



**ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΟΡΑΣΗΣ ΣΕ
ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΕΡΑΤΟΚΩΝΟ ΠΡΙΝ ΚΑΙ ΜΕΤΑ
ΤΟ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟ ΦΩΤΟΔΙΑΘΛΑΣΤΙΚΗΣ
ΚΕΡΑΤΕΚΤΟΜΗΣ ΜΕ ΕΠΕΜΒΑΣΗ ΔΙΑΣΥΝΔΕΣΗΣ
ΠΛΑΓΙΩΝ ΣΥΝΔΕΣΜΩΝ ΚΕΡΑΤΟΕΙΔΙΚΟΥ
ΚΟΛΛΑΓΟΝΟΥ**

**ΑΡΓΥΡΩ Δ. ΠΛΑΚΑ – ΚΟΥΜΑΔΩΡΑΚΗ
ΙΑΤΡΟΣ**

**ΗΡΑΚΛΕΙΟ
ΦΘΙΝΟΠΩΡΟ 2011**



*«Έχουν ταλέντο και μπορούν τα μάτια να μιλούνε
κι ας λένε ότι τα 'χουνε μόνο για να θωρούνε»*

Η παρούσα εργασία υπεβλήθη ως μέρος των υποχρεώσεων για την απονομή του μεταπτυχιακού διπλώματος ειδίκευσης του Διατμηματικού Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών «Οπτική και Όραση» και παρουσιάστηκε στην **Τριμελή Συμβουλευτική Επιτροπή** αποτελούμενη από τους:

1. Κυμιωνή Γεώργιο
2. Πλαϊνή Σωτήριο
3. Γκίνη Χαρίλαο

και την **Τριμελή Εξεταστική Επιτροπή** αποτελούμενη από τους:

1. Κυμιωνή Γεώργιο
2. Σιγανό Χαράλαμπο
3. Παλλήκαρη Ιωάννη



Περιεχόμενα:

A Μέρος: Θεωρητικό μέρος

A.1 Κερατοειδής: Ανατομία, Ιστολογία και Φυσιολογία.....	8
A.2 Κερατόκωνος	
A.2.1 Ορισμός, Επιδημιολογία και Γενετική.....	13
A.2.2 Παθογένεια – Παθοφυσιολογία.....	16
A.2.3 Κλινική και Τοπογραφική Διάγνωση.....	19
A.2.4 Θεραπεία: Η επέμβαση διασύνδεσης κερατοειδικού κολλαγόνου και άλλες θεραπευτικές επιλογές.....	26
A.3 Ανάλυση εκτροπών κερατοκωνικού οφθαλμού.....	34
A.4 Θεωρία σκέδασης.....	40
A.5 Θεωρία ευαισθησίας φωτεινής αντίθεσης.....	43

B Μέρος: Ειδικό μέρος

B.1 Εισαγωγή – Σκοπός.....	49
B.2 Ασθενείς και Μέθοδος.....	49
B.3 Αποτελέσματα.....	57
B.4 Συζήτηση.....	76
B.5 Συμπεράσματα.....	80
Βιβλιογραφία.....	81



Περίληψη

Σκοπός: Η αξιολόγηση της ποιότητας όρασης σε κερατοκωνικούς ασθενείς πριν και μετά από συνδυαστική επέμβαση φωτοδιαθλαστικής κερατεκτομής με επέμβαση διασύνδεσης πλαγίων συνδέσμων κερατοειδικού κολλαγόνου για τη θεραπεία του κερατοκόνου.

Ασθενείς και Μέθοδος: Προοπτική και επεμβατική μελέτη στην οποία συμμετείχαν 18 οφθαλμοί 15 κερατοκωνικών. Οι μετρήσεις έγιναν προεγχειρητικά και $4 \pm 1,5$ μήνες μετεγχειρητικά. Υπολογίστηκαν η σκέδαση με το Oculus C-Quant για δύο διαφορετικές γωνίες (7° και $3,5^\circ$) μακριά από το κέντρο της PSF του σκεδαζόμενου φωτός, η οπτική οξύτητα μονόφθαλμα και δίοφθαλμα με τη χρήση του τροποποιημένου ETDRS πίνακα του Πανεπιστημίου Κρήτης και διαφράγματος 3 και 6 mm τεχνητής κόρης, η ευαισθησία φωτεινής αντίθεσης σε σκοτεινό δωμάτιο μονόφθαλμα με τη βοήθεια του διαφράγματος των 6 mm τεχνητής κόρης και οι εκτροπές όλων των τάξεων για 3 και 6 mm διάμετρο κόρης σε σκοτεινό δωμάτιο με το εκτροπόμετρο Tracey.

Αποτελέσματα: Προεγχειρητικά η μέση τιμή της σκέδασης βρέθηκε στις 7° $1,06 \pm 0,26$ log units και στις $3,5^\circ$ $1,198 \pm 0,15$ log units Μετεγχειρητικά η μέση τιμή της σκέδασης αυξήθηκε και βρέθηκε $1,13 \pm 0,11$ log units στις 7° ($p=0,26$) και $1,338 \pm 0,12$ log units στις $3,5^\circ$ ($p=0,04$ στατιστικά σημαντικό). Η οπτική οξύτητα μεταβλήθηκε στατιστικά σημαντικά στο επίπεδο του 5% μόνο στη μέτρηση με 6 mm τεχνητής κόρης ($p=0,042$ μονόφθαλμα και $p=0,035$ δίοφθαλμα) από $0,14 \pm 0,18$ σε $0,07 \pm 0,15$ μονόφθαλμα και από $0,06 \pm 0,18$ σε $-0,04 \pm 0,11$ δίοφθαλμα. Η ευαισθησία φωτεινής αντίθεσης βελτιώθηκε μετεγχειρητικά σε όλες τις χωρικές συχνότητες τόσο σε μεσοπικές όσο και σε φωτοπικές συνθήκες. Στατιστικά σημαντική διαφορά παρατηρείται για όλες τις χωρικές συχνότητες σε μεσοπικές συνθήκες και στις χωρικές συχνότητες 3, 6, και 18 c/deg στις φωτοπικές συνθήκες. Οι τιμές RMS των εκτροπών, ολικής, χαμηλής και υψηλής τάξης εμφανίζουν στατιστικά σημαντική μείωση στο επίπεδο του 1% για διάμετρο κόρης 3 mm. Αντίστοιχη στατιστικά πολύ σημαντική μείωση εμφανίζουν οι τιμές των εκτροπών 3^{ης} τάξης, το κόμα, ο αστιγματισμός και το defocus. Για διάμετρο κόρης 6 mm οι διαφορές είναι



στατιστικά σημαντικές στο επίπεδο του 1% για τις ολικές, της χαμηλής και υψηλής τάξης εκτροπές, τις εκτροπές 3^{ης} τάξης και το defocus. Η βελτίωση είναι στατιστικά σημαντική στο επίπεδο του 5% για το κόμα ενώ η διαφορά στον αστιγματισμό δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική. Η αλγεβρική τιμή της σφαιρικής εκτροπής μεταβλήθηκε σε βαθμό στατιστικά σημαντικό στα 3 και 6 mm κόρης. Οι υπόλοιπες εκτροπές, 4^{ης}, 5^{ης} και 6^{ης} τάξης δε διαφοροποιήθηκαν σε βαθμό στατιστικά σημαντικό ούτε στα 3 ούτε στα 6 mm διαμέτρου κόρης.

Συμπεράσματα: Η ποιότητα όρασης βελτιώνεται σημαντικά μετά από συνδυαστική επέμβαση επιφανειακής φωτοεκτομής και επέμβασης διασύνδεσης πλαγίων συνδέσμων κερατοειδικού κολλαγόνου. Η αύξηση της σκέδασης εν μέρει περιορίζει αυτή τη βελτίωση. Για την εξαγωγή ασφαλέστερων συμπερασμάτων οι μετρήσεις θα επαναληφθούν στον ετήσιο μετεγχειρητικό έλεγχο όλων των ασθενών.



Abstract

Purpose: To evaluate visual performance in keratoconic patients undergoing simultaneous conventional photorefractive keratectomy (PRK) followed by corneal crosslinking (CXL)

Patients and Methods: Prospective, interventional, case series. 15 patients (18 eyes) with progressive keratoconus were included. There was performed preoperative and postoperative evaluation of retinal straylight (C-Quant, Oculus GmbH) for two eccentricities (7° and $3,5^\circ$), cycloplegic manifest refraction with 6 mm artificial pupil, monocular and binocular cycloplegic corrected ETDRS visual acuity with 3 and 6 mm artificial pupil, cycloplegic contrast sensitivity assessment in a dark room (FACT, Vision Sciences Research Corp.) using an 6 mm artificial pupil and cycloplegic wavefront analysis for 3 and 6 mm pupil (iTrace; Tracey Tech, Houston, Texas, USA)

Results: Preoperatively mean retinal straylight value at 7° was 1.06 ± 0.26 log units and at 3.5° 1.198 ± 0.15 log units. Postoperatively mean retinal straylight value increased to 1.13 ± 0.11 log units at 7° ($p=0.26$) and at 1.338 ± 0.12 log units at 3.5° ($p=0.04$). Visual acuity improved at the statistical significant level of 5% by using the artificial pupil of 6 mm ($p=0,042$ monocularly και $p=0,035$ binocularly) from the preoperative value of 0.14 ± 0.18 to 0.07 ± 0.15 monocularly to 0.06 ± 0.18 σε -0.04 ± 0.11 binocularly. Contrast sensitivity improved postoperatively at all spatial frequencies in mesopic and photopic conditions. The difference is statistical significant in all spatial frequencies in mesopic conditions and at 3, 6, και 18 c/deg in photopic conditions. RMS values of total, low and high order aberrations as well as 3rd order aberrations, coma, defocus and astigmatism show statistical significant reduction at the level of 1% for 3 mm pupil diameter. RMS values differ statistical significantly at the level of 1% for 6 mm pupil diameter in total, low and high order aberrations as well as in 3rd order aberrations and defocus. Improvement is statistically significant at the level of 5% in coma whereas astigmatism did not differ significantly. Introduction of positive spherical aberration was statistical significant for both 3 and 6 mm pupil. Aberrations of 4th, 5th and 6th order did not differ significantly postoperatively.



Conclusion: Combined photorefractive keratectomy and corneal crosslinking seem to result in better visual performance by improving corrected visual acuity and contrast sensitivity as well as by reducing visual impairment caused by aberrations. Retinal straylight is increased due to corneal structural changes and posterior haze formation. Further follow-up and additional cases are needed in order to obtain final conclusions regarding visual performance of keratoconic patients after combined treatment.

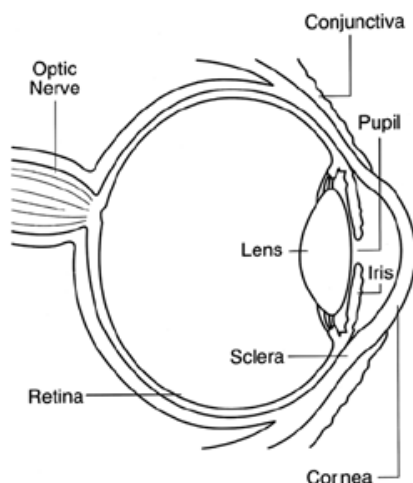


A Μέρος: Θεωρητικό μέρος

A.1 Κερατοειδής: Ανατομία, Ιστολογία και Φυσιολογία

α. Ανατομία

Ο κερατοειδής αποτελεί το κυριότερο διαθλαστικό μέσο του οφθαλμού, καθώς η διαθλαστική του δύναμη ανέρχεται σε περίπου 45 διοπτρίες. Είναι ένας διαφανής και ανάγγειος ιστός που αποτελεί το πρόσθιο 1/6 του βολβού του οφθαλμού. Μέσω του κερατοειδούς επιτρέπεται η συγκέντρωση και η εστίαση των φωτεινών ακτίνων από τα διάφορα αντικείμενα του περιβάλλοντος στον αμφιβληστροειδή. Παρουσιάζει δύο επιφάνειες, μια πρόσθια υπόκυρτη και μια οπίσθια υπόκοιλη, με ακτίνες καμπυλότητας κατά μέσο όρο 7.8 mm και 6.5 mm αντίστοιχα. Το πάχος του κερατοειδούς in vivo είναι κατά μέσο όρο 520 μm στο κέντρο και 650 – 1000 μm στην περιφέρεια. Κατά μέσο όρο έχει διάμετρο 11 mm, με την οριζόντια διάμετρο να είναι μεγαλύτερη από την κάθετη. Οι διαστάσεις του κερατοειδούς πλησιάζουν τις φυσιολογικές τιμές αυτών του ενήλικα σχεδόν από τον 6^ο μήνα, ανάπτυξή του όμως ολοκληρώνεται κατά το 6^ο έτος της ζωής.



Εικόνα 1 Η ανατομία του οφθαλμού. Ο κερατοειδής αποτελεί την πρώτη ανατομική επιφάνεια που συναντά το φως εισερχόμενο στον οφθαλμό.

β. Ιστολογία

Ιστολογικά ο κερατοειδής αποτελείται από 5 στιβάδες κυττάρων: το επιθήλιο, τη μεμβράνη του Bowman, το στρώμα, τη μεμβράνη του Descemet και το ενδοθήλιο.



Εμβρυολογικά έχει διπλή καταβολή. Το επιθήλιο και η βασική μεμβράνη προέρχονται από το έξω επιφανειακό εξώδερμα, ενώ ο υπόλοιπος κερατοειδής από το μεσέγγυμα.

1. Επιθήλιο

Το επιθήλιο του κερατοειδούς είναι πολύστιβο. Στο κέντρο αποτελείται από 5-6 στρώματα κυττάρων ενώ στην περιφέρεια γίνεται παχύτερο και φτάνει τις 10 στιβάδες. Στο σκληροκερατοειδές όριο μεταπίπτει στο επιθήλιο του επιπεφυκότα. Αποτελεί το 10% του συνολικού πάχους του κερατοειδούς και έχει πάχος 50 μm και 80 μm στην περιφέρεια.

Αποτελείται από 3 είδη κυττάρων: τα βασικά επιθηλιακά, τα πτερυγοειδή πολυγωνικά και τα επιφανειακά. Τα επιφανειακά κύτταρα του επιθηλίου συνδέονται μεταξύ τους με δεσμοσώματα και καθώς γηράσκουν αποπίπτουν μέσα στην προκεράτια δακρυϊκή στιβάδα. Τα πτερυγοειδή πολυγωνικά αποτελούν τη μέση στιβάδα του επιθηλίου. Τα βασικά κύτταρα είναι τα μόνα που υφίστανται μίτωση. Ύστερα από κάθε κυτταρική διαίρεση, το ένα από τα δύο θυγατρικά κύτταρα παραμένει στη βασική στιβάδα ενώ το άλλο μεταναστεύει προς τα πάνω διαφοροποιούμενο σταδιακά. Ο χρόνος που απαιτείται για μια πλήρη αναγέννηση του επιθηλίου είναι 7 μέρες.

Η βασική μεμβράνη είναι μια ξεχωριστή δομή του κερατοειδούς μεταξύ της βασικής στιβάδας των επιθηλιακών κυττάρων και της μεμβράνης του Bowman. Εκκρίνεται από ειδικά κύτταρα της βασικής στιβάδας και η υφή της δεν είναι απόλυτα γνωστή. Σχηματίζει φραγμό, που απομονώνει τις επιπολής διαταραχές του κερατοειδούς από το υποκείμενο στρώμα.

2. Μεμβράνη Bowman

Η μεμβράνη του Bowman αποτελεί ξεχωριστή στιβάδα του κερατοειδούς, αλλά ουσιαστικά είναι συνέχεια του στρώματος στο οποίο μεταπίπτει χωρίς να είναι δυνατό να τη διαχωρίσουμε από αυτό. Είναι ακυτταρική με πάχος 8-12 μm και αποτελείται από κολλαγόνο και θεμέλια ουσία. Η πρόσθια επιφάνειά της είναι λεία ενώ η οπίσθια συγχέεται με το κολλαγόνο του πρόσθιου στρώματος. Θεωρείται ότι συμμετέχει στη στερεότητα και αντοχή του κερατοειδούς.

3. Στρώμα



Το στρώμα αποτελεί το 90% του πάχους του φυσιολογικού ανθρώπινου κερατοειδούς. Σχηματίζεται από ελάσματα κολλαγόνων ινιδίων, κύτταρα και θεμέλιο ουσία. Τα ελάσματα από κολλαγόνο 200-250 συνολικά στον αριθμό και κάθε έλασμα αποτελείται από κολλαγόνα ινίδια, που περιβάλλονται από θεμέλια ουσία. Τα κολλαγόνα ινίδια είναι παράλληλα μεταξύ τους και αρμονικά διατεταγμένα. Η διάταξη αυτή αποτελεί την κύρια αιτία της διαφάνειας του κερατοειδούς.

Τα κύτταρα του στρώματος διακρίνονται σε μόνιμα (κερατοκύτταρα) και σε μεταναστευτικά (λεμφοκύτταρα, πολυμορφοπύρηνια και μακροφάγα). Η θεμέλιος ουσία, αποτελείται από πρωτεογλυκάνες και γλυκοζαμινογλυκάνες.

4. Μεμβράνη Descemet

Η μεμβράνη του Descemet αποτελεί τη βασική μεμβράνη του ενδοθηλίου, από το οποίο και προέρχεται. Στον ενήλικα έχει πάχος περίπου 10 μm . Είναι ομοιογενής, θετική στη χρώση PAS και αποχωρίζεται εύκολα από το στρώμα και τα ενδοθήλιο. Αποτελείται από πολύ λεπτά κολλαγόνα ινίδια, διαφορετικά από αυτά του στρώματος και με ομοιόμορφη κατανομή. Περιφερικά περατώνεται σχηματίζοντας τη γραμμή του Schwalbe.

5. Ενδοθήλιο

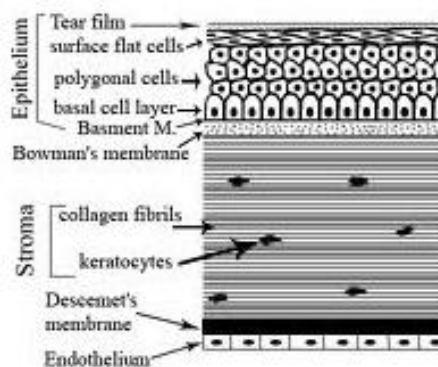
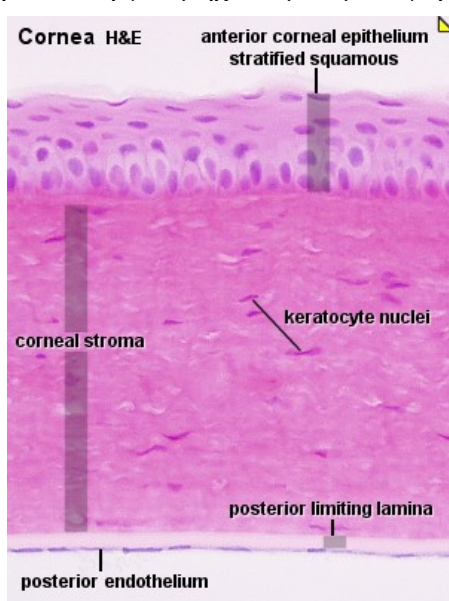
Αποτελείται από έναν στοίχο επίπεδων κυττάρων σχήματος εξαγώνου, ο συνολικός αριθμός των οποίων κυμαίνεται γύρω στις 400.000. Ιστολογικά είναι τυπικό πλακώδες επιθήλιο. Ο ρόλος του στο μεταβολισμό του κερατοειδούς και τη διατήρηση της διαφάνειας του είναι εξαιρετικά σημαντικός εξαιτίας της άμεσης γεινίασης του με το υδατοειδές υγρό και της ύπαρξης στα κύτταρά του οργανιδίων, που συμμετέχουν σε ενεργητική μεταφορά ουσιών και πρωτεϊνική σύνθεση.

Η πυκνότητα των ενδοθηλιακών κυττάρων σε νέους ενήλικες είναι περίπου 3.000-4.000 κύτταρα/ mm^2 και ελαττώνεται με την πάροδο της ηλικίας λόγω θανάτου τους σε συνδυασμό με την έλλειψη μιτωτικής δραστηριότητας στο ενδοθήλιο. Τα εναπομένοντα ενδοθηλιακά κύτταρα αποπλατύνονται και μετακινούνται προκειμένου να καλύψουν τα γειτονικά κενά, διαδικασία που είναι βραδεία. Ακόμη, υπάρχει μια κριτική πυκνότητα, 400-700 κύτταρα/ mm^2 , κάτω από την οποία το ενδοθήλιο αδυνατεί να επιτελέσει τη φυσιολογική του λειτουργία.



Το πάχος των ενδοθηλιακών κυττάρων είναι 4-6 μm , μεταξύ τους συνδέονται με δεσμοσώματα, χασματοσυνδέσεις και στενές συνδέσεις (tight junctions) και φέρουν στην επιφάνεια τους μικρολάχνες. Παρά την ύπαρξη των συνδέσεων μεταξύ των κυττάρων, παραμένει μεσοκυττάριο διάστημα, που δεν αποτελεί απόλυτο φραγμό και επιτρέπει τη δίοδο μικρών μορίων από τον πρόσθιο θάλαμο προς το στρώμα.

Τα ενδοθηλιακά κύτταρα παίζουν σημαντικό ρόλο στη φυσιολογική υδάτωση και θρέψη του κερατοειδούς δρώντας σαν φραγμός, εμποδίζοντας την υπερβολική είσοδο του υδατοειδούς υγρού στο στρώμα και ακόμη, σαν αντλία ύδατος με τη βοήθεια ενεργού μηχανισμού μεταφοράς ιόντων.



Εικόνα 2 Σχηματική παρουσίαση των στιβάδων του φυσιολογικού κερατοειδούς

γ. Φυσιολογία

1. Διαφάνεια κερατοειδούς

Ο κερατοειδής πρέπει να παραμένει πάντα διαφανής. Η διαφάνεια του οφείλεται, αρχικά, σε **ανατομικούς παράγοντες**, όπως η ύπαρξη μικρού αριθμού κυττάρων στο στρώμα σε συνδυασμό με την ομοιόμορφη και κανονική διάταξη των ελασμάτων του στρώματος και των κολλαγόνων ινιδίων, που τα αποτελούν. Ακόμη σημαντική είναι η ύπαρξη στερεών συνδέσεων μεταξύ των επιθηλιακών κυττάρων του κερατοειδούς, που δεν επιτρέπει την είσοδο υγρού από την πρόσθια επιφάνεια του κερατοειδούς καθώς και η κανονική διάταξη και ακεραιότητα του κερατοειδικού ενδοθηλίου.

Η διαφάνεια του κερατοειδούς εξασφαλίζεται, επίσης, από τη λειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων, που είναι υπεύθυνα για τη διατήρηση **διαρκούς σχετικής**



αφυδάτωσης του στρώματος. Φυσιολογικά ο κερατοειδής είναι ενυδατωμένος κατά 75%. Υγρό από τον πρόσθιο θάλαμο εισέρχεται στο στρώμα διαμέσου του ατελούς φραγμού του κερατοειδικού ενδοθηλίου. Η δύναμη, που προκαλεί τη μετακίνηση του υγρού λέγεται δύναμη διαπότισης και είναι η συνισταμένη της ενδοφθάλμιας πίεσης και της ωσμωτικής πίεσης του στρώματος. Η ωσμωτική πίεση του στρώματος οφείλεται στην υψηλή περιεκτικότητα του σε γλυκοζαμινογλυκάνες και προκαλεί μετακίνηση υγρού από τον πρόσθιο θάλαμο προς το στρώμα.

Η λειτουργία της **αντλίας του ενδοθηλίου** προκαλεί ενεργητική μετακίνηση υγρού από το στρώμα προς τον πρόσθιο θάλαμο με αποτέλεσμα τη σχετική αφυδάτωση του κερατοειδούς. Η ενέργεια για τη λειτουργία της αντλίας παρέχεται με τη μορφή ATP από τα μιτοχόνδρια του κυτταροπλάσματος των ενδοθηλιακών κυττάρων. Ο μηχανισμός συνίσταται στην ενεργητική μεταφορά ιόντων Na^+ και HCO_3^- από το στρώμα προς το υδατοειδές υγρό. Η αυξημένη συγκέντρωση στο ιόντων Na^+ και HCO_3^- υδατοειδές υγρό προκαλεί παθητική μεταφορά ύδατος προς τον πρόσθιο θάλαμο. Καταστάσεις που επηρεάζουν τη λειτουργία του ενδοθηλίου ως φραγμού, όπως μηχανικές ή χημικές κακώσεις του ενδοθηλίου, νόσοι του κερατοειδούς, έχουν σαν συνέπεια την υπερυδάτωση και τη δημιουργία οιδήματος στον κερατοειδή.

Τέλος, η έλλειψη αγγείων και εμμύελων νευρικών ινών είναι ένας επιπλέον παράγοντας, που συμβάλλει στη διαφάνεια του κερατοειδούς.

2. Μεταβολισμός και θρέψη του κερατοειδούς

Η ενέργεια, που χρειάζεται ο κερατοειδής για να διατηρήσει τη σχετική αφυδάτωση του παρέχεται με τη μορφή του ATP από το μεταβολισμό της γλυκόζης μέσω της αερόβιας και αναερόβιας γλυκόλυσης.

Η κύρια πηγή θρεπτικών συστατικών είναι το υδατοειδές υγρό. Ο ατελής φραγμός του ενδοθηλίου, σε συνδυασμό με την πίεση διαπότισης του στρώματος, έχει σαν συνέπεια υδατοειδές υγρό να εισέρχεται στο στρώμα μεταφέροντας τα αναγκαία θρεπτικά συστατικά, για να επιστρέψει στη συνέχεια στον πρόσθιο θάλαμο με τη λειτουργία της αντλίας του ενδοθηλίου.

Το οξυγόνο παρέχεται στον κερατοειδή από το διαλυμένο οξυγόνο εντός της προκεράτιας δακρυϊκής στιβάδας. Το περιφερικό τμήμα του κερατοειδούς παίρνει



επιπλέον θρεπτικά συστατικά καθώς και οξυγόνο από το περικεράτιο τριχοειδικό αγγειακό δίκτυο. Επιπλέον, στην καλή θρέψη του κερατοειδούς συμβάλλει η ανατομική ακεραιότητα και η λειτουργία των νευριδίων από τον 1^ο κλάδο του τριδύμου, που διακλαδίζονται μέσα στο στρώμα και καταλήγουν μεταξύ των επιθηλιακών κυττάρων.

Ο κερατοειδής αποτελεί σημαντικό αμυντικό φραγμό και εμποδίζει την είσοδο μικροβίων στον οφθαλμό. Το πολύστιβο επιθήλιο αποτελεί ένα πραγματικό φραγμό για τους λοιμογόνους παράγοντες και η βασική μεμβράνη αποτελεί φραγμό στην επέκταση λοιμώξεων προς το στρώμα. Ένας ακόμη σημαντικός παράγοντας, που ενισχύει την άμυνα του οργανισμού είναι τα δάκρυα, τα οποία περιέχουν αντιβακτηριδιακούς παράγοντες, όπως η λυσοζύμη, η β-λυσίνη και η λακτοφερίνη και λόγω της συνεχούς ροής και των βλεφαρισμών απομακρύνουν μηχανικά τους μικροοργανισμούς.

A.2. Κερατόκωνος

A.2.1 Ορισμός, Επιδημιολογία και Γενετική

Ο κερατόκωνος ανήκει στις εκτασίες του κερατοειδούς και είναι μια εξελισσόμενη διαταραχή στην οποία ο κερατοειδής παραμορφώνεται και λαμβάνει κωνικό σχήμα. Χαρακτηριστικό σύμπτωμα είναι η ασταθής διάθλαση και ο ανώμαλος αστιγματισμός. Εμφανίζεται στην εφηβεία και συνήθως ακολουθεί εξελικτική πορεία μέχρι περίπου την 3^η ή 4^η δεκαετία της ζωής, οπότε και σταθεροποιείται. Προσβάλλει και τους δύο οφθαλμούς σχεδόν σε όλες τις περιπτώσεις αλλά η εξέλιξη δεν είναι όμοια και στα δύο μάτια. Αυτό σημαίνει ότι η προσβολή είναι ασύμμετρη.

Η συχνότητα του κερατοκώνου στο γενικό πληθυσμό είναι χαμηλή και ποικίλει μεταξύ των διαφορετικών μελετών: ενδεικτικά αναφέρεται συχνότητα 6/1000 από τους Kennedy et al. [4], 1 έως 2.3/1000 από τους Krachmer et al [5]. – αντιθέτως οι Jonas et al. [7] υπολογίζουν συχνότητα 23/1000 στην κεντρική Ινδία. Η ετήσια επίπτωση της νόσου είναι 1/2000 [5, 6] και ο επιπολασμός ποικίλει ανάλογα με τη γεωγραφική περιοχή: 86/100.000 στη Δανία [8], 54.5/100.000 στη Μινεσότα [4], 20/100.000 στη Σαουδική Αραβία [9]. Η διαφορά, που παρατηρείται στον



επιπολασμό του κερατοκώνου μεταξύ των διαφορετικών γεωγραφικών περιοχών πιθανότατα οφείλεται τόσο σε γενετικούς όσο και σε περιβαλλοντικούς παράγοντες.

Δεν είναι ξεκάθαρο αν υπάρχει συσχέτιση της εμφάνισης της νόσου με το φύλο. Υπάρχουν μελέτες που υποδεικνύουν κυριαρχία του γυναικείου φύλου και άλλες που δείχνουν κυριαρχία του ανδρικού [3]. Σε μια μελέτη που δημοσιεύθηκε το 2005 [10] βρέθηκε ότι οι γυναίκες εμφανίζουν υψηλότερη συχνότητα οικογενειακού ιστορικού κερατοκώνου (17% έναντι 11%) και πιο έντονη υποκειμενική συμπτωματολογία (π.χ ξηροφθαλμία). Επιπλέον οι ορμονικές μεταβολές που συμβαίνουν στη διάρκεια της εφηβείας επηρεάζουν την ανατομία και τις μηχανικές ιδιότητες του κερατοειδούς και πιθανότατα εμπλέκονται στην εκδήλωση του κερατοκώνου.

Ο κερατόκωνος έχει συσχετισθεί με διάφορα συστηματικά νοσήματα, όπως το σύνδρομο άπνοιας στον ύπνο, η ατοπία και το σύνδρομο Down. Η υποξία που προκαλεί το σύνδρομο άπνοιας στον ύπνο σε συνδυασμό με μηχανικούς παράγοντες, όπως ο ύπνος σε πρηνή θέση, εμπλέκονται στην παθογένεια του κερατοκώνου. Ατοπία συνυπάρχει περίπου στο 25% των ασθενών με κερατόκωνο χωρίς να έχει ξεκαθαριστεί απόλυτα η φύση αυτής της συσχέτισης. Ο επιπολασμός του κερατοκώνου σε ανθρώπους με σύνδρομο Down είναι 10 με 300 φορές συχνότερος από ότι στο γενικό πληθυσμό. Η συσχέτιση αυτή υποδηλώνει πιθανή συμμετοχή του χρωμοσώματος 21 στην παθογένεια της νόσου, χωρίς να έχει ενοχοποιηθεί μέχρι σήμερα υπεύθυνο γονίδιο ή μετάλλαξη [3].

Ο κερατόκωνος συνδέεται, ακόμη, με νοσήματα του συνδετικού ιστού, όπως η πρόπτωση μιτροειδούς βαλβίδας, το σύνδρομο Ehlers-Danlos, η ατελής οστεογένεση και το σύνδρομο Marfan. Η μηχανισμός αυτής της συσχέτισης πιθανώς εμπλέκει τοπική δυσλειτουργία στο μεταβολισμό του κολλαγόνου. Ο κερατόκωνος σχετίζεται, επιπλέον, με οφθαλμικές νόσους, όπως οι κερατοειδικές δυστροφίες (ενδοθηλιακή, οπίσθια πολύμορφη, κοκκώδης), η δυστροφία της ωχράς και η συγγενής αμαύρωση του Leber [11].

Ο διαβήτης [12] και το κάπνισμα [13] πιθανόν αναστέλλουν την εμφάνιση ή επιβραδύνουν την εξέλιξη του κερατοκώνου. Η ανώμαλη γλυκοζυλίωση των ινιδίων του κολλαγόνου του κερατοειδικού στρώματος, που συμβαίνει στο διαβήτη και η



έκθεση του κερατοειδούς των καπνιστών στα προϊόντα του καπνού σκληραίνουν τον κερατοειδή προκαλώντας διασύνδεση των ινιδίων του κολλαγόνου (corneal crosslinking) του στρώματος.

Ο γενετικός παράγοντας παίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση του κερατοκώνου. Οι οικογενείς μορφές κερατοκώνου αγγίζουν το 10% όλων των νέων διαγνώσεων. Το ποσοστό αυτό αυξάνεται αν λάβουμε υπ' όψιν τις υποκλινικές μορφές κερατοκώνου, που ανιχνεύονται με την τοπογραφία κερατοειδούς και δεν δίνουν οποιαδήποτε συμπτωματολογία. Πιο συγκεκριμένα, με βάση των υπολογισμό συγκεκριμένων δεικτών ανίχνευσης κερατοκώνου από την τοπογραφία φαίνεται ότι το σχεδόν το 50% των κερατοκωνικών ασθενών έχουν έναν συγγενή που πάσχει επίσης [3].

Φαίνεται ότι, οι Ασιάτες έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν κερατόκωνο σε σχέση με τους Καυκάσιους, που κατοικούν στην ίδια γεωγραφική περιοχή. Από μελέτες διδύμων προκύπτει ότι οι μονοζυγωτικοί δίδυμοι εμφανίζουν μεγαλύτερο βαθμό συμφωνίας στην εμφάνιση και την εξέλιξη της νόσου σε σχέση με τους διζυγωτικούς. Μέχρι σήμερα έχουν δημοσιευθεί 18 ζευγάρια μονοζυγωτικών διδύμων να πάσχουν από κερατόκωνο: τα 11 εμφάνισαν όμοιο τρόπο προσβολής, ενώ σε 2 ζευγάρια τα ευρήματα δεν ταυτίζονταν, υποδηλώνοντας έτσι τη συμμετοχή του περιβαλλοντικού παράγοντα ακόμη και σε αυτές τις περιπτώσεις. Πιστεύεται, λοιπόν, ότι κληρονομείται ουσιαστικά η προδιάθεση για την ανάπτυξη κερατοκώνου ενώ για την κλινική εμφάνιση της νόσου είναι απαραίτητη η συνύπαρξη περιβαλλοντικών παραγόντων [3].

