



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ
ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΟΠΤΙΚΗ ΚΑΙ ΟΡΑΣΗ



Μεταπτυχιακή Εργασία

Βιβλιογραφική Ανασκόπηση: femtosecond laser εφαρμογές στη διαθλαστική χειρουργική

Κατσιαλάκη Αικατερίνη

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΕΠΙΒΛΕΨΗΣ

Παναγοπούλου Σοφία, PhD Φυσικός

Σιγανός Χαράλαμπος, Επίκ. Καθ. Οφθαλμολογίας

Κυμιωνής Γεώργιος, Λέκτορας Οφθαλμολογίας

Ακαδημαϊκό έτος 2012 – 2013



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ
ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΟΠΤΙΚΗ ΚΑΙ ΟΡΑΣΗ



Βιβλιογραφική Ανασκόπηση: femtosecond laser εφαρμογές στη διαθλαστική χειρουργική

Κατσιαλάκη Αικατερίνη

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

1. Παλλήκαρη Ιωάννη, Καθ. Οφθαλμολογίας
2. Σιγανό Χαράλαμπο, Επίκ. Καθ. Οφθαλμολογίας
3. Κυμιωνή Γεώργιο, Λέκτορα Οφθαλμολογίας

Ακαδημαϊκό έτος 2012 – 2013

Περίληψη

Το femtosecond laser παράγει υπερβραχείς παλμούς φωτός της τάξης των 10^{-15} sec με δυνατότητα εξάτμισης του ιστού στο σημείο εστίασης χωρίς σημαντικές θερμικές επιδράσεις στους παρακείμενους ιστούς. Οι εφαρμογές του στη διαθλαστική χειρουργική περιλαμβάνουν τη δημιουργία κερατοειδικού κρημνού στην LASIK, τη διόρθωση αστιγματισμού με αστιγματικές κερατοτομές και σφηνοειδείς εκτομές με πολύ μεγάλη ακρίβεια, τη δημιουργία ενδοκερατοειδικών σηράγγων για την ένθεση ενδοκερατοειδικών δακτυλίων για τη διόρθωση μυωπίας, κερατοκόνου και εκτασίας τη δημιουργία ενδοκερατοειδικών θηκών για την ένθεση ενδοστρωματικών ενθεμάτων για τη διόρθωση πρεσβυωπίας, τη δημιουργία ενδοστρωματικών θηκών για την έγχυση ριβοφλαβίνης για θεραπεία CXL, τη διόρθωση μυωπίας με τη μέθοδο ReLEx, τη διόρθωση πρεσβυωπίας με τη μέθοδο IntraCOR, τη βιοψία κερατοειδούς, τη μεταμόσχευση κερατοειδούς, την εγχείρηση καταρράκτη και τη διόρθωση της πρεσβυωπίας αυξάνοντας την ελαστικότητα του κρυσταλλοειδούς φακού.

Η εισαγωγή του femtosecond laser βελτίωσε την ακρίβεια και την ασφάλεια της δημιουργίας κρημνού. Η προβλεψιμότητα του πάχους του κρημνού και η ικανότητα για τη δημιουργία ομοιόμορφων κρημνών έχουν ελαχιστοποιήσει τον κίνδυνο των επιπλοκών κρημνού σε σύγκριση με τη χειροκίνητη παραδοσιακή μέθοδο κερατοτομής. Στην περίπτωση ένθεσης ενδοκερατοειδικών ενθεμάτων και δακτυλίων, σε σύγκριση με τις χειροκίνητες τεχνικές, το femtosecond laser κάνει τη δημιουργία σήραγγας και θήκης γρηγορότερη, ευκολότερη και πιο αναπαραγόμενη και επιτρέπει ακρίβεια στις διαστάσεις της (πλάτος, διάμετρο και βάθος). Οι αστιγματικές κερατοτομές και οι σφηνοειδείς εκτομές γίνονται για τη διόρθωση του κατάλοιπου αστιγματισμού, ενώ η μέθοδος ReLEx (FLEx και SMILE) δίνει τη δυνατότητα διόρθωσης της μυωπίας μόνο με τη χρήση ενός femtosecond laser αφού η συγκεκριμένη μεθοδολογία συνίσταται στην αφαίρεση τμήματος (μικροφακού) του στρώματος του κερατοειδούς χωρίς τη διεξαγωγή κερατοσμίλευσης με το eximer laser. Η βιοψία του κερατοειδούς γίνεται με πιο ακριβή και ασφαλή τρόπο, με τα αποτελέσματα να είναι αντιπροσωπευτικά της πραγματικής κατάστασης του ιστού, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις σοβαρής νόσου. Η femtosecond laser υποβοηθούμενη χειρουργική επέμβαση κερατοειδούς βελτιώνει τα αποτελέσματα της παραδοσιακής μεταμόσχευσης, τόσο στην εκτέλεση ολικού πάχους κερατοπλαστικής (διαμπερής κερατοπλαστική) όσο και στη - με στόχο ασθένειες -

μερικού πάχους μεταμόσχευση. Το femtosecond laser είναι ικανό για αξιόπιστες τομές τόσο του κερατοειδούς του δότη όσο και του λήπτη και χρησιμοποιείται για τη διαίρεση του κερατοειδικού ιστού του δότη σε πρόσθιο και οπίσθιο στρώμα, με σκοπό τη χρησιμοποίησή τους σε μερικού πάχους επιφανειακή (DALK) ή ενδοθηλιακή τμηματική κερατοπλαστική (DSAEK). Η αποτελεσματικότητα της τεχνικής DALK έγκειται στη διαφύλαξη του τμήματος του κερατοειδή του δέκτη που είναι υγιές (το ενδοθήλιο) με αποτέλεσμα να μειώνεται ο κίνδυνος απόρριψης του μοσχεύματος, η αιμορραγία και η μόλυνση στο εσωτερικό του οφθαλμού. Η ενδοθηλιακή τμηματική κερατοπλαστική DSAEK περιλαμβάνει την αντικατάσταση του προσβεβλημένου ενδοθηλίου με ένα μόσχευμα αποτελούμενο από ένα λεπτό στρώμα του οπίσθιου στρώματος, τη μεμβράνη του Descemet και ενδοθήλιο. Τέλος, η χειρουργική επέμβαση καταρράκτη με τη βοήθεια femtosecond laser (FLAC) πραγματοποιείται σε τρία κρίσιμα βήματα: τη laser-υποβοηθούμενη τομή του κερατοειδούς, την καψουλοτομή και τον κατακερματισμό του φακού.

Αν και το Femtosecond (FS) laser προσφέρει αρκετά πλεονεκτήματα έναντι των συμβατικών λέιζερ, όπως υψηλή διείσδυση, βραχείας διάρκειας παλμούς και μικρο-ακρίβεια, προβλεψιμότητα, επαναληψιμότητα και ασφάλεια, ορισμένα προβλήματα παραμένουν άλυτα. Παρά τα αποδεδειγμένα και αδιαμφισβήτητα πλεονεκτήματα του femtosecond laser, κρίνεται απαραίτητη η διεξαγωγή περισσότερων μελετών για να διευκρινιστεί η βέλτιστη αξιοποίησή του. Ωστόσο οι ολοένα αυξανόμενες δυνατότητες και εφαρμογές του, πιστεύεται ότι θα προσεγγίσουν όλο και περισσότερους χειρουργούς καθώς με την πάροδο του χρόνου τα συστήματα femtosecond laser θα βελτιώνονται. Η παρούσα εργασία αποτελεί μια βιβλιογραφική ανασκόπηση των εφαρμογών του femtosecond laser στη διαθλαστική χειρουργική.

Λέξεις Κλειδιά:

Femtosecond laser, LASIK, διαθλαστική χειρουργική, ενδοστρωματική θήκη, ενδοστρωματική σήραγγα, αστιγματικές κερατοτομές, σφηνοειδείς εκτομές, FLEx, SMILE, IntraCOR, βιοψία κερατοειδούς, πρεσβυωπία, κερατοπλαστική, καταρράκτης.

Abstract

The femtosecond laser produces ultrashort pulses of 10^{-15} sec resulting in vaporation of tissue at focal point without significant thermal effects on surrounding tissues. Its applications in refractive surgery include creating of corneal flap in LASIK, the astigmatism correction with astigmatic keratotomy and wedge resections with very high accuracy, the creation of intracorneal tunnels for the insertion of intracorneal rings to correct myopia, keratoconus and ectasia, the creation of intrastromal pockets for the insertion of intrastromal inlays to correct presbyopia, the myopia correction method ReLEx, the IntraCOR method for the correction of presbyopia, the corneal biopsy, corneal transplantation, cataract surgery and the correction of presbyopia by increasing the elasticity of the crystalline lens.

The introduction of femtosecond laser has improved the accuracy and safety of flap creation. The predictability of the thickness of the flap and the ability to create uniform flaps has minimized the risk of complications compared to traditional manual keratotomy. Regarding intracorneal rings and inlays, as compared to manual techniques, the femtosecond laser is making tunnel and pocket faster, easier and more reproducible and allows precise dimensions (width, depth and diameter). The femtosecond laser astigmatic keratotomy and wedge resections correct the residual astigmatism while the method ReLEx (FLEx and SMILE) allows correction of myopia using only one femtosecond laser since this methodology consists in removing part (microlenses) of the corneal stroma without conducting keratomileusis with an eximer laser. Biopsy of cornea becomes more accurate and safe way, with the results to be representative of the actual status of the tissue, especially in cases of severe disease. The femtosecond laser-assisted corneal surgery improves the results of traditional transplantation, both in performance penetrating keratoplasty and in - targeting diseases - lamellar keratoplasty. The femtosecond laser is capable of reliable corneal incisions of both the donor and recipient and used to divide the corneal donor tissue in the anterior and posterior layer, for use in partial thickness lamellar (DALK) or endothelial keratoplasty (DSAEK). The effectiveness of this technique lies in transplant preservation of the cornea portion of the receiver that is healthy (endothelium) which reduces the risk of graft rejection, bleeding and infection within the eye. Endothelial keratoplasty DSAEK replaces only the

diseased endothelium with a graft consisting of a thin layer of posterior stroma, Descemet's membrane and endothelium. Finally, the femtosecond laser assisted cataract surgery (FLAC) is carried out on three critical steps: the laser-assisted corneal section, capsulotomy and lens fragmentation.

Although the Femtosecond (FS) laser offers several advantages over conventional lasers, such as high penetration, short duration pulses and micro-precision, predictability, repeatability and safety, some issues remain unresolved. Despite the proven and indisputable advantages of femtosecond lasers, it is necessary to conduct more studies to clarify the optimal utilization. However, the increasing capabilities and applications of femtosecond laser as well as the continuing improvement of this technology and techniques will accrete more surgeons in near future. This thesis is a literature review of femtosecond laser applications in refractive surgery.

Keywords:

Femtosecond laser, LASIK, refractive surgery, intracorneal pocket, intracorneal tunnel, astigmatic keratotomy, wedge resection, FLEx, SMILE, IntraCOR, corneal biopsy, presbyopia, keratoplasty, cataract.

Πίνακας περιεχομένων

Περίληψη.....	i
Abstract	iii
Πίνακας περιεχομένων.....	v
Κεφάλαιο 1 - Εισαγωγή	1
1.1 Το Laser και οι εφαρμογές του στην Ιατρική	1
1.1.1 Ορισμός του Laser.....	1
1.1.2 Αρχή λειτουργίας του Laser	2
1.1.3 Κατηγορίες Laser	5
1.1.4 Εφαρμογές του Laser στην Ιατρική	6
1.2 Το laser στην οφθαλμολογία – Ιστορική αναδρομή	8
1.3 Femtosecond laser - Αρχή λειτουργίας	13
1.4 Αλληλεπίδραση Femtosecond laser - ιστού.....	15
1.5 Εφαρμογές στη διαθλαστική χειρουργική	20
Μέρος Α – Εφαρμογές στον κερατοειδή	23
Κεφάλαιο 2 - Κερατόμος Femto για LASIK	25
2.1 Δημιουργία κερατοειδικού κρημνού	25
2.1.1. Πότε χρησιμοποιήθηκε πρώτη φορά.....	25
2.1.2. Σύγκριση με αποτελέσματα μικροκερατόμου	26
2.1.3. Εμπορικά διαθέσιμες πλατφόρμες για τη διαθλαστική χειρουργική	30
2.2 Δημιουργία ενδοκερατικών τομών για την ένθεση ενδο-κερατοειδικών δακτυλίων, ενδοστρωματικών ενθεμάτων και την έγχυση ριβοφλαβίνης	35
2.2.1 Δημιουργία ενδοκερατικών τομών για την ένθεση ενδο-κερατοειδικών δακτυλίων για τη διόρθωση μυωπίας, κερατοκόνου και εκτασίας κερατοειδούς ..	35
2.2.2 Δημιουργία ενδοστρωματικών θηκών για ένθεση ενδοκερατικών ενθεμάτων για διόρθωση πρεσβυπίας.....	40
2.2.3 Δημιουργία ενδοστρωματικών θηκών για έγχυση ριβοφλαβίνης για CXL .	48
2.3 Διόρθωση αστιγματισμού με αστιγματικές κερατοτομές και σφηνοειδείς εκτομές.....	50

2.3.1	Αστιγματικές κερατοτομές	50
2.3.2	Σφηνοειδείς εκτομές.....	53
2.4	Διόρθωση μυωπίας με τη μέθοδο ReLEx.....	54
2.5	Ενδοστρωματική διόρθωση της πρεσβυωπίας με τη μέθοδο IntraCOR.....	63
2.6	Βιοψία κερατοειδούς.....	66
Κεφάλαιο 3 - Κερατόμος Femto για μεταμοσχεύσεις		68
3.1	Διαμπερής κερατοπλαστική (F-PK).....	69
3.1.1	Διαφορετικά σχήματα.....	73
3.2	Επιφανειακή κερατοπλαστική (F-DALK).....	77
3.3	Ενδοθηλιακή τμηματική κερατοπλαστική (F-DSEK ή F-DSAEK)	80
Μέρος Β – Εφαρμογές στον κρυσταλοειδή φακό.....		83
Κεφάλαιο 4 - Femtosecond laser στην αντιμετώπιση καταρράκτη και πρεσβυωπίας.....		85
4.1	Εγχείρηση καταρράκτη	85
4.1.1	Εμπορικά διαθέσιμες πλατφόρμες για την εγχείρηση καταρράκτη	89
4.1.2	Η ανάγκη για ακρίβεια και ασφάλεια στη χειρουργική επέμβαση καταρράκτη	92
4.1.3	Femtosecond laser υποβοηθούμενες κερατοειδικές τομές.....	94
4.1.4	Femtosecond laser υποβοηθούμενη πρόσθια καψουλοτομή.....	94
4.1.5	Femtosecond laser υποβοηθούμενη φακοθρυψία	96
4.1.6	Διόρθωση αστιγματισμού.....	99
4.1.7	Προκαταρκτικά κλινικά αποτελέσματα	99
4.2	Αντιμετώπιση της πρεσβυωπίας	101
Κεφάλαιο 5 - Σύνοψη.....		105
5.1	Συμπεράσματα	105
5.2	Μελλοντικές τάσεις.....	107
Βιβλιογραφία.....		107

Κεφάλαιο 1

Εισαγωγή

1.1 Το Laser και οι εφαρμογές του στην Ιατρική

1.1.1 Ορισμός του Laser

Το φως αποτελεί συνιστώσα διαφορετικών ακτινοβολιών διαφορετικής συχνότητας, οι οποίες αποτελούν τα διαφορετικά χρώματα όπως τα αντιλαμβάνεται το ανθρώπινο μάτι. Ενώ στη φύση δεν υπάρχει μονοχρωματική ακτινοβολία, το λέιζερ (laser) αποτελεί τη μοναδική διάταξη η οποία παράγει μονοχρωματική ακτινοβολία ή αλλιώς δέσμη φωτός ενός συγκεκριμένου μήκους κύματος, υψηλής έντασης.

Πιο συγκεκριμένα, το λέιζερ είναι μια συσκευή που εκπέμπει φως (ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία) μέσω μιας διαδικασίας οπτικής ενίσχυσης με βάση τη διεγερμένη εκπομπή φωτονίων. Είναι το βασικό δομικό συστατικό των τεχνολογιών για την παραγωγή σύντομων παλμών φωτός. Μόνο δύο δεκαετίες μετά την εφεύρεσή του, η διάρκεια του συντομότερου παλμού που μπορεί να παραχθεί είχε συρρικνωθεί προς τα κάτω έξι τάξεις μεγέθους, από το νανοδευτερόλεπτο στο femtosecond.

Ο όρος λέιζερ προέρχεται από την αγγλική λέξη Laser (Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation) και αποδίδεται στα ελληνικά ως ενίσχυση φωτός με εξαναγκασμένη εκπομπή ακτινοβολίας. Ο όρος χρησιμοποιείται για να περιγράψει τόσο τις συσκευές όσο και την αντίστοιχη ακτινοβολία που αυτές παράγουν. Η λειτουργία των λέιζερ ερμηνεύεται από την θεωρία της κβαντικής μηχανικής και της θερμοδυναμικής¹.

1.1.2 Αρχή λειτουργίας του Laser

Παρόλο που η αυστηρή ανάλυση της Φυσικής του Laser απαιτεί εξειδικευμένες γνώσεις φυσικής και μαθηματικών, η βασική αρχή λειτουργίας είναι σχετικά κατανοητή όπως και η κατασκευή του.

Τα άτομα μπορούν να αλληλεπιδράσουν με το φως με τρεις τρόπους: **απορρόφηση, αυθόρμητη εκπομπή και εξαναγκασμένη εκπομπή.**

Όσον αφορά την απορρόφηση, ένα άτομο απορροφά ένα φωτόνιο και μεταβαίνει από μια ενεργειακή στάθμη E_1 σε υψηλότερη ενεργειακή στάθμη E_2 . Το διεγερμένο άτομο επανέρχεται στην προηγούμενη ενεργειακή κατάσταση μέσω της αυθόρμητης εκπομπής (σε τυχαία διεύθυνση) ενός φωτονίου.

Κατά την εξαναγκασμένη εκπομπή, ένα προσπίπτων φωτόνιο ενέργειας:

$$h \cdot \nu = E_2 - E_1 \quad (\text{σχέση 1.1})$$

όπου ν η συχνότητα του φωτονίου και h η σταθερά του Planck, προκαλεί αποδιέγερση ενός ατόμου (από την ενεργειακή κατάσταση E_2 στην E_1) με αποτέλεσμα να παράγεται ένα ακόμη φωτόνιο ενέργειας $E_2 - E_1$ και τελικά την ταυτόχρονη εκπομπή δυο φωτονίων.

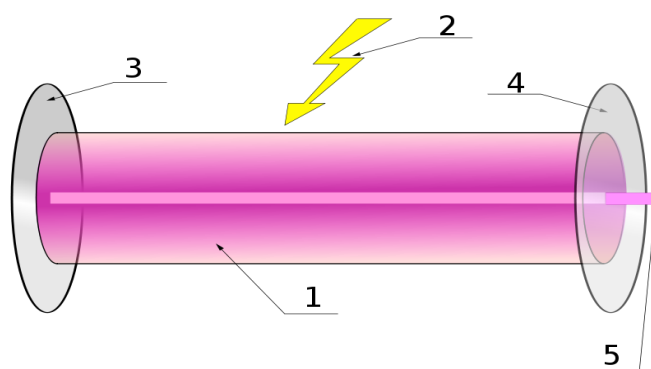
Προκειμένου να επιτευχθεί η εξαναγκασμένη εκπομπή, είναι αναγκαίο το προσπίπτων φωτόνιο να απορροφηθεί από άτομο που είναι ήδη διεγερμένο (ενεργειακή στάθμη E_2) και όχι από άτομο της ενεργειακής στάθμης E_1 . Έτσι, θα πρέπει να έχει εξασφαλιστεί ότι τα περισσότερα από τα άτομα που παίρνουν μέρος στην ενίσχυση φωτός θα βρίσκονται στη διεγερμένη κατάσταση E_2 . Το φαινόμενο κατά το οποίο επιτυγχάνεται τα άτομα της ενεργειακής κατάστασης E_2 να είναι περισσότερα από αυτά της E_1 , ονομάζεται **αντιστροφή πληθυσμών.**

Η τεχνική παραγωγής ακτινών laser βασίζεται στο φαινόμενο της εξαναγκασμένης εκπομπής ακτινοβολίας με την απορρόφηση φωτονίων από κατάλληλα ενεργά υλικά (στερεά, υγρά ή αέρια), των οποίων τα άτομα, τα μόρια ή τα ιόντα βρίσκονται σε κατάσταση διέγερσης μέσω πρόσληψης ενέργειας². Το αποτέλεσμα είναι ότι η οπτική ακτινοβολία που παράγεται να είναι πολύ διαφορετική από την ακτινοβολία των συμβατικών πηγών φωτός, της οποίας η παραγωγή στηρίζεται στο φαινόμενο της αυθόρμητης εκπομπής.

Από την ανακάλυψη του λέιζερ μέχρι σήμερα έχουν αναπτυχθεί πολλοί διαφορετικοί τύποι Laser με διαφορετικά χαρακτηριστικά ως προς τη λειτουργία και κατασκευή. Ωστόσο κάθε τύπος λέιζερ ακολουθεί ορισμένες βασικές αρχές λειτουργίας που με τη σειρά τους απαιτούν βασικές αρχές κατασκευής. Έτσι σε κάθε διαφορετικό τύπο λέιζερ μπορούν να διακριθούν τα εξής τμήματα (Εικόνα 1.1):

Το **ενεργό υλικό** είναι το υλικό που βρίσκεται σε κατάσταση αντιστροφής πληθυσμών και δρα ενισχύοντας την οπτική ακτινοβολία που διέρχεται μέσω αυτού η οποία εγκλωβίζεται στο λεγόμενο **οπτικό αντηχείο**, το οποίο αποτελείται από δύο κάτοπτρα.

Η κατάσταση αντιστροφής επιτυγχάνεται μέσω της επίδρασης στο ενεργό υλικό μίας εξωτερικής πηγής ενέργειας. Τέτοιες πηγές μπορεί να είναι ηλεκτρικές ή φωτεινές, όπως η λυχνία έκλαμψης (flash lamp) ή κάποια άλλη πηγή λέιζερ. Με τη λεγόμενη **διαδικασία άντλησης** μεταφέρεται ενέργεια στα σωματίδια του ενεργού υλικού, έτσι, ώστε αυτά να οδηγηθούν σε μια διεγερμένη κβαντική κατάσταση. Έτσι λοιπόν, μία δέσμη φωτός που περνάει μέσα από το υλικό έχει μεγαλύτερη πιθανότητα να οδηγήσει σε εξαναγκασμένη εκπομπή φωτονίων από ότι σε εξαναγκασμένη απορρόφηση, με αποτέλεσμα να επιτυγχάνεται ενίσχυση της δέσμης.



Εικόνα 1.1. Αρχή λειτουργίας του Λέιζερ: 1. Ενεργό υλικό του Λέιζερ – οπτικό αντηχείο, 2. Προσφερόμενη ενέργεια άντλησης, 3. Υψηλής ανακλαστικότητας κάτοπτρο, 4. Χαμηλότερης ανακλαστικότητας κάτοπτρο - Διάταξη εξόδου δέσμης, 5. Δέσμη Λέιζερ

(<http://en.wikipedia.org/wiki/Laser>)

Στην Εικόνα 1.1 το ενεργό υλικό βρίσκεται ανάμεσα σε δύο κάτοπτρα που σχηματίζουν το οπτικό αντηχείο. Το ενεργό υλικό διοχετεύει την ενέργεια που δέχεται με τη διαδικασία άντλησης στο πεδίο της ακτινοβολίας που σχηματίζεται. Έτσι η

οπτική ακτινοβολία που διαδίδεται από το πρώτο κάτοπτρο προς το δεύτερο βγαίνει κατά πολύ ενισχυμένη από το ενεργό υλικό. Το δεύτερο κάτοπτρο χαμηλότερης ανακλαστικότητας είναι κατασκευασμένο, ώστε μόνο ένα μικρό κλάσμα της ακτινοβολίας που προσπίπτει σε αυτό να είναι δυνατόν να περάσει δια μέσω αυτού. Η ακτινοβολία που καταφέρνει να περάσει αποτελεί τη χρήσιμη ακτινοβολία εξόδου του Laser. Η ακτινοβολία που παραμένει στη συσκευή ανακλάται και επιστρέφει στο οπτικό αντηχείο και ενισχύεται ξανά με το πέρασμά της διαμέσου του ενεργού υλικού. Προσπίπτοντας στο πρώτο κάτοπτρο υψηλής ανακλαστικότητας ακολουθεί την ίδια πορεία προς την έξοδο της συσκευής³.

Η ακτινοβολία εξόδου του Laser, όπως π.χ. αυτή ενός Laser He-Ne ισχύος 1 mW, διαφέρει ποιοτικά από την ακτινοβολία μιας λάμπας πυράκτωσης ή ενός σωλήνα φθορισμού, υπερτερώντας σε τέσσερα σημεία: **την κατευθυντικότητα, την ένταση, την φασματική καθαρότητα και την συμφωνία.**

Όσον αφορά την **κατευθυντικότητα**, η συμβατική πηγή φωτός (π.χ. λάμπα πυράκτωσης) που λειτουργεί βασισμένη στο φαινόμενο της αυθόρμητης εκπομπής, εκπέμπει ακτινοβολία προς όλες τις διευθύνσεις με ανώμαλη κατανομή φωτοβολίας. Αντίθετα η ακτινοβολία Laser έχει αυστηρά περιορισμένη κατεύθυνση σχηματίζοντας μία λεπτή δέσμη μικρής εγκάρσιας διατομής (της τάξης του ενός mrad).

Παράλληλα με την κατευθυντικότητα, η **ένταση** της ακτινοβολίας (τιμή της ροής της φωτεινής ενέργειας ανά μονάδα επιφάνειας) ή η λαμπρότητα (τιμή της έντασης της φωτεινής ακτινοβολίας ανά μονάδα στερεάς γωνίας) ακόμα και για ένα Laser χαμηλής ισχύος (όπως το 1mW Laser He - Ne) παίρνουν πολύ μεγαλύτερες τιμές σε σύγκριση με τις συμβατικές πηγές φωτός. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί ότι ενώ η λαμπρότητα του ήλιου είναι $1.5 \times 10^9 \text{ Lumen/m}^2 \text{ Sterad}$, η αντίστοιχη τιμή λαμπρότητας για το 1 mW Laser He - Ne είναι $2,04 \times 10^{11} \text{ Lumen/m}^2 \text{ Sterad}$, δηλαδή 136 φορές μεγαλύτερη.

Σχετικά με τη **φασματική καθαρότητα** μία συμβατική πηγή φωτός όπως μια λάμπα πυράκτωσης έχει μια διευρυμένη περιοχή φάσματος. Για παράδειγμα η λάμπα πυράκτωσης έχει συνεχές φάσμα από περίπου 300 nm μέχρι 2.000 nm. Σε αντίθεση, το Laser είναι μια αυστηρά μονοχρωματική ακτινοβολία που ακόμη και για ένα απλό Laser He-Ne μπορεί να σταθεροποιηθεί σε μια συχνότητα σταθερή με εύρος 1 MHz.

Τέλος, η **συμφωνία** είναι το μέτρο της έκτασης στην οποία η φάση της ακτινοβολίας διατηρείται σταθερή σε διαφορετικά σημεία στο ηλεκτρομαγνητικό πεδίο που δημιουργεί η ακτινοβολία. Το λέιζερ υπερτερεί στη συμφωνία (χρονική και χωρική) σε σχέση με οποιαδήποτε άλλη ακτινοβολία παραγόμενη από συμβατική πηγή³.

1.1.3 Κατηγορίες Laser

Πολλά υλικά έχουν βρεθεί ότι έχουν τα απαραίτητα χαρακτηριστικά για να αποτελέσουν ενεργό υλικό των λέιζερ, με αποτέλεσμα τη δημιουργία πολλών τύπων λέιζερ με διαφορετικά χαρακτηριστικά, που χρησιμοποιούνται σε μεγάλο εύρος εφαρμογών.

Τα Laser μπορούν να διαχωριστούν με βάση το ενεργό υλικό, την ισχύ της ακτινοβολίας και τη βιολογική τους δράση σε διάφορες κατηγορίες, οι οποίες φαίνονται παρακάτω.

A. Με βάση το ενεργό υλικό που χρησιμοποιείται ταξινομούνται σε:

- στερεάς κατάστασης, με ενεργό υλικό π.χ. το Γάλλιο, το Ρουβίδιο, το Αρσενικό, το Νεοδύμιο και το Αλουμίνιο.
- υγρής κατάστασης, που το ενεργό υλικό είναι διάλυμα μεγάλων οργανικών μορίων χρωστικών διαλυμένων σε υγρούς διαλύτες (μεθανόλη, αιθελυνογλυκόλη, διοξάνη, κλπ) σε συγκεντρώσεις της τάξης 1:10.000.
- αέριας κατάστασης, με ενεργό υλικό π.χ. το Αργό, το Νέο και το CO₂.
- ημιαγωγών, που το ενεργό υλικό αποτελούν επεξεργασμένοι κρυσταλλοδιόδοι π.χ. GaAs (γαλλιούχο αρσενικό), GaP (γαλλιούχος φώσφορος), InSb (ινδιούχο αντιμόνιο), InAs (ινδιούχο αρσενικό), InP (ινδιούχος φώσφορος).

B. Με βάση τον τρόπο λειτουργίας⁴:

- συνεχές (continuous wave, cw)
- παλμικό (pulsed)

Γ. Με βάση την ισχύ της εκπεμπόμενης ακτινοβολίας ταξινομούνται σε⁵:

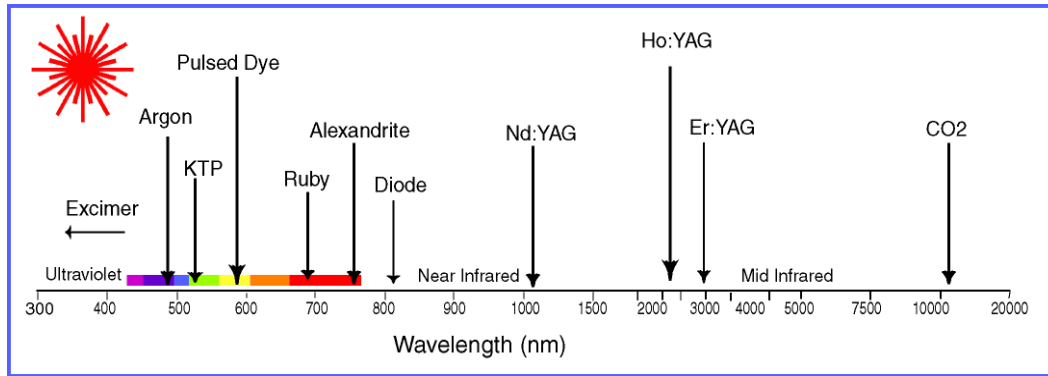
- Τάξη I: Ισχύς < 0,4 μW, ακίνδυνο
- Τάξη II: 0,4 < Ισχύς < 1 mW, CW, ορατή ακτινοβολία, ακίνδυνο για στιγμιαία άμεση έκθεση 0,25s
- Τάξη IIIa: 1 < Ισχύς < 5 mW, CW, ορατή ακτινοβολία, ακίνδυνο για στιγμιαία άμεση έκθεση 0,25s
- Τάξη IIIb: 5 < Ισχύς < 500 mW, CW, καμιά άμεση έκθεση
- Τάξη IV: CW με Ισχύς > 500 mW, παλμικά, ιδιαίτερα επικίνδυνα

1.1.4 Εφαρμογές του Laser στην Ιατρική

Παρά το γεγονός ότι τα λέιζερ χρησιμοποιούνται σήμερα από μια μεγάλη ποικιλία επαγγελματιών, μία από τις πιο σημαντικές εφαρμογές του λέιζερ είναι αυτή στην ιατρική. Όντας ταχύτερο, λεπτότερο και με υψηλή ακρίβεια, τα τελευταία 50 χρόνια το λέιζερ έχει διεισδύσει στις περισσότερες ιατρικές ειδικότητες συμπεριλαμβανομένης της δερματολογίας, οφθαλμολογίας, οδοντιατρικής, ΩΡΛ, γαστρεντερολογίας, ουρολογίας, γυναικολογίας, καρδιολογίας, νευροχειρουργικής και ορθοπαιδικής. Με πολλούς τρόπους το λέιζερ ήταν επαναστατικό τόσο στη διάγνωση όσο και θεραπεία ασθενειών⁶.

Ως χειρουργικό εργαλείο είναι ικανό για τρεις βασικές διαδικασίες. Όταν επικεντρώνεται σε ένα συγκεκριμένο σημείο μπορεί και καυτηριάζει βαθιά ενώ συγχρόνως κόβει, ελαττώνοντας έτσι το χειρουργικό τραύμα που προκαλείται από ένα νυστέρι. Μπορεί να εξαχνώσει την επιφάνεια ενός ιστού, ή, μέσω οπτικών ινών, μπορεί να επιτρέψει σε ένα γιατρό να δει στο εσωτερικό του σώματος. Τα ιατρικά λέιζερ είναι το καλύτερο παράδειγμα για το πώς η προώθηση μιας ιδέας μπορεί να αλλάξει πραγματικά τον ιατρικό κόσμο⁶.

Στην Εικόνα 1.2 παρουσιάζονται κυριότερα ιατρικά laser σε συνάρτηση με το μήκος κύματος που εκπέμπουν, ενώ στον Πίνακα 1 και Πίνακα 2 δίνονται τα χαρακτηριστικά κοινώς χρησιμοποιούμενων ιατρικών λέιζερ συνεχούς κύματος και παλμού.



Εικόνα 1.2. Τα κυριότερα ιατρικά laser σε συνάρτηση με το μήκος κύματος που εκπέμπουν⁶

Πίνακας 1. Τα κοινώς χρησιμοποιούμενα λέιζερ συνεχούς κύματος στην Ιατρική⁶

Laser	Ενεργό υλικό	λ (nm)	Ισχύς
HeCd	Αέριο	325.0	<100mW
		442.0	<200mW
Ιόντων Ar	Αέριο	488.0	2-10 W
Ιόντων Kr	Αέριο	514.5	10-100 W
		530.9	0.1-10 W
		568.2	0.1-10 W
KTP/Nd: YAG	Στερεό	676.4	0.1-10 W
		532.0	1-10 W
		1064	100 W
HeNe	Αέριο	632.8	100 mW
Dye	Υγρό	400-500	1-100 W
		550-700	
GaAlAs	Ημιαγωγός	780	1-100 W
		820	
		870	
Nd:YAG	Στερεό	1064	100 W
Nd:YAP	Στερεό	1080	10-100 W
		1341	
Ho:YAG	Στερεό	2100	10-100 W
HF	Χημικό	2600-3000	150 W
CO ₂	Αέριο	10600	100 W

Πίνακας 2. Τα κοινώς χρησιμοποιούμενα λέιζερ παλμού στην Ιατρική⁶

Laser	Ενεργό υλικό	λ (nm)	Διάρκεια παλμού
Excimer ArF	Αέριο	193	5 - 25 ns
Excimer KrF	Αέριο	248	2 - 50 ns
Excimer XeCl	Αέριο	308	20 - 300 ns
Excimer XeF	Αέριο	351	1-30 ns
Cu	Ατιός μετάλλου	511	2.5-20 ns
KTP/Nd: YAG	Στερεό	532	100ns– 250 μ s
Nd: YAG	Στερεό	1064	30 – 100ps
Ruby	Στερεό	694	20 ns - 1ms
Alexandrite	Στερεό	720-800	0.1 ms
GaAs	Ημιαγωγός	904	150 fs
Ti: sapphire	Στερεό	700-1000	10- 100fs
Ho: YAG	Στερεό	2100	100ns–250 μ s
Er: YAG	Στερεό	2940	10 ns
Free electron laser	Ηλεκτρόνια	800-6000	2-10ps
CO ₂	Αέριο	10600	100ns-1 ms

1.2 Το laser στην οφθαλμολογία – Ιστορική αναδρομή

Οι βλαβερές συνέπειες του ισχυρού φωτός στην όραση ήταν γνωστές από την εποχή του Πλάτωνα, όπως ο ίδιος περιγράφει τη νουθεσία του Σωκράτη για αποφυγή της άμεσης παρατήρησης μιας ηλιακής έκλειψης. Μια μεσαιωνική περιγραφή απώλειας της κεντρικής όρασης ατενίζοντας τον ήλιο δόθηκε από τον Theophilus Bonetus (1620-1689)⁷.

Γενικά είναι δύσκολο να καθοριστεί επιστημονική προτεραιότητα εκεί όπου ένας μεγάλος αριθμός από ερευνητές έχουν εργαστεί ταυτόχρονα στο ίδιο πεδίο. Ωστόσο, δεν θα μπορούσε ποτέ να υπάρξει λέιζερ χωρίς τις βασικές έρευνες των Planck, Einstein, Bohr και Rutherford που εγκαθίδρυσαν τις αρχές της κβαντικής θεωρίας και ατομικής δομής⁸.

Το 1917 ο Einstein εισήγαγε την έννοια της αυθόρμητης εκπομπής ακτινοβολίας της ύλης^{7,8}. Ο Bloch το 1945 προώθησε τις αρχές της αντιστροφής πληθυσμού και τις επιπτώσεις της στην ακτινοβολία⁸.

Σχεδόν παράλληλα, οι Eccles και Flynn (1944) μελετούσαν τη δημιουργία εγκαυμάτων μέσω ακτινοβολίας στον αμφιβληστροειδή. Στο τέλος της δεκαετίας του 1940, ο Meyer-Schwickerath ερεύνησε τις χρήσεις της φωτοπηξίας για κάποιες παθολογικές περιπτώσεις του αμφιβληστροειδή. Σε επιτυχημένη του προσπάθεια να προλάβει την αποκόλληση αμφιβληστροειδούς και χρησιμοποιώντας ως φωτεινή πηγή τον ήλιο δημιούργησε χοριοαμφιβληστροειδικά εγκαύματα, γύρω από οπές του αμφιβληστροειδή. Μετέπειτα, σε συνεργασία με φυσικούς της Zeiss, κατασκεύασαν τη συσκευή φωτοπηξίας Zeiss. Το όργανο αυτό βασιζόταν σε μια λυχνία ξένου².

Το 1953 ο Townes και οι συνεργάτες του κατάφεραν να κατασκευάσουν την πρώτη συσκευή, η οποία στηριζόταν στο φαινόμενο που περιέγραψε ο Einstein. Η συσκευή που ονομάστηκε Maser (Microwave Amplification by Stimulated Emission of Radiation), ήταν μια διάταξη παρόμοια με το λέιζερ στην οποία επιτυγχάνονταν ενίσχυση μικροκυμάτων και όχι σε ορατά μήκη κύματος. Για την εφεύρεση του Maser, οι Townes, Prokhorov και Basov μοιράστηκαν το βραβείο Νόμπελ (Φυσικής) το 1964^{7,8}.

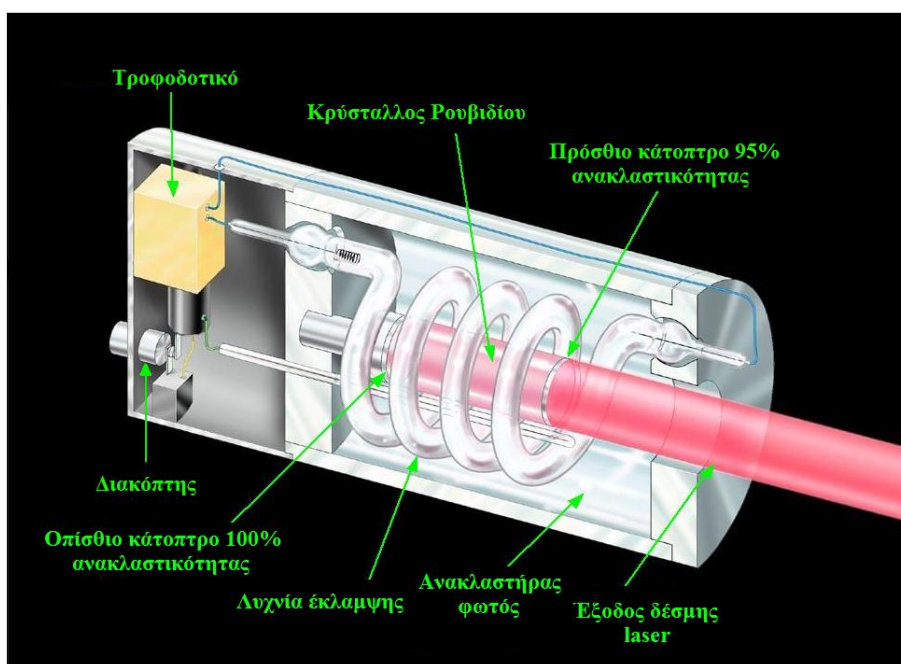
Το 1960 ο Mainman επέκτεινε την εξαναγκασμένη εκπομπή στο ορατό, χρησιμοποιώντας ως ενεργό μέσο έναν κύλινδρο ρουβιδίου. Το νέο αυτό σύστημα ονομάστηκε LASER σε αντιστοιχία με το MASER όπου το Microwave αντικαταστάθηκε από το Light, αφού πρόκειται για ένα οπτικό Maser².

Το λέιζερ κέντρισε το ενδιαφέρον αρκετών ειδικών πάνω στον αμφιβληστροειδή, οι οποίοι γρήγορα αναγνώρισαν τις δυνατότητες για κλινικές εφαρμογές και την ανάγκη για βελτίωση του χειρισμού και καλύτερο έλεγχο των αλληλεπιδράσεων φωτός-ιστού. Ο H. Zweng στο Palo Alto της Καλιφόρνια και οι Charles Francis και Campbell L'Esperance Jr στη Νέα Υόρκη, περιέγραψαν τη φύση των βλαβών του αμφιβληστροειδούς σε κουνέλια και γάτες και ο Noyori και οι συνεργάτες του μελέτησαν τα θερμικά αποτελέσματα σε αμφιβληστροειδείς κουνελιών. Μέσα σε ένα χρόνο, τα εργαστήρια αυτά παρουσίασαν μελέτες με αντικείμενο την εφαρμογή του λέιζερ ρουβιδίου στον αμφιβληστροειδή⁷.

Ενώ τα αποτελέσματα του λέιζερ ρουβιδίου είχαν εντυπωσιακή εφαρμογή, παρουσίαζαν συγχρόνως και προβλήματα. Τα εγκαύματα του αμφιβληστροειδούς ήταν έντονα και μπορούσαν να παράγουν έντονη χοριοαμφιβληστροειδική προσκόλληση. Το βαθύ ερυθρό μήκος κύματος (694 nm) δεν μπορούσε να απορροφηθεί από το αίμα με

αποτέλεσμα τη μη αποτελεσματική αντιμετώπιση αγγειακών βλαβών. Ήταν δύσκολο να παραχθεί αγγειακή βλάβη ή κλείσιμο χωρίς την αποφυγή αιμορραγίας ή έντονων ουλών. Η εμπειρία των ερευνητών στη φωτοπηξία ίριδας ήταν παρόμοια⁷.

Το 1961 ο Javan κατασκεύασε το πρώτο αέριο laser με χρήση He-Ne. Στη συνέχεια κατασκευάστηκαν laser στα οποία το ενεργό μέσο ήταν οργανικές βάσεις (dyes), μοριακά ή ιονισμένα αέρια, σύνθετοι κρύσταλλοι με προσμίξεις κ.λ.π.⁶.



Εικόνα 1.3. Σχεδίαση του πρώτου λέιζερ ρουβιδίου

<http://mavoiescientifique.onisep.fr/le-blog-de-la-science/la-science-c-est-la-vie/>

Η χρήση του αργού πρωτοχρησιμοποιήθηκε στα Εργαστήρια Edward S. Harkness στο Columbia Presbyterian Medical Center το 1965, και το 1968 επιχειρήθηκε προσπάθεια εφαρμογής στην ανθρώπινη υγεία. Κατά το επόμενο έτος πάνω από 500 περιπτώσεις διαφόρων οφθαλμολογικών παθήσεων θεραπεύτηκαν μέσω φωτοπηξίας με λέιζερ αργού. Ακολουθώντας τα αποτελέσματα αυτά και τις έρευνες των Patz και Little, το λέιζερ αργού έγινε εμπορικά διαθέσιμο το 1971⁸.

Μέχρι το 1983 πάνω από 4000 λέιζερ αργού είχαν διανεμηθεί σε διάφορα μέρη του κόσμου⁸. Το πρώτο μηχάνημα Argon Laser στην Ελλάδα εισήχθη το 1972 και χρησιμοποιήθηκε στην Πανεπιστημιακή Οφθαλμολογική Κλινική της Αθήνας. Εν τω μεταξύ, σύμφωνα με κλινικές δοκιμές το 1971, λέιζερ κρυπτού και YAG χρησιμοποιήθηκαν σε μια σειρά ασθενών⁹.

