

Πανεπιστήμιο Κρήτης



Διατμηματικό Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών «Οπτική & Όραση»

«Μελέτη της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της διασύνδεσης κερατοειδικού κολλαγόνου σε ασθενείς με κερατόκωνο χρησιμοποιώντας ενέργεια υψηλής έντασης»

Τριβλή Αναστασία, Οπτικός – Οπτομέτρης

Τριμελής Επιτροπή Επίβλεψης: Κυμιωνής Γεώργιος, Επίκουρος Καθηγητής Οφθαλμολογίας Παλλήκαρης Ιωάννης, Καθηγητής Οφθαλμολογίας Παναγοπούλου Σοφία, Φυσικός Phd

Τριμελής Επιτροπή Αξιολόγησης: Παλλήκαρης Ιωάννης, Καθηγητής Οφθαλμολογίας Δετοράκης Ευστάθιος, Επίκουρος Καθηγητής Οφθαλμολογίας Κυμιωνής Γεώργιος, Επίκουρος Καθηγητής Οφθαλμολογίας

Ακαδημαϊκό Έτος: 2013 – 2014



Πανεπιστήμιο Κρήτης



Διατμηματικό Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών

«Οπτική & Όραση»

«Μελέτη της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της διασύνδεσης κερατοειδικού κολλαγόνου σε ασθενείς με κερατόκωνο χρησιμοποιώντας ενέργεια υψηλής έντασης»

Τριβλή Αναστασία, Οπτικός – Οπτομέτρης

Η παρούσα εργασία υπεβλήθη ως μέρος των υποχρεώσεων για την απονομή του μεταπτυχιακού διπλώματος ειδίκευσης του Διατμηματικού Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών «Οπτική και Όραση»

Τριμελής Επιτροπή Επίβλεψης:

Κυμιωνής Γεώργιος, Επίκουρος Καθηγητής Οφθαλμολογίας

Παλλήκαρης Ιωάννης, Καθηγητής Οφθαλμολογίας

Παναγοπούλου Σοφία, Φυσικός Phd

Τριμελής Επιτροπή Αξιολόγησης:

Παλλήκαρης Ιωάννης, Καθηγητής Οφθαλμολογίας

Δετοράκης Ευστάθιος, Επίκουρος Καθηγητής Οφθαλμολογίας

Κυμιωνής Γεώργιος, Επίκουρος Καθηγητής Οφθαλμολογίας

Ακαδημαϊκό Έτος: 2013 – 2014

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή

Ο κερατόκωνος είναι μία οφθαλμολογική πάθηση που οδηγεί σε παραμόρφωση της επιφάνειας του κερατοειδούς με αποτέλεσμα τη σταδιακή μείωση της οπτικής οξύτητας του ασθενούς. Η διασύνδεση του κερατοειδικού κολλαγόνου – corneal collagen cross linking (CXL) – είναι μία νέα εναλλακτική, ελάχιστα επεμβατική, θεραπευτική μέθοδος, σχεδιασμένη να αυξάνει τη σκληρότητα, τη δομική ακεραιότητα και τη σταθερότητα του κερατοειδούς προλαμβάνοντας την εξέλιξη του κερατόκωνου.

Σκοπός

α. να εκτιμήσει την ασφάλεια ενός νέου θεραπευτικού πρωτοκόλλου στην CXL για τον κερατόκωνο (διάρκειας 10 λεπτών με ένταση ακτινοβολίας 9.0mW/cm²).

β. να εκτιμήσει και να συγκρίνει το βάθος της διαχωριστικής γραμμής στο στρώμα του κερατοειδούς με τη βοήθεια του AS-OCT, μετά την εφαρμογή της CXL με δύο διαφορετικά πρωτόκολλα (διάρκειας 30 λεπτών με ένταση ακτινοβολίας 3.0mW/cm² και 10 λεπτών με ένταση 9.0 mW/cm²).