Μέχρι σήμερα, παρά τη σημαντική ερευνητική δραστηριότητα, δεν έχει ταυτοποιηθεί κάποια γονιδιακή μετάλλαξη, υπεύθυνη για την εμφάνιση του κερατοκώνου. Έχει βρεθεί αυξημένη συχνότητα ορισμένων πολυμορφισμών των γονιδίων που κωδικοποιούν τα κλάσματα της ιντερλευκίνης 1A και 1B (IL-1A και 1B) σε κερατοκωνικούς ασθενείς σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Αντίστοιχα, έχουν συσχετισθεί σε στατιστικά σημαντικό βαθμό με την παρουσία κερατοκώνου ορισμένοι πολυμορφισμοί των γονιδίων, που κωδικοποιούν τους διάφορους τύπους κολλαγόνου. Ακόμη υπονήφιο γονίδιο για συμμετοχή στην πρόκληση κερατοκώνου είναι το SOD1, που κωδικοποιεί τη υπεροξειδιακή δισμουτάση – 1 που συμμετέχει σε αντιδράσεις οξειδωτικού stress στον κερατοειδή [3].



Όπως προκύπτει από γονιδιακές αναλύσεις σύνδεσης υπάρχουν χρωμοσωμικές περιοχές, όπου μπορεί να εντοπίζονται τα υπεύθυνα για τον κερατόκωνο γονίδια. Στις περιοχές αυτές δεν αντιστοιχεί πάντα κάποιο γνωστό γονίδιο και γι' αυτό το λόγο είναι δύσκολη η μελέτη και η αντιστοίχιση τους. Επίσης, θα πρέπει να σημειωθεί ότι οι περιοχές αυτές εμφανίζουν μεγάλη γενετική ετερογένεια. Από μελέτες οικογενειών έχουν ενοχοποιηθεί περιοχές στα χρωμοσώματα 16, 17, 21 καθώς και στο μικρό βραχίονα του 18. Ακόμη ορισμένες ύποπτες περιοχές είναι οι 3p14-3q13, 5q14.3-q21.1, 2p24 και 14q24.3 [3].

A.2.2 Παθογένεια – Παθοφυσιολογία [2,3,5,6]

Ο πλήρης παθοφυσιολογικός μηχανισμός της ανάπτυξης του κερατοκώνου δεν έχει κατανοηθεί ακόμη, παρά τις μακρόχρονες βασικές και κλινικές μελέτες. Ποικίλοι μηχανισμοί φαίνεται να εμπλέκονται στην παθογένεια της νόσου: η αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση και η αυξημένη υδροστατική πίεση, διάφοροι μεσολαβητές της φλεγμονής και η απώλεια κερατοκυττάρων, η ανώμαλη ενζυματική λειτουργία και η απώλεια κολλαγόνου, η ανώμαλη λειτουργία των κερατοκυττάρων και η διαφοροποίηση της παραγωγής κολλαγόνου και πρωτεογλυκανών, η μειωμένη αντοχή του κερατοειδούς.

Η εμπλοκή της φλεγμονής στην παθογένεια του κερατοκώνου αποδεικνύεται και από την αυξημένη έκφραση μεσολαβητών της φλεγμονής στη δακρυϊκή στιβάδα και την επιφάνεια του οφθαλμού των κερατοκωνικών ασθενών. Οι ινοβλάστες στον κερατόκωνο έχουν 4 φορές περισσότερες θέσεις σύνδεσης IL-1 σε σχέση με το φυσιολογικό κερατοειδή και πιθανολογείται ότι τα κερατοκύτταρα είναι πιο ευαίσθητα στη δράση της. Η IL-1 απελευθερώνεται από το επιθήλιο ή το ενδοθήλιο και συμμετέχει στην παραγωγή νέων κερατοκυττάρων, τη διαφοροποίησή τους και την απόπτωση τους. Φαίνεται ότι *in vitro* οδηγεί στην απώλεια κερατοκυττάρων επάγοντας τον κυτταρικό θάνατο με αποτέλεσμα την ελάττωση της μάζας του στρώματος και την εξέλιξη του κερατοκώνου.

Η δακρυϊκή στιβάδα είναι πηγή πολλών κυτοκινών και ενζύμων αποδόμησης της θεμέλιας ουσίας. Στα δάκρυα των κερατοκωνικών ασθενών έχει βρεθεί αυξημένη συγκέντρωση ιντερλευκίνης 6 (IL-6), παράγοντα νέκρωσης όγκων -α (TNF-α) καθώς και μεταλλοπρωτεϊνάσης -9 (MMP-9). Μάλιστα όσο πιο προχωρημένος είναι ο



κερατόκωνος και πιο κυρτός ο κερατοειδής, τόσο περισσότερο αυξημένα είναι τα επίπεδα των μεσολαβητών της φλεγμονής. Ακόμη σημαντικό είναι ότι τα επίπεδα των παραγόντων της φλεγμονής είναι αυξημένα ακόμη και σε περιπτώσεις ατόμων με υποκλινικό κερατόκωνο.

Οι κερατοκωνικοί κερατοειδείς παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα ενζύμων αποδόμησης της θεμέλιας ουσίας, όπως καθεψινών V/L2, -B και -G. Τα ένζυμα αυτά διεγείρουν την παραγωγή υπεροξειδίου του υδρογόνου, που με τη σειρά του ρυθμίζει και αυξάνει την παραγωγή καταλάσης, ενός αντιοξειδωτικού ενζύμου.

Ακόμη ο κερατόκωνος έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται σε σημαντικό βαθμό με το τρίψιμο των οφθαλμών [14], μια συνήθεια πολύ κοινή στους ασθενείς με κερατόκωνο. Το τρίψιμο των οφθαλμών είναι μια φυσιολογική ακίνδυνη καθημερινή δραστηριότητα, που συμβαίνει σποραδικά κατά το περπάτημα, πριν τον ύπνο, σε οφθαλμικό ερεθισμό ή σαν αντίδραση στην κούραση. Η δραστηριότητα αυτή γίνεται παθολογική όταν συμβαίνει πολύ συχνά ή/και πολύ έντονα, ή/και η διάρκεια των επεισοδίων είναι παρατεταμένη ή/και συμβαίνει για μεγάλο χρονικό διάστημα. Παθολογικό τρίψιμο των οφθαλμών παρατηρείται στο 80% περίπου των ασθενών με κερατόκωνο σε αντίθεση με το 58% των μαρτύρων, διαφορά που είναι στατιστικά σημαντική. Χαρακτηριστικός είναι και ο τρόπος που οι κερατοκωνικοί ασθενείς τρίβουν τα μάτια τους: πολλαπλά επεισόδια περιστροφικών κινήσεων με συμμετοχή των αρθρώσεων των χεριών και άσκηση δεκαπλάσιας δύναμης από το φυσιολογικό.

Το τρίψιμο των οφθαλμών έχει συσχετισθεί και με το σύνδρομο Down, τη συγγενή αμαύρωση του Leber και νόσους του συνδετικού ιστού. Μάλιστα, μιας και δεν έχει βρεθεί ακόμη σαφής γονιδιακή συσχέτιση του κερατοκωνού με το χρωμόσωμα 21, πιθανώς η εμφάνιση κερατοκωνού στο σύνδρομο Down να σχετίζεται με το τρίψιμο των ματιών που προκαλείται από τη βλεφαρίτιδα των ασθενών αυτών. Επιπλέον, οι ασθενείς με συγγενή αμαύρωση του Leber φαίνεται ότι τρίβουν τα μάτια τους για να διεγείρουν τον αμφιβληστροειδή τους.

Η αλλεργία και η ατοπία αποτελούν τους πιο συχνούς εκλυτικούς παράγοντες του τριψίματος των οφθαλμών, εξαιτίας του τοπικού ερεθισμού και του αισθήματος κνησμού που προκαλούν [15]. Η σχέση του κερατοκωνού με την ατοπία είναι γνωστή: σε ένα δείγμα 82 ασθενών με κερατοεπιπεφυκίτιδα Vernal, το 27% εμφάνισε



πρώιμα σημεία κερατοκόνου στις απεικονιστικές εξετάσεις. Μια ένδειξη της σύνδεσης αυτής είναι η αύξηση των επιπέδων της IgE στον ορό του αίματος. Η αύξηση της IgE είναι χαρακτηριστική στην ατοπία και σύμφωνα με δημοσιευμένες μελέτες έχει βρεθεί σε αυξημένα επίπεδα και σε κερατοκωνικούς ασθενείς. Ακόμη η παρουσία ηωσινοφίλων, των χαρακτηριστικών κυττάρων της αλλεργίας, στα δάκρυα έχει κυτταροτοξικό αποτέλεσμα στα κερατοειδικά επιθηλιακά κύτταρα *in vitro*.

Ο τραυματισμός του κερατοειδούς που προκαλείται από το τρίψιμο των οφθαλμών προκαλεί μείωση της αντοχής του στρώματος, καθιστώντας τον κερατοειδή ευάλωτο στην κωνική παραμόρφωση. Το επιθηλιακό τραύμα, που προκαλείται από το τρίψιμο των οφθαλμών διεγείρει την απελευθέρωση μεσολαβητών της φλεγμονής, προσταγλανδινών και ισταμίνης, οδηγώντας σε ένα φαύλο κύκλο κνησμού – τριψίματος – επιδείνωσης της φλεγμονής.

Το πάχος του κερατοειδικού επιθηλίου βρέθηκε να είναι κατά 18,4% μειωμένο, τόσο κεντρικά όσο και στη μέση περιφέρεια ύστερα από 15 δευτερόλεπτα τριψίματος των οφθαλμών [16]. Η επαναφορά στα φυσιολογικά επίπεδα διήρκεσε 15-30 λεπτά για το κέντρο και 30-45 λεπτά για την περιφέρεια. Σε άλλη μελέτη ζητήθηκε σε υγιή άτομα μη χρήστες φακών επαφής να τρίβουν τα μάτια τους με κυκλικές κινήσεις για 10 δευτερόλεπτα, 30 φορές σε 30 λεπτά. Στη συνέχεια, βρέθηκε στα δάκρυα τους υψηλή συγκέντρωση μεσολαβητών της φλεγμονής και ελάττωση του πάχους των κερατοκυττάρων. Είναι σαφές, λοιπόν, ότι το τρίψιμο των οφθαλμών επηρεάζει αρνητικά τη δομή και τη μορφολογία του κερατοειδούς [17].

Ένας ακόμη σημαντικός παράγοντας, που συμμετέχει στην παθοφυσιολογία του κερατοκόνου είναι η αύξηση της ενδοφθάλμιας πίεσης, που προκαλείται από το συνδυασμό του κλειστού οφθαλμού με την άσκηση σημαντικής εξωτερικής δύναμης κατά το τρίψιμο. Το αποτέλεσμα είναι η αύξηση της υδροστατικής πίεσης του κερατοειδούς, η επιβάρυνση των λεπτότερων περιοχών και κατά συνέπεια ο τραυματισμός των κερατοκυττάρων. Έχει αποδειχθεί ότι το έντονο τρίψιμο των οφθαλμών μπορεί να προκαλέσει αύξηση της ενδοφθάλμιας πίεσης σε δεκαπλάσια επίπεδα από το φυσιολογικό.



A.2.3 Κλινική και Τοπογραφική Διάγνωση [2,3]

Ο κερατόκωνος χαρακτηρίζεται από κεντρική ή παρακεντρική λέπτυνση του στρώματος, που μπορεί να φτάσει το 1/3 του φυσιολογικού κερατοειδούς, ανώμαλο αστιγματισμό και κωνική προεκβολή του κερατοειδούς, που εντοπίζεται συνήθως περιφερικά και κάτω. Η προσβολή είναι συνήθως αμφοτερόπλευρη και ασύμμετρη και καθώς εξελίσσεται η νόσος προκαλεί πτώση της οπτικής οξύτητας και επιδείνωση της ποιότητας της όρασης.

Η έναρξη της νόσου τοποθετείται στην εφηβική ηλικία, τα συμπτώματα διαφέρουν από ασθενή σε ασθενή και εξαρτώνται από τη βαρύτητα της νόσου. Στο πρώτο στάδιο, γνωστό ως υποκλινικός κερατόκωνος ο ασθενής είναι ασυμπτωματικός και η διάγνωση γίνεται συνήθως τυχαία με μια τοπογραφία του κερατοειδούς. Ο ανώμαλος αστιγματισμός και οι συχνές αλλαγές στη διάθλαση είναι τα πρώτα σημάδια που θα κινήσουν την υποψία για την παρουσία της νόσου. Είναι πιθανό η οπτικών βοηθημάτων να μην προσφέρει απόλυτα ικανοποιητική όραση στον ασθενή ενώ μπορεί να συνυπάρχουν φωτοφοβία, οφθαλμικός ερεθισμός και οπτικά φαινόμενα, οφείλονται στην παραμόρφωση του κερατοειδούς, όπως εικόνες «φαντάσματα» και glare σε φωτεινές πηγές. Η σταθεροποίηση του κερατοκώνου αναμένεται γύρω στην τέταρτη δεκαετία της ζωής.

Υπάρχουν ορισμένα κλινικά σημεία χαρακτηριστικά της παρουσίας του κερατοκώνου, τα οποία αποκαλύπτονται με την επισκόπηση και την εξέταση στη σχισμοειδή λυχνία και προκαλούνται από την παραμόρφωση και την ουλοποίηση του κερατοειδούς καθώς η νόσος εξελίσσεται. Η παρακεντρική λέπτυνση του κερατοειδούς κατά την εξέταση στη σχισμοειδή λυχνία είναι ένα από τα κυριότερα κλινικά σημεία του κερατοκώνου και εντοπίζεται συνήθως κεντρικά ή παρακεντρικά στις κατώτερες ώρες και εκτός του οπτικού άξονα. Παράλληλα σε πιο προχωρημένα στάδια της νόσου είναι δυνατόν να παρατηρηθεί και η κωνική προεκβολή του κερατοειδούς.

Οι γραμμές του Vogt (Vogt's striae) είναι λεπτές, κατακόρυφες στρωματικές γραμμές, συνήθως εντοπίζονται στο μεσημβρινό με τη μεγαλύτερη καμπυλότητα και προέρχονται από τη συμπίεση της δεσκεμετείου. Οι γραμμές αυτές εξαφανίζονται αν η ενδοφθάλμια πίεση αυξηθεί εξαιτίας της άσκησης εξωτερικής πίεσης στον οφθαλμό



ή με τη χρήση ενός ημισκληρου φακού επαφής. Ακόμη τα κερατοειδικά νεύρα, εξαιτίας της λέπτυνσης του κερατοειδούς, είναι περισσότερο ορατά από το φυσιολογικό και μπορεί να σχηματίζουν ένα δίκτυο γκρι γραμμών με λεπτές λευκές τελείες.

Σε περιπτώσεις μετρίου ή πιο προχωρημένου κερατοκώνου, ένα σύνηθες εύρημα της βιομικροσκόπησης είναι ένας επιθηλιακός δακτύλιος αιμοσιδηρίνης, πλήρης ή μέρος αυτού, γνωστός ως δακτύλιος του Fleischer, που μπορεί να περιβάλλει τον κώνο. Ο δακτύλιος του Fleischer είναι καλύτερα ορατός με μπλε φωτισμό, βαθιά στο επιθήλιο και σχηματίζεται από εναποθέσεις σιδήρου από τη δακρυϊκή στιβάδα στην επιφάνεια του κερατοειδούς ως αποτέλεσμα των αλλαγών της καμπυλότητας του κερατοειδούς. Μάλιστα τείνει να γίνεται πιο στενός και πιο ευδιάκριτος όσο η εκτασία προχωρά.

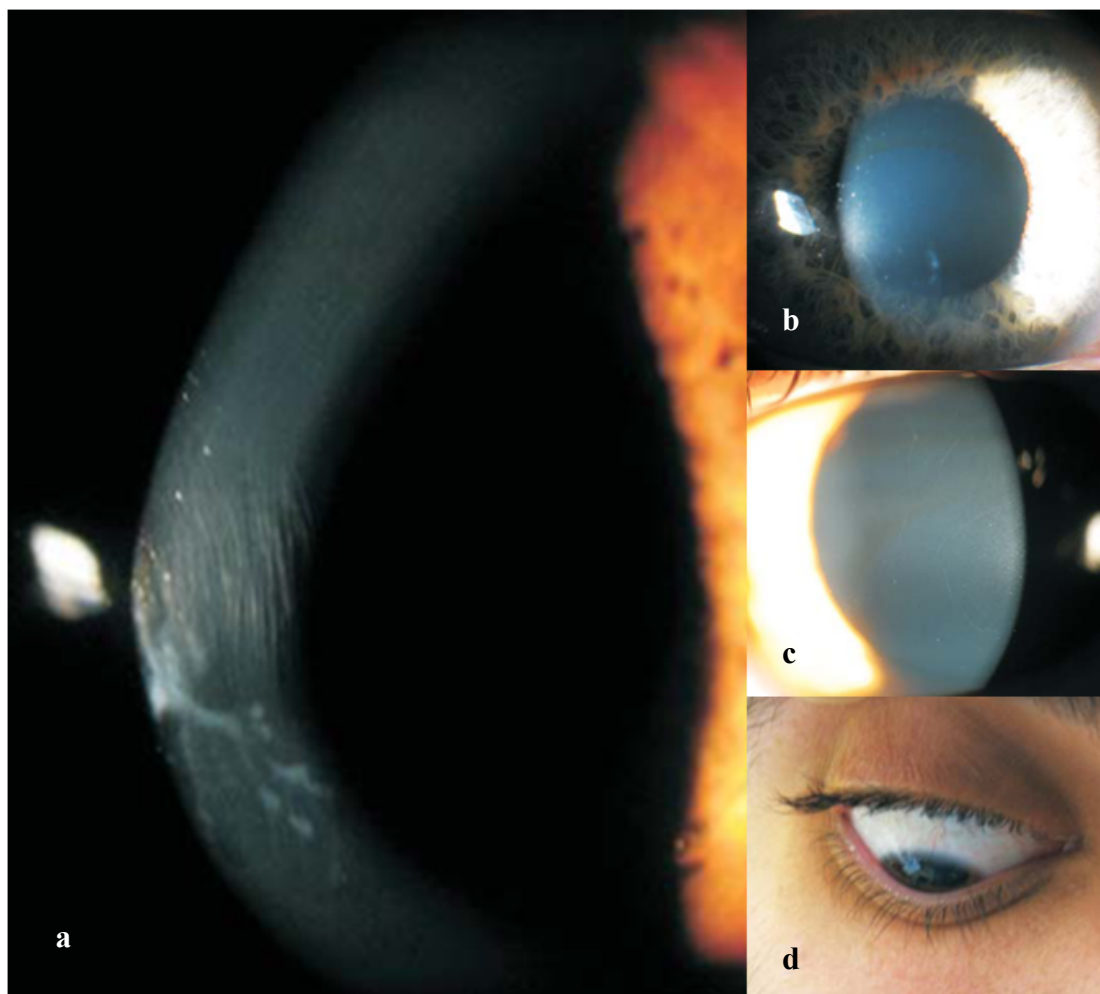
Ακόμη, σε περισσότερο προχωρημένες περιπτώσεις κερατοκώνου αναπτύσσεται επιθηλιακή ή υποεπιθηλιακή ουλή στην πλειοψηφία των χρηστών φακών επαφής ή σαν αποτέλεσμα κερατοειδικού ύδρωπα. Ο ύδρωπας είναι μια κατάσταση, που εμφανίζεται ξαφνικά και οφείλεται σε ρήξεις της δεσκεμετείου, που επιτρέπουν εισροή υδατοειδούς υγρού στον κερατοειδή με αποτέλεσμα οξύ στρωματικό οίδημα. Ο ύδρωπας συνήθως συνοδεύεται από έντονο πόνο και απώλεια της οπτικής οξύτητας. Οι ρήξεις της δεσκεμετείου επουλώνονται εντός 6-10 εβδομάδων και το οίδημα υποχωρεί αφήνοντας άλλοτε άλλου βαθμού ουλή, που μπορεί να προκαλέσει μόνιμη μείωση της βέλτιστης οπτικής οξύτητας του ασθενούς. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η ουλοποίηση προκαλεί επιπέδωση του κερατοειδούς και κατά συνέπεια βελτίωση της αδιόρθωτης οπτικής οξύτητας του ασθενούς.

Ένα ακόμη σημαντικό σημείο του κερατοκώνου, που αποκαλύπτεται με τη σκιασκοπία είναι η ανώμαλη αντανάκλαση του κερατοειδούς, η αντανάκλαση σε σχήμα «ψαλιδιού», που οφείλεται στον ανώμαλο αστιγματισμό. Με τη βυθοσκόπηση είναι δυνατό να εκτιμηθεί η κορυφή του κώνου και η διάμετρος της ενώ με την άμεση οφθαλμοσκόπηση σε διεσταλμένη κόρη είναι εμφανής η αντανάκλαση «σταγόνας λαδιού», γνωστή ως σημείο του Charleux.

Με την επισκόπηση είναι δυνατό να παρατηρηθούν το σημείο του Munson και το σημείο του Rizzuti. Το σημείο του Munson είναι η πρόπτωση του κάτω βλεφάρου,



που είναι εμφανής όταν ζητηθεί από τον ασθενή να κοιτάξει προς τα κάτω και οφείλεται στο κωνικό σχήμα του κερατοειδούς. Το σημείο του Rizzuti είναι η φωτεινή αντανάκλαση της ρινικής πλευράς του σκληροκερατοειδικού ορίου όταν το φως κατευθύνεται στην κροταφική πλευρά και εντοπίζεται σε προχωρημένα στάδια κερατοκώνου.



Εικόνα 3 Κλινικά σημεία κερατοκώνου: α. κωνική προεκβολή και λέπτυνση, β: δακτύλιος του Fleisher, γ: προβάλλοντα κερατοειδικά νεύρα και δ: σημείο του Munson (αρχείο BEMMO)

Στη διαφορική διάγνωση του κερατοκώνου συμπεριλαμβάνονται ο υποκλινικός κερατόκωνος, η διαφανής εκφύλιση του ορίου του κερατοειδούς (pellucid marginal degeneration) και η κερατόσφαιρα (keratoglobus). Ο υποκλινικός κερατόκωνος είναι μια πολύ ήπια μορφή κερατοκώνου που χαρακτηρίζεται από έλλειψη εξέλιξης ύστερα από 3 τουλάχιστον τοπογραφικούς ελέγχους και σταθερότητα διάθλασης για πολλά έτη. Η διάγνωση γίνεται από την τοπογραφία και



είναι σημαντική καθώς αποτελεί αντένδειξη για διαθλαστική χειρουργική. Η διαφανής εκφύλιση του ορίου του κερατοειδούς εμφανίζεται με ανώμαλο αστιγματισμό στην ηλικία των 20 – 40 ετών και χαρακτηρίζεται από αμφοτερόπλευρη, βραδέως προοδευτική λέπτυνση του κερατοειδούς, που εκτείνεται από την 4^η έως την 8^η ώρα. Η κερατόσφαιρα εμφανίζεται εκ γενετής και προκαλεί προεξοχή και λέπτυνση ολόκληρου του κερατοειδούς ιδιαίτερος περιφερικά.

Η **τοπογραφία** είναι η λεπτομερής απεικόνιση της επιφάνειας του κερατοειδούς με τη μορφή ενός πολύχρωμου χάρτη. Δίπλα από κάθε τοπογραφία υπάρχει μια χρωματική κλίμακα που αντιστοιχίζει κάθε χρώμα με διοπτρίες αν κοιτάμε τη διαθλαστική δύναμη του κερατοειδούς ή με πάχος αν ελέγχουμε την παχυμετρία του. Συνήθως οι αποχρώσεις του μπλε χρησιμοποιούνται για να απεικονίσουν τα πιο επίπεδα (flat) σημεία της επιφάνειας του κερατοειδούς ενώ οι αποχρώσεις το κόκκινου τα πιο κυρτά (steep) σημεία. Η τοπογραφία του κερατοειδούς είναι η εξέταση εκλογής για τη διάγνωση και την παρακολούθηση της εξέλιξης του κερατοκώνου.

Η πιο συνηθισμένη μέθοδος τοπογραφίας κερατοειδούς είναι αυτή που βασίζεται στην απεικόνιση ομόκεντρων εναλλασσόμενων φωτεινών και σκοτεινών δακτυλίων, των δίσκων του Placido, που προβάλλονται πάνω στην πρόσθια επιφάνεια του κερατοειδούς μέσω ανάκλασης. Ένα σημαντικό μειονέκτημα αυτής της απεικόνισης είναι η λήψη πληροφορίας μόνο για την πρόσθια επιφάνεια του κερατοειδούς και όχι για την οπίσθια, η μορφολογία της οποίας παίζει σημαντικό ρόλο στην παρακολούθηση του κερατοκώνου.

Οι ανωμαλίες της επιφάνειας του κερατοειδούς προκαλούν παραμόρφωση του ειδώλου των δακτυλίων του δίσκου του placido που σχηματίζεται από την ανάκλαση. Η ανακλώμενη εικόνα καταγράφεται από μία μικρή CCD κάμερα. Η κάμερα αυτή βρίσκεται στο κέντρο των δακτυλίων, ώστε να είναι στο ίδιο οπτικό μονοπάτι που γίνεται και η πραγματική προβολή. Η ψηφιακή αυτή κάμερα είναι απαραίτητο να έχει πολύ μικρό μέγεθος ώστε να περιορίζεται στο ελάχιστο δυνατό η περιοχή του κερατοειδούς την οποία αποκρύπτει. Στη συνέχεια, η εικόνα που καταγράφεται από την κάμερα αφού αναλυθεί και επεξεργαστεί από ειδικό λογισμικό, δίδει γεωμετρικές πληροφορίες για την επιφάνεια του κερατοειδούς και παρουσιάζει τα αποτελέσματα σε διάφορες μορφές.



Το πλήθος των δακτυλίων που απεικονίζονται, προσδιορίζει και την ακρίβεια με την οποία προσεγγίζεται το σχήμα της επιφάνειας. Η υπόθεση που γίνεται για το σχήμα του κερατοειδούς στην μέθοδο απεικόνισης με τον δίσκο του placido, είναι ότι χρησιμοποιείται ως σχήμα αναφοράς μία σφαιρική επιφάνεια με ακτίνα καμπυλότητας 7.8 χιλιοστά, που θεωρείται ότι προσεγγίζει την μέση καμπυλότητα ενός φυσιολογικού οφθαλμού και υπολογίζεται η υψομετρική της διαφορά από τα διάφορα σημεία του κερατοειδούς. Η σφαιρική επιφάνεια αναφοράς αποτελεί την καλύτερη μαθηματικά προσέγγιση της πραγματικής επιφάνειας κερατοειδούς και ονομάζεται Best-Fitted Sphere (BSF).

Η τοπογραφία κερατοειδούς δεν μετράει απευθείας τις συντεταγμένες x,y και z των σημείων του κερατοειδούς για να πετύχει τρισδιάστατη απεικόνιση, αλλά υπολογίζει την ακτίνα της καμπυλότητας των διαφόρων σημείων του κερατοειδούς και την απόκλιση των ανακλασμένων δακτυλίων από το ιδανικό. Στη συνέχεια μετατρέπει την καμπυλότητα του κερατοειδούς σε διαθλαστική δύναμη, που εκφράζεται σε διοπτρίες και είναι εύκολα κατανοητή.

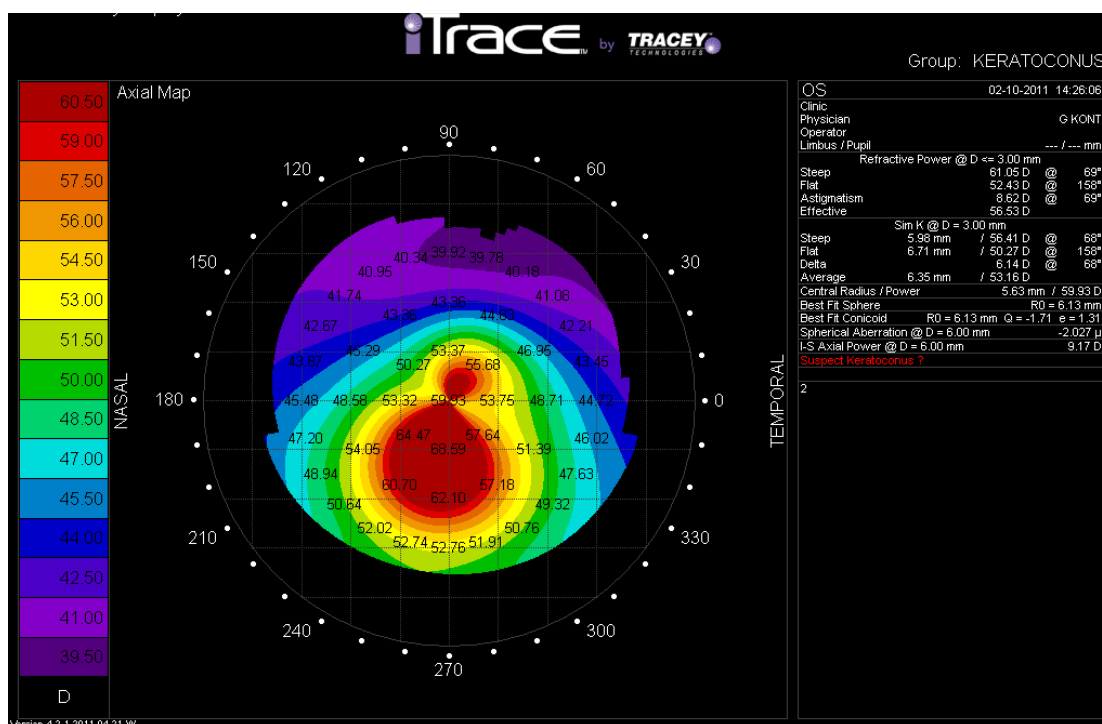
Υπάρχουν πολλά τοπογραφικά συστήματα διαθέσιμα στην αγορά, τα πιο γνωστά από τα οποία είναι το Orbscan II της Bausch and Lomb, Pentacam της Oculus και το Galilei της Ziemer. Και τα τρία χρησιμοποιούν σύστημα δίσκων του Placido για την απεικόνιση της μορφολογίας της πρόσθιας επιφάνειας του κερατοειδούς. Επιπλέον το Orbscan II διαθέτει ενσωματωμένη μια σχισμοειδή συσκευή σάρωσης του κερατοειδούς, παρέχοντας έτσι πληροφορίες τόσο για την οπίσθια επιφάνεια του κερατοειδούς όσο και για το πάχος του.

Τα δύο άλλα συστήματα, το Pentacam της Oculus και το Galilei της Ziemer λειτουργούν με βάση την αρχή του Scheimpflug. Με από τις παραδοσιακές τεχνικές απεικόνισης, όταν τα επίπεδα του αντικειμένου, του φακού και του ειδώλου δεν είναι παράλληλα ούτε μεταξύ τους ούτε με το επίπεδο εστίασης, μόνο ένα μικρό τμήμα του αντικειμένου είναι σωστά εστιασμένο. Αντιθέτως, με βάση την αρχή του Scheimpflug υπάρχει η δυνατότητα ένα αντικείμενο που δεν είναι παράλληλο με το επίπεδο του ειδώλου να είναι πλήρως εστιασμένο κατά μήκος της γραμμής, που τέμνονται το επίπεδο του ειδώλου, του φακού και του αντικειμένου: αυτή η γραμμή λέγεται γραμμή του Scheimpflug. Το βασικό πλεονέκτημα αυτής της τεχνικής είναι ότι επιτυγχάνεται μεγάλο βάθος πεδίου και απεικονίζονται όλες οι δομές του πρόσθιου



ημιμορίου του ματιού: από την πρόσθια επιφάνεια του κερατοειδούς μέχρι την οπίσθια επιφάνεια του φακού καθώς επίσης υπολογίζεται το πάχος του κερατοειδούς.

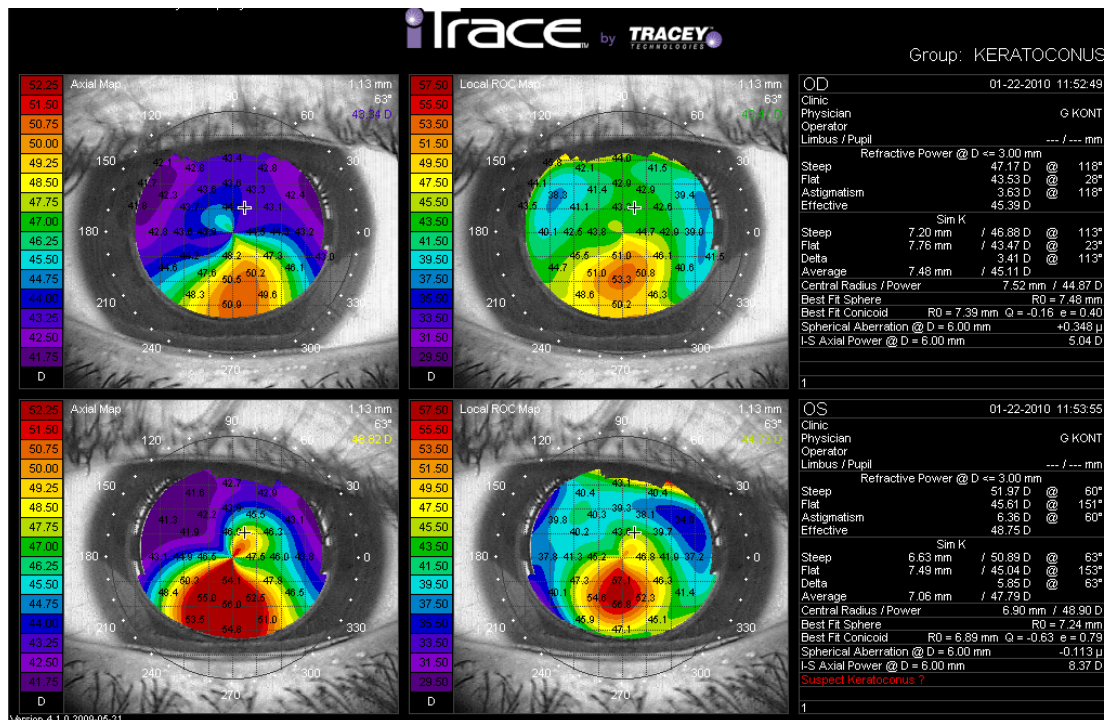
Η τοπογραφία ενός οφθαλμού, που πάσχει από κερατόκωνο χαρακτηρίζεται από ανώμαλο αστιγματισμό, κεντρική λέπτυνση του κερατοειδούς, μείωση της ακτίνας καμπυλότητας και άρα αύξηση της κυρτότητας του στις κατώτερες ώρες (inferior steepening). Υπάρχουν διάφοροι δείκτες που υπολογίζει το κάθε τοπογραφικό σύστημα για να εκτιμήσει την πιθανότητα παρουσίας κερατοκόνου σε κάθε τοπογραφία, όπως ο I-S index (*inferior – superior index*) υπολογίζει τη διαφορά της μέσης τιμής της διοπτρικής δύναμης μεταξύ ανώτερων και κατώτερων ωρών, ο SAI (*surface asymmetry index*), που δείχνει τη διαφορά στη δύναμη του κερατοειδούς σε κάθε δακτύλιο του Placido, ο CEI (*corneal eccentricity index*), ο IAI (*irregular astigmatism index*) κ.α. Υπάρχουν, ακόμη, και δείκτες που προκύπτουν συνδυαστικά, όπως ο KPI (*keratoconus prediction index*), που μας δίνει την πιθανότητα παρουσίας κερατοκόνου σε μια τοπογραφία με ευαισθησία 68% και ειδικότητα 99%.



