



Návrh vláknenného glaukomového drenážního implantátu s ohledem na současnou literaturu

Diplomová práce

Studijní program:

Autor práce:

Vedoucí práce:

N0723A270001 Textilní inženýrství

Bc. Kateřina Richtrová

Ing. Andrea Klápšťová

Katedra netkaných textilií a nanovláknenných materiálů





Zadání diplomové práce

Návrh vláknenného glaukomového drenážního implantátu s ohledem na současnou literaturu

Jméno a příjmení: **Bc. Kateřina Richtrová**
Osobní číslo: T19000057
Studijní program: N0723A270001 Textilní inženýrství
Zadávající katedra: Katedra netkaných textilií a nanovláknenných materiálů
Akademický rok: **2020/2021**

Zásady pro vypracování:

1. Rešerše současného stavu léčby glaukomu s využitím drenážním implantátů.
2. Posouzení současných metod měření hydrodynamických vlastností implantátů s využitím literárních zdrojů.
3. Návrh vláknenného implantátu s ohledem na výrobní technologické možnosti.
4. Zhodnocení navrhovaného řešení.

Rozsah grafických prací:
Rozsah pracovní zprávy:
Forma zpracování práce:
Jazyk práce:

dle potřeby dokumentace
40-60 dle potřeby
tištěná/elektronická
Čeština



Seznam odborné literatury:

- [1] S. Cillino, L. Zeppa, F. Di Pace, A. Casuccio, D. Morreale, F. Bocchetta, G. Lodato, E-PTFE (Gore-Tex®) implant with or without low-dosage mitomycin-C as an adjuvant in penetrating glaucoma surgery: 2 year randomized clinical trial, *Acta Ophthalmologica*. 86 (2007) 314–321. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0420.2007.01036.x>.
- [2] J.H. Siggers, C.R. Ethier, Fluid Mechanics of the Eye, *Annu. Rev. Fluid Mech.* 44 (2012) 347–372. <https://doi.org/10.1146/annurev-fluid-120710-101058>.
- [3] C. Akduman, PVDF Electrospun Nanofiber Membranes for Microfiltration: The Effect of Pore Size and Thickness on Membrane Performance, *European Journal of Science and Technology*. (2019) 247–255. <https://doi.org/10.31590/ejosat.556748>.
- [4] C.N. Dautriche, Y. Xie, S.T. Sharfstein, Walking through trabecular meshwork biology: Toward engineering design of outflow physiology, *Biotechnology Advances*. 32 (2014) 971–983. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2014.04.012>.

Vedoucí práce:

Ing. Andrea Klápšťová
Katedra netkaných textilií a nanovláknenných materiálů

Datum zadání práce:

1. listopadu 2020

Předpokládaný termín odevzdání:

28. května 2021

doc. Ing. Vladimír Bajzík, Ph.D.
děkan

L.S.

Ing. Jiří Chvojka, Ph.D.
vedoucí katedry

Prohlášení

Prohlašuji, že svou diplomovou práci jsem vypracovala samostatně jako původní dílo s použitím uvedené literatury a na základě konzultací s vedoucím mé diplomové práce a konzultantem.

Jsem si vědoma toho, že na mou diplomovou práci se plně vztahuje zákon č. 121/2000 Sb., o právu autorském, zejména § 60 – školní dílo.

Beru na vědomí, že Technická univerzita v Liberci nezasahuje do mých autorských práv užitím mé diplomové práce pro vnitřní potřebu Technické univerzity v Liberci.

Užiji-li diplomovou práci nebo poskytnu-li licenci k jejímu využití, jsem si vědoma povinnosti informovat o této skutečnosti Technickou univerzitu v Liberci; v tomto případě má Technická univerzita v Liberci právo ode mne požadovat úhradu nákladů, které vynaložila na vytvoření díla, až do jejich skutečné výše.

Současně čestně prohlašuji, že text elektronické podoby práce vložený do IS/STAG se shoduje s textem tištěné podoby práce.

Beru na vědomí, že má diplomová práce bude zveřejněna Technickou univerzitou v Liberci v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů.

Jsem si vědoma následků, které podle zákona o vysokých školách mohou vyplývat z porušení tohoto prohlášení.

26. května 2021

Bc. Kateřina Richtrová

Poděkování

Tímto bych chtěla poděkovat vedoucí této diplomové práce, Ing. Andree Klápšťové, za vstřícný přístup a veškeré rady související s tématem.

Anotace

Obsahem diplomové práce je návržení materiálu, výroby a testování vláknenného planárního implantátu pro léčbu glaukomového onemocnění dle nejnovější literatury. První část práce se zabývá popisem částí oka souvisejících s rozvojem onemocnění, rozdělením glaukomu podle příčiny a mechanismu vzniku, diagnostikou a léčbou. Důraz klade na popis a vývoj využívaných drenážních implantátů. Ve druhé části je čtenář seznámen s několika hydrodynamickými zákony a jejich odvozením. Ty jsou dále využity k výpočtům při měření průtokových vlastností různých typů implantátů. Poslední část je zaměřena na hledání vhodného materiálu a jeho rozpouštědlového systému, výrobního procesu a charakterizaci výsledné vrstvy. V neposlední řadě je uveden vliv různých metod sterilizace na materiál a možnosti jeho další modifikace.

Klíčová slova: glaukom, polyvinylidenfluorid, trabekulektomie, nanovláknenný implantát

Annotation

The content of this diploma thesis is the design of material, production and testing of a fibrous planar implant for the treatment of glaucoma according to the latest literature. The first part describes the parts of the eye related to the development of the disease, divides glaucoma according to the cause and mechanism of origin and deals with diagnosis and treatment. Emphasis is placed on the description and development of used drainage implants. In the second part, the reader is acquainted with several hydrodynamic laws and their derivation. These are also used for calculations in measuring the flow properties of different types of implants. The last part is focused on finding suitable material and its solvent system, production process and characterization of the resulting layer. Last but not least, the influence of different sterilization methods on the material and the possibilities of its further modification are presented.

Keywords: glaucoma, polyvinylidene fluoride, trabeculectomy, nanofibrous implant

Seznam použitých zkratk, značek a symbolů

η	– dynamická viskozita (N.s.m^{-2})
Δ	– označení změny
a_v	– specifický povrch částice ($\text{m}^2.\text{g}^{-1}$)
BSE	– zpětně odražené elektrony
c	– konstanta
d	– derivace
D	– průměr (m)
DC	– stejnosměrný proud
DMAc	– dimethylacetamid
D_p	– ekvivalentní průměr (m)
e	– velikost náboje elektronu (C)
E_k	– kinetická energie (J)
ePTFE	– expandovaný polytetrafluorethylen
F_p	– tlaková síla (N)
F_t	– síla vnitřního tření (N)
g	– tíhové zrychlení ($g = 9,81 \text{ m.s}^{-2}$)
GAG	– glykosaminoglykany
h	– Planckova konstanta ($6,626 \cdot 10^{-34} \text{ Js}$)
hm. %	– hmotnostní procenta
K	– konstanta závislá na tvaru póru
k, a	– konstanty související se strukturou filtru
l	– délka (m)

m, m_v	– hmotnost (kg)
MMC	– mitomycin C
mmHg	– milimetrů rtuťového sloupce
NT	– nitrooční tlak
p	– hybnost (kg.m.s^{-1})
$p, p_{1,2}$	– tlak (Pa)
PEO	– polyethylenoxid
PVDF	– polyvinylidenfluorid
q	– faktor tvaru vlákna
Q	– objemový průtok ($\text{m}^3.\text{s}^{-1}$)
R	– hydrodynamická odporová síla prostředí (N)
Re	– Reynoldsovo číslo (-)
R_T	– opravný faktor pro teplotu vody 20 °C (-)
S, S_p, A	– plocha (m^2)
SE	– sekundární elektrony
SEM	– skenovací (rastrovací) elektronová mikroskopie
t	– čas (s)
TEM	– transmisní elektronová mikroskopie
U	– urychlovací napětí (V)
V, V_p, V_v	– objem (m^3)
v, v_x	– rychlost, smyková rychlost (m.s^{-1})
v_{20}	– rychlost proudění pro vodu při 20 °C (m.s^{-1})
v_s	– povrchová rychlost proudění (m.s^{-1})
y, r	– poloměr (m)

γ	– povrchové napětí (N.m^{-1})
γ_v	– gradient smykové rychlosti (s^{-1})
ε	– porozita (-)
θ	– úhel smáčení ($^\circ$)
λ	– vlnová délka (m)
μ	– zaplnění (-)
π	– Ludolfovo číslo ($\pi = 3,1415\dots$)
ρ, ρ_v, ρ_m	– hustota (kg.m^{-3})
τ	– tečné napětí (Pa)
φ_s	– sféricita částic porézního materiálu (-)

Obsah

Úvod.....	14
1 Glaukom.....	15
1.1 Anatomie a fyziologie související s onemocněním.....	15
1.1.1 Komorový úhel.....	15
1.1.2 Řasnaté tělísko.....	16
1.1.3 Trabekulární síťovina a Schlemmův kanál.....	16
1.1.4 Zrakový nerv	18
1.1.5 Nitrooční tekutina.....	18
1.2 Příčiny vzniku glaukomu	20
1.3 Klasifikace glaukomu.....	21
1.4 Diagnostika	22
1.5 Léčba	22
1.5.1 Medikamentózní terapie	23
1.5.2 Chirurgická terapie	23
Laserová terapie	23
Penetrující zákroky	24
Nepenetrující zákroky	25
1.6 Používané implantáty	25
1.6.1 Klasické implantáty	25
1.6.2 Minimálně invazivní zákroky.....	27
1.6.3 Mikroshunty	28
1.6.4 iStent inject® W	28
1.6.5 Ologen	29
1.6.6 ePTFE planární implantát.....	30
2 Měření hydrodynamických vlastností glaukomových implantátů.....	32

2.1	Hydrodynamické zákony	32
2.1.1	Newtonovská tekutina	32
2.1.2	Reynoldsovo číslo	32
2.1.3	Hagen-Poiseuillův zákon.....	33
2.1.4	Weissberg-Sampson-Poiseuillova rovnice	35
2.1.5	Rovnice Carman-Kozeny	36
2.2	Příklady měření hydrodynamických vlastností.....	37
2.2.1	In vitro	37
	XEN implantát	37
	Mikrostent	39
	Klasické drenážní implantáty	40
	Planární vlákenný implantát	42
2.2.2	In vivo.....	43
2.3	Měření permeability netkaných textilií	44
3	Návrh vlákenného implantátu, jeho výroby a testování	47
3.1	Požadavky	47
3.2	Materiál	47
3.3	Výroba.....	48
3.3.1	Elektrostatické zvlákňování.....	48
	Koncentrace polymeru a rozpouštědlový systém	50
	Doba zvlákňování	52
3.4	Charakterizace parametrů výsledné vrstvy	53
3.4.1	Elektronová mikroskopie.....	54
3.4.2	Povrchové napětí a smáčivost	56
3.4.3	Porozimetrie	57
3.4.4	Závislost mezi průměrem vláken a velikostí pórů.....	60
3.4.5	Hydrodynamické vlastnosti	61

Kapaliny	61
Režimy měření	62
3.5 Vliv použité sterilizační metody	63
3.6 Modifikace PVDF nanovlákných vrstev pro glaukomový implantát.....	64
3.7 Srovnání implantátů Ologen, ePTFE a nanovlákného PVDF	65
Shrnutí a diskuze	67
Závěr	70
Citovaná literatura.....	72

Úvod

Glaukom je onemocnění způsobené převážně vysokým nitroočním tlakem, což má za následek postupné odumírání zrakového nervu, které může vést až ke slepotě. Tento jev je nevratný, proto se léčba zaměřuje na stabilizaci stavu, nejčastěji právě metodami snižování tlaku uvnitř oka. Pokud nezabírají předepsané medikamenty, je nutné se uchýlit k invazivním metodám. Ty spočívají ve vytvoření jednoho či více otvorů ve tkáni oka k zajištění průtoku odpovídajícímu rychlosti tvorby kapaliny. Zlatým standardem chirurgické léčby glaukomu je trabekulektomie, ani ta však nepřináší uspokojivé výsledky. Další možností je zavedení drenážních implantátů či vykonání minimálně invazivních zákroků, využívajících implantáty o velikosti pouze několika milimetrů. Celosvětově však stále panuje snaha o nalezení spolehlivého způsobu pro trvalé snížení nitroočního tlaku.

Diplomová práce se zaměřuje na charakteristiku onemocnění, příčiny jejího vzniku a možnosti léčby. Detailně popisuje trabekulární síťovinu, která vytváří největší odpor vůči odtoku kapaliny z přední oční komory do odtokových cest, kde je opět vstřebávána. Zdá se, že právě poruchy trabekula zapříčiňují zvyšování rezistence a nedostatečný odvod kapaliny vedoucí ke zvýšení nitroočního tlaku. Velkou nevýhodou onemocnění je to, že pacient nepocítuje žádné změny v zorném poli a často je hypertenze odhalena kontrolou, která nesouvisí s onemocněním. Nalezením vhodné metody léčby by došlo k navýšení komfortu pacienta a stabilizaci onemocnění, snížení frekvence podávání léčiv či opakování zákroku.

Cílem rešeršní práce je teoreticky navrhnout vlákenný implantát, který co nejlépe napodobí přirozený stav oka a sníží nitrooční tlak tak, aby onemocnění dále nepostupovalo a postup jeho výroby. Implantát slouží jako modifikace při zákroku zvaném trabekulektomie, a proto by měl být navržen v souladu s ní. Materiál použitý na výrobu vláken musí být biokompatibilní a nesmí uvolňovat toxické látky. Zároveň nepodporuje buněčné množení, aby nedocházelo k zarůstání odtokových cest. Implantát tohoto typu je unikátní a dosud popsán pouze v několika pracích. Dalším cílem je nalezení vhodných metod k charakterizaci vrstvy a jejích hydrodynamických vlastností. To vše je potřebné k určení vhodných parametrů, podle kterých může docházet k sériové výrobě implantátu.

1 Glaukom

Jinak také zelený zákal, je onemocnění oka, u kterého dochází k poškození očního nervu. Nemá zpočátku žádné příznaky, odhalit ho však mohou preventivní prohlídky. Nemoc může být vrozená, ovlivňují ji však i jiné faktory jako je věk (častější výskyt u osob nad 40 let věku) nebo pohlaví a původ. Glaukom však může být diagnostikován i u velmi mladých lidí. Onemocnění glaukomem postihuje častěji ženy než muže, k roku 2010 celkově připadá na ženy 59 % všech onemocnění glaukomem, z toho 55 % u typu s otevřeným úhlem a 70 % u typu se zavřeným úhlem [1].

Glaukom je druhou nejčastější příčinou slepoty, jeho podíl v celosvětovém měřítku je asi 13 %. V současnosti trpí glaukomem kolem 67 milionů lidí na celém světě. Zvýšený nitrooční tlak (dále taky jako NT), tzv. hypertenze, je nejčastější příčinou onemocnění. Ten u zdravých lidí dosahuje 9-21 mm rtuťového sloupce. Odhaduje se, že počet lidí se zvýšeným nitroočním tlakem je 5x vyšší než počet již léčených pacientů. Užívání některých léčiv (kortikosteroidy), kofeinu, tabáku nebo onemocnění cukrovkou může také přispívat ke zvyšování NT a rozvoji glaukomu. Naopak užívání alkoholu a marihuany NT snižují, ty však nelze vzhledem k legislativě ČR a ostatním účinkům doporučit jako vhodnou terapii [2].

1.1 Anatomie a fyziologie související s onemocněním

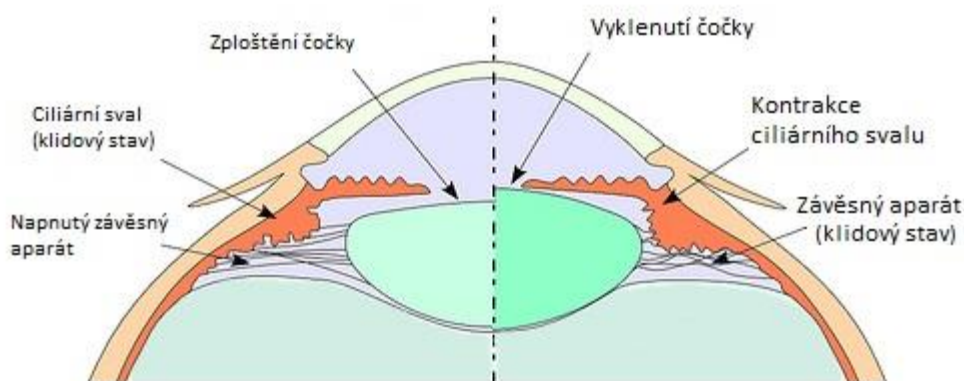
V následujících kapitolách bude rozebrána nitrooční tekutina a části oka související s její tvorbou a odváděním a také zrakový nerv, který je během onemocnění nevratně poškozen.

1.1.1 Komorový úhel

V prostoru komorového úhlu se střetává rohovka s duhovkou. Tento pojem v sobě zahrnuje všechny části oka podílejícího se na dynamice nitrooční tekutiny – řasnaté tělísko, trabekulární síťovinu a Schlemmův kanál. V souvislosti s glaukomem se posuzuje šířka úhlu a pokud je úhel příliš úzký, hrozí riziko tzv. glaukomu s uzavřeným úhlem.

1.1.2 Řasnaté tělísko

Nachází se v zadní komoře oční, těsně za duhovkou. Plní dvě důležité funkce oka; první je tvorba nitrooční tekutiny, která vyplňuje komory očí a pomáhá jim udržet správný tvar. Druhou jeho funkcí je akomodace, tedy schopnost zaostřit různě vzdálené předměty. Na vlákních (závěsném aparátu), která z něj vystupují, je zavěšena čočka. Při pohledu do dálky je ciliární (řasnatý) sval uvolněný, při pohledu na blízké předměty dochází k jeho kontrakci, zúžení zorničky a vyklenutí čočky. Při pohledu zpět do dálky se čočka opět zplošťuje a zornička roztáhne. Tato schopnost se zhoršuje s přibývajícím věkem [3].



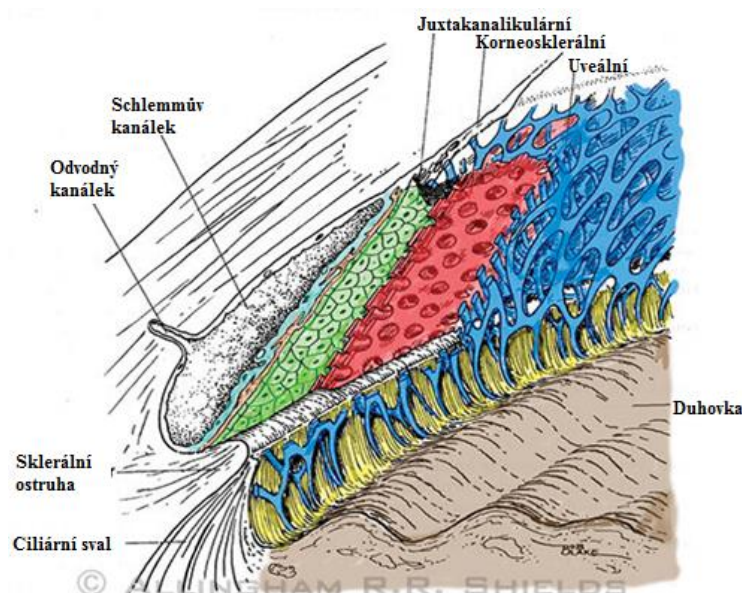
Obrázek 1 – Akomodace zdravého oka [3]

1.1.3 Trabekulární síťovina a Schlemmův kanál

Trabekulární síťovina, jinak označována jako trabekulum nebo trámčina, se nachází v úhlu přední komory a je ohraničena duhovkou, kořenem duhovky a periferní rohovkou. Představuje nejvýznamnější tkáň v dynamice nitrooční tekutiny a společně s endotelovou vrstvou Schlemmova kanálu se nejvíce podílí na vytváření odporu vůči průtoku. Její poruchy jsou ale zároveň pravděpodobně nejčastější příčinou glaukomu s otevřeným úhlem.

Trámčina dosahuje tloušťky asi 70 μm v přední části a 100–130 μm v zadní části. Skládá se ze tří vrstev, z nichž každá má jinou strukturu a původ. První vrstva, **uveální**, je složena z 1–3 vrstev kolagenových a elastinových vláken pokrytých buňkami endotelu. Póry v této vrstvě dosahují velikostí asi 25–27 μm , a proto se uveální vrstva

příliš nepodílí na výsledném odporu. **Korneosklerální** vrstva, tedy prostřední vrstva trámčiny, sestává z 8–15 vrstev kolagenových vláken pokrytých endotelem. Velikost pórů je v rozmezí 2–15 μm , což je sice méně než u vrstvy první, ale podíl na odporu není také nijak významný. Největší odpor vůči odtoku kapaliny dosahuje v **juxtakanalikulární** vrstvě trámčiny, která přiléhá k Schlemmovu kanálu. Tloušťka této vrstvy se pohybuje v hodnotách 2–20 μm . Strukturně se vrstva skládá z endotelové vrstvy Schlemmova kanálu, která přechází v 2–5 vrstev juxkanalikulárních buněk volně umístěných mezi vlákny mezibuněčné hmoty (matrixu). Prostory mezi buňkami a vlákny matrixu jsou velké zhruba 2–15 μm , nejsou však prázdné, ale obsahují také různé druhy proteoglykanů a hyaluronanů, které tvoří jakousi gelovou strukturu. To vysvětluje fakt, že i přes stejnou velikost pórů jako u vrstvy korneosklerální dochází k vyšší resistenci. Proteoglykany jsou složeny z proteinového jádra, na kterém jsou navázány kratší glukosaminoglykany (GAG). Právě tato složka bývá označována za nejvíce nápomocnou při tvorbě odporu. Je také možné, že úbytek GAG ve vyšším věku vede ke spojování vláken kolagenu a adsorpci jiných proteinů, což vyústí ve zvýšenou resistenci. Vysvětlovalo by to častější výskyt onemocnění u osob nad 40 let věku [4].



Obrázek 2 – Trabekulární síťovina [5]

Protože by mohlo vzhledem k velikosti pórů docházet k ucpávání trámčiny částicemi obsaženými v nitrooční tekutině, mají buňky trabekula schopnost fagocytózy. Takto rozložený materiál je uskladněn ve vakuolách, rozložen lysozomy a odváděn přes Schlemmův kanálek do oběhového systému [6].

1.1.4 Zrakový nerv

Funkcí zrakového nervu je přenos zrakové informace ze sítnice do zrakových center. Nervová vlákna jsou složená z axonů, což jsou dlouhé výběžky gangliových buněk. Všechna tato nervová vlákna se sbíhají v zadní části oka a vytvářejí jeden hlavní svazek, zvaný zrakový nerv. Vlákna z vnitřní strany sítnice, která zprostředkovávají většinu obrazu, se cestou do mozku překřížují, takže část informací z levého oka jsou zpracovány v pravé straně mozku a naopak. Vlákna ze zevní strany sítnice se nekřížují. Pro diagnostiku glaukomu je stav zrakového nervu a jeho terče zásadní. Terčem zrakového nervu rozumíme místo, do kterého se sbíhají nervová vlákna [7].

