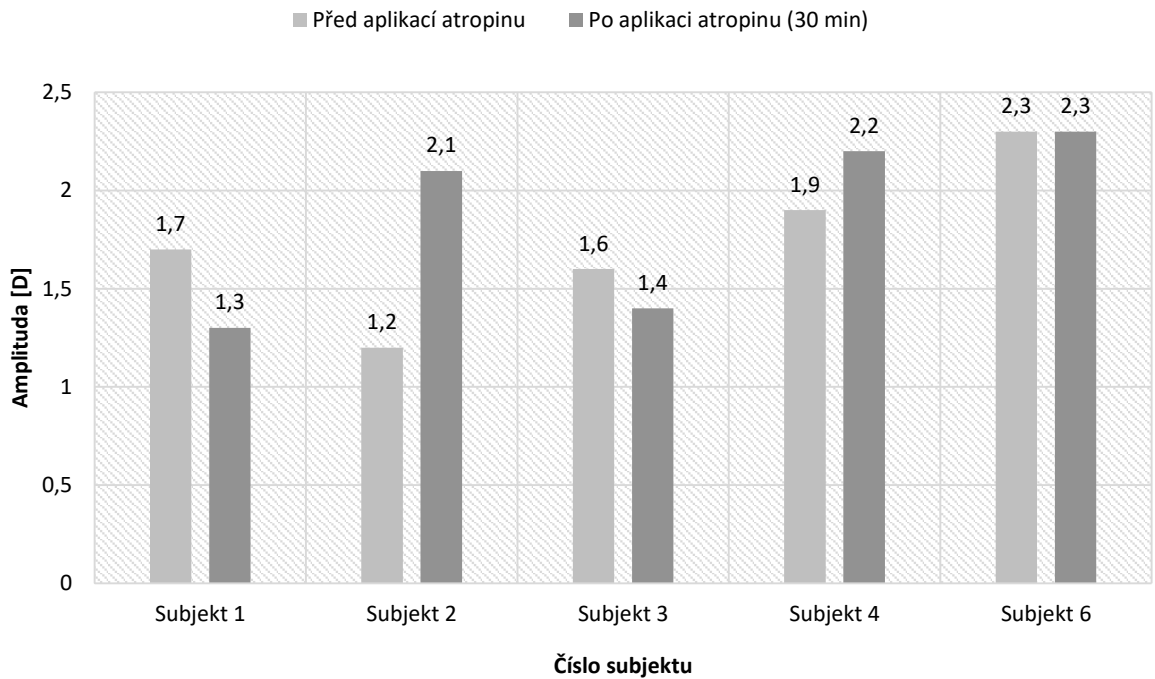


Graf 7: Grafické znázornění hodnot latence akomodace atropinizovaného oka při binokulární fixaci před a 30 minut po aplikaci 0,01 % atropinu u experimentální skupiny č. 1

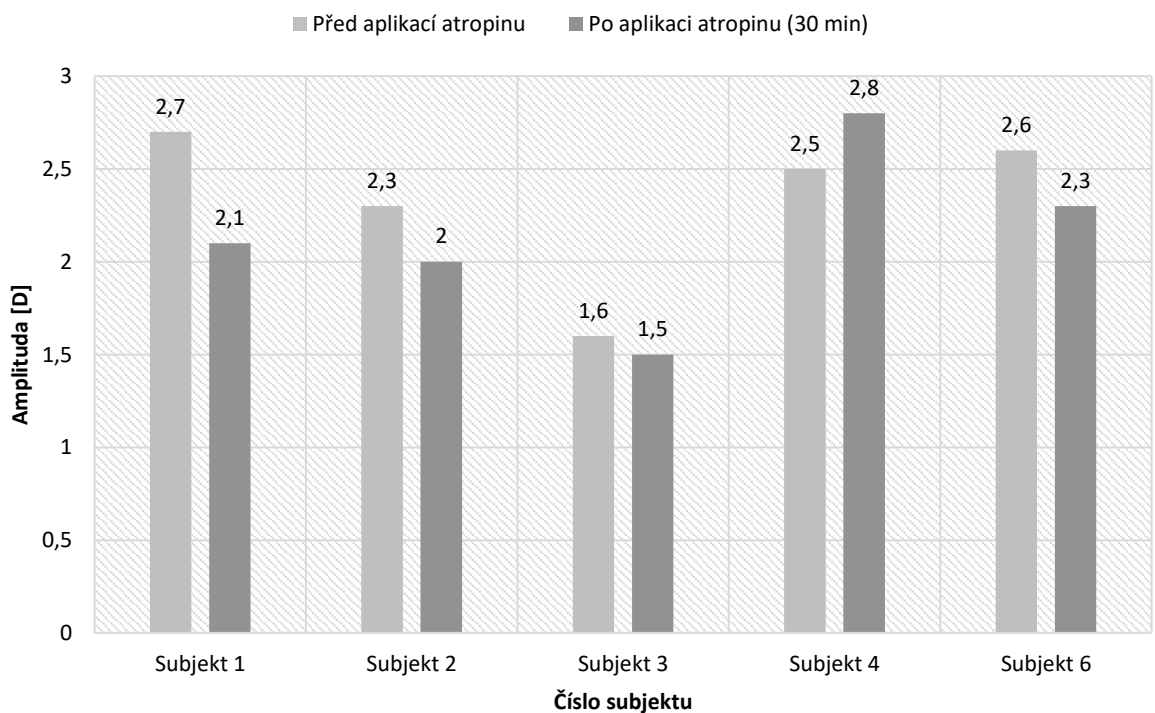
Amplituda akomodace se při monokulární refixaci u subjektu č. 1 a 3 po půl hodině od nakapání atropinu snížila, u subjektů č. 2 a 4 se naopak zvýšila a u subjektu č. 6 nedošlo ke změně. Za binokulární fixace se amplituda spíše snížila, u všech subjektů kromě subjektu č. 4 tedy došlo ke snížení akomodační amplitudy.

Číslo subjektu	Režim měření	Oko	Amplituda [D]		Změna amplitudy [D]	Rozdíl mezi atropinizovaným a neatropinizovaným okem [D]
			Před aplikací atropinu	Po aplikaci atropinu (30 min)		
01	monokulárně	P	1,5	2,4	0,9	-1,1
		L	1,7	1,3	-0,4	
	binokulárně	P	2,8	3,1	0,3	-1,0
		L	2,7	2,1	-0,6	
02	monokulárně	P	1,2	2,1	0,9	0,5
		L	1,7	1,6	-0,1	
	binokulárně	P	2,3	2,0	-0,3	0,2
		L	1,8	1,8	0	
03	monokulárně	P	1,5	1,5	0	-0,1
		L	1,6	1,4	-0,2	
	binokulárně	P	1,7	1,8	0,1	-0,3
		L	1,6	1,5	-0,1	
04	monokulárně	P	1,9	2,2	0,3	-0,7
		L	3,0	2,9	-0,1	
	binokulárně	P	2,5	2,8	0,3	-0,1
		L	2,2	2,9	0,7	
06	monokulárně	P	2,3	2,3	0	0,1
		L	2,3	2,2	-0,1	
	binokulárně	P	2,6	2,3	-0,3	-0,4
		L	2,5	2,7	0,2	

Tab. 9: Přehled naměřených hodnot amplitudy akomodace obou očí před a 30 minut po aplikaci 0,01 % atropinu do nedominantního oka u experimentální skupiny č. 1 (nedominantní oko – tmavé řádky)



Graf 8: Grafické znázornění hodnot amplitudy akomodace atropinizovaného oka při monokulární fixaci před a 30 minut po aplikaci 0,01 % atropinu u experimentální skupiny č. 1

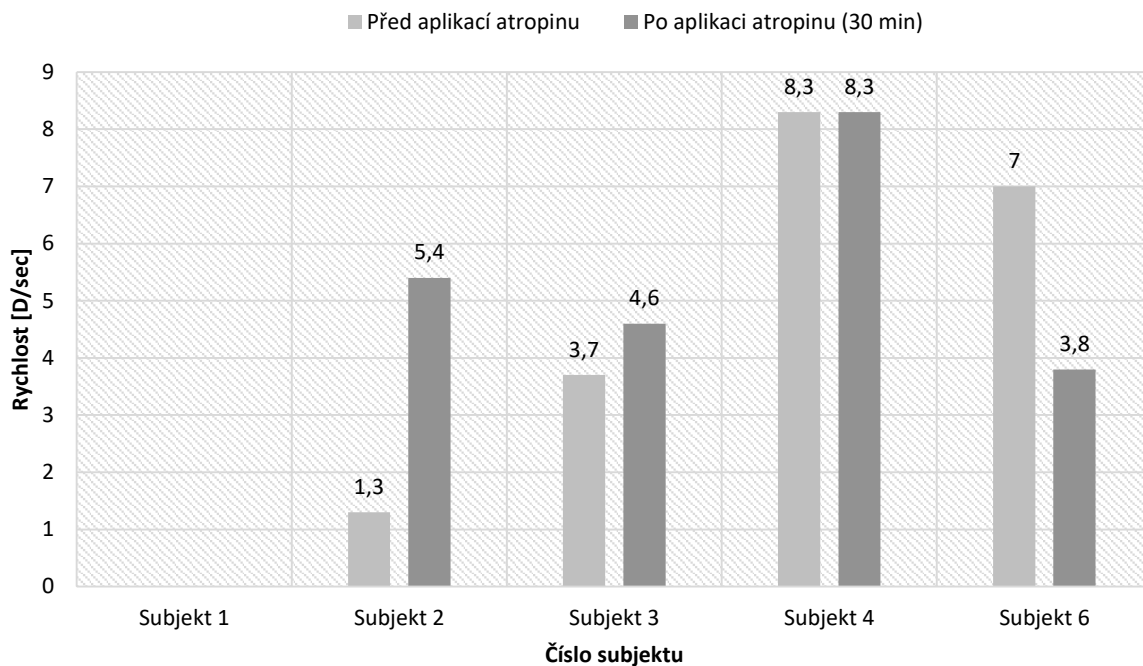


Graf 9: Grafické znázornění hodnot amplitudy akomodace atropinizovaného oka při binokulární fixaci před a 30 minut po aplikaci 0,01 % atropinu u experimentální skupiny č. 1

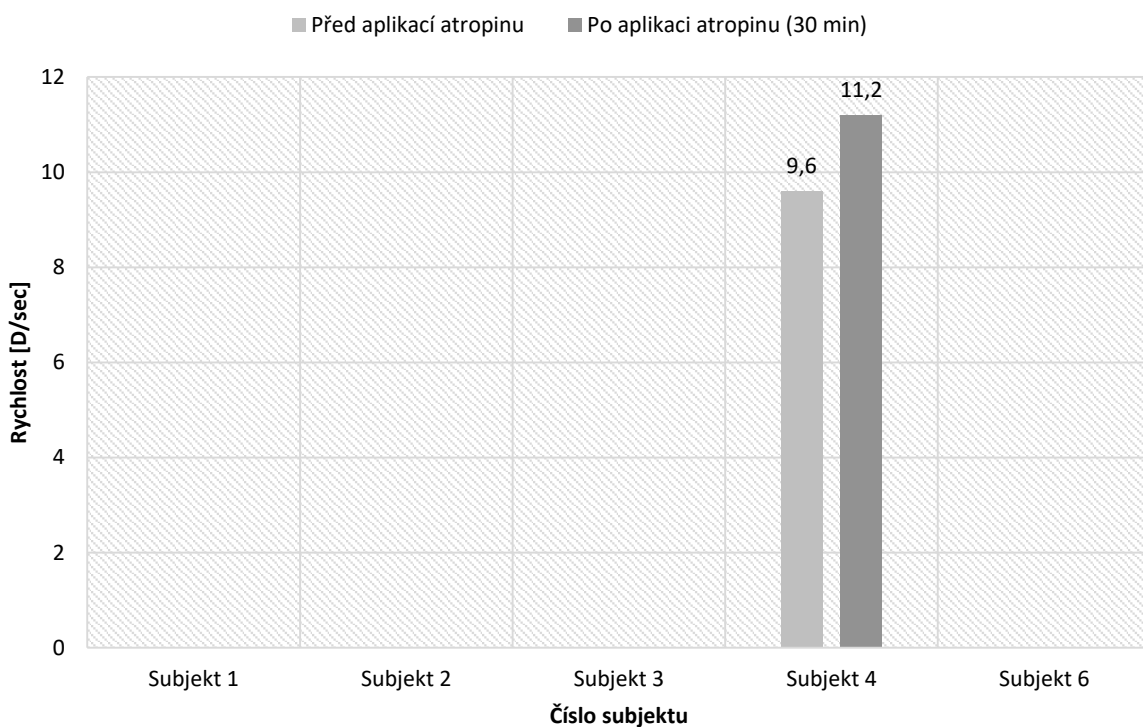
Zjištěné rozdíly hodnot rychlosti akomodačního děje před aplikací a po aplikaci atropinu v první experimentální skupině jsou opět rozličné. U subjektů docházelo za monokulární i binokulární fixace ke snížení i zvýšení rychlosti, popř. nenastala žádná změna.

Číslo subjektu	Režim měření	Oko	Rychlost [D/sec]		Změna amplitudy [D/sec]	Rozdíl mezi atropinizovaným a neatropinizovaným okem [D/sec]
			Před aplikací atropinu	Po aplikaci atropinu (30 min)		
01	monokulárně	P	1,8	3,2	1,4	-1,4
		L	-	1,8	-	
	binokulárně	P	-	-	-	-
		L	-	8,2	-	
02	monokulárně	P	1,3	5,4	4,1	-1,6
		L	8,3	7	-1,3	
	binokulárně	P	-	2,1	-	-
		L	-	2,7	-	
03	monokulárně	P	3,7	1,6	-2,1	3
		L	3,7	4,6	0,9	
	binokulárně	P	8,8	8,3	-0,5	-
		L	-	-	-	
04	monokulárně	P	8,3	8,3	0	-
		L	-	-	-	
	binokulárně	P	9,6	11,2	1,6	0,3
		L	9,1	10,9	1,8	
06	monokulárně	P	7,0	3,8	-3,2	-0,2
		L	-	4	-	
	binokulárně	P	10,1	-	-	-
		L	7,5	-	-	

Tab. 10: Přehled naměřených hodnot rychlosti akomodace obou očí před a 30 minut po aplikaci 0,01 % atropinu do nedominantního oka u experimentální skupiny č. 1, (prázdná pole – naměřená data neumožňovala věrohodnou interpretaci parametrů, nedominantní oko – tmavé řádky)



Graf 10: Grafické znázornění hodnot rychlosti akomodace atropinizovaného oka při monokulární fixaci před a 30 minut po aplikaci 0,01 % atropinu u experimentální skupiny č. 1



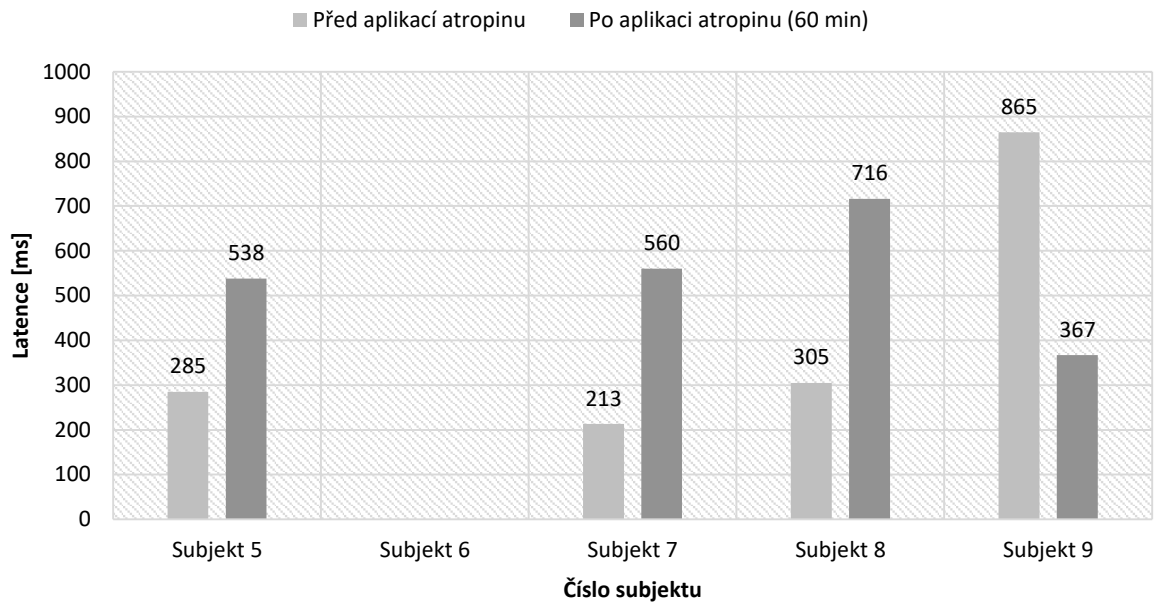
Graf 11: Grafické znázornění hodnot rychlosti akomodace atropinizovaného oka při binokulární fixaci před a 30 minut po aplikaci 0,01 % atropinu u experimentální skupiny č. 1

3.3.2.2 Experimentální skupina č. 2

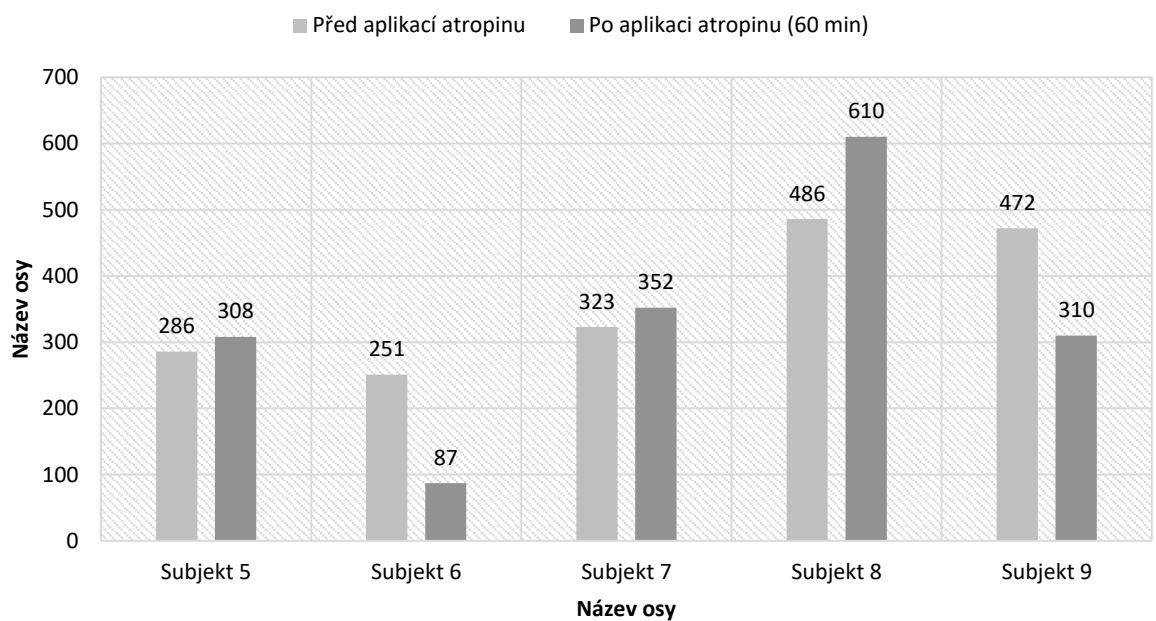
U druhé experimentální skupiny měřené po hodině od aplikace atropinu došlo za monokulární fixace ve třech případech ze čtyř ke zvýšení latence akomodace, a to poměrně výrazně. U subjektu č. 5 došlo k téměř dvojnásobnému zvýšení latence, u subjektů 7 a 8 se latence zvýšila dokonce více než dvojnásobnou hodnotu, pouze u subjektu č. 9 byla latence více než dvojnásobně snížena. Při binokulární fixaci došlo u subjektů 5, 7 a 8 opět ke zvýšení latence, pouze u subjektu č. 6 a 9 byla latence při kontrolním měření snížena.