Από το 1977 πολλοί κλινικοί γιατροί χρησιμοποίησαν λέιζερ αργού, κρυπτού, YAG και λίγο αργότερα οργανικών βάσεων για τη θεραπεία διαφόρων οφθαλμικών ασθενειών. Ένα μέρος της εξάπλωσης της θεραπείας με λέιζερ μπορεί να θεωρηθεί ότι οφείλεται στον μεγάλο αριθμό εργασιών που δημοσιεύτηκε πάνω στα οφθαλμικά λέιζερ από το 1975 και μετά⁸. Ευρέως διαδεδομένο σήμερα στον τομέα της οφθαλμολογίας είναι το laser διεγερμένων διμερών (excimer laser). Η κλινική του χρήση εντοπίστηκε αρχικά στη διαθλαστική χειρουργική (refractive surgery).

Το excimer laser έχει χρησιμοποιηθεί στη διαθλαστική χειρουργική από το 1987. Η τεχνική LASIK αρχικά εισήχθη το 1989 από τον Ι. Παλλήκαρη¹⁰⁻¹¹, ο οποίος χρησιμοποίησε το excimer laser για να επέμβει στο υποκείμενο στρώμα κάτω από ένα κερατοειδικό κρημνό τον οποίο είχε δημιουργήσει με ένα μικροκερατόμο, ενώ ένα χρόνο αργότερα ο Buratto¹² στην Ιταλία χρησιμοποίησε την ίδια τεχνική με επιτυχία επεμβαίνοντας στην κατώτερη πλευρά του κερατοειδικού κρημνού.

Το ίδιο το laser είναι ένα κρύο laser (δεν παράγει θερμότητα), το οποίο επιτρέπει την ακριβή αφαίρεση του ιστού (για την αναδιαμόρφωση της κερατοειδούς επιφάνειας) χωρίς θερμικές καταστρεπτικές επιδράσεις στον παρακείμενο ιστό. Το excimer laser είναι ένα εξαιρετικά ακριβές laser².

Παρακάτω (Εικόνα 1.4) παρουσιάζεται ένα laser διεγερμένων διμερών (excimer laser), το οποίο χρησιμοποιείται σε επεμβάσεις μείωσης ή εξάλειψης της μυωπίας ή της υπερμετρωπίας με ή χωρίς αστιγματισμό.



Εικόνα 1.4. Laser διεγερμένων διμερών (<http://www.nidek-intl.com/>)

Το τελευταίο επαναστατικό βήμα στις επεμβάσεις διαθλαστικής χειρουργικής ήταν η ανάπτυξη του femtosecond λέιζερ για κοπή του κερατοειδούς κρημνού, πρώτη φορά από τους Kurtz και συνεργάτες το 1998 (κύριος ερευνητής: T. Juhasz) και αργότερα η εισαγωγή του στο εμπόριο από την IntraLase Corporation και άλλους. Σε αντίθεση με τους μηχανικούς μικροκερατόμους, η κοπή με λέιζερ επέτρεψε τη δημιουργία κατακόρυφων τοιχωμάτων, που με τη σειρά τους επέτρεψαν την καλύτερη τοποθέτηση του κερατοειδούς πίσω στην αρχική του θέση. Η ιδιότητα αυτή οδήγησε στην ευρεία αποδοχή του femtosecond λέιζερ στη διαθλαστική χειρουργική. Τα λέιζερ αυτά επίσης έδωσαν τη δυνατότητα για διαθλαστικής χειρουργικής διαδικασίες με βάση την ενδο-στρωματική κοπή χωρίς εκτομή με λέιζερ excimer: ένθεση ενδοστρωματικών φακών και παραγωγή ενδοστρωματικών υποδοχών για δακτυλίους. Τα ίδια συστήματα λέιζερ εφαρμόζονται με επιτυχία σήμερα στις μεταμοσχεύσεις του συνόλου του κερατοειδούς τμήματος του ενδοθηλίου, που είναι γνωστή ως ενδοθηλιακή κερατοπλαστική⁷.

Το πρώτο femtosecond λέιζερ που κυκλοφόρησε στην αμερικάνικη αγορά το 2001 κατασκευάστηκε από την αμερικανική εταιρεία Intralase Corporation. Από τότε μέχρι σήμερα η εξέλιξη του **Intralase** λέιζερ ήταν ραγδαία και από το πρώτο μοντέλο των 6 kHz το οποίο χρειαζόταν 3-4 λεπτά για τη δημιουργία ενός κερατοειδικού κρημνού (flap) στη LASIK φτάσαμε σήμερα στο **Intralase** λέιζερ 150 kHz, το οποίο χρειάζεται μόλις 10 δευτερόλεπτα για τη δημιουργία του κερατοειδικού κρημνού.

Το 2005 το **Intralase** λέιζερ πήρε την έγκριση του FDA για τη διενέργεια διαμπερούς και τμηματικής κερατοπλαστικής. Το 2007 η εταιρεία AMO αγόρασε την Intralase Corporation έναντι 808 εκατομμυρίων δολαρίων, ενώ αρχίζουν και άλλες εταιρείες κατασκευής femtosecond λέιζερ να εμφανίζονται ανά τον κόσμο¹³.

Μέχρι το τέλος του 2008, εκτιμάται ότι το 35-40% των χειρουργικών επεμβάσεων LASIK στις Ηνωμένες Πολιτείες έχουν γίνει με τη χρήση femtosecond λέιζερ προκειμένης της δημιουργίας κρημνού. Εκτιμάται ότι το ποσοστό αυτό έχει αυξηθεί μέχρι σήμερα μέχρι και το 70%. Τα στοιχεία στη βιβλιογραφία δείχνουν ότι υπάρχει μια καλή προοπτική για την υιοθέτηση της τεχνολογίας femtosecond λέιζερ σε όλες τις περιπτώσεις LASIK¹⁴.

1.3 Femtosecond laser - Αρχή λειτουργίας

Ο όρος Femto-(σύμβολο f) είναι ένα πρόθεμα στο μετρικό σύστημα που δηλώνει έναν παράγοντα των 10^{-15} ή 0,000000000000001. Προέρχεται από τη δανική λέξη femten, που σημαίνει ‘δεκαπέντε’.

Το femtosecond είναι ένα λέιζερ υπερβραχέων παλμών. Με τον όρο «υπερβραχείς» εννοούμε παλμούς φωτός με χρονοδιάρκεια της τάξης των femtosecond (fs) ($1 \text{ fs} = 10^{-15} \text{ s}$). Η χρονική αυτή κλίμακα έγινε προσβάσιμη με τη βοήθεια της εξέλιξης στην παραγωγή, ενίσχυση και μέτρηση των παλμών αυτών.

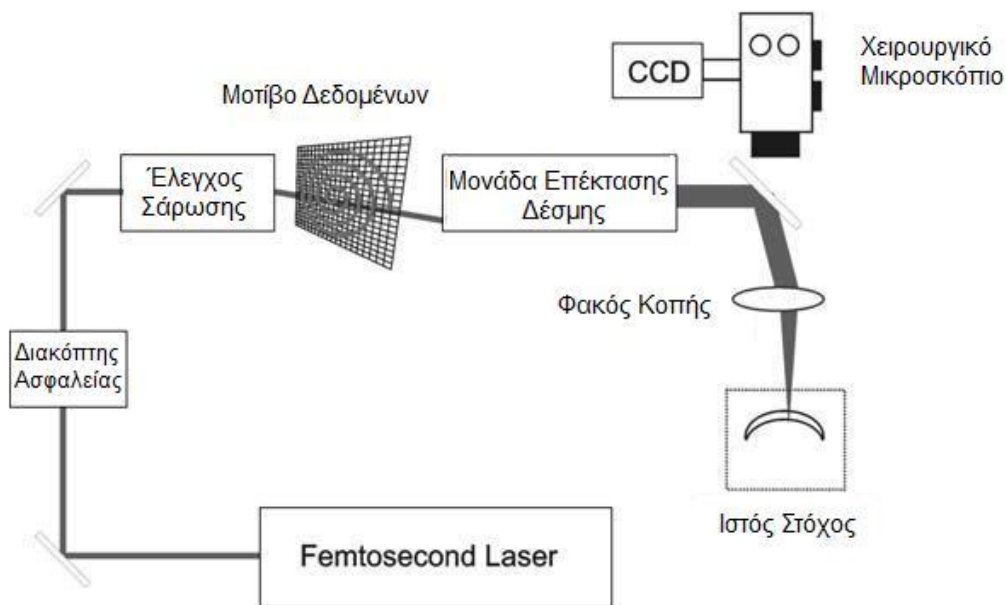
Η ανάπτυξη τους συνδέεται κυρίως με την ανακάλυψη της τεχνικής εγκλειδωσης τρόπων ταλάντωσης (mode-locking). Σύμφωνα με την τεχνική αυτή, η ταυτόχρονη ταλάντωση ενός μεγάλου αριθμού σύμφωνων, κλειδωμένων σε φάση, διαμηκών ρυθμών σε μία κοιλότητα laser, οδηγεί τελικά στη δημιουργία ενός τρένου παλμών fs στην έξοδο ενός mode-locked laser¹⁵.

Τα femtosecond lasers που χρησιμοποιούνται στη διαθλαστική χειρουργική είναι λέιζερ στερεάς κατάστασης και εκπέμπουν παλμούς φωτός με μήκος κύματος που ανήκει στο εγγύς υπέρυθρο, δηλαδή στα 1053 nm για εφαρμογές στον κερατοειδή και στα 1030 nm για εφαρμογές στον κρυσταλλοειδή φακό¹⁶.

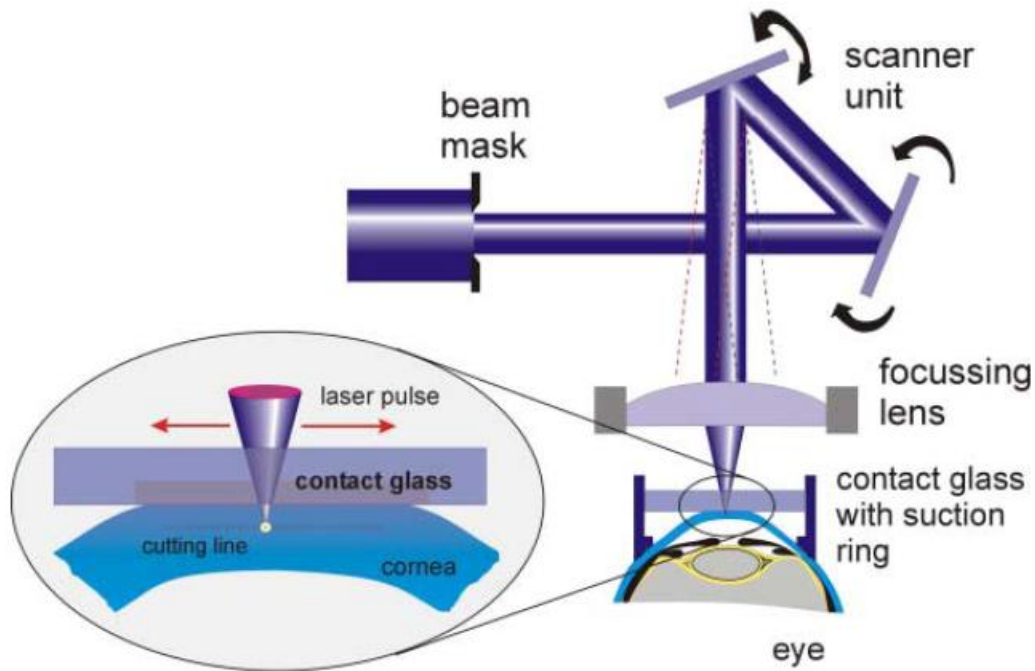
Για να ελεγχθεί με ακρίβεια η ισχύς των υπερβραχέων παλμών laser για εφαρμογές στην οφθαλμολογία, το σύστημα του λέιζερ πρέπει να συνδυαστεί με ένα σύστημα που παρέχει ακρίβεια, γρήγορη εκτροπή και εστίαση, καθώς και ένα υψηλής αντίθεσης μικροσκόπιο που να ταιριάζει στις ανάγκες του χειρουργού οφθαλμίατρου (Εικόνα 1.5). Μετά την έξοδο από το λέιζερ, η ακτίνα εισέρχεται στο βραχίονα εφαρμογής. Ένας μηχανικός διακόπτης μπλοκάρει τη δέσμη και ανοίγει μόνο κατά τη διάρκεια της επέμβασης με το λέιζερ. Κάθε επέμβαση ορίζεται εκ των προτέρων από μία τρισδιάστατη παράταξη δεδομένων των στοιχείων-όγκου (voxels) που θα αποκοπούν και ένα αντίστοιχο χρονοδιάγραμμα που ορίζει την αλληλουχία εκτομής. Συνεπώς, η εστίαση του λέιζερ πρέπει να γίνεται με ακρίβεια και στις τρεις διαστάσεις. Για το σκοπό αυτό, ένα πλήρως ελεγχόμενο από υπολογιστή μονάδα κάτοπτρο σαρώσεως χρησιμοποιείται. Βελτιστοποιημένης σάρωσης πρότυπα δημιουργούνται από ένα σύνολο παραμέτρων που ορίζονται από το χρήστη (π.χ. πάχος και διάμετρος κρημνού, γωνία μίσχου σε προ-LASIK κοπή ενός κρημνού) και εκτελούνται με έλεγχο

του υλικού του συστήματος σε πραγματικό χρόνο. Μετά από τη μονάδα του σαρωτή, η δέσμη περνά από μια μονάδα επέκτασης, αυξάνοντας τη διάμετρο της δέσμης λέιζερ για την επίτευξη εστίασης μετά το φακό κοπής. Καθώς η πυκνότητα ροής του λέιζερ πρέπει να είναι πάνω από το αντίστοιχο κατώφλι για την εκτομή, η δέσμη λέιζερ πρέπει να εστιάζεται σε ένα πολύ μικρό μέγεθος κηλίδας της τάξεως των μικρομέτρων (μm) για την επίτευξη μιας ακριβούς εκτομής. Σύμφωνα με τους φυσικούς νόμους των οπτικών φακών, το μέγεθος του σημείου εστίασης μιας δέσμης μειώνεται όσο μεγαλύτερο είναι το αριθμητικό άνοιγμα (NA) του φακού εστίασης¹⁷.

Ένα επίπεδο γυαλί στο τέλος του συστήματος μεταφοράς της δέσμης τοποθετείται σε επαφή με την επιφάνεια του κερατοειδούς, για τη δημιουργία ενός επιπέδου αναφοράς για αναπαραγωγίμη ενδοστρωματική φωτοδιάσπαση. Η θέση του οφθαλμού στο γυαλί επαφής καθορίζεται με τη δημιουργία ελαφρού κενού με ένα δακτύλιο αναρρόφησης (Εικόνα 1.6). Ένα χειρουργικό μικροσκόπιο με μια φωτεινή πηγή (σχισμοειδής λυχνία) και μία κάμερα CCD είναι συνδεδεμένα στο σύστημα για άμεση παρατήρηση της χειρουργικής διαδικασίας¹⁸.



Εικόνα 1.5: Μονάδα εφαρμογής για εκτέλεση οφθαλμικής χειρουργικής με παλμούς femtosecond laser¹⁷



Εικόνα 1.6: Απεικόνιση διάταξης του συστήματος μεταφοράς της δέσμης του λέιζερ²²

1.4 Αλληλεπίδραση Femtosecond laser - ιστού

Η ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία της δέσμης laser, όταν αλληλεπιδρά με το ζωντανό ιστό μετατρέπεται σε ενέργεια χημικών δεσμών, θερμότητα, μηχανική ενέργεια, ενέργεια ηλεκτρικού πεδίου ή και σε φωτεινή ενέργεια. Με βάση το μηχανισμό που μετατρέπεται η ενέργεια, τα αποτελέσματα της αλληλεπίδρασης μεταξύ ακτινοβολίας laser και ιστού χωρίζονται σε: φωτοχημικά, φωτοθερμικά και φωτομηχανικά.

Το βιολογικό αποτέλεσμα της δράσης των laser στους ιστούς εξαρτάται από:

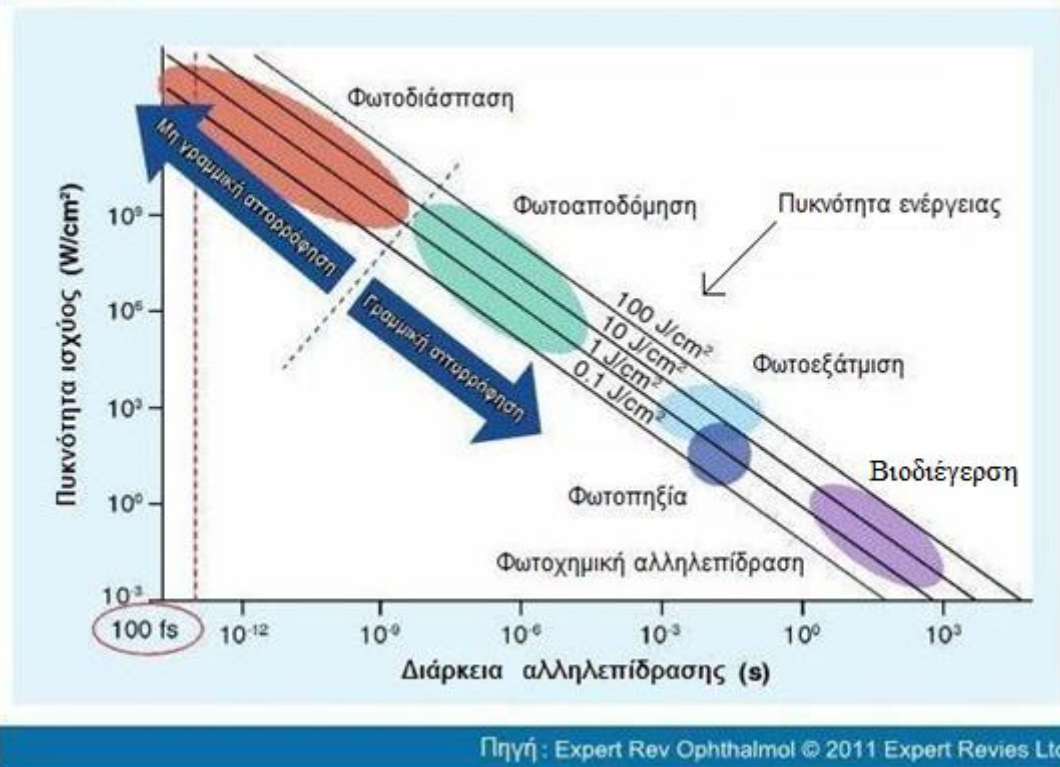
- τις φυσικές παραμέτρους του laser (μήκος κύματος, ενέργεια ή πυκνότητα ενέργειας, ισχύς ή πυκνότητα ισχύος, χρόνος έκθεσης στην ακτινοβολία),
- τις βιοφυσικές ιδιότητες του ιστού – στόχου (οπτικές, θερμικές, μηχανικές ιδιότητες).

Οι βιοφυσικές ιδιότητες του ιστού – στόχου διακρίνονται σε **οπτικές ιδιότητες** (ανάκλαση, διάδοση, σκέδαση, φθορισμός- κβαντική απόδοση), σε **θερμικές ιδιότητες** (θερμική αγωγιμότητα, συντελεστής θερμικής διάχυσης, χρόνος θερμικής αποκατάστασης) και **μηχανικές ιδιότητες** (συντελεστής ελαστικότητας, σύσταση/φάση της έμβιας ύλης)¹⁹.

Όταν η ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία που εκπέμπεται από μια πηγή laser προσπέσει σε μια βιολογική δομή, τότε είτε θα απορροφηθεί, είτε θα ανακλαστεί (κατοπτρικά ή σε τυχαίες διευθύνσεις), ή θα συμβεί ένας συνδυασμός των παραπάνω. Αν εισχωρήσει στον όγκο του ιστού, το βάθος διείσδυσης αυτής της ακτινοβολίας δεν μπορεί να είναι μεγάλο, συγκρινόμενο με το αντίστοιχο των ιονίζουσών ακτινοβολιών που διαπερνούν όλο το ανθρώπινο σώμα (π.χ. στην ακτινογραφία ή την ακτινοσκόπηση)¹⁹.

Η απορρόφηση της ακτινοβολίας, οδηγεί σε θεραπευτικές εφαρμογές (χειρουργικές τομές, λιθοτριψία, φωτοδυναμική θεραπεία, θεραπεία αιμαγγειωμάτων, φωτοπηξία, βιοδιέγερση κ.λ.π.). Η ανάκλαση/σκέδαση της ακτινοβολίας, οδηγεί κύρια σε διαγνωστικές εφαρμογές (οπτική τομογραφία, κυτταρομετρία ροής, μικροσκοπία ατομικής δύναμης, ολογραφία), αλλά πολύ πρόσφατα και σε ειδικές «θεραπείες» (π.χ. τεχνητή γονιμοποίηση ωαρίου και «σύντηξη» κυττάρων)¹⁹.

Τα είδη των αλληλεπιδράσεων καθώς και τα αποτελέσματα της επίδρασης της ακτινοβολίας Laser στους ιστούς, παρουσιάζονται στο γράφημα 1. Ο οριζόντιος άξονας παριστάνει το χρόνο έκθεσης σε δευτερόλεπτα, ενώ ο κατακόρυφος την εφαρμοζόμενη πυκνότητα ισχύος σε W/cm^2 . Οι διαγώνιες, αφορούν τη «σταθερή» ροή ενέργειας. Σύμφωνα με το γράφημα 1 τα είδη των αλληλεπιδράσεων Laser – ιστού είναι τα εξής: βιοδιέγερση, φωτοπηξία, φωτοεξάτμιση, φωτοαποδόμηση, φωτοδιάσπαση.



Γράφημα 1: Επιδράσεις της σχέσης μεταξύ του χρόνου αλληλεπίδρασης λέιζερ και της έντασης της ενέργειας²⁰

Τα οπτικά διαφανή διαθλαστικά στρώματα του οφθαλμού, όπως ο κερατοειδής και ο φακός, δεν απορροφούν ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία στο ορατό ή στο εγγύς-υπέρυθρο φάσμα σε χαμηλές πυκνότητες ισχύος, επιτρέποντας στο φως να περάσει διαμέσου χωρίς αλλοίωση των ιστών αυτών. Ωστόσο, σε υψηλότερες πυκνότητες ισχύος, όπως αυτές που παράγονται από ένα femtosecond laser, αυτές οι δομές απορροφούν την φωτεινή ενέργεια, με αποτέλεσμα την παραγωγή πλάσματος και τη φωτοδιάσπαση (photodisruption) του ιστού¹⁶.

Η εφαρμογή πολλών φωτονίων της ενέργειας του λέιζερ σε πολύ μικρό χώρο και χρόνο οδηγεί σε μη γραμμική απορρόφηση της ενέργειας του femtosecond laser. Λόγω του πολυφωτονικού φαινομένου, καθώς και του φαινομένου χιονοστιβάδας ηλεκτρονίων, η απορρόφηση ενέργειας από τον ιστό υπερβαίνει τελικά το κατώφλι για οπτική διάσπαση²¹. Έτσι, στο σημείο εστίασης της δέσμης λέιζερ στο εσωτερικό του ιστού δημιουργείται ένα νέφος από ελεύθερα ηλεκτρόνια και ιονισμένα μόρια σχηματίζοντας μία παροδική κατάσταση πλάσματος, με διάμετρο 0,5 - 5 μm (Εικόνα 1.7)^{16,21}. Το πλάσμα που δημιουργείται απορροφά περισσότερη ενέργεια σε σύγκριση

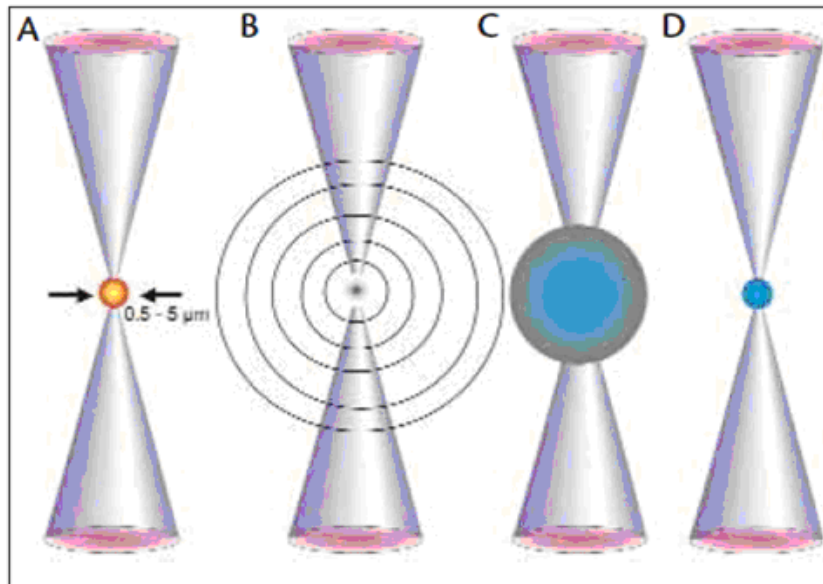
με τον περιβάλλοντα ιστό, οδηγώντας το σε εκτόνωση με υπερηχητική ταχύτητα¹⁸. Με την επέκταση του πλάσματος προκύπτουν δευτερογενείς επιδράσεις, όπως κρουστικό κύμα, το οποίο ωθεί το περιβάλλον μέσο μακριά από το κέντρο του, δημιουργώντας μία φυσαλίδα σπηλαίωσης, με διάμετρο 10 έως 100 μm και διάρκεια ζωής μερικά μsec . Μετά την κατάρρευση της φυσαλίδας σπηλαίωσης, απομένει μια φυσαλίδα αερίου που περιέχει διοξείδιο του άνθρακα, νερό, άζωτο και άλλα στοιχεία, με αποτέλεσμα το διαχωρισμό του ιστού^{18,21}.

Υπάρχει μία αντίστροφη σχέση μεταξύ της διάρκειας του παλμού laser και της ενέργειας που απαιτείται σε κάθε παλμό για να δημιουργήσει την οπτική διάσπαση (LIOB) (Εικόνα 1.8). Όσο μικρότερη είναι η διάρκεια του παλμού και όσο μικρότερη είναι η διάμετρος (και όγκος) της κηλίδας, τόσο χαμηλότερη είναι η ενέργεια που απαιτείται για φωτοδιάσπαση. Ένας φακός με ένα μεγαλύτερο αριθμητικό άνοιγμα θα δημιουργήσει μια πολύ εστιασμένη κηλίδα λέιζερ, όσον αφορά τη διάμετρο και τον όγκο, η οποία ενισχύει την ακρίβεια βάθους και τη συνολική ακρίβεια της κοπής μίας στοιβάδας²¹.

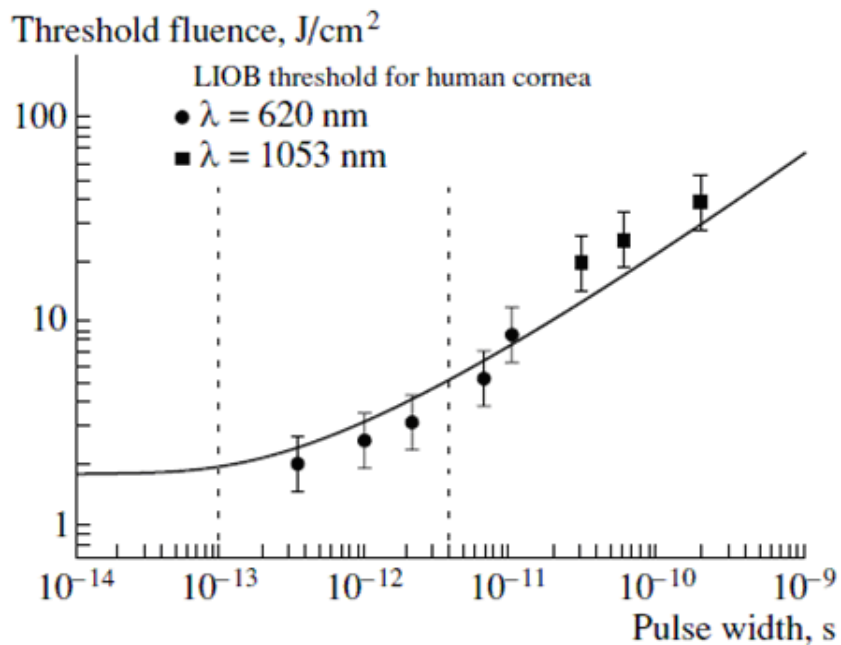
Οι παλμοί υψηλότερης ενέργειας επιτρέπουν μεγαλύτερη απόσταση μεταξύ των κηλίδων, επειδή η επέκταση των κενών φυσαλίδων αερίου καθοδηγεί την διαδικασία κοπής (Εικόνα 1.9). Επειδή η υπερβολικά μεγάλη απόσταση μπορεί να οδηγήσει σε άκοπες περιοχές ή γέφυρες ιστού, οι χειρουργοί πρέπει να συνυπολογίζουν τον παράγοντα τόσο της ενέργειας όσο και της απόστασης στο σχέδιο θεραπείας. Μικρότερης ενέργειας παλμοί και μικρότερα μεγέθη κηλίδας και όγκου απαιτούν την χρήση ουσιαστικά περισσότερων κηλίδων που τοποθετούνται σε μικρότερη απόσταση μεταξύ τους και έχουν μεγαλύτερη επικάλυψη, επειδή το ίδιο το πλάσμα είναι ο πρωταρχικός οδηγός της διαδικασίας κοπής. Για την υλοποίηση αυτών των πολλών σημείων σε ένα εύλογο χρονικό διάστημα απαιτείται μια πολύ-υψηλής συχνότητας μηχανή²¹.

Οι πρώτες συσκευές λειτουργούσαν με χαμηλό ρυθμό επανάληψης και χρειαζόταν μεγαλύτερη ενέργεια για να επιτύχουν τη διαδικασία της φωτοδιάσπασης. Οι νεότερες συσκευές σκοπεύουν να αυξήσουν το ρυθμό επανάληψης, γεγονός που ελαττώνει τη διάρκεια της διαδικασίας και χρησιμοποιεί χαμηλότερη ενέργεια με σκοπό τη μείωση της φλεγμονής. Επιπλέον, το μέγεθος της κηλίδας και ο διαχωρισμός μπορεί να μειωθεί σε υψηλότερους ρυθμούς επανάληψης ώστε να παράγονται ομαλότερες τομές της επιφάνειας, χωρίς να αυξάνεται ο χρόνος της διαδικασίας²⁰.

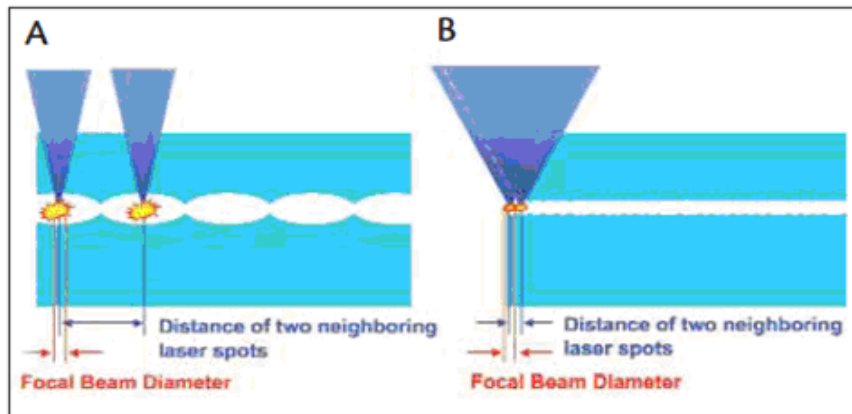
Περίληπτικά, η ιδανική διάταξη θα πρέπει χαρακτηρίζεται από υψηλό ρυθμό επανάληψης, μικρό μέγεθος κηλίδας και χαμηλή ενέργεια ανά παλμό²⁰.



Εικόνα 1.7. Απεικόνιση της εξέλιξης του φαινομένου της φωτοδιάσπασης²¹



Εικόνα 1.8. Πυκνότητα ενέργειας στο κατόφλι για λέιζερ προκαλούμενη οπτική διάσπαση (LIOP) σαν συνάρτηση του πλάτους του παλμού λέιζερ, όπως μετράται επί της επιφάνειας του ανθρώπινου κερατοειδούς¹⁶



Εικόνα 1.9. Μεγαλύτερη ενέργεια παλμού (A) επιτρέπει τη χρήση της μεγαλύτερης απόστασης μεταξύ των κηλίδων, επειδή η διαδικασία κοπής οδηγείται κυρίως με την επέκταση της σπηλαίωσης και των υπολειμμάτων των φυσαλίδων αερίου. Μικρότερη ενέργεια παλμού (B) και μικρότερο μέγεθος κηλίδας και όγκου απαιτούν σημαντικά περισσότερα σημεία με την επιβολή κοντινότερης απόστασης και μεγαλύτερης επικάλυψης, καθώς η διαδικασία κοπής εδώ πηγάει κατά κύριο λόγο από το ίδιο το πλάσμα²¹

1.5 Εφαρμογές στη διαθλαστική χειρουργική

Η ειδικότητα της Οφθαλμολογίας χαρακτηρίζεται από την άμεση ενσωμάτωση κάθε μορφής σύγχρονης τεχνολογίας στην καθημερινή της πρακτική. Ο τομέας της Διαθλαστικής Χειρουργικής ειδικότερα πρωτοστατεί στο πλαίσιο αυτό, με το femtosecond laser να αποτελεί χαρακτηριστικό παράδειγμα τεχνολογικής εξέλιξης που εισήλθε δυναμικά στη χειρουργική αίθουσα²³.

Με τον όρο διαθλαστική χειρουργική αναφερόμαστε στην διορθωτική χειρουργική επέμβαση στον οφθαλμό κατά την οποία αφαιρείται-φωτοαποδομείται ιστός από τον κερατοειδή χιτώνα του οφθαλμού με την χρήση κατάλληλης δέσμης λέιζερ²⁴.

Δέκα χρόνια εφαρμογής και χρήσης πλέον σε περισσότερες από τις μισές επεμβάσεις που διενεργούνται παγκοσμίως αποδεικνύουν την αποδοχή και την ευρύτητα της εφαρμογής του²³.

Συνοπτικά οι εφαρμογές του femtosecond laser στη διαθλαστική χειρουργική είναι οι εξής^{25,26}:

- i) Δημιουργία κερατικού κρημνού στην LASIK.**
- ii) Διόρθωση αστιγματισμού με αστιγματικές κερατοτομές και σφηνοειδείς εκτομές.**
- iii) Δημιουργία ενδοκερατικών τομών για την ένθεση ενδο-κερατοειδικών δακτυλίων, ενδοστρωματικών ενθεμάτων και την έγχυση ριβοφλαβίνης.**
- iv) Διόρθωση μυωπίας με τη μέθοδο ReLEx.**
- v) Διόρθωση της πρεσβυωπίας με τη μέθοδο INTRACOR.**
- vi) Βιοψία κερατοειδούς.**
- vii) Στη μεταμόσχευση κερατοειδούς.**
- viii) Στην εγχείρηση καταρράκτη που λαμβάνει χώρα πρόσθια καψουλόρρηξη και ενδοφακική φωτοδιάσπαση και ρευστοποίηση του πυρήνα.**
- ix) Στην αντιμετώπιση της πρεσβυωπίας, όπου γίνεται ενδοφακικά εφαρμογή του laser με σκοπό την αύξηση της ελαστικότητας του φακού που ως γνωστό η σκλήρυνσή του οδηγεί σε πρεσβυωπία.**

Μέρος Α

Εφαρμογές στον κερατοειδή

Κεφάλαιο 2

Κερατόμος Femto για LASIK

2.1 Δημιουργία κερατοειδικού κρημνού

Η μέθοδος LASIK αποτελεί την πιο δημοφιλή και ευρύτερα αποδεκτή μέθοδο διαθλαστικής χειρουργικής ανάμεσα στους διαθλαστικούς χειρουργούς, αλλά και στους ασθενείς. Στην επικράτηση της LASIK συντελούν η γρήγορη αποκατάσταση της όρασης μετεγχειρητικά, η έλλειψη σοβαρών μετεγχειρητικών συμπτωμάτων και η δυνατότητα της διόρθωσης μεγαλύτερων διαθλαστικών σφαλμάτων.

Πρώτοι οι Παλλήκαρης και συνεργάτες του δημοσίευσαν τη χρήση του excimer laser σε μία φωτοεκτομή *in situ* την οποία ονόμασαν LASIK. Η μέθοδος περιλαμβάνει τη δημιουργία και την ανύψωση του κρημνού, φωτοαποδόμηση στο στρώμα του κερατοειδούς και επανατοποθέτηση του κρημνού πάνω στο φωτοαποδομημένο στρώμα²⁴.

Η δημιουργία του κρημνού είναι ένα κρίσιμο βήμα στη χειρουργική επέμβαση LASIK. Παρόλο που οι επιπλοκές των σύγχρονων μικροκερατόμων που σχετίζονται με τη δημιουργία κρημνών είναι πολύ ασυνήθιστες, η εισαγωγή του femtosecond laser βελτίωσε την ακρίβεια και την ασφάλεια της δημιουργίας κρημνού²⁷. Τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα της femtosecond laser LASIK σε σύγκριση με το μηχανικό μικροκερατοτόμο για τη δημιουργία του κρημνού αναλύονται παρακάτω.

2.1.1. Πότε χρησιμοποιήθηκε πρώτη φορά

Από τις πλατφόρμες femtosecond laser που χρησιμοποιήθηκαν μέχρι σήμερα, η IntraLase Pulsion FS laser ήταν η πρώτη πλατφόρμα femtosecond laser που εγκρίθηκε για χρήση από τον Αμερικανικό Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) για εγχείρηση κερατοειδικών στρωμάτων τον Ιανουάριο του 2000 και το πρώτο εμπορικό λέιζερ εισήχθη στην αγορά το 2001 για χρήση στην παραγωγή (LASIK) κρημνών¹⁶.

Ενώ το 1989 ο καθηγητής κ. Παλλήκαρης του Πανεπιστημίου Κρήτης διεξήγαγε την πρώτη επέμβαση LASIK σε ανθρώπινο οφθαλμό χρησιμοποιώντας μηχανικό μικροκερατόμο και excimer laser ένα χρόνο μετά, το 1990 το Εθνικό Ίδρυμα Επιστημών και η πολιτεία του Michigan επιδοτούν με 14,3 εκατομμύρια δολάρια το ερευνητικό κέντρο CUOS (Center for Ultrafast Optical Science) της Ιατρικής Σχολής του τοπικού πανεπιστημίου του Michigan και οι ερευνητές Juhasz, Liu και Kurtz σχεδιάζουν το πρώτο πρωτότυπο femtosecond laser για εφαρμογή στην οφθαλμολογία, το οποίο παράγει παλμούς διάρκειας 500 femtoseconds με ρυθμό επανάληψης 1 έως 10 kHz¹⁶.

Οι αρχικές μελέτες σε ανθρώπους με πρωτότυπα του IntraLase femtosecond λέιζερ διεξήχθησαν στην Ουγγαρία το 2001 από τους Ratkay-Traub και συνεργάτες οι οποίοι αφού πρώτα δημιούργησαν τους femtosecond LASIK κρημνούς, εκτέλεσαν φωτοαποδόμιση με excimer λέιζερ VISX, σε 12 άτομα με μειωμένη όραση²⁸.

Τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα οδήγησαν στη φάση II της μελέτης, όπου συμμετείχαν 22 μάτια με μέσο όρο μυωπίας -9,8 διοπτριών. Υπήρχαν 5 περιπτώσεις στις οποίες η αναρρόφηση χάθηκε κατά τη διάρκεια της διαδικασίας. Σε αυτά τα μάτια επαναλήφθηκε η διαδικασία μέσα σε 24 ώρες χωρίς δυσμενείς επιπτώσεις. Δεν υπήρχαν μάτια με 2 ή περισσότερες γραμμές απώλεια όρασης στην καλύτερα διορθωμένη οπτική οξύτητα (BSCVA)²⁸.

2.1.2. Σύγκριση με αποτελέσματα μικροκερατόμου

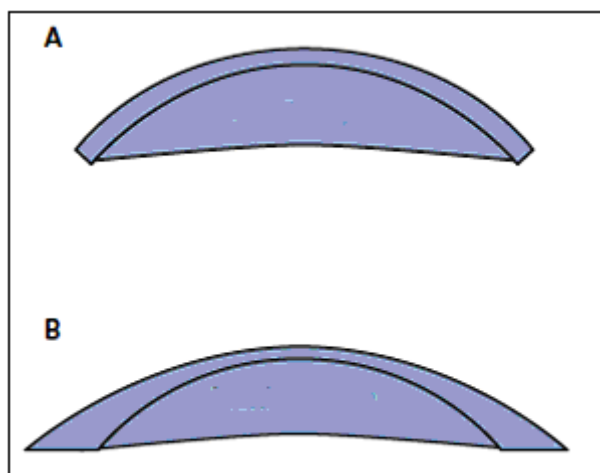
Ο μικροκερατόμος είναι ένα μικρό φορητό εργαλείο που περιέχει μια κινητή λεπίδα από ατσάλι η οποία με την κίνησή της δημιουργεί μία τομή στην επιφάνεια του κερατοειδή. Ο μικροκερατόμος κάνει μια ομοιόμορφη τομή. Όπως όμως η λεπίδα ταλαντεύεται, μπορεί, δυστυχώς, να αφήσει μικρές ανωμαλίες στην επιφάνεια που κόβει, οι οποίες μπορούν να έχουν ως αποτέλεσμα την μείωση της μετεγχειρητικής οπτικής οξύτητας²⁹.

Πιο αναλυτικά, η γενική αρχή της δημιουργίας κρημνού με το μηχανικό μικροκερατόμο είναι η εξής: Το πρώτο βήμα είναι η εφαρμογή ενός δακτυλίου αναρρόφησης ο οποίος σταθεροποιεί το μάτι σε μια σταθερή θέση. Ακολούθως, μια λεπίδα που ταλαντεύεται ορίζεται σε μία οξεία γωνία μέσα σε μια κεφαλή του

μικροκερατόμου προωθημένη προς τον κερατοειδή για να κοπεί ο κρημνός. Αυτό, το δεύτερο στάδιο περιλαμβάνει μια εντοπισμένη επιπέδωση του κερατοειδούς πάνω από την περιοχή της επαφής καθώς προχωρεί το κόψιμο¹⁴.

Η εντοπισμένη επιπέδωση του κερατοειδούς κατά τη διάρκεια της προώθησης της λεπίδας οδηγεί σε μεταβλητότητα του πάχους του κρημνού. Η λεπίδα σταματά πριν φτάσει την τελική διάμετρο με σκοπό να παρέχει ένα σημείο για δυνατότητα αναδίπλωσης απέναντι από το σημείο εισόδου της. Ο χειρουργός ανυψώνει τελικά τον κομμένο κρημνό με μια σπάτουλα ώστε να εκτεθεί το στρώμα για την εφαρμογή του excimer λέιζερ¹⁴.

Η τοποθέτηση της κεφαλής του μικροκερατόμου καθορίζει τη θέση και τη διάμετρο του κρημνού. Το πάχος του κρημνού (στην επιπεδωμένη κατάσταση) προσδιορίζεται από την επιλεγμένη κεφαλή. Οι μηχανικοί μικροκερατόμοι τείνουν να παράγουν έναν μορφής μηνίσκου (λεπτυνόμενο) (Εικόνα 2.1) κρημνό και φυσικά δεν υπάρχει δυνατότητα δημιουργίας πλευρικού τοιχώματος, εφόσον δεν μπορεί κανείς να κάνει μία γωνία σε οποιοδήποτε σημείο της τομής¹⁴.



Εικόνα 2.1. Α. Τα συστήματα femtosecond laser δίνουν τη δυνατότητα δημιουργίας ισοπαχούς κρημνού και διαμόρφωσης πλευρικού τοιχώματος **Β.** Ο μηχανικός μικροκερατόμος δημιουργεί κρημνούς μορφής μηνίσκου (λεπτότερους στο κέντρο) και δεν υπάρχει δυνατότητα κρασπεδικού σχήματος¹⁴

Τα συστήματα femtosecond laser γενικά περιλαμβάνουν το ίδιο πρώτο βήμα ενός δακτυλίου αναρρόφησης. Το λέιζερ στη συνέχεια χρησιμοποιείται για να δημιουργήσει έναν ειδικής γεωμετρίας κρημνό επί του οφθαλμού. Η διάμετρος του

κρημονού, το πάχος και η γεωμετρία του μίσχου προγραμματίζονται και το λέιζερ εκτελεί τις απαραίτητες τομές.

Συνολικά, η μεταβλητότητα του κεντρικού πάχους του κρημονού είναι μεγαλύτερη με τους μηχανικούς μικροκερατόμους σε σύγκριση με τα συστήματα femtosecond λέιζερ. Η τυπική απόκλιση του κεντρικού πάχους του κρημονού μετρούμενη με παχυμετρία υπερήχων είναι της τάξης των 20 μm με τα μηχανικά συστήματα και τυπικά περίπου 10 μm με τα συστήματα femtosecond λέιζερ¹⁴.