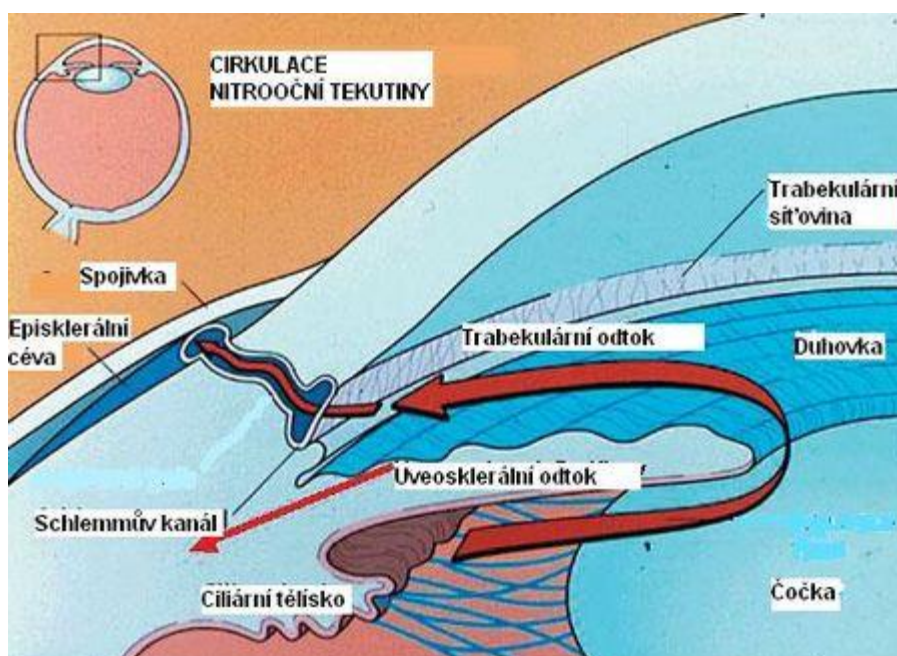
1.1.5 Nitrooční tekutina

Nitrooční tekutina nebo také komorová voda je čirá, mírně zásaditá kapalina. Složena je převážně z vody (99,9 %), zbytek tvoří ionty, proteiny, askorbát či glukóza. Narozdíl od krevní plazmy, které se podobá vizuálně i složením, obsahuje výrazně méně proteinů a více askorbátu (vitaminu C). Tento vitamin přispívá k ochraně proti oxidačnímu poškození způsobené světlem. Fyzikálně ji lze považovat za Newtonovskou tekutinu, s podobnou viskozitou jako solný roztok.

Tvořena je řasnatým tělískem v zadní komoře oční těsně za duhovkou, rychlostí asi 2–2,5 $\mu\text{l}/\text{min}$, přičemž je nejvíce kapaliny tvořeno v ranních hodinách a nejméně pak večer [8]. Proudí zornicí do přední komory a odtéká primárně trámčinou úhlu přední komory (konvenční cesta) skrze póry trámčiny a přestupuje buňkami endotelu do kanálu (obrázek 3). Odtud pokračuje do systému kolektorů a vodních vén do episklerálních vén a zpět do krevního oběhu. Menší měrou odtéká také řasnatým tělískem a duhovkou (nekonvenční cesta) [2]. Konvenční cesta je závislá na tlaku. Pokud je zvýšený tlak krátkodobý, trámčina se roztáhne a usnadňuje tím odtok tekutiny. Je-li ovšem vyšší tlak dlouhodobý, dochází k deformaci stěny Schlemmova kanálku, zmenšení jeho průřezu

a zhoršení odtokové schopnosti. Schopnost kontrakce trabekula navíc klesá s přibývajícím věkem [9].

V přední části oka se nenachází cévy, které by přiváděly do této oblasti krev a živiny v ní – to vše z důvodu, aby nebránily průchodu světla dopadajícího do oka. Tuto funkci zastupuje právě nitrooční tekutina, ta odsud zároveň odvádí odpadní produkty metabolismu [10]. Ze zadní komory obtéká kapalina čočku a dochází k výměně živin. Čočka vstřebává draslík a aminokyseliny a vylučuje naopak sodík a metabolity. Složení tekutiny se tedy při průtoku mění a po výměně látek s čočkou ji označujeme jako sekundární nitrooční tekutinu [9].



Obrázek 3 – Konvenční cesta odtoku nitrooční kapaliny [11]

Další, neméně důležitou funkcí je udržování nitroočního tlaku, který je ve zdravém oku asi 9-21 mmHg. Stálý tlak zajišťuje optimální vzdálenost mezi čočkou a sítnicí. Nedostatečný odvod kapaliny vede ke zvýšení nitroočního tlaku, což může vyústit ke glaukomovému onemocnění. Rychlost odvádění kapaliny by měla být úměrná rychlosti tvorby kapaliny (tedy cca 2–2,5 $\mu\text{l}/\text{min}$) [8].

1.2 Příčiny vzniku glaukomu

V řasnatém tělísku oka se přirozeně vytváří nitrooční tekutina, část je jí opět vstřebána a část musí být z oka odváděna pryč, aby nedocházelo k hypertenzi. V případě nedostatečného odtoku dochází ke zvyšování NT a postupnému úbytku gangliových buněk a jejich axonů (dlouhých výběžků), defektům při vyšetření zorného pole a neuropatii na terči zrakového nervu [12]. Defekt zorného pole charakteristického vzhledu vzniká při zániku celého svazku axonů. V nejzazších stádiích onemocnění může dojít až ke slepotě [2].

Ve většině případů primárního glaukomu s otevřeným úhlem je na vině zvýšeného nitroočního tlaku hydrodynamická resistence vůči odvádění kapaliny skrze trámčinu a Schlemmův kanálek. Některé funkce oka, například kontrakce trabekula a ciliárního svalu, klesají s přibývajícím věkem. S věkem klesá také množství GAG v prostorech trámčiny. Přesná příčina vzniku onemocnění však stále není známa.

V minulosti se pracovalo pouze s jedinou teorií vzniku onemocnění – mechanickou. Změnu přinesl v roce 1850 vynález oftalmoskopu, jež odhalil, že nervová vlákna zrakového nervu mohou být poškozena i bez zvýšeného tlaku uvnitř oka – tzv. normotenzní glaukom. Až u 20 % pacientů s primárním glaukomem otevřeného úhlu není včas stanovena diagnostika, protože hodnoty NT se při kontrolách pohybují v mezích odpovídajících normě. V oblasti zrakového terče se setkává trojí cévní řečiště, proto je tato oblast citlivá na tlakové působení, obzvláště dlouhodobě působící. To však může být vyvoláno i tuhým okrajem skléry nebo tlakovou distorzí lamel. Proto byly objeveny další teorie, a to kolagenní a vaskulární. Kolagenní teorie pracuje s domněnkou, že citlivost na změny NT podpůrné nebo nervové tkáně je individuální, a proto nemusí dojít ke změnám na zrakovém poli ani při hodnotách kolem 30 mmHg [2]. Předpokladem vaskulární teorie je, že poruchy cévního zásobení zrakového nervu vedou přímo či nepřímo ke vzniku a rozvoji glaukomových změn. Zvýšený NT způsobuje odumírání podpůrných buněk, cévy ztrácí oporu a dochází k jejich útlaku, což nepřímo vede ke zhoršení cévního zásobení. Na tuto teorii byla publikována řada studií s různorodými závěry, jak zpochybňujícími, tak potvrzujícími. Pravděpodobně tak dochází ke kombinaci všech zmíněných teorií [13].

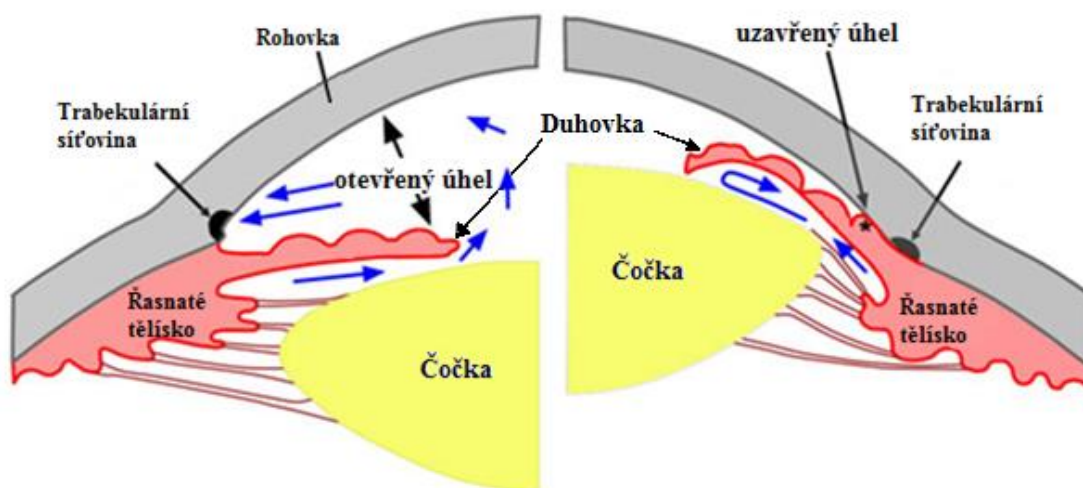
1.3 Klasifikace glaukomu

Onemocnění dělíme podle příčiny a mechanismu vzniku na glaukomy vývojové, primární s otevřeným úhlem, primární se zavřeným úhlem a sekundární.

Vývojový glaukom vzniká už chybným vývojem embrya. Tento typ má unikátní klinické rysy, objevuje se při vývoji oka u dětí všech věkových kategorií a symptomy se projeví nejčastěji před patnáctým rokem života. Postiženy jsou obě oči. Projevuje se iritací, světloplachostí, slzením a nutkáním zavírat víčka. Na rozdíl od dospělých může být vývojový glaukom reverzibilní.

U primárního glaukomu není vyvolávací mechanismus zcela přesně znám. U sekundárního glaukomu je známý jiný patologický stav nebo onemocnění, které vede ke vzniku tohoto glaukomu, například pigmentový glaukom (nadměrné uvolňování pigmentu duhovky), steroidní glaukom, glaukomy při nitroočních zánětech a neovaskulární glaukomy, které mají různé příčiny. Sekundární glaukomy tedy mají často jinou prognózu i způsob léčby než primární [13].

Dále dělíme glaukomy podle šíře komorového úhlu a otevřený a uzavřený. Častějším typem je otevřený komorový úhel, a to až u 90 % všech nálezů. Postihuje obvykle obě oči, ale ne vždy symetricky. V tomto případě tekutina doputuje až k trabekulární síťovině, ta je však částečně neprůchodná a dochází k hromadění kapaliny uvnitř oka. Onemocnění se vyvíjí postupně, často nemá v počátcích symptomy. To však neplatí o druhém typu s uzavřeným komorovým úhlem, který doprovází akutní příznaky. Postihuje anatomicky predisponované oči s úzkým komorovým úhlem. Duhovka je částečně nebo úplně v kontaktu s čočkou, tím pádem nedochází k průchodu nitrooční tekutiny. Nedojde-li ke včasné léčbě, dochází k nevratnému poškození [14]. Rozdíly v proudění nitrooční kapaliny jsou znázorněny v obrázku 4 modrými šipkami.



Obrázek 4 – Glaukom s otevřeným úhlem (vlevo) a uzavřeným úhlem (vpravo) [15]

1.4 Diagnostika

Prvním indikátorem glaukomu je zvýšený NT, který lze odhalit při preventivní prohlídce nebo při měření zraku za účelem pořízení brýlí. Vyšetření NT se nazývá tonometrie. Samotný zvýšený NT však ještě neznamená, že došlo i k poškození zrkového nervu, je tedy třeba provést ještě další vyšetření. Hraniční hodnota pro další vyšetření je asi 20 mmHg. To může být například vyšetření očního pozadí oftalmoskopem. Při akutním glaukomu uzavřeného úhlu přichází pacient s bolestí oka a zarudnutím. Gonioskopem lékař rozlišuje otevřený a uzavřený úhel. Při vyšetřeních jsou změny zrkového nervu a vrstvy nervových vláken zřetelné až při pozdějších stádiích. Nejcitlivější jsou oblasti horního a dolního pólu terče zrkového nervu, neboť je zde podpurná tkáň nejtenčí. Ostrost zraku v centrální části zůstává nepoškozená až do pozdních stádií onemocnění. V centrální části také dochází k překrývání zorného pole pravého a levého oka, proto dochází k zaznamenání defektu příliš pozdě. Aby došlo ke klinickému prokázání výpadků ve zrkovém poli, musí odumřít až 50 % gangliových buněk. Mohou se také objevit problémy s orientací v prostoru [2].

1.5 Léčba

Bohužel, ve většině případů nelze léčit primární příčinu vzniku onemocnění, proto se uchyluje k léčbě jejích následků, a to ke snižování NT. Cílem je udržovat rozsah zrkových funkcí vzhledem ke zdravotnímu stavu pacienta a věku, zároveň

by léčba neměla nijak omezovat pacienta v jeho běžném životě. Důležitá je také ochota a spolupráce pacienta.

1.5.1 Medikamentózní terapie

Prvně voleným, neinvazivním a nejjednodušším způsobem je léčba medikamenty. Ty lze mechanismem účinku rozdělit na látky snižující tvorbu nitrooční tekutiny, snižující objem nitrooční tekutiny osmoticky a látky ovlivňující odtok tekutiny. Lze podávat perorálně, ale s vyšším rizikem vedlejších účinků, nebo lokálně [2]. Jejich nevýhodou je nutnost neustálého podávání léků, jelikož onemocnění neléčí, pouze udržuje stálé hodnoty NT [13].

1.5.2 Chirurgická terapie

Při selhání terapie medikamenty, kdy není dosaženo cílového NT a onemocnění dále postupuje, se přechází na jiné, radikálnější postupy. Zde máme 3 možnosti – laserovou terapii, klasickou chirurgii a částečnou destrukci řasnatého tělíska. Klasickou chirurgii dále dělíme na penetrující (trabekulektomie, trabekulotomie) a nepenetrující (hluboká sklerektomie, viskokanalostomie, kanaloplastika). Rozdílem je to, jestli při výkonu vzniká kanál ve sklěře v plné tloušťce či nikoliv. Mezi penetrující zákroky řadíme také využití implantátů.

Laserová terapie

V posledních letech je stále oblíbenější využití laseru. Někteří oftalmologové k těmto zákrokům přistupují jako k první možnosti léčby. Principem je vypálení drobných děr do zvolené tkáně, kterým se usnadní odtok. Výhodou je bezpečnost zákroku oproti klasickým chirurgickým úkonům, protože nedochází k otevření bulbu. Dalším pozitivem je rychlost zákroku. Laserových operací je několik druhů, liší se typem laseru i operovanou částí oka. Pro glaukom otevřeného úhlu je nečastější trabekuloplastika argonovým laserem. Ve čtvrtině, polovině nebo po celém obvodu komorového úhlu jsou vytvořeny otvory o velikosti asi 50 μm . Zárok se doporučuje provádět na zadní části trámčiny a počet otvorů by měl být maximálně sto. U glaukomu uzavřeného úhlu je nejčastější laserová iridotomie, kdy je vytvořena komunikace mezi přední a zadní komorou, konkrétně prohloubení přední komory [2].

Laserové zákroky je možné provádět pouze u pacientů ochotných spolupracovat, neměly by se provádět při akutních zánětlivých onemocněních. Často je nutné je opakovat, protože dochází k zarůstání vytvořených otvorů a tvorbě jizev, které znesnadňují další zákroky. Pro snížení tvorby jizev je vhodné použít laser s menším výkonem. I po úspěšné terapii je nutné užívat medikamenty, avšak v menší míře než před ní [13].

Penetrující zákroky

Trabekulektomie je nejčastější chirurgickou operací při léčbě glaukomu. Spočívá v odstranění části tkáně (asi 5×5 mm [16], ale záleží na preferenci chirurga) mezi sklérou a rohovkou, kde se později vytvoří filtrační polštářek. Kapalina z přední komory tak odtéká do polštářku, kde dochází k jejímu vstřebání. Porušení filtračního polštářku s sebou nese riziko infekce nitra oka a může vyústit až ke ztrátě zraku. Existuje mnoho modifikací zákroku a používaných technik [13] [17]. Účinnost trabekulektomie bohužel není příliš vysoká, po 5 letech je úspěšných zhruba 57 % všech zákroků, přičemž záleží na mnoha faktorech, například předchozí prodělané kataraktě [18].

Před nebo při výkonu chirurgického zákroku se může lékař rozhodnout pro využití antimetabolitů. Jedná se o látky potlačující hojení, což zapříčiní omezení vzniku jizevnatých změn a lepší odvod nitrooční tekutiny. Mezi běžně využívané antimetabolity pro tyto účely se řadí mitomycin C (MMC) a 5-fluorouracil. Vzhledem k jejich toxicitě je třeba s nimi pracovat s opatrností a dodržovat vhodné koncentrace a dobu působení. Alternativou k antimetabolitům při trabekulektomii je vložení kolagenového implantátu Ologen, který působí jako prevence srůstání tkáně a udržuje tak filtrační schopnost. Zároveň je zde menší riziko selhání na straně chirurga, než při užití antimetabolitů [13].

Penetrující operace však představují značná pooperační rizika jako nepravidelný astigmatismus, fotofobie, pocit cizí předmětu v oku, bolest oka, vznik katarakty, selhání filtračního mechanismu nebo permanentní hypotonie (příliš nízký tlak) [2].

Nepenetrující zákroky

Při snaze snížit komplikace, zjednodušit zákrok a zachovat vysokou účinnost byly postupně vyvíjeny nepenetrující operace. Hluboká sklerektomie a viskokanalostomie spočívají ve vytvoření hlubokého sklerálního lůžka tak, aby byl otevřen Schlemmův kanál, ale nedošlo k otevření přední komory. Při viskokanalostomii je do kanálu zase aplikován viskoelastický materiál. Jako u penetrujících zákroků i zde existuje řada modifikací, mezi nejznámější řadíme kanaloplastiku.

Obecně se však tento typ zákroku vyznačuje menší účinností v delším časovém měřítku než penetrující operace. Zároveň jsou tyto operace velmi náročné a vyžadují zkušeného chirurga, především u hluboké sklerektomie. Při nedostatečných výsledcích je možné je zkombinovat s laserovou terapií [13].

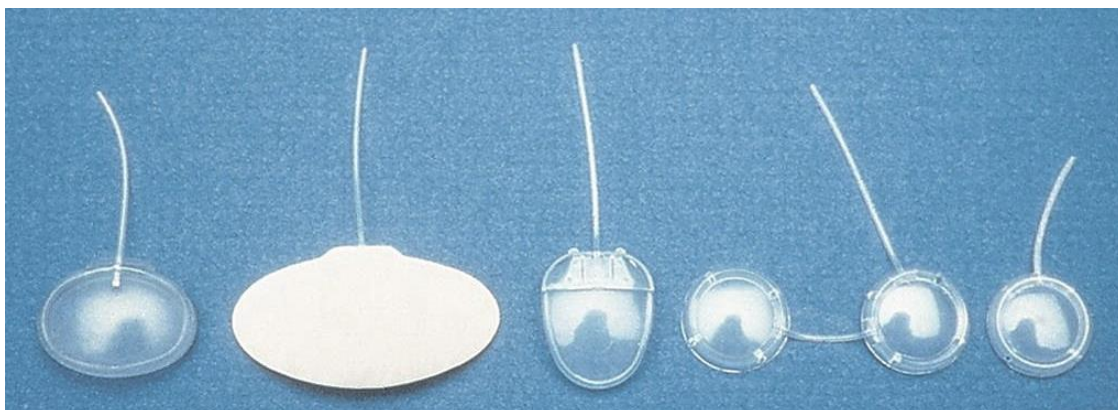
1.6 Používané implantáty

Snaha o výrobu zařízení k odvádění nitrooční tekutiny se dokumentuje již do roku 1907, s prvním masově používaným implantátem přišla však až v roce 1973 firma Molteno. Z tohoto modelu vycházejí všechny tzv. klasické implantáty, skládající se z trubičky odvádějící kapalinu a těla, jež je umístěno pod spojivkou. Modifikované verze mají chlopeň, která má zabránit hypotonii, vyskytující se ve značné míře po zákroku. Mezi další časté pooperační komplikace patří diplopie (dvojité vidění) a posunutí implantátu do nesprávné polohy [13]. Novějšími typy implantátů jsou tzv. mikroshunty – např. EX-PRESS a Preserflo. Jedná se o tenké trubičky opatřené výčnělkem, který zabraňuje posuvu [19].

1.6.1 Klasické implantáty

Poprvé byly představeny firmou Molteno v roce 1973. Talířové tělo o různých velikostech je přišíváno ke stěně bulbu a kryté spojivkou. K tělu je připojena kanyla zajišťující permanentní odtok nitrooční tekutiny z přední či zadní komory oka. S vylepšením přišel o 3 roky později Theodore Krupin, který navrhl uzávěr citlivý na tlak, otevírající se při tlaku 11 mmHg a zavírající se při 9 mmHg. S dalšími modifikacemi přišli také Marteen Ahmed a sama firma Molteno, která zvětšila dvojnásobně povrch těla přidáním druhého talířku. V roce 1992 přichází George Baerveldt s ještě větším navýšením plochy těla, z původních 130 mm² až na 500 mm²

[20]. Všichni zde zmínění se stali velkými hráči na trhu s glaukomovými implantáty nesoucí jejich jména, tedy Molteno, Krupin, Ahmed a Baerveldt. Existuje několik variant, lišících se velikostí, materiálem nebo počtem talířků. Kanyly bývají vyráběny ze silikonu, těla pak ze silikonu či polypropylenů.



Obrázek 5 – Ukázka různých typů klasických implantátů [21]

Nevýhodou této skupiny implantátů je jejich velikost a možné mechanické poškození okolní tkáně kanylou nebo nadměrný odtok způsobující hypotonii [22]. Srovnání jednotlivých implantátů dle úspěšnosti zákroku, dosaženého NT a pooperačních komplikací uvádí tabulka 1. Data obsahují srovnání 54 studií, z toho 35 na Molteno (modifikované), 9 na Baerveldt (modifikované), 8 na Ahmed a 2 na Krupin implantát [20].

Tabulka 1 – Srovnání různých druhů klasických implantátů podle úspěšnosti implantace a pooperačních komplikací [20]

	Molteno	Baerveldt	Ahmed	Krupin
Nitrooční tlak [mmHg]	16,6±1,8	14,3±1,8	16,6±1,8	13,8±1,6
Úspěšnost [%]	77±13	75±10	79±8	72±11
Pooperační hypotonie [%]	12±7	15±8	14±8	17±12
Diplopie [%]	2±2	9±5	3±1	7±5

Studie neprokázaly jednoznačnou korelaci mezi zvyšující se plochou těla implantátu a snížením nitroočního tlaku. Optimální plocha talířového těla je tedy zhruba kolem 270 mm². Ani materiál nehraje významnou roli v redukci tlaku. Molteno a Baerveldt v nemodifikované verzi (bez uzávěru citlivého na změny tlaku) vykazují 26% výskyt hypotonie, a proto jsou v tabulce 1 uvedeny pouze modifikované verze. Z dat vyplývá, že stále zhruba čtvrtina operací končí neúspěchem (tj. nedostatečným snížením NT) [20].

Dalším návrhem na využití tohoto typu implantátu bylo řízené uvolňování léčiva. Tělo by sloužilo jako zásobník léčivé látky (s možností doplňování), která by se po dosažení určitého tlaku začala uvolňovat. Problém ovšem nastane při stlačení oka pacientem. Proto měl být systém řízen vzdáleně počítačem. Tento návrh však neprorazil a není využíván [20].

