

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΟΜΕΑΣ ΑΙΣΘΗΤΗΡΙΩΝ ΟΡΓΑΝΩΝ
ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ



Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ LASER ΣΤΕΡΕΑΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ
ND:YAG LASER 213nm
ΣΤΗΝ ΔΙΑΘΛΑΣΤΙΚΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ

ΝΙΚΟΛΑΟΣ Σ. ΤΣΙΚΛΗΣ
Ιατρός

Διδακτορική διατριβή
Ηράκλειο 2009

Τριμελής Επιτροπή:

Ιωάννης Παλλήκαρης, Καθηγητής¹

Μιλτιάδης Τσιλιμπάρης, Επίκ. Καθηγητής¹

Δημήτριος Παπάζογλου, Λέκτορας²

Επταμελής Επιτροπή:

Γεώργιος Βελεγράκης, Αν. Καθηγητής³

Χαράλαμπος Σιγανός, Επίκ. Καθηγητής¹

Ιωάννης Ρωμανός, Επίκ. Καθηγητής⁴

Αδαμάντιος Κοφτερίδης, Λέκτορας⁵

(1) Πανεπιστήμιο Κρήτης, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Οφθαλμολογίας

(2) Πανεπιστήμιο Κρήτης, Σχολή Θετικών Επιστημών, Τμήμα Επιστήμης & Τεχνολογίας Υλικών

(3) Πανεπιστήμιο Κρήτης, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα ΩΡΛ

(4) Πανεπιστήμιο Κρήτης, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Χειρουργικής

(5) Πανεπιστήμιο Κρήτης, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Παθολογίας

Στους γονείς μου Σταύρο και Ευγενία
για τον δρόμο που μου έδειξαν
και την απέραντη αγάπη τους...

Στα παιδιά μου, Σταύρο και Ευγενία
και τη σύζυγό μου Νικολέττα
που με στηρίζει διαρκώς σε κάθε μου επιλογή...

Ευχαριστήρια

Ιδιαίτερες ευχαριστίες στον Πρύτανη του Πανεπιστημίου Κρήτης
καθηγητή και άνθρωπο, **κ. Ιωάννη Παλλήκαρη**,
για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε,
για την ευκαιρία που μου έδωσε να αποτελέσω μέλος μιας λαμπρής
ερευνητικής ομάδας,
που με τίμησε με την αποδοχή του ως βασικού εισηγητή της παρούσας
διδακτορικής διατριβής,
και όλες τις δυνατότητες που απλόχερα μου παρείχε ώστε να γίνω ένας
καλύτερος γιατρός.

Ευχαριστώ θερμά,

τον καθηγητή κ. Μιλτιάδη Τσιλιμπάρη για την πολύτιμη βοήθεια, τις συνεχείς παροτρύνσεις και την επιστημονική του καθοδήγηση,
τον καθηγητή κ. Δημήτρη Παπάζογλου για τις συμβουλές, την συμπαράσταση και την ηθική του υποστήριξη,
τα μέλη της επταμελούς μου επιτροπής για την ουσιαστική βοήθεια και το χρόνο που μου διέθεσαν,
τον καθηγητή κ. Γεώργιο Κυμιωνή για την καθοριστική του συνδρομή στην ολοκλήρωση της παρούσης ερευνητικής μελέτης και την διαμόρφωση του τελικού κειμένου,
τον ερευνητή Γεώργιο Κουνή και όλο το προσωπικό του Β.Ε.Μ.Μ.Ο. για την συμμετοχή τους στην ολοκλήρωση της διδακτορικής διατριβής.

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε στους χώρους του Βαρδινογιάννειου
Εργαστηρίου Μεταμοσχεύσεων & Μικροχειρουργικής του Οφθαλμού
(Β.Ε.Μ.Μ.Ο.)

Ημερομηνία έναρξης με απόφαση Γ.Σ.Ε.Σ: 16/12/2005

Περιεχόμενα

Περίληψη	9
Abstract	11
Γενικό μέρος	13
1. Ανατομία του οφθαλμού	14
1.1. Ο κερατοειδής χιτώνας	15
1.2. Επιθήλιο	15
1.3. Μembrάνη του Bowman	17
1.4. Στρώμα	17
1.5. Δεσκαμέτειος μεμβράνη	17
1.6. Ενδοθήλιο	17
1.2. Ο κερατοειδής χιτώνας ως μέρος της διαθλαστικής συσκευής του οφθαλμού	18
2. Διαθλαστικές ανωμαλίες	19
2.1. Μυωπία	20
2.2. Υπερμετρωπία	21
2.3. Αστιγματισμός	23
2.4. Εκτροπές υψηλής τάξης	23
3. Τα Laser στην Οφθαλμολογία	26
3.1. Αλληλεπίδραση Laser – Κερατοειδούς	31
3.2. Διαθλαστική Χειρουργική	34
3.2.1. Photorefractive Keratectomy	35
3.2.2. Τα πρώτα κλινικά αποτελέσματα μετά από PRK	37
3.2.3. Laser In Situ Keratomileusis	38
3.2.4. Τα πρώτα κλινικά αποτελέσματα μετά από LASIK	39
3.3. Excimer Laser και Διαθλαστική χειρουργική	40
3.4. Laser στερεάς κατάστασης και Διαθλαστική χειρουργική.....	42
4. Σκοπός της Διατριβής	52
Ειδικό μέρος	53
5. Υλικό και μέθοδος	54
5.1. Πειραματική διαδικασία	54
5.2. Κλινική έρευνα	55
5.3. Ανάλυση των Αποτελεσμάτων	58

6. Αποτελέσματα – Συζήτηση	60
6.1. Πειραματική Μελέτη	60
6.2. Οπτική Μικροσκοπία	60
6.3. Ηλεκτρονική μικροσκοπία σαρώσεως	64
6.4. Ηλεκτρονική μικροσκοπία διέλευσης	65
6.5. Συζήτηση πειραματικών αποτελεσμάτων	69
6.2. Κλινική Μελέτη	71
6.2.1. Διαθλαστικά αποτελέσματα - Ομάδα ελέγχου	71
6.2.2. Διαθλαστικά αποτελέσματα - Ομάδα αναφοράς	79
6.2.3. Διεγχειρητικές και μετεγχειρητικές επιπλοκές	87
6.2.4. Συνεστιακή μικροσκοπία	87
6.2.5. Συζήτηση κλινικών αποτελεσμάτων	94
7. Συμπεράσματα	102
8. Βιβλιογραφία	103

Δημοσιεύσεις Peer - reviewed

Βιογραφικό σημείωμα

Περίληψη

Σκοπός της παρούσης διατριβής είναι η εξακρίβωση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της πέμπτης αρμονικής Nd:YAG laser 213 nm (CustomVis Pulsar Laser System) για την διόρθωση των διαθλαστικών σφαλμάτων.

Μέθοδος

Πειραματική μελέτη: 80 οφθαλμοί, 40 έγχρωμων ενήλικων κονίκλων υποβλήθηκαν σε επιφανειακή κερατεκτομή τυχαιοποιημένα με excimer laser 193nm (EL) στον ένα οφθαλμό (ομάδα αναφοράς) και με laser στερεάς κατάστασης (SSL) στον έτερο οφθαλμό (ομάδα ελέγχου). Όλα τα δείγματα κερατοειδών μελετήθηκαν έως και ένα έτος μετεγχειρητικά με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο σαρώσεως, οπτική μικροσκοπία και ηλεκτρονική μικροσκοπία διέλευσης.

Κλινική μελέτη: 74 ασθενείς (146 οφθαλμοί) υποβλήθηκαν σε PRK-MMC και 18 ασθενείς (35 οφθαλμοί) σε LASIK για την διόρθωση μυωπικού αστιγματισμού με laser στερεάς κατάστασης 213 nm (ομάδα ελέγχου). 184 ασθενείς (342 οφθαλμοί) υποβλήθηκαν σε PRK-MMC και 44 σε ασθενείς (84 οφθαλμοί) LASIK για την διόρθωση μυωπικού αστιγματισμού με excimer laser 193nm (ομάδα αναφοράς). Μέγιστος χρόνος μετεγχειρητικής παρακολούθησης το ένα έτος.

Αποτελέσματα

Πειραματική μελέτη: Αμέσως μετά την φωτοεκτομή, όλα τα δείγματα των κερατοειδών (SSL και EL) παρουσίαζαν ομαλή επιφάνεια φωτοαποδόμησης που καλύπτονταν από ψευδομεμβράνη. Ενεργοποιημένα κερατοκύτταρα παρατηρήθηκαν σε όλα τα δείγματα στο ανώτερο στρώμα τον πρώτο και τρίτο μετεγχειρητικό μήνα. Δώδεκα μήνες μετεγχειρητικά, η δομή του επιθηλίου, του στρώματος και του ενδοθηλίου ήταν πανομοιότυπη με αυτή του άθικτου κερατοειδικού ιστού.

Κλινική μελέτη: Το 86% των οφθαλμών που υποβλήθηκαν σε PRK-MMC με το SSL είχαν UVA 20/25 ή καλύτερη ενώ το 56% 20/20 ή καλύτερη. Το 3% των οφθαλμών έχασε περισσότερες από μία γραμμές BSCVA έναν χρόνο μετεγχειρητικά. Το defocus μειώθηκε από 4.70 ± 2.09 D σε 0.83 ± 0.55 D (29% defocus < 0.50 D / το 60% defocus < 1.00 D). Το 73% των οφθαλμών που υποβλήθηκαν σε LASIK με το SSL είχαν UVA 20/25 ή καλύτερη ενώ το 27% 20/20 ή καλύτερη. Κανένας οφθαλμός δεν έχασε περισσότερες από μία γραμμές BSCVA έναν χρόνο μετεγχειρητικά. Το defocus μειώθηκε από 5.86 ± 1.36 D σε 0.93 ± 0.77 D (το 45% defocus < 0.50 D / το 64% < 1.00 D).

Το 93% των οφθαλμών που υποβλήθηκαν σε PRK-MMC με το EL είχαν UVA 20/25 ή καλύτερη ενώ το 76% 20/20 ή καλύτερη. Κανένας οφθαλμός δεν έχασε περισσότερες από μία γραμμές BSCVA έναν χρόνο μετεγχειρητικά. Το defocus μειώθηκε από 5.03 ± 2.29 D σε 0.72 ± 0.42 D (το 37% defocus < 0.50 D / το 73% < 1.00 D, ενώ το 73%). Το 71% των οφθαλμών που υποβλήθηκαν σε LASIK με το EL, είχαν UVA 20/25 ή καλύτερη ενώ το 47% 20/20 ή καλύτερη. Το 3% των οφθαλμών έχασε περισσότερες από μία γραμμές BSCVA έναν χρόνο μετεγχειρητικά. Το defocus μειώθηκε από 6.74 ± 1.65 D σε 0.62 ± 0.48 D (το 41% defocus < 0.50 D / το 88% < 1.00 D).

Εικόνες συνεστιακής μικροσκοπίας ένα χρόνο μετά από PRK-MMC ή LASIK με το EL ή το SSL δεικνύουν αναγεννημένο υποεπιθηλιακό νευρικό πλέγμα και φυσιολογικά (σε σχήμα και αριθμό) ενδοθηλιακά κύτταρα.

Συμπεράσματα

Τα αποτελέσματά μας (πειραματικά και κλινικά) είναι παρόμοια μεταξύ ομάδας ελέγχου (laser στερεάς κατάστασης 213 nm) και ομάδας αναφοράς (excimer laser 193 nm) και άμεσα συγκρίσιμα με την έως τώρα γνωστή βιβλιογραφία για το excimer laser.

Το laser στερεάς κατάστασης 213 nm φαίνεται να είναι ασφαλές και αποτελεσματικό για την διόρθωση μυωπικού αστιγματισμού. Μεγαλύτερες σειρές ασθενών και διόρθωση μεγαλύτερου εύρους διαθλαστικών σφαλμάτων είναι αναγκαία για την εξαγωγή ασφαλέστερων συμπερασμάτων. Λέξεις κλειδιά: solid state laser, Nd:YAG laser 213 nm, excimer laser 193 nm, PRK, LASIK,

Λέξεις κλειδιά: Laser στερεάς κατάστασης, Nd:YAG laser 213 nm, laser διεγερμένων διμερών, ArF 193 nm, επιφανειακή διαθλαστική κερατεκτομή, μιτομυκίνη C, εν τω βάθει διαθλαστική κετατεκτομή, ηλεκτρονικό μικροσκόπιο σαρώσεως, οπτική μικροσκοπία, ηλεκτρονική μικροσκοπία διέλευσης, συνεστιακή μικροσκοπία

Abstract

The purpose of the present study is to evaluate the 5th harmonic of Nd: YAG laser (CustomVis, Pulsar Z1 Laser System, 213 nm) in refractive surgery.

Methods

Experimental study: Forty pigmented rabbits (80 eyes) underwent myopic PRK. Photoablation was randomly assigned, with a solid state laser (SSL) used in one eye and an excimer laser (EL) in the fellow eye. Corneal tissue was preserved for scan microscopy, light microscopy and transmission electron microscopy up to one year follow-up.

Clinical study: 74 patients (146 eyes) had PRK-MMC and 18 patients (35 eyes) had LASIK for the correction of myopic astigmatism using solid state laser 213 nm (study group).

184 patients (342 eyes) had PRK-MMC and 44 patients (84 eyes) had LASIK for the correction of myopic astigmatism using excimer laser 193 nm (control group).

Refractive and visual outcomes and confocal microscope images were evaluated up to one year postoperatively.

Results

Experimental study: Immediately after the ablation, samples of both groups (SSL and EL) demonstrated smooth ablation surface covered by pseudomembrane. Activated keratocytes were observed in the upper part of the stroma in SSL and EL eyes at one and three month's follow-up examination. Twelve months after laser ablation, epithelium, stroma, descemet membrane and endothelium in all samples did not demonstrate significant morphologic differences with the intact tissues.

Clinical study: 86% of PRK-MMC treated eyes using SSL had UVA 20/25 or better, while 56% of eyes had 20/20 or better. 3% of eyes lost more than one BSCVA Snellen line one year postoperatively. Defocus reduced from 4.70 ± 2.09 D to 0.83 ± 0.55 D (29% of eyes defocus < 0.50 D / 60% of eyes defocus < 1.00 D). 73% of LASIK treated eyes using SSL had UVA 20/25 or better, while 27% of eyes had 20/20 or better. No eyes lost more than one BSCVA Snellen line one year postoperatively. Defocus reduced from 5.86 ± 1.36 D to 0.93 ± 0.77 D (45% of eyes defocus < 0.50 D / 64% of eyes defocus < 1.00 D).

93% of PRK-MMC treated eyes using EL had UVA 20/25 or better, while 76% of eyes had 20/20 or better. No eyes lost more than one BSCVA Snellen line one

year postoperatively. Defocus reduced from 5.03 ± 2.29 D to 0.72 ± 0.42 D (37% of eyes defocus < 0.50 D / 73% of eyes defocus < 1.00 D). 71% of LASIK treated eyes using EL had UVA 20/25 or better, while 47% of eyes had 20/20 or better. No eyes lost more than one BSCVA Snellen line one year postoperatively. Defocus reduced from 6.74 ± 1.65 D to 0.62 ± 0.48 D (41% of eyes defocus < 0.50 D / 88% of eyes defocus < 1.00 D).

One year follow-up images with confocal microscopy after refractive surgery using EL or SSL revealed regenerated subepithelial nerve plexus and normal endothelial cells in morphology and density.

Conclusions

Experimental and clinical results are similar between both groups (SSL and EL). PRL and LASIK using the Pulzar Z1 213 nm wavelength solid-state laser seem to be safe and effective procedures for the treatment of myopic astigmatism.

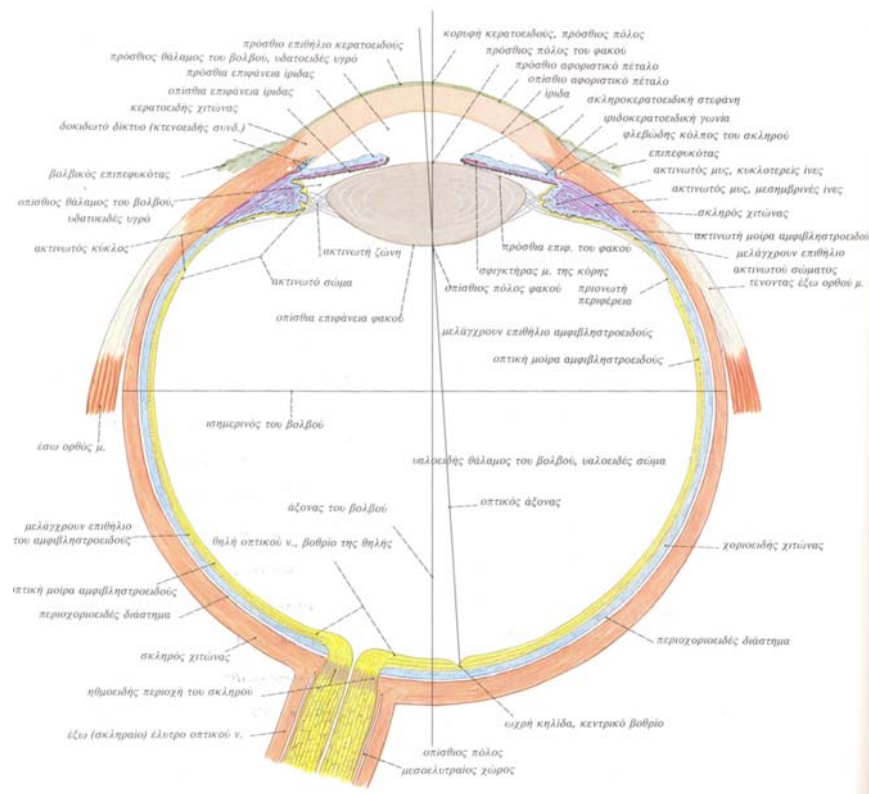
Future prospective studies, including more eyes in a large range of attempted corrections, are needed to draw final conclusions.

Key words: Solid state laser, Nd: YAG laser 213 nm, excimer laser, ArF 193 nm, PRK, mitomycin C, LASIK, scan microscopy, light microscopy, transmission electron microscopy, confocal microscopy

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Ανατομία του οφθαλμού

Ο οφθαλμός¹, αποτελείται από τον οφθαλμικό βολβό και το οπτικό νεύρο, με βοηθητικούς σχηματισμούς τους εξωτερικούς οφθαλμικούς μύες, τη δακρυϊκή συσκευή και τα βλέφαρα με τον επιπεφυκότα (Εικόνα 1). Ο οφθαλμικός βολβός και το λιπώδες σώμα του κόγχου καταλαμβάνουν το μεγαλύτερο μέρος του οφθαλμικού κόγχου.



Εικόνα 1. Οριζόντια τομή του δεξιού οφθαλμικού βολβού στο ύψος της εξόδου του οπτικού νεύρου (Staubesand J. 1999)

Το πρόσθιο μέρος του οφθαλμικού βολβού αποτελεί ο διαφανής κερατοειδής χιτώνας. Ο κρυσταλλοειδής φακός βρίσκεται πίσω από την ίριδα που φέρει ένα κεντρικό άνοιγμα, την κόρη. Από το οπίσθιο τοίχωμα του οφθαλμικού βολβού, περίπου 3mm προς τα έσω και λίγο πάνω από τον οπίσθιο πόλο του, αναδύεται το οπτικό νεύρο.

Ο οφθαλμικός βολβός περιλαμβάνει τρεις κοιλότητες:

- τον πρόσθιο θάλαμο που περιέχει υδατοειδές υγρό και αφορίζεται από την οπίσθια επιφάνεια του κερατοειδούς προς τα μπροστά, την ίριδα και τον κρυσταλλοειδή φακό προς τα πίσω,

- τον οπίσθιο θάλαμο που περιέχει υδατοειδές υγρό και οριοθετείται από την οπίσθια επιφάνεια της ίριδας, το ακτινωτό σώμα, τις ίνες της Ζιννείου ζώνης και τον κρυσταλλοειδή φακό
- και την κυρίως κοιλότητα του βολβού που περιέχει το υαλώδες σώμα, μια πηκτοειδής ουσία που αποτελείται κυρίως από νερό.

Το τοίχωμα του βολβού αποτελείται από τρεις χιτώνες οι οποίοι από έξω προς τα έσω είναι:

- ο ινώδης χιτώνας, διακρινόμενος στον κερατοειδή στο πρόσθιο ημιμόριο και τον σκληρό χιτώνα στο οπίσθιο,
- ο αγγειώδης χιτώνας διακρινόμενος από πίσω προς τα εμπρός στο χοριοειδή, το ακτινωτό σώμα και την ίριδα,
- και ο αμφιβληστροειδής χιτώνας η οπτική μοίρα του οποίου φέρει τα φωτοευαίσθητα οπτικά κύτταρα (κωνία, ραβδία) και τα γαγγλιακά κύτταρα, οι απολήξεις των οποίων σχηματίζουν το οπτικό νεύρο.

1.1 Ο κερατοειδής χιτώνας

Η ονομασία του «κερατοειδής», αυτός που μοιάζει με «κέρας», αποδόθηκε για πρώτη φορά από τον Γαληνό λόγω της αυξημένης σκληρότητας του χιτώνα.

Η εξωτερική του επιφάνεια καλύπτεται από την δακρυϊκή στοιβάδα που εξομαλύνει τις ανωμαλίες της επιφάνειας του κερατοειδούς, ενώ η εσωτερική διαβρέχεται από το υδατοειδές υγρό. Έχει κεντρικό πάχος περίπου 540 μm και ιστολογικά αποτελείται από 5 στρώματα (**Εικόνα 2**).

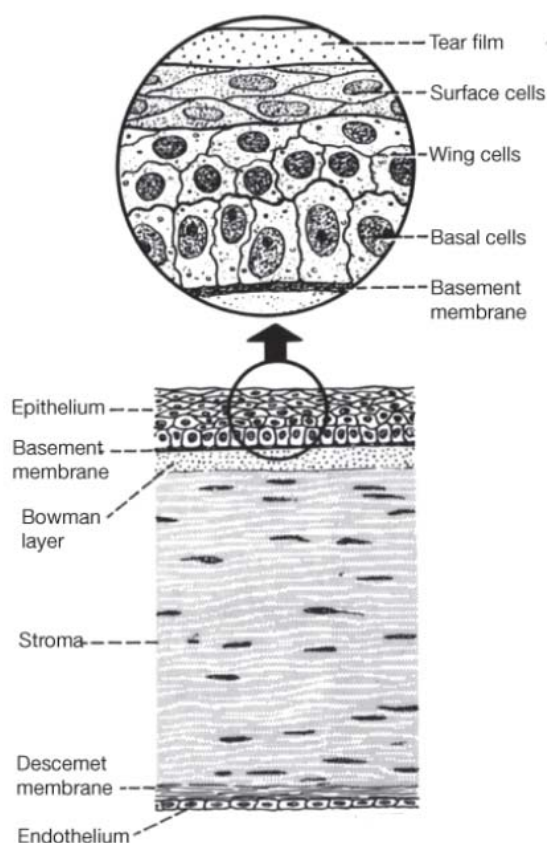
1.1.1. Επιθήλιο

Αποτελεί περίπου το 10% του συνολικού πάχους του κερατοειδούς και απαρτίζεται από 5-6 στιβάδες κυττάρων στο κέντρο του, τριών διαφορετικών μορφολογικών τύπων:

- Δύο στιβάδες λεπτών πλακωδών κυττάρων (surface cells). Η πλέον επιφανειακή τους στιβάδα παρουσιάζει πολυάριθμες μικροπτυχές (microplcae) και μικρολάχνες (microvilli) οι οποίες καλυπτόμενες από ένα στρώμα γλυκοκαλύκων συμβάλουν στην σταθεροποίηση της δακρυϊκής στιβάδας. Τα κύτταρα αυτά συνδέονται μεταξύ τους με στενοσυνδέσμους (tight junctions) δημιουργώντας φραγμό από την δακρυϊκή στιβάδα, ενώ τα επιθηλιακά κύτταρα στο σύνολο τους συνδέονται με δεσμοσώματα.

- Δύο με τρεις σειρές πτερυγοειδών, πολυγωνικών κυττάρων (wing cells).

- Μία μονή στιβάδα υψηλών, κυλινδρικών κυττάρων, τα βασικά κύτταρα (basal cells). Συνδέονται μεταξύ τους με στενοσυνδέσμους και με την βασική μεμβράνη του επιθηλίου με ημιδεσμοσώματα. Είναι τα μόνα επιθηλιακά κύτταρα που υφίστανται μίτωση. Τα βασικά κύτταρα διαιρούνται και σταδιακά το ένα από τα θυγατρικά κύτταρα προωθείται προς τις ανώτερες στιβάδες ωριμάζοντας αρχικά σε πτερυγοειδή και τελικά πλακώδη κύτταρα μέσα σε χρονικό διάστημα 7-10 ημερών. Μετά από λίγες ημέρες ζωής, τα επιφανειακά πλακώδη κύτταρα αποπίπτουν στην δακρυϊκή στιβάδα.



Εικόνα 2. Σχηματική αναπαράσταση της ιστολογίας του κερατοειδούς (Kanski, 2007).

1.1.2. Μεμβράνη του Bowman

Αποτελεί ακυτταρική δομή πάχους 8-14 μm αποτελούμενη από τυχαία διεσπαρμένες ίνες κολλαγόνου διαμέτρου 20-30 nm τύπων I , III, V και VI. Οι ίνες αυτές είναι διαπλεγμένες μέσα σε μεσοκυτταρικό ουσία από γλυκοζαμινογλυκάνες (GAG) που παρέχουν πλαστικότητα και δομική υποστήριξη και φιμπρονεκτίνη, μια γλυκοπρωτεΐνη που ενώνει και σταθεροποιεί τις διακυτταρικές συνδέσεις. Εάν καταστραφεί η μεμβράνη του Bowman, δεν αναγεννάται.

1.1.3 Στρώμα

Συνιστά σχεδόν το 90% του συνολικού πάχους του κερατοειδούς. Αποτελείται από νερό (78%) και ινοβλάστες, ελάσματα ινιδίων κολλαγόνου και θεμέλια ουσία που συναποτελούν το στέρεο τμήμα (22%) του στρώματος. Οι ίνες του κολλαγόνου (τύπου I, III, V και VI) έχουν διάμετρο 24-30 μm και «πακετάρονται» σε 250-300 πέταλα λοξά προσανατολισμένα στο πρόσθιο 1/3 και παράλληλα διατεταγμένα στα οπίσθια 2/3 του στρώματος. Το κάθε πέταλο είναι συνεχές καθ'όλο το μήκος του κερατοειδούς και έχει πάχος 1.5-2.5 μm και πλάτος 9-260 μm . Περιβάλλονται από τη θεμέλια ουσία του κερατοειδή που αποτελείται από πρωτεογλυκάνες (γλυκοπρωτεΐνες) και γλυκοζαμινογλυκάνες. Τα κύτταρα του στρώματος διακρίνονται σε μόνιμα (κερατοκύτταρα) και σε μεταναστευτικά (λεμφοκύτταρα, πολυμορφοπύρρηνα, λευκοκύτταρα και μακροφάγα).

1.1.4. Δεσκεμέτειος μεμβράνη

Είναι η βασική μεμβράνη του ενδοθηλίου από το οποίο και προέρχεται. Αποτελείται από ένα δίκτυο ινιδίων κολλαγόνου (κυρίως τύπων IV και VIII) και λαμίνη. Περιλαμβάνει μία πρόσθια ζώνη (anterior banded zone) που διαμορφώνεται κατά την ενδομήτρια ζωή (in utero) και μία οπίσθια ζώνη (posterior non-banded zone) που σχηματίζεται κατά την διάρκεια της ζωής από το ενδοθήλιο αυξάνοντας σταδιακά το πάχος της Δεσκεμετείου μεμβράνης από 2-3 μm κατά την γέννηση σε 10-11 μm .

1.1.5. Ενδοθήλιο

Αποτελείται από μία μονή στιβάδα εξαγωνικών κυττάρων με πυκνότητα περίπου 2500 κύτταρα/ mm^2 . Παίζει σημαντικό ρόλο στην διαρκή άντληση νερού από το στρώμα του κερατοειδούς, διατηρώντας τον διαυγή. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα δεν έχουν αναγεννητική ικανότητα. Ο αριθμός τους μειώνεται προοδευτικά με ρυθμό 0.6% ανά έτος, ενώ για κάθε κύτταρο που αποπίπτει, τα γειτονικά κύτταρα αποπλατύνονται προκειμένου να καλυφθεί το δημιουργηθέν κενό.

Ο φυσιολογικός κερατοειδής είναι ανάγγειος χιτώνας. Νευρώνεται από τις τελικές αισθητικές απολήξεις του πρώτου κλάδου του τριδύμου οι οποίες σχηματίζουν ένα υποεπιθηλιακό και ένα ενδοστρωματικό νευρικό πλέγμα.

1.2 Ο κερατοειδής χιτώνας ως μέρος της διαθλαστικής συσκευής του οφθαλμού

Η διαθλαστική συσκευή του οφθαλμού αποτελείται από την δακρυϊκή στιβάδα, την πρόσθια και την οπίσθια επιφάνεια του κερατοειδούς, το υδατοειδές υγρό, την πρόσθια και οπίσθια επιφάνεια του κρυσταλλοειδούς φακού και το υαλώδες σώμα². Η μέση συνολική διαθλαστική της δύναμη είναι περίπου 64 διοπτρίες (εμμετρικός οφθαλμός) από τις οποίες οι 43 διοπτρίες οφείλονται στην διοπτρική ισχύ του κερατοειδούς.

Η πρόσθια επιφάνειά του κερατοειδούς με την δακρυϊκή στιβάδα αποτελεί την κύρια διαθλαστική επιφάνεια του οφθαλμού που συναντούν οι εισερχόμενες ακτίνες, μια και αποτελεί την διεπιφάνεια εκατέρωθεν της οποίας καταγράφεται η μέγιστη διαφορά δεικτών διάθλασης του φωτός (δείκτης διάθλασης αέρα $n = 1$, κερατοειδούς $n = 1.376$). Έχει σχήμα επιμήκους ελλειψοειδούς με μέση ακτίνα καμπυλότητας 7.8 mm που σταδιακά αυξάνεται προς την περιφέρεια, με αποτέλεσμα να μειώνονται οι εισερχόμενες σφαιρικές εκτροπές σε συνθήκες μειωμένου φωτισμού.

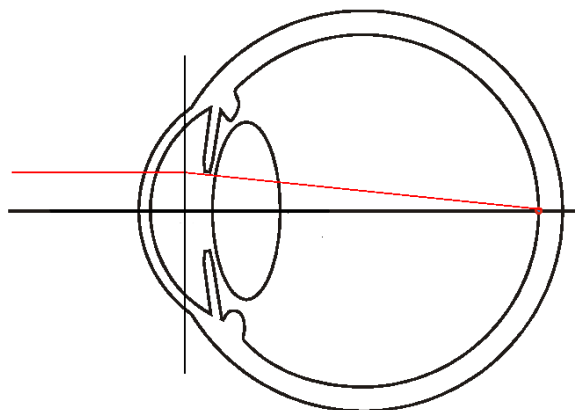
Η οπίσθια επιφάνεια του κερατοειδούς είναι σφαιρική με μέση ακτίνα καμπυλότητας 6.8 mm.

Λόγω της ιδιαίτερας σημαντικής συμβολής του κερατοειδούς στην συνολική διαθλαστική δύναμη του οφθαλμού αποτελεί και την κατ' εξοχήν θέση επέμβασης για την τροποποίηση της διαθλαστικής δύναμης του οφθαλμού.

2. Διαθλαστικές ανωμαλίες

Για κάθε οφθαλμό, υπάρχει ένα σημείο στον χώρο από το οποίο οι προερχόμενες ακτίνες διαθλώμενες από το οπτικό σύστημα του οφθαλμού, εστιάζουν επί του αμφιβληστροειδούς σε κατάσταση ηρεμίας. Το σημείο αυτό ονομάζεται το άπω σημείο της οράσεως και η θέση του χαρακτηρίζει την διαθλαστική ικανότητα του οφθαλμού^{3,4}.

Στον εμμετρικό οφθαλμό (**Εικόνα 3**), οι διαθλώμενες από το οπτικό σύστημα παράλληλες ακτίνες εστιάζουν επί του αμφιβληστροειδούς προερχόμενες από ένα σημείο που βρίσκεται θεωρητικά στο άπειρο (πρακτικά σε μεγάλη απόσταση). Το σημείο αυτό συμπίπτει με το άπω σημείο του εμμετρικού οφθαλμού.



Εικόνα 3. Στην κατάσταση της εμμετρίας, παράλληλες ακτίνες φωτός εστιάζουν επί του αμφιβληστροειδούς προερχόμενες από ένα σημείο που βρίσκεται θεωρητικά στο άπειρο.

Η παραπάνω κατάσταση δεν αποτελεί τον κανόνα. Στην περίπτωση που το άπω σημείο της οράσεως δεν βρίσκεται σε άπειρη απόσταση μπροστά από τον οφθαλμό, τότε ο οφθαλμός δεν είναι εμμετρικός αλλά αμετρικός.

Στον αμετρικό οφθαλμό, οι παράλληλες προσπίπτουσες ακτίνες διαθλώμενες από το οπτικό σύστημα του οφθαλμού δεν εστιάζονται επί του αμφιβληστροειδούς, αλλά είτε μπροστά (μυωπία) είτε πίσω από τον αμφιβληστροειδή (υπερμετρπία).

Ως μονάδα μέτρησης των αμετρωπιών χρησιμοποιείται η διοπτρία και συμβολίζεται με D. Το μέγεθος αυτό χαρακτηρίζει την κλίση της πορείας των φωτεινών ακτίνων που απαιτείται για την εστίασή τους από ένα οπτικό σύστημα. Οι παράλληλες ακτίνες έχουν κλίση μηδέν, οι αποκλίνουσες ακτίνες έχουν αρνητική κλίση (-) και οι συγκλίνουσες θετική (+). Η κλίση σε ένα σημείο χ της πορείας των ακτίνων είναι μεγαλύτερη όσο αυτό βρίσκεται πιο κοντά στην φωτεινή πηγή ή την πορεία σύγκλισης των ακτίνων. Η σχέση που συνδέει την κλίση των ακτίνων (D) και την απόσταση του σημείου χ (m) είναι:

$$\text{Κλίση (D)} = 1 / \text{Απόσταση (m)}$$

Οι διαθλαστικές ανωμαλίες διακρίνονται σε εκτροπές χαμηλής τάξης (μυωπία, υπερμετρωπία, αστιγματισμός) και σε εκτροπές υψηλής τάξης (σφαιρική εκτροπή, κόμα, καμπυλότητα πεδίου). Η μυωπία, η υπερμετρωπία και ο αστιγματισμός (οι σφαιροκυλινδρικές εκτροπές 2^{ης} τάξης) αποτελούν περίπου το 93% επί του συνόλου των οφθαλμικών εκτροπών⁵.

Στην καθημερινή κλινική πράξη χρησιμοποιούνται οι όροι σφαιρικό ισοδύναμο και defocus για να περιγράψουν συνολικά το διαθλαστικό σφάλμα.

Ως σφαιρικό ισοδύναμο ορίζεται το αλγεβρικό άθροισμα του σφαιρώματος (μυωπία ή υπερμετρωπία) με το ήμισυ του αστιγματισμού.

$$\text{Σφαιρικό Ισοδύναμο (SEQ)} = \text{Σφαιρώμα} + \text{Κύλινδρος} / 2$$

Ως defocus ορίζεται ως το άθροισμα της απόλυτης τιμής του σφαιρώματος με την απόλυτη τιμή του κυλίνδρου.

$$\text{Defocus (Def)} = |\text{Σφαιρώμα}| + |\text{Κύλινδρος}|$$

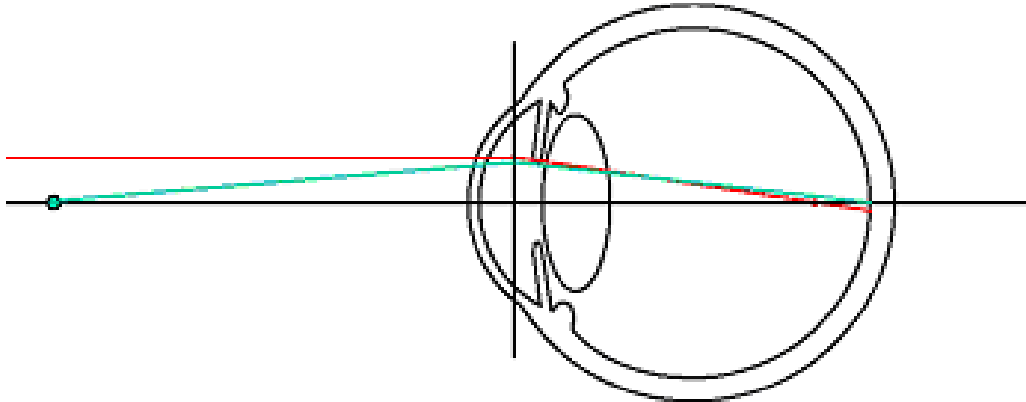
2.1. Μυωπία

Είναι η διαθλαστική ανωμαλία κατά την οποία ακτίνες φωτός, παράλληλες προς τον οπτικό άξονα του οφθαλμού, μετά την διάθλασή τους εστιάζονται μπροστά από τον αμφιβληστροειδή, με αποτέλεσμα το είδωλο του αντικειμένου να μην απεικονίζεται ευκρινώς επί του αμφιβληστροειδούς (**Εικόνα 4**). Για να εστιαστούν οι ακτίνες πάνω στον αμφιβληστροειδή πρέπει να προσπέσουν στον οφθαλμό σαν αποκλίνουσες.

Ο μυωπικός οφθαλμός βλέπει θολά τα μακρινά αντικείμενα. Το άπω σημείο του μύωπα δεν βρίσκεται στο άπειρο, όπως συμβαίνει στον εμμέτρωπα, αλλά σε κάποιο σημείο πλησιέστερα στον οφθαλμό. Η απόσταση του άπω σημείου από τον οφθαλμό είναι αντιστρόφως ανάλογη με τον βαθμό της μυωπίας:

$$S = 1 / D$$

όπου S απόσταση σε μέτρα και D ο βαθμός της μυωπίας σε διοπτρίες.



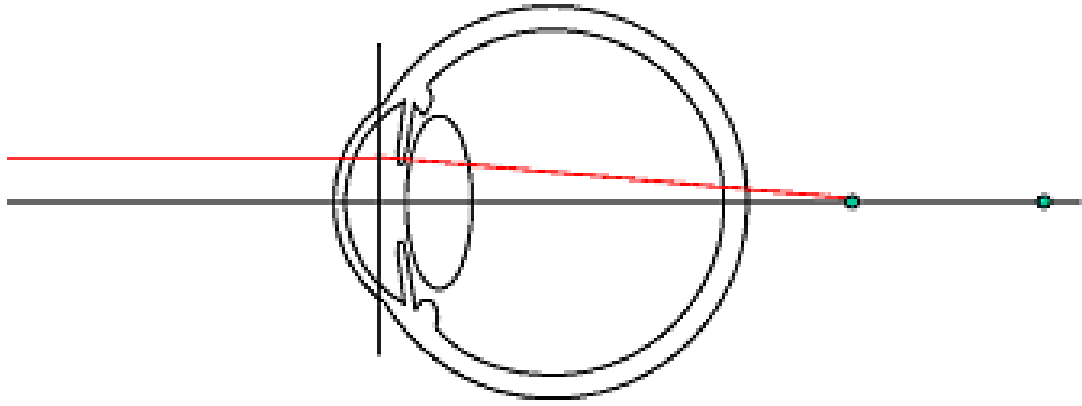
Εικόνα 4. Ακτίνες φωτός παράλληλες προς τον οπτικό άξονα του οφθαλμού μετά την διάθλασή τους εστιάζονται μπροστά από τον αμφιβληστροειδή (μυωπία). Το άπω σημείο οράσεως δεν βρίσκεται στο άπειρο, αλλά σε κάποιο σημείο πλησιέστερα στον οφθαλμό.

2.2. Υπερμετροπία

Είναι η διαθλαστική ανωμαλία κατά την οποία όταν ο οφθαλμός βρίσκεται σε ηρεμία (χαλάρωση της προσαρμογής), δέσμη παράλληλων φωτεινών ακτίνων εστιάζουν πίσω από τον αμφιβληστροειδή (**Εικόνα 5**). Για να εστιαστούν οι ακτίνες πάνω στον αμφιβληστροειδή πρέπει να προσπέσουν στον οφθαλμό σαν συγκλίνουσες. Τέτοιες ακτίνες δεν υπάρχουν στην φύση και τις παράγονται με την χρήση συγκλίνοντων φακών. Εφόσον στον υπερμετρωπικό οφθαλμό οι παράλληλες και οι αποκλίνουσες ακτίνες δεν εστιάζουν επί του αμφιβληστροειδούς, συνεπάγεται ότι ο υπερμέτρωπας δεν διακρίνει καθαρά ούτε τα κοντινά ούτε τα μακρινά αντικείμενα όταν η προσαρμογή βρίσκεται σε κατάσταση ηρεμίας. Η θέση του άπω σημείου της οράσεως στον υπερμετρωπικό οφθαλμό βρίσκεται πίσω του, στην θέση όπου θα εστίαζονταν η συγκλίνουσα δέσμη αν δεν παρεμβάλλονταν ο οφθαλμός. Η απόσταση του υποθετικού αυτού σημείου από τον κερατοειδή είναι αντιστρόφως ανάλογη με τον βαθμό της υπερμετρωπίας και δίνεται από την σχέση

$$S = 1 / D$$

όπου S απόσταση σε μέτρα και D ο βαθμός της υπερμετρωπίας σε διοπτρίες.