Číslo subjektu	Režim měření	Oko	Latence [ms]		Změna latence [ms]	Rozdíl mezi atropinizovaným a neatropinizovaným okem [ms]
			Před aplikací atropinu	Po aplikaci atropinu (60 min)		
05	monokulárně	P	335	326	-9	212
		L	285	538	253	
	binokulárně	P	290	315	25	-7
		L	286	308	22	
06	monokulárně	P	275	-	-	-
		L	-	-	-	
	binokulárně	P	251	87	-164	-
		L	178	-	-	
07	monokulárně	P	720	485	-235	75
		L	213	560	347	
	binokulárně	P	474	566	92	-214
		L	323	352	29	
08	monokulárně	P	305	716	411	123
		L	402	593	191	
	binokulárně	P	486	610	124	527
		L	534	83	-451	
09	monokulárně	P	865	367	-498	-128
		L	276	495	219	
	binokulárně	P	472	310	-162	-144
		L	310	454	144	

Tab. 11: Přehled naměřených hodnot latence akomodace obou očí před a jednu hodinu po aplikaci 0,01 % atropinu do nedominantního oka u experimentální skupiny č. 2, (prázdná pole – naměřená data neumožňovala věrohodnou interpretaci parametrů, nedominantní oko – tmavé řádky)



Graf 12: Grafické znázornění hodnot latence akomodace atropinizovaného oka při monokulární fixaci před a jednu hodinu po aplikaci 0,01 % atropinu u experimentální skupiny č. 2

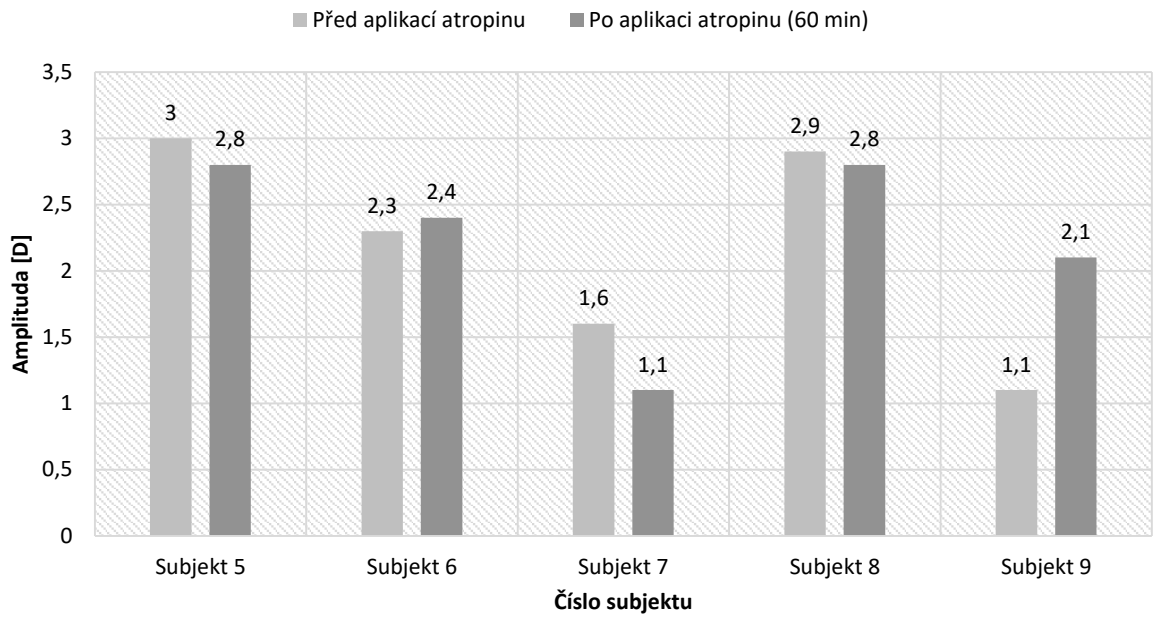


Graf 13: Grafické znázornění hodnot latence akomodace atropinizovaného oka při binokulární fixaci před a jednu hodinu po aplikaci 0,01 % atropinu u experimentální skupiny č. 2

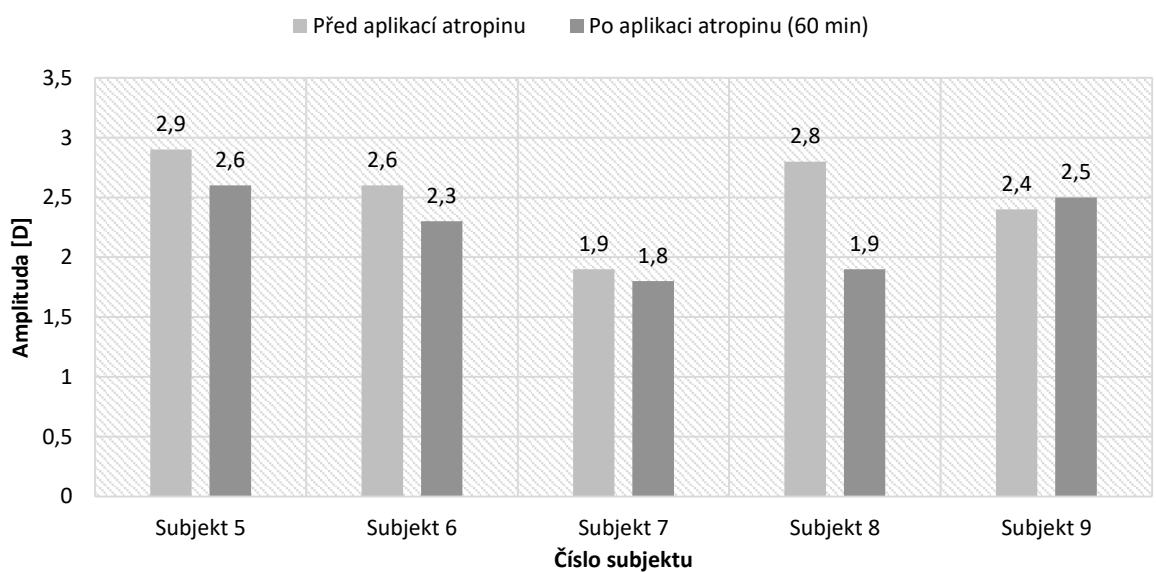
Dle uvedených hodnot amplitud akomodace došlo po hodině od nakapání atropinu při monokulární fixaci u subjektů č. 5, 7 a 8 k mírnému snížení amplitudy akomodace, u subjektu č. 9 byla amplituda zvýšena a subjektu č. 6 byla srovnatelná, respektive lehce zvýšená. Při binokulární fixaci došlo téměř u všech subjektu ke snížení akomodační amplitudy (4 z 5), pouze u subjektu č. 9 byla amplituda mírně zvýšena.

Číslo subjektu	Režim měření	Oko	Amplituda [D]		Změna amplitudy [D]	Rozdíl mezi atropinizovaným a neatropinizovaným okem [D]
			Před aplikací atropinu	Po aplikaci atropinu (60 min)		
05	monokulárně	P	2,8	3,1	0,3	-0,3
		L	3,0	2,8	-0,2	
	binokulárně	P	2,8	2,8	0	-0,2
		L	2,9	2,6	-0,3	
06	monokulárně	P	2,3	2,4	0,1	0,1
		L	2,3	2,3	0	
	binokulárně	P	2,6	2,3	-0,3	-0,6
		L	2,5	2,9	0,4	
07	monokulárně	P	1,2	1,2	0	-0,1
		L	1,6	1,1	-0,5	
	binokulárně	P	2,2	0,8	-1,4	1
		L	1,9	1,8	-0,1	
08	monokulárně	P	2,9	2,8	-0,1	1,3
		L	1,3	1,5	0,2	
	binokulárně	P	2,8	1,9	-0,9	0
		L	1,1	1,9	0,8	
09	monokulárně	P	1,1	2,1	1,0	1,0
		L	1,6	1,0	-0,6	
	binokulárně	P	2,4	2,5	0,1	0,5
		L	2,4	2,0	-0,4	

Tab. 12: Přehled naměřených hodnot amplitudy akomodace obou očí před a jednu hodinu po aplikaci 0,01 % atropinu do nedominantního oka u experimentální skupiny č. 2 (nedominantní oko – tmavé řádky)



Graf 14: Grafické znázornění hodnot amplitudy akomodace atropinizovaného oka při monokulární fixaci před a jednu hodinu po aplikaci 0,01 % atropinu u experimentální skupiny č. 2

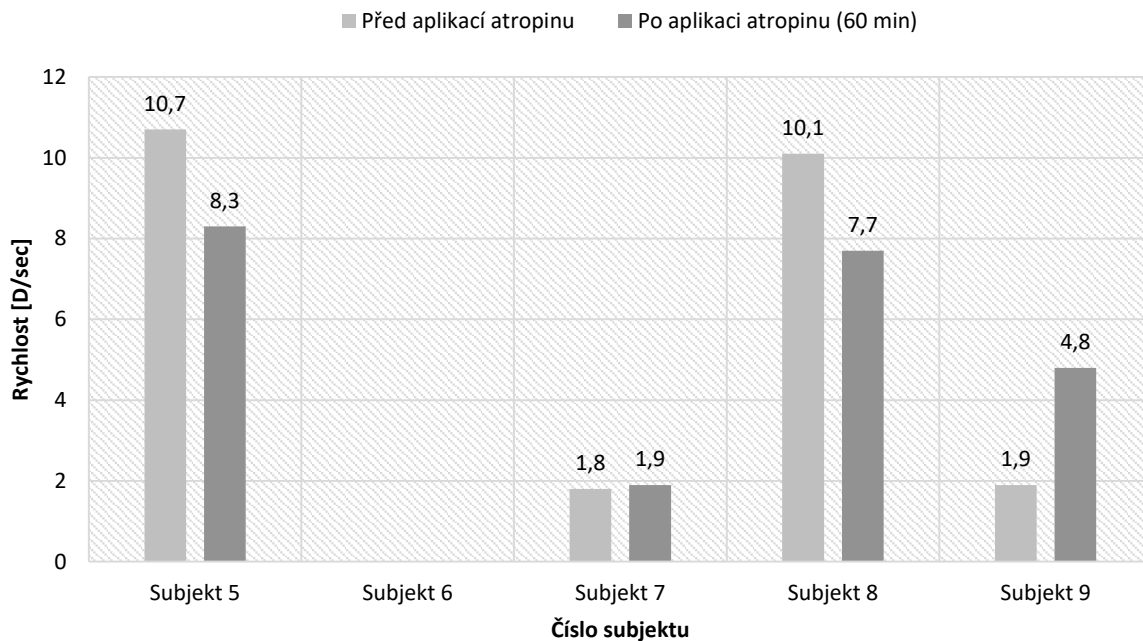


Graf 15: Grafické znázornění hodnot amplitudy akomodace atropinizovaného oka při binokulární fixaci před a jednu hodinu po aplikaci 0,01 % atropinu u experimentální skupiny č. 2

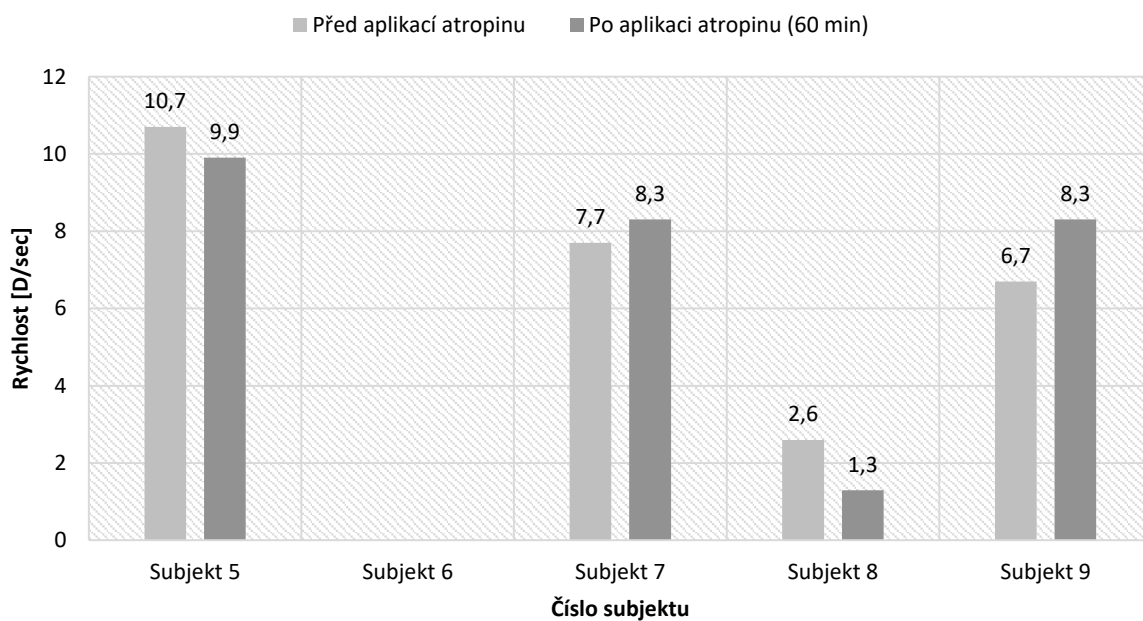
Za monokulární fixace došlo u subjektů 5 a 8 po hodině od aplikace atropinu ke snížení rychlosti akomodačního děje. U subjektu 7 byl akomodační děj po aplikaci mírně zrychlen, respektive rychlost byla srovnatelná, ovšem u subjektu č. 9 byla rychlost zvýšena více než dvojnásobně. Při binokulární fixaci byla rychlost opět u subjektů 5 a 8 snížena, naopak u subjektů 7 a 9 došlo ke zvýšení rychlosti akomodace.

