



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ  
ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ  
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
«ΟΠΤΙΚΗ ΚΑΙ ΟΡΑΣΗ»**



---

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ, ΦΥΣΙΚΗΣ, ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΩΝ, ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ  
ΥΛΙΚΩΝ

**ΤΙΤΛΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ:**

**« ΤΑ ΜΑΚΡΟΠΡΟΘΕΣΜΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΟΥ  
CROSS-LINKING ΣΤΙΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΤΟΥ  
ΚΕΡΑΤΟΚΩΝΟΥ»**

**ΠΑΤΡΟΥΔΑΚΗ ΜΑΡΙΑ**

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΕΠΙΒΛΕΨΗΣ :**

1. Κυμιωνής Γεώργιος, Επίκουρος Καθηγητής Οφθαλμολογίας, MD, PhD
2. Παλλήκαρης Ιωάννης, Καθηγητής Οφθαλμολογίας, MD, PhD
3. Σοφία Παναγοπούλου, Φυσικός, PhD

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ:**

1. Κυμιωνής Γεώργιος, Επίκουρος Καθηγητής Οφθαλμολογίας, MD, PhD
2. Δετοράκης Ευστάθιος, Επίκουρος Καθηγητής Οφθαλμολογίας, MD, PhD
3. Παλλήκαρης Ιωάννης, Καθηγητής Οφθαλμολογίας, MD, PhD

**Ηράκλειο, Ακαδημαϊκό Έτος: 2013-2014**



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ  
ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ  
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ  
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
«ΟΠΤΙΚΗ ΚΑΙ ΟΡΑΣΗ»**



---

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ, ΦΥΣΙΚΗΣ, ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΩΝ, ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ  
ΥΛΙΚΩΝ

**ΤΙΤΛΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ:**

**« ΤΑ ΜΑΚΡΟΠΡΟΘΕΣΜΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΟΥ  
CROSS-LINKING ΣΤΙΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΤΟΥ  
ΚΕΡΑΤΟΚΩΝΟΥ»**

**ΠΑΤΡΟΥΔΑΚΗ ΜΑΡΙΑ**

**Ακαδημαϊκό Έτος**

**2013-2014**

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 στις στην Τριμελή επιτροπή επίβλεψης από τους:

1. Κυμιωνής Γεώργιος, Επίκουρος Καθηγητής Οφθαλμολογίας, MD, PhD
2. Παλλήκαρης Ιωάννης, Καθηγητής Οφθαλμολογίας, MD, PhD
3. Παναγοπούλου Σοφία, Φυσικός, PhD

---

## Ευχαριστίες

---

Η παρούσα μεταπτυχιακή διατριβή του Ινστιτούτου Οπτικής και Όρασης της Ιατρικής σχολής του Πανεπιστημίου Κρήτης, εκπονήθηκε και υλοποιήθηκε στο Βαρδινογιάννειο Εργαστήριο Μεταμοσχεύσεων και Μικροχειρουργικής του Οφθαλμού (ΒΕΜΜΟ), με επιβλέποντα τον ερευνητή κ. Γεώργιο Κυμιωνή, τον οποίο και ευχαριστώ θερμά για την εμπιστοσύνη του και για την ευκαιρία που μου έδωσε να ασχοληθώ με ένα τόσο ενδιαφέρον θέμα, για την καθοδήγηση, την επιστημονική επίβλεψη, την συνεχή και συστηματική παρακολούθηση της εργασίας, καθώς και την κατανόηση και την άψογη συνεργασία.

Θερμές ευχαριστίες θα ήθελα να απευθύνω στον Καθηγητή Οφθαλμολογίας Τσιλιμπάρη Μιλτιάδη, για τις πολύτιμες συμβουλές του και τις υποδείξεις του κατά τη διάρκεια της διατριβής.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τους εργαζόμενους στα εξεταστήρια του ΒΕΜΜΟ για την συνεργασία και την βοήθεια που μου προσέφεραν εκεί καθ' όλη τη διάρκεια της διατριβής μου.

Ιδιαίτερως και ξεχωριστά θέλω να ευχαριστήσω τους Τσουλναρά Κώστα και Γρέντζελο Μιχάλη για την βοήθεια τους, τις πολύτιμες συμβουλές τους, για τις υποδείξεις και τις χρήσιμες παρατηρήσεις τους, κατά τη διάρκεια συγγραφής της διατριβής.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά και φίλους μου για την ηθική και οικονομική συμπαράσταση, όχι μόνο κατά τη διάρκεια εκπόνησης της μεταπτυχιακής μου διατριβής, αλλά και καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών μου και όλους όσους συνέβαλλαν με οποιοδήποτε τρόπο στην αποπεράτωση της διατριβής αυτής.

---

## Περίληψη

---

**Σκοπός:** Παρόλο που αρκετές μελέτες έχουν αναφερθεί σε αποτελέσματα της CXL μέχρι και 12 μήνες μετά από αυτήν, λίγες είναι αυτές οι οποίες αναφέρουν ενισχυτικά αποτελέσματα μετά από εφαρμογή της CXL στις περιπτώσεις κερατόκωνου μετά από δύο χρόνια παρακολούθησης. Κατά την παρούσα διπλωματική εργασία παρουσιάζουμε τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα της CXL σε ασθενείς με κερατόκωνο. Παρουσιάζουμε διαθλαστικά, τοπογραφικά, τομογραφικά και ενδοθηλιακά αποτελέσματα της CXL σε 22 ασθενείς (26 μάτια) με κερατόκωνο.

**Ασθενείς και Μέθοδος:** Στη προοπτική μελέτη αυτή, εντάχθηκαν 26 οφθαλμοί (22 ασθενών, 13 άντρες και 9 γυναίκες) με προοδευτικό κερατόκωνο. Όλοι οι ασθενείς χειρουργήθηκαν με την CXL, σύμφωνα με το πρωτόκολλο της Δρέσδης. Τα οπτικά και διαθλαστικά αποτελέσματα αξιολογήθηκαν προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά τον 1<sup>ο</sup> (n=22), 2<sup>ο</sup> (n=22), 3<sup>ο</sup> (n=17,21 μάτια), 4<sup>ο</sup> (n= 10,12 μάτια) και 5<sup>ο</sup> (n=7,8 μάτια) χρόνο μετά από την CXL.

**Αποτελέσματα:** Καμία διεγχειρητική και μετεγχειρητική επιπλοκή δεν παρατηρήθηκε σε κανέναν από τους ασθενείς. Ο λογάριθμος της ελάχιστης γωνίας της ανάλυσης (LogMAR) μας δείχνει την μη διορθωμένη οπτική οξύτητα (UDVA) και την διορθωμένη οπτική οξύτητα (CDVA), βελτιωμένες σημαντικά από  $0.87 \pm 0.47$  και από  $0.30 \pm 0.23$  προεγχειρητικά σε  $0.60 \pm 0.39$  ( $P = 0.002$ ) και σε  $0.18 \pm 0.18$  ( $P= 0.001$ ) στο τελευταίο follow-up των ασθενών. Ο μέσος όρος των steep κερατομετρικών μετρήσεων μειώθηκαν σημαντικά από  $52.69 \pm 6.48$  Διοπτρίες (D) προεγχειρητικά σε  $49.52 \pm 4.55$  D μετεγχειρητικά στο τελευταίο follow-up ( $P = 0.001$ ). Ο μέσος όρος των flat κερατομετρικών μετρήσεων μειώθηκε σημαντικά από  $47.95 \pm 4.93$  Διοπτρίες (D) προεγχειρητικά σε  $45.75 \pm 3.78$  D στο τελευταίο follow-up ( $P = 0.001$ ).

**Συμπεράσματα:** Η CXL εμφανίζεται σαν μία αποτελεσματική και ασφαλής μέθοδος στο να σταματάει την κερατοειδική εκτασία, σε μια μακροχρόνια περίοδο παρακολούθησης έως 5 έτη μετεγχειρητικά.

---

## Abstract

---

**Purpose:** Although several studies have reported results up to 12 months after performing CXL, a few only studies have reported stiffening effect of the CXL treatment in keratoconus for period longer than 2 years after the procedure. In this case series, we present the long-term results of corneal collagen crosslinking (CXL) in patients with keratoconus.

We present the long-term refractive, topographic, tomographic and endothelial outcomes of CXL in 22 patients (26 eyes) with keratoconus.

**Methods:** In this prospective, interventional case series, 26 eyes (22 patients; 13 males and 9 females) with progressive keratoconus were enrolled. All patients underwent CXL treatment according to the Dresden protocol. Visual and refractive outcomes were evaluated preoperatively and at 1<sup>st</sup> (n= 22), 2<sup>nd</sup> (n=22), 3<sup>rd</sup> (n=17, 21 eyes), 4<sup>th</sup> (n=10, 12 eyes) and 5<sup>th</sup> year (n=7, 8 eyes), postoperatively.

**Results:** No intraoperative or postoperative complications were observed in any of the patients. Logarithm of the minimum angle of resolution (LogMAR) mean uncorrected distance visual acuity (UDVA) and mean corrected distance visual acuity (CDVA) improved significantly from  $0.87 \pm 0.47$  and  $0.30 \pm 0.23$  preoperatively to  $0.60 \pm 0.39$  ( $P = 0.002$ ) and  $0.18 \pm 0.18$  ( $P = 0.001$ ) at last follow-up. Mean steep keratometry readings reduced significantly from  $52.69 \pm 6.48$  diopters (D) preoperatively to  $49.52 \pm 4.55$  D at last follow-up ( $P = 0.001$ ). Mean flat keratometry readings reduced significantly from  $47.95 \pm 4.93$  diopters (D) preoperatively to  $45.75 \pm 3.78$  D at last follow-up ( $P = 0.001$ ).

**Conclusions:** CXL appears to be effective and safe in halting progression of corneal ectatic disorders over a long-term follow-up period up to 5 years postoperatively.

---

# Περιεχόμενα

---

## Κεφάλαιο 1: Γενικό Μέρος

1.1	Ανατομία- Φυσιολογία Οφθαλμού	6
1.2	Κερατοειδής: Ανατομία, Ιστολογία και Φυσιολογία	9

## Κεφάλαιο 2 : Θεωρητικό Μέρος

2.1	Κερατόκωνος : Ορισμός	16
2.2	Ιστοπαθολογία – Κλινικά σημεία	17
2.3	Συσχέτιση του κερατόκωνου με άλλα νοσήματα	20
2.4	Αιτιολογία- Παθογένεια	21
2.5	Τα στάδια και τα συμπτώματα του κερατόκωνου	23
2.6	Εξεταστικοί μέθοδοι- Τεχνικές στον κερατόκωνο	24
2.7	Τοπογραφική Διάγνωση του κερατόκωνου	28
2.8	Τεχνικές αντιμετώπισης- Θεραπεία κερατόκωνου	37
2.9	Τεχνική διασύνδεσης κερατοειδικού κολλαγόνου	39
	i. Εισαγωγή	39
	ii. Πως λειτουργεί	41
	iii. Διαδικασία τεχνικής CXL	42
	iv. Ο ρόλος της ριβοφλαβίνης στην CXL	45
	v. Σχετικές μελέτες και αποτελέσματα	47
	vi. Περιορισμοί και επιπλοκές της CXL	50

## Κεφάλαιο 3: Πειραματικό Μέρος

3.1	Εισαγωγή- Σκοπός	53
3.2	Ασθενείς και Μέθοδος	53
3.3	Αποτελέσματα	61
3.4	Συζήτηση	66

	Βιβλιογραφία	68
--	--------------	----

# Κεφάλαιο 1

## Γενικό Μέρος- Ο Οφθαλμός

---

### 1.1 ΑΝΑΤΟΜΙΑ- ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΟΦΘΑΛΜΟΥ

Ο οφθαλμός είναι το αισθητήριο όργανο που διαθέτει σύστημα εξυπηρέτησης της επαφής με το περιβάλλον. Με τον οφθαλμό επιτελείται η αίσθηση της όρασης, δηλαδή η υποκειμενική αντίληψη των φωτεινών ερεθισμάτων του περιβάλλοντος.

Ο οφθαλμός βρίσκεται σε μία κοιλότητα του κρανίου, τον κόγχο, που προστατεύει το βολβό από εξωτερικές κακώσεις, αφήνοντας ακάλυπτο μόνο το πρόσθιο τμήμα του και αποτελείται από τα ακόλουθα ανατομικά μέρη:

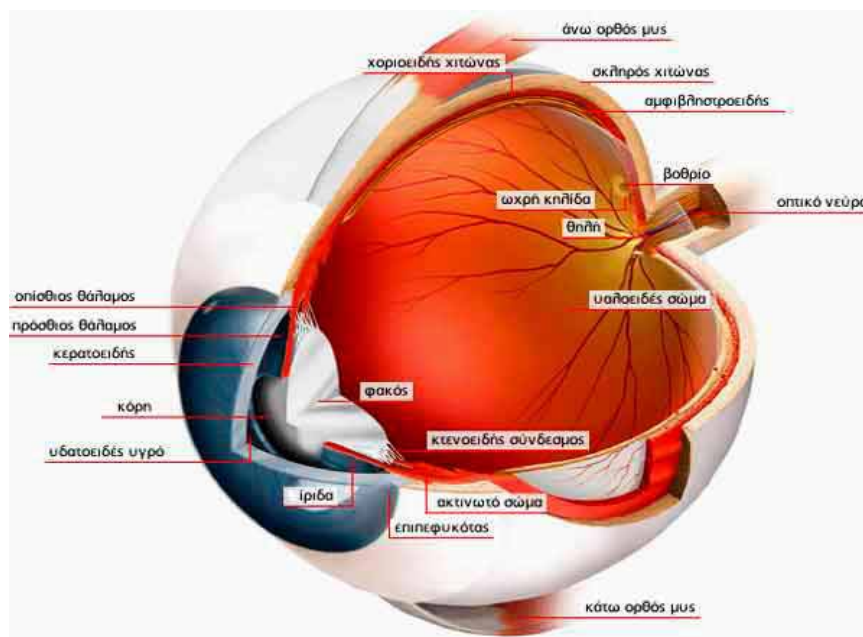
- Οφθαλμικό βολβό, που αποτελεί το κυρίως όργανο της όρασης
- Οι μύες του οφθαλμού, που κινούν τον οφθαλμικό βολβό
- Η δακρυϊκή συσκευή, η οποία παράγει τα δάκρυα και διευκολύνει την κίνηση του βολβού ενώ συμβάλλει και στην φυσική του άμυνα
- Τα βλέφαρα, τα οποία προστατεύουν μηχανικά τον οφθαλμό αλλά και εξαπλώνουν τα δάκρυα σε μια λεία στιβάδα εμπρός από τον κερατοειδή
- Η περιοφθάλμιος περιτονία, η οποία περιβάλλει τον οφθαλμικό βολβό και περιέχει λείες μυϊκές ίνες που αποτελούν τον κογχαίο μυ.

Ο οφθαλμικός βολβός είναι σφαιροειδής με πρόσθιο πόλο το κέντρο προβολής του κερατοειδή χιτώνα και οπίσθιο πόλο το αντίστοιχο σημείο του αμφιβληστροειδή χιτώνα. Οι πόλοι αυτοί συνδέονται με μία νοητή γραμμή τον προσθιοπίσθιο ή οβελιαίο άξονα μήκους 25 mm. Από έξω προς τα μέσα αποτελείται από:

- Τον ινώδη χιτώνα που περιλαμβάνει τον κερατοειδή προς τα εμπρός και τον σκληρό χιτώνα προς τα πίσω. Στο όριο τους υπάρχει το σκληροκερατιειδές όριο.

- Τον αγγειακό χιτώνα που περιλαμβάνει τα εξής μέρη:  
Ο χοριοειδής χιτώνας αντιστοιχεί στο σκληρό χιτώνα και παρεμβάλλεται μεταξύ αυτού και του αμφιβληστροειδούς. Ιστολογικά αποτελείται από αγγεία, λίγο συνδετικό ιστό και χρωστικοφόρα κύτταρα.  
Το ακτινωτό σώμα έχει τριγωνικό σχήμα με βάση προς την ίριδα και παρεμβάλλεται μεταξύ χοριοειδούς και ίριδος. Ιστολογικά αποτελείται από τον ακτινωτό μυ, τις ακτινωτές προβολές και δίστοιχο επιθήλιο.  
Η ίριδα αποτελείται από το στρώμα των συνδετικών και ελαστικών ινών, χρωστικοφόρα κύτταρα, λείες μυϊκές ίνες και επιθήλιο.
- Τον αμφιβληστροειδή χιτώνα που αποτελείται από δύο πέταλα, το μελαγχρωματικό επιθήλιο και τον ιδίως αμφιβληστροειδή.

Το περιεχόμενο του οφθαλμικού βολβού περιλαμβάνεται από εμπρός προς τα πίσω από το υδατοειδές υγρό, τον φακό και το υαλοειδές σώμα.



Εικόνα 1: Απεικόνιση του οφθαλμού και τα τμήματα από τα οποία αποτελείται.

Ο ανθρώπινος οφθαλμός διακρίνεται σε πρόσθιο και οπίσθιο τμήμα και το καθένα έχει ιδιαίτερη σημασία για την οφθαλμική λειτουργία.



Στο πρόσθιο τμήμα του οφθαλμού διακρίνουμε αρχικά τον κερατοειδή, ο οποίος εμφανίζει τη μεγαλύτερη διαθλαστική ικανότητα. Στη συνέχεια το χρωματιστό τμήμα του οφθαλμού - η ίριδα - σχηματίζει στο κέντρο της την κόρη η οποία αυξομειώνει ανάλογα με τον φωτισμό το μέγεθός της και επιτρέπει στο φως να προχωρήσει στο φωτοευαίσθητο οπίσθιο τμήμα του οφθαλμού. Ο κερατοειδής και η ίριδα σχηματίζουν τον πρόσθιο θάλαμο στον οποίο φιλοξενείται το υδατοειδές υγρό το οποίο ευθύνεται για την πίεση του ματιού. Πίσω από την ίριδα συναντάμε τον φακό ο οποίος με τη διαύγειά του καθορίζει σε μεγάλο βαθμό την οξύτητα της όρασής μας. Ο φακός αλλάζοντας το σχήμα του, με τη διαδικασία της προσαρμογής μπορεί να εστιάζει σε κοντινές αποστάσεις. Σε μεγαλύτερες ηλικίες η ικανότητα αυτή μειώνεται και εμφανίζεται η πρεσβυωπία. Σε ακόμη μεγαλύτερες ηλικίες η διαύγεια του φακού μειώνεται και σταδιακά θολώνει, προκαλώντας καταρράκτη και μειώνοντας σημαντικά και την όραση.

Πίσω από το φακό, συναντάμε το οπίσθιο τμήμα του ματιού που διατηρεί το σχήμα του χάρη στο υαλοειδές υγρό το οποίο είναι ομοιόμορφα προσκολλημένο στον αμφιβληστροειδή χιτώνα. Το διαφανές και ζελατινώδες αυτό υλικό κάτω από προϋποθέσεις μπορεί είτε να αποκολληθεί από τον αμφιβληστροειδή και να εμφανίσει τα 'μυγάκια' που αρκετοί ασθενείς περιγράφουν ή να προκαλέσει ρωγμή στον αμφιβληστροειδή και ακολούθως αποκόλληση αυτού που χρήζει άμεσης αντιμετώπισης.

Στον αμφιβληστροειδή φιλοξενούνται οι μικροσκοπικοί φωτουποδοχείς που ως ειδικά κύτταρα υποδέχονται το φως και την εικόνα. Οι φωτουποδοχείς αντιδρούν στην παρουσία και την ένταση του φωτός, στέλνοντας το ερέθισμα στον εγκέφαλο μέσω του οπτικού νεύρου. Στον εγκέφαλο, ένα πλήθος νευρικών ερεθισμάτων λαμβάνονται από τους φωτουποδοχείς του αμφιβληστροειδούς και μετατρέπονται σε εικόνα.

Το τμήμα του αμφιβληστροειδούς που είναι το πιο ευαίσθητο και είναι υπεύθυνο για την κεντρική όραση καλείται ωχρά κηλίδα. Βρίσκεται κοντά στο οπτικό νεύρο, ακριβώς στο εσωτερικό πίσω μέρος του ματιού. Η περιοχή αυτή είναι, επίσης, υπεύθυνη και για την έγχρωμη όραση.

Τέλος, το οπτικό νεύρο είναι η δομή η οποία παίρνει την πληροφορία από τον αμφιβληστροειδή σαν ηλεκτρικά σήματα και την μεταφέρει στον εγκέφαλο,

όπου αυτή η πληροφορία μετατρέπεται σε οπτική εικόνα. Το οπτικό νεύρο αποτελείται από μία δέσμη περίπου ενός εκατομμυρίου νευρικών ινών.

Ο ανθρώπινος οφθαλμός έχει κατά μέσο όρο διάμετρο 24 mm και εγκάρσια διάμετρο 23mm. Το φυσιολογικό μήκος του προσθοπίσθιου άξονα κυμαίνεται μεταξύ 21 mm και 26 mm.

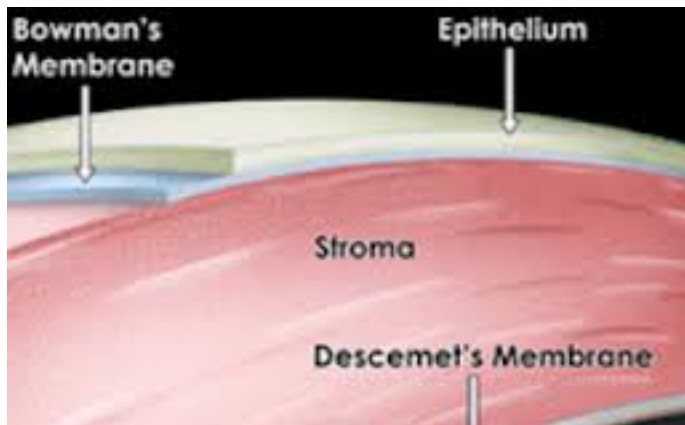
## **1.2 Κερατοειδής: Ανατομία, Ιστολογία και Φυσιολογία**

Ο κερατοειδής αποτελεί την πρώτη ανατομική επιφάνεια που συναντά το φως εισερχόμενο στον οφθαλμό. Παρεμβάλλεται μεταξύ του περιβάλλοντος του ανθρώπινου αέρα και του υδατοειδούς υγρού. Αποτελεί τμήμα του ινώδους χιτώνα και στη συνέχεια του σκληρού με τον οποίο ενώνεται στο σκληροκερατοειδές όριο. Αποτελεί το πρώτο διαθλαστικό μέσο του οφθαλμού και το κυριότερο, καθώς η διαθλαστική του δύναμη ανέρχεται σε περίπου 45 διοπτρίες. Αποτελεί το πρόσθιο 1/6 του βολβού του οφθαλμού και είναι διαφανής και ανάγγειος.

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. Η διάμετρος του ανέρχεται κατά μέσο όρο στα 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<sup>ο</sup> μήνα, ανάπτυξή του όμως ολοκληρώνεται κατά το 6<sup>ο</sup> έτος της ζωής.

Ιστολογικά ο κερατοειδής εμφανίζει διαφορές δομής στο κέντρο και την περιφέρεια όπου περιέχει αρτηρίδια, φλεβίδια, λεμφοφόρα αγγεία και νευρικές απολήξεις. Στο κεντρικό τμήμα που εξυπηρετεί τη λειτουργία της όρασης παρατηρούνται οι εξής στιβάδες κυττάρων: το επιθήλιο, τη μεμβράνη του Bowman, το στρώμα, τη μεμβράνη του Descemet και το ενδοθήλιο.



Εικόνα 2: από μέσα προς τα έξω απεικονίζονται οι στοιβάδες του κερατοειδή επιθήλιο, μεμβράνη του Bowman, στρώμα, μεμβράνη του Descemet και ενδοθήλιο.

## Επιθήλιο

Το επιθήλιο του κερατοειδούς είναι πολύστιβο πλακώδες και αποτελεί συνέχεια του βλεννογόνου των βλεφάρων και του επιπεφυκότος. Στο κέντρο αποτελείται από 5-6 στοιχείους 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.