Ασφάλεια μετά από εφαρμογή υψηλής έντασης διασύνδεσης κερατοειδικού κολλαγόνου

Δείγμα και μέθοδος

Στη μελέτη συμμετείχαν 10 οφθαλμοί (9 ασθενείς, 5 άνδρες και 4 γυναίκες) με εξελισσόμενο κερατόκωνο. Τα κριτήρια συμμετοχής στην μελέτη ήταν: εξελισσόμενος κερατόκωνος, πάχος κερατοειδούς μεγαλύτερο από 400 μm, απουσία κεντρικής ή παράκεντρης υποεπιθηλιακής ή στρωματικής ουλής, μη ύπαρξη εγκυμοσύνης και θηλασμού, αποκλεισμός από το ιστορικό οφθαλμολογικής επέμβασης στο πρόσθιο ημιμόριο, απουσία αυτοάνοσου νοσήματος ή νοσήματος του κολλαγόνου, ενεργού οφθαλμικής λοίμωξης και σοβαρής ξηροφθαλμίας.

Όλοι οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε CXL διάρκειας 10 λεπτών με ένταση ακτινοβολίας 9.0 mW/cm².

Αποτελέσματα

Σε κανέναν από τους ασθενείς δεν παρατηρήθηκαν διεγχειρητικές ή μετεγχειρητικές επιπλοκές. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 24.90 ± 5.24. Η ECD ήταν προεγχειρητικά 2688 ± 130 και τρεις μήνες μετεγχειρητικά 2640 ± 127, παρουσιάζοντας μη σημαντική στατιστικά αλλαγή. Η CDVA βελτιώθηκε από 0.19 ± 0.20 προεγχειρητικά, σε 0.10 ± 0.16 τρεις μήνες μετά την επέμβαση, όμως αυτή η βελτίωση δεν θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική. Κανένας από τους οφθαλμούς δεν έχασε καμία γραμμή CDVA. Ο μέσος όρος των κυρτών κερατομετρικών ενδείξεων μειώθηκε σημαντικά από 48.04 ± 2.57 προεγχειρητικά σε 46.51 ± 2.81 τον τρίτο μετεγχειρητικό μήνα, ενώ ο μέσος όρος των επίπεδων κερατομετρικών ενδείξεων μειώθηκε από 43.88 ± 1.67 προεγχειρητικά σε 43.55 ± 1.88 τον τρίτο μετεγχειρητικό μήνα, όμως αυτή η μείωση δεν θεωρήθηκε στατιστικά στατιστικά σημαντική.

Β. Διαχωριστική γραμμή στρώματος κερατοειδούς μετά από εφαρμογή κλασικής και υψηλής έντασης διασύνδεσης κερατοειδικού κολλαγόνου καθοριζόμενη με οπτική τομογραφία συνοχής πρόσθιου ημιμορίου

Δείγμα και μέθοδος

Στη μελέτη συμμετείχαν 21 οφθαλμοί (16 ασθενείς, 9 άνδρες και 7 γυναίκες) με εξελισσόμενο κερατόκωνο. Τα κριτήρια συμμετοχής στην μελέτη ήταν: εξελισσόμενος κερατόκωνος, ηλικία άνω των 18 ετών, πάχος κερατοειδούς μεγαλύτερο των 400 μm, μη ύπαρξη άλλων παθολογικών σημείων από τον κερατοειδή ή το πρόσθιο ημιμόριο και μη ύπαρξη εγκυμοσύνης και θηλασμού.

Εννέα οφθαλμοί (7 ασθενείς) υπεβλήθησαν σε CXL διάρκειας 30 λεπτών με ένταση ακτινοβολίας 3.0 mW/cm² σύμφωνα με το πρωτόκολλο της Δρέσδης (ομάδα 1), ενώ δώδεκα οφθαλμοί (9 ασθενείς) υπεβλήθησαν σε CXL διάρκειας 10 λεπτών με ένταση ακτινοβολίας 9.0 mW/cm² (ομάδα 2).