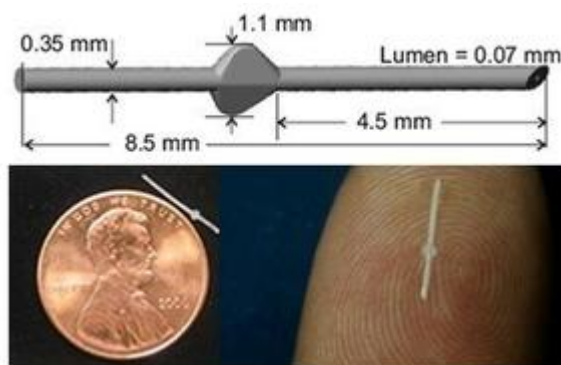
1.6.2 Minimálně invazivní zákroky

Důraz na snížení pooperačních komplikací vedl k rozvoji jednodušších technik a implantátů. Zárok je rychlý a rychleji se také dostaví její účinky. Takzvané minimálně invazivní zákroky mají snížit riziko komplikací čistě tím, že je do oka méně zasahováno. Také nedochází k tvorbě filtračního polštářku jako u trabekulektomie, a tím odpadají komplikace s ním spojené, včetně pooperační hypotonie. Pacienti by také měli mít menší pocit cizího předmětu v oku. Pro některé pacienty s pokročilejším glaukomem však snížení NT nemusí být dostatečné a vhodnější je pro ně stále trabekulektomie [23].

Ač vypadají tyto zákroky slibně, v posledních letech dochází ke zjištění, že po implantaci mikrostentů může docházet k úbytku endotelových buněk v oblasti rohovky. Konkrétně tomuto tak je u mikrostentu CyPass od firmy Alcon. CyPass má tubulární tvar s kruhovými výčnělky na jednom konci a vyroben je z polyimidu. Právě nízká flexibilita tohoto materiálu je označována jako viník úbytku okolních buněk. Doporučuje se tedy volit implantáty z poddajnějších materiálů, a pokud i přes to chceme využít tento typ, tak spíše u pokročilejších glaukomů, kde pacient může více získat než ztratit [24].

1.6.3 Mikroshunty

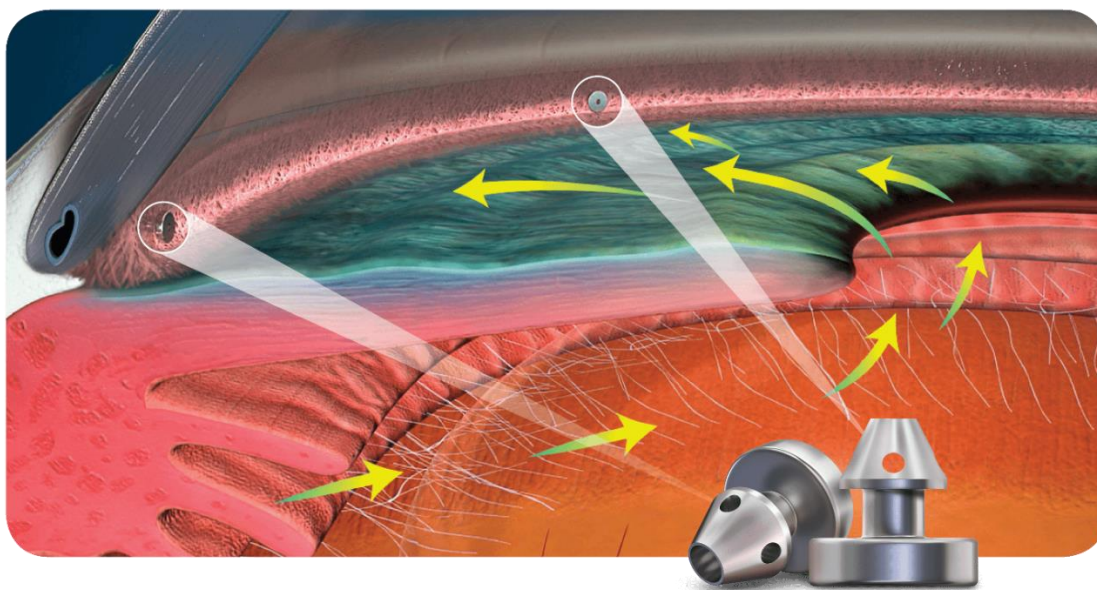
Podstatně menší záležitostí jsou novější mikroshunty, sestávající pouze z drobné kanyly, opatřené na vnější straně výčnělky. Výhodou oproti klasickým implantátům je minimálně invazivní zákrok a malé rozměry, které jsou pouze několik milimetrů (viz obrázek 6). Mezi nejznámější mikroshunty se řadí Preserflo, dříve známý jako InnFocus. Preserflo implantát je zhotoven z blokového kopolymeru styrenu a isobutylenu. Kanyla s celkovým průměrem pouze 350 μm a vnitřním průměrem 70 μm je schopna samoregulace průtoku založeném na Hagen – Poiseuillově rovnici. Při rychlosti proudění 2,5 $\mu\text{l}/\text{min}$ by měl mikroshunt udržet tlak kolem 6,5 mmHg [25].



Obrázek 6 – Mikroshunt InnFocus [26]

1.6.4 iStent inject® W

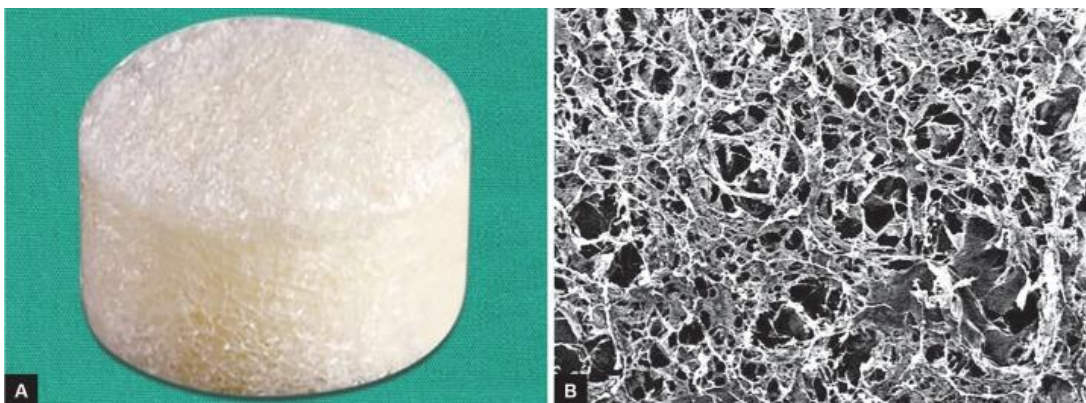
Tento miniaturní titanový implantát je vysoký i široký 360 μm , s vnitřním průměrem 8 μm . Využívá se k léčbě primárního glaukomu s otevřeným úhlem nebo pigmentového glaukomu. Nedoporučuje se naopak při léčbě glaukomu s uzavřeným úhlem. Skládá se ze 3 částí – plochého válce s jedním otvorem, vstupujícího do přední komory, střední části, kterou obklopuje trabekulární síťovina a z hlavice se čtyřmi otvory vyústující ve Schemmově kanálku (obrázek 7). Implantát se, jak už napovídá jeho název, zavádí injekčně a celkem se do trávčiny zavádí 2 implantáty. iStent slibuje snížení NT na hodnotu kolem 8–11 mmHg [27]. Studie také naznačuje, že až 72 % pacientů nemusí po 1 roce užívat žádné další medikamenty [28].



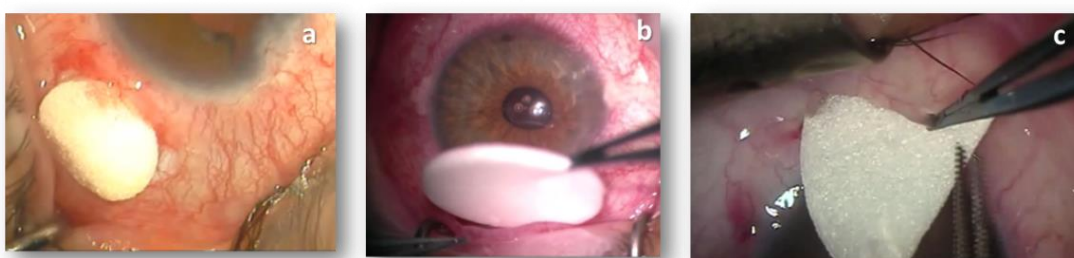
Obrázek 7 – Implantát iStent inject® a jeho umístění [27]

1.6.5 Ologen

Biodegradabilní implantát Ologen se označuje hlavně jako konkurent kontroverzního antimetabolitu mitomycinu C. Je také možná jejich kombinace, s nižším dávkováním MMC než při použití samotného antimetabolitu. Rozkládá se zhruba po 90–180 dnech od implantace [29]. Využívá se při léčbě primárního i sekundárního glaukomu, převážně tam, kde selhaly předchozí filtrační techniky. Vyroben je z porézního, lyofilizovaného živočišného kolagenu typu I, atelokolagenu (>90 %) a glukosaminoglykanů. Je modifikací trabekulektomie, přičemž je vkládán do prostoru po odstraněné tkáni, kde zabraňuje fibrotizaci a snižuje následná rizika spojená s filtračním polštářkem a hypotonií. Oproti MMC je filtrační polštářek plošší. Tím, že je vstřebatelný, nenavýšuje výsledný objem oka a nezatěžuje tak okolní tkáň. Stabilizuje místo zákroku a pomáhá k jeho zotavení. Vytváří bariéru mezi filtračním polštářkem a tkání spojivek, kde zabraňuje migraci buněk a tvorbě fibroblastů. Má tvar kruhu a nejčastěji využívané rozměry jsou průměr 6 mm s tloušťkou 2 mm a 12 mm průměr s tloušťkou 1 mm [30].



Obrázek 8 – Ologen a jeho struktura pod mikroskopem [31]



Obrázek 9 – a) Ologen 6×2 mm, b) Ologen 12×1 mm, c) využití pouze půlky implantátu [30]

Mezi možné nežádoucí účinky patří hypersenzitivita na živočišný kolagen a změny na povrchu oka v prvních týdnech po operaci. Na druhý jmenovaný problém se předepíše pacientovi oční lubrikant, který snižuje počáteční diskomfort. Při hypersenzitivitě nebo dalších komplikacích lze Ologen vyjmout, což je další výhodou oproti MMC. Bohužel neexistuje dostatek studií na vyhodnocení, zda je vhodnější použití Ologenu namísto antimetabolitů. Ty dostupné však hodnotí Ologen jako podobně účinný, se stejnou či vyšší bezpečností [30].

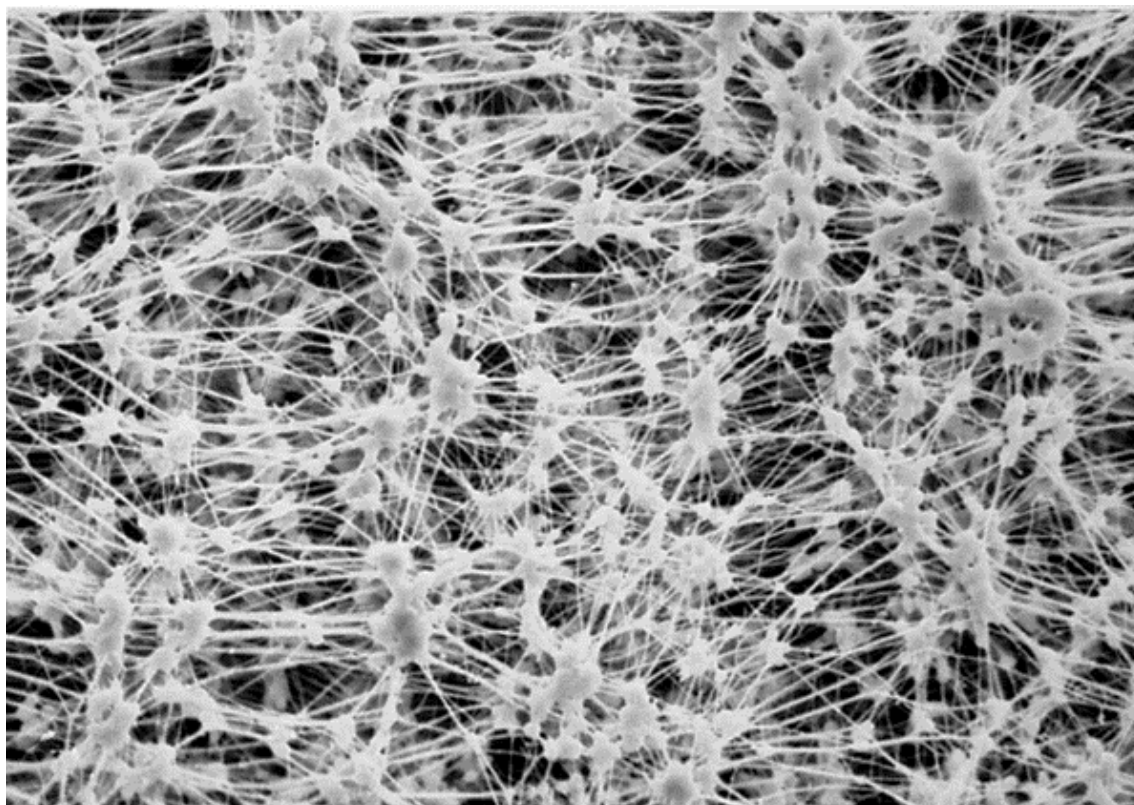
1.6.6 ePTFE planární implantát

Expandovaný polytetrafluorethylen (ePTFE) je chemicky inertní materiál a označuje se jako jeden z nejvíce biokompatibilních. Narozdíl od Ologenu, ePTFE implantát není biodegradabilní a nepodporuje buněčné množení. Má strukturu mikroporézní membrány, tvořenou pevnými body (uzly) vzájemně spojenými vlákny (obrázek 10). Při nízkém tlaku je vodotěsný. Velikost pórů u PRECLUDE® implantátu se udává jako menší než 1 μm při tloušťce 0,1 mm. Využívá se při operacích srdce,

gynekologických zákrocích a k augmentaci měkkých tkání. Experimentálně má uplatnění i v oftalmologii (očním lékařství) [17].

Expandovaný PTFE je strukturně podobný nanovláknenné membráně. Vlákná však nevznikají primárně, ale jako výsledek rozpínání vrstvy PTFE. Tím vznikají místa s větším množstvím materiálu spojená fibrilami. Výslednou vrstvu známe též pod jménem Gore-Tex, po jejím zakladateli Bobu Gorovi. Ta se využívá jako voděodolná, paropropustná vrstva funkčních oděvů a obuvi. Taková vrstva má tloušťku kolem 0,01 mm a 1 čtvereční palec (2,54×2,54 cm) obsahuje asi 9 miliard pórů (tj. asi 1,4 miliard pórů na 1 cm²) [32].

Zajímavé je, že implantáty tohoto materiálu se po několika dnech po zákroku stávají průsvitnými. To ztěžuje jejich další mikroskopické hodnocení. Na vině je pravděpodobně podobný index lomu světla PTFE (1,37) jako nitrooční tekutiny, která dosahuje hodnot zhruba 1,335, podle koncentrace proteinů a kolagenu [33]. Podobný úkaz můžeme pozorovat např. při mikroskopii acetátových vláken v glycerinu.



Obrázek 10 – Mikroskopická struktura ePTFE [34]

2 Měření hydrodynamických vlastností glaukomových implantátů

2.1 Hydrodynamické zákony

V následujících kapitolách bude čtenář seznámen s několika hydrodynamickými rovnicemi a jejich odvozením. Pro další využití v kapitolách o měření hydrodynamických vlastností je nutné nastínit alespoň pár pojmů a vztahů souvisejících s jejich výpočty.

2.1.1 Newtonovská tekutina

V kapitole 1.1.5 je zmíněno, že nitrooční tekutina je Newtonovská tekutina, viskozitou podobná solnému roztoku. Tekutiny označované jako Newtonovské lze popsat Newtonovým viskózním zákonem. V ideální tekutině neexistuje smykové (tečné) napětí τ , stejně tak jako u tekutin reálných, které jsou v klidu. U pohybující se tekutiny mají však sousední vrstvy (proudnice) rozdílné rychlosti a na jejich rozhraní vzniká právě smykové napětí, které je důsledkem jejich viskozity. Vztah mezi smykovou rychlostí a smykovým napětím popisuje Newtonův zákon viskozity (1)

$$\tau = -\eta \frac{dv_x}{dy} = -\eta \gamma_v \quad (1)$$

kde τ je tečné napětí, η je dynamická viskozita, v_x je smyková rychlost a γ_v značí gradient smykové rychlosti [35].

Pro Newtonovské kapaliny platí, že je jejich dynamická viskozita konstantní. Pokud je viskozita závislá na rychlosti proudění, nazýváme takové kapaliny jako nenewtonovské. Jedná se o různé makromolekulární suspenze, jako např. mléko, kečup, krev nebo škrob rozmíchaný ve studené vodě [36].

2.1.2 Reynoldsovo číslo

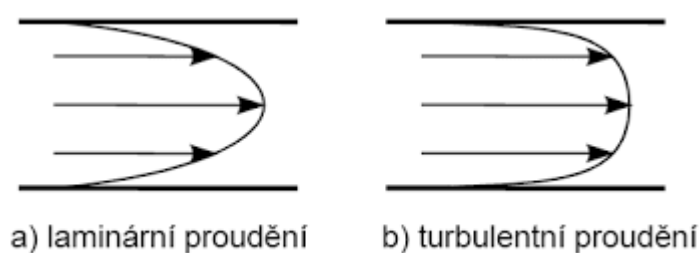
Reálné kapaliny mohou proudit dvěma způsoby: laminárně a turbulentně. Při proudění laminárním nedochází k mísení sousedních vrstev kapaliny. Nejvyšších rychlostí dosahují vrstvy v centrální části, ke snižování dochází postupně směrem ke stěnám. K tomuto typu proudění dochází u nízkých rychlostí. Při proudění vyšších vznikají mezi vrstvami víry, dochází k mísení vrstev a proudění se mění v turbulentní.

Pro odhad, zda bude Newtonovská kapalina proudit laminárně či turbulentně se používá Reynoldsovo číslo (2)

$$Re = \frac{\rho D v}{\eta} \quad (2)$$

kde Re je Reynoldsovo číslo, ρ je hustota kapaliny, D je průměr trubice, v je rychlost proudění kapaliny a η je dynamická viskozita kapaliny.

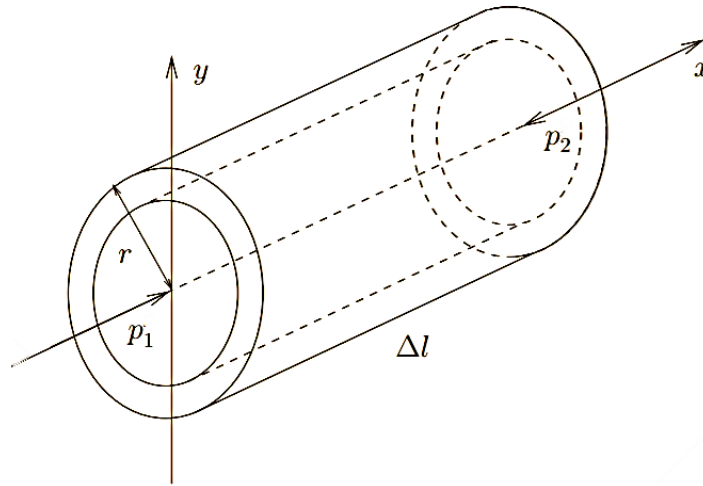
Reynoldsovo číslo je bezrozměrné. Pokud jeho hodnota přesahuje hodnotu 1000, proudění bude s velkou pravděpodobností turbulentní [36].



Obrázek 11 – a) laminární proudění, s výrazným parabolickým profilem, b) turbulentní proudění, s méně výrazným parabolickým profilem [37]

2.1.3 Hagen-Poiseuillův zákon

Zákon z první poloviny 19. století, stanoven experimentálně a nezávisle na sobě Jean Léonard Marie Poiseuillem a Gotthilf Heinrich Ludwig Hagenem. Vychází z výše uvedeného Newtonova zákona viskozity (1) a platí pro laminární proudění. Uvažujme trubici o poloměru r a délce Δl s laminárně proudící kapalinou ve směru osy x (viz obrázek 12).



Obrázek 12 – Nákres trubice k rozboru laminárního proudění [36]

Rychlost kapaliny se navyšuje z nulové hodnoty směrem od stěn, až do hodnoty maximální v centrální části. Na takovou kapalinu působí také síly tlakové a vnitřního tření. Po délce potrubí dochází ke snižování tlaku, právě v důsledku vnitřního tření, proto bude na konci trubice tlak (p_2) menší, než na jejím počátku (p_1). Pro elementární část kapaliny ve tvaru válce s poloměrem y a délkou Δl působí tlaková síla F_p ve směru proudění:

$$F_p = \pi y^2 (p_1 - p_2) = \pi y^2 \Delta p \quad (3)$$

Proti této síle působí síla vnitřního tření F_t , jejíž velikost je dána součinitelem tečného napětí τ a povrchu stěny válcového elementu

$$F_t = 2\pi y \Delta l \tau \quad (4)$$

Při ustáleném laminárním proudění dochází k vyrovnání rovnic (3) a (4)

$$\pi y^2 \Delta p = 2\pi y \Delta l \tau \quad (5)$$

Do vztahu (5) dosadíme za τ z Newtonovy rovnice viskozity (1) a postupně dostáváme

$$\pi y^2 \Delta p = -2\pi y \Delta l \eta \frac{dv_x}{dy} \quad (6)$$

$$dv_x = -\frac{\Delta p}{2\Delta l \eta} y dy \quad (7)$$

$$v_x = -\frac{\Delta p}{4\Delta l \eta} y^2 + c \quad (8)$$

Integrační konstantu c určíme z podmínky, že rychlost proudění je u stěn potrubí nulová ($y = r$)

$$c = \frac{\Delta p}{4\Delta l\eta} r^2 \quad (9)$$

pak

$$v_x = \frac{\Delta p}{4\Delta l\eta} (r^2 - y^2) \quad (10)$$

Výsledná rychlost má parabolický profil, který odpovídá laminárnímu proudění (viz obrázek 11).

Objemový průtok Q trubicí získáme integrací průtoku elementárními plochami dS ve tvaru mezikruží o poloměru y a tloušťce dy , kolmých na směr proudění

$$dQ = v_x dS = \frac{\Delta p}{4\Delta l\eta} (r^2 - y^2) 2\pi y dy \quad (11)$$

$$Q = \int_0^r \frac{\Delta p}{4\Delta l\eta} (r^2 - y^2) 2\pi y dy = \frac{2\pi\Delta p}{4\Delta l\eta} \left[\frac{r^2 y^2}{2} - \frac{y^4}{4} \right]_0^r = \frac{\pi\Delta p}{8\Delta l\eta} r^4 \quad (12)$$

Výsledný vztah (12) se nazývá Hagen-Poiseuillov zákon [36]. Pomocí něj také lze vypočítat hydrodynamický odpor R

$$R = \frac{\Delta p}{Q} = \frac{8\Delta l\eta}{\pi r^4} \quad (13)$$

2.1.4 Weissberg-Sampson-Poiseuillova rovnice

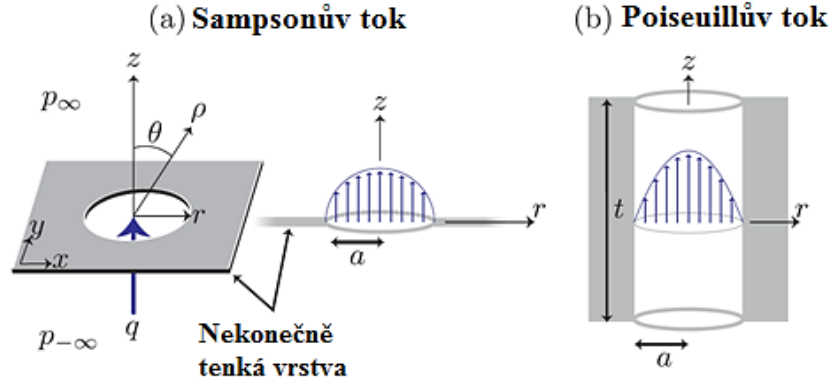
Protože Hagen-Poiseuillova rovnice platí pro tubulární póry, přišel Sampson roku 1891 s rovnicí (14) popisující průtok Newtonovské tekutiny s nízkými Reynoldsovými čísly skrze jediný pór na nekonečně tenkém materiálu [38]:

$$\frac{\Delta p}{Q} = \frac{3\eta}{r^3} \quad (14)$$

Jelikož póry reálného filtru nemají nekonečně tenkou tloušťku, pro malá Reynoldsova čísla lze připočíst tlakový spád z Hagen-Poiseuillovy rovnice (13)

$$\frac{\Delta p}{Q} = \frac{3\eta}{r^3} + \frac{8\eta\Delta l}{\pi r^4} \quad (15)$$

Tuto rovnici poprvé zveřejnil Weissberg a následně potvrdil Dagan [39].