Εικόνα 5. Ακτίνες φωτός παράλληλες προς τον οπτικό άξονα του οφθαλμού μετά την διάθλασή τους εστιάζονται πίσω από τον αμφιβληστροειδή (υπερμετρωπία). Το άπω σημείο οράσεως βρίσκεται πίσω από τον οφθαλμό, εκεί όπου θα εστιάζονταν η συγκλίνουσα δέσμη αν δεν παρεμβάλλονταν ο οφθαλμός.

Η μυωπία και η υπερμετρωπία μπορεί να οφείλονται:

- Στο μεγάλο (μυωπία) ή μικρό (υπερμετρωπία) μήκος του προσθιοπίσθιου άξονα του βολβού (αξονική μυωπία ή υπερμετρωπία).
- Στην μη εναρμόνιση της ισχύος του διαθλαστικού συστήματος και του αξονικού μήκους του οφθαλμού. Στις περιπτώσεις αυτές, η ισχύς του διαθλαστικού συστήματος είναι μεγαλύτερη (μυωπία) ή μικρότερη (υπερμετρωπία) από ό,τι απαιτείται για δεδομένο αξονικό μήκος βολβού, παρόλο που και οι δύο παράγοντες έχουν συνήθως μέγεθος εντός των ορίων των εμμετρωπικών οφθαλμών (μυωπία ή υπερμετρωπία συσχέτισης).
- Στην εξαιρετικά αυξημένη (μυωπία) ή μειωμένη (υπερμετρωπία) διαθλαστική ισχύ του διοπτρικού συστήματος του οφθαλμού, προερχόμενη είτε από τον κερατοειδή είτε από τον κρυσταλοειδή φακό. Έτσι, οι οφθαλμοί με μικρή ακτίνα καμπυλότητας κερατοειδούς είναι συνήθως μυωπικοί, ενώ οι οφθαλμοί με μεγάλη ακτίνα καμπυλότητας κερατοειδούς είναι υπερμετρωπικοί.

Η παράμετρος του οφθαλμού με την μεγαλύτερη συσχέτιση με το διαθλαστικό σφάλμα είναι το αξονικό του μήκος. Μελέτες πολλαπλής παλινδρόμησης αποδίδουν σχεδόν 50% του διαθλαστικού σφάλματος στον παράγοντα του αξονικού μήκους, 20% στην διαθλαστική ισχύ του κερατοειδούς, 5% στο βάθος του προσθίου θαλάμου και το υπόλοιπο 25% σε άγνωστες παραμέτρους μία από τις οποίες είναι ο

κρυσταλλοειδής φακός. Το μεγάλο αξονικό μήκος του βολβού είναι ο κύριος παράγοντας μυωπίας άνω των -6 D ενώ σπανιότερα το μικρό αξονικό μήκος έχει ως αποτέλεσμα μέση και υψηλού βαθμού υπερμετροπία.

Στις περιπτώσεις που η αμετροπία οφείλεται σε ακραίες τιμές ενός από τα στοιχεία του διαθλαστικού συστήματος του οφθαλμού, συχνά υπάρχει γονιδιακό υπόβαθρο. Τότε η κληρονομικότητα είναι συνήθως μονοπαραγοντική (υπολειπόμενη φυλοσύνδετη).

2.3. Αστιγματισμός

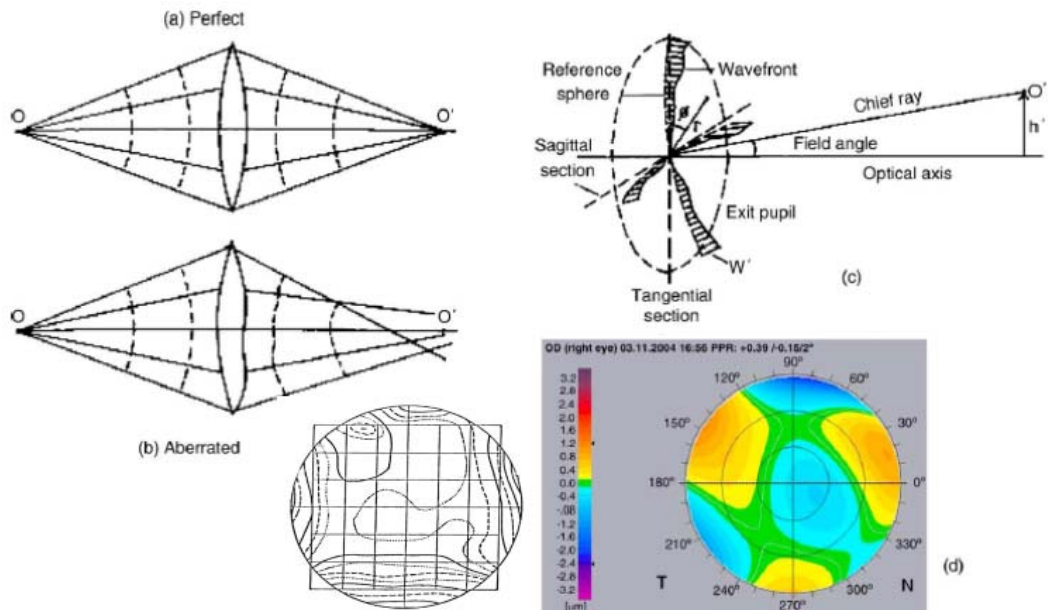
Είναι η διαθλαστική ανωμαλία του οφθαλμού κατά την οποία η διαθλαστική ισχύς του διοπτρικού συστήματος δεν είναι ίδια σε όλους τους μεσημβρινούς, με αποτέλεσμα να μην είναι δυνατή η εστίαση όλων των ακτίνων σε ένα σημείο.

Στην συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων οφείλεται στο γεγονός ότι ο κερατοειδής έχει διαφορετικές ακτίνες καμπυλότητας στους διάφορους μεσημβρινούς (άρα και διαθλαστική ισχύ) με μια μέγιστη τιμή στον ένα μεσημβρινό και μια ελάχιστη σε έναν άλλο. Σπανιότερα, ο αστιγματισμός μπορεί να οφείλεται σε μικροανωμαλίες στην καμπυλότητα της επιφάνειας του κρυσταλλοειδούς φακού ή σε μεταβολές του δείκτη διάθλασης του (φακικός αστιγματισμός).

2.4. Εκτροπές υψηλής τάξης

Ο οφθαλμός, εκτός από τα απλά διαθλαστικά σφάλματα (μυωπία, υπερμετροπία, αστιγματισμό), παρουσιάζει και εκτροπές υψηλής τάξεως (π.χ. σφαιρική εκτροπή, κόμα, καμπυλότητα πεδίου)⁶. Έτσι, ακόμα και στην περίπτωση όπου οι σφαιροκυλινδρικές εκτροπές έχουν διορθωθεί (με οφθαλμικούς φακούς, φακούς επαφής ή διαθλαστική χειρουργική), το είδωλο που σχηματίζεται στον αμφιβληστροειδή, δεν είναι απόλυτα ευκρινές, λόγω της ύπαρξης των οφθαλμικών εκτροπών υψηλής τάξης^{7,8}.

Σε ένα «τέλειο» οπτικό σύστημα ακτίνες προερχόμενες από ένα σημειακό αντικείμενο διαθλώνται και συγκλίνουν σε ένα και μοναδικό σημείο. Αντίστοιχα, σφαιρικά μέτωπα κύματος που διαθλώνται από ένα τέλειο οπτικό σύστημα τότε αυτά παραμένουν σφαιρικά. Σε ένα όμως «πραγματικό» οπτικό σύστημα με εκτροπές, όπως είναι ο οφθαλμός, οι διαθλώμενες ακτίνες από ένα σημειακό αντικείμενο δεν συγκλίνουν σε ένα και μοναδικό σημείο, ενώ τα σφαιρικά μέτωπα κύματος μετά την διάθλαση τους δεν είναι πλέον σφαιρικά (**Εικόνα 6**).



Εικόνα 6. (a) Ακτίνες προερχόμενες από ένα σημειακό αντικείμενο διαθλώνται και συγκλίνουν σε ένα και μοναδικό σημείο («τέλειο» οπτικό σύστημα) (b) Οι διαθλώμενες ακτίνες από ένα σημειακό αντικείμενο δεν συγκλίνουν σε ένα και μοναδικό σημείο (πραγματικό οπτικό σύστημα με εκτροπές) (c) Εκτροπές μετώπου κύματος σε κάθε σημείο της κόρης, είναι η διαφορά οπτικού δρόμου μεταξύ του ιδεώδους σφαιρικού μετώπου κύματος και του πραγματικού (d) Απεικονίζονται με έγχρωμους κωδικοποιημένους χάρτες ή με χάρτες με συνεχείς γραμμές όπου κάθε μία ενώνει σημεία της κόρης με το ίδιο ποσό εκτροπών⁵ (Charman και συν, 2005).

Οι εκτροπές του μετώπου κύματος σε κάθε σημείο της κόρης, είναι η διαφορά οπτικού δρόμου μεταξύ του ιδεώδους σφαιρικού μετώπου κύματος (ύστερα από διάθλαση του από ένα τέλειο οπτικό σύστημα) και του πραγματικού μετώπου κύματος.

Σήμερα είναι εφικτός ο ακριβής και γρήγορος υπολογισμός των εκτροπών του κάθε οφθαλμού από αξιόπιστα όργανα (αισθητήρες ανάλυσης μετώπου κύματος), με πιο διαδεδομένο το Hartmann-Shack^{9, 10}. Άλλα εμπορικά διαθέσιμα εκτροπόμετρα βασίζονται στην αρχή του Tscherning¹¹ ή στη μέθοδο Retinal ray-tracing¹². Με χρήση αυτών των συσκευών επιτυγχάνεται η καταγραφή της κλίσης του μετώπου κύματος για κάθε σημείο της κόρης και στη συνέχεια με την βοήθεια ενός υπολογιστικού συστήματος καθίσταται δυνατή η αξιολόγηση των συνολικών εκτροπών του οφθαλμού.

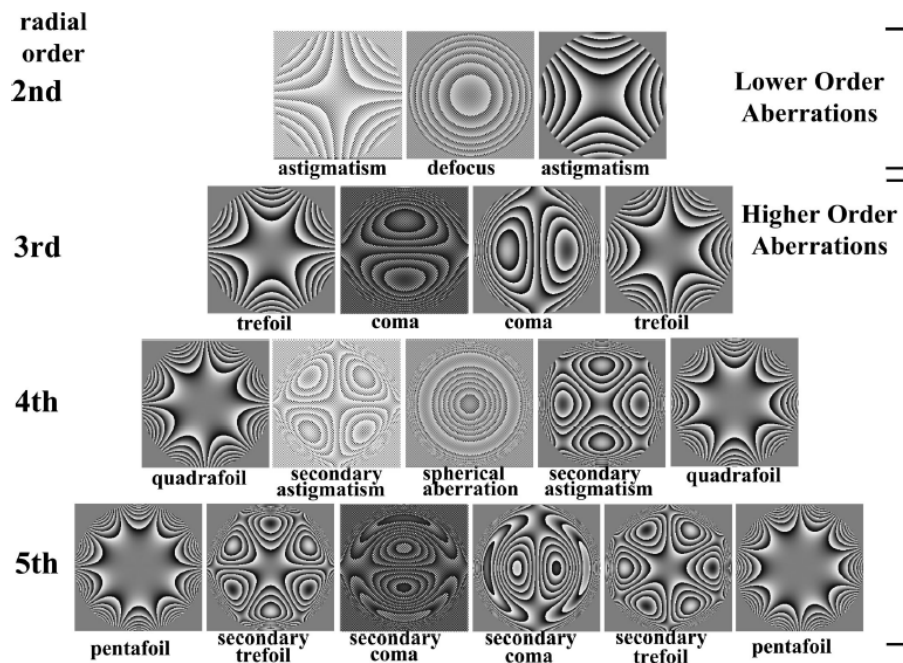
Ένας τρόπος ανάλυσης και παρουσίασης των οφθαλμικών εκτροπών είναι μέσω ενός γραμμικού αθροίσματος πολωνύμων, γνωστών ως Zernike πολωνύμων (**Εικόνα 7**). Για την σύγκριση των εκτροπών μεταξύ οφθαλμών ή κάτω από διαφορετικές καταστάσεις χρησιμοποιείται συχνά η τιμή του Root Mean Square of Wavefront Error (RMS).

RMS είναι η τετραγωνική ρίζα της μέσης τιμής των τετραγώνων της διαφοράς των εκτροπών ενός σημείου και της μέσης τιμής των εκτροπών κατά μήκος της κόρης ή απλούστερα, η τυπική απόκλιση των σφαλμάτων του μετώπου κύματος. Η τιμή του RMS αποτελεί ένα μέτρο του πόσο ατελές είναι ένα οπτικό σύστημα.

$$\text{RMS} = \sqrt{\sum_{n,m} C_n^{m^2}}$$

όπου C_n^m οι συντελεστές των πολωνύμων Zernike.

Από τις εκτροπές υψηλότερης τάξης ιδιαίτερη σημασία έχει η σφαιρική εκτροπή 4^{ης} τάξης η οποία επηρεάζει περισσότερο από τις άλλες την ποιότητα του αμφιβληστροειδικού ειδώλου.



Εικόνα 7. Η Zernike «πυραμίδα» χαρτών που παρουσιάζουν τις εκτροπές μετώπου κύματος των πρώτων 15 Zernike πολωνύμων των τεσσάρων πρώτων τάξεων.

3. Τα Laser στην Οφθαλμολογία

Ο όρος “LASER“, είναι το ακρωνύμιο του όρου “Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation”, που σημαίνει «Ενίσχυση του Φωτός από Εξαναγκασμένη Εκπομπή Ακτινοβολίας».

Η δημιουργία της δέσμης του Laser βασίζεται στην θεωρία της «Εξαναγκασμένης εκπομπής Ακτινοβολίας» την οποία διατύπωσε πρώτος το 1917 ο Albert Einstein.

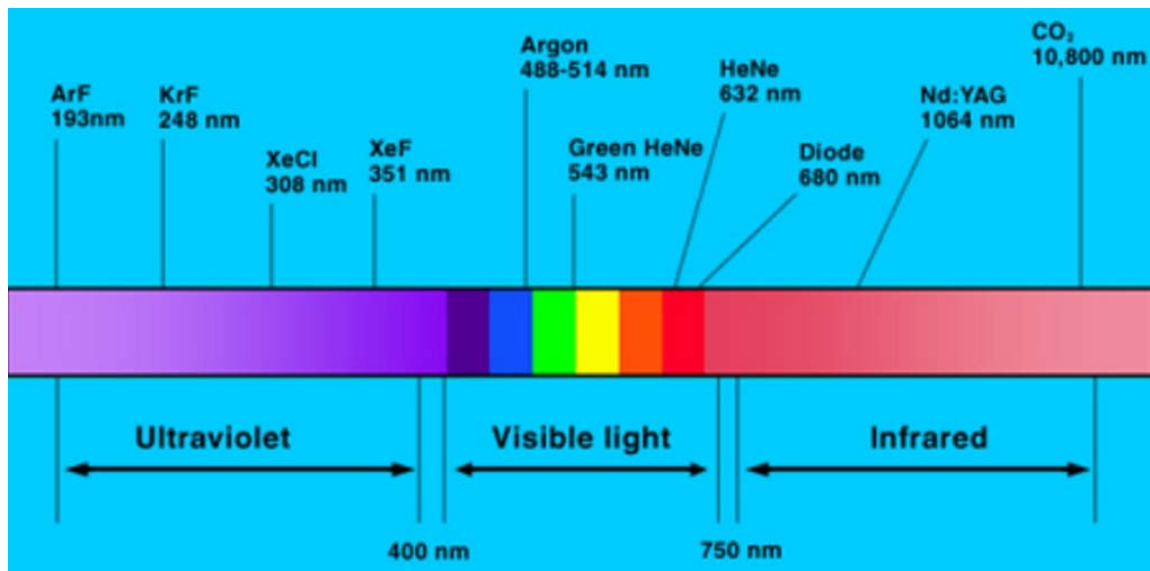
Σαράντα χρόνια αργότερα, ο Townes με τους σπουδαστές του στο Πανεπιστήμιο Columbia κατασκεύασαν την πρώτη διάταξη που αποτέλεσε εφαρμογή της θεωρίας αυτής στην περιοχή των μικροκυματικών ενεργειών. Την ενέργεια αυτήν ονόμασαν “MASER”, από το ακρωνύμιο του όρου “Microwave Amplification by Stimulated Emission of Radiation”, που σημαίνει, «Ενίσχυση Μικροκυμάτων μέσω Εξαναγκασμένη Εκπομπή Ακτινοβολίας»¹³.

Το 1956 ένας οφθαλμίατρος, ο Meyer-Schwickrath¹⁴ ανέπτυξε μια συσκευή φωτοπηξίας με λυχνία τόξου αερίου ξένου, η οποία επέτρεψε την παραγωγή έντονων παλμών για την δημιουργία ουλής στον αμφιβληστροειδή χιτώνα χωρίς όμως ιδιαίτερη επιτυχία. Το 1958 ο Townes και ο Schawlow πρότειναν την επέκταση της αρχής του “MASER” στη υπέρυθρη και την ορατή περιοχή του φάσματος, ενώ το 1960 ο Theodore Maiman¹⁵ δημιούργησε την πρώτη δέσμη Laser διεγείροντας έναν κρύσταλλο Ρουβιδίου.

Το 1963 πραγματοποιήθηκε επιτυχώς φωτοπηξία του αμφιβληστροειδούς σε κουνέλια και γάτες¹⁶, ενώ σε ανθρώπινο οφθαλμό δοκιμάστηκαν για πρώτη φορά το 1964 από τους Flocks και Zeng¹⁷.

Στις μέρες μας, η τεχνολογία Laser έχει αναπτυχθεί και βρίσκει τεράστιο πεδίο εφαρμογής στην Οφθαλμολογία¹⁸. Laser διαφόρων μήκους κύματος χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση παθήσεων όπως του καταρράκτη (Erb: YAG 2.94μm και Nd: YAG laser 1.06μm), του γλαυκώματος, της ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς, της διαβητικής αμφιβληστροπάθειας (Argon lasers 454.6 - 568.7nm) στην οφθαλμοπλαστική χειρουργική (Erb: YAG 2.94μm και CO₂ lasers 9-11μm), αλλά και στην διαθλαστική χειρουργική (ArF 193nm και Nd: YAG 213nm), (**Εικόνες 8**).

Laser	Ενεργό μέσο	Μηχανισμός διεγέρσεως	Ιδιαίτερα Χαρακτηριστικά
Αερίων	Αέριο	Ηλεκτρική εκκένωση υψηλής τάσης	Πολύ καλή μονοχρωματικότητα
Στερεών	Κρυσταλλικό στερεό	Flash lamp ή laser ημιαγωγών υψηλής ισχύος	Υψηλής ισχύος, χαμηλή απόδοση, όχι καλή μονοχρωματικότητα
Οργανικών χρωστικών	Οργανική χρωστική	Οπτική διέγερση με laser άλλου τύπου υψηλότερης ενέργειας φωτονίου ή flash lamp	Δυνατότητα εκπομπής σε πολλά μήκη κύματος (ορατό αλλά και NIR)
Ημιαγωγών ή διοδικά	Ημιαγωγική επαφή p-n	Έγχυση φορέων ηλεκτρικού ρεύματος στην επαφή p-n με εφαρμογή χαμηλής τάσης και διέλευση ηλεκτρικού ρεύματος μεγάλης πυκνότητας	Όχι καλή μονοχρωματικότητα, σημαντικά αυξημένη ασφάλεια, μικρό μέγεθος



Εικόνα 8. Είδη Laser και το φωτονικό φάσμα

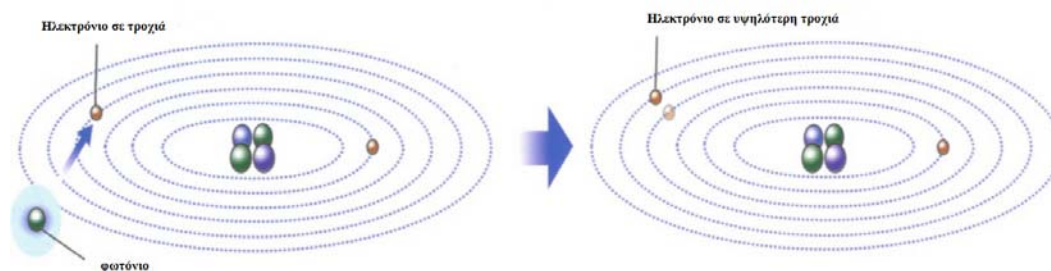
Το φως έχει δυαδική φύση δεδομένου ότι εμπεριέχει και σωματιδιακές και κυματικές ιδιότητες^{19, 20}. Κατά την διάδοση του σε ένα οποιοδήποτε μέσο μπορούμε

απλοποιημένα να το θεωρήσουμε σαν μια ροή ανεξάρτητων «κυματικών πακέτων», τα οποία ονομάζονται φωτόνια.

Τα ηλεκτρόνια μέσα σε ένα άτομο δεν έχουν προκαθορισμένη και σταθερή τροχιά, αλλά μπορούν να αλλάξουν τις τροχιές τους, που χαρακτηρίζονται από συγκεκριμένα επίπεδα ενέργειας, προσλαμβάνοντας ή αποβάλλοντας ενέργεια. Έτσι με την πρόσληψη ενέργειας ένα ηλεκτρόνιο μεταπηδά σε τροχιά υψηλότερης ενέργειας, ή αντίστροφα, με απώλεια ενέργειας μεταπηδά σε τροχιά χαμηλότερης ενέργειας. Το ποσό της ενέργειας το οποίο πρέπει να κερδίσει ή να χάσει το ηλεκτρόνιο για να αλλάξει τροχιά ισοδυναμεί με την ενεργειακή διαφορά των δύο τροχιών. Ενέργεια μπορεί να προστεθεί ή να αφαιρεθεί στο άτομο μόνο κατά καλά προκαθορισμένες ποσότητες (κβαντική θεωρία).

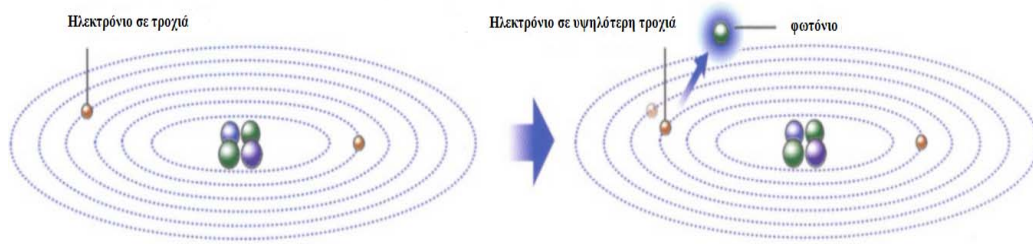
Ένα φωτόνιο μπορεί να επιδράσει σε ένα ηλεκτρόνιο με τρεις διαφορετικούς τρόπους:

- Απορρόφηση (absorption): Το φωτόνιο προσπίπτει στο ηλεκτρόνιο και απορροφάται από αυτό, με αποτέλεσμα την άνοδό του ηλεκτρονίου σε τροχιά υψηλότερης ενέργειας. Προϋπόθεση για να συμβεί η επίδραση αυτή είναι το ποσό της ενέργειας που μεταφέρει το φωτόνιο να αποτελεί την ακριβή ενεργειακή διαφορά μεταξύ των δύο τροχιών των ηλεκτρονίων (**Εικόνα 9**).



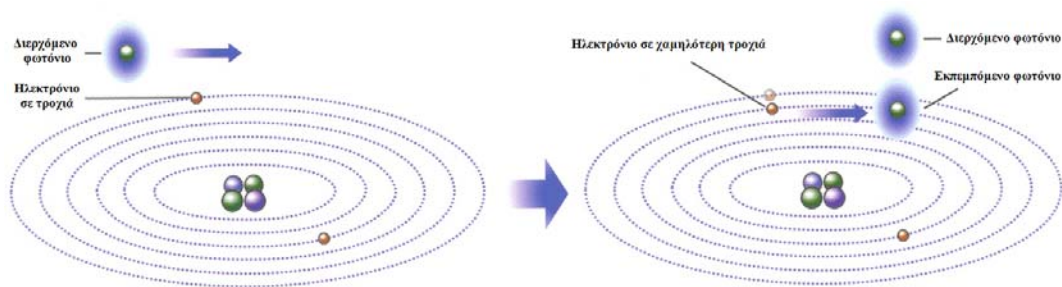
Εικόνα 9. Απορρόφηση (absorption)

- Αυθόρμητη εκπομπή (spontaneous emission): Το ηλεκτρόνιο επανέρχεται στην προηγούμενη τροχιά με την αποβολή του ίδιου ποσού ενέργειας με την μορφή φωτονίου. Αυτό είναι δυνατόν να συμβεί χωρίς προηγούμενη διέγερση οποιαδήποτε στιγμή (**Εικόνα 10**).



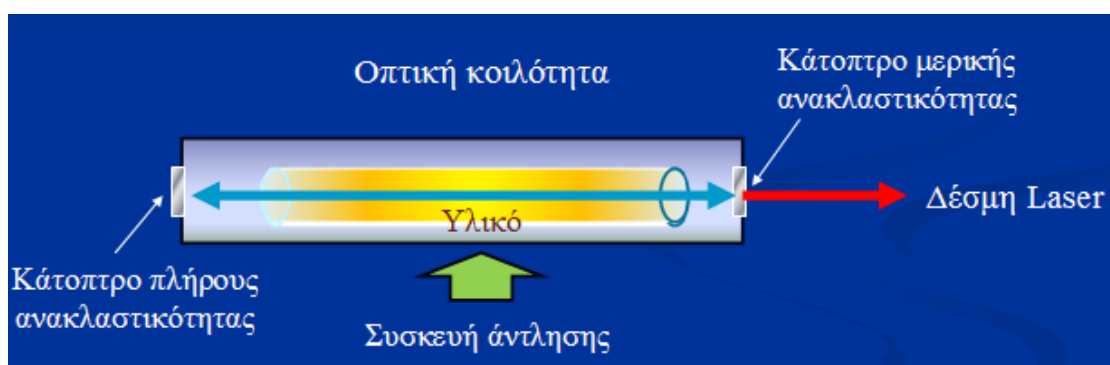
Εικόνα 10. Αυθόρμητη εκπομπή (spontaneous emission)

- Διεγερμένη εκπομπή (stimulated emission): Το φωτόνιο, το οποίο μεταφέρει ενέργεια ίση με την ενεργειακή διαφορά δύο τροχιών ηλεκτρονίων, περνώντας κοντά από ένα ηλεκτρόνιο προκαλεί διέγερσή του με αποτέλεσμα την απελευθέρωση ενός φωτονίου ίδιας συχνότητας και φάσης (coherent) με το πρώτο και την μετάπτωση του ηλεκτρονίου σε τροχιά χαμηλότερης ενέργειας. Το φωτόνιο εκπέμπεται μόνο τη στιγμή της διέγερσης του ηλεκτρονίου από κάποιο φωτόνιο (**Εικόνα 11**).



Εικόνα 11. Διεγερμένη εκπομπή (stimulated emission)

Η διάταξη του Laser αποτελείται από (**Εικόνα 12**):



Εικόνα 12. Η διάταξη του Laser

- μία κοιλότητα αντηχείου με δύο καθρέφτες στα άκρα της, ο ένας από τους οποίους είναι μερικά διαπερατός από το φως,
- το ενεργό μέσο εντός της οπτικής κοιλότητας (διεγερμένα διμερή, κρύσταλλοι, αέριας κατάστασης, χρωστικές, ημιαγωγοί) τα άτομα του οποίου χωρίς εξωτερική άντληση ενέργειας βρίσκονται σε χαμηλή ενεργειακή κατάσταση και επομένως δεν είναι δυνατόν να εμφανίσουν ούτε αυθόρμητη, ούτε διεγερμένη εκπομπή. Όταν προκληθεί άντληση ενέργειας, δηλαδή πρόσπτωση ειδικού εξωτερικού φωτός με συγκεκριμένο μήκος κύματος στο ενεργό μέσο, προκαλείται απορρόφηση φωτονίων από τα άτομα του μέσου και διέγερση των τελευταίων σε υψηλότερη ενεργειακή κατάσταση κατά την οποία είναι δυνατόν να εμφανίσουν αυθόρμητη ή / και διεγερμένη εκπομπή. Ένα από τα άτομα του μέσου, τα οποία έχουν ενισχυθεί ενεργειακά, εκπέμπει αυθόρμητα ένα φωτόνιο το οποίο προκαλεί μια σειρά από διεγερμένες εκπομπές φωτονίων περνώντας κοντά από άλλα ενισχυμένα ενεργειακά άτομα του μέσου. Από την πολλαπλή ανάκλαση όλων αυτών των φωτονίων στους καθρέφτες της μονάδας αναπτύσσεται μια ολόκληρη αλυσίδα διεγερμένων εκπομπών, η οποία αυτοτροφοδοτείται συνεχώς, με τελικό αποτέλεσμα την απελευθέρωση μεγάλου αριθμού φωτονίων. Τα τελευταία περνώντας μέσα από τον μερικά διαπερατό καθρέφτη παράγουν την ακτινοβολία του Laser. Το μήκος κύματος της εκπεμπόμενης ακτινοβολίας είναι αντιστρόφως ανάλογη με την απώλεια ενέργειας του φωτονίου.
- και την συσκευή άντλησης [οπτική (φωτόνια από άλλες πηγές όπως λάμπες ξένου) ή μέσω κρούσεων (ηλεκτρικές εκκενώσεις μέσα στο αέριο ή στο μείγμα αερίων με σκοπό την δημιουργία χημικών αντιδράσεων για την άντληση του ενεργού μέσου σε μια μεταστάθμη ή την ανώτερη στάθμη)]

Οι κύριες ιδιότητες των Laser είναι:

- Η μονοχρωματικότητα: Το laser εκπέμπει ένα μήκος κύματος ακτινοβολίας. Μέτρο της, μονοχρωματικότητας είναι το φασματικό της εύρος. Όσο στενότερη η φασματική κατανομή της ακτινοβολίας τόσο περισσότερο πλησιάζει την απόλυτη μονοχρωματικότητα χωρίς όμως ποτέ να την επιτυγχάνει.
- Η χωρική και χρονική συμφωνία

- Η κατευθυντικότητα: Το laser εκπέμπει προς μια συγκεκριμένη κατεύθυνση με πολύ μικρή γωνία απόκλισης
- Η λαμπρότητα: Το laser εκπέμπει ακτινοβολία πολύ υψηλής έντασης σε πολύ στενή περιοχή μήκων κύματος.

3.1. Η Αλληλεπίδραση Laser - Κερατοειδούς

Υπάρχουν τέσσερις τύποι αλληλεπίδρασης Laser και κερατοειδούς: Η ανάκλαση, η διάχυση, η απορρόφηση και η διάδοση.

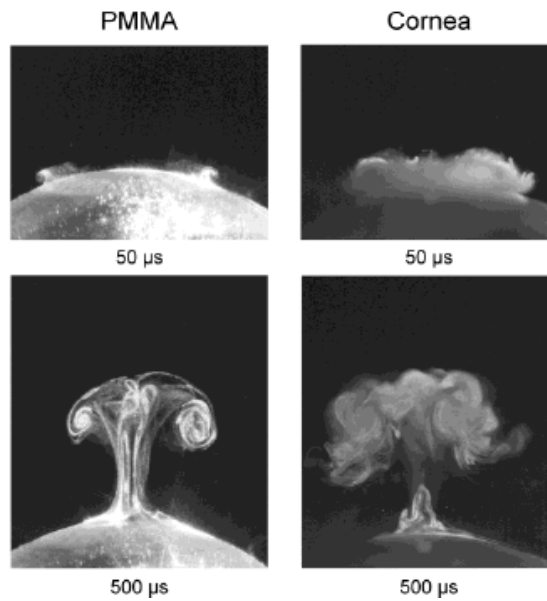
Η ανάκλαση και η διάχυση είναι ασθενή φαινόμενα στον κερατοειδή. Ο βαθμός της απορρόφησης και της διάδοσης εξαρτάται από το μήκος κύματος της ακτινοβολίας. Η διάδοση είναι μέγιστη σε μήκη κύματος από 400 έως 1600 nm, ενώ η απορρόφηση γίνεται κυρίαρχο φαινόμενο σε ακτινοβολίες μήκους κύματος κάτω από τα 350 nm.

Η απορρόφηση διακρίνεται σε τρία ξεχωριστά φαινόμενα:

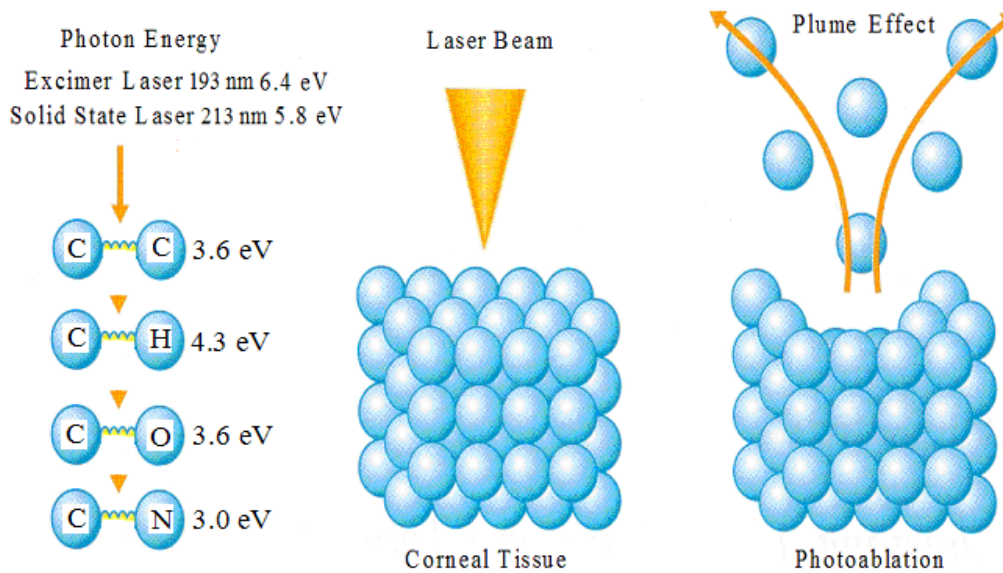
- το φωτοθερμικό, που συνδέεται με τις δονήσεις των μορίων που ενισχύονται από την ενέργεια των φωτονίων και την αύξηση της θερμοκρασίας,
- τη φωτοδιάσπαση που ακολουθεί τον ιονισμό των μορίων σε υπεριώδη ακτινοβολία
- και το φωτοχημικό που κατά κύριο λόγο συμβαίνει σε μικρά μήκη κύματος.

Δύο είναι οι κύριοι τύποι του φωτοχημικού φαινομένου: η φωτοακτινοβόληση και η φωτοαποδόμηση. Η φωτοαποδόμηση αποτελεί το κυρίαρχο φαινόμενο στο οποίο στηρίζεται η διαθλαστική χειρουργική.

Σύμφωνα με αυτό, ο παλμός του Laser απορροφάται από ένα επιφανειακό στρώμα του κερατοειδούς, της τάξης των μερικών μικρόμετρων. Κατά την απορρόφηση διασπώνται οι μοριακοί δεσμοί των μορίων του κερατοειδούς με φωτοχημικές διεργασίες²¹. Τα προϊόντα της φωτοδιάσπασης εκτονώνονται γρήγορα και υπό πίεση που κοντά στην επιφάνεια του κερατοειδούς μπορεί να φτάσει τα 100 bar, αποκτούν υπερηχητικές ταχύτητες και απομακρύνονται σε χρόνους της τάξης των μερικών msec²² (**Εικόνα 13**). Η διαδικασία αυτή αποτελεί τον μηχανισμό της εκρηκτικής φωτοαποδόμησης (ablative photodecomposition), (**Εικόνα 14**). Στην περίπτωση που η πυκνότητα ενέργειας είναι χαμηλότερη από μία συγκεκριμένη τιμή που ονομάζεται κατώφλι φωτοεκτομής (ablation threshold) η φωτοδιάσπαση δεν επιτελείται. Για τον ανθρώπινο κερατοειδή²³ το κατώφλι φωτοαποδόμησης είναι 40 mJoules / cm².



Εικόνα 13. Φωτογραφίες από PMMA και χοίρειου κερατοειδούς 50 και 500 μs μετά από φωτοεκτομή με ArF 193 nm. Τα προϊόντα της εκρηκτικής φωτοαποδόμησης λαμβάνουν το σχήμα μανιταριού και στροβιλίζονται στην κορυφή του (Hahn και συν, 1995).



Εικόνα 14. Ο μηχανισμός της εκρηκτικής φωτοαποδόμησης.

Ο ρυθμός φωτοαποδόμησης (ablation rate) ισούται με το πάχος του ιστού που εκτέμνεται από ένα παλμό και μετράται σε μm/παλμό. Το βάθος του κρατήρα στο σημείο ακτινοβολήσης εξαρτάται από την ένταση της προσπίπτουσας ακτινοβολίας. Για ένα συγκεκριμένο σύστημα Laser με δεδομένη χρονική διάρκεια παλμού, η

έντασης της προσπίπτουσας ακτινοβολίας περιγράφεται από την σχέση της επιφανειακής πυκνότητας ενέργειας. Η επιφανειακή πυκνότητα ενέργειας ισούται με την συνολική ενέργεια που εναποτίθεται κατά τη διάρκεια ενός παλμού ανά μονάδα επιφάνειας και εκφράζεται σε mJ / cm^2 . Η εμπειρική σχέση που συνδέει το ρυθμό φωτοαποδόμησης με την επιφανειακή πυκνότητα ενέργειας έχει λογαριθμική μορφή:

$$A = m \cdot \ln\left(\frac{F}{F_{\text{trh}}}\right)$$

όπου A είναι ο ρυθμός φωτοαποδόμησης ($\mu\text{m} / \text{παλμός}$), F η πυκνότητα ενέργειας, F_{trh} το κατώφλι φωτοαποδόμησης και m μια εμπειρική σταθερά η οποία ισούται με $0.3\mu\text{m}/\text{παλμός}$. Οι πυκνότητες ενέργειας²³ που χρησιμοποιούνται για την φωτοεκτομή του κερατοειδούς είναι της τάξης των 120 έως $225\text{mJ}/\text{cm}^2$.

Παράμετροι όπως η διάρκεια του παλμού, η κατανομή ενέργειας της δέσμης κατά την διάρκεια της φωτοεκτομής, η παρουσία ροής αερίου που απομακρύνει το νέφος των εκπεμπόμενων θραυσμάτων και ο ρυθμός επαναληπτικότητας (repetition rate) του Laser, μπορούν να επηρεάσουν τον ρυθμό φωτοαποδόμησης. Ο βασικότερος όμως παράγοντας που μπορεί να διαφοροποιήσει τον ρυθμό φωτοαποδόμησης του κερατοειδή και δεν σχετίζεται με τις παραμέτρους του Laser είναι η ενυδάτωση του κερατοειδή²¹.