## 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. Θεωρείται ότι συμμετέχει στη στερεότητα και αντοχή του κερατοειδούς. 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.

### **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. Στην διάταξη αυτή οφείλεται η διαφάνεια του κερατοειδούς. Τα κύτταρα του στρώματος διακρίνονται σε μόνιμα (κερατοκύτταρα) και σε μεταναστευτικά (λεμφοκύτταρα, πολυμορφοπύρηνα και μακροφάγα). Η θεμέλιος ουσία, αποτελείται από πρωτεογλυκάνες και γλυκοζαμινογλυκάνες.

### **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 το ενδοθήλιο. Αποτελείται από πολύ λεπτά κολλαγόνα ινίδια, διαφορετικά από αυτά του στρώματος και με ομοιόμορφη κατανομή. Περιφερικά περατώνεται σχηματίζοντας τη γραμμή του Schwalbe.

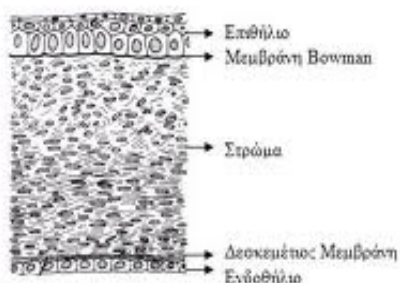
### **Ενδοθήλιο**

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<sup>2</sup> 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<sup>2</sup>, 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 διόδο 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.

Μια εγκάρσια τομή του κερατοειδή, απεικονίζεται στο παρακάτω σχήμα.



Εικόνα 3:Εγκάρσια τομή του κερατοειδή από έξω προς τα μέσα.

Η **χημική σύσταση** του κερατοειδούς περιλαμβάνει νερό σε αναλογία περίπου 81% και στέρεες ουσίες σε αναλογία περίπου 19%. Στις στέρεες αυτές ουσίες επικρατούν απόλυτα οι πρωτεϊνικές που αποτελούν το 98%. Σε μικρότερη αναλογία υπάρχουν λιπιδιακές ουσίες και ανόργανα στοιχεία όπως νάτριο, κάλιο, χλώριο, ασβέστιο κ.α.

Χαρακτηριστική είναι η συμπύκνωση του στέρεου μέρους του κερατοειδούς που συμβαίνει με την πάροδο της ηλικίας και που οφείλεται στην ελλάτωση

της περιεκτικότητας σε νερό. Ακόμη εύκολη είναι η εναπόθεση στον κερατοειδή διαφόρων ουσιών του μεταβολισμού ή ξένων ουσιών.

Η αιμάτωση και η τροφοδοσία με θρεπτικές και άλλες ουσίες του κεντρικού τμήματος του κερατοειδούς που στερείται αγγείων εξασφαλίζεται με διήθηση από τα αγγεία του περιφερικού τμήματος. Βασικά σαν θρεπτική ουσία χρησιμοποιείται γλυκόζη και καταναλώνεται οξυγόνο. Παράγεται διοξείδιο του άνθρακα σε αναλογία που το αναπνευστικό πηλίκιο να προκύπτει 1.

### **Ιδιότητες του κερατοειδούς**

- **Αισθητικότητα**

Νευρικές ίνες που καταλήγουν στον κερατοειδή δίνουν σε αυτόν ιδιαίτερη αισθητικότητα. Έτσι ο κερατοειδής είναι ευαίσθητος προς τον πόνο ιδιαίτερα στην κεντρική μοίρα, προς τη θερμοκρασία και την αφή περισσότερο στη περιφερική μοίρα. Η ιδιότητα αυτή αποτελεί την αρχή εκλύσεως του αντανακλαστικού του κερατοειδούς.

- **Υδάτωση**

Η σωστή περιεκτικότητα του κερατοειδούς σε νερό εξασφαλίζεται με την ισορροπία μεταξύ της ποσότητας του υγρού που προέρχεται από τα αιμοφόρα αγγεία και αυτού που απομακρύνεται από τα λεμφοφόρα αγγεία της περιφέρειας του. Αφυδάτωση μπορεί να προκύψει αν μία από τις επιφάνειες του κερατοειδούς βρεθεί σε περιβάλλον με διαφορετική ωσμωτική πίεση όπως τα δάκρυα και το υδατοειδές υγρό που είναι αμφότερα υπέρτονα υγρά.

- **Διαβατότητα**

Σχετική με την υδάτωση του κερατοειδούς είναι η διαβατότητα του αφού είναι γνωστό πως τόσο το επιθηλίο όσο και το ενδοθηλίο του λειτουργούν ως ημιδιαπιδυτές μεμβράνες. Φυσιολογικά επιτρέπεται η διάδοση ορισμένων μόνο ουσιών. Βλάβη του επιθηλίου ή του ενδοθηλίου οδηγεί σε αύξηση της διαβατότητας και οίδημα οπότε διαταράσσεται η διαφάνεια του κερατοειδούς.

- **Ανάκλαση του φωτός**

Γίνεται κυρίως στην πρόσθια επιφάνεια του κερατοειδή όπου η κάλυψη των κυττάρων του επιθηλίου από τη λεπτή μεμβράνη των δακρύων

δημιουργεί ομαλή διαθλαστική επιφάνεια για τις ακτίνες φωτός που προσπίπτουν.

- **Διαφάνεια**

Αποτελεί απαραίτητο στοιχείο για την ομαλή λειτουργία του οφθαλμού και την είσοδο των φωτεινών ακτίνων σε αυτόν. Εξασφαλίζεται με τον έλεγχο της διαβατότητας από το ενδοθήλιο και το επιθήλιο ώστε η περιεκτικότητα του κερατοειδούς σε νερό να παραμένει σταθερά περί το 65% της σύστασης του και την ιδιαίτερη ιστολογική κατασκευή του κερατοειδούς, δηλ στη απουσία αιμοφόρων και λεμφοφόρων αγγείων, στην κανονική διάταξη των κυττάρων του ενδοθηλίου και του επιθηλίου, στην κανονική διάταξη και στον περιορισμένο αριθμό των κυττάρων του στρώματος του κερατοειδούς και στην ύπαρξη του ίδιου δείκτη διάθλασης σε όλα τα ιστολογικά στοιχεία που αποτελούν τον κερατοειδή.

### **Μεταβολισμός και θρέψη του κερατοειδούς**

Όπως και προαναφέρθηκε ο κερατοειδής φυσιολογικά στερείται αγγείων. Η διατροφή του εξασφαλίζεται από τα αγγεία του σκληροκερατοειδούς ορίου στην περιφέρεια, από το υδατοειδές υγρό του προσθίου θαλάμου που διαβρέχει την οπίσθια επιφάνεια του κερατοειδούς και από τα δάκρυα που διαβρέχουν την πρόσθια επιφάνεια του.

Τόσο το επιθήλιο που προσλαμβάνει οξυγόνο από τα δάκρυα όσο και το ενδοθήλιο που τροφοδοτείται με γλυκόζη και άλλες ουσίες από το υδατοειδές υγρό είναι τα κυριότερα τμήματα του κερατοειδούς που εξασφαλίζουν τον μεταβολισμό του. Ο κερατοειδής φυσιολογικά έχει 65% H<sub>2</sub>O. Σε περιπτώσεις αύξησης της ποσότητας του νερού δημιουργείται οίδημα του στρώματος, με αποτέλεσμα να χάνει τη διαφάνεια του. Τη σταθερή αυτή περιεκτικότητα του νερού την οφείλει στον μηχανισμό ρύθμισης της ενυδάτωσης που εντοπίζεται στο ενδοθήλιο του κερατοειδούς.

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.

Ο κερατοειδής είναι το ισχυρότερο διαθλαστικό μέσο του ματιού διότι είναι ένας συγκεντρωτικός φακός ισχύος 42-42D. Κάθε διαταραχή της πρόσθιας επιφάνειας του όπως αστιγματισμός και κερατοειδόκωνος ή του στρώματος όπως οίδημα και θολερότητες, προκαλούν μείωση της όρασης. Οι εξεταστικές μέθοδοι αποσκοπούν στον διαθλαστικό έλεγχο του κερατοειδούς, στον έλεγχο της ανατομικής ακεραιότητας του κερατοειδή και στον έλεγχο της αισθητικότητας του.



## Κεφάλαιο 2

### Θεωρητικό Μέρος – Κερατόκωνος

---

#### 2.1 Κερατόκωνος : Ορισμός, Επιδημιολογία

Ο κερατόκωνος είναι μία μη φλεγμονώδης πάθηση του κερατοειδούς, η οποία χαρακτηρίζεται από την παρουσία μίας προοδευτικής παραμόρφωσης της επιφάνειάς του. Ανήκει στις εκτασίες του κερατοειδούς και είναι μια εξελισσόμενη διαταραχή στην οποία ο κερατοειδής παραμορφώνεται και παίρνει σταδιακά μία «κωνική» μορφή, (επεκτείνεται δημιουργώντας μία προεξοχή), παραμορφώνοντας το είδωλο που σχηματίζεται στο βυθό του ματιού. Ταυτόχρονα παρατηρείται προοδευτική λέπτυνση, ουλοποίηση και τελικά θολερότητα στην περιοχή που υπάρχει ο κώνος.

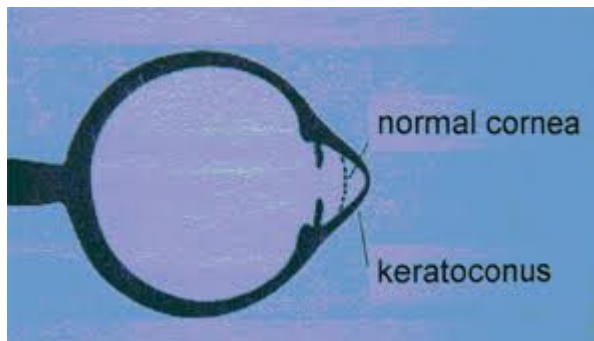
Χαρακτηριστικό σύμπτωμα είναι η ασταθής διάθλαση και ο ανώμαλος αστιγματισμός.

Το σημαντικό στον κερατόκωνο είναι ότι προκαλεί προοδευτική, μερική ή ολική, πτώση της όρασης η οποία δεν βελτιώνεται με γυαλιά και μπορεί να φθάσει μέχρι και την τύφλωση. Στις περισσότερες περιπτώσεις, αυτή η παραμόρφωση βρίσκεται στο κάτω μισό του κερατοειδούς και πρωτοεμφανίζεται σαν ανώμαλος αστιγματισμός. Παρόλα αυτά, όλες οι περιπτώσεις αστιγματισμού δεν οφείλονται αποκλειστικά σε κερατόκωνο.



Εικόνα 4: Στα αριστερά απεικονίζεται ένα φυσιολογικό μάτι και στα δεξιά ένα κερατοκωνικό μάτι

Εμφανίζεται συνήθως στην εφηβεία όπου και εξελίσσεται σχετικά γρήγορα, στη συνέχεια επιβραδύνεται ο ρυθμός εξέλιξης και σταματά περίπου στα 35 χρόνια ζωής. Μπορεί να αρχίσει και στα πιο προχωρημένα στάδια στη ζωή και να προχωρήσει και μπορεί να σταθεροποιηθεί σε οποιαδήποτε ηλικία. Σπάνια μπορεί να είναι εκ γενετής. Προσβάλλει και τους δύο οφθαλμούς σχεδόν σε όλες τις περιπτώσεις αλλά η εξέλιξη δεν είναι όμοια και στα δύο μάτια, δηλαδή στον έναν οφθαλμό τα συμπτώματα είναι ηπιότερα και εμφανίζονται με καθυστέρηση περίπου πέντε χρόνων. Αυτό σημαίνει ότι η προσβολή είναι ασύμμετρη. Παρατηρείται ότι ο οφθαλμός στον οποίο εμφανίζεται πρώτα ο κερατόκωνος παρουσιάζει βαρύτερη εικόνα εξέλιξης σε σχέση με τον δεύτερο οφθαλμό. Η επικράτηση του κερατόκωνου στο γενικό πληθυσμό κυμαίνεται από 50 έως 200 περιστατικά ανά 100.000.<sup>5,6,7,8,2</sup> Ένα ποσοστό 20% των ασθενών με κερατόκωνο θα καταλήξουν σε σοβαρή μείωση της οπτικής οξύτητας λόγω του ανώμαλου αστιγματισμού και της ουλοποίησης του κερατοειδή, ενώ οπτικά βοηθήματα όπως διορθωτικά γυαλιά, φακοί επαφής δεν μπορούν να προσφέρουν καμία βελτίωση.

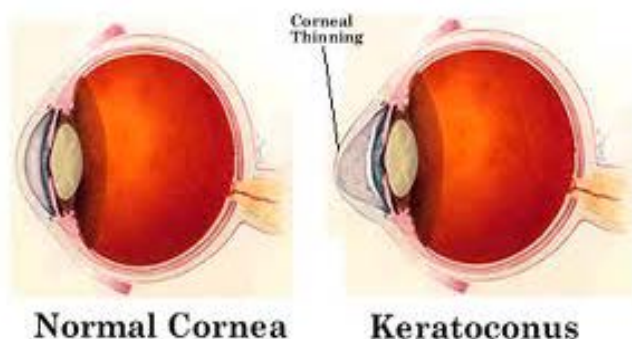


Εικόνα 5: Απεικονίζεται η διαφορά που υπάρχει στον κερατοειδή ενός υγιή οφθαλμού εν' αντιθέσει ενός κερατοκωνικού οφθαλμού.

## 2.2 Ιστοπαθολογία - Κλινική διάγνωση

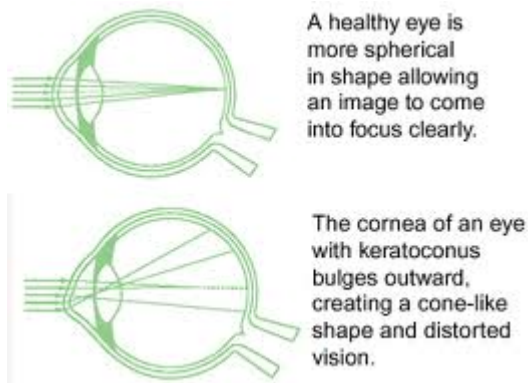
Η λέπτυνση του στρώματος του κερατοειδούς, οι ρωγμές στο στρώμα του Bowman και η εναπόθεση σιδήρου στα βασικά στρώματα του κερατοειδικού επιθηλίου αποτελούν τα συνήθη ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά στις περιπτώσεις κερατόκωνου.<sup>2</sup> Ανάλογα με το στάδιο της νόσου, κάθε στρώμα και ιστός του κερατοειδούς μπορεί να υποστεί αλλοιώσεις. Τα κλινικά

ευρήματα και ο έλεγχος της νόσου επιτυγχάνεται μέσω της ηλεκτρονικής μικροσκοπίας.



Εικόνα 6: Στον δεύτερο οφθαλμό (κερατοκωνικός) απεικονίζεται παρατηρείται η λέπτυνση του στρώματος του κερατοειδούς.

Ο κερατόκωνος είναι μια κατάσταση κατά την οποία ο κερατοειδής λαμβάνει κωνικό σχήμα, ως αποτέλεσμα της μη φλεγμονώδους λέπτυνση του στρώματος του κερατοειδούς. Η λέπτυνση του κερατοειδούς συμπεριλαμβάνει ακανόνιστο αστιγματισμό, μυωπία, και μια προεξοχή, και οδηγεί σε δυσλειτουργία της ποιότητα της όρασης. Είναι μια προοδευτική νόσος που μπορεί να προσβάλει και τα δύο μάτια, αλλά μόνο το ένα μάτι μπορεί να επηρεαστεί αρχικά.<sup>9,10</sup> Τα συμπτώματα ποικίλουν και εξαρτώνται από το στάδιο που βρίσκεται η ασθένεια. Στα αρχικά στάδια (υποκλινικός κερατόκωνος) μπορεί να μην υπάρχουν συμπτώματα και η διάγνωση του κερατόκωνου να γίνει από τον οφθαλμίατρο-οπτομέτρη, διότι ο ασθενής δεν θα μπορεί να δει 10/10 παράλλη την διόρθωση που του δίνεται. Στα προχωρημένα στάδια εμφανίζονται σημαντικές διαταραχές στην όραση που συνοδεύονται με σημαντική απώλεια όρασης. Οι ασθενείς με κερατόκωνο δεν φτάνουν στην ολική τύφλωση.



Εικόνα 7: Πάνω απεικονίζεται ο φυσιολογικός οφθαλμός με σφαιρικό σχήμα που επιτρέπει τις ακτίνες να εισέρθουν μέσα από αυτόν και να εστιαστούν ώστε να παρέχουν καθαρή όραση. Κάτω απεικονίζεται ένας κερατοκωνικός οφθαλμός και λόγω του κώνου που έχει δημιουργηθεί οι ακτίνες δεν εστιάζονται κατάλληλα καταστρέφοντας την όραση.

Επίσης τα κλινικά ευρήματα ποικίλουν ανάλογα τη σοβαρότητα της νόσου. σε μέτρια έως τη προχωρημένη νόσο οποιοδήποτε ή συνδυασμός από τα ακόλουθα συμπτώματα μπορεί να είναι ανιχνεύσιμο στην εξέταση του κερατοειδούς με τη σχισμοειδή λυχνία <sup>2,12</sup> :

- από κεντρική ή παρακεντρική λέπτυνση του στρώματος, που μπορεί να φτάσει το 1/3 του φυσιολογικού κερατοειδούς
- κωνική προεκβολή του κερατοειδούς, που εντοπίζεται συνήθως περιφερικά και κάτω.
- ύπαρξη μιας γραμμής του σιδήρου εν μέρει ή πλήρως γύρω από τον κώνο.
- λεπτές κάθετες γραμμές στο βαθύ στρώμα και στη μεμβράνη Descemet το οποίο τοποθετεί παράλληλα τον άξονα του κώνου και εξαφανίζεται παροδικά σε ήπια δακτυλική πίεση.
- Άλλα συνοδευτικά συμπτώματα μπορεί να είναι επιθηλιακά νεφελώματα, ουλές στο πρόσθιο στρώμα, διόγκωση επιθηλιακών νευρών .

Τα σημεία Munson's και Rizzuti's <sup>12</sup> αποτελούν χρήσιμες ενδείξεις και είναι σημεία που σχετίζονται με τον κερατόκωνο. Στις περιπτώσεις προχωρημένου κερατόκωνου η αιφνίδια απώλεια όρασης συνοδεύεται με πόνο. Στην εξέταση με τη σχισμοειδή λυχνία ο επιπεφυκότας μπορεί να εγχυθεί και μια διάχυτη στρωματική αδιαφάνεια σημειώνεται στη επιφάνεια του κερατοειδούς. Το

οίδημα μπορεί να διαρκέσει για εβδομάδες ή μήνες, συνήθως μειώνεται σταδιακά, ταυτόχρονα με την ανακούφιση από τον πόνο και μείωση της ερυθρότητας του κερατοειδούς και τελικά να αντικαθίσταται από ουλές. Στα αρχικά στάδια στη σχισμοειδή λυχνία ο κερατοειδής ίσως φαίνεται φυσιολογικός, παρόλα αυτά μπορεί να υπάρχει μικρή παραμόρφωση ή κλίση των κερατομετρικών στα κεντρικά ή κατώτερα σημεία. Σε αυτές τις περιπτώσεις είναι απαραίτητη η μυδρίαση της κόρης. Στις περιπτώσεις όπου η κλινική εικόνα του κερατοειδή είναι φυσιολογική αλλά υπάρχει υποψία για κερατόκωνο, η μέτρηση της πρόσθιας τοπογραφία κεντρικά και παρακεντρικά του κερατοειδή της είναι εξαιρετικά χρήσιμη για την επιβεβαίωση της διάγνωσης.

### **2.3 Συσχέτιση του κερατόκωνου με άλλα νοσήματα.**

Πιο συχνά ο κερατόκωνος αποτελεί μια απομονωμένη κατάσταση, παρά τις πολλαπλές αναφορές που υπάρχουν σχετικά με την συνύπαρξής του με άλλες παθήσεις<sup>2,13,14,15,16</sup>. Συχνά συνδέεται με το *σύνδρομο Down* (συχνότητα εμφάνισης 5.5%- 15%,<sup>(Krachmer et al., 2005)</sup>,<sup>21,22,2</sup> τη *συγγενή αμαύρωση Leber* (μια δυστροφία κωνίων) και με *διαταραχές του συνδετικού ιστού*, όπου σημαντικότερες είναι το σύνδρομο Ehlers- Danlos και η ατελής οστεογένεση. Ο επιπολασμός του κερατόκωνου 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<sup>e)</sup>. Για παράδειγμα, ασθενείς με προχωρημένο κερατόκωνο έχει αναφερθεί ότι εμφανίζουν υψηλή συχνότητα *πρόπτωσης της μιτροειδούς βαλβίδας* (38-58%), η οποία παρατηρείται ότι αυξάνει ανάλογα με τη βαρύτητα των συμπτωμάτων της νόσου. Το *τρίψιμο των ματιών* και οι *σκληροί φακοί επαφής*, η *ατοπία*, έχει επίσης αναφερθεί ότι σχετίζονται σε μεγάλο βαθμό με την πάθηση αυτή και το 6-8% των περιπτώσεων που αναφέρθηκαν έχουν θετικό οικογενειακό ιστορικό<sup>2,4</sup>. Αλλεργική-ατοπική βλεφαρίτιδα και επιπεφυκίτιδα μπορούν να επηρεάσουν την ανοχή στη χρήση των φακών επαφής για τη θεραπεία του κερατόκωνου. Λιγότερο συχνά φαίνεται ο κερατόκωνος να συνδέεται με το σύνδρομο Rieger, το σύνδρομο

Apert, το σύνδρομο Crouzon, το σύνδρομο Marfan, το σύνδρομο Turner, το οφθαλμοοδοντοδακτυλικό σύνδρομο και το σύνδρομο μαλακών βλεφάρων. 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, όπως προαναφέρθηκε <sup>17</sup>. Τέλος, ο διαβήτης <sup>18</sup> και το κάπνισμα <sup>19</sup> 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.

#### **2.4 Αιτιολογία- Παθογένεια**

Ο κερατόκωνος έχει αναφερθεί σε διάφορες κλινικές αναφορές. Η τυπική ηλικία εμφάνισης του είναι η εφηβική- νεανική (12 έως 25 ετών) παρόλο που έχουν αναφερθεί περιπτώσεις όπου εμφανίστηκε νωρίτερα ή και αργότερα ο κερατόκωνος. Η εξέλιξη του ολοκληρώνεται και σταθεροποιείται στην τρίτη ή τέταρτη δεκαετία της ζωής. Όπως προαναφέρθηκε σε παραπάνω παράγραφο, μπορεί να αποτελεί απομονωμένη σποραδική νόσο, ή μπορεί να συνδέεται με άλλες σπάνιες γενετικές διαταραχές, όπως προαναφέρθηκαν. Από 300 συνεχόμενες εξετάσεις που έγιναν σε ασθενείς με κερατόκωνο για μία γενετική έρευνα στο Cedars-Sinai Medical Center στο Los Angeles, οι 2 (0.6%) είχαν σύνδρομο Down, οι 2 (0.6%) νευροϊνωμάτωση, και οι 296 δεν σχετίζονταν με κάποια άλλη γενετική νόσο. 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 <sup>e)</sup>. Σε μια μελέτη που δημοσιεύθηκε το 2005 <sup>26</sup> 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 γενετικός παράγοντας παίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση του κερατοκώνου. 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 <sup>e)</sup>.

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 υποψήφιο γονίδιο για συμμετοχή στην πρόκληση κερατοκώνου είναι το SOD1, που κωδικοποιεί τη υπεροξειδιακή δισμουτάση – που συμμετέχει σε αντιδράσεις οξειδωτικού stress στον κερατοειδή <sup>e)</sup>.