Η δημιουργία του κερατοειδικού κρημονού στη LASIK πρέπει να χαρακτηρίζεται από ιδανικές αναλογίες - λεπτό πάχος και ισοπαχής διαμόρφωση - με υψηλή επαναληψιμότητα, άρα προβλεψιμότητα. Αυτό ακριβώς το κενό κάλυψε για μεγάλο διάστημα με επιτυχία το femtosecond laser. Λεπτότεροι κρημονοί με μικρές αποκλίσεις και ισοπαχείς είναι το κύριο επιχείρημα για τη χρήση ενός femto μικροκερατόμου²³.

Η χρήση του femtosecond laser έχει κερδίσει δημοτικότητα αφού δίνει τη δυνατότητα για έναν «προσαρμοσμένο» κρημόν. Ο χειρουργός έχει τον έλεγχο της διαμέτρου του κρημονού, του πάχους καθώς και της θέσης και του πλάτους του μίσχου. Η προβλεψιμότητα του πάχους του κρημονού και ικανότητα για τη δημιουργία ομοιόμορφων (ισοπαχών) κρημών έχουν ελαχιστοποιήσει τον κίνδυνο των επιπλοκών κρημονού όπως τα επιθηλιακά ελαττώματα, ανώμαλες κερατεκτομές (button holes), μη κανονικούς και μερικούς-μη ολοκληρωμένους κρημονούς³⁰.

Επιπλέον, ο χειρουργός έχει τον έλεγχο της γωνίωσης του κρασπέδου του κρημονού που μπορεί να επηρεάσει την επούλωση, τη σταθερότητα και την πρόληψη της επιθηλιακής εισβολής³⁰.

Κρημονοί που έχουν δημιουργηθεί με femtosecond laser έχουν δείξει ισχυρότερη, σε σύγκριση με κρημονούς μικροκερατόμου, πρόσφυση στην κρασπεδική περιοχή (το χείλος του κρημονού) και την επιφάνειά τους κάνοντας τους πιο ανθεκτικούς στο τραύμα³¹.

Η απώλεια της αναρρόφησης μπορεί δυνητικά να οδηγήσει σε σοβαρές επιπλοκές του κρημονού με τη χρήση του μηχανικού μικροκερατοτόμου. Σε αντίθεση, με το femtosecond laser, οι συνέπειες ελαττώνονται σημαντικά. Δηλαδή, ο δακτύλιος αναρροφήσεως μπορεί να ξαναχρησιμοποιηθεί με άμεση επανεπεξεργασία στο ίδιο βάθος ή εναλλακτικά μπορεί να αναβληθεί για 1 μήνα αργότερα. Αν η αναρρόφηση

χαθεί κατά τη διάρκεια της κοπής, το λέιζερ μπορεί να προγραμματιστεί να επαναλάβει μόνο την κομμένη πλευρά με μια μικρότερη διάμετρο²⁵.

Η ικανότητα να δημιουργηθούν λεπτότεροι κρημνοί με ασφάλεια και σταθερότητα είναι ευεργετική σε ασθενείς με λεπτούς κερατοειδείς και σοβαρές διαθλαστικές ανωμαλίες, καθώς επιτρέπει μεγαλύτερο πάχος στο υπόλοιπο του στρώματος. Οι Moshirfar και συνεργάτες σε έρευνά τους που αφορούσε 47 ασθενείς και συγκρίνοντας κρημούς 120 mm και 90 mm δημιουργημένους με το IntraLase FS60 λέιζερ δεν βρήκαν καμία στατιστικά σημαντική διαφορά μη διορθωμένης οπτικής οξύτητας (UCVA), καλύτερα διορθωμένης οπτικής οξύτητας (BCVA), ευαισθησία αντίθεσης και υψηλότερης τάξης εκτροπών (HOAs), υποδεικνύοντας εξαιρετικά οπτικά αποτελέσματα χρησιμοποιώντας δύο πάχη κρημών²⁵.

Επιπλέον, η ομοιομορφία του πάχους κρημού μπορεί να επηρεάσει την προβλεψιμότητα της στρωματικής φωτοεκτομής excimer laser αφού η στρωματική ανατομία, η ενυδάτωση και η υπεριώδης απορρόφηση ποικίλει ανάλογα με το βάθος του κερατοειδούς²⁵.

Οι Zhou και συνεργάτες χρησιμοποίησαν οπτική τομογραφία συνοχής (OCT) του πρόσθιου τμήματος για να συγκρίνουν LASIK κρημούς που δημιουργήθηκαν με το IntraLase FS60 λέιζερ και το μικροκερατόμο Moria M2 (Moria Inc., Doylestown, Πενσυλβάνια) και βρήκαν ότι οι κρημοί ήταν πιο ομοιόμορφοι με μικρότερη τυπική απόκλιση στην ομάδα ασθενών του IntraLase FS60²⁵.

Σημαντική, επίσης, παράμετρος είναι η ευκολία χειρισμού του κερατοειδικού κρημού όπως αυτή εκφράζεται από την ευκολία ανάσπασής του. Το πλεονέκτημα του μηχανικού μικροκερατόμου στον τομέα αυτό είναι αδιαμφισβήτητο. Αντίθετα, η ανάσπαση ενός femto κρημού συχνά αποδεικνύεται όχι εύκολη υπόθεση, ειδικά για έναν άπειρο χειρουργό. Παραμένουσες γέφυρες ιστού και κάθετα όρια του κρημού δυσκολεύουν αρχικά την πρόσβαση κάτω από τον κρημό και στη συνέχεια τον αποχωρισμό του από το υποκείμενο στρώμα. Ο κρημός ταλαιπωρείται δυσχεραίνοντας τη σωστή επανατοποθέτησή του και αυξάνοντας την πιθανότητα επιπλοκών, όπως οι πτυχές ή η διείσδυση του επιθηλίου στο στρώμα²³.

Ωστόσο, η Femtosecond laser υποβοηθούμενη LASIK έχει δικές της μοναδικές παρενέργειες όπως το σχηματισμό αδιαφανούς στρώματος φυσαλίδων (OBL) το οποίο μπορεί να αλληλεπιδράσει με την δυνατότητα αναγνώρισης της *ίριδας* (iris registration)

και την καταγραφή κίνησης της κόρης (pupil tracking) κατά τη διάρκεια της αποδόμησης με excimer λέιζερ. Μια περιφερειακή τομή μπορεί να δημιουργηθεί με την πλατφόρμα FS IntraLase για τη διευκόλυνση της εκκαθάρισης των φυσαλίδων σπηλαιώσης και τη μείωση του σχηματισμού OBL.

Το σύνδρομο παροδικής ευαισθησίας στο φως χαρακτηρίζεται από ευαισθησία στο έντονο φως που εμφανίζεται ημέρες έως και εβδομάδες μετά τη χειρουργική επέμβαση. Η επιπλοκή ανταποκρίνεται καλά σε τοπικά κορτικοστεροειδή και μειώνεται με τη βελτιστοποίηση των ρυθμίσεων ενέργειας femtosecond και τις νεότερες πλατφόρμες λέιζερ³². Η αντανάκλαση ουράνιου τόξου (rainbow glare), το ρήγμα κάθετου αερίου (vertical gas breakthrough) και οι φυσαλίδες αερίου προσθίου θαλάμου αποτελούν άλλες μοναδικές διαταραχές που έχουν περιγραφεί με τη χρήση του femtosecond laser²⁵.

Το κόστος αγοράς ενός femto μικροκερατόμου σε σχέση με ένα μηχανικό μικροκερατόμο είναι έως και εξαπλάσιο. Διπλάσιο είναι, επίσης, το κόστος των αναλωσίμων για κάθε περιστατικό. Φυσικά πρέπει κανείς να αναλογιστεί και το κόστος συντήρησης μιας laser συσκευής σε σχέση με μια μηχανική το οποίο είναι επίσης πολλαπλάσιο²³.

Είναι γεγονός πως όσο οι τεχνικές εξελίσσονται ο femto μικροκερατόμος θα βελτιώνεται. Παράλληλα νέες δυνατότητες προστίθενται στο εύρος των λειτουργιών του που απλά δεν είναι εφικτές με ένα μηχανικό μικροκερατόμο. Η πρόσφατη αξιοποίησή του στο πεδίο της χειρουργικής του καταρράκτη είναι χαρακτηριστικό παράδειγμα. Όταν αυτό συνδυαστεί και με μια λογικότερη οικονομική πολιτική από πλευράς των εταιρειών η απάντηση στο βασικό αυτό δίλημμα ίσως να γίνει πιο εύκολη²³.

2.1.3. Εμπορικά διαθέσιμες πλατφόρμες για τη διαθλαστική χειρουργική

Σήμερα υπάρχουν πέντε πλατφόρμες femtosecond laser εγκεκριμένες από την Αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) για χρήση στη διαθλαστική χειρουργική. Οι διαφορές ανάμεσα στις διάφορες πλατφόρμες που κυκλοφορούν περιλαμβάνουν τεχνικές λεπτομέρειες (π.χ. ενέργεια και συχνότητα παλμού), μοτίβο

δημιουργίας κρημονού (raster δηλαδή zig-zag ή σπειροειδές μοτίβο), ευελιξία καθώς και κινητικότητα (Πίνακας 3)²⁵.

Οι εμπορικά διαθέσιμες πλατφόρμες femtosecond λέιζερ είναι οι εξής²⁵:

- **IntraLase FS laser (Abbott Medical Optics Inc, Santa Ana, Καλιφόρνια, ΗΠΑ):** Πρόσφατα, η 150 kHz iFS Advanced femtosecond laser πλατφόρμα, εισήχθη με την ικανότητα της δημιουργίας LASIK κρημονού σε λιγότερο από 10 sec και πάχους από 90-400 μm . Προηγήθηκαν οι πλατφόρμες Intralase FS Laser των 6 kHz, 10, 15, 30 & 60 kHz. Όσο αυξάνεται η ταχύτητα μειώνεται ακόμη περισσότερο η ενέργεια με αποτέλεσμα να έχουμε πιο λεία επιφάνεια τομής κατά τη δημιουργία κερατοειδικού κρημονού στη επέμβαση LASIK.



Εικόνα 2.2. Το IntraLase-FS-Femtosecond laser των 60 kHz (<http://vodvos.com>)

- **Technolas 520FS (η πρώην πλατφόρμα «Femtec»· Technolas Perfect Vision, Μόναχο, Γερμανία):** Έχει πάρει έγκριση από την Ευρώπη, Η.Π.Α. και Νότια Κορέα για τη χρήση ενδοκερατικών και κερατικών τομών στις οποίες περιλαμβάνονται η δημιουργία κερατικών κρημών (LASIK), η διενέργεια Διαμπερούς και Τμηματικής Κερατοπλαστικής (Penetrating or Lamellar Keratoplasty) και η δημιουργία κερατικών τούνελ για την τοποθέτηση κερατικών δακτυλίων (Intracorneal Rings). Πάχος κρημονού από 100 έως 200 μm .



Εικόνα 2.3. Το Technolas 520 Femtosecond laser (<http://www.svetlost.hr>)

- **Femto LDV (Zeimer Ophthalmic Systems, Port, Ελβετία):** Τον Οκτώβριο του 2005 εμφανίστηκε με το όνομα DaVinci FS LASER. Έχει πάρει έγκριση λειτουργίας από ΗΠΑ και Ευρώπη. Λειτουργεί με πολύ υψηλές ταχύτητες και αυτό είναι ένα πολύ σημαντικό πλεονέκτημα έναντι των άλλων γνωστών μηχανημάτων. Επίσης είναι πολύ πιο ευκίνητο και εύχρηστο. Το πάχος του κρημονού που μπορεί να δημιουργήσει είναι 90,110, 130 και 250 μm .
- **VisuMax laser (Carl Zeiss AG Meditec, Jena, Γερμανία):** Το πλεονέκτημα του είναι ότι συνδυάζεται με το MEL-80 Excimer Laser, έχοντας κοινή λογισμική πλατφόρμα. Το νέο μοντέλο των 500 kHz είναι πολύ γρήγορο και παρουσιάζει επίσης εξαιρετικά αποτελέσματα στις εφαρμογές του. Το πάχος κρημονού που δημιουργεί είναι από 80 – 220 μm . Είναι το μόνο FS Laser που έχει χρησιμοποιηθεί στις επεμβάσεις FLEX (Femtosecond Lenticule EXtraction) & SMILE (SMall Incision Lenticule Extraction) στις οποίες η διαθλαστική διόρθωση γίνεται χωρίς τη χρήση Excimer Laser.



Εικόνα 2.4. Το Femto LDV laser (<http://www.deviceoptical.com>)



Εικόνα 2.5. Το VisuMax femtosecond laser (<http://www.silmakirurgia.ee/>)

- **WaveLight FS laser (Alcon Laboratories Inc, Fort Worth, Τέξας, ΗΠΑ):** Είναι η πιο πρόσφατη από τις πλατφόρμες femtosecond στο εμπόριο.



Εικόνα 2.6. Το WaveLight FS200 femtosecond laser (<http://interoftalmika.pl>)

Πίνακας 3. Τεχνικά χαρακτηριστικά εμπορικά διαθέσιμων femtosecond laser³³

Πλατφόρμα femtosecond laser	Συχνότητα παλμού (kHz)	Διάρκεια παλμού (fs)	Μήκος κύματος (nm)	Ενέργεια παλμού (nJ)	Μέγεθος σημείου (μm)	Διάμετρος κρημονού (mm)	Πάχος κρημονού (μm)
AMO IntraLase	150	600 έως 800	1053	200 έως 800	< 1.8	3.0 έως 9.5	90 έως 400
Zeiss VisuMax	500	220 έως 580	1043	50 έως 420	1	Μέγ.: 10.7	80 έως 220
Technolas 520F	40 ή 80	500 έως 700	1053	4000	2 έως 3	6.0 έως 9.5	100 έως 200
Ziemer LDV	20800	200 έως 350	1045	10 έως 20	1	8.5, 9, 9.5, 10.0	90 έως 200
Alcon FS200	200	350	1030	300 έως 1500	5	8.6 έως 9.0	100 έως 200

2.2 Δημιουργία ενδοκερατικών τομών για την ένθεση ενδο-κερατοειδικών δακτυλίων, ενδοστρωματικών ενθεμάτων και την έγχυση ριβοφλαβίνης

2.2.1 Δημιουργία ενδοκερατικών τομών για την ένθεση ενδο-κερατοειδικών δακτυλίων για τη διόρθωση μυωπίας, κερατοκόνου και εκτασίας κερατοειδούς

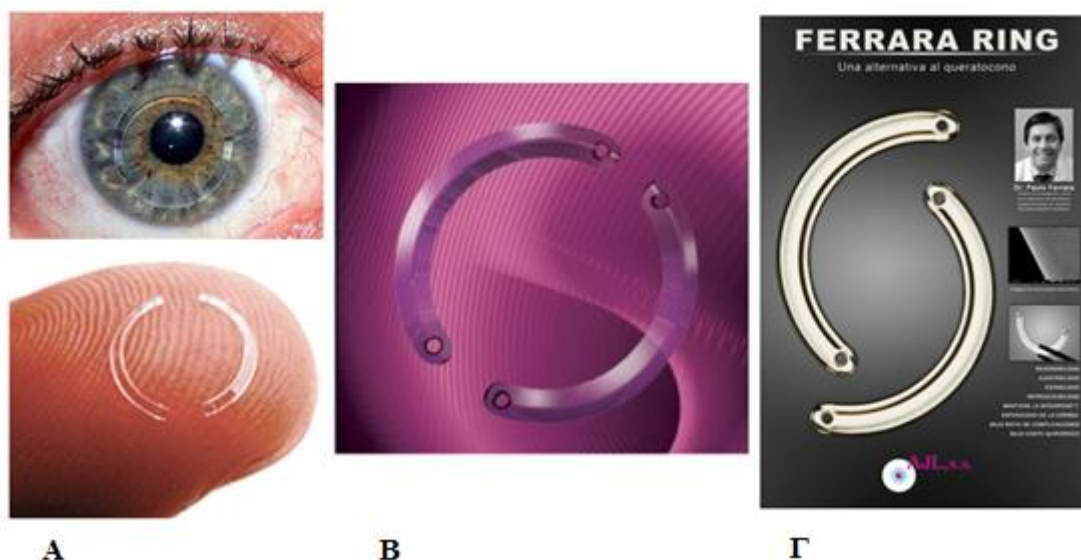
Οι πιο σημαντικές αιτίες ασύμμετρου κερατοειδικού αστιγματισμού είναι οι εκφυλίσεις του κερατοειδικού στρώματος και η εκτασία μετά από διαθλαστική χειρουργική. Συνήθως οι εκφυλίσεις του κερατοειδούς είναι αμφοτερόπλευρες μη φλεγμονώδεις ασθένειες οι οποίες χαρακτηρίζονται από προοδευτική ασύμμετρη αύξηση της κυρτότητας του κερατοειδούς, ενώ η εκτασία είναι μια σοβαρή μετεγχειρητική επιπλοκή που εμφανίζεται όψιμα, μετά από διαθλαστική χειρουργική³⁴.

Η θεραπεία του ασύμμετρου αστιγματισμού σε ασθενείς όπου η χρήση γυαλιών δεν βελτιώνει την οπτική οξύτητα και οι σκληροί φακοί επαφής δεν είναι ανεκτοί, μπορεί να επιτευχθεί κυρίως με κερατοπλαστική αλλά και μέσω επεμβατικών διαδικασιών πριν ο ασθενής οδηγηθεί στην κερατοπλαστική. Οι ενδο-κερατοειδικοί (ή ενδοκερατικοί) δακτύλιοι (ICRS – Intrastromal Corneal Ring Segments) είναι μια από αυτές τις προ-κερατοπλαστικές διαδικασίες³⁴.

Πέρα από τον αστιγματισμό, οι ενδο-κερατοειδικοί δακτύλιοι αρχικά προτάθηκαν από τους Fleming και Reynolds το 1987 για διόρθωση χαμηλής μυωπίας και τελικά έλαβαν έγκριση Ευρωπαϊκής Συμμόρφωσης (CE) το 1994 για τη διόρθωση χαμηλής έως μέτριας μυωπίας (-1 έως -3 D), ενώ από τον Αμερικανικό Οργανισμό Φαρμάκων (FDA) εγκρίθηκαν το 1999 και το 2004 έλαβαν έγκριση για την αντιμετώπιση του κερατόκωνου ή της εκτασίας³⁵.

Σήμερα υπάρχουν τέσσερις τύποι ενδο-κερατοειδικών δακτυλίων διαθέσιμοι, οι οποίοι είναι: 1) Intacs (Addition Technologies Inc., Fremont, California, USA), 2) Intacs SK (Addition Technologies Inc., Fremont, California, USA), 3) Keraring (Mediphacos, Belo Horizonte, Brazil) και 4) Ferrara rings (Ferrara Ophthalmics, Belo Horizonte, Brazil) (Εικόνα 2.7). Τα δύο τελευταία έχουν ίδια σχεδίαση και διαμέτρου αλλά παράγονται από διαφορετικές εταιρίες³⁵. Σε γενικές γραμμές οι ενδο-κερατοειδικοί δακτύλιοι αποτελούν σχήματος ημισελήνου πολυ-μεθυλ-μεθακρυλικά

(PMMA) εμφυτεύματα, τα οποία, όπως φαίνεται και στον πίνακα 4, διακρίνονται μεταξύ τους από άποψη μεγέθους (εσωτερικής και εξωτερικής διαμέτρου), ποικιλίας διαθέσιμων παχών, μήκους τόξου και σχήματος εγκάρσιας διατομής, και αποσκοπούν στην αναδιαμόρφωση-αναδόμηση του κερατοειδούς σε μια πιο συμμετρική ομαλή καμπυλότητα με αποτέλεσμα την αύξηση της οπτικής οξύτητας²⁵.

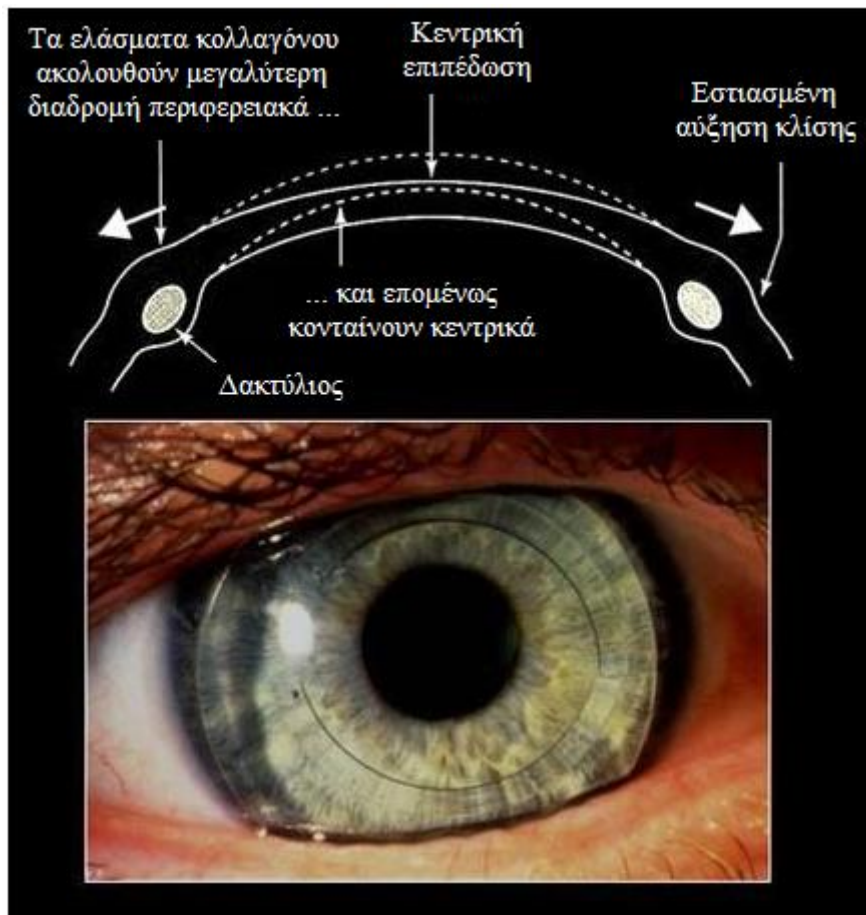


Εικόνα 2.7: Α. Intacs (<http://www.harvardeye.com/procedures/keratoconus.html>),
 Β. Keraring (http://www.systemvision.gr/el/products/intracorneal_rings),
 Γ. Ferrara ring (<http://www.josemiguelllano.com/blog.html>)

Πίνακας 4: Σύγκριση μεταξύ των τεσσάρων ενδο-κερατοειδικών δακτυλίων

Τύπος δακτυλίου	Μήκος τόξου (μοίρες)	Σχήμα εγκάρσιας διατομής	Πάχος (βήμα) (mm)	Εσωτερική/ Εξωτερική ακτίνα (mm)
Intacs ³⁶	150	Εξαγωνικό	0.21, 0.23, 0.25 - 0.45 (0.05)	6.77 / 8.1
Intacs-SK ³⁶	150	Οβάλ	0.40, 0.45	6 / 7.4
Ferrara ring ³⁷	90, 120, 160, 210	Τριγωνικό	0.15 - 0.30 (0.05)	4.4 / 5.6
Keraring ³⁸	90, 120, 160, 210	Τριγωνικό	0.15 - 0.35 (0.05)	4.4 / 5.6

Τα κύρια πλεονεκτήματα των ενδοκερατοειδικών δακτυλίων είναι η ασφάλεια, η αναστρεψιμότητα, η προσαρμοστικότητα του διαθλαστικού αποτελέσματος, η διατήρηση του επιμήκους σχήματος του κερατοειδούς καθώς και η διατήρηση της ακεραιότητας του κεντρικού κερατοειδούς³⁹. Πιστεύεται ότι έχουν μια επίδραση βράχυνσης τόξου ενώ συγχρόνως μεταβάλλεται η κατανομή των κερατοειδικών περιφερειακών στρωμάτων οδηγώντας στην επιπέδωση του κεντρικού κερατοειδούς (Εικόνα 2.8). Η επίδρασή τους είναι ανάλογη με το πάχος του εμφυτεύματος και αντιστρόφως ανάλογη με τη διάμετρο του εμφυτεύματος. Στις περισσότερες περιπτώσεις οδηγούν σε βελτιώσεις των UCVA (μη διορθωμένη οπτική οξύτητα) και BCVA (καλύτερα διορθωμένη οπτική οξύτητα) καθώς και της τοπογραφίας του κερατοειδούς²⁵.



Εικόνα 2.8: Keraring - Μία από τις επιλογές για χειρουργική θεραπεία του κερατόκωνου (<http://is.muni.cz/do/1499/el/estud/lf/js10/kontakt/web/pages/cocky-klinicka-praxe.html>)

Η απόφαση για εμφύτευση μονού ή διπλού τμήματος δακτυλίου εξαρτάται από το βαθμό και την κατανομή της κερατοειδικής εκτασίας στην τοπογραφία κερατοειδούς. Όταν η εκτασία περιορίζεται σε ένα ημι-μεσημβρινό της τοπογραφίας κερατοειδούς ένα μόνο τμήμα δακτυλίου μπορεί να εμφυτευθεί. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη διαφορετική επιπέδωση του κατώτερου μεσημβρινού και την αύξηση της κυρτότητας του ανώτερου μεσημβρινού, οπότε μειώνεται ο κερατοειδικός αστιγματισμός και βελτιώνονται τόσο η UCVA όσο και η BCVA. Με ασύμμετρους κώνους, διπλά τμήματα δακτυλίου μπορούν να εμφυτευτούν με το παχύτερο τμήμα να τοποθετείται στον πιο κυρτό (συνήθως κατώτερο) μεσημβρινό. Για κεντρικούς ή συμμετρικούς κώνους, ίσα τμήματα εμφυτεύονται συμμετρικά. Περαιτέρω εμπειρία με την εμφύτευση των ενδο-κερατοειδικών δακτυλίων (ICRS) και η ανάπτυξη νομογραμμμάτων μεγαλύτερης ακρίβειας αναμένεται να βελτιώσουν τα κλινικά αποτελέσματα και να καθορίσουν καλύτερα τα όρια αυτής της τεχνολογίας²⁵.

2.2.1.1 Δημιουργία ενδο-κερατοειδικής σήραγγας

Για εμφύτευση δακτυλίων Intacs οι Κυμιωνής και συνεργάτες προτείνουν την εισαγωγή των ακόλουθων παραμέτρων στο Laser: 400 – 460 μm βάθος τομής, 1 mm εύρος τομής, 1,4 mm μήκος τομής και 7 mm μέγεθος των δημιουργούμενων καναλιών. Η εισαγωγή των ενδοκερατοειδικών δακτυλίων στο σχηματιζόμενο τούνελ είναι κάποιες φορές δύσκολη καθώς η τομή είναι κάθετη³⁴.

Οι Rabinoviz και συν το 2006 διεξήγαγαν έρευνα με αντικείμενο τη σύγκριση των αποτελεσμάτων της ένθεσης δακτυλίων με femtosecond laser και της ένθεσης με μηχανικό τρόπο. Η έρευνα πραγματοποιήθηκε συνολικά με 24 ασθενείς και 30 οφθαλμούς. Στους 10 οφθαλμούς η δημιουργία των σιράγγων ένθεσης έγινε με χρήση μηχανικού μικροκερατόμου ενώ στους υπόλοιπους 20 με χρήση femtosecond laser. Και στις δύο ομάδες παρατηρήθηκε μείωση στα κερατομετρικά, στο σφαιρικό ισοδύναμο διάθλασης, στους τοπογραφικούς-κερατομετρικούς δείκτες (SRI, SAI) καθώς και βελτίωση στην οπτική οξύτητα, χωρίς και με διόρθωση. Η ομάδα των ασθενών που χειρουργήθηκε με το femtosecond laser είχε καλύτερα αποτελέσματα σε όλες τις παραμέτρους εκτός από τον δείκτη SRI. Τα αποτελέσματα της ομάδας που

χειρουργήθηκε με μηχανικό τρόπο και της ομάδας που χειρουργήθηκε με το femtosecond laser ήταν κατά αντιστοιχία τα εξής: μέση μείωση στο σφαιρικό ισοδύναμο 3,98 και 2,96, μέση μεταβολή στα κερατομετρικά 2,91 και 2,52, μέση βελτίωση στην οπτική οξύτητα χωρίς διόρθωση 4,13 και 3,63, μέση βελτίωση στην βέλτιστα διορθωμένη οπτική οξύτητα 3,92 και 1,63, μέση μεταβολή στο SRI 0,37 και 0,64 και μεταβολή στον SAI 1,00 και 0,70. Τα αποτελέσματα δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες. Η μεγαλύτερη διαφορά παρατηρήθηκε στην βέλτιστα διορθωμένη οπτική οξύτητα ($p=0,09$). Η επιτυχία της επέμβασης, η οποία ορίστηκε ως ικανότητα χρήσης φακών επαφής ή γυαλιών, ήταν 85% για το femtosecond laser και 70% για την ομάδα με την μηχανική ένθεση. Οι συγγραφείς συμπέραναν ότι η ένθεση με femtosecond laser είναι εξίσου ασφαλής και αποτελεσματική μέθοδος με την μηχανική ένθεση⁴⁰.

Σε σύγκριση με τις χειροκίνητες τεχνικές, το femtosecond laser κάνει τη δημιουργία σήραγγας γρηγορότερη, ευκολότερη και πιο αναπαραγόμενη και επιτρέπει ακρίβεια στις διαστάσεις της (πλάτος, διάμετρο και βάθος)^{25,34}. Με τα μηχανικά νυστέρια, το βάθος τοποθέτησης του δακτυλίου μπορεί να είναι πιο ρηχό σε μακρύτερες θέσεις της τομής ενώ είναι συνεχές και σταθερό σε όλο του το μήκος με το femtosecond laser⁴¹. Οι επιπλοκές που πιο συχνά συνδέονται με τη μηχανική τεχνική περιλαμβάνουν επιθηλιακά ελαττώματα, πρόσθια ή οπίσθια διάτρηση με τη μηχανική σπάτουλα, ρηχή ή ανομοιόμορφη τοποθέτηση των ενδο-κερατοειδικών δακτυλίων, αφεστίαση, προέκταση της τομής προς το κέντρο του κερατοειδούς ή προς το χείλος και οίδημα του κερατοειδικού στρώματος γύρω από την τομή και τη σήραγγα από χειρουργικούς χειρισμούς²⁵.

2.2.2 Δημιουργία ενδοστρωματικών θηκών για ένθεση ενδοκερατικών ενθεμάτων για διόρθωση πρεσβυωπίας

Τα κερατοειδικά ενθέματα (corneal inlays) είναι μικροσκοπικοί φακοί ή άλλες οπτικές συσκευές οι οποίες εισάγονται εντός του κερατοειδούς για να αναμορφώσουν την πρόσθια επιφάνεια του οφθαλμού με σκοπό τη βελτίωση της όρασης⁴².

Ο José Barraquer πρωτοστάτησε στην ιδέα της εμφύτευσης ενός συνθετικού φακού ενδοστρωματικά. Το 1949 ανέπτυξε το πρώτο πρωτότυπο από πυρόλιθο γυαλί και πλεξιγκλάς, με σκοπό τη διόρθωση διαθλαστικών σφαλμάτων, το οποίο όμως σύντομα εγκαταλείφθηκε εξαιτίας της επιθετικής απόκρισης του κερατοειδικού ιστού με το υλικό του φακού. Από τότε έχουν γίνει πολλές μελέτες χρησιμοποιώντας διάφορα συνθετικά υλικά ως κερατοειδικά ενθέματα, τα οποία προκάλεσαν επιπλοκές όπως νέκρωση του κερατοειδούς, επιθηλιακή αδιαφανοποίηση και ανεπαρκή διατροφή κερατοειδούς⁴³.

Σε μεταγενέστερη μελέτη ο Barraquer συμπεραίνει ότι τα εμφυτεύματα του κερατοειδούς πρέπει να είναι χημικά αδρανή και δεν πρέπει να παρεμποδίζουν την κυκλοφορία του ενδοκερατοειδούς υγρού, ούτε να ασκείτε υπερβολική πίεση ή ένταση επί του κερατοειδούς⁴⁴.

Η κύρια χρήση των σημερινών κερατοειδικών ενθεμάτων είναι να βελτιώσουν την κοντινή όραση και να μειώσουν την ανάγκη για γυαλιά ανάγνωσης σε ενήλικες ηλικίας 45 έως 65 ετών που έχουν πρεσβυωπία, οι οποίοι θα μπορούσαν να θεωρηθούν πολύ μεγάλης ηλικίας για διόρθωση της πρεσβυωπίας με επέμβαση στον κερατοειδή και πολύ νέοι για αντικατάσταση του κρυσταλοειδούς φακού με ενδοφακό⁴².

Τα κερατοειδικά ενθέματα για πρεσβυωπία που βρίσκονται υπό διερεύνηση τα τελευταία χρόνια είναι τα: Kamra Corneal Inlay (Acufocus, Inc, Irvine, California), Raindrop Near Vision Corneal Inlay (ReVision Optics, Inc., Lake Forest, California), Flexivue Microlens (Presbia Coöperatief UA, Amsterdam Netherlands) και Icolens (Neoptics AG, Hunenbourg, Switzerland).

Το κερατοειδικό ένθεμα Kamra (παλαιότερα ACI 7000) φέρει τη σήμανση Ευρωπαϊκής Συμμόρφωσης (CE) από το 2005 και διατίθεται σήμερα στο εμπόριο στην Ευρωπαϊκή Ένωση, την Ασία και τη Νότια Αμερική, ενώ βρίσκεται σε ερευνητικό

στάδιο από τον Αμερικανικό Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) για χρήση στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής.

Το τρέχον πρότυπο έχει σχήμα μικρού δακτυλίου ο οποίος είναι κατασκευασμένος από φθοριούχο πολυβινυλιδένιο (PVDF) και περιέχει νανοσωματίδια άνθρακα, προκειμένου να είναι αδιαφανές. Το ένθεμα έχει πάχος 5 μm , εξωτερική διάμετρο 3,8 mm, και ένα κεντρικό άνοιγμα ή εσωτερική διάμετρο 1,6 mm (εικόνα 2.10). Το μικρό άνοιγμα αυξάνει το βάθος πεδίου του οφθαλμού, με βάση την αρχή ‘μικρού διαφράγματος’ της οπτικής, αποκαθιστώντας την κοντινή και ενδιάμεση οπτική οξύτητα, με ελάχιστες επιπτώσεις στη μακρινή όραση. Η επιφάνειά του είναι διάτρητη με 8400 οπές διαμέτρου 5 - 11 μm διατεταγμένες σε ένα τυχαίο μοτίβο επιτρέποντας τη ροή θρεπτικών συστατικών στον κερατοειδικό ιστό⁴⁵.

Το ένθεμα Kamra εμφυτεύεται στο στρώμα του κερατοειδούς σε βάθος 200 μm στο μη κυρίαρχο οφθαλμό, κάτω από ένα LASIK-κρημνό ή μέσα σε μία ενδοστρωματική θήκη κατασκευασμένη με femtosecond laser.

Σε πρόσφατη κλινική έρευνα σε 24 εμμετροπικούς, πρεσβυωπικούς ασθενείς οι Alois και συνεργάτες βρήκαν σημαντικές διαφορές στις παραμέτρους απόδοσης ανάγνωσης. Μετά από 12 μήνες η μέση απόσταση ανάγνωσης μεταβλήθηκε από 46,7 cm πριν την εμφύτευση σε 42,8 cm μετά, και η μέση οξύτητα ανάγνωσης βελτιώθηκε από 0,33 logRAD σε 0,24 logRAD. Επιπλέον, στους 12 μήνες η μέση αδιόρθωτη μακρινή οξύτητα ήταν 20/20 στο χειρουργημένο οφθαλμό και 20/16 διόφθαλμα, και η μέση αδιόρθωτη ενδιάμεση διόφθαλμη όραση ήταν 20/20. Οι ασθενείς δεν ανέφεραν αλλαγή στη μακρινή όραση και η ανάγκη τους για χρήση γυαλιών ανάγνωσης περιορίστηκε σημαντικά⁴⁵.

Το κερατοειδικό ένθεμα Raindrop Near Vision Corneal Inlay (παλαιότερα PresbyLens στην Αμερική και Vue+ στην Ευρώπη) παρουσιάστηκε πρώτη φορά το 2009 στο συνέδριο της Αμερικανικής Εταιρείας Καταρράκτη και Διαθλαστικής Χειρουργικής. Σήμερα φέρει τη σήμανση Ευρωπαϊκής Συμμόρφωσης (CE) και είναι εμπορικά διαθέσιμο στην Ευρώπη, ενώ στις ΗΠΑ βρίσκεται στην τελική φάση (Φάση III) κλινικής δοκιμής προκειμένου να πάρει την έγκριση από τον Αμερικανικό Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων⁴⁶.

Το ένθεμα Raindrop είναι ένας φακός κατασκευασμένος από μικρο-πορώδες υλικό υδρογέλης, αποτελείται σε ποσοστό 80% από νερό και έχει τον ίδιο δείκτη

διάθλασης με τον ανθρώπινο κερατοειδή, καθιστώντας το σχεδόν αόρατο μετεγχειρητικά. Έχει πάχος 30 μm , που είναι λιγότερο από το ήμισυ του πάχους μιας ανθρώπινης τρίχας, και διάμετρο μόλις 2 mm ⁴⁶. Τοποθετείται στο στρώμα του κερατοειδούς σε βάθος περίπου 150 μm , κάτω από ένα LASIK-κρημνό, στο μη κυρίαρχο οφθαλμό του ασθενούς.

Ο σχεδιασμός του εμφυτεύματος αυτού αποσκοπεί στη βελτίωση της κοντινής και ενδιάμεσης όρασης, μεταβάλλοντας την καμπυλότητα του κερατοειδούς έτσι ώστε να γίνει πολυεστιακός⁴⁵. Πιο συγκεκριμένα, παρέχει μία κεντρική ζώνη για την κοντινή όραση, μία παρακεντρική ζώνη για την ενδιάμεση όραση, ενώ το υπόλοιπο μέρος του κερατοειδή χρησιμοποιείται για τη μακρινή όραση.

Πρόσφατα, στο 4^ο ετήσιο συνέδριο της Διεθνούς Εταιρείας Πρεσβυωπίας (ISOP) στο Μιλάνο της Ιταλίας παρουσιάστηκαν δεδομένα από την κλινική δοκιμή που γίνεται στις Ηνωμένες Πολιτείες. Συγκεκριμένα, οι Olkowski και συνεργάτες σε μελέτη που έκαναν σε 25 ασθενείς βρήκαν ότι οι 19 από τους 25 ασθενείς είχαν μη διορθωμένη κοντινή οπτική οξύτητα 20/25 ή καλύτερη, με μέση βελτίωση στην κοντινή όραση των 4 γραμμών, 7 ημέρες μετεγχειρητικά. Από τους 12 ασθενείς που ακολούθησαν τη μελέτη για ένα έτος είχαν μη διορθωμένη κοντινή οπτική οξύτητα 20/25 ή καλύτερη στον εγχειρισμένο οφθαλμό. Επιπλέον, 9 από τα 12 άτομα είχαν αδιόρθωτη οπτική οξύτητα μακρινής όρασης 20/25 ή καλύτερη στον υπό θεραπεία οφθαλμό, ενώ κανείς δεν είχε χειρότερη από 20/32. Όλοι οι συμμετέχοντες είχαν 20/20 ή καλύτερη οπτική οξύτητα δίοφθαλμα⁴⁶.

Το κερατοειδικό ένθεμα Flexivue MicroLens φέρει τη σήμανση Ευρωπαϊκής Συμμόρφωσης (CE) από το 2009 και διατίθεται σήμερα στο εμπόριο στην Ευρωπαϊκή Ένωση και σε διάφορες χώρες σε όλο τον κόσμο.

Το ένθεμα Flexivue MicroLens είναι ένας φακός ο οποίος κατασκευάζεται από υδρόφιλο πολυμερές υλικό και έχει μεγαλύτερο δείκτη διάθλασης από αυτό του κερατοειδούς. Έχει διάμετρο 3,2 mm , πάχος στα άκρα του περίπου 15 - 20 μm και είναι δυσδιάκριτος όταν τοποθετείται εντός του στρώματος του κερατοειδούς. Επίσης, στο κέντρο του φακού, υπάρχει μια οπή που επιτρέπει τη ροή θρεπτικών συστατικών στον κερατοειδικό ιστό. Η κεντρική του ζώνη δεν διαθέτει διαθλαστική ισχύ, ενώ η περιφερειακή ζώνη διαθέτει σταθερή θετική διαθλαστική ισχύ από 1,5 έως 3,5 D με βήμα 0,25 D, δημιουργώντας ένα διπλοεστιακό φακό, ο οποίος διαθέτει ένα εστιακό

σημείο για την κοντινή όραση και ένα για τη μακρινή. Κατά τη μακρινή όραση οι ακτίνες που διέρχονται από την κεντρική ζώνη (χωρίς διαθλαστική ισχύ) του εμφυτεύματος και από τον ελεύθερο περιφερειακό κερατοειδικό ιστό εστιάζονται έντονα πάνω στον αμφιβληστροειδή, ενώ οι ακτίνες που διέρχονται μέσω της διαθλαστικής περιφερειακής ζώνης εστιάζονται μπροστά από τον αμφιβληστροειδή. Κατά την κοντινή όραση οι ακτίνες που διέρχονται μέσα από την περιφερειακή διαθλαστική ζώνη εστιάζονται στον αμφιβληστροειδή, ενώ οι ακτίνες που διέρχονται διαμέσου της κεντρικής ζώνης του ενθέματος είναι εκτός εστίασης (εστιάζονται πίσω από τον αμφιβληστροειδή). Επιπλέον, η κόρη μπλοκάρει τις ακτίνες που περνούν διαμέσου του περιφερειακού κερατοειδούς. Αυτός ο μικροσκοπικός φακός εμφυτεύεται σε μία ενδοστρωματική θήκη στο μη κυρίαρχο μάτι του ασθενούς. Η θήκη δημιουργείται χρησιμοποιώντας ένα 150 kHz femtosecond λέιζερ σε βάθος 280 έως 300 μm ^{45,47}.

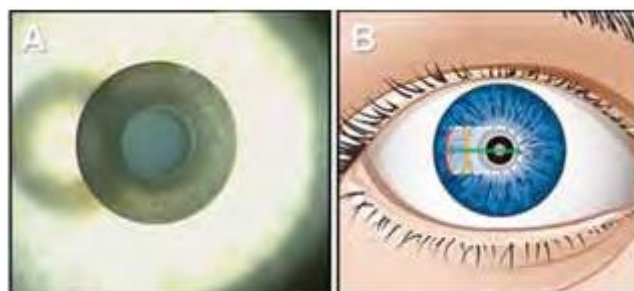
Σε έρευνά τους, οι Παλλήκαρης και συνεργάτες προκειμένου να διορθώσουν την πρεσβυπία 40 ασθενών, είχαν τα εξής αποτελέσματα: Η μέση αδιόρθωτη κοντινή οπτική οξύτητα αυξήθηκε από 20/100 σε 20/25 και η μέση αδιόρθωτη μακρινή οπτική οξύτητα μειώθηκε από 20/20 σε 20/32 στο χειρουργημένο οφθαλμό, ενώ παρέμεινε αμετάβλητη διόφθαλμα⁴⁵.

Το κερατοειδικό ένθεμα Icolens (παλαιότερα InVue) είναι το πιο πρόσφατο και έχει λάβει τη σήμανση Ευρωπαϊκής Συμμόρφωσης (CE) από το 2009 και διατίθεται για εμπορική χρήση σε χώρες εκτός των ΗΠΑ⁴⁹.

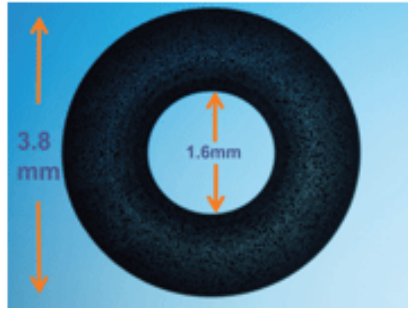
Ο φακός Icolens είναι ένας διαφανής δίσκος που κατασκευάζεται από ένα υδρόφιλο ακρυλικό υλικό το οποίο ανήκει στην κατηγορία της υδρογέλης. Έχει διάμετρο 3 mm και πάχος στα άκρα του περίπου 15 μm ανάλογα με την διαθλαστική του ισχύ. Η κεντρική ζώνη είναι ουδέτερη ενώ η περιφερειακή ζώνη προσθέτει θετική ισχύ, το εύρος της οποίας είναι από +1,5 έως +3,0 D με βήμα 0,5 D. Στο κέντρο του δίσκου, μία οπή διαμέτρου 0,15 mm διευκολύνει την μεταφορά του οξυγόνου και των θρεπτικών ουσιών στον κερατοειδή μέσω του φακού. Αυτός ο διπλοεστιακός σχεδιασμός παρέχει ταυτόχρονα 2 εικόνες στον αμφιβληστροειδή και η λειτουργία του είναι παρόμοια με αυτή του ενθέματος Flexivue MicroLens. Τοποθετείται με τη βοήθεια μιας ιδιόκτητης συσκευής (εισαγωγέας) σε μία θήκη η οποία δημιουργείται με femtosecond laser, ενώ έχει αναπτυχθεί και ένας αλγόριθμος κατασκευής της θήκης ειδικά για την πλατφόρμα Ziemer Femto LDV^{48,49}.