Εκτός όμως από το φαινόμενο της εκρηκτικής φωτοαποδόμησης κατά την πρόσπτωση της ακτινοβολίας επί του κερατοειδούς, υπάρχουν και παράλληλες, δευτερεύουσες δράσεις:

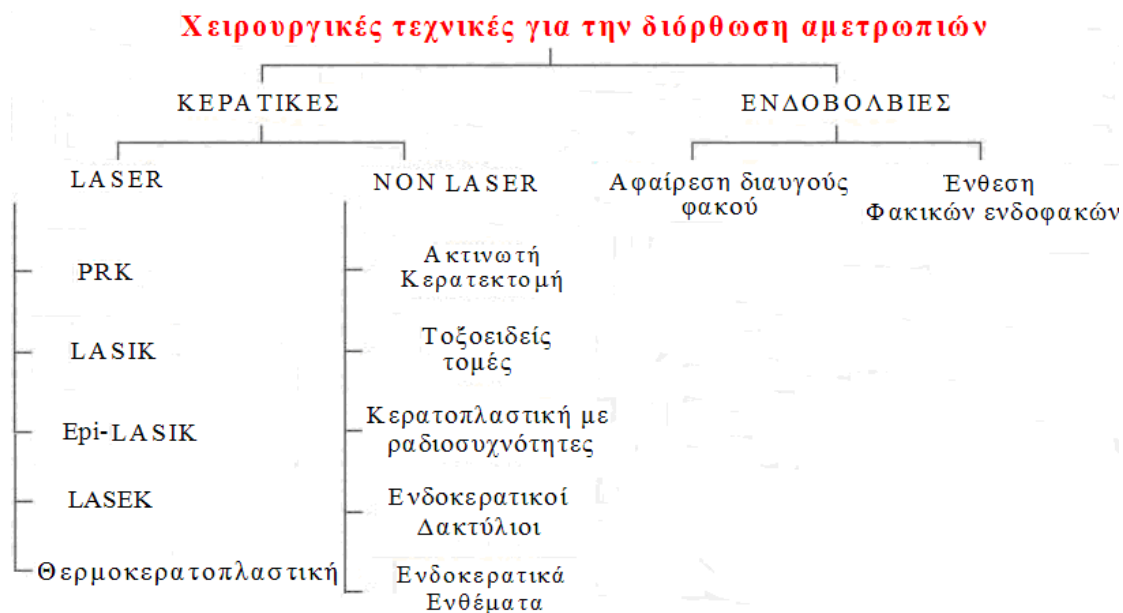
- η θερμική, που ευθύνεται για την αύξηση της θερμοκρασίας της επιφάνειας του κερατοειδούς περίπου κατά 8°C ,
- η παραγωγή δευτερογενούς ακτινοβολίας κατά κύριο λόγο στην περιοχή 260-290 nm αλλά και στη ζώνη 295-320 nm που έχουν θεωρητικά ενοχοποιηθεί για καταρρακτογέννεση και μεταλλάξεις στο DNA των κερατοκυττάρων
- και η παραγωγή ακουστικών κυμάτων που καταπονούν μηχανικά τον κερατοειδή και πιθανολογείται ότι επηρεάζουν την επουλωτική διαδικασία με

αποτέλεσμα τον σχηματισμό ουλώδους ιστού και την θόλωση του κερατοειδούς.

3.2. Η Διαθλαστική Χειρουργική

Η διαθλαστική χειρουργική αποτελεί υποειδικότητα της οφθαλμολογίας με βασικό αντικείμενο την χειρουργική διόρθωση των αμετροπιών (μυωπία, υπερμετροπία και αστιγματισμός) του οφθαλμού. Στόχος της η απαλλαγή των ασθενών από την χρήση γυαλιών ή φακών επαφής.

Η απαρχή της τοποθετείται τον 19^ο αιώνα όταν πρώτος ο Lans παρουσίασε την επίδραση της θερμότητας στον κερατοειδή για την διόρθωση του αστιγματισμού²⁴. Η διόρθωση των διαθλαστικών σφαλμάτων πραγματοποιείται είτε στο επίπεδο του κερατοειδούς είτε του κρυσταλλοειδούς φακού (**Εικόνα 15**). Οι τεχνικές που επεμβαίνουν στην επιφάνεια του κερατοειδούς έχουν σκοπό την ελεγχόμενη αλλαγή της καμπυλότητας του και επομένως της διαθλαστικής του δύναμης. Πρόκειται για εξοφθάλμιες επεμβάσεις, με κύριο πλεονέκτημά τους ότι είναι ασφαλέστερες σε σχέση με τις ενδοβόλβιες τεχνικές, στις οποίες αντικαθίσταται ο κρυσταλλοειδής φακός ή τοποθετείται φακικός ενδοφακός για την διόρθωση του διαθλαστικού σφάλματος.



Εικόνα 15. Σύγχρονες τεχνικές διαθλαστικής χειρουργικής

Οι φωτοδιαθλαστικές επεμβάσεις [επιφανειακές (PRK) ή εν τω βάθει (LASIK)] αποτελούν σήμερα τον πλέον διαδεδομένο τρόπο διόρθωσης αμετροπιών.

Στις φωτοδιαθλαστικές επεμβάσεις για την διόρθωση της μυωπίας γίνεται ομοιόμορφη επιπέδωση του κερατοειδούς, με μέγιστο βάθος εκτομής το κέντρο της ζώνης φωτοαποδόμησης. Στις υπερμετρωπικές διορθώσεις ο κερατοειδής γίνεται πιο κυρτός, το μέγιστο βάθος εκτομής βρίσκεται στην μέση περιφέρεια, ενώ η κεντρική περιοχή παραμένει ανέπαφη. Όταν επιχειρείται διόρθωση του αστιγματισμού, αυτή πραγματοποιείται με επιλεκτική φωτοεκτομή στον πιο επίπεδο μεσημβρινό με αποτέλεσμα την αύξηση της καμπυλότητας του.

Όσο μεγαλύτερη είναι η επιχειρούμενη διόρθωση σε διοπτρίες, τόσο περισσότερος είναι και ο κερατοειδικός ιστός που πρέπει να φωτοαποδομηθεί σύμφωνα με τον Νόμο του Munnerlyn:

$$BE(\mu\text{m}) = \Delta P (D) \times d^2 (\text{mm}) / 3$$

όπου BE το βάθος εκτομής σε μm , ΔP η επιθυμητή αλλαγή της διαθλαστικής δύναμης του κερατοειδούς σε διοπτρίες και d η διάμετρος της ζώνης φωτοεκτομής²⁵.

Με την χρήση του Laser μπορούν να διορθωθούν οι περισσότερες περιπτώσεις διαθλαστικών σφαλμάτων με πολύ καλά αποτελέσματα. Εξαιρούνται περιπτώσεις υψηλής μυωπίας >10 D, υπερμετρωπίας >4 D και αστιγματισμού >6 D. Οι περιορισμοί της επιχειρούμενης διόρθωσης σε αυτές τις τεχνικές είναι κατά κύριο λόγο ανατομικοί και έχουν να κάνουν με την εμβιομηχανική σταθερότητα του ιστού η οποία και μειώνεται σημαντικά σε κερατεκτομές μεγάλου βάθους.

3.2.1. Photorefractive Keratectomy

Το 1984, η Dr Marguerite MacDonald ξεκίνησε μελέτες με excimer laser σε πειραματόζωα. Τέσσερα χρόνια περίπου αργότερα τον Ιούλιο του 1988 πραγματοποίησε την πρώτη επιφανειακή φωτοεκτομή με excimer laser σε ανθρώπινο οφθαλμό.

Στην τεχνική της PRK, το επιθήλιο του κερατοειδούς αφαιρείται μηχανικά με απόξεση ή με την χρήση διαλύματος αλκοόλης. Ακολούθως, πραγματοποιείται η φωτοαποδόμηση της στοιβάδας του Bowman και του ανώτερου στρώματος του κερατοειδούς με σκοπό την μεταβολή της καμπυλότητάς του. Αμέσως μετά τοποθετείται μαλακός προστατευτικός φακός επαφής μέχρι την πλήρη επαν επιθηλιοποίηση του κερατοειδούς που διαρκεί περίπου 3 έως 5 μέρες.

Η επιθηλιοποίηση του κερατοειδούς επιτυγχάνεται με επιτάχυνση της μιτωτικής διεργασίας των επιθηλιακών κυττάρων στο σκληροκερατοειδές όριο και μετανάστευση τους από την περιφέρεια προς το κέντρο του κερατοειδούς²⁶. Ιστολογικές μελέτες αναφέρουν υπερπλασία του κερατοειδικού επιθηλίου αμέσως

μετά την πλήρη επανεπιθηλιοποίηση και διαταραχή της πρόσφυσης του επιθηλίου με την βασική μεμβράνη του κερατοειδούς ακόμα και 18 μήνες μετά την διαθλαστική επέμβαση. Η στοιβάδα του Bowman δεν αναγεννάται ποτέ. Παράλληλα διαπιστώνουν σημαντική μείωση του αριθμού των κερατοκυττάρων στα ανώτερα 40 μm του στρώματος μέσω ενός μηχανισμού προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου (απόπτωση) που σχετίζεται με τον επιθηλιακό τραυματισμό και την απελευθέρωση κυτοκινών, όπως της IL-1α. Για την απόπτωση των κερατοκυττάρων επίσης ενοχοποιούνται η τοπική αύξηση της θερμοκρασίας και η μηχανική καταπόνηση του κερατοειδούς κατά την διαδικασία της φωτοαποδόμησης. Προοδευτικά κατά την επουλωτική διαδικασία τα κερατοκύτταρα ενεργοποιούνται, μεταναστεύουν προς φωτοαποδομημένη επιφάνεια, παράγουν και εναποθέτουν εξωκυττάριο υλικό. Το φαινόμενο αυτό μεγιστοποιείται τις πρώτες τρεις εβδομάδες μετά την φωτοαποδόμηση και σχετίζεται άμεσα με την υποεπιθηλιακή θόλωση του κερατοειδούς (haze) μετά από την επιφανειακή φωτοεκτομή. Σταδιακά το ανώτερο στρώμα αναδιοργανώνεται, οι ινοβλάστες και το κολλαγόνου III και VII εξαφανίζονται και αντικαθίστανται από σχετικά φυσιολογικό ιστό σε μια διαδικασία που διαρκεί ακόμη και ένα έτος μετά την επέμβαση.

Η τεχνική της επιφανειακής φωτοεκτομής θεωρείται ασφαλής και αποτελεσματική για την διόρθωση μικρού και μέσου βαθμού μυωπίας και αστιγματισμού. Μειονεκτήματα της μεθόδου, ο αυξημένος μετεγχειρητικός πόνος, η υποστροφή του διαθλαστικού σφάλματος μετά από υπερμετρωπικές διορθώσεις και η υποεπιθηλιακή θόλωση του κερατοειδούς (haze) συχνότερα μετά από φωτοεκτομές μεγάλου βάθους.

Η χρήση της μιτομυκίνης C έχει μειώσει την συχνότητα της υποεπιθηλιακής θόλωσης του κερατοειδούς και αποτελεί έναν από τους κύριους λόγους της αύξησης της δημοτικότητας των επιφανειακών φωτοεκτομών στις μέρες μας²⁷. Πρόκειται για αντιβιοτικό που απομονώθηκε για πρώτη φορά από καλλιέργειες του στρεπτομύκητα *caespitosus* από τον Hata το 1956. Μόλις ενεργοποιηθεί από ένζυμα όπως το κυτόχρωμα p450, δρα ως αλκυλιωτικός παράγοντας και προάγει την διασύνδεση των μορίων του DNA, αναστέλλοντας την σύνθεση του και κατ' επέκταση την κυτταρική μίτωση. Η επίδρασή της είναι εντονότερη στα κύτταρα με μεγάλη μιτωτική δραστηριότητα και χρησιμοποιείται ευρέως ως χημιοθεραπευτικός παράγοντας. Παράλληλα εμφανίζει και έντονη κυτταροτοξική δράση ο μηχανισμός της οποίας δεν έχει ακόμη πλήρως διευκρινιστεί.

3.2.2. Τα πρώτα κλινικά αποτελέσματα μετά από PRK

Όλες οι πρώτες κλινικές μελέτες ασθενών μετά από PRK που δημοσιεύτηκαν κατέληγαν σε ιδιαίτερος ενθαρρυντικά αποτελέσματα.

Οι Seiler και Wollensak²⁸ δημοσίευσαν τα κλινικά αποτελέσματα 26 μυωπικών οφθαλμών, ένα χρόνο μετά από PRK (από -1.4 έως -9.25 D). Οι 24 από τους 26 οφθαλμούς (92%) βρίσκονταν ± 1.0 D από το επιδιωκόμενο διαθλαστικό αποτέλεσμα. Το 50% των οφθαλμών ήταν διαθλαστικά σταθεροί ± 0.25 D μεταξύ του έκτου και δωδέκατου μετεγχειρητικού μήνα. Ένα χρόνο μετά την επέμβαση κανένας ασθενής δεν έχασε ή κέρδισε περισσότερες από μία γραμμές κατά Snellen της BSCVA. Η UVA βελτιώθηκε σε 20/40 ή καλύτερη στο 96% των οφθαλμών και σε 20/20 ή καλύτερη στο 48% των οφθαλμών.

Οι Gartry και συν²⁹ δημοσίευσαν κλινική μελέτη 136 ασθενών μετά από μυωπική επιφανειακή φωτοεκτομή (σφαιρικό ισοδύναμο από -1.50 έως -17.50 D). Το 90% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε διόρθωση -2.00 D, το 75% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε διόρθωση -3.00 D, το 40% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε διόρθωση -6.00 D και το 20% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε διόρθωση -7.00 D βρίσκονταν ± 1.0 D από το επιδιωκόμενο διαθλαστικό αποτέλεσμα τον έκτο μετεγχειρητικό μήνα. Κανένας ασθενής δεν έχασε ή κέρδισε περισσότερες από δύο γραμμές κατά Snellen της BSCVA.

Οι Kim και συν³⁰ πραγματοποίησαν PRK σε 135 οφθαλμούς, με σφαιρικό ισοδύναμο μικρότερο από -7.00 D (ομάδα I), και σε 67 οφθαλμούς, με σφαιρικό ισοδύναμο από -7.25 D έως -13.50 D (ομάδα II). Το 89.6% των οφθαλμών της ομάδας I και το 47.8% της ομάδος II είχαν UVA 20/25 ή καλύτερη ένα χρόνο μετά την διαθλαστική επέμβαση. Η BSCVA ήταν ίση ή καλύτερη συγκρινόμενη με την προεγχειρητική στο 93.8% των οφθαλμών. Το 91.4% των οφθαλμών της ομάδας I και το 51.7% της ομάδος II βρίσκονταν ± 1.0 D από το επιδιωκόμενο διαθλαστικό αποτέλεσμα.

Οι Machat και Tayfour³¹ δημοσίευσαν μελέτη 147 οφθαλμών (από -1.75 έως -8.75 D) μετά από PRK. Η UVA ήταν 20/40 ή καλύτερη στο 97% των οφθαλμών με μικρή μυωπία (< -2.99 D), στο 91% των οφθαλμών με μέτρια μυωπία (από -3.00 έως -5.99 D), και στο 68% των οφθαλμών με υψηλή μυωπία. Το 68% των ασθενών συνολικά, είχε σφαιρικό ισοδύναμο ± 1.0 D από το επιδιωκόμενο διαθλαστικό αποτέλεσμα.

Οι Buratto και Ferrari³² σε μελέτη 40 οφθαλμών (από -6.00 D έως -10.00 D) 24 μήνες μετά από PRK παρατήρησαν μέση μείωση του σφαιρικού ισοδύναμου από -8.12 ± 1.52 D σε -2.31 ± 1.25 D.

Ο Lavery³³ μετά από PRK σε 472 οφθαλμούς (από -1.25 έως -9.60 D, με λιγότερο από 1.25 D αστιγματισμό δημοσίευσε ότι το 92% των οφθαλμών είχαν διάθλαση ± 1.00 D από το επιδιωκόμενο διαθλαστικό αποτέλεσμα.

Οι Salz και συν³⁴ αναφέρουν ότι δυο χρόνια μετά από PRK σε 160 οφθαλμούς (128 ασθενείς) το 100% (12) των οφθαλμών είχαν UVA 20/40 ή καλύτερη, το 91.6% βρίσκονταν ± 1.0 D από το επιδιωκόμενο διαθλαστικό αποτέλεσμα και κανένας οφθαλμός δεν έχασε γραμμή κατά Snellen της BSCVA.

3.2.3. Laser In Situ Keratomileusis

Η τεχνική Lasik περιγράφηκε από τον Παλλήκαρη και συν³⁵ το 1991. Εφαρμόστηκε για πρώτη φορά στο Πανεπιστήμιο Κρήτης και αποτελεί την πλέον διαδεδομένη διαθλαστική χειρουργική τεχνική σήμερα.

Στην τεχνική Lasik δημιουργείται ένας λεπτός κρημνός πάχους περίπου 100 μ m, που συγκρατείται από μίσχο στην περιφέρεια, με την χρήση ειδικού εργαλείου που ονομάζεται μικροκερατόμος. Ο κρημνός ανασηκώνεται και η εφαρμογή του Laser γίνεται στο στρώμα του κερατοειδούς. Μετά την ολοκλήρωση της φωτοαποδόμησης ο κρημνός επανατοποθετείται στην ανατομική του θέση.

Ιστολογικές μελέτες έδειξαν πως κατά τη επούλωση του κερατοειδούς δημιουργείται μια υπερκυτταρική ουλή στα όρια του κρημνού και υποκυτταρική ουλή στην διεπιφάνεια κρημνού και στρώματος κερατοειδούς³⁶. Η δημιουργία δηλαδή νέου ινώδους ιστού περιορίζεται μονάχα στα όρια του κρημνού και ο κερατοειδής ποτέ δεν αποκαθιστά πλήρως την ακεραιότητά του. Αυτό επιβεβαιώνεται και κλινικά καθώς και είναι δυνατόν να ανασηκωθεί ο κρημνός ακόμη και αρκετά χρόνια μετά την αρχική επέμβαση. Η απόπτωση των κερατοκυττάρων αμέσως κάτω από την επιφάνεια φωτοαποδόμησης είναι σημαντικά μικρότερη σε σχέση με αυτή που παρατηρείται στην επιφανειακή φωτοεκτομή.

Η τεχνική της LASIK πλεονεκτεί έναντι της PRK λόγω της ταχύτερης αποκατάστασης της οπτικής οξύτητας και σταθεροποίησης του διαθλαστικού αποτελέσματος και του μειωμένου μετεγχειρητικού πόνου των ασθενών. Παράλληλα όμως εμφανίζει και αυξημένη συχνότητα επιπλοκών που σχετίζονται με την δημιουργία ανώμαλου κρημνού (buttonhole, half flaps, irregular flaps) και την

μείωση της εμβιομηχανικής σταθερότητας του κερατοειδούς από την δημιουργία του κρημνού (κερατεκτασία).

3.2.4. τα πρώτα κλινικά αποτελέσματα μετά από LASIK

Ακόμη καλύτερα (συγκρινόμενα με το PRK) ήταν τα αποτελέσματα των πρώτων κλινικών μελετών ασθενών που υποβλήθηκαν σε LASIK.

Οι Buratto και συν³⁷ παρουσίασαν τα αποτελέσματα 30 οφθαλμών (από -11.20 D έως -24.50 D) ένα χρόνο μετά από LASIK. Η UVA ήταν 20/40 ή καλύτερη σε 3 (10%) οφθαλμούς και από 20/50 με 20/100 στους υπόλοιπους 27 (90%) οφθαλμούς.

Οι Pallikaris και Siganos³⁸ δημοσίευσαν σειρά δέκα οφθαλμών (10 ασθενείς) που υποβλήθηκαν σε LASIK (επιδιωκόμενη διόρθωση από -8.00 έως -16.00 D) και δέκα οφθαλμών (10 ασθενείς) που υποβλήθηκαν σε PRK (επιδιωκόμενη διόρθωση από -8.80 έως -17.60 D). Το 66.6% των οφθαλμών μετά από LASIK βρίσκονταν ± 1.00 D από την επιδιωκόμενη διόρθωση και το 88.8% ± 2.00 D ένα χρόνο μετά την επέμβαση. Κανένας από τους οφθαλμούς δεν έχασε γραμμή κατά Snellen της BSCVA. Ένας οφθαλμός μετά από PRK βρίσκονταν ± 1.00 D από την επιδιωκόμενη διόρθωση και τρεις οφθαλμοί ± 2.00 D ένα χρόνο μετά την επέμβαση. Δύο οφθαλμοί έχασαν δύο γραμμές κατά Snellen της BSCVA και άλλοι δύο οφθαλμοί τρεις γραμμές κατά Snellen της BSCVA.

Οι Güell και Muller³⁹ παρουσίασαν τα αποτελέσματα 43 οφθαλμών (30 ασθενείς) μετά από LASIK με επιδιωκόμενη διόρθωση από -7.00 έως -18.50 D. Η ομάδα των ασθενών με υψηλή μυωπία [-9.30 ± 1.31 D (από -7.00 έως -12.00 D)] έξι μήνες μετά την διαθλαστική επέμβαση είχε μέση τιμή σφαιρικού ισοδύναμου -0.80 ± 0.79 (από -0.25 D έως -3.50 D). Η μέση τιμή της BSCVA προεχειρητικά ήταν 0.74 ± 0.20 και τον έκτο μετεγχειρητικό μήνα 0.74 ± 0.18 . Η ομάδα των ασθενών με πολύ υψηλή μυωπία [-14.86 ± 1.87 D (από -12.25 έως -18.50 D)] έξι μήνες μετά την διαθλαστική επέμβαση είχαν μέση τιμή σφαιρικού ισοδύναμου -1.80 ± 1.29 (από -1.00 D έως -5.25 D). Η μέση τιμή της BSCVA προεχειρητικά ήταν 0.50 ± 0.19 και τον έκτο μετεγχειρητικό μήνα 0.51 ± 0.18 . Ένας οφθαλμός από την κάθε ομάδα έχασε μία γραμμή κατά Snellen της BSCVA.

Οι Khorz και συν⁴⁰ δημοσίευσαν τα αποτελέσματα 61 οφθαλμών (από -3.3 έως -29.0 D) μετά από LASIK. Η μέση απόκλιση από την επιδιωκόμενη διάθλαση τον έκτο μετεγχειρητικό μήνα ήταν -1.4 D (από -9.5 έως +2.5 D). Το 34% των

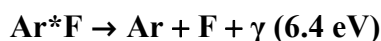
οφθαλμών ήταν ± 0.5 D από την επιδιωκόμενη διάθλαση, το $46\% \pm 1.0$ D, το $67\% \pm 2.0$ D και το $82\% \pm 3.0$ D.

Οι Manche και Maloney⁴¹ παρουσίασαν αναδρομική μελέτη 135 οφθαλμών (91 ασθενείς) μετά από LASIK [-8.30 ± 2.50 D (από -4.50 έως -20.50 D)]. Τον τρίτο μετεγχειρητικό μήνα (83 οφθαλμοί) η μέση διαφορά της επιδιωκόμενης και της επιτευχθείσας διόρθωσης ήταν -0.90 ± 1.50 D και τριάντα δύο οφθαλμοί ήταν ± 1.00 D από την επιδιωκόμενη διόρθωση. Η UVA βελτιώθηκε σε 20/40 ή καλύτερη σε 42 οφθαλμούς και η BSCVA μειώθηκε κατά 2 ή περισσότερες γραμμές κατά Snellen σε 8 οφθαλμούς.

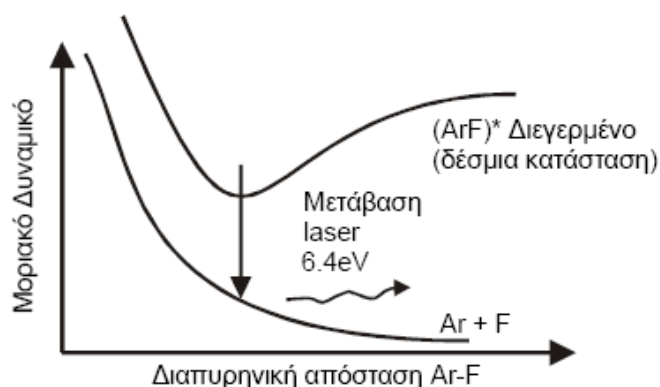
Οι Marinho και συν⁴² δημοσίευσαν τα αποτελέσματα μετά από LASIK σε 34 οφθαλμούς (από -10.00 έως -22.50 D). Το 67.65% των ασθενών ήταν ± 1.00 D από το επιδιωκόμενο διαθλαστικό αποτέλεσμα τον έκτο μετεγχειρητικό μήνα. Το 38% των οφθαλμών κέρδισε μία ή περισσότερες γραμμές κατά Snellen της BSCVA, ενώ το 18% των οφθαλμών έχασε μία ή περισσότερες γραμμές κατά Snellen της BSCVA. Η μέση τιμή του σφαιρικού ισοδύναμου ήταν 0.07 ± 1.99 (από -4.00 έως $+4.00$) τον πρώτο μετεγχειρητικό μήνα, 0.61 ± 1.69 (από -4.25 έως $+2.25$) τον τρίτο μετεγχειρητικό μήνα και 0.81 ± 1.71 (από -4.75 έως $+2.25$) τον έκτο μετεγχειρητικό μήνα.

3.3 Excimer Laser και Διαθλαστική χειρουργική

Ο όρος Excimer προκύπτει από σύντμηση του “excited dimmer”, που μεταφράζεται ως διηγεμένο διμερές, όπου διμερές ένα μόριο αποτελούμενο από δύο άτομα ιδίου τύπου. Τα Excimer Lasers είναι παλμικές πηγές υπεριώδους ακτινοβολίας, χαμηλής συμφωνίας, μονοχρωματικότητας και κατευθυντικότητας. Το ενεργό τους μέσο είναι ένα σύστημα ευγενούς αερίου και αλογόνου το οποίο παρουσιάζει δέσμιες καταστάσεις μόνο όταν είναι ηλεκτρονικά διεγερμένο. Διεγερμένα διμερή (όπως λ.χ. το ArF) τα οποία δεν υφίστανται στην θεμελιώδη ηλεκτρονική στάθμη, μπορούν να σχηματιστούν μόνο κατά την διάρκεια της ηλεκτρικών εκκενώσεων υψηλής τάξης σε μείγματα αερίων που περιέχουν τα συγκεκριμένα στοιχεία. Τα διεγερμένα διμερή έχουν τυπικό χρόνο ζωής της τάξης των μερικών nsec και διασπώνται αυθόρμητα μέσω μιας αντίδρασης της μορφής (Εικόνα 16).

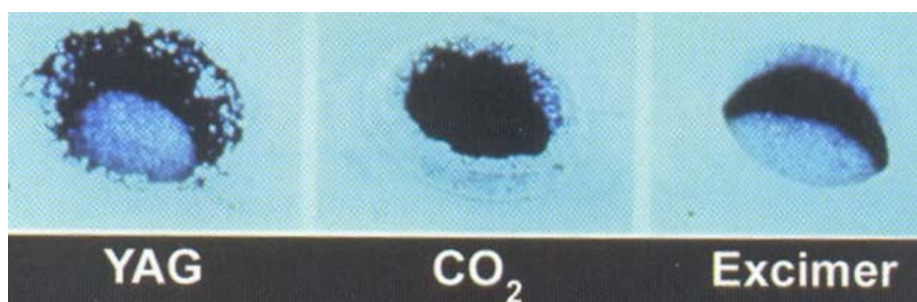


Ένα Excimer laser αποτελείται από μία κοιλότητα που περιέχει μίγμα αερίων και στην οποία εφαρμόζεται τάση μεγάλης ισχύος 30.000 Volts με σκοπό την διέγερση του αερίου μίγματος και την δημιουργία της δέσμης Laser. Τα πλέον συνήθη Excimer Lasers είναι το XeF (351 nm), το XeCl (308 nm), το KrF (248 nm) και το ArF (193 nm). Τυπικά, η διάρκεια του παλμού είναι της τάξης των 20 nsec FWHM και η συνολική ενέργεια της τάξεως μερικών εκατοντάδων mJoules. Η ηλεκτρική απόδοση του ArF (193 nm) είναι περίπου 2%.



Εικόνα 16. Το μοριακό δυναμικό του διμερούς ArF δεν παρουσιάζει δέσμιες καταστάσεις στη θεμελιώδη ηλεκτρονική στάθμη.

Μία πρόσφατη σχετικά εφαρμογή των Excimer Laser είναι στην διαθλαστική χειρουργική για την διόρθωση της μυωπίας, της υπερμετροπίας και του αστιγματισμού. Εκτεταμένες μελέτες στα τέλη της δεκαετίας του '80⁴³⁻⁴⁵ έδειξαν, ότι το καταλληλότερο Excimer Laser για φωτοεκτομή στην επιφάνεια του κερατοειδούς και διόρθωση των διαθλαστικών σφαλμάτων είναι το ArF 193 nm λόγω της μεγάλης ακρίβειας στο βάθος εκτομής, της μικρής θερμικής βλάβης που προκαλεί στον υποκείμενο ιστό⁴⁵ και της καλής ποιότητας της επιφάνειας μετά την φωτοεκτομή (**Εικόνα 17**).



Εικόνα 17. Φωτογραφία με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο σάρωσης, κρατήρα .φωτοεκτομής με YAG, CO₂ και Excimer laser σε κερατοειδικό ιστό (Tronkel και συν, 1983).

Το 1983 πρώτος ο Stinivarsan, περιέγραψε τις επιδράσεις του Laser 193nm σε οργανικά υλικά⁴⁶. Για να παρουσιάσει την εκπληκτική ακρίβεια του συγκεκριμένου Laser χάραξε μία ανθρώπινη τρίχα (**Εικόνα 18**) ανοίγοντας το δρόμο για τη διενέργεια εκτομών ακρίβειας της τάξης μικρόμετρων στην επιφάνεια του κερατοειδούς χρησιμοποιώντας ακτινοβολία μήκους κύματος 193nm. Το 1983 ο Steven Trokel και συν⁴⁷ εφαρμόζουν το Excimer Laser στην χειρουργική του κερατοειδούς, ενώ στα τέλη της δεκαετίας του '90 οι L'Esperance⁴⁸ και McDonald⁴⁹ πραγματοποιούν τις πρώτες επιφανειακές φωτοδιαθλαστικές κερατεκτομές σε ανθρώπινους οφθαλμούς. Λίγα χρόνια αργότερα, το 1995 εγκρίνεται το πρώτο Excimer Laser από το Food and Drug Administration για τη διόρθωση διαθλαστικών σφαλμάτων στις ΗΠΑ.

Τα Excimer Laser για διαθλαστική χειρουργική, πέρα από την κοιλότητα με το αέριο μίγμα, περιλαμβάνουν ένα σύνολο από υποσυστήματα που κατευθύνουν την δέσμη επί του κερατοειδούς, ελέγχουν την ευθυγράμμιση και παρακολουθούν τις κινήσεις του οφθαλμού (eye trackers), ελέγχουν την εστίαση και την προσπίπτουσα ενέργεια της ακτινοβολίας ανά παλμό. Όλες αυτές οι λειτουργίες ελέγχονται από ένα κεντρικό υπολογιστή στον οποίο και γίνεται ο υπολογισμός της επαλληλίας των παλμών για την εκάστοτε επιθυμητή διόρθωση.



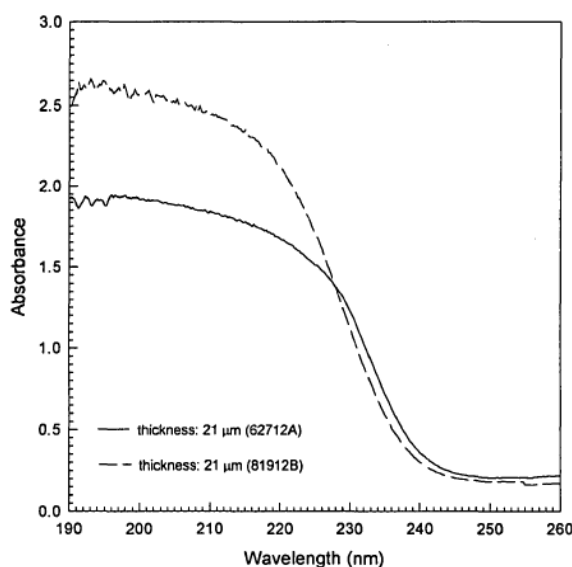
Εικόνα 18. Εικόνα από ηλεκτρονικό μικροσκόπιο σάρωσης, χάραξης μέσω φωτοεκτομής με Excimer laser σε ανθρώπινη τρίχα

3.4 Laser στερεάς κατάστασης και Διαθλαστική χειρουργική

Παρά την μεγάλη επιτυχία του Excimer Laser (193nm) στην διαθλαστική χειρουργική ήταν έντονες οι ερευνητικές προσπάθειες για την δημιουργία ενός Laser στερεάς κατάστασης που θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για την φωτοεκτομή κερατοειδικού ιστού. Οι ερευνητές αρχικά κατευθύνθηκαν προς το Erb:YAG laser

στα 2.94 microns⁵⁰⁻⁵⁶, το Erb:YSGG laser στα 2.79 microns⁵⁵ και το CTE:YAG laser στα 2.69 microns⁵⁷.

Όμως οι Lembares και συν⁵⁸ έδειξαν ότι η απορροφητικότητα του κερατοειδούς για ακτινοβολίες μήκους κύματος από 190 έως 220 nm, παραμένει σχεδόν σταθερή και για το λόγο αυτό ότι αποτελεί το ιδανικό «παράθυρο ακτινοβολίας» του κερατοειδούς (**Εικόνα 19**). Έτσι σιγά-σιγά η έρευνα εστιάστηκε στην δημιουργία ενός Nd: YAG laser⁵⁹⁻⁶³ που να εκπέμπει σε αυτό το εύρος τιμών μήκους κύματος και το οποίο πιθανόν να είχε ρυθμούς φωτοεκτομής συγκρίσιμους με τα Excimer Laser 193 nm (επιφανειακή κατανομή ενέργειας 200 mJ / cm², ρυθμός φωτοεκτομής 0.45 μm / pulse)^{64, 65}.



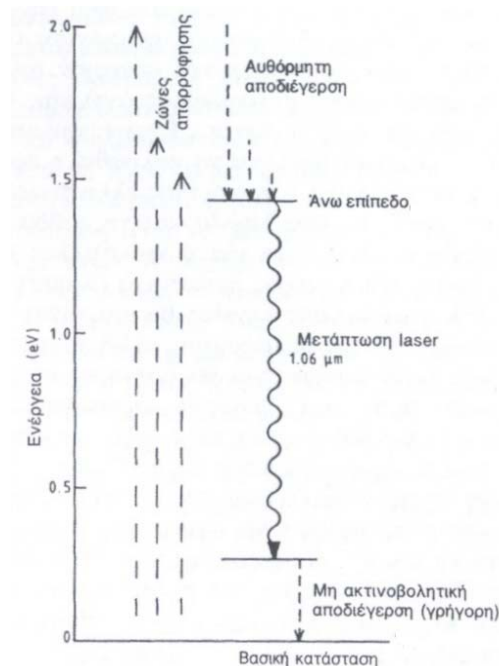
Εικόνα 19. Η απορροφητικότητα δύο χοίρειων κερατοειδών σε συνάρτηση με το μήκος κύματος της ακτινοβολίας μεταξύ 190 και 260 nm (Lembares και συν, 1997).

Πλεονεκτήματα του Laser στερεάς κατάστασης 213 nm σε σχέση με το ArF 193 nm Excimer Laser

- Σταθερή και ομογενοποιημένη ενέργεια δέσμης
- Μεγαλύτερο χρόνο ζωής του Laser
- Αυξημένη αξιοπιστία και αποτελεσματικότητα
- Χαμηλότερη κατανάλωση ενέργειας
- Μεγαλύτερη σταθερότητα από παλμό σε παλμό
- Ταχύτερη εκκίνηση του συστήματος

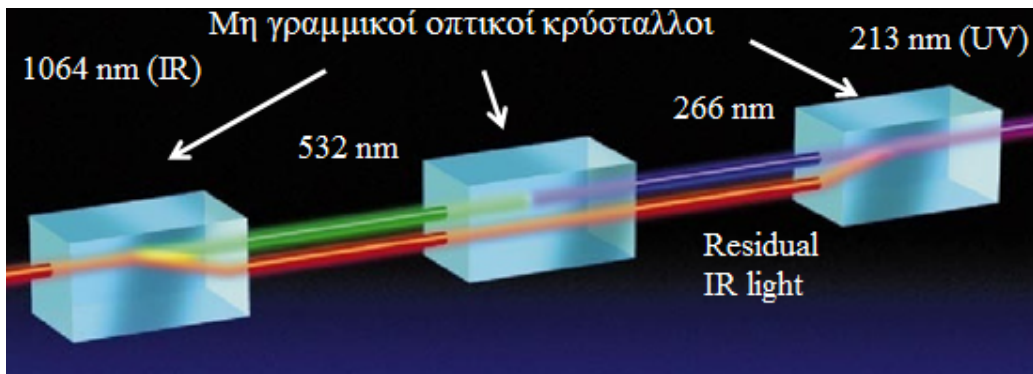
- Ανάγκη για λιγότερα αναλώσιμα
- Μη χρήση τοξικών αερίων
- Ταχύτατο και ακριβές κλειστό σύστημα 1000Hz παρακολούθησης των οφθαλμικών κινήσεων
- Μεγαλύτερος χρόνος ζωής των οπτικών του Laser, μια και το μέγιστο απορρόφησης τους είναι στα 185 nm πλησιέστερα δηλαδή στο μήκος κύματος του ArF Excimer Laser

Το Nd: YAG είναι ένα Quintupled Q-switched Laser η θεμελιώδης εκπομπή του οποίου είναι στα 1064 nm (υπέρυθρο μήκος κύματος φωτός), (**Εικόνα 20**). Χρησιμοποιεί λάμπες ξένου ή άλλα διοδικά Laser για την διαδικασία της άντλησης και φέρει ως ενεργό μέσο έναν κρύσταλλο $Y_3Al_5O_{12}$. Ο κρύσταλλος YAG είναι σκληρός, σταθερός και οπτικά ισότροπος. Ως Laser στερεάς κατάστασης μπορούν να αναπτυχθούν με πολύ υψηλή οπτική τελειότητα και εμφανίζουν ελάχιστες απώλειες της ακτινοβολίας⁶⁶.



Εικόνα 20. Το ενεργειακό διάγραμμα των μεταπτώσεων του Nd: YAG Laser

Με την βοήθεια τριών μη γραμμικών οπτικών κρυστάλλων (Non-Linear Optics) από την θεμελιώδη εκπομπή παράγεται η πέμπτη του αρμονική του Nd:YAG Laser, με μήκος κύματος εκπομπής τα 213nm (υπεριώδες μήκος κύματος φωτός, όπως και το excimer laser), (**Εικόνα 21**).



Εικόνα 21. Πως παράγεται η πέμπτη αρμονική του Nd:YAG laser. Ο πρώτος κρύσταλλος διπλασιάζει την θεμελιώδη ακτινοβολία των 1064 nm σε πράσινο φως στα 532 nm και ο δεύτερος το πράσινο σε υπεριώδες μήκους κύματος 266 nm. Ο τρίτος κρύσταλλος μετά από την μίξη της 266 nm ακτινοβολίας με την αρχική υπεριώδη ακτινοβολία στα 1064 nm παράγει υπεριώδη ακτινοβολία στα 213 nm.

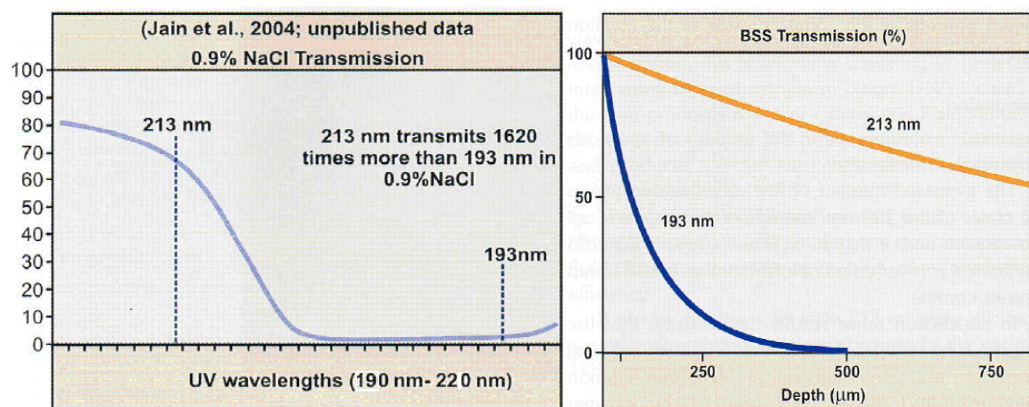
Πλεονεκτήματα της ακτινοβολίας μήκους κύματος 213 nm

- Μικρότερη εξάρτηση από την ενυδάτωση του κερατοειδούς
- Μειωμένη θερμική δράση και παράπλευρη βλάβη
- Δημιουργία «καθαρής» και ομαλής επιφάνειας φωτοαποδόμησης
- Αποτελεσματικότερη φωτοαποδόμηση ιστού (μήκος κύματος πλησίον του μέγιστου απορρόφησης ακτινοβολίας από το κολλαγόνο).