Από μελέτες που έχουν γίνει σε δίδυμους, φαίνεται να εμφανίζεται μεγαλύτερος βαθμός αρμονίας στα μονοζυγωτικά δίδυμα παρά στα διζυγωτικά δίδυμα <sup>23,24,25,2</sup>. Η σημασία των μελετών σε δίδυμα για τη σύγκριση της επίδρασης της φύσης και της ανατροφής αναφέρθηκε αρχικά από τον Galton το 1875. Σε περιπτώσεις όπου η κατάσταση του ασθενή δεν δείχνει μία απλή γενετική υπόδειξη η σύγκριση της ασθένειας στα μονοζυγωτικά και στα διζυγωτικά δίδυμα μπορεί να αποκαλύψει αν έχει εμπλακεί η κληρονομικότητα. Επιπλέον αν τα μονοζυγωτικά δίδυμα δεν είναι απόλυτα αρμονικά, μη γενετικοί παράγοντες παίζουν ρόλο στην εμφάνιση της ασθένειας.

Τέλος, σύμφωνα με τον παγκόσμιο οργανισμό κερατόκωνου, η συχνότητα της πάθησης στον γενικό πληθυσμό κυμαίνεται μεταξύ 1 και 430 ανά 2000 άτομα ενώ στους Ασιάτες 1 ανά 4000 ατόμων.

## 2.5 Τα στάδια και τα συμπτώματα κερατόκωνου

Ο κερατοειδής ο οποίος και προσβάλλεται στον κερατόκωνο, αποτελεί , μαζί με τον κρυσταλοειδή φακό του ματιού, το διαθλαστικότερο μέσο του οφθαλμού και κατέχει σημαντικό ρόλο στη λειτουργία της όρασης, αφού είναι υπεύθυνος για τα 2/3 της διαθλαστικής δύναμης του οφθαλμού. Έτσι έστω και μία μικρή αλλοίωση του, οδηγεί σε μεταβολή της διαθλαστικής δύναμης του οφθαλμού και κατ' επέκταση αλλοίωση του αμφιβλιστροειδικού ειδώλου. Έτσι, στις περιπτώσεις κερατόκωνου λόγω της λέπτυνσης του κερατοειδούς, προκαλείται μυωπία και ανώμαλος αστιγματισμός και έχει σαν αποτέλεσμα την μείωση της οπτικής οξύτητας.

Χαρακτηριστικό σύμπτωμα στις περιπτώσεις του κερατόκωνου είναι η μείωση της οπτικής οξύτητας και το γεγονός ότι ο ασθενής δεν μένει ποτέ ικανοποιημένος με την διόρθωση που του παρέχει ο οφθαλμίατρος του, στις συχνές επισκέψεις του. Συνήθως στις περιπτώσεις του κερατόκωνου παρατηρείται σημαντική αύξηση του αστιγματισμού στη συνταγή των γυαλιών του ασθενή. Άτομα με κερατόκωνο εμφανίζουν ασθενωπία, παραμόρφωση γραμμάτων, μονόφθαλμη διπλωπία, φωτοφοβία, εικόνες φαντάσματα και άλως γύρω από τα φώτα. Στις περιπτώσεις στις οποίες ο κερατόκωνος έχει προχωρήσει αρκετά (ύδρωπας) έχουμε αιφνίδια απώλεια όρασης και πολύ έντονο πόνο- λόγω ρήξης της μεμβράνης Descement και της εμφάνισης οξέος οιδήματος στο στρώμα.



Εικόνα 8:Απεικονίζονται τα συμπτώματα που έχει ο κερατόκωνος στην όραση, παραμόρφωση γραμμάτων, μονόφθαλμη διπλωπία, εικόνες φαντάσματα και άλως γύρω από τα φώτα



Ταξινόμηση του κερατόκωνου βασισμένη στις κεντρικές κερατομετρικές ενδείξεις:

- Ελαφρύς κερατόκωνος: <math><45.00\text{ D}</math> και στους δύο μεσημβρινούς
- Ήπιος κερατόκωνος:  $45.00\text{ D}$ - $52.00\text{ D}$  και στους δύο μεσημβρινούς
- Σοβαρός κερατόκωνος :  $52.00\text{ D}$  - $62.00\text{ D}$  και στους δύο μεσημβρινούς
- Προχωρημένος κερατόκωνος:  $>62.00\text{ D}$  και στους δύο μεσημβρινούς.

Ο κερατόκωνος με βάση τη μορφή και τη θέση του κώνου διακρίνεται στους εξής τύπους:

- 1<sup>ος</sup> τύπος: Ρωγοειδής (κώνος κεντρικός ή παράκεντρος, μικρής διαμέτρου και στρογγυλός)
- 2<sup>ος</sup> τύπος: Ωοειδής ( κώνος διαμέτρου 5-6 mm, ωοειδούς σχήματος και εντοπίζεται στο κάτω κροταφικό τεταρτημόριο ή στο κάτω ήμισυ του κερατοειδούς)
- 3<sup>ος</sup> τύπος: Σφαιροειδής (κώνος σφαιρικός, μεγάλης διαμέτρου όπου καταλαμβάνει το 75% του κερατοειδούς.

Με βάση τα κλινικά σημεία του, ο κερατόκωνος διακρίνεται στα εξής στάδια:

- 1<sup>ο</sup> στάδιο: Υποκλινικός ή ύποπτος
- 2<sup>ο</sup> στάδιο: Πρώιμος κερατόκωνος
- 3<sup>ο</sup> στάδιο: Ήπιος κερατόκωνος
- 4<sup>ο</sup> στάδιο: Όψιμος κερατόκωνος
- 5<sup>ο</sup> στάδιο: Πολύ προχωρημένος κερατόκωνος- Ύδρωπας

## 2.6 Εξεταστικοί μέθοδοι-τεχνικές στον κερατόκωνο

Η πρώτη εξέταση του οφθαλμιάτρου και του οπτομέτρη είναι ο έλεγχος της οπτικής οξύτητας του ασθενή. Στις περιπτώσεις όπου υπάρχει υψηλός παρά τον κανόνα αστιγματισμός και ταυτόχρονα δεν επιτυγχάνεται οπτική οξύτητα 10/10 πρέπει να γίνεται έλεγχος για κερατόκωνο. Κατά τη διάρκεια της εξέτασης, με την χρήση του στενοπτικού δίσκου, η περαιτέρω διόρθωση της

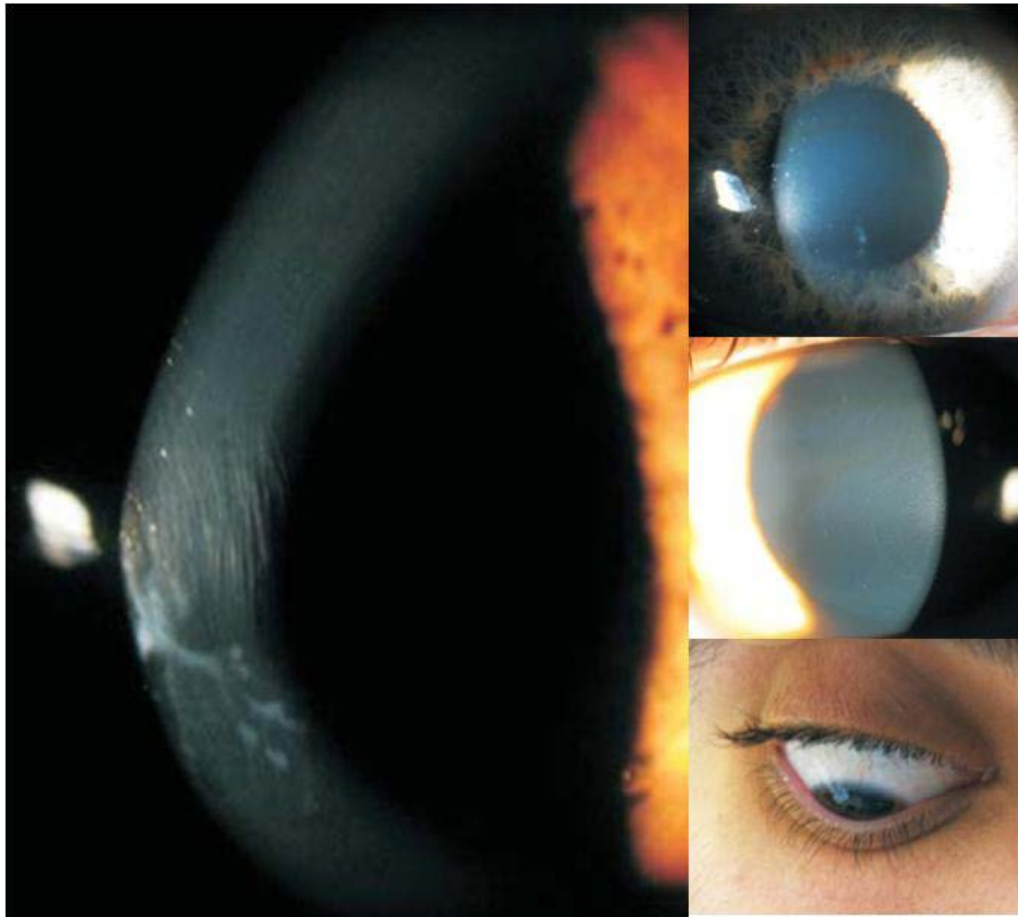
οπτικής οξύτητας υποδηλώνει ότι υπάρχει ανώμαλος αστιγματισμός.  
Ένας άλλος τρόπος εντοπισμού του κερατόκωνου είναι ο πίνακας Snellen.

Επίσης, πολλές τεχνικές είναι διαθέσιμες σήμερα για την πρόωρη ανίχνευση του κερατόκωνου οι οποίες στηρίζονται στη τοπογραφία του πρόσθιου τμήματος του κερατοειδούς. Αυτές κυμαίνονται από απλές φθηνές συσκευές, όπως τα φορητά κερατοσκόπια, σε ακριβά εξελιγμένες συσκευές, όπως βιντεοκερατοσκόπια υποβοηθούμενα από υπολογιστή .

Η υποβοηθούμενη από ηλεκτρονικό υπολογιστή κερατοσκόπια τελευταία χρόνια έχει ευρεία απήχηση στην κλινική μελέτη<sup>27</sup>. Τα περισσότερα συστήματα χρησιμοποιούν δίσκους Placido, ενώ το μηχάνημα που χρησιμοποιείται κυρίως είναι το TMS. Αποτελείται από ένα δίσκο placido κωνικής άκρης, ο οποίος καταγράφει την εικόνα που στέλνεται στον υπολογιστή, ο οποίος επεξεργάζεται τα δεδομένα και τα αναπαράγει με μεγάλη ακρίβεια. Αυτή η συσκευή χρησιμοποιεί σφαιρικά προδιατεθειμένους αλγόριθμους και έχει αποδειχθεί ότι είναι απόλυτα ακριβής και μπορεί να αναπαράγει σφαιρικές επιφάνειες και τα κεντρικά 2/3 του ανθρώπινου κερατοειδή<sup>28,29,30,31</sup>.

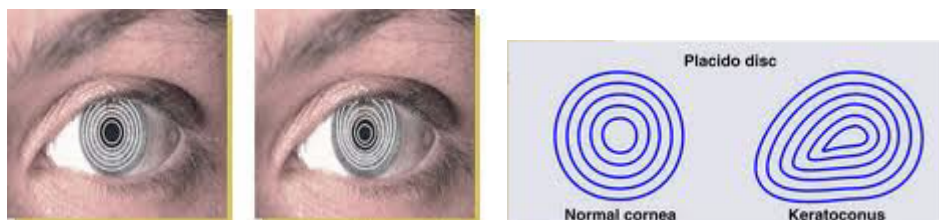
Με τα φορητά κερατοσκόπια όπως το Klein, ο πρώιμος κερατόκωνος γίνεται αντιληπτός από την προς τα κάτω απόκλιση της αντανάκλαση του οριζόντιου άξονα του δίσκου Placido<sup>32,33</sup>. Τα βιντεοκερατοσκόπια υποβοηθούμενα από υπολογιστή τα οποία διαθέτουν χρωματιστούς χάρτες και τοπογραφικές ενδείξεις αποτελούν μέχρι στιγμή τις πιο ευαίσθητες και περίπλοκες επιλογές για την επιτυχημένη διάγνωση του κερατόκωνου. Με αυτές τις μεθόδους ο κερατόκωνος εμφανίζεται σαν μία περιοχή με αυξημένη δύναμη στην επιφάνεια και περιβάλλεται από ομόκεντρες ζώνες των οποίων μειώνεται η δύναμη τους. Η παχυμετρία υπερήχων είναι χρήσιμη για την επιβεβαίωση της λέπτυνσης του στρώματος του κερατοειδή σε άτομα με κερατόκωνο μέσω της εξέτασης στη σχισμοειδή λυχνία ή με τα βιντεοκερατοσκόπια υποβοηθούμενα από υπολογιστή. Δεν αρκεί μόνο αυτή η μέθοδος για τη διάγνωση του κερατόκωνου, λόγω του μεγάλου φάσματος και της παραλλαγής της παχυμετρίας τόσο κεντρικά όσο και παρακεντρικά στον φυσιολογικό μάτι<sup>35</sup>.

Με την εξέταση στη σχισμοειδή λυχνία μέσω της βιομικροσκόπησης, μπορεί αν γίνει επίσης διάγνωση του κερατόκωνου, μέσω επτά σημείων-κλειδιών τα οποία είναι : λέπτυνση του στρώματος του κερατοειδή κεντρικά ή παράκεντρα, συνήθως στο κάτω ημιμόριο ή στο κάτω κροταφικό τεταρτημόριο, η κωνοειδής προβολή- αυξημένη κύρτωση του κερατοειδούς η οποία σε προχωρημένο στάδιο είναι ορατή σε θέση προφίλ του ασθενή, το σημείο Munson (παραμόρφωση κάτω βλεφάρου που γίνεται αντιληπτή στην κάτω βλεμματική θέση), το σημείο Rizutti (είναι η φωτεινή αντανάκλαση της ρινικής πλευράς του σκληροκερατοειδικού ορίου όταν το φως κατευθύνεται στην κροταφική πλευρά και εντοπίζεται σε προχωρημένα στάδια κερατοκώνου), ο δακτύλιος Fleischer, οι πτυχές Vogt (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 ημίσκληρου φακού επαφής), η αυξημένη αντανάκλαση του ενδοθηλίου, 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 και ο οξύς ύδρωπας.



Εικόνα 9 : Κλινικά σημεία κερατοκώνου: αριστερά: κωνική προεκβολή και λέπτυνση, δεξιά πάνω: δακτύλιος του Fleisher, δεξιά μέση: προβάλλοντα κερατοειδικά νεύρα και δεξιά κάτω: σημείο του Munson (αρχείο ΒΕΜΜΟ)

Κατά την φωτοκερατοσκόπηση με δίσκους Placido στις περιπτώσεις κερατόκωνου, έχουμε παραμόρφωση των δακτυλίων.



Εικόνα 10: Απεικονίζεται η παραμόρφωση των δίσκων Placido κατά την φωτοκερατοσκόπηση. Αρχικά στον φυσιολογικό οφθαλμό και στον κερατοκωνικό.

Κατά την σκιασκοπία λόγω του ανώμαλου αστιγματισμού, εμφανίζονται ψαλιδοειδείς κινήσεις των αμφιβληστροειδικών ανακλάσεων. Και κατά την

κερατομετρία με το Javal, παρατηρείται μη σωστή ευθυγράμμιση των ειδώλων, σχηματίζοντας τη γνωστή γωνία Amsler. Βάση της γωνίας αυτής ο κερατόκωνος διακρίνεται σε 1<sup>ου</sup> (για γωνία 1-3°), 2<sup>ου</sup> (για γωνία 3-9°), 3<sup>ου</sup> (για γωνία >10°), και 4<sup>ου</sup> (απροσδιόριστη γωνία λόγω μεγάλης παραμόρφωσης) βαθμού κερατόκωνος.

## 2.7 Τοπογραφική Διάγνωση κερατόκωνου <sup>a,d,e,34</sup>

Το 1938 ο Marc Amsler χρησιμοποιώντας φωτογραφικούς δίσκους Placido ήταν ο πρώτος που περιέγραψε πρώιμες τοπογραφικές αλλαγές κερατοειδούς στον κερατόκωνο, προτού κλινικές και βιομικροσκοπικές ενδείξεις μπορούσαν να εντοπιστούν. Οι κλασικές μελέτες του, στην φυσική εξέλιξη του κερατόκωνου κατέγραψαν την πορεία του από μικρές αλλοιώσεις στην επιφάνεια του κερατοειδή έως και αλλοιώσεις σε κλινικά προχωρημένο κερατόκωνο.

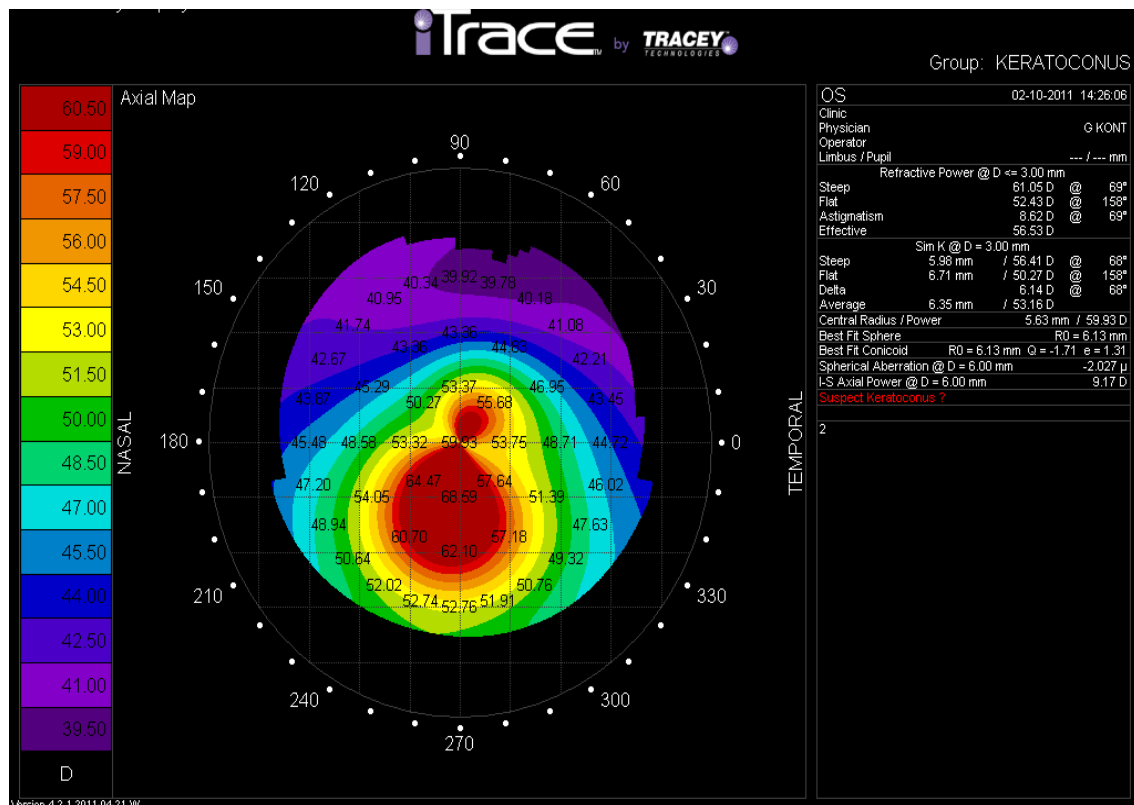
Με τον όρο τοπογραφία αναφερόμαστε στη λεπτομερή απεικόνιση της επιφάνειας του κερατοειδούς με τη μορφή ενός πολύχρωμου χάρτη. Η τοπογραφία κερατοειδούς είναι μια ειδική εξέταση με την οποία μπορούμε να αποσπάσουμε χρήσιμες πληροφορίες (μέσα από μία σειρά έγχρωμων χαρτών π.χ. axial, elevation, tangential, refractive maps) σχετικά με την καμπυλότητα του κερατοειδούς χιτώνα. Σε έναν τοπογραφικό χάρτη αναπαρίσταται χρωματικά η κατανομή της διαθλαστικής ισχύος στην κερατοειδική επιφάνεια (κέντρο και περιφέρεια). Οι διαφορετικοί χρωματισμοί σε μια τοπογραφία κερατοειδούς απεικονίζουν τις περιοχές με την υψηλότερη ή τη μικρότερη διαθλαστική δύναμη. Δίπλα από κάθε τοπογραφία υπάρχει μια χρωματική κλίμακα. Η κλίμακα των χρωμάτων βοηθά στο να συγκρίνουμε διαφορετικούς οφθαλμούς αλλά και μεταβολές στον ίδιο οφθαλμό. Τα ζεστά χρώματα, όπως το κόκκινο και το πορτοκαλί, αντιπροσωπεύουν κυρτές περιοχές του κερατοειδή σε αντίθεση με τα ψυχρά χρώματα, όπως το πράσινο και το μπλε, που αντιπροσωπεύουν πιο επίπεδες επιφάνειες. Πληροφορίες λοιπόν όπως η καμπυλότητα και κυρτότητα κερατοειδούς (έλεγχος κερατοειδικής ομαλότητας), η κερατομετρία, η μέτρηση/ απεικόνιση της πρόσθιας και οπίσθιας επιφάνειας του κερατοειδούς, η παχυμετρία, ο

υψομετρικός χάρτης (με κλίμακα χρωμάτων), η προσομοίωση οπτικής οξύτητας, η μέτρηση μεγέθους κόρης, η διαθλαστική ισχύς, ακόμα και παράμετροι για κερατόκωνο παρέχονται από μία τοπογραφία. Η τοπογραφία του κερατοειδούς είναι η εξέταση εκλογής για τη διάγνωση και την παρακολούθηση της εξέλιξης του κερατοκώνου.



Εικόνα 11: Τοπογραφικό μηχάνημα μέσω του οποίου μελετάμε την τοπογραφία του κερατοειδούς, μέσα από μία σειρά έγχρωμων χαρτών ο οφθαλμίατρος παίρνει στοιχεία που αφορούν τόσο ποσοτικά όσο και ποιοτικά χαρακτηριστικά της καμπυλότητας του κερατοειδή.

Τα τελευταία 20 χρόνια, η τοπογραφία κερατοειδούς εξελίχθηκε πολύ και οι πολύπλοκες και ακριβές συσκευές που υπήρχαν μόνο στα μεγάλα ερευνητικά κέντρα αντικαταστάθηκαν από μικρότερες εύχρηστες μονάδες που χρησιμοποιούνται καθημερινά από πολλούς οπτομέτρους. Παράλληλα η εξέλιξη των υπολογιστών και του λογισμικού οδήγησε σε τοπογράφους μικρότερων διαστάσεων, χαμηλότερου κόστους και μεγαλύτερης ακριβείας. Στις μέρες μας, εκτός από του κλασσικούς τοπογράφους των οποίων η αρχή λειτουργίας τους βασίζεται στους δίσκους placido και καταγράφουν μόνο την πρόσθια επιφάνεια του κερατοειδή, έχουν κατασκευαστεί νέα συστήματα τα οποία επιτρέπουν την καταγραφή της πρόσθιας και την οπίσθιας επιφάνειας του κερατοειδή, καθώς επίσης μας βοηθάει να εντοπίσουμε την ανύψωση που υπάρχει στις δύο επιφάνειες με ταυτόχρονη δυνατότητα παχυμετρίας του κερατοειδή σε κάθε σημείο του.



Εικόνα 12: Εικόνα τοπογραφίας κερατοειδούς με τυπικό pattern κερατοκώνου 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.

## Αρχή Λειτουργίας

Οι περισσότεροι τοπογράφοι απεικονίζουν 8.000-10.000 συγκεκριμένα σημεία σε όλη την επιφάνεια του κερατοειδούς. Αντίθετα, το κερατόμετρο υπολογίζει μόνο 4 σημεία-δεδομένα στην κεντρική περιοχή του κερατοειδούς, διαμέτρου 3- 4 cm.