Číslo subjektu	Režim měření	Oko	Rychlost [D/sec]		Změna amplitudy [D/sec]	Rozdíl mezi atropinizovaným a neatropinizovaným okem [D/sec]
			Před aplikací atropinu	Po aplikaci atropinu (60 min)		
05	monokulárně	P	10,4	11,7	1,3	-3,4
		L	10,7	8,3	-2,4	
	binokulárně	P	9,9	10,7	0,8	-0,8
		L	10,7	9,9	-0,8	
06	monokulárně	P	7	-	-	-
		L	-	9,7	-	
	binokulárně	P	10,1	-	-	-
		L	7,5	-	-	
07	monokulárně	P	2,2	1,6	-0,6	0,3
		L	1,8	1,9	0,1	
	binokulárně	P	5,1	0,5	-4,6	7,8
		L	7,7	8,3	0,6	
08	monokulárně	P	10,1	7,7	-2,4	6,3
		L	1,3	1,4	0,1	
	binokulárně	P	2,6	1,3	-1,3	-7,2
		L	1,7	8,5	6,8	
09	monokulárně	P	1,9	4,8	2,9	3,5
		L	1,8	1,3	-0,5	
	binokulárně	P	6,7	8,3	1,6	2,7
		L	8	5,6	-2,4	

Tab. 13: Přehled naměřených hodnot rychlosti akomodace obou očí před a jednu hodinu po aplikaci 0,01 % atropinu do nedominantního oka u experimentální skupiny č. 2, (prázdná pole – naměřená data neumožňovala věrohodnou interpretaci parametrů, nedominantní oko – tmavé řádky)



Graf 16: Grafické znázornění hodnot rychlosti akomodace atropinizovaného oka při monokulární fixaci před a jednu hodinu po aplikaci 0,01 % atropinu u experimentální skupiny č. 2



Graf 17: Grafické znázornění hodnot rychlosti akomodace atropinizovaného oka při binokulární fixaci před a jednu hodinu po aplikaci 0,01 % atropinu u experimentální skupiny č. 2

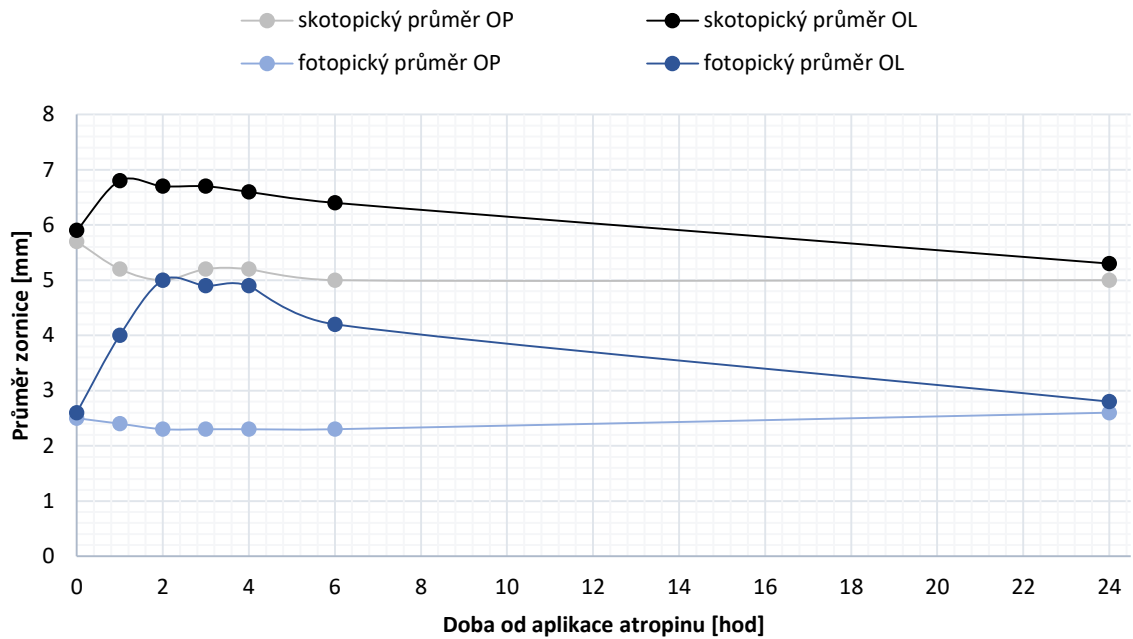
3.4 Kazuistika

Následující kazuistika popisuje vývoj dynamiky akomodace a velikosti zornice subjektu č. 5, u kterého byly účinky atropinu sledovány opakovaně 24 hodin od monokulární aplikace jedné kapky 0,01 % atropinu.

Před aplikací atropinu byla proměřena dynamika akomodace při změně fixace z dálky do blízka na obou očích za monokulárních i binokulárních podmínek, stejně jako u dalších subjektů studie, dále byly změřeny průměry zornic za fotopických podmínek a otvůrkovým testem byla zjištěna dominance pravého oka. Atropin byl tedy aplikován v množství jedné kapky do oka levého. První kontrolní měření sledovaných parametrů bylo provedeno po hodině od nakažení, další pak po dvou, třech, čtyřech, šesti a čtyřiceti hodinách. Naměřená data velikostí zornic a dynamiky akomodační reakce jsou zpracována v následujících tabulkách a grafech.

Doba od aplikace [hod]	Průměr zornice mezopický [mm]		Průměr zornice fotopický [mm]	
	Pravé oko	Levé oko	Pravé oko	Levé oko
-	5,7	5,9	2,5	2,6
1	5,2	6,8	2,4	4
2	5	6,7	2,3	5
3	5,2	6,7	2,3	4,9
4	5,2	6,6	2,3	4,9
6	5,0	6,4	2,3	4,2
24	5,0	5,3	2,6	2,8

Tab. 14: Naměřené průměry zornic před aplikací (první řádek tabulky) a po aplikaci 0,01 % atropinu do nedominantního levého oka



Graf 18: Grafické znázornění změny velikosti zornic v čase za mezopických i fotopických podmínek před a po aplikaci atropinu

Z naměřených hodnot, uvedených v tabulce č. 14 a znázorněných v grafu č. 18 je patrné, že maximální dilatace zornice levého oka byla u subjektu za mezopických podmínek pozorována po půl hodině a za fotopických podmínek po hodině od nakapání vysoce zředěného atropinu. Do čtyř hodin od aplikace byl pak u námi sledovaného subjektu vliv atropinu za fotopických i mezopických podmínek poměrně stálý a počáteční ústup účinku byl zaznamenán až při měření provedeném po šesti hodinách od aplikace. Po čtyřiaadvaceti hodinách jsou velikosti obou zornic srovnatelné, přítomna je pouze mírná anizokorie, která byla zaznamenána i při měření prováděném před aplikací atropinu.

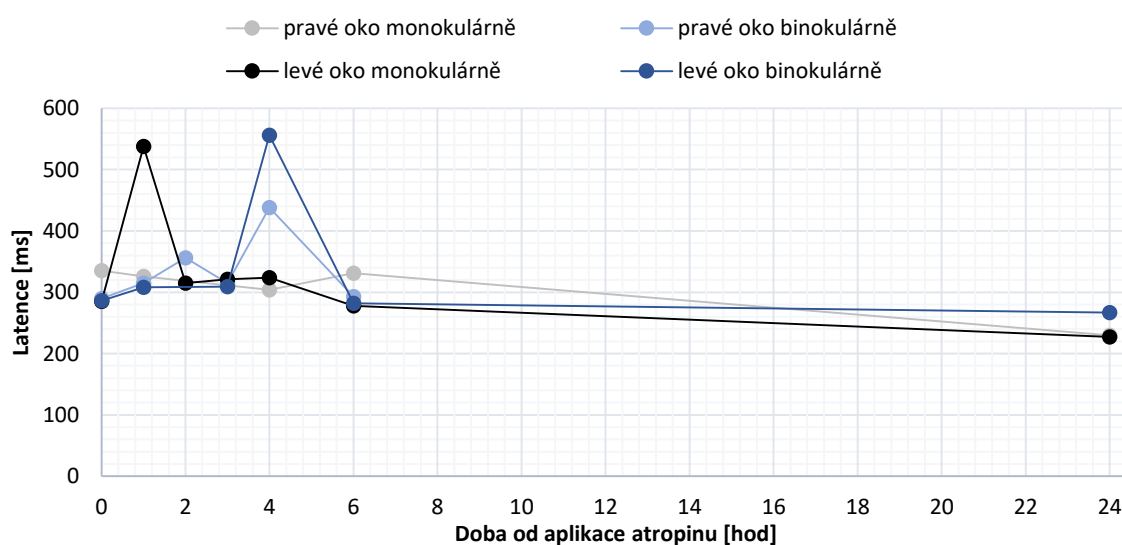


Obr. 41: Zornice subjektu po dvou hodinách od monokulární aplikace 0,01 % atropinu

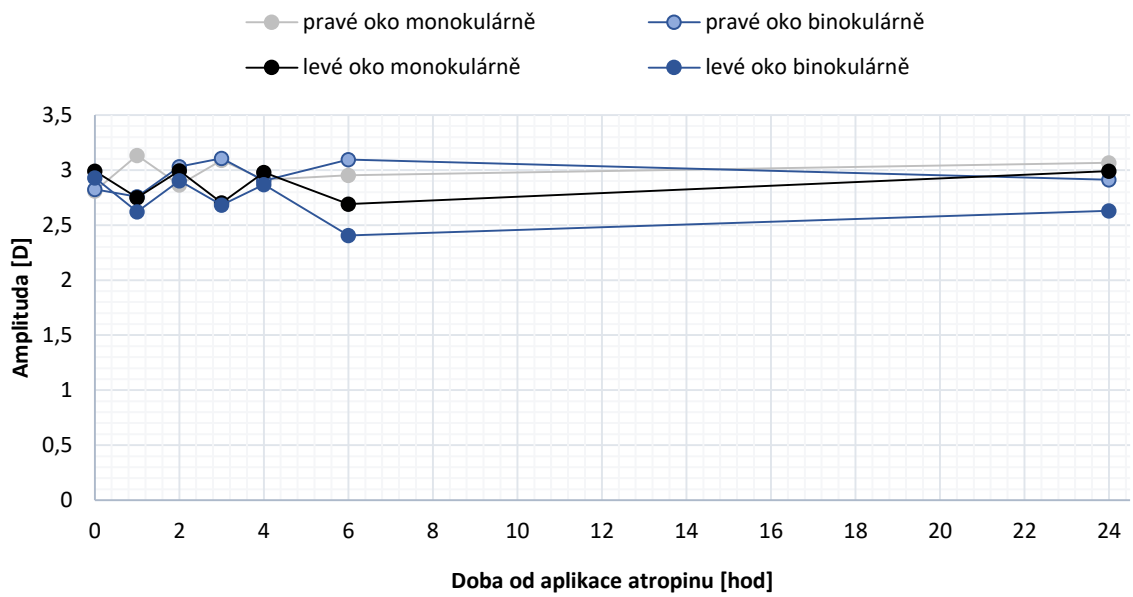
Graf ukazuje, že za fotopických podmínek dochází k větší dilataci zornice než za podmínek mezopických. Za mezopických podmínek byl v době maximálního zaznamenaného účinku průměr levé zornice o 1,6 mm větší než na oku pravém, oproti tomu za podmínek fotopických byl největší zaznamenaný rozdíl velikosti zornice oproti druhému oku 2,7 mm.

Doba od aplikace [hod]		-	1	2	3	4	6	24
Latence [ms]	PM	335	326	-	-	304	331	230
	PB	290	315	356	315	438	293	-
	LM	285	538	325	321	324	378	227
	LB	286	308	-	309	556	282	267
Amplituda [D]	PM	2,8	3,1	2,9	3,0	2,9	3,0	3,1
	PB	2,8	2,8	3,0	3,1	2,9	3,1	2,9
	LM	3,0	2,8	3,0	2,7	3,0	2,7	3,0
	LB	2,9	2,6	2,9	2,7	2,9	2,4	2,6
Rychlost [D/sec]	PM	10,4	11,7	-	-	10,3	12,6	11,7
	PB	9,9	10,7	12,8	12,3	-	11,5	-
	LM	10,7	8,3	10,5	8,5	10,5	8	10,7
	LB	10,7	9,9	-	9,1	11,5	7,8	10,7

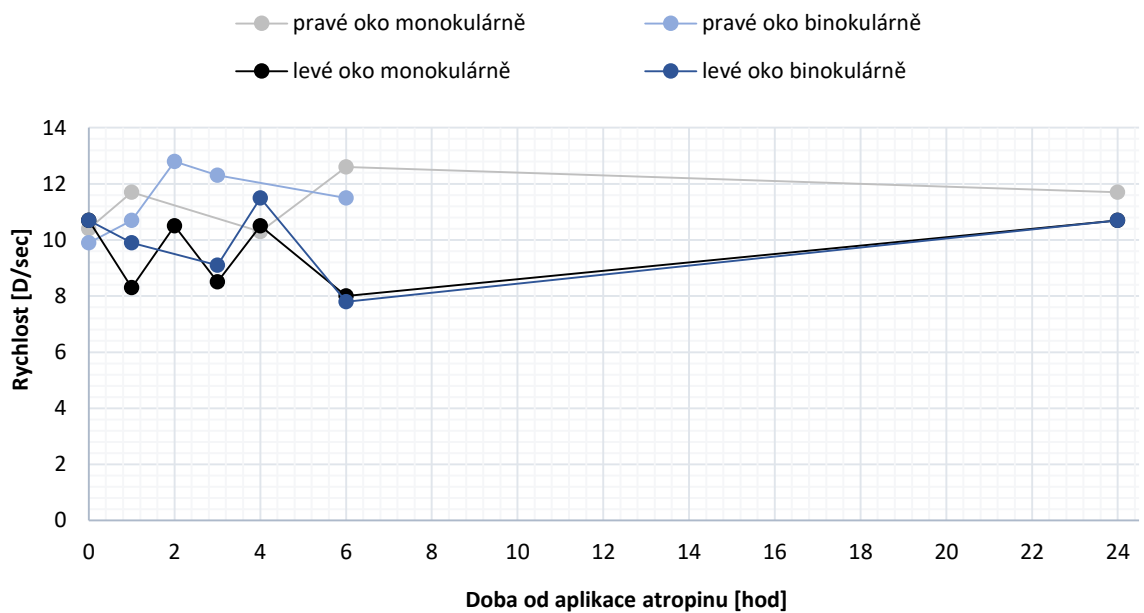
Tab. 15: Přehled veličin popisujících dynamiku akomodace subjektu před aplikací (první sloupec tabulky) a v několika časových intervalech po aplikaci 0,01 % atropinu do nedominantního levého oka, (prázdná pole – naměřená data neumožňovala věrohodnou interpretaci parametrů)



Graf 19: Grafické znázornění latence akomodačního děje subjektu před a po aplikaci atropinu



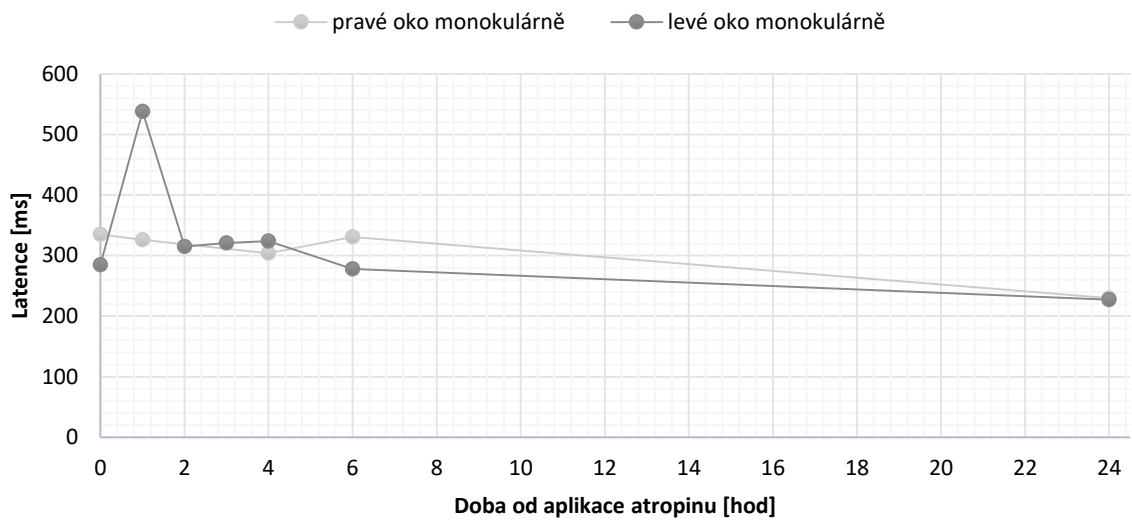
Graf 20: Grafické znázornění amplitudy akomodačního děje před a po aplikaci atropinu



Graf 21: Grafické znázornění rychlosti akomodačního děje před a po aplikaci atropinu

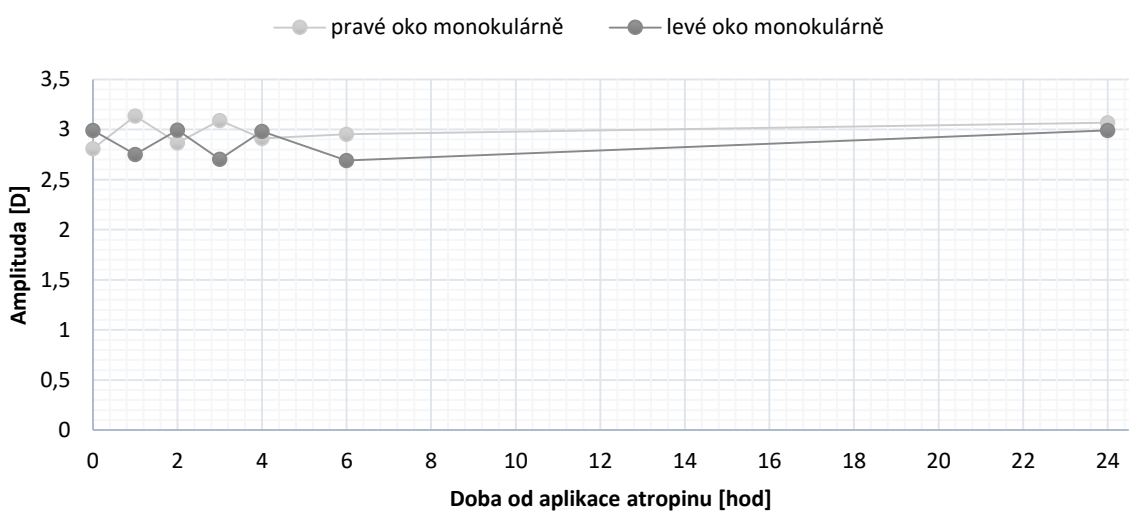
Předchozí grafy znázorňují veličiny akomodační dynamiky (latence, amplitudy a rychlosti) v závislosti na uplynulé době od nakapání atropinu do levého oka subjektu, a to pro obě oči za monokulární i binokulární fixace stimulů. Z uvedených parametrů je monokulární i binokulární levostranná latence akomodačního děje jediným, u kterého došlo po aplikaci k významnější změně.