Ακολούθως έγιναν προσπάθειες για τον υπολογισμό του ρυθμού φωτοεκτομής του Nd:Yag Laser στα 213 nm για διαφορετικές επιφανειακές κατανομές ενέργειας (fluence) σε PMMA, σε ζωικό και σε ανθρώπινο κερατοειδή. Οι Ren και συν⁵⁹ προκάλεσαν διάτρηση του κερατοειδούς και υπολόγισαν τον ρυθμό φωτοεκτομής στα 0.30 μm / pulse για fluence 1.2 mJ / cm^2 . Η ενέργεια του laser ήταν 0.4 mJ / pulse και η διάμετρος του spot 0.2 mm. Παράλληλα οι Caughey και συν⁶⁷ απέδειξαν σε πειραματική ιστολογική μελέτη ότι δεν υπάρχει βλάβη στον ιστό που περιβάλλει την φωτοαποδομημένη περιοχή. Στην συνέχεια οι Dair και συν⁶⁸ υπολόγισαν ότι η πιο αποτελεσματική επιφανειακή κατανομή ενέργειας (fluence) για φωτοεκτομή κερατοειδούς σε πειραματόζωα με laser στερεάς κατάστασης στα 213 nm, είναι περίπου 200 mJ / cm^2 (ρυθμός φωτοεκτομής 0.60 μm / pulse, ανάλογος με αυτόν που επιτυγχάνεται για excimer laser στα 193 nm). Έτσι σε πειραματική μελέτη φωτοδιαθλαστικής κερατεκτομής (PRK) με laser στερεάς κατάστασης 213nm των

Ren και συν⁶² σε ανθρώπινους οφθαλμούς δοτών και οφθαλμούς κουνελιών, [επιφανειακή κατανομή ενέργειας (fluence) 250 mJ / cm² και διάμετρο spot 0.5 mm], διαπιστώθηκαν τοπογραφικά μυωπικές διορθώσεις σε όλες τις περιπτώσεις και ιστολογικά ομαλή επιφάνεια φωτοεκτομής χωρίς θόλωση κερατοειδούς. Ανάλογη in vivo μελέτη των Ren και συν⁶³ (PRK σε 7 κερατοειδείς οφθαλμών κουνελιών) παρατήρησαν κλινική πορεία και ιστολογικά ευρήματα παρόμοια με PRK μελέτη με excimer laser 193 nm σε κουνέλια.

Οι Dair και συν⁶⁹ μελέτησαν την απορρόφηση των NaCl 0.9% και BSS για ακτινοβολίες μήκους κύματος 193 nm και 213 nm υπολογίζοντας το βάθος διάδοσης του παλμού του Laser σε κάθε περίπτωση (**Εικόνα 22**). Ο συντελεστής απορρόφησης για ακτινοβολία μήκους κύματος 193 nm στο BSS ήταν 140 και στο NaCl 0.9% 81, ενώ τα αντίστοιχα βάθη διάδοσης ήταν 72 μm και 123 μm. Ο συντελεστής απορρόφησης για ακτινοβολία μήκους κύματος 213 nm στο BSS ήταν 6.9 και στο NaCl 0.9% 0.05, ενώ τα αντίστοιχα βάθη διάδοσης ήταν 1450 μm (σχεδόν 20 φορές μεγαλύτερο) και 2.0×10^5 μm (τουλάχιστον 1000 φορές μεγαλύτερο από την ακτινοβολία μήκους κύματος 193 nm). Δηλαδή, η ακτινοβολία μήκους κύματος 213 nm είναι μία με τέσσερις τάξεις μεγέθους λιγότερο εξαρτημένη από την εφύγραση του κερατοειδούς σε σχέση με ακτινοβολία μήκους κύματος 193 nm.

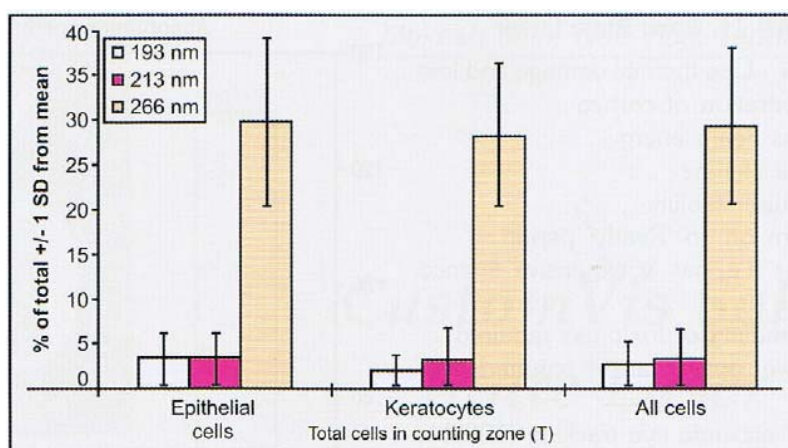


Εικόνα 22. Διάδοση της ακτινοβολίας μέσα από NaCl 0.9% (Dair και συν, 2001)

Αυτό το συμπέρασμα επιβεβαιώνει την κλινική παρατήρηση ότι κατά την χρήση του Excimer Laser 193 nm, η ακρίβεια του τελικού διαθλαστικού αποτελέσματος εξαρτάται σημαντικά από τον βαθμό της ενυδάτωσης του κερατοειδούς. Η αφυδάτωση του κερατοειδούς έχει ως αποτέλεσμα την υπερδιόρθωση ενώ η υπερενυδάτωση του οδηγεί σε υποδιόρθωση του διαθλαστικού

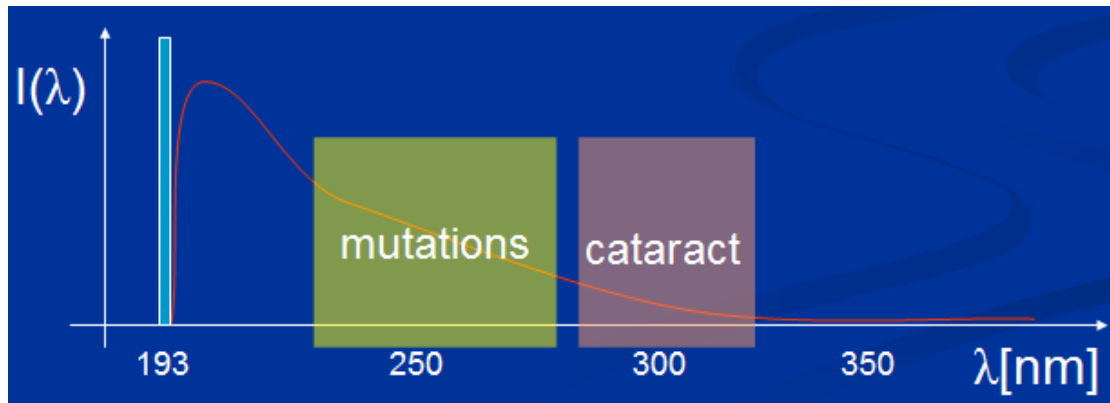
σφάλματος. Οι ανωτέρω μελέτες οδηγούν στο συμπέρασμα ότι το τελικό διαθλαστικό αποτέλεσμα μετά από φωτοεκτομή με ακτινοβολία μήκους κύματος 213 nm ενδεχομένως να επηρεάζεται λιγότερο από το βαθμό ενυδάτωσης του κερατοειδούς και το επίπεδο περιβαλλοντικής υγρασίας. Για τον λόγο αυτό είναι λιγότερο αναγκαία η τροποποίηση του νομογράμματος με βάση την επιδιωκόμενη διόρθωση και την τεχνική του εκάστοτε χειρουργού.

In vivo συγκριτική μελέτη της βλάβης του DNA κυττάρων του κερατοειδούς σε κονίκλους μετά από φωτοαποδόμηση με ακτινοβολίες μήκους κύματος 193 nm, 213 nm και 266 nm⁷⁰, κατέληξε ότι λιγότερο από 5% των κυττάρων εμφάνισαν βλάβες μετά από φωτοαποδόμηση με ακτινοβολίες μήκους κύματος 193 και 213 nm, ενώ περίπου 30% των κυττάρων (στατιστικώς σημαντική διαφορά) εμφάνισαν βλάβες μετά από φωτοαποδόμηση με ακτινοβολία μήκους κύματος 266 nm (**Εικόνα 23**).



Εικόνα 23. Ποσοστά κυττάρων με βλάβες στο DNA τους μετά από φωτοαποδόμηση με ακτινοβολίες 193 nm, 213 nm και 266 nm (Van Saarloos και συν, 2007) .

Φαίνεται λοιπόν, να ξεπερνιόνται προβληματισμοί που αφορούσαν την δευτερογενή ακτινοβολία (260- 320 nm) μετά από φωτοαποδόμηση του κερατοειδούς με ακτινοβολίες μήκους κύματος 193 και 213 nm και την πιθανότητα να προκαλεί μεταλλάξεις στο DNA των κυττάρων ή και καταρρακτογέννεση⁷¹ (**Εικόνα 24**).



Εικόνα 24. Δευτερογενής ακτινοβολία μετά από φωτοαποδόμηση κερατοειδούς με ακτινοβολία 193 nm (Müller-Stolzenburg και συν, 1990) .

Υπάρχουν δύο πλατφόρμες Laser στερεάς κατάστασης για διαθλαστικές επεμβάσεις, για τις οποίες έχουν δημοσιευτεί κλινικά αποτελέσματα.

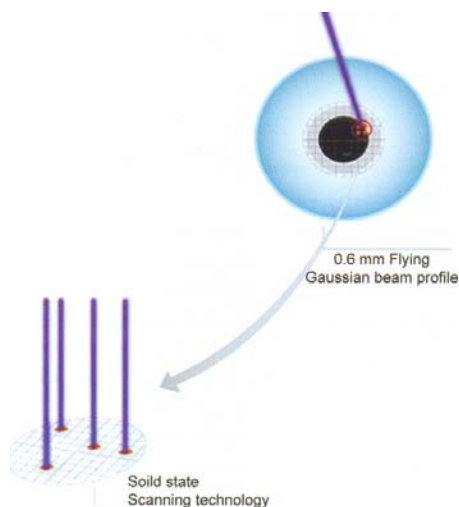
Η πρώτη είναι της LaserSoft (Katana Technologies GmbH) στα 210 nm (διάμετρος spot 0.2 mm, μέγιστο fluence 350 mJ / cm², συχνότητα ακτινοβολήσης 1 kHz). Μελέτη των Roszkowska και συν⁷² έδειξε ομαλό προφίλ φωτοεκτομής σε PMMA και οφθαλμούς χοίρου. Η εφαρμογή του σε 9 οφθαλμούς ανθρώπων που υποβλήθηκαν σε PRK (4 με μυωπία, 3 με μυωπικό αστιγματισμό, 2 με υπερμετροπικό αστιγματισμό) είχε ως αποτέλεσμα την βελτίωση της μη διορθούμενης οπτικής οξύτητας (UCVA) σε όλες τις περιπτώσεις και χωρίς απώλεια βέλτιστης διορθούμενης οπτικής οξύτητας με γυαλιά (BSCVA). Έναν μήνα μετά την διαθλαστική επέμβαση όλοι οι οφθαλμοί ήταν ± 1.00 D και 89% ± 0.50 D από την εμμετροπία.

Η δεύτερη πλατφόρμα, η μόνη εμπορικά διαθέσιμη, είναι το Pulsar Z1 Laser System 213 nm της CustomVis (**Εικόνα 25**). Πρόκειται για διοδικό Laser άντλησης στερεάς κατάστασης που εκπέμπει υπεριώδες φως μήκους κύματος 213 nm (5^η αρμονική του Nd:YAG laser) με 0.6 mm flying spot Gaussian profile (**Εικόνα 26**), συχνότητας παλμού ακτινοβολήσης 300 Hz και διάρκειας 10-12 ns. Έτσι είναι δυνατή η δημιουργία ομαλής επιφάνειας φωτοεκτομής, η ελαχιστοποίηση της θερμικής βλάβης του κερατοειδούς και η αυξημένη σταθερότητα ενέργειας από παλμό σε παλμό.



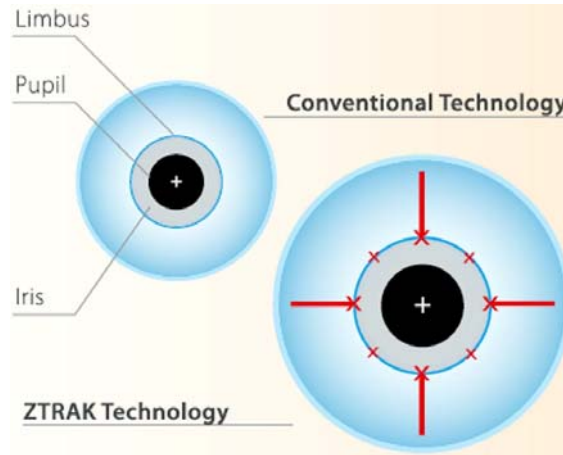
Εικόνα 25. Pulsar Z1 Laser System

Το σύστημα παρακολούθησης του οφθαλμού κατά την διάρκεια της διαθλαστικής επέμβασης (eye tracker) είναι διπλό (ZTRAK – GAZE TRACK), με συχνότητα ανίχνευσής 5 KHz και χρόνο καθυστέρησης 0.5 ms. Το ZTRAK (**Εικόνα 27**) περιλαμβάνει ένα video eye tracker και έναν ταχύτατο αναλογικό κλειστού κυκλώματος eye tracker 1 KHz. Το video eye tracker καταγράφει την θέση του σκληροκερατοειδούς ορίου, τα αγγεία του σκληροκερατοειδούς ορίου και την ίριδα



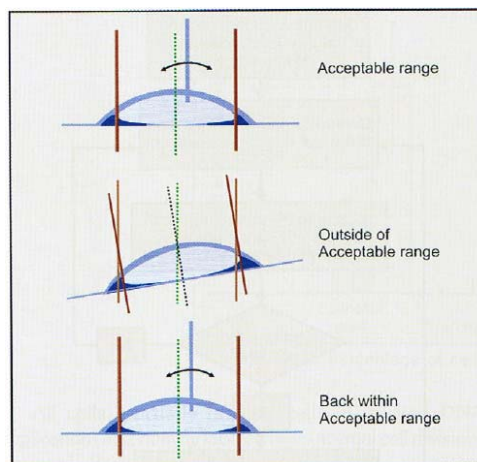
Εικόνα 26. 0.6 mm flying spot Gaussian beam profile

σε εικόνα video και ρυθμίζει την διαδικασία της φωτοαποδόμησης σε κάθε εικόνα (frame). Το αναλογικό σύστημα καταγράφει και ρυθμίζει σε κάθε στιγμή την θέση ενός ζεύγους από LEDs (Light Emitting Diodes) σε σχέση με το σκληροκερατοειδές όριο.



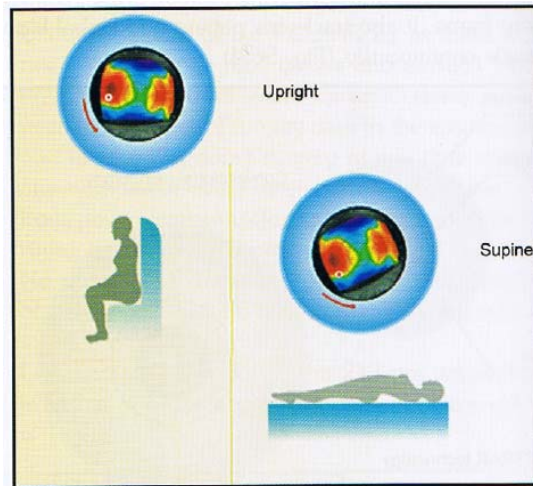
Εικόνα 27. Σύστημα ZTRAK

Το gaze tracking (**Εικόνα 28**) είναι ένα σύστημα παρακολούθησης του σημείου προσήλωσης του ασθενούς μέσω καταγραφής της ίριδας με ένα δεύτερο σύστημα video. Με το σύστημα αυτό, καταγράφεται η γωνία προσήλωσης του ασθενούς και οι διεγχειρητικές μεταβολές της και απενεργοποιείται το Laser στην περίπτωση που η γωνία προσήλωσης ξεπεράσει ένα μέγιστο αποδεκτό όριο. Μέσω των συστημάτων αυτών διασφαλίζεται η ακριβής μεταφορά της επιδιωκόμενης διόρθωσης στο επίπεδο του κερατοειδούς.



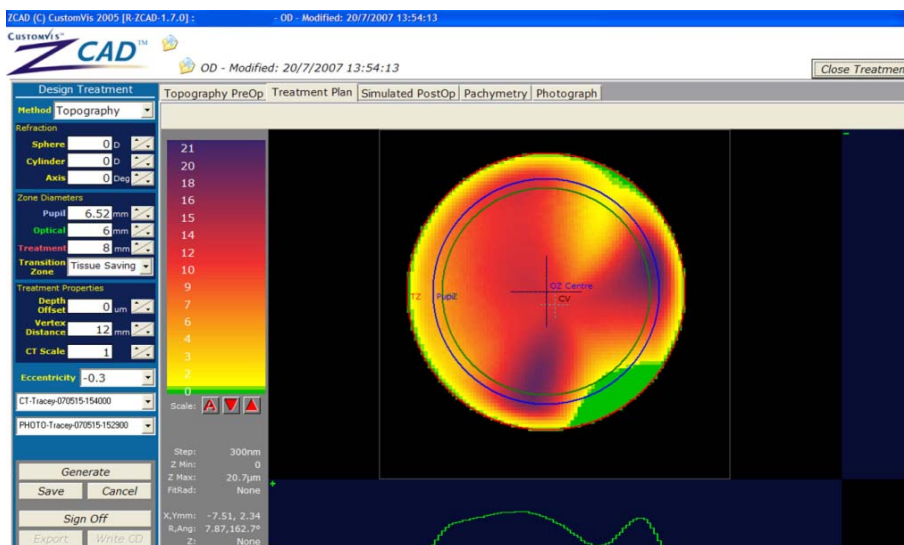
Εικόνα 28. Το σύστημα GAZE TRACK

Επιπλέον η θέση των αγγείων του σκληροκερατοειδούς ορίου και τα χαρακτηριστικά της ίριδας αποτελούν τα οδηγία σημεία για τον υπολογισμό της οφθαλμικής κυκλοστροφής (**Εικόνα 29**) κατά την μεταβολή της θέσης του ασθενούς από την όρθια στην ύπτια θέση (cyclorotation). Έτσι αυξάνει ακόμη περισσότερο η ακρίβεια διόρθωσης του αστιγματισμού.



Εικόνα 29. Το σύστημα Cyclorotation

Παράλληλα το Pulsar Z1 Laser System 213 nm μας παρέχει τη δυνατότητα για εξατομικευμένες εκτομές βασισμένες στην τοπογραφία του κερατοειδούς (EyeSys ή Orbscan topographer) αποκλειστικά ή σε συνδυασμό με τις μετρήσεις αναλυτού μετώπου κύματος (Tracey VFA wavefront analyzer) με βάση το πρόγραμμα ZCAD (**Εικόνα 30**).



Εικόνα 30. Το σύστημα ZCAD

4. Σκοπός της Διατριβής

Είναι φανερό πως το Nd : YAG LASER 213 nm και το ArF Excimer LASER 193 nm παρουσιάζουν μια σειρά από σημαντικές διαφορές πέρα από το μήκος κύματος της ακτινοβολίας τους. Οι διαφορές αυτές πιθανόν να επηρεάζουν την επουλωτική διεργασία του κερατοειδούς μετά από διαθλαστική επέμβαση και κατά επέκταση το τελικό διαθλαστικό αποτέλεσμα.

Στόχος της παρούσης διατριβής είναι η εξακρίβωση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας ενός Nd:YAG laser που εκπέμπει στα 213 nm (CustomVis Pulsar Z1 Laser System) για την διόρθωση διαθλαστικών σφαλμάτων. Για τον σκοπό αυτό διενεργήθηκε συγκριτική μελέτη Nd:YAG LASER 213 nm και ArF Excimer LASER 193 nm που περιελάμβανε ιστολογική μελέτη σε κερατοειδείς κόνικλων μετά από επιφανειακή κερατεκτομή και κλινική μελέτη σε ασθενείς με μυωπικό αστιγματισμό μετά από επιφανειακή ή εν τω βάθει φωτοεκτομή.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

5. Υλικό και μέθοδος

5.1. Πειραματική διαδικασία

Όλες οι πειραματικές επεμβάσεις διενεργήθηκαν σύμφωνα με τις οδηγίες για την χρήση ζώων σε πειραματικές μελέτες [Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, DHEW Publication No.(NIH) 85-23]. Συνολικά συμπεριλήφθηκαν και οι δύο οφθαλμοί 40 έγχρωμων ενήλικων κονίκλων Νέας Ζηλανδίας βάρους 2.5-3.5 κιλών. Τα πειραματόζωα υποβλήθηκαν σε επιφανειακή κερατεκτομή (PhotoRefractive Keratectomy) τυχαίοποιημένα (με την ρίψη ενός νομίσματος), με excimer laser 193nm (Allegretto WaveLight Eye-Q 400) στον ένα οφθαλμό (ομάδα αναφοράς) και με laser στερεάς κατάστασης (CustomVis Pulsar Z1 Laser System) στον έτερο οφθαλμό (ομάδα ελέγχου).

Τα πειραματόζωα αναισθητοποιήθηκαν με υποδόρια έγχυση μίγματος υδροχλωρικής κεταμίνης (50 mg/kg) και υδροχλωρικής ξυλαζίνης (5mg/kg). Σε όλους τους οφθαλμούς τοποθετήθηκε βλεφαροδιαστολέας μετά την ενστάλαξη οφθαλμικών σταγόνων υδροχλωρικής προπαρακαΐνης (Alcaine, Alcon, Fort Worth, TX), και έγινε μηχανική αφαίρεση του επιθηλίου του κερατοειδούς ζώνης 7.5mm, με την χρήση περιστρεφόμενης βούρτσας. Τα δύο lasers προγραμματίστηκαν για μυωπική φωτοεκτομή 6D, σε 5mm οπτική ζώνη (0.5mm μεταβατική ζώνη) και 50μm στρώματος κερατοειδούς φωτοαποδομήθηκαν. Το κεντρικό πάχος του κερατοειδούς μετρήθηκε με παχυμετρία επαφής υπερήχων (Corneo-Gage Plus; Sonogaze Inc., Cleveland, OH) πριν την έναρξη της διαδικασίας [362.6μm η ομάδα αναφοράς (από 320μm έως 455μm) και 330.4μm η ομάδα ελέγχου (από 287μm έως 430μm)]. Σε όλους τους οφθαλμούς, αμέσως μετά την ολοκλήρωση της φωτοεκτομής, έγινε εφαρμογή οφθαλμικής αλοιφής τομπραμυκίνης 0.3% και δεξαμεθαζόνης 0.1% (Tobradex; Alcon Fort Worth, TX) 4 φορές την ημέρα μέχρι την πλήρη επανεπιθηλιοποίηση του κερατοειδούς.

Τα πειραματόζωα θυσιάστηκαν αμέσως μετά την επιφανειακή φωτοεκτομή (ομάδα 1, n=10) , στις 7 μέρες (ομάδα 2, n=10), στον ένα μήνα (ομάδα 3, n=8), στους τρεις μήνες (ομάδα 4, n=6) και στους 12 μήνες (ομάδα 5, n=6), μετά την πειραματική διαδικασία με ενδοφλέβια χορήγηση νατριούχου πεντοβαρβιτάλης. Αμέσως μετά την εξόρυξη οι οφθαλμοί μονιμοποιήθηκαν με χρήση διαλύματος γλουταραλδεύδης 2.5% με σταθεροποιητή (cacodylate buffer) 0,1 M και Ph 7.3 στους 4°C για τουλάχιστον 24 ώρες και στη συνέχεια έγινε πρόσθετη μονιμοποίηση (post fixation) των οφθαλμών

με 1% τετραοξειδίου του οσμίου και τον ίδιο σταθεροποιητή στους 4°C για ακόμη μία ώρα. Στην συνέχεια, οι κερατοειδείς αφυδατώθηκαν σε διαδοχικά διαλύματα αλκοόλης και οξειδίου του προπυλενίου και εμπεδώθηκαν σε ρητίνη (epoxy resin). Όλα τα δείγματα κερατοειδών της ομάδος 1 φωτογραφήθηκαν με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο σαρώσεως (scanning electron microscopy). Παράλληλα, ελήφθησαν τομές πάχους 1-μm που χρωματίστηκαν με τρίχρωμη χρώση (Masson's trichrome stain) που ελέγχθηκαν με οπτική μικροσκοπία (light microscopy), ενώ λεπτότερες τομές (ultra-thin sections) υποβλήθηκαν σε κατάλληλη χρώση οξικού ουρανίου (uranyl acetate) και κιτρικού μολύβδου (lead citrate) και υποβλήθηκαν σε έλεγχο ηλεκτρονικής μικροσκοπίας διέλευσης (transmission electron microscopy)⁷³.

5.2 Κλινική έρευνα

Όλοι οι ασθενείς που συμμετείχαν στην μελέτη ήταν πλήρως ενημερωμένοι για την φύση της έρευνας και τους πιθανούς κινδύνους που αυτή εμπεριέχει και έδωσαν έγγραφη συγκατάθεση με βάση τις οδηγίες του Πανεπιστημίου Κρήτης και την Διακήρυξη του Ελσίνκι για την διενέργεια κλινικών μελετών.

Η ομάδα ελέγχου αποτελούνταν από 92 ασθενείς (181 οφθαλμοί) οι οποίοι υποβλήθηκαν σε διαθλαστική επέμβαση με laser στερεάς κατάστασης 213 nm μήκους κύματος (CustomVis Pulsar Z1 Laser System).

Από αυτούς, οι 74 ασθενείς (31 άντρες, 43 γυναίκες) υποβλήθηκαν σε επιφανειακή (ομάδα 1, PRK-MMC) και οι 18 (2 άντρες, 16 γυναίκες) σε εν τω βάθει φωτοεκτομή (ομάδα 2, LASIK) για την διόρθωση μυωπικού αστιγματισμού.

Οι πίνακες 1 και 2 συνοψίζουν τα δημογραφικά και διαθλαστικά δεδομένα των ασθενών.

Κριτήρια εισαγωγής των ασθενών:

- Ηλικία 18-50 ετών χωρίς ιστορικό προηγούμενης οφθαλμικής επέμβασης.
- Κεντρικό πάχος κερατοειδούς μεγαλύτερο των 500μm.

Κριτήρια αποκλεισμού των ασθενών:

- Μονόφθαλμος υπονήφιος.
- Ιστορικό οφθαλμικών παθήσεων (δυστροφία κερατοειδούς, γλαύκωμα, ιστορικό έρπητα, κερατίδος, ουλών ή τραυμάτων του κερατοειδούς, μικροφθαλμία, νυσταγμός).
- Ιστορικό αυτοάνοσων νοσημάτων (AIDS, Σακχαρώδης Διαβήτης κτλ) τα οποία μπορούν να επηρεάσουν τη πορεία της επούλωσης.

- Ενεργός φλεγμονή κερατοειδούς ή επιπεφυκότα.
- Εγκυμοσύνη.

Πίνακας 1. Ομάδα 1: Pulzar Z1 - PRK MMC

Ασθενείς / Οφθαλμοί	74 / 146
Ηλικία (Έτη)	31.5 ± 10.9 (19 έως 50)
Pre-op Defocus (D)	4.70 ± 2.09 (1.25 έως 12.00)
Attempted Sphere (D)	-3.78 ± 1.86 (-0.50 έως -9.50)
Attempted Astigmatism (D)	-0.76 ± 0.76 (0.00 έως -5.50)
Post-op Defocus (D)	0.83 ± 0.55 (0 έως 2.77)
Pre-op BSCVA (logMar)	-0.04 ± 0.06 (-0.18 έως 0.40)
Post-op UCVA (logMar)	0.05 ± 0.13 (-0.18 έως 0.52)
Post-op BSCVA (logMar)	-0.02 ± 0.06 (-0.18 έως 0.22)

Πίνακας 2. Ομάδα 2: Pulzar Z1 - LASIK

Ασθενείς / Οφθαλμοί	18 / 35
Ηλικία (Έτη)	29.1 ± 4.9 (21 έως 38)
Pre-op Defocus (D)	5.86 ± 1.36 (2.75 έως 8.00)
Attempted Sphere (D)	-5.22 ± 1.42 (-2.25 έως -7.75)
Attempted Astigmatism (D)	-0.52 ± 0.59 (0.00 έως -2.00)
Post-op Defocus (D)	0.93 ± 0.77 (0.06 έως 2.23)
Pre-op BSCVA (logMar)	-0.03 ± 0.06 (-0.16 έως 0.50)
Post-op UCVA (logMar)	0.11 ± 0.21 (-0.18 έως 0.70)
Post-op BSCVA (logMar)	-0.01 ± 0.15 (-0.18 έως 0.52)

Ως ομάδα αναφοράς (σταθμισμένη ως προς την ηλικία, το φύλο και το διαθλαστικό σφάλμα), χρησιμοποιήθηκαν 228 ασθενείς (426 οφθαλμοί) οι οποίοι υποβλήθηκαν σε διαθλαστική επέμβαση με excimer laser 193nm (Allegretto Eye-Q 400). Από αυτούς οι 184 ασθενείς (62 άντρες, 122 γυναίκες) υποβλήθηκαν σε επιφανειακή (ομάδα 3, PRK-MMC) και οι 44 (9 άντρες, 35 γυναίκες) σε εν τω βάθει φωτοεκτομή (ομάδα 4, LASIK) για την διόρθωση μυωπικού αστιγματισμού.

Οι πίνακες 3 και 4 συνοψίζουν τα δημογραφικά και διαθλαστικά δεδομένα των ασθενών.

Πίνακας 3. Ομάδα 3: Allegretto - PRK MMC

Ασθενείς / Οφθαλμοί	184 / 342
Ηλικία (Ετη)	29.8 ± 6.6 (18 έως 50)
Pre-op Defocus (D)	5.03 ± 2.29 (1 έως 13.75)
Attempted Sphere (D)	-4.25 ± 2.07 (-0.25 έως -10.50)
Attempted Astigmatism (D)	-0.82 ± 0.93 (0 έως -6.00)
Post-op Defocus (D)	0.72 ± 0.42 (0 έως 1.75)
Pre-op BSCVA (logMar)	-0.02 ± 0.09 (-0.18 έως 0.66)
Post-op UCVA (logMar)	-0.02 ± 0.10 (-0.18 έως 0.52)
Post-op BSCVA (logMar)	-0.04 ± 0.09 (-0.18 έως 0.50)

Πίνακας 4. Ομάδα 4: Allegretto - LASIK

Ασθενείς / Οφθαλμοί	44 / 84
Ηλικία (Ετη)	29.4 ± 5.8 (21 έως 47)
Pre-op Defocus (D)	6.74 ± 1.65 (2.75 έως 10.75)
Attempted Sphere (D)	-5.48 ± 1.65 (-1.50 έως -8.75)
Attempted Astigmatism (D)	-1.23 ± 1.09 (0.00 έως -4.50)
Post-op Defocus (D)	0.62 ± 0.48 (0.00 έως 2.47)
Pre-op BSCVA (logMar)	0.01 ± 0.08 (-0.18 έως 0.30)
Post-op UCVA (logMar)	0.01 ± 0.11 (-0.18 έως 0.40)
Post-op BSCVA (logMar)	-0.02 ± 0.09 (-0.18 έως 0.28)

Ο προεγχειρητικός έλεγχος όλων των συμμετεχόντων (ομάδες ελέγχου και αναφοράς) περιελάμβανε την μη διορθούμενη οπτική οξύτητα (UCVA), την βέλτιστη διορθούμενη οπτική οξύτητα (BSCVA) και την κυκλοπληγική διάθλαση σε LogMar οπτότυπο, εξέταση στην σχισμοειδή λυχνία, βυθοσκόπηση, μέτρηση ενδοφθάλμιας πίεσεως, τοπογραφία (C-Scan by Technomed Arnold-Sommerfeld-Ring1, 52499 Baesweiler, Germany), παχυμετρία (Pac Scan 300P by Sonomed, USA) και συνεστιακή μικροσκοπία κερατοειδούς (Heidelberg Engineering GmbH, Dossenheim, Germany). Η υποκειμενική διάθλαση όλων των ασθενών έγινε από τον ίδιο εξεταστή και στον ίδιο εξεταστικό χώρο και όλες οι επεμβάσεις πραγματοποιήθηκαν από τον ίδιο χειρουργό οφθαλμίατρο (ΙΓΠ) με πανομοιότυπη τεχνική για κάθε ομάδα ασθενών.

Η αποεποθηλιοποίηση του κερατοειδούς στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε PRK (ομάδες 1 και 3) πραγματοποιήθηκε με μια περιστρεφόμενη βούρτσα και αμέσως μετά την φωτοαποδόμηση τοποθετήθηκε μιτομυκίνη 0.02% σε ειδικό σπόγγο επί του κερατοειδούς για 12 δευτερόλεπτα σε. Θεραπευτικός φακός επαφής παρέμεινε σε όλους τους οφθαλμούς μέχρι την πλήρη επανεπιθηλιοποίησή τους. Στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε LASIK (ομάδες 2 και 4) η δημιουργία του ανώτερου κρημνού (superiorly hinged flap) πραγματοποιήθηκε με τον Carriazo-Pendular (110μm κεφαλή) μικροκερατόμο (Schwind GmbH & Co. KG, D-63801 Kleinostheim, Germany).

Μετεγχειρητικά οι ομάδες 1 και 3 (PRK) λάμβαναν νατριούχο φλουμπιπροφένη 0.03% (Ocuflur, Allergan, Westport, Ireland) μία σταγόνα 4 φορές την ημέρα για 2 ημέρες, κολλύριο τομπραμυκίνης (0,3%) και δεξαμεθαζόνης (0,1%) (Tobradex, Alcon Ft Worth, TX) μία σταγόνα 4 φορές την ημέρα μέχρι την αφαίρεση του θεραπευτικού φακού και μετά φλουορομεθολόνη (FML, Alvia, Athens, Greece) μία σταγόνα 4 φορές την ημέρα με προοδευτική μείωση εντός του επόμενου μήνα. Σταγόνες τεχνητών δακρύων (Vismed, TRB Chemedica, Greece) χρησιμοποιούνταν αρχικά ανά ώρα και μετά τον πρώτο μήνα εξατομικευμένα σύμφωνα με τις ανάγκες του εκάστοτε ασθενούς.

Οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε LASIK λάμβαναν Ocuflur μία σταγόνα 4 φορές την ημέρα για 2 ημέρες, Tobradex μία σταγόνα 4 φορές την ημέρα για δύο εβδομάδες και Vismed χρησιμοποιούνταν αρχικά ανά ώρα και μετά τον πρώτο μήνα εξατομικευμένα σύμφωνα με τις ανάγκες του εκάστοτε ασθενούς.

Η μετεγχειρητική παρακολούθηση των ασθενών πραγματοποιήθηκε την πρώτη μέρα, τον πρώτο, τρίτο, έκτο και δωδέκατο μήνα μετά την επέμβαση. Η εξέταση περιελάμβανε μέτρηση της οπτικής οξύτητας (UCVA και BSCVA), μέτρηση της ενδοφθάλμιας πίεσης, εξέταση σχισμοειδούς λυχνίας, τοπογραφία του κερατοειδούς και λήψη εικόνων του κερατοειδούς με το συνεστιακό μικροσκόπιο

5.3. Ανάλυση των Αποτελεσμάτων

Η καταγραφή και η επεξεργασία των αποτελεσμάτων (στατιστική ανάλυση, διαγραμματική απεικόνιση) πραγματοποιήθηκε με την βοήθεια H/Y στο πρόγραμμα Excel.

Χρησιμοποιήθηκαν στατιστικές δοκιμασίες της κλασικής Στατιστικής εφόσον τα δείγματα υπερβαίνουν τα 30, άλλως θα εφαρμοστούν οι μη παραμετρικές

δοκιμασίες σύγκρισης δύο μέσων τιμών και συσχέτισης των τιμών δύο κατανομών μεταξύ τους. Ως στατιστικά σημαντική θεωρείται η δοκιμασία όταν η πιθανότητα λάθους είναι μικρότερη του 5%.

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε στο Ινστιτούτο Οπτικής και Όρασης (ΙΟΟ) του Πανεπιστημίου Κρήτης όπου υπάρχουν και λειτουργούν το laser στερεάς κατάστασης Pulsar Laser System 213nm της CustomVis, το excimer laser 193nm Alegretto Eye-Q 400 καθώς και όλος ο αναγκαίος εξοπλισμός.

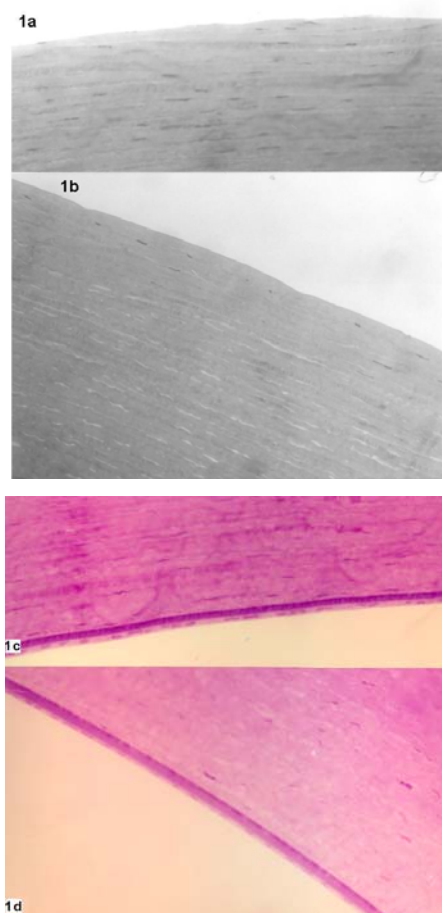
6. Αποτελέσματα – Συζήτηση

6.1. Πειραματική Μελέτη

Όλες οι επιφανειακές φωτοεκτομές και στα 40 κουνέλια (80 οφθαλμοί) ολοκληρώθηκαν χωρίς προβλήματα. Οι οφθαλμοί και των δύο ομάδων επανεπιθηλιοποιήθηκαν εντός μιας εβδομάδος χωρίς να υπάρξουν σημεία φλεγμονής του κερατοειδούς. Κλινικά ορατή υποεπιθηλιακή θόλωση παρατηρήθηκε την έβδομη μετεγχειρητική ημέρα, κορυφώθηκε στον ένα μήνα και ακολούθως μειώθηκε προοδευτικά.

6.1.1. Οπτική Μικροσκοπία

Αμέσως μετά την φωτοεκτομή (ομάδα 1), (**Εικόνα 31**), είτε με SSL είτε με EL, τα δείγματα των κερατοειδών παρουσίαζαν ομαλή επιφάνεια φωτοαποδόμησης, χωρίς σημεία οιδήματος ή διαταραχής του παρακείμενου στρώματος. Η δομή της Δεσκεμετείου μεμβράνης και των ενδοθηλιακών κυττάρων δεν διέφερε από αυτήν του άθικτου κερατοειδικού ιστού.

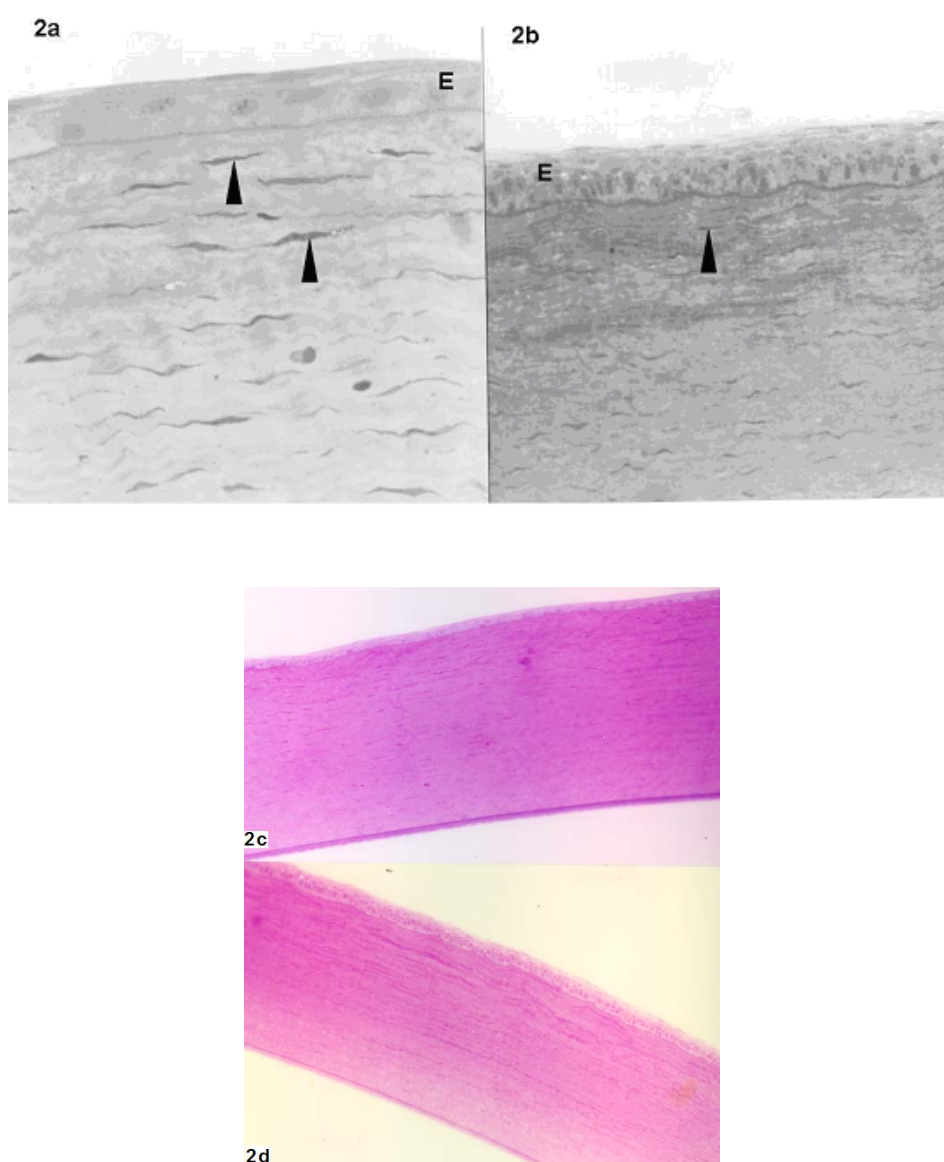


Εικόνα 31. Η μορφολογία του κερατοειδούς αμέσως μετά την φωτοαποδόμηση. Όλα τα δείγματα είτε μετά από την χρήση SSL (1a, 1c) είτε EL (1b, 1d) παρουσιάζουν

ομαλή κερατοειδική επιφάνεια. Η Δεσκεμέτειος μεμβράνη και τα ενδοθηλιακά κύτταρα παραμένουν αθικτα.