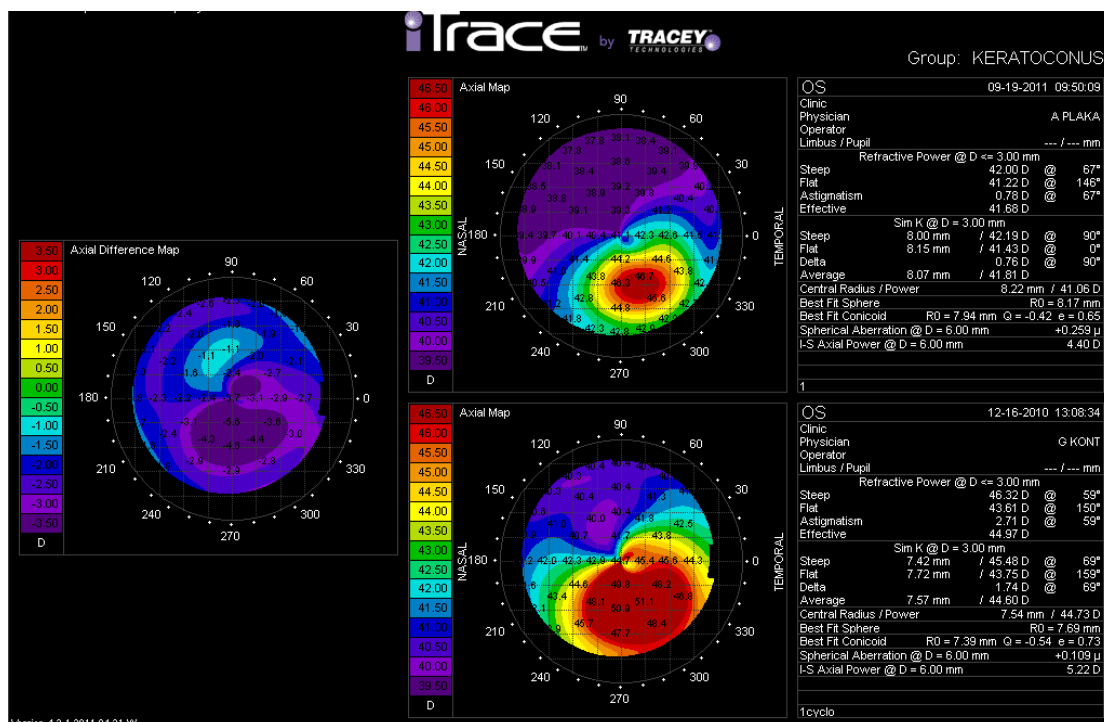
Εικόνα 4 Εικόνα τοπογραφίας κερατοειδούς με τυπικό pattern κερατοκόνου από το Tracey, που χρησιμοποιεί για την απεικόνιση σύστημα δίσκων του placido: είναι εμφανές το inferior steepening, δηλαδή η αυξημένη καμπυλότητα του κερατοειδούς ειδικότερα στις κατώτερες θέσεις, και ο ανώμαλος αστιγματισμός.



Η τοπογραφία του κερατοειδούς είναι η εξέταση εκλογής για τη διάγνωση και την παρακολούθηση της εξέλιξης του κερατοκόνου, καθώς με τη βοήθεια διαφορικών χαρτών (differential maps) μπορούμε να ελέγξουμε την εξέλιξη της νόσου με μεγάλη ακρίβεια και πριν εμφανιστεί υποκειμενική πτώση της οπτικής οξύτητας.



Εικόνα 5 Η προσβολή των οφθαλμών είναι συνήθως ασύμμετρη: $AO > \Delta O$





Εικόνα 6 Διαφορικός χάρτης για την παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου ή της μετεγχειρητικής πορείας. Εδώ, η εικόνα αριστερά προκύπτει από την αφαίρεση της προεγχειρητικής (κάτω) από τη μετεγχειρητική (πάνω) εικόνα. Με μωβ απεικονίζεται η επιπέδωση του κερατοειδούς.

A.2.4 Θεραπεία: Η επέμβαση διασύνδεσης κερατοειδικού κολλαγόνου και άλλες θεραπευτικές επιλογές [3]

Τα συμπτώματα του κερατοκόνου αντιμετωπίζονται συντηρητικά με τη χρήση οπτικών βοηθημάτων, γυαλιών και φακών επαφής. Τα γυαλιά στις πολύ πρώιμες περιπτώσεις μπορούν να διορθώσουν τον ομαλό αστιγματισμό και πολύ μικρά ποσά ανώμαλου αστιγματισμού. Οι φακοί επαφής παρέχουν ομαλή διαθλαστική επιφάνεια πάνω από τον κώνο. Οι πρόοδοι, τόσο όσον αφορά στο σχεδιασμό των φακών όσο και των υλικών έχουν σαν αποτέλεσμα οι φακοί να είναι καλά ανεκτοί και να προσφέρουν μια πολύ ικανοποιητική ποιότητα όρασης στους ασθενείς. Οι φακοί επαφής στον κερατόκωνο μπορεί να είναι μαλακοί τορικοί, ασφαιρικοί ή ημίσκληροι ενώ πλέον είναι διαθέσιμοι και υβριδικοί φακοί επαφής, που συνδυάζουν διαπερατό στα αέρια σκληρικό κέντρο για καλύτερη ποιότητα όρασης και περιφέρεια κατασκευασμένη από υδρογέλη, ένα μαλακό υλικό που προσφέρει σταθερή εφαρμογή.

Για τη βελτίωση της οπτικής οξύτητας των κερατοκωνικών ασθενών μπορούν να χρησιμοποιηθούν ενθέματα ενδοστρωματικών κερατοειδικών δακτυλίων (Intrastromal Corneal Ring Segments - ICRS), κατασκευασμένων από PMMA. Υπάρχουν διάφοροι τύποι δακτυλίων: οι πιο δημοφιλείς Intacs (Addition Technology Inc.), οι Ferrara Rings (Ferrara Ophthalmics) και οι Kerarings (Mediphacos). Κατάλληλος υποψήφιος είναι ο ασθενής, που δεν είναι ικανοποιημένος με την οπτική του οξύτητα με γυαλιά και δεν ανέχεται τους φακούς επαφής, τα κερατομετρικά του είναι <58 D, ο κερατοειδής του είναι διαφανής και δεν εμφανίζει ουλοποίηση στην οπτική ζώνη και η παχυμετρία στην περιοχή ένθεσης των δακτυλίων είναι >450 μm.

Η τοποθέτηση ενδοκερατοειδικών δακτυλίων φαίνεται να έχει αρκετά ενθαρρυντικά αποτελέσματα με βάση διάφορες κλινικές μελέτες. Στην ανασκόπηση του Rabinowitz [18] σχετικά με την ένθεση Intacs αναφέρεται ότι στις περισσότερες δημοσιευμένες μελέτες φαίνεται επιπέδωση του κερατοειδούς κατά μέσο όρο 2-3 D με συνοδό βελτίωση της καλύτερα διορθωμένης οπτικής οξύτητας κατά 2-3 γραμμές.



Όμως, το εύρος των αποτελεσμάτων είναι μεγάλο και κινείται μεταξύ 2 γραμμών απώλειας καλύτερα διορθωμένης οπτικής οξύτητας έως 8 γραμμές κέρδους. Το 70-80% των ασθενών παρατήρησαν βελτίωση της οπτικής τους οξύτητας τόσο της αδιόρθωτης όσο και της καλύτερα διορθωμένης. Παράλληλα φαίνεται πτώση στις εκτροπές υψηλής τάξης. Στη βιβλιογραφία αναφέρονται επιπλοκές της ένθεσης, τόσο διεγχειρητικές όσο και μετεγχειρητικές με συχνότερη την εκβολή προς τα έξω.

Τα οπτικά βοηθήματα και οι ενδοκερατοειδικοί δακτύλιοι βελτιώνουν την οπτική οξύτητα του ασθενούς χωρίς όμως να εμποδίζουν ή να αναστρέφουν την εξελικτική πορεία του κερατοκώνου. Μέχρι πρότινος η μόνη θεραπευτική επιλογή των ασθενών αυτών ήταν η μεταμόσχευση κερατοειδούς όταν ο κερατοειδής είχε λεπτύνει αρκετά, υπήρχε ουλοποίηση ή όταν η οπτική οξύτητα δε βελτιωνόταν με τη χρήση οπτικών βοηθημάτων.

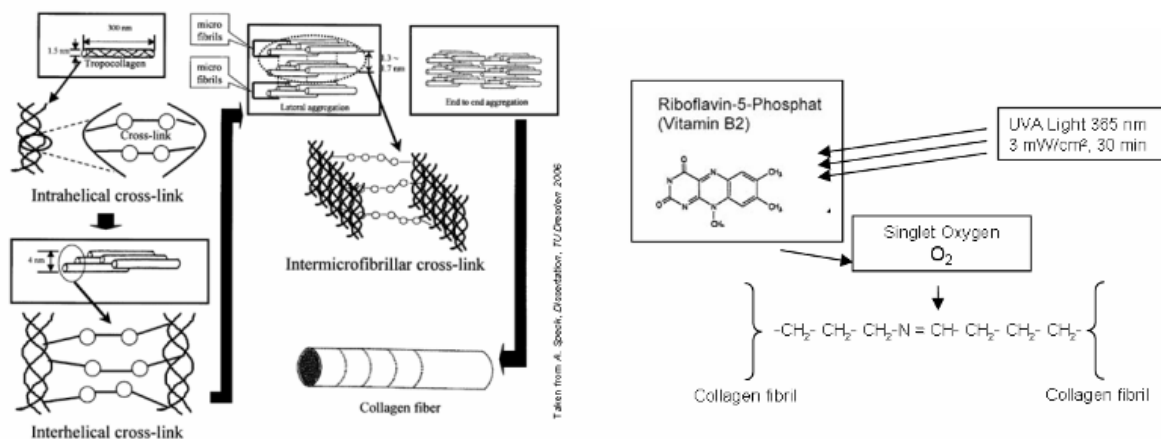
Η επέμβαση διασύνδεσης κερατοειδικού κολλαγόνου (corneal cross-linking) με τη χρήση ριβοφλαβίνης και υπεριώδους ακτινοβολίας τύπου A (UVA) είναι μια ελάχιστα επεμβατική χειρουργική τεχνική που αναπτύχθηκε την τελευταία δεκαετία για την αντιμετώπιση των εκτασιών του κερατοειδούς, μεταξύ αυτών και του κερατοκώνου [19]. Το μεγάλο πλεονέκτημα της επέμβασης αυτής είναι ότι σταθεροποιεί τον κερατοειδή και αναστέλλει την εξέλιξη του κερατοκώνου με αποτέλεσμα στους ασθενείς αυτούς να αναβάλλεται ή ακόμη και να αποφεύγεται η μεταμόσχευση κερατοειδούς.

Ο όρος cross-linking στη βιολογία χρησιμοποιείται για να περιγράψει το σχηματισμό χημικών δεσμών με τη μορφή σταυρωτών συνδέσεων, ύστερα από χημικές αντιδράσεις, μεταξύ πρωτεϊνών ή άλλων μορίων. Συνήθως οι χημικές αυτές αντιδράσεις επάγονται από τη θερμότητα, την πίεση ή την ακτινοβολία και έχουν σαν αποτέλεσμα την αλλαγή των φυσικών ιδιοτήτων των χημικών μορίων. Cross-linking με τη συμμετοχή ενζύμων συμβαίνει φυσιολογικά κατά τη μετά-μεταγραφική τροποποίηση του κολλαγόνου. Κατά τη διαδικασία της γήρανσης του ανθρώπινου οργανισμού, cross-linking με τη συμμετοχή ή μη ενζύμων συμβαίνει σε διάφορα μέρη του σώματος, όπως το δέρμα και οι αρτηρίες. Η σκέψη για χρήση του cross-linking για τη θεραπεία του κερατοκώνου προήλθε από την παρατήρηση ότι οι διαβητικοί ασθενείς με εκτασία του κερατοειδούς δεν εμφανίζουν πρόοδο της νόσου λόγω του cross-linking, που συμβαίνει φυσιολογικά.



Η χρήση της ριβοφλαβίνης ή βιταμίνης B2, ως φωτοευαισθητοποιητή για την επαγωγή του σχηματισμού των σταυρωτών συνδέσεων μεταξύ των ινιδίων κολλαγόνου του στρώματος βασίστηκε σε ορισμένες από τις ιδιότητες της: είναι εύκολη στη χρήση, υδατοδιαλυτή, δεν προκαλεί θόλωση ή ουλοποίηση του κερατοειδούς και διεισδύει εις βάθος μέσα στο κερατοειδικό στρώμα.

Ο συνδυασμός της ριβοφλαβίνης με την υπεριώδη ακτινοβολία τύπου A επάγει το σχηματισμό σταυρωτών συνδέσεων σε βάθος 200-300 μm μέσα στο στρώμα [20, 21]. Η φωτο-ευαισθητοποίηση, η φωτο-οξείδωση και ο φωτο-πολυμερισμός της ριβοφλαβίνης οδηγούν στην παραγωγή ενεργού οξυγόνου, το οποίο στη συνέχεια επιδρώντας στα μόρια του κολλαγόνου οδηγεί στην παραγωγή ιμιδαζολόνης, ενός ενδιάμεσου προϊόντος με μικρή διάρκεια ζωής. Η ιμιδαζολόνη αντιδρά με ενδογενή καρβονύλια, όπως η αλλυσίνη και η υδροξυαλλυσίνη, σχηματίζοντας σταυρωτές συνδέσεις. Τα ενδογενή καρβονύλια αποτελούν παράγωγα χημικών αντιδράσεων που γίνονται στον κερατοειδή. Ακόμη, στο μηχανισμό σχηματισμού σταυρωτών συνδέσεων συμμετέχει η 2,3-βουτανεδιόνη, ένα αυτο-ενεργοποιούμενο προϊόν της ριβοφλαβίνης, που παρουσιάζει ενεργό οξυγόνο αντιδρά έντονα με τα ενδογενή καρβονύλια.

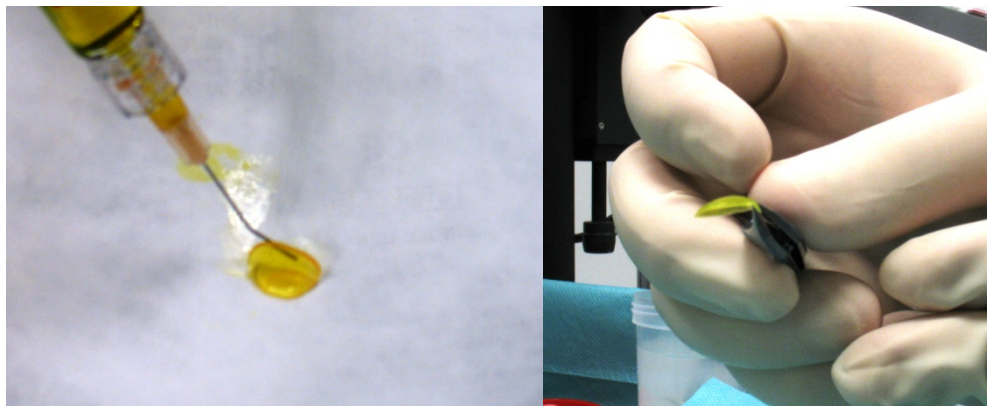


Εικόνα 7 Σχηματικά η επαγωγή δημιουργίας σταυρωτών συνδέσεων μεταξύ των ινιδίων κολλαγόνου παρουσία ριβοφλαβίνης και UVA ακτινοβολίας.

ενστάλαξη αναισθητικού κολλυρίου, αφαιρούνται τα 8-9 κεντρικά χιλιοστά του επιθηλίου του κερατοειδούς, προκειμένου να εξασφαλισθεί η επαρκής διείσδυση της ριβοφλαβίνης στο στρώμα και η μέγιστη αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Στη



συνέχεια διάλυμα ριβοφλαβίνης 0,1% ενσταλάζεται στον κερατοειδή κάθε 2-5 λεπτά για χρόνο 20 λεπτών περίπου. Η βιταμίνη θα πρέπει να διεισδύσει πλήρως στο στρώμα και να φανεί στον πρόσθιο θάλαμο, χρωματίζοντας τον κίτρινο.



Εικόνα 8 Κερατοειδικός ιστός πριν (αριστερά) και μετά (δεξιά) το crosslinking. Είναι εμφανής η ευκαμνία του ιστού πριν και η ακαμνία μετά τη διαδικασία. (αρχείο BEMMO)



Εικόνα 9 Η διαδικασία του crosslinking: (α) ενστάλαξη σταγόνων ριβοφλαβίνης, (β) επιβεβαίωση της διείσδυσης της βιταμίνης στον πρόσθιο θάλαμο και (γ) ακτινοβολία του κερατοειδούς (photo IROC)

Πριν την εφαρμογή της υπερϊόδους ακτινοβολίας επιβεβαιώνεται, με τη βοήθεια ενός φωτομέτρου, η επιθυμητή ακτινοβολία της επιφάνειας του κερατοειδούς στα 3 mW/cm^2 , που αντιστοιχούν σε $5,4 \text{ J/cm}^2$ δόση επιφάνειας ύστερα από 30 λεπτά ακτινοβολίας. Ακόμη μετράται με τη χρήση υπερήχων το πάχος του κερατοειδούς, που για λόγους ασφαλείας θα πρέπει να είναι τουλάχιστον 400 μm .



Ακολουθώς, ο κερατοειδής εκτίθεται σε στην υπεριώδη ακτινοβολία για 30 λεπτά και παράλληλα συνεχίζεται η ενστάλαξη του διαλύματος ριβοφλαβίνης προκειμένου να εξασφαλιστεί ο συνεχής κορεσμός του ιστού. Μετά το τέλος της θεραπείας, τοποθετείται μαλακός φακός επαφής μέχρι την πλήρη επούλωση του επιθηλίου και χορηγείται φαρμακευτική αγωγή αποτελούμενη από αντιβιοτικό, κορτικοειδές, μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες και τεχνητά δάκρυα.

Η ριβοφλαβίνη, εκτός από φωτοευαισθητοποιητής για την επαγωγή των σταυρωτών συνδέσεων, προστατεύει τους υποκείμενους ιστούς από τη βλαβερή επίδραση της υπεριώδους ακτινοβολίας τύπου Α. Η ριβοφλαβίνη έχει 3 κορυφές στο φάσμα απορρόφησης της: στα 270, τα 366 και τα 445 nm. Κατά τη διάρκεια της επέμβασης διασύνδεσης κερατοειδικού κολλαγόνου, ο κερατοειδής φωτίζεται με υπεριώδη ακτινοβολία τύπου Α μήκους κύματος 370 nm, που εμφανίζει υψηλή απορρόφηση από τη ριβοφλαβίνη. Η ριβοφλαβίνη, αν χρησιμοποιηθεί μόνη της, δεν έχει βρεθεί να προκαλεί οποιαδήποτε κυτταρική βλάβη, εύρημα αναμενόμενο αφού είναι βιταμίνη απαραίτητη για τη θρέψη και βρίσκεται φυσιολογικά στον αμφιβληστροειδή, το συκώτι και την καρδιά.

Η βλάβη που προκαλείται στα κερατοκύτταρα εξαρτάται από το μήκος κύματος και τη δόση της ακτινοβολίας. Παρουσία της ριβοφλαβίνης, απορροφάται το 95% της υπεριώδους ακτινοβολίας στον κερατοειδή σε αντίθεση με το 25-35%, που απορροφάται όταν η υπεριώδης ακτινοβολία είναι μόνη της. Οι Wollensak και συν. [22] υπολόγισαν *in vitro* την κυτταροτοξική δράση του συνδυασμού ριβοφλαβίνης – UVA ακτινοβολίας στο 0.5 mW/cm^2 , που αποτελεί τη δόση ακτινοβολίας που δέχεται ο κερατοειδής στα 300 μm και αντιστοιχεί σε δόση επιφάνειας 3 mW/cm^2 . Το αντίστοιχο όριο στην περίπτωση που ο κερατοειδής ακτινοβολείται απουσία της ριβοφλαβίνης είναι 5 mW/cm^2 . Παρουσία της ριβοφλαβίνης η ουδός της κυτταροτοξικότητας κατά την ακτινοβολία ελαττώνεται κατά 10 φορές, επειδή η ριβοφλαβίνη οδηγεί σε αυξημένη απορρόφηση της UVA ακτινοβολίας από το κερατοειδικό στρώμα. Από πειραματικές μελέτες σε ζώα αλλά και από κλινικές μελέτες έχει βρεθεί, νέκρωση των κερατοκυττάρων 24 ώρες μετά την επέμβαση στο πρόσθιο στρώμα έως τα 300 μm με τη συνήθη ακτινοβολία επιφάνειας των 3 mW/cm^2 [23]. Η απόπτωση είναι υπεύθυνη για το οίδημα, που παρατηρείται μερικές φορές τις πρώτες μετεγχειρητικές ημέρες. Ο αριθμός των κερατοκυττάρων αποκαθίσταται εντός 6 μηνών από την επέμβαση.



Τα ενδοθηλιακά κύτταρα του κερατοειδούς αποτελούν τον κυτταρικό πληθυσμό που, λόγω της χαμηλής δυνατότητας αναγέννησης, πρέπει να προστατευθεί από τη βλαπτική επίδραση της υπεριώδους ακτινοβολίας. Παρουσία της ριβοφλαβίνης η υπεριώδης ακτινοβολία συγκεντρώνεται στο μεγαλύτερο ποσοστό στο στρώμα του κερατοειδούς και με αυτόν τον τρόπο προστατεύονται οι δομές, που βρίσκονται πίσω από το στρώμα [24]. Τόσο το ενδοθήλιο όσο και ο πρόσθιος θάλαμος, η ίριδα, ο φακός και ο αμφιβληστροειδής εκτίθενται σε δόση ακτινοβολίας μικρότερη από 1 J/cm^2 , που αποτελεί το όριο δόσης ακτινοβολίας με βάση τα διεθνή πρότυπα. Από τη μελέτη των Sproerl και συν. [25] για τη συνήθη δόση ακτινοβολίας επιφάνειας και πάχος κερατοειδούς 400 μm , που αποτελεί το προτεινόμενο όριο ασφαλείας για την επέμβαση διασύνδεσης κερατοειδικού κολλαγόνου, η δόση ακτινοβολίας του ενδοθηλίου υπολογίζεται στα 0.18 mW/cm^2 .

Τα πρώτα κλινικά αποτελέσματα της επέμβασης διασύνδεσης κερατοειδικού κολλαγόνου δημοσιεύθηκαν από τους Wollensak και συν. [19] και αφορούσαν 23 οφθαλμούς 22 ασθενών. Στη μελέτη αυτή περίπου το 70% των ασθενών παρουσίασε σταθερή τοπογραφική εικόνα και βελτίωση των μέσων κερατομετρικών τιμών ύστερα από 4 χρόνια παρακολούθησης. Οι Capogrossi και συν. [26] αναφέρουν σταθεροποίηση του κερατοκώνου σε 44 οφθαλμούς ύστερα από ελάχιστη παρακολούθηση 48 μηνών, ελάττωση των κερατομετρικών κατά μέσο όρο 2 διοπτρίες και βελτίωση της αδιόρθωτης και της καλύτερα διορθωμένης οπτικής οξύτητας κατά 2.7 και 1.9 γραμμές Snellen αντίστοιχα.

Τα αποτελέσματα του Agrawal VB [27] σε μια σειρά 37 οφθαλμών από 41 Ινδούς ασθενείς δείχνουν ότι 1 έτος μετά τη θεραπεία το 54% των ασθενών κέρδισε τουλάχιστον μια γραμμή διορθωμένης οπτικής οξύτητας. Επιπλέον ο αστιγματισμός μειώθηκε κατά 1.2 D στο 47% των οφθαλμών ενώ παρέμεινε σταθερός στο 42%. Οι σφαιρική εκτροπή καθώς και οι εκτροπές υψηλής τάξης δε φάνηκε να διαφοροποιούνται σε βαθμό στατιστικά σημαντικό κατά το διάστημα της παρακολούθησης, ενώ το κόμμα μειώθηκε σε βαθμό στατιστικά σημαντικό 6 μήνες μετά τη θεραπεία.

Οι Vinciguerra και συν. [28] στη δική τους σειρά 28 οφθαλμών αναφέρουν μια στατιστικά σημαντική βελτίωση τόσο της αδιόρθωτης όσο και της καλύτερα διορθωμένης οπτικής οξύτητας έναν χρόνο μετά την επέμβαση διασύνδεσης πλαγίων συνδέσεων κερατοειδικού κολλαγόνου. Παρόμοια στατιστικά σημαντική μείωση



εμφάνισαν και τα κερατομετρικά των οφθαλμών αυτών. Επίσης για διάμετρο κόρης 3 mm παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση στις ολικές, τις κερατοειδικές, τις υψηλής τάξης και τις αστιγματικές εκτροπές του μετώπου κύματος καθώς στο ολικό κώμα και την ολική σφαιρική εκτροπή. Τέλος, σημειώθηκε μείωση της ελάχιστης κεντρικής παχυμετρίας από τα 490.68 μm στα 470.09 μm , διαφορά στατιστικά σημαντική ενώ ο αριθμός των ενδοθηλιακών κυττάρων δεν άλλαξε στο διάστημα παρακολούθησης.

Στη μελέτη των Kymionis και συν. [29] παρακολουθήθηκαν για ένα έτος 14 οφθαλμοί από 12 ασθενείς με ελάχιστο πάχος κερατοειδούς μετά την αφαίρεση του επιθηλίου λιγότερο από 400 μm , οι οποίοι υπεβλήθησαν σε επέμβαση διασύνδεσης πλαγίων συνδέσεων κερατοειδικού κολλαγόνου. Σημειώθηκε βελτίωση στην οπτική οξύτητα, αδιόρθωτη και διορθωμένη, αλλά και στα μέσα κερατομετρικά. Επίσης παρατηρήθηκε μια στατιστικά σημαντική μείωση στην πυκνότητα των ενδοθηλιακών κυττάρων: από 2733 ± 180 κύτταρα/ mm^2 προεγχειρητικά σε 2441 ± 400 κύτταρα/ mm^2 στον τελευταίο μετεγχειρητικό έλεγχο.

Η επέμβαση διασύνδεσης πλαγίων συνδέσεων κερατοειδικού κολλαγόνου ενώ σταθεροποιεί την εξέλιξη του κερατοκόνου, δε βελτιώνει την οπτική οξύτητα των ασθενών με αποτέλεσμα οι ασθενείς αυτοί να μην απολαμβάνουν ικανοποιητική ποιότητα όρασης. Για αυτό το λόγο είναι πλέον δημοφιλείς οι συνδυασμοί της επέμβασης με άλλες χειρουργικές τεχνικές, που αποσκοπούν στη βελτίωση της οπτικής οξύτητας. Πιο συχνός είναι ο συνδυασμός με φωτοδιαθλαστική κερατεκτομή (PRK). Υπάρχει η δυνατότητα η PRK να γίνει μετά τη σταθεροποίηση του κερατοκόνου ή και πριν με πολύ καλά αποτελέσματα και στις δύο περιπτώσεις.

Στη μελέτη των Kymionis και συν. [30] αρχικά αφαιρείται το επιθήλιο με φωτοθεραπευτική κερατεκτομή (t-PTK), στη συνέχεια γίνεται φωτοδιαθλαστική κερατεκτομή (PRK) με βάση την τοπογραφία του ασθενούς (topography guided) και τέλος ακολουθεί η επέμβαση διασύνδεσης κερατοειδικού κολλαγόνου. Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής έδειξαν μια στατιστικά σημαντική μείωση του σφαιρικού ισοδυνάμου από -2.3 ± 2.8 D σε -1.08 ± 2.41 D που συνδυάστηκε από στατιστικά σημαντική βελτίωση της αδιόρθωτης και καλύτερα διορθωμένης οπτικής οξύτητας 19,53 \pm 3,97 μήνες μετά την επέμβαση σε 31 οφθαλμούς.

Ο συνδυασμός της επέμβασης σταθεροποίησης του κερατοκόνου με εξ' επαφής κερατοπλαστική (conductive keratoplasty) δεν ήταν αποτελεσματικός στη



μακροχρόνια παρακολούθηση, παρά τα πρώτα ενθαρρυντικά τοπογραφικά αποτελέσματα [31]. Ένας περισσότερο υποσχόμενος συνδυασμός είναι εκείνος των ενδοκερατοειδικών δακτυλίων με την επέμβαση διασύνδεσης κερατοειδικού κολλαγόνου. Τα αποτελέσματα της μελέτης των Kamburoglou και συν. [32] σε 25 οφθαλμούς 17 ασθενών, που υποβλήθηκαν σε ένθεση δακτυλίων τύπου INTACS και 4 περίπου μήνες μετά σε επέμβαση διασύνδεσης κερατοειδικού κολλαγόνου, δείχνουν συνεργική δράση των δύο επεμβάσεων και βελτίωση τόσο στην οπτική οξύτητα όσο και στα κερατομετρικά των οφθαλμών αυτών.

Οι επιπλοκές της επέμβασης διασύνδεσης κερατοειδικού κολλαγόνου είναι λίγες και γενικά θεωρείται μια ασφαλής και αποτελεσματική επέμβαση. Το οίδημα, που παρατηρείται άμεσα μετεγχειρητικά είναι χωρίς ιδιαίτερη κλινική σημασία. Στη βιβλιογραφία έχουν αναφερθεί μια περίπτωση ερπητικής κερατίτιδας και ιρίτιδας μετά την επέμβαση, η πρόκληση διάχυτης μεμβρανικής κερατίτιδας (DLK) σε ασθενή με εκτασία ύστερα από LASIK, ορισμένες περιπτώσεις κερατίτιδας που προκάλεσαν έλκος κερατοειδούς και ουλοποίηση καθώς και εξέλιξη της εκτασίας παρά τη θεραπεία σε έγκυο γυναίκα.

Η συνεστιακή μικροσκοπία (*in vivo confocal microscopy*) μας επιτρέπει να έχουμε μια σαφή *in vivo* εικόνα για τις δομικές αλλαγές που πραγματοποιούνται στον κερατοειδή κατά τη διάρκεια του crosslinking. Αμέσως μετά τη θεραπεία έχει αναφερθεί απουσία του υπό-επιθηλιακού νευρικού πλέγματος και των πυρήνων των κερατοκυττάρων, έως και 300 μm βάθος, καθώς και οίδημα κερατοειδούς. Οι βαθύτερες στιβάδες του στρώματος όπως και το ενδοθήλιο δε φαίνεται να επηρεάζονται από το crosslinking: αφού στο μεν στρώμα οι πυρήνες των κερατοκυττάρων είναι ανέπαφοι και στο δε ενδοθήλιο δε σημειώνεται μείωση της πυκνότητας των κυττάρων.

Τρεις μήνες μετά την επέμβαση διασύνδεσης πλαγίων συνδέσμων κερατοειδικού κολλαγόνου είναι εμφανή τα πρώτα σημάδια αναγέννησης των κερατοκυττάρων στο μέσο κερατοειδικό στρώμα. Έξι μήνες μετά την επέμβαση είναι σαφής η παρουσία πυκνού ενεργοποιημένου κυτταρικού πληθυσμού τόσο στο ενδιάμεσο όσο και στο πρόσθιο στρώμα. Αναγέννηση των κερατοκυττάρων σε όλο το πάχος του στρώματος, που φτάνει στα προεγχειρητικά επίπεδα, είναι εμφανής ένα έτος μετά την επέμβαση.



Με τη χρήση της συνεστιακής μικροσκοπίας ορισμένοι ερευνητές παρατήρησαν μια υπέρ-αντανάκλαση σε τμήματα του κερατοειδικού όγκου, που υποβλήθηκε στη θεραπεία [33, 34]. Το φαινόμενο αυτό αποδόθηκε στην αυξημένη πυκνότητα της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας σε συνδυασμό με τους ενεργοποιημένους πυρήνες των κερατοκυττάρων. Η αναγέννηση του υπό-επιθηλιακού νευρικού πλέγματος παρατηρείται έξι μήνες μετά τη θεραπεία. Στην περίπτωση που το crosslinking συνδυάζεται με αποδόμηση του κερατοειδικού ιστού με τη χρήση του excimer laser, είναι συνήθης ο σχηματισμός οπίσθιας στρωματικής κερατοειδικής θόλωσης, που σταδιακά αμβλύνεται και μετακινείται προς το πρόσθιο στρώμα ενώ η αναγέννηση των κερατοκυττάρων δεν έχει ολοκληρωθεί ένα έτος μετά την επέμβαση.

A.3 Ανάλυση Εκτροπών Κερατοκωνικού Οφθαλμού

Το οπτικό σύστημα του οφθαλμού δεν είναι τέλειο αλλά πάσχει από οπτικές εκτροπές οι οποίες σε πολλές περιπτώσεις, μεταξύ αυτών και στον κερατόκωνο, μπορούν να επηρεάσουν την ποιότητα της όρασης. Οι συνολικές οπτικές εκτροπές του οφθαλμού καθορίζονται από τη γεωμετρία των διαθλαστικών του επιφανειών, καθώς και από την ομοιογένεια των διαθλαστικών του μέσων. Για τη χαρτογράφηση των οπτικών εκτροπών χρησιμοποιούμε τη μέθοδο της ανάλυσης μετώπου κύματος.