Všechny parametry se navíc po čtyřadvaceti hodinách navrátily na hodnotu obdobnou hodnotě počáteční, měřené před nakapáním.



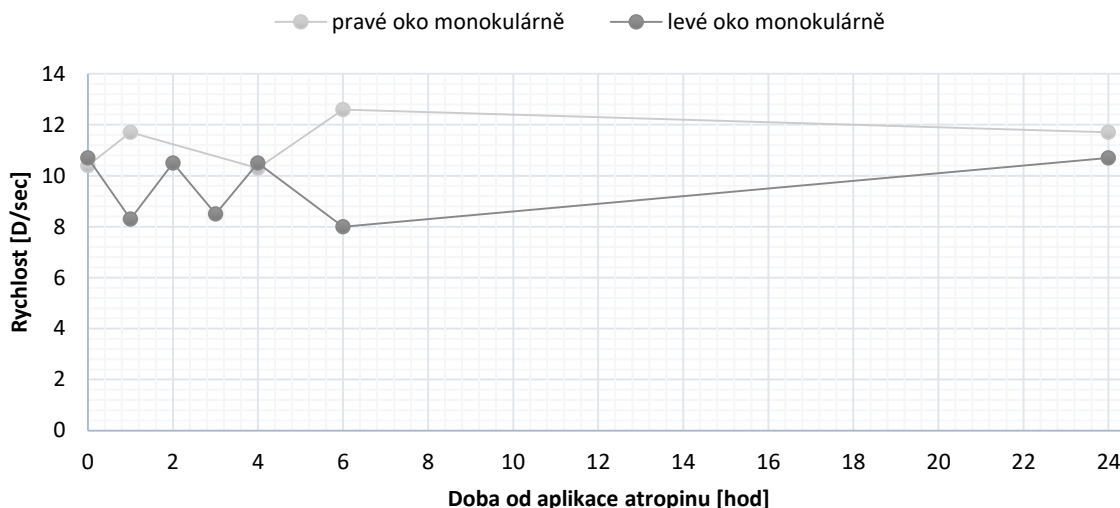
Graf 22: Latence akomodačního děje levého oka (atropinizovaného) při monokulární fixaci před a po aplikaci atropinu včetně hodnot kontrolního pravého oka

Při měření akomodační dynamiky po první hodině od nakapání vysoce zředěného atropinu došlo u sledovaného subjektu (v porovnání s hodnotou zjištěnou před aplikací) k výraznému prodloužení latence akomodačního děje o 253 ms, tedy na téměř dvojnásobnou hodnotu. Po dvou, třech a třech hodinách byla latence zvýšena pouze nepatrně a po šesti již dosahovala hodnoty srovnatelné s hodnotou původní, stejně jako po dni od aplikace.



Graf 23: Amplituda akomodačního děje levého oka (atropinizovaného) při monokulární fixaci před a po aplikaci atropinu včetně hodnot kontrolního pravého oka

Amplituda akomodačního děje atropinizovaného oka subjektu se při monokulární fixaci po celou dobu pozorování pohybovala v rozmezí mezi 2,7 a 3,0 D, nebyla však vypořádkována žádná závislost amplitudy na době uplynulé od aplikace atropinu.



Graf 24: Rychlost akomodačního děje levého oka (atropinizovaného) při monokulární fixaci před a po aplikaci atropinu včetně hodnot kontrolního pravého oka

Rychlost akomodačního děje atropinizovaného oka se u subjektu též vlivem aplikace vysoce ředěného atropinu významně neměnila. Pohybovala se mezi hodnotami 8 a 10,7 D/sec a nebyla nalezena závislost těchto hodnot na zvyšující se době od aplikace.

Subjektivní příznaky vlivu atropinu na velikost zornice a ciliární sval v podobě fotofobie nebyly za běžných denních světelných podmínek subjektem zmiňovány, zhoršené monokulární vidění do blízka bylo však přítomno po dobu šesti hodin od aplikace atropinu, přičemž po čtyřech hodinách byla provedena kontrola vízu do dálky i blízka. Hodnota vízu do dálky zůstala u atropinizovaného oka neporušena, do blízka (asi na 25 cm) byl vízus zhoršen na 0,8 (před aplikací 1,0).

3.5 Diskuze

3.5.1 Hypotéza č. 1

„Velikost průměru zornice se u subjektů po aplikaci jedné kapky 0,01 % atropinu zvýší maximálně o 1,5 mm za fotopických podmínek.“

	Číslo subjektu	Změna velikosti zornice za fotopických podmínek [mm]
Experimentální skupina č. 1	01	1,1
	02	0,5
	03	0,1
	04	0,1
	06	0,2
Experimentální skupina č. 2	05	2,5
	06	0,8
	07	0,6
	08	1,8
	09	0,1

Tab. 16: Shrnutí změn velikosti zornice za fotopických podmínek u obou experimentálních skupin (zeleně označené výsledky podporující hypotézu, červeně označené výsledky odporující hypotéze)

Tabulka č. 16 shrnuje změny velikosti zornice po aplikaci 0,01 % atropinu do nedominantního oka za fotopických podmínek pro účel testování hypotézy č. 1. Hypotéza se byla potvrzena u experimentální skupiny č. 1, u které probíhalo měření po půl hodině od aplikace atropinu. U této skupiny došlo k maximální dilataci u subjektu č. 1, a to o 1,1 mm. Ve druhé experimentální skupině, u které probíhalo kontrolní měření po hodině od aplikace atropinu, dva subjekty z celkových pěti stanovenou hypotézu nesplňují. Došlo u nich tedy za fotopických podmínek k větší dilataci než 1,5 mm, konkrétně u subjektu č. 8 se zornice zvětšila o 1,8 mm a u subjektu č. 5 dokonce o 2,5 mm. U druhé skupiny byla tedy stanovená hypotéza potvrzena pouze částečně.

3.5.2 Hypotéza č. 2

„Velikost průměru zornice se u subjektů po aplikaci jedné kapky 0,01 % atropinu zvýší maximálně o 1 mm za mezopických podmínek.“

	Číslo subjektu	Změna velikosti zornice za mezopických podmínek [mm]
Experimentální skupina č. 1	01	1,1
	02	0,2
	03	0,3
	04	0,1
	06	0,6
Experimentální skupina č. 2	05	0,7
	06	1,0
	07	0,2
	08	1,3
	09	0,4

Tab. 17: Shrnutí změn velikosti zornice za mezopických podmínek u obou experimentálních skupin (zeleně označené výsledky podporující hypotézu, červeně označené výsledky odporující hypotéze)

V tabulce č. 17 jsou shrnuty změny velikosti zornice obou experimentálních skupin po aplikaci 0,01 % atropinu za mezopických podmínek. Z pěti subjektů experimentální skupiny č. 1, u kterých byla kontrolní měření prováděna po půl hodině od aplikace, splňují stanovenou hypotézu č. 2 pouze čtyři. U subjektu č. 1 došlo k dilataci o 1,1 mm, což je pouze o 0,1 mm více než je stanoveno v naší hypotéze. Stejně tak z experimentální skupiny č. 2 splňují hypotézu č. 2 čtyři z pěti subjektů. U subjektu č. 8 však došlo ke zvětšení o 1,3 mm, tedy o 0,3 mm více než je stanoveno hypotézou č. 2. Hypotéza byla u obou skupin potvrzena pouze částečně.

3.5.3 Hypotéza č. 3

„Po aplikaci jedné kapky 0,01 % atropinu nedojde k významné změně parametrů hodnotících dynamiku akomodace při monokulární fixaci atropinizovaného oka z dálky do blízka. Latence se nezmění o více než 50 ms, amplituda o 0,5 D a rychlost o 2 D/sec.“

	Číslo subjektu	Změna latence akomodace za monokulární fixace [ms]	Změna amplitudy akomodace za monokulární fixace [D]	Změna rychlosti akomodace za monokulární fixace [D/sec]
Experimentální skupina č. 1	01	-240	-0,4	-
	02	-297	0,9	4,1
	03	194	-0,2	0,9
	04	243	0,3	0
	06	-52	0	-3,2
Experimentální skupina č. 2	05	253	-0,2	-2,4
	06	-	0,1	-
	07	347	-0,5	0,1
	08	411	-0,1	-2,4
	09	-498	1,0	2,9

Tab. 18: Shrnutí změn parametrů popisujících dynamiku akomodace při monokulární refixaci atropinizovaného oka u obou experimentálních skupin (prázdná pole – naměřená data neumožňovala věrohodnou interpretaci parametrů; zeleně označené výsledky podporující hypotézu, červeně označené výsledky odporující hypotéze)

Tabulka č. 18 sumarizuje změny parametrů popisujících dynamiku akomodace u obou experimentálních skupin při monokulární refixaci z dálky do blízka. V první experimentální skupině došlo u všech subjektů ke změně latence větší než 50 ms. U čtyř z pěti subjektů této skupiny byla překročena hranice 0,5 D pro změnu amplitudy akomodace, stanovená hypotézou, pouze u subjektu č. 2 došlo ke změně akomodace o 0,9 D. Změna v rychlosti akomodace byla u dvou subjektů do 2 D/sec, u dvou tuto hodnotu přesáhla. Hypotéza byla u první experimentální skupiny potvrzena pouze částečně, parametry subjektu č. 2 ji však nesplnily ani částečně.

Ve druhé experimentální skupině došlo opět u všech subjektů ke změně latence větší než 50 ms, změna amplitudy byla opět u čtyř z pěti subjektů menší než 0,5 D a změna v rychlosti akomodace byla u tří ze čtyř subjektů větší než 2 D/sec, pouze u jednoho nižší. Čtyři z pěti subjektů této skupiny stanovenou hypotézu splňují částečně a subjekt č. 9 ji nesplňuje v žádném z parametrů.

3.5.4 Hypotéza č. 4

„Po aplikaci jedné kapky 0,01 % atropinu nedojde k významné změně parametrů hodnotících dynamiku akomodace atropinizovaného oka při binokulární fixaci z dálky do blízka. Latence se nezmění o více než 50 ms, amplituda o 0,5 D a rychlost o 2 D/sec.“

	Číslo subjektu	Změna latence akomodace za binokulární fixace [ms]	Změna amplitudy akomodace za binokulární fixace [D]	Změna rychlosti akomodace za binokulární fixace [D/sec]
Experimentální skupina č. 1	01	-	-0,6	-
	02	-	-0,3	-
	03	-352	-0,1	-
	04	-7	0,3	1,6
	06	-	-0,3	-
Experimentální skupina č. 2	05	22	-0,3	-0,8
	06	-164	-0,3	-
	07	29	-0,1	0,6
	08	124	-0,9	-1,3
	09	-162	0,1	1,6

Tab. 19: Shrnutí změn parametrů popisujících dynamiku akomodace při binokulární refixaci atropinizovaného oka u obou experimentálních skupin (prázdná pole – naměřená data neumožňovala věrohodnou interpretaci parametrů; zeleně označené výsledky podporující hypotézu, červeně označené výsledky odporující hypotéze)

Podle tabulky č. 19, která obsahuje změny parametrů akomodační dynamiky u obou experimentálních skupin při binokulární refixaci z dálky do blízka. U experimentální skupiny č. 1 došlo u jednoho subjektu ke změně latence větší než 50 ms a u jednoho subjektu ke změně nižší než 50 ms. Změna amplitudy akomodace byla u čtyř z pěti subjektů nižší než 0,5 D, pouze u subjektu č. 1 došlo ke změně větší. Změna rychlosti akomodace u jediného subjektu, u kterého data umožňovala věrohodnou interpretaci rychlosti akomodace a výpočet její změny, byla změna menší než 2 D/sec. Stanovená hypotéza byla splněna plně pouze u subjektu č. 4.

V experimentální skupině č. 2 byla latence akomodačního děje změněna o méně než 50 ms u dvou subjektů. U tří subjektů došlo ke změně větší. Akomodační amplituda byla u čtyř z pěti subjektů změněna o méně než 0,5 D, pouze u subjektu č. 8 byla zaznamenaná změna větší. Všechny subjekty skupiny vykazují nižší změnu rychlosti než 2 D/sec. Subjekty č. 5 a 7 tak splňují stanovenou hypotézu plně, ostatní subjekty ji splňují pouze částečně.

3.5.5 Zornicová reakce

Změnou velikosti zornice po aplikaci 0,01 % atropinu se již několik studií zabývalo, jejich metodika však není totožná s metodikou našeho výzkumu. Podle studie ATOM2 byla průměrná dilatace pupil za fotopických podmínek 1 mm. ^[15] Nishiyama a kolektiv prováděli studii na 16 subjektech, u kterých došlo po dvoutýdenní aplikaci 0,01 % atropinu ke zvýšení průměru zornice v průměru o 0,7 mm. Subjektivní symptomy aplikace byly u této skupiny minimální. ^[15] Nedávno provedli také Loughman a Flitcroft studii tolerance 0,01 % atropinu na 14 subjektech irské populace. Po pětidenní lokální aplikaci vysoce ředěného atropinu došlo u subjektů k dilataci zornic o 1,08 až 1,31 mm. Subjektivně došlo u osob k mírnému nárůstu oslnění, avšak vliv na kvalitu každodenních činností zaznamenán nebyl. ^[15] V roce 2018 sledovali Kaymak a kolektiv krátkodobý efekt jednorázové aplikace 0,01 % atropinu na velikost zornice u 14 očí dospělých mladých subjektů za fotopických i mezopických podmínek. Výsledky studie udávají průměrnou velikost zornic za fotopických podmínek před aplikací $3,3 \pm 0,5$ mm a po aplikaci $4,9 \pm 0,9$ mm. Za mezopických podmínek byla před aplikací průměrná velikost $4,8 \pm 0,7$ mm a po aplikaci $6,1 \pm 0,7$ mm. ^[33]

Znění hypotéz č. 1 a 2 bylo formulováno na základě dostupných dat z výše uvedených studií. Předpokládali jsme tedy maximální dilataci o 1 mm za mezopických podmínek a 1,5 mm za fotopických podmínek. Větší dilatace byla předpokládána za fotopických podmínek nejen s ohledem na již provedené studie, ale i proto, že atropin jako parasymptolytikum způsobuje obrnu sfinkteru, který se podílí na zúžení zornice právě za fotopických podmínek.

	Číslo subjektu	Změna velikosti zornice za fotopických podmínek [mm]	Změna velikosti zornice za mezopických podmínek [mm]
Experimentální skupina č. 1	01	1,1	1,1
	02	0,5	0,2
	03	0,1	0,3
	04*	0,1	0,1
	06*	0,2	0,6
Experimentální skupina č. 2	05	2,5	0,7
	06*	0,8	1,0
	07*	0,6	0,2
	08	1,8	1,3
	09	0,1	0,4

Tab. 20: Přehled změn velikostí zornic s označením tmavookých subjektů hvězdičkou (zeleně označené výsledky podporující hypotézu, červeně označené výsledky odporující hypotéze)

Dle některých klinických zkušeností se u pacientů s modrými duhovkami po aplikaci 0,01 % atropinu vyskytuje mírná dilatace zornic do 2 mm, u žen s hnědými duhovkami je dilatace menší než 1 mm. ^[72] V tabulce č. 20 jsou rekapitulovány změny velikostí zornic obou skupin, hvězdičkou jsou zde vyznačeny subjekty s tmavě hnědou barvou duhovek. Tyto subjekty stanovené hypotézy splnily v plném rozsahu a dilatace zornic u nich nepřesahovala 1 mm za fotopických ani mezopických podmínek.

Ze zjištěných hodnot změny velikosti zornic po aplikaci 0,01 % atropinu je patrná dilatace zornice u všech subjektů obou skupin, avšak mezi hodnotami jsou velké individuální rozdíly, naznačující rozdílnou efektivitu atropinu u zkoumaných osob. To může být způsobeno nepřesným dávkováním, či spíše individuální citlivostí subjektů k podanému farmaku. U některých subjektů docházelo za fotopických podmínek k minimální dilataci zornic o 0,1 mm, což subjektivně nezpůsobovalo žádné potíže. U jiných však docházelo k dilataci až o 2,5 mm, která byla spojena v závislosti na okolních světelných podmínkách se světloplachostí či oslněním. V případě použití léčby myopie 0,01 % atropinem u takto senzitivního pacienta, by pak bylo vhodné použití chromatických brýlových čoček či aplikace atropinu ve večerních hodinách, respektive před spaním.