Obrázek 13 – a) Sampsonův průtok skrze kruhový pór na nekonečně tenké vrstvě, b) Poiseuillův průtok skrze pór ve tvaru trubice [39]

2.1.5 Rovnice Carman-Kozeny

Rovnice popisuje laminární proudění skrze pevný porézní materiál. Kozeny v roce 1927 přichází s rovnicí (16), vycházející z Hagen-Poiseuillovy rovnice, popisující průtok skrze paralelně uspořádané kapiláry shodné délky a průměru

$$\frac{\Delta p}{l} = \frac{K v_s \eta}{\varphi_s^2 D_p^2} \frac{(1-\varepsilon)^2}{\varepsilon^3} \quad (16)$$

kde K je empirická konstanta závislá na tvaru pórů, ε je porozita materiálu, v_s je povrchová rychlost proudění, η je dynamická viskozita kapaliny, φ_s je sféricita částic porézního materiálu, D_p je průměr ekvivalentní sférické částice.

Povrchová rychlost proudění je hypotetická průtoková rychlost, kde uvažujeme jednu fázi či kapalinu jako jedinou proudící skrze danou plochu průřezu A , bez jakýchkoliv překážek

$$v_s = \frac{Q}{A} = \varepsilon v \quad (17)$$

kde v je průměrná rychlost proudění. Využívá se hlavně v inženýrství pro multifázové proudění nebo proudění skrze porézní média. Sféricita částic je definována jako

$$\varphi_s = \frac{6}{a_v D_p} = \frac{6V_p}{S_p D_p} \quad (18)$$

kde a_v je specifický povrch částice, vypočtený jako poměr velikosti povrchu částice S_p a jejího objemu V_p .

V roce 1937 Carman experimentálně stanovil hodnotu konstanty K na 180, jiné, novější zdroje také uvádějí hodnotu 150. Carman-Kozeny rovnice naznačuje, že průtok je úměrný tlakovému spádu přímo (průtok můžeme dosadit ze vztahu (17)) a dynamické viskozitě kapaliny nepřímo [40]. Rovnice se mimo jiné využívá také pro měření jemnosti vláken bavlny technikou microneaire [41].

2.2 Příklady měření hydrodynamických vlastností

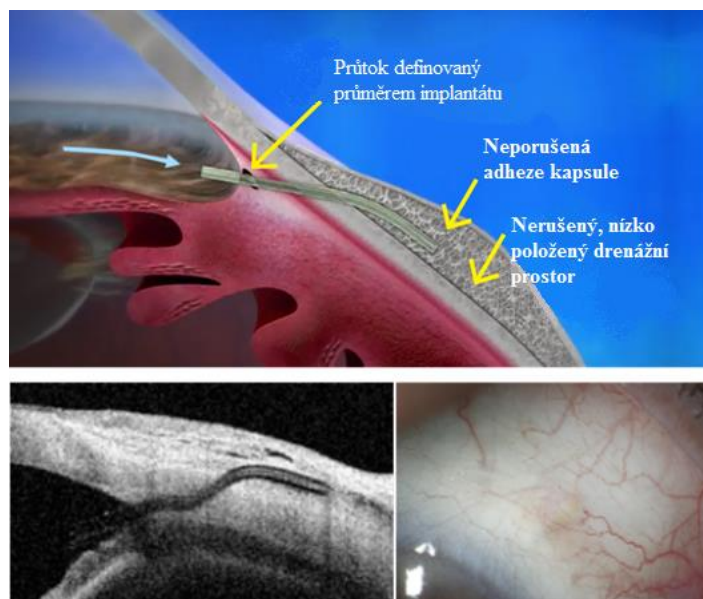
Tato kapitola je zaměřena na popis postupů měření průtokových vlastností glaukomových implantátů, případně planárních vrstev. Nutno podotknout, že vláknenný implantát pro léčbu tohoto onemocnění je vyvíjen v současnosti, existuje tedy velmi málo dat zabývajících se touto konkrétní problematikou.

2.2.1 In vitro

Testování *in vitro*, neboli ve skle, je prvním ukazatelem, zda bude vyrobený implantát schopen splnit všechny požadavky pro zavedení do živé tkáně. Na rozdíl od *in vivo* testování je méně nákladné a nevyžaduje živý organismus nebo jeho části. Má však co nejlépe simulovat podmínky v dané části těla a tím pak lépe předpovídat jeho chování při implantaci. Následující kapitoly uvádí příklady měření průtoku skrze tubulární a následně i planární implantáty.

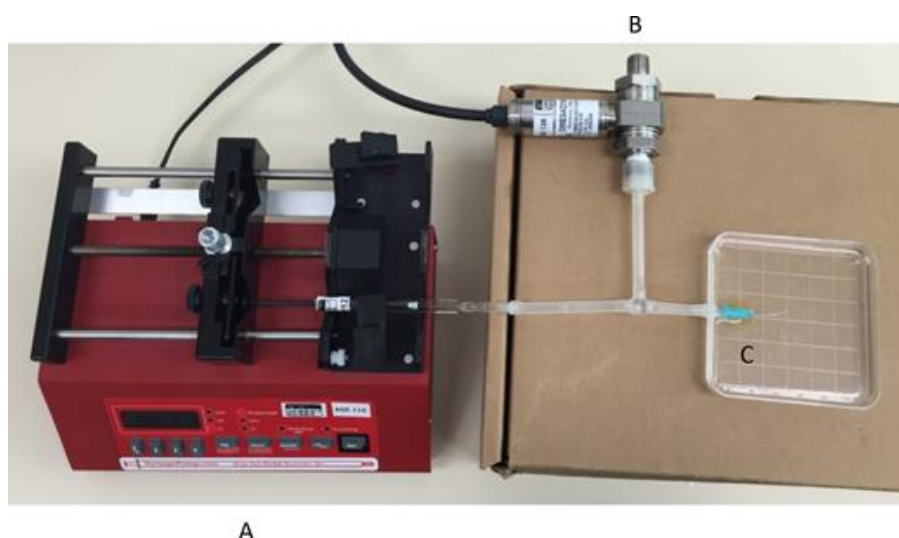
XEN implantát

XEN implantát tubulárního tvaru je vyroben z želatiny síťované s glutaraldehydem a je hydrofilní. Pomocí Hagen-Poiseuilleovi rovnice pro laminární proudění Newtonovských viskózních tekutin byl spočítán potřebný průměr pro prevenci příliš nízkého nitroočního tlaku ($<6,5$ mmHg), který se vyskytuje hlavně v pooperačním období do jednoho měsíce. Délka implantátu byla zvolena 6 mm na základě předchozích klinických testů. Výsledkem byla hodnota průměru $45\text{ }\mu\text{m}$, jež by měla zajistit stálý tlak uvnitř trubice v rozmezí 6–8 mmHg při odtokové rychlosti 2–2,5 $\mu\text{l/min}$ [42].



Obrázek 14 – XEN implantát, nahoře vyobrazeno ilustračně umístění v oku, dole pomocí RTG a obrazové analýzy [43]

Měřicí zařízení bylo sestaveno z injekční stříkačky napojené na dávkovací systém, implantát byl připojen na konec jehly z nerezové oceli (gauge 23). Celý systém byl napojen na snímač tlaku značky Omegadyne. Experiment byl proveden v destilované vodě o teplotě 21 °C, která má viskozitu 0,9778 cP ($1 \text{ cP} = 10^{-3} \text{ Pa.s} = 1 \text{ mPa.s}$). Viskozita vody je závislá na její teplotě, při 37 °C (teplota lidského těla) to činí 0,6904 cP. Všechny výsledky měření tlaku byly proto vyděleny hodnotou 1,416 ($0,9778/0,6904$). Viskozita nitrooční tekutiny se liší pouze o 2 % při 36 °C, což lze brát jako zanedbatelnou odchylku [42].

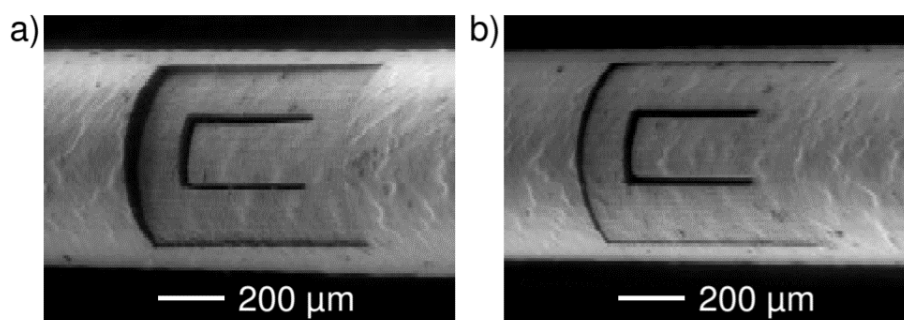


Obrázek 15 – Experimentální sestava na měření průtoku. A – dávkovací zařízení, B – snímač tlaku, C – implantát [42]

Pro samotné měření byly použity vyšší hodnoty průtoku, poněvadž původní (cca 2,5 $\mu\text{l/min}$) byly pro zařízení příliš nízké a výsledky dosahovaly hodnot kolem 0 mmHg. Jakmile dosáhlo zařízení požadovaných hodnot průtoku (25 $\mu\text{l/min}$, 50 $\mu\text{l/min}$ a 74 $\mu\text{l/min}$), byla zaznamenána ustálená hodnota tlaku, která se nezměnila po dobu 5 minut. Za pomoci lineární regrese byl odhadnut tlak při 2,5 $\mu\text{l/min}$. Od výsledných hodnot byl ještě odečten tlak celé experimentální sestavy [42].

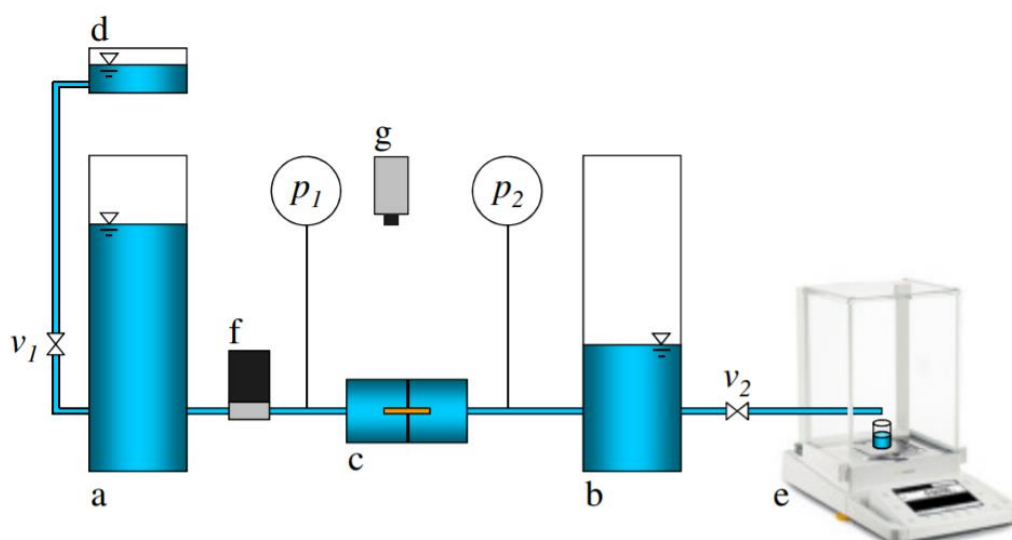
Mikrostent

Experiment z roku 2013 [44] je zaměřen na testování nových glaukomových mikrostentů. Testovány byly dvě rozdílné tloušťky chlopni (65 a 135 μm) na silikonových kanylách o délce 10 mm, vnitřním průměru 300 μm a celkovém průměru 640 μm .



Obrázek 16 – Měřené implantáty s tloušťkou chlopně a) 65 μm b) 135 μm [44]

Na obrázku 17 je vyobrazena měřící aparatura. Rezervoár s testovací kapalinou (d) je připojen k první nádrži (a). Implantát je umístěn v průtokové komoře (c), která je napojena na druhou nádrž (b), která má rozdílnou výšku vodního sloupce a tedy rozdílný tlak, než nádrž první. Mezi první nádrží a průtokovou komorou je umístěn snímač průtoku (f). Před a za průtokovou komorou jsou umístěny tlakové snímače (p_1 , p_2). K ovládání průtoku slouží dva magnetické ventily (v_1 , v_2), před první a za druhou nádrží. Celý systém vyústí k nádobě zachytávající kapalinu umístěnou na váze (e). Shora snímá průběh testu kamera (g).

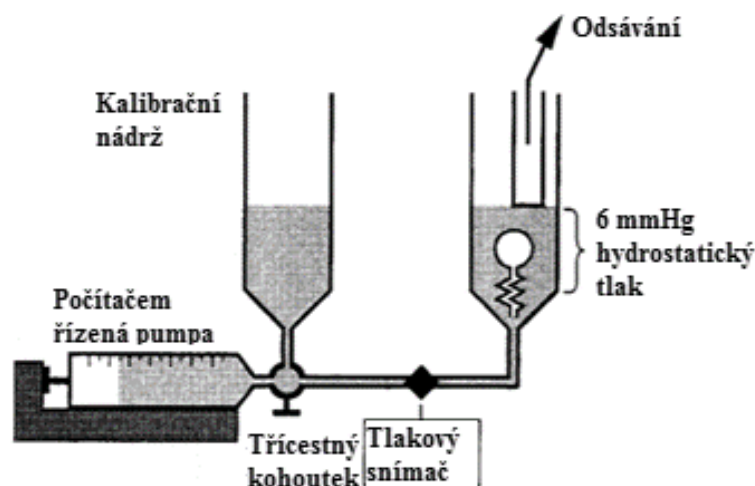


Obrázek 17 – Schéma měřicí aparatury hydrodynamických vlastností [44]

Výsledky testování byly porovnávány a korespondují s teoretickými výpočty podle Hagen-Poiseuillovy rovnice.

Klasické drenážní implantáty

Další měřicí zařízení je znázorněno na obrázku 18. Dávkování kapaliny je zajištěno pomocí počítačem řízené pumpy. Následuje třicestný kohoutek spojující přívod kapaliny, kalibrační nádržku a snímač tlaku (rozsah 0-50 mmHg). Před každým pokusem proběhla kalibrace snímače. Implantát byl přilepen z vnější části dovnitř jehly (19 gauge). Do trubičky implantátu byl zaveden stent, který zabraňuje vniku lepidla do vnitřní části. Takto připravený vzorek byl zaveden do nádoby s kapalinou, v jejíž horní části se nacházelo odsávací zařízení, udržující hladinu v rozmezí 5,4-6 mmHg (tyto hodnoty byly zjištěny *in vivo* testováním) [45].



Obrázek 18 – Schéma měřicího zařízení s automatickou dávkovací pumpou [45]

Měření probíhalo následovně: průtok se zvyšoval z nulové hodnoty postupně na 2, 5 a 10 $\mu\text{l}/\text{min}$ a poté od nuly na 10, 25 a 50 $\mu\text{l}/\text{min}$, přičemž každý stupeň byl ponechán zhruba 20 minut, aby došlo k ustálení hodnot. Dále byl měřen tlak při zvyšování průtoku kontinuálně, z nulové hodnoty na 100 $\mu\text{l}/\text{min}$ za 20 minut.

Výsledný odpor byl vypočten pomocí Hagen-Poiseuilleova vztahu (13) pro průtok. Průtok Q lze také zapsat jako

$$Q = \frac{\Delta p}{R} \quad (19)$$

kde R je hledaný odpor.

Tlak na začátku trubice je zaznamenáván snímačem a tlak na jejím konci je konstantní díky odsávacímu zařízení. Výsledný odpor lze po úpravě vzorce spočítat jako:

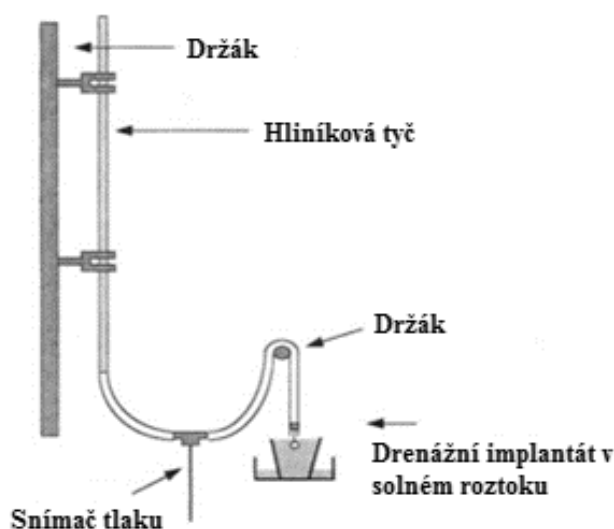
$$R = \frac{p_2 - p_1}{Q} \quad (20)$$

Implantáty lze také testovat na zařízení využívajícím gravitace (obrázek 19). Do hliníkové tyče o vnitřním průměru 26 mm je nadávkována kapalina (solný roztok), která dokáže vyvinout tlak až 70 mmHg. Implantát je nejprve na jednu hodinu namočen do roztoku a poté připojen k zařízení. Po dobu 2 hodin zaznamenává snímač změny tlaku [46]. Průtok lze zapsat rovnicí (21)

$$Q = \frac{A}{\rho g} \frac{dp}{dt} \quad (21)$$

kde A je plocha průřezu tyče, ρ značí hustotu kapaliny, g tíhové zrychlení, p tlak a t čas. Do rovnice (20) lze dosadit ze vztahu (21) a dostáváme:

$$R = \frac{\Delta p}{\frac{A}{\rho g} \frac{dp}{dt}} \quad (22)$$



Obrázek 19 – Schéma měřicího zařízení s využitím gravitačních sil [46]

Planární vlákenný implantát

Všechny výše popsané metody se zabývaly měřením průtoku skrze tubulární struktury. Tato práce je však zaměřena na plošný útvar, a proto se těmito postupy nelze stoprocentně řídit. Proto další postup popisuje testování útvaru planárního, což není v *in vitro* experimentech glaukomových implantátů vůbec obvyklá záležitost.

Jednou z nich je však studie implantátů z expandovaného polytetrafluorethylenu (ePTFE). Nejprve byla provedena analýza rastrovacím elektronovým mikroskopem (SEM) všech sedmi zkoumaných vzorků. U všech se jedná o ePTFE, ovšem od různých výrobců, jiné tloušťky a porozity. Kruhové vzorky o průměru 9,7 mm byly nejprve namočený do čistého ethanolu, protože materiál za atmosférického tlaku není smáčen vodou. Poté byly znovu namočený do testovaných kapalin, což byly deionizovaná voda a balancovaný solný roztok (BSS). Následovalo upevnění v držáku z nerezové oceli,

který byl připojen na soustavu hadiček. K těm byla připojena lahev ve výšce zajišťující tlak o velikosti 35 ± 5 mmHg. Z každé strany držáku vzorku byl umístěn snímač tlaku. Když bylo dosaženo rovnováhy na obou stranách, byla zaznamenána hodnota průtoku. Tyto hodnoty byly přepočteny podle celkového povrchu při tlaku 10 mmHg pro sjednocení dat [33] a jsou uvedeny v tabulce 2.

Tabulka 2 – Morfologie zkoumaných vrstev. Průtok je přepočítán na 1 mm^2 při tlaku 10 mmHg [33]

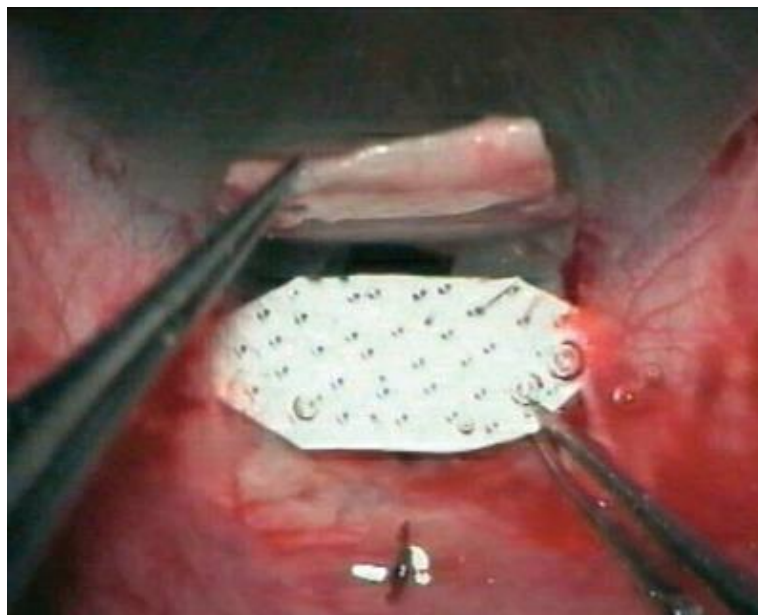
Materiál	Tloušťka [μm]	Velikost uzlů [μm]	Velikost pórů [μm]	Porozita [%]	Průtok [$\mu\text{l}/\text{min}/\text{mm}^2$]	
					Voda	BSS
<i>Impra-80</i>	251 ± 10	3–9	40–60	86 ± 3	26 ± 3	101 ± 10
<i>Impra-50</i>	239 ± 10	2–5	50–75	88 ± 2	38 ± 4	148 ± 10
<i>Impra-20</i>	242 ± 10	3–10	11–28	67 ± 2	22 ± 2	23 ± 2
<i>Mitex-10</i>	130 ± 10	-	5–30	76 ± 2	22 ± 2	53 ± 4
<i>Mitex-5</i>	170 ± 10	-	5–20	60 ± 2	18 ± 2	33 ± 3
<i>Zitex-5</i>	120 ± 10	4–50	5–10	88 ± 2	-	61 ± 5
<i>GoreTex-1</i>	100 ± 10	4–20	0,5–1,5	6 ± 2	$0,44 \pm 0,05$	$0,67 \pm 0,05$

2.2.2 In vivo

Testy je také možné provádět *in vivo*, z latinského slova *vivus* – živý, např. na králících. Sterilní implantát je vložen do oka operativně a je prověřeno, zda kapalina neprosakuje skrze jiné otvory pomocí fluoresceinu. Po 24 hodinách je přeměřen nitrooční tlak štěrbinovou lampou a poté je zvíře usmrceno. Průtokové testy jsou vykonávány metodami popsány výše s využitím solného roztoku. Při zavádění implantátu je ponechána větší délka trubiček pro usnadnění dalšího napojování [47].