Οπτική μικροσκοπία, αρχική μεγένθυνση x 320.

Την έβδομη μετεγχειρητική ημέρα (ομάδα 2), (**Εικόνα 32**), το επιθήλιο στα δείγματα του SSL ήταν κατά 2-3 στρώματα λεπτότερο σε σύγκριση με το φυσιολογικό και με μικρότερο αριθμό πτερυγοειδών κυττάρων. Τα δείγματα κερατοειδών που φωτοαποδομήθηκαν με το EL παρουσίαζαν φυσιολογικό πάχος επιθηλίου (5-6 στρώματα), ή μικρού βαθμού επιθηλιακή υπερπλασία.



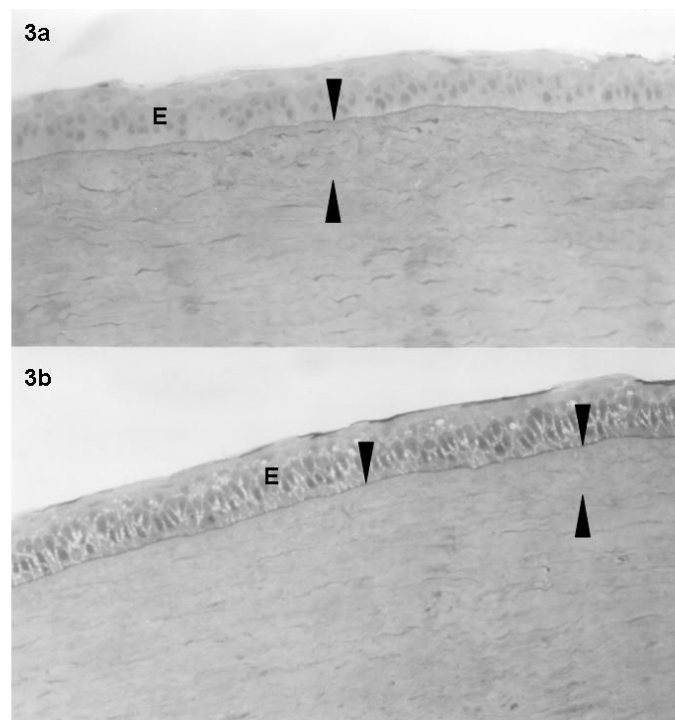
Εικόνα 32. Εβδομη μετεγχειρητική ημέρα. Στα δείγματα που φωτοαποδομήθηκαν με το SSL (2a, 2c), το αναγεννημένο επιθήλιο (E) παρουσιάζει μικρότερο αριθμό

περυγοειδών κυττάρων σε σχέση με τα δείγματα που φωτοαποδομήθηκαν με το EL (2b, 2d). Ενεργοποιημένα κερατοκύτταρα (βέλη) στο ανώτερο στρώμα σε δείγματα και των δύο ομάδων. Η ενδοθηλιακή στιβάδα είναι άθικτη.

Οπτική μικροσκοπία, αρχική μεγέθυνση x 500 (2a), x 320 (2b), x 160 (2c) και x 160 (2d).

Ενεργοποιημένα κερατοκύτταρα παρατηρήθηκαν σε όλα τα δείγματα στο ανώτερο στρώμα πλησίον του επιθηλίου. Ιστολογικά ευρήματα διήθησης ή οιδήματος δεν ευρέθησαν σε κανένα δείγμα. Η ενδοθηλιακή στιβάδα ήταν άθικτη και τα ενδοθηλιακά κύτταρα εμφάνιζαν φυσιολογική μορφολογία.

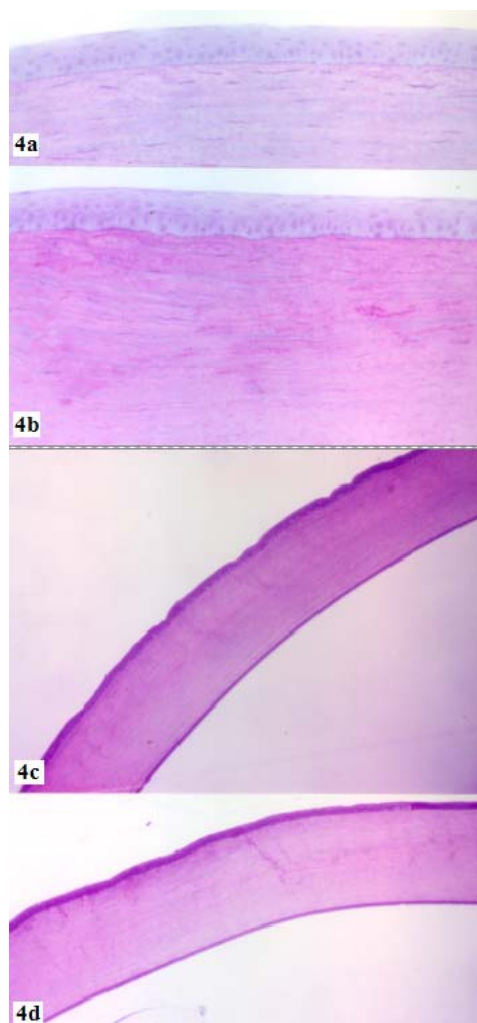
Έναν μήνα μετεγχειρητικά, το επιθήλιο σε όλα τα δείγματα (SSL και EL) χαρακτηρίζονταν από φυσιολογική μορφολογία (**Εικόνα 33**).



Εικόνα 33. Ένα μήνα μετά την επιφανειακή φωτοεκτομή. Τα μορφολογικά χαρακτηριστικά του αναγεννημένου επιθηλίου πάνω από την φωτοαποδομημένη κερατοειδική επιφάνεια με την χρήση SSL (3a) και EL (3b) είναι σχεδόν πανομοιότυπες. Τα βέλη υποδεικνύουν το υποεπιθηλιακό ινώδες στρώμα.

Οπτική μικροσκοπία, αρχική μεγέθυνση x 320.

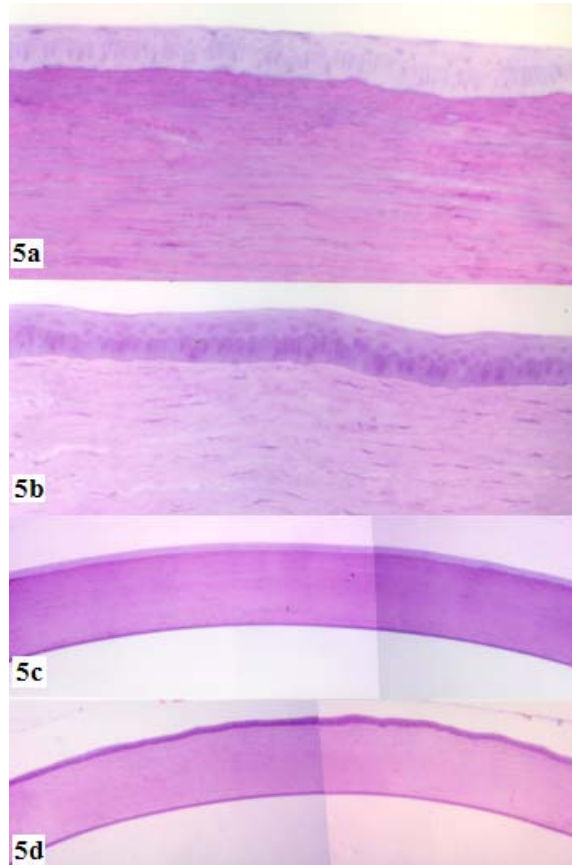
Τρεις μήνες μετεγχειρητικά (ομάδα 3), όλα τα δείγματα (SSL και EL) εμφάνιζαν μείωση του πάχους του υποεπιθηλιακού ινώδους στρώματος (**Εικόνα 34**).



Εικόνα 34. Τρεις μήνες μετά την επιφανειακή φωτοεκτομή. Όλα τα δείγματα [SSL (4a, 4c) και EL (4b, 4d)] εμφάνιζαν τάση μείωσης του πάχους του υποεπιθηλιακού ινώδους στρώματος.

Οπτική μικροσκοπία, αρχική μεγέθυνση x 320 (4a), x 320 (4b), x 50 (4c) και x 50 (4d).

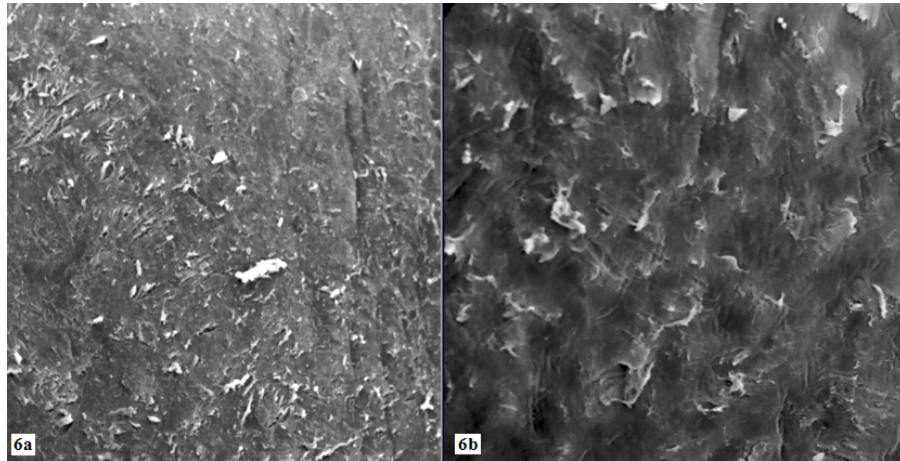
Δώδεκα μήνες μετά την επιφανειακή φωτοεκτομή ήταν η απώτερη μετεγχειρητική (ομάδα 4) χρονική στιγμή έλεγχου. Σε όλα τα δείγματα (SSL και EL) το υποεπιθηλιακό ινώδες στρώμα δεν ξεπερνούσε τα 10 μ m – 15 μ m. Η δομή του επιθηλίου, του στρώματος και του ενδοθηλίου ήταν πανομοιότυπη με αυτή του άθικτου κερατοειδικού ιστού (**Εικόνα 35**).



Εικόνα 35. Δώδεκα μήνες μετεγχειρητικά. Σε όλα τα δείγματα [SSL (5a, 5c) και EL(5b, 5d)] η δομή του επιθηλίου, του στρώματος και του ενδοθηλίου ήταν πανομοιότυπη με αυτή του άθικτου κερατοειδικού ιστού. Οπτική μικροσκοπία, αρχική μεγέθυνση x 320 (5a), x 320 (5b), x 50 (5c) και x 50 (5d).

6.1.2. Ηλεκτρονική μικροσκοπία σαρώσεως

Αμέσως μετά την φωτοεκτομή σε όλα τα δείγματα (SSL και EL), η επιφάνεια του κερατοειδούς ήταν σχετικά ομαλή, με μικρού βαθμού ανωμαλίες ομοιόμορφα καταναμημένες, χωρίς ρωγμές ή οπές (**Εικόνα 36**).

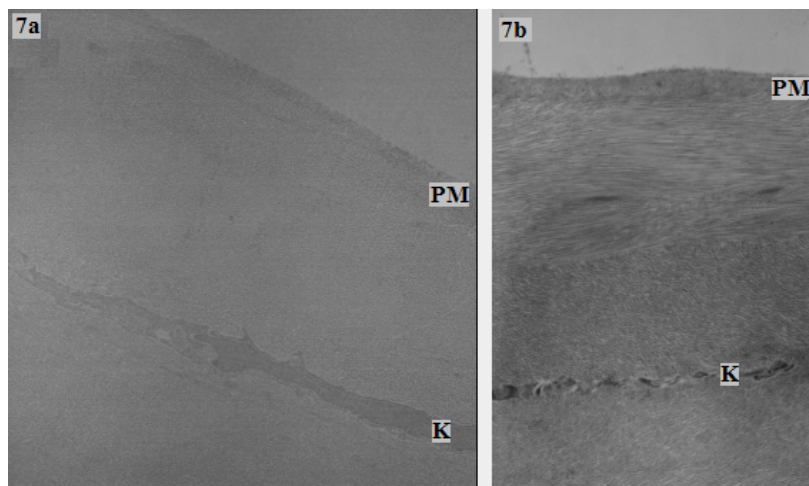


Εικόνα 36. Ηλεκτρονική μικροσκοπία σαρώσεως δειγμάτων κερατοειδούς αμέσως μετά την φωτοαποδόμηση με SSL (6a) και EL (6b). Το ανώτερο στρώμα φαίνονταν σχετικά ομαλό χωρίς ρωγμές ή οπές.

Ηλεκτρονική μικροσκοπία σαρώσεως, αρχική μεγέθυνση x 200.

6.1.3. Ηλεκτρονική μικροσκοπία διέλευσης

Αμέσως μετά την φωτοεκτομή η επιφάνεια του κερατοειδούς ήταν καλυμμένη από ψευδομεμβράνη που αποτελείται από άμορφο αδιαπέραστο στα ηλεκτρόνια υλικό με λίγες κοκκιώδεις αθροίσεις και αραιές κυστικές δομές. Η δομή της ψευδομεμβράνης ήταν πανομοιότυπη σε όλα τα δείγματα (**Εικόνα 37**)

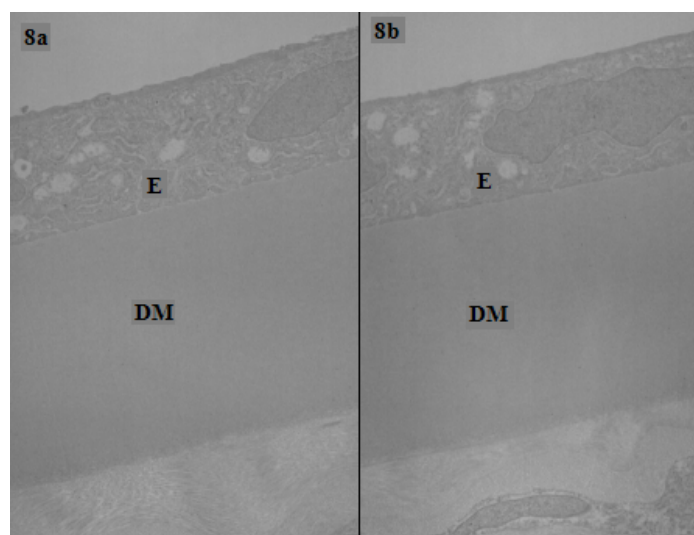


Εικόνα 37. Ηλεκτρονική μικροσκοπία διέλευσης δειγμάτων κερατοειδούς αμέσως μετά την φωτοαποδόμηση με SSL (7a) και EL (7b). Η ψευδομεμβράνη (PM) εμφάνιζε παρόμοια δομή και στις δύο ομάδες δειγμάτων. Στο ανώτερο στρώμα των

δειγμάτων που φωτοαποδομήθηκαν με EL (7b), παρατηρήθηκαν δομικές αλλαγές των κερατοκυττάρων (Κ) όπως κατακερματισμός και κενοδοπιώδη εμφάνιση.

Ηλεκτρονική μικροσκοπία διέλευσης, αρχική μεγέθυνση (X 5000 7a), (x 6600 7b).

Το κοινό χαρακτηριστικό σε όλα τα δείγματα ήταν η επιπέδωση της περιφερικής επιφάνειας της ψευδομεμβράνης, σε αντίθεση με την εσωτερική, που αντιστοιχεί στην μεταβατική ζώνη ψευδομεμβράνης και άθικτου κερατοειδικού στρώματος. Η τραχύτητα αυτής της επιφάνειας είναι υπεύθυνη για την ανομοιομορφία του πάχους της ψευδομεμβράνης. Στα δείγματα κερατοειδούς που φωτοαποδομήθηκαν με EL η ψευδομεμβράνη ήταν λίγο παχύτερη σε σχέση με αυτά που φωτοαποδομήθηκαν με SSL, ενώ παράλληλα στο ανώτερο στρώμα παρατηρήθηκαν κερατοκύτταρα αφυδατωμένα, κατακερματισμένα, με ποικίλου βαθμού κενοδοπιώδη εμφάνιση. Αντιθέτως, τα δείγματα του κερατοειδούς που φωτοαποδομήθηκαν με SSL είχαν ενεργοποιημένα κερατοκύτταρα φυσιολογικής μορφολογίας. Το βαθύτερο στρώμα είχε παρόμοια μορφολογία (SSL και EL) με σχεδόν φυσιολογική δομή κερατοκυττάρων και εξωκυττάρου υλικού. Η Δεσκεμετείου μεμβράνη και τα ενδοθηλιακά κύτταρα παρουσίαζαν φυσιολογική εμφάνιση, δίχως οίδημα ή απώλεια των διακυτταρικών συνδέσεων (**Εικόνα 38**).



Εικόνα 38. Ηλεκτρονική μικροσκοπία διέλευσης δειγμάτων κερατοειδούς αμέσως μετά την φωτοαποδόμηση με SSL (8a) και EL (8b). Η εμφάνιση της Δεσκεμετείου μεμβράνης (DM) και του ενδοθηλίου (E) είναι σχεδόν φυσιολογική και στις δύο ομάδες δειγμάτων.

Ηλεκτρονική μικροσκοπία διέλευσης, αρχική μεγέθυνση x 5000.

Την έβδομή μετεγχειρητική ημέρα (ομάδα 2), η διαστρωμάτωση του επιθηλίου (επιφανειακά, περυγοειδή και βασικά κύτταρα) ήταν τυπική για δείγματα μετά από επιφανειακή φωτοεκτομή. Τα SSL δείγματα, παρά το μειωμένο πάχος του επιθηλίου, τα επιθηλιακά κύτταρα εμφάνιζαν φυσιολογικά μορφολογικά χαρακτηριστικά (**Εικόνα 39**).



Εικόνα 39. Ηλεκτρονική μικροσκοπία διέλευσης δείγματος κερατοειδούς επτά μέρες μετά την φωτοαποδόμηση με SSL. Ο αριθμός των επιθηλιακών στοιβάδων ήταν μειωμένος σε σχέση με το φυσιολογικό επιθήλιο. Ο αριθμός των ημιδεσμοσωμάτων (βέλη) ήταν εξαιρετικά μειωμένος.

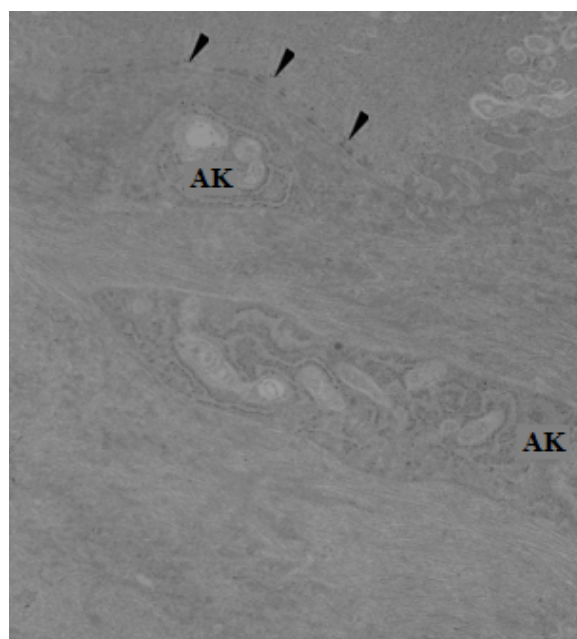
Ηλεκτρονική μικροσκοπία διέλευσης, αρχική μεγέθυνση x 3000.

Σε όλα τα δείγματα (SSL και EL), τα βασικά κύτταρα συνδέονταν με τη βασική μεμβράνη με ένα μικρό αριθμό ανομοιόμορφα διατεταγμένων ημιδεσμοσωμάτων. Ενεργοποιημένα κερατοκύτταρα εμφανίζονταν στο ανώτερο στρώμα στους SSL και EL οφθαλμούς.

Έναν μήνα μετά την επιφανειακή φωτοεκτομή (ομάδα 3), σε όλα τα δείγματα το επιθήλιο εμφάνιζε ομοιόμορφα διατεταγμένα ημιδεσμοσώματα μεταξύ των βασικών κυττάρων και του ανώτερου στρώματος. Επιπλέον, κάτω από το αναγεννημένο επιθήλιο το ανώτερο στρώμα πάχους 20μm με 30μm περιείχε σημαντικό αριθμό ενεργοποιημένων κερατοκυττάρων (**Εικόνα 40**). Η στοιβάδα αυτή ήταν ξεκάθαρα

διακριτή από το άθικτο στρώμα χάρις στα χαοτικά διατεταγμένα ινίδια κολλαγόνου ποικίλου μεγέθους, την ελαφρά κενοτοπιώδη εμφάνιση και τις άφθονες άμορφες αθροίσεις. Η δομή του βαθύτερου στρώματος, της Δεσκεμετείου μεμβράνης και του ενδοθηλίου ήταν παρόμοια με αυτήν του άθικτου κερατοειδικού ιστού.

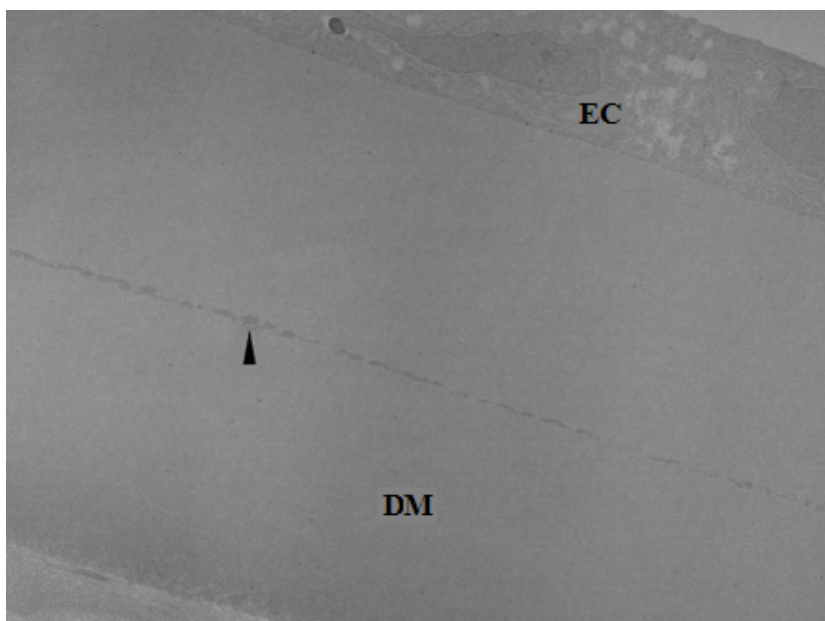
Τρεις μήνες μετεγχειρητικά (ομάδα 4), το κερατοειδικό επιθήλιο εμφάνιζε φυσιολογικά μορφολογικά χαρακτηριστικά αν και ελαφρώς παχύτερο σε όλα τα δείγματα και των δύο ομάδων (SSL και EL). Σε ορισμένες περιοχές των δειγμάτων και των δύο ομάδων παρατηρήθηκαν αναδιπλώσεις της βασικής μεμβράνης.



Εικόνα 40. Ηλεκτρονική μικροσκοπία διέλευσης δειγμάτων κερατοειδούς ένα μήνα μετεγχειρητικά. Το επιθήλιο προσφύονταν στο στρώμα με σημαντικό αριθμό ώριμων ημιδεσμοσωμάτων (βέλη). Το ανώτερο στρώμα αποτελείται από χαοτικά διατεταγμένο ινώδες υλικό και ενεργοποιημένα κερατοκύτταρα (AK).

Ηλεκτρονική μικροσκοπία διέλευσης, αρχική μεγέθυνση x 6600.

Δώδεκα μήνες μετά την επιφανειακή φωτοεκτομή (ομάδα 5) με SSL και EL, το υποεπιθηλιακό στρώμα σε όλα τα δείγματα εμφάνιζε τάση λεπτύνσης, χωρίς άλλες δομικές μεταβολές. Η Δεσκεμέτειος μεμβράνη και το ενδοθήλιο σε όλα τα δείγματα δεν παρουσίαζαν μορφολογικές διαφορές από τον άθικτο ιστό, εκτός από ένα αδιαπέραστο στα ηλεκτρόνια στρώμα εντός της Δεσκεμετείου μεμβράνης σε δείγματα και των δύο ομάδων (**Εικόνα 41**).



Εικόνα 41. Ηλεκτρονική μικροσκοπία διέλευσης δειγμάτων κερατοειδούς δώδεκα μήνες μετεγχειρητικά. Ένα χαρακτηριστικό, αδιαπέραστο στα ηλεκτρόνια στρώμα (electron-dense layer), (βέλη) παρατηρείται εντός της Δεσκεμετείου μεμβράνης (DM) σε πολλά δείγματα κερατοειδούς μετά από φωτοαποδόμηση με SSL. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα (EC) έχουν φυσιολογική εμφάνιση.

Ηλεκτρονική μικροσκοπία διέλευσης, αρχική μεγέθυνση x 3000.

Στους δώδεκα μήνες που ολοκληρώθηκε η παρούσα πειραματική μελέτη δεν υπήρξαν σημεία μετάλλαξης του κερατοειδούς σε κανένα δείγμα (όγκος ή άλλη κερατοειδική ανωμαλία), αν και το μήκος κύματος στα 213 nm είναι πλησιέστερο στο μέγιστο της απορρόφησης του DNA⁷⁴. Τα αποτελέσματα αυτά έρχονται σε συμφωνία με παλαιότερες πειραματικές μελέτες και επιβεβαιώνουν την φυσιολογική επούλωση του κερατοειδούς μετά από επιφανειακή φωτοεκτομή με ακτινοβολία μήκους κύματος 193 nm ή 213 nm, χωρίς ανεπιθύμητες δράσεις στις βαθύτερες στοιβάδες του κερατοειδούς^{48, 62, 63, 75, 76}.

6.1.4 Συζήτηση πειραματικών αποτελεσμάτων

Ελάχιστες είναι οι πειραματικές, ιστολογικές μελέτες με μήκος κύματος 213 nm. Οι Ren και συν⁶¹ σε μελέτη με οπτική και ηλεκτρονική μικροσκοπία σε κερατοειδείς κόνικλων και πτωματικούς κερατοειδείς, παρατήρησαν ομαλή επιφάνεια φωτοεκτομής μετά από μυωπικές διορθώσεις από 2.3 D έως 6.1 D. Η πορεία επούλωσης σε όλες τις περιπτώσεις εξελίχθηκε ομαλά. Το ανώτερο στρώμα

παρουσίαζε αυξημένο αριθμό ινοβλαστών την δέκατη μετεγχειρητική μέρα, που προοδευτικά ελαττώθηκαν μέχρι τους τρεις μήνες. Κερατοκύτταρα, καλλαγόνες ίνες, Descemet's μεμβράνη και ενδοθηλιακά κύτταρα παρέμειναν ανέπαφα κάτω από την επιφάνεια φωτοεκτομής.

Ομαλή επιφάνεια φωτοεκτομής και ελάχιστη θερμική βλάβη ήταν τα ευρήματα των Caughey και συν⁶⁷ σε χοίρειους κερατοειδείς μετά από φωτοεκτομή με ακτινοβολία μήκους κύματος 213 nm.

Οι Van Saarloos και συν⁷⁰, σε συγκριτικές μελέτες μετά από φωτοεκτομή σε κερατοειδείς κονίκλων Νέας Ζηλανδίας με ακτινοβολίες μήκους κύματος 213 και 193 nm διαπίστωσαν παρόμοιο ρυθμό κυτταρικής απόπτωσης μεταξύ των δύο ομάδων χωρίς ευρήματα θερμικής βλάβης. Επιπλέον, ο αριθμός ζώντων κερατοκυττάρων στο ανώτερο στρώμα την τρίτη μετεγχειρητική μέρα, ήταν μεγαλύτερος στους κερατοειδείς που χρησιμοποιήθηκε το excimer laser, γεγονός που υποδηλώνει αυξημένο ρυθμό μετανάστευσης και διαφοροποίησης των κερατοκυττάρων και κατά επέκταση, εντονότερη φλεγμονώδη διαδικασία.

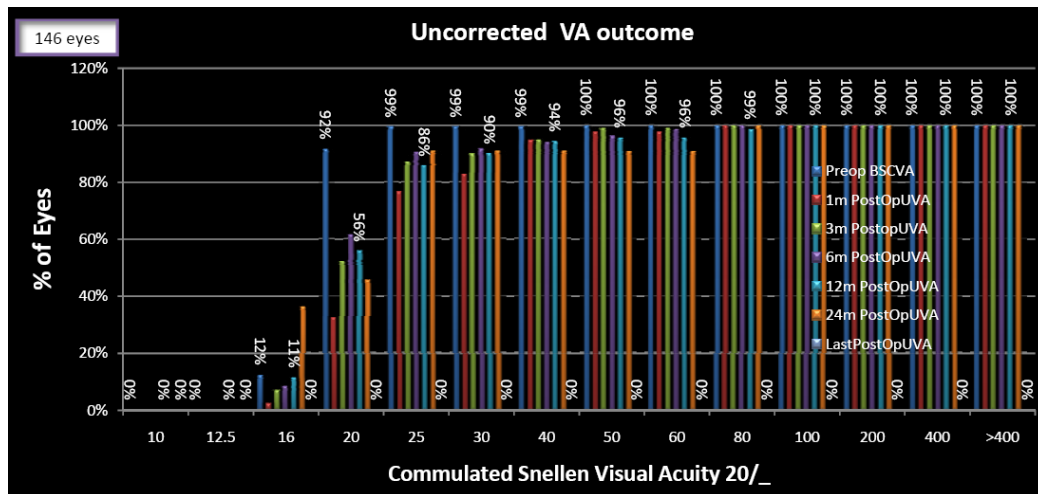
Τα αποτελέσματά της παρούσης διατριβής είναι παρόμοια με αυτά των προηγούμενων δημοσιευμένων μελετών και συμπληρώνουν την υπάρχουσα βιβλιογραφία. Οι μικρές διαφορές που παρατηρούνται, πιθανόν να οφείλονται σε διαφορετικές παραμέτρους των laser που χρησιμοποιήθηκαν στις διάφορες μελέτες (επιφανειακή πυκνότητα ενέργειας, ρυθμός φωτοαποδόμησης, μέγεθος δέσμης ακτινοβολίας) και / ή στις διαφορετικές επιδιωκόμενες διορθώσεις.

Περιορισμοί της πειραματικής μελέτης αποτελούν, ο περιορισμένος αριθμός πειραματόζωων, οι μικρές διαφορές επιφανειακής πυκνότητας ενέργειας μεταξύ SSL και EL η σταθερή επιδιωκόμενη διόρθωση σε όλες τις φωτοεκτομές και η έλλειψη ανοσοϊστοχημικής και στατιστικής ανάλυσης (αριθμός ενεργοποιημένων κερατοκυττάρων, ρυθμός απόπτωσης κερατοκυττάρων, πάχος ψευδομεμβράνης).

6.2 Κλινική Μελέτη

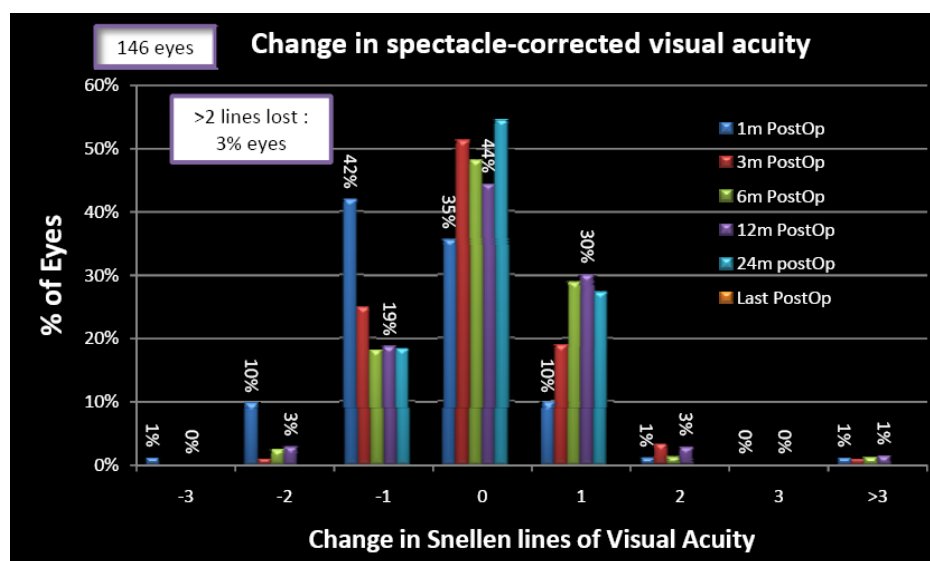
6.2.1 Διαθλαστικά αποτελέσματα - Ομάδα ελέγχου

Το 86% των οφθαλμών της ομάδος 1 (SSL, PRK-MMC) είχαν UVA 20/25 ή καλύτερη ενώ το 56% 20/20 ή καλύτερη [μέση τιμή 0.05 ± 0.13 (-0.18 έως 0.52)], (Διάγραμμα 1).



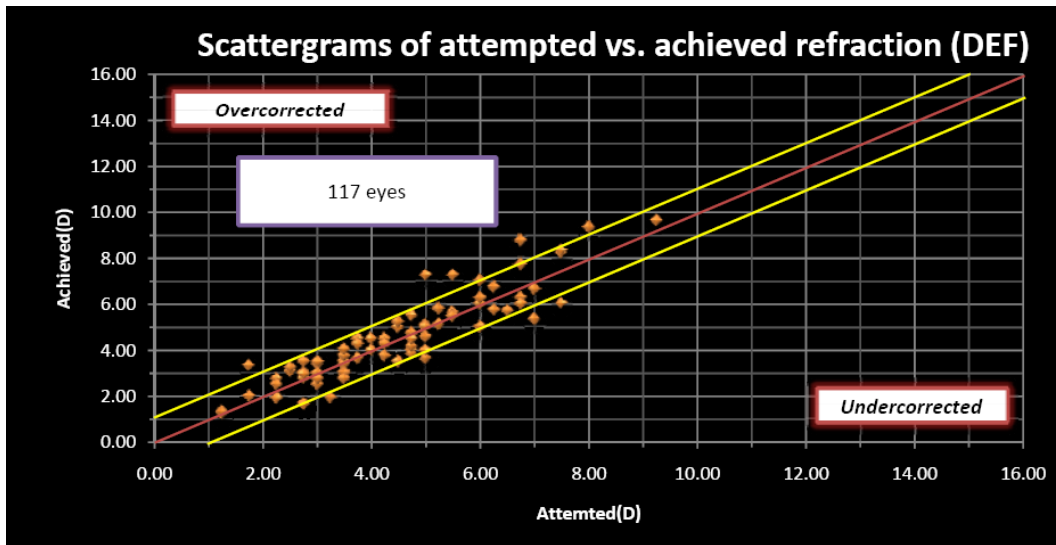
Διάγραμμα 1. Η UVA πριν και μετά από PRK-MMC με SSL.

Το 3% των οφθαλμών έχασε περισσότερες από μία γραμμές BSCVA έναν χρόνο μετεγχειρητικά (Διάγραμμα 2).

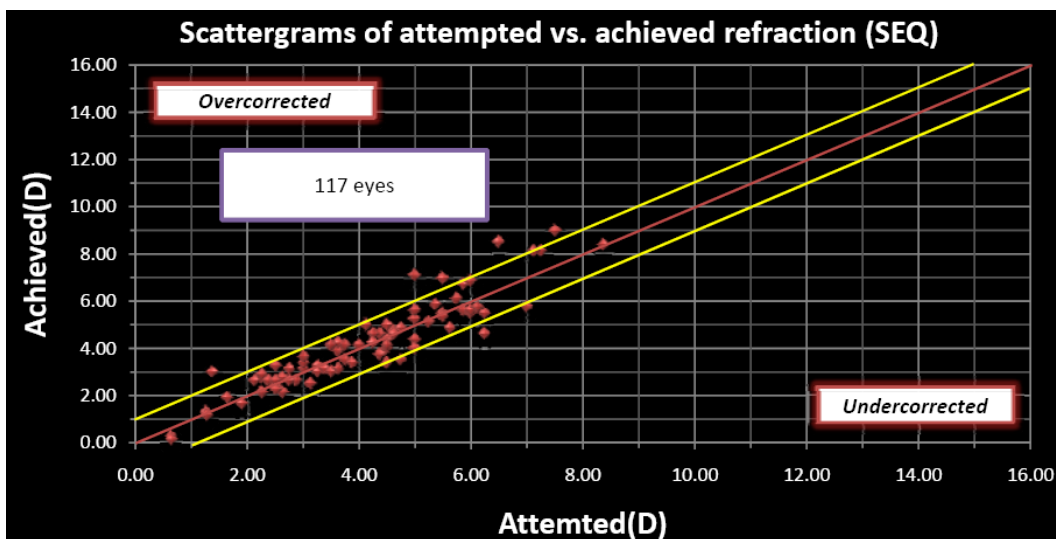


Διάγραμμα 2. Η μεταβολή της BSCVA μετά από PRK-MMC με SSL.

Το defocus μειώθηκε από 4.70 ± 2.09 D (1.25 έως 12.00 D) προεγχειρητικά, σε 0.83 ± 0.55 D (0.00 έως 2.77 D) μετεγχειρητικά (Διάγραμμα 3, 4).

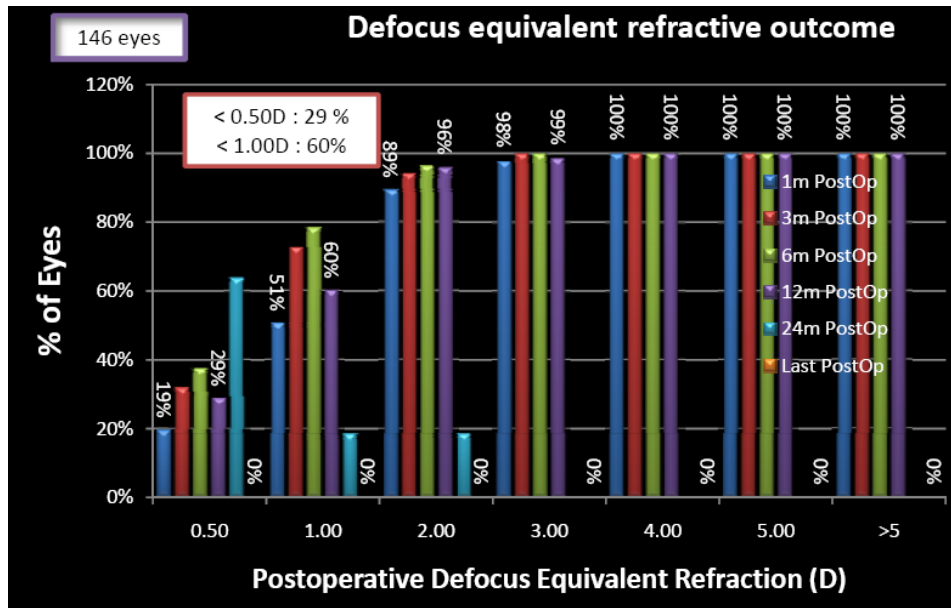


Διάγραμμα 3. Η επιδιωκόμενη σε σχέση με την επιτευχθείσα διόρθωση (defocus) μετά από PRK-MMC με SSL.