3.5.6 Akomodace

Ačkoliv bylo zveřejněno několik studií zabývajících se vlivem vysoce ředěného atropinu na akomodaci, výsledky těchto studií nejsou s našimi daty srovnatelné, protože mají odlišnou metodiku. Dostupné studie zjišťují pouze akomodační amplitudu subjektivními metodami, nikoliv parametry objektivně popisující dynamiku akomodačního děje, jako je tomu v naší studii, a liší se i dobou od aplikace atropinu, po které je akomodace měřena. Podle studie ATOM2 docházelo po aplikaci 0,01 % atropinu ke snížení akomodační amplitudy asi o 2-3 D, což nebylo považováno za klinicky významné. ^[15] Nishiyama a kolektiv ve své studii prováděné na 16 subjektech udávají snížení amplitudy akomodace v průměru o 1,5 D po dvoutýdenní aplikaci 0,01 % atropinu. ^[15] Loughman a Flitcroft ve své studii po pěti dnech aplikace vysoce ředěného atropinu uvádějí, že došlo k mírnému snížení amplitudy akomodace, subjekty však nepocit'ovaly žádné negativní účinky na zrakovou ostrost či rychlost čtení. ^[15] Amplitudu akomodace subjektivní metodou testovali ve své studii také Kaymak a kolektiv, jejichž subjekty vykazovaly mírné snížení akomodační amplitudy (8.0 ± 2.4 D před večerní aplikací a 6.6 ± 2.8 D ráno po aplikaci). ^[33]

Hypotézy č. 3 a 4 týkající se dynamiky akomodace nemohly být formulovány na základě výsledků již provedených studií, jelikož srovnatelné studie dosud nebyly publikovány. Jako hranice pro změnu parametrů hodnotících dynamiku akomodace byly proto zvoleny hodnoty odpovídající asi 20 % normy.

Vliv aplikace vysoce ředěného atropinu na latenční dobu akomodační reakce nebyl konzistentní. U některých subjektů docházelo po aplikaci atropinu ke zkrácení doby latence, u některých naopak k prodloužení. Stejně tak rychlost akomodačního děje byla u některých subjektů snížena a u jiných zvýšena. Z naměřených hodnot tedy nebyl vyzorován žádný společný trend změny času latence a rychlosti akomodace. Rozmanitost hodnot mohla být způsobena především učícím efektem a „naivitou“ subjektů. Ačkoli byl každému subjektu pečlivě vysvětlen princip vyšetření, byla první reflexe z dalekého na blízký fixační obraz vnímána jako neobvyklý, překvapivý sensorický vjem vyžadující nadstandardní dobu neurálního zpracování, což mohlo ovlivnit naměřené hodnoty. Vzdálený monitor je vyšetřovaným pozorován přes polopropustné zrcadlo, které je fyzicky umístěno blíže než blízký monitor, což může být matoucí a je třeba provést několik měření, než vyšetřovaný zcela pochopí, jak mezi fixačními obrazy přeostršovat. Zvláštností je, že podnětem pro akomodaci není obvyklý kompozitní signál, protože rozostření sítnicového obrazu není doprovázeno současnou změnou jeho velikosti. Nízká vzorkovací frekvence použitého akomodometru byla ve skutečnosti nižší, než deklaroval výrobce a v některých případech nestačila k věrohodnému a reprodukovatelnému záznamu rychlé akomodační dynamiky.

Oproti tomu hodnotu akomodační amplitudy bylo možné vypočítat ve všech případech, protože výpočet nepoužívá data dynamické fáze. Binokulární podmínky při našich experimentech představovaly pozitivní vliv (viz tabulka č. 18 a 19). Nebyl tak konzistentní trend změny latence, ale především nebyly zaznamenány změny akomodační rychlosti. Vysvětlení lze hledat v pomoci vedoucího oka, které není ovlivněno lékem a za binokulárních podmínek přispívá k řízení akomodace. Rozdíl mezi reakcí za monokulárních a binokulárních podmínek ukazuje jednak na nefyziologický vliv monokularity (navíc nedominantního oka), ale také na objektivní míru ovlivnění atropinem. Přestože subjektivní metrika výše zmíněných studií vliv lokální aplikace vysoce ředěného atropinu na akomodaci nedokumentují, naše data mírný vliv naopak prokazují.

3.5.7 Kazuistika

Sledování hodnot akomodační dynamiky, velikosti zornice a v závislosti na době od aplikace 0,01 % atropinu, který je používán při omezování progresu myopie u dětí, má v pilotním výzkumu využití pro určení vhodné denní doby k aplikaci atropinu, aby byly pacienti nežádoucími účinky co nejméně omezovány v běžných denních činnostech.

Vliv atropinu na velikost zornice u sledovaného subjektu začínal ustupovat po šesti hodinách od aplikace a po 24 hodinách již dosahovala velikost zornic původních hodnot. Vzhledem k tomu, že pozorovaný subjekt patřil mezi subjekty, jejichž zornice na aplikaci 0,01 % atropinu reagovaly více, docházelo u něj v prvních šesti hodinách k subjektivnímu lehkému oslnění atropinovaného oka. Pokud by takový subjekt užíval 0,01 % atropin binokulárně k léčbě myopie, bylo by vhodné

použití chromatických brýlových čoček, popřípadě aplikace léčiva ve večerních hodinách za snížených světelných podmínek. Po probuzení už by dle grafického znázornění vývoje velikosti zornice neměla být dilatace významná a během dne by tak nedocházelo k subjektivně nepříjemným symptomům.

Před kazuistickým měřením probíhala měření první experimentální skupiny. Tímto kazuistickým měřením byl však zjištěn maximální efekt aplikace 0,01 % atropinu na velikost zornice po jedné hodině od nakažení. Proto jsme se rozhodli vytvořit i druhou experimentální skupinu, u které bude kontrolní měření probíhat právě po hodině, ve snaze zachytit co největší změnu velikosti zornice i případnou změnu dynamiky akomodace.

Z parametrů popisujících dynamiku akomodace došlo u subjektu pouze ke změně latence. Amplituda a rychlost akomodace se během 24 hodin nijak výrazně neměnily. Při měření po hodině od aplikace došlo k významnému zvýšení latence při monokulární fixaci atropinovaného oka a po čtyřech hodinách došlo ke zvýšení latence při binokulární fixaci. Zpoždění akomodačního děje mohlo být u subjektu způsobeno významnou dilatací zornice v prvních čtyřech hodinách od aplikace, a tak i sníženou kvalitou retinálního obrazu.

4 Závěr

Ve výzkumné části diplomové práce byl pomocí keratografu a experimentálního akomodometru měřen vliv aplikace 0,01 % atropinu do nedominantního oka na velikost zornice a parametry popisující dynamiku akomodace, jako je latence, amplituda a rychlost akomodačního děje. Výzkumná část měla charakter pilotní studie plánovaného multicentrického výzkumného projektu a sloužila především pro optimalizaci postupu měření na experimentálním akomodometru, zpracování exportovaných dat a zjištění vedlejších účinků léčby myopie vysoce ředěným atropinem.

U všech subjektů obou experimentálních skupin měřených po půl hodině i hodině od aplikace 0,01 % atropinu došlo za fotopických i mezopických podmínek v různé míře k dilataci zornice. Většina subjektů potvrdila platnost stanovených hypotéz č. 1 a 2, u některých však došlo k dilataci větší, než byla námi v hypotézách stanovena, což může být subjektivně spojeno s fotofobií či oslněním. Pokud bychom u takto reagujících subjektů indikovali léčbu rozvoje myopie atropinem, bylo by vhodné doplnit ji o chromatické brýlové čočky.

U většiny subjektů obou skupin došlo po aplikaci atropinu k výrazné změně parametrů hodnotící akomodační dynamiku. Nebyl však vyzorován žádný společný trend změny těchto parametrů, s výjimkou menší variability výsledků za binokulárních podmínek. Hodnoty měření dynamiky akomodace mohly být ovlivněny nedostatečným pochopením prvního měření. Do budoucna by bylo pravděpodobně vhodné doplnit metodiku měření na akomodometru tak, aby si před samotným měřením mohl vyšetřovaný všechna měření vyzkoušet a lépe tak pochopit princip celého měření. Výpočty parametrů latence a rychlosti akomodačního děje nebyly u některých subjektů možné věrohodně interpretovat z toho důvodu, že měření dostatečně nepostihlo dynamickou fázi děje. K tomu docházelo kvůli hraničně nízké vzorkovací frekvenci akomodometru a do budoucna by bylo vhodné uvážit technické řešení, které vzorkovací frekvenci zvýší.

Výzkum byl plně prováděn na zdravých dospělých subjektech. Léčba vysoce ředěným atropinem se však doporučuje především u dětí mladšího školního věku, u kterých může být vliv na dynamiku akomodace a velikost zornice odlišný.

V rámci studie bylo provedeno též jedno kazuistické měření subjektu zapojeného do studie. Parametry velikosti zornice a dynamiky akomodace byly měřeny během čtyřadvaceti hodin od aplikace 0,01 % atropinu. Ze sledování změny velikosti zornice vyplývá, že po šesti hodinách od aplikace dochází k prvnímu poklesu dilatace zornice. Pokud je tedy léčba užívána ve večerních hodinách před spaním, snižuje se tak pravděpodobnost, že bude po probuzení dilatace přetrvávat a bude doprovázena subjektivními omezujícími příznaky. Z parametrů dynamiky akomodace došlo po aplikaci pouze k prodloužení latence, po šesti hodinách však došlo k návratu latence na původní hodnotu.

5 Seznam použité literatury

5.1 Knižní zdroje a články

- [1] BENEŠ, P. Přístroje pro optometrii a oftalmologii. První. Brno: Národní centrum ošetrovatelství a nelékařských zdravotnických oborů, ISBN 978-80-7013-577-8.
- [2] BOWLING, B. Kanski's clinical ophthalmology: a systematic approach. 2016. ISBN 978-0-7020-5573-7.
- [3] BRIEN HOLDEN VISION INSTITUTE, SYDNEY, P. Sankaridurg, F. Conrad, aj. Controlling Progression of Myopia: Optical and Pharmaceutical Strategies. *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology* [online]. 2018 [vid. 3. únor 2019]. ISSN 21620989, 21620989. Dostupné z: doi:10.22608/APO.2018333
- [4] BURNS, D., B. EVANS a P. ALLEN. Clinical measurement of amplitude of accommodation: a review. 2014.
- [5] BYE, L. A., N. C. MODI a M. STANFORD. Basic sciences for ophthalmology. Oxford: Oxford University Press, 2013. Oxford specialty training. Basic science. ISBN 978-0-19-958499-4.
- [6] CAMPBELL, W. W., R. N. DEJONG a A. F. HAERER. DeJong's the neurologic examination: incorporating the fundamentals of neuroanatomy and neurophysiology. 6th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. ISBN 978-0-7817-2767-9.
- [7] CURTIN, B. J. The posterior staphyloma of pathologic myopia. *Transactions of the American Ophthalmological Society*. 1977, roč. 75, s. 67–86. ISSN 0065-9533.
- [8] ČÁSLAVSKÁ, B. Heredita dětských očních onemocnění [online]. Brno, 2017 [cit. 2019-04-05]. Dostupné z: <https://is.muni.cz/th/lzldw/> Bakalářská práce. Masarykova univerzita, Lékařská fakulta. Vedoucí práce Miroslav Dostálek.
- [9] DAVIES, P. H. O. The actions and uses of ophthalmic drugs: a textbook for students and practitioners [online]. London; Boston: Butterworths, 1981 [vid. 1. únor 2019]. ISBN 978-1-4831-9220-8. Dostupné z: <http://public.eblib.com/choice/publicfullrecord.aspx?p=1839013>
- [10] DOSTÁLEK, M., M. DUCHÁČKOVÁ, B. ČÁSLAVSKÁ, aj. Kvantitativní metrika akomodační dynamiky. *Folia strabologica et neuroophthalmologica*. 2018, roč. XIX., č. říjen 2018, VI. Trendy v dětské oftalmologii a strabologii. ISSN 1213-1032.
- [11] DRACK, A. V. Myopia. In: K. W. WRIGHT a P. H. SPIEGEL, ed. *Pediatric Ophthalmology and Strabismus* [online]. New York, NY: Springer New York, 2003 [vid. 4. listopad 2018], s. 644–653. ISBN 978-1-4899-0511-6. Dostupné z: doi:10.1007/978-0-387-21753-6_38

- [12] DRIGGERS, R. G., ed. Encyclopedia of optical engineering. New York: Marcel Dekker, 2003. ISBN 978-0-8247-4250-8.
- [13] FREDRICK, D. R. Myopia. *BMJ* [online]. 2002, roč. 324, č. 7347, s. 1195–1199. ISSN 09598138, 14685833. Dostupné z: doi:10.1136/bmj.324.7347.1195
- [14] FRIEDMAN, N. J. a P. K. KAISER. Essentials of ophthalmology. 1st ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007. ISBN 978-1-4160-2907-6.
- [15] GALVIS, V., A. TELLO, M. M. PARRA, aj. Topical Atropine in the Control of Myopia. Medical Hypothesis, Discovery & Innovation Ophthalmology Journal. 2016, roč. 5, č. 3, s. 78–88. ISSN 2322-4436.
- [16] GOPALAKRISHNAN, B. a B. BASKARAJAJAN. Posterior staphyloma. *TNOA Journal of Ophthalmic Science and Research* [online]. 2018, roč. 56, č. 2, s. 76. ISSN 2589-4528. Dostupné z: doi:10.4103/tjosr.tjosr_7_18
- [17] GRIM, M., O. NAŇKA a I. HELEKAL. Atlas anatomie člověka II. - Atlas of Human Anatomy II.: Hlava a krk, vnitřní orgány, neuroanatomie - Head and Neck, Internal Organs, Neuronatomy. B.m.: Grada Publishing a.s., 2017. ISBN 978-80-271-0904-3.
- [18] GWIAZDA, J. Treatment Options for Myopia: Optometry and Vision Science [online]. 2009, roč. 86, č. 6, s. 624–628. ISSN 1040-5488. Dostupné z: doi:10.1097/OPX.0b013e3181a6a225
- [19] HAMAD, D. Atropine. In: [online]. Health & Medicine. B.m. 08:09:21 UTC [vid. 4. únor 2019]. Dostupné z: <https://www.slideshare.net/ssuser05c231/atropine-hamad>
- [20] HELGA KOLB, EDUARDO FERNANDEZ a RALPH NELSON. The Organization of the Retina and Visual System [online]. B.m.: University of Utah Health Sciences Center Salt Lake City (UT). 2018. Dostupné z: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11530/pdf/Bookshelf_NBK11530.pdf
- [21] HOLDEN, B. A., T. R. FRICKE, D. A. WILSON, aj. Global Prevalence of Myopia and High Myopia and Temporal Trends from 2000 through 2050. *Ophthalmology* [online]. 2016, roč. 123, č. 5, s. 1036–1042. ISSN 01616420. Dostupné z: doi:10.1016/j.ophtha.2016.01.006
- [22] CHEN, S.-J., P. LU, W.-F. ZHANG, aj. High myopia as a risk factor in primary open angle glaucoma. *International Journal of Ophthalmology* [online]. 2012, roč. 5, č. 6, s. 750–753. ISSN 2222-3959. Dostupné z: doi:10.3980/j.issn.2222-3959.2012.06.18
- [23] CHEUNG, C. M. G., J. J. ARNOLD, F. G. HOLZ, aj. Myopic Choroidal Neovascularization. *Ophthalmology* [online]. 2017, roč. 124, č. 11, s. 1690–1711. ISSN 01616420. Dostupné z: doi:10.1016/j.ophtha.2017.04.028
- [24] CHIA, A., W.-H. CHUA, L. WEN, aj. Atropine for the Treatment of Childhood Myopia:

- Changes after Stopping Atropine 0.01%, 0.1% and 0.5%. *American Journal of Ophthalmology* [online]. 2014, roč. 157, č. 2, s. 451-457.e1. ISSN 00029394. Dostupné z: doi:10.1016/j.ajo.2013.09.020
- [25] CHIA, A., W.-H. CHUA, Y.-B. CHEUNG, aj. Atropine for the Treatment of Childhood Myopia: Safety and Efficacy of 0.5%, 0.1%, and 0.01% Doses (Atropine for the Treatment of Myopia 2). *Ophthalmology* [online]. 2012, roč. 119, č. 2, s. 347–354. ISSN 01616420. Dostupné z: doi:10.1016/j.opthta.2011.07.031
- [26] CHIA, A., W. LI, D. TAN, aj. Full-field electroretinogram findings in children in the atropine treatment for myopia (ATOM2) study. *Documenta Ophthalmologica* [online]. 2013, roč. 126, č. 3, s. 177–186. ISSN 0012-4486, 1573-2622. Dostupné z: doi:10.1007/s10633-012-9372-8
- [27] CHUA, W.-H., V. BALAKRISHNAN, Y.-H. CHAN, aj. Atropine for the Treatment of Childhood Myopia. *Ophthalmology* [online]. 2006, roč. 113, č. 12, s. 2285–2291. ISSN
- [28] INDIANA UNIVERSITY. Chapter 16: ACCOMMODATION AND PRESBYOPIA [online]. [vid. 6. únor 2019]. Dostupné z: http://www.opt.indiana.edu/v665/CD/CD_Version/CH16/CH16.HTM
- [29] INDIANA UNIVERSITY. Chapter 17: ACCOMMODATION: MADDIX COMPONENTS AND ACCURACY [online]. [vid. 4. únor 2019]. Dostupné z: http://www.opt.indiana.edu/v665/CD/CD_Version/CH17/CH17.HTM
- [30] INDIANA UNIVERSITY. Chapter 20 CROSS-COUPLING OF ACCOMMODATION AND CONVERGENCE (AC/A and CA/C) [online]. [vid. 5. únor 2019]. Dostupné z: http://www.opt.indiana.edu/v665/CD/CD_Version/CH20/CH20.HTM
- [31] JEFFREY S. COOPER. Care of the Patient with Accommodative and Vergence Dysfunction [online]. B.m.: American Optometric Association. 2011. Dostupné z: <https://www.aoa.org/documents/optometrists/CPG-18.pdf>
- [32] JOSHI, V. D. a S. J. MENDHURWAR. *Physiology*. London: Elsevier Health Sciences APAC, 2014. ISBN 978-81-312-3873-8.
- [33] KAYMAK, H., A. FRICKE, Y. MAURITZ, aj. Short-term effects of low-concentration atropine eye drops on pupil size and accommodation in young adult subjects. *Graefes' Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* [online]. 2018, roč. 256, č. 11, s. 2211–2217. ISSN 0721-832X, 1435-702X. Dostupné z: doi:10.1007/s00417-018-4112-8
- [34] KHURANA, A. K. *Theory And Practice Of Optics And Refraction*. B.m.: Elsevier India, 2008. ISBN 978-81-312-1132-8.
- [35] KOZICZ, T., J. C. BITTENCOURT, P. J. MAY, aj. The Edinger-Westphal nucleus: A historical, structural, and functional perspective on a dichotomous terminology. *The*