Η τοπογραφία προσφέρει μία, τόσο ποιοτική όσο και ποσοτική μελέτη καμπυλότητας του κερατοειδούς. Αυτό το πετυχαίνει με τη χρήση ομόκεντρων δακτυλίων, που προβάλλουν πάνω στον κερατοειδή σχηματίζοντας ένα εικονικό είδωλο. Η συσκευή συγκρίνει το είδωλο αυτό με το μέγεθος και το σχήμα του στόχου και το computer υπολογίζει την καμπυλότητα του κερατοειδούς.

Η απεικόνιση των ομόκεντρων εναλλασσόμενων φωτεινών και σκοτεινών δακτυλίων, των δίσκων του Placido, αποτελεί την πιο συνηθισμένη μέθοδο για την τοπογραφία του κερατοειδούς. Η απεικόνιση των κύκλων προβάλλονται

πάνω στην πρόσθια επιφάνεια του κερατοειδούς μέσω ανάκλασης. Με τη μέθοδο αυτή γίνεται 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 και αυτό αποτελεί σημαντικό μειονέκτημα της.

Προκαλούν παραμόρφωση του ειδώλου των δακτυλίων του δίσκου του Placido που σχηματίζεται από την ανάκλαση στις περιπτώσεις όπου υπάρχουν ανωμαλίες στην επιφάνεια του κερατοειδούς, και η εικόνα που ανακλάται καταγράφεται από μία μικρή CCD κάμερα, η οποία βρίσκεται στο κέντρο των δακτυλίων, ώστε να είναι στο ίδιο οπτικό μονοπάτι που γίνεται και η πραγματική προβολή και είναι πολύ μικρή σε 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. Στη μέθοδο αυτή, 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. Κατά τη μέθοδο αυτή, υπολογίζεται η ακτίνα καμπυλότητας των διαφόρων σημείων του κερατοειδούς και η απόκλιση των ανακλασμένων δακτυλίων από το ιδανικό. Στη συνέχεια μετατρέπεται η καμπυλότητα του κερατοειδούς σε διαθλαστική δύναμη, που εκφράζεται σε διοπτρίες ώστε να είναι κατανοητή.

Παρόλο που πολλά διαφορετικά συστήματα είναι διαθέσιμα ( τα πιο γνωστά είναι το Orbscan II της Bausch and Lomb, Pentacam της Oculus και το Galilei της Ziemer.), όλα μοιράζονται ορισμένα κοινά χαρακτηριστικά μέτρησης. Τα τρία πιο γνωστά που αναφέρθηκαν παραπάνω, χρησιμοποιούν σύστημα δίσκων του Placido για την απεικόνιση της πρόσθιας επιφάνειας του κερατοειδούς. Τα δύο συστήματα, το Pentacam της Oculus και το Galilei της Ziemer λειτουργούν με βάση την αρχή του Scheimpflug, όπου το βασικό



πλεονέκτημα της είναι ότι με αυτήν επιτυγχάνεται μεγάλο βάθος πεδίου και απεικονίζονται όλες οι δομές του πρόσθιου ημιμορίου του ματιού καθώς επίσης υπολογίζεται το πάχος του κερατοειδούς, ενώ 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.

Ο υπολογιστικός τοπογράφος μπορεί να παράγει ποικίλες γραφικές απεικονίσεις. Όταν πραγματοποιείται χαρτογράφηση για τη διάγνωση διαφόρων παθήσεων και/ή αξιολόγησης εφαρμογής των φακών, συνήθως ο οφθαλμίατρος χρησιμοποιεί δύο ειδών χάρτες:

- **Axial Map:** αποτελεί το απλούστερο απεικονιστικό αποτέλεσμα. Εμφανίζει τις παραλλαγές στην καμπυλότητα του κερατοειδούς σαν προβολές και χρησιμοποιεί χρώματα που αντιπροσωπεύουν τις τιμές σε διοπτρίες. Τα ζεστά χρώματα όπως είναι το κόκκινο και το πορτοκαλί αντιπροσωπεύουν τις πιο κυρτές περιοχές. Τα ψυχρά χρώματα όπως το μπλε και το πράσινο αντιπροσωπεύουν τις πιο επίπεδες περιοχές. Η απεικόνιση αυτή παρέχει μία σφαιρική προβολή της καμπυλότητας του κερατοειδούς στο σύνολό της. Το μόνο της μειονέκτημα είναι η τάση να αγνοεί μικρές παραλλαγές στην καμπυλότητα.
- **Tangential Map:** χρησιμοποιεί χρώματα που αντιπροσωπεύουν τις μεταβολές σε τιμές διοπτριών. Προσφέρει καλύτερη απεικόνιση για την εντόπιση της κερατοειδικής βλάβης με μεγάλη ακρίβεια και χρησιμεύει κατά τη μετεγχειρητική παρακολούθηση καθώς και κατά τη διερεύνηση άλλης παθολογίας του κερατοειδούς.

Υπάρχουν ακόμη 2 τύποι απεικόνισης της τοπογραφίας του κερατοειδούς που χρησιμοποιούνται πολύ από τους οφθαλμίατρους.

- **Elevation Map :** Χρησιμοποιεί ένα διαφορετικό αλγόριθμο για να δώσει επιπρόσθετες πληροφορίες για τον κερατοειδή. Ένας τέτοιος χάρτης δείχνει το μετρούμενο ύψος (ή βάθος) από το οποίο η κερατοειδική καμπυλότητα αποκλίνει σε σύγκριση με μία επιφάνεια αναφοράς που

προέρχεται από το computer. Τα θερμά χρώματα απεικονίζουν σημεία που είναι υψηλότερα από την επιφάνεια αναφοράς. Τα ψυχρά χρώματα αντιπροσωπεύουν τα κατώτερα σημεία.

- **Refractive Map:** Χρησιμοποιεί την μετρημένη ισχύ σε διοπτρίες και εφαρμόζει τον νόμο του Snell για τον υπολογισμό της πραγματικής διαθλαστικής ισχύος του κερατοειδούς. Ιδιαίτερα σημαντικό είναι το κεντρικό τμήμα του διαθλαστικού χάρτη. Η επιφάνεια αυτή καλύπτει και την κόρη του ματιού, και κατά συνέπεια τα σφάλματα εδώ, σχεδόν πάντοτε έχουν επίπτωση στην απόδοση της όρασης.

Οι κυριότερες μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για την εξέταση και την απεικόνιση του κερατοειδή είναι η κερατοσκόπηση και βιντεοκερατοσκόπηση, η κερατομετρία (Javal) και η τομογραφία.

Οι τοπογραφικοί χάρτες στις περιπτώσεις κερατόκωνου παρουσιάζουν ποικιλομορφία και για αυτό απαιτούν ειδική εκπαίδευση, ώστε να αποφευχθούν τυχόν λάθη.

Η ανίχνευση του πρώιμου κερατόκωνου είναι δύσκολη κατά την εξέταση μέσω της κερατομετρίας (javal) και μέσω της σχισμοειδής λυχνίας, και γίνεται εύκολα αντιληπτός μέσω της **φωτοκερατοσκόπησης** και της **βιντεοκερατοσκόπησης**. Κατά την βιντεοκερατοσκόπηση τα βιντεοκερατοσκόπια συλλέγουν πληροφορίες οι οποίες καταγράφονται πάνω σε χρωματικούς τοπογραφικούς χάρτες, παρέχοντας έτσι αρκετές πληροφορίες σχετικά με την επιφάνεια του κερατοειδή, βοηθώντας έτσι στην διάγνωση του κερατόκωνου.

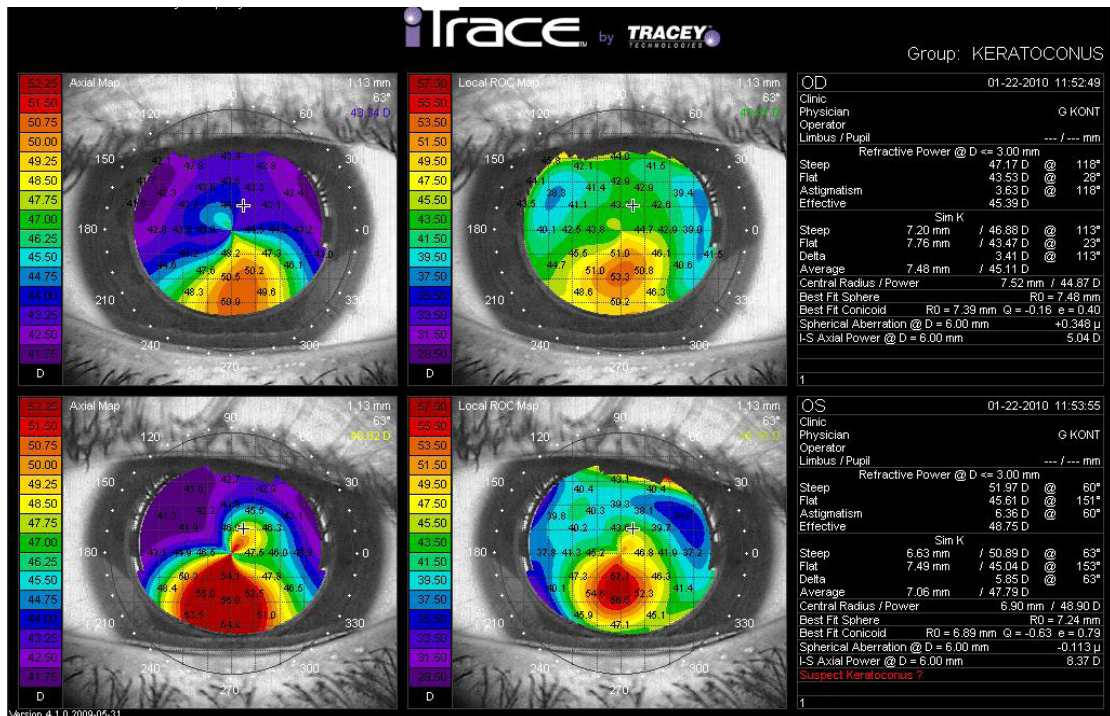
Μέσω της **σκιασκοπίας** εντοπίζεται είναι η ανώμαλη αντανάκλαση του κερατοειδούς, η αντανάκλαση σε σχήμα «ψαλιδιού», που οφείλεται στον ανώμαλο αστιγματισμό. Μέσω της **βυθοσκόπησης** είναι δυνατό να εκτιμηθεί η κορυφή του κώνου και η διάμετρος του ενώ με την **άμεση οφθαλμοσκόπηση** σε διεσταλμένη κόρη είναι εμφανής η αντανάκλαση «σταγόνας λαδιού» (σημείο του Charleux).

Με την **επισκόπηση** είναι δυνατό να παρατηρηθούν το σημείο του Munson και το σημείο του Rizzuti.

Υπάρχουν διάφοροι δείκτες για κάθε τοπογραφικό σύστημα όπου μέσω των δεικτών αυτών υπολογίζεται η πιθανότητα παρουσίας κερατοκώννου. Αυτοί είναι:

- ο I-S index (*inferior – superior index*) ο οποίος 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*), ο οποίος μας δίνει την πιθανότητα παρουσίας κερατοκώννου σε μια τοπογραφία με ευαισθησία 68% και ειδικότητα 99%.

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



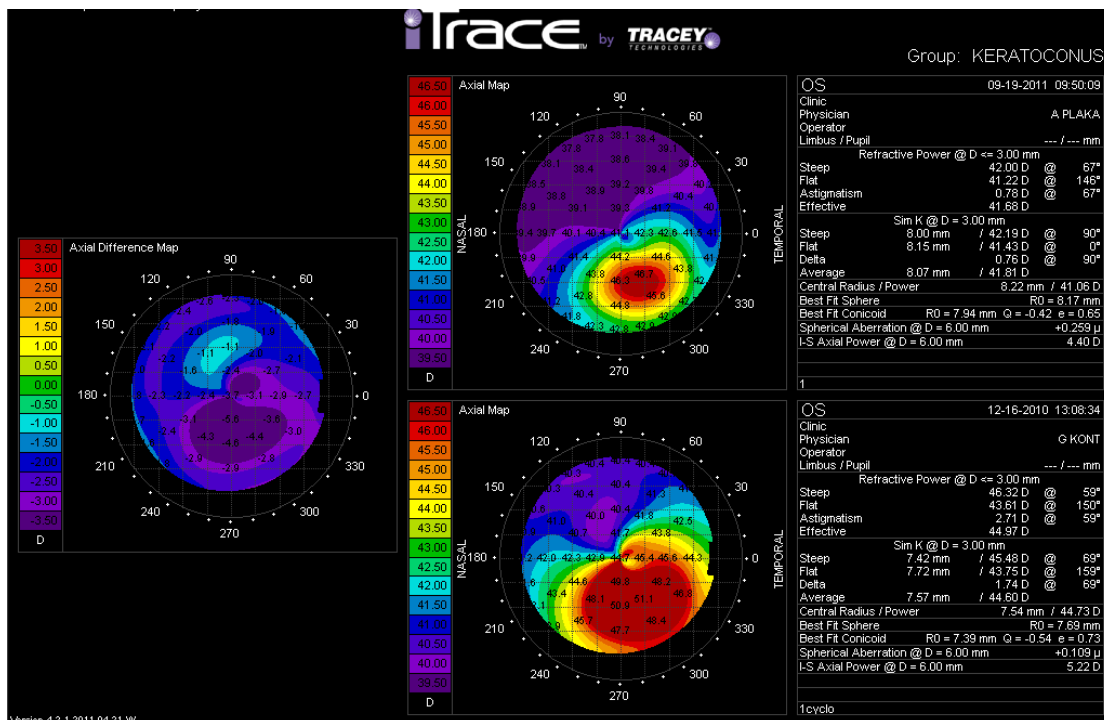
Εικόνα 13: Η προσβολή των οφθαλμών στον κερατόκωνο είναι συνήθως ασύμμετρη:  $AO > \Delta O$

Ο κερατόκωνος αποτελεί την κυριότερη εκτασία του κερατοειδή. Υπάρχουν όμως και άλλες μορφές κερατεκτασίας όπου κατατάσσονται στη διαφορική διάγνωση του κερατοκώνου και είναι ο υποκλινικός κερατόκωνος, η διαφανής εκφύλιση του ορίου του κερατοειδούς και η κερατόσφαιρα.

Η κερατόσφαιρα εμφανίζεται κατά την γέννηση και θεωρείται αναπτυξιακή ανωμαλία είναι αμφοτερόπλευρη και προκαλεί προεξοχή και λέπτυνση ολόκληρου του κερατοειδούς ιδιαίτερα περιφερικά.

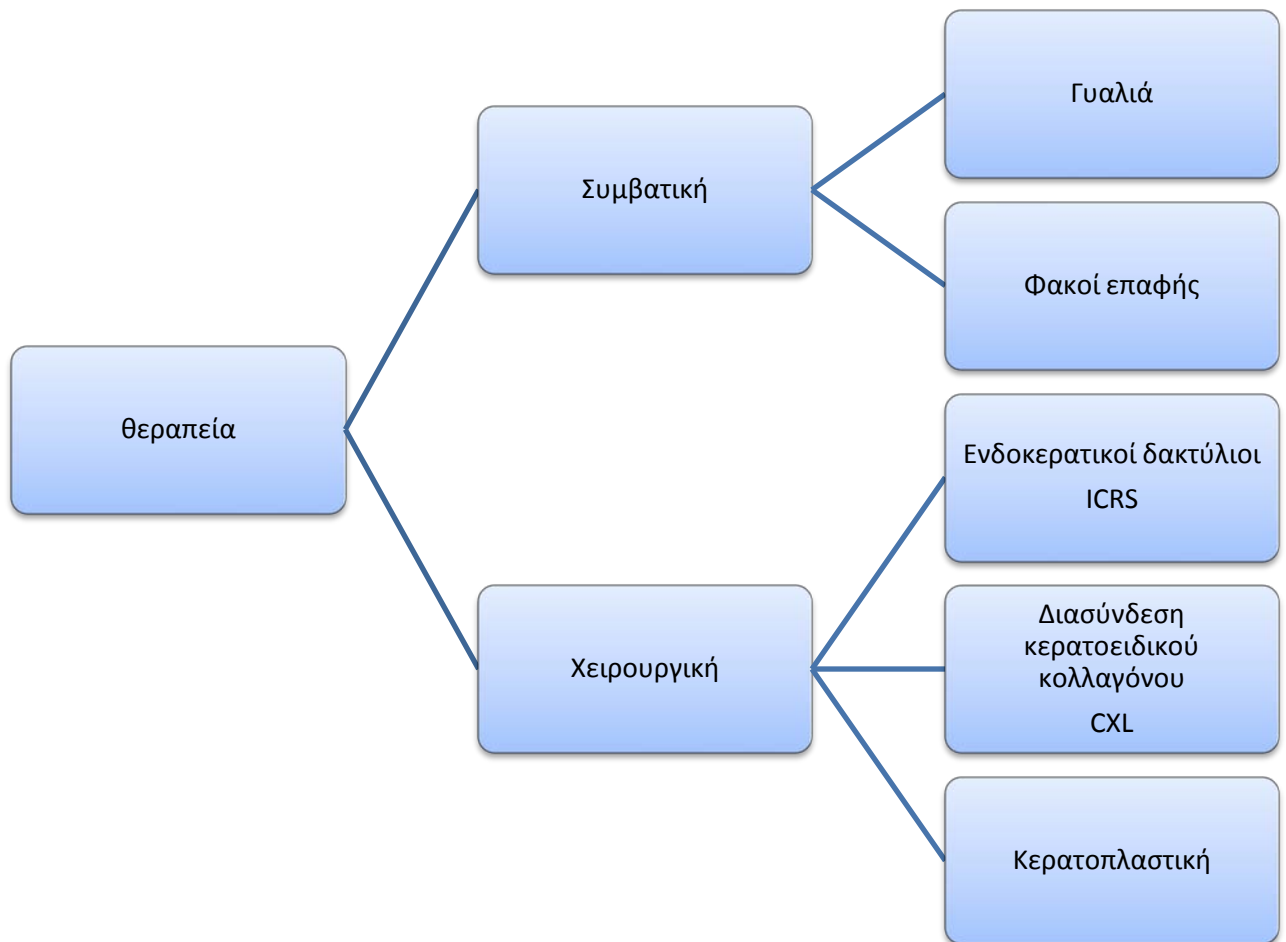
Η διαφανής εκφύλιση του ορίου του κερατοειδούς εμφανίζεται με ανώμαλο αστιγματισμό στην ηλικία των 20 – 40 ετών και προκαλεί ελάχιστη μείωση της οπτικής οξύτητας και χαρακτηρίζεται από μία λωρίδα λέπτυνσης του κερατοειδούς που εκτείνεται από την 4η έως την 8η ώρα. Πολλές φορές μπορεί να συνυπάρχει με κερατόκωνο στον ίδιο οφθαλμό.

Ο υποκλινικός κερατόκωνος αποτελεί 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.



Εικόνα 14: 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.

## 2.8 Τεχνικές αντιμετώπισης- Θεραπεία Κερατόκωνου



Εικόνα 15:συμβατική και χειρουργική θεραπεία του κερατόκωνου

### Συμβατική θεραπεία

Η αρχική διόρθωση σε ασθενείς με κερατόκωνο είναι η χρήση γυαλιών. Χρησιμοποιείται κυρίως στα πρώτα στάδια της ασθένειας γιατί στην πορεία αποτελεί μη ικανοποιητική τεχνική θεραπείας. Έπειτα από πολλές διαθλαστικές διορθώσεις με γυαλιά αν ο ασθενής δεν μένει ικανοποιημένος προχωράμε στο επόμενο στάδιο θεραπείας που είναι η χρήση φακών επαφής. Με την εφαρμογή φακών επαφής επιτυγχάνεται μία πρόσθια ομαλή κερατοειδική επιφάνεια και βελτιώνεται η οπτική οξύτητα. Έχει βρεθεί ότι επιταχύνει την νόσο σε ορισμένες περιπτώσεις και δεν προλαμβάνει την

εξέλιξη της, χωρίς όμως να απορροφηθεί η λύση αυτή από φόβο εξέλιξης της νόσου. Οι φακοί επαφής που χρησιμοποιούνται στις περιπτώσεις κερατόκωνου μπορεί να είναι: ημίσκληροι αεροδιαπερατοί φ.ε (RGP), μαλακοί φ.ε, υβριδικοί φ.ε, σκληρικοί φ.ε. και σύστημα φακών επαφής Piggyback<sup>36,37</sup>.



Εικόνα 16: Απεικόνιση των φακών επαφής σε φυσιολογικό κερατοειδή, σε κερατόκωνο σε αρχικό στάδιο και σε προχωρημένο στάδιο

### Χειρουργική θεραπεία

Οι ενδοκερατικοί δακτύλιοι (Intrastromal Corneal Ring Segments - ICRS) εμφυτεύονται χειρουργικά βαθιά στο στρώμα του κερατοειδούς με σκοπό να τροποποιήσουν την καμπυλότητα του και να τον κάνουν πιο επίπεδο, διορθώνοντας έτσι την διάθλαση. Αποτελούν μικρά τοξοειδή τεμάχια συνδετικού υλικού, 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 <math>< 58\text{ D}</math>, ο κερατοειδής του είναι διαφανής και δεν εμφανίζει ουλοποίηση στην οπτική ζώνη και η παχυμετρία στην περιοχή ένθεσης των δακτυλίων είναι >math>450\ \mu\text{m}</math>. Τα αποτελέσματα της θεραπείας αυτής είναι ενθαρρυντικά σύμφωνα με διάφορες κλινικές μελέτες. Στην ανασκόπηση του Rabinowitz<sup>48</sup> 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

Όλες οι παραπάνω θεραπείες του κερατόκωνου στοχεύουν στη βελτίωση της

οπτικής οξύτητας και δεν εμποδίζουν ή αναστρέφουν την εξέλιξη του κερατοκώνου. Στις περιπτώσεις όπου υπήρχε μεγάλο πόσο λέπτυνσης του κερατοειδή ή ουλοποίηση ή η οπτική οξύτητα δε βελτιωνόταν, η μέχρι πρότινος θεραπευτική επιλογή ήταν η μεταμόσχευση κερατοειδούς-κερατοπλαστική. Με κριτήριο το πάχος του ιστού που αφαιρείται διακρίνουμε την διαμπερή κερατοπλαστική (ολικού πάχους αντικατάσταση) και την μερικού πάχους κερατοπλαστική, και οι δύο αποσκοπούν στην βελτίωση της οπτικής οξύτητας του ασθενούς και στην αποκατάσταση της ακεραιότητας του οφθαλμικού βολβού. Η διαμπερής κερατοπλαστική εφαρμόζεται σε προχωρημένες περιπτώσεις που παρουσιάζουν δυσανεξία στους φακούς επαφής, σοβαρό ανώμαλο αστιγματισμό ή θολώσεις στο στρώμα.

Τα τελευταία χρόνια το αντικείμενο της θεραπείας του κερατόκωνου περιλαμβάνει όχι μόνο την βελτίωση της οπτικής οξύτητας αλλά και την πρόληψη της εξέλιξης της νόσου. Μία νέα σύγχρονη επιλογή είναι η διασύνδεση κερατοειδικού κολλαγόνου- CXL, η οποία αποτελεί και τη μόνη θεραπευτική επιλογή που επικεντρώνεται στην παθολογία της νόσου και αυξάνει τη μηχανική σκληρότητα του κερατοειδούς και θα παρουσιαστεί λεπτομερώς στην ενότητα που ακολουθεί.