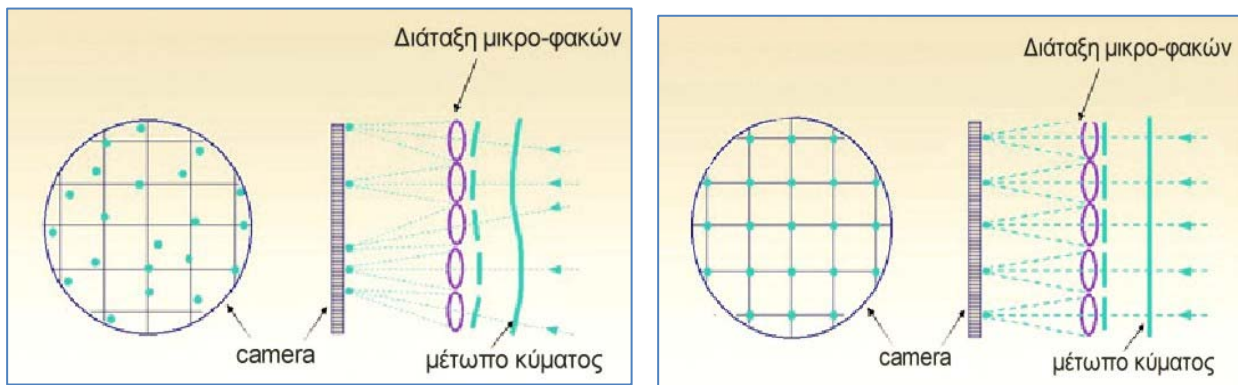
Το φως είναι μια πηγή ενέργειας, που δημιουργεί ακτινοβολούντα κύματα φωτός. Η κορυφή του κύματος, που σχηματίζεται, κινείται μακριά από την πηγή σε κυκλική διάταξη. Η καμπύλη, που ακολουθεί την κορυφή του κύματος, όπως αυτό διαμορφώνεται σε κάθε χρονική στιγμή, ονομάζεται μέτωπο κύματος. Όταν το φως προέρχεται από μια σημειακή πηγή, το μέτωπο κύματος έχει σφαιρικό σχήμα και όσο το μέτωπο κύματος απομακρύνεται από την πηγή επιπεδώνεται σταδιακά. Όταν το μέτωπο κύματος ταξιδεύει μέσα από υλικά με διαφορετικό δείκτη διάθλασης, «καθυστερεί» χωρίς να αλλάζει η συχνότητα του. Επίσης, όταν το φως περάσει από το ένα υλικό με περιοχές διαφορετικού πάχους, θα «καθυστερήσει» στις πιο παχιές περιοχές με αποτέλεσμα το μέτωπο κύματος εκεί να γίνει πιο καμπύλο σε σχέση με τις υπόλοιπες λεπτότερες περιοχές.

Κάθε οπτική διαταραχή κατά τη διαδρομή του φωτός μέσα από το μάτι, οδηγεί σε μια εκτροπή του μετώπου κύματος, που εξέρχεται από το μάτι. Το εκτρεπόμενο



μέτωπο κύματος απεικονίζεται σε έναν ανιχνευτή με κάποιες αποκλίσεις από το ιδανικό. Οι αποκλίσεις απεικονίζονται σε μορφή χρωματικού χάρτη και αντιστοιχούν στις εκτροπές του οφθαλμού, όταν αυτές έχουν αναχθεί στο επίπεδο της κόρης. Η ανάλυση των μετώπων κύματος και η μέτρηση των οπτικών εκτροπών του ανθρώπινου οφθαλμού, βασίζονται σε τρεις αρχές: την αρχή Shack-Hartmann, την αρχή Tscherning και την αρχή Ray Tracing.

Η μέθοδος Shack – Hartmann χρησιμοποιεί μια ακτίνα φωτός που προέρχεται από μια φωτοδίοδο υψηλής λαμπρότητας και εισέρχεται στον οφθαλμό από το άνοιγμα της κόρης. Η ακτίνα ανακλάται από τον αμφιβληστροειδή και ως δεύτερη πηγή φωτός εξέρχεται από τον οφθαλμό, αφού υποστεί παραμόρφωση από τα σφάλματα και τις ατέλειες των μέσων που διέρχεται. Καταλήγει σε μια συστοιχία μικρών φακών, καθένας από τους οποίους είναι υπεύθυνος για την εστίαση ενός μικρού τμήματος του μετώπου κύματος της εξερχόμενης δέσμης πάνω σε έναν αισθητήρα (CCD κάμερα). Η απόκλιση κάθε σημείου από το ιδανικό σημείο εστίασης κάθε φακού πάνω στην κάμερα αποτελεί μια ένδειξη της κλίσης του μετώπου κύματος στο συγκεκριμένο σημείο. Οι κλίσεις αυτές αντιστοιχούν στις αποκλίσεις από το ιδανικό μέτωπο κύματος και μπορούν να απεικονιστούν με τη μορφή χρωματικού χάρτη.

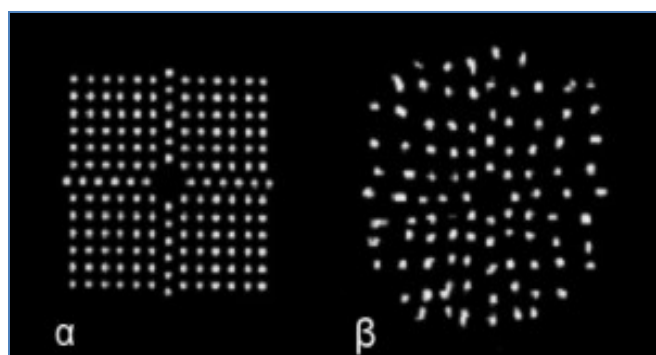


Εικόνα 10 Η αρχή λειτουργίας της εκτροπομετρίας Shack - Hartman

Στην μέθοδο Tscherning, το φως με τη μορφή τετράγωνου πλέγματος, προβάλλεται κάθετα μέσα από το άνοιγμα της κόρης και εστιάζεται πριν τον αμφιβληστροειδή με τη χρήση ενός φακού για να είναι σαφής η αντιστοιχία των σημείων τομής των δεσμών εισόδου με τις κηλίδες στον αμφιβληστροειδή. Το εστιασμένο πλέγμα έχει παραμορφωθεί από τις εκτροπές που υπέστη στην διαδρομή του μέσα τα οπτικά του οφθαλμού. Στον αμφιβληστροειδή προβάλλεται μία εικόνα

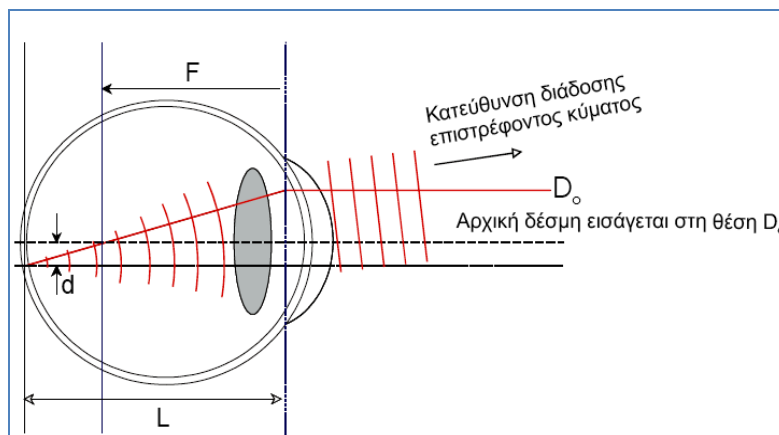


δύο διαστάσεων η οποία περιέχει τις παραμορφώσεις του αρχικού πλέγματος. Η εικόνα διαβάζεται από μία ψηφιακή CCD κάμερα υψηλής ευαισθησίας και στην συνέχεια υποβάλλεται σε μία σειρά ψηφιακών επεξεργασιών για να αξιολογηθούν οι αποκλίσεις της αρχικής εικόνας του πλέγματος, από αυτήν που διαμορφώθηκε μετά την διαδρομή του από τα οπτικά του οφθαλμού. Οι αποκλίσεις αυτές παρουσιάζονται με την μορφή χρωματικών χαρτών.



Εικόνα 11 Εκτροπομετρία Tscherning

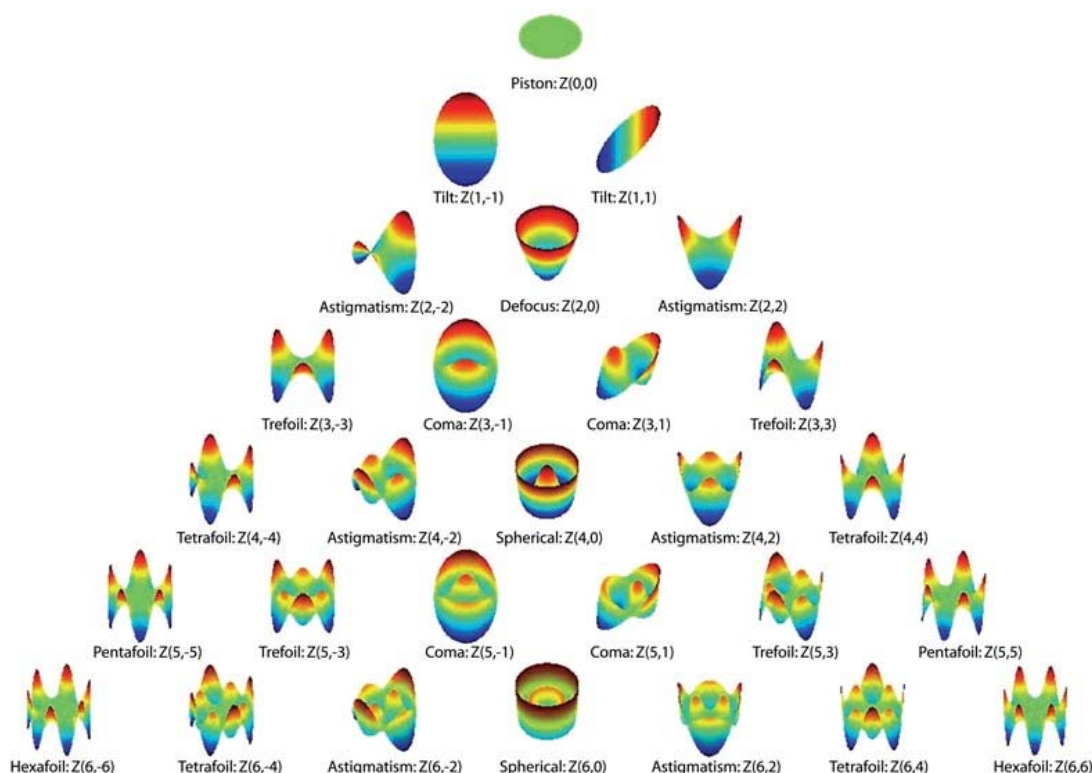
Στην τεχνική του Ray Tracing η δέσμη ενός διοδικού laser εισάγεται στον οφθαλμό παράλληλα με τον οπτικό άξονα διαδοχικά από διαφορετικά σημεία εισόδου. Λόγω των εκτροπών η δέσμη δεν θα συναντήσει τον αμφιβληστροειδή στο σημείο τομής του με τη γραμμή όρασης αλλά σε κάποιο άλλο σημείο στο οποίο θα δημιουργήσει μία δευτερογενή πηγή σκεδαζόμενης ακτινοβολίας. Η κατεύθυνση διάδοσης του επιστρέφοντος κύματος εξαρτάται από τη θέση της δευτερογενούς πηγής. Με χρήση συστήματος φακών των οποίων ο ρόλος είναι να συζεύξουν οπτικά το επίπεδο του αμφιβληστροειδή με αυτό του δέκτη μιας CCD κάμερας μετράται η απόσταση του κεντροειδούς της δευτερογενούς πηγής από το κεντρικό βοθρίο. Από την απόσταση αυτή υπολογίζεται η εγκάρσια εκτροπή (transverse ray aberration) για κάθε σημείο. Μέσω της διαδοχικής μέτρησης των εγκάρσιων εκτροπών για διαφορετικά σημεία εισόδου, 'χαρτογραφούνται' οι συνολικές εκτροπές το οπτικού συστήματος του οφθαλμού. Τυπικά, για τη λήψη μίας μέτρησης χρησιμοποιούνται 95 διαφορετικά σημεία εισόδου ενώ ο συνολικός χρόνος που απαιτείται για τη διαδοχική σάρωση των σημείων αυτών είναι της τάξης των 20 msec.



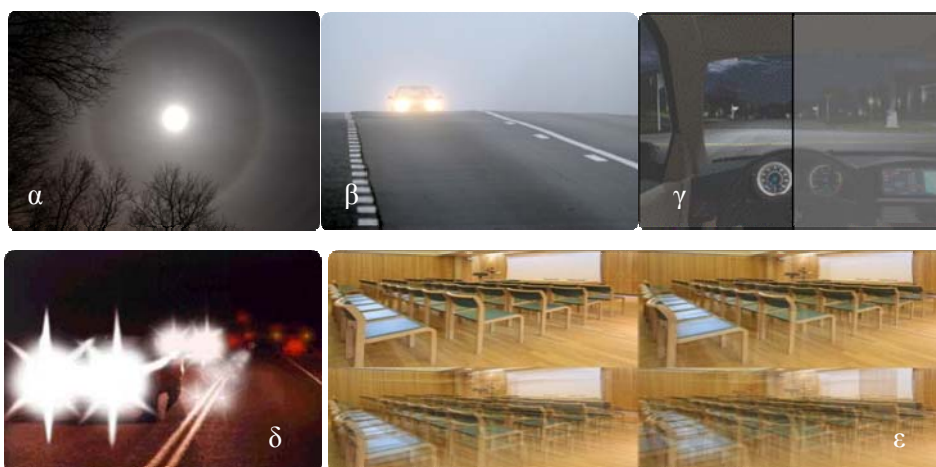
Εικόνα 12 Αρχή λειτουργίας εκτροπομετρίας retinal ray tracing

Ο πιο γνωστός τρόπος έκφρασης και ποσοτικοποίησης των αποκλίσεων για ένα οπτικό σύστημα είναι με τη βοήθεια των πολυωνύμων του Zernike. Τα πολώνυμα αυτά είναι ορθογώνια, κανονικοποιημένα και αποτελούν βάση του χώρου των συνεχών συναρτήσεων που είναι ορισμένες μέσα στον μοναδιαίο κύκλο. Τα πολώνυμα αυτά μπορούν να εκφράσουν εκτροπές χαμηλής τάξης, όπως το σφαιρώμα και ο αστιγματισμός αλλά και εκτροπές υψηλής τάξης, όπως το κόμα, το τρεφόιλ και η σφαιρική εκτροπή.

Τα διαθλαστικά σφάλματα του οφθαλμού, που διορθώνονται με σφαιροκυλινδρικούς φακούς ορίζονται σαν εκτροπές χαμηλής τάξης (1^{ης} και 2^{ης}) ενώ τα πιο σύνθετα οπτικά σφάλματα αναφέρονται ως εκτροπές υψηλότερης τάξης (3^{ης}, 4^{ης}, 5^{ης} κ.λπ.). η απευθείας τιμή του συντελεστή του πολυωνύμου Zernike, που αντιστοιχεί στο μέγεθος του σφάλματος μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση των σφαλμάτων. Εναλλακτικά, η αξιολόγηση των εκτροπών μπορεί να γίνει με τη βοήθεια του RMS (Root Mean Square). Το RMS είναι μία παράμετρος που χρησιμοποιείται για να εκφράσει το μέγεθος ενός οπτικού σφάλματος και αναφέρεται στην απόκλιση ενός οπτικού συστήματος από το ιδανικό. Όσο μεγαλύτερη είναι η τιμή του rms για ένα οπτικό σύστημα, τόσο περισσότερα είναι τα οπτικά σφάλματα του συστήματος. Η τιμή του rms υπολογίζεται από τον τύπο $RMS = \sqrt{\sum_{n,m} C_n^{m^2}}$ όπου n η τάξη και m ο γωνιακός συντελεστής των πολυωνύμων του Zernike.



Εικόνα 13: Στο σχήμα αναπαριστώνται τρισδιάστατα τα πολώνυμα του Zernike έως και 6^{ης} τάξης και φαίνεται η διάταξη τους με βάση τους δείκτες n και m (Z_n^m). Με n σημειώνεται ο ακτινικός όρος, δηλαδή η τάξη της εκτροπής ενώ με m ο γωνιακός.



Εικόνα 14 Οι παραμορφώσεις της εικόνας που προκαλούνται από τις εκτροπές: (α) άλως, (β) θάμβος, (γ) απώλεια contrast, (δ) starburst, (ε) ghosting

Η μέτρηση των εκτροπών του οπτικού συστήματος των κερατοκωνικών οφθαλμών μπορεί να χρησιμοποιηθεί επικουρικά στην παρακολούθηση του



κερατοκόνου, την εφαρμογή καταλλήλων φακών επαφής και την αξιολόγηση της εφαρμοζόμενης θεραπείας. Οι Vinciguerra και συν. [28] βρήκαν μια στατιστικά σημαντική μείωση της σφαιρικής εκτροπής έναν χρόνο μετά την επέμβαση διασύνδεσης πλαγίων συνδέσμων κερατοειδικού κολλαγόνου και ακόμη μείωση τόσο του αστιγματισμού όσο και του κόματος, σε βαθμό στατιστικά μη σημαντικό για 3, 5 και 7 mm κόρη. Σε άλλο άρθρο τους οι Vinciguerra και συν. [35] αναφέρουν στατιστικά σημαντική μείωση των ολικών εκτροπών 24 μήνες μετά την επέμβαση διασύνδεσης κερατοειδικού κολλαγόνου για διάμετρο κόρης 7 mm.

Η επαναληψιμότητα των μετρήσεων των εκτροπών στον κερατόκωνο είναι ένας παράγοντας που θα πρέπει να αξιολογηθεί. Με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις με το αμπερόμετρο Shack-Hartman για 4 mm κόρης χωρίς κυκλοπληγία σε 31 κερατοκωνικούς ασθενείς, οι Jinabhai και συν. [36] βρήκαν ότι δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των μετρήσεων αλλά υπάρχουν μεγαλύτερες αποκλίσεις στις μετρήσεις των χαμηλής και υψηλής τάξης εκτροπών σε σχέση με φυσιολογικούς οφθαλμούς, γεγονός που πιθανότατα οφείλεται σε λάθη της απεικόνισης των σημείων στο αμπερόμετρο.

Οι Buehnen και συν. [37] προσπάθησαν με τη βοήθεια των εκτροπών της πρόσθιας και της οπίσθιας επιφάνειας του κερατοειδούς και του παχυμετρικού προφίλ να βρουν έναν αξιόπιστο τρόπο για τη διάγνωση του υποκλινικού κερατοκόνου. Το σημαντικότερο εύρημα της μελέτης αυτής ήταν σημαντική διαφορά του κόματος στον κάθετο άξονα (3, -1) της πρόσθιας επιφάνειας του κερατοειδούς μεταξύ της ομάδας ελέγχου και του οφθαλμού κερατοκωνικών ασθενών που δεν παρουσίαζε συμπτώματα και κλινικά σημεία. Υψηλά ποσά κόματος βρέθηκαν σε οφθαλμούς με κλινικό ή υποκλινικό κερατόκωνο και σε άλλες μελέτες.

Σύμφωνα με τη μελέτη των Alio και συν. [38] η καλύτερα διορθωμένη οπτική οξύτητα σε κερατοκωνικούς ασθενείς συσχετίζεται σε βαθμό στατιστικά σημαντικό με τις κερατοειδικές εκτροπές υψηλής τάξης, την τιμή RMS του κόματος και την τιμή RMS της σφαιρικής εκτροπής. Σημειώνουν τη μεγάλη ετερογένεια που εμφανίζουν τα αποτελέσματα τους, παρά τη συμμετοχή μιας μεγάλης σειράς ασθενών.

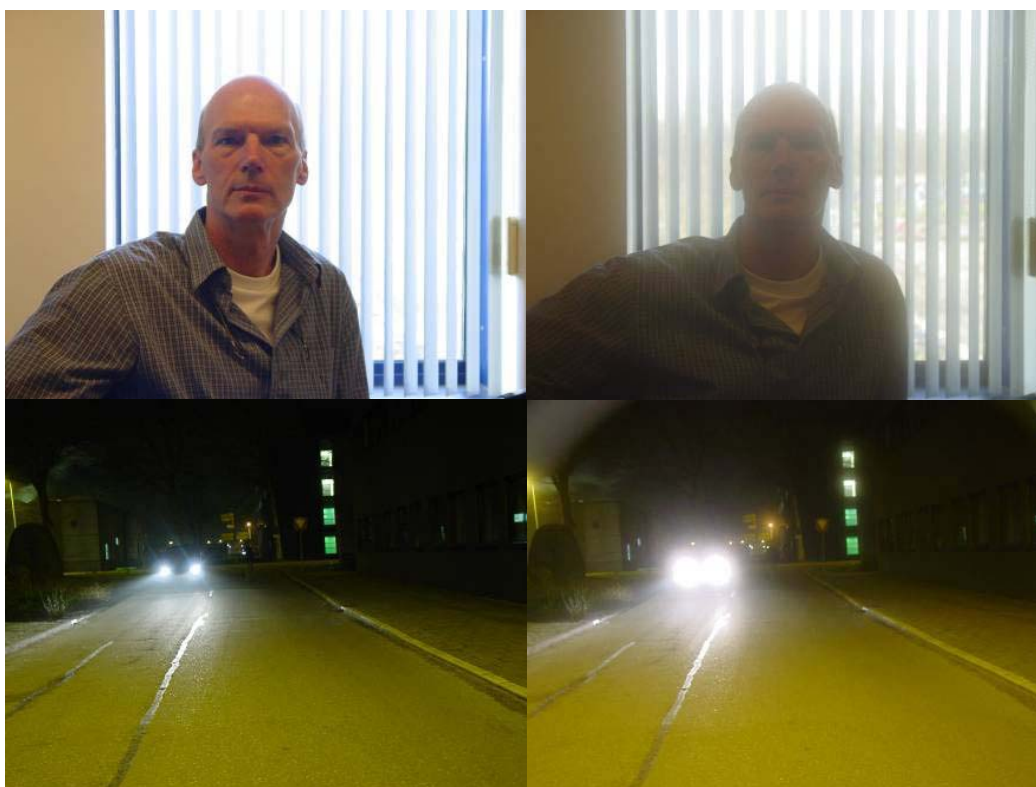
Οι Atchison και συν. [39] μελέτησαν την επίδραση του κερατοκόνου στις περιφερικές οπτικές εκτροπές και βρήκαν ότι η κυρίαρχη περιφερική εκτροπή τόσο στους κερατοκωνικούς οφθαλμούς όσο και στους εμμετροπικούς ήταν το κόμα. Ακόμη, παρατηρήθηκαν μεγαλύτερες αλλαγές στις εκτροπές κατά μήκος του οπτικού



πεδίου στους κερατοκωνικούς οφθαλμούς, και ιδιαίτερα σε εκείνους με προχωρημένο κερατόκωνο.

Α.4 Θεωρία Σκέδασης

Η σκέδαση είναι η τυχαία αλλαγή κατεύθυνσης διάδοσης του φωτός λόγω των ανομοιογενών οπτικών μέσων του οφθαλμού. Η σκέδαση μειώνει το contrast της εικόνας, που προβάλλεται στον αμφιβληστροειδή, επηρεάζοντας αρνητικά την ποιότητα της όρασης. Η επίδραση της σκέδασης στην όραση είναι εντελώς διαφορετική από την επίδραση της μειωμένης οπτικής οξύτητας στην όραση. Σε πολλές περιπτώσεις η αυξημένη σκέδαση μπορεί να επηρεάσει την ποιότητα όρασης σε μεγαλύτερο βαθμό σε σχέση με την μειωμένη οπτική οξύτητα. Τα συμπτώματα, τα οποία περιγράφουν οι ασθενείς περιλαμβάνουν θολή όραση, απώλεια contrast, μειωμένη αντίληψη της έντασης των χρωμάτων, halos γύρω από φωτεινές πηγές καθώς και δυσκολία στην αντίληψη προσώπων όταν πίσω τους υπάρχει πηγή φωτός.



Εικόνα 15 Επίδραση της αυξημένης σκέδασης στην όραση: αριστερά φυσιολογικές εικόνες και δεξιά εικόνες με αυξημένη σκέδαση

Ο κερατοειδής, η ίριδα, ο φακός και ο αμφιβληστροειδής είναι οι ιστοί του οφθαλμού, που ευθύνονται για τη συνολική ποσότητα φωτός, που σκεδάζεται. Πιο



συγκεκριμένα η σκέδαση μπορεί να αυξηθεί ύστερα από διαθλαστική χειρουργική λόγω του σχηματισμού haze ή εξαιτίας της θόλωσης του φακού, δηλαδή της ανάπτυξης καταρράκτη. Ακόμη τα άτομα με ανοιχτόχρωμα μάτια επηρεάζονται περισσότερο από τη σκέδαση λόγω του χρώματος της ίριδας, που επιτρέπει σε περισσότερο φως να φτάσει στον αμφιβληστροειδή. Ο αμφιβληστροειδής δεν απορροφά όλη την ποσότητα φωτός που δέχεται, με αποτέλεσμα μέρος του φωτός να αντανακλάται προς τα πίσω σε άλλα σημεία του αμφιβληστροειδούς και να αυξάνει την ποσότητα του σκεδαζόμενου φωτός. Η παρουσία γρατζουνισμένων γυαλιών ή η χρήση φακών επαφής μπορεί ακόμη να αυξήσει την αμφιβληστροειδική σκέδαση.

Το ποσό της σκέδασης σε έναν οφθαλμό εκφράζεται με τη χρήση της παραμέτρου σκέδασης s . Η παράμετρος αυτή προκύπτει από το λόγο του «ανεπιθύμητου» σκεδαζόμενου φωτός προς το «επιθυμητό» φως που φτάνει στον αμφιβληστροειδή και σχηματίζει το είδωλο του αντικειμένου που παρατηρούμε. Συνήθως χρησιμοποιείται ο δεκαδικός λογάριθμος της παραμέτρου s . Η μέση λογαριθμική τιμή της σκέδασης σε έναν νεανικό υγιή οφθαλμό είναι περίπου 0,85. Από την ηλικία των 40 ετών και μετά η τιμή της σκέδασης αρχίζει να αυξάνεται και φτάνει τις 1,2 λογαριθμικές μονάδες στα 70 έτη και τις 1,4 στα 80. Στην πραγματικότητα οι τιμές μπορεί να είναι ακόμη υψηλότερες και λαμβάνοντας υπ' όψιν ότι η κλίμακα είναι λογαριθμική οι διαφορές είναι πολλαπλάσιες: μια αύξηση κατά 0,3 λογαριθμικές μονάδες ισοδυναμεί με διπλασιασμό του ποσού του σκεδαζόμενου φωτός.

Τη νύχτα, το μέγεθος της κόρης είναι μεγαλύτερο και αυτό αυξάνει το ποσό του «ανεπιθύμητου» σκεδαζόμενου φωτός. Παράλληλα, όμως αυξάνεται και το «επιθυμητό» φως που είναι υπεύθυνο για το σχηματισμό του αμφιβληστροειδικού ειδώλου με αποτέλεσμα ο λόγος να παραμένει ο ίδιος και η τιμή της σκέδασης να μην αλλάζει. Σε ορισμένες περιπτώσεις, από άνθρωπο σε άνθρωπο μπορεί να υπάρχει αύξηση ή και μείωση στην τιμή της σκέδασης με μεγάλη διάμετρο κόρης. Για παράδειγμα, ένας ασθενής με κεντρικά εντοπισμένη φακική θολερότητα μπορεί να έχει μικρότερη τιμή σκέδασης τη νύχτα που ανοίγει η κόρη και περισσότερο φως φτάνει στον αμφιβληστροειδή.

Η σκέδαση σχετίζεται ασθενώς με την οπτική οξύτητα, επειδή η οπτική οξύτητα επηρεάζεται από τις εκτροπές του φωτός σε μικρές γωνίες ($<0,1^\circ$) ενώ οι



γωνίες που είναι σημαντικές για τη σκέδαση είναι μεγαλύτερες (από 1° έως 90°). Ακόμη αν τοποθετήσουμε ένα δοκιμαστικό φακό +2 διοπτριών μπροστά από τον οφθαλμό ενός ατόμου, η οπτική του οξύτητα θα αλλάξει σημαντικά ενώ η σκέδαση θα παραμείνει σχεδόν ίδια. Αντιθέτως, η τοποθέτηση ενός φίλτρου ομίχλης θα αυξήσει δραματικά την τιμή της σκέδασης, αλλά δε θα επηρεάσει ιδιαίτερα την οπτική οξύτητα.

Η ευαισθησία φωτεινής αντίθεσης εμφανίζει αδύναμη σχέση με τη σκέδαση. Αυτό ακούγεται φαινομενικά παράδοξο, αφού η σκέδαση μειώνει το contrast της εικόνας που προβάλλεται στον αμφιβληστροειδή και συνεπώς αυξημένη σκέδαση σημαίνει μειωμένη ευαισθησία φωτεινής αντίθεσης. Παρ' όλα αυτά η μείωση στην ευαισθησία φωτεινής αντίθεσης είναι πολύ μικρότερη σε σχέση με την αύξηση της σκέδασης. Πενταπλάσια τιμή σκέδασης προκαλεί μείωση στην συνάρτηση της ευαισθησίας φωτεινής αντίθεσης μόνο κατά 20%. Καλύτερη συσχέτιση μεταξύ σκέδασης και ευαισθησίας φωτεινής αντίθεσης μπορεί να βρεθεί όταν υπολογισθεί η ελάττωση της ευαισθησίας φωτεινής αντίθεσης εξαιτίας της παρουσίας πηγής glare.

Η σκέδαση μπορεί να μετρηθεί με τη βοήθεια οπτικών και ψυχοφυσικών μεθόδων. Οι κυριότερες οπτικές μέθοδοι είναι η μέθοδος της διπλής διέλευσης του Pablo Artal, η μέθοδος του Juan Bueno και η μέθοδος διπλής διέλευσης πολλαπλών δεσμών. Οι ψυχοφυσικές μέθοδοι έχουν αναπτυχθεί από τον Tom Van den Berg και είναι η μέθοδος άμεσης και η πιο εξελιγμένη μέθοδος συγκρινόμενης αντιστάθμισης (compensation comparison method), με βάση την οποία λειτουργεί το μόνο εμπορικά διαθέσιμο μηχάνημα για τη μέτρηση της σκέδασης, το Oculus C-Quant.

Η σκέδαση δεν έχει μελετηθεί ιδιαίτερα στον κερατόκωνο ή ύστερα από επέμβαση διασύνδεσης κερατοειδικού κολλαγόνου. Στην εργασία των Jinabhai και συν. [40] μετρήθηκε η αμφιβληστροειδική σκέδαση (forward scatter) σε 10 φυσιολογικούς και 5 κερατοκωνικούς οφθαλμούς με το Oculus C-Quant και βρέθηκε στατιστικά σημαντικά υψηλότερη τιμή σκέδασης τόσο στις $3,5^\circ$ όσο και στις 10° και τις 28° . Οι τιμές για τους κερατοκωνικούς ασθενείς αντιστοιχούν στις τιμές ατόμων ηλικίας άνω των 65 ετών ή ασθενών με αρχόμενο καταρράκτη. Σύμφωνα με τους συγγραφείς η διαφορά αυτή δεν εξηγείται από θολερότητες των διαθλαστικών μέσων ή από ουλές στον κερατοειδή, γιατί οι ασθενείς αυτοί είχαν αποκλειστεί από το



δείγμα. Συνεπώς πιθανόν η αύξηση της σκέδασης να οφείλεται στις δομικές αλλαγές που συμβαίνουν στον κερατοειδή ή να επηρεάζεται από τις εκτροπές υψηλής τάξης.

Οι Rehnman και συν. [41] υπολόγισαν τη σκέδαση του κερατοειδούς πριν και μετά την επέμβαση διασύνδεσης πλαγίων συνδέσμων κερατοειδικού κολλαγόνου με τη βοήθεια της αρχής του Scheimpflug σε 11 οφθαλμούς. Οι διαφορές ήταν στατιστικά σημαντικές τόσο στον 1^ο όσο και τους 6 μήνες μετά την επέμβαση, η αύξηση ήταν μεγαλύτερη τον 1^ο μήνα σε σχέση με τον 6^ο. Ακόμη, η σκέδαση τον 1^ο μήνα ήταν πιο έντονη στο πρόσθιο στρώμα και το κέντρο του κερατοειδούς ενώ η τιμή της μηδενιζόταν στα 240 μm βάθος. Στους 6 μήνες η μέγιστη τιμή της σκέδασης βρέθηκε σε βάθος 240 έως 340 μm. Οι συγγραφείς υποστηρίζουν ότι οι διαφορές, που παρατηρούνται οφείλονται σε δομικές αλλαγές που συμβαίνουν στον κερατοειδή μετά την επέμβαση.

A.5 Θεωρία ευαισθησίας φωτεινής αντίθεσης

Η ευαισθησία φωτεινής αντίθεσης αποτελεί μια λειτουργική οπτική δοκιμασία, που χρησιμεύει στην κατανόηση του συσχετισμού των φυσικών χαρακτηριστικών των εικόνων που αντιλαμβανόμαστε στον περιβάλλοντα χώρο με τα ανατομικό-φυσιολογικά χαρακτηριστικά και τις αποκρίσεις των νευρώνων και με τη συνολική αντιλαμβανόμενη απόκριση.

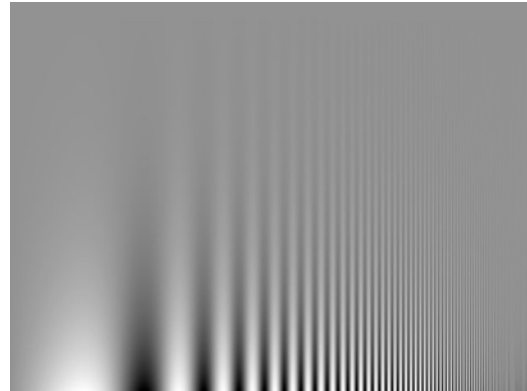
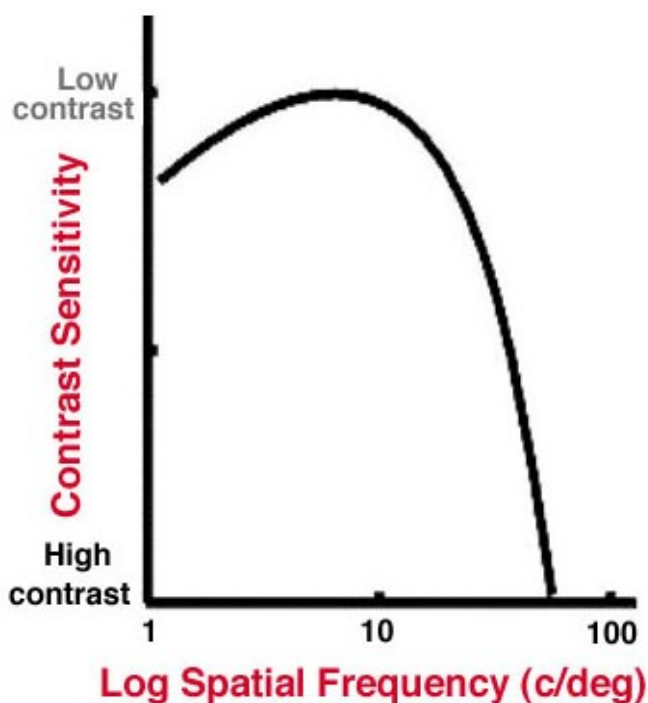
Η ευαισθησία φωτεινής αντίθεσης αποτελεί μια ψυχοφυσική εξέταση που χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση της ποιότητας όρασης και βασίζεται σε προβαλλόμενα ερεθίσματα – κυρίως gratings – με διαφορετική χωρική συχνότητα, φωτεινότητα και contrast. Κατά την εξέταση υπολογίζεται η ευαισθησία των εξεταζόμενων για την αντίληψη (ανίχνευση ή αναγνώριση) ενός ερεθίσματος (contrast) από την μέτρηση της ουδούς (threshold), δηλαδή της μικρότερης ποσότητας ερεθίσματος, που απαιτείται για την αντίληψη του. Η μεταβλητή που χρησιμοποιείται είναι η φωτεινή αντίθεση, δηλαδή το contrast, μεταξύ του ερεθίσματος και του περιβάλλοντος του και άρα η ευαισθησία (CS) υπολογίζεται από τη σχέση $CS = \frac{1}{c_{min}}$.