- Journal of Comparative Neurology [online]. 2011, roč. 519, č. 8, s. 1413–1434. ISSN 00219967. Dostupné z: doi:10.1002/cne.22580
- [36] KUBO, E. Axial Length, Myopia, and the Severity of Lens Opacity at the Time of Cataract Surgery. *Archives of Ophthalmology* [online]. 2006, roč. 124, č. 11, s. 1586. ISSN 0003-9950. Dostupné z: doi:10.1001/archophth.124.11.1586
- [37] KUCHYNKA, P. *Oční lékařství*. Praha: Grada, 2007. ISBN 978-80-247-1163-8.
- [38] KVAPILÍKOVÁ, K. *Anatomie a embryologie oka: učební texty pro oční optiky a oční techniky, optometristy a oftalmology*. Brno: Institut pro další vzdělávání pracovníků ve zdravotnictví, 2000. ISBN 978-80-7013-313-2.
- [39] LENS, A., S.C. NEMETH a J.K. LEDFORD. *Ocular anatomy and physiology*. 2nd ed. Thorofare, NJ: SLACK, 2008. ISBN 978-1-55642-792-3.
- [40] LEVIN, L. A. a P. L. KAUFMAN, ed. *Adler's physiology of the eye: clinical application*. 11th ed. Edinburgh ; New York: Saunders/Elsevier, 2011. ISBN 978-0-323-05714-1.
- [41] LUU, C.D. Multifocal electroretinogram in children on atropine treatment for myopia. *British Journal of Ophthalmology* [online]. 2005, roč. 89, č. 2, s. 151–153. ISSN 0007-1161. Dostupné z: doi:10.1136/bjo.2004.045526
- [42] LYNDIA CHARTERS. Disorders of accommodation can be perplexing. *Ophthalmology Times* [online]. 2004 [vid. 7. únor 2019]. Dostupné z: <http://www.opthalmologytimes.com/article/disorders-accommodation-can-be-perplexing>
- [43] MILLER, N. R., N. J. NEWMAN a F. B. WALSH. *Walsh and Hoyt's clinical neuro-ophthalmology, sixth edition: the essentials*. Philadelphia, Pa.; London: Lippincott Williams & Wilkins, 2007. ISBN 978-0-7817-6379-0.
- [44] NITTA, K., K. SUGIYAMA, R. WAJIMA, aj. Is high myopia a risk factor for visual field progression or disk hemorrhage in primary open-angle glaucoma? *Clinical Ophthalmology (Auckland, N.Z.)* [online]. 2017, roč. 11, s. 599–604. ISSN 1177-5467. Dostupné z: doi:10.2147/OPHTH.S131370
- [45] OHNO-MATSUI, K. Pathologic Myopia: *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology* [online]. 2016, roč. 5, č. 6, s. 415–423. ISSN 2162-0989. Dostupné z: doi:10.1097/APO.0000000000000230
- [46] OSTRIN, L. A. a A. GLASSER. Accommodation measurements in a prepresbyopic and presbyopic population. *Journal of Cataract & Refractive Surgery* [online]. 2004, roč. 30, č. 7, s. 1435–1444. ISSN 08863350. Dostupné z: doi:10.1016/j.jcrs.2003.12.045
- [47] PINELES, S. L., R. T. KRAKER, D.K. VANDERVEEN, aj. Atropine for the Prevention of Myopia Progression in Children. *Ophthalmology* [online]. 2017, roč. 124, č. 12, s. 1857–1866. ISSN 01616420. Dostupné z: doi:10.1016/j.ophtha.2017.05.032

- [48] POR, Y. M. All things eye | Por Yong Ming: Atropine eyedrops for the control of shortsightedness. All things eye | Por Yong Ming [online]. 22. duben 2014 [vid. 4. únor 2019]. Dostupné z: <http://eyesurgerysingapore.blogspot.com/2014/04/atropine-eyedrops-for-control-of.html>
- [49] RAMAMURTHY, D., S. Y. LIN CHUA a S.-M. SAW. A review of environmental risk factors for myopia during early life, childhood and adolescence: Environmental risk factors for myopia Ramamurthy, Chua and Saw. *Clinical and Experimental Optometry* [online]. 2015, roč. 98, č. 6, s. 497–506. ISSN 08164622. Dostupné z: doi:10.1111/cxo.12346
- [50] REFERENCE, G. H. Nearsightedness. *Genetics Home Reference* [online]. [vid. 15. listopad 2018]. Dostupné z: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/nearsightedness>
- [51] REMINGTON, L. A. *Clinical anatomy and physiology of the visual system*. 3rd ed. St. Louis, Mo: Elsevier/Butterworth Heinemann, 2012. ISBN 978-1-4377-1926-0.
- [52] ROSE, K. A., A. N. FRENCH a I. G. MORGAN. Environmental Factors and Myopia: Paradoxes and Prospects for Prevention. *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology* [online]. 2016, roč. 5, č. 6, s. 403–410. ISSN 2162-0989. Dostupné z: doi:10.1097/APO.0000000000000233
- [53] SUGA, M., K. SHINOHARA a K. OHNO-MATSUI. Lacquer cracks observed in peripheral fundus of eyes with high myopia. *International Medical Case Reports Journal* [online]. 2017, roč. Volume 10, s. 127–130. ISSN 1179-142X. Dostupné z: doi:10.2147/IMCRJ.S131545
- [54] SYNEK, S. a Š. SKORKOVSKÁ. *Fyziologie oka a vidění: 2., doplněné a přepracované vydání*. B.m.: Grada Publishing a.s., 2014. ISBN 80-247-8944-2.
- [55] SZOSTEK, N., H. BUCKHURST, C. PURSLOW, aj. Validation of Novel Metrics from the Accommodative Dynamic Profile. *Vision* [online]. 2018, roč. 2, č. 3, s. 34. ISSN 2411-5150. Dostupné z: doi:10.3390/vision2030034
- [56] ŠVIHOVEC, J., J. BULTAS, P. ANZENBACHER, aj. *Farmakologie*. 2018. ISBN 978-80-247-5558-8.
- [57] THORNTON, S. P. THEORIES OF ACCOMMODATION. *EuroTimes* [online]. 30. březen 2016 [vid. 4. duben 2018]. Dostupné z: <http://www.eurotimes.org/theories-of-accommodation/>
- [58] TOKORO, T. *Atlas of Posterior Fundus Changes in Pathologic Myopia* [online]. Tokyo: Springer Japan, 1998 [vid. 22. leden 2019]. ISBN 978-4-431-67951-6. Dostupné z: <http://dx.doi.org/10.1007/978-4-431-67951-6>
- [59] VERKICARLA, P.K., K. OHNO-MATSUI a S.M. SAW. Current and predicted demographics of high myopia and an update of its associated pathological changes.

- Ophthalmic and Physiological Optics [online]. 2015, roč. 35, č. 5, s. 465–475. ISSN 1475-1313. Dostupné z: doi:10.1111/opo.12238
- [60] WAJUIHIAN, S. O. a R. HANSRAJ. A review of non-strabismic accommodative and vergence anomalies in school-age children. Part 2: Accommodative anomalies. African Vision and Eye Health [online]. 2015, roč. 74, č. 1 [vid. 7. únor 2019]. ISSN 2410-1516, 2413-3183. Dostupné z: doi:10.4102/aveh.v74i1.33
- [61] WALLINE, J. J., K. LINDSLEY, S. S. VEDULA, aj. Interventions to slow progression of myopia in children. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2011 [vid. 22. leden 2019]. ISSN 14651858. Dostupné z: doi:10.1002/14651858.CD004916.pub3
- [62] WIN-HALL, D. M., L. A. OSTRIN, S. KASTHURIRANGAN, aj. Objective Accommodation Measurement with the Grand Seiko and Hartinger Coincidence Refractometer: Optometry and Vision Science [online]. 2007, roč. 84, č. 9, s. 879–887. ISSN 1040-5488. Dostupné z: doi:10.1097/OPX.0b013e3181559ace
- [63] WOLFFSOHN, J. S., L. N. DAVIES, S. A. NAROO, aj. Evaluation of an open-field autorefractor's ability to measure refraction and hence potential to assess objective accommodation in pseudophakes. British Journal of Ophthalmology [online]. 2011, roč. 95, č. 4, s. 498–501. ISSN 0007-1161. Dostupné z: doi:10.1136/bjo.2010.185009
- [64] WONG, Y.-L. a S.-M. SAW. Epidemiology of Pathologic Myopia in Asia and Worldwide: Asia-Pacific Journal of Ophthalmology [online]. 2016, roč. 5, č. 6, s. 394–402. ISSN 2162-0989. Dostupné z: doi:10.1097/APO.0000000000000234
- [65] WORLD HEALTH ORGANISATION. The Impact of Myopia and High Myopia: Report of the Joint World Health Organization–Brien Holden Vision Institute Global Scientific Meeting on Myopia. nedatováno. ISBN 978-92-4-151119-3.
- [66] WU, P.-C., M.-N. CHUANG, J. CHOI, aj. Update in myopia and treatment strategy of atropine use in myopia control. Eye [online]. 2019, roč. 33, č. 1, s. 3–13. ISSN 0950-222X, 1476-5454. Dostupné z: doi:10.1038/s41433-018-0139-7
- [67] YANOFF, M. a J. S. DUKER. Ophthalmology. [online]. London: Elsevier Health Sciences, 2008 [vid. 11. únor 2019]. ISBN 978-0-323-07692-0. Dostupné z: <http://public.eblib.com/choice/publicfullrecord.aspx?p=3008972>

5.2 Internetové zdroje

- [68] AUTO REF-KERATO/REFRACTMETER NVision-k 5001 | SHIN-NIPPON by Rexam [online]. [vid. 15. únor 2019]. Dostupné z: <http://www.shin-nippon.jp/products/nvk5001/>
- [69] Binocular, Centrum dětské oftamologie [online]. [vid. 14. únor 2019]. Dostupné z:

<http://www.binocular.cz/index.php/site/galerie/id/15>

- [70] Ciliary muscle - an overview | ScienceDirect Topics [online]. [vid. 27. srpen 2018]. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/ciliary-muscle>
- [71] Edinger-Westphal Nucleus - an overview | ScienceDirect Topics [online]. [vid. 4. duben 2019]. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/topics/veterinary-science-and-veterinary-medicine/edinger-westphal-nucleus>
- [72] How to Use Low-Dose Atropine to Slow Myopic Progression in Kids. American Academy of Ophthalmology [online]. 12. leden 2016 [vid. 13. únor 2019]. Dostupné z: <https://www.aaopt.org/eyenet/article/how-to-use-low-dose-atropine-to-slow-myopic-progre>
- [73] Oculus. Alfa Instruments - Ophthalmic Instruments [online]. [vid. 20. únor 2019]. Dostupné z: <http://www.alfainstruments.com/oculus.html>
- [74] Pathologic Myopia [online]. New York, NY: Springer New York, 2014 [vid. 4. listopad 2018]. ISBN 978-1-4614-8338-0. Dostupné z: <http://nbn-resolving.de/urn:nbn:de:1111-201312051050>
- [75] Theories of Accommodation [online]. [vid. 7. srpen 2018]. Dostupné z: <https://www.aaopt.org/bcscsnippetdetail.aspx?id=f5f61688-98cd-4e30-84c0-b9acf775950c>
- [76] Treatment for myopia progression with atropine. EuroTimes [online]. 2. března 2016 [vid. 20. únor 2019]. Dostupné z: <https://www.eurotimes.org/myopia-atropine/>
- [77] Where to buy 0.01% atropine eye drops in Melbourne? EYECARE CONCEPTS KEW EAST [online]. [vid. 4. únor 2019]. Dostupné z: <http://www.eyecareconcepts.com.au/1/post/2017/09/where-to-buy-001-atropine-eye-drops.html>

6 Seznam obrázků, tabulek, grafů

6.1 Seznam obrázků

- Obr. 1:** Nahoře: Předřazení spojné čočky posouvá obrazovou rovinu před sítnici a způsobuje snížení axiální délky oka; Dole: Předřazení rozptylné čočky posouvá obrazovou rovinu za sítnici a způsobuje zvýšení axiální délky oka 15
- Obr. 2:** Myopický a hyperopický defokus 16
- Obr. 3:** Vznik deprivační myopie 16
- Obr. 4:** Longitudinální chromatická aberace oka 17
- Obr. 5:** Fotodokumentace patologických změn na fundu u čtyřech vysoce myopických očí: (a) peripapilární atrofie, (b) tilted disc a difuzní chorioretinální atrofie, (c) zadní stafylom, peripapilární atrofie, tilted disc a patrné známky chorioretinální atrofie, (d) zadní stafylom, inferotemporální peripapilární atrofie a tilted disc 20
- Obr. 6:** (a) fyziologický tvar oka, (b) předozadní prodloužení axiální délky oka, které nevyvolává žádné změny zakřivení r_1 zadního pólu, (c) druhé zakřivení se vyvíjí v zadní části oka, jež má menší poloměr zakřivení r_2 než okolní stěna r_1 – tato sekundární křivka je způsobena stafylomem, (d) tvarově zkruslené oko v nasálním směru 20
- Obr. 7:** Difuzní chorioretinální atrofie: A) difuzní atrofie je na fundu pozorována jako nažloutlá, špatně definovatelná atrofie, B) obraz z OCT ukazuje extrémní protenčení choroidey, přičemž většina choroidey je již (s výjimkou zachování sporadických cév) ztracena, protenčení choroidey je v porovnání s protenčením retiny či skléry nepřiměřené 21
- Obr. 8:** Patch-like chorioretinální atrofie: A) obraz fundu vykazujícího známky této atrofie, B) OCT snímek ukazuje konce retinálního pigmentového epitelu (označeno černými šipkami), v oblasti vadného RPE dochází ke zvýšenému prostupu světla, v blízkosti defektu jsou pozorovány zbytky Bruchovy membrány (označeno hroty šipek), v oblasti defektu chybí téměř celá choroidea a sítnice je tak v přímém kontaktu se sklérou 22
- Obr. 9:** Lacquer cracks: A) fundus vykazuje několik paralelních trhlin, B) tyto trhliny vykazují při vyšetření FAG hyperfluorescenci 23
- Obr. 10:** Myopická choroidální neovaskularizace: A) obraz fundu ukazující CNV se subretinálním krvácením, B) FAG s jasnou hyperfluorescencí v místě CNV, C) CNV se na OCT jeví jako subretinální elevace s odchlípením okolní sítnice 23
- Obr. 11:** Myopická trakční makulopatie zahrnující retinoschízu, foveolární odchlípení sítnice a makulární díru (OCT snímek) 24
- Obr. 12:** Dome-shaped macula: na OCT snímku je viditelná vyčnívající

makula způsobená zesílením subfoveolární skléry	24
Obr. 13: Mechanismus účinku atropinu na muskarinových receptorech	26
Obr. 14: Hromadně vyráběné léčivé přípravky 0,01 % atropinu (v současné době nedostupné na českém trhu)	28
Obr. 15: Gullstrandův mechanický model akomodace, vlevo: relaxovaný stav, vpravo: akomodovaný stav	33
Obr. 16: A) Epitel předního pólu čočky; B) Epitel přechodné zóny; C) Ekvatoriální zóna	37
Obr. 17: Čočkový epitel a čočkové pouzdro	37
Obr. 18: Čočkové švy fetálního jádra (vlevo); čočkové švy dospělého jádra (vpravo)	38
Obr. 19: Anatomie ciliární tělesa	39
Obr. 20: Přední zonulární úpony	40
Obr. 21: Ilustrační profil dynamiky akomodačního procesu	43
Obr. 22: Rozdělení metod měření akomodace	44
Obr. 23: RAF pravítko k měření blízkého bodu akomodace	45
Obr. 24: Souhrn základních funkcí pupily	51
Obr. 25: Přední segment oka včetně duhovky	53
Obr. 26: Znázornění nervové dráhy světelného pupilárního reflexu	54
Obr. 27: Pupilografická demonstrace pravého relativního aferentního pupilárního defektu	56
Obr. 28: Výzkumné pracoviště Centra dětské oftalmologie Binocular s.r.o. a optiky Siloe	60
Obr. 29: Schéma akomodometru	61
Obr. 30: Systém fixačních monitorů a zrcadel	62
Obr. 31: Fixační obraz akomodometru	63
Obr. 32: Uživatelské rozhraní software pro ovládání akomodometru	63
Obr. 33: Elektronika akomodometru: po stlačení spínače na ovládacím joy-sticku ovládací jednotka s danou latencí vypne vzdálený monitor a zároveň zapne blízký monitor, popřípadě v opačném pořadí	64
Obr. 34: Princip měření na experimentálním akomodometru	65
Obr. 35: Experimentální akomodometr ve vyšetřovací místnosti	65
Obr. 36: OCULUS Keratograph M5; vlevo: bílé LED osvětlení, uprostřed: infračervené LED osvětlení, vpravo: modré LED osvětlení	66
Obr. 37: Obrazový výstup měření velikosti zornice exportovaný pomocí softwaru pro OCULUS Keratograph M5	67
Obr. 38: Topograf ve vyšetřovací místnosti	67
Obr. 39: Atropinové kapky o 0,01 % koncentraci používané ve studii	69
Obr. 40: Veličiny popisující dynamiku akomodačního děje vypočítávané	