Τα δεδομένα αποκτήθηκαν από καταγραφή των ασθενών που περιλάμβανε: ηλικία, φύλο, προεγχειρητική υπερηχογραφική παχυμετρία κερατοειδούς, μετεγχειρητικές τοπογραφικές μετρήσεις και εξέταση με AS-OCT κατά τον πρώτο μετεγχειρητικό μήνα.

Αποτελέσματα

Σε κανέναν από τους ασθενείς δεν παρατηρήθηκαν διεγχειρητικές ή μετεγχειρητικές επιπλοκές. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 22.33 ± 2.83 για την

ομάδα 1 και 23.17 ± 3.41 για την ομάδα 2. Αμφότερες οι ομάδες παρουσίασαν ομοιότητες ως προς την ηλικία, ως προς την προεγχειρητική παχυμετρία καθώς και ως προς τις κυρτές ή επίπεδες κερατομετρικές ενδείξεις.

Η διαχωριστική γραμμή στο στρώμα του κερατοειδούς έγινε εύκολα ορατή χρησιμοποιώντας AS-OCT σε όλους τους οφθαλμούς. Ο μέσος όρος του βάθους της διαχωριστικής γραμμής στο στρώμα του κερατοειδούς ήταν 350.78 ± 49.34 μm για την ομάδα 1 και 288.46 ± 42.37 μm για την ομάδα 2. Η διαφορά στο βάθος της διαχωριστικής γραμμής ανάμεσα στις δύο ομάδες ήταν στατιστικά σημαντική.

Συμπεράσματα

Σύμφωνα με τον φωτοχημικό νόμο της αμοιβαιότητας των Bunsen-Roscoe, είναι δυνατό να επιτευχθεί το ίδιο φωτοχημικό αποτέλεσμα (συμπεριλαμβανομένης της CXL), με μείωση του χρόνου και αντίστοιχη αύξηση της έντασης ακτινοβολίας, ούτως ώστε να διατηρηθεί σταθερό το ποσό της συνολικής ενέργειας. Η εφαρμογή της ριβοφλαβίνης με ιοντοφόρηση για ταχύτερο κορεσμό του στρώματος και η χρήση ακτινοβολίας UV-A υψηλής έντασης μειώνει τον απαιτούμενο χειρουργικό χρόνο.

Σε αυξημένης έντασης CXL (9.0 mW/cm² για 10 λεπτά) δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές αλλαγές στην ECD, δεν υπήρξαν ούτε διεγχειρητικές, ούτε πρώιμες μετεγχειρητικές επιπλοκές. Η CDVA παρέμεινε σταθερή μετεγχειρητικά, ενώ κανένας από τους οφθαλμούς δεν έχασε καμία γραμμή CDVA. Ο μέσος όρος των κυρτών κερατομετρικών ενδείξεων μειώθηκε σημαντικά, ενώ μέσος όρος των επίπεδων κερατομετρικών ενδείξεων δεν άλλαξε σημαντικά μετεγχειρητικά.

Το βάθος της διαχωριστικής γραμμής στο στρώμα του κερατοειδούς μετά την εφαρμογή της CXL αντικατοπτρίζει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Η CXL διάρκειας 30 λεπτών με ένταση ακτινοβολίας 3.0 mW/cm² (ομάδα 1), θα μπορούσε να είναι περισσότερο αποτελεσματική από την CXL διάρκειας 10 λεπτών με ένταση ακτινοβολίας 9.0 mW/cm² (ομάδα 2). Σε αντιδιαστολή, ο βαθύτερος εντοπισμός της διαχωριστικής γραμμής στο στρώμα του κερατοειδούς μπορεί να αυξήσει την πιθανότητα βλάβης του κερατοειδούς και τοξικότητας των ενδοθηλιακών κυττάρων.

Η διαχωριστική γραμμή στο στρώμα του κερατοειδούς θα έπρεπε να εντοπίζεται στο ίδιο βάθος και στις δύο ομάδες της μελέτης μας, ωστόσο, τα αποτελέσματα μας δείχνουν ότι υπάρχει σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες.