Implantáty, které prošly výzkumem *in vitro* a obstály, je možné otestovat také přímo na lidech. Příkladem je studie trabekulektomie zákroku s implantátem GORE® PRECLUDE®. Implantát je planární útvar z ePTFE membrány, která simuluje úlohu trabekulární síťoviny. Šedesátka pacientů podstoupilo zákrok, rozdělení byli do 4 skupin po 15 pacientech podle vykonaného zákroku: trabekulektomie, trabekulektomie s MMC, s ePTFE implantátem a v kombinaci MMC a ePTFE implantátu. Implantát o velikosti 6×3 mm a tloušťce 0,1 mm byl zastřižen v rozích, čímž bylo dosaženo tvaru osmiúhelníku. Dále byl perforován na několika místech chirurgickou pinzetou s 1×2 zuby. Otvory by měly zajistit bezproblémový průtok

nitrooční tekutiny, zabránit předčasnému zániku vytvořeného průchodu a umožnit proliferaci pozdějším fibrovaskulárním můstkům, sloužících k upevnění membrány k okolním tkáním.



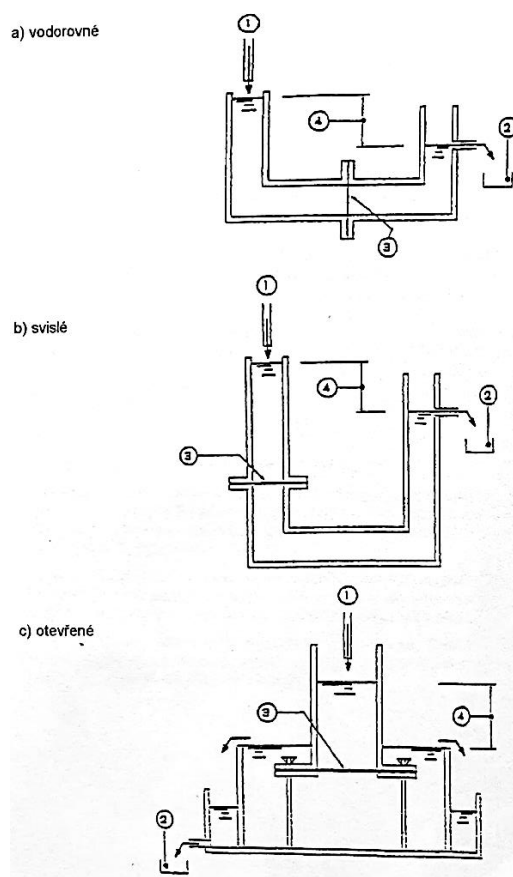
Obrázek 20 – Trabekulektomie s vložením ePTFE implantátu [17]

Před zákrokem byl změřen nitrooční tlak a po zákroku byl opět měřen v těchto odstupech: 24 ± 4 hodiny, 7 ± 1 den, 2 a 3 týdny, 1, 2, 3, 6, 12, 18 a 24 měsíce. Sledovány byly i standardní vedlejší efekty trabekulektomie a množství podaných antiglaukomických medikamentů. Studie poukazuje na snížení výskytu hypotonie po operaci u zákroků s využitím implantátu (hypotonie nastala u 13,3 % pacientů s implantátem a u 46,7 % pacientů bez implantátu). Zároveň dosahuje i lepších výsledků při snižování NT pod hranici 18 mmHg, i když statisticky se nejednalo o významný rozdíl. Závěrem dodává, že je potřeba více studií s prokazatelnými výhodami implantátu, aby docházelo k jeho upřednostňování před antimetabolity [17].

2.3 Měření permeability netkaných textilií

Měřením hydrodynamických vlastností netkaných geotextilií se zabývají normy ČSN EN ISO 10776 (806119) *Geotextilie a výrobky podobné geotextiliím – Stanovení charakteristik propustnosti vody kolmo k rovině při zatížení* a ČSN EN ISO 11058 (806141) *Geotextilie a výrobky podobné geotextiliím – Zjišťování charakteristik*

propustnosti pro vodu kolmo k rovině, bez zatížení. Norma popisující testování vzorků bez zatížení se dělí na 2 metody – s konstantní nebo klesající hydrostatickou výškou. Příklady zařízení pro metodu konstantní výšky jsou uvedeny v obrázku 21.



Obrázek 21 – Příklady zařízení pro metodu konstantní hydrostatické výšky. 1 – přítok, 2 – zachycovaný odtok, 3 – zkušební vzorek, 4 – pokles hydrostatické výšky [48]

Zařízení musí být průhledné, s průměrem minimálně 50 mm, průtoková plocha vzorku musí být stejná jako vnitřní průměr zařízení. Pokud se vzorek viditelně deformuje, je nutné na odtokovou stranu umístit mřížku z drátu o průměru 1 mm s velikostí ok 10 ± 1 mm pro podepření vzorku. Mřížka přitom musí splňovat maximální pokles hydrostatického tlaku o 1 mm. Teplota vody je mezi 18–22 °C, obsah kyslíku nepřekračuje 10 mg/kg. Ten měříme v místě vstupu do zařízení. Voda se filtruje, aby vlivem suspendovaných pevných částic nedocházelo ke snižování proudění.

Před zahájením zkoušky se nechá vzorek smáčet ve vodě obsahující smáčidlo, odstraní se z něj bublinky a nechá se nasakovat 12 hodin. Po upevnění do zařízení zkontrolujeme vodotěsnost spojů. Vodu dávkujeme do 50 mm rozdílu hydrostatické výšky a přívod zastavíme. Výšky sloupců by se měly vyrovnat do 5 minut a pokud tomu je jinak, zjišťujeme příčinu. Proudění poté nastavíme tak, aby bylo dosaženo poklesu 70 ± 5 mm. Jakmile se výška ustálí po dobu alespoň 30 sekund, odebíráme vodu do odběrné nádoby po stanovenou dobu a objem zapíšeme. Doba měření by měla být alespoň 30 sekund a objem zachycené vody alespoň 1000 cm^3 . Měření se opakuje sestupně pro nižší poklesy hydrostatické výšky (0,8; 0,6; 0,4; 0,2 násobek maximálního poklesu). Rychlost proudění poté vypočítáme podle vzorce (23)

$$v_{20} = \frac{VR_T}{At} \quad (23)$$

kde v_{20} je rychlost proudění pro vodu při 20°C , V je objem zachycené vody, R_T je opravný faktor pro teplotu vody 20°C , A je průtoková plocha vzorku, t je čas naměřený do dosažení objemu V .

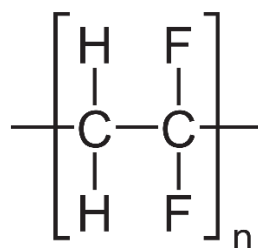
3 Návrh vláknenného implantátu, jeho výroby a testování

3.1 Požadavky

Implantát nanovláknenného typu by měl být z nevstřebatelného materiálu, který je biokompatibilní a nepodporuje buněčný růst. Nanovláknena by měla být vyrobena vhodnou metodou, podle koncových požadavků (rozměry pórů, tloušťka vrstvy) a vrstva by měla být homogenní, bez defektů. Implantát o velikosti výřezu po trabekulektomii má zabránit pooperační hypotonii a dlouhodobě snížit nitrooční tlak na hodnotu, při které nebude glaukomové onemocnění dále postupovat a bude stabilizované.

3.2 Materiál

Polyvinylidenfluorid (PVDF) je termoplastický, biokompatibilní polymer, vyznačující se vlastnostmi jako silná hydrofobicita, vysoká chemická odolnost vůči kyselinám a zásadám, teplotní stabilita a dobré mechanické vlastnosti. Je s oblibou využíván jako mikro a ultra filtrační materiál plynů i kapalin. Teplota tání PVDF je kolem 177 °C. Má semikrystalický charakter, krystalická část mu dodává jeho pevnost a amorfni zase flexibilitu. Rozpustný je v organických rozpouštědlech jako dimethylacetamid (DMAc), dimethylformamid a methylpyrrolidon [49].



Obrázek 22 – Strukturní vzorec PVDF

Vhodnost materiálu pro použití k léčbě glaukomu byla popsána v několika závěrečných pracích. PVDF vykazuje nízkou fibrotizaci buněk a netoxicitu. Pro další snížení buněčné proliferace lze PVDF zvláknit s nízkým obsahem polyethylenoxidu (PEO) [50]. Další modifikací může být přidání antifibrotizačních činidel. Pro sterilizaci lze využít běžně dostupné metody (více v kapitole 3.5).

3.3 Výroba

Pro výrobu nanovláken existuje několik způsobů. Pro přehled jsou zde stručně popsány základní metody, metoda zvolená pro výrobu implantátu je podrobněji rozebrána v další kapitole.

Metoda tažení vláken, anglicky drawing, spočívá v nanesení kapky roztoku polymeru na podklad, do které se ponoří úzká tyčinka nebo jehla, která vytáhne z kapky jedno vlákno. Výhodou této metody je nenáročnost na vybavení a získání přesného počtu vláken. Nevýhodou je však nízká produkce.

Dalším typem je zvlákňování odstředivé. Do středu otáčivé spinnerety je dávkován polymerní roztok či tavenina, jež je pomocí odstředivé síly hnán ven, kde se zachytává na kolektor. U novějších výrobních zařízení jsou vlákna strhávána proudem vzduchu na podkladovou textilií. Výhodou je, že zvlákňovaný materiál nemusí být vodivý. Výsledná vrstva má rozvolněnější strukturu oproti elektrostatickému zvlákňování (popsané níže) a produkty mívají větší tloušťku.

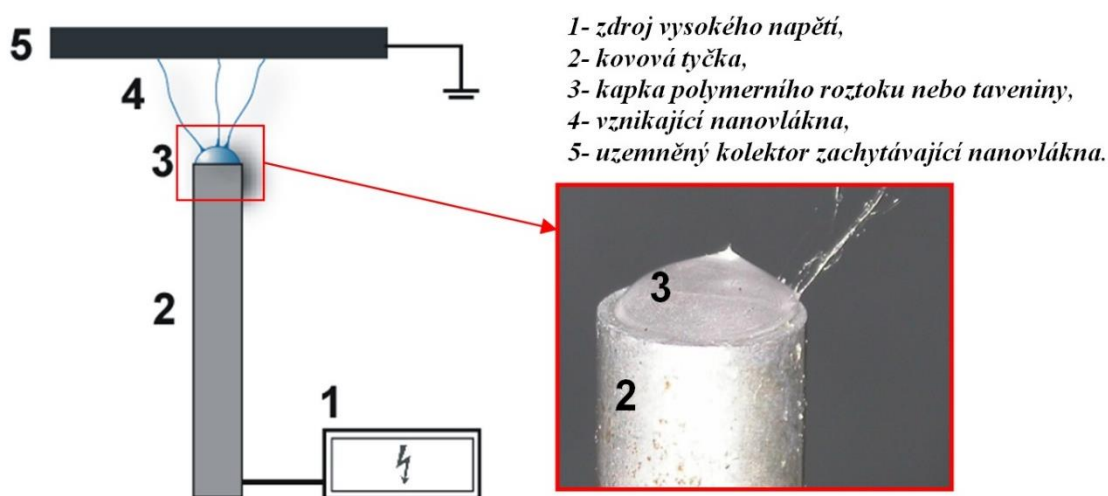
Nanovláken lze dosáhnout i metodou meltblown. Anglický název, který v překladu znamená „roztavit“ a „vyfouknout“, vypovídá o základní myšlence celého postupu. Polymerní roztok či tavenina je vytlačován skrze zvlákňovací jednotku a vytváří vlákna, která jsou strhávána horkým proudem vzduchu a ukládají se na pohyblivý pás. Metoda není primárně určena k výrobě nanovláken, běžné hodnoty se pohybují asi v jednotkách mikrometrů. Je také zapotřebí speciálních polymerů s vysokým indexem toku.

Poslední zde zmíněnou metodou je metoda elektrostatického (DC) zvlákňování, která se jeví jako vhodná pro výrobu implantátu, jelikož produkuje souvislou vrstvu nanovláken, jejichž průměry se pohybují v řádech zhruba stovek nanometrů. PVDF lze touto cestou bez problémů zvláknit. Princip a druhy DC zvlákňování jsou popsány v další kapitole.

3.3.1 Elektrostatické zvlákňování

Elektrostatické zvlákňování je způsob výroby mikro až nanovláken. Základem elektrostatického zvlákňování je polymerní tavenina či roztok přiváděný ke zvlákňovací jednotce, ke které je připojen zdroj vysokého napětí. Na povrchu roztoku/taveniny

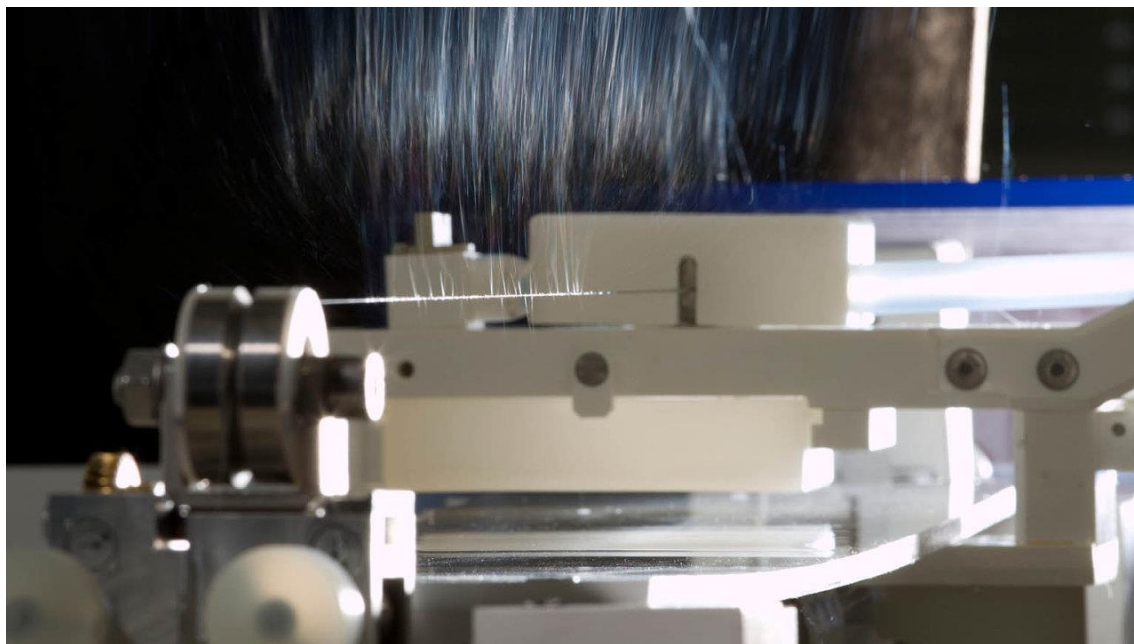
se akumuluje náboj. Když je elektrostatický odpor větší než povrchové napětí, tvoří se na povrchu kapaliny meniskus, který dále přechází v kónickou strukturu zvanou Taylorův kužel [51]. Ten se dále vytahuje směrem ke kolektoru, ztrácí stabilitu a začíná tzv. bičovat. V této fázi dochází k odpaření rozpouštědla. Před kolektorem bývá umístěna textilie, na kterou jsou vlákna zachytávána, aby mohlo docházet ke kontinuálnímu zvlákňování. Kolektor může být též připojen ke zdroji napětí nebo uzemněn. Důležitý je rozdíl elektrických potenciálů zvlákňovací jednotky a kolektoru.



Obrázek 23 – Zvlákňování z tyčky [52]

Zvlákňování tohoto typu rozdělujeme na jehlové a bezjehlové – z volné hladiny. První typ využívá jehlu nebo sérii jehel jako zvlákňovací jednotku. K té je nutné dávkovacím zařízením přivádět optimální množství roztoku/taveniny. Tento typ zvlákňování je využíván spíše laboratorně, protože schopnost produkce materiálu není dostačující. Při zvlákňování z volné hladiny dochází k samovolné tvorbě polymerních trysek. Nejprimitivnějším uspořádáním je zvlákňování z tyče (obrázek 23). Na vodorovnou plochu vodivého válce je naneseno množství roztoku/taveniny, které je následně vystaveno elektrickému napětí. Podobně jako jehlové zvlákňování je zvlákňování z tyče využíváno pouze experimentálně. V současné době se k průmyslové produkci využívá zvlákňovací struna. Na tu je kontinuálně nanášen roztok polymeru uložený v pohyblivé cartridge, vytvářející tenkou vrstvu na jejím povrchu. Z toho poté dochází k vyzvlákňení polymeru na podkladovou textilií a je znovu nanesena nová vrstva roztoku/taveniny. Technická univerzita v Liberci ve spolupráci s firmou Elmarco

uzavřela licenční smlouvu a od roku 2006 přináší na trh zvlákňovací stroj pod názvem Nanospider, založen na výše popsaném principu [53].



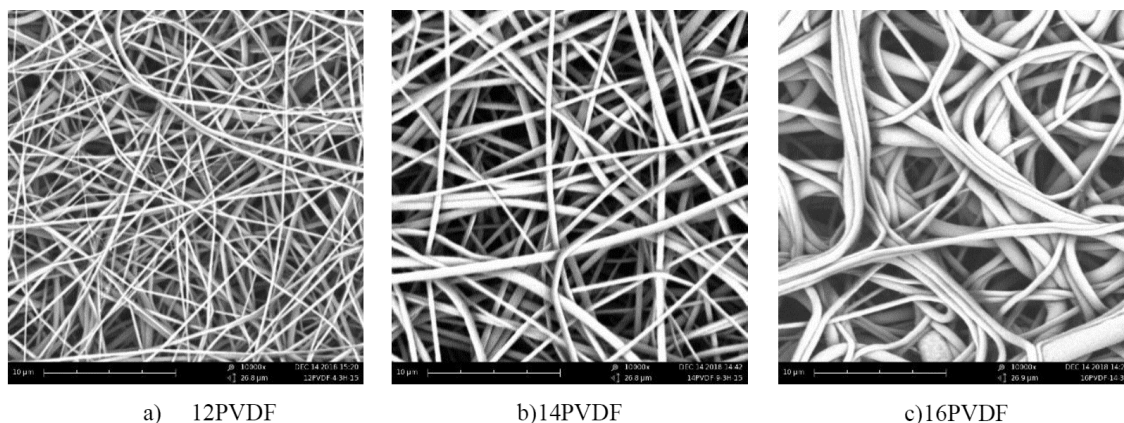
Obrázek 24 – Nanospider se strunovou zvlákňovací jednotkou [54]

Koncentrace polymeru a rozpouštědlový systém

Důležitým kritériem roztoku je koncentrace polymeru a rozpouštědlový systém. V pracích od Vimmerové [55] a Akdumana [6] byl použit rozpouštědlový systém aceton + dimethylacetamid (DMAc) v poměru 1:4. V práci od Akdumana byl ještě přidán tetraethylammonium bromid 0,015 g na 30 ml roztoku, rozmíchávan po dobu 3 hodin. Vimmerová uvádí, že aceton byl přidán až po rozpuštění PVDF v DMAc (po 24 hodinách), protože PVDF v DMAc je nutné rozpouštět při 55 °C, přičemž teplota, kdy se začíná odpařovat aceton, je 56 °C. Přidání acetonu v prvním kroku má za následek jeho odpaření během míchání, čímž narůstá viskozita výsledného roztoku. Po přidání acetonu do zchlazeného roztoku klesá viskozita na $420 \cdot 10^{-3}$ mPa.s oproti původním $780 \cdot 10^{-3}$ mPa.s při přidání acetonu v prvním kroku.

Co se týče koncentrací roztoku, Vimmerová použila pouze jednu, a to 26 hm.%, (molekulová hmotnost 180 000 g/mol) zvlákněnou na Nanospideru. Akduman oproti tomu volil koncentrace nižší, 12, 14 a 16 hm.%, ale zvláknování probíhalo na jehlovém stroji. Akduman bohužel neuvádí hodnotu molekulové hmotnosti polymeru a nepodařilo se jí ani dohledat (obchodní název polymeru Kynar 761A). Dle použitých nižších

koncentrací a menších až shodných hodnot průměrů než Vimmerová lze usoudit, že molekulová hmotnost polymeru byla vyšší než zmíněných 180 000 g/mol u Vimmerové. Platí totiž, že čím vyšší molekulová hmotnost, tím nižší koncentrace lze využít pro přípravu roztoku schopného tvorby vláken o shodných průměrech [57].



Obrázek 25 – Snímky z rastrovacího elektronového mikroskopu pro různé koncentrace, zvětšení 10 000x [6]

Obrázek 25 ukazuje zvyšující se průměr vláken při využití vyšších koncentrací polymeru. Střední hodnota průměrů vláken byla 279 nm pro 12 hm.%, 459 nm pro 14 hm.% a 870 nm pro 16 hm.%. Naproti tomu 26 hm.% PVDF Vimmerové dosahovalo průměrů 506–772 nm, podle parametrů při zvlákňování (teplota a vlhkost vzduchu, vzdálenost zvlákňovací jednotky od kolektoru, rychlost odtahu podkladové vrstvy a napětí stroje). Neplatí tu tedy přímá úměrnost: čím vyšší koncentrace, tím větší průměr vláken, ale záleží na mnoha proměnných. To potvrzuje další studie [56], jejíž výsledky jsou zaznamenány v tabulce 3, kde při zvlákňování 30 hm.% PVDF dosahují průměry vláken zcela rozdílných hodnot, pouze díky rozdílnému nastavení stroje (jehlový typ, rotující bubnový kolektor s 1000 otáčkami za 1 minutu).

Tabulka 3: Průměry vláken 30 hm.% PVDF, dosažených podle rozdílného nastavení stroje [56]

Elektrické napětí [kV]	Vzdálenost mezi jehlou a kolektorem [cm]	Dávkování [ml/h]	Střední hodnota průměrů vláken [nm]
10	14	0,7	308,4 ± 11
15	14	0,7	644,2 ± 29
20	14	0,7	855,1 ± 34
15	16	0,7	509,8 ± 24
15	18	0,7	432,2 ± 21
15	20	0,7	264,4 ± 16
15	18	0,3	365,6 ± 13
15	18	0,5	520,6 ± 14

Teplotu a vlhkost při laboratorních podmínkách určuje teplota a vlhkost v místnosti, u pokročilejších zařízení je lze do určité míry nastavit. I těmito parametry lze ovlivnit proces zvlákňování.

Doba zvlákňování

Doba, po kterou je roztok zvlákňován, ovlivňuje výslednou tloušťku a plošnou hmotnost materiálu. U kontinuálních strojů můžeme toto ovlivnit snížením či zvýšením rychlosti odtahu podkladového materiálu, u diskontinuálních zařízení celkovou dobou zvlákňování nebo dobou do výměny podkladu. Akduman porovnává tloušťky vrstvy rozdílných koncentrací polymeru podle doby zvlákňování (tabulka 4).

Tabulka 4: Tloušťka vlákněné vrstvy v závislosti na koncentraci a době zvlákňování [6]

Koncentrace [hm.%]	Doba zvlákňování [min]	Tloušťka vrstvy [μm]	Plošná hmotnost [g/m ²]	Průměr vláken [nm]
12	15	<10	2,16 ± 0,82	278,58 ± 111,13
	30	24 ± 14	6,52 ± 1,79	
	60	35 ± 19	11,68 ± 0,96	
	180	55 ± 19	28,13 ± 4,30	
	300	70 ± 17	35,60 ± 0,67	
14	15	<10	2,63 ± 1,78	458,77 ± 155,15
	30	30 ± 17	7,18 ± 2,59	
	60	39 ± 15	9,17 ± 2,07	
	180	73 ± 21	28,82 ± 2,15	
	300	146 ± 26	47,20 ± 2,31	
16	15	26 ± 19	2,86 ± 0,18	870,38 ± 391,16
	30	36 ± 14	8,64 ± 0,88	
	60	40 ± 13	13,95 ± 0,50	
	180	108 ± 25	32,58 ± 1,41	
	300	156 ± 22	51,62 ± 1,75	

Tabulka 4 potvrzuje teoretický předpoklad, že s rostoucí dobou zvlákňování roste i tloušťka vrstvy a její plošná hmotnost.