z naměřených refrakčních hodnot	70
Obr. 41: Fotodokumentace zornic popisovaného subjektu po dvou hodinách od monokulární aplikace atropinu	88
6.2 Seznam tabulek	
Tab. 1: Přehled lokusů odhalených pomocí vazebné analýzy	14
Tab. 2: Účinek různých koncentrací atropinu na progresi myopie dle klinických studií	30
Tab. 3: Přehled subjektivní a objektivních metod pro hodnocení parametrů akomodace	45
Tab. 4: Výskyt chybovosti u subjektivních metod měření akomodace; nízký - *, střední - **, vysoký - ***	46
Tab. 5: Přehled základních informací o subjektech výzkumného projektu	68
Tab. 6: Přehled naměřených hodnot průměrů zornic obou očí za fotopických i mezopických podmínek před a půl hodiny po aplikaci 0,01 % atropinu do nedominantního oka u experimentální skupiny č. 1	72
Tab. 7: Přehled naměřených hodnot průměrů zornic obou očí za fotopických i mezopických podmínek před a jednu hodinu po aplikaci 0,01 % atropinu do nedominantního oka u experimentální skupiny č. 2	74
Tab. 8: Přehled naměřených hodnot latence akomodace obou očí před a 30 minut po aplikaci 0,01 % atropinu do nedominantního oka u experimentální skupiny č. 1	76
Tab. 9: Přehled naměřených hodnot amplitudy akomodace obou očí před a 30 minut po aplikaci 0,01 % atropinu do nedominantního oka u experimentální skupiny č. 1	78
Tab. 10: Přehled naměřených hodnot rychlosti akomodace obou očí před a 30 minut po aplikaci 0,01 % atropinu do nedominantního oka u experimentální skupiny č. 1	80
Tab. 11: Přehled naměřených hodnot latence akomodace obou očí před a jednu hodinu po aplikaci 0,01 % atropinu do nedominantního oka u experimentální skupiny č. 2	82
Tab. 12: Přehled naměřených hodnot amplitudy akomodace obou očí před a jednu hodinu po aplikaci 0,01 % atropinu do nedominantního oka u experimentální skupiny č. 2	84
Tab. 13: Přehled naměřených hodnot rychlosti akomodace obou očí před a jednu hodinu po aplikaci 0,01 % atropinu do nedominantního oka u experimentální skupiny č. 2	86
Tab. 14: Naměřené průměry zornic před aplikací (první řádek tabulky) a po aplikaci 0,01 % atropinu do nedominantního levého oka	88
Tab. 15: Přehled veličin popisujících dynamiku akomodace subjektu před aplikací (první sloupec tabulky) a v několika časových intervalech po aplikaci 0,01 % atropinu do nedominantního levého oka	90
Tab. 16: Shrnutí změn velikosti zornice za fotopických podmínek u obou	

experimentálních skupin	94
Tab. 17: Shrnutí změn velikosti zornice za mezopických podmínek u obou experimentálních skupin	95
Tab. 18: Shrnutí změn parametrů popisujících dynamiku akomodace při monokulární refixaci atropinizovaného oka u obou experimentálních skupin (prázdňá pole – naměřená data neumožňovala věrohodnou interpretaci parametrů)	96
Tab. 19: Shrnutí změn parametrů popisujících dynamiku akomodace při binokulární refixaci atropinizovaného oka u obou experimentálních skupin	97
Tab. 20: Přehled změn velikostí zornic s označením tmavookých subjektů hvězdičkou	98
6.3 Seznam grafů	
Graf 1: Předpokládaný vývoj globální prevalence myopie a těžké myopie od roku 2000 do roku 2050	12
Graf 2: Grafické znázornění hodnot velikosti zornice atropinizovaného oka za mezopických podmínek před a 30 minut po aplikaci 0,01 % atropinu u experimentální skupiny č. 1	72
Graf 3: Grafické znázornění hodnot velikosti zornice atropinizovaného oka za fotopických podmínek před a 30 minut po aplikaci 0,01 % atropinu u experimentální skupiny č. 1	73
Graf 4: Grafické znázornění hodnot velikosti zornice atropinizovaného oka za mezopických podmínek před a hodinu po aplikaci 0,01 % atropinu u experimentální skupiny č. 2	74
Graf 5: Grafické znázornění hodnot velikosti zornice atropinizovaného oka za fotopických podmínek před a hodinu po aplikaci 0,01 % atropinu u experimentální skupiny č. 2	75
Graf 6: Grafické znázornění hodnot latence akomodace atropinizovaného oka při monokulární fixaci před a 30 minut po aplikaci 0,01 % atropinu u experimentální skupiny č. 1	77
Graf 7: Grafické znázornění hodnot latence akomodace atropinizovaného oka při binokulární fixaci před a 30 minut po aplikaci 0,01 % atropinu u experimentální skupiny č. 1	77
Graf 8: Grafické znázornění hodnot amplitudy akomodace atropinizovaného oka při monokulární fixaci před a 30 minut po aplikaci 0,01 % atropinu u experimentální skupiny č. 1	79
Graf 9: Grafické znázornění hodnot amplitudy akomodace atropinizovaného oka při	

binokulární fixaci před a 30 minut po aplikaci 0,01 % atropinu u experimentální skupiny č. 1	79
Graf 10: Grafické znázornění hodnot rychlosti akomodace atropinizovaného oka při monokulární fixaci před a 30 minut po aplikaci 0,01 % atropinu u experimentální skupiny č. 1	81
Graf 11: Grafické znázornění hodnot rychlosti akomodace atropinizovaného oka při binokulární fixaci před a 30 minut po aplikaci 0,01 % atropinu u experimentální skupiny č. 1	81
Graf 12: Grafické znázornění hodnot latence akomodace atropinizovaného oka při monokulární fixaci před a jednu hodinu po aplikaci 0,01 % atropinu u experimentální skupiny č. 2	83
Graf 13: Grafické znázornění hodnot latence akomodace atropinizovaného oka při binokulární fixaci před a jednu hodinu po aplikaci 0,01 % atropinu u experimentální skupiny č. 2	83
Graf 14: Grafické znázornění hodnot amplitudy akomodace atropinizovaného oka při monokulární fixaci před a jednu hodinu po aplikaci 0,01 % atropinu u experimentální skupiny č. 2	85
Graf 15: Grafické znázornění hodnot amplitudy akomodace atropinizovaného oka při binokulární fixaci před a jednu hodinu po aplikaci 0,01 % atropinu u experimentální skupiny č. 2	85
Graf 16: Grafické znázornění hodnot rychlosti akomodace atropinizovaného oka při monokulární fixaci před a jednu hodinu po aplikaci 0,01 % atropinu u experimentální skupiny č. 2	87
Graf 17: Grafické znázornění hodnot rychlosti akomodace atropinizovaného oka při binokulární fixaci před a jednu hodinu po aplikaci 0,01 % atropinu u experimentální skupiny č. 2	87
Graf 18: Grafické znázornění změny velikosti zornic v čase za mezopických i fotopických podmínek před a po aplikaci atropinu	89
Graf 19: Grafické znázornění latence akomodačního děje subjektu před a po aplikaci atropinu	90
Graf 20: Grafické znázornění amplitudy akomodačního děje před a po aplikaci atropinu	91
Graf 21: Grafické znázornění rychlosti akomodačního děje před a po aplikaci atropinu	91
Graf 22: Latence akomodačního děje levého oka (atropinizovaného) při monokulární fixaci před a po aplikaci atropinu	92
Graf 23: Amplituda akomodačního děje levého oka (atropinizovaného) při monokulární	

fixaci před a po aplikaci atropinu 92

Graf 24: Rychlost akomodačního děje levého oka (atropinizovaného) při monokulární

fixaci před a po aplikaci atropinu 93

7 Seznam zkratk a jednotek

anti-VEGF	antivaskulární epitelální růstový faktor
CA/C	konvergenční akomodace/akomodace
CNS	centrální nervová soustava
CNV	choroidální neovaskularizace
D	dioptrie
FAG	fluorescenční angiografie
Hz	hertz
IOL	intraokulární čočka
LED	Light-Emitting Diode/elektroluminiscenční dioda
log	logaritmus
mg	miligram
mm	milimetr
ms	milisekunda
Obr.	obrázek
OCT	optická koherentní tomografie
RAPD	relativní aferentní pupilární defekt
RGP	rigid gas permeable
RPE	retinální pigmentový epitel
s, sec	sekunda
Tab.	tabulka
USA	Spojené státy americké
USD	americký dolar
WHO	Světová zdravotnická organizace

8 Přílohy

A. Informovaný souhlas s účastí ve studii

• **Informace pro účastníky studie a informovaný souhlas s účastí v klinickém výzkumném projektu**

verze 1.0., 1. ledna 2019

● **Podrobné informace pro účastníky studie:**

Název výzkumného projektu:

DYNAMIKA AKOMODACE A ZORNICOVÉ REAKCE U ZDRAVÝCH SUBJEKTŮ PO APLIKACI VYSOCE ŘEDĚNÉHO ATROPINU POUŽÍVANÉHO KE ZPOMALENÍ MYOPIZACE

Vedoucí lékař výzkumného projektu:

MUDr. Miroslav Dostálek, Ph.D.
Centrum dětské oftalmologie, BINOCULAR, s.r.o.
Smetanovo nám. 67, 570 01 Litomyšl
Tel.: 461 612 727, 604 148 517,
E-mail: dostalek@binocular.cz

Spolupříspěvatelé (v abecedním pořadí):

Prof. MUDr. Rudolf Autrata, CSc., MBA
Klinika dětské oftalmologie FN a LF MU, Brno
Tel: 532 23 4334, Email: autrata.rudolf@fnbrno.cz

Mgr. Pavel Beneš, Ph.D.
Katedra optometrie a ortoptiky LF MU Brno
Tel.: 549 49 3126, Email: benes@med.muni.cz

Bc. Barbora Čáslavská
Katedra optometrie a ortoptiky LF MU Brno
BINOCULAR s.r.o., Litomyšl
Tel.: 461 619 092, Email: info@siloe-optika.cz

Ing. Michaela Ducháčková
Katedra biomedicínské techniky, FBMI ČVUT Praha
BINOCULAR s.r.o., Litomyšl
Tel.: 461 619 092, Email: info@siloe-optika.cz

Informace o výzkumném projektu:

Myopizace, tedy proces při kterém dochází k progresi krátkozrakosti způsobené růstem délky oka, se stává v mladistvé populaci stále větším problémem. Statisticky se jedná o nejčastější oční onemocnění. U mladých dospělých je výskyt alarmující, v Evropě a USA dosahuje 50 %, v jihovýchodní Asii dokonce 90 – 95 % tamější populace. Aproximujeme-li tento vývoj, pak globální výskyt dosáhne v roce 2050 poloviny populace na zemi. Při zohlednění faktu, že přibližně u 1-3 % nemocných se jedná o tzv. těžkou myopii, která může vést až ke ztrátě vidění na jednom a/nebo obou očích, představuje to cca 120 milionů slepých (při odhadu cca 8 mld. obyvatel Země v roce 2050). Světová zdravotnická organizace označuje stávající vývoj jako pandemii krátkozrakosti.

Americká oftalmologická asociace předložila rozsáhlou studii, která se zabývala porovnáním efektivity postupů pro zpomalení a/nebo zastavení progresy myopie u předškolních a mladších školních dětí. Výsledky potvrdily statisticky významný efekt pouze u dlouhodobé aplikace vysoce zředěného (0,01 %) atropinu. Atropin je látka, získávaná se z listů nebo kořene rostliny rulík zlomocný (*Atropa belladonna*). Účinky této látky jsou výrazně závislé na použité dávce. U nejnižší testované dávky (0,01 % atropinu) se zjistilo, že účinně zpomaluje rozvoj myopie. Vedle tohoto žádoucího účinku má však atropin i účinky nežádoucí, jako je změna v průměru zornice (rozšíření) a vliv na ciliární ("akomodační") sval. Klinické studie však opakovaně doložily, že oba tyto nežádoucí účinky jsou při použití vysoce zředěného atropinu minimální nebo žádné. V současné době se provádí další studie zkoumající indikační kritéria pro aplikaci vysoce zředěného atropinu a dále studie zaměřené na posouzení nežádoucích účinků této aplikace. Námí prováděný výzkumný projekt patří do druhé skupiny.

Zkoumá vliv 0,01 % atropinu na dynamiku akomodace (schopnost přestřevovat na cíle v různé vzdálenosti od oka) a zornicové reakce (zúžování a rozšiřování zornice). Jedná se o přímé měření dynamiky (především rychlosti) přestřevování, které vyvolá změna vzdálenosti sledovaného objektu (snímek horkovzdušného balónu nad hornatou krajinou) v reálném prostoru a měření velikosti zornice na světle a ve tmě.

Účastníkům výzkumného projektu bude měřena dynamika akomodace a zornicové reakce, poté jim bude aplikována jedna kapka 0,01 % koncentrace atropinu a po půl hodině budou dříve změřené parametry překontrolovány. Po aplikaci není možné řízení motorových vozidel po dobu tří dní.

Popis výzkumných procedur:

Standardní oční vyšetření:

U každého účastníka zařazeného do studie je může být zjišťována aktuální osobní a rodinnou anamnézu oční i celkovou, zaměřenou na alergie a medikaci. Dále je možné vyfotit fundus (oční pozadí), vyšetřit monokulární subjektivní vizus na standardizovaných Snellenových optotypech, určit subjektivní refrakci a refrakci dle autorefraktometru v cykloplegii (za standardního použití topicamidu a cyklopentolátu). Pomocí keratopograpu je možné změřit zarudnutí spojivek (redness) a reaktivitu zornic na světlo. Dále může být provedeno vyšetření dynamiky čtení na EyeTrackeru.

Rozšířené oční vyšetření:

Rozšířené oční vyšetření je oproti standardnímu rozáhlejší. Vyšetření jsou prováděna individuálně dle potřeby, jejich rozsah tedy není pevně daný. Mezi rozšířená vyšetření patří biometrie (měření axiální délky bulbu), bezkontaktní tonometrie (měření nitroočního tlaku), pachymetrie (měření tloušťky rohovky), vyšetření kontrastní citlivosti, wavefront analýza (aberrace vyšších řádů), keratopografie, screeningové vyšetření na šterbinové lampě, oftalmoskopie, vyšetření motility (pohyblivosti) očí a konvergence, vyšetření úchytky pohledových os pomocí prizmatické lišty a synoptoforu, vyšetření funkční binokularity pomocí Hering-Bielschowski testu, synoptoforu a Bagoliniho skel, vyšetření na Amslerově mřížce, vyšetření barvocitu, osmolarity slzného filmu včetně jeho morfologické analýzy. Součástí prvního a posledního vyšetření aplikační periody je také OCT (oční koherentní tomografie).

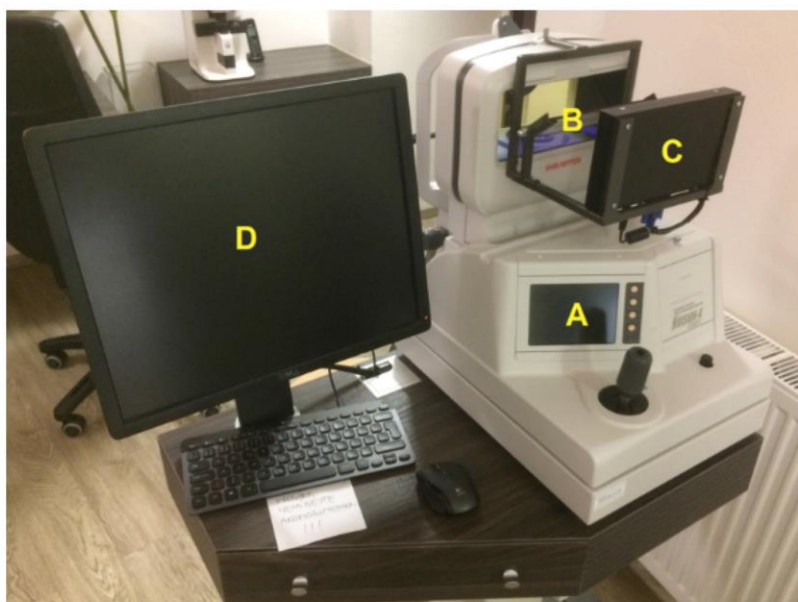
Vyšetření zornicové reake:

U každého účastníka zařazeného do studie bude měřena velikost zornic za světla a za tmy. Budete usazeni za keratopograp, budete se dívat před sebe a přístroj Vám vyfotografuje zornici nejprve za tmy a poté za světla. Vyšetření není jinak invazivní a trvá asi dvě minuty.