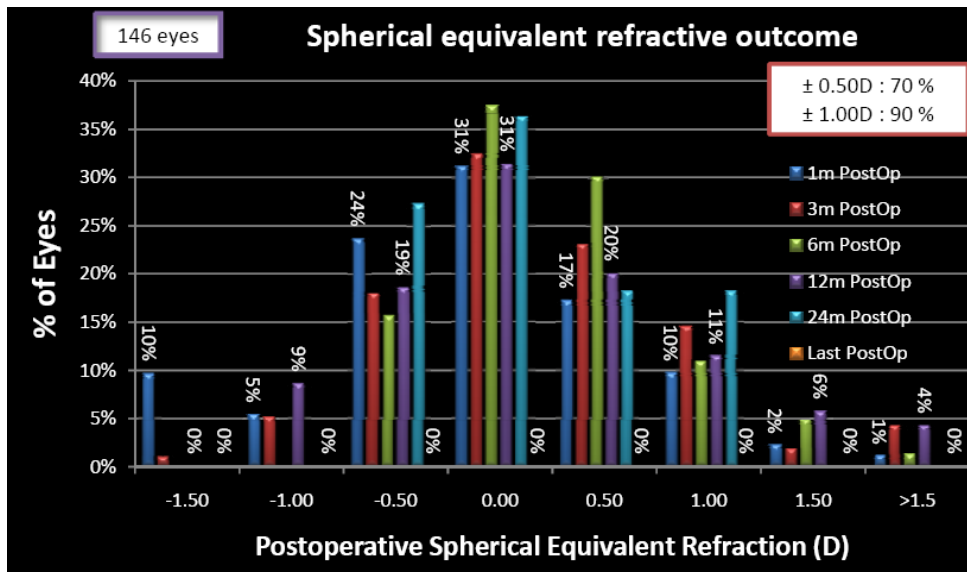


Διάγραμμα 4. Η επιδιωκόμενη σε σχέση με την επιτευχθείσα διόρθωση (σφαιρικό ισοδύναμο) μετά από PRK-MMC με SSL.

Το 29% των οφθαλμών είχαν defocus < 0.50 D και το 60% < 1.00 D (Διάγραμμα 5), ενώ το 70% είχαν σφαιρικό ισοδύναμο < 0.50 D και το 90% < 1.00 D (Διάγραμμα 6) στην τελευταία μετεγχειρητική τους εξέταση.

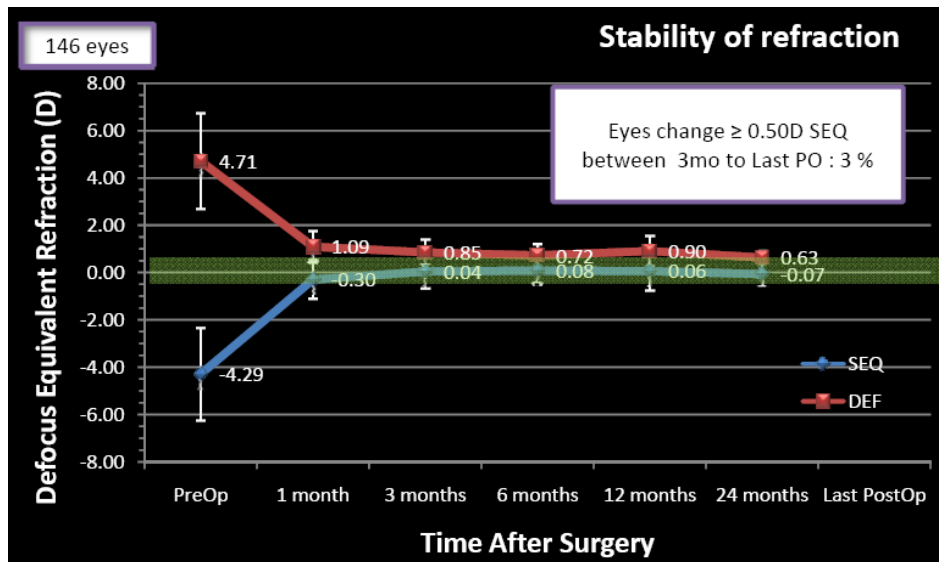


Διάγραμμα 5. Το defocus μετά από PRK-MMC με SSL.



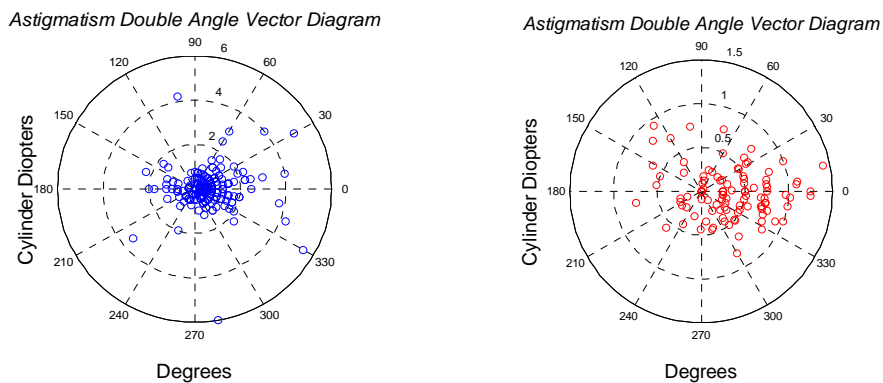
Διάγραμμα 6. Το σφαιρικό ισοδύναμο μετά από PRK-MMC με SSL.

Στο 3% των οφθαλμών το σφαιρικό ισοδύναμο μεταβλήθηκε περισσότερο από 0.50 D από τον τρίτο μήνα μέχρι την τελευταία μετεγχειρητική τους εξέταση (Διάγραμμα 7).



Διάγραμμα 7. Η μεταβολή της μέσης τιμής του διαθλαστικού σφάλματος μετά από PRK-MMC με SSL.

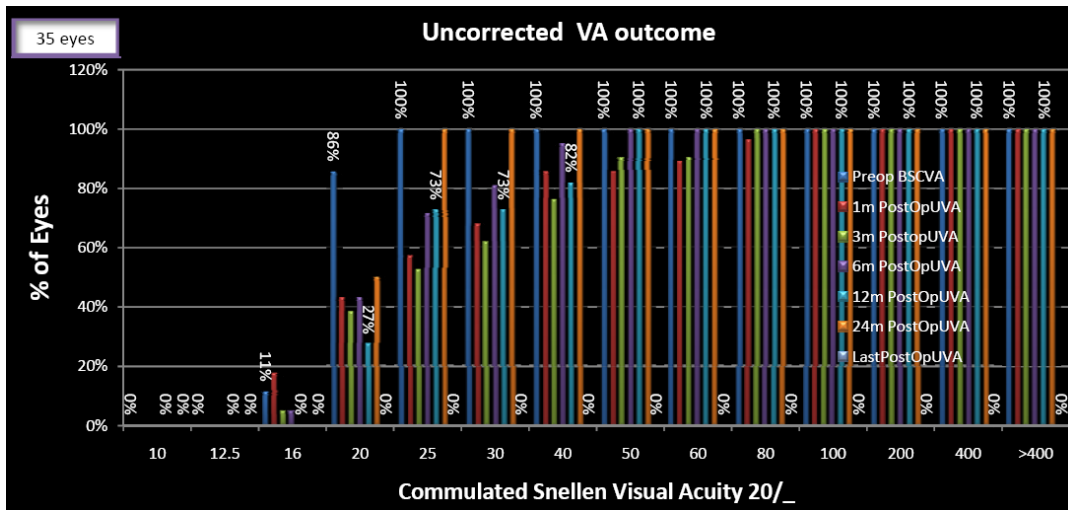
Το 76% των ασθενών (**Διάγραμμα 8**) δεν είχαν καθόλου αστιγματισμό τον τρίτο μετεγχειρητικό μήνα (9% προεγχειρητικά).



F- U / Astigmatism	WTR	ATR	OBL45	OBL135	ZERO	Total
PreOp	101	15	13	8	14	151
3 months	22	4	2	1	90	119

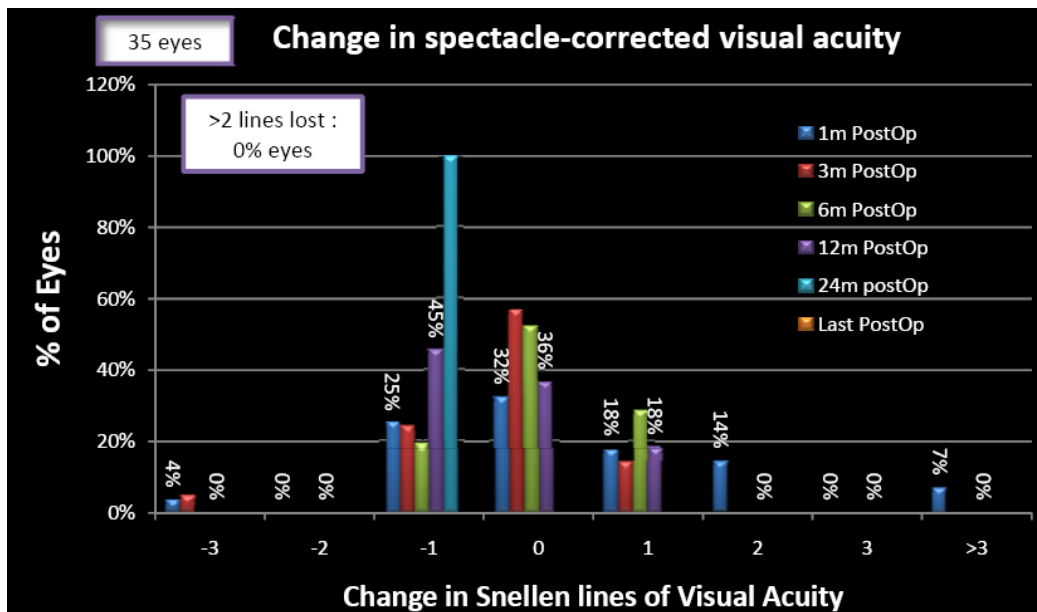
Διάγραμμα 8. Η μεταβολή του αστιγματισμού μετά από PRK-MMC με SSL.

Το 73% των οφθαλμών της ομάδος 2 (SSL, LASIK) είχαν UVA 20/25 ή καλύτερη ενώ το 27% 20/20 ή καλύτερη [μέση τιμή 0.11 ± 0.21 (-0.18 έως 0.70)], (**Διάγραμμα 9**).



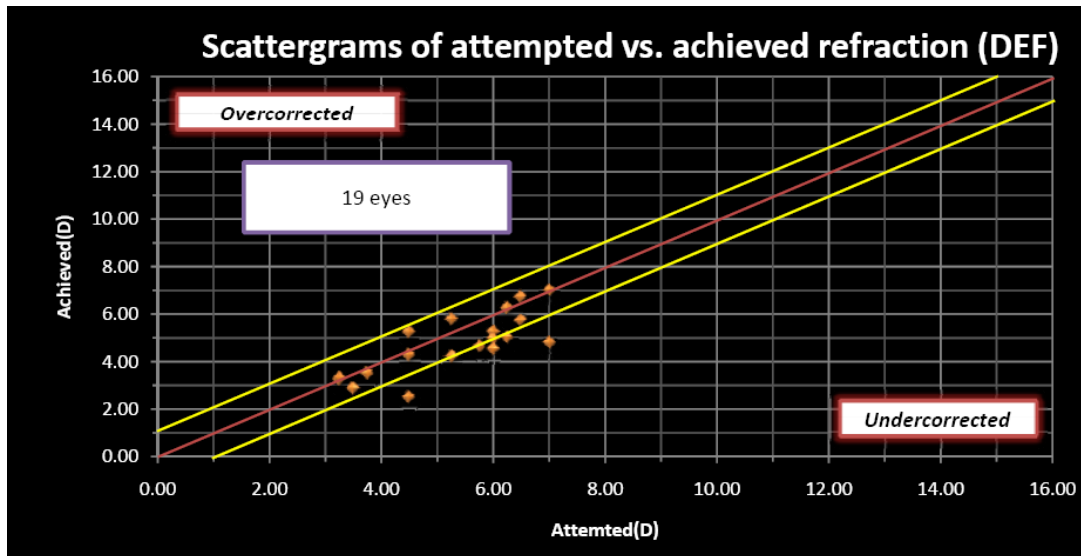
Διάγραμμα 9. Η UVA πριν και μετά από LASIK με SSL

Κανένας οφθαλμός δεν έχασε περισσότερες από μία γραμμές BSCVA έναν χρόνο μετεγχειρητικά (Διάγραμμα 10).

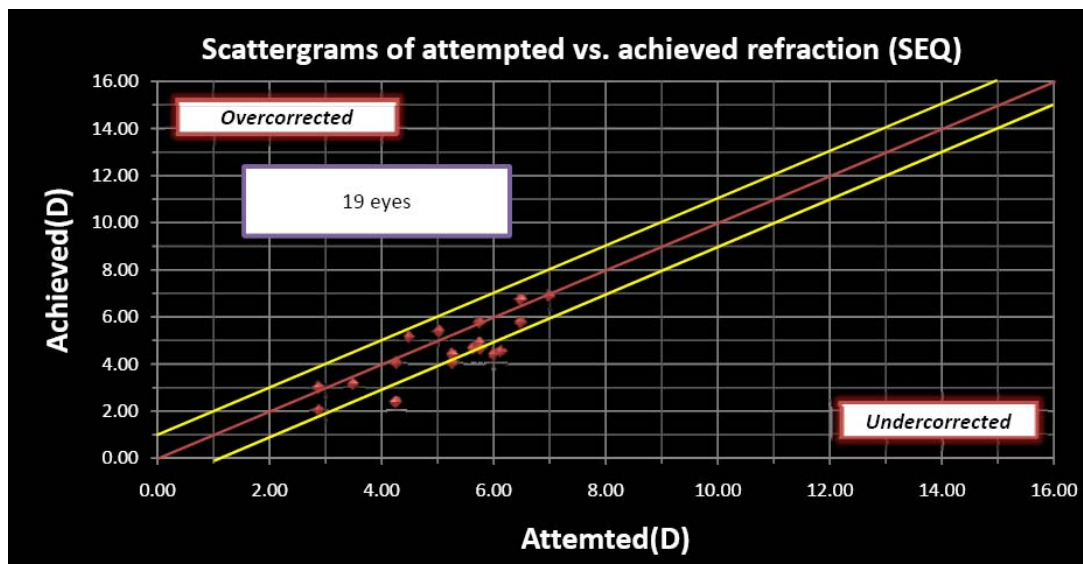


Διάγραμμα 10. Η μεταβολή της BSCVA μετά από LASIK με SSL.

Το defocus μειώθηκε από 5.86 ± 1.36 D (2.75 έως 8.00 D) προεγχειρητικά, σε 0.93 ± 0.77 D (0.06 έως 2.23 D) μετεγχειρητικά (Διαγράμματα 11, 12).

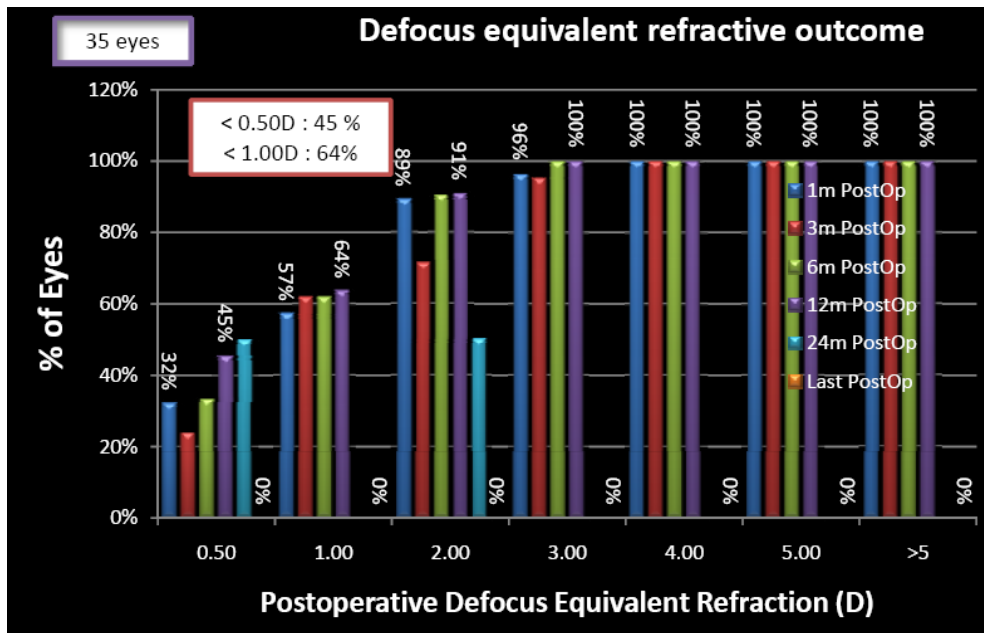


Διάγραμμα 11. Η επιδιωκόμενη σε σχέση με την επιτευχθείσα διόρθωση (defocus) μετά από LASIK με SSL.

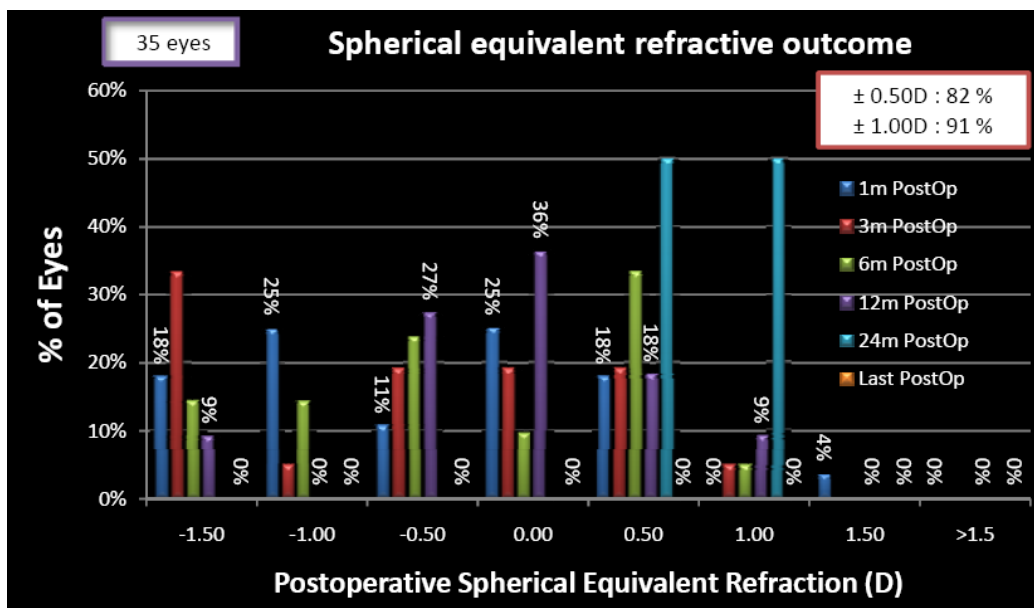


Διάγραμμα 12. Η επιδιωκόμενη σε σχέση με την επιτευχθείσα διόρθωση (σφαιρικό ισοδύναμο) μετά από LASIK με SSL.

Το 45% των οφθαλμών είχαν defocus < 0.50 D και το 64% < 1.00 D (Διάγραμμα 13), ενώ το 82% είχαν σφαιρικό ισοδύναμο < 0.50 D και το 91% < 1.00 D (Διάγραμμα 14) στην τελευταία μετεγχειρητική τους εξέταση.

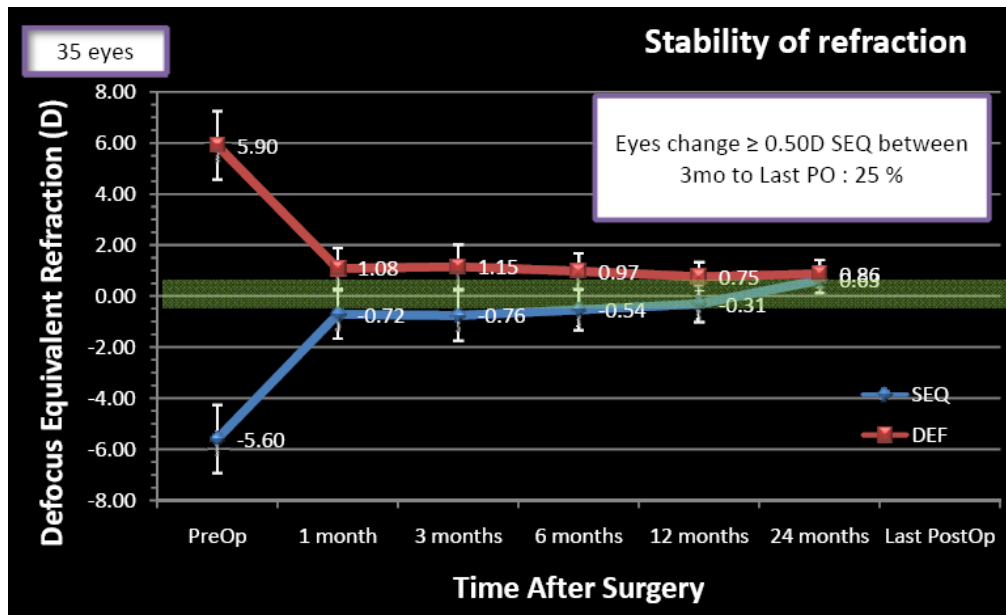


Διάγραμμα 13. Το defocus μετά από LASIK με SSL.



Διάγραμμα 14. Το σφαιρικό ισοδύναμο μετά από LASIK με SSL.

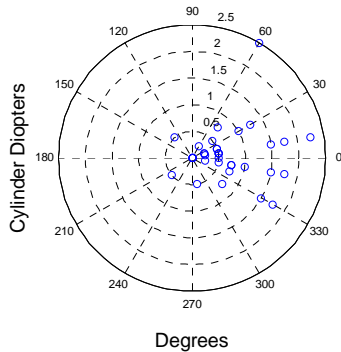
Στο 25% των οφθαλμών το σφαιρικό ισοδύναμο μεταβλήθηκε περισσότερο από 0.50 D από τον τρίτο μήνα μετά την διαθλαστική επέμβαση μέχρι την τελευταία μετεγχειρητική τους εξέταση (Διάγραμμα 14).



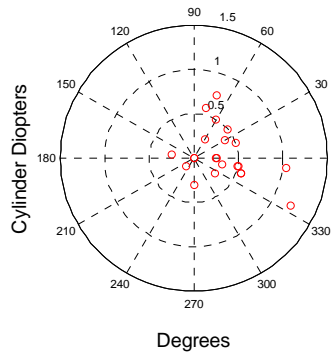
Διάγραμμα 15. Η μεταβολή της μέσης τιμής του διαθλαστικού σφάλματος μετά από LASIK με SSL.

Το 87% των ασθενών (**Διάγραμμα 16**) δεν είχαν καθόλου αστιγματισμό τον τρίτο μετεγχειρητικό μήνα (34% προεγχειρητικά).

Astigmatism Double Angle Vector Diagram



Astigmatism Double Angle Vector Diagram

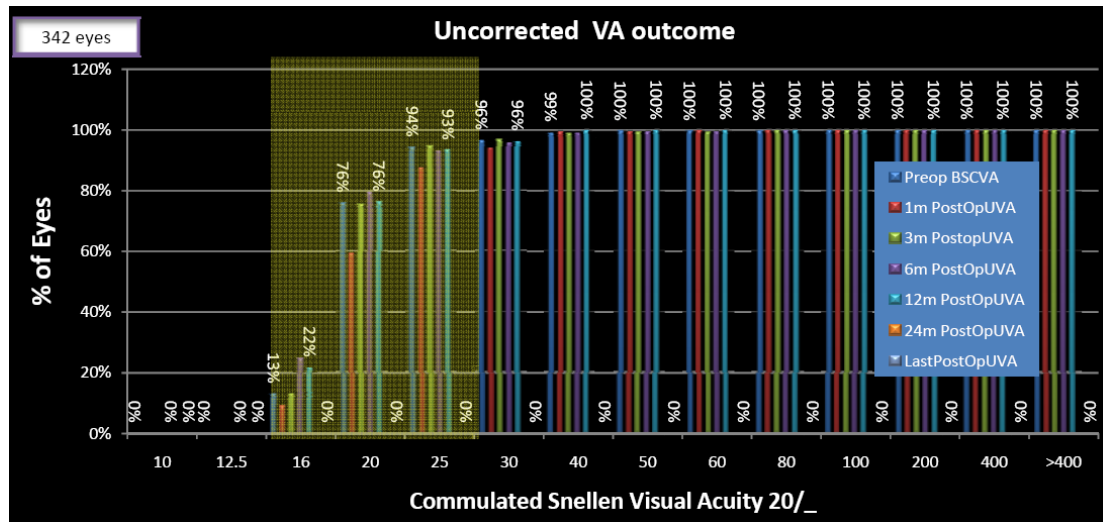


F- U / Astigmatism	WTR	ATR	OBL45	OBL135	ZERO	Total
PreOp	27	2	2	9	14	41
3 months	2	0	1	0	20	23

Διάγραμμα 16. Η μεταβολή του αστιγματισμού μετά από LASIK με SSL.

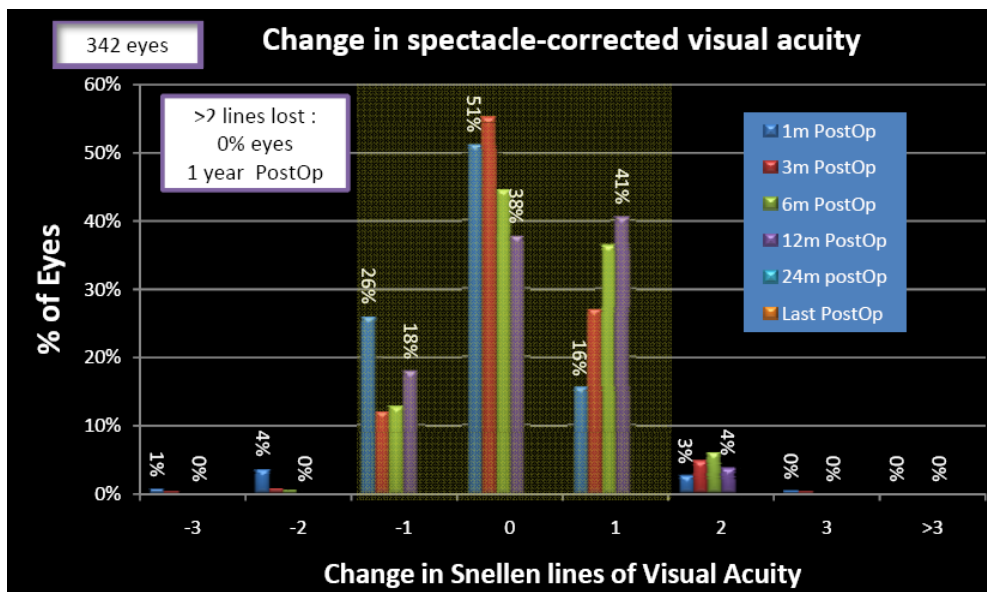
6.2.2 Διαθλαστικά αποτελέσματα - Ομάδα αναφοράς

Το 93% των οφθαλμών της ομάδος 3 (EL, PRK-MMC) είχαν UVA 20/25 ή καλύτερη ενώ το 76% 20/20 ή καλύτερη [μέση τιμή -0.02 ± 0.10 (-0.18 έως 0.52)], (Διάγραμμα 17).



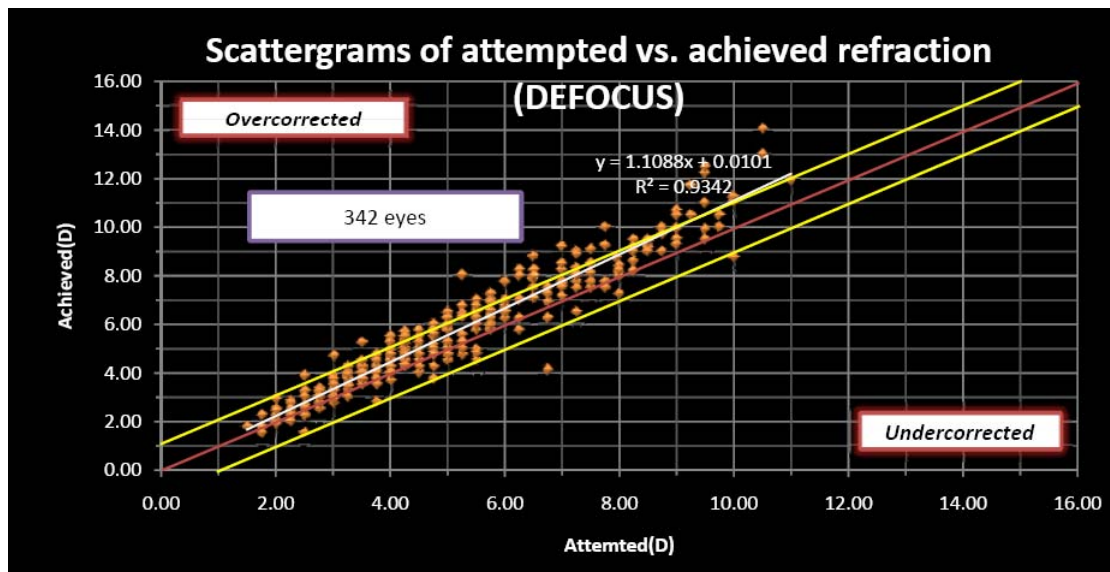
Διάγραμμα 17. Η UVA πριν και μετά από PRK-MMC με EL.

Κανένας οφθαλμός δεν έχασε περισσότερες από μία γραμμές BSCVA έναν χρόνο μετεγχειρητικά (Διάγραμμα 18).

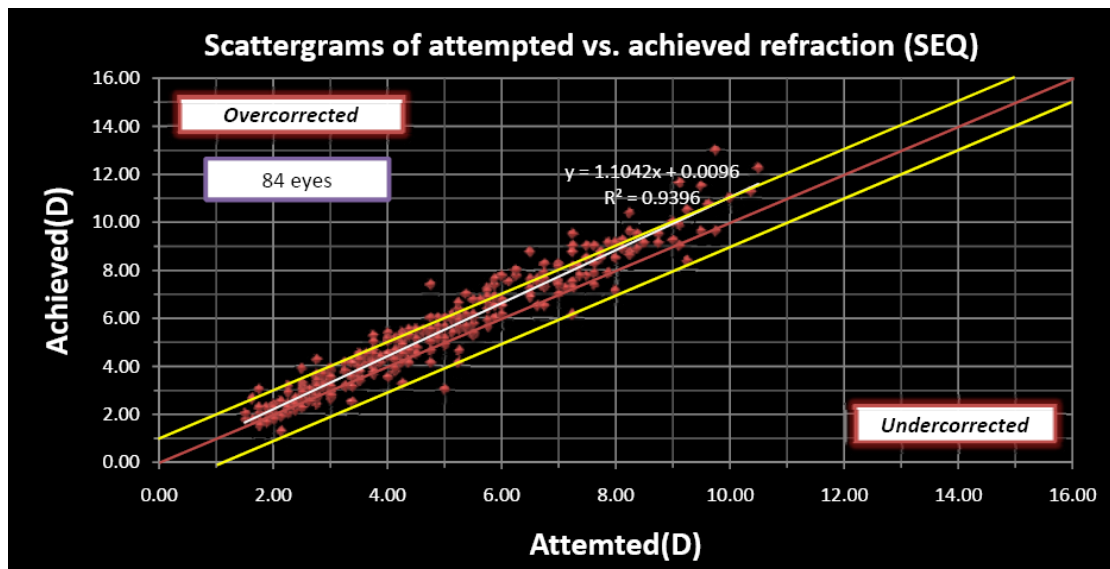


Διάγραμμα 18. Η μεταβολή της BSCVA μετά από PRK-MMC με EL.

Το defocus μειώθηκε από 5.03 ± 2.29 D (1.00 έως 13.75 D) προεγχειρητικά, σε 0.72 ± 0.42 D (0.00 έως 1.75 D) μετεγχειρητικά (Διαγράμματα 19, 20).

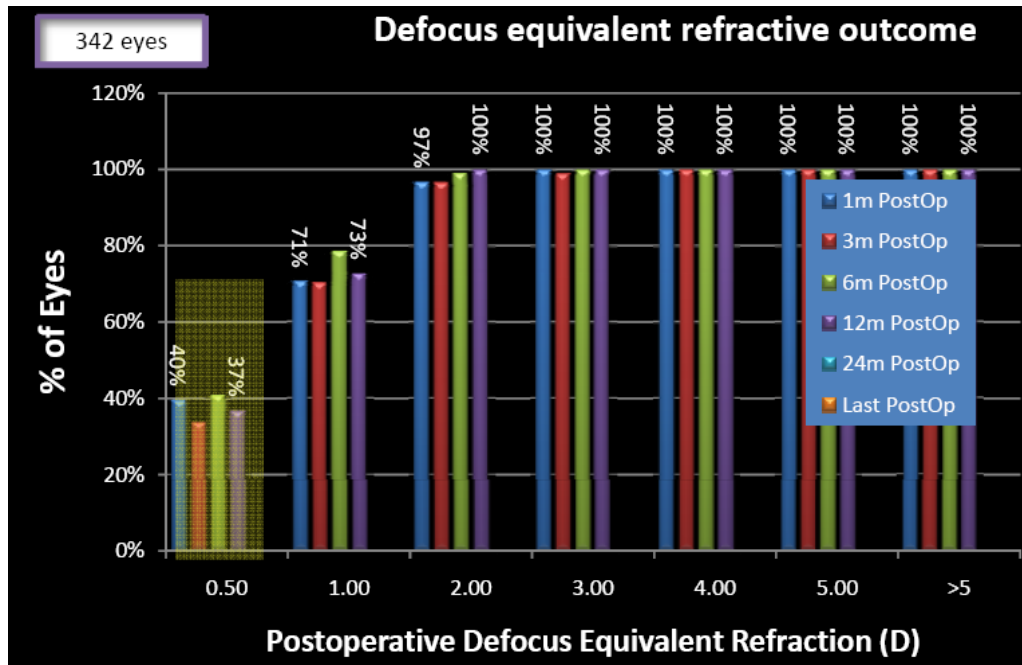


Διάγραμμα 19. Η επιδιωκόμενη σε σχέση με την επιτευχθείσα διόρθωση (defocus) μετά από PRK-MMC με EL.

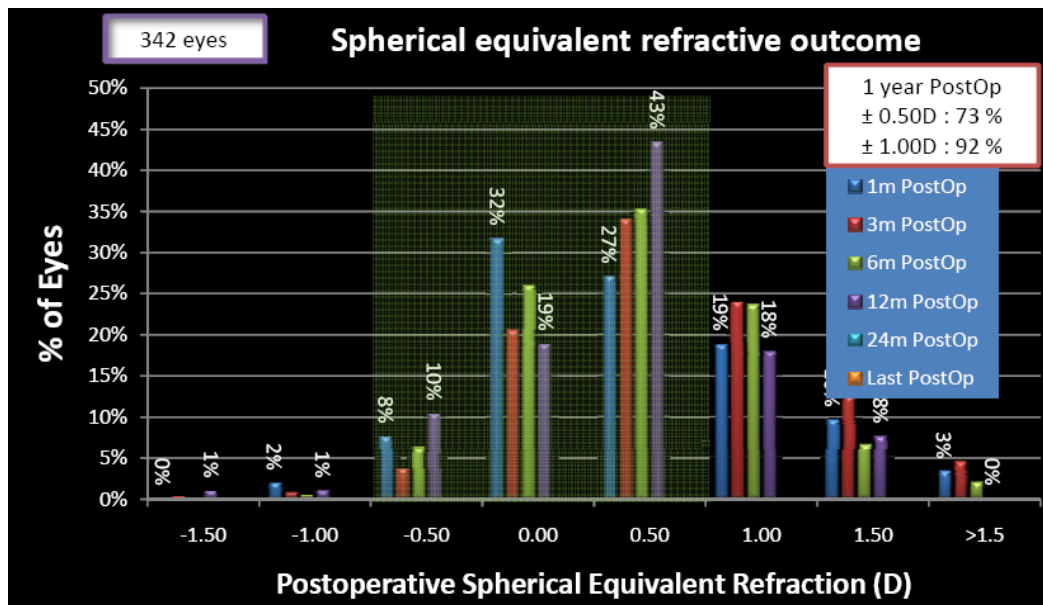


Διάγραμμα 20. Η επιδιωκόμενη σε σχέση με την επιτευχθείσα διόρθωση (σφαιρικό ισοδύναμο) μετά από PRK-MMC με EL.

Το 37% των οφθαλμών είχαν defocus < 0.50 D και το 73% < 1.00 D (Διάγραμμα 21), ενώ το 73% είχαν σφαιρικό ισοδύναμο < 0.50 D και το 92% < 1.00 D (Διάγραμμα 22) στην τελευταία μετεγχειρητική τους εξέταση.

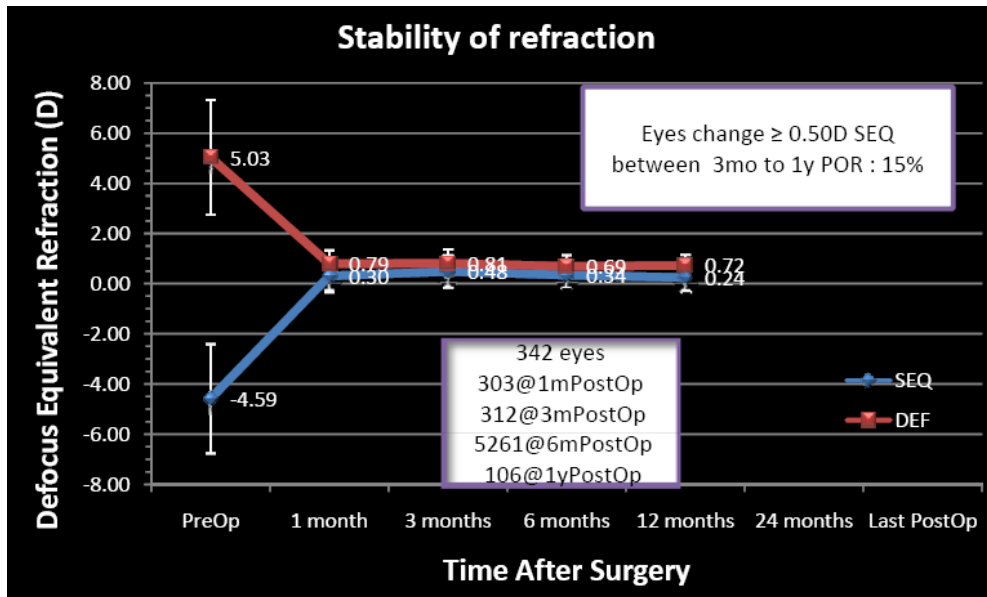


Διάγραμμα 21. Το defocus μετά από PRK-MMC με EL.



Διάγραμμα 22. Το σφαιρικό ισοδύναμο μετά από PRK-MMC με EL.

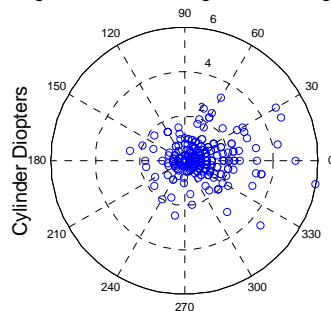
Στο 15% των οφθαλμών το σφαιρικό ισοδύναμο μεταβλήθηκε περισσότερο από 0.50 D από τον τρίτο μήνα μέχρι την τελευταία μετεγχειρητική τους εξέταση (Διάγραμμα 23).



Διάγραμμα 23. Η μεταβολή της μέσης τιμής του διαθλαστικού σφάλματος μετά από PRK-MMC με EL.

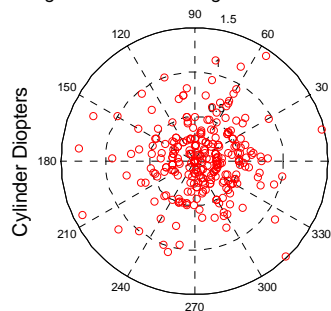
Το 89% των ασθενών (Διάγραμμα 24) δεν είχαν καθόλου αστιγματισμό τον τρίτο μετεγχειρητικό μήνα (20% προεγχειρητικά).