Τα gratings έχουν περιοδική διαμόρφωση για να ανταποκρίνονται στο συντονισμό των νευρώνων της οπτικής οδού σε διαφορετικές χρονικές συχνότητες, αποτελούνται από εναλλασσόμενες φωτεινές και σκοτεινές ράβδους και μπορούν να



εκφραστούν μαθηματικά. Για την αξιολόγηση της χωρικής όρασης χρησιμοποιείται ένα κύμα με ημιτονοειδή διαμόρφωση επειδή περιέχει μόνο μια χωρική συχνότητα. Για λόγους απλούστευσης, στην εξέταση της ευαισθησίας φωτεινής αντίθεσης χρησιμοποιούνται μόνο κάθετα gratings. Μια δοκιμασία φωτεινής αντίθεσης συνήθως περιέχει μετρήσεις ουδούς για ημιτονοειδή gratings μιας σειράς χωρικών συχνοτήτων οι τιμές των οποίων κυμαίνονται μεταξύ 0,5 και 20 c/deg. Στην τυπική καμπύλη απεικόνισης της ευαισθησίας φωτεινής αντίθεσης, τόσο η χωρική συχνότητα όσο και η ευαισθησία αντίθεσης παριστάνονται σε λογαριθμικούς άξονες.

Η ευαισθησία φωτεινής αντίθεσης αποτελεί αξιολόγηση της οπτικής αντίληψης και συνεπώς νευρωνικοί παράγοντες επηρεάζουν τη μορφή της. Εάν ο οφθαλμός ήταν μόνο ένας οπτικός φακός, θα παρουσίαζε μεγαλύτερη ευαισθησία για μικρές χωρικές συχνότητες. Στην πραγματικότητα, η μέγιστη ευαισθησία φωτεινής αντίθεσης σε φωτοπικές συνθήκες παρουσιάζεται σε χωρικές συχνότητες 3-6 c/deg, γεγονός που οφείλεται στα σχετικά μεγάλα υποδεκτικά πεδία και την υψηλή ευαισθησία αντίθεσης που παρουσιάζουν οι Μ νευρώνες του αμφιβληστροειδούς και του LGN.



Εικόνα 16 Η τυπική καμπύλη ευαισθησίας της φωτεινής αντίθεσης (αριστερά) και η γραφική της αναπαράσταση (δεξιά). Όταν μεγαλώνει η απόσταση παρατήρησης της εικόνας τόσο μειώνεται η ευαισθησία στις υψηλές χωρικές συχνότητες.

Σε χωρικές συχνότητες < 2 c/deg παρατηρείται μια βαθμιαία μείωση στην ευαισθησία φωτεινής αντίθεσης, που οφείλεται στο μηχανισμό της «παράπλευρης αναστολής» (lateral inhibition) λόγω των ανταγωνιστικών μηχανισμών μεταξύ



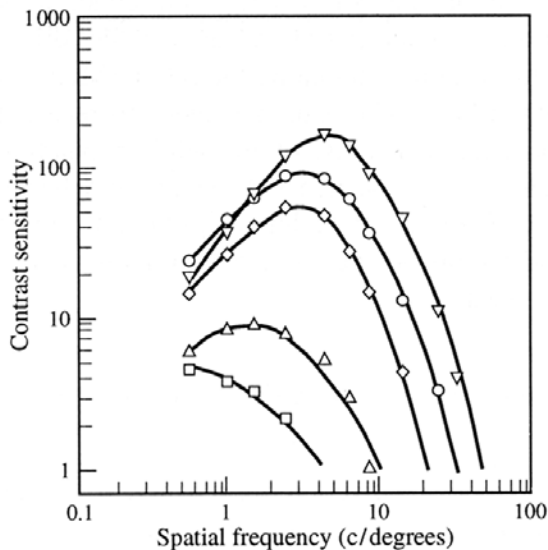
κέντρου και περιφέρειας των νευρώνων. Το μέγεθος των υποδεκτικών πεδίων των γαγγλιακών κυττάρων καθορίζει την ιδανική χωρική συχνότητα που προκαλεί την μέγιστη απόκριση του κυττάρου, για παράδειγμα τα μικρά υποδεκτικά πεδία παρουσιάζουν μεγαλύτερη απόκριση στις υψηλές χωρικές συχνότητες. Λόγω του γεγονότος ότι στην περιοχή του κεντρικού βοθρίου βρίσκονται επί το πλείστον τα μικρότερα σε μέγεθος κύτταρα (P – Parvo) αναμένεται χαμηλές χωρικές συχνότητες να μην προκαλούν τη μέγιστη απόκριση τους. Η ευαισθησία σε πολύ χαμηλές χωρικές συχνότητες ($<0,1$ c/deg) είναι σχεδόν μηδενική λόγω των μηχανισμών φωτεινής προσαρμογής του οπτικού συστήματος, αφού τα γαγγλιακά κύτταρα αποκρίνονται σε αλλαγές φωτεινότητας και όχι στο διάχυτο φωτισμό.

Η μείωση της ευαισθησίας σε χωρικές συχνότητες >5 c/deg είναι σχεδόν γραμμική και οφείλεται σε ένα μεγάλο ποσοστό σε οπτικούς παράγοντες, όπως οι εκτροπές του οφθαλμού καθώς και στο ότι ο αριθμός των νευρώνων συντονισμένων σε πολύ υψηλές συχνότητες είναι μικρός. Το σημείο στο οποίο η καμπύλη της ευαισθησίας τέμνει τον άξονα της χωρικής συχνότητας αποτελεί τη μέγιστη διακριτική ικανότητα του οφθαλμού (>30 c/deg). Κατά τον προσδιορισμό της ουδού της φωτεινής αντίθεσης ο εξεταζόμενος δεν ανιχνεύει απλώς τα gratings αλλά μπορεί ακόμη να προσδιορίσει τη μορφή τους, για παράδειγμα ότι είναι κάθετα. Όταν η χωρική συχνότητα κατά τη διάρκεια της εξέτασης υπερβαίνει τη μέγιστη διακριτική ικανότητα του οφθαλμού, ο εξεταζόμενος έχει την ικανότητα να ανιχνεύσει τα gratings αλλά όχι να τα αναγνωρίσει. Το φαινόμενο αυτό λέγεται aliasing και είναι πιο έντονο στην περιφέρεια, όπου το μέγεθος των νευρικών κυττάρων είναι μεγαλύτερο και η διακριτική ικανότητα περιορισμένη.

Σε συνθήκες χαμηλού φωτισμού η ευαισθησία φωτεινής αντίθεσης μειώνεται χωρίς όμως η μείωση να είναι ομοιόμορφη. Η χωρική συχνότητα για την οποία η ευαισθησία φωτεινής αντίθεσης είναι μέγιστη μετατοπίζεται προς μικρότερες τιμές, περίπου $0,5$ c/deg σε σκοτοπικές συνθήκες, δηλαδή σε σκοτοπικές συνθήκες οι χαμηλές χωρικές συχνότητες δεν παρουσιάζουν σημαντικά ευαισθησία αντίθεσης σε σύγκριση με τις υψηλές. Αυτό συσχετίζεται με την εξαφάνιση του φαινομένου της «παράπλευρης αναστολής» σε χαμηλές φωτεινότητες. Ακόμη, η μέγιστη διακριτική ικανότητα μειώνεται σχεδόν γραμμικά με την ελάττωση της μέσης φωτεινότητας του grating. Αυτό είναι αναμενόμενο από τη στιγμή που οι M νευρώνες, που



παρουσιάζουν μεγαλύτερα υποδεκτικά πεδία είναι υπεύθυνοι για την αντίληψη της όρασης σε χαμηλές συνθήκες φωτισμού.



Εικόνα 17 Καμπύλες ευαισθησίας φωτεινής αντίθεσης σε διάφορα επίπεδα φωτισμού (από φωτοπικά 17 cd/cm² μέχρι σκοτοπικά 0,0017 cd/cm²). Η μείωση της φωτεινότητας επηρεάζει περισσότερο την ευαισθησία αντίθεσης σε υψηλές χωρικές συχνότητες

Η κορύφωση της χωρικής ευαισθησίας αντίθεσης στην περιφέρεια του αμφιβληστροειδούς συμβαίνει για μικρότερες χωρικές συχνότητες γιατί τα υποδεκτικά πεδία των νευρώνων μεγαλώνουν όσο μετακινούμαστε στην περιφέρεια του αμφιβληστροειδούς. Επίσης, η μέγιστη διακριτική ικανότητα στην περιφέρεια μειώνεται, κυρίως λόγω της αυξημένης σύγκλισης και της φλοιώδους μεγέθυνσης. Αυξημένη σύγκλιση σημαίνει ότι στην περιφέρεια περισσότερα από ένα κωνία συγι 0,0017 cd/cm² ένα γαγγλιακό κύτταρο και η φλοιώδης μεγέθυνση είναι η αντιπροσώπευση σε πολύ μεγαλύτερο ποσοστό στις κεντρικής περιοχής της ωχρά στον οπτικό φλοιό σε σχέση με την περιφέρεια.

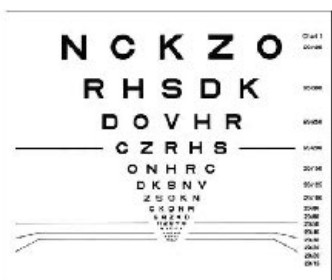
Είναι σαφές ότι η μορφή της ευαισθησίας φωτεινής αντίθεσης καθορίζεται από τα χαρακτηριστικά των νευρώνων στην οπτική οδό. Οι μηχανισμοί που αποτελούν τη βάση της ανάλυσης του αμφιβληστροειδικού ειδώλου ονομάζονται χωρικά νευρωνικά κανάλια και αποτελούν «παράλληλες» ομάδες νευρώνων διαφορετικών υποδεκτικών πεδίων που είναι συντονισμένες σε συγκεκριμένες συχνότητες, φάσεις και προσανατολισμούς της οπτικής εικόνας.

Ακόμη, έχει αποδειχθεί ότι οι νευρώνες στον οπτικό φλοιό αποκρίνονται μόνο σε gratings κάποιου προσανατολισμού, ενώ παραμένουν ανενεργοί σε άλλους προσανατολισμούς. Αυτή η ανισοτροπία οφείλεται στην ύπαρξη μεγαλύτερου αριθμού νευρώνων συντονισμένων σε συγκεκριμένους προσανατολισμούς, κυρίως



οριζόντιους και κάθετους ενώ οι νευρώνες που είναι συντονισμένοι σε διαφορετικούς προσανατολισμούς παρουσιάζουν μικρότερη απόκριση. Συνεπώς, το οπτικό μας σύστημα παρουσιάζει προτίμηση σε χωρικές συχνότητες συγκεκριμένου προσανατολισμού, ιδιαίτερα οριζόντιου και κάθετου. Η εκτεταμένη έκθεση σε ένα grating υψηλού contrast και συγκεκριμένου προσανατολισμού μειώνει την ευαισθησία των νευρωνικών καναλιών που είναι συντονισμένα σε παρόμοιο προσανατολισμό.

Η αξιολόγηση της ευαισθησία φωτεινής αντίθεσης είναι πολύ χρήσιμη για τη διάγνωση και παρακολούθηση οφθαλμολογικών παθήσεων. Το γλαύκωμα επηρεάζει την περιφερική όραση στα πρώτα στάδια και μπορεί να διαγνωσθεί ως μείωση της ευαισθησίας φωτεινής αντίθεσης σε χαμηλές χωρικές συχνότητες. Αντίστοιχη μείωση του contrast του αμφιβληστροειδικού ειδώλου προκαλούν ο καταρράκτης αλλά και η θόλωση του κερατοειδούς (haze) μετά από διαθλαστική χειρουργική. Ακόμη, ασθένειες, όπως η σκλήρυνση κατά πλάκας, που επηρεάζουν το οπτικό νεύρο και άρα τα νευρικά κύτταρα της οπτικής οδού προκαλούν μείωση της ευαισθησίας φωτεινής αντίθεσης σε μεσαίες και χαμηλές χωρικές συχνότητες γιατί επηρεάζουν περισσότερο τα Μ κύτταρα. Η αμβλυωπία, από την άλλη πλευρά, προκαλεί μείωση κυρίως των υψηλών χωρικών συχνοτήτων.



Εικόνα 18 Τα γράμματα ενός οπτοτύπου όπως τα βλέπει ένας άνθρωπος με φυσιολογική (αριστερά πάνω) και μειωμένη (αριστερά κάτω) ευαισθησία φωτεινής αντίθεσης και οι αντίστοιχες εικόνες (δεξιά). Ο άνθρωπος με μειωμένη ευαισθησία φωτεινής αντίθεσης βλέπει τα γράμματα αλλά του οπτοτύπου

Σύμφωνα με την μελέτη των Jinabhai και συν [40] η ευαισθησία φωτεινής αντίθεσης μετρήθηκε με το chart Pelli – Robson και φαίνεται σημαντικά μειωμένη σε



ασθενείς με ήπιο προς μέτριο κερατόκωνο σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Ακόμη, η παρουσία πηγής glare προκαλεί μεγαλύτερη μείωση της ευαισθησίας φωτεινής αντίθεσης στους κερατοκωνικούς ασθενείς σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Η ανάλυση των αποτελεσμάτων έδειξε αρνητική συσχέτιση μεταξύ του μεγέθους της σκέδασης και της ευαισθησίας φωτεινής αντίθεσης σε όλες τις γωνίες σκέδασης. Παρ' ότι η συσχέτιση της σκέδασης με την ευαισθησία φωτεινής αντίθεσης δεν είναι ισχυρή, φαίνεται ότι η αυξημένη σκέδαση μειώνει την ευαισθησία φωτεινής αντίθεσης κυρίως στις χαμηλότερες χωρικές συχνότητες.



B Μέρος: Ειδικό μέρος

B.1 Εισαγωγή – Σκοπός

Πολλές δημοσιεύσεις δείχνουν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της επέμβασης διασύνδεσης κερατοειδικού κολλαγόνου για τη σταθεροποίηση του κερατοκώνου και τη βελτίωση της οπτικής οξύτητας, της τοπογραφικής εικόνας καθώς και του σφαιρικού ισοδυνάμου των κερατοκωνικών οφθαλμών. Λίγες, όμως είναι οι μελέτες που ασχολούνται με την επίδραση της επέμβασης διασύνδεσης κερατοειδικού κολλαγόνου στην ποιότητα όρασης των ασθενών αυτών. Η ποιότητα όρασης είναι σημαντικό να αξιολογηθεί ειδικότερα σε αυτούς τους ασθενείς διότι στην πλειοψηφία τους πρόκειται για νέα δραστήρια άτομα με απαιτήσεις από την όραση τους.

Σκοπός της παρούσας μεταπτυχιακής εργασίας ειδίκευσης είναι η αξιολόγηση της ποιότητας όρασης σε κερατοκωνικούς ασθενείς πριν και μετά συνδυαστική επέμβαση φωτοδιαθλαστικής κερατεκτομής με επέμβαση διασύνδεσης πλαγίων συνδέσμων κερατοειδικού κολλαγόνου για τη θεραπεία του κερατοκώνου.

B.2 Ασθενείς και Μέθοδος

Πρόκειται για προοπτική και επεμβατική μελέτη στην οποία συμμετείχαν 18 οφθαλμοί 15 κερατοκωνικών ασθενών, 14 άνδρες και 1 γυναίκα μέσης ηλικίας $25,9 \pm 5,77$ ετών (εύρος 15 έως 37 ετών) που χειρουργήθηκαν στο Βαρδινογιάννιο Εργαστήριο Μεταμοσχεύσεων και Μικροχειρουργικής του Οφθαλμού (BEMMO) στο χρονικό διάστημα από το Νοέμβριο του 2010 έως το Μάιο του 2011.

Τα κριτήρια εισόδου στη μελέτη ήταν εξελισσόμενος κερατόκωνος στην τοπογραφία, ελάχιστη παχυμετρία μετά τη φωτοδιαθλαστική κερατεκτομή 400 μm και λοιπή κλινική οφθαλμολογική εξέταση χωρίς παθολογικά ευρήματα. Ο κερατόκωνος χαρακτηρίστηκε εξελισσόμενος με τη διαπίστωση αύξησης στην κορυφή του κώνου (cone apex) κατά $-0,75$ διοπτρίες (D) ή αλλαγής στο διαθλαστικό σφαιρικό ισοδύναμο κατά $-0,75$ διοπτρίες (D) σε διάστημα ενός εξαμήνου.

Η κλινική εξέταση περιλάμβανε πλήρη προεγχειρητικό και μετεγχειρητικούς ελέγχους ανά τρίμηνο για κάθε ασθενή αποτελούμενους από ιστορικό, διάθλαση,



βιομικροσκόπηση, τοπογραφία με δύο διαφορετικά μηχανήματα (Ziemer Galilei και Tracey) και εξαγωγή διαφορικών χαρτών για τη διαπίστωση εξέλιξης, σταθεροποίησης ή βελτίωση της νόσου μετά τη θεραπεία, αισθησιομετρία κερατοειδούς, τεστ δακρύων (tear break up time), μέτρηση πίεσης με τρία διαφορετικά τονόμετρα (Goldman, DCT και Tonopen), παχυμετρία κερατοειδούς με τη χρήση υπερήχων και συνεστιακή μικροσκοπία κερατοειδούς (corneal confocal microscopy). Κατά τη διάρκεια του προεγχειρητικού ελέγχου καθώς και μια φορά μετεγχειρητικά, για την πραγματοποίηση των μετρήσεων, έγινε κυκλοπληγία με διάθλαση και βυθοσκόπηση.

Για την αξιολόγηση της ποιότητας όρασης, που αποτελεί και το αντικείμενο της παρούσας εργασίας, πραγματοποιήθηκαν κατά τη διάρκεια του προεγχειρητικού ελέγχου επιπλέον ψυχοφυσικές μετρήσεις καθώς και υπολογισμός των εκτροπών των οφθαλμών, χαμηλής και υψηλής τάξης. Αρχικά υπολογίστηκε η σκέδαση με τη χρήση του Oculus C-Quant για δύο διαφορετικές γωνίες (7° και $3,5^\circ$) μακριά από το κέντρο της PSF του σκεδαζόμενου φωτός με τη διάθλαση που επιτυγχάνεται η καλύτερα διορθωμένη οπτική οξύτητα πριν την κυκλοπληγία. Στη συνέχεια έγινε κυκλοπληγική διάθλαση με τη χρήση τεχνητού διαφράγματος κόρης διαμέτρου 6 mm. Με αυτήν τη διάθλαση μετρήθηκε, με τη χρήση τεχνητής κόρης 3 και 6 mm, η οπτική οξύτητα μονόφθαλμα και δίοφθαλμα με τη χρήση του τροποποιημένου ETDRS πίνακα του Πανεπιστημίου Κρήτης για τα 3 m. Για τις μετρήσεις χρησιμοποιήθηκε το ίδιο εξεταστήριο. Ακόμη, υπολογίστηκε η ευαισθησία φωτεινής αντίθεσης (CS) σε σκοτεινό δωμάτιο μονόφθαλμα με τη βοήθεια του διαφράγματος των 6 mm τεχνητής κόρης. Τέλος, με κυκλοπληγία μετρήθηκαν οι εκτροπές όλων των τάξεων για 3 και 6 mm διάμετρο κόρης με το σύστημα Tracey, που λειτουργεί με την τεχνική του ray tracing.

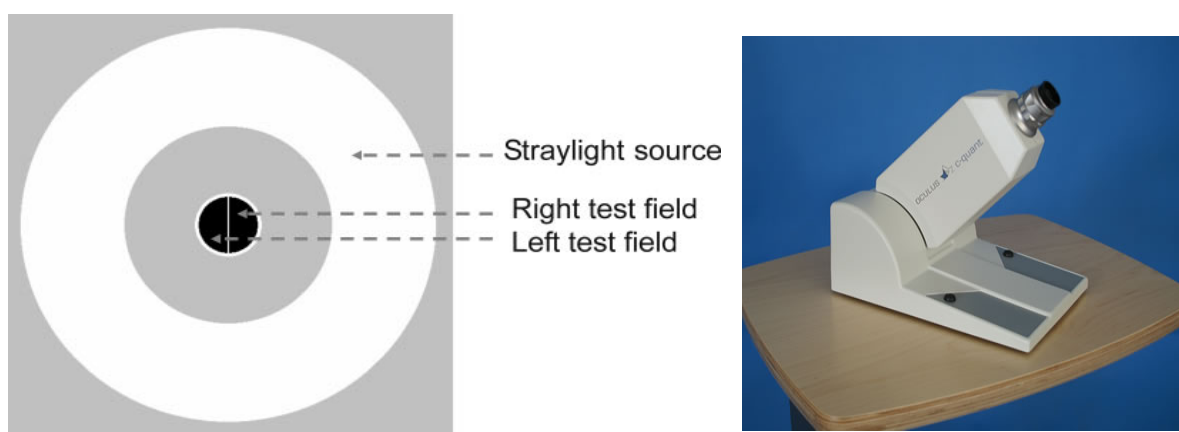
Η κυκλοπληγία καθώς και η χρήση τεχνητών διαφραγμάτων προβλέφθηκαν από το σχεδιασμό της μελέτης προκειμένου να εξασφαλίσουμε όμοιες συνθήκες μετρήσεων για όλους τους ασθενείς και να υπάρχει η δυνατότητα σύγκρισης και συσχέτισης των αποτελεσμάτων με ακρίβεια. Η σκέδαση έχει βρεθεί ότι δεν επηρεάζεται από το μέγεθος της κόρης και την κυκλοπληγία, γι' αυτό και μετρήθηκε ανεξάρτητα.



Όλες οι μετρήσεις επαναλήφθηκαν μετεγχειρητικά προσπαθώντας να εξασφαλίσουμε το μέγιστο δυνατό follow up που μας επέτρεπε ο χρόνος περαίωσης της μεταπτυχιακής εργασίας. Το μέσο διάστημα μετεγχειρητικής παρακολούθησης ήταν $4,75 \pm 1,5$ μήνες με εύρος από 3 έως 9 μήνες.

Μετρήσεις σκέδασης

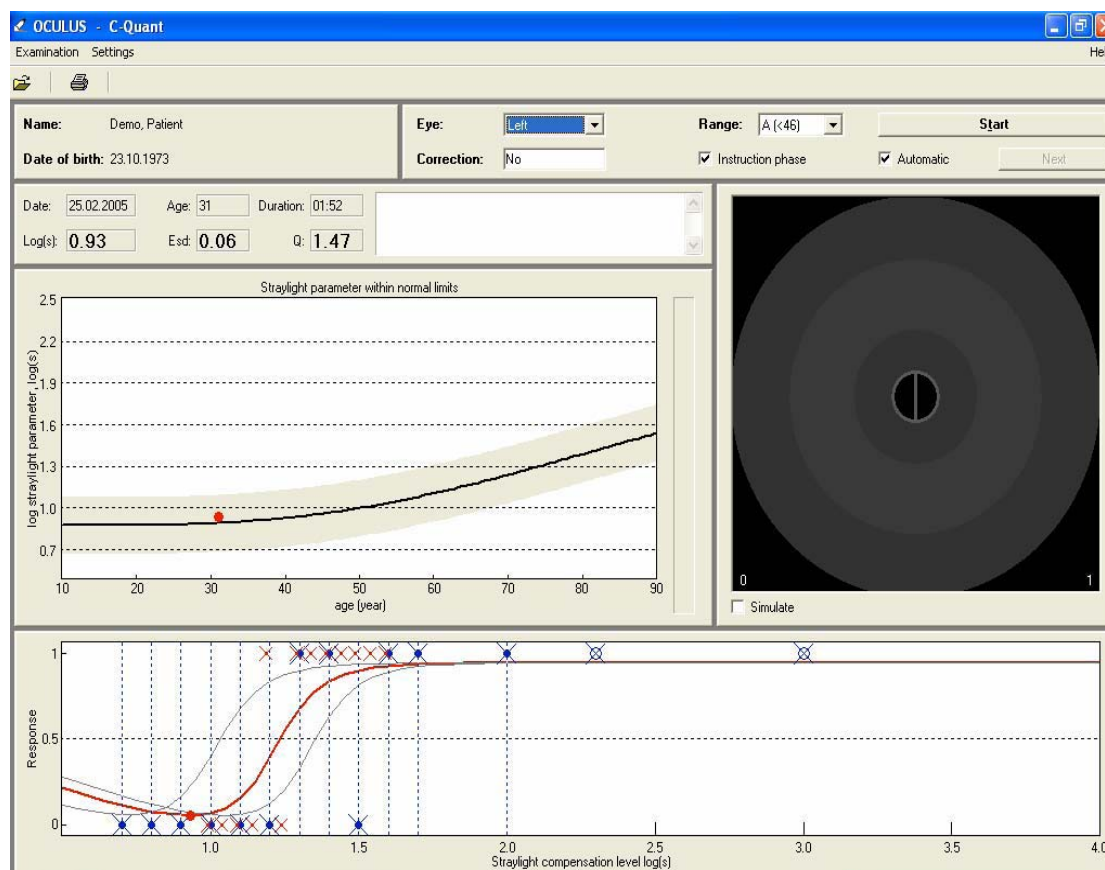
Η αρχή λειτουργίας του Oculus C-Quant με το οποίο πραγματοποιήθηκαν οι μετρήσεις βασίζεται στη μέθοδο συγκρινόμενης αντιστάθμισης [42]. Το πεδίο εξέτασης είναι χωρισμένο σε δύο ημικύκλια. Κατά τη διάρκεια της εξέτασης, ο εξωτερικός δακτύλιος φωτίζεται με πολλά μικρής διάρκειας ερεθίσματα και αναβοσβήνει. Φως από τον εξωτερικό δακτύλιο σκεδάζεται προς τα δύο ημικύκλια του πεδίου εξέτασης. Το ένα από τα δύο ημικύκλια στην πραγματικότητα είναι μαύρο και δεν αναβοσβήνει – αλλά κατά τη διάρκεια της εξέτασης φαίνεται να αναβοσβήνει εξαιτίας του φωτός που σκεδάζεται από τον εξωτερικό δακτύλιο. Στο άλλο ημικύκλιο, που επιλέγεται τυχαία, εκτός από το σκεδαζόμενο φως που προέρχεται από τον εξωτερικό δακτύλιο, έχει προστεθεί γνωστή έντασης αντισταθμιστικό φως (compensation light) διαφορετικό για κάθε ερέθισμα, με αποτέλεσμα τα δύο κεντρικά ημικύκλια να αναβοσβήνουν με διαφορετική ένταση. Ανάλογα με τον ποσό του φωτισμού αντιστάθμισης που προστίθεται κάθε φορά, το ημικύκλιο με το φωτισμό αντιστάθμισης μπορεί να αναβοσβήνει περισσότερο ή λιγότερο έντονα από το άλλο ημικύκλιο.



Εικόνα 19 Εξωτερικός δακτύλιος σκέδασης και τα δύο εξεταστικά πεδία, μεταξύ των οποίων ο ασθενής καλείται να αποφασίσει ποιο αναβοσβήνει πιο γρήγορα ή πιο έντονα και το Oculus C-Quant



Ο ασθενής για κάθε ερέθισμα καλείται να διαλέξει ποιο από τα δύο κεντρικά ημικύκλια αναβοσβήνει πιο έντονα. Για την καταγραφή των απαντήσεων χρησιμοποιείται το δυαδικό σύστημα: αν ο ασθενής επιλέξει το ημικύκλιο με το αντισταθμιστικό φως, η απάντηση παίρνει την τιμή «1», αν επιλέξει το ημικύκλιο χωρίς αντιστάθμιση την τιμή «0». Η γραφική παράσταση που προκύπτει από τις απαντήσεις του εξεταζόμενου είναι η ψυχομετρική καμπύλη και αντιπροσωπεύει την πιθανότητα που έχει κάθε απάντηση να δοθεί σε συνάρτηση με το φωτισμό αντιστάθμισης. Ο φωτισμός αντιστάθμισης παρουσιάζεται σε λογαριθμική κλίμακα.



Εικόνα 20 Η ψυχομετρική καμπύλη όπως παρουσιάζεται στο τέλος της εξέτασης

Η τιμή που αποτελεί την ακριβέστερη εκτίμηση του ποσού της σκέδασης είναι εκείνη που αντιστοιχεί στην τιμή 0,5 του κάθετου άξονα της ψυχομετρικής καμπύλης, στον οποίο κατανέμονται οι απαντήσεις («0» και «1») του εξεταζόμενου σε κάθε ερέθισμα. Ουσιαστικά, το 50% των απαντήσεων βρίσκονται πάνω από την τιμή αυτή και το άλλο 50% κάτω, οπότε η τιμή 0,5 είναι η τιμή όπου ο φωτισμός αντιστάθμισης είναι τέτοιος ώστε τα δύο ημικύκλια αναβοσβήνουν το ίδιο έντονα.



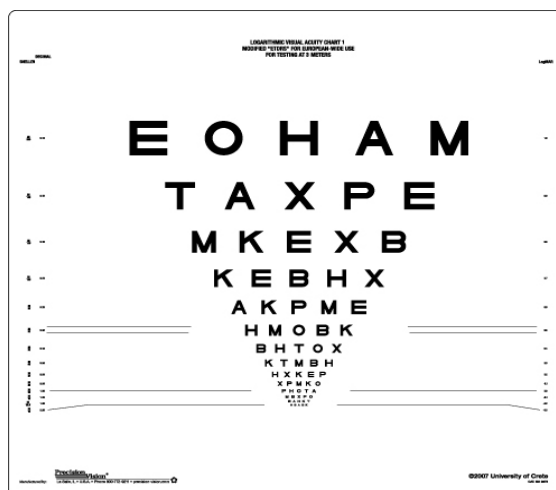
Η αξιοπιστία της μέτρησης ελέγχεται κάθε φορά από δύο παραμέτρους: την παράμετρο ESD και την παράμετρο Q. Αν η τιμή της ESD είναι $\leq 0,08$ και η τιμή του Q είναι ≥ 1 τότε η μέτρηση είναι αξιόπιστη.

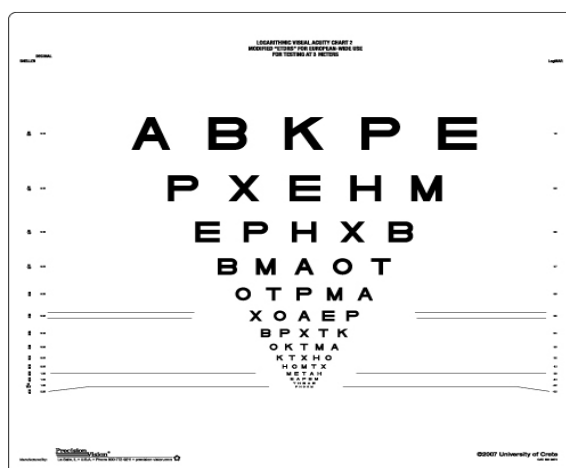
Μετρήσεις Οπτικής Οξύτητας

Ως οπτική οξύτητα ορίζεται η ικανότητα να αναγνωρίζουμε με την καλύτερη διαθλαστική διόρθωση σύμβολα ενός πρότυπου πίνακα σε μια συγκεκριμένη απόσταση. Με σωστή σφαιροκυλινδρική διόρθωση οι περισσότεροι φυσιολογικοί οφθαλμοί παρουσιάζουν οπτική οξύτητα υψηλότερη από 10/10. Το μέγεθος των συμβόλων που χρησιμοποιούνται στα διάφορα οπτότυπα έχει επιλεγεί κατά τέτοιο τρόπο ώστε στηρίζεται στο γεγονός ότι η διακριτική ικανότητα του οφθαλμού (η ελάχιστη γωνία ευκρίνειας – minimum angle of resolution) είναι περίπου 1 λεπτό της μοίρας (1 arcmin). Η δεκαδική οπτική οξύτητα ισούται με το αντίστροφο της ελάχιστης γωνίας ευκρίνειας.

Οι μετρήσεις της οπτικής οξύτητας πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση των τροποποιημένων ETDRS πινάκων που αναπτύχθηκαν και αξιολογήθηκαν στο Πανεπιστήμιο Κρήτης [43]. Οι δύο πίνακες που χρησιμοποιήθηκαν είχαν σχεδιαστεί για απόσταση εξέτασης 3 m. Οι πίνακες ETDRS σε Log MAR κλίμακα περιέχουν γράμματα της γραμματοσειράς Sloan, παρουσιάζουν σταθερό αριθμό γραμμάτων ανά σειρά και γεωμετρική πρόοδο στη μεταβολή του μεγέθους τους. Η βαρύτητα του κάθε γράμματος είναι 0,02 LogMAR. Η μετατροπή της οπτικής οξύτητας στις δύο παραστάσεις (LogMAR - δεκαδική) είναι εφικτή από την παρακάτω εξίσωση:

$$\log\text{MAR} = -\log(\text{decimal acuity})$$





Εικόνα 21 Οι τροποποιημένοι πίνακες ETDRS που χρησιμοποιήθηκαν για τις μετρήσεις

Μετρήσεις Ευαισθησίας Φωτεινής Αντίθεσης

Η ευαισθησία φωτεινής αντίθεσης εκτιμήθηκε με τη χρήση του Functional Acuity Contrast Test (FACT). Κατά τη διάρκεια της εξέτασης αξιολογείται η ευαισθησία φωτεινής αντίθεσης για 5 χωρικές συχνότητες (1.5, 3, 6, 12 και 18 c/deg). Σε κάθε χωρική συχνότητα προβάλλονται στον εξεταζόμενο 9 εξεταστικά τετράγωνα, τα οποία αποτελούνται από gratings των οποίων το contrast μειώνεται καθώς πηγαίνουμε από τετράγωνο σε τετράγωνο κατά 0,15 log units. Ο εξεταζόμενος καλείται να μας υποδείξει τη διεύθυνση των gratings σε κάθε τετράγωνο: ευθεία, δεξιά ή αριστερή μέχρι να μην μπορεί πλέον να την αντιληφθεί.



© 2002 Vision Sciences Research Corporation. All rights Reserved.