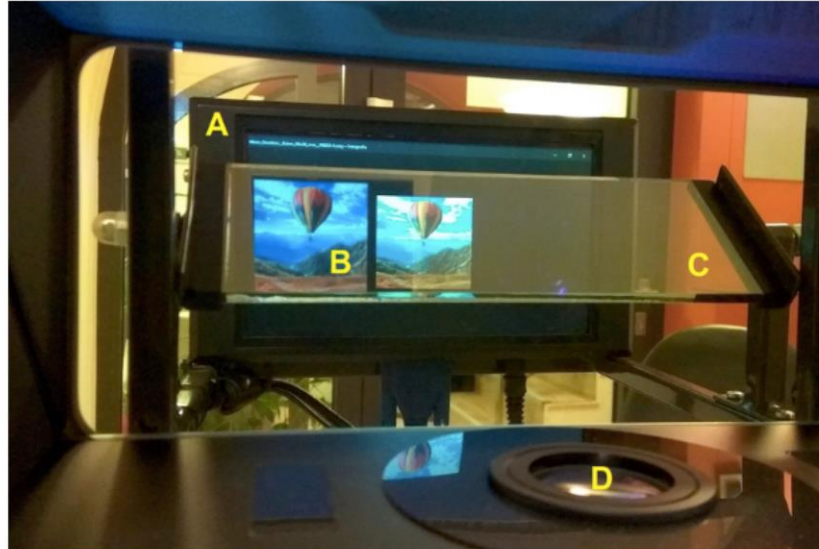
Experimentální měření akomodační dynamiky:

Experimentální měření je neinvazivní, bezkontaktní a řadíme ho mezi tzv. videometrické metody. Je prováděno na speciálně, pro tento účel upraveném, autorefraktoru NVision-K5001 (viz obr. 1) a dále zaznamenáváno a analyzováno pomocí k němu připojeného počítače (viz obr. 1).

Vyšetřovaná osoba sleduje při průhledu měřícím oknem přístroje dvě různé vzdálené obrazovky (viz obr. 2). Při měření pozitivní akomodace (přeostrvení z dálky do blízka) nejprve vyšetřovaný fixuje obraz (snímek horkovzdušného balónu nad hornatou krajinou) na vzdáleném monitoru (3m). Při zahájení měření se fixační obraz přemístí na blízký monitor (33 cm) a vzdálený monitor zčerná. Infračervená kamera autorefraktoru během přeostrvávání snímá měřené oko. Provede během dvou sekund deset měření. Následně se může provést měření negativní akomodace (přeostrvávání z blízka do dálky) téhož oka. Na druhém oku se měření provede stejným způsobem. Po změření pozitivní i negativní akomodace obou očí následuje asi minutová přestávka. Poté se provedou opět stejná měření (pozitivní a negativní akomodace) pravého a levého oka ale při zakrytí neměřeného oka. Během měření budete usazeni na židli, bradu i čelo bude mít umístěné na nastavitelných opěrkách autorefraktoru a o průběhu bude postupně, srozumitelně a podrobně instruováni vyšetřujícím zdravotníkem.



Obr. 1. Sestava experimentálního zařízení:
A) autorefraktor Shin-Nippon NVision K-5001
B) měřící okno autorefraktoru
C) blízký monitor
D) řídicí počítač



Obr. 2. Průhled měřícím oknem autorefraktoru Shin-Nippon N-Vision K-5001

- A) blízký monitor
- B) obraz vzdáleného monitoru v zrcadle
- C) polopropustné zrcadlo
- D) kamera autorefraktoru



Obr. 3. Optické schéma pohledu na blízký fixační monitor (červená přímka) vzdálený fixační monitor (žlutá spojnice)

- a) autorefraktoru Shin-Nippon N-Vision K-5001
- b) řídicí počítač
- c) polopropustné zrcadlo
- d) planární zrcadlo
- e) blízký monitor
- f) vzdálený monitor

Rizika účasti ve studii:

Rizika poškození zdraví plynoucí pro Vás z účasti na výzkumné studii **jsou následující:**

- běžná rizika typická pro krátkodobý (ambulantní) pobyt ve zdravotnickém zařízení (např. riziko kapénkové infekce v čekárně, riziko spojené s aplikací cykloplegik v očních kapkách, atp.)
- s aplikací očních kapek zředěného atropinu v domácím prostředí jsou spojena pouze běžná rizika související s farmakologickou povahou aktivní látky

Rizika poškození zdraví jsou minimalizována:

- samotnou povahou experimentálního měření, které je prováděno standardním přístrojem při pozorování dvou monitorů, tato činnost je tedy pro vyšetřovaného naprosto běžná a nepředstavuje žádné zvláštní riziko
- ukončením měření v případě jakýchkoliv potíží
- běžným postupem (např. v případě výskytu alergické reakce na standardní oční kapky, atp.)

Přínos účasti ve studii pro Vás:

Studie má vedle obecného přínosu pro rozvoj budoucí oftalmologické péče především o dětské pacienty s krátkozrakostí (myopií) také přínos pro pokusné osoby. Jedním z přínosů je absolvování rozšířených očních vyšetření, která mohou včas zachytit případný dosud neodhalený patologický nález.

Obecné informace o studii:

- Podle dostupných informací se dosud žádná obdobná studie v ČR či v zahraničí neprováděla.
- Osobní data budou považována za plně důvěrná a jako taková budou uchovávána v souladu se Zákonem 101/2000 Sb. o ochraně osobních údajů a Nařízením Evropského parlamentu a Rady (EU) 2016/679 o ochraně fyzických osob v souvislosti se zpracováním osobních údajů a o volném pohybu těchto údajů a o zrušení směrnice 95/46/ES (obecné nařízení o ochraně osobních údajů, GDPR). S ohledem na výzkumnou povahu studie mohou (za podmínek stanovených ve výše uvedených právních předpisech a v interních směrnících na tyto normy navazujících) do dokumentace pokusných osob nahlédnout zástupci nezávislých etických komisí, odboru zdravotnictví Krajského úřadu v Pardubicích, Ministerstva zdravotnictví ČR, Státního ústavu pro kontrolu léčiv a ev. dalších místních nebo zahraničních kompetentních úřadů a to výhradně za účelem ověření dat. Pro tyto případy je však zaručena ochrana důvěrnosti osobních dat: při provádění výzkumného projektu bude pokusná osoba vedena pouze pod číselným kódem a svými iniciálami (tzv. anonymizace, resp. zaslepení, viz výše). Spojení jména pokusné osoby a tohoto kódu bude k dispozici pouze vedoucímu lékaři výzkumné studie a pracovníkům Centra dětské oftalmologie, kteří se nepodílejí na výzkumném projektu (všichni jsou vázáni povinností mlčenlivosti ve smyslu zák. 101/2000 Sb. a GDPR) Plně jméno pokusné osoby se nebude nikdy vyskytovat v referátech a publikacích o této studii.
- Výsledky této studie budou publikovány, použity v klinické praxi a ve vysokoškolské pregraduální a postgraduální výuce.
- Vaše cestovní náklady nemůžeme t.č. refundovat. Náhradu za ztrátu času t.č. nemůžeme poskytovat.
- Adresy osob nezávislých na výzkumné studii (vč. institucí, kde působí), které Vám mohou poskytnout informace o Vašich právech i o výzkumné studii samotné:

MUDr. Jiří Vospěl

lékař ortopedického oddělení, místopředseda Nezávislé etické komise Litomyšlská nemocnice, J. E. Purkyně 652, 570 14 Litomyšl, Tel.: 461 655 111

Prof. MUDr. Anton Gerinec, PhD.

odborný garant centra oftalmoneonatology, Klinika detskej oftalmológie, Národný ústav detských chorôb, Limbová 1, 833 40 Bratislava, Tel. 00421 754 776 243

Prim. MUDr. Milan Odehnal, MBA

Klinika dětí a dospělých, 2. LF MU a FN Motol, Praha,

Tel: 603 280 689

Ing. Rostislav Staněk, M.A.

kazatel sboru Církve bratrské v České Třebové, Tykačova 1183, 560 02 Česká Třebová,

Tel.: 602 323 941

K této *Informaci* je přiložen formulář *Informovaného s účastí v klinickém výzkumu*. Souhlas s účastí v klinickém výzkumu vyjádřený Vaším podpisem tohoto dokumentu před zahájením vyšetření je především prohlášením o **dobrovolnosti** účasti a o vědomí práva kdykoliv souhlas s další účastí ve studii odmítnout. Toto případné odmítnutí neovlivní jakkoli negativně další vztah mezi zaměstnanci Centra dětské oftalmologie BINOCULAR s.r.o. a Vámi. Tato zásada platí i v případě, že nebudete souhlasit ani s Vaším vstupem do výzkumné studie.

● **Informovaný souhlas s účastí v klinickém výzkumném projektu
KOPIE PRO ÚČASTNÍKA**

(Prosíme, políčka označené **žlutě** vyplňte hůlkovým písmem):

Jméno:

Rodné číslo:

Individuální kód:

Odpovědný vedoucí lékář výzkumného projektu:

MUDr. Miroslav Dostálek, Ph.D.

Tímto **souhlasím** s účastí v klinickém výzkumném projektu **DYNAMIKA AKOMODACE A ZORNICOVÉ REAKCE U ZDRAVÝCH SUBJEKTŮ PO APLIKACI VYSOCE ŘEDĚNÉHO ATROPINU POUŽÍVANÉHO KE ZPOMALENÍ MYOPIZACE** (dále pouze "výzkumný projekt").

1. Byl/a jsem informován/a o cílech výzkumného projektu, o procedurách a o nárocích, které na mě jsou kladny. Lékař pověřený tímto výzkumným projektem mi vysvětlil případné problémy, které mohou vyvstat během účasti v projektu, a vysvětlil mi způsoby, kterými budou tyto případné problémy řešeny. Měl/a jsem možnost osobně si prohlédnout pro experimentální měření upravený autorefraktometr **Shin-Nippon NVision K-5001**.
2. Před provedením experimentálního měření jsem informoval/a odpovědného vedoucího lékaře výzkumného projektu o všech lécích, ev. léčebných procedurách, které užívám či jsem ablovoval/a a o všech dalších významných okolnostech zdravotního stavu.
3. Byl/a jsem informován/a, o všech částech a průběhu výzkumného projektu. Byl/a jsem seznámen/a se skutečností, že podstoupím (1) opakované experimentální měření akomodační dynamiky obou očí na upraveném autorefraktometru **Shin-Nippon NVision K-5001** (2) běžné oční vyšetření a (3) rozšířené oční vyšetření (4) měření zornicové reakce. Byl/a jsem informován/a že mi bude aplikována jedna kapka účinného 0,01 % Atropinu, byl/a jsem seznámen/a s jeho možnými nežádoucími účinky a vím, že po aplikaci nemohu řídit motorová vozidla po dobu tří dní. Tento Informovaný souhlas se vztahuje na všechna experimentální měření a na všechna oční vyšetření provedená v rámci výzkumného projektu.
4. Byl/a jsem informován/a, že účast v výzkumném projektu je dobrovolná a může být kdykoli zrušena, aniž to jakkoliv ovlivní ev. další léčbu.
5. Do dokumentace vedené o průběhu a výsledcích tohoto výzkumného projektu mohou nahlédnout (za podmínek stanovených ve výše uvedených právních předpisech a v interních směrnících na tyto normy navazujících) za účelem ověření získaných dat zástupci nezávislých etických komisí a zahraničních nebo místních kompetentních úřadů, pro tyto případy je však zaručena ochrana důvěrnosti osobních dat. Při vlastním provádění výzkumného projektu budu veden/a pod individuálním kódem. Porozuměl/a jsem tomu, že jméno se nebude nikdy vyskytovat v referátech o tomto výzkumném projektu. Já naopak nebudu bránit dalšímu použití výsledků tohoto výzkumného projektu pro vědecké a edukační účely.
6. Při zařazení do výzkumného projektu budou všechna osobní data uchovávána s plnou ochranou důvěrnosti, v souladu se Zákonem 101/2000 Sb. o ochraně osobních údajů a Nařízením Evropského parlamentu a Rady (EU) 2016/679 o ochraně fyzických osob v souvislosti se zpracováním osobních údajů a o volném pohybu těchto údajů a o zrušení směrnice 95/46/ES (obecné nařízení o ochraně osobních údajů, GDPR). Osobní data získaná v průběhu této výzkumné studie svým rozsahem a povahou odpovídají osobním datům ostatních pacientů a metody jejich zpracování, uchování a ochrany jsou popsány v Záznamech o činnostech zpracování Centra dětské oftalmologie BINOCULAR. S tímto zpracováním osobních údajů souhlasím.

● **Prohlášení**

(Prosíme, políčka označené **žlutě** vyplňte hůlkovým písmem, do dalších políček označených **modře**, prosíme Váš podpis)

•

- Porozuměl/a jsem smyslu a okolnostem klinického výzkumného projektu ve všech bodech jak je uvedeno výše v Informaci pro účastníky, které mi mohly být osobně vysvětleny MUDr. M. Dostálkem, Ph.D. Dobrovolně souhlasíme s účastí (jméno v hlavičce) v tomto výzkumném projektu. Bereu na vědomí, že můj podpis v žádném případě nepopírá kterékoli z mých práv.

Podpis účastníka ve studii:

Jméno

Vlastnoruční podpis:

V Litomyšli dne:

Podpis lékaře odpovědného za výzkumný projekt

MUDr. Miroslav Dostálek, Ph.D. : _____

V Litomyšli dne:

● **Informovaný souhlas s účastí v klinickém výzkumném projektu**
KOPIE PRO ŘEŠITELE

(Prosíme, políčka označené **žlutě** vyplňte hůlkovým písmem):

Jméno: _____

Rodné číslo: _____

Individuální kód: _____

Odpovědný vedoucí lékař výzkumného projektu:

MUDr. Miroslav Dostálék, Ph.D.

Tímto **souhlasím** s účastí v klinickém výzkumném projektu **DYNAMIKA AKOMODACE A ZORNICOVÉ REAKCE U ZDRAVÝCH SUBJEKTŮ PO APLIKACI VYSOCE ŘEDĚNÉHO ATROPINU POUŽÍVANÉHO KE ZPOMALENÍ MYOPIZACE** (dále pouze "výzkumný projekt").

1. Byl/a jsem informován/a o cílech výzkumného projektu, o procedurách a o nárocích, které na mě jsou kladny. Lékař pověřený tímto výzkumným projektem mi vysvětlil případné problémy, které mohou vyvstat během účasti v projektu, a vysvětlil mi způsoby, kterými budou tyto případné problémy řešeny. Měl/a jsem možnost osobně si prohlédnout pro experimentální měření upravený autorefraktometr **Shin-Nippon NVision K-5001**.
2. Před provedením experimentálního měření jsem informoval/a odpovědného vedoucího lékaře výzkumného projektu o všech lécích, ev. léčebných procedurách, které užívám či jsem ablolvoval/a a o všech dalších významných okolnostech zdravotního stavu.
3. Byl/a jsem informován/a, o všech částech a průběhu výzkumného projektu. Byl/a jsem seznámen/a se skutečností, že podstoupím (1) opakované experimentální měření akomodační dynamiky obou očí na upraveném autorefraktometru **Shin-Nippon NVision K-5001** (2) běžné oční vyšetření a (3) rozšířené oční vyšetření (4) měření zornicové reakce. Byl/a jsem informován/a že mi bude aplikována jedna kapka účinného 0,01 % Atropinu, byl/a jsem seznámen/a s jeho možnými nežádoucími účinky a vím, že po aplikaci nemohu řídit motorová vozidla po dobu tří dní. Tento Informovaný souhlas se vztahuje na všechna experimentální měření a na všechna oční vyšetření provedená v rámci výzkumného projektu.
4. Byl/a jsem informován/a, že účast ve výzkumném projektu je dobrovolná a může být kdykoli zrušena, aniž to jakkoliv ovlivní ev. další léčbu.
5. Do dokumentace vedené o průběhu a výsledcích tohoto výzkumného projektu mohou nahlédnout (za podmínek stanovených ve výše uvedených právních předpisech a v interních směrnících na tyto normy navazujících) za účelem ověření získaných dat zástupci nezávislých etických komisí a zahraničních nebo místních kompetentních úřadů, pro tyto případy je však zaručena ochrana důvěrnosti osobních dat. Při vlastním provádění výzkumného projektu budu veden/a pod individuálním kódem. Porozuměl/a jsem tomu, že jméno se nebude nikdy vyskytovat v referátech o tomto výzkumném projektu. Já naopak nebudu bránit dalšímu použití výsledků tohoto výzkumného projektu pro vědecké a edukační účely.
6. Při zařazení do výzkumného projektu budou všechna osobní data uchovávána s plnou ochranou důvěrnosti, v souladu se Zákonem 101/2000 Sb. o ochraně osobních údajů a Nařízením Evropského parlamentu a Rady (EU) 2016/697 o ochraně fyzických osob v souvislosti se zpracováním osobních údajů a o volném pohybu těchto údajů a o zrušení směrnice 95/46/ES (obecné nařízení o ochraně osobních údajů, GDPR). Osobní data získaná v průběhu této výzkumné studie svým rozsahem a povahou odpovídají osobním datům ostatních pacientů a metody jejich zpracování, uchování a ochrany jsou popsány v Záznamech o činnostech zpracování Centra dětské oftalmologie BINOCULAR. S tímto zpracováním osobních údajů souhlasím.

● **Prohlášení**

(Prosíme, políčka označené **žlutě** vyplňte hůlkovým písmem, do dalších políček označených **modře**, prosíme Váš podpis)

- Porozuměl/a jsem smyslu a okolnostem klinického výzkumného projektu ve všech bodech jak je uvedeno výše v Informaci pro účastníky, které mi mohly být osobně vysvětleny MUDr. M. Dostálkem, Ph.D. Dobrovolně souhlasíme s účastí (jméno v hlavičce) v tomto výzkumném projektu. Bereu na vědomí, že můj podpis v žádném případě nepopírá kterékoliv z mých práv.

Podpis účastníka ve studii:

Jméno _____

Vlastnoruční podpis: _____

V Litomyšli dne: _____

Podpis lékaře odpovědného za výzkumný projekt

MUDr. Miroslav Dostálék, Ph.D. : _____

V Litomyšli dne: _____