Astigmatism Double Angle Vector Diagram



Degrees

Astigmatism Double Angle Vector Diagram

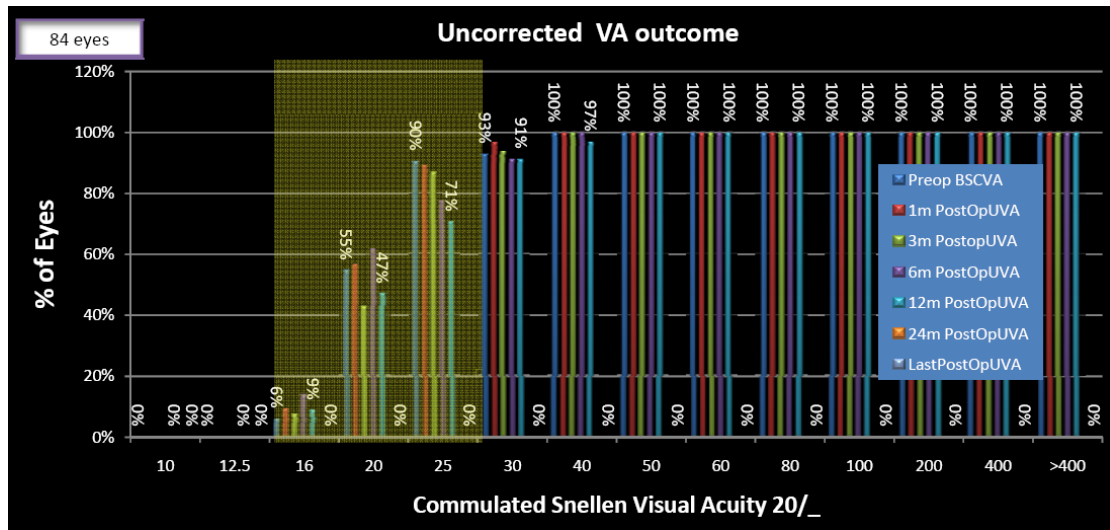


Degrees

F- U / Astigmatism	WTR	ATR	OBL45	OBL135	ZERO	Total
PreOp	215	32	40	24	68	379
3 months	14	9	7	6	304	340

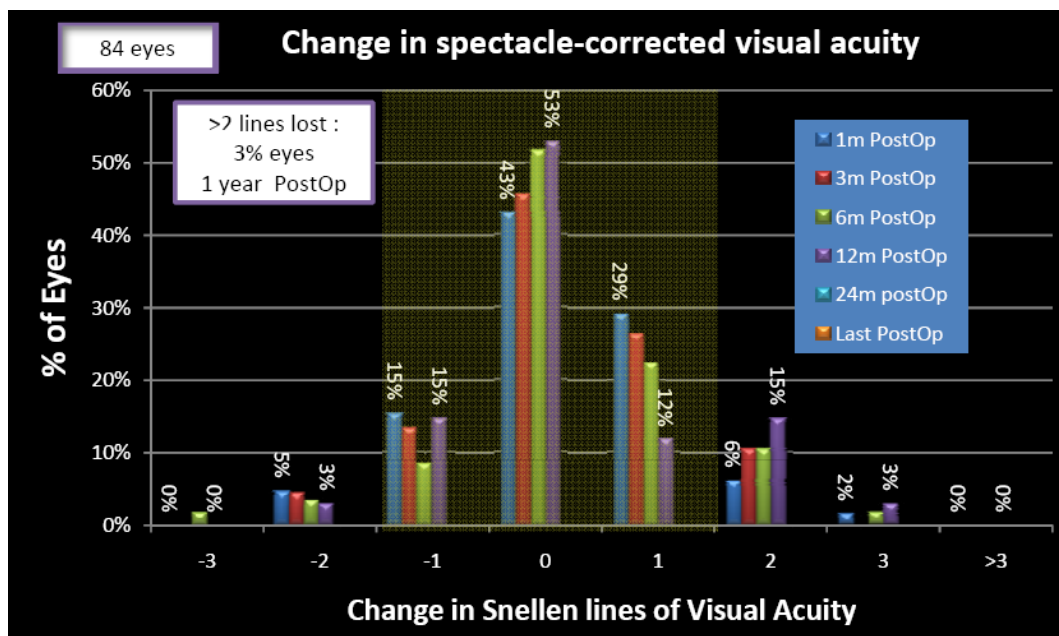
Διάγραμμα 24. Η μεταβολή του αστιγματισμού μετά από PRK-MMC με EL.

Το 71% των οφθαλμών της ομάδος 4 (EL, LASIK) είχαν UVA 20/25 ή καλύτερη ενώ το 47% 20/20 ή καλύτερη [μέση τιμή 0.01 ± 0.11 (-0.18 έως 0.40)], (Διάγραμμα 25).



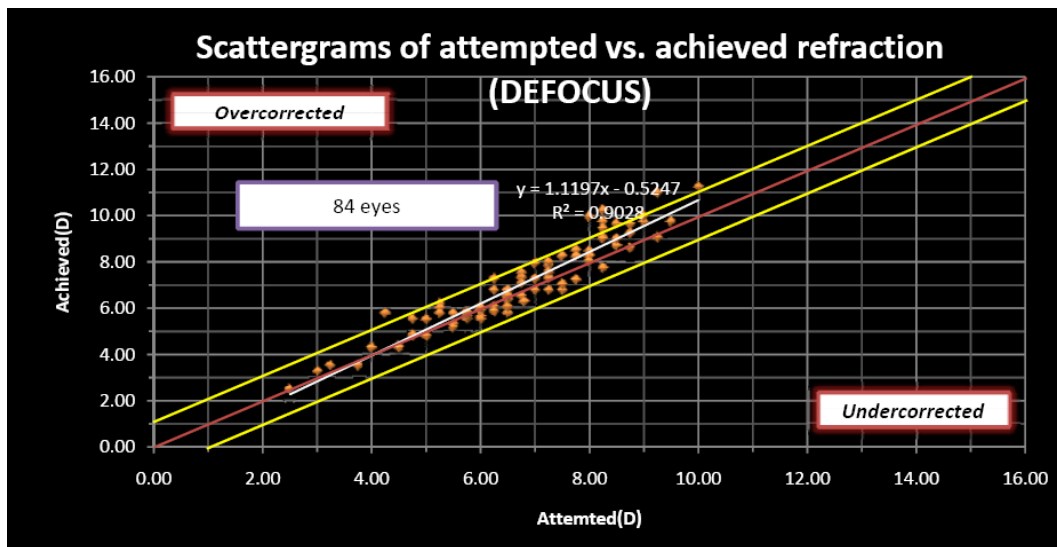
Διάγραμμα 25. Η UVA πριν και μετά από LASIK με EL.

Το 3% των οφθαλμών έχασε περισσότερες από μία γραμμές BSCVA έναν χρόνο μετεγχειρητικά (Διάγραμμα 26).



Διάγραμμα 26. Η μεταβολή της BSCVA μετά από LASIK με EL.

Το defocus μειώθηκε από 6.74 ± 1.65 D (2.75 έως 10.75D) προεγχειρητικά, σε 0.62 ± 0.48 D (0.00 έως 2.47 D) μετεγχειρητικά (Διαγράμματα 27, 28).

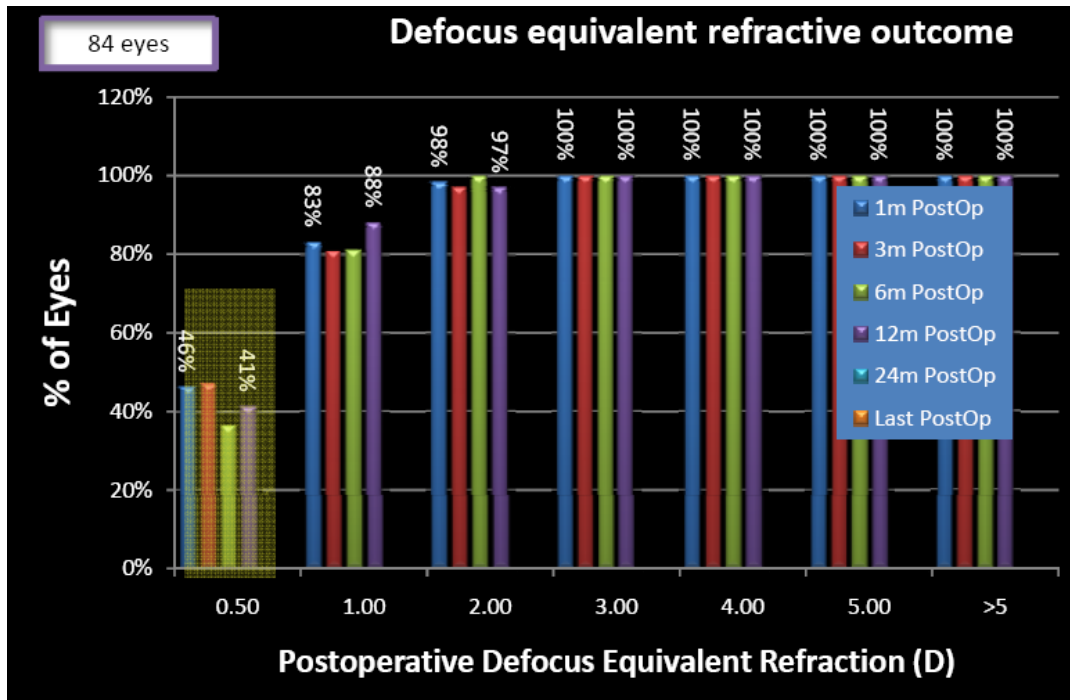


Διάγραμμα 27. Η επιδιωκόμενη σε σχέση με την επιτευχθείσα διόρθωση (defocus) μετά από LASIK με EL.

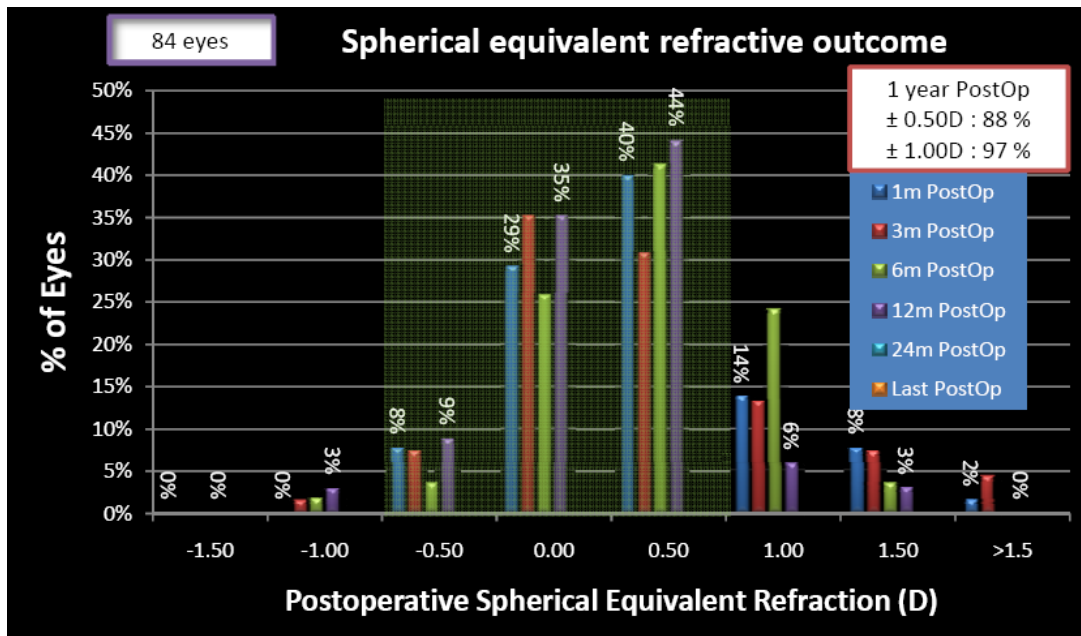


Διάγραμμα 28. Η επιδιωκόμενη σε σχέση με την επιτευχθείσα διόρθωση (σφαιρικό ισοδύναμο) μετά από LASIK με EL.

Το 41% των οφθαλμών είχαν defocus < 0.50 D και το 88% < 1.00 D (Διάγραμμα 29), ενώ το 88% είχαν σφαιρικό ισοδύναμο < 0.50 D και το 97% < 1.00 D (Διάγραμμα 30) στην τελευταία μετεγχειρητική τους εξέταση.

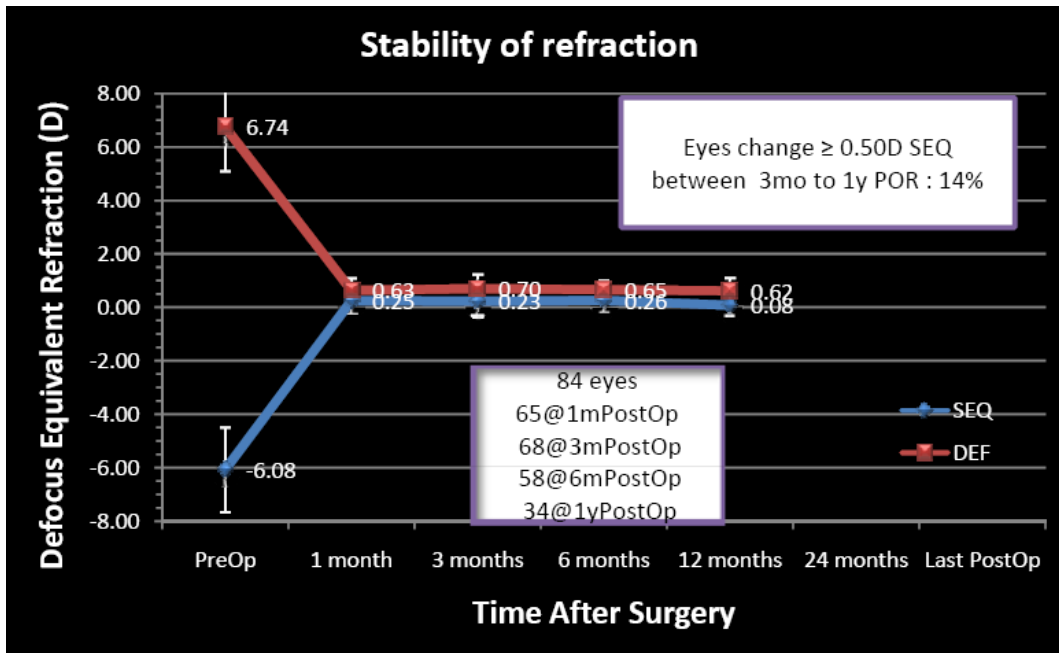


Διάγραμμα 29. Το defocus μετά από LASIK με EL.



Διάγραμμα 30. Το σφαιρικό ισοδύναμο μετά από LASIK με EL.

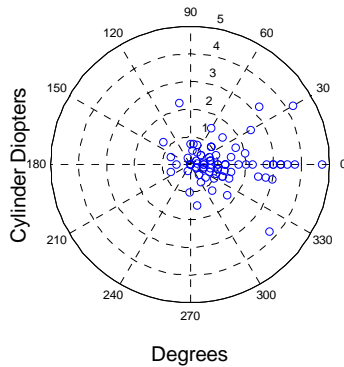
Στο 14% των οφθαλμών το σφαιρικό ισοδύναμο μεταβλήθηκε περισσότερο από 0.50 D από τον τρίτο μήνα μετά την διαθλαστική επέμβαση μέχρι την τελευταία μετεγχειρητική τους εξέταση (Διάγραμμα 31).



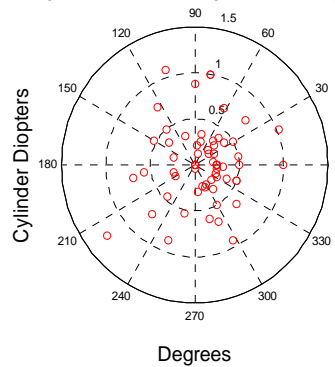
Διάγραμμα 31. Η μεταβολή της μέσης τιμής του διαθλαστικού σφάλματος μετά από LASIK με EL.

Το 84% των ασθενών (**Διάγραμμα 32**) δεν είχαν καθόλου αστιγματισμό τον τρίτο μετεγχειρητικό μήνα (6% προεγχειρητικά).

Astigmatism Double Angle Vector Diagram



Astigmatism Double Angle Vector Diagram



F- U / Astigmatism	WTR	ATR	OBL45	OBL135	ZERO	Total
PreOp	63	4	8	4	5	84
3 months	3	2	4	2	57	68

Διάγραμμα 32. Η μεταβολή του αστιγματισμού μετά από LASIK με EL.

6.2.3 Διεγχειρητικές και μετεγχειρητικές επιπλοκές

Όλες οι διαθλαστικές επεμβάσεις (PRK-MMC και LASIK) και των δύο ομάδων (SSL και EL) ολοκληρώθηκαν χωρίς διεγχειρητικές επιπλοκές.

Μετεγχειρητικά, κανένας από τους ασθενείς που υποβλήθηκε σε PRK-MMC (SSL και EL) δεν εμφάνισε κλινικά σημαντικό haze. Ένας μόνο από τους οφθαλμούς που υποβλήθηκε σε LASIK με το EL εμφάνισε DLK την τρίτη μετεγχειρητική ημέρα, που αντιμετωπίστηκε επιτυχώς με εντατική τοπική θεραπεία με στεροειδή.

Υποκειμενικά ενοχλήματα των ασθενών μετά από PRK-MMC ή LASIK ήταν το θάμβος (glare), η άλως (halos) και η ξηροφθαλμία (dryness). Τα συμπτώματα αυτά ήταν συχνότερα στους ασθενείς μετά από LASIK ($p < 0.05$), αλλά δεν εμφάνιζαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο Laser σε όλες τις περιπτώσεις ($p > 0.05$), (Πίνακας 5).

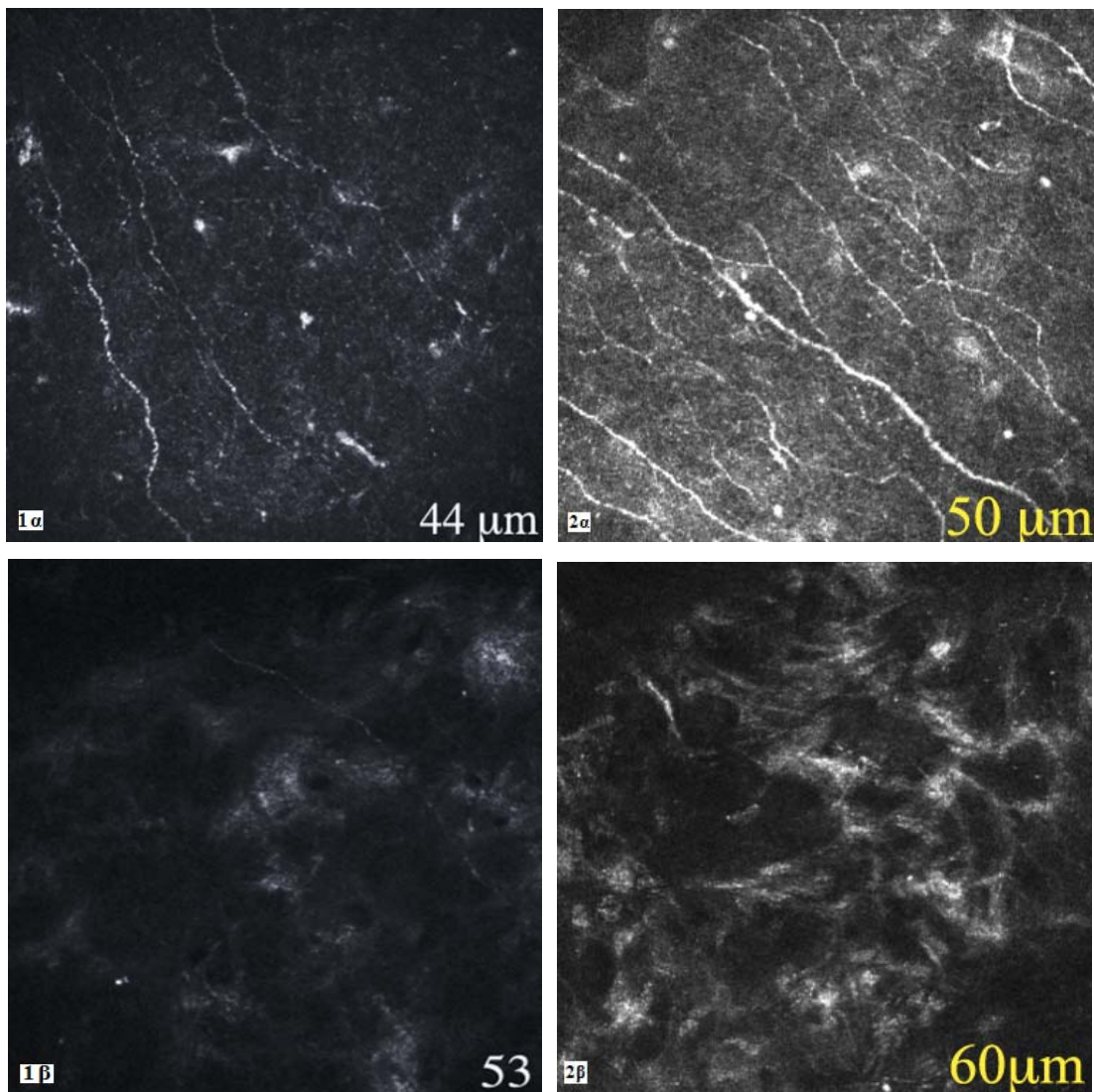
	SSL / EL PRK-MMC	SSL / EL LASIK
Θάμβος	12.1% - 13%	18.3% - 19.2%
Άλως	9.9% - 9.6%	17.7% - 18.1%
Ξηροφθαλμία	14.8% - 14.2%	26.2% - 25.9%

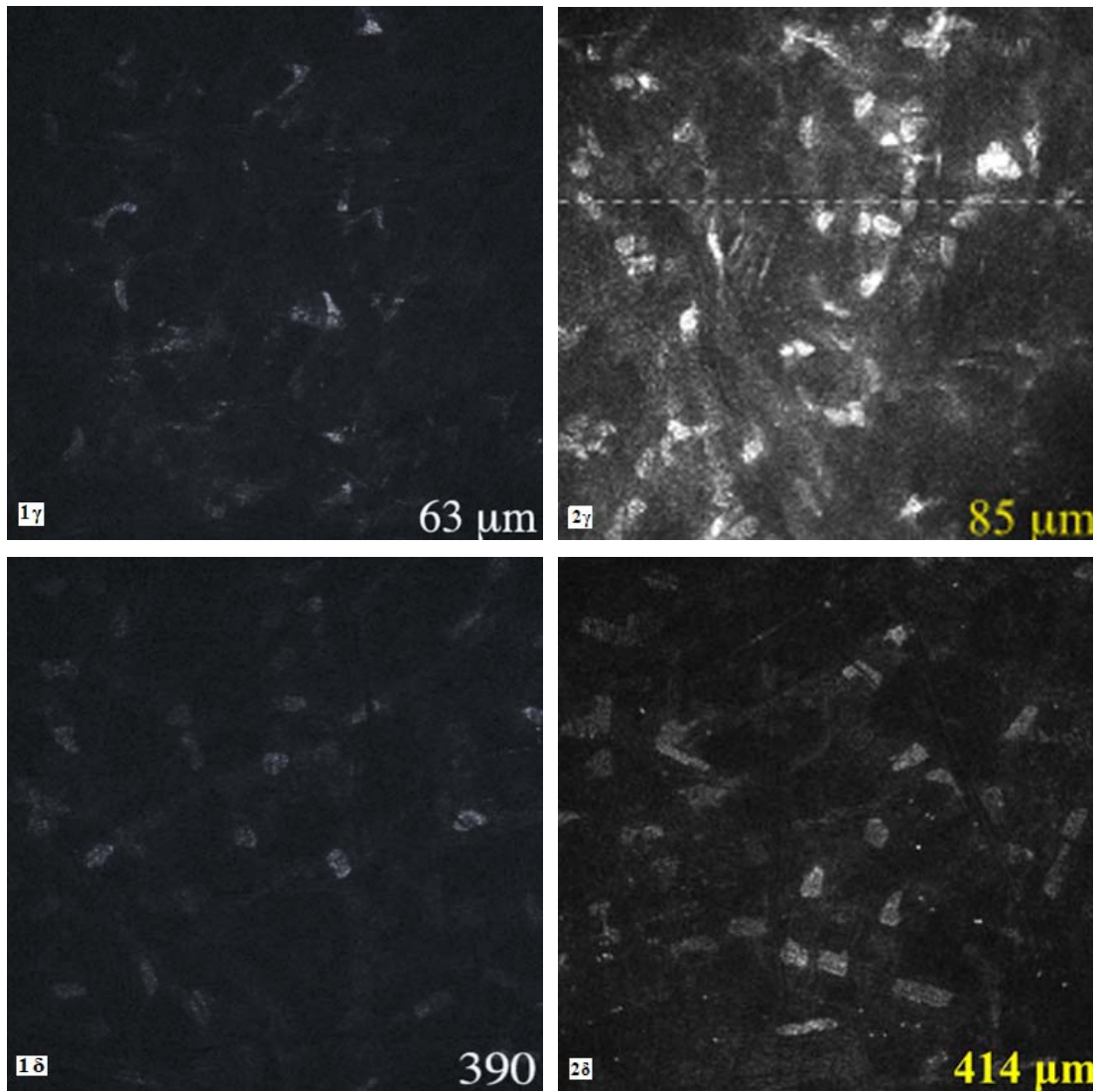
Πίνακας 5. Υποκειμενικά ενοχλήματα ένα έτος μετά από PRK-MMC ή LASIK με SSL ή EL.

6.2.4 Συνεστιακή μικροσκοπία

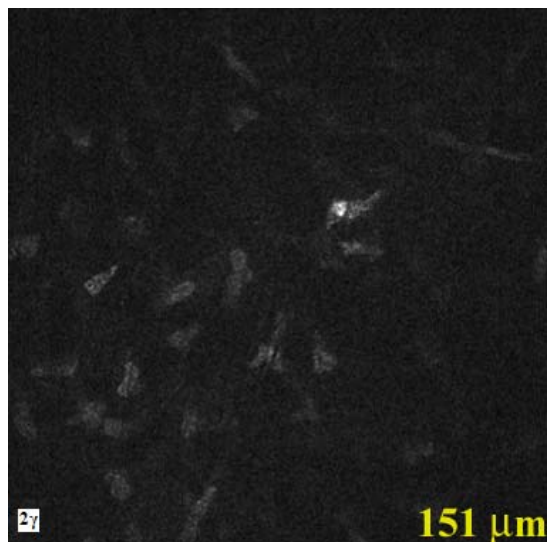
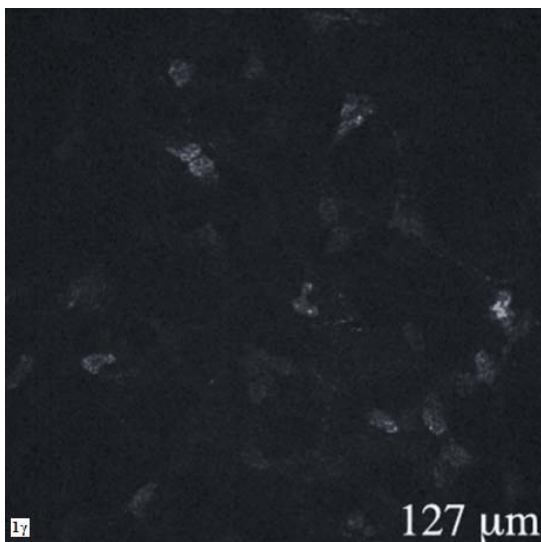
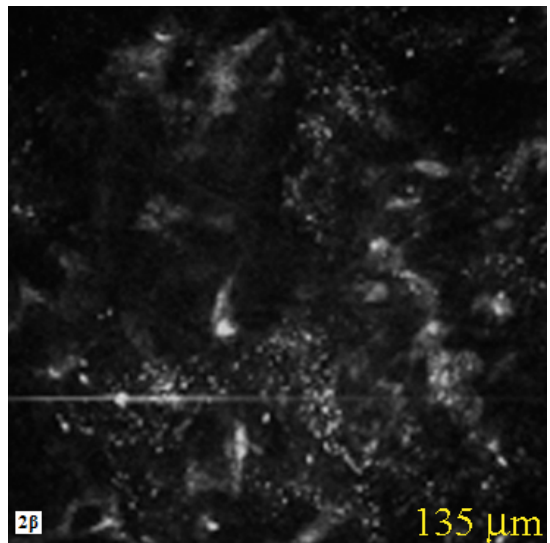
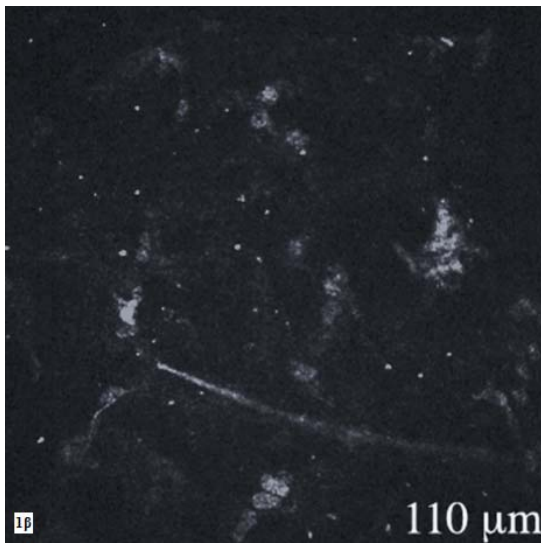
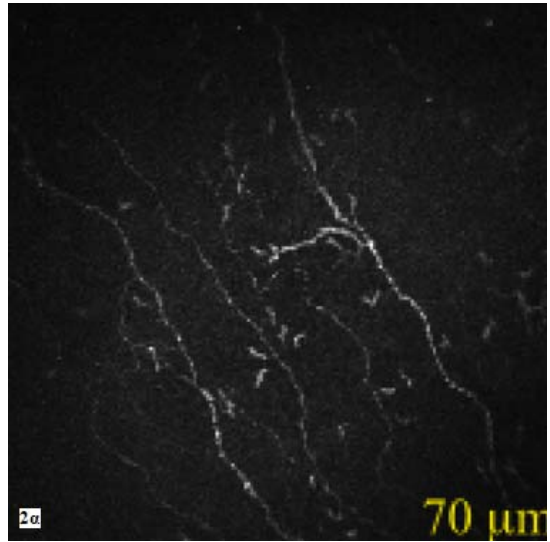
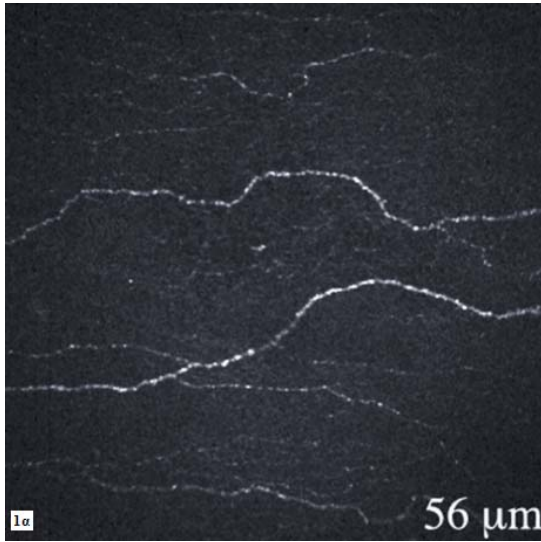
Οι εικόνες κερατοειδών με συνεστιακή μικροσκοπία ένα χρόνο μετά από PRK ή LASIK με το excimer ή το laser στερεάς κατάστασης εμφανίζουν φυσιολογική δομή επιθηλίου. Ένα χρόνο μετά την διαθλαστική επέμβαση, το υποεπιθηλιακό νευρικό πλέγμα σε όλους τους ασθενείς αναγεννήθηκε (Εικόνες 42-1α, 42-2α, 43-1α, 43-2α). Στις ομάδες ασθενών που υποβλήθηκε σε PRK παρατηρήθηκε αυξημένη διάχυση του φωτός στο επίπεδο της φωτοεκτομής (Εικόνες 42-1β, 42-2β), ενώ υψηλής ανακλαστικότητας σωματίδια (μεταλλικά θραύσματα, υπολείμματα νεκρών κυττάρων, άλατα από την δακρυϊκή στοιβάδα) παρατηρήθηκαν στην διεπιφάνεια κερατοειδικού κρημνού και στρώματος στους ασθενείς και των δύο ομάδων που υποβλήθηκαν σε LASIK (Εικόνες 43-1β, 43-2β). Επιπλέον, αμέσως κάτω από το επίπεδο της φωτοεκτομής παρατηρήθηκαν ενεργοποιημένα

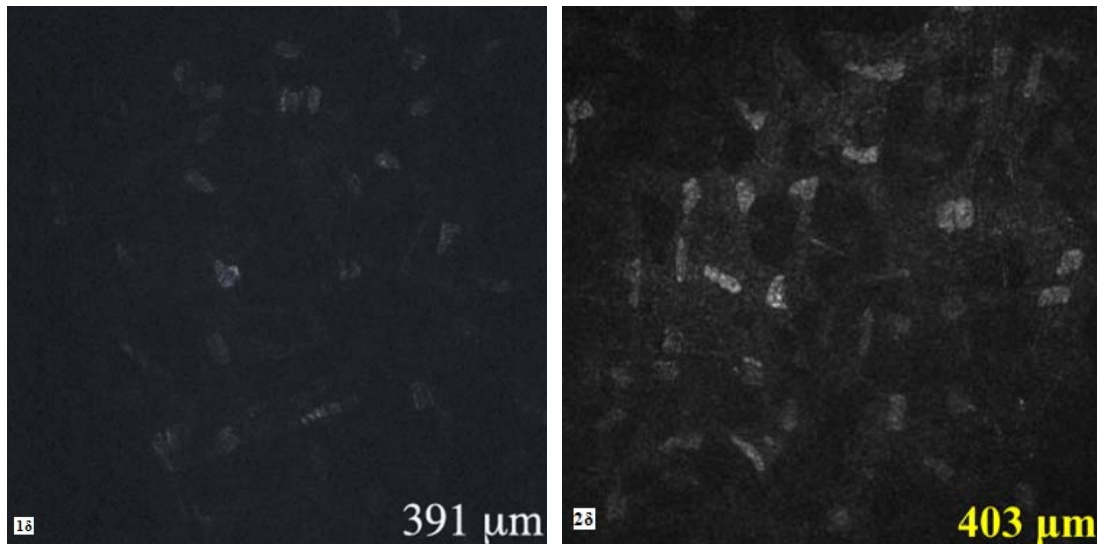
κερατοκύτταρα με αυξημένη ανακλαστικότητα του πυρήνα τους (Εικόνες 43-1γ, 43-2γ). Αντιθέτως στα βαθύτερα στρώματα του κερατοειδούς όλων των ομάδων των ασθενών, τα κερατοκύτταρα εμφανίζονται φυσιολογικά με τον πυρήνα τους να λαμβάνει ένα ωοειδές σχήμα (Εικόνες 42-1δ, 42-2δ, 43-1δ, 43-2δ). Τα ενδοθηλιακά κύτταρα εμφανίζονται φυσιολογικά σε σχήμα και αριθμό σε όλες τις ομάδες ασθενών σε όλη την μετεγχειρητική περίοδο χωρίς να υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των ασθενών όλων των ομάδων (Πίνακες 7, 8).





Εικόνα 42. Συνεστιακή μικροσκοπία σε ασθενείς μετά από PRK με laser στερεάς κατάστασης (1) και excimer laser (2). Αναγεννημένο υποεπιθηλιακό νευρικό πλέγμα (α). Επιφάνεια φωτοαποδόμησης (β). Στρώμα κερατοειδούς αμέσως κάτω από την επιφάνεια φωτοαποδόμησης (γ). Βαθύτερο στρώμα κερατοειδούς (δ).





Εικόνα 43. Συνεστιακή μικροσκοπία σε ασθενείς μετά από LASIK με laser στερεάς κατάστασης (1) και excimer laser (2). Αναγεννημένο υποεπιθηλιακό νευρικό πλέγμα (α). Διεπιφάνεια κρημνού και στρώματος κερατοειδούς με υψηλής ανακλαστικότητας σωματίδια (β). Στρώμα κερατοειδούς αμέσως κάτω από την επιφάνεια φωτοαποδόμησης (γ). Βαθύτερο στρώμα κερατοειδούς (δ).

Πίνακας 7. Πυκνότητα ενδοθηλιακών κυττάρων (μέση τιμή \pm τυπική απόκλιση) μετά από PRK με Solid State Laser 213 nm (ομάδα έρευνας) vs Excimer Laser (ομάδα ελέγχου), προεγχειρητικά, τον πρώτο, έκτο και δωδέκατο μετεγχειρητικό μήνα.

Πυκνότητα ενδοθηλιακών κυττάρων (cells/mm ²)	Προεγχειρητικά	1 ^{ος} μήνας	6 ^{ος} μήνας	12 ^{ος} μήνας
Solid State Laser (ομάδα έρευνας)	2633 \pm 137 (n=30) (από 2505 έως 2875)	2629 \pm 129 (n=30) (από 2490 έως 2870) (p=0.96)	2617 \pm 140 (n=30) (από 2510 έως 2895) (p=0.79)	2648 \pm 138 (n=26) (από 2525 έως 2900) (p=0.92)
Excimer Laser (ομάδα ελέγχου)	2647 \pm 133 (n=30) (από 2495 έως 2910)	2668 \pm 145 (n=30) (από 2480 έως 2925) (p=0.71)	2639 \pm 135 (n=30) (από 2485 έως 2905) (p=0.90)	2651 \pm 142 (n=28) (από 2470 έως 2930) (p=0.83)

Πίνακας 8. Πυκνότητα ενδοθηλιακών κυττάρων (μέση τιμή \pm τυπική απόκλιση) μετά από LASIK με Solid State Laser 213 nm (ομάδα έρευνας) vs Excimer Laser (ομάδα ελέγχου), προεγχειρητικά, τον πρώτο, έκτο και δωδέκατο μετεγχειρητικό μήνα.

Πυκνότητα ενδοθηλιακών κυττάρων (cells/mm ²)	Προεγχειρητικά	1 ^{ος} μήνας	6 ^{ος} μήνας	12 ^{ος} μήνας
Solid State Laser (ομάδα έρευνας)	2645 \pm 141 (n=20) (από 2485 έως 2885)	2610 \pm 132 (n=20) (από 2475 έως 2895) (p=0.91)	2622 \pm 137 (n=18) (από 2510 έως 2895) (p=0.77)	2648 \pm 147 (n=18) (από 2495 έως 2890) (p=0.94)
Excimer Laser (ομάδα ελέγχου)	2623 \pm 139 (n=20) (από 2500 έως 2900)	2661 \pm 145 (n=20) (από 2480 έως 2925) (p=0.81)	2600 \pm 144 (n=19) (από 2455 έως 2915) (p=0.85)	2654 \pm 146 (n=18) (από 2475 έως 2920) (p=0.82)

6.2.5 Συζήτηση κλινικών αποτελεσμάτων

Μέχρι σήμερα, υπάρχουν μόνο τρεις δημοσιευμένες (peer reviewed) κλινικές μελέτες (small case series) μετά από διαθλαστικές επεμβάσεις με SSL, από τις οποίες η μία με το Pulzar Z1. Αναπόφευκτα η σύγκριση των αποτελεσμάτων μας θα γίνει και με αυτά των excimer laser (flying spot με eye tracker) που αποτελούν το golden standard στην διαθλαστική χειρουργική.

Σύμφωνα με τους Anderson et al⁷⁷, τρεις ασθενείς με ανώμαλο αστιγματισμό υποβλήθηκαν σε επιφανειακή φωτοδιαθλαστική κερατεκτομή (PRK) με το Pulzar Z1 SSL 213 nm, με αποτέλεσμα την σημαντική βελτίωση της μη διορθούμενης οπτικής οξύτητας (UCVA) και της βέλτιστης διορθούμενης οπτικής οξύτητας με γυαλιά (BSCVA) σε όλες τις περιπτώσεις τρεις μήνες μετά την διαθλαστική επέμβαση.

Οι Roszkowska και συν⁷⁸, παρουσίασαν τα αποτελέσματα 9 οφθαλμών που υποβλήθηκαν σε PRK (4 με μυωπία, 3 με μυωπικό αστιγματισμό, 2 με υπερμετρωπικό αστιγματισμό) με το SSL της LaserSoft Katana Technologies GmbH στα 210 nm. Η UCVA βελτιώθηκε σε όλες τις περιπτώσεις, χωρίς απώλεια γραμμών κατά Snellen της BSCVA. Έναν μήνα μετεγχειρητικά, το σφαιρικό ισοδύναμο όλων των οφθαλμών ήταν ± 1.00 D και στο 89% των οφθαλμών ± 0.50 D από την εμμετροπία.

Η Roszkowska και συν⁷⁹ δημοσίευσαν τα αποτελέσματα 11 οφθαλμών μετά από PRK με SSL 210 nm. Ένα χρόνο μετεγχειρητικά, η UCVA βελτιώθηκε σε όλους τους οφθαλμούς, χωρίς απώλεια γραμμών κατά Snellen της BSCVA. Δώδεκα μήνες μετά, το σφαιρικό ισοδύναμο όλων των οφθαλμών ήταν ± 1.00 D και στο 73% των οφθαλμών ± 0.50 D από την εμμετροπία.