Εικόνα 22 Το FACT για την εκτίμηση της ευαισθησίας φωτεινής αντίθεσης

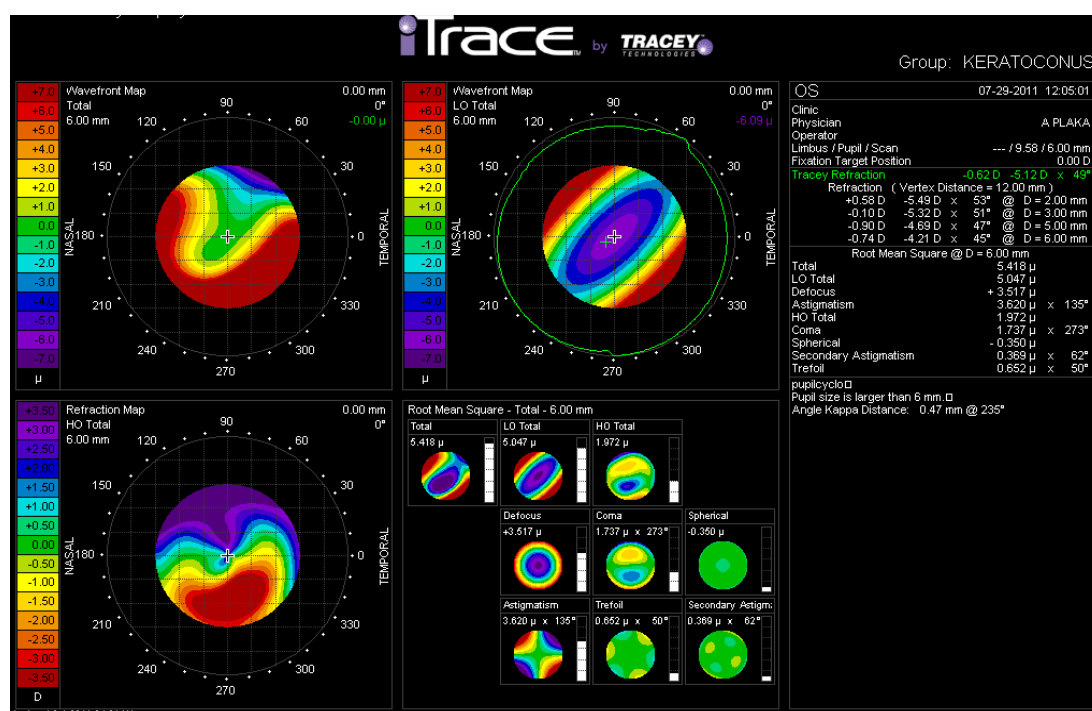


Μετρήσεις εκτροπών

Οι εκτροπές εκτιμήθηκαν με τη βοήθεια του Tracey (Tracey Tech, Houston, Texas, USA) που λειτουργεί με την αρχή του ray tracing. Στην τεχνική του Ray Tracing η δέσμη ενός διοδικού laser εισάγεται στον οφθαλμό παράλληλα με τον οπτικό άξονα διαδοχικά από διαφορετικά σημεία εισόδου. Λόγω των εκτροπών η δέσμη δεν συναντά τον αμφιβληστροειδή στο σημείο τομής του με τη γραμμή όρασης αλλά σε κάποιο άλλο σημείο στο οποίο θα δημιουργήσει μία δευτερογενή πηγή σκεδαζόμενης ακτινοβολίας. Με χρήση συστήματος φακών των οποίων ο ρόλος είναι να συζευξουν οπτικά το επίπεδο του αμφιβληστροειδή με αυτό του δέκτη μιας CCD κάμερας μετράται η απόσταση του κεντροειδούς της δευτερογενούς πηγής από το κεντρικό βοθρίο και υπολογίζονται οι εγκάρσιες εκτροπές, που στη συνέχεια εκφράζονται μαθηματικά με τη βοήθεια των πολυωνύμων του Zernike.



Εικόνα 23 Το σύστημα iTrace για τον υπολογισμό των εκτροπών και η παρουσίαση ενός χρωματικού χάρτη εκτροπών όπως δίνεται από το μηχάνημα (με μπλε – μωβ απεικονίζονται οι κοίλες περιοχές και με κίτρινο – κόκκινο οι κυρτές περιοχές).





Χειρουργική τεχνική

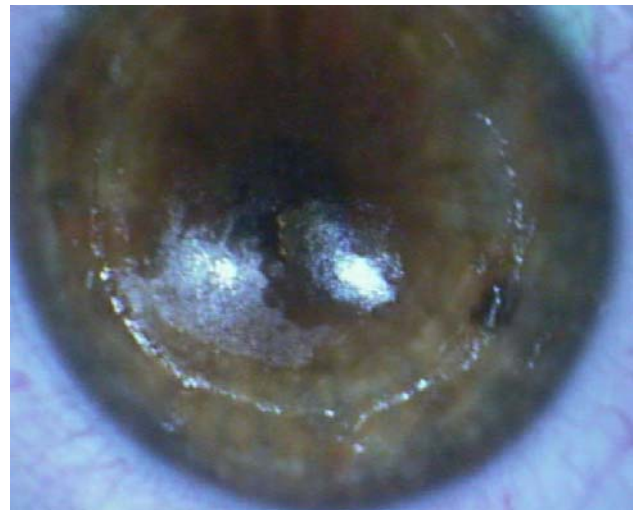
Η χειρουργική τεχνική της επέμβασης διασύνδεσης κερατοειδικού κολλαγόνου διαρκεί μία περίπου ώρα. Όλες οι επεμβάσεις πραγματοποιήθηκαν στο ΒΕΜΜΟ από τον ίδιο χειρουργό (κ. Γ.Δ Κυμιωνής). Ύστερα από τοπική ενστάλαξη αναισθητικού κολλυρίου τετρακαΐνης 1% το επιθήλιο αφαιρέθηκε με διεπιθηλιακή φωτοθεραπευτική κερατεκτομή (tPTK) σε ζώνη 6,5 mm και βάθος εκτομής 50 μm. Ακολούθως έγινε η αφαίρεση του ιστού με μερική φωτοδιαθλαστική κερατεκτομή (partial PRK) με τη χρήση του ArF - Excimer laser (Wavelight Allegretto Wave Eye-Q Laser) που εκπέμπει σε μήκος κύματος 193 nm δέσμη με γκαουσιανή κατανομή. Η επιλογή του βαθμού της διόρθωσης έγινε με βάση την τοπογραφία, τη διάθλαση, την καλύτερα διορθωμένη οπτική οξύτητα και την προεγχειρητική παχυμετρία κάθε ασθενούς. Ο χειρουργός, έπειτα, με τη χρήση ειδικού εργαλείου (beaver) επέκτεινε τη ζώνη αποεπιθηλιοποίησης για την καλύτερη διείσδυση της ριβοφλαβίνης.

Στη συνέχεια ριβοφλαβίνη (0,1% διάλυμα σε 10 mg ριβοφλαβίνης-5-φωσφορικού σε 10 mL δεξτράνης-T-500 20%) ενσταλάχτηκε στον κερατοειδή κάθε 2-5 λεπτά για χρόνο 20 λεπτών ώσπου η βιταμίνη να διεισδύσει πλήρως και να φανεί στον πρόσθιο θάλαμο, χρωματίζοντας τον κίτρινο. Το σύστημα, που χρησιμοποιήθηκε για την ακτινοβολήση του κερατοειδούς είναι το UV – X illumination system, version 1000; IROC AG R&D, Zürich, Switzerland. Πριν την εφαρμογή της υπεριώδους ακτινοβολίας, με τη βοήθεια ενός φωτομέτρου, του YK-34UV (Lutron Electronic Enterprise CO, LTD, Taipei, Taiwan), επιβεβαιώθηκε η επιθυμητή ακτινοβολήση της επιφάνειας του κερατοειδούς στα 3 mW/cm², που αντιστοιχούν σε 5,4 J/cm² δόση επιφάνειας ύστερα από 30 λεπτά ακτινοβολήσης. Η ενστάλαξη του διαλύματος ριβοφλαβίνης συνεχίστηκε κάθε 3 με 5 λεπτά κατά τη διάρκεια της ακτινοβολήσης προκειμένου να εξασφαλιστεί ο συνεχής κορεσμός του ιστού. Ακόμη μετρήθηκε με τη χρήση υπερήχων το πάχος του κερατοειδούς μετά τη μερική φωτοδιαθλαστική κερατεκτομή, για να επιβεβαιωθεί ότι ήταν >400 μm.

Μετά το τέλος της θεραπείας, τοποθετήθηκε μαλακός θεραπευτικός φακός επαφής μέχρι την πλήρη επούλωση του επιθηλίου και χορηγήθηκε φαρμακευτική αγωγή αποτελούμενη από αντιβιοτικό, κορτικοειδές, μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες και τεχνητά δάκρυα.



Εικόνα 25 Το σύστημα που χρησιμοποιείται για την ακτινοβόληση του κερατοκωνικού οφθαλμού.



Εικόνα 24 Διεγχειρητική εικόνα κερατοειδούς ύστερα από την αφαίρεση του επιθηλίου με t-PTK.

B.3 Αποτελέσματα

Όλα τα αποτελέσματα επεξεργάστηκαν με τη χρήση του στατιστικού προγράμματος SPSS 18.0 (SPSS, Inc.) και οι κατανομές ελέγχθηκαν για την κανονικότητά τους με το Kolmogorov-Smirnov test. Όταν η κατανομή ήταν κανονική εφαρμόστηκε το t-test κατά ζεύγη (paired t-test), αφού οι μετρήσεις αφορούν τα ίδια μάτια πριν και μετά από την ίδια επέμβαση. Όταν η κατανομή δεν ήταν κανονική, ούτε ύστερα από λογαριθμικό μετασχηματισμό, τα αποτελέσματα αναλύθηκαν με το Wilcoxon signed - rank test. Για τον διερεύνηση ύπαρξης συσχετίσεων μεταξύ των μεταβλητών που αναλύθηκαν υπολογίστηκε ο συντελεστής του Pearson εφ' όσον η κατανομή ήταν κανονική και ο συντελεστής του Spearman σε περίπτωση μη κανονικής κατανομής. Στατιστικά σημαντικά ήταν τα αποτελέσματα όταν $p < 0,05$.

Στη μελέτη όπως έχει ήδη αναφερθεί παραπάνω συμμετείχαν 18 οφθαλμοί, 15 ασθενών με εξελισσόμενο κερατόκωνο, 14 άνδρες και 1 γυναίκα μέσης ηλικίας $25,9 \pm 5,77$ ετών (εύρος 15 έως 37 ετών). Η μέση προεγχειρητική παχυμετρία υπερήχων ήταν $459,61 \pm 36,89$ μm (εύρος 410 έως 533 μm). Το μέσο διάστημα μετεγχειρητικής παρακολούθησης ήταν $4,75 \pm 1,5$ μήνες με εύρος από 3 έως 9 μήνες.

Η μέση διόρθωση, που δόθηκε κατά τη μερική φωτοδιαθλαστική κερατεκτομή (partial PRK) φαίνεται στον πίνακα που ακολουθεί. Σε 5 οφθαλμούς δόθηκε μόνο σφαιρική διόρθωση, σε 4 μόνο κυλινδρική και στους υπόλοιπους 9 σφαιροκυλινδρική διόρθωση.



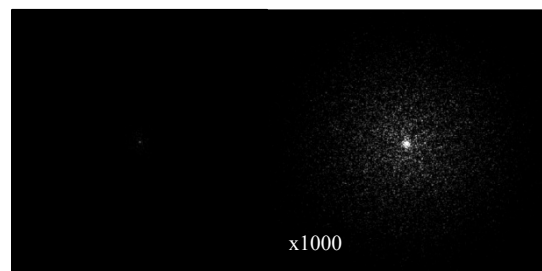
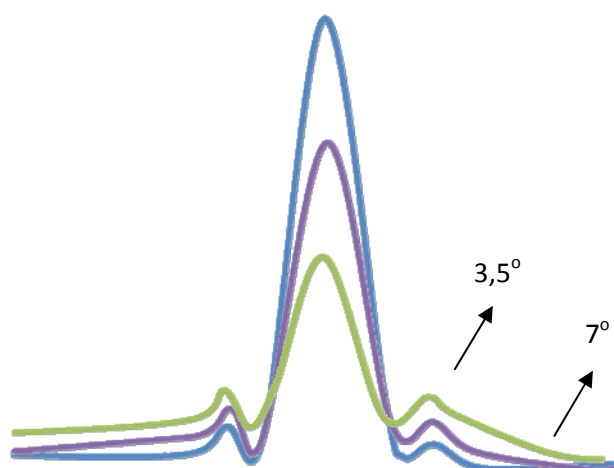
MEAN ATTEMPTED CORRECTION (PARTIAL PRK)	
SPHERE	-0,90 ± 1,32 (-4,00 to +1,50)
ASTIGMATISM	-1,23 ± 1,21 (-3,50 to 0)
SE	-1,52 ± 1,08 (-4,13 to +0,75)

Όπως φαίνεται και στα αποτελέσματα που παρουσιάζονται συνοπτικά στον ακόλουθο πίνακα η βελτίωση του σφαιρικού ισοδυνάμου, της σφαίρας και του αστιγματισμού είναι στατιστικά σημαντική. Πιο συγκεκριμένα το κυκλοπληγικό σφαιρικό ισοδύναμο μεταβάλλεται από $-3,17 \pm 3,14$ σε $-1,02 \pm 1,72$ D, η κυκλοπληγική σφαίρα από $-1,78 \pm 3,15$ σε $-0,17 \pm 1,59$ D και ο αστιγματισμός από $-2,78 \pm 1,37$ σε $-1,71 \pm 1,05$. Είναι σημαντικό να γίνει σαφές ότι το εύρος των διαθλάσεων είναι μεγάλο, χαρακτηριστικό της ετερογένειας αυτής της ομάδας των ασθενών.

	PREOP	POSTOP	
Cycloplegic SE (D)	$-3,17 \pm 3,14$ (-9,50 to +2,13)	$-1,02 \pm 1,72$ (-4,88 to +2,25)	p=0,001
Cycloplegic SPHERE (D)	$-1,78 \pm 3,15$ (-7,50 to +3,25)	$-0,17 \pm 1,59$ (-3,75 to +2,50)	p=0,012
ASTIGMATISM (D)	$-2,78 \pm 1,37$ (-4,50 to -0,25)	$-1,71 \pm 1,05$ (-3,50 to 0)	p=0,04

α. Σκέδαση

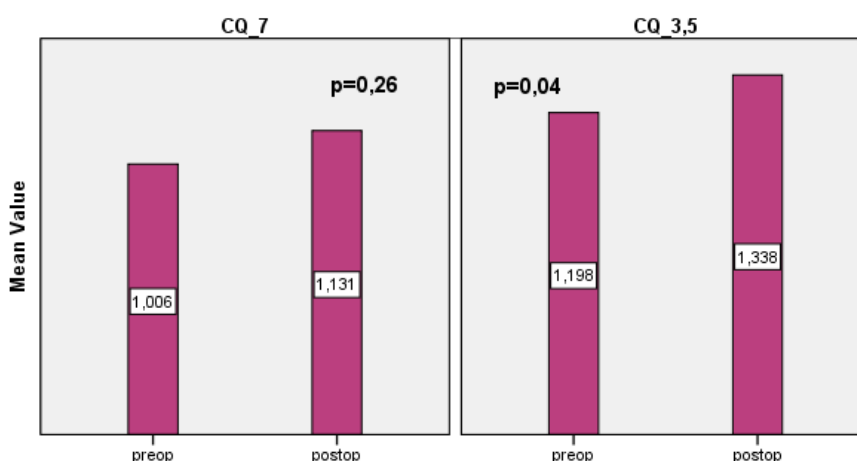
Η σκέδαση υπολογίστηκε σε δύο διαφορετικές γωνίες μακριά από το κέντρο της συνάρτησης κατανομής σημείου (point spread function - PSF) του φωτός στον αμφιβληστροειδή. Η μέγιστη ενέργεια στην PSF συγκεντρώνεται στο κέντρο της και φθίνει καθώς πάμε προς την περιφέρεια, ακολουθώντας γκαουσσισιανή κατανομή. Όταν η σκέδαση αυξάνεται, τότε ενέργεια από το κέντρο της PSF ανακατανέμεται προς την περιφέρεια, αυξάνοντας με αυτόν τον τρόπο τη μετρούμενη τιμή σκέδασης στην περιφέρεια. Η αύξηση της ενέργειας στην περιφέρεια ευθύνεται για τα οπτικά φαινόμενα, που παρατηρούν οι ασθενείς με αυξημένη σκέδαση: glare, halos κτλ.



Εικόνα 26 Η PSF περιγράφει την κατανομή φωτεινότητας στο αμφιβληστροειδικό είδωλο που προέρχεται από μια σημειακή πηγή. Η αύξηση της τιμής της σκέδασης μετεγχειρητικά προκαλεί ανακατανομή φωτεινής ενέργειας από το κέντρο της PSF προς την περιφέρεια.

Στην παρούσα μελέτη, με τη χρήση του Oculus C-Quant υπολογίστηκε η τιμή της σκέδασης σε γωνία 3,5° και 7° μακριά από το κέντρο της PSF. Προεγχειρητικά η μέση τιμή της σκέδασης βρέθηκε στις 7° $1,06 \pm 0,26$ log units (εύρος από 0,76 έως 1,73 log units) και στις 3,5° $1,198 \pm 0,15$ log units (εύρος από 0,95 έως 1,44 log units). Μετεγχειρητικά η μέση τιμή της σκέδασης αυξήθηκε τόσο στις 7° όσο και τις 3,5° μακριά από το κέντρο της PSF και βρέθηκε $1,13 \pm 0,11$ log units (εύρος από 0,95 έως 1,30 log units) και $1,338 \pm 0,12$ log units (εύρος από 1,03 έως 1,48 log units) αντίστοιχα. Η αύξηση για τις 7° είναι στατιστικά μη σημαντική ($p=0,26$) αλλά για τις 3,5° είναι στατιστικά σημαντική στο επίπεδο του 5% ($p=0,04$).

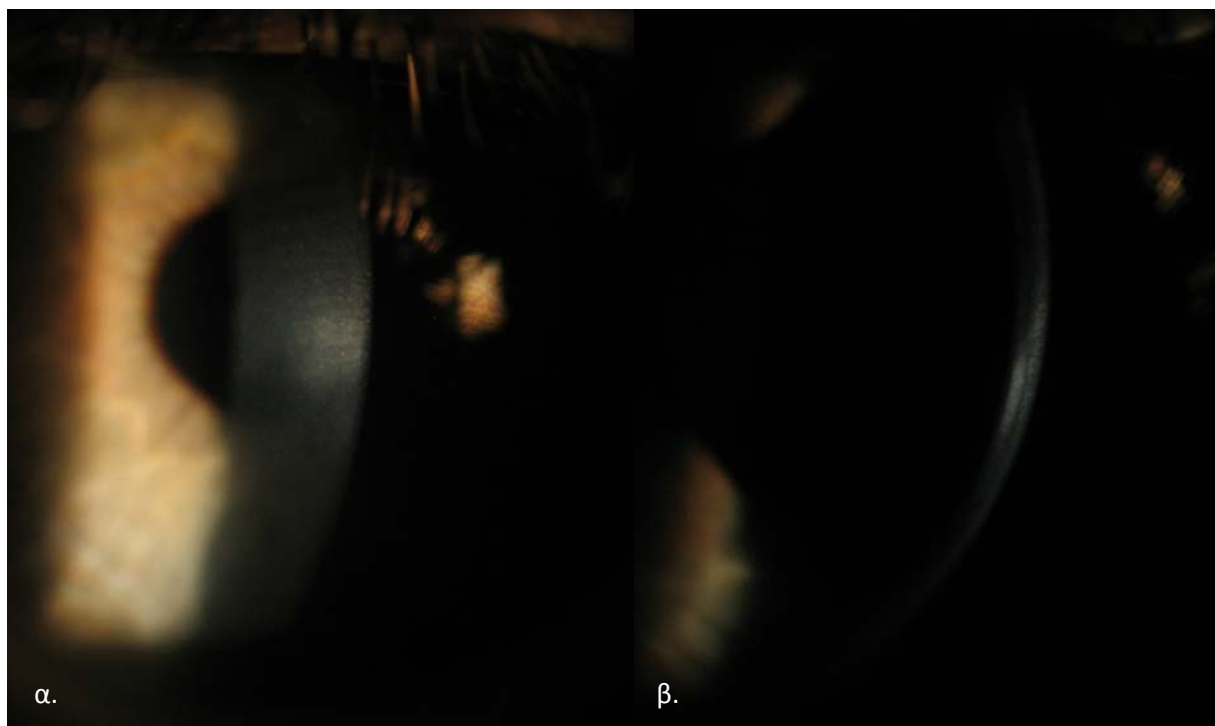
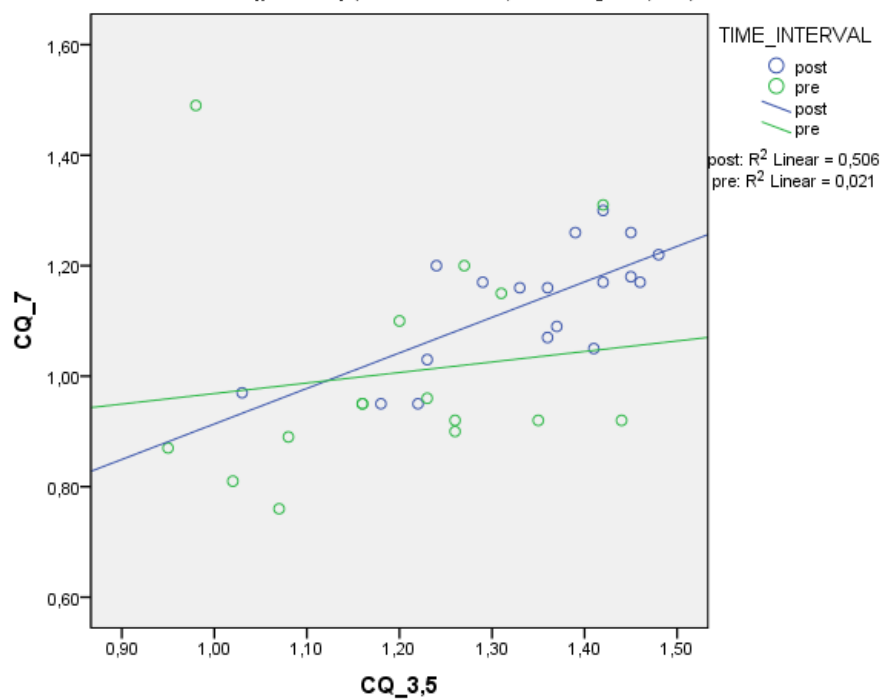
Σκέδαση στον αμφιβληστροειδή (forward scatter) προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά σε γωνίες 7 και 3,5 μοίρες μακριά από το κέντρο της PSF του σκεδαζόμενου φωτός.

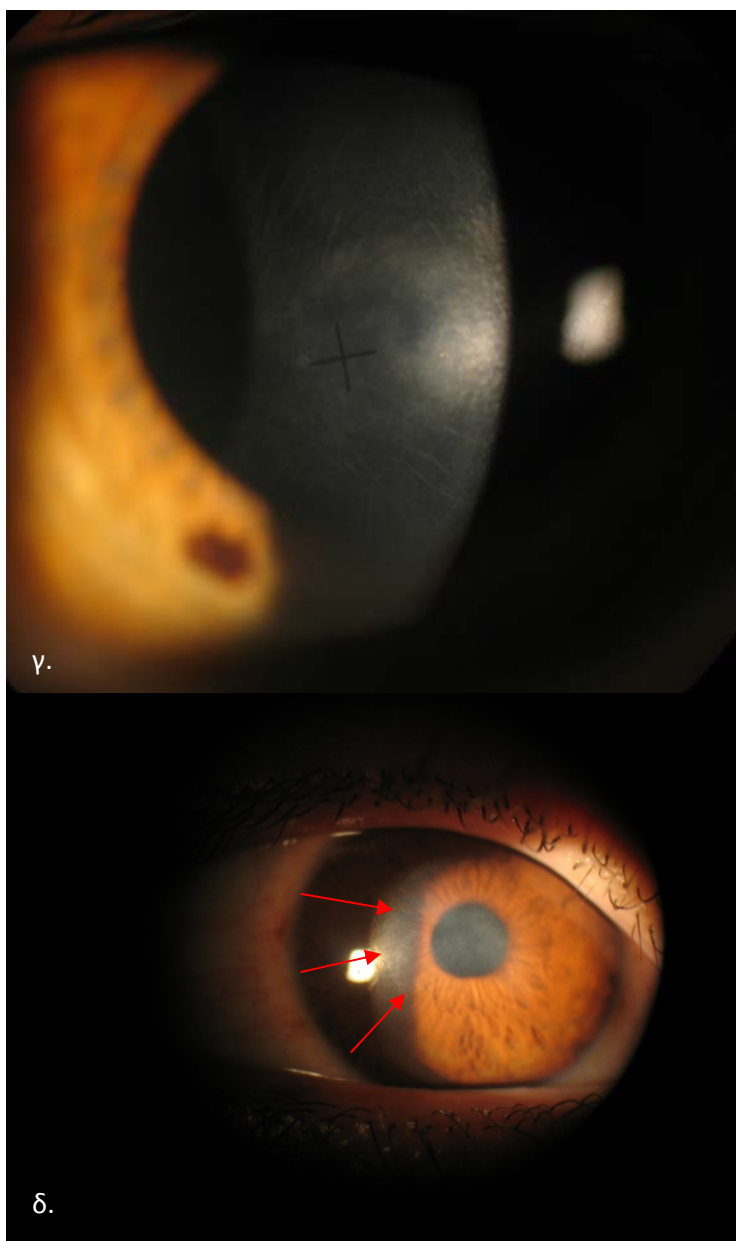


Η αύξηση της μέσης τιμής της σκέδασης φαίνεται να είναι ομοιόμορφη μεταξύ 7° και 3,5° αφού η κλίση στις δύο ευθείες δε διαφέρει σημαντικά (time interval 0: preop και 1: postop).



Η αύξηση της τιμής της σκέδασης στις δύο γωνίες φαίνεται να είναι ομοιόμορφη μετεγχειρητικά. Η συσχέτιση μεταξύ των τιμών μετεγχειρητικά είναι στατιστικά σημαντική (σ. Pearson = 0,711 και p = 0,001).





Εικόνα 27 Φωτογραφίες από τη σχισμοειδή λυχνία στον 4μηνο μετεγχειρητικό έλεγχο τριών ασθενών.

α και β: Ο ίδιος ασθενής με ευρεία με slit δέσμη: φαίνεται ο σχηματισμός της οπίσθιας κερατοειδικής θόλωσης (posterior haze)

γ: Στον ασθενή αυτόν εκτός από το haze φαίνονται και τα κερατοειδικά νεύρα, χαρακτηριστικό σημείο του κερατοκόνου

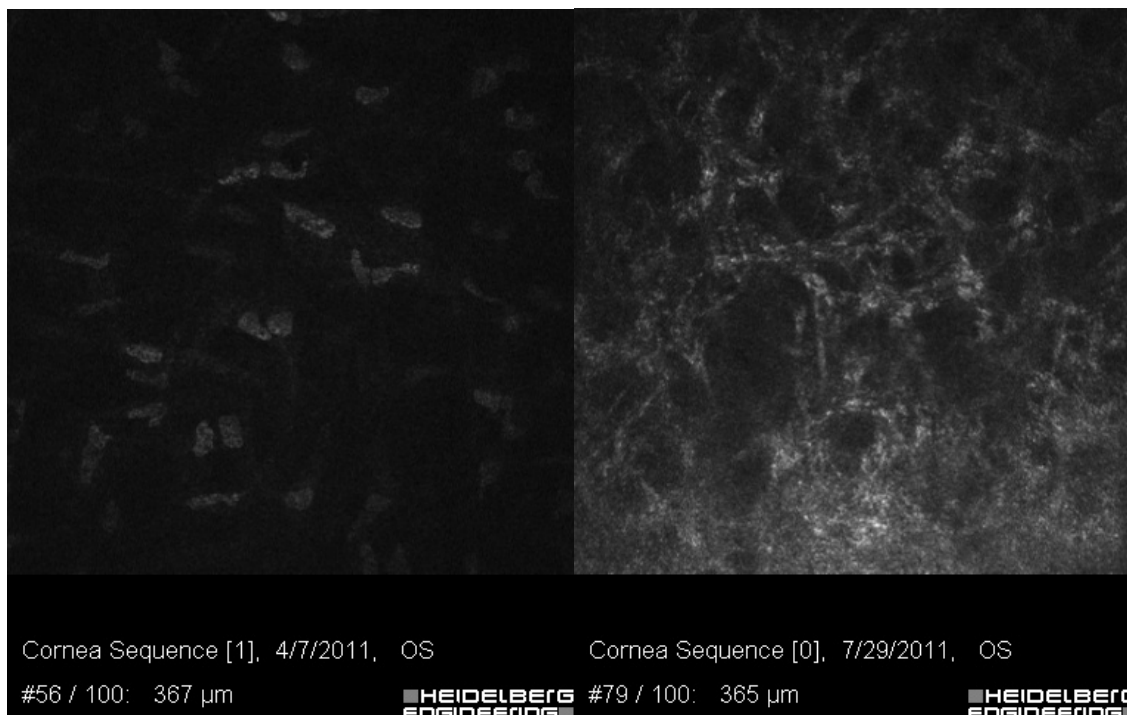
δ. Στον ασθενή αυτόν φαίνεται η ζώνη του ablation 4 μήνες μετά την επέμβαση (βέλη)

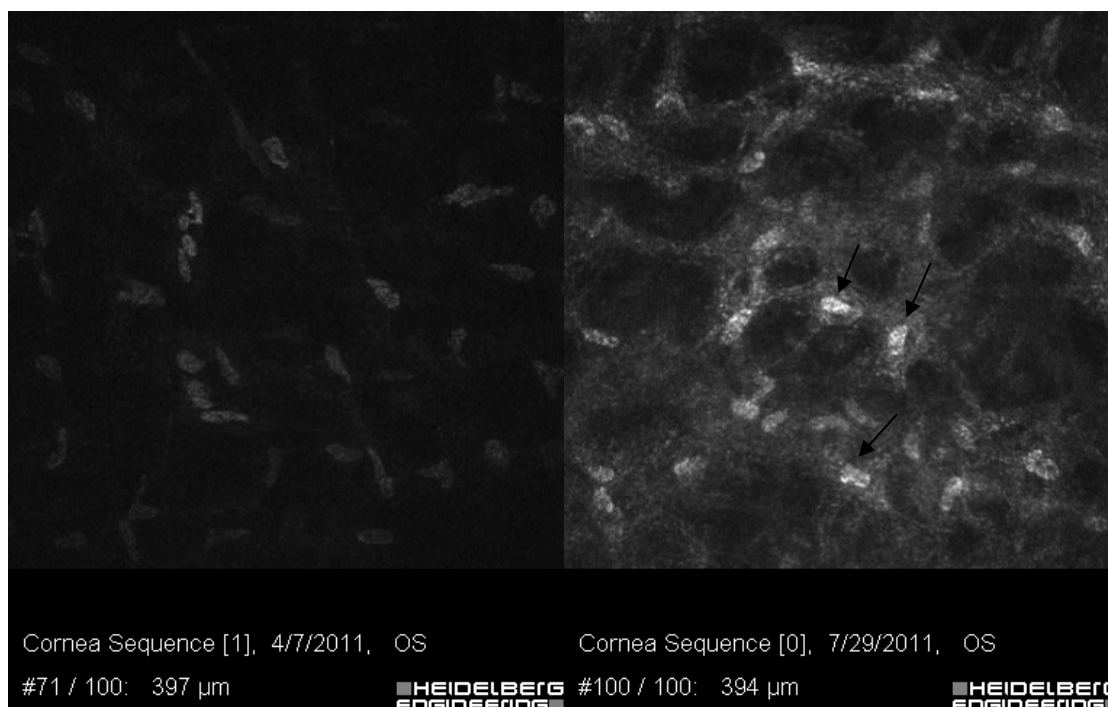
Η αύξηση της σκέδασης μετεγχειρητικά επηρεάζει αρνητικά την ποιότητα της όρασης. Οφείλεται στο σχηματισμό θόλωσης στο πρόσθιο και οπίσθιο στρώμα του κερατοειδούς (anterior και posterior haze) που οφείλονται στην διαθλαστική χειρουργική και την επέμβαση σταθεροποίησης αντίστοιχα καθώς και στις δομικές αλλαγές, που συμβαίνουν στον κερατοειδή μετά το σχηματισμό σταυρωτών συνδέσεων (crosslinks) μεταξύ των ινιδίων κολλαγόνου. Πιο συγκεκριμένα, η παρουσία της κερατοειδικής θόλωσης ήταν εμφανής στη βιομικροσκοπηση σε όλους τους μετεγχειρητικούς ελέγχους και αντιστοιχούσε στην κεντρική περιοχή, που είχε υποβληθεί σε φωτοεκτομή (PRK).



Στους οφθαλμούς, που συμμετείχαν στη μελέτη βρέθηκε με τη βοήθεια της συνεστιακής μικροσκοπίας (confocal microscopy) μια έντονα ανακλαστική περιοχή, που τοποθετείται ανατομικά στο οπίσθιο στρώμα του κερατοειδούς και χαρακτηρίζεται από παρουσία ατρακτοειδών δομών, που σχετίζονται με ενεργοποίηση και μετανάστευση των κερατοκυττάρων.

Η εμφάνιση της οπίσθιας κερατοειδική θόλωσης αποδίδεται στην αλληλεπίδραση μεταξύ του crosslinking και της επιφανειακής φωτοεκτομής (PRK), που προκαλεί ενεργοποίηση των κερατοκυττάρων. Όλοι οι ασθενείς υπεβλήθησαν στην συνδυαστική επέμβαση PRK-CXL με αποτέλεσμα την επαγωγή της επουλωτικής διαδικασίας του κερατοειδούς, την παρουσία στο στρώμα κερατοκυττάρων με ενεργοποιημένους πυρήνες καθώς και εικόνα δίκην δικτύου, λόγω των διεργασιών που συμβαίνουν στο κυτταρόπλασμα. Επιπλέον, οι υπέρ-ανακλαστικές κυτταρικές δομές, σχετίζονται με την ιστική αντίδραση στις δομικές αλλαγές που συμβαίνουν στον κερατοειδή κατά τη διάρκεια του crosslinking, όπως η αυξημένη εναπόθεση κολλαγόνου στο στρώμα, η παρουσία άμορφων ινών κολλαγόνου στο στρώμα, η αποδιοργάνωση της δομής των ινιδίων κολλαγόνου και η υπερβολική παραγωγή εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας από τα υπό ενεργοποίηση κερατοκύτταρα.