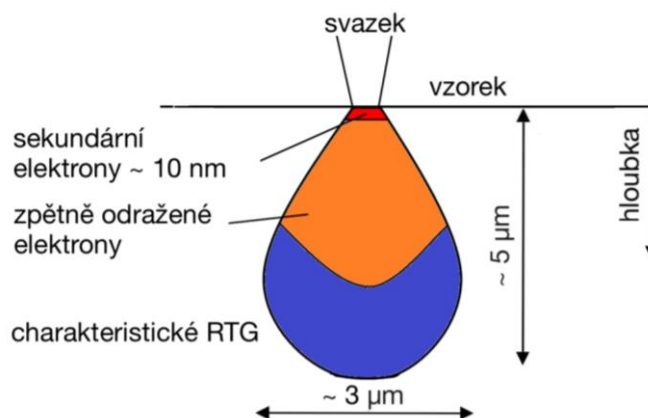
3.4 Charakterizace parametrů výsledné vrstvy

Vyrobenou vrstvu je nutné posoudit z hlediska homogenity a defektů. Některé defekty a nerovnoměrnosti lze zachytit už lidským okem. Pro detailnější posouzení na úrovni mikro a nanometrů slouží mikroskopie. Jednodušší optické mikroskopy mají rozlišovací schopnost pouze do zhruba 0,2 μm a to by nemuselo v tomto případě stačit. Proto je vhodné využít mikroskopů s větším rozlišením, například elektronových.

3.4.1 Elektronová mikroskopie

Při rastrovací elektronové mikroskopii (SEM) je vzorek vystavován urychlenému svazku primárních elektronů (řádek po řádku – rastruje), které se na jeho povrchu rozptýlí pružně či nepružně. Na základě těchto rozptylů elektronů lze zachytit signály, které s pomocí matematických úprav převést na informace o vzorku. Je-li vzorek před měřením nevodivý, je nutné ho pokovit (např. zlatem) vrstvou cca 2 nm. Je také nutné ho upevnit na podklad, neboť po vložení do mikroskopu dojde v komoře k odsátí vzduchu a tvorbě vakua. Pro vzorky pokovené zlatem se využívají např. uhlíkové podložky pro dosažení maximálního kontrastu obrazu, protože oba prvky mají značně rozdílná atomová čísla [58].

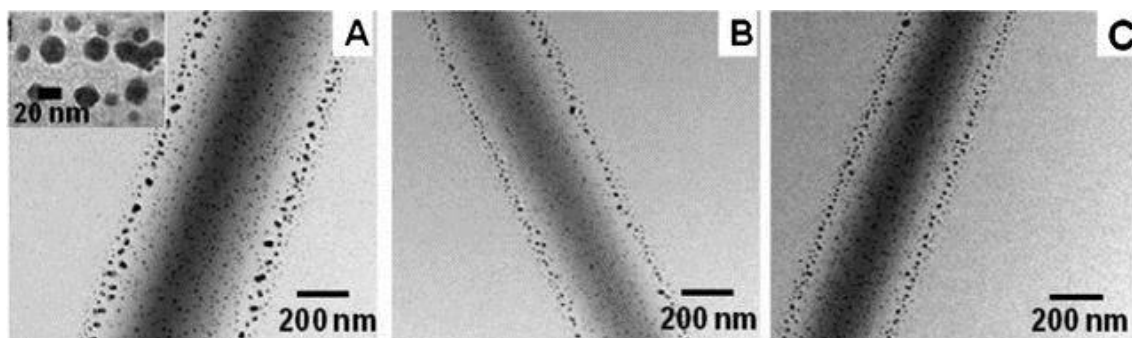
Při analýze vzorku pomocí SEM jsou důležité zpětně odražené (BSE) a sekundární (SE) elektrony. Sekundární elektrony jsou vyraženy z obalu atomů těsně pod povrchem vzorku. Zpětně odražené elektrony vznikají při pružném rozptýlu, ve větší hloubce vzorku než sekundární. Ve vzorku se generuje také rentgenové záření, pomocí kterého lze provést lokální chemickou analýzu. Do jaké hloubky pronikne svazek elektronů závisí na atomovém čísle materiálu. Platí, že čím vyšší je atomové číslo, tím svazek proniká hůře pod povrch. Naopak čím je větší energie elektronů, tím lépe pronikají do vzorku [58].



Obrázek XX – Interakční objem a hloubka průniku elektronů [59]

Dalším typem elektronové mikroskopie je transmisní elektronová mikroskopie (TEM). Slouží k mikroskopii tenkých vrstev a zkoumá elektrony prošlé skrze ně. Je tedy založen na stejném principu jako optický mikroskop, a to na prozařování vzorku, využívá však již zmíněných elektronů. Příprava vzorku je složitější než u SEM

(vzorky o tloušťce asi 100 nm [60]). Pro zobrazení nanovláken tak postačuje technologie rastrovací, transmisní lze využít například pro zobrazení vnitřních struktur vláken (obrázek 26).



Obrázek 26 – Snímky z TEM zobrazující částice stříbra uvnitř vlákna z polyvinylalkoholu [61]

Rozlišovací schopnost elektronových mikroskopů určuje urychlovací napětí (U) elektronů, přičemž platí, že čím nižší vlnová délka, tím lepší rozlišovací schopnost mikroskopu. Urychlovací napětí dodává elektronu o náboji e ($1,602 \cdot 10^{-19}$ C) a hmotnosti m ($9,109 \cdot 10^{-31}$ kg) kinetickou energii E_k

$$E_k = eU = \frac{1}{2}mv^2 \quad (24)$$

kde v je rychlost elektronu.

De Broglieova vlna přiřazuje částicím (elektrony, protony aj.) také vlastnosti vlnové a lze je jednoduše vypočítat pomocí vztahu (25)

$$\lambda = \frac{h}{p} = \frac{h}{mv} \quad (25)$$

přičemž λ je vlnová délka, h je Planckova konstanta ($6,626 \cdot 10^{-34}$ Js) a p je hybnost.

Po dosazení do rovnice (25) z rovnice (24) a dosazení konstant dostáváme vlnovou délku v nanometrech závislou na urychlovacím napětí

$$\lambda = \sqrt{\frac{h^2}{2eUm}} = \frac{1,226}{\sqrt{U}} \quad (26)$$

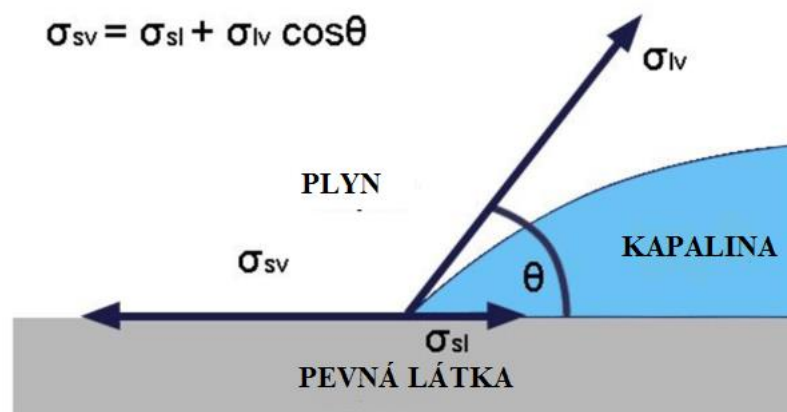
Mezi rozlišovací schopností a urychlovacím napětím je nelineární závislost, s přibývajícím napětím roste rozlišovací schopnost dle možností mikroskopu [60].

3.4.2 Povrchové napětí a smáčivost

Povrchové napětí je důsledkem koheze mezi molekulami vody. Na povrchu kapaliny působí výslednice mezimolekulárních sil směrem dovnitř, protože vrchní molekuly reagují pouze se sousedními pod nimi. Pokud má pevná látka vyšší povrchové napětí než smáčející kapalina, dochází k rozprostření kapaliny na povrchu látky a tvorbě tenkého filmu. Tento jev nazýváme smáčení. Povrchové napětí PVDF lze dohledat a jeho hodnota činí zhruba 29,1–29,2 mN/m [62]. Povrchové napětí nitrooční kapaliny u pacientů s glaukomem je asi 63,33±4,0 mN/m a solného roztoku asi 70,7±0,9 mN/m [63], což potvrzuje předpoklad, že PVDF je pro kapalinu oka hydrofobní. Vlákenné materiály se při smáčení chovají jinak než samotný materiál s hladkým povrchem, kapalina je v důsledku kapilárních sil rychleji vsáknuta mezi vlákna, ne nutně však dovnitř vláken.

Měření kontaktního úhlu je jednou z kvantitativních metod stanovení smáčivosti pevných látek kapalinou. Spočívá v nanesení kapky na čistý a rovný povrch (pokud je to možné). Velikost kapky by měla být u všech pokusů stejná, proto ruční měření není oproti strojovému přesné. Důležitá je i zvolená kapalina, která musí splňovat určitá pravidla – nereagovat s povrchem, nemít větší povrchovou energii než povrch samotný, musí mít vysokou čistotu a definovanou a stabilní povrchovou energii. Nejčastěji se používá voda, která je polární a má vysoké povrchové napětí a α -bromnaftalen či dijódmethan, které polární složku neobsahují, nebo ji mají velmi malou [64].

Vztah mezi úhlem smáčení θ a mezifázovými energiemi popisuje Youngova rovnice (obrázek 27). Velikosti úhlu větší než 90° značí nesmáčivý povrch, úhly menší naopak povrch danou kapalinou smáčivý.



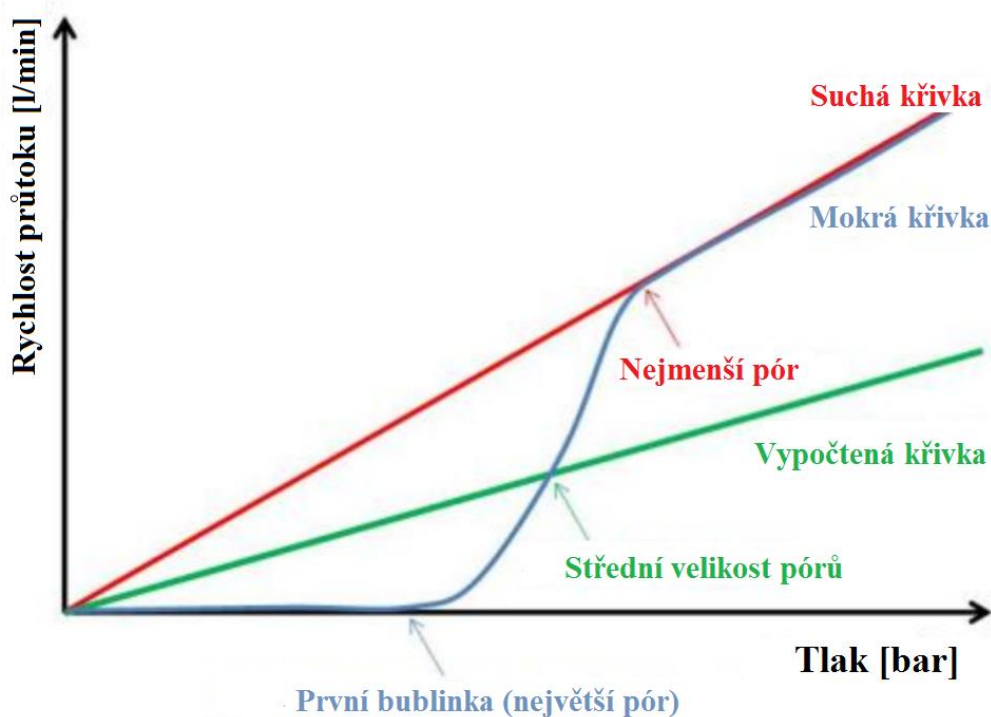
Obrázek 27 – Youngova rovnice a rozbor sil [65]

3.4.3 Porozimetrie

Porozimetrie se zabývá měřením velikosti pórů, distribucí jejich velikostí, porozity, celkovým objemem pórů nebo specifickým povrchem. Asi nejrozšířenější porozimetrií je rtuťová, využívající nesmáčivosti rtuti. Vzhledem k regulacím používání rtuti a celkově k její toxicitě se však od této metody pomalu ustupuje a vývoj a produkce těchto porozimetrů je malá až nulová [66]. Představu o velikosti pórů získáme již z elektronové mikroskopie, která však nepředstavuje ideální nástroj k získání těchto informací, protože přináší informaci pouze o povrchu materiálu. Lze díky ní však zaznamenat hodnoty průměru vláken, které by se s přibývajícím tloušťkou vzorku neměly měnit. Vhodnou metodou k měření velikosti pórů nanovláknenného implantátu je kapilární průtoková porozimetrie (také označováno jako gas-liquid, v češtině plyn-kapalina), která slouží k charakterizaci pórů filtračních médií a membrán. Principem je smočení porézního materiálu kapalinou z jedné strany a přívodem plynné látky (vzduchu nebo dusíku) ze strany druhé. Jako kapalina se využívá fluorokarbon, protože má výborné smáčecí schopnosti. Pro hydrofilní materiály lze použít vodu, alkoholy nebo oleje [67].

Obrázek 28 ukazuje grafické znázornění metody měření nejmenšího, největšího a průměrně velkého póru. Protože nejmenší odpor vůči průchodu vzduchu klade pór s největším průměrem, je tato hodnota odečtena z hodnoty tlaku při objevení první bublinky (tzv. first bubble point) v kapalině. Data se poté vynesou do grafu závislosti tlaku na rychlosti průtoku (modře) a měření proběhne znovu, tentokrát se suchým vzorkem (červeně). V místě, kde se začínají tyto křivky protínat se odečte nejmenší pór.

Ze suché a mokré křivky je vypočtena fiktivní křivka (zelená), která má charakter mediánu. Pomocí ní získáme v průsečíku s mokrou křivkou střední velikost pórů.



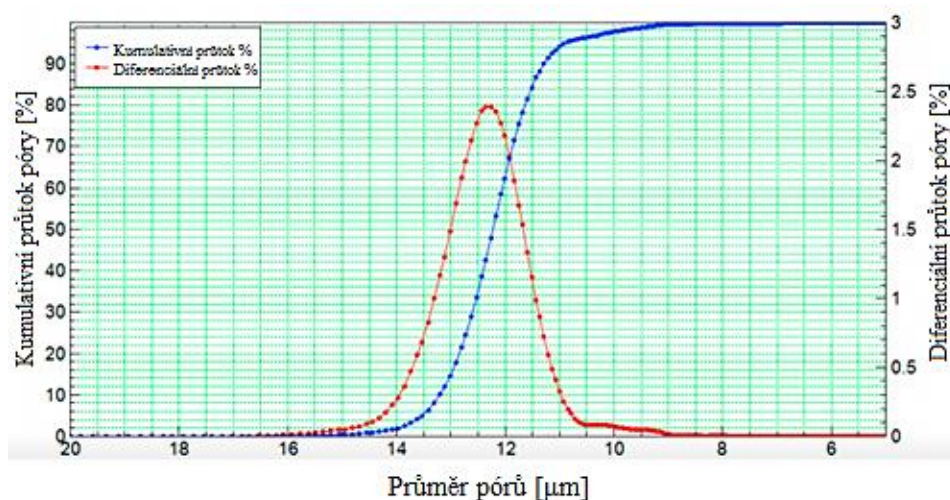
Obrázek 28 – Grafické znázornění měření velikosti pórů [68]

Pro výpočet velikosti průměru póru D slouží rovnice (27)

$$D = \frac{4\gamma \cos\theta}{p} \quad (27)$$

kde γ je povrchové napětí smáčející kapaliny, θ je její kontaktní úhel a p značí tlak.

Po výpočtu průměrů v závislosti na průtoku získáme distribuční funkci a její první derivací získáme hustotu pravděpodobnosti průměrů pórů (obrázek 29) [67].



Obrázek 29 – Distribuční funkce a hustota pravděpodobnosti velikosti pórů [67]

Tato metoda je vhodná pouze pro materiály s velikostí pórů mezi zhruba 13 nm až 500 μm , což by mělo být dostačující vzhledem k námi testovanému materiálu. Dokáže změřit pouze póry otevřené, nikoli však slepé a uzavřené. K testování materiálů s póry o menší velikosti nebo nízké odolnosti vůči působení tlaku může sloužit tzv. liquid-liquid (kapalina-kapalina) metoda. Metoda využívá dvou nemísitelných kapalin místo kapaliny a vzduchu. První kapaliny o nižším povrchovém napětí smáčí testovaný vzorek a vyplňuje jeho póry. Druhá kapalina je přidána navrch a pod nízkým tlakem vytlačuje první kapalinu z pórů vzorku. Velikost průměru pórů je vypočtena podle vzorce

$$D = \frac{4\gamma_1 \cos\theta_1}{p} \quad (28)$$

kde D je průměr póru, γ_1 je povrchové napětí na rozhraní kapalin, θ_1 je kontaktní úhel první kapaliny a p je tlak. Typické materiály vhodné pro testování touto metodou jsou membrány pro reverzní osmózu a ultrafiltraci, takže je možné ji využít i pro měření nanovlákněného implantátu při selhání kapilární průtokové porozimetrie nebo jako první volbu [66].

Porozita ε je bezrozměrná veličina, často uváděná v procentech, značící poměr mezi objemem pórů V_p a celkovým objemem vzorku V_v .

$$\varepsilon = \frac{V_p}{V_v} \quad (29)$$

Protože může být obtížné zjistit objem pórů, lze porozitu vypočítat teoreticky pomocí hustoty materiálu ρ_m a hustoty vzorku, ρ_v získané z rozměrů a váhy vzorku m_v

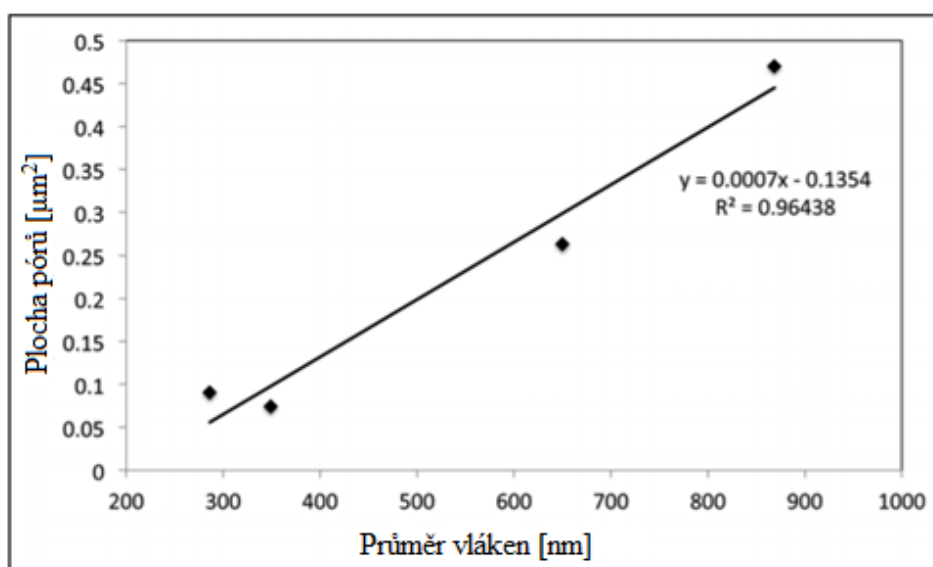
$$\varepsilon = 1 - \frac{m_v}{V_v \rho_m} = 1 - \frac{\rho_v}{\rho_m} \quad (30)$$

3.4.4 Závislost mezi průměrem vláken a velikostí pórů

Není náhoda, že nanovláknenné filtry dosahují vyšší efektivity filtrace než například vlákna mikronová (vlákna v řádu mikrometru). Pomocí takzvaného ekvivalentního póru, což je pór o stejné ploše avšak s kruhovým průřezem, můžeme psát rovnici (31)

$$D_p = D \frac{k}{1+q} \left(\frac{1-\mu}{\mu} \right)^a \quad (31)$$

kde D_p je ekvivalentní průměr póru, D je průměr vlákna, q je faktor tvaru vlákna (pro kruhový průřez vlákna $q=0$), μ je zaplnění, k a a jsou konstanty související se strukturou filtru ($a \in (0,5; 1)$) [69]. Z rovnice (31) vidíme, že velikost póru je závislá přímo úměrně na průměru vláken, zaplnění a struktuře filtru. Empiricky to potvrzuje například studie elektrostaticky zvlákněných vláken polykaprolaktonu [70].



Obrázek 30 – Graf závislosti velikosti plochy póru a průměru vláken polykaprolaktonu [70]

3.4.5 Hydrodynamické vlastnosti

V této kapitole budou shrnuty metody měření hydrodynamických vlastností glaukomových implantátů a porovnány jejich výhody a nevýhody. Kapaliny je možné dávkovat dvěma způsoby – pomocí vodního sloupce nad implantátem nebo pomocí automatického dávkovacího zařízení. U vodního sloupce využíváme hydrostatického tlaku. Dávkování kapaliny lze zajistit například rezervoárem, gravitační infuzí nebo byretou. U automatického dávkovače stačí pouze nastavit hodnoty průtoku, konstantní nebo dynamické.

Snímač tlaku je u většiny aparatur připojen před měřený implantát, v jednom případě i za implantátem ve směru toku kapaliny (kapitola 2.2.1 – Mikrostant). Ideální je připojení ve stejné výšce jako je samotný měřený vzorek. Proteklá kapalina je následně zachytávána v nádobce a zaznamenávána její váha nebo objem. Jednou z možností je také odsávání či odvádění proteklé kapaliny na konstantní výšce vodního sloupce, což má za následek konstantní tlak (viz kapitoly 2.2.1 – Klasické drenážní implantáty a 2.3).

Vlákněné vrstvy pro tato měření upevňujeme mezi dvě destičky, nejčastěji s kruhovým otvorem. Části, které slouží k upevnění vrstvy mezi destičky lze také zalít matricí, aby nedocházelo k únikům ve směru roviny textile. Toto lze jednoduše ověřit obarvením kapaliny kontrastní barvou a kontrolou vzorku po proběhnutí zkoušky.

Zapomínat by se nemělo ani na změny v průtoku způsobené nikoli samotným vzorkem, ale testovacím aparátem. Před započítáním testování se naměří hodnoty bez zkoumaného materiálu a ty se následně odečtou od hodnot naměřených se vzorkem.