Δεκάδες οι δημοσιευμένες εργασίες ασθενών μετά από PRK ή Lasik με excimer laser. Οι Pop και Payette⁸⁰ παρουσίασαν το 2000 τα αποτελέσματα αναδρομικής συγκριτικής μελέτης ασθενών που υποβλήθηκαν σε PRK [107 οφθαλμοί (91 ασθενείς)] ή LASIK [107 οφθαλμοί (58 ασθενείς)] για μυωπία από -1.00 έως -9.50 (D) με το Nidek EC-5000 laser. Το 70% των οφθαλμών και των δύο ομάδων συμπλήρωσαν ένα χρόνο μετεγχειρητικής παρακολούθησης. Από αυτούς, το 83% που υποβλήθηκαν σε LASIK και το 86% που υποβλήθηκαν σε PRK είχαν οπτική οξύτητα 20/20 ή καλύτερη. Το σφαιρικό τους ισοδύναμο ήταν ± 0.5 D από το επιδιωκόμενο αποτέλεσμα στο 78% των οφθαλμών μετά από LASIK και στο 83% των οφθαλμών μετά από PRK. Οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε LASIK ανέφεραν φαινόμενα

θάμβους ή φωτοστέφανα σε διπλάσια συχνότητα σε σχέση με τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε PRK.

Οι Pietilä και συν⁸¹ δημοσίευσαν το 2004 τα αποτελέσματα 55 ασθενών (92 οφθαλμοί) που υποβλήθηκαν σε PRK για χαμηλή (≤ -6.00 D), μέση (-6.10 to -10.00 D), ή υψηλή (>-10.00 D) μυωπία με το Aescular-Meditec MEL 60 excimer laser μετά από 8 χρόνια μετεγχειρητικής παρακολούθησης. Το 78.3% των οφθαλμών με χαμηλή μυωπία, το 68.8% των οφθαλμών με μέσου βαθμού μυωπία και το 57.1% των οφθαλμών με υψηλή μυωπία είχαν σφαιρικό ισοδύναμο ± 1.00 D από την εμμετροπία 8 χρόνια μετά από PRK. Η μέση μεταβολή σφαιρικού ισοδύναμου των ασθενών μεταξύ του δεύτερου και όγδοου έτους μετεγχειρητικής παρακολούθησης ήταν λιγότερο από -0.50 D ανεξαρτήτως της προεγχειρητικής διάθλασης των ασθενών. Ένας οφθαλμός έχασε 2 γραμμές BSCVA ανώμαλου αστιγματισμού. Στο 13.0% των οφθαλμών παρατηρήθηκε υποεπιθηλιακή θόλωση του κερατοειδούς (haze) 8 χρόνια μετά από PRK και ήταν συχνότερη στους ασθενείς με μεγαλύτερη επιδιωκόμενη διόρθωση.

Οι Rajan και συν⁸² παρουσίασαν το 2004 τα αποτελέσματα μελέτης 68 ασθενών με μυωπία, 12 χρόνια μετά από PRK με το Summit Technology UV 200 excimer laser. Το 75% των ασθενών με προεγχειρητική διάθλαση -2 D, το 65% με προεγχειρητική διάθλαση -3 D, το 57% με διάθλαση -4 D, το 50% με -5 D, το 22 % με -6 D και το 22% των ασθενών με προεγχειρητική διάθλαση -7 D, είχαν μετεγχειρητικό σφαιρικό ισοδύναμο ± 1.0 D από την εμμετροπία. Δεν υπήρξε στατιστικώς σημαντική μεταβολή της διαθλαστικής κατάστασης των ασθενών μεταξύ του πρώτου, έκτου και δωδέκατου έτους μετεγχειρητικής παρακολούθησης. Το 4% των ασθενών είχε υπολειπόμενη θόλωση (haze) του κερατοειδούς και το 12% επίμονα νυχτερινά φαινόμενα (φωτοστέφανα) 12 χρόνια μετά την επιφανειακή φωτοεκτομή.

Οι Bedei και συν⁸³ δημοσίευσαν τα αποτελέσματα 124 οφθαλμών (62 ασθενείς) που υποβλήθηκαν σε PRK για την διόρθωση μυωπίας >5 D με [31 ασθενείς, 62 οφθαλμοί – (ομάδα A)] ή χωρίς [31 ασθενείς, 62 οφθαλμοί – (ομάδα B)] την χρήση μυτομικίνης 0.02%. Η BSCVA της ομάδος A, ένα χρόνο μετά την διαθλαστική επέμβαση, ήταν στατιστικώς σημαντικά καλύτερη από την BSCVA της ομάδος B ($p = 0.013$) και εμφάνιζαν λιγότερο haze ($p = 0.005$). Σαράντα τρεις οφθαλμοί (69.3%) της ομάδος A και 31 οφθαλμοί (50%) της ομάδος B είχαν σφαιρικό ισοδύναμο ± 0.50 D από την εμμετροπία [στατιστικώς σημαντική διαφορά ($p = 0.068$) μεταξύ των ομάδων A και B].

Οι O'Connor και συν⁸⁴ παρουσίασαν το 2006 τα αποτελέσματα μελέτης 80 ασθενών (120 οφθαλμοί) με μυωπία [μέση τιμή σφαιρικού ισοδύναμου (MRSE): από -1.75 έως -7.25 D], 12 χρόνια μετά από PRK με το Summit Technology UV 200 excimer laser. Τον δεύτερο χρόνο μετεγχειρητικής παρακολούθησης η MRSE ήταν -0.27 ± 0.55 D και τον δωδέκατο χρόνο [34 ασθενείς (58 οφθαλμοί)] -0.58 ± 0.72 D. Το 87.9% των οφθαλμών διατήρησαν ή βελτίωσαν την προεγχειρητική BSCVA, ενώ το 34.5% των οφθαλμών κέρδισαν και το 12.1% έχασε μία γραμμή BSCVA. Η UVA ήταν ίση ή καλύτερη από 20/20 σε 67% των οφθαλμών, και το 62.1% των οφθαλμών ήταν ± 0.50 D από την εμμετροπία. Ίχνος haze παρατηρήθηκε σε 17.2% των οφθαλμών. Δέκα τέσσερις (41.1%) ασθενείς παραπονέθηκαν για προβλήματα νυχτερινής όρασης (θάμβος και / ή άλως) που ήταν ιδιαίτερος έντονα στο 2.7% των οφθαλμών.

Οι Alio και συν⁸⁵ δημοσίευσαν το 2008 τα αποτελέσματα 267 οφθαλμών (191 ασθενείς) δέκα χρόνια μετά από PRK (σφαιρικό ισοδύναμο > -6 D) με το VISX 20/20 excimer laser. Εκατόν πενήντα έξι (58%) από τους 267 οφθαλμούς είχαν σφαιρικό ισοδύναμο ± 1.00 D και 209 (78%) ± 2.00 D από την εμμετροπία. Εκατόν είκοσι τέσσερις (46.4%) οφθαλμοί υποβλήθηκαν σε επανεπέμβαση λόγω υπερδιόρθωσης και / ή υποστροφής του διαθλαστικού σφάλματος. Εκατόν είκοσι ένα (48.3%) από τους 267 οφθαλμούς βελτίωσαν την BSCVA και μόνο 8 οφθαλμοί έχασαν γραμμές BSCVA λόγω θόλωσης του κρυσταλοειδούς φακού ή προβλημάτων του οπισθίου ημιμορίου του οφθαλμού. Η μέση τιμή haze του κερατοειδούς μειώθηκε προοδευτικά από 0.48 ± 0.69 τον τρίτο μήνα σε 0.09 ± 0.33 το δέκατο μετεγχειρητικό έτος.

Οι Alio και συν⁸⁶ παρουσίασαν το 2008 τα αποτελέσματα μελέτης 138 ασθενών (225 οφθαλμοί) με μυωπία (σφαιρικό ισοδύναμο < -6 D) δέκα χρόνια μετά από PRK με το VISX 20/20 excimer laser. Εκατόν εξήντα εννιά (75%) από τους 225 οφθαλμούς είχαν σφαιρικό ισοδύναμο ± 1.00 D και 207 (92%) ± 2.00 D από την εμμετροπία. Ενενήντα πέντε (42%) οφθαλμοί υποβλήθηκαν σε επανεπέμβαση λόγω υπερδιόρθωσης και / ή υποστροφής του διαθλαστικού σφάλματος. Σαράντα ένα (58%) από τους 225 οφθαλμούς κέρδισαν γραμμές BSCVA. Ένας οφθαλμός έχασε 8 γραμμές BSCVA λόγω θόλωσης του κρυσταλοειδούς φακού και δύο οφθαλμοί έχασαν επτά και τέσσερις γραμμές λόγω προβλημάτων του οπισθίου ημιμορίου του οφθαλμού. Η μέση τιμή haze του κερατοειδούς μειώθηκε προοδευτικά από 0.22 ± 0.39 τον τρίτο μήνα σε 0.01 ± 0.09 το δέκατο μετεγχειρητικό έτος.

Οι Lee και συν⁸⁷ δημοσίευσαν το 2005 τα αποτελέσματα 1011 οφθαλμών (536 ασθενείς) μετά από PRK με την χρήση μυτομικίνης 0.02% με το Nidek EC-5000 excimer laser. Τον έκτο μετεγχειρητικό μήνα το MSE μειώθηκε από -7.82 ± 2.64 (D) σε -0.14 ± 0.62 D. Το 86% των οφθαλμών ήταν ± 0.50 D και το 93% ± 1.00 D από την διάθλαση στόχο. Το 86% είχε UVA 20/20 ή καλύτερη και το 98% 20/40 ή καλύτερη. Υποστροφή του διαθλαστικού σφάλματος μεγαλύτερη από 1.00 D πραγματοποιήθηκε σε 78 οφθαλμούς (7.6%). Haze παρατηρήθηκε σε 32 οφθαλμούς (3.17%).

Οι Carones και συν⁸⁸ παρουσίασαν το 2005 τα πρώτα αποτελέσματα μετά από LASIK [MSRE of -1.00 to -7.00 D (mean: -3.11 D, cylinder range: 0.0 to -1.75 D)] σε 28 οφθαλμούς με το Alcon LADAR 6000 excimer laser.. Τον τρίτο μετεγχειρητικό μήνα όλοι οι οφθαλμοί ήταν ± 1.00 D από την επιδιωκόμενη διόρθωση, ενώ οι 25 (89.3%) ήταν ± 0.50 D. Όλοι οι οφθαλμοί είχαν UCVA 20/25 ή καλύτερη ενώ οι 26 (92.9%) είχαν 20/20 ή καλύτερη. Κανένας οφθαλμός δεν έχασε περισσότερες από μία γραμμή BSCVA.

Ο Goes⁸⁹ δημοσίευσε το 2005 τα αποτελέσματα 68 οφθαλμών (MSE: -4.41 ± 1.98 D) μετά από LASIK με το MEL 80 excimer laser και συμπλήρωσαν τουλάχιστον ένα χρόνο μετεγχειρητικής παρακολούθησης. Η μέση προεγχειρητική BSCVA ήταν 20/20, και βελτιώθηκε σε 20/18 μετεγχειρητικά. Η UVA ήταν 20/20 ή καλύτερη σε 60 (88%) οφθαλμούς. Το υπολειπόμενο διαθλαστικό σφάλμα ήταν 0.13 ± 0.30 D, ενώ οι 65 (96%) οφθαλμοί ήταν ± 0.50 D από την επιδιωκόμενη διάθλαση. Κανένας οφθαλμός δεν έχασε περισσότερες από μία γραμμή BSCVA.

Οι O'Doherty και συν⁹⁰ δημοσίευσαν το 2006 αναδρομική μελέτη 49 ασθενών που υποβλήθηκαν σε LASIK (MSE: -4.85) και συμπλήρωσαν τουλάχιστον 5 χρόνια μετεγχειρητικής παρακολούθησης. Τον δεύτερο μετεγχειρητικό μήνα το 67% των οφθαλμών ήταν $\pm 0.5D$ από την επιδιωκόμενη διόρθωση και το 81% $\pm 1.0D$. Το πέμπτο μετεγχειρητικό έτος, 60% των οφθαλμών ήταν $\pm 0.5D$ από την επιδιωκόμενη διόρθωση και το 83% $\pm 1.0D$. Το 88% των οφθαλμών είχε UVA 6/12 ή καλύτερη τον δεύτερο μετεγχειρητικό μήνα και το 89% στα 5 έτη. Η BSCVA παρέμεινε σταθερή ή βελτιώθηκε στο 51% των οφθαλμών, ενώ κανένας οφθαλμός δεν έχασε περισσότερες από μία γραμμές BSCVA.

Οι Alió και συν⁹¹ παρουσίασαν μελέτη 196 οφθαλμών (118 ασθενείς) μετά από LASIK [MSE: -13.95 ± 2.79 (D)] με το VISX 20/20 excimer laser. Δέκα χρόνια μετεγχειρητικά, 82 (42%) από τους 196 οφθαλμούς ήταν ± 1.00 D και 119 (61%)

οφθαλμοί ± 2.00 D από το επιδιωκόμενο αποτέλεσμα. Έντεκα (5%) οφθαλμοί έχασαν περισσότερες από 2 γραμμές BSCVA και 78 οφθαλμοί (40%) είχαν UVA 20/40 ή καλύτερη.

Οι Alio και συν⁹² δημοσίευσαν συγκριτική μελέτη ασθενών με μέση και υψηλή μυωπία (από -6 έως -10 D) 10 χρόνια μετά από PRK (34 οφθαλμοί) ή LASIK (34 οφθαλμοί) με το VISX 20/20 excimer laser. Είκοσι (71%) οφθαλμοί μετά από PRK και 23 (88%) μετά από LASIK ήταν ± 1.00 D από το επιδιωκόμενο αποτέλεσμα. Κανένας οφθαλμός δεν έχασε περισσότερες από 2 γραμμές BSCVA και στις δύο ομάδες ασθενών. Η αποτελεσματικότητα ήταν 0.90 για τους ασθενείς μετά από PRK και 0.95 μετά από LASIK.

Οι Kojima και συν⁹³ παρουσίασαν το 2008 συγκριτική μελέτη 320 οφθαλμών (227 ασθενείς) μετά από LASIK για υψηλή μυωπία (ομάδα A: SE -7.54 ± 1.43 D) και 258 οφθαλμών μετά από LASIK για χαμηλή μυωπία (ομάδα B: SE -2.26 ± 0.51 D). Η μετεγχειρητική UVA στην ομάδα B ήταν (20/22; 0.04 ± 0.11), στατιστικώς σημαντικά υψηλότερη από την UVA της ομάδας A (20/26; 0.11 ± 0.18) (P = .006). Περισσότεροι οφθαλμοί της ομάδας B (84.7%) σε σχέση με την ομάδα A (56.9%) είχαν SE ± 0.5 D (P<.001) από την διάθλαση στόχο μετεγχειρητικά.

Ιδιαίτερος σημαντικές όμως οι δημοσιεύσεις που αφορούν λήψη άδειας κυκλοφορίας ενός καινούριου laser από τον Οργανισμό Τροφών και Φαρμάκων (Food and Drug Administration) στις ΗΠΑ. Τα αποτελέσματά τους αναλύονται σε meta-analysis / review δημοσίευση των Shortt και συν⁹⁴ (Πίνακας 9) που αφορά ασθενείς που υποβλήθηκαν σε PRK ή Lasik με τα συστήματα laser ALCON APEX και LANDARVIS, LASERSIGHT LSX, NIDEK και VISX STAR.

Measurement	PRK	LASIK
UVA $\geq 20/20$	1142/2094 (55%)	1611/2774 (58%)
SphEq ± 0.50 D	1163/2065 (56%)	1821/2985 (61%)
Loss ≥ 2 BSCVA lines	140/4412 (3%)	84/7554 (1%)

Πίνακας 9. Διαθλαστικά αποτελέσματα μυωπικών ασθενών που υποβλήθηκαν σε PRK ή LASIK (FDA trials) με Excimer Laser Systems ALCON APEX / LANDARVIS, LASERSIGHT LSX, NIDEK, VISX STAR

Συνολικά, το 54.5% των οφθαλμών που υποβλήθηκαν σε PRK είχαν οπτική οξύτητα 20/20 ή καλύτερη, 56.3% σφαιρικό ισοδύναμο ± 0.50 D από το επιδιωκόμενο διαθλαστικό σφάλμα, ενώ μόλις το 3.2% των οφθαλμών έχασε 2 ή περισσότερες γραμμές κατά Snellen BSCVA. Τα αντίστοιχα τα ποσοστά σε οφθαλμούς μετά από Lasik ήταν 58.1%, 61.0% και 1.1%.

Στην παρούσα διατριβή (**Πίνακας 10**), το 56% των οφθαλμών που υποβλήθηκαν σε PRK είχαν οπτική οξύτητα 20/20 ή καλύτερη, 70% σφαιρικό ισοδύναμο ± 0.50 D από το επιδιωκόμενο διαθλαστικό σφάλμα, ενώ μόλις το 3% των οφθαλμών έχασε 2 ή περισσότερες γραμμές κατά Snellen BSCVA. Τα αντίστοιχα τα ποσοστά σε οφθαλμούς μετά από Lasik ήταν 27%, 70% και 0%.

	PULZAR Z1	ALLEGRETTO 400
Measurement	PRK / LASIK	PRK / LASIK
UVA \geq 20/20	56% / 27%	76% / 47%
SphEq ± 0.50 D	70% / 82%	73% / 88%
Loss \geq 2 BSCVA lines	3% / 0%	0% / 3%

Πίνακας 10. Διαθλαστικά αποτελέσματα μυωπικών ασθενών που υποβλήθηκαν σε PRK ή Lasik με SSL PULZAR Z1 213nm ή EL ALLEGRETTO WAVELENGTH 400Hz

Οι Bailey και Zadnik⁹⁵ δημοσίευσαν συγκεντρωτικά τα αποτελέσματα ασθενών που συμμετείχαν σε FDA μελέτες με excimer laser διαφόρων τύπων (**Πίνακας 11**). Το 82.8% που υποβλήθηκαν σε Lasik είχαν υπολειπόμενο διαθλαστικό σφάλμα ± 0.50 D από το επιδιωκόμενο αποτέλεσμα και το 96% ± 1.00 D. Μόλις στο 0.8% των οφθαλμών το σφαιρικό ισοδύναμο μεταβλήθηκε περισσότερο από 1.00 D από τον τρίτο έως τον έκτο μετεγχειρητικό μήνα. Το 78.6% των οφθαλμών είχαν μη διορθούμενη οπτική οξύτητα 20/20 ή περισσότερο και το 96.3% 20/40 ή περισσότερο. Το 0.9% των οφθαλμών έχασε δύο ή περισσότερες γραμμές βέλτιστης διορθούμενης οπτικής οξύτητας. Έναν χρόνο μετεγχειρητικά, το 36.6% των ασθενών παραπονούνταν για θάμβος, το 24.4% για άλως, το 34.8% για προβλήματα νυχτερινής οδήγησης και το 24.2% για ξηροφθαλμία. Τα αντίστοιχα ποσοστά στη παρούσα διατριβή σε ασθενείς μετά από Lasik με SSL ήταν 18.3% για το θάμβος, 17.7% για την άλω και 26.2% για την ξηροφθαλμία.

Measurement	Eye Tracker Scanning (%)
Within ± 0.50 D of intended correction	948/1145 (82.8)
Within ± 1.0 D of intended correction	1099/1145 (96)
Within ± 2.0 D of intended correction	1099/1145 (99.5)
Change in SphEq of < 1.0 D from 3 to 6m	1011/1019 (99.2)
Increase of >2.0 D cylinder	0/569 (0)
Eyes with pre-op high myopia	181/1228 (14.7)
Eyes with pre-op >1.0 D cylinder	161/1248 (12.9)
UVA 20/20 or better	851/1083 (78.6)
UVA 20/40 or better	1043/1083 (96.3)
Loss of > 2 lines of BSCVA	0/327 (0)
Loss of ≤ 2 lines of BSCVA	10/1145 (0.9)
BSCVA worse than 20/40	0/1128 (0)
BSCVA worse than 20/25	3/1089 (0.3)
Glare	429/1171 (36.6)
Halos	286/1171 (24.4)
Night driving problems	407/1171 (34.8)
Dryness	82/339 (24.2)

Πίνακας 11. Διαθλαστικά αποτελέσματα και υποκειμενικά ενοχλήματα μυωπικών ασθενών που υποβλήθηκαν σε Lasik (FDA trials) με Scanning with Eye Tracker Laser System

Τα συμπεράσματά μας που προκύπτουν από τον μετεγχειρητικό έλεγχο με τη βοήθεια της συνεστιακή μικροσκοπίας ασθενών που υποβλήθηκαν σε PRK ή LASIK με laser στερεάς κατάστασης ή excimer laser είναι παρόμοιες με άλλες σε παλαιότερες μελέτες⁹⁶⁻⁹⁹ μετά από διαθλαστικές επεμβάσεις με excimer laser. Σύμφωνα με αυτές το υποεπιθηλιακό νευρικό πλέγμα αρχίζει να αναγεννάται ήδη επτά μέρες μετά από PRK¹⁰⁰ και τρεις μήνες μετά από LASIK⁹⁶, ενώ η όλη διαδικασία μπορεί να διαρκέσει ακόμη και περισσότερο από δώδεκα μήνες^{96, 97}. Επιπλέον, και σε προηγούμενες μελέτες με συνεστιακή μικροσκοπία μετά από διαθλαστική επέμβαση εμφανίζονται ενεργοποιημένα κερατοκύτταρα στο ανώτερο στρώμα με μορφολογικές αλλαγές του πυρήνα τους, εναπόθεση εξωκυττάριου υλικού υψηλής ανακλαστικότητας στο επίπεδο της φωτοαποδόμησης^{97, 98} καθώς και υψηλής

ανακλαστικότητα σωματίδια στην διεπιφάνεια κερατοειδικού κρημνού και στρώματος σε ασθενείς μετά από LASIK⁹⁹.

7. Συμπεράσματα

Το Pulzar Z1 SSL 213 nm φαίνεται πως έχει παρόμοια επίδραση στον κερατοειδή κονίκλων μετά από μυωπική φωτοεκτομή με το EL ALLEGRETTO WAVELIGHT 400Hz, ενώ η επουλωτική διαδικασία και στις δύο περιπτώσεις είναι παραπλήσια.

Επιπλέον, μοιάζει να είναι αποτελεσματικό και ασφαλές σύστημα laser για την κλινική του εφαρμογή στην διόρθωση μυωπικού αστιγματισμού. Τα διαθλαστικά μας αποτελέσματά, ήταν συγκρίσιμα με αυτά του EL ALLEGRETTO WAVELIGHT 400Hz στο Ινστιτούτο Οπτικής και Όρασης του Πανεπιστημίου Κρήτης καθώς και με τα αποτελέσματα παλαιότερων δημοσιευμένων μελετών.

Μεγαλύτερες, προοπτικές μελέτες με μεγαλύτερο εύρος διαθλαστικών σφαλμάτων (υπερμετρωπία, μυωπία, αστιγματισμός) είναι αναγκαίες για να εξακρίβωση της κλινικής σημασίας που έχουν τα θεωρητικά πλεονεκτήματα του SSL επί του EL. Παράλληλα είναι σημαντικό να μελετηθούν παράμετροι όπως η ευαισθησία φωτεινής αντίθεσης και οι εκτροπές υψηλής τάξεως που σχετίζονται με ποιότητα της όρασης των ασθενών μετά από διαθλαστική επέμβαση με SSL.

Το Pulzar Z1 SSL 213 nm φαίνεται πως αποτελεί μια αξιόπιστη λύση, εναλλακτική του EL για την διενέργεια διαθλαστικών επεμβάσεων.

8. Βιβλιογραφία

1. Anatomy. In "Fundamentals and principles of Ophthalmology. AAO: P. 5-119
2. Charman WN. 1995. Optics of the eye. In: M. Bass, et al., eds. Handbook of Optics 2nd edition. New York: McGraw Hill: p. 24.3-24.54.
3. Δαμανάκης ΑΓ. 1999. Υπερμετρωπία. Μυωπία. Αστιγματισμός. Από το «Διάθλαση - Βασικές αρχές και τεχνική», 2^η έκδοση, Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας: σελ 137-158.
4. Ψύλλας ΚΓ. 1996. Κλινική οπτική και διαταραχές στη διάθλαση. Από το «Εισαγωγή στην Οφθαλμολογία και στην Νευροοφθαλμολογία», University Studio Press: σελ 42-67
5. Charman WN. Wavefront technology: Past, present and future. Contact Lens & Anterior Eye 2005; 28:75–92
6. Charman WN. Wavefront aberration of the eye: a review. Optom Vis Sci. 1991; 68:574-583
7. Charman WN, Jennings JA. Ametropia and peripheral refraction. Am J Optom Physiol Opt. 1982; 59:922-923
8. Thibos LN, Hong X, Bradley A, Cheng X. Statistical variation of aberration structure and image quality in a normal population off healthy eyes. J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis. 2002; 19:2329-2348
9. Thibos LN, Applegate RA, Schwingerling JT, Webb R. Report from the VISA taskforce on standards for reporting optical aberrations of the eye. J Refract Surg. 2000; 16:S654-S655
10. Cheng X, Himebaugh NL, Kollbaum PS, et al. Validation of a Clinical Shack-Hartmann Aberrometer. Optom Vis Sci 2003; 80:587–595
11. Mrochen M, Kaemmerer M, Mierdel P, et al. Principles of Tscherning aberrometry. J Refract Surg. 2000; 16:S570-571
12. Pallikaris IG, Panagopoulou SI, Molebny VV. Clinical experience with the Tracey technology wavefront device. J Refract Surg. 2000; 16:S588-591
13. Gordon JP, Zeiger HJ, Townes CH. The maser. New type of amplifier, frequency standard and spectrometer Phys. Rev 1955; 99:1264-1274
14. Meyer-Schwickerath G. Erfahrungen mit der licht koagulation der netzhaut und der iris. Doc. Ophthalmol 1956; 10:91-131
15. Mainman TH. Stimulated optical radiation in ruby. Nature 1960; 187:493-494

16. Kapany NS, Peppers NA, Zweng HC, Flocks M. Retinal photocoagulation by lasers. *Nature* 1963; 199:146-149
17. Flocks M, Zweng HC Laser coagulation of ocular tissues *Arch. Ophthalmol* 1964; 72:604
18. Carruth JAS, McKenzie AL, 1994. Ιατρικά Lasers, Επιστήμη και κλινική εφαρμογή. Εκδόσεις Συμμετρία
19. Webb CE, Jones JDC, 2003. Handbook of Laser Technology and applications. Volume 1. Basic laser principles, CRC Press, Boca Raton.
20. Waynant RW, Merberg GN, 2002. Basics of Lasers, in: Waynant RW (ed.) Lasers in medicine, CRC Press, Boca Raton: p1-26.
21. Trokel SL, Srinivasan R, Braren B. Excimer laser surgery of the cornea. *Am J Ophthalmol* 1983; 96:710-715
22. Hahn DW, Ediger MN, Pettit GH. Dynamics of ablation plume particles generated during excimer laser corneal ablation. *Lasers Surg Med* 1995; 16:384-389
23. Seiler T, McDonnell PJ. Excimer laser photorefractive keratectomy. *Surv Ophthalmol* 1995;40: 89-118
24. Lans L. Experimentelle Untersuchungen über Entstehung von Astigmatismus durch night perforierende Corneawunden. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1889; 44:117-152
25. Munnerlyn CR, Koons SJ, Marshall J. Photorefractive keratectomy: a technique for laser refractive surgery. *J Cataract Refract Surg* 1988; 14: 46-52
26. Mortensen J, 2008. Corneal wound healing after excimer laser ablation, in: Mastering Advanced surface ablation techniques. JAYPEE: p. 249-253.
27. Benito-Llopis L, Teus MA, Alio JL, 2008. Mitomycin C in surface ablation: Benefits and practical use, in: Mastering Advanced surface ablation techniques. JAYPEE: p. 187-203.
28. Seiler T, Wollensak J. Myopic photorefractive keratectomy with the excimer laser. One-year follow-up. *Ophthalmology* 1991; 98:1156-1163
29. Gartry DS, Kerr Muir MG, Marshall J. Photorefractive keratectomy with an argon fluoride excimer laser: a clinical study. *Refract Corneal Surg.* 1991; 7:420-435
30. Kim JH, Hahn TW, Lee YC, et al. Photorefractive keratectomy in 202 myopic eyes: one year results. *Refract Corneal Surg.* 1993; 9:S11-16

31. Machat JJ, Tayfour F. Photorefractive keratectomy for myopia: preliminary results in 147 eyes. *Refract Corneal Surg.* 1993; 9:S16-19
32. Buratto L, Ferrari M. Photorefractive keratectomy for myopia from 6.00 D to 10.00 D. *Refract Corneal Surg.* 1993; 9:S34-36
33. Lavery FL. Photorefractive keratectomy in 472 eyes. *Refract Corneal Surg.* 1993; 9:S98-100
34. Salz JJ, Maguen E, Nesburn AB, et al. A two-year experience with excimer laser photorefractive keratectomy for myopia. *Ophthalmology.* 1993; 100:873-882
35. Pallikaris IG, Papatzanaki ME, Siganos DS, Tsilimbaris MK. A corneal flap technique for laser in situ keratomileusis. Human studies. *Arch Ophthalmol.* 1991; 109:1699-1702
36. Edelhauser HF. Histopathology of LASIK flaps. Paper presented at: AAO Annual Meeting, October, 2004; New Orleans, Louisiana
37. Buratto L, Ferrari M, Genisi C. Myopic keratomileusis with the excimer laser: one-year follow up. *Refract Corneal Surg.* 1993; 9:12-19
38. Pallikaris IG, Siganos DS. Excimer laser in situ keratomileusis and photorefractive keratectomy for correction of high myopia. *J Refract Corneal Surg.* 1994; 10:498-510
39. Güell JL, Muller A. Laser in situ keratomileusis (LASIK) for myopia from -7 to -18 diopters. *J Refract Surg.* 1996; 12:222-228
40. Knorz MC, Liermann A, Wiesinger B, et al. Correction of myopia using laser in situ keratomileusis (LASIK). *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 1996; 208:438-445
41. Manche EE, Maloney RK. Keratomileusis in situ for high myopia. *J Cataract Refract Surg.* 1996; 22:1443-1450
42. Marinho A, Pinto MC, Pinto R, et al. LASIK for high myopia: one year experience. *Ophthalmic Surg Lasers.* 1996; 27:S517-520
43. Srinivasan R, Sutcliffe E. Dynamics of the ultraviolet laser ablation of corneal tissue. *Am J Ophthalmol* 1987; 103: 470-471
44. Srinivasan R. Ablation of polymers and biological tissue by ultraviolet lasers. *Science* 1986; 234: 559-65
45. Trokel SL, Srinivasan R, Braren B. 1983. Excimer laser surgery of the cornea. *Am J Ophthalmol* 96: 710-715

46. Srinivasan R. Kinetics of the ablative photodecomposition of organic polymers in the far ultraviolet (193nm). *J Vac Sci Technol Bull* 1983; 4: 932-936
47. Tronkel SL, Srinivasan R, Braren B. Excimer laser surgery of the cornea. *Am J Ophthalmol* 1983; 96:710-715
48. L'Esperance FA Jr, Taaylor DM, Warner JW. Human excimer laser keratectomy. Short-term histopathology. *Bull N Y Acad Med.* 1989; 65:557-573
49. Wilson SE, Klyce SD, McDonald MB, Liu JC, Kaufman HE. Changes in corneal topography after excimer laser photorefractive keratectomy for myopia. *Ophthalmology.* 1991; 98:1338-1347
50. Walsh JT Jr, Flotte TJ, Deutsch TF. Er:YAG laser ablation of tissue: effect of pulse duration and tissue type on thermal damage. *Lasers Surg Med.* 1989; 9:314-326
51. Peyman GA, Badaro RM, Khoobehi B. Corneal ablation in rabbits using an infrared (2.9-microns) erbium: YAG laser. *Ophthalmology.* 1989; 96:1160-1170
52. Bende T, Seiler T, Wollensak J. Photoablation with the Er:YAG laser in ocular tissues. *Fortschr Ophthalmol.* 1991; 88:12-16
53. Kahle G, Daqun X, Seiler T, et al. Wound healing of the cornea of New World monkeys after surface keratectomy: Er:YAG-excimer laser. *Fortschr Ophthalmol.* 1991; 88:380-385
54. Ren Q, Venugopalan V, Schomacker K, et al. Mid-infrared laser ablation of the cornea: a comparative study. *Lasers Surg Med.* 1992; 12:274-281
55. Bende T, Jean B, Matallana M, et al. Effect of pulse duration of the Er:YAG laser on photoablation in ocular tissue (cornea and sclera). *Klin Monatsbl augenheilkd.* 1993; 202:52-55
56. Seiler T, Schmidt-Petersen H, Leiacker R, et al. Erbium:YAG laser photoablation of human cornea. *Am J Ophthalmol.* 1995; 120:668-669
57. Kermani O, Lubatschowski H, Asshauer T, Ertmer W, Lukin A, Ermakov B, Kriegelstein GK. Q-switched CTE:YAG (2.69 microns) laser ablation: basic investigations on soft (corneal) and hard (dental) tissues. *Lasers Surg Med.* 1993; 13:537-542

58. Lembares A, Hu X-H, Kalmus GW. Absorption spectra of corneas in the far ultraviolet region. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1997; 38:1283-1287
59. Ren Q, Gailitis P, Thompson KP, Lin JT. Ablation of the cornea and synthetic polymers using a uv (213nm) solid state laser. *IEEE J Quantum Electron.* 1990; 26:2284-2288
60. Gailitis P, Ren Q, Thompson KP, Lin JT, Waring GO. Solid state ultraviolet laser (213nm) ablation of the cornea and synthetic collagen lenticules. *Lasers Surg Med.* 1991:556-562.
61. Ren Q, Simon G, Parel J. Ultraviolet solid state laser (213nm) photorefractive keratectomy. *Ophthalmology* 1993; 100:1828-1834
62. Ren Q, Simon G, Parel J-M. Ultraviolet solid state laser (213nm) photorefractive keratectomy. In vitro study. *Ophthalmology* 1993; 100:1828-1834
63. Ren Q, Simon G, Legeais JM, Parel JM, Culbertson W, Shen J, Takesue Y, Savoldelli M. Ultraviolet solid state laser (213nm) photorefractive keratectomy. In vivo study. *Ophthalmology* 1994; 101:883-889
64. Van Saarloos PP, Constable IJ. Bovine corneal stroma ablation rate with 193nm excimer laser radiation: quantitative measurement. *J Refract Corneal Surg.* 1990; 6:424-429
65. Krueger RR, Trokel SL. Quantitation of corneal ablation by ultraviolet laser light. *Arch Ophthalmol* 1985; 103:1741-1742
66. Thornton JR, Fountain WD, Flint GW, Crow TG. Properties of neodymium laser materials. *Appl. Opt.* 1969; 8:1087-1102
67. Caughey TA, Cheng F-C, Trokel SL, et al. An investigation of laser tissue interaction of a 213nm laser beam with animal corneas. *Lasers Light Ophthalmol.* 1994; 6:77-85
68. Dair GT, Pelouch WS, Van Saarloos PP, et al. Investigation of corneal ablation efficiency using ultraviolet 213-nm solid state laser. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999; 40:2752-56
69. Dair GT, Ashman RA, Eikelboom RH, et al. Absorption of 193- and 213-nm laser wavelengths in sodium chloride solution and balanced salt solution. *Arch Ophthalmol* 2001; 119:533-537

70. Van Saarloos PP, Rodger J. Histological changes and unscheduled DNA synthesis in the rabbit cornea following 213-nm, 193-nm, and 266-nm irradiation. *J Refract Surg.* 2007; 23:477-481
71. Müller-Stolzenburg N, Schröder S, Helfmann, Buchwald HJ, Müller GI. Fluorescence behavior of the cornea with 193 nm excimer laser irradiation. *Fortschr Ophthalmol.* 1990; 87:653-8
72. Roszkowska AM, Korn G, Lenzner M, Kirsch M, Kittelman O, Zatonski R, Ferreri P, Ferreri G. Experimental and clinical investigation of efficiency and ablation profiles of new solid-state deep-ultraviolet laser for vision correction. *J Cataract Refract Surg* 2004; 30:2536-2542
73. Rock ME, Anderson JA, Binder PS. A modified trichrome stain for light microscopic examination of plastic-embedded corneal tissue. *Cornea* 1993; 12(3):255-260.
74. Krueger RR, Seiler T, Gruchman T, et al. Stress wave amplitudes during laser surgery of the cornea. *Ophthalmology* 2001;108:1070–1074
75. Gomez IP, Efron N. Change to corneal morphology after refractive surgery (Myopic Laser in situ Keratomileusis) as viewed with confocal microscopy. *Optom Vis Sci* 2003; 80:690-697
76. Marshall J, Trokel S, Rothery S, Kruegger RR. Photoablative reprofiling of the cornea using an excimer laser: photorefractive keratectomy. *Lasers Ophthalmol* 1986;1:21-48
77. Anderson I, Sanders DR, Van Saarloos PP, Ardrey JIV. Treatment of irregular astigmatism with a 213 nm solid-state, diode-pumped neodymium:YAG ablative laser. *J Cataract Refract Surg* 2004; 30:2145-2151
78. Roszkowska AM, Korn G, Lenzner M, et al. Experimental and clinical investigation of efficiency and ablation profiles of new solid-state deep-ultraviolet laser for vision correction. *J Cataract Refract Surg* 2004; 30:2536-2542
79. Roszkowska AM, De Grazia L, Ferreri P, Ferreri G. One-year clinical results of photorefractive keratectomy with a solid state laser for refractive surgery. *J Refract Surg* 2006; 22:611–613
80. Pop M, Payette Y. Photorefractive keratectomy versus laser in situ keratomileusis: a control-matched study. *Ophthalmology.* 2000; 107:251-257

81. Pietilä J, Mäkinen P, Pajari T, et al. Eight-year follow-up of photorefractive keratectomy for myopia. *J Refract Surg.* 2004; 20:110-115
82. Rajan MS, Jaycock P, O'Brart D, et al. A long-term study of photorefractive keratectomy; 12-year follow-up. *Ophthalmology.* 2004; 111:1813-1824
83. Bedei A, Marabotti A, Giannecchini I, et al. Photorefractive keratectomy in high myopic defects with or without intraoperative mitomycin C: 1-year results. *Eur J Ophthalmol.* 2006; 16:229-234
84. O'Connor J, O'Keeffe M, Condon PI. Twelve-year follow-up of photorefractive keratectomy for low to moderate myopia. *J Refract Surg.* 2006; 22:871-877
85. Alió JL, Muftuoglu O, Ortiz D, et al. Ten-year follow-up of photorefractive keratectomy for myopia of more than -6 diopters. *Am J Ophthalmol.* 2008; 145:37-45
86. Alió JL, Muftuoglu O, Ortiz D, et al. Ten-year follow-up of photorefractive keratectomy for myopia of less than -6 diopters. *Am J Ophthalmol.* 2008; 145:29-36
87. Lee DH, Chung HS, Jeon YC, et al. Photorefractive keratectomy with intraoperative mitomycin-C application. *J Cataract Refract Surg.* 2005; 31:2293-2298
88. Carones F, Vigo L, Scandola E. First clinical experience with the Alcon LADAR 6000 excimer laser. *J Refract Surg.* 2005; 21:S781-785
89. Goes FJ. LASIK for myopia with the Zeiss meditec MEL 80. *J Refract Surg.* 2005; 21:691-697
90. O'Doherty M, O'Keeffe M, Kelleher C. Five year follow up of laser in situ keratomileusis for all levels of myopia. *Br J Ophthalmol.* 2006; 90:20-23
91. Alió JL, Muftuoglu O, Ortiz D, et al.. Ten-year follow-up of laser in situ keratomileusis for high myopia. *Am J Ophthalmol.* 2008; 145:55-64
92. Alio JL, Ortiz D, Muftuoglu O, Garcia MJ. Ten years after Photorefractive Keratectomy (PRK) and Laser In Situ Keratomileusis (LASIK) for Moderate to High Myopia (Control-Matched Study). *Br J Ophthalmol.* 2008 Dec 3. [Epub ahead of print]
93. Kojima T, Hallak JA, Azar DT. Control-matched analysis of laser in situ keratomileusis outcomes in high myopia. *J Cataract Refract Surg.* 2008; 34:544-550

94. Shortt AJ, Bunce C, Allan BD. Evidence for superior efficacy and safety of LASIK over photorefractive keratectomy for correction of myopia. *Ophthalmology*. 2006; 113:1897-1908
95. Bailey MD, Zadnik K. Outcomes of LASIK for myopia with FDA-approved lasers. *Cornea*. 2007; 26:246-254
96. Calvillo MP, McLaren JW, Hodge DO, Bourne WM. Corneal reinnervation after LASIK: prospective 3-year longitudinal study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45:3991–3996
97. Moilanen JA, Vesaluoma MH, Muller LJ, Tervo TMT. Long-term corneal morphology after PRK by in vivo confocal microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44:1064–1069
98. Perez-Gomez I, Efron N. Change to corneal morphology after refractive surgery (myopic laser in situ keratomileusis) as viewed with confocal microscope. *Optom Vis Sci* 2003; 80:690–697
99. Vesaluoma MH, Perez-Santonja J, Petroll WM, et al. Corneal stromal changes induced by myopic LASIK. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41:369–376; erratum, 2027
100. Fagerholm P. Wound healing after photorefractive keratectomy. *J Cataract Refract Surg* 2000; 26:432–447