## **2.9 Cross-linking : Η επέμβαση διασύνδεσης κερατοειδικού Κολλαγόνου**

### **i. Εισαγωγή**

Η διασύνδεση του κερατοειδικού κολλαγόνου αρχικά περιγράφηκε από τον Sponli και τους συνεργάτες του το 1997<sup>38</sup> και αποτελεί μία όλο και περισσότερο εφαρμοζόμενη τεχνική η οποία χρησιμοποιεί την ριβοφλαβίνη και την υπεριώδη ακτινοβολία Α με σκοπό να αυξήσει τη μηχανική σταθερότητα και αντοχή του κερατοειδούς δημιουργώντας διασταυρούμενες συνδέσεις μεταξύ των ινών του κερατοειδικού κολλαγόνου. Η προσθήκη της μεθόδου αυτής στην θεραπεία και την αντιμετώπιση του κερατόκωνου αποτελεί μία από την θετικότερη εξέλιξη της τελευταίας δεκαετίας CXL

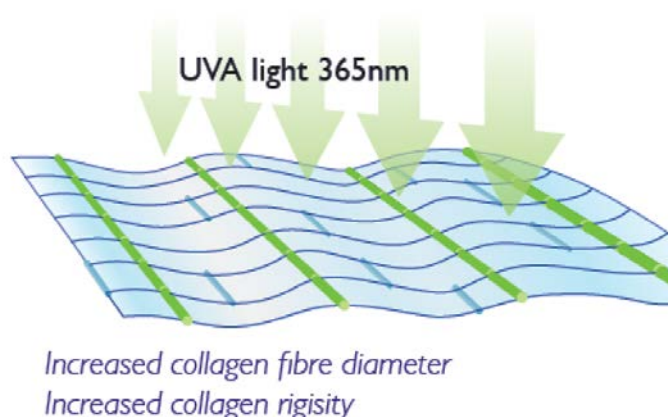


υπόσχεται πολλά όσον αφορά την επιβράδυνση, τον τερματισμό ή ακόμα και τη υποστροφή της εξέλιξης του κερατόκωνου, προλαμβάνοντας έτσι την ανάγκη εφαρμογής περισσότερων επεμβατικών τεχνικών.

Κατά την διάρκεια της τελευταίας δεκαετίας, η διασύνδεση του κερατοειδικού κολλαγόνου έχει εξελιχθεί στην νέα θεραπεία επιλογής για ασθενείς με εξελισσόμενο κερατόκωνο. Διάφορες μελέτες έχουν αποδείξει ότι η θεραπεία αυτή είναι ασφαλής και αποτελεσματική<sup>39-42</sup>, μολονότι ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο λειτουργεί παραμένει υπό συζήτηση. Κύριος στόχος της είναι η αναχαίτιση της εξέλιξης της νόσου και η διατήρηση της οπτικής οξύτητας με γυαλιά ή φακούς επαφής καθυστερώντας ή αποφεύγοντας ταυτόχρονα, περισσότερο εκτεταμένες χειρουργικές επεμβάσεις όπως η κερατοπλαστική.

Ως εκ τούτου οι ασθενείς θα πρέπει να θεραπεύονται πριν ο κερατόκωνος προχωρήσει πάρα πολύ. Τα τελευταία δύο χρόνια παρατηρείται αυξημένο ενδιαφέρον για την τεχνική αυτή, ενώ παράλληλα διεξάγονται ολοένα και περισσότερες μελέτες και έρευνες που σχετίζονται με την τεχνική αυτή και την αποτελεσματικότητά της στις περιπτώσεις κερατόκωνου, και δημοσιευμένα κλινικά αποτελέσματα τουλάχιστον από οκτώ χώρες των οποίων τα αποτελέσματα ταυτίζονται και είναι σταθερά.

Η CXL συνδυάζει την χρήση της ριβοφλαβίνης και της UVA για να δημιουργήσει φωτοξειδωτικές διασυνδέσεις στο κολλαγόνο του κερατοειδή.



Εικόνα 17: Η CXL με τον συνδυασμό της ριβοφλαβίνης και της UVA καταφέρνει να αυξήσει την διάμετρο των ινών του κολλαγόνου και την ακαμψία του.

## ii. Πως λειτουργεί η CXL

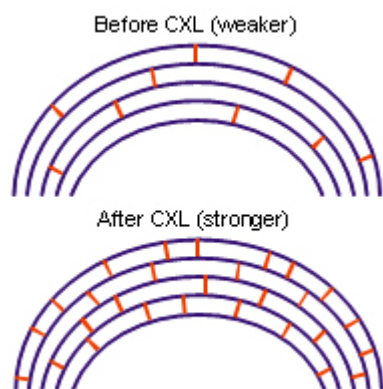
Οι πρώτοι που εισήγαγαν την χρήση της CXL στον κερατόκωνο ήταν το 2003 οι Wollensak και οι συνεργάτες <sup>47</sup>.

Στην επέμβαση CXL χρησιμοποιείται υπεριώδη ακτινοβολία UVA 370 nm, μαζί με ενστάλαξη ριβοφλαβίνης (βιταμίνη B12) με αποτέλεσμα την αύξηση της διασύνδεσης μεταξύ των ινών κολλαγόνου στο στρώμα του κερατοειδούς. Η αύξηση της διασύνδεσης οδηγεί σε αυξημένη αντοχή και ακαμψία του κερατοειδή. Η μέθοδος αυτή αποτελεί την πρώτη διαθέσιμη θεραπεία που σταθεροποιεί την εξέλιξη του κερατόκωνου. Στόχοι της είναι η αύξηση της σκληρότητας του κερατοειδή, ο έλεγχος της κυρτότητας του κερατοειδή, η σταθεροποίηση της εξέλιξης του κερατόκωνου και η μείωση της πιθανότητας για ανάγκη μεταμόσχευσης κερατοειδή.

Η βασική τεχνική της CXL έχει ως εξής (αν και υπάρχουν μικρές διαφορές): Υπό τοπική αναισθησία εφαρμόζονται σταγόνες ριβοφλαβίνης 0,1% στα κεντρικά 7mm του κερατοειδή είτε με ακέραιο επιθήλιο είτε αφού προηγηθεί μηχανική αφαίρεση του επιθηλίου διαμέτρου 7mm. Η ριβοφλαβίνη αφήνεται να εισχωρήσει στον κερατοειδή και επαναλαμβάνεται περιοδικά η εφαρμογή της κατά τη διάρκεια της επέμβασης, ώστε να εξασφαλιστεί η απορρόφηση της από τον κερατοειδή σε ικανοποιητικό βαθμό. Η ριβοφλαβίνη δρα σαν φωτοευαισθητοποιητής για την επακόλουθη ακτινοβόληση υπεριώδους ακτινοβολίας στην επιθυμητή τιμή των  $4\text{mW}/\text{cm}^2$  σε απόσταση 1 cm για τρία λεπτά <sup>20</sup>. Ο ρόλος της ριβοφλαβίνης στην τεχνική αυτή είναι διπλός γιατί από τη μία πλευρά δρα ως φωτοσυνθέτης για την παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου και από την άλλη πλευρά πιστεύεται ότι εμποδίζει την μετάδοση της UVA διάμεσου του στρώματος του κερατοειδή προστατεύοντας έτσι το ενδοθήλιο του κερατοειδούς και τις βαθύτερες δομές όπως ο φακός και ο αμφιβληστροειδής από τις ανεπιθύμητες ενέργειές της <sup>62</sup>. Η ένταση της UVA που χρησιμοποιείται απέχει κατά πολύ περισσότερο από το βλαπτικό όριο για το ενδοθήλιο του κερατοειδή, την ίριδα, τον φακό και τον αμφιβληστροειδή <sup>63</sup>.

Οι πρόσθετοι ισοδύναμοι δεσμοί μεταξύ των μορίων του κολλαγόνου σταθεροποιούν την στήριξη του και έχει αποδειχθεί ότι αυξάνουν την ακαμψία του κερατοειδή και την ανθεκτικότητα του έναντι των πρωτεολυτικών ενζύμων <sup>56,57,58</sup>. Η ακαμψία που προκαλεί η CXL, στον κερατοειδή παρουσιάζει

ετερογένεια η οποία είναι περισσότερο εμφανής στα πρόσθια 200-300  $\mu\text{m}$  του κερατοειδούς <sup>59,60,61</sup>. Η αυξημένη ακαμψία και σκληρότητα του κερατοειδούς σταθεροποιεί την κερατοειδική εκτασία <sup>62</sup>.

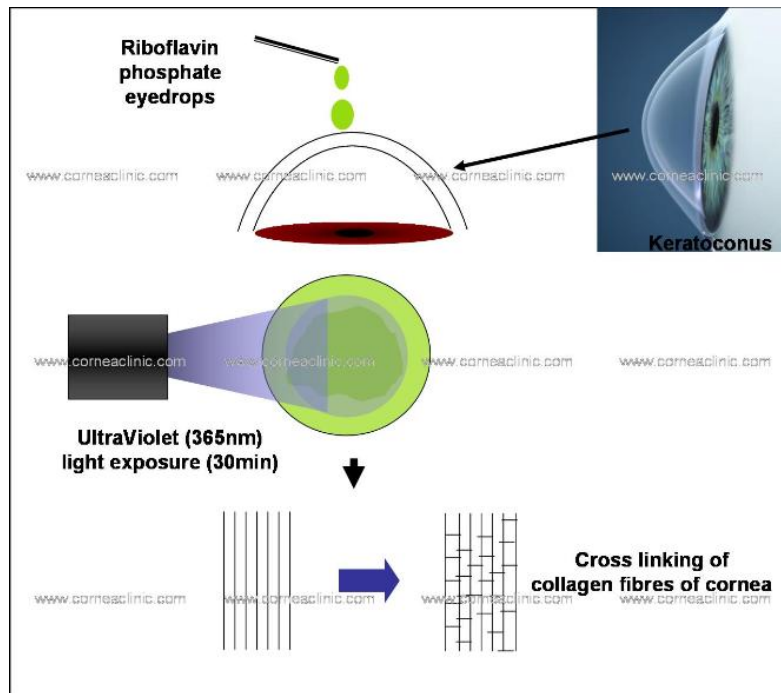


Εικόνα 18: Πριν και μετά την CXL. Η CXL δημιουργεί επιπρόσθετους δεσμούς μεταξύ των μορίων του κολλαγόνου κάνοντας το πιο σταθερό και αυξάνοντας παράλληλα την ακαμψία και την ανθεκτικότητα του κερατοειδή.

Με τις διάφορες εργαστηριακές μελέτες που διεξάγονται σχετικά με την τεχνική αυτή ο συνδυασμός της ριβοφλαβίνης και της ακτινοβολίας που χρησιμοποιείται οδηγεί σε μείωση του οιδήματος που υπάρχει στο στρώμα, σε αύξηση της αντοχής του στρώματος απέναντι στην ενζυματική δράση της πεψίνης, σε αύξηση της αντίστασης των κολλαγόνων ινών, σε αύξηση της ελαστικότητας του κερατοειδή κατά 4,5 φορές και της σκληρότητας του κατά 328%.

### iii. Διαδικασία τεχνικής CXL

Η χειρουργική τεχνική της επέμβασης διασύνδεσης κερατοειδικού κολλαγόνου είναι απλή και η επέμβαση διαρκεί μία περίπου ώρα. Απαραίτητη και σημαντική είναι η παχυμετρία στα κεντρικά (λεπτότερο σημείο) του κερατοειδή ώστε να γίνει έλεγχος και να βεβαιωθεί ότι το πάχος είναι άνω των 400  $\mu\text{m}$  (απαιτούνται τουλάχιστον πέντε διαδοχικές μετρήσεις) .



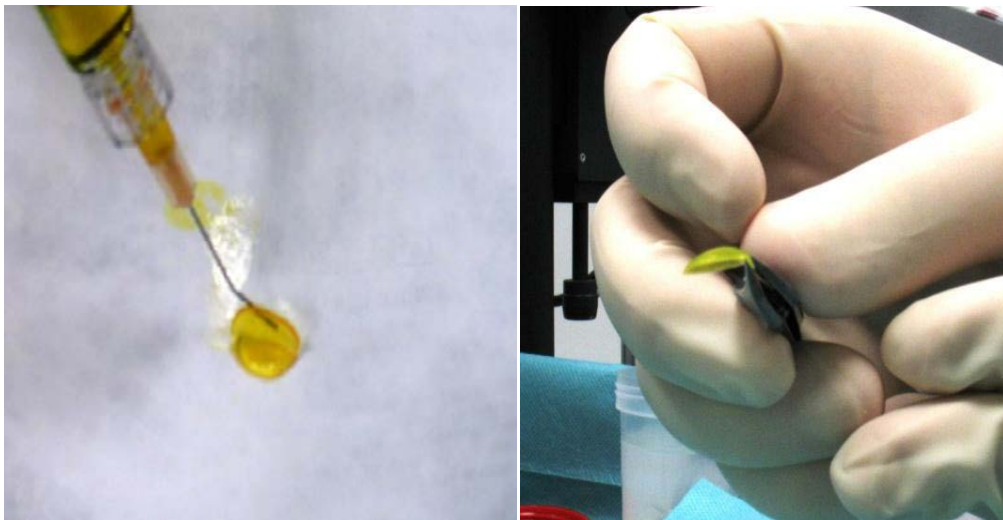
Εικόνα 19:Στάδια της CXL. Αρχικά γίνεται ενστάλαξη ισοοσμωτικού διαλύματος ριβοφλαβίνης, έπειτα χορηγείται η UVA ακτινοβολία με επιφανειακή δόση  $5,4 \text{ J/cm}^2$ , για 30 λεπτά και έτσι επιτυγχάνεται δημιουργία επιπρόσθετων δεσμών μεταξύ των μορίων του κολλαγόνου κάνοντας το πιο σταθερό και αυξάνοντας παράλληλα την ακαμψία και την ανθεκτικότητα του κερατοειδή.

Αρχικά γίνεται ενστάλαξη αναισθητικού κολλυρίου, και αφαιρούνται τα 8-9 κεντρικά χιλιοστά του επιθηλίου του κερατοειδούς μέσω ενός επιθηλιακού διασπάστη προκειμένου να εξασφαλισθεί η επαρκής διείσδυση της ριβοφλαβίνης στο στρώμα και η μέγιστη αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Στη συνέχεια γίνεται ενστάλαξη στον κερατοειδή με διάλυμα ριβοφλαβίνης 0,1% κάθε 2-5 λεπτά για 20 λεπτά περίπου ώστε η ριβοφλαβίνη να διεισδύσει πλήρως στο στρώμα και να φανεί στον πρόσθιο θάλαμο, χρωματίζοντας τον κίτρινο. Ο έλεγχος για να επιβεβαιωθεί ότι η ριβοφλαβίνη έχει διεισδύσει επιτυχώς στον πρόσθιο θάλαμο γίνεται στη σχισμοειδή λυχνία με μπλε φίλτρο κοβαλτίου. Πριν την εφαρμογή της υπεριώδους ακτινοβολίας μετράται μέσω υπερήχων το πάχος του κερατοειδούς, ώστε να επιβεβαιωθεί ότι το κερατοειδικό πάχος είναι τουλάχιστον 400  $\mu\text{m}$  και έπειτα με τη βοήθεια ενός φωτόμετρου επιβεβαιώνεται επίσης, η επιθυμητή ακτινοβολία της επιφάνειας του κερατοειδούς στα  $3 \text{ mW/cm}^2$ , που αντιστοιχούν σε  $5,4 \text{ J/cm}^2$  δόση επιφάνειας ύστερα από 30 λεπτά ακτινοβολίας.

Αφού πραγματοποιηθούν όλοι οι παραπάνω έλεγχοι κερατοειδής εκτίθεται σε στην υπεριώδη ακτινοβολία για 30 λεπτά ενώ παράλληλα γίνεται ενστάλαξη

του διαλύματος ριβοφλαβίνης ώστε να εξασφαλιστεί ο συνεχής κορεσμός του ιστού. Η μετεγχειρητική θεραπεία περιλαμβάνει φαρμακευτική αγωγή αποτελούμενη από αντιβιοτικό, κορτικοειδές, μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες και τεχνητά δάκρυα, ενώ μετά την CXL τοποθετείται μαλακός φακός επαφής μέχρι την πλήρη επούλωση του επιθηλίου.

Διεξάγεται επανεξέταση την πρώτη και την πέμπτη μετεγχειρητική μέρα και στον 1<sup>ο</sup>, 6<sup>ο</sup> και 12<sup>ο</sup> μήνα.



Εικόνα 20: Κερατοειδικός ιστός πριν (αριστερά) και μετά (δεξιά) το crosslinking. Είναι εμφανής η ευκαμψία του ιστού πριν και η ακαμψία μετά τη διαδικασία. (αρχείο ΒΕΜΜΟ)

Εικόνα 21 (δεξιά):CXL:αφού αφαιρέσουμε το επιθήλιο του κερατοειδή, ενσταλάζουμε σταγόνες Ριβοφλαβίνης και που δεν είναι τίποτε άλλο παρά διάλυμα βιταμίνης Β2, για 30 λεπτά. Η ουσία αυτή εμποτίζει το στρώμα του Κερατοειδή.





Εικόνα 22 (αριστερά): Ακολουθεί ακτινοβόληση του ματιού για άλλα 30 λεπτά με UVA .Ο συνολικός χρόνος θεραπείας για τον κάθε οφθαλμό ανέρχεται περίπου στη 1 ώρα. Στο τέλος τοποθετούμε θεραπευτικό φακό επαφής και ο ασθενής επιστρέφει στο σπίτι του.



Εικόνα 23: Η διαδικασία του crosslinking:  
(a) ενστάλαξη σταγόνων ριβοφλαβίνης  
(b) επιβεβαίωση της διείσδυσης της βιταμίνης στον πρόσθιο θάλαμο  
(c) ακτινοβόληση του κερατοειδούς (photo IROC)

#### iv. Ο ρόλος της ριβοφλαβίνης στην CXL

Η ριβοφλαβίνη (βιταμίνη B2) δρα ως φωτοευαισθητοποιητής για την επαγωγή διασταυρούμενων συνδέσμων μεταξύ των ινιδίων του κολλαγόνου του στρώματος ενώ παράλληλα προστατεύει τους υποκείμενους ιστούς από την βλαβερή επίδραση της υπεριώδους ακτινοβολίας τύπου A<sup>51</sup> και η χρήση της βασίζεται στις 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 Α επάγει το σχηματισμό σταυρωτών συνδέσεων σε βάθος 200-300 μm μέσα στο στρώμα <sup>49,50</sup>.

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 οι συν. <sup>52</sup> υπολόγισαν *in vitro* την κυτταροτοξική δράση του συνδυασμού ριβοφλαβίνης – UVA ακτινοβολίας στο 0.5 mW/cm<sup>2</sup>, που αποτελεί τη δόση ακτινοβολίας που δέχεται ο κερατοειδής στα 300 μm και αντιστοιχεί σε δόση επιφάνειας 3 mW/cm<sup>2</sup>. Το αντίστοιχο όριο στην περίπτωση που ο κερατοειδής ακτινοβολείται απουσία της ριβοφλαβίνης είναι 5 mW/cm<sup>2</sup>. Παρουσία της ριβοφλαβίνης η ουδός της κυτταροτοξικότητας κατά την ακτινοβόληση 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 ακτινοβόληση επιφάνειας των 3 mW/cm<sup>2</sup> <sup>53</sup>. 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<sup>54</sup>. Τόσο το ενδοθήλιο όσο και ο πρόσθιος θάλαμος, η ίριδα, ο φακός και ο αμφιβληστροειδής εκτίθενται σε δόση ακτινοβολίας μικρότερη από 1 J/cm<sup>2</sup>, που αποτελεί το όριο δόσης ακτινοβολίας με βάση τα διεθνή πρότυπα. Από τη μελέτη των Spoerl και οι συν.<sup>55</sup> για τη συνήθη δόση ακτινοβολίας επιφάνειας και πάχους 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<sup>2</sup>.

#### **v. Σχετικές μελέτες και αποτελέσματα**

Η CXL την τελευταία δεκαετία έχει εξελιχτεί στη νέα θεραπεία επιλογής για ασθενείς με εξελισσόμενο κερατόκωνο. Διάφορες μελέτες έχουν αποδείξει ότι η θεραπεία αυτή είναι ασφαλής και αποτελεσματική. Ο αριθμός των μελετών σχετικά με την CXL για εξελισσόμενο κερατόκωνο, αυξάνεται συνεχώς. Υπάρχουν πολυάριθμες μελέτες οι οποίες στηρίζουν την αποτελεσματικότητα της τεχνικής στην σημαντική μείωση των κερατομετρικών ενδείξεων και στην βελτίωση της οπτικής οξύτητας σε ασθενείς με εξελισσόμενο κερατόκωνο.

Η πρώτη in vivo ελεγχόμενη μελέτη πραγματοποιήθηκε από τον Wollensak και τους συνεργάτες του και περιλάμβανε 23 οφθαλμούς με ήπιο η προχωρημένο κερατόκωνο. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν την δυνατότητα της CXL να σταματάει την πρόοδο του κερατόκωνου για ένα χρονικό διάστημα έως 4 χρόνια καθώς επίσης παρατηρήθηκε μετεγχειρητικά μείωση των κερατομετρικών ενδείξεων σε ποσοστό 70%(μέση μείωση της maxK κατά 2.01 D και του διαθλαστικού σφάλματός κατά 1.14 D)<sup>64</sup>.

Ο Vinciguerra και οι συνεργάτες του σε μελέτη τους αναφέρουν μείωση της maxK κατά 6.16 D<sup>65</sup>, ενώ ο Carozzi και οι συνεργάτες του αναφέρουν βελτίωση ή σταθεροποίηση του κερατόκωνου στο 92% των περιπτώσεων<sup>66</sup>. Σε μία άλλη μελέτη καθοδηγούμενη από τον Janik και τους συνεργάτες του παρατηρήθηκε αναχαίτιση στην πρόοδο του κερατόκωνου σε άτομα που υπεβλήθησαν σε CXL, βελτίωση της BCDVA (καλύτερη διορθωμένη οπτική



οξύτητα) και μείωση των maxK περισσότερο από  $2 D^{67}$ , το ίδιο επιβεβαιώνεται και σε μελέτη του Agrawal στην Ινδία σε 37 οφθαλμούς με το 54% των οφθαλμών να κερδίζουν τουλάχιστον 1 γραμμή BCDVA<sup>68</sup> καθώς επίσης και στη μελέτη των Witting-Silva και των συνεργατών τους, όπου βρέθηκαν παρόμοια αποτελέσματα όσον αφορά την BCDVA και τα maxK. Οι Witting-Silva και ο συνεργάτης αναφέρουν επιπλέον ότι δεν παρουσιάστηκε κάποια διαφορά στην πυκνότητα των ενδοθηλιακών κυττάρων<sup>69</sup>. Στη μελέτη των Κυμιωνής και συν.<sup>70</sup> 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  $2733 \pm 180$  κύτταρα/mm<sup>2</sup> προεγχειρητικά σε  $2441 \pm 400$  κύτταρα/mm<sup>2</sup> στον τελευταίο μετεγχειρητικό έλεγχο.

Οι παραπάνω μελέτες που αναφέρθηκαν καθώς και οι πλειοψηφία των μελετών γύρω από την CXL παρουσιάζουν στην σταθεροποίηση της νόσου μέσω της τεχνικής αυτής, την αποτελεσματικότητα της μεθόδου η οποία αποδεικνύεται με τη μείωση της καμπυλότητας του κερατοειδούς, του σφαιρικού ισοδύναμου και του διαθλαστικού κυλίνδρου.

Υπήρξαν όμως και μελέτες οι οποίες αναφέρουν επιπλοκές και περιορισμούς (θα αναφερθούν αναλυτικά σε επόμενο παράρτημα -v), για παράδειγμα ότι η CXL αντενδείκνυται σε περιπτώσεις με κερατοειδικό πάχος κάτω από τα 400 μm λόγω του αυξημένου κινδύνου ενδοθηλιακών κυττάρων. Είναι σημαντικό να μην επηρεάζονται από την μέθοδο αυτή τα ενδοθηλιακά κύτταρα, για τον λόγο ότι λειτουργούν σαν αντλίες νερού και δεν επιτρέπουν το νερό να περάσει στον κερατοειδή. Έτσι σε περίπτωση που καταστραφούν, αφού δεν αναγεννιούνται, δημιουργείται θόλωση στον κερατοειδή και απαιτείται μεταμόσχευση κερατοειδή στην περίπτωση αυτή. Κάποιες επιπλοκές που αναφέρονται σχετικά με την CXL είναι η μετεγχειρητική μικροβιακή κερατίτιδα, άσηπτη βλάβη του στρώματος, αναζωπύρωση απλού έρπητα και αποτυχία

της επέμβασης ή συνέχιση της εξέλιξης του κερατόκωνου. Επιπλέον έχει αποδειχθεί ότι η CXL αποτυγχάνει πιο συχνά σε προχωρημένες περιπτώσεις, τεκμηριωμένες από την προεγχειριστική μέτρηση της maxK. Μόνο σε μία μελέτη όλοι οι ασθενείς με αποτυχημένη CXL βρέθηκαν να έχουν προεγχειρητικά maxK μικρότερη από 55D, ενώ το όριο ασφαλείας που έχει προταθεί είναι 58D <sup>71</sup>, αλλά πέρα τον αυξημένο αριθμό των μελετών, αυτός ο περιορισμός δεν έχει εξεταστεί περαιτέρω.