Στο ετήσιο συνέδριο της Διεθνούς Εταιρείας Διαθλαστικής Χειρουργικής που πραγματοποιήθηκε το 2012 στο Σικάγο οι Kohnen και O'Keefe παρουσίασαν δεδομένα από την κλινική δοκιμή που έκαναν σε 52 ασθενείς. Μετά την επέμβαση όλοι οι ασθενείς ανέφεραν ότι ήταν γενικά ικανοποιημένοι και το 60% των ασθενών κέρδισαν δύο ή περισσότερες γραμμές της κοντινής οπτικής οξύτητας και το 34% κέρδισαν τρεις ή περισσότερες γραμμές. Ωστόσο, το 30% έχασε μία ή δύο γραμμές μη διορθωμένης μακρινής οπτικής οξύτητας, αν και το 86% ανέφεραν ότι η μακρινή τους όραση δεν ήταν μειωμένη και το υπόλοιπο 14% ανέφερε ότι ήταν διαταραγμένη 'ορισμένες φορές'. Δεν υπήρξαν επιπλοκές και αναφορές για πόνο ή δυσφορία, αν και έξι ασθενείς ανέφεραν ήπιες ή έντονες λάμπεις οι οποίες δεν ήταν αρκετά σοβαρές ώστε να επηρεάσουν την οδήγηση⁵⁰.

Τα ενδοστρωματικά ένθετα κερατοειδούς φαίνεται να είναι μία ασφαλής και αποτελεσματική λύση για τη χειρουργική αντιμετώπιση της πρεσβυωπίας. Τα πλεονεκτήματα αυτής της νέας τεχνολογίας είναι ότι τα ένθετα είναι αφαιρούμενα, δεν αφαιρείται κερατοειδικός ιστός όπως στις διαδικασίες LASIK και PRK, η διαδικασία της εμφύτευσης είναι λιγότερο επεμβατική σε σύγκριση με την επέμβαση για εισαγωγή ενδοοφθαλμικού φακού και μπορούν να συνδυαστούν με επέμβαση LASIK για τη διόρθωση διαθλαστικών σφαλμάτων (μυωπία, υπερμετροπία, αστιγματισμός). Περαιτέρω μελέτες απαιτούνται ακόμα για την επιβεβαίωση της μακροπρόθεσμης ασφάλειας καθώς και για τη διερεύνηση διαφορετικών περιπτώσεων εφαρμογής.



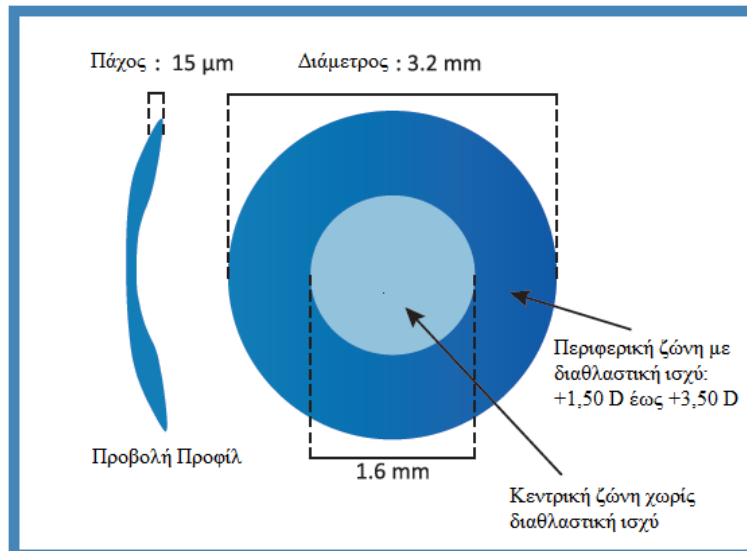
Εικόνα 2.9. (Α) Το κερατοειδικό ένθεμα Kamra στο μάτι του ασθενούς. (Β) Σχηματική επισκόπηση των χαρακτηριστικών της θήκης: το πορτοκαλί βέλος υποδεικνύει τη διάμετρο της θήκης (4,4 mm), το πράσινο βέλος υποδεικνύει το μήκος του ανοίγματος (9,3 mm), και το κόκκινο βέλος υποδεικνύει το κροταφικό άνοιγμα της θήκης. Η θέση του ενθέματος χαρακτηρίζεται από το μαύρο δακτύλιο⁴⁵.



Εικόνα 2.10: Το κερατοειδικό ένθεμα Kamra⁹³



Εικόνα 2.11. Το ένθεμα Raindrop Near Vision (<http://revisionoptics.com/>)



Εικόνα 2.12. Το ένθεμα Flexivue Microlens (<http://www.presbia.com/>)



Εικόνα 2.13. Το ένθεμα Icolens⁴⁹

2.2.2.1 Χειρουργική τεχνική

Το βάθος εμφύτευσης παίζει ρόλο στη διαδικασία της αναδιαμόρφωσης του κερατοειδούς και μπορεί να επηρεάσει την απόδοση του ενθέματος. Τα ενθέματα που έχουν σχεδιαστεί για να αλλάζουν την καμπυλότητα της επιφάνειας τείνουν να εμφυτεύονται πιο επιφανειακά. Άλλα ενθέματα που χρησιμοποιούν διαφορετικό δείκτη διάθλασης ή μικρό άνοιγμα εμφυτεύονται συνήθως πιο βαθιά για να αποφεύγονται οι αλλαγές στην καμπυλότητα της επιφάνειας. Με την εξαίρεση του προβλεπόμενου βάθους τοποθέτησης του ενθέματος, οι χειρουργικές αρχές για την εμφύτευση των κερατοειδικών ενθεμάτων είναι παρόμοιες μεταξύ των συσκευών. Τα ενθέματα μπορούν να τοποθετούνται σε μια θήκη του κερατοειδούς ή κάτω από ένα LASIK κρημνό, συνήθως στο μη κυρίαρχο μάτι⁵¹.

Ο Δρ. León Sanchez στην Πόλη του Μεξικού δημιούργησε τις πρώτες θήκες

το 2008 με το λέιζερ IntraLase FS60 τοποθετώντας ένα κομμάτι από πλαστικό σε σχήμα κλειδαρότρυπας στον κώνο του λέιζερ για να μπλοκάρει παλμούς του λέιζερ, καταλήγοντας στη δημιουργία θήκης αντί για κρημό. Αν και αυτή η βραχυπρόθεσμη λύση μέχρι τη δημιουργία του λογισμικού, η ‘μάσκα προσέγγισης’, λειτούργησε καλά, δεν υπήρχε η δυνατότητα για προσαρμογή που είναι τώρα δυνατή. Το λογισμικό θήκης για το iFS λέιζερ ολοκληρώθηκε το 2009, αλλά δεν είχε σήμανση CE μέχρι το 2011. Το Femto LDV laser (Ziemer Ophthalmic Systems AG) ήταν το δεύτερο λέιζερ με λογισμικό που αναπτύχθηκε ειδικά για το ένθεμα Kamra. Και τα δύο λέιζερ επιτρέπουν στους χρήστες να προσαρμόσουν τις παραμέτρους όπως το μήκος της θήκης, το πλάτος, το βάθος, τη θέση της πλευρικής κοπής της και κυρίως τις παραμέτρους του λέιζερ για να δημιουργήσει ομαλότερα στρώματα και διασυνδέσεις. Το λογισμικό θήκης για το Wavelight FS200 femtosecond laser (Alcon Laboratories, Inc) βρίσκεται υπό ανάπτυξη⁵².

Η κύρια διαφορά στην τεχνική δημιουργίας κρημού από μια παραδοσιακή διαδικασία LASIK είναι ότι ο κρημός επανατοποθετείται με ένα σχετικά στεγνό τρόπο ώστε να μην μετατοπίζει το ένθετο από την εκτιμώμενη γραμμή της όρασης⁵¹.

Η τεχνική θήκης παρέχει έναν αριθμό δυνητικών πλεονεκτημάτων. Πρώτον, η πλειονότητα των περιφερειακών νεύρων του κερατοειδούς διατηρούνται το οποίο επιτρέπει να διατηρείται η ευαισθησία του κερατοειδούς, ελαττώνοντας τα συμπτώματα ξηροφθαλμίας και οδηγώντας δυνητικά σε ταχύτερη αποκατάσταση της όρασης. Οι διαδικασίες θήκης διατηρούν επίσης τις περιφερειακές εμβιομηχανικές ιδιότητες του κερατοειδούς, όπως τα πρόσθια στρώματα, που παρέχουν την πλειοψηφία της εμβιομηχανικής σταθερότητας του κερατοειδούς. Τέλος, οι πτυχώσεις δεν είναι μια πηγή ανησυχίας, όπως μπορούν να γίνουν με ένα κρημό. Σε αντίθεση, η δημιουργία ενός κρημού μπορεί να είναι μια ελκυστική εναλλακτική λύση καθώς προσφέρει πρόσβαση στο στρώμα για excimer αποδόμηση, επιτρέποντας τον πλήρη έλεγχο του διαθλαστικού στόχου και την ικανότητα για θεραπεία αμετροπίας. Επιπλέον, ένας κρημός επιτρέπει την εύκολη πρόσβαση στο ένθεμα σε περίπτωση που χρειαστεί επανατοποθέτηση ή αφαίρεση του ενθέματος⁵¹.

Η τεχνολογία του femtosecond laser προσφέρει βελτίωση στη χειρουργική διαδικασία και αυξάνει την ακρίβεια στην τοποθέτηση του ενδοκερατικού ενθέματος τόσο κατά τη δημιουργία της θήκης όσο και κατά τη δημιουργία του κρημού⁵³. Επιπλέον οι βελτιώσεις της τεχνολογίας, όπως η αύξηση του ρυθμού επανάληψης και η

μείωση του μεγέθους κηλίδας του λέιζερ βελτιώνουν και τα αποτελέσματα με ομαλότερο υποκείμενο στρώμα, λιγότερη σκέδαση του φωτός και πιθανότερα λιγότερη έντονη απόκριση στην επούλωση του τραύματος⁵¹.

2.2.3 Δημιουργία ενδοστρωματικών θηκών για έγχυση ριβοφλαβίνης για CXL

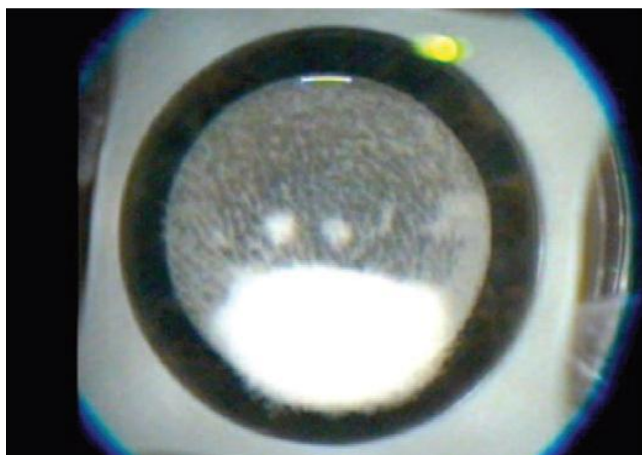
Η αρχική θεραπεία για τον κερατόκωνο και την εκτασία μετά από LASIK γίνεται με γυαλιά οράσεως και σκληρούς φακούς επαφής. Εκτός αυτών χειρουργικές εναλλακτικές λύσεις είναι τα εμφυτεύματα κερατοειδικών δακτυλίων και τα μοσχεύματα κερατοειδούς για τα άτομα που έχουν δυσανεξία στους φακούς επαφής. Ωστόσο, αυτές οι μέθοδοι δεν μπορούν να εμποδίσουν την εκτατική πορεία. Η επέμβαση διασύνδεσης κερατοειδικού κολλαγόνου (Corneal Collagen Cross-linking, CXL) αποσκοπεί στη δημιουργία ακαμψίας στον κερατοειδή ώστε να σταθεροποιηθεί η πρόοδος της εκτασίας. Αυτό επιτυγχάνεται με την εφαρμογή στο μάτι ενός φωτοευαισθητοποιητή (ριβοφλαβίνη: μορφή βιταμίνης B₂) που ενεργοποιείται με ακτινοβολία από UVA ακτινοβολία με αποτέλεσμα τη δημιουργία νέων δεσμών κολλαγόνου στο στρώμα του κερατοειδούς και την επακόλουθη ανάκτηση και διατήρηση της μηχανικής αντοχής του κερατοειδούς. Κατά την πρότυπη CXL διαδικασία είναι απαραίτητη η αφαίρεση του επιθηλίου του κερατοειδούς για την αύξηση της διείσδυσης της ριβοφλαβίνης στο στρώμα. Ωστόσο, οι αδυναμίες της επιθηλιακής αφαίρεσης, συμπεριλαμβάνουν μεγάλο εμποτισμό/διάρκεια έκθεσης, μετεγχειρητικό πόνο, και επιθηλιακά ελαττώματα, τα οποία πρέπει να ληφθούν υπόψη. Επιπλέον έχουν αναφερθεί και άλλες επιπλοκές όπως ουλές του κερατοειδούς, κερατίτιδα, και θολρότητα του κερατοειδούς, η οποία συνδέεται με τον επιθηλιακό χειρουργικό καθαρισμό⁵⁴.

Πρόσφατα ο Κανελλόπουλος περιέγραψε μια νέα τεχνική όπου δεν αφαιρείται το επιθήλιο αλλά δημιουργείται με τη βοήθεια του femtosecond laser μία ενδοστρωματική θήκη στον κερατοειδή όπου στη συνέχεια γίνεται η έγχυση της ριβοφλαβίνης. Σύμφωνα με την τεχνική αυτή η ενστάλαξη της ριβοφλαβίνης γίνεται παρακεντρικά εντός του κερατοειδούς, με ελάχιστη διαταραχή της επιφάνειας του

επιθηλίου και με υψηλότερη πυκνότητα ενέργειας UVA ακτινοβολήσης και έχει τα ακόλουθα πλεονεκτήματα: 1) ταχύτερη επαν-επιθηλιοποίηση και οπτική αποκατάσταση του ασθενούς με σημαντική μείωση του πόνου, 2) ταχύτερη διάχυση/περίοδο εμποτισμού καθώς η ριβοφλαβίνη εισάγεται άμεσα σε βάθος μέσω της ενδοστρωματικής θήκης παρέχοντας μεγαλύτερη θωράκιση κοντά στο ενδοθήλιο και 3) επιλεκτική CXL σε πρόσθιο τμήμα των 2/3 του πάχους του κερατοειδούς. Μετά από εφαρμογή της μεθόδου σε 10 ασθενείς προέκυψαν τα ακόλουθα αποτελέσματα. Η μέση μη διορθωμένη οπτική οξύτητα βελτιώθηκε από 20/50 σε 20/40, η καλύτερα διορθωμένη οπτική οξύτητα παρέμεινε αμετάβλητη στα 20/20, η μεγαλύτερη μέση καμπυλότητα K μειώθηκε από 49,5 D σε 48,1 D, ενώ δεν παρατηρήθηκε εξέλιξη της εκτασίας και η μεταβολή στην ποσότητα των ενδοθηλιακών κυττάρων ήταν μη στατιστικά σημαντική⁵⁵.

Οι Alió και συνεργάτες συγκρίνοντας τις δύο τεχνικές CXL με αφαίρεση του επιθηλίου και με δημιουργία ενδο-στρωματικής θήκης δεν βρήκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσά τους, όσον αφορά την οπτική οξύτητα, τη διάθλαση, την κερατομετρία, τις εκτροπές κερατοειδούς ή την κεντρική παχυμετρία, ενώ η μέση κερατομετρική μείωση στους 12 μήνες ήταν 0,03 D στην ομάδα αφαίρεσης του επιθηλίου και 0,40 D στην ομάδα ενδο-στρωματικής θήκης. Οι συγγραφείς συμπέραναν ότι η χειρουργική επέμβαση CXL με τη δημιουργία ενδο-στρωματικής θήκης φαίνεται να παρέχει παρόμοια κλινικά αποτελέσματα σε σύγκριση με την κλασική τεχνική CXL⁵⁶.

Πρόσφατα οι Dong και Zhou αξιολογώντας τις αρχικές αλλαγές σε κανονικούς κερατοειδείς κουνελιών μετά από CXL με femtosecond laser συμπεραίνουν ότι η μέθοδος αυτή φαίνεται να είναι ασφαλής και ο κερατοειδής μπορεί να υλοποιήσει μια πιο γρήγορη και ομαλή ανάκαμψη. Επίσης αναφέρουν ότι μπορεί ίσως να γίνει μία εναλλακτική λύση στον επιθηλιακό χειρουργικό καθαρισμό στο μέλλον. Επιπλέον θα πρέπει να μελετηθούν βελτιστοποιημένα χρονοδιαγράμματα, όπως μία μικρότερη, αλλά αποτελεσματική διάρκεια UVA ακτινοβολήσης. Τέλος η στρωματική διαχωριστική γραμμή μπορεί να είναι ένα άμεσο κλινικό σημάδι για την ανίχνευση μιας αποτελεσματικής CXL κατά την πρώιμη μετεγχειρητική φάση⁵⁴.



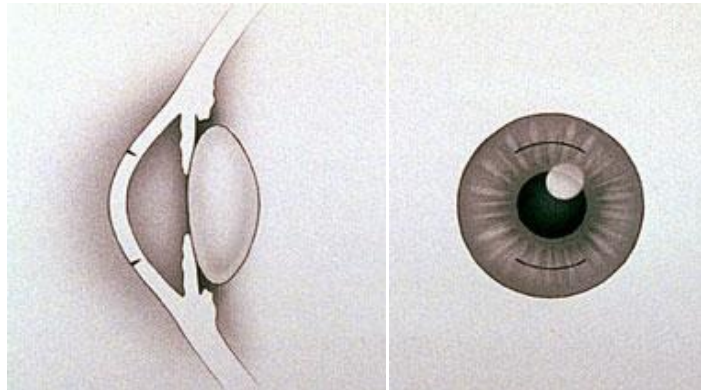
Εικόνα 2.14. Κλινική φωτογραφία που αποδεικνύει την ενδοκερατοειδική ‘θήκη’ που δημιουργήθηκε με το IntraLase FS60 femtosecond laser⁵⁵

2.3 Διόρθωση αστιγματισμού με αστιγματικές κερατοτομές και σφηγοειδείς εκτομές

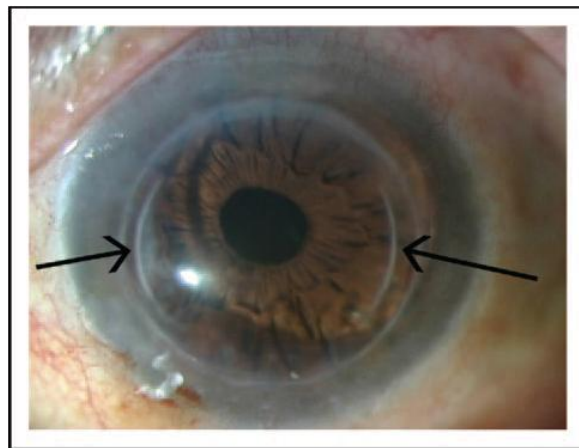
2.3.1 Αστιγματικές κερατοτομές

Η αστιγματική κερατοτομή (AK – astigmatic keratotomy) γίνεται για τη διόρθωση του κατάλοιπου αστιγματισμού μετά από διαμερή κερατοπλαστική (PK), επιφανειακή κερατοπλαστική (DALK), ενδοθηλιακή τμηματική κερατοπλαστική (DSEK) και μετά από χειρουργική επέμβαση καταρράκτη⁵⁷⁻⁶⁰. Η τεχνική της AK βασίζεται στην επιπέδωση του κυρτότερου μεσημβρινού του κερατοειδούς που προκαλείται δημιουργώντας 1 ή 2 τομές κάθετα προς τον κυρτό άξονα. Αυτό οδηγεί στην επιπέδωση του δεδομένου μεσημβρινού με αμοιβαία κύρτωση του μεσημβρινού των 90 μοιρών, το οποίο είναι γνωστό ως ‘φαινόμενο συζεύξεως’. Οι ασθενείς με κερατομετρικό αστιγματισμό > 4.0 D μετά από την πλήρη απομάκρυνση των ραμμάτων μπορούν να υποβληθούν σε αυτήν την διαδικασία. Μετά από τοπική αναισθησία και άμεση οπτική επιθεώρηση, οι χαλαρωτικές τομές γίνονται σε βάθος 90% του πάχους του τοπικού στρώματος συνήθως και στις δύο πλευρές του καμπύλου μεσημβρινού με μήκος τόξου από 45 έως 90 μοίρες. Η θέση και η έκταση των τομών καθορίζονται με βάση την τοπογραφία του κερατοειδούς⁶¹. Επιπλέον, το αποτέλεσμα της AK μπορεί να αυξηθεί με ράμματα συμπίεσης. Τα ράμματα συμπίεσης μπορούν να τοποθετηθούν

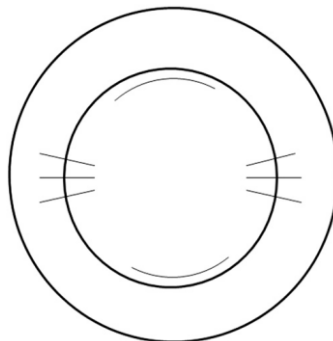
στον πιο επίπεδο μεσημβρινό για την αύξηση της καμπυλότητας του κερατοειδούς, ενισχύοντας το χειρουργικό αποτέλεσμα (Εικόνα 2.17).



Εικόνα 2.15. Μικρές εκ διαμέτρου αντίθετες τομές στον κερατοειδή μπορούν να αλλάξουν την ανώμαλη κυρτότητά του (<http://www.eyedoctor.gr/ak.php>)



Εικόνα 2.16. Αστιγματικές κερατοτομές για τη διόρθωση του αστιγματισμού²⁵

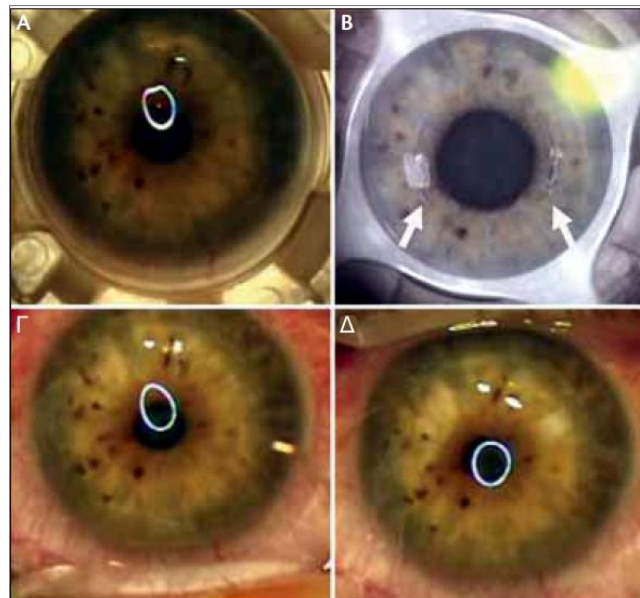


Εικόνα 2.17. Αστιγματισμός σύμφωνα με τον κανόνα. Τοξοειδής εκτομές στον κυρτότερο κάθετο μεσημβρινό με ράμματα συμπίεσης κατά μήκος του επίπεδου οριζόντιου μεσημβρινού⁶²

Η Femtosecond laser (FS-AK – Femtosecond laser-assisted astigmatic keratotomy) είναι απλούστερη και έχει το πλεονέκτημα μεγαλύτερης ακρίβειας στο βάθος του τόξου, μήκος και καμπυλότητα σε σύγκριση με την εκτέλεση αστιγματικής κερατοτομής μηχανικά ή με το χέρι με ένα χειροκίνητο αδαμάντινο νυστέρι⁶⁰. Ο χειρουργός μπορεί να προσαρμόσει καλύτερα τις τομές προ-εγχειρητικά με μικρότερο κίνδυνο διάτρησης του κερατοειδούς^{60,63}. Μάλιστα, οι Abbey και συνεργάτες πρόσφατα περιέγραψαν την επιτυχή χρήση της τεχνικής FS-AK στη μείωση φυσικά υπάρχοντος υψηλού αστιγματισμού^{25,64}.

Η τεχνική FS-AK έχει αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματική στη μείωση του αστιγματισμού, αφού βελτιώνει ικανοποιητικά τις τιμές BCVA και UCVA^{58,65}. Οι Kumar και συνεργάτες σε σειρά 37 οφθαλμών βρήκαν ότι η μείωση του αστιγματισμού σταθεροποιείται στους 3 έως 6 μήνες μετεγχειρητικά⁶⁶.

Παρά την ακρίβεια της δημιουργίας τομής με το femtosecond laser, το αποτέλεσμα της FS-AK μπορεί να μην είναι πάντα προβλέψιμο και παράλληλα έχει περιορισμένη δυνατότητα να διορθώσει τυχόν σφαιρικό σφάλμα^{25,67}.



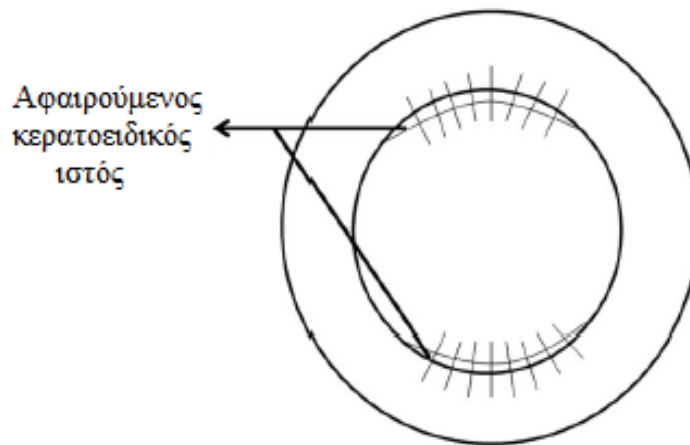
Εικόνα 2.18. Α. Εμφανής ασυμμετρία Κερατοειδικής κυρτότητας κατά την τοποθέτηση δακτυλίου κενού. Β. Femtosecond υποβοηθούμενες τοξοειδείς εκτομές (άσπρα βέλη). Γ. Η κερατοειδική καμπυλότητα πριν τη διάνοιξη των εκτομών Δ. Σημαντική βελτίωση της κερατοειδικής καμπυλότητας μετά την επέμβαση⁶⁸.

2.3.2 Σφηνοειδείς εκτομές

Η μέθοδος των σφηνοειδών εκτομών εφαρμόστηκε για πρώτη φορά το 1967 από τον R. Troutman⁶⁹. Στη διαδικασία αυτή, ένα σφηνοειδές τμήμα κερατοειδικού ιστού στο οποίο συμπεριλαμβάνεται τμήμα του κερατοειδούς του λήπτη και/ή του κερατοειδούς του δότη αποκόπτεται από τον επίπεδο μεσημβρινό του κερατοειδούς για να διορθώσει τον υψηλό αστιγματισμό (συνήθως υψηλότερο από 10 D) μετά από επεμβάσεις κερατοπλαστικής και καταράκτη⁷⁰⁻⁷⁴. Το μήκος και το πλάτος της σφηνοειδούς εκτομής και η εγγύτητά της στον κεντρικό κερατοειδή καθορίζουν το ποσό του αστιγματισμού που πρόκειται να διορθωθεί. Το κεντρικό πλάτος της σφηνοειδούς εκτομής κυμαίνεται συνήθως από 0,2 έως 1 χιλιοστά με βάση την ποσότητα του προ-εγχειρητικού αστιγματισμού. Διάφορα νομογράμματα έχουν χρησιμοποιηθεί για τον υπολογισμό του πλάτους και του βάθους της εκτομής. Σε γενικές γραμμές, περίπου από 0,05 έως 0,1 χιλιοστά του ιστού αφαιρούνται για κάθε 1 D προ-εγχειρητικού αστιγματισμού⁷¹⁻⁷³. Το σφίξιμο των ραμμάτων και η απομάκρυνσή τους αποτελούν σημαντικούς παράγοντες. Τα ράμματα θα πρέπει να είναι αρκετά σφιχτά για την προσέγγιση των συνόρων του τραύματος. Συνήθως 6 έως 8 ράμματα τοποθετούνται σε κάθε πληγή και διατηρούνται για 3 έως 6 μήνες. Μια αρχική υπερδιόρθωση είναι ο κανόνας και δεν θα πρέπει να οδηγεί σε πρόωρη αφαίρεση ραμμάτων. Η διαδικασία καταλήγει σε μια αύξηση στη συνολική καμπυλότητα του μοσχεύματος, ως εκ τούτου, μια μυωπική μετατόπιση γενικά θα συναντάται^{71,74}.

Ένα μειονέκτημα της χειρουργικής σφηνοειδούς εκτομής του κερατοειδούς είναι η δυσκολία στη χειροκίνητη εκτομή της ακριβούς ποσότητας ιστού σε πλάτος και βάθος, η οποία μπορεί να ευθύνεται για την χαμηλή προβλεψιμότητα της τεχνικής⁷¹. Επιπλέον, μικροδιατρήσεις μπορεί να συμβούν κατά τη διάρκεια της διαδικασίας, η οποία καθιστά τον οφθαλμό χαλαρό και εμποδίζει την ολοκλήρωση της διαδικασίας.

Πρόσφατα, το femtosecond laser έχει χρησιμοποιηθεί ως μια ασφαλή και αποτελεσματική εναλλακτική στη χειροκίνητη τεχνική για να εκτελέσει μια σφηνοειδή εκτομή του κερατοειδούς⁶³. Αυτή η συσκευή μπορεί να επιτρέψει την ευκολότερη, περισσότερο ελεγχόμενη, και πιο ακριβή εκτομή του ιστού κατά πλάτος, μήκος, και βάθος και να μειώσει τον κίνδυνο διάτρησης του κερατοειδούς. Χρησιμοποιώντας αυτή την τεχνική, οι Ghanem και Azar⁶³ ανέφεραν μία μείωση των 14,5 D σε μετεγχειρητικό μεταμοσχεύσεως αστιγματισμό.



Εικόνα 2.19. Αστιγματισμός παρά τω κανόνα. Σφηνοειδής εκτομή κερατοειδούς στον επίπεδο κάθετο μεσημβρινό⁶²

2.4 Διόρθωση μυωπίας με τη μέθοδο ReLEx

Ο τυπικός εξοπλισμός για τις σύγχρονες επεμβάσεις διαθλαστικής χειρουργικής με λέιζερ αποτελείται από δύο προηγμένα συστήματα λέιζερ, το excimer και το femtosecond. Σε μερικές χειρουργικές αίθουσες, ο ασθενής μετακινείται μεταξύ δύο κλινών. Σε πιο ολοκληρωμένα συστήματα η κλίνη του ασθενή περιστρέφεται μεταξύ των λέιζερ ή ένα μικρότερο femtosecond laser φέρεται πάνω στο μάτι. Σε κάθε περίπτωση, οι διαδικασίες της θεραπείας είναι πολύπλοκες και χρονοβόρες⁷⁵.

Πρόσφατα, υπήρξε το ενδιαφέρον για την εκτέλεση διαθλαστικής χειρουργικής επέμβασης για διόρθωση μυωπίας και μυωπικού αστιγματισμού, μόνο με ένα femtosecond laser, χωρίς την εκτέλεση της διαδικασίας φωτοαποδόμησης με το excimer laser.

Η μέθοδος ReLEx (Refractive Lenticule Extraction) έχει λάβει τη σήμανση Ευρωπαϊκής Συμμόρφωσης (CE) από το 2009 και δίνει τη δυνατότητα διόρθωσης μυωπίας και μυωπικού αστιγματισμού κόβοντας ένα τμήμα (μικροφακό) από το στρώμα του κερατοειδούς, με χρήση της πλατφόρμας VisuMax (Carl Zeiss Meditec AG), το οποίο στη συνέχεια αφαιρείται με χειροκίνητο τρόπο.

Το σύστημα VisuMax είναι μία πηγή λέιζερ στερεάς κατάστασης και η αλληλεπίδρασή του με τον ιστό είναι ουσιαστικά ανεξάρτητη από την υγρασία του περιβάλλοντος, τον εξαερισμό και την ενυδάτωση του κερατοειδούς, σε αντίθεση με τη

θεραπεία από excimer laser που επηρεάζεται από αυτές τις παραμέτρους. Επιπλέον διαθέτει ένα σύστημα αναρρόφησης χαμηλής πίεσης, το οποίο περιλαμβάνει ένα γυαλί επαφής με κυρτή επιφάνεια, προκαλώντας χαμηλότερη αύξηση της ενδοφθάλμιας πίεσης κατά τη διάρκεια της αναρρόφησης. Τέλος, το σύστημα VisuMax έχει όλες τις τεχνικές προδιαγραφές, όπως εξαιρετικά σύντομη διάρκεια παλμού και πολύ μεγάλη ένταση ενέργειας ανά παλμό, που επιτρέπουν ένα εξαιρετικά λεπτό στρώμα σπηλαιώσης και ένα ακριβές κόψιμο ενός μικροφακού του στρώματος του κερατοειδούς, οδηγώντας έτσι σε ελάχιστη καταστροφή του παράπλευρου ιστού⁷⁶.

Σύμφωνα με τον κατασκευαστή της πλατφόρμας Visumax (Carl Zeiss AG Meditec) με τη μέθοδο ReLEx μπορούν να διορθωθούν περιπτώσεις μυωπίας και αστιγματισμού με τις ακόλουθες ενδείξεις:

- Σφαίρα: -0,50 έως -10,00 D
- Κύλινδρος: 0 έως 5,00 D
- Σφαιρικό ισοδύναμο: -0,75 έως -10,00 D

Η μέθοδος ReLEx παρουσιάστηκε για πρώτη φορά από τους M. Blum και W. Sekundo, το 2006, στο ετήσιο συνέδριο της Αμερικανικής Ακαδημίας Οφθαλμολογίας που πραγματοποιήθηκε στο Las Vegas, με την ονομασία FLEx (Femtosecond Lenticule Extraction) και αργότερα τροποποιήθηκε οδηγώντας στη δημιουργία μιας δεύτερης μεθόδου με την ονομασία SMILE (Small Incision Lenticule Extraction).

Σύμφωνα με τη μέθοδο FLEx για την εξαγωγή του μικροφακού απαιτείται η δημιουργία ενός κερατοειδικού κρημνού όπως στη Femtosecond LASIK αλλά με μικρότερη διάμετρο. Πιο αναλυτικά, η χειρουργική διαδικασία περιλαμβάνει τα ακόλουθα βήματα: Αρχικά ο ασθενής υποβάλλεται σε τοπική αναισθησία και στη συνέχεια ζητείται από τον ασθενή να προσηλώσει σε ένα φωτεινό στόχο που αναβοσβήνει, ώστε να επιτευχθεί κεντράρισμα και εφαρμογή του συστήματος αναρρόφησης. Ακολούθως ξεκινάει η εφαρμογή του femtosecond laser για τη δημιουργία του μικροφακού εκτελώντας δύο περάσματα. Στο πρώτο πέρασμα δημιουργείται η οπίσθια επιφάνεια του μικροφακού με σπειροειδές μοτίβο από την περιφέρεια προς το κέντρο του κερατοειδούς, ενώ κατά το δεύτερο πέρασμα το laser επιτυγχάνει τρεις στόχους: την πρόσθια επιφάνεια του μικροφακού με σπειροειδές μοτίβο από το κέντρο προς την περιφέρεια του κερατοειδούς, την πλευρική τομή των άκρων του μικροφακού και τις πλευρικές τομές του κρημνού αφήνοντας ένα τόξο 50°

για την πρόσφυση στον κερατοειδή. Μετά τα περάσματα του λέιζερ, ο χειρουργός διαχωρίζει τον κρημνό από την πρόσθια επιφάνεια του φακού με μία σπάτουλα, ανυψώνει τον κρημνό και στη συνέχεια ο μικροφακός απομακρύνεται χρησιμοποιώντας μία λαβίδα. Τέλος ο κρημνός επανατοποθετείται πάνω στο στρώμα⁷⁷⁻⁸⁰.

Οι πρώτες δέκα περιπτώσεις εφαρμογής της διαδικασίας FLEx σε οφθαλμούς με πλήρη όραση αναφέρθηκαν από τους Sekundo και συνεργάτες το 2008 και τα αποτελέσματα ήταν αρκετά ικανοποιητικά. Η πλατφόρμα VisuMax που χρησιμοποιήθηκε παρήγαγε υπερβραχείς παλμούς φωτός με ρυθμό επανάληψης 200 kHz και πυκνότητα ενέργειας περίπου 300 nJ, ενώ οι παράμετροι της επέμβασης ήταν οι ακόλουθες: πάχος κρημνού 130 - 160 mm, διάμετρος κρημνού 7,8 - 8,5 mm και διάμετρος μικροφακού 6,0 - 7,0 mm ανάλογα με τη διάμετρο της κόρης σε σκοτοπικές συνθήκες⁷⁸.

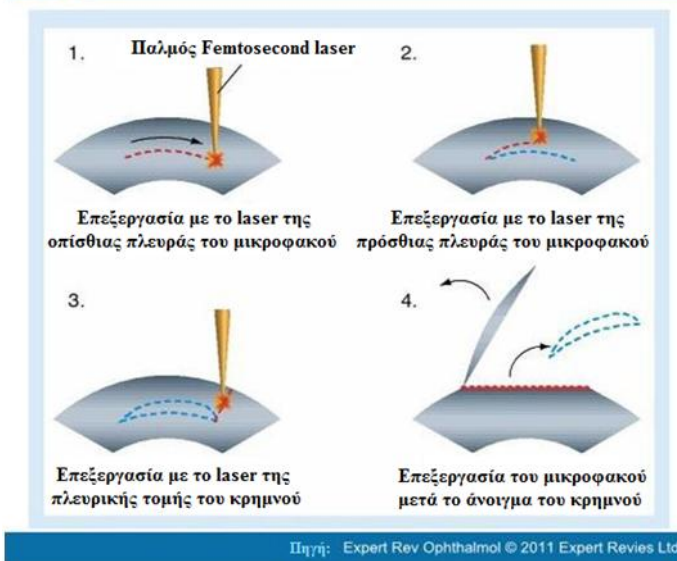
Το μέσο σφαιρικό ισοδύναμο (SE) προ-εγχειρητικά ήταν $-4,73 \pm 1,48$ (SD) ενώ στους 6 μήνες μετεγχειρητικά ήταν $-0,33 \pm 0,61$ D. Το 90% των ματιών ήταν εντός $\pm 1,00$ D και το 40% ήταν εντός $\pm 0,50$ D της επιδιωκόμενης διορθώσεως ($-0,75$ D). Μια μη διορθωμένη οπτική οξύτητα (UCVA) 20/40 ή καλύτερη βρέθηκε στο 90% των θεραπευμένων οφθαλμών. Επίσης παρατηρήθηκε μια τάση προς υπερδιόρθωση σε χαμηλή μυωπία σε αντίθεση με την τάση προς υποδιόρθωση σε υψηλότερη μυωπία. Το διαθλαστικό αποτέλεσμα σταθεροποιήθηκε σε ένα μήνα μετεγχειρητικά. Επιπλέον βρέθηκαν πολύ μικρά ποσά επαγόμενου αστιγματισμού $-0,12$ D. Η εκτροπομετρία δεν έδειξε σημαντική πρόκληση εκτροπών ανώτερης τάξης, όπως κώμα ή σφαιρική εκτροπή, ανεξάρτητα από το βαθμό μυωπίας προ-εγχειρητικά. Τέλος η μέση προ-εγχειρητική ενδοφθάλμια πίεση (ΕΟΠ) ήταν $15,5 \pm 1,8$ mmHg, ενώ στους 6 μήνες ήταν $13,6 \pm 2,7$ mmHg⁷⁸.

Σε μεταγενέστερη μελέτη που έκαναν οι Blum και συνεργάτες χρησιμοποιώντας μεγαλύτερο δείγμα ασθενών, στο οποίο περιλαμβάνονταν 108 μάτια, βρήκαν καλύτερα αποτελέσματα. Το 98,1% των χειρουργημένων οφθαλμών ήταν εντός $\pm 1,0$ D και το 74,8% των οφθαλμών ήταν εντός $\pm 0,5$ D της επιδιωκόμενης διορθώσεως ($-0,75$ D). Οι συγγραφείς συμπέραναν ότι η FLEx φαίνεται να είναι μια ασφαλής και ελπιδοφόρα κερατοειδική διαθλαστική διαδικασία για τη διόρθωση της μυωπίας⁷⁹.

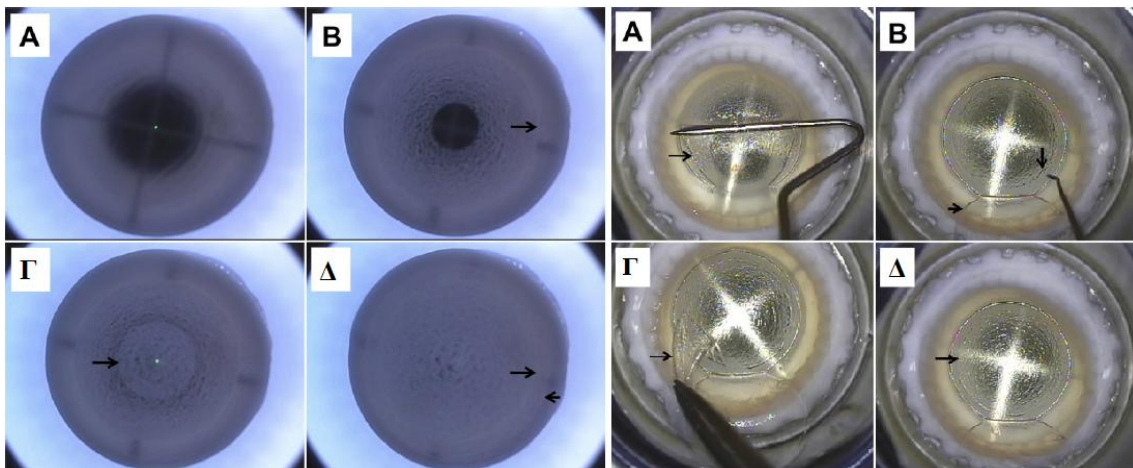
Χρησιμοποιώντας τη νεότερη πλατφόρμα VisuMax με ρυθμό επανάληψης 500 kHz, οι Ang και συνεργάτες βρήκαν ότι η μέση αύξηση στην ενδοφθάλμια πίεση

(ΕΟΠ) κατά τη διαδικασία FLEx ($27,2 \pm 1,5$ mmHg) ήταν παρόμοια με εκείνη στη Femtosecond (FS)-LASIK ($26,8 \pm 1,2$ mmHg), αν και η διάρκεια της διαδικασίας FLEx ήταν διπλάσια και συγκεκριμένα $46,1 \pm 3,5$ δευτερόλεπτα ενώ η διάρκεια της FS-LASIK ήταν $25,5 \pm 2,7$ δευτερόλεπτα⁸⁰. Επιπλέον οι Riau και συνεργάτες συγκρίνοντας την επούλωση των τραυμάτων και τις φλεγμονώδεις αντιδράσεις μετά από επέμβαση FLEx και FS-LASIK σε πειραματόζωα συμπέραναν ότι η διαδικασία ReLEx οδηγεί σε λιγότερες τοπογραφικές μεταβολές, λιγότερη φλεγμονή και λιγότερα σωματίδια σκέδασης φωτός στη διεπιφάνεια κρημονού-στρώματος σε σύγκριση με τη FS-LASIK, ιδιαίτερα σε υψηλές διαθλαστικές διορθώσεις⁸¹. Τέλος οι Vestergaard και συνεργάτες εφαρμόζοντας τις δύο αυτές διαδικασίες σε περιπτώσεις μέτριας έως υψηλής μυωπίας αναφέρουν ότι τα αποτελέσματα διαθλαστικής προβλεψιμότητας και εκτροπών μετά από την επέμβαση FLEx φαινόταν καλύτερα ή ίσα με τα αποτελέσματα μετά από τη FS-LASIK, ενώ η αποκατάσταση της όρασης μετά από την επέμβαση FLEx ήταν πιο αργή⁸².