Εικόνα 28 Προεγχειρητική και μετεγχειρητική εικόνα από τη συνεστιακή μικροσκοπία του ίδιου ασθενούς σε βάθος περίπου 365 και 395 μm κεντρικά. Είναι εμφανής η παρουσία φυσιολογικού στρώματος προεγχειρητικά και μιας έντονα ανακλαστικής περιοχής μετεγχειρητικά, που αντιστοιχεί στην περιοχή της οπίσθιας θόλωσης και οφείλεται στην παρουσία ενεργοποιημένων κερατοκυττάρων (βέλη), εμφανών κυρίως στο βαθύτερο κερατοειδικό στρώμα, και τις δομικές αλλαγές που συμβαίνουν στον κερατοειδή ύστερα από επέμβαση PRK-CXL

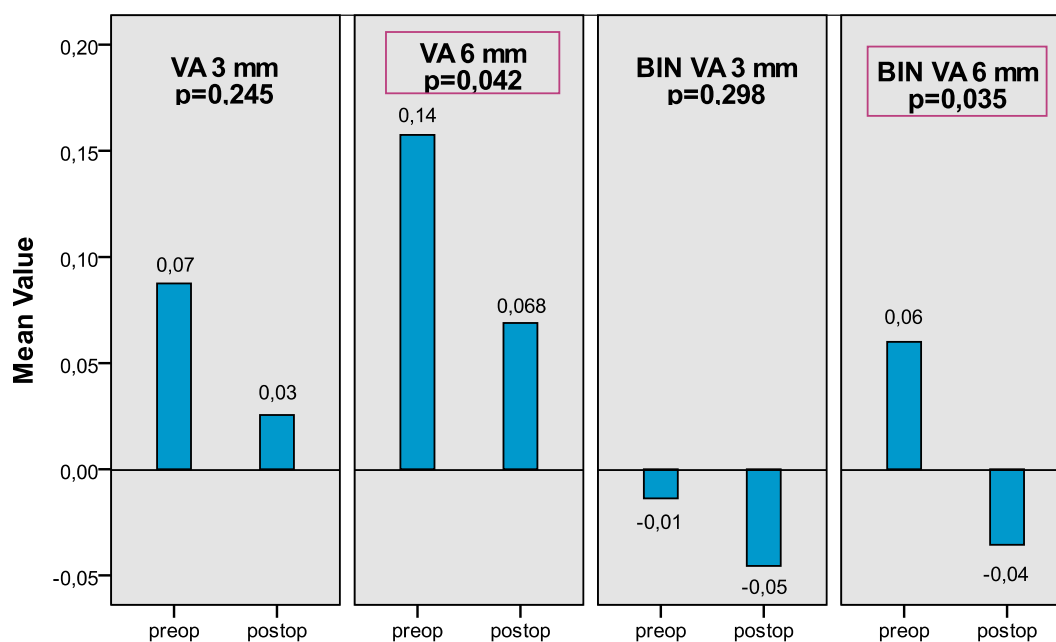
β. Οπτική Οξύτητα και διόφθαλμη άθροιση

Η οπτική οξύτητα μετρήθηκε με την καλύτερα διορθωμένη κυκλοπληγική διάθλαση και με τη χρήση τεχνητής κόρης διαμέτρου 3 και 6 mm για να εξασφαλισθούν κοινές συνθήκες μέτρησης για όλους τους ασθενείς. Τα αποτελέσματα δείχνουν βελτίωση της οπτικής οξύτητας τόσο μονόφθαλμα όσο και διόφθαλμα. Η βελτίωση είναι στατιστικά σημαντική στο επίπεδο του 5% μόνο στη μέτρηση με 6 mm τεχνητής κόρης ($p=0,042$ μονόφθαλμα και $p=0,035$ διόφθαλμα). Ακόμη, η όραση των ασθενών προεγχειρητικά στα 3 mm είναι στατιστικά σημαντικά καλύτερη τόσο μονόφθαλμα όσο και διόφθαλμα ($p=0,01$ και $p=0,02$ αντίστοιχα) σε σχέση με τα 6 mm, διαφορά που παραμένει μετεγχειρητικά χωρίς να είναι στατιστικά σημαντική. Αναλυτικά τα αποτελέσματα φαίνονται στον ακόλουθο πίνακα.



		Οπτική Οξύτητα		
Κόρη		PREOP	POSTOP	
3 mm	MON	0,07 ± 0,19 (-0,3 to 0,48)	0,03 ± 0,1 (-0,18 to 0,14)	p=0,2
	BIN	-0,01 ± 0,1 (-0,18 – 0,16)	-0,05 ± 0,09 (-0,2 – 0,24)	p=0,29
6 mm	MON	0,14 ± 0,18 (-0,5 to 0,22)	0,07 ± 0,15 (-0,16 – 0,36)	p=0,04
	BIN	0,06 ± 0,18 (-0,16 – 0,42)	-0,04 ± 0,11 (-0,18 – 0,22)	p=0,035

Μέση διορθωμένη οπτική οξύτητα σε ETDRS πίνακα προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά μονόφθαλμα και δίοφθαλμα με 3 και 6 mm τεχνητή κόρη



Παρατηρούμε ότι η βελτίωση στα 3 mm τεχνητής κόρης είναι μικρότερη σε σχέση με τη βελτίωση στα 6 mm μετεγχειρητικά γεγονός που πιθανώς σχετίζεται με την ανάπτυξη haze μετεγχειρητικά στην κεντρική περιοχή του κερατοειδούς, που εν μέρει μπορεί να εμποδίζει σημαντικότερη βελτίωση της όρασης αλλά και με το ότι οι οράσεις στα 3 mm είναι καλύτερες και οι μεταβολές τους μικρότερες τόσο προεγχειρητικά όσο και μετεγχειρητικά. Ο λόγος που η όραση στα 3 mm είναι καλύτερη σχετίζεται με τον περιορισμό των εκτροπών, υψηλής και χαμηλής τάξης



αλλά και με το ότι η κορυφή του κώνου συνήθως βρίσκεται παρακεντρικά προς τα κάτω (inferior steepening), με αποτέλεσμα η παραμόρφωση που προκαλεί να αποκλείεται από το οπτικό πεδίο του ασθενούς με τη χρήση του διαφράγματος των 3 mm. Θα είχε ενδιαφέρον σε μια μελλοντική μελέτη στην οποία θα συμμετείχαν περισσότερα άτομα να υπολογίσουμε πώς επηρεάζεται η όραση από τη θέση της κορυφής του κώνου (κεντρικά ή παρακεντρικά) και να δούμε αν μπορούμε να προβλέψουμε τη θέση της κορυφής του κώνου από τις μεταβολές της οπτικής οξύτητας.

Επίσης, φαίνεται από την ανάλυση των αποτελεσμάτων ότι δεν υπάρχει διόφθαλμη άθροιση τόσο προεγχειρητικά όσο και μετεγχειρητικά. Η διόφθαλμη άθροιση θα έπρεπε να έχει τιμή $\sqrt{2}$ με βάση τη θεωρία των πιθανοτήτων κατά την οποία οι δύο οφθαλμοί συμμετέχουν ισότιμα στην απεικόνιση του ειδώλου στον οπτικό φλοιό του κεντρικού συστήματος. Φυσιολογικά η τιμή της διόφθαλμης άθροισης είναι μεγαλύτερη από $\sqrt{2}$ εξαιτίας ανώτερης επεξεργασίας των εικόνων μέσω της συμμετοχής νευρωνικών παραγόντων.

Η διόφθαλμη άθροιση μπορεί να υπολογιστεί με τη βοήθεια της οπτικής οξύτητας ή της ευαισθησίας φωτεινής αντίθεσης. Υπολογίσαμε τη διόφθαλμη άθροιση με τη βοήθεια της οπτικής οξύτητας, αφαιρώντας την λογαριθμική τιμή της διόφθαλμης οπτικής οξύτητας από την λογαριθμική τιμή της οπτικής οξύτητας του οφθαλμού που έβλεπε καλύτερα:
Binoocular Summation = VA(mon,best) - Va (bin). Τα αποτελέσματα της ανάλυσης φαίνονται στον πίνακα που ακολουθεί.

	BINOCULAR SUMMATION (Mean ± SD, Min-Max)		
Κόρη	PREOP	POSTOP	
3 mm	-0,01 ± 0,08 (-0,12 - 0,14)	-0,011 ± 0,09 (-0,18 - 0,14)	p=1
6 mm	-0,004 ± 0,08 (-0,12 - 0,24)	0,027 ± 0,14 (-0,16 - 0,40)	p=0,19

Ο λόγος που δεν υπάρχει διόφθαλμη άθροιση είναι πιθανόν γιατί οι δύο οφθαλμοί δεν είναι μεταξύ τους ισοδύναμοι. Ο κερατόκωνος είναι εξελισσόμενη



νόσος και στην πλειοψηφία των περιπτώσεων το ένα μάτι βρίσκεται σε πιο προχωρημένο στάδιο σε σχέση με το άλλο. Επίσης, σύμφωνα με μελέτες που έχουν γίνει και δημοσιευθεί, ακόμη και με την αποκατάσταση της όρασης ή την κατάργηση των υψηλής τάξης εκτροπών με χρήση συστήματος προσαρμοστικών οπτικών η βελτίωση της οπτικής συμπεριφοράς των κερατοκωνικών οφθαλμών περιορίζεται εξαιτίας της μακρόχρονης προσαρμογής του αμφιβληστροειδούς σε μειωμένη ποιότητα εικόνας. Για να εξάγουμε πιο ασφαλή συμπεράσματα για την διόφθαλμη άθροιση στον κερατόκωνο απαιτείται η οργάνωση μελέτης με συμμετοχή μεγαλύτερου αριθμού ατόμων.

γ. Ευαισθησία φωτεινής αντίθεσης

Η ευαισθησία φωτεινής αντίθεσης εκτιμήθηκε με τη χρήση του Functional Acuity Contrast Test (FACT). Κατά τη διάρκεια της εξέτασης αξιολογήθηκε η ευαισθησία φωτεινής αντίθεσης για 5 χωρικές συχνότητες (1.5, 3, 6, 12 και 18 c/deg). Τα αποτελέσματα δείχνουν βελτίωση της ευαισθησίας φωτεινής αντίθεσης μετεγχειρητικά σε όλες τις χωρικές συχνότητες τόσο σε μεσοπικές όσο και σε φωτοπικές συνθήκες. Στατιστικά σημαντική βελτίωση παρατηρείται για όλες τις χωρικές συχνότητες σε μεσοπικές συνθήκες και στις χωρικές συχνότητες 3, 6, και 18 c/deg στις φωτοπικές συνθήκες. Η κατανομή των μετρήσεων στους 18 c/deg σε μεσοπικές συνθήκες δεν ήταν κανονική, παρά τη χρήση λογαριθμικών τιμών και εφαρμόστηκε μη παραμετρική δοκιμασία (Wilcoxon test)

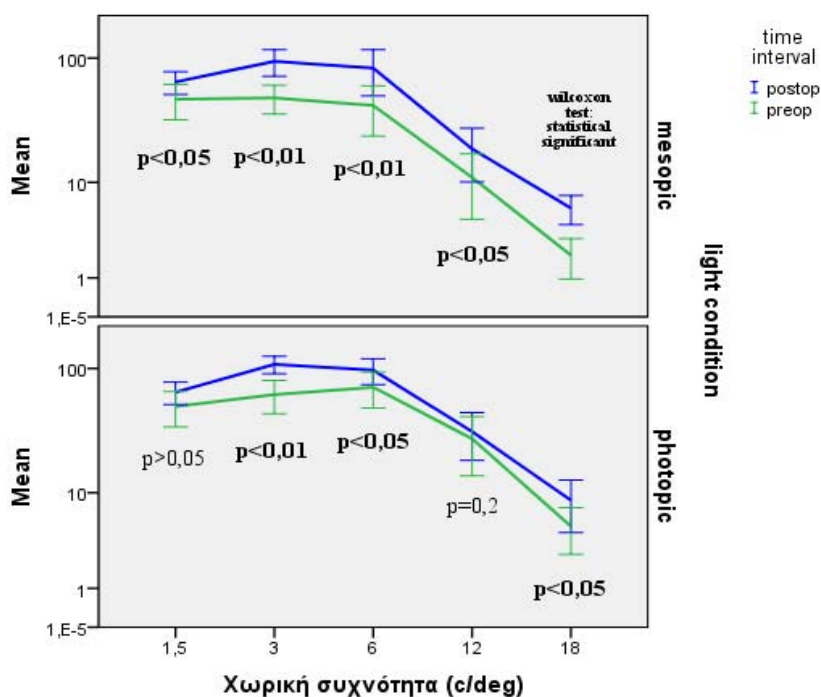
χωρική συχνότητα (c/deg)	CS (Log) με τεχνητή κόρη 6 mm σε μεσοπικές συνθήκες (Mean ± SD, Min - Max)		
	Προεγχειρητικά	Μετεγχειρητικά	p
1,5	1,58 ± 0,31 (0,95 – 2)	1,77 ± 1,196 (1,38 – 2)	p<0,05
3	1,63 ± 0,23 (1,18 – 2,05)	1,92 ± 0,23 (1,46 – 2,20)	p<0,01
6	1,35 ± 0,67 (0 – 2,09)	1,78 ± 0,38 (1,08 – 2,26)	p<0,01
12	0,69 ± 0,65 (0 – 1,63)	1,11 ± 0,46 (0 – 1,93)	p<0,05



18	0,15 ± 0,29 (0 – 0,78)	0,69 ± 0,30 (0 – 1,23)	Wilcoxon test: statistical significant
----	---------------------------	---------------------------	---

χωρική συχνότητα (c/deg)	CS (Log) με τεχνητή κόρη 6 mm σε φωτοπικές συνθήκες (Mean ± SD, Min - Max)		
	Προεγχειρητικά	Μετεγχειρητικά	p
1,5	1,62 ± 0,29 (0,95 – 2)	1,77 ± 0,2 (1,26 – 2)	p>0,05
3	1,73 ± 0,24 (1,30 – 2,20)	2,01 ± 0,13 (1,76 – 2,20)	p<0,01
6	1,76 ± 0,3 (1,2 – 2,26)	1,95 ± 0,19 (1,65 – 2,26)	p<0,05
12	1,21 ± 0,54 (0 – 1,93)	1,4 ± 0,29 (0,9 – 2,08)	p=0,2
18	0,485 ± 0,47 (0 – 1,23)	0,78 ± 0,38 (0 – 1,52)	p<0,05

Έναισθησία φωτεινής αντίθεσης προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά σε μεσοπικές και φωτοπικές συνθήκες με κυκλοπληγία και τεχνητή κόρη διαμέτρου 6 mm





Η βελτίωση της ευαισθησίας φωτεινής αντίθεσης καταγράφεται παρά την αύξηση στην τιμή της σκέδασης. Η σκέδαση σχετίζεται ασθενώς με την ευαισθησία φωτεινής αντίθεσης αφού πενταπλάσια τιμή σκέδασης προκαλεί μείωση στην συνάρτηση της ευαισθησίας φωτεινής αντίθεσης μόνο κατά 20%. Φαίνεται όμως ότι η σκέδαση επηρεάζει την ευαισθησία φωτεινής αντίθεσης περισσότερο στις χαμηλές χωρικές συχνότητες, δεδομένο που συμβαδίζει και με τα δικά μας ευρήματα. Από την ανάλυση των δεδομένων δε φαίνεται κάποια στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των μετρήσεων της σκέδασης για γωνίες 7° και 3,5° μακριά από το κέντρο της PSF και της ευαισθησίας φωτεινής αντίθεσης για οποιαδήποτε χωρική συχνότητα, πιθανώς λόγω του μικρού μεγέθους δείγματος. Ακόμη, η αδυναμία καταγραφής στατιστικά σημαντικής βελτίωσης στους 12 c/deg σε φωτοπικές συνθήκες αποδίδεται στη μεγάλη τυπική απόκλιση που εμφανίζουν οι μετρήσεις μεταξύ τους.

Οι μεταβολές στην ευαισθησία φωτεινής αντίθεσης δε συσχετίζονται με τις διαφορές στη σκέδαση, με τη βελτίωση της οπτικής οξύτητας ή με τη διαφορά στις εκτροπές σε βαθμό στατιστικά σημαντικό. Αυτό πιθανότατα οφείλεται τόσο στο μικρό μέγεθος ασθενών όσο και στη μεγάλη ετερογένεια αυτής της ομάδας των ασθενών.

δ. Εκτροπές

Οι εκτροπές, χαμηλής και υψηλής τάξης (3^{ης} έως και 6^{ης}), μετρήθηκαν με κυκλοπληγία για 3 και 6 mm διάμετρο κόρης με το σύστημα Tracey σε σκοτεινό δωμάτιο και μακρινό στόχο. Με βάση τις τιμές των πολωνύμων Zernike που μας έδωσε το μηχάνημα υπολογίσαμε τις τιμές RMS των εκτροπών, ολικών, χαμηλής και υψηλής τάξης και ξεχωριστά τις εκτροπές 3^{ης}, 4^{ης}, 5^{ης} και 6^{ης} τάξης. Ακόμη, υπολογίσαμε τον αστιγματισμό (2,-2 και 2,2), το κόμα (3,-1 και 3,1), τη σφαιρική εκτροπή (παράμετρος 4,0) και το defocus (2,0). Στη συνέχεια βρήκαμε τη διαφορά στις τιμές αφαιρώντας από την μετεγχειρητική τιμή την προεγχειρητική. Τα αποτελέσματα φαίνονται σχηματικά για τα 3 και 6 mm στους πίνακες που ακολουθούν.

Εκτροπές (RMS)	Τεχνητή κόρη 3 mm (Mean ± SD, Min - Max)		
	Προεγχειρητικά	Μετεγχειρητικά	p



TOTAL LO	1,86 ± 0,7 (0,87 – 3,48)	1,11 ± 0,62 (0,23 – 2,31)	p<0,01
TOTAL HO	0,45 ± 0,25 (0,08 – 1,04)	0,34 ± 0,24 (0,064 – 0,89)	p<0,01
TOTAL	1,93 ± 0,69 (1,02 – 3,63)	1,18 ± 0,65 (0,24 – 2,45)	p<0,01
3 rd ORDER	0,43 ± 0,25 (0,06 – 1,02)	0,33 ± 0,25 (0,05 – 0,89)	p<0,01
4 th ORDER	0,087 ± 0,052 (0,01 – 0,19)	0,07 ± 0,25 (0,014 – 0,12)	p>0,1
5 th ORDER	0,017 ± 0,013 (0,002 – 0,047)	0,016 ± 0,01 (0,003 – 0,047)	p>0,1
6 th ORDER	0,0048 ± 0,003 (0,0009 – 0,013)	0,0045 ± 0,0022 (0,001 – 0,01)	p>0,1
SHPERICAL	0,038 ± 0,046 (0,0007 – 0,17)	0,039 ± 0,25 (0,0007 – 0,94)	p>0,1
ASTIGMATISM	0,89 ± 0,47 (0,053 – 1,494)	0,65 ± 0,39 (0,04 – 1,45)	p<0,01
COMA	0,39 ± 0,24 (0,03 – 0,97)	0,29 ± 0,24 (0,03 – 0,81)	p<0,01
DEFOCUS	1,51 ± 0,83 (0,44 – 3,31)	0,83 ± 0,60 (0,02 – 1,92)	p<0,01

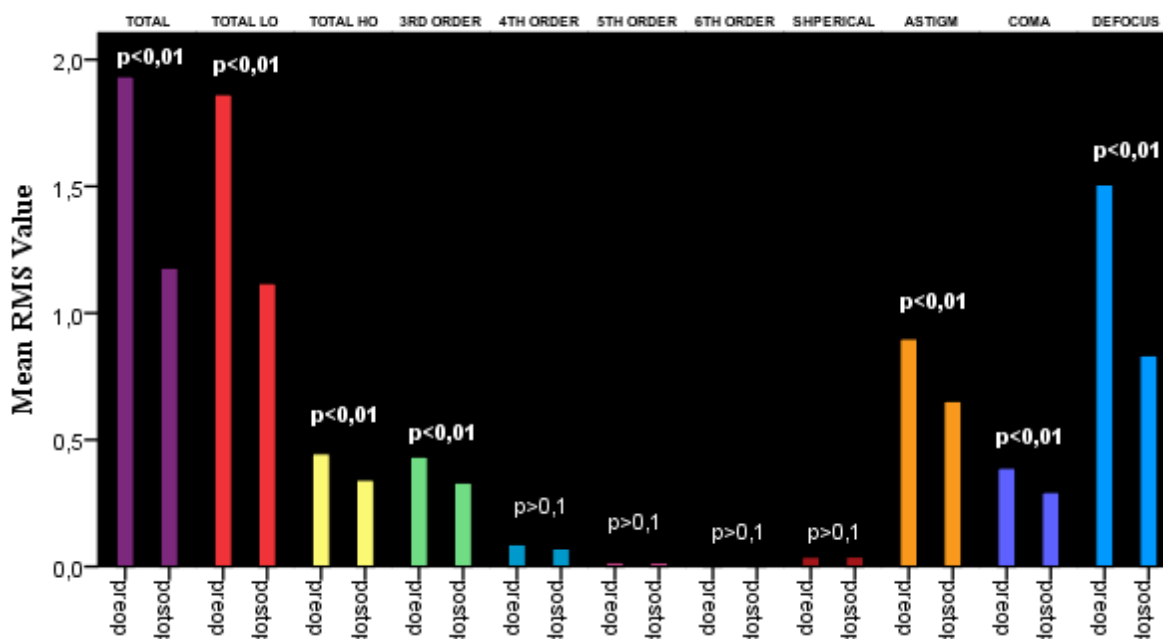
Εκτροπές (RMS)	Τεχνητή κόρη 6 mm (Mean ± SD, Min - Max)		
	Προεγχειρητικά	Μετεγχειρητικά	p
TOTAL LO	6,17 ± 2,32 (2,98 – 11,17)	4,39 ± 2,2 (0,986 – 9,28)	p<0,01
TOTAL HO	2,30 ± 0,99 (0,32 – 4,54)	1,97 ± 0,94 (0,5 – 3,55)	p<0,01
TOTAL	6,69 ± 2,21 (3,88 – 11,42)	4,88 ± 2,24 (1,21 – 9,49)	p<0,01
3 rd ORDER	2,11 ± 0,99 (0,11 – 4,14)	1,81 ± 0,98 (0,31 – 3,33)	p<0,05



4 th ORDER	0,72 ± 0,41 (0,15 – 1,62)	0,615 ± 0,23 (0,29 – 1,01)	p>0,05
5 th ORDER	0,39 ± 0,25 (0,052 – 0,91)	0,278 ± 0,21 (0,027 – 0,86)	p>0,05
6 th ORDER	0,149 ± 0,073 (0,041 – 0,34)	0,13 ± 0,055 (0,042 – 0,27)	p>0,1
SHPERICAL	0,401 ± 0,43 (0,024 – 1,525)	0,36 ± 0,24 (0,092 – 0,804)	p>0,1
ASTIGMATISM	2,83 ± 1,63 (0,42 – 6,96)	2,61 ± 1,25 (0,296 – 5,05)	p<0,1
COMA	1,929 ± 0,95 (0,05 – 3,91)	1,63 ± 0,99 (0,2 – 3,27)	p<0,05
DEFOCUS	5,21 ± 2,39 (2,045 – 10,045)	3,249 ± 2,29 (0,26 – 8,43)	p<0,01

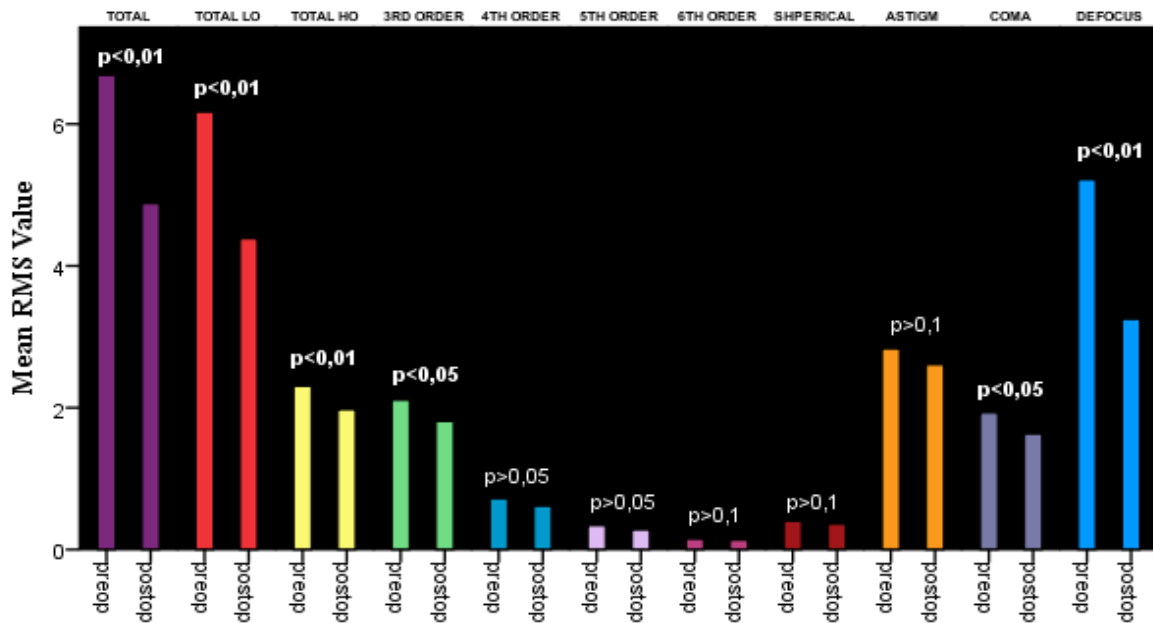
Τα ίδια αποτελέσματα παρουσιάζονται και στην παρακάτω εικόνα.

Εκτροπές προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά για 3 mm διάμετρο κόρης





Εκτροπές προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά για 6 mm διάμετρο κόρης



Οι τιμές RMS των εκτροπών στα 3 mm παρατηρούμε ότι είναι πολύ μικρότερες σε σχέση με τις τιμές στα 6 mm. Αυτό είναι αναμενόμενο αν λάβει κανείς υπ' όψιν ότι οι εκτροπές αποτελούν τα βασικό περιοριστικό παράγοντα της διακριτικής ικανότητας του οφθαλμού καθώς το μέγεθος της κόρης αυξάνεται και αυξάνονται με την αύξηση του.

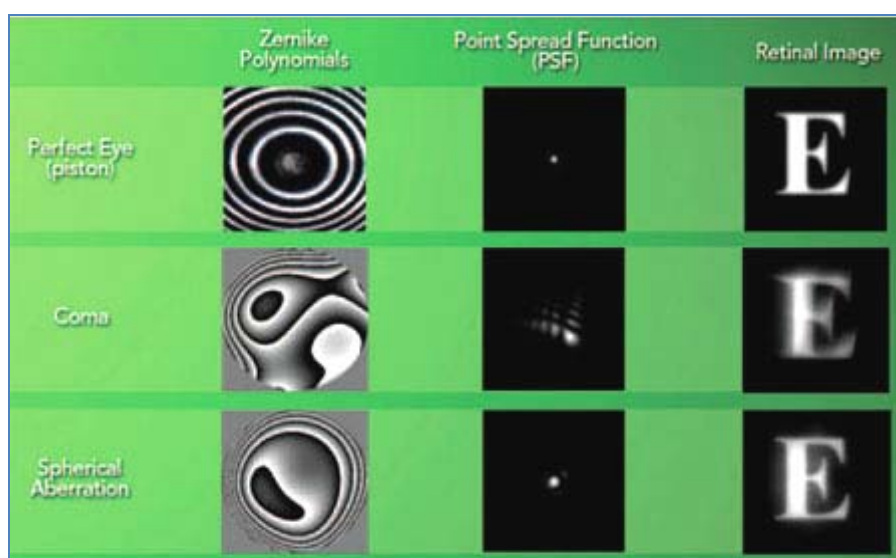
Για διάμετρο κόρης 3 mm οι εκτροπές, ολικές, χαμηλής και υψηλής τάξης εμφανίζουν στατιστικά σημαντική μείωση στο επίπεδο του 1%. Αντίστοιχη στατιστικά πολύ σημαντική μείωση εμφανίζουν οι εκτροπές 3^{ης} τάξης, το κόμα, ο αστιγματισμός και το defocus. Για διάμετρο κόρης 6 mm οι διαφορές είναι στατιστικά σημαντικές στο επίπεδο του 1% για τις ολικές, της χαμηλής και υψηλής τάξης εκτροπές, τις εκτροπές 3^{ης} τάξης και το defocus. Η βελτίωση είναι στατιστικά σημαντική στο επίπεδο του 5% για το κόμα ενώ η διαφορά στον αστιγματισμό δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική. Οι υπόλοιπες εκτροπές, 4^{ης}, 5^{ης} και 6^{ης} τάξης δε διαφοροποιήθηκαν σε βαθμό στατιστικά σημαντικό ούτε στα 3 ούτε στα 6 mm διαμέτρου κόρης.

Η βελτίωση των εκτροπών είναι ένας παράγοντας που συμμετέχει στην βελτίωση της ποιότητας όρασης των ασθενών με κερατόκωνο. Υπενθυμίζεται ότι η σωστή σφαιροκυλινδρική διόρθωση βοηθά στην αντιμετώπιση των εκτροπών χαμηλής τάξης, ενώ οι εκτροπές υψηλής τάξης δε μπορούν να διορθωθούν με γυαλιά

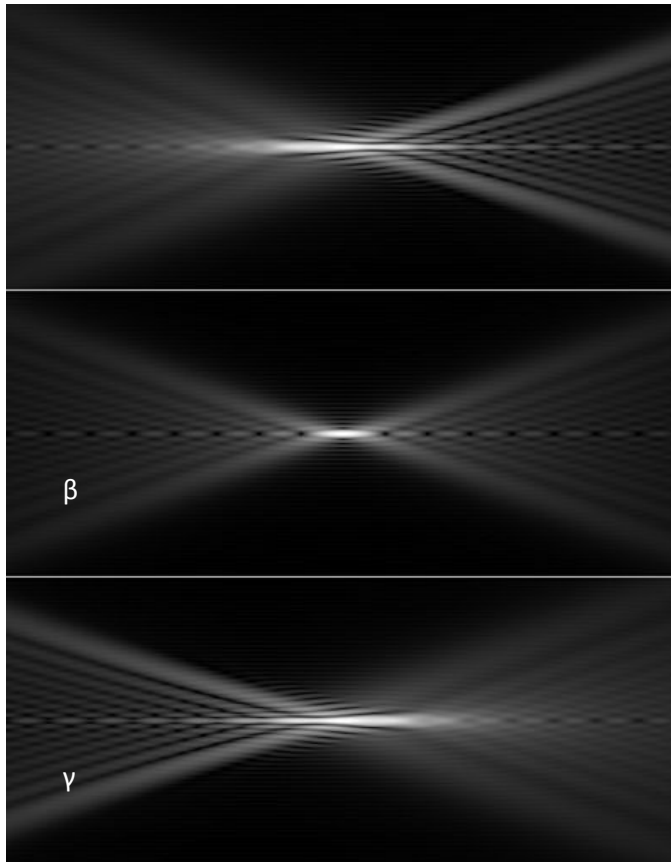


ή φακούς επαφής. Η ελάττωση της τιμής RMS του defocus και του αστιγματισμού είναι αναμενόμενη λόγω της εφαρμογής της επιφανειακής φωτοεκτομής (PRK) για τη βελτίωση του σφαιρώματος και του κυλίνδρου. Η μεταβολή του κόματος είναι επίσης λογική καθώς σχετίζεται με τη μείωση του διαθλαστικού αστιγματισμού και την ομαλοποίηση της επιφάνειας του κερατοειδούς. Μάλιστα η στατιστικά σημαντική ελάττωση του κόματος αφορά τον άξονα των y (Vertical coma 3,-1). Το κόμα είναι η βασικότερη εκτροπή που περιγράφεται στον κερατοκωνικό οφθαλμό και χρησιμεύει στη διάγνωση του υποκλινικού κερατοκόνου.

Μια ακόμη σημαντική παρατήρηση αφορά τη σφαιρική εκτροπή. Από τα δεδομένα των τιμών του RMS φαίνεται να μην αλλάζει σε βαθμό στατιστικά σημαντικό, γεγονός που δε συμβαδίζει με την χειρουργική διόρθωση μέρους της υπάρχουσας αμετροπίας (partial PRK). Το φαινομενικό αυτό παράδοξο έχει απλή εξήγηση: υπολογίζοντας την τιμή RMS της σφαιρικής εκτροπής υπολογίζουμε το μέτρο της, το οποίο δεν αλλάζει σημαντικά. Αλλάζει όμως σε βαθμό στατιστικά σημαντικό η αλγεβρική τιμή της σφαιρικής εκτροπής και πιο συγκεκριμένα εισάγεται θετική σφαιρική εκτροπή. Για διάμετρο κόρης 3 mm η μέση τιμή της σφαιρικής εκτροπής μεταβάλλεται από -0,17 προεγχειρητικά σε 0,06 μετεγχειρητικά ($p=0,05$) ενώ για διάμετρο κόρης 6 mm η μέση τιμή μεταβάλλεται από -1,53 προεγχειρητικά σε 0,26 μετεγχειρητικά ($p=0,01$). Η παρουσία θετικής σφαιρικής εκτροπής υποδηλώνει ότι οι ακτίνες που διαδίδονται από την περιφέρεια της κόρης υπόκεινται σε ισχυρότερη διάθλαση, από τις κεντρικές (παραξονικές) ακτίνες.