Παρόλο που έχει αποδειχθεί η αποτελεσματικότητα της CXL στις περιπτώσεις του κερατόκωνου, η οπτική αποκατάσταση που πραγματοποιείται είναι σχετικά ήπια. Για το λόγο αυτό δόθηκε έμφαση στη εφαρμογή τεχνικών που συνδυάζουν την CXL με κάποια διαθλαστική επέμβαση για περαιτέρω βελτίωση της οπτικής οξύτητας. Αυτές οι τεχνικές συνδυάζουν την CXL με ακτινωτή κερατεκτομή, PRK, LASIK, ασύμμετρη κερατεκτομή, μερική κερατοπλαστική και επικερατοπλαστική. Δυστυχώς πολλές από αυτές τις τεχνικές συνοδεύτηκαν από φτωχά διαθλαστικά αποτελέσματα και φτωχή σταθερότητα <sup>72-76</sup>. Πρόσφατα όμως ο Κυμιωνής και οι συνεργάτες του έδειξαν ενθαρρυντικά αποτελέσματα όσον αφορά τον συνδυασμό PRK και CXL <sup>77</sup>. Επιπλέον η CXL έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία στη θεραπεία των ιατρογενών εκτασιών που παρατηρούνται μετά από εκτομή με excimer laser και επίσης χρησιμοποιείται σε περιπτώσεις κερατίτιδας από ακανθαμοιβάδα.

Υπάρχουν μερικές ακόμη πιθανές χρήσεις της CXL, οι οποίες προωθούνται και περιλαμβάνουν: τον συνδυασμό της με την ορθοκερατολογία στον κερατόκωνο, τον συνδυασμό της με Lasik για σταθεροποίηση των αποτελεσμάτων της Lasik και την πιθανή πρόληψη της δευτερογενούς κερατεκτασίας, το συνδυασμό της με θερμική κερατοπλαστική με μικροκύματα για τη διόρθωση της μέσης μυωπίας. Υπάρχει όμως μικρός αριθμός δημοσιευμένων εργασιών σχετικά με την αποτελεσματικότητα των παραπάνω συνδυασμών.

## vi. Περιορισμοί και επιπλοκές της CXL

Όπως προαναφέρθηκε, αρκετές μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί, αναφέρουν επιπλοκές και περιορισμούς όσον αφορά την CXL.

Ο Arsi και οι συν. <sup>62</sup> μελέτησαν τις μακροπρόθεσμες επιπτώσεις συμπεριλαμβανομένων και των επιπλοκών της CXL σε οφθαλμούς με κερατόκωνο. Αναφέρουν σημαντική βελτίωση ή σταθεροποίηση της καλύτερης οπτικής οξύτητας με διόρθωση στο 87.6% των οφθαλμών και μόνο 3,5% επιπλοκές που οδήγησαν σε απώλεια της όρασης.

Απόλυτοι περιορισμοί για την μέθοδο αυτή αποτελούν αρχικά το κερατοειδικό πάχος το οποίο δεν πρέπει να είναι μικρότερο των 400 μm ώστε να μην υπάρξει κάποια αλλοίωση και η εγκυμοσύνη και η γαλουχία καθώς δεν έχουν ακόμα ερευνηθεί αν οι επιπτώσεις όσον αφορά το έμβryo- μωρό.

Στις περιπτώσεις κερατόκωνου όπου υπάρχει κακή οπτική οξύτητα ή κερατοειδική θόλωση, η CXL δεν θα ωφελήσει κατά πολύ όσον αφορά την όραση, παρά μόνο θα σταθεροποιήσει τον κώνο και αποτρέψει την εξέλιξη του. Σε αυτή την περίπτωση η CXL θα ήταν καλό να συνδυαστεί με κάποια άλλη τεχνική ή να πραγματοποιηθεί κερατοπλαστική. Όπως και προαναφέρθηκε, η CXL αποτυγχάνει πιο συχνά σε προχωρημένες περιπτώσεις.

Στις περιπτώσεις που υπάρχει ιστορικό υποτροπιάζουσων αποπτώσεων του επιθηλίου, διαταραχές της επιφάνειας του κερατοειδή και νοσήματα του συνδετικού ιστού, οι ασθενείς που πρόκειται να χειρουργηθούν με την CXL πρέπει να ενημερωθούν για τους κινδύνους που υπάρχουν.

Τέλος, σε σπάνιες περιπτώσεις έχουν αναφερθεί επιπλοκές όταν η CXL διεξάγεται σε άτομα ηλικίας κάτω των 35 χρονών, σε άτομα με κερατομετρικές μετρήσεις πάνω από 58D και BCVA μικρότερη από 8/10 και υπάρχουν και άτομα που παρουσιάζουν αλλεργία στην ριβοφλαβίνη όποτε αυτά τα άτομα θα πρέπει να αποφεύγουν την CXL.

Οι πιθανές επιπλοκές που έχουν αναφερθεί αν και σχετικά σπάνιες περιλαμβάνουν στείρες διηθήσεις, ουλές στο στρώμα, θόλωση του στρώματος, οίδημα του κερατοειδή, διάχυτη πεταλοειδή κερατίτιδα, παροδική ενδοθηλιακή βλάβη, ερπητική κερατίτιδα με ιρίτιδα και μείωση της καλύτερης

διορθωμένης οπτικής οξύτητας. Όταν αναφερόμαστε στην μείωση της καλύτερης διορθωμένης οπτικής οξύτητα σαν επιπλοκή, εννοούμε την τυχόν μείωση της, της τάξης δύο ή περισσότερων γραμμών του πίνακα Snellen η οποία διαρκεί πάνω από 12 μήνες, και όχι μία παροδική μείωση της που παρατηρείται συνήθως σε όλα τα περιστατικά. Το ίδιο ισχύει και με την θόλωση και το οίδημα του στρώματος. Αναμενόμενο είναι ένα παροδικό και ήπιο οίδημα του κερατοειδούς μετά την εφαρμογή της τεχνικής το οποίο και υποχωρεί με την επούλωση του επιθηλίου, όπως αναμενόμενη είναι και μία ελαφριά θόλωση του στρώματος η οποία και υποχωρεί μετά από μερικούς μήνες, σπάνια είναι σοβαρή όπου και υποχωρεί μετά τον πρώτο χρόνο της επέμβασης. Επιπλέον ,επειδή κατά την διάρκεια της αποκατάστασης του επιθηλίου ο κερατοειδής είναι επιρρεπής σε μολύνσεις, σε περίπτωση μετεγχειρητικής κερατίτιδας πρέπει να πραγματοποιείται θεραπεία με τα κατάλληλα αντιβιοτικά κολλύρια.

Τέλος, η CXL έχει ανασταλτικό αποτέλεσμα στην προοδευτικότητα του κερατόκωνου. Μικρή υποτροπή που μπορεί να δημιουργηθεί μπορεί να εξηγηθεί σαν αποτέλεσμα της επαναδιάταξης των κερατοειδικών πετάλων και των μητρών που τα περιβάλλουν<sup>51</sup>. Εξαιτίας του αυξημένου αριθμού των διασταυρούμενων συνδέσεων μεταξύ των μορίων του κολλαγόνου κατά την CXL είναι πιθανό να δημιουργούνται περισσότερα άκαμπτα ινίδια ή πέταλα. Αυτή η διαδικασία οδηγεί σε επαναδιάταξη των κερατοειδικών πετάλων η οποία συνεπάγεται την επανατοποθέτηση των μητρών που τα περιβάλλουν, η οποία οδηγεί σε μείωση της καμπυλότητας του κεντρικού κερατοειδή.

Συνοψίζοντας λοιπόν, η μέθοδος αυτή σταματά την εξέλιξη του κερατόκωνου. Επιπλέον υπάρχει η πιθανότητα, σε ένα ποσοστό από αυτούς τους ασθενείς, μετά τη σταθεροποίηση του κερατόκωνου να υποβληθούν σε επέμβαση διαθλαστικής χειρουργικής για τη μείωση του αστιγματισμού και της μυωπίας ώστε να μπορέσουν να βιώσουν την καθημερινότητά τους όσο είναι αυτό εφικτό χωρίς τα γυαλιά. Αποτελεί όμως αντένδειξη σε άτομα με κερατόκωνο χωρίς την προηγούμενη θεραπεία με UVA cross-linking να υποβάλλονται σε διαθλαστική χειρουργική. Υποψήφιοι για την παραπάνω θεραπεία είναι λοιπόν άτομα που έχουν διαγνωσμένο κερατόκωνο μετά από κλινική εξέταση και τοπογραφία κερατοειδούς αλλά και άτομα με συναφείς εκφυλιστικές

παθήσεις (π.χ. pellucid marginal degeneration) ή άτομα που παρουσίασαν εκτασία μετά από διαθλαστική χειρουργική. Η επιδείνωση και εξέλιξη της βλάβης γίνεται αντιληπτή από τον ασθενή κυρίως από την ανάγκη συχνής αλλαγής των γυαλιών ή των φακών επαφής λόγω αύξησης της προκαλούμενης από τον κερατόκωνο διαθλαστικής ανωμαλίας αλλά κυρίως με ειδικές εξετάσεις όπως η τοπογραφία και η παχυμετρία του κερατοειδούς. Μη ιδανικοί υποψήφιοι για τη θεραπεία αυτή είναι: άτομα μικρότερα των 16 ετών ή μεγαλύτερα των 50, γυναίκες έγκυες ή που θηλάζουν, άτομα με ιστορικό απλού έρπητα στο μάτι, ιστορικό χημικών εγκαυμάτων κερατοειδούς, άτομα αλλεργικά στη ριβοφλαβίνη κ.α. Η σωστή επιλογή των ασθενών και η καλή εφαρμογή της μεθόδου καθιστούν τη θεραπεία ασφαλή και αποτελεσματική αφού ήδη με τα πρώτα στοιχεία φαίνεται να μειώνεται η ανάγκη για διενέργεια μεταμοσχεύσεων κερατοειδούς σε ποσοστό άνω του 50%.

Λαμβάνοντας υπόψη μας ότι το κερατοειδικό κολλαγόνο αναδιατάσσεται κατά την διάρκεια των χρόνων, οι μακροπρόθεσμες μελέτες θα μας δείξουν αν χρειαστεί επανάληψη της θεραπείας με CXL.

## Κεφάλαιο 3

### Πειραματικό Μέρος

---

#### 3.1 Εισαγωγή – Σκοπός

Πολλές δημοσιεύσεις αναφέρονται στην αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της επέμβασης διασύνδεσης κερατοειδικού κολλαγόνου για τη σταθεροποίηση του κερατοκώνου, που αποτελεί μία σπάνια αλλά σοβαρή επιπλοκή, η οποία συχνά καταλήγει σε διαμπερή κερατοπλαστική. Δεδομένου του γεγονότος, λοιπόν, ότι η CXL είναι μία νέα επεμβατική μέθοδος και οι μακροπρόθεσμες μελέτες σχετικά με αυτήν είναι περιορισμένες, είτε όταν εφαρμόζεται μόνη της είτε όταν εφαρμόζεται σε συνδυασμό με άλλες διαθλαστικές μεθόδους, και λαμβάνοντας υπ' όψιν μας τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα της θεραπείας με CXL, στη μελέτη μας εξετάζουμε τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα της προσδιορίζοντας την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της, στην θεραπεία του κερατόκωνου.

Σκοπός της παρούσας μεταπτυχιακής εργασίας ειδίκευσης, είναι η μελέτη των μακροχρόνιων αποτελεσμάτων της διασύνδεσης του κερατοειδικού κολλαγόνου με ριβοφλαβίνη και υπεριώδη ακτινοβολία Α για τη θεραπεία του κερατοκώνου, όταν αυτή εφαρμόζεται μόνη της και όχι σε συνδυασμό με κάποια άλλη τεχνική.

#### 3.2 Ασθενείς και Μέθοδος

Στη μελέτη συμμετείχαν 26 οφθαλμοί 22 ασθενών με κερατόκωνο, 16 άνδρες και 10 γυναίκες που χειρουργήθηκαν στο Βαρδινογιάννειο Εργαστήριο Μεταμοσχεύσεων και Μικροχειρουργικής του Οφθαλμού (BEMMO) στο χρονικό διάστημα από το Φεβρουάριο του 2007 έως τον Απρίλιο του 2010, χρησιμοποιώντας την ίδια συσκευή εκπομπής υπεριώδους ακτινοβολίας Α

(UV-A). Οι ασθενείς αυτοί χειρουργήθηκαν με τη τεχνική του cross-linking αποκλειστικά και όχι σε συνδυασμό με κάποια άλλη τεχνική.

Η διάγνωση του κερατόκωνου βασίστηκε στα δεδομένα της τοπογραφία του κερατοειδούς (Technomed C-Scan, Baesweiler, Germany and/or iTrace; Tracey Tech, Houston, Texas, USA and/or Galilei, Ziemer, Biel, Switzerland). Η επιβεβαίωση της νόσου επιβεβαιώθηκε με βάση την κλινική εξέταση και μία σειρά τοπογραφικών δεδομένων που διενεργήθηκαν για χρονικό διάστημα 12 μηνών πριν από την επέμβαση.

Τα κριτήρια συμμετοχής για τους ασθενείς που συμμετέχουν στη μελέτη αυτή ήταν η επιβεβαίωση, μέσω της τοπογραφίας, του εξελισσόμενου κερατόκωνου, το κερατοειδικό πάχος τους να είναι μεγαλύτερο των 400 μm, να έχουν ηλικία άνω των 18, να μην υπάρχει εγκυμοσύνη, θηλασμός και η λοιπή κλινική οφθαλμολογική εξέταση να μην παρουσιάζει 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. Οι χρήστες ημίσκληρων αεροδιαπερατών φακών επαφής διέκοψαν τη χρήση του για 3 μήνες πριν την επέμβαση, ενώ οι χρήστες μαλακών φακών επαφής διέκοψαν την εφαρμογή για 3 μέρες πριν την επέμβαση. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν στην CXL με βάση το πρωτόκολλο της Δρέσδης.

Σε όλους τους ασθενείς διεξήχθη πλήρης προεγχειρητικός έλεγχος καθώς και μετεγχειρητικοί έλεγχοι ανά τρίμηνο στην αρχή και έπειτα ανά χρόνο για κάθε ασθενή αποτελούμενοι από το ιστορικό του ασθενή, τη διάθλαση (UVA, BCVA, sph, cyl, axis), την τοπογραφία του κερατοειδή (Kf, Ks) με δύο διαφορετικά μηχανήματα (Ziemer Galilei και Tracey), παχυμετρία κερατοειδούς και τα ενδοθηλιακά (ECD) ώστε να διαπιστωθεί η ασφάλεια της μεθόδου. Όλες οι μετρήσεις επαναλήφθηκαν μετεγχειρητικά σε κάθε εξέταση του ασθενή που πραγματοποιούνταν ανά χρόνο, προσπαθώντας να εξασφαλίσουμε το μέγιστο δυνατό follow up που μας επέτρεπε ο χρόνος περαίωσης της μεταπτυχιακής εργασίας.

Τέλος, όλοι οι ασθενείς πληροφορήθηκαν επαρκώς πριν την συμμετοχή τους στην έρευνα σχετικά με τα πιθανά αποτελέσματα και την μέχρι τώρα κλινική εμπειρία και πάρθηκε γραπτή συγκατάθεση τους.

### **Προεγχειρητικός και μετεγχειρητικός έλεγχος**

- Μετρήσεις Οπτικής Οξύτητας

Η οπτική οξύτητα αποδίδει με τον καλύτερο τρόπο τη λειτουργία του οφθαλμού. Δεν νοείται οφθαλμολογική εκτίμηση χωρίς προηγούμενο προσδιορισμό της οπτικής οξύτητας του οφθαλμού. Σαν φυσιολογική οπτική οξύτητα ονομάζεται η γωνία ενός λεπτού υπό την οποία γίνονται απόλυτα διακριτά δύο σημεία και καταλαβαίνει τα δεκαδικά κλάσματά της σαν αναφορικό μέσο της γωνίας αυτής.

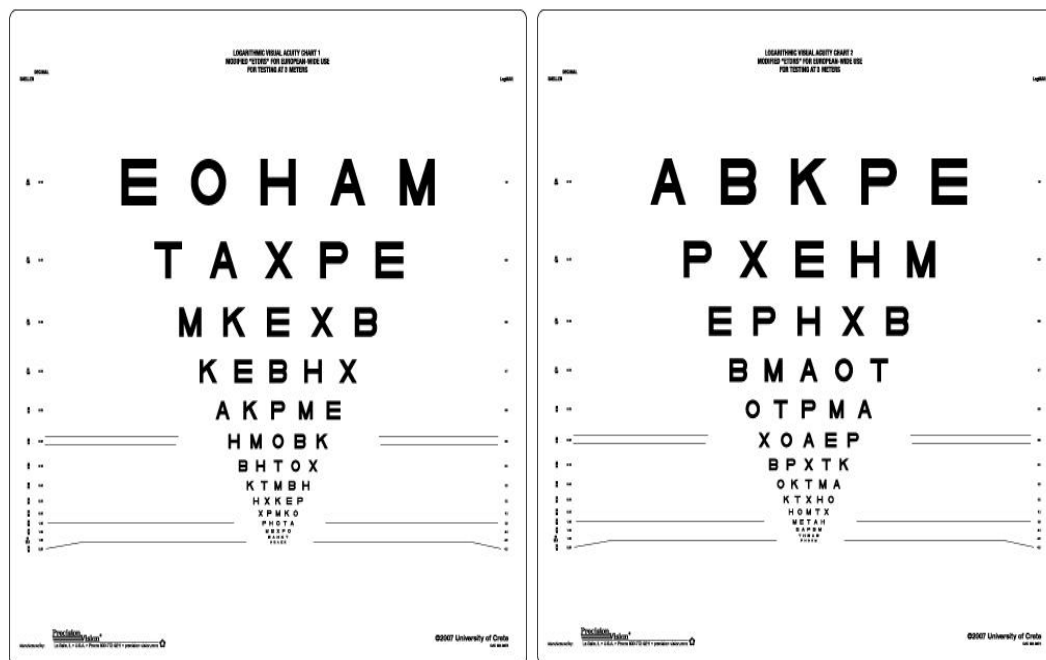
Ως οπτική οξύτητα ορίζεται η ικανότητα να αναγνωρίζουμε με την καλύτερη διαθλαστική διόρθωση σύμβολα ενός πρότυπου πίνακα σε μια συγκεκριμένη απόσταση. Με σωστή σφαιροκυλινδρική διόρθωση οι περισσότεροι φυσιολογικοί οφθαλμοί παρουσιάζουν οπτική οξύτητα υψηλότερη από 10/10. Το μέγεθος των συμβόλων που χρησιμοποιούνται στα διάφορα οπτότυπα έχει επιλεχτεί 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 μέτρηση της οπτικής οξύτητας γίνεται σε κάθε μάτι ξεχωριστά, με και χωρίς γυαλιά.

Για τη μέτρηση της οπτικής οξύτητας κατά τον προεγχειρητικό και τον μετεγχειρητικό έλεγχο με και χωρίς γυαλιά (UVA, BCVA, sph, cyl, axis) χρησιμοποιήθηκαν τροποποιημένοι ETDRS πίνακες οι οποίοι έχουν αναπτυχθεί και αξιολογηθεί στο Πανεπιστήμιο Κρήτης<sup>78</sup>. Η εξέταση έγινε σε απόσταση 3 m, στην οποία έχουν σχεδιαστεί οι πίνακες ETDRS, οι οποίοι περιέχουν γράμματα της γραμματοσειράς Sloan και είναι κατασκευασμένοι σε κλίμακα LogMAR, 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 από



LogMAR σε δεκαδική κλίμακα, βασίζεται στην εξίσωση :  $\log\text{MAR} = -\log(\text{decimal acuity})$ .



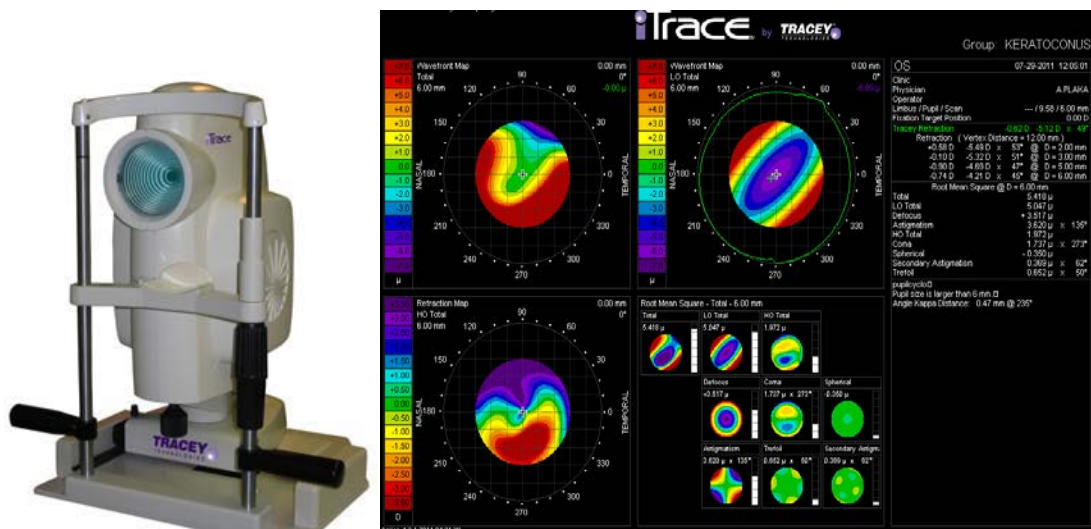
Εικόνα 24: Οι πίνακες ETDRS που χρησιμοποιήθηκαν για τις μετρήσεις της οπτικής οξύτητας.

- Λήψη τοπογραφίας και παχυμετρίας του κερατοειδή με το i-Tracey.

Η τοπογραφία του κερατοειδή πραγματοποιήθηκε μέσω του Tracey (Tracey Tech, Houston, Texas, USA) που λειτουργεί με την αρχή του ray tracing η οποία και βασίζεται στην ανάκλαση ομόκεντρων δακτυλίων (Placido disk) από την επιφάνεια του κερατοειδούς από την οποία ειδικό πρόγραμμα υπολογίζει την ακτίνα καμπυλότητας του, σε κάθε σημείο του. Στην τεχνική αυτή, η δέσμη 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 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 και υπολογίζονται οι εγκάρσιες εκτροπές, που στη συνέχεια εκφράζονται μαθηματικά με τη βοήθεια των πολυωνύμων του Zernike.

Αποτελεί βασική διαγνωστική εξέταση για τον κερατόκωνο. Επίσης είναι διαγνωστική για ένα πλήθος άλλων ασθενειών του κερατοειδούς. Το σύστημα Tracey πραγματοποιεί και ανάλυση μετώπου κύματος, κάνει δηλαδή μία αναλυτική απεικόνιση των οπτικών ιδιοτήτων του κάθε οφθαλμού. Έτσι το σύστημα αυτό είναι ικανό να μας δώσει πληροφορία για την οπτική λειτουργία του οφθαλμού συνολικά, αλλά και του κερατοειδούς και του φακού ξεχωριστά, βοηθώντας στην διάγνωση πλήθους παθήσεων.



Εικόνα 25: 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).