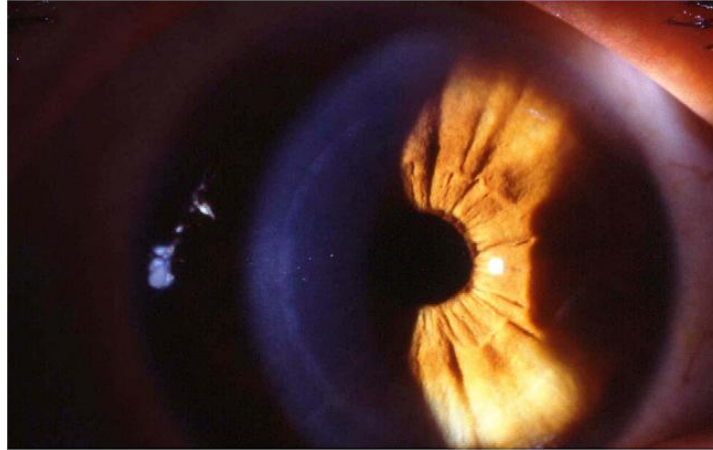
Οι τρέχουσες συστάσεις για απώλεια της αναρρόφησης κατά τη διάρκεια κάθε σταδίου της διαδικασίας FLEx είναι οι ακόλουθες: Στάδιο 1 (τομή μικροφακού <10%): επανεκκίνηση, Στάδιο 2 (τομή μικροφακού >10%): μετάβαση σε LASIK, Στάδιο 3 (πλευρική τομή μικροφακού): επανάληψη της πλευρικής τομής του μικροφακού με μείωση του μεγέθους του, Στάδιο 4 (τομή κρημονού): επανάληψη τομής του κρημονού και Στάδιο 5 (πλευρική τομή κρημονού): επανάληψη της πλευρικής τομής του κρημονού με μειωμένο μέγεθος⁸⁰.



Εικόνα 2.20. Διαδικασία FLEx: Ένας μικροφακός από το στρώμα κόβεται ταυτόχρονα με τη δημιουργία του κρημνού, τότε ο κρημνός ανυψώνεται και ο μικροφακός απομακρύνεται²⁰.



Εικόνα 2.21. Αριστερά: Μοτίβο σάρωσης laser και τομές που δημιουργούνται κατά τη διάρκεια της διαδικασίας FLEx στον ανθρώπινο κερατοειδή. **A-Δ:** Αντιπροσωπευτικές εικόνες από τα συγκεκριμένα βήματα. **A:** Πριν από την εφαρμογή του laser το μάτι πρέπει να βρίσκεται στο κέντρο και πρέπει να επιτευχθεί πλήρης αναρρόφηση. **B:** Δημιουργία της οπίσθιας επιφάνειας του διαθλαστικού μικροφακού με μοτίβο σάρωσης σε μια κεντρομόλο κατεύθυνση (σπειροειδές προς τα μέσα, βέλος). **Γ:** Δημιουργία της πρόσθιας επιφάνειας του διαθλαστικού μικροφακού με ένα μοτίβο σάρωσης σε φυγοκεντρική κατεύθυνση (σπειροειδές προς τα έξω, βέλος). **Δ:** Άκρα του μικροφακού (μεγάλο βέλος) και δημιουργία της περιφέρειας του κρημνού (μικρό βέλος). **Δεξιά:** Χειρουργικά βήματα της FLEx: **A:** Διαχωρισμός, άνοιγμα και ανύψωση του κρημνού (βέλος). **B:** Όταν ο κρημνός (μικρό βέλος) έχει αναστραφεί, η άκρη του μικροφακού (μεγάλο βέλος) και το επίπεδο της οπίσθιας επιφάνειας του μικροφακού εντοπίζονται. **Γ:** Ο μικροφακός (βέλος) διαχωρίζεται και απομακρύνεται από τον κερατοειδή. **Δ:** Μετά από την αφαίρεση του μικροφακού, η προηγούμενη θέση του άκρου του μικροφακού (βέλος) μπορεί να αναγνωρισθεί στην επιφάνεια του στρώματος ακριβώς πριν την επανατοποθέτηση του κρημνού⁸⁷.



Εικόνα 2.22. Εικόνα από σχισμοειδή λυχνία του οφθαλμού 3 μήνες μετά από τη διαδικασία FLEx. Το περίγραμμα του κρημνού φαίνεται εύκολα, ενώ το περίγραμμα του διαθλαστικού μικροφακού είναι ελαφρώς ανιχνεύσιμο⁷⁸.

Κατά τη διαδικασία SMILE δεν δημιουργείται κερατοειδικός κρημνός, αλλά ο μικροφακός αφαιρείται μέσω μιας μικρής εντομής που γίνεται στην επιφάνεια του κερατοειδούς, αποφεύγοντας έτσι όλες τις επιπλοκές που προκαλεί η δημιουργία ενός κρημνού. Η χειρουργική διαδικασία περιλαμβάνει τα ακόλουθα βήματα: Αρχικά ο ασθενής υποβάλλεται σε τοπική αναισθησία και στη συνέχεια ζητείται από τον ασθενή να προσηλώσει σε ένα φωτεινό στόχο που αναβοσβήνει, ώστε να επιτευχθεί κεντράρισμα και εφαρμογή του συστήματος αναρρόφησης. Στη συνέχεια το λέιζερ εκτελεί δύο περάσματα για τη δημιουργία του μικροφακού. Στο πρώτο πέραςμα δημιουργείται η οπίσθια επιφάνεια του μικροφακού, με σπειροειδές μοτίβο από την περιφέρεια προς το κέντρο του κερατοειδούς, καθώς και τα όρια του μικροφακού. Κατά το δεύτερο πέραςμα δημιουργείται η πρόσθια επιφάνεια του μικροφακού, με σπειροειδές μοτίβο από το κέντρο προς την περιφέρεια του κερατοειδούς, καθώς και μία ή δύο μικρές εντομές για πρόσβαση στο μικροφακό. Τέλος ο χειρουργός διαχωρίζει με μία σπάτουλα τις παραμένουσες συνδέσεις του κερατοειδούς με την πρόσθια και την οπίσθια επιφάνεια του μικροφακού και αφαιρεί το μικροφακό με μία λαβίδα μέσα από τη μικρή εντομή^{77,83-86}.

Τα πλεονεκτήματα της ιδέας της διαδικασίας SMILE είναι ότι είναι λιγότερο επεμβατική, προκαλείται μικρότερος μετεγχειρητικός ερεθισμός λόγω της μικρής επιθηλιακής εντομής (3-5 mm), μικρότερη απώλεια ευαισθησίας του κερατοειδούς και μικρότερη επίδραση στην παραγωγή δακρύων μια και η μικρή τομή του κερατοειδούς αποκόπτει λιγότερα νεύρα. Επιπρόσθετα, υπάρχει η δυνατότητα για μεγαλύτερη

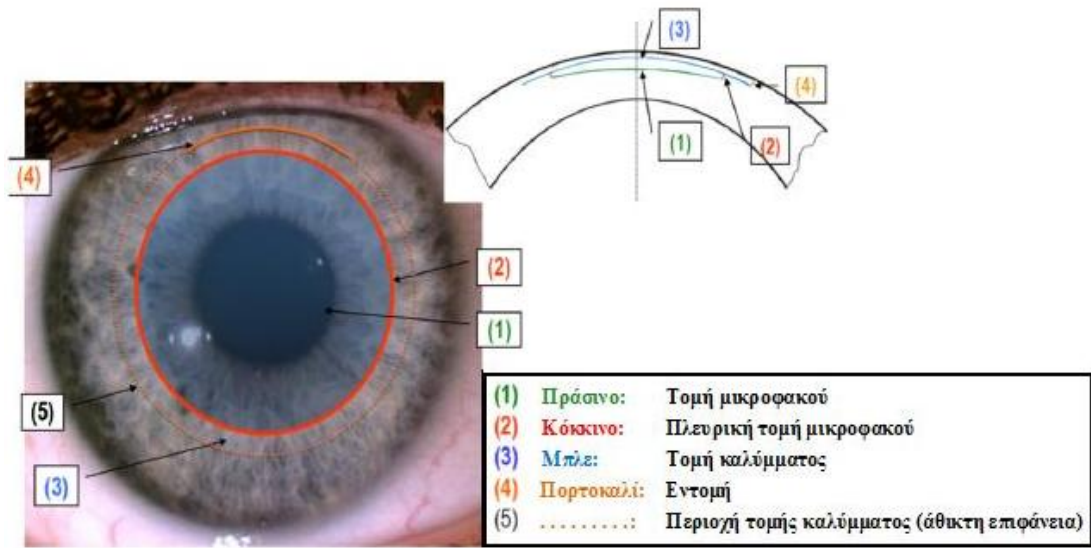
εμβιομηχανική σταθερότητα και μικρότερος κίνδυνος για εκτασία κερατοειδούς⁷⁵. Τέλος η μικρή κάθετη εντομή που δημιουργείται δεν εισάγει αστιγματισμό όπως συμβαίνει με τη μέθοδο των αστιγματικών κερατοτομών, λόγω του πολύ μικρού βάθους της εντομής (περίπου 110-130 μm)⁸³.

Τα πρώτα αποτελέσματα από την εφαρμογή της μεθόδου SMILE, σε 91 μάτια, δημοσιεύθηκαν το 2011 από τους Sekundo και συνεργάτες χρησιμοποιώντας την πλατφόρμα VisuMax με ρυθμό επανάληψης 200 kHz. Η χειρουργική τεχνική περιλάμβανε τη δημιουργία δύο μικρών εντομών αντιδιαμετρικά στις θέσεις 12^{ης} και 6^{ης} ώρας ή στις θέσεις 3^{ης} και 9^{ης} ώρας. Το μέσο σφαιρικό ισοδύναμο (SE) προ-εγχειρητικά ήταν $-4,75 \pm 1,56$ D ενώ στους 6 μήνες μετεγχειρητικά ήταν $-0,01 \pm 0,49$ D. Το 95,6% των θεραπευμένων οφθαλμών ήταν εντός $\pm 1,0$ D και το 80,2% ήταν εντός $\pm 0,5$ D της επιδιωκόμενης διορθώσεως. Επιπλέον το 83,5% των θεραπευμένων οφθαλμών είχε μη διορθωμένη οπτική οξύτητα (UCVA) 20/20 ή καλύτερη⁸³.

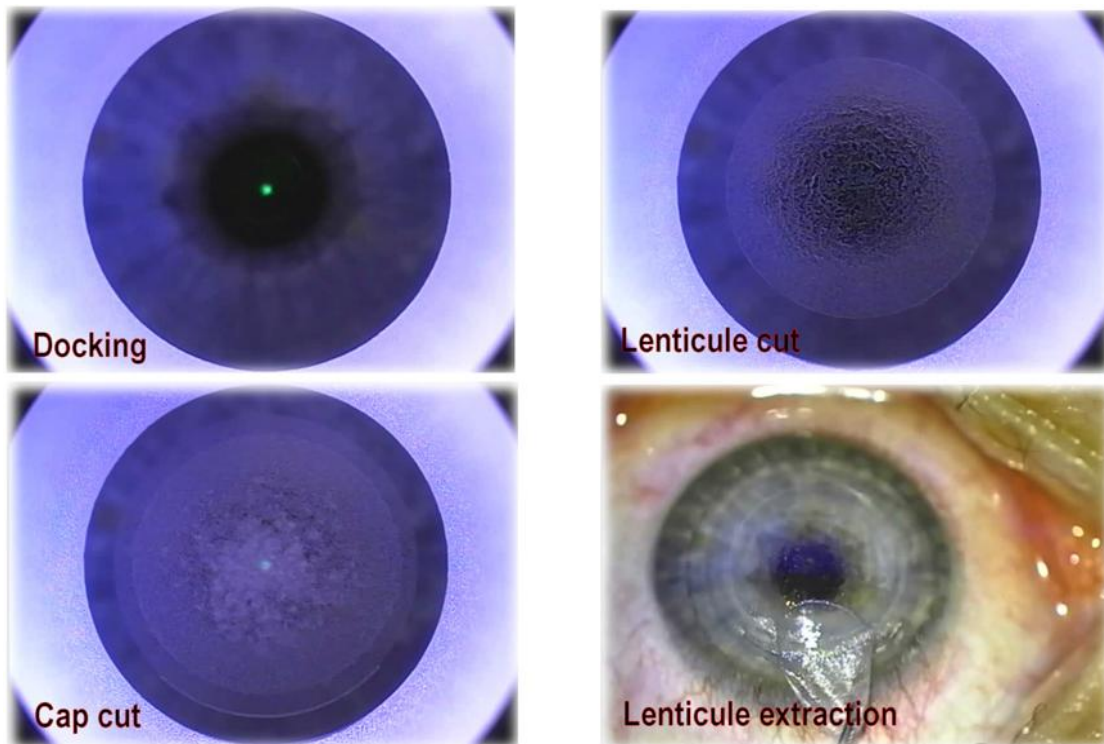
Σε μεταγενέστερη μελέτη από τους Shah και συνεργάτες, σε 51 μάτια, όπου χρησιμοποίησαν διαφορετική τεχνική με μία μόνο μικρή εντομή αναφέρθηκαν τα εξής αποτελέσματα: Το μέσο σφαιρικό ισοδύναμο ήταν $-4,87 \pm 2,16$ D προ-εγχειρητικά ενώ στους 6 μήνες μετεγχειρητικά ήταν $+0,03 \pm 0,30$ D. Η διαθλαστική σταθερότητα επιτεύχθηκε μέσα σε 1 μήνα. Επιπλέον στους έξι μήνες μετά την επέμβαση, το 79% των περιπτώσεων είχαν μη διορθωμένη μακρινή οπτική οξύτητα (UDVA) 20/25 ή καλύτερη⁸⁴.

Χρησιμοποιώντας τη νεότερη πλατφόρμα VisuMax με ρυθμό επανάληψης 500 kHz οι Vestergaard και συνεργάτες εφάρμοσαν τη μέθοδο SMILE σε 144 ασθενείς με μέτρια έως υψηλή μυωπία (μέσο σφαιρικό ισοδύναμο προ-εγχειρητικά: $-7,18 \pm 1,57$ D). Στους 3 μήνες μετεγχειρητικά το μέσο σφαιρικό ισοδύναμο ήταν $-0,20 \pm 0,39$ D. Το διαθλαστικό αποτέλεσμα που επιτεύχθηκε ήταν κατά μέσο όρο $0,09 \pm 0,45$ D από την επιδιωκόμενη διάθλαση, ενώ το 77% των θεραπευμένων οφθαλμών ήταν εντός $\pm 0,50$ D και το 95% ήταν εντός $\pm 1,00$ D της επιδιωκόμενης διορθώσεως. Επιπλέον η μέση διορθωμένη μακρινή οπτική οξύτητα (CDVA) βελτιώθηκε σημαντικά από $-0,01$ logMAR προ-εγχειρητικά σε $-0,03$ logMAR στους 3 μήνες μετεγχειρητικά. Οι συγγραφείς συμπέραναν ότι η διαθλαστική προβλεψιμότητα, η ασφάλεια και η ικανοποίηση των ασθενών 3 μήνες μετά από την επέμβαση SMILE, για ένα μεγάλο εύρος μυωπικών διορθώσεων, ήταν υψηλά και συγκρίσιμα με τα αποτελέσματα

προηγούμενων μελετών όπου χρησιμοποιήθηκαν οι τεχνικές FLEx και femtosecond LASIK⁸⁵.

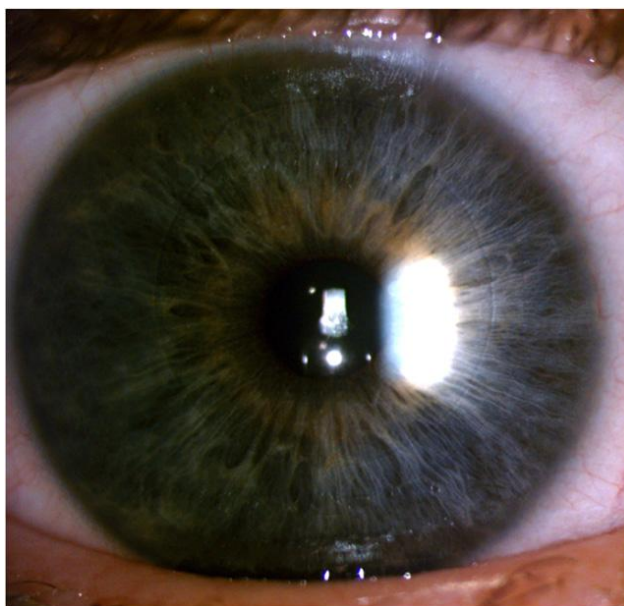


A



B

Εικόνα 2.23. Α. Η διαδικασία SMILE **Β.** Μετά τη σύνδεση, το VisuMax Femtosecond laser δημιουργεί το πρόσθιο και το οπίσθιο επίπεδο του ενδοστρωματικού μικροφακού. Η στοιβαδική κοπή επεκτείνεται στην περιφέρεια προς την επιφάνεια για να δημιουργήσει ένα τούνελ για πρόσβαση στο μικροφακό. Μετά τη θεραπεία του laser, ο ενδοστρωματικός μικροφακός χαλαρώνεται με μία λεπτή σπάτουλα, πιάνεται με μία λαβίδα, και απομακρύνεται⁸⁵.



Εικόνα 2.24. Εικόνα από σχισμοειδή λυχνία 1 ημέρα μετά από τη διαδικασία SMILE⁸⁵.

Ένα άλλο σημαντικό πλεονέκτημα της διαδικασίας ReLEx είναι ότι θα μπορούσε να εξελιχθεί σε μια αναστρέψιμη χειρουργική διαδικασία. Η απομάκρυνση του διαθλαστικού ενδο-στρωματικού μικροφακού *in situ* επιτρέπει τη δυνατότητα επανεμφύτευσης αρκετά χρόνια αργότερα, όταν η μυωπία του ασθενούς ελαττώνεται και εμφανίζεται η πρεσβυωπία⁸⁶. Από προκαταρκτικές μελέτες που έχουν γίνει έχει αποδειχτεί η βιωσιμότητα του κερατοειδικού μικροφακού μετά από τη διαδικασία ReLEx, για ένα μήνα, εφ' όσον υποστεί κρυοσυντήρηση στους -80°C για ένα βράδυ και στη συνέχεια τοποθέτηση σε υγρό άζωτο για μακροχρόνια αποθήκευση⁸⁷. Σε μια πειραματική μελέτη σε πειραματόζωα, έχει αποδειχτεί η αρχή της αναστρέψιμης κερατοειδικής διαθλαστικής διαδικασίας. Ένας στρωματικός μικροφακός, αφού αποθηκεύτηκε για 28 ημέρες, επανεμφυτεύτηκε στα μάτια κουνελιών με ελάχιστη προκύπτουσα φλεγμονή και χωρίς σημάδια απόρριψης μετά από 28 ημέρες⁸⁸. Αυτό είναι σημαντικό, καθώς μπορούμε να αντιστρέψουμε δυνητικά τη διαθλαστική διαδικασία, όταν ο ασθενής αναπτύσσει πρεσβυωπία. Η δυνατότητα για την εκ νέου εμφύτευση του κερατοειδικού μικροφακού επιτρέπει τη θεραπεία της εκτασίας κερατοειδούς, την αντιστροφή της μυωπίας, τη μονοVISION ή ακόμη τη δυνατότητα δημιουργίας ενός ενθέματος πρεσβυωπίας⁸⁶.

Στις μελλοντικές εξελίξεις που αφορούν τη μέθοδο ReLEx συμπεριλαμβάνεται η δυνατότητα εφαρμογής της μεθόδου χρησιμοποιώντας μικρότερες εντομές⁸⁹ καθώς

και η δημιουργία των κατάλληλων προφίλ κοπής για θεραπεία και της υπερμετροπίας⁹⁰.

2.5 Ενδοστρωματική διόρθωση της πρεσβυωπίας με τη μέθοδο IntraCOR

Η ενδοστρωματική διόρθωση της πρεσβυωπίας (διαδικασία IntraCOR) πραγματοποιήθηκε για πρώτη φορά το 2007 από τον L. A. Ruiz, ο οποίος είναι και ο συν-εφευρέτης της διαδικασίας, η οποία έλαβε το σήμα ευρωπαϊκής συμμόρφωσης (CE) για την αντιμετώπιση της πρεσβυωπικής υπερμετροπίας τον Απρίλιο του 2009⁹¹.

Η διαδικασία INTRACOR εκτελείται χρησιμοποιώντας το σύστημα Technolas femtosecond laser (Technolas Perfect Vision GmbH, Μόναχο, Γερμανία), το οποίο παρέχει ένα ενδο-στρωματικό προσαρμοσμένο μοτίβο από παλμούς λέιζερ μέσα στον κερατοειδή ώστε να προκαλέσει τοπική αναδιοργάνωση των εμβιομηχανικών δυνάμεων και αλλαγή στο σχήμα του κερατοειδούς. Το συνολικό μοτίβο της εφαρμοζόμενης ενέργειας λέιζερ εξαρτάται από το διαθλαστικό σφάλμα του ασθενούς, έτσι ώστε να μην βελτιώνει μόνο τη μη διορθωμένη κοντινή οπτική οξύτητα (UNVA), αλλά να διορθώνει και να βελτιώνει και τη μη διορθωμένη μακρινή οπτική οξύτητα (UDVA) στα μάτια με χαμηλή αμετροπία⁹².

Όταν τα παχυμετρικά δεδομένα ενσωματωθούν σε κάθε νομόγραμμα θεραπείας INTRACOR, χαράζονται πέντε ενδο-στρωματικοί κυλινδρικοί δακτύλιοι χωρίς να επηρεάζουν τα τέσσερα γειτονικά στρώματα του κερατοειδούς. Το αποτέλεσμα αυτής της διαδικασίας είναι η αύξηση της κυρτότητας του κεντρικού κερατοειδούς και επιπλέον η δημιουργία πολυεστιακότητας στο μη κυρίαρχο μάτι⁹³.

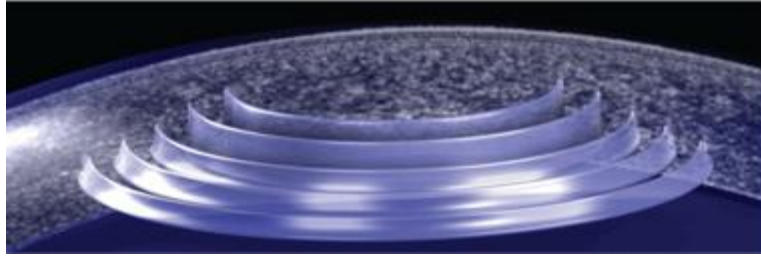
Τα πλεονεκτήματα μίας τέτοιας διαδικασίας είναι: 1) ενδο-στρωματική χωρίς κοπή του επιθηλίου, 2) αποφυγή του πόνου και της φλεγμονής στην εκτεθειμένη οφθαλμική επιφάνεια, 3) η ταχύτητα ανάρρωσης λόγω της απουσίας επιφανειακής επούλωσης τραύματος, 4) η ικανότητα μέτρησης εφαρμοζόμενης ενέργειας του λέιζερ για τη διαχείριση διαφορετικής χαμηλής αμετροπίας και ασφαιρικότητας, και 5) η σταθερότητα του διαθλαστικού αποτελέσματος με τη διατήρηση των ισχυρότερων, πρόσθιων κερατοειδικών ινών⁹².

Οι τρέχουσες ενδείξεις για την επίτευξη καλύτερων αποτελεσμάτων με τη διαδικασία IntraCOR είναι η ύπαρξη διαθλαστικού σφαιρικού ισοδύναμου μεταξύ +0,25 και 1,00 D, με αστιγματισμό λιγότερο από 0,50 D⁹¹.

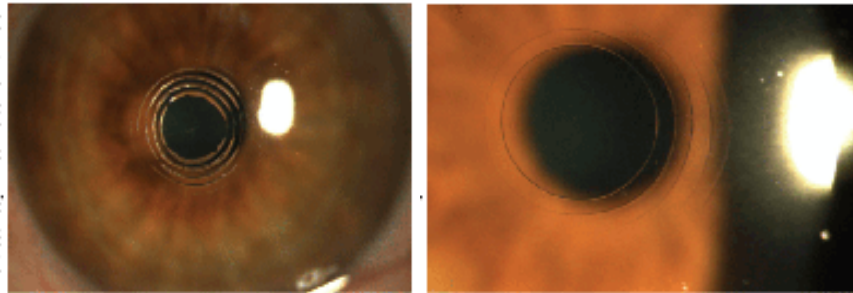
Σε μία μελέτη που έγινε από τους Ruiz και συνεργάτες σε 83 πρεσβύωπες με ήπια υπερμετροπία ή σχεδόν εμμετροπία βρέθηκαν σε 1 χρόνο μετεγχειρητικά 89,2% των οφθαλμών με μη διορθωμένη κοντινή οπτική οξύτητα (UNVA) J2 ή καλύτερα. Επίσης αναφέρθηκε στο 3,6% των οφθαλμών μια μείωση στη μη διορθωμένη μακρινή οπτική οξύτητα (UDVA) κατά δύο με τρεις γραμμές λόγω ήπιας μετεγχειρητικής μυωπικής μετατόπισης. Γενικά σημειώθηκε σταθερότητα στην ευαισθησία αντίθεσης, την παχυμετρία, την πυκνότητα ενδοθηλιακών κυττάρων και τις εμβιομηχανικές ιδιότητες του κερατοειδούς⁹².

Όμως η διαδικασία αυτή έχει και ορισμένες αρνητικές πλευρές. Πρώτον, επειδή οι μεταβολές του κερατοειδούς δεν είναι αναστρέψιμες, δεν υπάρχει ξεκάθαρη λύση για ασθενείς που είναι δυσαρεστημένοι ή αντιμετωπίζουν συνεχή προβλήματα όρασης μετεγχειρητικά. Δεύτερον, η προοδευτική πρεσβυωπία μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα της διαδικασίας IntraCOR. Τρίτον, αν η θεραπεία είναι αποκεντρωμένη, σημαντικά προβλήματα όρασης θα μπορούσαν να προκύψουν, και οι συμπληρωματικοί δρόμοι για θεραπεία είναι περιορισμένοι. Τέλος, το πιο κοινό σύμπτωμα των ασθενών κατά τη διάρκεια της μετεγχειρητικής περιόδου είναι η νυχτερινή άλως, αν και το πρόβλημα τείνει να επιλύεται με την πάροδο του χρόνου⁹⁴. Στη μελέτη των Ruiz και συνεργατών όλοι οι ασθενείς ανέφεραν οπτικά συμπτώματα αμέσως μετά τη χειρουργική επέμβαση, με μόλις το 3% να αναφέρουν επιμονή των συμπτωμάτων στους 12 μήνες⁹².

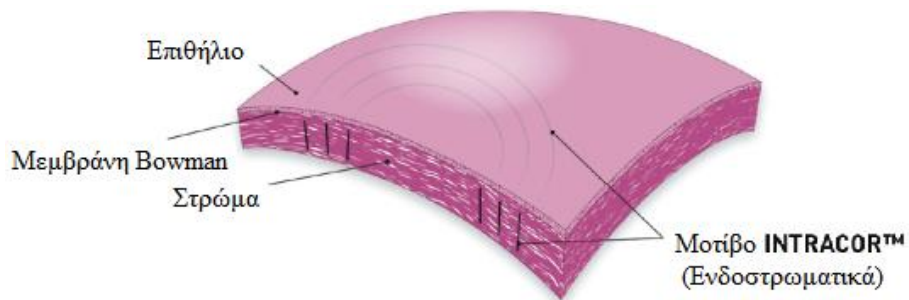
Τα πρώτα αποτελέσματα δείχνουν ότι η διαδικασία IntraCOR είναι μια ελάχιστα επεμβατική και πολλά υποσχόμενη μέθοδος για την αντιμετώπιση της πρεσβυωπίας που συνυπάρχει με ήπια υπερμετροπία ή εμμετροπία. Ωστόσο χρειάζονται περισσότερες μελέτες συμπεριλαμβάνοντας περιπτώσεις ήπιας μυωπίας και αστιγματισμού, καθώς και πιο μακρόχρονη παρακολούθηση ώστε να διερευνηθεί αν υπάρχει οπισθοδρόμηση της θεραπείας που μπορεί να οφείλεται σε εμβιομηχανική αναδιοργάνωση^{92,93}.



Εικόνα 2.25. INTRACOR 3D μοντέλο κερατοειδούς⁹³.



Εικόνα 2.26. Τρεις ώρες (αριστερά) και μια ημέρα (δεξιά) μετά από θεραπεία INTRACOR⁹³.



Εικόνα 2.27. Η διαδικασία πρεσβυωπίας INTRACOR βασίζεται σε μία ήπια, εντοπισμένη αλλαγή στην καμπυλότητα του κερατοειδούς. Το επιθήλιο και η μεμβράνη του Bowman παραμένουν άθικτα⁹¹.

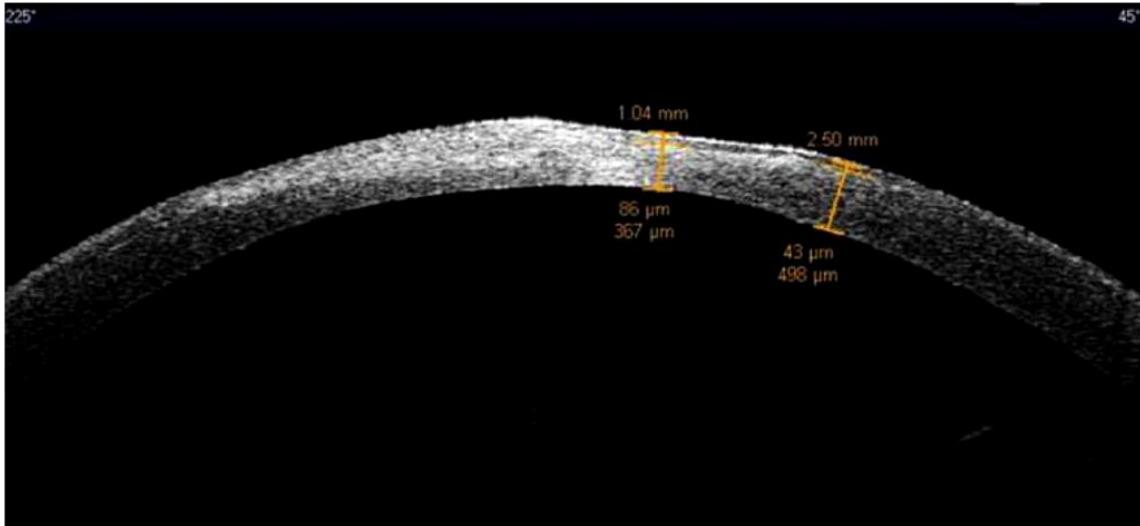
2.6 Βιοψία κερατοειδούς

Παρά τις βελτιώσεις στις διαγνωστικές μεθόδους για τις λοιμώξεις του κερατοειδούς λοιμώξεων όπως η *in vivo* συνεστιακή μικροσκοπία, η βιοψία του κερατοειδούς ακόμα παρέχει έναν ασφαλή τρόπο απόκτησης επαρκούς ιστού για καλλιέργεια και ιστοπαθολογική αξιολόγηση.

Ενδείκνυται σε ασθενείς με αρνητική καλλιέργεια κερατίτιδας η οποία δεν ανταποκρίνεται στα εμπειρικά ευρέως φάσματος τοπικά αντιβιοτικά ή με βαθύτερη εξάπλωση, η οποία δεν μπορεί να προσεγγιστεί για απόξεση επιφανειών. Θα μπορούσε να είναι σημαντική διάγνωση σε ασθενείς με υποψία *Acanthamoeba keratitis*, των οποίων το 70% των περιπτώσεων διαγιγνώσκεται λαθεμένα ως έρπη.

Μέχρι τώρα, οι βιοψίες του κερατοειδούς πραγματοποιούνταν χειροκίνητα χρησιμοποιώντας συνήθως αδαμάντινο νυστέρι. Στην τεχνική της χειροκίνητης βιοψίας οι κυριότερες δυσκολίες περιλαμβάνουν την εκτίμηση του σωστού βάθους τομής, αλλοιώσεις του κερατοειδικού ιστού που προκαλούνται από φλεγμονή, αφαίρεση ανεπαρκούς ποσότητας κερατοειδικού ιστού ή επιπλοκές όπως καθυστέρηση της επούλωσης με μη κανονικό αστιγματισμό / κερατοειδικές ουλές και διάτρηση.

Σήμερα, ενώ το femtosecond λέιζερ (συνήθως IntraLase) χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο προκειμένου να κόψει κρημνούς LASIK, θέσεις ένθεσης κερατοειδικών δαχτυλιδιών και στην κερατοπλαστική, παράλληλα έχει και θεωρητικό πλεονέκτημα σε σχέση με το τεχνικό εγχειρίδιο ως προς τις κερατοειδικές βιοψίες. Η βιοψία γίνεται με πιο ακριβή και ασφαλή τρόπο, ενώ τα αποτελέσματα είναι αντιπροσωπευτικά της πραγματικής κατάστασης του ιστού, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις σοβαρής νόσου (Εικόνα 2.28)⁹⁵.



Εικόνα 2.28. Οπτική τομογραφία συνοχής μη-επαφής (AS-OCT, Carl Zeiss Meditec, Inc.) του πρόσθιου τμήματος του κερατοειδή, η οποία αποκαλύπτει το βάθος της λήψης ιστού για βιοψία με τη βοήθεια του femtosecond laser (FAB - Femtosecond-assisted Biopsy)⁹⁵

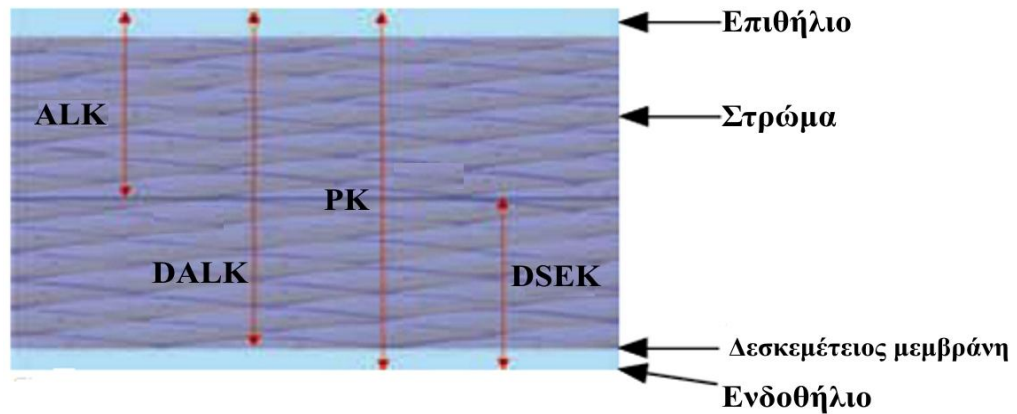
Κεφάλαιο 3

Κερατόμος Femto για μεταμοσχεύσεις

Εκατό χρόνια μετά την πρώτη επιτυχημένη διεισδυτική κερατοπλαστική (PK) από τον Zirm το 1905, η μεταμόσχευση κερατοειδούς έχει γίνει η πιο συχνά εκτελούμενη μεταμόσχευση στον κόσμο⁹⁶.

Για πρώτη φορά το 2006, η υποβοηθούμενη από λέιζερ κερατοπλαστική είναι μια τροποποίηση της παραδοσιακής ολικού πάχους διεισδυτικής κερατοπλαστικής. Οι τομές του κερατοειδούς γίνονται χρησιμοποιώντας ένα femtosecond laser, το οποίο επιτρέπει στο χειρουργό να κάνει τομές σε μία ποικιλία από βάθη. Οι χειρουργοί έχουν χρησιμοποιήσει το femtosecond laser για τη διαίρεση του κερατοειδικού ιστού του δότη σε πρόσθιο και οπίσθιο στρώμα, με σκοπό τη χρησιμοποίησή τους σε μερικού πάχους επιφανειακή (DALK) ή ενδοθηλιακή τμηματική κερατοπλαστική (DSEK ή DSAEK)⁹⁷ (Εικόνα 3.1). Επίσης, οι τομές του κερατοειδούς μπορούν να γίνουν με μια ποικιλία σχημάτων, παρέχοντας έτσι πλεονεκτήματα έναντι του τυπικού σχήματος μοσχεύματος με κάθετα κράσπεδα⁹⁸. Δίνει τη δυνατότητα για προσαρμογή των κρασπέδων των μοσχευμάτων που αφαιρούνται από το δότη καθώς και του κερατοειδή του λήπτη που προορίζεται για μεταμόσχευση⁹⁷.

Οι Farid και Steinert αξιολογώντας τις πρόσφατες εξελίξεις της μεταμόσχευσης κερατοειδούς με τη χρήση femtosecond laser αναφέρουν ότι η συγκεκριμένη τεχνολογία έχει υψηλά ποσοστά επιτυχίας τόσο στην εκτέλεση ολικού πάχους κερατοπλαστικής όσο και στη -με στόχο ασθένειες- μερικού πάχους μεταμόσχευση κερατοειδούς. Η βελτίωση των χειρουργικών αποτελεσμάτων και η επούλωση τραυμάτων είναι εμφανής. Κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η femtosecond laser υποβοηθούμενη χειρουργική επέμβαση κερατοειδούς βελτιώνει τα παραδοσιακά αποτελέσματα μεταμόσχευσης, ενώ συνεχείς μελέτες που χρησιμοποιούν αυτό το λέιζερ μπορεί να συνεχίσουν να δίνουν νέες και συναρπαστικές δυνατότητες στη θεραπεία της νόσου του κερατοειδούς⁹⁹.



Εικόνα 3.1. Ο κερατοειδής χιτώνας σε εγκάρσια τομή όπου φαίνεται το διαφορετικό βάθος των επιμέρους τεχνικών κερατοπλαστικής. Οι τεχνικές ALK (Anterior Lamellar Keratoplasty – Πρόσθια στρωματική κερατοπλαστική) και DALK (Deep Anterior Lamellar Keratoplasty – Βαθιά Πρόσθια στρωματική κερατοπλαστική) αφήνουν ανεπηρέαστη την ενδοθηλιακή στιβάδα σε αντίθεση με τη PK (Penetrating Keratoplasty – Διαμπερής κερατοπλαστική) και DSEK (Descemet's Stripping Endothelial Keratoplasty – Ενδοθηλιακή τμηματική κερατοπλαστική) οι οποίες περιλαμβάνουν το σύνολο των κερατοειδικών στιβάδων και το οπίσθιο τμήμα του κερατοειδούς αντίστοιχα⁹⁶.

3.1 Διαμπερής κερατοπλαστική (F-PK)

Οι ενδείξεις διαμπερούς κερατοπλαστικής μπορούν να διακριθούν σε **ανατομικές, λειτουργικές και κλινικές**¹⁰⁰.

1) Οι ανατομικές ενδείξεις περιλαμβάνουν:

A) Οπτικές ενδείξεις (υψηλός αστιγματισμός, ομαλός ή ανώμαλος, τραυματική παραμόρφωση κερατοειδούς, κερατόκωνος, ανώμαλοι ή ασταθείς κερατοειδείς μετά διαθλαστική χειρουργική)

B) Δομικές ενδείξεις, που αφορούν αποκατάσταση της δομής του κερατοειδούς (π.χ. σε έλκος ή τραύμα).

Γ) Θεραπευτικές ενδείξεις (παρουσία οιδήματος, ουλής, δυστροφίας, εκφύλισης, έλκους και διαφόρων εναποθέσεων κερατοειδούς)

Δ) Κοσμητικές ενδείξεις, πχ σε δύσμορφες ουλές κερατοειδούς, ή παρουσία εναποθέσεων

2) Οι **λειτουργικές ενδείξεις** περιλαμβάνουν: κακή οπτική οξύτητα, π.χ. σε κερατόκωνο, ο έλεγχος του πόνου σε φουσαλλιδώδη κερατοπάθεια και, σπάνια, αποκατάσταση διόφθαλμης όρασης, ελάττωση του glare, βελτίωση του contrast sensitivity.

3) Κλινικές ενδείξεις

- Ψευδοφακική φουσαλλιδώδης κερατοπάθεια 20.9%
- Εκτασίες (πχ κερατόκωνος) 13.5%
- Πρωτοπαθείς ενδοθηλιοπάθειες 13.2%
- Επαναμεταμόσχευση λόγω απόρριψης μοσχεύματος 4.1% και για άλλους λόγους 6.6% ⁹³.

Από τότε που η διαμπερής κερατοπλαστική (PK) πραγματοποιήθηκε για πρώτη φορά, λίγο περισσότερο από έναν αιώνα πριν, οι πρόοδοι των εργαλείων χειρουργικής είχαν ως αποτέλεσμα τη βελτίωση των θεραπευτικών αποτελεσμάτων. Η χειροκίνητη εκτομή έχει εξελιχθεί με τα μέχρι πρόσφατα επιτυχημένα τρύπανα αναρρόφησης όπως το Hanna της Moria τα οποία αξιόπιστα παρέχουν ομαλές κυκλικές τομές. Ωστόσο, με τα μέσα αυτά μπορεί να προκύψουν πιθανά προβλήματα, συμπεριλαμβανομένων της καταστροφής των ενδοφθάλμιων δομών και ελλιπών / λοξών τομών. Αυτό μπορεί να επηρεάσει τα τελικά οπτικά αποτελέσματα, αφού η κανονικότητα της ραφής δότη-δέκτη μπορεί να τεθεί σε κίνδυνο, οδηγώντας σε κανονικό ή μη κανονικό αστιγματισμό ¹⁰¹.



Εικόνα 3.2. Το Hanna της Moria ανήκει στα σύγχρονα τρύπανα αναρρόφησης για χειροκίνητη εκτομή (<http://www.moria-surgical.com>)

Η έλευση του femtosecond laser ως ένα οφθαλμικό χειρουργικό εργαλείο προσφέρει τη δυνατότητα για περισσότερο πεπερασμένο έλεγχο και ακρίβεια στη χειρουργική του κερατοειδούς. Με τη χρήση κατάλληλου λογισμικού, το femtosecond λέιζερ είναι σήμερα σε θέση να προγραμματιστεί για να δημιουργήσει ακριβείς τομές του κερατοειδούς σχεδόν σε κάθε επίπεδο με ελάχιστη στρέβλωση του κερατοειδικού ιστού. Παρά το γεγονός ότι η τεχνολογία αυτή ήταν διαθέσιμη για αρκετά χρόνια, η χρήση της μέχρι σήμερα ήταν κυρίως περιορισμένη στη δημιουργία κερατοειδικών κρημνών στο πλαίσιο διαθλαστικής χειρουργικής¹⁰¹.

Η τεχνική της διαμερούς κερατοπλαστικής περιλαμβάνει την αφαίρεση του συνόλου του κερατοειδικού ιστού σε όλο του το πάχος και αντικατάσταση του με ένα κερατοειδικό μόσχευμα. Ο κερατοειδής του δότη τοποθετείται σε ίδιου μεγέθους υποδοχή του δέκτη και στη συνέχεια στερεώνεται με τη χρήση ραμμάτων.

Για την αποκατάσταση της όρασης σε ικανοποιητικά επίπεδα θα πρέπει να περάσει μέχρι και ένα έτος. Τότε αφαιρούνται και τα ράμματα. Συχνά οι ασθενείς μετά από μία κερατοπλαστική ολικού πάχους χρειάζονται γυαλιά ή φακούς επαφής, αφού η επέμβαση έχει συνήθως ως αποτέλεσμα και την εμφάνιση μετεγχειρητικού αστιγματισμού¹⁰².

Τα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα της διαμερούς κερατοπλαστικής είναι τα εξής¹⁰²:

Πλεονεκτήματα

- καθαρότητα του μοσχεύματος

Μειονεκτήματα

- αιμορραγία, λοίμωξη
- κίνδυνος απόρριψης του μοσχεύματος - απόρριψη του ενδοθηλίου (εσωτερικό στρώμα), το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της όρασης
- δημιουργία αστιγματισμού
- προβλήματα που σχετίζονται με τη χρήση ραμμάτων

Η διαμπερής κερατοπλαστική παραμένει ο πιο κοινός (55%) τύπος μεταμόσχευσης κερατοειδούς, με τον κερατόκωνο να αποτελεί την πιο κοινή (22%) ένδειξη¹⁰³.

Το femtosecond laser προσφέρει πολλά χαρακτηριστικά που θα μπορούσαν να επηρεάσουν σημαντικά την εξέλιξη της ολικού πάχους κερατοπλαστικής. Δεδομένου ότι οι 1 μm μήκους κύματος παλμοί λέιζερ μπορούν να διατεθούν σε οποιοδήποτε σημείο του κερατοειδή, είναι εύκολο να δημιουργηθούν ακριβείς, πλήρους πάχους τομές. Το πιο σημαντικό είναι ότι οι τομές μπορούν να συνδυαστούν για να σχηματίσουν ένα σχεδόν απεριόριστο αριθμό πολύπλοκων διαμορφώσεων με ακριβή έλεγχο των διαστάσεων της τομής που δεν είναι δυνατό με άλλες τεχνικές.