ABSTRACT

Introduction

Keratoconus is an ophthalmic condition which leads in distortion of the corneal surface resulting in gradual optical acuity loss. Corneal cross-linking (CXL) is a new alternative, minimally invasive treating method designed to increase the rigidity, the structural integrity and the stability of the cornea, preventing the progression of keratoconus.

Purpose

a. The safety evaluation of a new therapeutic protocol in CXL (duration 10 min with intensity 9 mW/cm^2).

b. The evaluation and comparison of the demarcation line's depth in the corneal stroma using AS-OCT after CXL with two different therapeutic protocols (duration 30 mins with intensity 3mW/cm^2 and duration 10 mins with intensity 9mW/cm^2)

A. Safety after high intensity CXL

Sample and method

In the study participated 10 eyes (9 patients, 5 men and 4 women) with progressive keratoconus. The participation criteria were: progressive keratoconus, corneal thickness > 400 μ m, lack of central or paracentral subepithilial or stromatic scar, non presense of pregnancy and breast feeding, no ophthalmic operations in anterior segment in patients' history, absence of autoimmune diseases or collagen diseases, active ophthalmic infection and severe dry eye.

All patients underwent CXL of 10 mins duration with radiation intensity 9 mW/cm^2 .

Results

No intraoperative or postoperative complications occurred in any patient. Patients' mean age was $24,9\pm5,24$. ECD was 2688 ± 130 preoperatively and 2640 ± 127 three months postoperatively presenting no statistically significant change. CDVA improved from $0,19\pm0,20$ preoperatively to $0,10\pm0,16$ three months postoperatively, though this improvement was not statistically significant. None of the eyes lost any

CDVA lines. Mean K steep was significantly decreased from $48,04\pm2,57$ preoperatively to $46,51\pm2,81$ three months postoperatively, while mean K flat was decreased from $43,88\pm1,67$ preoperatively to $43,55\pm1,88$ three months postoperatively, though this was not statistically significant.

B. Demarcation line of corneal stroma after the application of classic CXL protocol and high intensity CXL protocol, determined by AS-OCT.

Sample and method

In the study participated 21 eyes (16 patients, 9 men and 7 women) with progressive keratoconus. The participation criteria were: progressive keratoconus, age higher than 18 y, corneal thickness > 400 μ m, no pathological findings in cornea or anterior segment, non presense of pregnancy and breast feeding.

9 eyes (7 patients) underwent CXL of 30 mins duration and radiation intensity 3mW/cm² according to Dresden protocol (group 1), while 12 eyes (9 patients) underwent CXL of 10 mins duration and radiation intensity 9mW/cm² (group 2). The collected data included patients' age, gender, preoperative U/S corneal pachymetry, postoperative topography and AS-OCT examination in first postoperative month.

Results

No intraoperative or postoperative complications occurred in any patient. Mean patients' age was $22,33\pm2,83$ for group 1 and $23,17\pm3,41$ for group 2. Both groups showed similarities of age, preoperative pachymetry and K steep and flat (demarcation line in corneal stroma was easily seen using AS-OCT in all eyes). Mean demarcation line depth was $350,78\pm49,34$ µm for group 1 and $288,46\pm42,37$ µm for group 2. The difference of the demarcation line depth between the two groups was statistically significant.

Conclusions

According to the photochemical reciprocity law of Bunsen-Roscoe it is possible to have the same photochemical result (including CXL) by decreasing the duration and respectively increasing the intensity of the radiation, so that the total energy amount remains stable. Rivoflavin application with iontophoresis for faster stroma saturation and high intensity UVA radiation usage decreases the operation time needed. In high intensity CXL (9 mW/cm² for 10 mins) no significant changes in ECD were noticed, no intraoperative or primary postoperative complications. CDVA remained stable postoperatively, while no eye lost any CDVA lines. Mean K steep decreased significantly, while mean K flat was not significantly changed postoperatively.