- Λήψη ενδοθηλιακών κυττάρων

Η λήψη των ενδοθηλιακών κυττάρων (ECD) πραγματοποιείται μέσω της ενδοθηλιοσκόπησης. Το ενδοθηλιοσκόπιο (corneal specular microscope) είναι ένα μικροσκόπιο ανακλώμενο φως. Προβάλλει φως μέσα στον κερατοειδή και χρησιμοποιεί το ανακλώμενο φως από μια οπτική ενδοεπιφάνεια του ιστού ή από οπτικά ξεχωριστές δομές μέσα στον ιστό και έτσι σχηματίζει εικόνα. Ανάλογα με τον τύπο του οργάνου, το προβαλλόμενο

φως μπορεί να είναι μια σταθερή δέσμη φωτός ή κινούμενη δέσμη ή μια κινούμενη φωτεινή κηλίδα (spot). Τα διαθέσιμα μηχανήματα χρησιμοποιούνται κυρίως για τη μελέτη του ενδοθηλίου του κερατοειδούς, αν και άλλες δομές όπως το επιθήλιο του κερατοειδούς το στρώμα και πρόσθια και οπίσθια επιφάνεια του

- Χειρουργική τεχνική-CXL.

Όλοι οι ασθενείς που συμμετέχουν στη μελέτη αυτή χειρουργήθηκαν με την τεχνική της διασύνδεσης κερατοειδικού κολλαγόνου στο BEMMO από τον ίδιο χειρουργό (κ.Γ.Δ Κυμιωνή), και η επέμβαση διήρκησε μία ώρα. Αρχικά εξασφαλίστηκε τοπική αναισθησία με ενστάλαξη σταγόνων αναισθητικού κολλυρίου υδροχλωρικής προξιμετακαΐνης 0.5% (Alcaine, Alcon Laboratories, Inc., Fort Worth, Texas, USA). Έπειτα έγινε μηχανική αφαίρεση του επιθηλίου του κερατοειδούς με περιστρεφόμενη βούρτσα σε επιφάνεια διαμέτρου 8.00-9.00 mm, το επιθήλιο αφαιρέθηκε με διεπιθηλιακή φωτοθεραπευτική κερατεκτομή (tPTK) σε ζώνη 6,5 mm και βάθος εκτομής 50 μm. Ο χειρουργός, έπειτα, με τη χρήση ειδικού εργαλείου (beaver) επέκτεινε τη ζώνη αποεπιθηλιοποίησης για την καλύτερη διείσδυση της ριβοφλαβίνης. Μετά την αφαίρεση του επιθηλίου έγινε ενστάλαξη σταγόνων ριβοφλαβίνης (0,1% διάλυμα σε 10 mg ριβοφλαβίνης-5- φωσφορικού σε 10 mL δεξτράνης-T-500 20% solution, Medicross, Medio – Haus, Behrensbrook, Neudorf, Germany) στο κέντρο του κερατοειδούς κάθε 3 λεπτά και για συνολικό χρονικό διάστημα 30 λεπτών (συνολικά δέκα φορές) ώσπου η βιταμίνη να διεισδύσει πλήρως και να φανεί στον πρόσθιο θάλαμο, χρωματίζοντας τον κίτρινο. Ο έλεγχος για να διαπιστωθεί αν είναι ικανοποιητική η διείσδυση την ριβοφλαβίνης στον κερατοειδή γίνεται με εξέταση του ασθενή στη σχισμοειδή λύχνια. Η ακτινοβολήση με UV-A έγινε με τη βοήθεια του διαθέσιμου στο εμπόριο οπτικού συστήματος (UV-X illumination system version 1000, Zurich, Switzerland), με μια πηγή φωτός που αποτελείται από μια συστοιχία διόδων UV, με ένα ποτενσιόμετρο για τη ρύθμιση της τάσης. Πριν την εφαρμογή της υπεριώδους ακτινοβολίας, με τη βοήθεια ενός φωτόμετρου του UV-A ΥΚ-34UV (Lutron Electronic), το οποίο είναι εξοπλισμένο με μία συσκευή UV-X ,

επιβεβαιώθηκε η επιθυμητή ακτινοβόληση της επιφάνειας του κερατοειδούς στα 3 mW/cm<sup>2</sup>, που αντιστοιχούν σε 5,4 J/cm<sup>2</sup> δόση επιφάνειας ύστερα από 30 λεπτά ακτινοβόλησης. Κατά τη διάρκεια της ακτινοβόλησης με UV-A γινόταν ενστάλαξη διαλύματος ριβοφλαβίνης κάθε 3 λεπτά προκειμένου να εξασφαλιστεί ο συνεχής κορεσμός του ιστού σε ριβοφλαβίνη. 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 επέμβασης τοποθετήθηκε σε κάθε οφθαλμό ένας θεραπευτικός φακός επαφής σιλικόνης-υδρογέλης μέχρι την πλήρη επούλωση του επιθηλίου (διάμετρος 14.0 mm, καμπυλότητα 8.6, Dk = 140 barrers, Iotraficon B, Air Optix, Ciba Vision).

Μετά την CXL, αρχίζει η μετεγχειρητική αγωγή η οποία περιλαμβάνει οφθαλμικές σταγόνες 0.1% νεπαφενάκης (Nevanac, Alcon Laboratories Inc.) για 2 ημέρες και οφθαλμικές σταγόνες χλωραμφενικόλης/δεξαμεθαζόνης (Dispersadron, Thea Laboratories Inc.) τέσσερις φορές ημερησίως μέχρι την αφαίρεση του θεραπευτικού φακού επαφής. Μετά την αφαίρεση του θεραπευτικού φακού επαφής στους ασθενείς χορηγήθηκαν οφθαλμικές σταγόνες κορτικοστεροειδούς (FML, fluorometholone 0.1%, Falcon Pharmaceuticals) για τις επόμενες 2 εβδομάδες και συνεστήθη στους ασθενείς η ενστάλαξη τεχνητών δακρύων τουλάχιστον έξι φορές ημερησίως για τους επόμενους 3 μετεγχειρητικούς μήνες.

Οι ασθενείς εξετάστηκαν την πρώτη και την τρίτη μετεγχειρητική μέρα και αφαιρέθηκε ο θεραπευτικός φακός επαφής εφόσον ήταν ακέραιο το επιθήλιο. Στην περίπτωση που την τρίτη μέρα δεν είχε επουλωθεί το επιθήλιο ο ασθενής εξετάζοταν καθημερινά μέχρι να διαπιστωθεί η πλήρης επούλωση του επιθηλίου.



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

- Στατιστική ανάλυση

Όλα τα δεδομένα συγκεντρώθηκαν σε έναν πίνακα του προγράμματος Excel (Microsoft, Redmond, WA). Για την στατιστική ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε η έκδοση λογισμικού προγράμματος SPSS 18.0 (SPSS Inc, Chicago, Illinois).

Όπως προαναφέρθηκε, στη μελέτη συμμετείχαν 26 οφθαλμοί 22 ασθενών με κερατόκωνο, 16 άνδρες και 10 γυναίκες που χειρουργήθηκαν στο Βαρδινογιάννειο Εργαστήριο Μεταμοσχεύσεων και Μικροχειρουργικής του Οφθαλμού (BEMMO), χρησιμοποιώντας την ίδια συσκευή εκπομπής υπεριώδους ακτινοβολίας A (UV-A) και χειρουργήθηκαν με τη τεχνική του cross-linking αποκλειστικά και όχι σε συνδυασμό με κάποια άλλη τεχνική. Τα δεδομένα αναλύθηκαν σε κανονική κατανομή χρησιμοποιώντας το Shapiro-Wilk test, το οποίο ενδείκνυται για μικρά μεγέθη δείγματος (<50 subjects). Το t test με ζευγαρωμένα δείγματα χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση της διαφοράς μεταξύ των 2 μετρήσεων, καθώς τα δεδομένα ακολουθούν κανονική κατανομή σύμφωνα με το Shapiro-Wilk test (τιμή μεγαλύτερη από 0,05). Το P value με τιμή 0,05 θεωρείται στατιστικά σημαντικό. Όλες οι τιμές παρουσιάζονται ως μέσος όρος  $\pm$  τυπική απόκλιση και εύρος. Η οπτική οξύτητα εκφράζεται ως λογάριθμος της ελάχιστης γωνίας ανάλυσης (logMAR).

### 3.3 Αποτελέσματα

Στην μελέτη των αποτελεσμάτων συμπεριλήφθησαν 26 μάτια 22 ασθενών (13 άντρες και 9 γυναίκες) με προοδευτικό κερατόκωνο, οι οποίοι υποβλήθηκαν στην CXL. Ο μέσος όρος της ηλικίας των ασθενών ήταν  $32.42 \pm 5.46$  χρόνια (εύρος: 26 to 49). Ο μέσος όρος του follow-up ήταν  $45.38 \pm 13.79$  μήνες (εύρος: 24 to 65). Όλοι οι ασθενείς είχαν συμπληρώσει 2 χρόνια παρακολούθησης, ενώ 17 ασθενείς (21 μάτια), 10 ασθενείς (12 μάτια) and 7 ασθενείς (8 μάτια) συμπλήρωσαν 36-, 48- and 60- μήνες παρακολούθησης αντίστοιχα. Οι παράμετροι αξιολογήθηκαν προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά ανα διαστήματα (1,2,3,4 και 5 έτη μετεγχειρητικά) και εμφανίζονται τα αποτελέσματα στον πίνακα 1 και στα διαγράμματα 1 και 2. Στην εκτίμηση των τιμών των επόμενων χρόνων ο φθίνον αριθμός των ασθενών πρέπει να ληφθεί υπ' όψιν. Καμία διεγχειρητική και μετεγχειρητική επιπλοκή δεν παρατηρήθηκε.

#### ➤ Στον 1<sup>ο</sup> μετεγχειρητικό χρόνο

Το logMAR του UDVA και του CDVA μειώθηκε σημαντικά κατά 0.13 και 0.07 logMAR μονάδες ( $p = 0.039$  and  $p = 0.020$ ; αντίστοιχα). Το CDVA βελτιώθηκε το λιγότερο κατά 1 γραμμή στο 50% των οφθαλμών και παρέμεινε σταθερό στο 31% των ματιών. Όσον αφορά την αποτελεσματικότητα της μεθόδου το 35% το ματιών είχαν UDVA  $\geq 20/80$ . Ο μέσος όρος του προεγχειρητικού σφαιρικού ισοδύναμου ήταν  $-4.82 \pm 4.45$  D και μειώθηκε σε  $-4.72 \pm 4.72$  D ( $p = .810$ ) μετά από ένα χρόνο. Ο μέσος όρος των steep κερατομετρικών μετρήσεων, μειώθηκε κατά μέσο όρο 1.92 D ( $p = .009$ ) και ο μέσος όρος των flat κερατομετρικών μετρήσεων μειώθηκε κατά μέσο όρο 1.82 D ( $p = .007$ ). Ο μέσος όρος του κερατοειδικού αστιγματισμού δεν άλλαξε σημαντικά με μέσο όρο 0.13 D ( $p = .664$ ).

#### ➤ Στον 2<sup>ο</sup> μετεγχειρητικό χρόνο

Το logMAR του UDVA και του CDVA βελτιώθηκε κατά 0.23 και 0.10 logMAR μονάδες σε σύγκριση με τις προεγχειρητικές τιμές ( $p = .005$  και  $p = .003$ ; αντίστοιχα). Το CDVA βελτιώθηκε τουλάχιστον 1 γραμμή στο 46% των ματιών και παρέμεινε σταθερό στο 42% των ματιών. Το μετεγχειρητικό UDVA  $\geq$

20/80 επιτεύχθηκε στο 38% των ματιών μετά από δύο χρόνια παρακολούθησης. Ο μέσος όρος του σφαιρικού ισοδύναμου μειώθηκε με μέσο όρο 0.62 D, μη σημαντική αλλαγή σε σύγκριση με το μέσο προεγχειρητικό σφαιρικό ισοδύναμο ( $p = .405$ ). Ο μέσος όρος των steep κερατομετρικών μετρήσεων μειώθηκε κατά μέσο όρο 2.59 D ( $p = .007$ ) και ο μέσος όρος των flat κερατομετρικών μετρήσεων μειώθηκε κατά μέσο όρο 1.73 D ( $p = .008$ ). Ο μέσος όρος του κερατοειδικού αστιγματισμού δεν άλλαξε σημαντικά με μέσο όρο 0.88 D ( $p = .124$ ).

➤ Στον 3<sup>ο</sup> μετεγχειρητικό χρόνο

Κατά τον τρίτο χρόνο παρακολούθησης 21 μάτια ήταν διαθέσιμα και τα καταγεγραμμένα μετεγχειρητικά δεδομένα συγκρίθηκαν με τα προεγχειρητικά δεδομένα. Το UDVA και το CDVA είχαν βελτιωθεί και τα δύο κατά 0.31 και 0.14 logMAR μονάδες ( $p = .001$  and  $p = .001$ ; αντίστοιχα). Το CDVA βελτιώθηκε τουλάχιστον 1 γραμμή στο 57% των ματιών και παρέμεινε σταθερό στο 33% των ματιών. Το μετεγχειρητικό UDVA  $\geq 20/80$  επιτεύχθηκε σε ποσοστό 57% των ματιών στον τρίτο χρόνο παρακολούθησης. Ο μέσος όρος του σφαιρικού ισοδύναμου μειώθηκε κατά μέσο όρο 1.34 D μη αλλάζοντας σημαντικά σε σύγκριση με το προεγχειρητικό σφαιρικό ισοδύναμο ( $p = .124$ ). Ο μέσος όρος των steep κερατομετρικών μετρήσεων μειώθηκε κατά μέσο όρο 2.97 D ( $p = .005$ ) και ο μέσος όρος των flat κερατομετρικών μετρήσεων μειώθηκε κατά μέσο όρο 1.81 D ( $p = .008$ ). Ο μέσος κερατοειδικός αστιγματισμός δεν άλλαξε σημαντικά με μέσο όρο 1.15 D ( $p = .070$ ).

➤ Στον 4<sup>ο</sup> μετεγχειρητικό χρόνο

Κατά τον τέταρτο χρόνο παρακολούθησης 12 μάτια εξετάστηκαν. Το UDVA και το CDVA βελτιώθηκαν κατά 0.25 και 0.14 logMAR μονάδες σε σύγκριση με τις προεγχειρητικές μετρήσεις ( $p = .007$  and  $p = .002$ ; αντίστοιχα). Το CDVA βελτιώθηκε τουλάχιστον 1 γραμμή στο 75% των ματιών και παρέμεινε σταθερό στο 17% των ματιών. Το μετεγχειρητικό UDVA  $\geq 20/80$  επιτεύχθηκε σε ποσοστό 50% των ματιών στο τέταρτο χρόνο παρακολούθησης. Ο μέσος όρος του σφαιρικού ισοδύναμου μειώθηκε κατά μέσο όρο 0.49 D μη αλλάζοντας σημαντικά σε σύγκριση με το προεγχειρητικό σφαιρικό ισοδύναμο ( $p = .448$ ). Ο μέσος όρος των steep κερατομετρικών μετρήσεων μειώθηκε

κατά μέσο όρο 3.87 D ( $p = .012$ ) και ο μέσος όρος των flat κερατομετρικών μετρήσεων μειώθηκε κατά μέσο όρο 2.92 D ( $p = .001$ ). Ο μέσος κερατοειδικός αστιγματισμός δεν άλλαξε σημαντικά με μέσο όρο 0.94 D ( $p = .100$ ).

➤ Στον 5<sup>ο</sup> μετεγχειρητικό χρόνο

Τα 8 μάτια που εξετάστηκαν τον πέμπτο χρόνο, παρουσίασαν το logMAR του UDVA και του CDVA τους βελτιωμένο κατά 0.35 και 0.08 logMAR μονάδες σε σύγκριση με τις προεγχειρητικές τιμές ( $p = .043$  and  $p = .033$ ; αντίστοιχα). Το CDVA βελτιώθηκε τουλάχιστον κατά 1 γραμμή στο 63% των ματιών και παρέμεινε σταθερό στο 25% των ματιών. Το μετεγχειρητικό UDVA  $\geq 20/80$  επιτεύχθηκε σε ποσοστό 63% των ματιών τον πέμπτο χρόνο παρακολούθησης. Ο μέσος όρος του σφαιρικού ισοδύναμου μειώθηκε κατά μέσο όρο 1.13 D μη αλλάζοντας σημαντικά σε σύγκριση με το προεγχειρητικό σφαιρικό ισοδύναμο ( $p = .292$ ). Ο μέσος όρος των steep κερατομετρικών μετρήσεων μειώθηκε κατά μέσο όρο 3.50 D ( $p = .019$ ) και ο μέσος όρος των flat κερατομετρικών μετρήσεων μειώθηκε κατά μέσο όρο 3.24 D ( $p = .026$ ). Ο μέσος κερατοειδικός αστιγματισμός δεν άλλαξε σημαντικά με μέσο όρο 0.25 D ( $p = .176$ ).

Κερατοειδικό πάχος και ενδοθηλιακά

Το κεντρικό κερατοειδικό πάχος (CCT) και η πυκνότητα των ενδοθηλιακών κυττάρων (ECD) δεν άλλαξε σημαντικά κατά την περίοδο των πέντε χρόνων της παρακολούθησης. Πιο συγκεκριμένα, η μέση τιμή του CCT ήταν  $444.33 \pm 49.71$   $\mu\text{m}$  προεγχειρητικά και  $432.33 \pm 59.90$   $\mu\text{m}$ ,  $434.19 \pm 58.13$   $\mu\text{m}$ ,  $441.96 \pm 50.23$   $\mu\text{m}$ ,  $434.12 \pm 37.09$   $\mu\text{m}$  και  $434.92 \pm 55.72$   $\mu\text{m}$  το 1<sup>ο</sup>, 2<sup>ο</sup>, 3<sup>ο</sup>, 4<sup>ο</sup>, 5<sup>ο</sup> χρόνο παρακολούθησης, αντίστοιχα, χωρίς καμία στατιστικά σημαντική αλλαγή. Η μέση τιμή των ECD ήταν  $2543 \pm 292$  κύτταρα/ $\text{mm}^2$  προεγχειρητικά και  $2508 \pm 261$  κύτταρα/ $\text{mm}^2$ ,  $2491 \pm 320$  κύτταρα/ $\text{mm}^2$ ,  $2541 \pm 258$  κύτταρα/ $\text{mm}^2$ ,  $2439 \pm 243$  κύτταρα/ $\text{mm}^2$  and  $2557 \pm 187$  κύτταρα/ $\text{mm}^2$  τον 1<sup>ο</sup>, 2<sup>ο</sup>, 3<sup>ο</sup>, 4<sup>ο</sup>, 5<sup>ο</sup> χρόνο παρακολούθησης, αντίστοιχα, χωρίς κάποια στατιστικά σημαντική αλλαγή (Πίνακας 1).

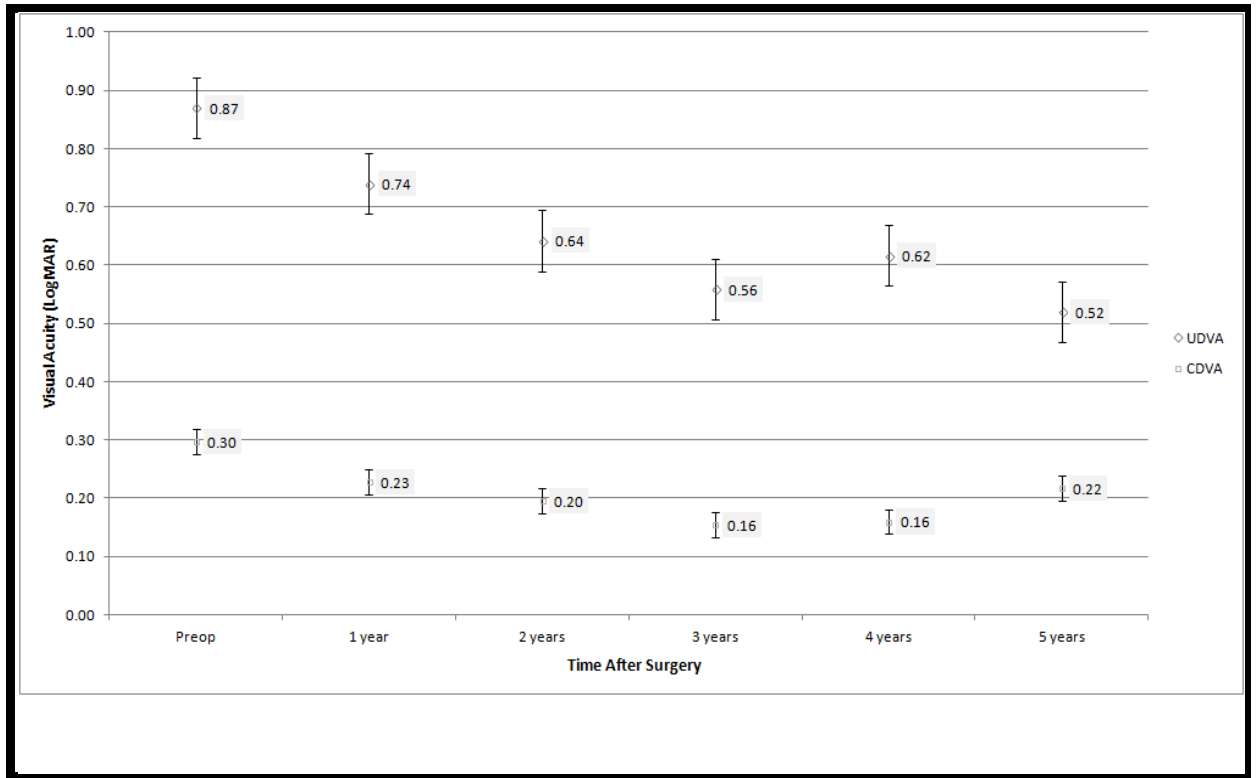


## Πίνακας και διαγράμματα αποτελεσμάτων

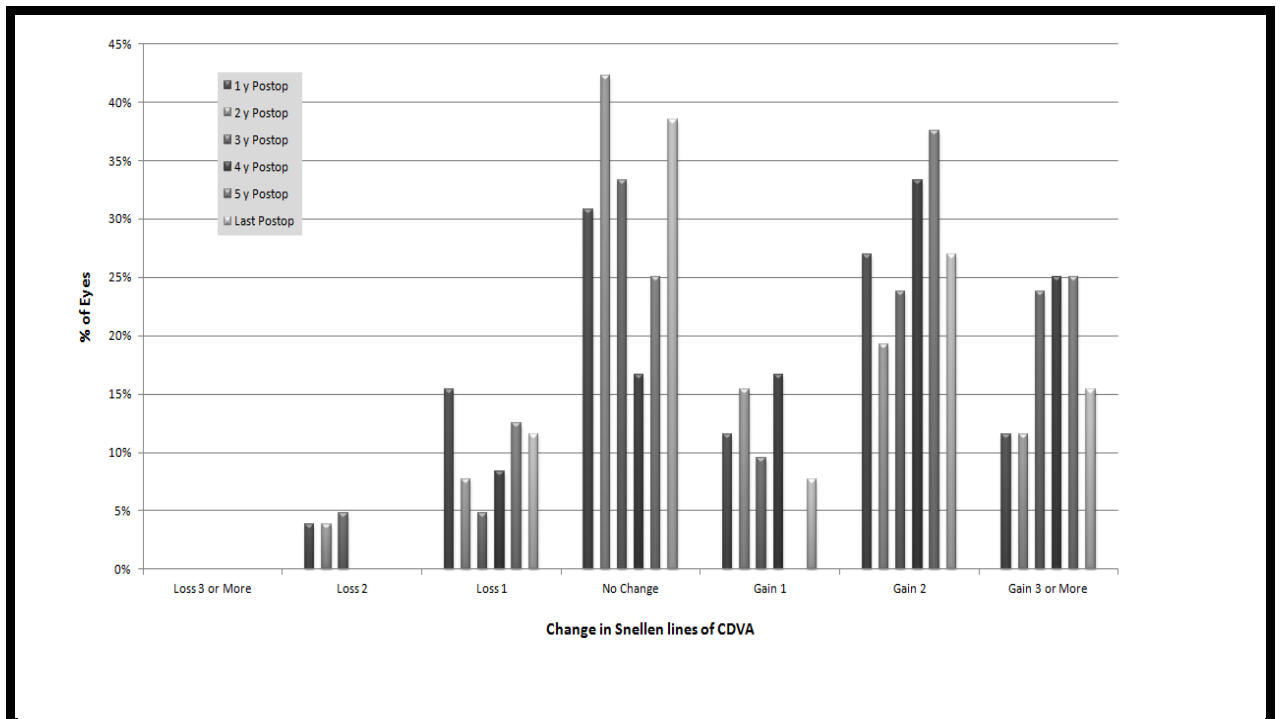
Table. Preoperative and Postoperative Patient Data							
	Preoperative	1 Year Postop	2 Years Postop	3 Years Postop	4 Years Postop	5 Years Postop	Last Postop
No. of eyes	26	26	26	21	12	8	26
LogMAR CDVA	0.30 ± 0.23	0.23 ± 0.15 (P = 0.020)	0.20 ± 0.18 (P = 0.003)	0.16 ± 0.13 (P = 0.001)	0.16 ± 0.16 (P = 0.002)	0.22 ± 0.21 (P = 0.033)	0.18 ± 0.18 (P = 0.001)
LogMAR UDVA	0.87 ± 0.47	0.74 ± 0.47 (P = 0.039)	0.64 ± 0.41 (P = 0.005)	0.56 ± 0.35 (P = 0.001)	0.62 ± 0.43 (P = 0.007)	0.52 ± 0.31 (P = 0.043)	0.60 ± 0.39 (P = 0.002)
Mean Steep K (D)	52.69 ± 6.48	50.74 ± 4.91 (P = 0.009)	50.10 ± 4.92 (P = 0.007)	49.72 ± 4.90 (P = 0.005)	48.82 ± 3.74 (P = 0.012)	49.19 ± 3.31 (P = 0.019)	49.52 ± 4.55 (P = 0.001)
Mean Flat K (D)	47.95 ± 4.93	46.13 ± 3.77 (P = 0.007)	46.22 ± 4.13 (P = 0.008)	46.14 ± 4.05 (P = 0.008)	45.03 ± 3.09 (P = 0.001)	44.71 ± 2.87 (P = 0.026)	45.75 ± 3.78 (P = 0.001)
Mean Corneal Ast (D)	4.74 ± 3.54	4.61 ± 3.20 (P = 0.644)	3.86 ± 2.45 (P = 0.124)	3.59 ± 2.02 (P = 0.070)	3.80 ± 2.30 (P = 0.100)	4.49 ± 2.41 (P = 0.176)	3.77 ± 1.98 (P = 0.064)
Mean SEQ (D)	-4.82 ± 4.45	-4.72 ± 4.72 (P = 0.810)	-4.20 ± 4.11 (P = 0.405)	-3.48 ± 3.61 (P = 0.124)	-4.33 ± 4.76 (P = 0.448)	-3.69 ± 3.22 (P = 0.292)	-4.03 ± 3.55 (P = 0.354)
CCT (μm)	444.33±49.71	432.33±59.90 (P = 0.262)	434.19±58.13 (P = 0.100)	441.96±50.23 (P = 0.486)	434.12±37.09 (P = 0.242)	434.92±55.72 (P = 0.265)	430.70±56.28 (P = 0.087)
ECD (cells/mm <sup>2</sup> )	2543.04±292.12	2508.30±260.67 (P = 0.248)	2490.66±320.36 (P = 0.110)	2541.32±258.23 (P = 0.658)	2439.42±243.48 (P = 0.106)	2557.00±187.30 (P = 0.694)	2494.87±303.16 (P = 0.274)