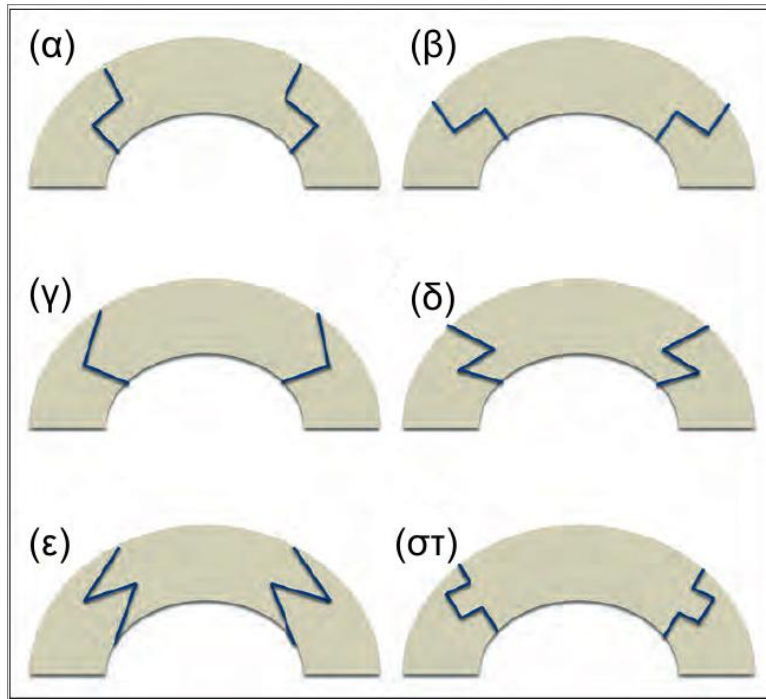
In vitro έρευνα που πραγματοποιήθηκε σε ανθρώπινο κερατοειδή πτώματος κατέδειξε τα οφέλη αυτής της προσέγγισης με το femtosecond laser στην μεταμόσχευση ολικού πάχους. Μελέτες που πραγματοποιήθηκαν στο Πανεπιστήμιο της Καλιφόρνια Irvine και το Πανεπιστήμιο Johns Hopkins, αξιολόγησαν τους κρημνούς που δημιουργούνται με το femtosecond laser έναντι των παραδοσιακών μηχανικά παρασκευασμένων μοσχευμάτων και απέδειξαν ότι η διαμπερής κερατοπλαστική με τη χρήση femtosecond laser για τη δημιουργία τομών συγκεκριμένου σχήματος χαρακτηρίζεται από ανώτερη ακεραιότητα της τομής σε σχέση με την παραδοσιακή μηχανική μέθοδο. Η διαρροή του τραύματος στην περίπτωση της παραδοσιακής κερατοπλαστικής έλαβε χώρα σε πίεση 38 ± 11 mm Hg ενώ στους θεραπευμένους με femtosecond laser οφθαλμούς στα 240 ± 69 mm Hg¹⁰⁴.

Οι For και συνεργάτες το 2008 επέβαλαν οκτώ οφθαλμούς οκτώ ασθενών σε διαμερή femtosecond laser (Femtec) υποβοηθούμενη κερατοπλαστική λόγω παθολογικών καταστάσεων που κυμαίνονταν από πομφολυγώδη κερατοειδοπάθεια μέχρι κερατοειδικές ουλές λόγω ερπητικής στρωματικής κερατίτιδας. Οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για έναν μέσον όρο 9,5 μηνών. Οι διορθωμένες οπτικές οξύτητες των ασθενών χωρίς οφθαλμική συννοσηρότητα κυμάνθηκαν από 20/20 έως 20/80. Το μέσο κυλινδρικό διαθλαστικό σφάλμα κατά την τελευταία εξέταση ήταν 2,56 διοπτρίες [D] (εύρος 0,50 - 4,00 D). Δεν προέκυψαν επιπλοκές που σχετίζονταν με τη χρήση του λέιζερ Femtec. Συμπέραναν ότι το Femtec λέιζερ είναι ικανό για αξιόπιστες τομές τόσο του κερατοειδή του δότη όσο και του λήπτη προκειμένης διαμερούς μεταμόσχευσης, με καλά οπτικά αποτελέσματα και σχετικά χαμηλούς βαθμούς μετεγχειρητικού αστιγματισμού¹⁰¹.

3.1.1 Διαφορετικά σχήματα

Πλέον είναι δυνατό να δημιουργηθούν προσαρμοσμένα πρότυπα διάνοιξης που έχουν αποδειχθεί ότι παράγουν πιο γρήγορη ανάκτηση της όρασης και μειώνουν τα ποσά του αστιγματισμού, αν τα αποτελέσματα συγκριθούν με την διεισδυτική (ολικού πάχους) κερατοπλαστική χρησιμοποιώντας συμβατικές μεθόδους⁹⁸ (Εικόνα 3.3).

Στην παραδοσιακή ολικού πάχους κερατοπλαστική, ένα τμήμα του κερατοειδούς του δότη με κάθετες ακμές συρράπτεται επί αντίστοιχης υποδοχής του δέκτη με κάθετες ακμές, ώστε να επιτευχθεί μια συνένωση μεταξύ των δύο ιστών σε ένα μόνο επίπεδο. Το 2003, ο Busin πρότεινε μια βαθμιδωτή διαμόρφωση τομής χρησιμοποιώντας χειροκίνητα όργανα. Αυτό επιτρέπει μια μεγαλύτερη περιοχή επαφής μοσχεύματος - δέκτη και διευκολύνει την καλύτερη σφράγιση πληγών, ισχυρότερη επούλωση, τη χρήση λιγότερων ραμμάτων, την αφαίρεση ραμμάτων νωρίτερα, το μειωμένο αστιγματισμό και ταχύτερη ανάκτηση της όρασης. Επιπλέον, η διαμόρφωση «καπέλου» του κερατοειδή του δότη έχει μία μεγαλύτερη οπίσθια διάμετρο, οδηγώντας έτσι σε ένα μεγαλύτερο «ωφέλιμο φορτίο» μεταμοσχευμένων ενδοθηλιακών κυττάρων⁹⁶.



Εικόνα 3.3. Διαφορετικά σχήματα εκτομής με τη χρήση femtosecond λέιζερ. Οι διάφορες διαμορφώσεις περιλαμβάνουν (α) διαμόρφωση καπέλου με μικρή πρόσθια και μεγάλη οπίσθια διάμετρο που συνδέονται με ένα κλιμακωτό στρωματικό κράσπεδο, (β) σχήμα μανιταριού με μεγάλη πρόσθια και μικρή οπίσθια διάμετρο που συνδέονται με ένα στρωματικό κράσπεδο, (γ) σχήμα γλωσσίδα με ίσες πρόσθια και οπίσθια διάμετρο και μεγαλύτερη διάμετρο στο ενδιάμεσο στρώμα, (δ) σχήμα ζικ-ζακ με πρόσθια και οπίσθια πλευρικές τομές σε γωνία 30° ως προς την περιφέρεια και με ένα παρεμβαλλόμενο δακτύλιο στρωματικής τομής, (ε) σχήμα χριστουγεννιάτικου δέντρου που αποτελεί ανεστραμμένη διαμόρφωση ζικ-ζακ, και (στ) σχήμα κλειδιού-κλειδαριάς με πρόσθια και οπίσθια κατακόρυφη τομή που τέμνουν τις εγκάρσιες τομές στρωματικού δακτυλίου μεγαλύτερης διαμέτρου¹⁰⁵.

Η δημιουργία σχήματος καπέλου με τη βοήθεια του femtosecond λέιζερ βρέθηκε να έχει μεγαλύτερη βιολογική και μηχανική σταθερότητα από ότι η συμβατική διαμπερής κερατοπλαστική με κάθετες τομές, με επτά φορές αύξηση στην αντίσταση του τραύματος, με συντομότερη αφαίρεση ραμμάτων, μικρότερο αστιγματισμό και μεγαλύτερο αριθμό ενδοθηλιακών κυττάρων σε 1-χρόνο¹⁰⁴. Οι Kook και συνεργάτες μελέτησαν τα ιστολογικά χαρακτηριστικά μοσχευμάτων με σχήμα καπέλου που λαμβάνονται με τη χρήση femtosecond laser και αναφέρουν ότι απουσία κερατοειδικού

οιδήματος και καμία ζημία στους πυρήνες των κυττάρων του κερατοειδούς που βρίσκονται σε άμεση γειτνίαση με την περιοχή αφαίρεσης¹⁰⁶.

Οι Bahar και συνεργάτες¹⁰⁷, βρήκαν ότι διαμπερής κερατοπλαστική με femtosecond laser συχνότητας 60 kHz οδήγησε σε υψηλότερους αριθμούς ενδοθηλιακών κυττάρων και ταχύτερη απομάκρυνση των ραμμάτων σε σύγκριση με τη συμβατική διαμπερή κερατοπλαστική, ενώ επιτεύχθηκε συγχρόνως χαμηλότερος αστιγματισμός και καλύτερη οπτική οξύτητα σε σύγκριση με χειροκίνητη κερατοπλαστική ίδιου σχήματος. Οι Malta και συνεργάτες ανέφεραν ότι τα σχήματα καπέλου και μανιταριού έχουν σαν αποτέλεσμα μειωμένη διαρροή τραύματος και μεγαλύτερη σταθερότητα σε σύγκριση με τις κατακόρυφες τομές, το σχήμα γλώσσας και τις χειροκίνητες εκτομές. Το αποτέλεσμα αυτό το απέδωσαν στο περιφερειακό κράσπεδο που υπάρχει στα δύο αυτά πρότυπα. Επίσης, η επικουρική χρήση κόλλας φμπρίνης αναφέρθηκε ως ευεργετική της περαιτέρω ενίσχυσης της ακεραιότητας του μετεγχειρητικού τραύματος¹⁰⁸.

Η υποβοηθούμενη από το femtosecond laser διαμόρφωση ζικ-ζακ παράγει ομοιόμορφη μετάβαση μεταξύ του ιστού του δότη και του δέκτη με ελάχιστη οπτική παραμόρφωση, με αποτέλεσμα την υψηλότερη μηχανική σταθερότητα, μικρότερο αστιγματισμό τους πρώτους 6 μήνες, και ταχύτερη αφαίρεση ραμμάτων σε σύγκριση με το μηχανικό τρυπανισμό¹⁰⁹. Επίσης η ανάκαμψη της οπτικής οξύτητας είναι ταχύτερη¹⁰⁹. Η *Οπτική Τομογραφία Συνοχής* (OCT) μπορεί να είναι ένα χρήσιμο εργαλείο για τη μέτρηση της πραγματικής διαμέτρου του μοσχεύματος¹¹⁰.

Μια πρόσφατη μελέτη για την αξιολόγηση της επούλωσης του τραύματος του κερατοειδούς μετά από κερατοπλαστική femtosecond laser σχήματος μανιταριού, χρησιμοποιώντας in-vivo συνεστιακή μικροσκοπία, αναφέρει μια αρχική αύξηση τον 1^ο μήνα μετεγχειρητικά και μια μεταγενέστερη μείωση στην ενεργοποίηση των κερατοκυττάρων και των δενδριτικών κυττάρων, ενώ η επανανεύρωση του κερατοειδή σημειώθηκε μετεγχειρητικά μετά από 1 μήνα¹¹¹.

Παρά το γεγονός ότι μια μελέτη προτείνει ότι το σχήμα καπέλου είναι πιο σταθερό από ότι άλλα¹¹², άλλη έρευνα εστιάζοντας στις επιδράσεις πίεσης και σχήματος τομής για τα διαφορετικά σχήματα ζικ-ζακ, καπέλου, και μανιταριού συμπεραίνει ότι σε σύγκριση με τις υπόλοιπες, η διαμόρφωση ζικ-ζακ, παρέχει την

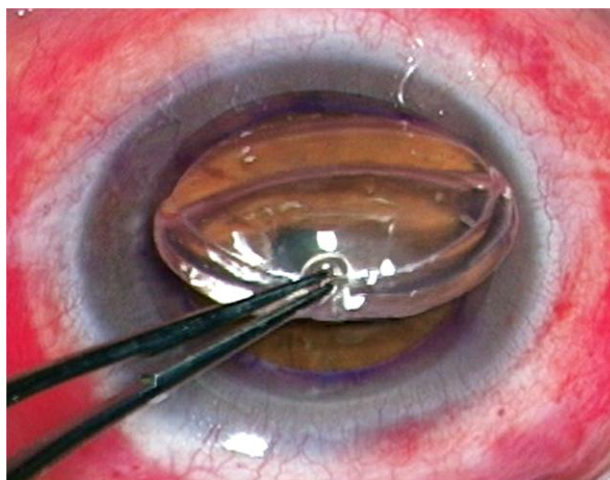
υψηλότερη μηχανική σταθερότητα και έχει ως αποτέλεσμα καλύτερη επούλωση των πλεγών και καλύτερη οπτική έκβαση¹¹³.

Η νεότερη διαμόρφωση κλειδιού-κλειδαριάς, σε σύγκριση με τη παραδοσιακή κάθετη και μανιταρόσχημη διαμόρφωση σε οφθαλμούς χοίρων, βρέθηκε να είναι σημαντικά πιο σταθερή, καθώς συνδυάζει τα πλεονεκτήματα των σχημάτων μανιταριού και καπέλου¹¹⁴.

Οι Παλλήκαρης και συνεργάτες περιέγραψαν τα αποτελέσματα μίας νέας διαμόρφωσης κοπής για την υποβοηθούμενη από το femtosecond laser διαμπερή κερατοπλαστική (κατακόρυφος Z κοπή) σε τρεις ασθενείς, οι δύο με ιστορικό κερατόκωνου και ο ένας με φυσαλιδώδη κερατοπάθεια.

Η κατακόρυφος Z κοπή αποτελείται από ένα πρόσθιο και ένα οπίσθιο κάθετο τμήμα, τα οποία ενώνονται με έναν λοξό, γωνιακό πεταλοειδή δακτύλιο εντός του κερατοειδικού στρώματος. Τα αποτελέσματα της νέας αυτής διαμόρφωσης περιελάμβαναν άριστη και άμεση μετεγχειρητικά διευθέτηση και σταθερότητα του μοσχεύματος και του ιστού του λήπτη. Όλοι οι οφθαλμοί εμφάνισαν UDVA μεγαλύτερη του 1/10 σε κλίμακα Snellen την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα¹¹⁵.

Οι παραπάνω διαμορφώσεις χρησιμοποιούνται στο κυκλικό μόσχευμα. Πρόσθετες πιθανές παραλλαγές με το femtosecond laser, όπως η δημιουργία μη κυκλικού (π.χ. δεκάγωνο) μοσχεύματος, παρέχουν μεγαλύτερη σταθερότητα περιστροφής, ιδιαίτερα κατά την τοποθέτηση ραμμάτων, διατηρώντας παρόμοια οπτικά, διαθλαστικά και ενδοθηλιακά αποτελέσματα¹⁰⁵.



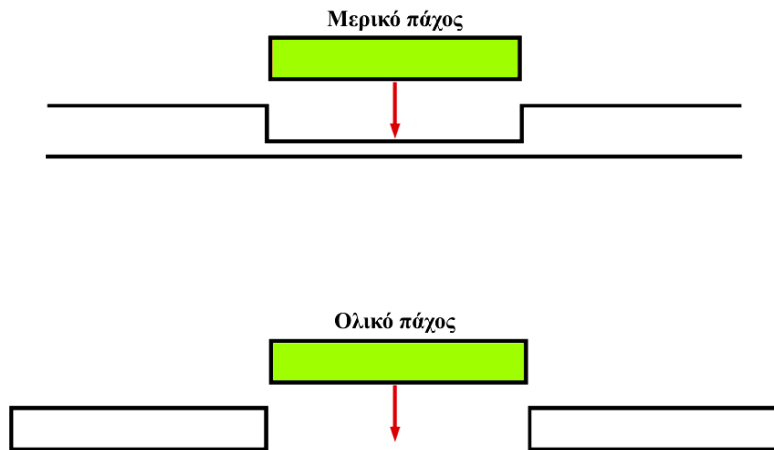
Εικόνα 3.4. Μόσχευμα σχήματος καπέλου καθώς τοποθετείται στον οφθαλμό του δέκτη¹¹⁶.

3.2 Επιφανειακή κερατοπλαστική (F-DALK)

Η σύγχρονη μεταμόσχευση κερατοειδούς στοχεύει στο να μειώσει το χειρουργικό τραύμα και τον κίνδυνο της ανοσολογικής απόρριψης με αντικατάσταση μόνο των κατεστραμμένων κυττάρων και στρωμάτων. Αυτό ονομάζεται ‘κερατοπλαστική συστατικού’. Τα πλεονεκτήματα του ‘συστατικού’ επί του πλήρους πάχους μοσχεύματος κερατοειδούς περιλαμβάνουν μειωμένα ποσοστά απόρριψης αλλομοσχεύματος, ενδοφθαλμίτιδας, αιμορραγίας, μετεγχειρητικού αστιγματισμού, γλαυκώματος και καταρράκτη⁹⁶. Η μέθοδος δίνει τη δυνατότητα αντικατάστασης μόνο των επιφανειακών δομών του κερατοειδούς με αντίστοιχου πάχους μοσχεύματα, αποφεύγοντας τη μεταμόσχευση ενδοθηλίου του δότη το οποίο είναι και το κύριο αίτιο απόρριψης του μοσχεύματος στη διαμπερή κερατοπλαστική¹⁰⁰.

Δηλαδή, κατά την επιφανειακή κερατοπλαστική αντικαθίσταται το πρόσθιο μέρος του κερατοειδούς σε βάθος 95% και χρησιμοποιείται ως μια βελτιωμένη εναλλακτική επέμβαση αντί για την κερατοπλαστική ολικού πάχους (PK) όπου αντικαθίσταται το 100% του κερατοειδούς¹¹⁷.

Αντίθετα με την ολικού πάχους κερατοπλαστική, οι ασθενείς επωφελούνται από την αποτελεσματικότερη επούλωση των τομών, ταχύτερη αποκατάσταση όρασης και μειωμένη ανάγκη για ανοσοκαταστολή. Η ιδέα δεν είναι καινούργια. Η μερικού πάχους κερατοπλαστική (LK – Lamellar Keratoplasty) παρουσιάστηκε για πρώτη φορά στα τέλη του 19ου αιώνα (Van Hippel 1888), αλλά οι τεχνικές δυσκολίες και αστάθειες της χειροκίνητης εκτομής περιόρισαν τη χρήση της στις περιπτώσεις που υπήρχαν μεγάλου βαθμού δομικές παρά οπτικές ενδείξεις^{96,100}.



Εικόνα 3.5. Η επιφανειακή κερατοπλαστική ή κερατοπλαστική μερικού πάχους αντικαθιστά μόνο τις επιφανειακές δομές του κερατοειδούς με αντίστοιχου πάχους μοσχεύματα, αποφεύγοντας τη μεταμόσχευση ενδοθηλίου του δότη όπως γίνεται στην ολικού πάχους τεχνική¹¹⁷

Την πρώτη επιτυχή επιφανειακή κερατοπλαστική το 1888 από τον Van Hippel ακολούθησαν κι άλλες από τους Barraquer το 1951, Paufigue το 1955, Brown το 1965 και Henderson το 1968 με διάφορες τεχνικές, αλλά η ιδέα αυτής της μεθόδου μεταμόσχευσης εγκαταλείφθηκε, συγκρινόμενη με την καλύτερη αποτελεσματικότητα στην οπτική οξύτητα (VA) της διαμπερούς κερατοπλαστικής (ΔΚ).

Το 1984 εισάγεται η τεχνική της ‘air lamellar keratoplasty’, από τον E. Archila, η οποία διευκολύνει την αναγνώριση της προ-Δεσκεμετείου περιοχής και μειώνει το ρίσκο της επιπλοκής της εισόδου στον πρόσθιο θάλαμο. Έτσι, η επιφανειακή κερατοπλαστική εφαρμόζεται στις καταστάσεις εκείνες που είναι αδύνατο να αντιμετωπισθούν με διαμπερή μοσχεύματα, όπως π.χ. στις περιφερικές λεπτύνσεις και περιφερικές διατρήσεις¹⁰⁰.

Κατά τη διάρκεια των 2 τελευταίων δεκαετιών, τα άλματα στην τεχνολογία Lasik έχουν οδηγήσει σε μια ευνοϊκή ανατροπή και στο πεδίο της μεταμόσχευσης κερατοειδούς. Οι βελτιώσεις των μικροκερατόμων με αποκορύφωση την εφαρμογή του μικροκερατόμου femtosecond, επιτρέπουν πλέον ακριβέστερη στρωματική εκτομή του κερατοειδούς, έτσι ώστε η διαμπερής κερατοπλαστική να γίνεται όλο και πιο σπάνια, ενώ η μερικού πάχους κερατοπλαστική να αποτελεί τη μέθοδο εκλογής για παθήσεις κερατοειδούς, οι οποίες περιορίζονται σε ένα ή σε μερικά από τα στρώματά του.

Η αποτελεσματικότητα της τεχνικής αυτής μεταμόσχευσης έγκειται στη διαφύλαξη του τμήματος του κερατοειδή του δέκτη που είναι υγιές (το ενδοθήλιο) με αποτέλεσμα να μειώνεται ο κίνδυνος απόρριψης του μοσχεύματος, η αιμορραγία και η μόλυνση στο εσωτερικό του οφθαλμού. Ο ιστός που διατηρείται στο πίσω μέρος του κερατοειδούς που μένει ανέπαφος (το υπόλοιπο 5%), συμπεριλαμβάνει και τη δεσκεμέτριο μεμβράνη. Τα ράμματα που συγκρατούν το επιφανειακό μόσχευμα στη θέση του παραμένουν συνήθως για 12-18 μήνες¹¹⁷.

Η βαθιά πρόσθια στρωματική κερατοπλαστική (DALK) περιλαμβάνει την αφαίρεση του περισσότερου από το στρωματικό πάχος, με ή χωρίς την έκθεση της δεσκεμέτριο μεμβράνης, αφήνοντας άθικτο το ενδοθήλιο του κερατοειδούς. Αυτό οδηγεί σε οπτικό και διαθλαστικό αποτέλεσμα παρόμοιο με την διεισδυτική κερατοπλαστική, αλλά διατηρεί τα ενδοθηλιακά κύτταρα και μειώνει τον κίνδυνο της απόρριψης μοσχεύματος και της αποτυχίας. Η πρόσθια επιφανειακή κερατοπλαστική αποτέλεσε το 2% του συνόλου των μεταμοσχεύσεων κερατοειδούς το 2009, στις ΗΠΑ, με κερατόκωνο, την πιο κοινή ένδειξη (39%)¹⁰⁵.

Το femtosecond laser ρυθμίζεται ώστε να δημιουργήσει μια στρωματική τομή σε προκαθορισμένο βάθος, ακολουθούμενη από την περικοπή τρυπανισμού τοποθετώντας κηλίδες λέιζερ σε ένα κυκλικό μοτίβο ξεκινώντας από το επίπεδο της στρωματικής τομής και προχωρώντας προσθίως. Ο κερατοειδής του δότη παρασκευάζεται κατά ένα παρόμοιο τρόπο. Ένας φακός επαφής επιτρέπει στη χωρίς ράμματα επιφανειακή κερατοπλαστική ALK που έχει αναφερθεί να είναι μια καλά ανεκτή εναλλακτική λύση έναντι της κερατοπλαστικής με ράμματα, με βελτίωση της καλύτερα διορθωμένης οπτικής οξύτητας (BSCVA) και ταχεία επίτευξη οπτικής αποκατάστασης, η οποία παρέμεινε σταθερή κατά τη διάρκεια μιας μέσης παρακολούθησης 31 μηνών, χωρίς σημαντική πρόκληση αστιγματισμού¹¹⁸.

Οι Mashor και συνεργάτες συγκρίνοντας την υποβοηθούμενη με IntraLase femtosecond λέιζερ διαμπερή κερατοπλαστική σχήματος καπέλου και ζικ-ζακ με τη συμβατική DALK για κερατόκωνο ανέφεραν μικρότερο χρόνο αποκατάστασης (αφαίρεση ραμμάτων σε 7 έναντι 12 μήνες) και παρόμοια οπτική οξύτητα και επιλοκές, αλλά υψηλότερα ποσοστά μετεγχειρητικού αστιγματισμού και εκτροπών υψηλής τάξης στην πρώτη ομάδα¹¹⁹. Ωστόσο, το σχήμα ζικ-ζακ χρησιμοποιείται σήμερα και για την επιφανειακή κερατοπλαστική, και αναμένεται να προσφέρει μεγαλύτερη σταθερότητα και χαμηλό μετεγχειρητικό αστιγματισμό σε σχέση με το

ολικού πάχους μόσχευμα¹⁰⁹. Η femtosecond laser σχήματος μανιταριού DALK βρέθηκε να είναι καλά ανεκτή και αποτελεσματική σε παιδιατρικούς ασθενείς στην προσπάθεια να μειωθεί το ποσοστό απόρριψης, να βελτιωθεί το διαθλαστικό αποτέλεσμα, και στη συνέχεια να παραχθεί αντιαμβλυωπικό αποτέλεσμα¹²⁰.

Πρόσφατα, οι Reinhart και συνεργάτες, αξιολογώντας και συγκρίνοντας τα αποτελέσματα της επιφανειακής (481 μεταμοσχεύσεις) έναντι διαμπερούς (501 μεταμοσχεύσεις) κερατοπλαστικής συμπέραναν ότι η ενδοθηλιακή ανοσολογική απόρριψη του μοσχεύματος δεν μπορεί να συμβεί μετά από μεταμόσχευση DALK, κάτι που μπορεί να απλοποιήσει τη μακροπρόθεσμη διαχείριση των ματιών DALK σε σύγκριση με τα μάτια PK. Ως εξοφθάλμια διαδικασία, η DALK έχει σημαντικό θεωρητικό πλεονέκτημα ασφάλειας και είναι μια καλή επιλογή για την οπτική αποκατάσταση κερατοειδικών νόσων σε ασθενείς των οποίων το ενδοθήλιο δεν διακυβεύεται¹²¹.

3.3 Ενδοθηλιακή τμηματική κερατοπλαστική (F-DSEK ή F-DSAEK)

Η ενδοθηλιακή στοιβάδα του κερατοειδή είναι η εσωτερικότερη ή αλλιώς αποτελεί την οπίσθια επιφάνειά του. Τα κύτταρα της λειτουργούν σαν μικρές αντλίες νερού, αφαιρώντας το επιπλέον υγρό και προλαμβάνοντας τη δημιουργία οιδήματος με αποτέλεσμα να συμβάλλουν στη διατήρηση της καθαρότητας του κερατοειδή.

Ο αριθμός των ενδοθηλιακών κυττάρων δεν είναι ο ίδιος σε όλους τους ασθενείς, ενώ παρατηρείται μείωση των κυττάρων αυτών με την αύξηση της ηλικίας. Μη φυσιολογική μείωση του αριθμού τους, είτε ύστερα από επέμβαση είτε λόγω κάποιας δυστροφίας, έχει σαν συνέπεια την αύξηση της περιεκτικότητας του κερατοειδούς σε νερό, οπότε αυξάνει το πάχος του κερατοειδούς και χάνεται η διαύγεια, δηλαδή η όραση επιδεινώνεται. Συχνά η όραση είναι περισσότερο επιδεινωμένη κατά τις πρώτες πρωινές ώρες και βελτιώνεται αργά το απόγευμα. Αυτό συμβαίνει λόγω μείωσης του οιδήματος κατά τη διάρκεια της ημέρας¹²².

Πρόκειται για μια σχετικά νέα τεχνική, η οποία αποτέλεσε το 43% του συνόλου των μεταμοσχεύσεων κερατοειδούς το 2009 στις ΗΠΑ, μεταξύ των οποίων η ενδοθηλιακή δυστροφία του Fuchs αποτελούσε την πιο συχνή ένδειξη (49%).

Οι εκτομές ιστών δότη και λήπτη για κερατοπλαστική ενδοθηλίου με λέιζερ femtosecond έχουν ερευνηθεί από αρκετές ομάδες, οι οποίες σημείωσαν τα θετικά αποτελέσματα όσον αφορά την ταχύτητα αποκατάστασης και την ποιότητα της όρασης¹⁰⁵.

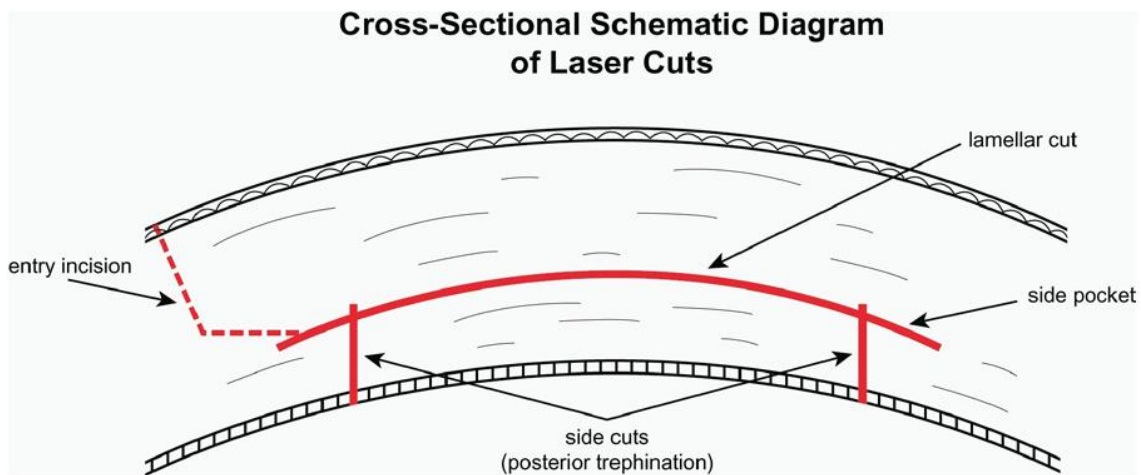
Σε ασθενείς που πάσχουν από χρόνιο οίδημα του κερατοειδούς (μετεγχειρητική φυσαλιδώδης κερατοπάθεια μετά από εγχείρηση καταρράκτη) ή από ενδοθηλιακή δυστροφία του Fuchs, μέχρι πρόσφατα θεραπεύονταν με διαμπερή κερατοπλαστική. Ωστόσο, σήμερα η ενδεδειγμένη θεραπεία είναι ενδοθηλιακή τμηματική κερατοπλαστική DSAEK (Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty). Το μόσχευμα προέρχεται από πτωματικό δότη, όπως συμβαίνει και στη διαμπερή - πλήρους πάχους μεταμόσχευση κερατοειδούς.

Το femtosecond laser προγραμματίζεται σε υψηλότερα επίπεδα ενέργειας, προκειμένου να διεισδύσει στον οιδηματώδη κερατοειδή και αρχικά γίνεται η οπίσθια εκτομή, προχωρώντας προσθίως, ακολουθούμενη από την πρόσθια στρωματική επιφανειακή τομή περίπου 150-350 μm πρόσθια στην επιφάνεια του ενδοθηλίου. Η σειρά από πίσω προς τα εμπρός εμποδίζει τις ενδοστρωματικές φυσαλίδες σπηλαίωσης να παρεμποδίσουν τη δέσμη λέιζερ να φτάσει τον οπίσθιο κερατοειδή¹⁶. Τα οπίσθια τμήματα του κερατοειδούς του δότη λαμβάνονται με παρόμοιο τρόπο¹²³.

Μια και η τεχνική προϋποθέτει ότι σχεδόν το σύνολο των τομών λαμβάνει χώρα στο οπίσθιο τμήμα του κερατοειδούς, δεν χρησιμοποιούνται πολλά ράμματα. Η είσοδος του ενδοθηλίου προς μεταμόσχευση στον κερατοειδή του δέκτη γίνεται διά μέσου μικρής τομής, ενώ η μεταμοσχευμένη στιβάδα συγκρατείται στη θέση της με μία φυσαλίδα αέρα ενώ τα μόνα ράμματα που χρησιμοποιούνται τοποθετούνται στις βοηθητικές τομές, έτσι ώστε ο αέρας να παραμείνει μέσα στον πρόσθιο θάλαμο μέχρι να κολλήσει το μόσχευμα. Έτσι το σχήμα της επιφάνειας του κερατοειδή παραμένει σχεδόν ανέπαφο επιτρέποντας πιο γρήγορη ανάκτηση της όρασης. Ωστόσο, παρά το γεγονός ότι η επιφάνεια μοσχεύματος εμφανίζεται ομαλή με οπτικό μικροσκόπιο, μελέτες με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο σάρωσης δείχνουν ήπια υφή της στρωματικής επιφάνειας, γεγονός το οποίο πιθανώς να σχετίζεται με τη σκέδαση του λέιζερ στο βάθος που απαιτείται για την ενδοθηλιακή κερατοπλαστική¹⁰⁵.

Ο Cheng και οι συνεργάτες του¹²⁴ αναφέρουν ότι η υποβοηθούμενη με femtosecond laser ενδοθηλιακή κερατοπλαστική οδηγεί σε χαμηλότερα επίπεδα

μετεγχειρητικού αστιγματισμού, αλλά και σε χαμηλότερη οπτική οξύτητα σε σύγκριση με τη συμβατική διαμπερή κερατοπλαστική. Το τελευταίο εύρημα αποδόθηκε στη θολότητα επιφάνειας σύνδεσης του μοσχεύματος με τον ιστό του δέκτη προκαλώντας αύξηση του σκεδαζόμενου φωτός και μειωμένη ευαισθησία αντίθεσης. Ωστόσο, σε πρόσφατη μελέτη των ίδιων ερευνητών, δεν αναφέρεται στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της ενδοθηλιακής κερατοπλαστικής με femtosecond laser και της συμβατικής διαμπερούς κερατοπλαστικής στη σκέδαση του φωτός και στην ευαισθησία αντίθεσης, ενώ παρατηρήθηκε βελτίωση και των δύο αυτών παραμέτρων και της οπτικής οξύτητας μετά από 12 μήνες¹²⁵.



Εικόνα 3.6: Σχηματικό διάγραμμα ενδοθηλιακής τμηματικής κερατοπλαστικής (DSEK ή DSAEK)¹⁶

Μέρος Β

Εφαρμογές στον κρυσταλοειδή φακό

Κεφάλαιο 4

Femtosecond laser στην αντιμετώπιση καταρράκτη και πρεσβυωπίας

4.1 Εγχείρηση καταρράκτη

Ο καταρράκτης αποτελεί παθολογική κατάσταση του οφθαλμού και φυσική εξέλιξη της γήρανσης. Με την αύξηση της ηλικίας σε κάποιο βαθμό συμβαίνει σε όλους¹²⁶.

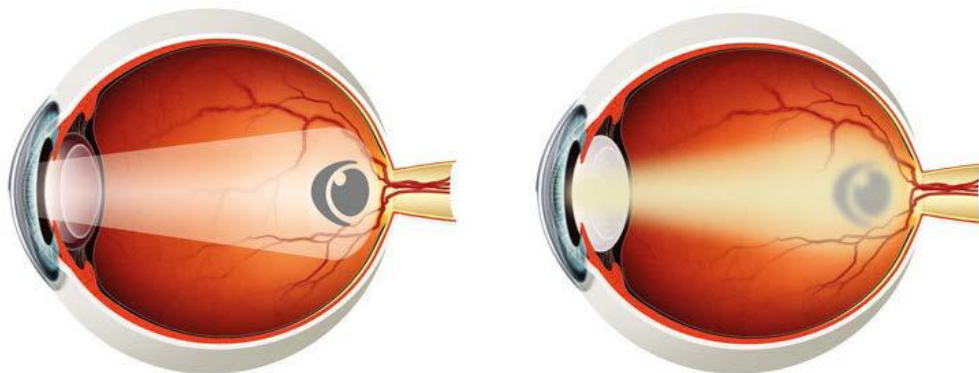
Ο όρος ‘καταρράκτης’ οφείλεται στον Έλληνα γιατρό της αρχαιότητας Κλαύδιο Γαληνό, που παρομοίασε την όραση του ασθενούς με αυτή που έχει όταν προσπαθεί κάποιος να διακρίνει κάποιο αντικείμενο πίσω από τα νερά ενός καταρράκτη. Τα άτομα δηλαδή που έχουν εμφανίσει καταρράκτη βλέπουν θαμπά. Το θάμπωμα αυτό συμβαίνει συνήθως αργά στην πορεία της νόσου και κατά συνέπεια μπορεί να μη γίνει αντιληπτό στα αρχικά στάδια.

Με την αναπόφευκτη εξέλιξη της ασθένειας η οπτική οξύτητα χάνεται όλο και περισσότερο και τα χρώματα σταδιακά παύουν να φαίνονται τόσο ζωηρά. Χαρακτηριστική είναι η ενόχληση στο έντονο φως, το οποίο διαχέεται μέσα από τον θολωμένο κρυσταλλοειδή φακό.

Ο κρυσταλλοειδής φακός, λίγο πίσω από την ίριδα είναι, υπό φυσιολογικές συνθήκες, διαυγής ενώ στα περισσότερα άτομα και σε διαφορετικό βαθμό, μετά τη μέση ηλικία, χάνει τη διαύγειά του, θαμπώνει, γίνεται κιτρινωπός και αναπτύσσονται εσωτερικά του ημιδιαφανείς νεφικές περιοχές. Οι διαθλαστικές αυτές ανωμαλίες συμβάλλουν στη διάχυση ή και παρεμπόδιση του φωτός, καθώς αυτό εισέρχεται στον οφθαλμό. Η εστίαση πλέον δεν είναι καλή, και ως αποτέλεσμα, το αμφιβληστροειδικό είδωλο είναι ασαφές και κατά συνέπεια η οπτική οξύτητα ελαττώνεται¹²⁶.

Η παθοφυσιολογία του καταρράκτη δεν είναι σαφής και τα ακριβή αίτια δεν είναι γνωστά. Ωστόσο το θάμπωμα του κρυσταλλοειδή φακού αποδίδεται μάλλον σε

μεταβολικές αλλαγές που συμβαίνουν κατά τη μέση ηλικία. Είναι λοιπόν σχεδόν φυσιολογικό για κάποιο άτομο μέσης και άνω ηλικίας να εμφανίσει καταρράκτη¹²⁶.



Εικόνα 4.1. Ο κρυσταλλοειδής φακός, λίγο πίσω από την ίριδα είναι, υπό φυσιολογικές συνθήκες, διαυγής. Η θόλωση του φακού (δεξιά) αποτελεί τον καταρράκτη και ως αποτέλεσμα, το αμφιβληστροειδικό είδωλο είναι ασαφές και η οπτική οξύτητα ελαττώνεται¹²⁶.



Εικόνα 4.2. Σταδιακά, και καθώς ο καταρράκτης επιδεινώνεται με την αύξηση της ηλικίας, η όραση γίνεται πιο ασαφής και τα χρώματα παύουν να είναι ζωηρά¹²⁶.

Η εξάπλωση του καταρράκτη έχει καταστεί ένα επείγον πρόβλημα δημόσιας υγείας. Σύμφωνα με τελευταία εκτίμηση, ο σχετιζόμενος με την ηλικία καταρράκτης αποτελώντας την κύρια αιτία χαμηλής όρασης, ακόμη και τύφλωσης, επηρεάζει περίπου 18 εκατομμύρια ανθρώπους, και είναι ο λόγος για το 48% της τύφλωσης παγκοσμίως¹²⁷. **Η έκταση του προβλήματος μπορεί να δειχθεί και μόνο από την Ελλάδα, όπου κάθε χρόνο, περισσότεροι από 60.000 άνθρωποι υποβάλλονται σε επέμβαση καταρράκτη¹²⁶.**

Παρά την επιδημιολογία της ασθένειας, μέχρι σήμερα δεν υπάρχει φαρμακολογική θεραπεία για τον καταρράκτη. Η χειρουργική αντιμετώπιση παραμένει και σήμερα η μόνη θεραπευτική επιλογή. Κατά τη χειρουργική επέμβαση καταρράκτη, η οποία αποτελεί τυπική πλέον διαδικασία, ο ελαττωματικός φακός αφαιρείται και αντικαθίσταται από ένα καινούριο, τεχνητό ενδοφθάλμιο φακό – ενδοφακό (Intra Ocular Lens, IOL). Ενώ από την πλευρά του χειρουργού – αν και τυπική – πρόκειται για μια σύνθετη χειρουργική επέμβαση, για τον ασθενή είναι απλή, χωρίς σημαντικές μετεγχειρητικές επιπλοκές και μπορεί να επιφέρει σημαντική βελτίωση στην ποιότητα της όρασης και κατ' επέκταση στην ποιότητα της ζωής του¹²⁶.

Στο παρελθόν η χειρουργική επέμβαση καταρράκτη περιλάμβανε ενδοπεριφακική αφαίρεση του φακού, κατά την οποία ο φακός αφαιρούνταν, μαζί με το οπίσθιο περιφάκιο. Σήμερα οι εξελιγμένες χειρουργικές διαδικασίες στοχεύουν στην εξωπεριφακική αφαίρεση κατά την οποία το οπίσθιο περιφάκιο παραμένει ανέπαφο. Μερικά από τα πλεονεκτήματά της είναι η καλύτερη στήριξη για ένθεση ενδοφακού, η μείωση της κινητικότητας της ίριδας και του υαλώδους σώματος και η αποτροπή της ανταλλαγής μορίων μεταξύ του εσωτερικού μέρους του περιφακίου και του υαλώδους σώματος¹²⁸.

Ο αφακικός οφθαλμός, στερείται το 1/3 της διαθλαστικής του ισχύος, οπότε αδυνατεί να εστιάσει σωστά. Αυτό μπορεί να διορθωθεί με τρεις τρόπους. Ο πρώτος είναι η χρήση εξωτερικών γυαλιών, ο δεύτερος είναι η χρήση φακών επαφής ενώ ο τρίτος και πλέον χρησιμοποιούμενος σήμερα τρόπος είναι η χρήση ενδοφακών¹²⁸.

Τα λέιζερ έχουν χρησιμοποιηθεί στην εγχείρηση καταρράκτη από τη δεκαετία του 1970, όταν ο Krasnov ανέφερε μια μέθοδο για φωτο-παρακέντηση με λέιζερ. Στη συνέχεια, το 1987, οι Peyman και Katoh επικέντρωσαν ένα Erbium: YAG λέιζερ στον πυρήνα του φακού, προκαλώντας φωτοδιάσπαση. Οι προσπάθειες αυτές ήταν προάγγελοι της χρήσης λέιζερ στην οφθαλμική χειρουργική επέμβαση, η οποία τελικά οδήγησε στις έρευνες πάνω στη χειρουργική επέμβαση καταρράκτη με τη βοήθεια femtosecond λέιζερ¹²⁹.

Ενώ το Femtosecond laser είχε εγκριθεί από τον FDA για χρήση στην επιφανειακή χειρουργική επέμβαση του κερατοειδούς, για την επέμβαση καταρράκτη εγκρίθηκε μόλις το 2010¹²⁹.

Η χειρουργική επέμβαση καταρράκτη με τη βοήθεια femtosecond laser (FLACS) έχει πραγματοποιηθεί σε αρκετές χώρες όπως τη Γερμανία και τις Ηνωμένες Πολιτείες, ενώ ανάμεσά τους βρίσκεται και η Ελλάδα και μέχρι σήμερα έχουν επιτευχθεί ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Τα συστήματα femtosecond laser έχουν σχεδιαστεί για να εκτελούν τη χειρουργική επέμβαση καταρράκτη σε τρία κρίσιμα βήματα: τη laser-υποβοηθούμενη τομή του κερατοειδούς, την καψουλοτομή και τον κατακερματισμό του φακού χωριστά. Εάν ο ασθενής έχει αστιγματισμό, επιφανειακές χαλαρωτικές τομές μπορεί να δημιουργούνται κατά την επέμβαση καταρράκτη με υψηλή ακρίβεια¹²⁷.

Το femtosecond laser είναι ικανό για τομές στον κερατοειδή καθώς και την πρόσθια καψουλοτομή, την αφαίρεση δηλαδή του πρόσθιου περιφακίου, την κάψα δηλαδή του κρυσταλλοειδούς φακού χωρίς να εισέρχονται χειρουργικά εργαλεία στον οφθαλμό. Προετοιμάζει, δηλαδή, τον οφθαλμό με ευκολία, ταχύτητα και ακρίβεια για τη δεύτερη φάση της επέμβασης, κατά την οποία γίνεται κατακερματισμός του πυρήνα χρησιμοποιώντας πολύ χαμηλότερη ενέργεια. Στην τελική φάση της επέμβασης, αφού έχει αφαιρεθεί το περιεχόμενο του ελαττωματικού φακού, τοποθετείται ένας τεχνητός ενδοφακός μέσα στην κάψα του φυσικού φακού.

Το Femtosecond (FS) laser προσφέρει αρκετά πλεονεκτήματα έναντι των συμβατικών λέιζερ, όπως υψηλή διείσδυση, βραχείας διάρκειας παλμούς και μικρο-ακρίβεια¹²⁷.