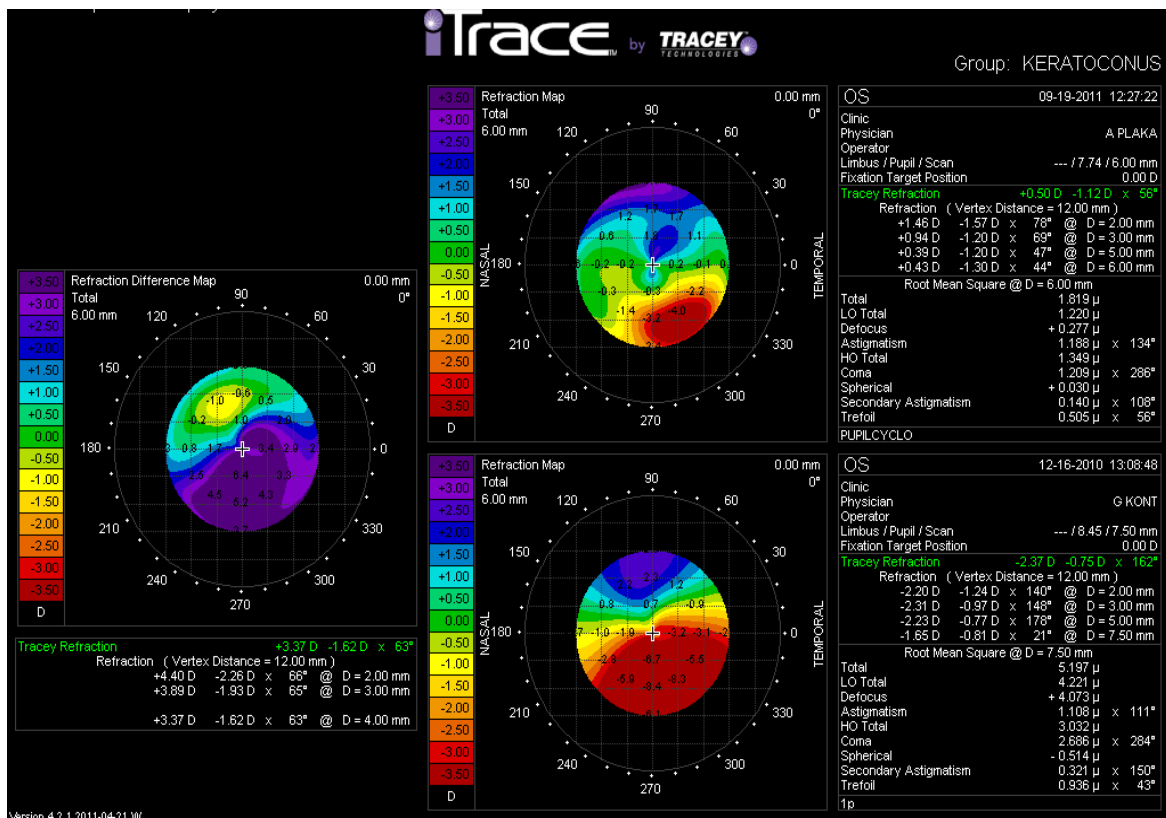


Εικόνα 29 Το κόμα και η σφαιρική εκτροπή όπως επηρεάζουν την εικόνα την PSF και την εικόνα που προβάλλεται στον αμφιβληστροειδή



Εικόνα 31 (αριστερά) Σφαιρική εκτροπή: (α) αρνητική, (β) μηδενική και (γ) θετική σφαιρική εκτροπή. Ο φυσιολογικός κερατοειδής είναι πιο επιμήκης στο κέντρο και επιπεδώνεται σταδιακά προς την περιφέρεια, παρουσιάζοντας μια αρνητική ασφαιρικότητα, με μια μέση τιμή $Q = -0.26$. Η διόρθωση της μυωπίας εισάγει θετική σφαιρική εκτροπή λόγω της επιπέδωσης του κερατοειδούς

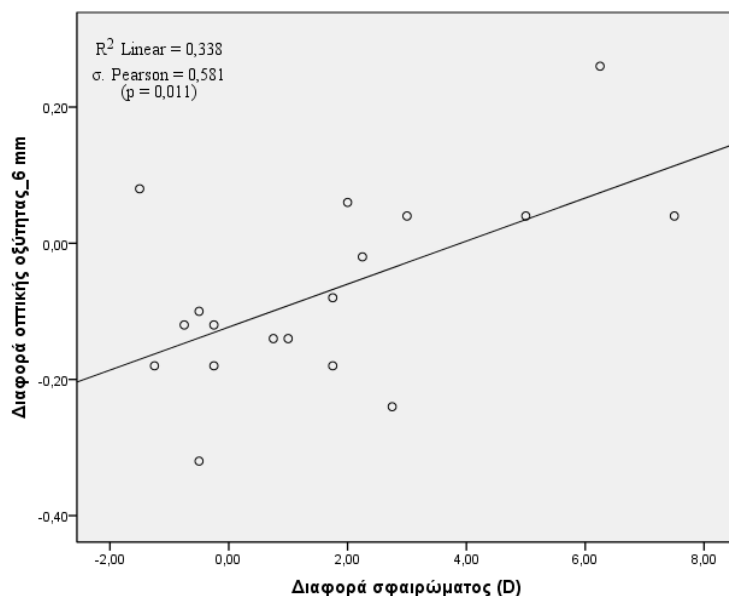
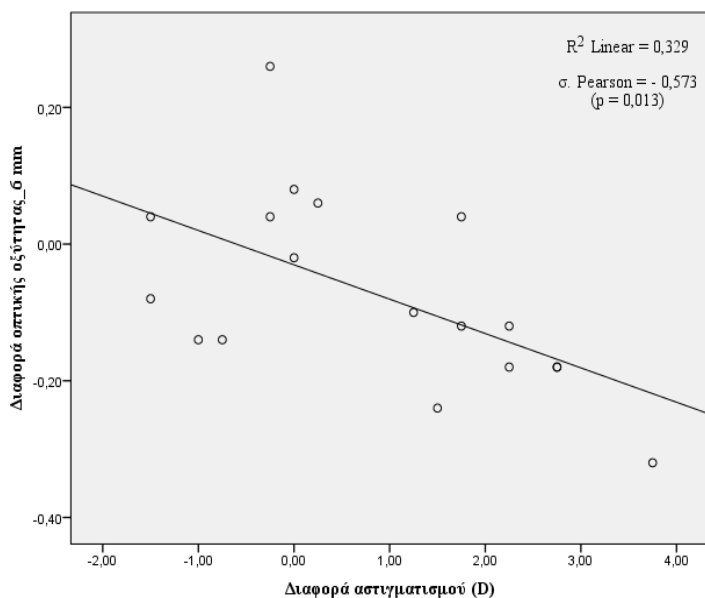
Εικόνα 31 (κάτω) Απεικόνιση διαφορικού χρωματικού χάρτη εκτροπών. Στον πίνακα δεξιά φαίνονται οι τιμές των εκτροπών προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά καθώς και η διάθλαση που υπολογίζει το Tracey. Αριστερά βρίσκεται η εικόνα που προκύπτει αν αφαιρέσουμε την προεγχειρητική από τη μετεγχειρητική εικόνα. Εδώ είναι σαφής η μείωση των συνολικών εκτροπών, πιο έντονη inferiorly, στην περιοχή του κερατοκόκκου.



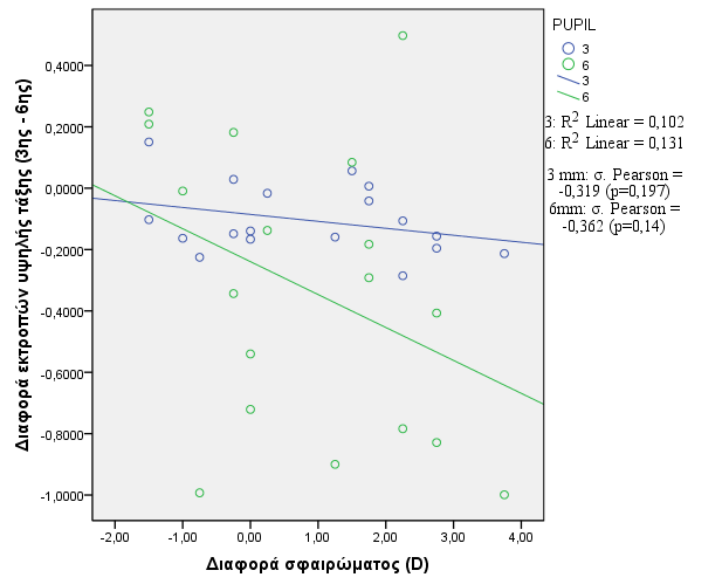
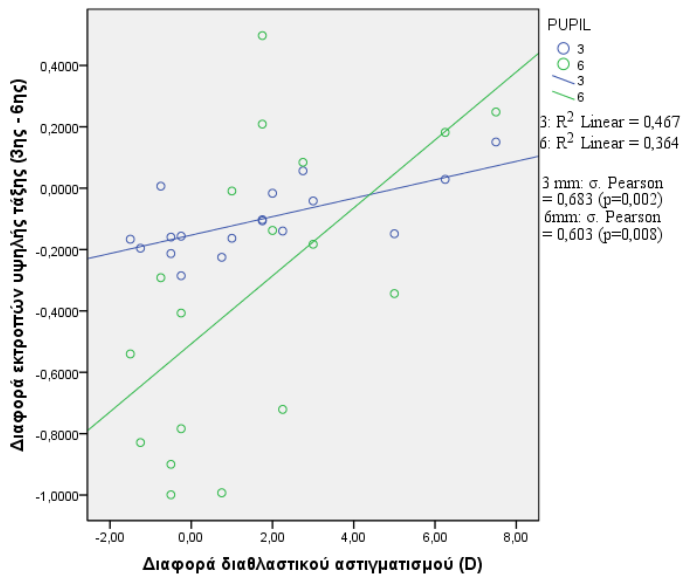


ε. Συσχετίσεις

Θα είχε ενδιαφέρον να παρουσιάσουμε ορισμένες συσχετίσεις που προέκυψαν από την ανάλυση των αποτελεσμάτων. Αρχικά η βελτίωση της οπτικής οξύτητας στα 6 mm σχετίζεται σε βαθμό στατιστικά σημαντικό με την διαφορά στην κυκλοπληγική διάθλαση (σφαιρώμα και αστιγματισμός). Πιο συγκεκριμένα ο συντελεστής συσχέτισης του Pearson είναι για τον αστιγματισμό $-0,573$ ($p=0,013$), γεγονός που υποδηλώνει μια αρνητική συσχέτιση, δηλαδή η οπτική οξύτητα βελτιώνεται με τη μείωση του αρνητικού κυλίνδρου. Αντίστοιχα, ο συντελεστής συσχέτισης του Pearson για τη σφαίρα είναι $0,581$ ($p=0,011$), δηλαδή με την διόρθωση της μυωπίας βελτιώνεται η οπτική οξύτητα.



Ακόμη, με βάση τα αποτελέσματα μας φαίνεται ότι η ελάττωση της τιμής του RMS των εκτροπών υψηλής τάξης σχετίζεται σε βαθμό στατιστικά σημαντικό με τη διόρθωση του διαθλαστικού αστιγματισμού στα 3 και 6 mm αλλά όχι με τη διόρθωση του σφαιρώματος. Ο συντελεστής συσχέτισης του Pearson μεταξύ της βελτίωσης της τιμής του RMS των εκτροπών υψηλής τάξης και της διαφοράς του διαθλαστικού αστιγματισμού είναι στατιστικά σημαντικός τόσο για τα 3 όσο και για τα 6 mm ($p=0,002$ και $p=0,008$) κόρης. Η τιμή του συντελεστή για τη διόρθωση του σφαιρώματος είναι στατιστικά μη σημαντική ($p=0,197$ και $p=0,14$ αντίστοιχα). Το γεγονός αυτό είναι εν μέρει αναμενόμενο αφού το κόμα, το trefoil και ο δευτερογενής αστιγματισμός είναι εκτροπές υψηλής τάξης που επηρεάζονται από τη διόρθωση του αστιγματισμού

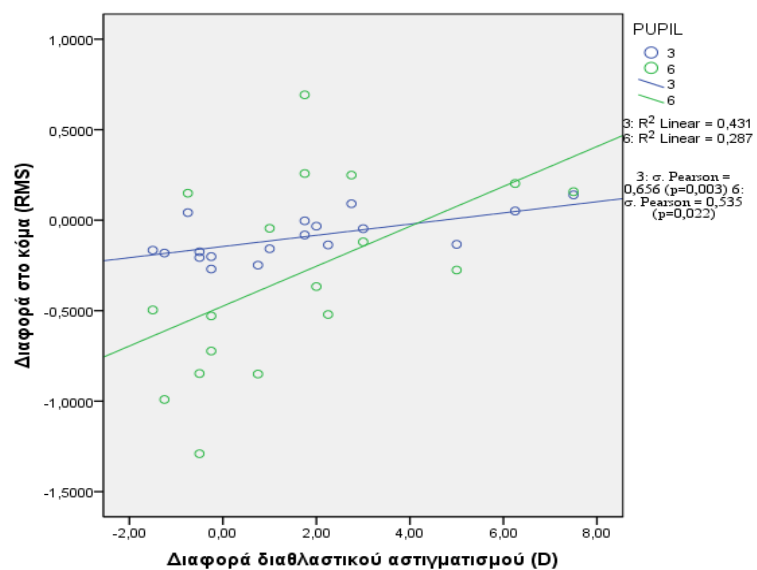


Ακόμη, με βάση αυτά τα αποτελέσματα φαίνεται ότι η ποιότητα όρασης των ασθενών, όσο αφορά το σκέλος των εκτροπών υψηλής τάξης που δε διορθώνονται με σφαιροκυλινδρική διόρθωση, συσχετίζεται περισσότερο με τη διόρθωση του αστιγματισμού παρά με τη διόρθωση του σφαιρώματος. Η παρατήρηση αυτή είναι συμβατή με το γεγονός ότι η όραση των ασθενών με κερατόκωνο επηρεάζεται περισσότερο από τον ανώμαλο αστιγματισμό που χαρακτηρίζει τη νόσο.

Η διόρθωση του διαθλαστικού αστιγματισμού στα 3 και 6 mm συσχετίζεται σε βαθμό στατιστικά σημαντικό με τη μείωση στην τιμή RMS του κόματος, εκτροπής 3^{ης} τάξης, που απεικονίζεται σχηματικά στην εικόνα 14.



Εικόνα 32 Σχηματική απεικόνιση του κόματος (με μπλε χρώμα φαίνεται η κοίλανση, με κίτρινο η κύρτωση)





B.4 Συζήτηση

Η ποιότητα όρασης σε ασθενείς με κερατόκωνο πριν και μετά από επέμβαση διασύνδεσης πλαγίων συνδέσμων κερατοειδικού κολλαγόνου δεν έχει μελετηθεί σε βάθος και οι αναφορές στη διεθνή βιβλιογραφία είναι λίγες. Οι μελέτες που αξιολογούν την ποιότητα όρασης ύστερα από συνδυαστικές επεμβάσεις σταθεροποίησης του κερατοκόνου (π.χ tPTK-CXL ή tPTK-PRK-CXL) είναι μηδαμινές καθότι αυτές οι τεχνικές εφαρμόζονται τα τελευταία 3-4 χρόνια και μόλις πρόσφατα έχουν δημοσιευθεί μελέτες που παρουσιάζουν στατιστικά στοιχεία για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά τους.

Οι Rehnman και συν. [41] υπολόγισαν τη σκέδαση του κερατοειδούς πριν και μετά την επέμβαση διασύνδεσης πλαγίων συνδέσμων κερατοειδικού κολλαγόνου με τη βοήθεια της αρχής του Scheimpflug σε 11 οφθαλμούς. Οι διαφορές ήταν στατιστικά σημαντικές τόσο στον 1^ο όσο και τους 6 μήνες μετά την επέμβαση, η αύξηση ήταν μεγαλύτερη τον 1^ο μήνα σε σχέση με τον 6^ο. Ακόμη, η σκέδαση τον 1^ο μήνα ήταν πιο έντονη στο πρόσθιο στρώμα και το κέντρο του κερατοειδούς ενώ η τιμή της μηδενίζοταν στα 240 μm βάθος. Στους 6 μήνες η μέγιστη τιμή της σκέδασης βρέθηκε σε βάθος 240 έως 340 μm. Οι συγγραφείς αποδίδουν τις διαφορές, που παρατηρούνται οφείλονται σε δομικές αλλαγές που συμβαίνουν στον κερατοειδή μετά την επέμβαση.

Οι Jinabhai και συν. [40] μέτρησαν την αμφιβληστροειδική σκέδαση (forward scatter) σε 10 φυσιολογικούς και 5 κερατοκωνικούς οφθαλμούς χρησιμοποιώντας το Oculus C-Quant και βρήκαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερη τιμή σκέδασης τόσο στις 3,5^ο όσο και στις 10^ο και τις 28^ο. Οι τιμές για τους κερατοκωνικούς ασθενείς είναι αντίστοιχες τιμών σκέδασης ατόμων ηλικίας άνω των 65 ετών ή ασθενών με αρχόμενο καταρράκτη. Σύμφωνα με τους συγγραφείς η διαφορά αυτή δεν εξηγείται από θολερότητες των διαθλαστικών μέσων ή από ουλές στον κερατοειδή, γιατί οι ασθενείς αυτοί είχαν αποκλειστεί από το δείγμα. Συνεπώς πιθανόν η αύξηση της σκέδασης να οφείλεται στις δομικές αλλαγές που συμβαίνουν στον κερατοειδή ή στις εκτροπές υψηλής τάξης. Σύμφωνα με την ίδια μελέτη η ευαισθησία φωτεινής αντίθεσης μετρήθηκε με το chart Pelli – Robson και φαίνεται σημαντικά μειωμένη σε ασθενείς με ήπιο προς μέτριο κερατόκωνο σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Ακόμη, η παρουσία πηγής glare προκαλεί μεγαλύτερη μείωση της ευαισθησίας φωτεινής



αντίθεσης στους κερατοκωνικούς ασθενείς σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Η ανάλυση των αποτελεσμάτων έδειξε αρνητική συσχέτιση μεταξύ του μεγέθους της σκέδασης και της ευαισθησίας φωτεινής αντίθεσης σε όλες τις γωνίες σκέδασης. Παρ' ότι η συσχέτιση της σκέδασης με την ευαισθησία φωτεινής αντίθεσης δεν είναι ισχυρή, φαίνεται ότι η αυξημένη σκέδαση μειώνει την ευαισθησία φωτεινής αντίθεσης κυρίως στις χαμηλότερες χωρικές συχνότητες.

Στη δική μας μελέτη η σκέδαση 4 μήνες μετά την συνδυαστική επέμβαση επιφανειακής φωτοεκτομής με επέμβαση διασύνδεσης κερατοειδικού κολλαγόνου αυξάνεται τόσο στις 3,5 όσο και στις 7 μοίρες μακριά από το κέντρο της PSF με στατιστικά σημαντική διαφορά μόνο στις 3,5 μοίρες. Αυτό σημαίνει ότι η ενέργεια που χάνεται από το κέντρο της PSF και πηγαίνει προς την περιφέρεια κατανέμεται περισσότερο στις περιοχές κοντά στο κέντρο της PSF σε σχέση με τις πιο περιφερικές. Η αύξηση της σκέδασης οφείλεται πιθανότατα σε έναν συνδυασμό παραγόντων: στο σχηματισμό θόλωσης στο πρόσθιο και οπίσθιο στρώμα του κερατοειδούς (anterior και posterior haze) που οφείλονται στην διαθλαστική χειρουργική και την επέμβαση σταθεροποίησης αντίστοιχα καθώς και στις δομικές αλλαγές, που συμβαίνουν στον κερατοειδή μετά το σχηματισμό σταυρωτών συνδέσεων (crosslinks) μεταξύ των ινιδίων κολλαγόνου. Είναι σαφές ότι η αύξηση της σκέδασης επηρεάζει αρνητικά την ποιότητα του αμφιβληστροειδικού ειδώλου και την ποιότητα της όρασης. Οι μετρήσεις της σκέδασης θα επαναληφθούν στον ετήσιο μετεγχειρητικό έλεγχο των ασθενών για να εκτιμηθεί οποιαδήποτε διαφορά.

Η καλύτερα διορθωμένη οπτική οξύτητα βελτιώνεται σε βαθμό στατιστικά σημαντικό όταν χρησιμοποιούμε τεχνητή κόρη 6 mm ενώ η βελτίωση δεν είναι στατιστικά σημαντική όταν το διάφραγμα είναι 3 mm. Η βελτίωση της οπτικής οξύτητας συσχετίζεται με τη διόρθωση της σφαίρας και του αστιγματισμού σε βαθμό στατιστικά σημαντικό. Είναι πιθανό η όραση να επηρεάζεται από τη θέση της κορυφής του κώνου (κεντρικά ή παρακεντρικά) και οι διαφορές στην οπτική οξύτητα στα 3 και 6 mm θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για να προβλέψουμε τη θέση της κορυφής του κώνου. Ακόμη, με βάση τα αποτελέσματά μας δε φαίνεται να υπάρχει η αναμενόμενη διόφθαλμη άθροιση τόσο προεγχειρητικά όσο και μετεγχειρητικά. Τα συμπεράσματα, όμως, είναι ανασφαλής λόγω του μικρού μεγέθους των συμμετεχόντων.



Η ευαισθησία φωτεινής αντίθεσης είναι ένας σημαντικός παράγοντας αξιολόγησης της ποιότητας όρασης. Τα αποτελέσματα μας δείχνουν βελτίωση της ευαισθησίας φωτεινής αντίθεσης μετά τη συνδυαστική επέμβαση σταθεροποίησης του κερατοκώνου σε όλες τις χωρικές συχνότητες τόσο σε μεσοπικές όσο και σε φωτοπικές συνθήκες. Στατιστικά σημαντική βελτίωση παρατηρείται για όλες τις χωρικές συχνότητες σε μεσοπικές συνθήκες και στις χωρικές συχνότητες 3, 6, και 18 c/deg στις φωτοπικές συνθήκες. Από τα στοιχεία μας δε μπορέσαμε να βρούμε σημαντικές συσχετίσεις των μεταβολών στην ευαισθησία φωτεινής αντίθεσης με τις διαφορές στη σκέδαση, με τη βελτίωση της οπτικής οξύτητας ή με τη διαφορά στις εκτροπές, πιθανότατα λόγω του μικρού μεγέθους και της μεγάλης ετερογένειας της ομάδας των κερατοκωνικών ασθενών.

Η μέτρηση των εκτροπών του οπτικού συστήματος των κερατοκωνικών οφθαλμών μπορεί να χρησιμοποιηθεί επικουρικά στην παρακολούθηση του κερατοκώνου. Οι Vinciguerra και συν. [28] βρήκαν μια στατιστικά σημαντική μείωση της σφαιρικής εκτροπής έναν χρόνο μετά την επέμβαση διασύνδεσης πλαγίων συνδέσμων κερατοειδικού κολλαγόνου και ακόμη μείωση τόσο του αστιγματισμού όσο και του κόματος, σε βαθμό στατιστικά μη σημαντικό για 3,5 και 7 mm κόρη. Σε άλλο άρθρο τους οι Vinciguerra και συν. [35] αναφέρουν στατιστικά σημαντική μείωση των ολικών εκτροπών 24 μήνες μετά την επέμβαση διασύνδεσης πλαγίων συνδέσμων κερατοειδικού κολλαγόνου για διάμετρο κόρης 7 mm.

Οι εκτροπές επηρεάζουν αρνητικά την ποιότητα όρασης στον κερατόκωνο επειδή η ισορροπία μεταξύ των τιμών των πολωνύμων του Zernike είναι επηρεασμένη. Οι Mihaltz και συν. [44] υπολόγισαν τις εκτροπές με τη χρήση αμπερομέτρου Shack-Hartman για 4,5 mm κόρης σε ασθενείς με κερατόκωνο, υποκλινικό κερατόκωνο και σε φυσιολογικούς οφθαλμούς χωρίς κυκλοπληγία. Από την πολυπαραγοντική ανάλυση των αποτελεσμάτων φαίνεται ότι ο αστιγματισμός (2,-2) και το κόμα στον κάθετο άξονα (3,-1) είναι σημαντικές εκτροπές σε όλα τα στάδια του κερατοκώνου. Για τη διάκριση του υποκλινικού κερατοκώνου το κόμα (3,-1 και 3,1) αποτελεί σημαντικό προγνωστικό παράγοντα, όπως προκύπτει από την ανάλυση. Το κόμα αυξάνεται λόγω της ανώμαλης επιφάνειας και της προεκβολής του κερατοκωνικού κερατοειδούς.



Με βάση τα αποτελέσματα μας, οι εκτροπές χαμηλής και υψηλής τάξης βελτιώνονται μετεγχειρητικά. Η βελτίωση των εκτροπών είναι ένας παράγοντας που συμμετέχει στην βελτίωση της ποιότητας όρασης των ασθενών με κερατόκωνο. Οποσδήποτε, η αξιολόγηση των εκτροπών θα πρέπει να γίνεται με προσοχή γιατί η ετερογένεια των μετρήσεων είναι μεγαλύτερη σε σχέση τους φυσιολογικούς οφθαλμούς. Η ελάττωση της τιμής RMS του defocus και του αστιγματισμού είναι αναμενόμενη λόγω της εφαρμογής της επιφανειακής φωτοεκτομής (PRK) για τη βελτίωση του σφαιρώματος και του κυλίνδρου. Το κόμα είναι μια 3^{ης} τάξης εκτροπή που εμφανίζεται αυξημένη τόσο στον κλινικό όσο και τον υποκλινικό κερατόκωνο. Η μεταβολή του συσχετίζεται σε βαθμό στατιστικά σημαντικό με τη μείωση του διαθλαστικού αστιγματισμού και την ομαλοποίηση της επιφάνειας του κερατοειδούς. Μάλιστα η στατιστικά σημαντική ελάττωση του κόματος αφορά τον άξονα των y (Vertical coma 3,-1).

Η μυωπική ή υπερμετρωπική διόρθωση εισάγει θετική ή αρνητική σφαιρική εκτροπή αντίστοιχα και μπορεί να αυξήσει το κόμα, όπως έχει φανεί σε ασθενείς ύστερα από επέμβαση LASIK [45]. Στη δική μας μελέτη παρουσιάζονται τα αποτελέσματα ύστερα από συνδυασμό σφαιροκυλινδρικής διόρθωσης με επέμβαση διασύνδεσης κερατοειδικού κολλαγόνου και η εισαγωγή θετικής σφαιρικής εκτροπής επιβεβαιώνεται ενώ το κόμα συνολικά ύστερα από τη συνδυαστική επέμβαση είναι μειωμένο. Θα είχε ενδιαφέρον να γενικευθούν αυτά τα αποτελέσματα και να χρησιμοποιηθούν για την εξατομικευμένη διόρθωση κάθε ασθενούς με βάση το προφίλ των εκτροπών του προεγχειρητικά προκειμένου να εξασφαλισθεί η ισορροπία μεταξύ των εκτροπών και η βέλτιστη δυνατή ποιότητα όρασης.

Είναι σημαντικό το αποτέλεσμα της εργασίας των Sabesan και συν. [46], οι οποίοι μελετώντας την οπτική συμπεριφορά των κερατοκωνικών οφθαλμών ύστερα από τη διόρθωση των υψηλής τάξης εκτροπών με τη χρήση συστήματος προσαρμοστικών οπτικών κατέληξαν στο συμπέρασμα παρά τη διόρθωση των υψηλής τάξης εκτροπών, η βελτίωση της οπτικής συμπεριφοράς των κερατοκωνικών οφθαλμών περιορίζεται εξαιτίας της μακρόχρονης προσαρμογής του αμφιβληστροειδούς σε μειωμένη ποιότητα εικόνας. Αυτό σημαίνει ότι οι ασθενείς αυτοί πιθανώς δεν ωφελούνται στο μέγιστο από την διόρθωση των εκτροπών υψηλής τάξης.



B.5 Συμπεράσματα

Η ποιότητα όρασης εκφράζεται μέσω της σκέδασης, της ευαισθησίας φωτεινής αντίθεσης, της οπτικής οξύτητας και των εκτροπών. Καταγράφεται σημαντική βελτίωση της ποιότητας όρασης μετά από συνδυαστική επέμβαση επιφανειακής φωτοεκτομής και επέμβασης διασύνδεσης πλαγίων συνδέσμων κερατοειδικού κολλαγόνου για τη σταθεροποίηση του κερατοκώνου. Η αύξηση της σκέδασης εν μέρει περιορίζει αυτή τη βελτίωση. Οι μετρήσεις θα επαναληφθούν στον ετήσιο μετεγχειρητικό έλεγχο ενώ μεγαλύτερη σειρά ασθενών απαιτείται σε μελλοντικές μελέτες για να αποδειχθούν ισχυρότερες συσχετίσεις.



Βιβλιογραφία

Βιβλία

1. Κωνσταντίνος Ψύλλας, Εισαγωγή στην Οφθαλμολογία και Νευροφθαλμολογία, Θεσσαλονίκη 2005
2. Kanski JJ, Bowling B, Clinical Ophthalmology A Systematic Approach, Seventh Edition, Elsevier Saunders
3. Adel Barbara, Textbook on keratoconus, New Insights, Jaypee Highlights, Medical Publishers Inc., 2012

Άρθρα

4. Kennedy RH et al, A 48-year clinical and epidemiologic study of keratoconus, Am J Ophthalmol 1986;101:267-73
5. Krachmer JH et al, Keratoconus and related non inflammatory corneal thinning disorders. Surv Ophthalmol 1984;28:293-322
6. Rabinowitz YS. Keratoconus. Surv Ophthalmol 1998;42:297-319
7. Jonas JB et al, Prevalence and associations of keratoconus in rural Maharashtra in central India: the central India eye and medical study. Am J Ophthalmol 2009;148:760-5
8. Nielsen K. et al, Incidence and prevalence of keratoconus in Denmark. Acta Ophthalmol Scand 2007;85:890-2
9. Assiri AA et al Incidence and severity of keratoconus in Asir province, Saudi Arabia, Br J Ophthalmol 2005;89:1403-6
10. Fink BA et al, Differences in keratoconus as a function of gender. Am J Ophthalmol 2005;140:459-68
11. Elder MJ, Leber congenital amaurosis and its association with keratoconus and keratoglobus. J Pediatr Ophthalmol 1994;31:38-40
12. Kuo IC et al, Is there an association between diabetes and keratoconus. Ophthalmology 2006;113:184-90
13. Hafezi F. Smoking and corneal biomechanics. Ophthalmology 2009;116:2259
14. McMonnies CW. Mechanisms of rubbing-related corneal trauma in keratoconus. Cornea 2009;28(6):607-15



15. Galin MA et al, Atopy and keratoconus. *Am J Ophthalmol* 1958;45(6):904-6
16. McMonnies CW et al, Epithelial responses to rubbing-related mechanical forces *Cornea* 2009, In publication
17. Kallinikos et al, Assessment of stromal keratocytes and tear film inflammatory mediators during extended wear of contact lenses
18. Rabinowitz YS. Intacs for keratoconus. *Int Ophthalmol Clin* 2010;50(3):63-76
19. Wollensak et al, Riboflavin/ultraviolet a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2003;135(5):620-7
20. McCall et al, Mechanisms of corneal tissue cross-linking in response to treatment with topical riboflavin and long wavelength ultraviolet radiation (UVA). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(1):129-38
21. Spoerl et al, Induction of crosslinks in corneal tissue. *Exp Eye Res* 1998;66:97-103
22. Wollensak et al, Keratocyte cytotoxicity of riboflavin/UVA treatment in vitro. *Eye (Lond)* 2004;18(7):718-22
23. Wollensak et al, Keratocyte apoptosis after corneal collagen cross-linking using riboflavin/UVA treatment. *Cornea* 2004;23:43-9
24. Wollensak et al, Corneal endothelial cytotoxicity of riboflavin/UVA treatment in vitro. *Ophthalmic Res* 2003;35:324-28
25. Spoerl et al, Safety of UVA-riboflavin crosslinking of the cornea. *Cornea* 2007;26:385-9
26. Caporossi et al, Long term results of riboflavin ultraviolet a corneal collagen crosslinking for keratoconus in Italy: the Siena Eye Cross Study. *Am J Ophthalmol* 2010;149(4):585-93
27. Agrawal VB. Corneal collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet a light for keratoconus: results in Indian eyes. *Indian J Ophthalmol* 2009;57(2):111-4
28. Vinciguerra P et al, Refractive, topographic, tomographic and aberrometric analysis of keratoconic eyes undergoing corneal crosslinking. *Ophthalmology* 2009;116(3):369-78
29. Kymionis GD et al, Simultaneous topography-guided PRK followed by corneal collagen crosslinking for keratoconus. *J Refract Surg* 2009;25(9):S807-11



30. Kymionis GD et al, Simultaneous topography-guided photorefractive keratectomy followed by corneal collagen cross-linking for keratoconus, *Am J Ophthalmol* 2011, Epub ahead of print
31. Kymionis GD et al, Conductive keratoplasty followed by collagen crosslinking with riboflavin UVA in patients with keratoconus. *Cornea* 2010;29(2):239-43
32. Kamburoglou G. et al, Intacs implantation with sequential collagen crosslinking treatment in postoperative LASIK ectasia. *J Refract Surg* 2008;24:S726-9
33. Kymionis GD et al, One year follow up of corneal confocal microscopy after corneal crosslinking in patients with post laser in situ keratomileusis ectasia and keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2009;147(5):774-8
34. Mazzota C et al, Corneal healing after riboflavin ultraviolet A collagen crosslinking determined by confocal laser scanning microscopy in vivo: early and late modifications. *Am J Ophthalmol* 2008;146(4):527-33
35. Vinciguerra P et al, Intraoperative and postoperative effect of corneal collagen crosslinking on progressive keratoconus. *Arch Ophthalmol* 2009; 127(10):1258-65
36. Jinabhai A et al, Repeatability of ocular aberrations measurements in patients with keratoconus. *Ophthalmic Physiol Opt* 2011, 31, 588–594
37. Buehren et al, Detection of subclinical keratoconus by using corneal anterior and posterior surface aberrations and thickness spatial profiles
38. Alio et al, Keratoconus integrated characterization considering anterior corneal aberrations, internal astigmatism and corneal biomechanics
39. Atchison et al, Peripheral ocular aberrations in mild and moderate keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010 Dec;51(12):6850-7
40. Jinabhai et al, Forward light scatter and contrast sensitivity in keratoconic patients. *Contact Lens Anterior Eye* 2011,doi:10.1016/j.clae.2011.07.001
41. Rehnman et al, Spatial distribution of corneal light scattering after corneal collagen crosslinking. *J Cataract Refract Surg* 2011;37:1939-44
42. Franssen et al, Compensation comparison method for assessment of retinal straylight. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:768-76
43. Plainis et al, A modified ETDRS visual acuity chart for European wide use, *Optom Vis Sci* 2007;84:647-53



44. Mihaltz et al, Mechanism of aberrations balance and the effect on retinal image quality in keratoconus: Optical and visual characteristics of keratoconus. J Refract Surg 2011;37:914-22
45. Hersh PS et al, Spherical aberration after Laser in Situ Keratomileusis and Photorefractive Keratectomy. Clinical results J Cataract Refract Surg, 2003 Nov;29(11):2096-104.
46. Sabesan et al, Visual performance after correcting higher order aberrations in keratoconic eyes. J Vis. 2009 May 13;9(5):6.1-10.

Σημειώσεις ΠΜΣ «Οπτική και Όραση»

47. Παναγοπούλου Σοφία, Αρχές Εκτροπομετρίας και Αρχές Τοπογραφίας
48. Πλαϊνής Σωτήρης, Οπτική Οξύτητα και Ευαισθησία Φωτεινής Αντίθεσης
49. Γκίνης Χαρίλαος, Εισαγωγή στη Σκέδαση

Manuals

50. Oculus C-Quant
51. Functional Acuity Contrast Test
52. Tracey