LogMar CDVA = corrected distance visual acuity in logarithm of the minimum angle of resolution; LogMAR UDVA = uncorrected distance visual acuity in logarithm of the minimum angle of resolution; Mean Steep K (D) = mean keratometric values in diopters; Mean Flat K (D) = mean flat keratometric values in diopters; Mean Corneal Ast (D) = mean corneal astigmatism in diopters; Mean SEQ (D) = mean spherical equivalent in diopters; CCT = central corneal thickness; ECD = endothelial cells density

Πίνακας 1: Ανάλυση δεδομένων τον 1ο, 2ο, 3ο, 4ο, 5ο χρόνο παρακολούθησης.



Διάγραμμα 1:Αλλαγή του UDVA & CDVA αρκετά χρόνια μετά τη διαδικασία CXL.



Διάγραμμα 2 : Αλλαγή του CDVA σε Snellen γραμμές αρκετά χρόνια μετά τη διαδικασία CXL.

### 3.4 Συζήτηση

Η διασύνδεση κερατοειδικού κολλαγόνου με τον συνδυασμό ριβοφλαβίνης και UVA ακτινοβολίας, γνωστή ως CXL, είναι μια νέα διαδικασία σχεδιασμένη για να αυξάνει την κερατοειδική ακαμψία. Τα ασφαλή και πρώιμα θετικά αποτελέσματα έχουν μετατρέψει την τεχνική αυτή σε σίγουρη και «χρυσή» μέθοδο για την σταθεροποίηση της εξέλιξης του κερατόκωνου. Παρά τα υποσχόμενα αποτελέσματα η CXL, σχετίζεται με θέματα τα οποία περιλαμβάνουν μακροπρόθεσμη ασφάλεια και διάρκεια της σταθεροποιητικής επίδρασης που παρέχει στις περιπτώσεις κερατόκωνου.

Κατά την διπλωματική αυτή εργασία, παρουσιάστηκαν τα μακροπρόθεσμα διαθλαστικά, τοπογραφικά, τομογραφικά και ενδοθηλιακά αποτελέσματα της CXL σε 26 μάτια 22 ασθενών με κερατόκωνο. Ο αριθμός των ασθενών κατά την μελέτη αυτή, μειώθηκε όσο μεγάλωνε το χρονικό διάστημα της παρακολούθησης διότι η έρευνα ήταν διαμήκης με διαδοχική παρακολούθηση των ασθενών.

Ο Carporossi και οι συνεργάτες του, κάνουν αναφορά για κερατοειδική σταθερότητα σε 44 μάτια μετά από 48 μήνες παρακολούθησης, με μείωση των κερατοειδικών μετρήσεων, μείωση στο κόμμα και βελτιώσεις στο σφαιρικό ισοδύναμο. Παρομοίως, ο Raiskup–Wolf παρουσίασε 33 μάτια με 3 χρόνια παρακολούθηση και αναφέρθηκε σε σταθερότητα του κερατόκωνου σε ποσοστό 98% με συνεχή μείωση των κερατομετρικών μετρήσεων και βελτιώσεις στο BSCVA με τον καιρό. Επιπλέον, ο O'Brart DP και οι συνεργάτες του παρατήρησαν σημαντική μείωση στη τοπογραφία και στις κερατοειδικές εκτροπές σε 4-6 χρόνια σε σύγκριση με τον 1 χρόνο, γεγονός που υποδηλώνει τη σταθερότητα και τη συνέχιση της βελτίωσης της κατάστασης με τον καιρό.

Σύμφωνα με προηγούμενες μελέτες, η δική μας μελέτη έδειξε σταθεροποίηση του κερατόκωνου σε όλα τα μάτια μέχρι και την τελευταία τους παρακολούθηση. Οι κερατομετρικές τιμές μειώθηκαν και η διαδικασία του flattening του κερατοειδή συνεχίστηκε για περίοδο χρόνων χωρίς άλλες σημαντικές παρενέργειες. Τέτοια ευρήματα υποστηρίζουν την περαιτέρω αποτελεσματικότητα της τεχνικής CXL.

Επιπλέον, ο μικρός μέσος όρος ηλικίας των ασθενών που συμμετείχαν στην μελέτη αυτή, μπορεί να υποδηλώνει ότι η βελτίωση των παραμέτρων με το χρόνο, δεν οφείλεται στις φυσιολογικές αλλαγές της ηλικίας, αλλά στην CXL.

Ένα ενδιαφέρον εύρημα της ερευνά μας, ήταν η συνεχή βελτίωση των οπτικών παραμέτρων με το χρόνο. Όλοι οι ασθενείς παρουσίασαν στατιστικά σημαντική βελτίωση και με το UCVA και με το BCVA στην τελευταία τους παρακολούθηση. Η βελτίωση του UCVA μπορεί να οφείλεται στη μείωση του αστιγματισμού και του σφαιρικού ισοδύναμου μέχρι και την τελευταία εξέταση που πραγματοποιήθηκε. Η βελτίωση του BCVA οφείλεται στην κανονικότητα της βελτιωμένης κερατοειδικής επιφάνειας, που είναι αποτέλεσμα της αύξησης της ακαμψίας του κερατοειδή.

Πράγματι, μια αυξημένη δραστηριότητα των ενζύμων πρωτεϊνάσης έχει εντοπιστεί σε κερατοκωνικούς κερατοειδείς, με αυξημένη πρωτεϊνική πέψη στο στρώμα η γεγονός στο οποίο οφείλεται η μειωμένη εμβιομηχανική σταθερότητα. Μπορεί να υποθεθεί ότι η CXL κερατοειδικού κολλαγόνου και ECM, μειώνει την αποτελεσματικότητα αυτών των ενζύμων πρωτεϊνάσης, μειώνοντας την πέψη των πρωτεϊνών στρωματικά, ενώ η θέσπιση του νέου κολλαγόνου και της ECM συνεχίζεται ως μέρος των κανονικών φυσιολογικών διεργασιών, οδηγώντας σε βελτίωση του κερατοειδικού σχήμα και στη κανονικότητα της επιφάνειας του κερατοειδή. στην μελέτη αυτήν δεν αναλύθηκαν οι ανωμαλίες της κερατοειδικής επιφάνειας. Η διαθεσιμότητα αυτών των δεικτών θα μπορούσε να μας βοηθήσει να βρούμε μια καλύτερη εξήγηση για την παρατήρηση αυτή.

Το κεντρικό κερατοειδικό πάχος (CCT) δεν παρουσίασε κάποια στατιστικά ή κλινικά σημαντική αλλαγή κατά την μελέτη μας, ούτε και σε άλλες μελέτες που έχουν δημοσιευτεί, όπου οι ασθενείς είχαν διάφορες τιμές στο κερατοειδικό πάχος τους.

Η πυκνότητα των ενδοθηλιακών κυττάρων (ECD) δεν άλλαξε σημαντικά σε όλη την διάρκεια της παρακολούθησης. Η έλλειψη αποδεικτικών στοιχείων σχετικά με την απώλεια ενδοθηλιακών κυττάρων αποτελεί σημαντικό παράγοντα για την εκτίμηση της ασφάλειας της διαδικασίας CXL.

Με την βοήθεια των διαθέσιμων τωρινών δεδομένων, μπορούμε επομένως να υποστηρίξουμε ότι η τεχνική διασύνδεσης κερατοειδικού κολλαγόνου είναι μια ασφαλής διαδικασία με επιτυχία στην σταθεροποίηση της εξέλιξης του κερατόκωνου. Είναι συνετό να προβούμε σε αυτή τη διαδικασία σε περιπτώσεις ασθενών με εξελισσόμενο κερατόκωνο ή με άλλες εκτατικές ανωμαλίες. Περαιτέρω παρακολούθηση ενδείκνυται δεδομένου της φύσης του κερατόκωνου.

## Βιβλιογραφία

---

1. Smolin G: Dystrophies and degenerations, in Smolin G, Thoft RA (eds): The Cornea : Scientific Foundations and Clinical Practice , Boston, Little, Brown, 1987, ed 2, pp 448-449
2. Krachmer JH, Feder RS, Belin MW: Keratoconus and related noninflammatory corneal thinning disorders. *Surv Ophthalmol* 28:293-322, 1984
3. Sharif KW, Casey TA, Colart J : Prevalence of mitral valve prolapsed in keratoconus patients. *J R Soc Med* 85:446-448, 1992
4. Hallerman W, Wilson EJ: Genetische betrachtungen uder den keratoconus. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 170:906-908, 1977
5. Duke-Elder S, Leigh AG: System of ophthalmology. Diseases of the outer eye, Vol.8. London, Henry Kimpton, 1965, pp 964-976
6. Franceschetti A: Keratoconus in King JH, McTigue JW (eds): The Cornea. World Congress. Washington, Butterworths, 1965, pp 152-168
7. Iwanszkiewicz E: Keratoconus . II. Coexisting diseases and theories on its etiology and pathogenesis. *Klin Oczna* 91:210-211 1989
8. Kenney RH, Bounre WM, Dyer JA: A 48- year clinical and epidemiologic study of ceratoconus . *Am J Ophthalmol* 101:267-273, 1986
9. Lee LR, Hirst LW, Readshaw G: Clinical detection of unilateral keratoconus . *Aust N Z J Ophthalmol* 32:129-133, 1995
10. Rabinowitz YS, Nesburn AB, Mc Donnell PJ: Videokeratography of the fellow eye in unilateral keratokonus. *Ophthalmology* 100:181-186,1993
11. Rabinowitz YS, Yang H, Elashoff J, Rotter J: Familiality I keratoconus and related topographic measures. *Proceedings of the world Congress of the Cornea IV (Abstract)*. Abstract book. Viii Keratoconus, 1996, p 2
12. Maguire L J, Meyer RF: Ectatic corneal degenerations, in Kaufman H (ed): The cornea. 1988, pp 485-510
13. McKusick VA: Heritable diseases of Connective Tissue. St Louis, CV Mosby,1966, ed.3
14. McKusick VA: Inherited disorders of connective tissue , in Harrison TR (ed): Principles of internal Medicine. New York, McGraw Hill,1974, ed 7,pp 2015-2020
15. Judisch GF, Waziri M, Krachmer J: Ocular Ehlers-Danlos syndrome with normal lysyl hydroxylase activity. *Arch Ophthalmol* 94:1489, 1976
16. Robertson I: Keratoconus and Ehlnes Danlos syndrome . A new aspect of keratoconus . *Med J Aust* 1:571-573,1975
17. Elder MJ, Leber congenital amaurosis and its association with keratoconus and keratoglobus. *J Pediatr Ophthalmol* 1994;31:38-40
18. Kuo IC et al, Is there an association between diabetes and keratoconus. *Ophthalmology* 2006;113:184-90
19. Hafezi F. Smoking and corneal biomechanics. *Ophthalmology* 2009;116:2259
20. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-A-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Ophthalmology* 1994;101:439-447
21. Cullen JF, Butler HG:Mongolism(Down's syndrome) and keratoconus. *Br J Ophthalmol* 47:321-330,1963

22. Sparino MB, France T: The ocular features of Down's syndrome. *Am j Ophthalmol* 99:659,1985
23. Etzine S : Conical cornea in identical twins. *S Afr Med J* 28:154-155, 1954
24. Parker J, Ko W, Pavlopoulos G, et al.: Videokeratography of keratoconus in monozygotic twins. *J refract surg* 12:180-183,1996
25. Thompson JS, Thompson MW: *Twins in medical genetics in genetics in medicine*. Philadelphia, WB Saunders.1986
26. Fink BA et al, Differences in keratoconus as a function of gender. *Am J Ophthalmol* 2005;140:459-68
27. Klyce SD: Computer-assisted corneal topography. High resolution graphic presentation and analysis of keratoscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 25:1426-1435,1984
28. Gormley DJ, Gersten M, Koplín RS, Lubkin V: Corneal modeling. *Corneal* 7:30, 1988
29. Hannush SB, Crawford SL, Waring GO III, et al. Accuracy and precision of keratometry, photokeratoscopy, and corneal modeling on calibrated steel balls. *Arch Ophthalmol* 107:1235-1239,1989
30. Maguire LJ, Wilson SE, Camp JJ, Verity S: Evaluating the reproducibility of topography system on spherical surfaces. *Arch Ophthalmol* 111:259-262,1993
31. Wilson SE, Verity SM, Conger DL: Accuracy and reproducibility of the corneal analysis system and topographic modeling system. *Cornea* 11:28-35,1992
32. Amsler M: Le keratocone fruste au javal. *Ophthalmologica* 96:77-83, 1938
33. Amsler M: Keratocone classique et keratocone frusta, arguments unitaires. *Ophthalmologica* 111:96-101, 1946
34. Maguire L J, Bourne W: Corneal topography of early keratoconus. *Am J Ophthalmol* 108:107-112, 1989
35. Rabinowitz YS, Yang H, Elashoff J, Rotter J: Videokeratography and pachymetry studies in keratoconus (abstract). *Ophthalmology (Suppl)*:67,1993
36. Gasset AR, Houde WI, Garcia-Bengochea H: Contact lens wear as an environmental risk in keratoconus. *Am J Ophthalmol* 85:339-341, 1978
37. Hartstein J: Keratoconus that developed in patients wearing corneal contact lenses. *Arch Ophthalmol* 80:345-346.1968
38. Spoerl E, Huhle M, Kasper M, Seiler T. Increased rigidity of the cornea caused by intrastromal crosslinking. *Ophthalmologie* 1997;94:902-906
39. Arsi D, Touboul D, Fournie P. Corneal collagen crosslinking in progressive keratoconus: multicenter results from the French National Reference Center for keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2011;37:2137-2143
40. Caporossi A, Mazzotta C, Baicchi S, Caporossi T. Long-term results of riboflavin ultraviolet A cornea collagen cross-linking keratoconus in Italy: the Siena eye Cross study. *Am J Ophthalmol* 2010;149:585-593
41. Raiskup-Wolf F, Hoyer A, Spoerl E, Pillunat L. Collagen crosslinking with Riboflavin and Ultraviolet-A light in Keratoconus: long term results. *J Cataract Refract Surg* 2008;34:796-801
42. Koller T, Pajic B, Vinciguerra P, et al. Flattening of the cornea after collagen crosslinking for keratoconus. *Cataract Refract Surg*. 2011;37:1488-1492
43. Hersh PS, Greenstein SA, Fry KL. Corneal crosslinking with keratoconus and corneal ectasia: one year results. *Cataract Refract Surg*. 2011;37:149-160

44. Witting-Silva C, Whiting M, Lamoureux E, et al. A randomized controlled trial of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus: preliminary results. *J Refract Surg* 2008;24:S720-S725
45. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-A-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 2003;135:620-627
46. Caporossi A, Baiocchi S, Mazzotta C, et al. Parasurgical therapy for keratoconus by riboflavin-ultraviolet type A rays induced crosslinking of corneal collagen: preliminary refractive results in an Italian study: *J Cataract refract Surg.* 2006;32:837-845
47. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T, riboflavin/ultraviolet- A- induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2003;135:620-7
48. Rabinowitz YS. Intacs for keratoconus. *Int Ophthalmol Clin* 2010;50(3):63-76
49. 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
50. Spoerl et al, Induction of crosslinks in corneal tissue. *Exp Eye Res* 1998;66:97-103
51. Spoerl E, Huhle M, Seiler T. Induction of cross-links in corneal tissue. *Exp eye Res* 1998;66:97-103
52. Wollensak et al, Keratocyte cytotoxicity of riboflavin/UVA treatment in vitro. *Eye (Lond)* 2004;18(7):718-22
53. Wollensak et al, Keratocyte apoptosis after corneal collagen cross-linking using riboflavin/UVA treatment. *Cornea* 2004;23:43-9
54. Wollensak et al, Corneal endothelial cytotoxicity of riboflavin/UVA treatment in vitro. *Ophthalmic Res* 2003;35:324-28
55. Spoerl et al, Safety of UVA-riboflavin crosslinking of the cornea. *Cornea* 2007;26:385-9
56. Spoerl E, Huhle M, Seiler T. Introduction of cross-links in corneal tissue. *Exp Eye Res* 1998;66:97-103
57. Raiskup-Wolf F, Hoyer A, Spoerl E, et al. Collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A light in keratoconus: long term results. *J Cataract Refract Surg.* 2008;34:796-801
58. Sporn E, Schreiber J, Hellmund K, et al. Untersuchungen zur Verfestigung der Hornhaut am Kaninchen. *Ophthalmologie* 2000;97:203-206
59. Wollensak G, Crosslinking treatment of progressive keratoconus: new hope *Curr Opin Ophthalmol* 2006;17:356-360
60. Kohlhaas M, Spoerl E, Schielde T, et al. Biomechanical evidence of the distribution of crosslinks in corneas treated with riboflavin and ultraviolet A light. *J Cataract Surg* 2006;32:279-283
61. Wollensak G, Sporn E, Rebel F, et al. corneal endothelial toxicity of riboflavin/UVA treatment in vitro. *Ophthalmic Res* 2003;35P:324-328
62. Arsi D, Touboul D, Fournie P, et al. Corneal collagen crosslinking in progressive keratoconus: multicenter results from the French National Reference Center for Keratoconus. *J Cataract Refract Surg.* 2011;37:2137-2143



63. Spoerl E, Mrochen M, Sliney D, et al. Safety of UVA-riboflavin crosslinking of the cornea. *Cornea* 2007;26:358-389
64. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T, riboflavin/ultraviolet- A- induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2003;135:620-27
65. Vinciguerra P, Albe E, Trazza S, et al. Refractive, topographic, tomographic and aberrometric analysis of keratoconic eyes undergoing collagen cross-linking. *Ophthalmology* 2009;116:369-378
66. Caporossi A, Mazzotta C, Baicchi S, Caporossi T. Long-term results of riboflavin ultraviolet A cornea collagen cross-linking keratoconus in Italy: the Siena eye Cross study. *Am J Ophthalmol* 2010;149:585-593
67. Jankov MR, Hafezi F, Beko M, et al. Ultra B2- Promacao de ligacoes Covalentes do Colageno Cornea (Corneal cross-linking) no tratamento de ceratocone: resultados preliminares. *Arq Bras* 2008;71(6):813-8
68. Argawal VB. Corneal collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet – a light for keratoconus: results in Indian eyes. *Indian J Ophthalmol* 2009;57(2):111-4
69. Wittng- Silva C, Whiting M, Lamoureux E, Lindsav RG, Sullivan IJ, Snibson GR. A randomized controlled trial of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus: preliminary results. *J Refract surg* 2008;24(7):S720-5
70. Kymionis GD et al, Simultaneous topography-guided PRK followed by corneal collagen crosslinking for keratoconus. *J Refract Surg* 2009;25(9):S807-11
71. Koller T, Mrochen M, Seiler T. Compination and failure rates after corneal crosslinking. *J Cataract Refract Surg.* 2009;35:1358-1362
72. Durand L, Monnot JP, Burillon C, Assi A. complications of radial keratotomy: eyes with keratoconus and late wound dehiscence. *Refract Corneal Surg* 1991;8:311-314
73. Ellis W, Radial keratotomy in a patient with keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 1992;18:406-409
74. Buzard K, Tuengler A, Febbraro J. Treatment of mild to moderate keratoconus with laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 1999;25:1600-1609
75. Mamalis N, Montgomery S, Anderson C, Miller C. Radial keratotomy in a patient with keratoconus. *Refract corneal Surg* 1991;7:374-376
76. Mortensen J, Karson K, Ohrstrom A. Excimer laser surgery of keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 1998;24:893-898
77. Kymionis G, Portaliou D, Kounis G, et al. Simultaneous topography-guided PRK followed by corneal collagen crosslinking for keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2011;152:748-755
78. Plainis et al, A modified ETDRS visual acuity chart for European wide use, *Optom Vis Sci* 2007;84:647-53

### **Σημειώσεις ΠΜΣ «Οπτική και Όραση»**

- a. Παναγοπούλου Σοφία, Αρχές Εκτροπομετρίας και Αρχές Τοπογραφίας

### **Βιβλία**

- b. Κωνσταντίνος Ψύλλας, Εισαγωγή στην Οφθαλμολογία και Νευροφθαλμολογία, Θεσσαλονίκη 2005
- c. Γεωργίος Θεοδοσιάδης, Επίτομη Οφθαλμολογία, δεύτερη έκδοση, Αθήνα: Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας
- d. Kanski, J.J. (2004), Κλινική οφθαλμολογία. Αθήνα: Επιστημονικές Εκδόσεις Παριζιάνου
- e. Adel Barbara, Textbook on keratoconus, New Insights, Jaypee Highlights, Medical Publishers Inc., 2012