Αν και με τη χρήση αυτής της καινοτόμου τεχνολογίας έχουν επιτευχθεί εξαιρετική ακρίβεια, προβλεψιμότητα, επαναληψιμότητα και ασφάλεια, ορισμένα προβλήματα παραμένουν άλυτα. Είναι αναγκαίο να διεξαχθούν ακόμη περισσότερες μελέτες για να διευκρινιστεί η βέλτιστη αξιοποίηση του Femtosecond λέιζερ στη χειρουργική επέμβαση του καταρράκτη¹²⁷.

Μέχρι σήμερα, έχουν διερευνηθεί πολλές μέθοδοι προκειμένης της αύξησης της οπτικής οξύτητας και της ακρίβειας στη χειρουργική επέμβαση καταρράκτη, επειδή καθώς τα εμφυτεύματα φακών γίνονται πιο προηγμένα, οι προσδοκίες των ασθενών για σχεδόν τέλεια όραση αυξάνονται. Επίσης, αυτοί οι μεγάλης ιατρικής αξίας ενδοφακοί εξαρτώνται περισσότερο από το ακριβές κεντράρισμα για βέλτιστη απόδοση.

Οι πρότυπες τιμές οπτικής οξύτητας για την επέμβαση καταρράκτη τέθηκαν στο Ηνωμένο Βασίλειο από τους Gale και συνεργάτες το 2006 και φθάνουν τις $\pm 0,50$

διοπτρίες (D) για το 55% των περιπτώσεων και $\pm 1,00$ D για το 85% των περιπτώσεων¹³⁰.

Σε σύγκριση με αυτές τις κατευθυντήριες γραμμές, οι Murphy και συνεργάτες έδειξαν ότι με τις τυποποιημένες μεθόδους χειρουργικής επέμβασης καταρράκτη, 45% των ασθενών ήταν εντός του εύρους 0,50 D και 72% των ασθενών ήταν στο εύρος των 1,00 D¹³¹. Καθώς η εγχείρηση καταρράκτη είναι η πιο κοινή στις Ηνωμένες Πολιτείες, οι μελέτες αυτές και άλλες, δείχνουν ότι υπάρχει ευκαιρία για βελτίωση. Παρά το γεγονός ότι η χειρουργική επέμβαση καταρράκτη με τη βοήθεια του femtosecond laser είναι μια πολλά υποσχόμενη χειρουργική μέθοδος, υπάρχει ζήτημα της εκτεταμένης χρησιμότητας και της προσβασιμότητάς της¹²⁹.

4.1.1 Εμπορικά διαθέσιμες πλατφόρμες για την εγχείρηση καταρράκτη

Μέχρι σήμερα, οι εμπορικά διαθέσιμες πλατφόρμες femtosecond laser για την εγχείρηση καταρράκτη είναι τέσσερις¹³²:

- Της Alcon, Inc. (Hünenberg, Switzerland), η οποία αγόρασε την LenSx Lasers, Inc. Η πλατφόρμα LenSx (Alcon) ήταν το πρώτο σύστημα femtosecond laser που έλαβε την έγκριση του Παγκόσμιου Οργανισμού Φαρμάκων (FDA) για την εγχείρηση καταρράκτη. Η έγκριση περιελάμβανε τρεις πτυχές της εγχείρησης καταρράκτη: τη δημιουργία πρόσθιας καψουλοτομής που απαιτεί μια κυκλική τομή μέσα στον οφθαλμό, τον κατακερματισμό του φακού και κερατοειδικές τομές (Εικόνα 4.3).
- Της LensAR, Inc. (Winter Park, FL). Η πλατφόρμα LensAR Laser System (LensAR, Inc.) μέχρι σήμερα έχει την έγκριση πρόσθιας καψουλοτομής και φακοθρηψίας (Εικόνα 4.4).
- Της OptiMedica Corp. (Santa Clara, CA). Η πλατφόρμα Catalys Precision Laser System (OptiMedica) επίσης έχει την έγκριση του FDA για πρόσθια καψουλοτομή και φακοθρηψία (Εικόνα 4.5).
- Μιας τέταρτης εταιρίας, της Technolas Perfect Vision GmbH (Munich, Germany) που μόλις πρόσφατα ανακοίνωσε την είσοδό της στην αγορά του femtosecond laser για την εγχείρηση καταρράκτη.

Η νέα πλατφόρμα Femtosecond Laser Victus (Technolas Perfect Vision σε συνεργασία με Bausch και Lomb) ξεκίνησε πρώτη φορά από την Ευρώπη το Νοέμβριο του 2011 και πήρε την έγκριση του Παγκόσμιου Οργανισμού Φαρμάκων τον Ιούλιο του 2012. Η πλατφόρμα Victus αποτελεί ένα femtosecond laser σύστημα πολλαπλής χρήσης και είναι ικανή τόσο για πρόσθια καψουλοτομή κατά την εγχείρηση καταρράκτη όσο και για χρήση στην επέμβαση LASIK ή άλλες επεμβάσεις που απαιτούν επιφανειακές εκτομές του κερατοειδούς (Εικόνα 4.6)



Εικόνα 4.3. Η πλατφόρμα femtosecond λέιζερ για καταρράκτη LenSx
(<http://www.allaboutvision.com/>)



Εικόνα 4.4. Η πλατφόρμα femtosecond λέιζερ για καταρράκτη LensAR

[\(http://www.topcon-medical.co.uk/\)](http://www.topcon-medical.co.uk/)



Εικόνα 4.5. Η πλατφόρμα femtosecond λέιζερ για καταρράκτη CATALYS της Optimedica

<http://optics.org>



Εικόνα 4.6. Η νέα πλατφόρμα femtosecond λέιζερ για καταρράκτη VICTUS
(<http://www.gemini.cz/>)

4.1.2 Η ανάγκη για ακρίβεια και ασφάλεια στη χειρουργική επέμβαση καταρράκτη

Με την έλευση των πολυεστιακών και προσαρμοστικών ενδοφακών και την επιδίωξη των ασθενών για ταχεία χειρουργική επέμβαση και με μικρότερη ανοχή προβλημάτων όρασης, οι χειρουργοί καταρράκτη αντιμετωπίζουν όλο και πιο υψηλές προσδοκίες των ασθενών για διαθλαστικό αποτέλεσμα. Σήμερα, ο στόχος της επέμβασης καταρράκτη είναι να επιτευχθεί σχεδόν εμμετροπία. Ακριβώς όπως για την περίπτωση της LASIK, η τεχνολογία femtosecond laser μπορεί να προσφέρει αξιόλογα κέρδη σε επαναληψιμότητα, κεντράρισμα και ασφάλεια στη χειρουργική επέμβαση καταρράκτη, παρέχοντας την απαραίτητη ακρίβεια και οπτική οξύτητα ώστε να βελτιωθεί πέρα από τα σημερινά κλινικά αποτελέσματα¹³³.

Μολονότι τα βήματα διαφέρουν για κάθε πλατφόρμα λέιζερ, όλα απαιτούν διαστολή της κόρης και τοπική αναισθησία, ακολουθούμενα από επιπέδωση του κερατοειδούς με ένα σύστημα προσκόλλησης που περιλαμβάνει ένα φακό επαφής με κερατοειδούς με ένα σύστημα προσκόλλησης που περιλαμβάνει ένα φακό επαφής με

ένα περιφερειακό περίζωμα αναρρόφησης, διανέμοντας ομοιόμορφα την πίεση επί του κερατοειδούς.

Το σύστημα προσκόλλησης στρεβλώνει ελάχιστα την ανατομία αυξάνοντας παράλληλα την ενδοφθάλμια πίεση. Σύμφωνα με τους Friedman και συνεργάτες η πλατφόρμα OptiMedica αυξάνει την ενδοφθάλμια πίεση περίπου 15 mmHg και αποφεύγει την πτύχωση του κερατοειδούς. Άλλες πλατφόρμες δεν έχουν καθορίσει το βαθμό αύξησης της ενδοφθάλμιας πίεσης. Μόλις επιτευχθεί πλήρης προσκόλληση, εκτελείται η απεικόνιση του πρόσθιου τμήματος. Οι πλατφόρμες LenSx και OptiMedica χρησιμοποιούν οπτική τομογραφία συνοχής – Πεδίου Συχνοτήτων (*Fourier Domain - Optical Coherence Tomography - FD-OCT*), ενώ η LensAR χρησιμοποιεί τεχνολογία απεικόνισης Scheimpflug. Το βήμα αυτό είναι απαραίτητο για να βρεθούν τα ανατομικά σημεία αναφοράς για τη χαρτογράφηση του μοτίβου λέιζερ.

Είναι επίσης σημαντικό ότι χαρτογραφούνται συγκεκριμένα όρια, συμπεριλαμβανομένης της ίριδας και της οπίσθιας επιφανείας του φακού. Η οπίσθια επιφάνεια του φακού πρέπει να προσδιοριστεί με σαφήνεια, έτσι ώστε να αποφεύγεται η παρακέντηση του οπίσθιου περιφακίου. Σε αυτό το σημείο και ανάλογα με τις προτιμήσεις του χειρουργού μπορούν να ρυθμιστούν οι προγραμματισμένες τομές του κερατοειδούς για προσωρινά τραύματα, παρακέντηση και οποιαδήποτε προαιρετική χαλαρωτική τομή. Το μοτίβο του λέιζερ στη συνέχεια κεντράρεται και το λέιζερ ενεργοποιείται¹²⁹.

Χρησιμοποιώντας κυρίως τα συστήματα της OptiMedica και LenSx, εκτελείται λέιζερ καψουλοτομή, ακολουθούμενη από τον κατακερματισμό φακού. Η αλληλουχία αυτή δικαιολογείται από το γεγονός ότι ο κατακερματισμός φακού προκαλεί απελευθέρωση φυσαλίδων αερίου, οι οποίες μπορούν να στρεβλώσουν την ανατομία και να επηρεάζουν την καψουλοτομή. Όταν δημιουργείται μία τομή του κερατοειδούς, αυτό είναι και το τελευταίο στάδιο πριν ο ασθενής μετακινηθεί στο χειρουργείο. Η ακεραιότητα του πρόσθιου θαλάμου δεν διαταράσσεται πριν ο ασθενής αποστειρωθεί, δεδομένου ότι η αρχική αυτή τομή δεν διαπερνά την οπίσθια επιφάνεια του κερατοειδούς. Μετά την αποστείρωση, τυχόν μερικού πάχους τομές του κερατοειδούς ολοκληρώνονται με ένα μικροχειρουργικό νυστέρι. Ο ασθενής υποβάλλεται στη συνέχεια σε αφαίρεση της πρόσθιας καψουλοτομής, ακολουθούμενης από τη φακοθρυψία¹²⁹.

4.1.3 Femtosecond laser υποβοηθούμενες κερατοειδικές τομές

Η σημασία μιας κατάλληλης τομής του κερατοειδούς είναι μεγάλη. Το ερμητικό κλείσιμο της τομής, συμβάλλει στο να προλαμβάνονται μολύνσεις, ενώ αποφεύγεται ο μετεγχειρητικός αστιγματισμός. Φαίνεται ότι το τετράγωνο σχήμα της τομής μαζί με την κατάλληλη γωνία εισόδου στον πρόσθιο θάλαμο παίζουν σημαντικό ρόλο στην εργονομία της κατασκευής της τομής¹³⁴.

Οι Masket και συνεργάτες, το 2004, έδειξαν ότι οι τετράγωνες τομές στον κερατοειδή είναι πιο σταθερές και έχουν μικρότερη πιθανότητα για διαρροή. Σε μελέτη που διεξήγαγαν σε πτωματικό οφθαλμό έδειξαν μειωμένη διαρροή, πρόσθετη σταθερότητα και επαναληψιμότητα σε διάφορες ενδοφθάλμιες πιέσεις μετά από femtosecond laser υποβοηθούμενη τομή κερατοειδούς¹³⁵. Επιπλέον, οι Palanker και συνεργάτες, παρατήρησαν ότι με τη βοήθεια του femtosecond laser θα μπορούσαν να δημιουργήσουν μια τομή, η οποία σχηματίζει μια μονόδρομη, και υδατο-στεγανή βαλβίδα που αυτοσφραγίζεται υπό κανονικές ενδοφθάλμιες πιέσεις¹³⁶. Μέχρι σήμερα, κανένας συγγραφέας δεν έχει δημοσιεύσει στοιχεία σχετικά με το ποσοστό της μετεγχειρητικής ενδοφθαλμίτιδας με τη δημιουργία μιας υποβοηθούμενης με femtosecond λέιζερ τομής στην εγχείρηση καταρράκτη και δεν υπάρχουν δημοσιευμένες συγκριτικές μελέτες μεταξύ των τομών με τον παραδοσιακό κερατόμο και τον μικροκερατόμο femtosecond¹²⁹.

4.1.4 Femtosecond laser υποβοηθούμενη πρόσθια καψουλοτομή

Η καψουλοτομή με Femtosecond laser δεν είναι μία «ρήξη» ή σχίσιμο του περιφακίου αλλά μία τομή¹³⁴.

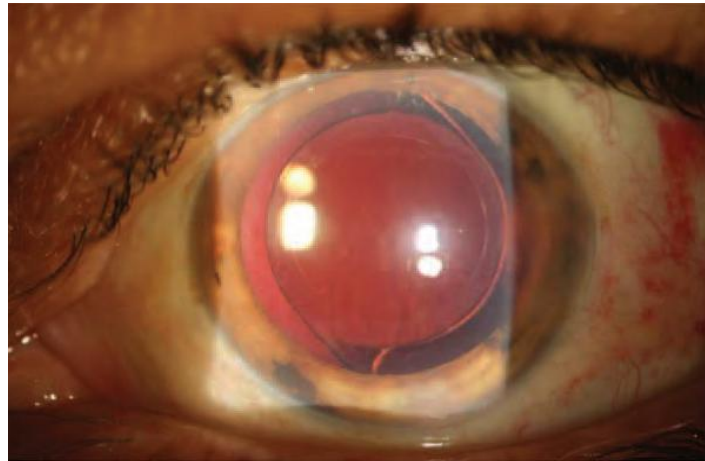
Είναι γνωστό ότι η κατάλληλη δημιουργία μιας καψουλοτομής επιθυμητού μεγέθους είναι κρίσιμη για να εξασφαλιστεί η βέλτιστη θέση, το κεντράρισμα και ευέλικτη προσαρμογή του ενδοφθάλμιου φακού καθώς και η αναστολή της αδιαφανοποιήσεως της οπίσθιας κάψας. Ένα καλά κεντραρισμένο και ομοιόμορφο κυκλικό άνοιγμα πρέπει να είναι ελαφρώς μικρότερο από τον ενδοφθάλμιο φακό.

Αυτό γίνεται έτσι ώστε η πρόσθια κάψουλα να μπορεί να καλύψει πλήρως το κράσπεδο του φακού κατά 0,5 mm για 360 μοίρες. Με τη σειρά του αυτό εξασφαλίζει την προβλεπόμενη αποτελεσματική θέση φακού (ELP- Effective Lens Position) έχοντας καλύτερο κεντράρισμα και ελαττώνοντας την πιθανότητα για παρεκτόπιση ή κλίση του φακού από τη δημιουργία μετεγχειρητικών συστολικών δυνάμεων. Η μεγάλη καψουλοτομή είναι σημαντικός επιβαρυντικός παράγοντας για την αποκέντρωση ή μετακίνηση του ενδοφακού. Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να επιλεγεί ένας κατάλληλος ενδοφθάλμιος φακός, είτε δηλαδή προσαρμοστικός, πολυεστιακός, τορικός ή ασφαιρικός, ο οποίος έχει σχεδιαστεί για να καλύψει τις ανάγκες των ασθενών για τέλεια μετεγχειρητικά οπτικά αποτελέσματα και να είναι πιο ευαίσθητος στην ακριβή τοποθέτηση¹²⁷.

Οι Nagy και συνεργάτες, εκτέλεσαν πρόσθιες καψουλοτομές σε 54 μάτια και σύγκριναν τα αποτελέσματα της LenSx λέιζερ και χειροκίνητης καψουλοτομής, 1 εβδομάδα μετά από επέμβαση καταρράκτη. Στην ομάδα του femtosecond laser, οι συγγραφείς διαπίστωσαν υψηλότερο βαθμό κυκλικότητας, λιγότερους ασθενείς με ατελή επικάλυψη καψουλοτομής-ενδοφακού (11% των ασθενών της ομάδας λέιζερ σε σύγκριση με το 28% των ασθενών με χειροκίνητη καψουλοτομή), καθώς και καλύτερο κεντράρισμα του ενδοφθάλμιου φακού. Η διάμετρος της femtosecond υποβοηθούμενης καψουλοτομής δεν έδειξε συσχέτιση με τη διάμετρο της κόρης, το μέγεθος του οφθαλμού ή την καμπυλότητα του κερατοειδούς, δείχνοντας ότι η κόρη είχε διασταλεί κατάλληλα. Ωστόσο, το μέγεθος της χειροκίνητης καψουλοτομής συσχετίστηκε άμεσα με αυτές τις μεταβλητές. Αυτό υποδηλώνει ότι η χειροκίνητη καψουλοτομή είναι επιρρεπής σε παραπλανητική επιρροή από το μέγεθος της κόρης, το μέγεθος του οφθαλμού, και την καμπυλότητα του κερατοειδούς, ενώ η λέιζερ καψουλοτομή αποφεύγει την ακατάλληλη αυτή επίδραση¹³⁷. Χρησιμοποιώντας την πλατφόρμα της OptiMedica, δύο μελέτες έδειξαν παρομοίως ένα στατιστικά σημαντικό πλεονέκτημα για την femtosecond επικουρούμενη καψουλοτομή σε ανθρώπινα μάτια, όσον αφορά την οξύτητα, ακρίβεια και επαναληψιμότητα^{136,138}. Οι Kránitz και συνεργάτες, συνέκριναν τα αποτελέσματα της χειροκίνητης με την LenSx καψουλοτομή με 1 έτος παρακολούθησης. Οι συγγραφείς παρατήρησαν καλύτερη επικάλυψη καψουλοτομής-ενδοφακού στην ομάδα λέιζερ και μεγαλύτερο ποσοστό οριζόντιας αποκέντρωσης του ενδοφακού στην ομάδα της χειροκίνητης μεθόδου. Η αποκέντρωση ήταν έξι φορές πιο πιθανό να συμβεί κατά τη χειροκίνητη καψουλοτομή. Κατά τη διάρκεια της μελέτης,

ασθενής με χειροκίνητη καψουλοτομή βίωσε οριζόντια αποκέντρωση μεγαλύτερη από 0,4 χιλιοστά. Επίσης υπήρξε μια στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της κυκλικότητας καψουλοτομής 1 εβδομάδα μετεγχειρητικά με την υποβοηθούμενη με λέιζερ εγχείρηση να δίνει επαναλαμβανόμενες κυκλικές καψουλοτομές. Ωστόσο, στο 1 έτος, δεν υπήρχε πλέον στατιστική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων. Στην πραγματικότητα, η ομάδα χειροκίνητης καψουλοτομής έδειξε μια μη σημαντική τάση προς μεγαλύτερη κυκλικότητα σε σύγκριση με την ομάδα λέιζερ¹³⁹.

Σε ό,τι αφορά τη δύναμη και αντοχή της καψουλοτομής, οι Friedman και συνεργάτες όπως και οι Nagy και συνεργάτες, έδειξαν μεγαλύτερη αντοχή των καψουλοτομών με femtosecond λέιζερ σε οφθαλμούς χοίρων^{138,140}.



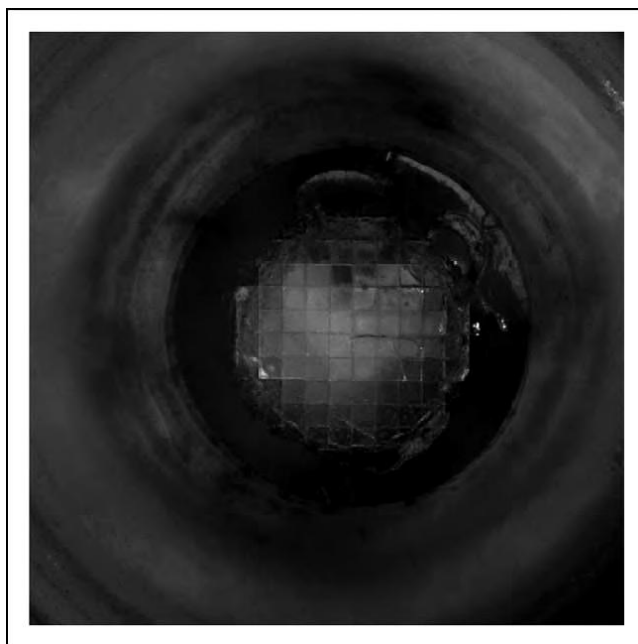
Εικόνα 4.7. Πρόσθια καψουλοτομή με το σύστημα femtosecond λέιζερ LenSx¹³³.

4.1.5 Femtosecond laser υποβοηθούμενη φακοθρυψία

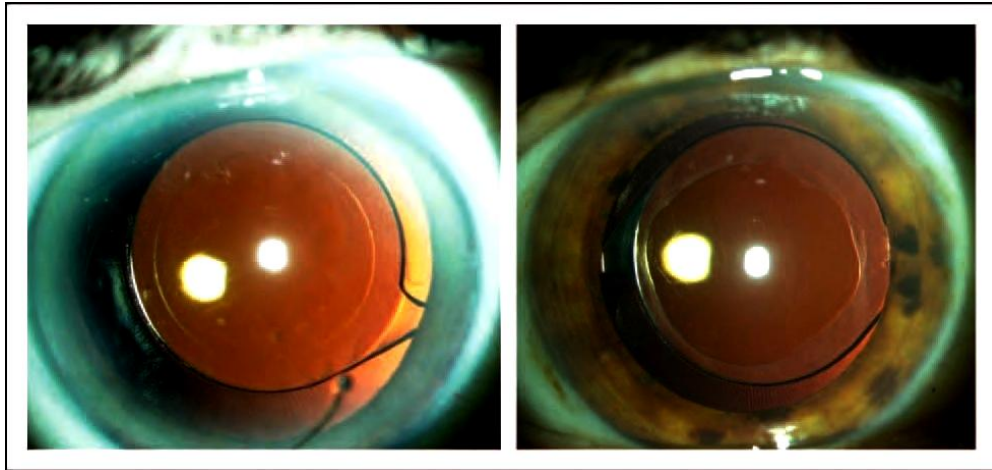
Για καθεμία από τις πλατφόρμες που κυκλοφορούν στο εμπόριο, είναι ακόμη σε εξέλιξη μελέτες για τη βελτιστοποίηση των διαθέσιμων μοντέλων θεραπείας¹²⁶. Ωστόσο ήδη έχει γίνει γνωστό ότι το femtosecond laser δίνει τη δυνατότητα φακοθρυψίας, δηλαδή κατακερματισμού του πυρήνα αποφεύγοντας τους δύσκολους χειρισμούς όπως Chopping ή Divide and Conquer. Αυτό έχει ως συνέπεια την ελάττωση της ενέργειας για την αφαίρεση του πυρήνα. Υπάρχουν διάφορα πρότυπα φακοθρυψίας ανάλογα με τα συστήματα που χρησιμοποιούνται. Από πρώτες παρατηρήσεις εκτιμάται ελάττωση έως 40% της αναγκαίας ενέργειας για την αφαίρεση του πυρήνα¹³³.

Προκαταρκτικές μελέτες έχουν δείξει ότι τα συστήματα femtosecond λέιζερ μειώνουν την ενέργεια των υπερήχων που είναι απαραίτητη για όλους τους βαθμούς καταρράκτη^{141,142}. Οι Nagy και συνεργάτες, σε μελέτη τους πάνω σε οφθαλμούς χοίρων έδειξαν ότι το λέιζερ μείωσε την ενέργεια φακοθρυψίας κατά 43% και το χρόνο της εγχείρισης κατά 51%¹⁴⁰.

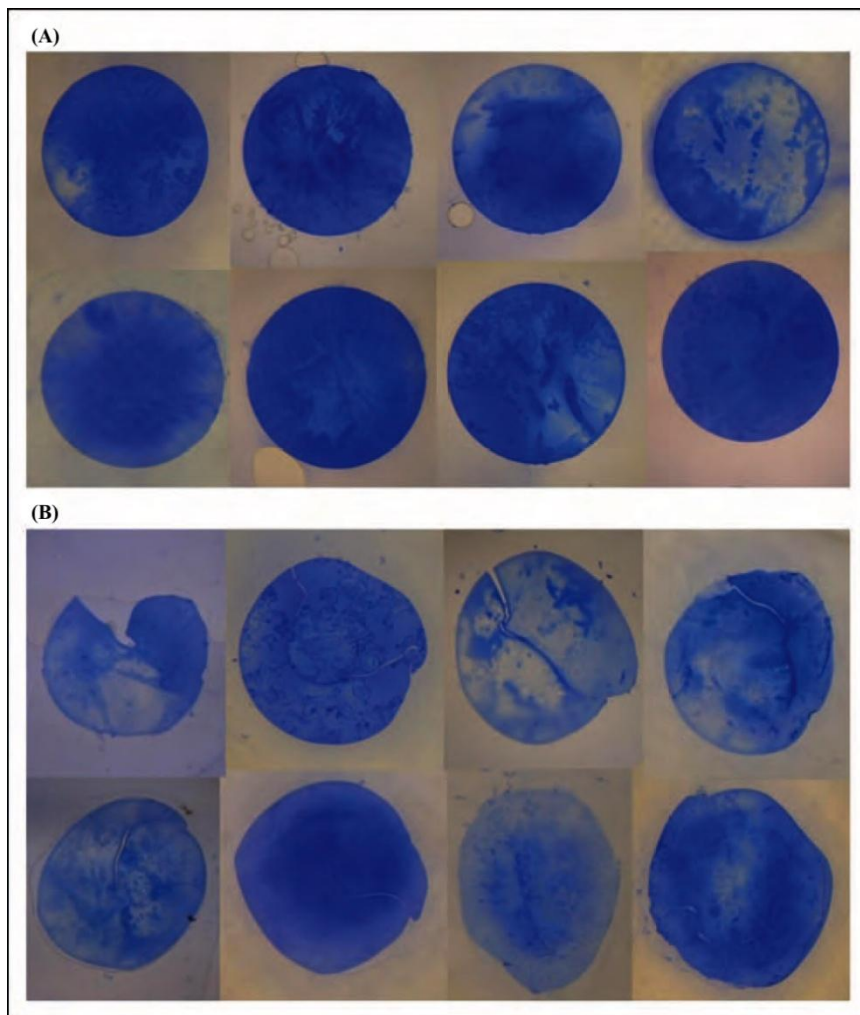
Δύο μελέτες σύγκριναν ανθρώπινους οφθαλμούς που υπέστησαν υποβοηθούμενη με femtosecond laser καψουλοτομή και φακοθρυψία με οφθαλμούς που υπέστησαν παραδοσιακή χειρουργική επέμβαση καταρράκτη. Και οι δύο έδειξαν ευκολότερη φακογαλακτωματοποίηση στην ομάδα ασθενών λέιζερ^{136,142}. Στην πρώτη από αυτές, οι Palanker και συνεργάτες, παρατήρησαν μια μείωση στη σκληρότητα του πυρηνικού σκληρωτικού καταρράκτη μετά από την υποβοηθούμενη με λέιζερ διαδικασία, η οποία εκτιμήθηκε από το χειρουργό να μειώνεται από το βαθμό τέσσερα σε βαθμό δύο. Μια 39% μέση μείωση στη διεσπαρμένη ενέργεια φακοθρυψίας παρατηρήθηκε επίσης στην ομάδα femtosecond laser¹³⁶. Επιπρόσθετα ο Uy έδειξε ότι με βαθμό τρία ή υψηλότερους καταρράκτες, ο υποβοηθούμενος με λέιζερ κατακερματισμός φακού μείωσε επίσης την ποσότητα της ενέργειας, γεγονός που υποδηλώνει λιγότερες επιπλοκές για αυτές τις δύσκολες περιπτώσεις καταρράκτη¹⁴³.



Εικόνα 4.8. Άποψη του πυρήνα ύστερα από φακοθρυψία με τη βοήθεια femtosecond laser σε πολλά μερίδια¹³³.



Εικόνα 4.9. Femtosecond laser vs. Χειροκίνητη επέμβαση κερατοειδούς 1 μήνα μετεγχειρητικά. **Αριστερά:** Άποψη της καψουλοτομής και ενδοφακού με τη βοήθεια λέιζερ. **Δεξιά:** Άποψη της χειροκίνητης καψουλοτομής και ενδοφακού¹³³.



Εικόνα 4.10. Femtosecond laser vs. Χειροκίνητη επέμβαση κερατοειδούς Α. Δείγματα ιστού κάψουλας που αποδεικνύουν την επαναληψιμότητα του μεγέθους και σχήματος με Α. femtosecond λέιζερ και Β. Χειροκίνητη μέθοδο¹³³.

4.1.6 Διόρθωση αστιγματισμού

Το femtosecond laser πέρα των άλλων εφαρμογών δίνει και τη δυνατότητα δημιουργίας χαλαρωτικών τομών στον κερατοειδή για τη διόρθωση του μετεγχειρητικού της επέμβασης καταρράκτη αστιγματισμού. Υπάρχει η δυνατότητα δημιουργίας τομών στο στρώμα του κερατοειδούς με την πρόσθια επιφάνειά του ανέπαφη. Με αυτό τον τρόπο ελαττώνεται η ξηροφθαλμία και η αίσθηση ξένου σώματος που παρατηρείται μετά από την διατομή του επιθηλίου του κερατοειδούς με τις επιφανειακές χειροκίνητες τομές. Το πλεονέκτημα των τομών με femtosecond λέιζερ είναι η ακρίβεια, ενώ απαιτείται ο σαφής προσδιορισμός του άξονος, του τόξου, του μήκους και του βάθους των τομών¹³⁴.

4.1.7 Προκαταρκτικά κλινικά αποτελέσματα

Κατά την αναζήτηση βιβλιογραφίας, τα άρθρα που περιγράφουν τα αποτελέσματα της χειρουργικής επέμβασης καταρράκτη με τη βοήθεια femtosecond laser είναι περιορισμένα και ακόμη λιγότερα είναι αυτά που κάνουν σύγκριση των αποτελεσμάτων με τη συμβατική χειρουργική επέμβαση καταρράκτη. Το 2009, οι Nagy και συνεργάτες, μελετώντας το σύστημα LenSx ανέφεραν τα αποτελέσματα για εννέα ανθρώπους. Τρεις ασθενείς υποβλήθηκαν σε λέιζερ υποβοηθούμενη καψουλοτομή, τρεις υποβλήθηκαν σε λέιζερ υποβοηθούμενη φακοθρυψία και τρεις υποβλήθηκαν με τη βοήθεια του λέιζερ και στις δύο διαδικασίες. Δεν υπήρξαν μετεγχειρητικές επιπλοκές. Την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα, οι οφθαλμοί παρουσίασαν ήπιο οίδημα του κερατοειδούς, το οποίο όμως υποχώρησε μέσα σε 1 εβδομάδα. Η τομή του κερατοειδούς δεν έγινε με το femtosecond laser. Σε 1 μήνα μετά την επέμβαση, όλοι οι οφθαλμοί ήταν 20/20, και κανένας δεν παρουσίασε κάποια στιγμή ενδοφθάλμια πίεση > 21 mmHg¹⁴⁰.

Οι Palanker και συνεργάτες, μελέτησαν 50 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση καταρράκτη με τη βοήθεια femtosecond laser (FLACS) χρησιμοποιώντας την πλατφόρμα OptiMedica στο ένα μάτι, και την παραδοσιακή χειρουργική επέμβαση καταρράκτη στο άλλο. Μετεγχειρητικά, 80% των ασθενών παρουσίασαν μικρές πετεχιώδεις αιμορραγίες επιπεφυκότα και αγγειοδιαστολή σε ένα πρότυπο δακτυλίου γύρω από την περιοχή του φακού επαφής αναρροφήσεως, τα οποία

υποχώρησαν ύστερα από 7 ημέρες παρακολούθησης. Επιπλέον, 38% των ασθενών λείζερ και 70% των ασθενών με παραδοσιακή εγχείρηση καταρράκτη παρουσίασαν οίδημα κερατοειδούς. Η καλύτερη διορθωμένη οπτική οξύτητα (BCVA) έδειξε κέρδος $4,3 \pm 3,8$ γραμμές στην ομάδα λείζερ ($n = 29$) και ένα κέρδος $3,5 \pm 2,1$ γραμμές στην παραδοσιακή ομάδα ($n = 30$), αν και η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Τέλος, οι συγγραφείς εξέτασαν επίσης 12 μάτια κουνελιών για την αξιολόγηση της ασφάλειας του αμφιβληστροειδούς με τη χρήση των μέγιστων ρυθμίσεων λείζερ στα 6 μJ και 100 kHz. Με φθορίζουσα αγγειογραφία και βυθοσκοπική απεικόνιση σε 1 ώρα, και στη συνέχεια σε 3 ημέρες, δεν παρατηρήθηκε καμία αμφιβληστροειδική ή άλλη βλάβη¹³⁶.

Μολονότι αδημοσίευτες, αυτή τη στιγμή, υπάρχουν πολλαπλές περιλήψεις συνεδρίων που απέδειξαν προκαταρκτικά αποτελέσματα για τη χειρουργική επέμβαση καταρράκτη με τη βοήθεια femtosecond λείζερ (FLACS). Ο Slade παρουσίασε 50 μάτια που θεραπεύτηκαν με LenSx FLACS, και έδειξε τις αυτο-σφραγιζόμενες τομές του κερατοειδούς. Ο συγγραφέας έδειξε λιγότερο επαγόμενο αστιγματισμό καθώς και χρόνο χειρισμού και φακοθρυψίας. Υπήρχε επίσης μικρότερη διακύμανση στην θέση του φακού. Ανέφερε ότι μετά από μία εβδομάδα ποσοστό 100% των οφθαλμών έδειξαν οπτική οξύτητα 20/30 ή καλύτερη¹⁴². Οι Edwards και συνεργάτες σε μια μελέτη συγκρίνοντας τη συμβατική εγχείρηση καταρράκτη με τη LensAR FLACS, περιέλαβαν 60 οφθαλμούς FLACS και 45 οφθαλμούς που αντιμετωπίστηκαν συμβατικά. Οι συγγραφείς δεν διαπίστωσαν σημαντική διαφορά στα αποτελέσματα της οπτικής οξύτητας, ενδοφθάλμιας πίεσης ή το πάχος του κερατοειδούς μεταξύ των δύο ομάδων. Δεν υπήρξαν σημαντικές επιπλοκές που να αναφέρθηκαν σε κάποια από τις δύο ομάδες¹⁴⁴.

Παρά τα αποδεδειγμένα και αδιαμφισβήτητα πλεονεκτήματα του femtosecond laser στη χειρουργική επέμβαση καταρράκτη, όπως η ποιότητα, ασφάλεια και επαναληψιμότητα σε ορισμένους βασικούς χειρουργικούς χρόνους και με δεδομένο ότι δεν έχουν αναφερθεί μέχρι σήμερα στατιστικά σημαντικές διαφορές στην τελική οπτική οξύτητα και στην ελάττωση επιπλοκών, όπως μετεγχειρητικές μολύνσεις, ακτινωτή ρήξη στο πρόσθιο περιφάκιο μετά την καψουλοτομή ή απώλεια του υαλώδους, ερωτήματα παραμένουν για το αν τελικά η χρήση του femtosecond λείζερ στην εγχείρηση καταρράκτη θα έπρεπε να αντικαταστήσει σταδιακά τις παραδοσιακές τεχνικές.

Εξάλλου, το κόστος της τεχνολογίας αυτής με τα σημερινά δεδομένα είναι πολύ υψηλό και είναι αμφίβολο κατά πόσον οι κρατικές υπηρεσίες είναι διατεθειμένες να πληρώσουν για ένα μηχάνημα κατά πολύ ακριβότερο, το οποίο δεν αντικαθιστά βεβαίως τις υπάρχουσες συσκευές φακοθρυψίας αλλά δρα συμπληρωματικά (επιβοηθητικά).

Ωστόσο, οι ολοένα αυξανόμενες δυνατότητες και εφαρμογές της, πιστεύεται ότι θα προσεγγίσουν όλο και περισσότερους χειρουργούς καθώς με την πάροδο του χρόνου τα συστήματα femtosecond και θα βελτιώνονται και θα γίνονται φθηνότερα¹³⁴.

4.2 Αντιμετώπιση της πρεσβυωπίας

Μια σημαντική πρόοδος της Οφθαλμολογίας και της χειρουργικής του καταρράκτη είναι η αντιμετώπιση της πρεσβυωπίας με ένθεση πολυεστιακών ενδοφακών.

Παράλληλα με την εξέλιξη της χειρουργικής με τη βοήθεια του femtosecond laser, τα τελευταία 10 χρόνια έχει γίνει τεράστια πρόοδος και στην επινόηση και εφαρμογή νέων τεχνολογιών στον τομέα των ενδοφακών.

Για παράδειγμα, οι πολυεστιακοί ενδοφακοί αποτελούν πια συνήθη χειρουργική πρακτική για την αντιμετώπιση της πρεσβυωπίας, σε συνδυασμό με τον καταρράκτη ή για αμιγώς διαθλαστικούς λόγους. Οι φακοί αυτοί εφαρμόζονται και στην Ελλάδα με πολύ καλά αποτελέσματα.

Ωστόσο, παρά τα αδιαμφισβήτητα πλεονεκτήματά τους οι φακοί αυτοί δεν είναι απαλλαγμένοι και από συγκεκριμένα μειονεκτήματα. Τέτοια είναι η μείωση της ευαισθησίας αντίθεσης (contrast sensitivity), τα φαινόμενα νυκτερινής όρασης και η απαιτούμενη από τον ασθενή εγκεφαλική προσαρμογή (neural adaptation). Τα μειονεκτήματα αυτά περιόρισαν τους πολυεστιακούς φακούς από την καθολική αποδοχή τους όσον αφορά τη θεραπεία της πρεσβυωπίας¹³⁴.

Μερική λύση στα παραπάνω προβλήματα ήρθαν να δώσουν νέες τεχνολογίες που στοχεύουν να προσδώσουν στον ψευδοφακικό οφθαλμό φυσιολογική και μόνιμη προσαρμοστική ικανότητα.

Οι προσαρμοστικοί ενδοφακοί, δεν παρουσιάζουν απώλειες φωτεινής ενέργειας και δεν απαιτούν εγκεφαλική προσαρμογή. Επίσης οι πολυσύνθετοι αναδιπλούμενοι ενδοφακοί όχι μόνο αποκαθιστούν την διαθλαστική ικανότητα του οφθαλμού με την εγχείρηση καταρράκτη και την πρεσβυωπία, αλλά προσφέρουν στον ασθενή πολυεστιακότητα και διόρθωση του κερατοειδικού αστιγματισμού¹⁴⁵.

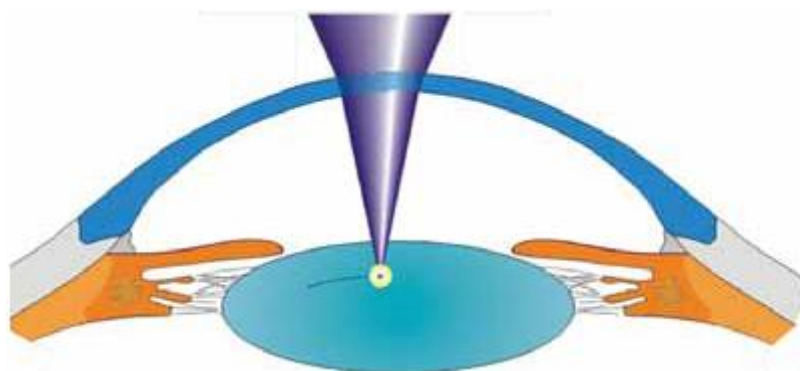
Παράλληλα η κατηγορία των ενδοφακών πολλαπλών διαθλαστικών ζωνών (refractive) εγκρίθηκε τον Μάρτιο του 2005 για την συνδυασμένη αφαίρεση καταρράκτη και διόρθωση πρεσβυωπίας. Πρόκειται για ακρυλικούς ενδοφακούς συνολικής διαμέτρου 13 mm και αποτελούμενους από 5 ομόκεντρες διαθλαστικές ζώνες, οι οποίες προσφέρουν καλή όραση σε περισσότερες από μια αποστάσεις ανάλογα με το μέγεθος της κόρης και τις συνθήκες φωτισμού. Οι ενδοφακοί αυτοί περιλαμβάνουν ευρύ φάσμα διοπτριών από +6 μέχρι +30 D¹⁴⁵.

Πέρα από την ένθεση ενδοφακών για τη διόρθωση της πρεσβυωπίας, αρκετές ερευνητικές ομάδες έχουν προσπαθήσει να χρησιμοποιήσουν το femtosecond λέιζερ και για την επισκευή συσσωρευμένων βλαβών που συμβάλλουν στη δημιουργία πρεσβυωπίας και με άλλους τρόπους. Σύμφωνα με τη θεωρία Helmholtz της προσαρμοστικότητας, η σκλήρυνση του κρυσταλοειδούς φακού θεωρείται υπεύθυνη για την απώλεια της προσαρμοστικής του ικανότητας με το χρόνο. Επειδή ο ακτινωτός μυς, το περιφάκιο και οι ίνες της Ζινείου ζώνης φαίνεται να διατηρούν την εγγενή τους ευκαμψία, είναι λογικό να προκύπτει η υπόθεση μιας πλήρους ή μερικής επιστροφής της προσαρμοστικής ικανότητας, εάν η ελαστικότητα του κρυσταλλοειδούς φακού μπορεί να αποκατασταθεί⁹³.

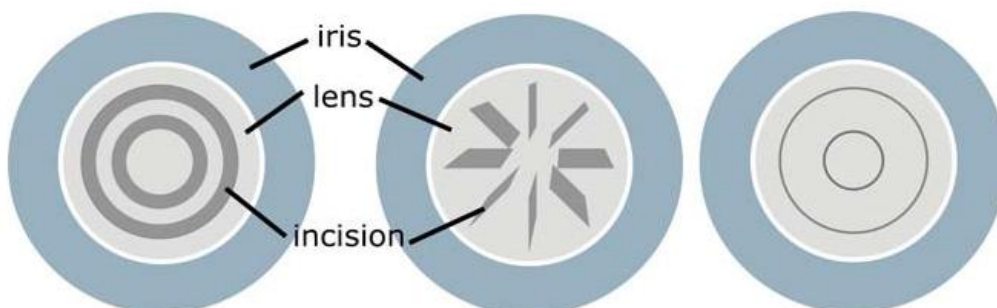
Πρώτοι οι Ronald Krueger και Raymond Myers πρότειναν τη χρήση τομών φωτοδιάσπασης με λέιζερ εντός του κρυσταλλοειδούς φακού, για να μεταβάλλουν τις δυνάμεις μεταξύ των ινιδίων κολλαγόνου, προκειμένου να αυξηθεί η ελαστικότητα του ιστού^{93,146}. Η αρχή της φωτοδιάσπασης αρχικά πειραματίστηκε με παλμούς λέιζερ νανοδευτερολέπτων, η οποία άφησε ανεπιθύμητα οπτικά αποτελέσματα από παγιδευμένες φυσαλίδες αερίου και την επακόλουθη αδιαφάνεια του φακού. Ωστόσο, οι υπερβραχείς παλμοί του femtosecond laser μπορούν να προσφέρουν την αναγκαία ακρίβεια για να ανανεώσουν το ενδιαφέρον της φακοτομής με λέιζερ. Η ακρίβεια και η επαναληψιμότητα του femtosecond laser επιτρέπει το σχηματισμό μικρο-τομών, στο εσωτερικό του φακού, σε πολλαπλές διαστάσεις, χωρίς διατάραξη των γειτονικών

δομών του ιστού, όπως η κάψα του φακού^{93,146}. Αυτά τα μικρο-τούνελ μπορούν να μειώσουν την εσωτερική τριβή του φακικού ιστού, ενεργώντας ως ολισθηρά επίπεδα¹⁴⁷.