Kapaliny

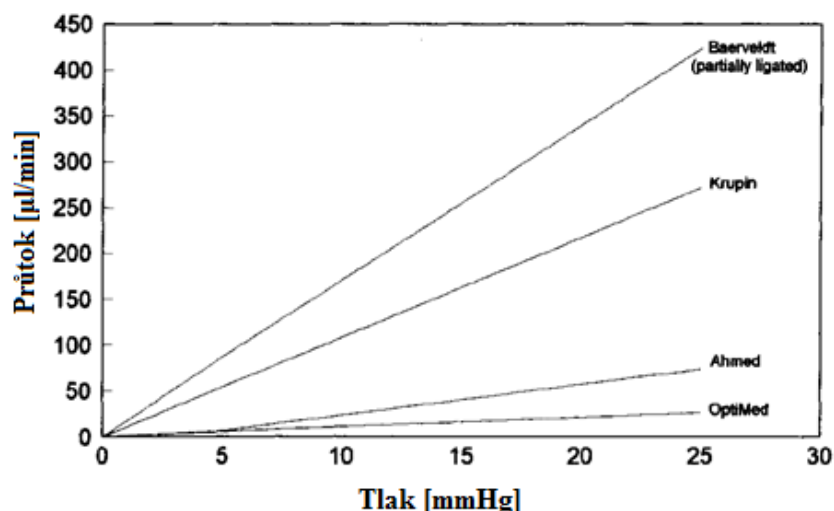
V literatuře se nejčastěji využívá vyvážený (balancovaný) solný roztok vody (BSS), který je v medicíně využíván pro oplachování tkání během operací, typicky očí, uší, nosu nebo hrdla. Složením se snaží co nejblíže napodobit rovnováhu solí v extracelulární kapalině. Obsahuje směs citranu sodného, chloridu vápenatého, chloridu draselného, octanu sodného, chloridu hořečnatého a chloridu sodného v různých poměrech [71]. Možné je také využít fyziologický roztok, tedy roztok vody s 0,9 % chloridu sodného. Mezi další používané tekutiny patří destilovaná,

deionizovaná voda i lidská plasma [47]. Implantát je vhodné před samotným testováním nechat ustálit v testované kapalině alespoň jednu hodinu.

Protože viskozita kapalin je závislá na teplotě, měly by podmínky co nejlépe simulovat prostředí těla, tedy teploty kolem 36–37 °C. Porter et al. [46] ve své práci zmiňují, že pilotní test provedli v pokojové teplotě a při teplotě 37 °C. Nezaznamenali však žádné významné výchylky a testování tak pokračovalo dále při pokojové teplotě. Sheybani et al. [42] zase výsledné hodnoty dělí poměrem viskozit při 21 °C a 37 °C (kapitola 2.2.1 – XEN implantát). Obecně lze říci, že čím blíže se budou podmínky (kapalina a teplota) blížit lidskému organismu, tím spíše dokážeme predikovat chování materiálu uvnitř těla.

Režimy měření

Měření může probíhat několika způsoby, v závislosti na délce a dynamice měření. Průtok (nebo tlak) na začátku měření nebývá objektivní při dlouhodobém působení vlivů na materiál a je tedy vhodné odečítat pro měření ustálený tlak, který se již s časem nemění. Odečítáme například tlak, který se po dobu 5 minut nezměnil [42]. Protože ani množství vyprodukované nitrooční kapaliny (a tedy její rychlost průtoku) není po celý den konstantní, mělo i měření probíhat pro více hodnot průtoků. Může se však stát, že hodnoty tlaku pro průtok shodný s lidským okem (cca 2,5 $\mu\text{l}/\text{min}$), které jsou velmi nízké, budou snímačem vyhodnoceny jako téměř nulové. V takovém případě zvýšíme hladiny průtoku a zjišťujeme závislost tlaku na průtoku. Data poté prokládáme vhodnou křivkou, ze které odečítáme teoretické hodnoty (Sheybani [42] a Prata [47] uvádějí, že pro jednoduchý tubulární i klasický drenážní implantát je závislost lineární. Tuto závislost předpokládá také rovnice Carman-Kozeného z kapitoly 2.1.5). Skutečné hodnoty však mohou být rozdílné.

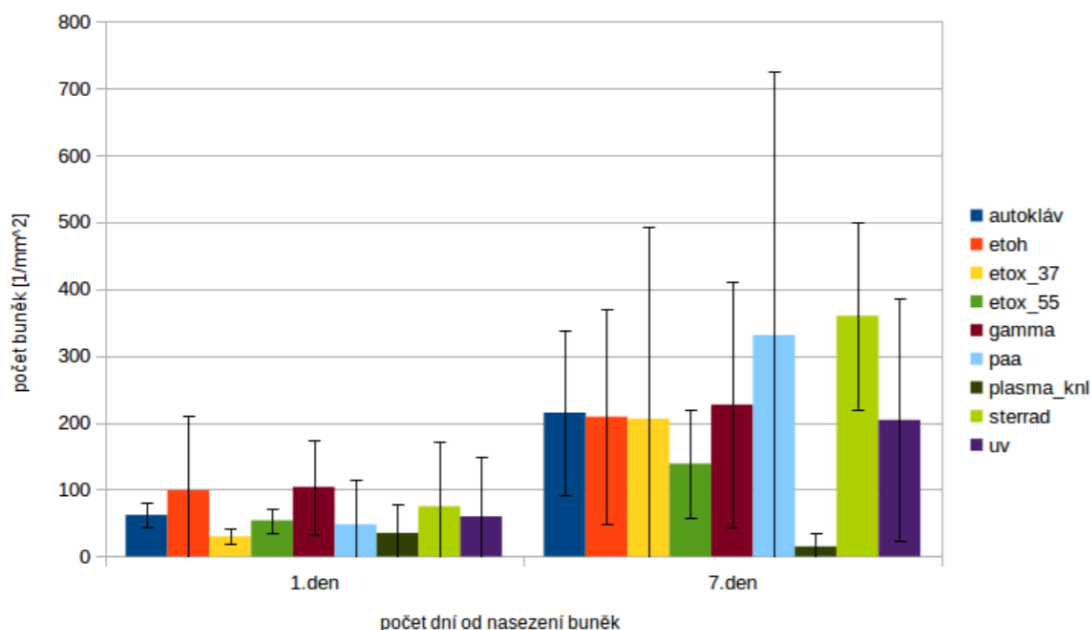


Obrázek 31 – Graf závislosti průtoku na tlaku u klasických drenážních implantátů [47]

Zaznamenávání hodnot při změnách průtoku a tlaku lze provádět buď konstantním přírůstkem (obrázek 31), nebo metodou ustálených hodnot. Vzhledem k přirozeně kolísavé povaze nitrooční kapaliny v oku se jeví jako vhodné stejným způsobem otestovat i implantáty. Ve všech studiích probíraných v této práci se bohužel žádná nezabývá chováním implantátu při klesajících či periodicky působících hodnotách tlaku nebo průtoku.

3.5 Vliv použité sterilizační metody

Vyrobený implantát je nutné sterilizovat pomocí vhodné sterilizační metody. V případě nesprávně zvolené metody může dojít k destrukci materiálu, např. vysokou teplotou. Cvejn [72] se ve své bakalářské práci zabývá vlivem sterilizačních metod na PVDF nanovlákná. Sterilizace probíhala pomocí autoklávu, ethanolu (etoh), gama záření (gamma), UV záření, ethylenoxidu nízkoteplotně (etox_37) i vysokoteplotně (etox_55), kyseliny peroxooctové (paa) a plasmy v přístrojích Laoken® (plasma_knl) a STERRAD®. Molekulové hmotnosti se nezměnily při použití jakékoliv z výše uvedených metod. Při využití ethylenoxidu došlo ke zvýšení teploty fázového přechodu o necelých 13 °C u vysokoteplotního a asi 5 °C u nízkoteplotního. Pro vyhodnocení účinnosti sterilizace byl změřen fluorescenčním mikroskopem počet buněk na jednotku plochy po 1 a 7 dnech a data byla vynesena do sloupcového grafu (obrázek 32).



Obrázek 32 – Sloupcový graf počtu buněk na 1 mm² pro 1. a 7. den experimentu [72]

Z grafu na obrázku 32 je patrné, že k růstu buněk po prvním dni došlo u všech vzorků, kromě toho ošetřeného plasmou na přístroji Laoken®. Autor uvádí, že to může být zapříčiněno nehomogenitou pokrytí vzorku buňkami. Další vzorky pak vykazují podobné osídlení buňkami, až na vzorky ošetřené kyselinou peroxooctovou a plasmou pomocí přístroje STERRAD®, u které je tato hodnota nejvyšší.

Dobrou zprávou je, že PVDF nanovlákná žádná z těchto metod nezneškodila. Vzhledem k požadavku na co nejmenší proliferaci buněk na implantátu se jako nejvhodnější jeví sterilizace plasmou na přístroji Laoken®. Při této sterilizaci využíváme jako médium peroxid vodíku, který se rozpadá na kyslík a vodu. Nevznikají tedy toxické látky, jako je tomu například u ethylenoxidu, který je nutné po sterilizaci odvětrávat [73].

3.6 Modifikace PVDF nanovláknenných vrstev pro glaukomový implantát

Dalšího zlepšení vlastností implantátu může být dosaženo modifikací vláken. Plucha [50] pomocí inkorporace polyethylenoxidu (PEO) do PVDF vláken snížil proliferaci buněk oproti čistému PVDF. Přídavek PEO ovšem zvyšuje hodnoty průměrů vláken. Zabýval se také výrobou sendvičové vrstvy PEO/PVDF/PEO, kde vnější strany inhibují růst buněk a jádro je ponecháno z čistého PVDF, kvůli většímu hydrodynamickému odporu. Vimmerová [55] zase modifikovala vlákna pomocí

mitomycinu C, přičemž při této úpravě by odpadala chirurgovi nepříjemná práce s dávkováním antimetabolitu během operace.

Možné je také kombinovat elektrostatické zvlákňování s elektrosprayingem, který funguje na stejném principu, ovšem dochází k rozpadu kapalinové trysky na drobné částčky. V těchto částčkách mohou být v roztoku nebo tavenině polymeru inkorporovány léčivé látky či antimetabolity. Polymer pro jejich výrobu můžeme volit pro změnu degradabilní, aby docházelo by k postupnému uvolňování aditiv.

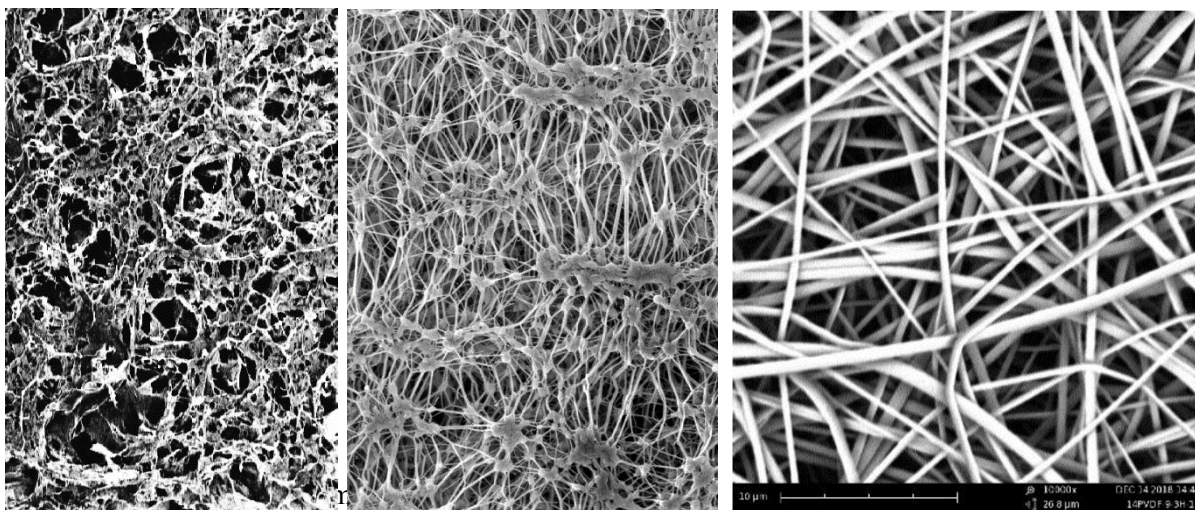
3.7 Srovnání implantátů Ologen, ePTFE a nanovlákného PVDF

V následující tabulce budou shrnuty nejdůležitější parametry glaukomových implantátů využívaných při trabekulektomii. Implantát z PVDF je teprve ve fázi vývoje, a proto jsou uvedené hodnoty experimentální a získané po diskuzi s lékaři. Velikost a tvar implantátu je tak odvozen od velikosti a tvaru odstraněné tkáně při trabekulektomii (individuální hodnota, ale zhruba 5×5 mm). Všechny implantáty jsou biokompatibilní.

Tabulka 5 – Srovnání parametrů glaukomových implantátů [74] [33] [6]

	Ologen	ePTFE	PVDF
<i>Materiál</i>	Kolagen + GAG	Polytetrafluorethylen	Polyvinylidenfluorid
<i>Struktura</i>	Houbovitá	Uzly propojené vlákny	Nanovlákná
<i>Biodegradabilita</i>	Ano	Ne	Ne
<i>Velikost pórů</i>	10–300 μm	0,5–75 μm	1,4–5,9 μm
<i>Tvar implantátu</i>	Kruhový	Oktagonální	Čtvercový
<i>Velikost implantátu</i>	6 mm nebo 12 mm	6×3 mm	4×4 mm
<i>Tloušťka</i>	1 nebo 2 mm	100–250 μm	10–156 μm

GAG = glykosaminoglykany



[75], expandovaný PTFE [32] a PVDF 14 hm.% [6]

Z obrázku 33 je patrná rozdílná struktura všech implantátů. V současnosti jediným využívaným je Ologen, který je také biodegradabilní, po zhruba 90–180 dnech. Cílem u všech je snížit pooperační hypotonii, u nedegradabilních také dlouhodobě udržet normotenzní hodnoty oka. Implantát z ePTFE neprorazil na trh, autor jedné studie uvádí, že je srovnatelný s využitím mitomycinu C a lékaři tak nejspíše zatím zůstanou u pro ně známého antimetabolitu, protože nemají dostatečný důvod k přechodu na jiný produkt [17].

Po úspěšném testování *in vitro* mohou implantáty přejít na testování *in vivo*. Vhodné je testovat na subjektech s podobnou velikostí oka, jako prasatech či ovčích, ty jsou však více nákladné než například menší králíci. Proto je možné testovat nejprve v na menších subjektech a po uspokojivých výsledcích přejít na ty větší a nákladnější. U očí menších než lidských však může docházet k odlišným vlastnostem. Zapomínat by se nemělo ani na schopnost nativní tkáně, tedy trabekulární síťoviny, fagocytózu. Díky ní dochází k rozkladu pevných látek přítomných v nitrooční tekutině. Ty tvoří hlavně proteiny, askorbát a glukóza. Implantát tuto vlastnost postrádá, a proto je možné, že s přibývajícím časem bude stoupat rezistence vůči odtoku nitrooční tekutiny. I z tohoto důvodu je nutné implantát podrobit dlouhodobému výzkumu přímo v místě aplikace.

Shrnutí a diskuze

Glaukom patří k jedné z nejrozšířenějších chorob postihující oči, může vést až k slepotě a poškození je nevratné (s výjimkou vývojového glaukomu). Neexistuje tedy žádná léčba, pouze metody vedoucí k udržení normálního nitroočního tlaku tak, aby nedocházelo k dalšímu poškození zrakového nervu. Léčba se volí podle rozsahu postižení, nejprve medikamentózní, při nedostatečném snížení tlaku dále chirurgická, s využitím laseru nebo klasická. Klasickou můžeme dále rozdělit na penetrující a nepenetrující zákroky. K nejčastějším penetrujícím zákrokům patří trabekulektomie, zavádění drenážních implantátů nebo minimálně invazivní zákroky. Obecně jsou penetrující zákroky v dlouhodobém měřítku úspěšnější než zákroky nepenetrující a jsou tedy využívány častěji.

Oproti klasickým drenážním implantátům, které se vyznačovaly robustním tělem a kanylou, se v poslední době rozvíjí tzv. minimálně invazivní zákroky, využívající implantáty o velikosti pár milimetrů. Zde však může docházet k posunu implantátu či úbytku endotelových buněk v jeho blízkosti, pokud je materiál příliš rigidní, nebo k nedostatečnému snížení nitroočního tlaku. Standardem je tedy stále trabekulektomie, ta ovšem dosahuje po 5 letech od zákroku úspěšností kolem 57 %. Ve snaze tuto úspěšnost zvýšit zavádíme při zákroku porézní planární implantát, který snižuje riziko pooperační hypotonie a případně předchází nutnosti opakování zákroku. V současnosti jediným využívaným implantátem tohoto typu je Ologen, který je degradabilní a v dlouhodobém měřítku tedy již nehraje roli. Oproti tomu nedegradabilní implantát může zabraňovat zarůstání otvoru vytvořeného trabekulektomií. Od velikosti tohoto otvoru se odvíjí také velikost implantátu.

Nanovláknový implantát vyrobený z polyvinylidenfluoridu je biokompatibilní, netoxický, teplotně i mechanicky stálý a nepodporuje buněčnou proliferaci. Tento materiál je běžně využíván v biomedicině pro vaskulární grafty nebo umělé vazy a rohovky. Vhodný rozpouštědlový systém pro PVDF je aceton + dimethylacetamid (DMAc) 1:4. Záleží však na postupu, jakým je roztok připravován, protože PVDF v DMAc je rozpustný při 55 °C, přičemž aceton má bod varu při 56 °C. Aceton tedy přidáváme do roztoku teprve po rozpuštění a zchladnutí, čímž dosáhneme nižší viskozity. Koncentrace polymeru se pohybují v rozmezí 12–30 hm. %.

Pro výrobu vlákenné vrstvy je nejvhodnější metoda elektrostatického zvlákňování. Při něm jsou důležité podmínky zvlákňování, jako relativní vlhkost vzduchu, napětí, vzdálenost zvlákňovací jednotky a kolektoru, doba zvlákňování a dávkování polymerního roztoku či taveniny. Zvlákňování elektrostaticky probíhá jehlově či bezjehlově z volné hladiny, pro sériovou výrobu je vhodné kontinuální zvlákňování, např. na přístroji Nanospider, který využívá jako zvlákňovací jednotku tenkou strunu (tedy se zvlákňuje bezjehlově) a dosahuje vyšších výrobních rychlostí než jehlová metoda. Delší doba zvlákňování, kterou lze ovlivnit snížením rychlosti odtahu podkladové textilie, znamená větší tloušťku výsledné vrstvy a také navýšení její plošné hmotnosti.

Ke stanovení morfologie vlákenné vrstvy využíváme rastrovací elektronové mikroskopie, která zobrazuje reliéf a odhalí defekty. Zároveň lze změřit průměry vláken, nejlépe na více vzorcích z různých částí textilie. Pro měření velikosti pórů je však nutné využít jiné technologie, protože mikroskopie zaznamenává pouze povrch. Kapilární průtoková porozimetrie zaznamenává rychlost průtoku smáčející kapaliny vzorkem v závislosti na vyvíjeném tlaku vzduchu. Největším pórem projde vzduch jako první a vytváří se bublinka. Stejná závislost je sledována i u nesmočeného vzorku a porovnáním obou měření dostáváme průměrné hodnoty velikosti pórů. Platí závislost, že čím je větší průměr vláken, tím jsou větší rozměry pórů. Od rozměrů pórů se odvíjí hydrodynamické vlastnosti vrstvy. Menší póry představují větší odpor protékající kapalině.

Pro určení hydrodynamických vlastností vrstvy upevníme vzorek mezi destičky s otvorem pro průchod kapaliny. Části vrstvy, které slouží pouze pro upevnění, možno zalít maticí, aby nedocházelo k prosakování vlivem kapilárních sil. To ověříme obarvením tekutiny a kontrolou vzorků. Při větších deformacích vzorku je možné využít mřížky na jeho podepření, ta však nesmí mít signifikantní vliv na vytváření odporu. Kapalinu volíme co nejpodobnější nitroocní tekutině, tedy balancovaný solný roztok, fyziologický roztok nebo deionizovanou destilovanou vodu. Implantáty před měřením necháme smočit testovanou kapalinou alespoň 1 hodinu. Kapalinu dávkujeme automatickým dávkovacím zařízením nebo regulujeme výšku vodního sloupce nad implantátem. Přitom zaznamenáváme tlak kapaliny před a za implantátem. Pokud je to možné, testujeme pro hodnoty uvnitř oka, tj. průtok 2–2,5 $\mu\text{l}/\text{min}$ a tlak asi 10–20 mmHg. Měření může probíhat staticky, kdy odečítáme ustálené hodnoty, nebo

dynamicky. Žádná ze studií uvedených v této práci netestuje kolísání hodnot průtoku či tlaku, pouze chování implantátu při narůstajících hodnotách. Vzhledem k tomu, že v oku dochází během dne ke kolísání hodnot průtoku, je příhodné a zároveň unikátní takto změřit i testované implantáty. Výsledný odpor přepočteme pomocí Hagen-Poiseuillovy rovnice z hodnot tlaků a průtoku. Nezapomínáme odečíst hodnoty samotné měřící aparatury.

Sterilizovat materiál lze v podstatě všemi běžnými metodami, aniž by docházelo k jeho destrukci či výrazné změně jeho vlastností. Sterilizace plazmou s peroxidem vodíku navíc může snižovat buněčnou proliferaci, přičemž touto metodou nevznikají toxické látky.

Další zlepšení vlastností implantátu přináší modifikace vláken nebo celé vrstvy. Při přípravě vláken je možné přidat antimetabolity, které zesilují přirozenou vlastnost PVDF a vrstva se tak stává ještě více nehostinnou pro buněčné množení. Podobný účinek přináší i přídavek polyethylenoxidu, ten však zvyšuje průměry vláken a pórů a tím usnadňuje průtok kapaliny implantátem. To lze vyřešit vrstvením, kde jádro tvoří čisté PVDF pro zachování hydrodynamických vlastností a obal vlákna s přídavkem PEO. Pro další úpravy nebo inkorporaci léčiv je možné použít elektrospraying. Metoda pracuje na stejném principu jako elektrostatické zvlákňování, ale dochází k rozpadu polymerních trysek na drobné částice, které následně ulpívají na povrchu.

Testování *in vivo* přichází na řadu po uspokojivém testování vzorků *in vitro*, tedy ve skle. Využít lze menší živočichy, jako králíky a morčata, hlavně kvůli jejich nižší ceně. Zde však dochází k větším odlišnostem v anatomii oka než u zvířat větších, jako ovce či prasata. Ty jsou ovšem nákladnější. Poté se se svolením lékařů přechází k testování na lidských subjektech. Zde se většinou vybírají pacienti, kteří mají zrak již nevratně poškozen a selhává u nich standardní léčba. Testovat na živých subjektech je mimo jiné nutností z důvodu, že implantát nemá schopnost fagocytózy jako nativní tkáň oka a postupem času by mohlo docházet k zanesení pórů a zvýšení rezistence vůči odtoku, vedoucí k opětovnému zvýšení nitroočního tlaku.

Závěr

Tato diplomová práce se zabývá návrhem vhodného glaukomového implantátu, který se zavádí do prostoru po odstraněné tkáni při trabekulektomii. Implantát by měl snižovat riziko hypotonie, jedné z nejčastějších pooperačních komplikací. Zároveň by měl dlouhodobě udržovat normální hodnoty nitroočního tlaku tak, aby nedocházelo k dalšímu rozvoji onemocnění. Udržovat by měl průchodné cesty pro odtok nitrooční tekutiny a bránit jejich zarůstání.

Práce je rozdělena do tří částí. První část práce se věnuje glaukomovému onemocnění, charakterizaci jednotlivých částí oka souvisejících s rozvojem glaukomu a jejich významem. Onemocnění je dále rozděleno podle příčiny a mechanismu jeho vzniku. Je nastíněna diagnostika a probrány možnosti jeho léčby s detailnějším zaměřením na drenážní implantáty.