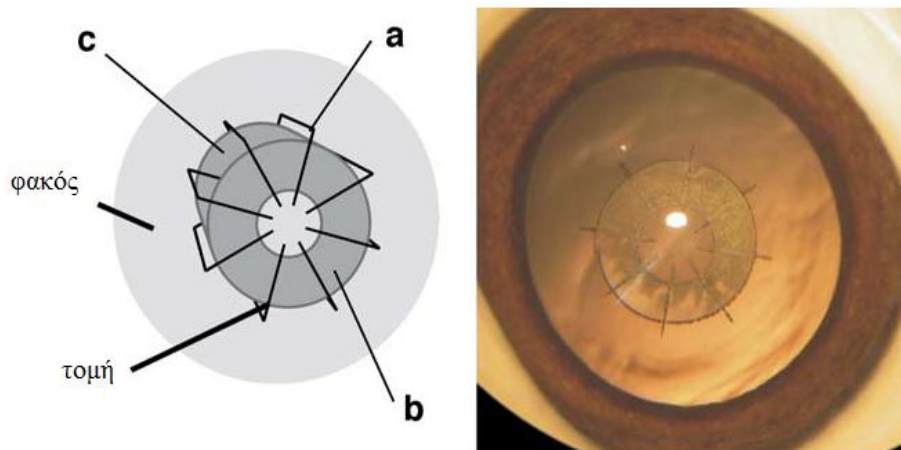
Ex-vivo μετρήσεις ελαστικότητας σε υπό θεραπεία μάτια χοίρου έδειξαν 26% αύξηση στην μηχανική ευκαμψία του φακού. Επιπλέον, πρόσφατες in vivo μελέτες με μοντέλα κουνελιών δεν έχουν δείξει παρενέργειες, όπως σχηματισμό καταρράκτη ή οπτική σκέδαση μετά από τρίμηνη μετεγχειρητική περίοδο^{86,138}. Ιστολογικές επίσης μελέτες δεν έχουν αποκαλύψει παράπλευρες απώλειες ιστού στο οπίσθιο ημιμόριο του οφθαλμού από την υπέρυθρη ενέργεια που περνά μέσα από τον κρυσταλλοειδή φακό^{93,148}. Όταν αυτή η τεχνική εφαρμόστηκε σε ανθρώπινα μάτια, παρατηρήθηκε ένας μέσος όρος αύξησης των 100 μm στο πάχος του φακού, που αντιστοιχεί σε κέρδος 2,00 έως 3,00 D σε εύρος προσαρμογής¹⁴⁷.



Εικόνα 4.11. Femtosecond laser παλμοί δημιουργούν ολισθηρά επίπεδα μέσα στον κρυσταλλοειδή φακό αποκαθιστώντας τη χαμένη ευκαμψία του¹⁴⁷



Εικόνα 4.12. Σχηματικό διάγραμμα με τα μοτίβα κοπής εντός του φακού. Αριστερά: δακτυλιοειδές μοτίβο, Μέση: τοξοειδές ή αστεροειδές μοτίβο, Δεξιά: κυλινδρικό μοτίβο¹⁴⁶



Εικόνα 4.13. Σχηματικό διάγραμμα του συνδυασμένου μοτίβου πηδαλίου (αριστερά). **a.** Τοξοειδείς-αστεροειδείς περικοπές, **b.** Πρόσθιες-δακτυλιοειδείς περικοπές, **c.** Κυλινδρικές περικοπές. Δεξιά: Μοτίβο πηδαλίου στο εσωτερικό του κρυσταλλοειδούς φακού σε ένα βολβό χοίρου¹⁴⁶.

Κατά τη σύγκριση αυτής της νέας μεθόδου με άλλες επιλογές διόρθωσης πρεσβυωπίας και των επιπλοκών τους, η ελάχιστη επεμβατικότητα της τεχνικής αυτής την καθιστά δυνητικά ελκυστική ως πιθανή λύση. Ο κίνδυνος μόλυνσης είναι αμελητέος, δεδομένου ότι δεν δημιουργείται εξωτερικό τραύμα, και η δυνατότητα διόρθωσης της πρεσβυωπίας με αλλαγή του κρυσταλλοειδούς φακού θα μπορεί ακόμα να γίνει χωρίς ανησυχία, αν προκύψουν μη ικανοποιητικά αποτελέσματα με τη διόρθωση με femtosecond laser. Μια ανεπιθύμητη έκβαση στο πλαίσιο του κρυσταλλοειδούς φακού θα είναι πολύ πιο εύκολο να θεραπευτεί από ένα ανεπιθύμητο αποτέλεσμα που προκύπτει από μια διαδικασία στον κερατοειδή²⁰.

Κεφάλαιο 5

Σύνοψη

5.1 Συμπεράσματα

Από την παραπάνω βιβλιογραφική ανασκόπηση σχετικά με τις εφαρμογές του femtosecond laser στη διαθλαστική χειρουργική μπορούν να αντληθούν κάποια βασικά συμπεράσματα, τα οποία και αποτυπώνονται στη συνέχεια:

1. Τα Laser μπορεί να διαχωριστούν σε διάφορες κατηγορίες με βάση το ενεργό υλικό, την ισχύ της ακτινοβολίας και τη βιολογική τους δράση. Το femtosecond είναι ένα λέιζερ υπερβραχέων παλμών το οποίο σήμερα αποτελεί τεχνολογία αιχμής που βρίσκει όλο και περισσότερες εφαρμογές στη διαθλαστική χειρουργική, έχοντας αποδείξει την ικανότητά του στη διαμπερή και επιφανειακή κερατοπλαστική, στην ενδοθηλιακή τμηματική κερατοπλαστική, δημιουργία ενδοκερατικών τομών για την ένθεση ενδοκερατικών δακτυλίων και ενδοστρωματικών φακών για τη διόρθωση μυωπίας, κερατοκόνου και πρεσβυωπίας, αστιγματικές κερατοτομές και σφηνοειδείς εκτομές.
2. Σήμερα είναι διαθέσιμες πέντε διαφορετικές πλατφόρμες femtosecond laser εγκεκριμένες από την Αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) για χρήση στη διαθλαστική χειρουργική. Οι διαφορές ανάμεσα στις διάφορες πλατφόρμες που κυκλοφορούν περιλαμβάνουν τεχνικές λεπτομέρειες.
3. Η μέθοδος LASIK αποτελεί την πιο δημοφιλή και ευρύτερα αποδεκτή μέθοδο διαθλαστικής χειρουργικής λόγω γρήγορης αποκατάστασης της όρασης μετεγχειρητικά, έλλειψης σοβαρών μετεγχειρητικών συμπτωμάτων και της δυνατότητας της διόρθωσης μεγαλύτερων διαθλαστικών σφαλμάτων. Στη διαδικασία αυτή και σε σύγκριση με το μηχανικό μικροκερατόμο, το femtosecond laser έδωσε τη δυνατότητα για λεπτότερους κρημνούς με μικρές αποκλίσεις και επίπεδη μορφολογία. Η προβλεψιμότητα του πάχους του κρημνού και ικανότητα για

τη δημιουργία ομοιόμορφων κρημών έχουν ελαχιστοποιήσει τον κίνδυνο των επιπλοκών κρημού σε σύγκριση με τη χειροκίνητη παραδοσιακή μέθοδο κερατοτομής.

4. Η χρήση της τεχνολογίας του Femtosecond Laser προσέφερε μια εναλλακτική λύση στη δημιουργία της σήραγγας και της 'θήκης', αυξάνοντας την ταχύτητα, την ασφάλεια, την αποτελεσματικότητα και την ευκολία της διαδικασίας ένθεσης ενδοκερατοειδικών δακτυλίων και ενδοκερατοειδικών φακών.
5. Η Femtosecond laser αστιγματική κερατοτομή είναι απλούστερη και έχει το πλεονέκτημα μεγαλύτερης ακρίβειας στο βάθος του τόξου, μήκος και καμπυλότητα σε σύγκριση με την εκτέλεση αστιγματικής κερατοτομής μηχανικά ή με το χέρι με ένα χειροκίνητο αδαμάντινο νυστέρι.
6. Η μέθοδος ReLEx (Refractive Lenticule Extraction) που συνίσταται στην αφαίρεση τμήματος (μικροφακού) του στρώματος του κερατοειδούς περιλαμβάνει δύο επιμέρους και διαφορετικές διαδικασίες. Σύμφωνα με την πρώτη, η εξαγωγή γίνεται με τη δημιουργία ενός κερατοειδικού κρημού (FLEX - Femtosecond Lenticule Extraction) και σύμφωνα με τη δεύτερη με την εξαγωγή του μικροφακού μέσω μιας μικρής τομής (SMILE-Small Incision Lenticule Extraction).
7. Στην τεχνική της χειροκίνητης βιοψίας κερατοειδούς οι κυριότερες δυσκολίες περιλαμβάνουν την εκτίμηση του σωστού βάθους τομής, αλλοιώσεις του κερατοειδικού ιστού που προκαλούνται από φλεγμονή, αφαίρεση ανεπαρκούς ποσότητας κερατοειδικού ιστού ή επιπλοκές, όπως καθυστέρηση της επούλωσης με μη κανονικό αστιγματισμό / κερατοειδικές ουλές και διάτρηση. Τα προβλήματα αυτά παρακάμπτονται πλέον με τη χρήση femtosecond laser.
8. Η femtosecond laser υποβοηθούμενη χειρουργική επέμβαση κερατοειδούς βελτιώνει τα παραδοσιακά αποτελέσματα μεταμόσχευσης, τόσο στην εκτέλεση ολικού πάχους κερατοπλαστικής όσο και στη - με στόχο ασθένειες - μερικού πάχους μεταμόσχευση. Συνεχείς μελέτες που χρησιμοποιούν αυτό το λέιζερ μπορεί να συνεχίσουν να δίνουν νέες και συναρπαστικές δυνατότητες στη θεραπεία της νόσου του κερατοειδούς.
9. Τα πλεονεκτήματα του femtosecond laser στη χειρουργική επέμβαση καταρράκτη, συμπεριλαμβάνουν ποιότητα, ασφάλεια και επαναληψιμότητα σε ορισμένους βασικούς χειρουργικούς χρόνους. Ωστόσο με δεδομένο ότι δεν έχουν αναφερθεί

μέχρι σήμερα στατιστικά σημαντικές διαφορές ερωτήματα παραμένουν για το αν τελικά η χρήση του femtosecond λέιζερ στην εγχείριση καταρράκτη θα έπρεπε να αντικαταστήσει σταδιακά τις παραδοσιακές τεχνικές.

10. Παρά το υψηλό κόστος της σύγχρονης αυτής τεχνολογίας, οι ολοένα αυξανόμενες δυνατότητες και εφαρμογές της, πιστεύεται ότι θα προσεγγίσουν όλο και περισσότερους χειρουργούς καθώς με την πάροδο του χρόνου τα συστήματα femtosecond laser και θα βελτιώνονται και θα γίνονται φθηνότερα.

5.2 Μελλοντικές τάσεις

Πέρα από την τάση που υπάρχει για χρήση του femtosecond laser σε όλο και περισσότερους τομείς της Ιατρικής, οι εφαρμογές του στην Οφθαλμολογία ήταν τόσο το έναυσμα για την εξέλιξη της συγκεκριμένης τεχνολογίας όσο και κύριος στόχος έρευνας για την βελτίωση των διαφόρων τεχνικών που αναφέρθηκαν παραπάνω.

Η αντικατάσταση των μηχανικών μικροκερατόμων και χειροκίνητων διαδικασιών από την τεχνολογία femtosecond δεν είναι προς το παρόν καθολικά αποδεκτή. Έτσι, οι μελλοντικές τάσεις της συγκεκριμένης τεχνολογίας συμπεριλαμβάνουν όλες εκείνες τις προσπάθειες για την τελειοποίηση των συστημάτων, εφαρμογών τους αλλά και πρόσβασης των χειρουργών σε αυτές παγκοσμίως.

Βιβλιογραφία

1. Rullière, C. (2004). *Femtosecond Laser Pulses: Principles and Experiments*, Springer, 472 σελ.
2. Πατσίδου Π. 2006. Εφαρμογές των Laser στην Ιατρική. Διπλωματική εργασία. Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης. Σχολή Θετικών Επιστημών. Τμήμα Πληροφορικής. 104 σελ.
3. Μήτσου, Γ. (2007). *Γενικές ιδιότητες των Lasers - Σύγκριση με συμβατικές πηγές φωτός*. Σημειώσεις εργαστηρίου Γεωμετρικής Οπτικής, ΤΕΙ Αθήνας, Τμήμα Οπτικής και Οπτομετρίας. 14 σελ. Retrieved on 26 January, 2013 from http://physics.teiath.gr/physics/opto_lab/pdf%20files/LASER%201.pdf
4. Μπουτσιούκης Χ., Παντελίδου Ο., Μπουτσιούκης Α. (2004). Laser: Αρχές λειτουργίας, αλληλεπίδραση με τους ιστούς, κίνδυνοι και ασφάλεια κατά τη χρήση τους. *Στόμα*, 32 : 99 - 109.
5. Μπενής Μ. (2011). *Κατηγορίες Laser – κίνδυνοι και προστασία*. Σημειώσεις μαθήματος Φυσική των Laser, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Τμήμα Φυσικής, Κεφάλαιο 2, σελ 19 - 27. Retrieved on 26 January, 2013 from http://www.physics.uoi.gr/atomol/index_files/LASER-ALL.pdf
6. Peng Q., Juzeniene A., Chen J., et al. (2008). Lasers in medicine. *Rep. Prog. Phys.* 71, 056701 (28pp), Online at stacks.iop.org/RoPP/71/056701.
7. Palanker DV, Blumenkranz MS, Marmor MF. (2011). Fifty years of ophthalmic laser therapy. *Arch Ophthalmol*, 129(12): 1613 - 1619.
8. Hertzberg R. (1986). A short history of ophthalmic laser. *Aust N Z J Ophthalmol.*, 14(4): 387 - 388.
9. Τσόπελας Ν. (2008). *Τα Laser στην Οφθαλμολογία*. Retrieved on 26 January 2013, from http://ophthalmologos.blogspot.gr/2008_03_01_archive.html
10. Pallikaris IG, Papatzanaki ME, Stathi EZ. et al. (1990). Laser in situ keratomileusis. *Lasers Surg Med* 10:463 - 468.
11. Pallikaris IG, Papatzanaki ME, Siganos DS. et al. (1991). A corneal flap technique for laser in situ keratomileusis. Human studies. *Arch Ophthalmol* 109:1699–1702.
12. Buratto L, Ferrari M, Rama P. (1992). Excimer laser intrastromal keratomileusis. *Am J Ophthalmol.* 113:291 - 295.

13. Μπούσαλης Π. *Femtosecond Laser*. Retrieved on 26 January 2013, from <http://www.bousalis.gr/femtosecond-laser.html>
14. Krueger RR, Potvin R. (2012). Flap Technology Review – The Case for Femtosecond Laser Flaps in Laser In Situ Keratomileusis. *US Ophthalmic Review*, 5(1): 18 - 21.
15. Λαδουκάκης, Ε. (2008). *Υπερβραχείς ηλεκτρομαγνητικοί παλμοί laser και εφαρμογές τους*. Διπλωματική εργασία. ΤΕΙ Κρήτης, Σχολές Τεχνολογικών Εφαρμογών (ΣΤΕΦ), Τμήμα Ηλεκτρολογίας. 61 σελ.
16. Soong HK., Malta JB. (2009). Femtosecond lasers in ophthalmology. *Am J Ophthalmol*, 147(2): 189 - 197.
17. Bille J. (2008). Femtosecond Lasers in Ophthalmology: Surgery and Imaging. In: Braun M., Gilch P., Zinth W. (Eds.) *Ultrashort Laser Pulses in Biology and Medicine*. Springer, σελ. 320.
18. Juhasz T., Djotyan G., Loesel FH. et al. (2000). Applications of Femtosecond Lasers in Corneal Surgery. *Laser Physics* 10(2): 495 - 500.
19. Μακροπούλου Μ. (2007). *Εφαρμογές των Laser στη Βιοϊατρική – Βιοφυσικοί μηχανισμοί αλληλεπίδρασης*. Σημειώσεις για το ΠΜΣ «Ιατρική Φυσική – Ακτινοφυσική» Σχολή Εφαρμοσμένων Μαθηματικών και Φυσικών Επιστημών, Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο. 23 σελ.
20. Reggiani-Mello G., Krueger R. (2011). Comparison of Commercially Available Femtosecond Lasers in Refractive Surgery. *Expert Review of Ophthalmology* Vol. 6, No. 1, Pages 55-65. Online at <http://www.medscape.com/viewarticle/738102>
21. Pepose J., Lubatschowski H. (2008). Comparing femtosecond lasers. *Cataract & Refractive Surgery Today*, 10: 45 - 52.
22. Lubatschowski H., Heistercamp A. (2004). Ophthalmic applications. In: Dausinger F., Lichtner F., Lubatschowski H. (Eds.) *Femtosecond Technology for Technical and Medical Application*. Springer, σελ. 328.
23. Γκορέζης Σ. (2012). Femto ή μηχανικός κρημνός; Είναι αυτονόητη η απάντηση; *Νέες Οφθαλμοχειρουργικές Σημειώσεις*. 6(3): 5 - 6.
24. Δημητρίου Α., 2011. Πολυώνυμα Zernike και τεχνητά νευρωνικά δίκτυα στη μελέτη του σφάλματος στη διαθλαστική χειρουργική. Εθνικό Μετσόβιο

Πολυτεχνείο, Σχολή Εφαρμοσμένων Μαθηματικών και Φυσικών Επιστημών, Τομέας Φυσικής, Διπλωματική Εργασία. 185 σελ.

25. Kim P, Sutton GL, Rootman DS. (2011). Applications of the femtosecond laser in corneal refractive surgery. *Curr Opin Ophthalmol*, 22(4): 238 - 244.
26. Slade SG. (2007). Applications for the femtosecond laser in corneal surgery. *Curr Opin Ophthalmol* 18(4): 338 - 341.
27. Salomao MQ, Wilson SE. (2010). Femtosecond laser in laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg*, 36: 1024 - 1032.
28. Ratkay-Traub I, Juhasz T, Horvath C, et al. (2001). Ultra-short pulse (femtosecond) laser surgery: Initial use in LASIK flap creation. *Ophthalmol Clin N Amer.* 14:347 - 355.
29. Lee JK, Nkyekyer EW, Chuck RS. (2009). Microkeratome complications. *Curr Opin Ophthalmol.* 20(4): 260 – 263.
30. Shousha MA, Yoo SH., 2010. New therapeutic modalities in femtosecond laser-assisted corneal surgery. *Int Ophthalmol Clin*, 50: 149 – 160.
31. Buzzonetti L, Petrocelli G, Valente P, Tamburrelli C, Mosca L, Laborante A, Balestrazzi E., 2008. Comparison of corneal aberration changes after laser in situ keratomileusis performed with mechanical microkeratome and IntraLase femtosecond laser: 1-year follow-up. *Cornea*, 27: 174 –179.
32. Stonecipher KG, Dishler JG, Ignacio TS. et al. (2006). Transient light sensitivity after femtosecond laser flap creation: clinical findings and management. *J Cataract Refract Surg*, 32: 91 – 94.
33. Krumeich HJ. (2012). Comparison of Microkeratomes and Femtosecond Lasers Part 1: Physical characteristics, advantages, and disadvantages vary among the available technologies. *Cataract & Refractive Surgery Today Europe*, January 2012: 68 – 71.
34. Κυμιωνής ΓΔ, Σιγανός Χ., Βασιλόπουλος Γ. et al. (2009). *Intracorneal Ring Segments*, 42^ο Πανελλήνιο Οφθαλμολογικό συνέδριο, Χερσόνησος, Κρήτη, 199-204.

35. Barbara A., Abdelaziz L., Barbara R. (2011). Intacs Intracorneal Ring Segments (ICRS) and Keratoconus. In: Barbara A. (Ed.) *Textbook on keratoconus: new insights*. Jp Medical Ltd, σελ 227.
36. Addition Technologies Inc. (2007). *Intacs® Corneal Implants For the Treatment of Keratoconus: International Surgeon Training Manual*. Retrieved on 26 January 2013, from <http://www.smrindia.com/pdfs/MK-50222-01-00B,%20STM,%20KC,%20Int'l.pdf>
37. Ferrara P., Torquetti L. (2009). Ferrara ring: An overview. *Cataract & Refractive Surgery Today Europe*, October 2009.
38. Mediphacos Ltda. (2009). *Keraring Intrastromal Corneal Ring Segments*. Product catalog. Retrieved on 26 January 2013, from http://www.mediphacos.com.br/en/img/catalogos/Keraring_Ing.pdf
39. Kubaloglu A, Cinar Y, Sari ES, et al. (2010). Comparison of 2 intrastromal corneal ring segment models in the management of keratoconus. *J Cataract Refract Surg*, 36: 978 – 985.
40. Rabinowitz YS, Li X, Igacio TS. et al. (2006). INTACS inserts using the femtosecond laser compared to the mechanical spreader in the treatment of keratoconus. *J Refract Surg.*, 22(8): 764 - 771
41. Lai MM, Tang M, Andrade EMM, et al. (2006). Optical coherence tomography to assess intrastromal ring segment depth in keratoconic eyes. *J Cataract Refract Surg*, 32: 1860 – 1865.
42. Thompson V., Heiting G. (2013). Corneal Inlays and Corneal Onlays. Retrieved on 26 January 2013, from <http://www.allaboutvision.com/visionsurgery/corneal-inlays-onlays.htm>
43. Sweeney DF, Vannas A, Hughes TC. et al. (2008). Synthetic corneal inlays, *Clin Exp Optom. Jan; 91(1):56-66*.
44. Barraquer JJ. (1966). Modification of refraction by means of intracorneal inclusions, *Int Ophthalmol Clin Spring; 6(1):53-78*.
45. Dexl A., Kanellopoulos J., Pallikaris I. et al. (2011). Intrastromal Corneal Inlays for the Treatment of Presbyopia, *Cataract & Refractive Surgery Today Europe*, November/December 2011.

46. ReVision Optics, Inc. (2012). *ReVision Optics Announces the Presentation of Favorable Single-Center Data with Raindrop Near Vision Inlay at the International Society of Presbyopia Conference*. Press Release. Market Watch. Sept 26. Retrieved on 26 January 2013, from <http://www.marketwatch.com/story/revision-optics-announces-the-presentation-of-favorable-single-center-data-with-raindrop-near-vision-inlay-at-the-international-society-of-presbyopia-conference-2012-09-26>
47. Pallikaris I., Bouzoukis D., Panagopoulou S. et al. (2010). Advantages of corneal inlays for presbyopia. *Cataract & Refractive Surgery Today Europe*, April 2010
48. Bouzoukis D., Kymionis G., Panagopoulou S., et al. (2012). Visual Outcomes and Safety of a Small Diameter Intrastromal Refractive Inlay for the Corneal Compensation of Presbyopia. *J Refract Surg*. Mar; 28(3):168-73.
49. Neoptics AG. (2013). [ICOLENS™ Product-Brochure](http://www.neoptics.ch/pdf/Produktebroschuere_ICOLENS.pdf). Retrieved on 10 February 2013, from http://www.neoptics.ch/pdf/Produktebroschuere_ICOLENS.pdf
50. Kohnen T., O'Keefe M. (2012). *A Novel Corneal Inlay for the Treatment of Presbyopia: The ICOLENS Experience*. The Annual Meeting of ISRS Chicago, Illinois, November 9-10.
51. Waring GO 4th, Klyce SD. (2011). Corneal inlays for the treatment of presbyopia. *Int Ophthalmol Clin*. Spring; 51(2):51-62.
52. Tomita M., McGeorge P., Binder P. (2013). Optimizing Visual Results With a Femtosecond Laser. *Cataract & Refractive Surgery Today*, January 2013.
53. Limnopoulou AN, Bouzoukis DI, Kymionis GD et al. (2013). Visual outcomes and safety of a refractive corneal inlay for presbyopia using femtosecond laser. *J Refract Surg*. Jan; 29(1):12 - 8
54. Dong Z, Zhou X., (2011). Collagen cross-linking with riboflavin in a femtosecond laser-created pocket in rabbit corneas: 6-month results. *Am J Ophthalmol*. Jul; 152(1):22-27.e1.
55. Kanellopoulos AJ. (2009). Collagen cross-linking in early keratoconus with riboflavin in a femtosecond laser-created pocket: initial clinical results. *J Refract Surg*. Nov;25(11):1034 - 7

56. Alió JL, Toffaha BT, Piñero DP, et al. (2011). Cross-linking in progressive keratoconus using an epithelial debridement or intrastromal pocket technique after previous corneal ring segment implantation. *J Refract Surg. Oct*; 27(10):737 - 43.
57. Hoffart L, Proust H, Matonti F, et al. (2009). Correction of postkeratoplasty astigmatism by femtosecond laser compared with mechanized astigmatic keratotomy. *Am J Ophthalmol.* 147:779 - 787.
58. Buzzonetti L, Petrocelli G, Laborante A, et al. (2009). Arcuate keratotomy for high postoperative keratoplasty astigmatism performed with the IntraLase femtosecond laser. *J Refract Surg.* 25:709 - 714.
59. Levinger E, Bahar I, Rootman DS. (2009). IntraLase-enabled astigmatic keratotomy for correction of astigmatism after Descemet stripping automated endothelial keratoplasty: a case report. *Cornea*, 28:1074 - 1076.
60. Bahar I, Levinger E, Kaiserman I, et al. (2008). IntraLase-enabled astigmatic keratotomy for postkeratoplasty astigmatism. *Am J Ophthalmol*, 146:897 - 904.
61. Wilkins MR, Mehta JS, and Larkin DFP. (2005). Standardized arcuate keratotomy for postkeratoplasty astigmatism. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*, vol. 31, no. 2, pp. 297 - 301.
62. Fares U., Sarhan A., Dua H. (2012). Management of post-keratoplasty astigmatism. *J Cataract Refract Surg*, 38:2029 - 2039.
63. Ghanem RC, Azar DT. (2006). Femtosecond-laser arcuate wedge-shaped resection to correct high residual astigmatism after penetrating keratoplasty. *J Cataract Refract Surg*, 32:1415 - 1419.
64. Abbey A, Ide T, Kymionis GD, Yoo SH. (2009). Femtosecond laser-assisted astigmatic keratotomy in naturally occurring high astigmatism. *Br J Ophthalmol*, 93:1566 - 1569.
65. Nubile M, Carpineto P, Lanzini M, et al. (2009). Femtosecond laser arcuate keratotomy for the correction of high astigmatism after keratoplasty. *Ophthalmology*, 116:1083 - 1092.
66. Kumar NL, Kaiserman I, Shehadeh-Mashor R, et al. (2010). IntraLase-enabled astigmatic keratotomy for postkeratoplasty astigmatism: on-axis vector analysis. *Ophthalmology*, 117:1228 - 1235.

67. Kymionis GD, Yoo SH, Ide T, Culbertson WW. (2009). Femtosecond-assisted astigmatic keratotomy for postkeratoplasty irregular astigmatism. *J Cataract Refract Surg*, 35:11 - 13.
68. Hurmeric V., Yoo S. H. (2010). Femtosecond-Assisted Astigmatic Keratotomy Enabling precise and predictable corneal incisions. *Cataract & Refractive Surgery Today Europe*, October 2010: 30 - 33.
69. Troutman RC. (1973). Microsurgical control of corneal astigmatism in cataract and keratoplasty. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*, 77:OP563 - OP572.
70. Lugo M, Donnenfeld ED, Arentsen JJ. (1987). Corneal wedge resection for high astigmatism following penetrating keratoplasty. *Ophthalmic Surgery*, vol. 18, no. 9, pp. 650 - 653.
71. Frucht-Pery J. (1993). Wedge resection for postkeratoplasty astigmatism. *Ophthalmic Surgery*, vol. 24, no. 8, pp. 516 - 518.
72. Troutman RC. (1983). Corneal wedge resections and relaxing incisions for postkeratoplasty astigmatism. *International Ophthalmology Clinics*, vol. 23, no. 4, pp. 161 - 168.
73. Geggel HS. (1990). Limbal wedge resection at the time of intraocular lens surgery for reducing postkeratoplasty astigmatism. *Ophthalmic Surgery*, vol. 21, no. 2, pp. 102 - 108.
74. Lindstrom RL, Lindquist TD. (1988). Surgical correction of postoperative astigmatism. *Cornea*, vol. 7, no. 2, pp. 138 - 148.
75. Hjortdal JØ. (2010). Refractive Lenticule Extraction. *Cataract & Refractive Surgery Today Europe*, July/August 2010: 57-58.
76. Asp S. (2012). Refractive Laser Lenticular Extraction: A New Paradigm ReLEx smile provides advantages over LASIK and PRK with a minimal risk of complications. *Cataract & Refractive Surgery Today*, October 2012: 98-100.
77. Doane J. (2010). VisuMax Femtosecond Laser Offers an All-in-One Refractive Procedure. *Cataract & Refractive Surgery Today*, March 2010: 75-77

78. Secundo W., Kunert K., Russmann C, et al. (2008). First efficacy and safety study of femtosecond lenticule extraction for the correction of myopia: six-month results. *J Cataract Refract Surg. Sep; 34(9):1513-20.*
79. Blum M., Kunert K., Schroder M, et al. (2010). Femtosecond lenticule extraction for the correction of myopia: preliminary 6-month results. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. Jul; 248(7):1019-27.*
80. Ang M., Chaurasia SS., Angunawela RI., et al. (2012). Femtosecond lenticule extraction (FLEx): clinical results, interface evaluation, and intraocular pressure variation. *Invest Ophthalmol Vis Sci, Mar 15; 53(3):1414-21.*
81. Riau AK., Angunawela RI, Chaurasia SS., et al. (2011). Early Corneal Wound Healing and Inflammatory Responses after Refractive Lenticule Extraction (ReLEx). *Invest Ophthalmol Vis Sci, Aug 5;52(9):6213-21.*
82. Vestergaard A., Ivarsen A., Asp S, et al. (2012). Femtosecond (FS) laser vision correction procedure for moderate to high myopia: a prospective study of ReLEx(®) flex and comparison with a retrospective study of FS-laser in situ keratomileusis. *Acta Ophthalmol. Apr 18.*
83. Sekundo W., Kunert KS, Blum M. (2011). Small incision corneal refractive surgery using the small incision lenticule extraction (SMILE) procedure for the correction of myopia and myopic astigmatism: results of a 6 month prospective study. *Br J Ophthalmol. Mar; 95(3):335-9.*
84. Shah R., Shah S., Sengupta S. (2011). Results of small incision lenticule extraction: All-in-one femtosecond laser refractive surgery. *J Cataract Refract Surg. Jan; 37(1):127-37.*
85. Vestergaard A., Ivarsen AR., Asp S. (2012). Small-incision lenticule extraction for moderate to high myopia: Predictability, safety, and patient satisfaction. *J Cataract Refract Surg. Nov; 38(11):2003-10.*
86. Ang M., Tan D., Mehta J. (2012). Small incision lenticule extraction (SMILE) versus laser in-situ keratomileusis (LASIK): study protocol for a randomized, non-inferiority trial. *Trials. 2012; 13: 75.*

87. Mohamed-Noriega K., Toh KP., Poh R, et al. (2011). Cornea lenticule viability and structural integrity after refractive lenticule extraction (ReLEx) and cryopreservation, *Mol Vis*, 17:3437–3449.
88. Angunawela RI., Riau AK., Chaurasia SS, et al. (2012). Refractive Lenticule Re-Implantation after Myopic ReLEx: A Feasibility Study of Stromal Restoration after Refractive Surgery in a Rabbit Model, *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, Jul 26; 53(8):4975-85.
89. Shah R. (2011). ReLEx smile: An Outstanding Treatment for Low, Moderate, and High Myopia, *Cataract & Refractive Surgery Today Europe*, September 2011: 8-10.
90. Sekundo W. (2011). A Winning Combination: Femtosecond Lasers and Flapless Laser Vision Correction, *Cataract & Refractive Surgery Today Europe*, September 2011: 4-5.
91. Technolas Perfect Vision. (2010). True Solutions for Presbyopia With Laser Technology. *Cataract & Refractive Surgery Today*, June 2010, Supplement's articles σελ. 12.
92. Ruiz LA, Cepeda LM, Fuentes VC. (2009). Intrastromal correction of presbyopia using a femtosecond laser system. *J Refract Surg*, 25: 847 - 854.
93. Chang C. (2011). Novel Approaches to Treating Presbyopia. *Review of Cornea & Contact Lenses*, September 2011. Retrieved on 26 January 2013, from <http://www.reviewofcontactlenses.com/content/c/30211>
94. Brooker E. (2011). Progressions in Presbyopia-Correcting Corneal Surgery, *Advanced Ocular Care*, October 2011.
95. Yoo SH, Kymionis GD, O'Brien TP, et al. (2008). Femtosecond-assisted diagnostic corneal biopsy (FAB) in keratitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.*, 246(5): 759 - 762.
96. Heng Wee J. (2007). Femtosecond Laser-Assisted Corneal Transplantation. *TEInsight Sep-Dec 2007*, 5: 1 – 3.
97. Shultz MC. (2008). Femtosecond Lasers and Corneal Transplantation. *Cataract & Refractive Surgery Today Europe*, July 2008: 17 – 19.

98. Gauger EH., Goins KM. (2009). *Laser Assisted Keratoplasty*. EyeRounds.org. Oct. 15, 2009. Available from: <http://webeye.ophth.uiowa.edu/eyeforum/cases/46-LaserAssistedKeratoplasty.htm>
99. Malaika D. (2011). Update on Femtosecond Laser Technology. *Cataract & Refractive Surgery Today Europe*, July 2011: 21 - 23.
100. Μιλτσακάκης Δ, Κουρής Τ. (2007). *Μεταμόσχευση κερατοειδούς*. 40^ο Πανελλήνιο Οφθαλμολογικό Συνέδριο. 27 σελ. Retrieved on 26 January 2013, from <http://www.eyenet.gr/pdf/40/Miltsakakis.pdf>
101. Por YM, Cheng JY, Parthasarathy A. et al. (2008). Outcomes of Femtosecond Laser-Assisted Penetrating Keratoplasty. *Am J Ophthalmol*. 145(5): 772 - 774.
102. Σαμαράς Κ. (2010). Κερατοπλαστική ολικού πάχους (Διαμπερής). Retrieved on 26 January 2013, from <http://www.lasersight.gr/node/49>
103. Eye Bank Association of America. (2009). *Eye Banking Statistical Report*. Washington, DC: EBAA; 2010:1–17.
104. Steinert RF, Ignacio TS, Sarayba MA. (2007). "Top hat"-shaped penetrating keratoplasty using the femtosecond laser. *Am J Ophthalmol*, 143: 689 – 691.
105. Shah SU, Gritz DC. (2012). Application of the femtosecond laser LASIK microkeratome in eye banking. *Curr Opin Ophthalmol*, 23(4): 257 – 263.
106. Kook D, Derhartunian V, Bug R. et al. (2009). Top-hat shaped corneal trephination for penetrating keratoplasty using the femtosecond laser: a histomorphological study. *Cornea*, 28: 795 – 800.
107. Bahar I, Kaiserman I, Lange AP, et al. (2009). Femtosecond laser versus manual dissection for top hat penetrating keratoplasty. *Br J Ophthalmol*, 93: 73 – 78.
108. Malta JB, Soong HK, Shtein R, et al. (2009). Femtosecond laser-assisted keratoplasty: laboratory studies in eye bank eyes. *Curr Eye Res*, 34: 18 – 25.
109. Farid M, Steinert RF, Gaster RN, et al., (2009). Comparison of penetrating keratoplasty performed with a femtosecond laser zig-zag incision versus conventional blade trephination. *Ophthalmology*, 116: 1638 – 1643.

110. Heur M, Tang M, Yiu S, et al. (2011). Investigation of femtosecond laser-enabled keratoplasty wound geometry using optical coherence tomography. *Cornea*, 30: 889 - 894.
111. Shtein RM, Kelley KH, Musch DC, Sugar A. et al. (2012). In vivo confocal microscopic evaluation of corneal wound healing after femtosecond laser-assisted keratoplasty. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*, 16:1–9.
112. Seitz B, Brünner H, Viestenz A. et al. (2005). Inverse mushroom-shaped nonmechanical penetrating keratoplasty using a femtosecond laser. *Am J Ophthalmol*, 139: 941 – 944.
113. Lee HP, Zhuang H. (2011). Biomechanical study on the edge shapes for penetrating keratoplasty. *Comput Methods Biomech Biomed Engin*, 1: 1 – 9.
114. Fung SS, Iovieno A, Shanmuganathan VA, et al. (2012). Femtosecond laser-assisted lock-and-key shaped penetrating keratoplasty. *Br J Ophthalmol*, 96: 136 – 137.
115. Παλλήκαρης Ι., Κυμιωνής Γ, Σιγανός Χ. et al. (2012). Υποβοηθούμενη από το femtosecond laser Alcon Wavelight FS200 διαμπερής κερατοπλαστική. 45^ο Πανελλήνιο Οφθαλμολογικό Συνέδριο. Οφθαλμολογική Εταιρεία Βορείου Ελλάδος 24-27 Μαΐου Χαλκιδική: 71
116. Price FW Jr, Price MO. (2008). Femtosecond Laser Shaped Penetrating Keratoplasty: One-year Results Utilizing a Top-hat Configuration. *Am J Ophthalmol*. 145(2): 210 – 214.
117. Σαμαράς Κ. (2010). Κερατοπλαστική μερικού πάχους. Retrieved on 26 January 2013, from <http://www.lasersight.gr/node/50>
118. Shousha MA, Yoo SH, Kymionis GD, et al. (2011). Long-term results of femtosecond laser-assisted sutureless anterior lamellar keratoplasty. *Ophthalmology*, 118: 315 – 323.
119. Mashor RS, Rootman DB, Bahar I, et al. Outcomes of deep anterior lamellar keratoplasty versus intralase enabled penetrating keratoplasty in keratoconus. *Can J Ophthalmol* 2011; 46:403–407.
120. Buzzonetti L, Petrocelli G, Valente P. (2012). Big-bubble deep anterior lamellar keratoplasty assisted by femtosecond laser in children. *Cornea*. 31(9): 1083 - 6.

121. Reinhart WJ, Musch DC, Jacobs DS. et al. (2011). Deep anterior lamellar keratoplasty as an alternative to penetrating keratoplasty A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*, 118(1): 209 - 18.
122. Σαμαράς Κ. (2010). Μεταμόσχευση ενδοθηλίου κερατοειδούς. Retrieved on 26 January <http://www.lasersight.gr/node/52>
123. Suwan-Apichon O, Reyes JM, Griffin NB, et al. (2006). Microkeratome versus femtosecond laser predissection of corneal grafts for anterior and posterior lamellar keratoplasty. *Cornea*, 25: 966 – 968
124. Cheng YY, Schouten JS, Tahzib NG, et al. (2009). Efficacy and safety of femtosecond laser-assisted corneal endothelial keratoplasty: a randomized multicenter clinical trial. *Transplantation*; 88: 1294 – 1302.
125. Cheng YY, Van den Berg TJ, Schouten JS, et al. (2011). Quality of vision after femtosecond laser-assisted descemet stripping endothelial keratoplasty and penetrating keratoplasty: a randomized, multicenter clinical trial. *Am J Ophthalmol*. 152:556–566.
126. Κανελλόπουλος Ι.-Α. (2012). Καταρράκτης: Η νέα τεχνική αφαίρεσης καταρράκτη μέσα από μικροσκοπική τομή χωρίς νυστέρι! Retrieved on 26 January 2013, from <http://www.laservision.gr/wp-content/uploads/CAT-broc-GA-26JUL12.pdf>
127. Yu YH, Yao K. (2012). New applications of femtosecond laser in cataract surgery. *Eye Science*, 27(1): 50 – 56.
128. Καρελιώτης Γ. (2012). *Μορφολογική μελέτη αποδόμησης ενδοφακών με υπεριώδη ακτινοβολία laser και σχεδίαση οφθαλμικού προσομοιωτή*. Τομέας Φυσικής, Σχολή Εφαρμοσμένων μαθηματικών και Φυσικών επιστημών. Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο. 120 σελ.
129. Moshirfar M, Churgin DS, Hsu M. (2011). Femtosecond laser-assisted cataract surgery: A current review. *Middle East Afr J Ophthalmol*, 18: 285 - 291.
130. Gale RP, Saldana M, Johnston RL. et al. (2009). Benchmark standards for refractive outcomes after NHS cataract surgery. *Eye (Lond)*, 23: 149 – 152.
131. Murphy C, Tuft SJ, Minassian DC. (2002). Refractive error and visual outcome after cataract extraction. *J Cataract Refract Surg*. 28: 62 - 66.

132. Daily S. (2011). The Origins of Laser Cataract Surgery. Three companies' pathways from development to commercialization. *Cataract & Refractive Surgery Today Europe*, March 2011: 92 – 94.
133. He L, Sheehy K, Culbertson W. (2011). Femtosecond laser-assisted cataract surgery. *Curr Opin Ophthalmol*. 22(1): 43 - 52.
134. Παναγόπουλος, Ι., Δ. Αλεξόπουλος, Α. Μανιατέας, Χ. et al. (2012). *Νέες τεχνολογίες στη χειρουργική του καταρράκτη*. 45^ο Πανελλήνιο Οφθαλμολογικό Συνέδριο. Οφθαλμολογική Εταιρεία Βορείου Ελλάδος 24-27 Μαΐου Χαλκιδική: 71
135. Masket S, Sarayba M, Ignacio T. et al. (2010). Femtosecond laser-assisted cataract incisions: Architectural stability and reproducibility. *J Cataract Refract Surg*. 36:1048 - 1049.
136. Palanker DV, Blumenkranz MS, Andersen D. et al. 2010. Femtosecond laser-assisted cataract surgery with integrated optical coherence tomography. *Sci Transl Med.*, 2: 58 - 85.
137. Nagy ZZ, Kranitz K, Takacs AI. et al. (2011). Comparison of intraocular lens decentration parameters after femtosecond and manual capsulotomies. *J Refract Surg*. 27(8): 564 - 569.
138. Friedman NJ, Palanker DV, Schuele G. et al. (2011). Femtosecond laser capsulotomy. *J Cataract Refract Surg*. 37: 1189 - 1198.
139. Kránitz K, Takacs A, Mihaltz K. et al. (2011). Femtosecond laser capsulotomy and manual continuous curvilinear capsulorrhexis parameters and their effects on intraocular lens centration. *J Refract Surg.*, 27(8): 558 – 563.
140. Nagy Z, Takacs A, Filkorn T. et al. (2009). Initial clinical evaluation of an intraocular femtosecond laser in cataract surgery. *J Refract Surg*. 25: 1053 - 1060.
141. Fishkind W, Uy H, Tackman R. et al. (2010). *Alternative fragmentation patterns in femtosecond laser cataract surgery* [abstract]. In: Program and Abstracts of American Society of Cataract and Refractive Surgeons Symposium on Cataract, IOL and Refractive Surgery; Boston, Massachusetts: 9–14 April 2010.
142. Uy HS. (2010). *Femtosecond laser lens fragmentation for higher grade cataracts*. In: Program and Abstracts of the Annual meeting of ISRS; Illinois, USA: 15-16.

143. Koch D, Batlle J, Feliz R. et al. (2010). *The use of OCT-guided femtosecond laser to facilitate cataract nuclear disassembly and aspiration* [abstract]. In: Program and Abstracts of XXVIII Congress of the ESCRS; Paris, France: 4–8 Sep 2010.
144. Edwards KH, Frey RW, Naranjo-Tackman R. et al. (2010). Clinical outcomes following laser cataract surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 51: E-Abstract 5394
145. Ταχιάος Π., Περγαντά Γ., Σκανδάλης Κ. et al. (2012). *Εξέλιξη ενδοφακών - Σύγχρονοι ενδοφακοί*. 45^ο Πανελλήνιο Οφθαλμολογικό Συνέδριο. Οφθαλμολογική Εταιρεία Βορείου Ελλάδος 24-27 Μαΐου Χαλκιδική: 89
146. Ripken T, Oberheide U, Fromm M, et al. (2008). fs-Laser induced elasticity changes to improve presbyopic lens accommodation., *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol June 246(6):897-906*
147. Lubatschowski H. (2012). Applications of the Femtosecond Laser, *Cataract & Refractive Surgery Today*, February.
148. Lubatschowski H, Schumacher S, Fromm M. et al. (2010). Femtosecond lentotomy: generating gliding planes inside the crystalline lens to regain accommodation ability. *J Biophotonics June 3(5-6):265-8*.

Διαδικτυακές Αναφορές

1. <http://en.wikipedia.org/wiki/Laser>
2. <http://interoftalmika.pl>
3. <http://is.muni.cz/do/1499/el/estud/lf/js10/kontakt/web/pages/cocky-klinicka-praxe.html>
4. <http://mavoiescientifique.onisep.fr/le-blog-de-la-science/la-science-c-est-la-vie/>
5. <http://optics.org>
6. <http://vodvos.com>
7. <http://www.allaboutvision.com/>
8. <http://www.deviceoptical.com>
9. <http://www.eyedoctor.gr/ak.php>
10. <http://www.harvardeye.com/procedures/keratoconus.html>
11. <http://www.gemini.cz/>
12. <http://www.josemiguelllano.com/blog.html>
13. <http://www.laser4myopia.gr/>
14. <http://www.moria-surgical.com>
15. <http://www.nidek-intl.com/>
16. <http://www.presbia.com/>
17. <http://www.silmakirurgia.ee/>
18. <http://www.svjetlost.hr>
19. http://www.systemvision.gr/el/products/intracorneal_rings
20. <http://www.topcon-medical.co.uk/>