Ve druhé části je vysvětlena základní problematika hydrodynamických vztahů, popsána Newtonská tekutina a laminární proudění a odvozena Hagen-Poiseuillova rovnice, která slouží k výpočtům pro měření hydrodynamických vlastností glaukomových implantátů většiny dále zmiňovaných metod. Dále jsou uvedeny vztahy odvozené z této rovnice, které lépe popisují průtok porézním médii. Metody měření a příklady zařízení pro zjišťování hydrodynamických vlastností tubulárních i planárních implantátů jsou popsány pro *in vitro* i *in vivo* testování. Uvedeny jsou i metody pro měření průtoků skrze netkané textilie.

Poslední část práce se věnuje nalezení vhodných metod, materiálů a postupů k výrobě homogenní vlákně vrstvy. Jako materiál byl zvolen polyvinylidenfluorid, který je již popsán v několika pracích na toto téma. Rozpouštědlový systém pro tento polymer je aceton + dimethylacetamid, přičemž aceton je přidán až po zchladnutí roztoku, aby nedošlo k jeho odpaření a zvýšení viskozity. Vhodnou metodou výroby je elektrostatické zvlákňování s kontinuální výrobou. Zde záleží na nastavení stroje a podmínkách zvlákňování, pomocí kterých můžeme dosáhnout rozdílných parametrů vrstev. Ty jsou poté podrobeny rastrovací elektronové mikroskopii pro odhalení defektů a stanovení průměru vláken. Stanovení velikosti pórů, jejich distribuce a porozity vyhodnotí kapilární průtoková porozimetrie. V návaznosti na ní je vykonáno měření hydrodynamických vlastností a určujeme, které parametry nejlépe simulují nativní tkáň oka. Pokud jde o sterilizaci výsledné vrstvy, lze použít běžně využívané metody,

aniž by došlo ke znehodnocení materiálu. Jako nejvhodnější se jeví sterilizace plasmou s pomocí peroxidu vodíku, který při rozpadu nevytváří toxické látky.

Funkční implantát by mohl usnadnit práci lékařům, kteří by již nemuseli složitě dávkovat antimetabolity během operace. Zároveň by se zvedla životní úroveň a komfort pacientům, v důsledku nižšího rizika pooperačních komplikací, nižší až nulové frekvence užívání léčiv a nutnosti opakování zákroku. Materiál je také možné dále modifikovat, například inkorporací antimetabolitu do vláken, tvorbou sendvičových kompozitů nebo nanesením částic na jeho povrch. Nicméně je třeba dalšího testování a stanovení parametrů membrány pro sériovou výrobu. Možné komplikace představuje přílišná proliferace buněk na implantátu, stejně tak jako zachytávání pevných složek nitrooční kapaliny, které jsou ve zdravé tkáni rozkládány fagocyticky. Obojí by vedlo ke zvýšení rezistence odtékající kapalině vyúsťující ke zvýšení nitroočního tlaku.

Citovaná literatura

- [1] QUIGLEY, H A. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. In: *British Journal of Ophthalmology* [online]. 2006, , s. 262-267 [cit. 2021-02-23]. ISSN 0007-1161. Dostupné z: doi:10.1136/bjo.2005.081224
- [2] ROZSÍVAL, Pavel. *Oční lékařství*. Druhé, přepracované vydání. Praha: Galén, 2017. ISBN 978-80-7492-316-6.
- [3] Akomodace oka. *Čočky-kontaktní.cz* [online]. [cit. 2021-03-17]. Dostupné z: <https://www.cocky-kontaktni.cz/slovník/akomodace.html>
- [4] DAUTRICHE, Cula, Yubing XIE a Susan SHARFSTEIN. Walking through trabecular meshwork biology: Toward engineering design of outflow physiology. *Biotechnology Advances*. ELSEVIER, 2014.
- [5] Trabecular meshwork structure. In: *American Academy of Ophthalmology* [online]. [cit. 2021-04-17]. Dostupné z: <https://www.aao.org/eyenet/article/glaucoma-pipeline-drugs-targeting-trabecular-meshw>
- [6] AKDUMAN, Çiğdem a Douglas JOHNSON. Mikrofiltrasyon için elektrolif çekim yöntemi ile üretilmiş PVDF nanolifli membranlar: Gözenek boyutu ve kalınlığının membran performansına etkisi. *European Journal of Science and Technology* [online]. 1997, **211**(3), 247-255 [cit. 2021-04-17]. ISSN 1423-0267. Dostupné z: doi:10.31590/ejosat.556748
- [7] BUDÍNOVÁ, Petra Bc. *Glaukom s uzavřeným úhlem, nálezy u nemocných s čerstvou anamnézou*. Brno, 2008. Diplomová práce. Masarykova univerzita v Brně.
- [8] GOEL, Manik, Renata PACCIANI, Richard LEE a Sanjoy BHATTACHARYA. *Aqueous Humor Dynamics: A Review* [online]. [cit. 2020-09-06]. Dostupné z: doi:10.2174/1874364101004010052

- [9] KULHÁNKOVÁ, Alena. *Hydrodynamika oka*. Olomouc, 2011. Bakalářská práce. Univerzita Palackého v Olomouci, Přírodovědecká fakulta.
- [10] RUBENSTEIN, David, Wei YIN a Mary FRAME. *Biofluid Mechanics*. Second edition. Elsevier, 2015. ISBN 978-0-12-800944-4.
- [11] Komorový úhel. In: *Zelený zákal* [online]. [cit. 2021-03-18]. Dostupné z: <https://www.zeleny-zakal.cz/komorovy-uhel>
- [12] ŠTROFOVÁ, Helena a Hana PEŠKOVÁ. AKTUÁLNÍ FARMAKOTERAPIE: Nové pokroky v léčbě glaukomu. *Praktické lékařství* [online]. 2016 [cit. 2021-02-23]. Dostupné z: <https://www.praktickelekarenstvi.cz/pdfs/lek/2016/01/05.pdf>
- [13] MUDR. STRNAD, Petr. *NEPENETRUJÍCÍ OPERACE GLAUKOMU*. Brno, 2013. Disertační práce. Masarykova Univerzita v Brně, Fakulta lékařská.
- [14] KUČHYNKA, Pavel. *Oční lékařství*. 2., přepracované a doplněné vydání. Praha: Grada Publishing, 2016. ISBN 978-80-247-5079-8.
- [15] *Closed Angle Glaucoma Explanation. Melbourne Eye Center* [online]. In: . [cit. 2021-02-24]. Dostupné z: https://melbourneeyecentre.com.au/prod/wp-content/uploads/2013/04/open_closed_angle_glaucoma.png
- [16] CAIRNS, J.E. Trabeculectomy: Preliminary Report of a New Method. *American Journal of Ophthalmology*. 1968, 673-679. Dostupné z: doi:[https://doi.org/10.1016/0002-9394\(68\)91288-9](https://doi.org/10.1016/0002-9394(68)91288-9)
- [17] CILLINO, Salvatore, Lucio ZEPPA, Francesco DI PACE, Alessandra CASUCCIO, Daniele MORREALE, Fabio BOCCHETTA a Gaetano LODATO. E-PTFE (Gore-Tex®) implant with or without low-dosage mitomycin-C as an adjuvant in penetrating glaucoma surgery: 2 year randomized clinical trial. *Acta Ophthalmologica* [online]. 2008, 86(3), 314-321 [cit. 2021-03-22]. ISSN 1755375X. Dostupné z: doi:10.1111/j.1600-0420.2007.01036.x
- [18] MATHEW, Rashmi, Sahar PARVIZI a Ian MURDOCH. Success of

- trabeculectomy surgery in relation to cataract surgery: 5-year outcomes. *British Journal of Ophthalmology*. 2019, **103**(10), 1395-1400. ISSN 0007-1161. Dostupné z: doi:10.1136/bjophthalmol-2018-312972
- [19] Operace glaukomu. VISUS, s.r.o. [online]. [cit. 2021-02-18]. Dostupné z: <https://www.ocni-visus.cz/operacni-vykony/operace-glaukomu/>
- [20] PATEL, Shuchi a Louis PASQUALE. Glaucoma Drainage Devices: A Review of the Past, Present, and Future. *Seminars in Ophthalmology* [online]. 2010, **25**(5-6), 265-270 [cit. 2021-02-18]. ISSN 0882-0538. Dostupné z: doi:10.3109/08820538.2010.518840
- [21] Glaucoma drainage devices. In: *American Academy of Ophthalmology* [online]. [cit. 2021-02-27]. Dostupné z: <https://www.aao.org/image/glaucoma-drainage-devices-2>
- [22] MLČÁK, Petr, Marta KARHANOVÁ a Ph.D., MAREŠOVÁ. *Praktické lékařství: Chirurgická léčba glaukomu* [online]. Oční klinika Fakultní nemocnice a Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci, 2009 [cit. 2021-01-10].
- [23] Traditional vs. Minimally Invasive Glaucoma Surgery: Conventional care is still the gold standard procedure. *Cleveland Clinic* [online]. [cit. 2021-03-22]. Dostupné z: <https://consultqd.clevelandclinic.org/traditional-vs-minimally-invasive-glaucoma-surgery/>
- [24] GARCIA-FEIJOO, J. CyPass stent withdrawal: The end of suprachoroidal MIGS?. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*. 2019, **94**(1), 1-3. ISSN 03656691. Dostupné z: doi:10.1016/j.ofal.2018.10.016
- [25] DURR MD., Georges M. Preserflo MicroShunt. *Glaucoma Today* [online]. **2020** [cit. 2021-03-18]. Dostupné z: <https://glaucomatoday.com/articles/2020-sept-oct/preserflo-microshunt>
- [26] Santen to Acquire InnFocus, Developer of MicroShunt Glaucoma Implant Device. In: *Glaucoma Research Foundation* [online]. [cit. 2021-03-18]. Dostupné z: <https://www.glaucoma.org/news/santen-to-acquire-innfocus->

developer-of-microshunt-glaucoma-implant-device.php

- [27] IStent inject® W. In: *Glaukos* [online]. 2014 [cit. 2021-03-18]. Dostupné z: <https://consultqd.clevelandclinic.org/traditional-vs-minimally-invasive-glaucoma-surgery/>
- [28] IStent. *Centre For Sight* [online]. [cit. 2021-03-21]. Dostupné z: <https://www.centreforsight.com/treatments/glaucoma-treatments-migs/istent>
- [29] YUAN, Fei, Lei LI, Xiuping CHEN, Xiang YAN a Liyang WANG. Biodegradable 3D-Porous Collagen Matrix (Ologen) Compared with Mitomycin C for Treatment of Primary Open-Angle Glaucoma: Results at 5 Years. *Journal of Ophthalmology*. 2015, **2015**, 1-7. ISSN 2090-004X. Dostupné z: doi:10.1136/bjophthalmol-2018-312972
- [30] DA LUZ FREITAS, MD, Maria. *Use of the biodegradable collagen matrix (Ologen) implant in trabeculectomy - surgical technique and clinical cases* [online]. In: . [cit. 2021-03-22]. Dostupné z: <https://glaucoma-answers.org/en/home/use-biodegradable-collagen-matrix-ologen>
- [31] *Improving Glaucoma Surgical Outcomes with Adjunct Tools* [online]. In: . [cit. 2021-03-22]. Dostupné z: <https://europepmc.org/article/pmc/5981089>
- [32] THE GORE-TEX MEMBRANE: WHAT IT IS, HOW IT WORKS AND WHY YOU NEED IT. *GORE-TEX* [online]. 2019 [cit. 2021-05-04]. Dostupné z: <https://www.gore-tex.com/blog/the-gore-tex-membrane-what-it-is-how-it-works-and-why-you-need-it>
- [33] JALLET, V., J.M. PAREL, T. MATSUI et al. Novel synthetic meshwork for glaucoma treatment. I. Design and preliminary in vitro and in vivo evaluation of various expanded poly(tetrafluoroethylene) materials. *Journal of Biomedical Materials Research*. **1999**, 260–269. Dostupné z: doi:10.1002/(sici)1097-4636(199911)47:2<260::aid-jbm17>3.0.co;2-j.
- [34] EPTFE membrane at the microscopic level. In: *Testing waterproofs* [online]. [cit. 2021-03-28]. Dostupné z: <http://triedandtestedgear.blogspot.com/2015/04/>

- [35] HOLEČEK, Oldřich, Andra NISTOR a Martin KROUPA. Reologické chování tekutin – stanovení reogramů – [RC]. In: *VŠCHT: Laboratoř přípravy nano a mikromateriálů* [online]. [cit. 2021-03-25]. Dostupné z: <https://fchi.vscht.cz/files/uzel/0010367/0047~~C3KODwtRSE3JLAEA.pdf?re-directed>
- [36] CHMELÍK, František. *Fyzika I - mechanika*. Verze 20. 3. 2014. Univerzita Karlova, Matematicko-Fyzikální Fakulta.
- [37] Mechanika kapalin. *HomeL VŠB* [online]. [cit. 2021-03-28]. Dostupné z: http://homel.vsb.cz/~ale02/Fyzika_FAST/Fyzika_FAST_7.pdf
- [38] SIGGERS, J.H. a C.R. ETHIER. Fluid Mechanics of the Eye. *Annual Review of Fluid Mechanics* [online]. 2019, **2012** [cit. 2021-04-18]. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1146/annurev-fluid-120710-101058>
- [39] JENSEN, Kaare, André VALENTE a Howard STONE. Flow rate through microfilters: Influence of the pore size distribution, hydrodynamic interactions, wall slip, and inertia. *PHYSICS OF FLUIDS* [online]. 2014 [cit. 2021-04-07]. Dostupné z: doi:<http://dx.doi.org/10.1063/1.4876937>
- [40] KRUCZEK, Boguslaw. Carman–Kozeny Equation. *Department of Chemical & Biological Engineering, University of Ottawa, Ottawa, ON, Canada*. 2014. Dostupné z: doi:[10.1007/978-3-642-40872-4_1995-1](https://doi.org/10.1007/978-3-642-40872-4_1995-1)
- [41] NECKÁŘ, Bohuslav. *Vlákna a vlákenné útvary, mezivláknenné póry [přednáška]*. Liberec: Technická Univerzita v Liberci, 2017.
- [42] SHEYBANI, Arsham, Herbert REITSAMER a Iqbal AHMAD. Fluid Dynamics of a Novel Micro-Fistula Implant for the Surgical Treatment of Glaucoma. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* [online]. 2015 [cit. 2020-09-15]. Dostupné z: doi:[10.1167/iovs.15-16625](https://doi.org/10.1167/iovs.15-16625)
- [43] XEN 45 Gel Implant. In: *Costello* [online]. [cit. 2021-04-19]. Dostupné z: <https://costelloeye.com/minimally-invasive-glaucoma-surgery/xen-45-gel-implant/>

- [44] SIEWERT, S, C BECKER, W SCHMIDT, O SPECHT, U HINZE, B CHICHKOV, R GUTHOFF a K-P SCHMITZ. Development of a Test Facility for Microfluidic Characterization of Glaucoma Drainage Devices. In: *Biomedical Engineering / Biomedizinische Technik* [online]. 2013 [cit. 2021-03-30]. ISSN 1862-278X. Dostupné z: doi:10.1515/bmt-2013-4055
- [45] FRANCIS, Brian a Adres CORTES. *Characteristics of Glaucoma Drainage Implants during Dynamic and Steady-state Flow Conditions* [online]. In: . 1998 [cit. 2020-09-15]. Dostupné z: doi:10.1016/S0161-6420(98)99042-X
- [46] PORTER, Jeffrey, Claudine KRAWCZYK a Ronald CAREY. In Vitro Flow Testing of Glaucoma Drainage Devices. *Ophthalmology* [online]. 1997, **104**(10), 1701-1707 [cit. 2021-04-18]. ISSN 01616420. Dostupné z: doi:10.1002/(sici)1097-4636(199911)47
- [47] PRATA, Joao, Andre MÉRMOUD, Laurie LABREE a Don MINCKLER. In Vitro and In Vivo Flow Characteristics of Glaucoma Drainage Implants. *Ophthalmology* [online]. [cit. 2020-09-24].
- [48] ČSN EN ISO 11058 (806141). *Geotextilie a výrobky podobné geotextiliím - Zjišťování charakteristik propustnosti pro vodu kolmo k rovině, bez zatížení*. Praha: Úřad pro technickou normalizaci, metrologii a státní zkušebnictví, 2020.
- [49] JI, Jing, Fu LIU, N. HASHIM, M.R. ABED a Kang LI. Poly(vinylidene fluoride) (PVDF) membranes for fluid separation. *Reactive and Functional Polymers*. 2015, **86**, 134-153. ISSN 13815148. Dostupné z: doi:10.1016/j.reactfunctpolym.2014.09.023
- [50] PLUCHA BC., Radim. *Nanovláknový implantát pro léčbu glaukomového onemocnění*. Liberec, 2019. Diplomová práce. Technická univerzita v Liberci.
- [51] *Electrospinning*. *NanoScience* [online]. [cit. 2021-04-02]. Dostupné z: <https://www.nanoscience.com/techniques/electrospin/>
- [52] KOŠŤÁKOVÁ, Eva. Elektrostatické zvlákňování (electrospinning). In: *Nano [studijní] materiály* [online]. 2012 [cit. 2021-04-02]. Dostupné z:

<https://nanoed.tul.cz/mod/glossary/print.php?id=511&mode=date&hook&sortkey=UPDATE&sortorder=asc&offset=0&pagelimit=10>

- [53] O nás. *Elmarco* [online]. [cit. 2021-04-02]. Dostupné z: <https://www.elmarco.cz/o-nas>
- [54] České Elmarco ve světě boduje s pavoučími stroji, které umí vyrábět nanovlákná tisíckrát tenčí než vlas. *Hospodářské noviny* [online]. [cit. 2021-04-02]. Dostupné z: https://img.ihned.cz/attachment.php/410/74217410/cahSnoTUVWy4FPDHkQEIBem8gwrGxdOR/jarvis_5dc2f44f498ebda96a025d8c.jpeg
- [55] VIMMEROVÁ, Jana. *Nanovláknenná vrstva z PVDF a její modifikace pro potlačení fibrotické reakce*. 2020. Bakalářská práce. Technická univerzita v Liberci.
- [56] MOTAMEDI, Asma, Hamid MIRZADEH, Fereshteh HAJIESMAEILBAIGI, Shadab BAGHERI-KHOULENJANI a MohammadAli SHOKRGOZAR. Effect of electrospinning parameters on morphological properties of PVDF nanofibrous scaffolds. *Progress in Biomaterials* [online]. 2017, **6**(3), 113-123 [cit. 2021-04-05]. ISSN 2194-0509. Dostupné z: doi:10.1007/s40204-017-0071-0
- [57] COLMENARES ROLDÁN, Gabriel, Yeixon QUINTERO MARTÍNEZ, Liliana AGUDELO GÓMEZ, Luis RODRÍGUEZ VINASCO a Lina HOYOS PALACIO. Influence of the molecular weight of polymer, solvents and operational condition in the electrospinning of polycaprolactone. *Revista Facultad de Ingeniería Universidad de Antioquia* [online]. 2017, (84), 35-45 [cit. 2021-04-17]. ISSN 01206230. Dostupné z: doi:10.1136/bjo.2005.081224
- [58] GOLDSTEIN, Joseph. *Scanning electron microscopy and X-ray microanalysis*. 3rd ed. New York: Springer, 2003. ISBN 03-064-7292-9.
- [59] MAŇKA, Tadeáš. *SROVNÁNÍ ZOBRAZOVACÍCH MOŽNOSTÍ TRANSMISNÍHO A RASTROVACÍHO ELEKTRONOVÉHO MIKROSKOPU*. Brno, 2014. Bakalářská práce. Vysoké Učení Technické v Brně.

- [60] KOPECKÁ, Jitka a Petra ŠALAMÚNOVÁ. Elektronová mikroskopie – [EM]. *VŠCHT: Fakulta chemicko inženýrská* [online]. [cit. 2021-04-06]. Dostupné z: https://fchi.vscht.cz/files/uzel/0010367/0086~~c_WNNzIwtAQA.pdf?redirected
- [61] MAHANTA, Narahari a Suresh VALIYAVEETIL. Functionalized poly(vinyl alcohol) based nanofibers for the removal of arsenic from water. *RSC Advances* [online]. 2013, 3(8) [cit. 2021-04-17]. ISSN 2046-2069. Dostupné z: doi:10.1039/c2ra22768a
- [62] SURFACE TENSIONS OF SOLID POLYMERS. *Polymer Properties Database* [online]. [cit. 2021-04-07]. Dostupné z: <http://polymerdatabase.com/polymer%20physics/sigma.html>
- [63] ROSS, Andrew, Robert BLAKE a Ramesh AYYALA. Surface Tension of Aqueous Humor. *Journal of Glaucoma* [online]. 2010, 19(7), 456-459 [cit. 2021-04-07]. ISSN 1057-0829. Dostupné z: doi:<http://dx.doi.org/10.1063/1.4876937>
- [64] BURŠÍKOVÁ, Vilma. *Surface energy evaluation of plasma treated materials by contact angle measurement*. Brno: Masaryk University, 2004. ISBN 80-210-3563-3.
- [65] LEONOVA, L, E BOYTSOVA a A PUSTOVALOVA. The study of titanium oxynitride coatings solubility deposited by reactive magnetron sputtering. *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*. 2016, 135. ISSN 1757-8981. Dostupné z: doi:10.1088/1757-899X/135/1/012026
- [66] Porosita a distribuce velikosti pórů: Definice velikosti pórů a porozity podle IUPAC. *Anamet* [online]. [cit. 2021-04-17]. Dostupné z: <https://www.anamet.cz/techniky/porosita-distribuce-velikosti-poru>
- [67] *Capillary flow porometry basics: measuring through pores* [online]. Anton Paar [cit. 2021-04-08]. Dostupné z: <https://wiki.anton-paar.com/cz-cs/basics-of-capillary-flow-porometry/>
- [68] Porometer: Filter and membrane testing technology. *Pragolab* [online]. [cit.

2021-04-08].

Dostupné

z:

<https://www.pragolab.cz/documents/Porolux%202013.pdf>

- [69] NECKÁŘ, Bohuslav a Sayed IBRAHIM. Theoretical Approach for Determining Pore Characteristics Between Fibers. *Textile Research Journal*. 2003, 73(7), 611-619. ISSN 0040-5175. Dostupné z: doi:10.1177/004051750307300709
- [70] NELSON, M, Joshua KEITH, Bing-Bing LI, David STOCUM a Jiliang LI. Electrospun composite polycaprolactone scaffolds for optimized tissue regeneration. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part N: Journal of Nanoengineering and Nanosystems*. 2012, 226(3), 111-121. ISSN 1740-3499. Dostupné z: doi:10.1177/004051750307300709
- [71] What Is a Balanced Salt Solution?. *Netinbag* [online]. [cit. 2021-04-19]. Dostupné z: <https://www.netinbag.com/en/medicine/what-is-a-balanced-salt-solution.html>
- [72] CVEJN, Petr. *Vliv sterilizačních metod na nanovláknenné tkáňové nosiče*. Liberec, 2018. Bakalářská práce. Technická univerzita v Liberci.
- [73] Princip plazmové sterilizace. *Steripak* [online]. [cit. 2021-05-09]. Dostupné z: <https://www.steripak.cz/pristroje/princip-plazmove-sterilizace/>
- [74] Ologen® Collagen Matrix - nitrooční implantát. *DAHLHAUSEN CZ* [online]. [cit. 2021-05-04]. Dostupné z: <https://www.dahlhausen.cz/ologen/>
- [75] ZELEFSKY, Joseph, Wei-Cherng HSU a Robert RITCH. Biodegradable collagen matrix implant for trabeculectomy. *Expert Review of Ophthalmology*. 2014, 3(6), 613-617. ISSN 1746-9899. Dostupné z: doi:10.1586/17469899.3.6.613