The depth of the demarcation line in corneal stroma after CXL application shows the treatments' efficiency. CXL of 30 mins duration and 3 mW/cm² intensity (group 1) could be more efficient than the CXL of 10 mins duration and 10 mW/cm² intensity (group 2). In contradiction, the deeper demarcation line in corneal stroma could increase the possibility of corneal damage and toxicity of endothelial cells. Corneal stroma demarcation line should be seen in the same depth in both groups, however our results show that there is a significant difference between the two groups.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Στα πλαίσια της παρουσίασης της διπλωματικής μου εργασίας, δράττομαι της ευκαιρίας να ευχαριστήσω όλους εκείνους που με οποιονδήποτε τρόπο βοήθησαν τόσο στην εκπόνησή της, όσο και στην συνολική μου πορεία κατά την διάρκεια της φοίτησής μου στο διατμηματικό μεταπτυχιακό πρόγραμμα σπουδών «Οπτική και Όραση».

Ευχαριστώ θερμά τον επιστημονικό υπεύθυνο του μεταπτυχιακού προγράμματος, Καθηγητή Οφθαλμολογίας κ. Ιωάννη Παλλήκαρη για την ευκαιρία που μου προσέφερε να αποκτήσω εξειδικευμένες γνώσεις στον τομέα της Οπτικής, με τον οποίο θα ασχοληθώ επαγγελματικά.

Ιδιαίτερα ευχαριστήρια θέλω να εκφράσω στον επιβλέποντα καθηγητή μου, Επίκουρο Καθηγητή Οφθαλμολογίας του Πανεπιστημίου Κρήτης κ. Γεώργιο Κυμιωνή. Αισθάνομαι την ανάγκη μέσα από αυτές τις λίγες γραμμές να εκδηλώσω την συμπάθεια και τον θαυμασμό μου στο πρόσωπό του, τόσο ως άνθρωπο, όσο και ως επιστήμονα. Σαν άνθρωπος, είναι αυτός που με στήριξε από την πρώτη στιγμή και ήταν πάντα πρόθυμος να με συμβουλέψει και να με βοηθήσει σε οποιοδήποτε πρόβλημά μου. Σαν επιστήμονας, με την πρωτοπορία που τον διακρίνει και την πολύτιμη καθοδήγησή του, κατάφερε να κεντρίζει συνεχώς το ενδιαφέρον μου για την επιστήμη της όρασης και να με εφοδιάσει με γνώσεις που σίγουρα θα μου φανούν χρήσιμες στο μέλλον.

Επιπροσθέτως, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Καθηγητή Οφθαλμολογίας του Πανεπιστημίου Κρήτης και διευθυντή της Οφθαλμολογικής Κλινικής του ΠΑ.Γ.Ν. Ηρακλείου, κ. Μιλτιάδη Τσιλιμπάρη για τις πολύτιμες συμβουλές που μου παρείχε και την εποικοδομητική κριτική που άσκησε κατά τη διάρκεια της εκπόνησης της παρούσας διπλωματικής εργασίας.

Ευχαριστώ θερμά όλα τα μέλη ΔΕΠ για τις πολύτιμες γνώσεις και την αμέριστη βοήθεια που μου προσέφεραν κατά τη διάρκεια των δύο χρόνων του μεταπτυχιακού προγράμματος, καθώς και την γραμματέα του μεταπτυχιακού προγράμματος κ. Τζένη Δοκουμετζίδη για την προθυμία και την ευγένεια με την οποία ανταποκρινόταν σε κάθε απορία μου.

Ευχαριστώ επίσης τον υποψήφιο διδάκτορα και μέλλοντα οφθαλμίατρο κ. Κωνσταντίνο Τσουλναρά, ο οποίος παρά τον τεράστιο φόρτο εργασίας που αντιμετώπιζε, διέθεσε τον ελάχιστο ελεύθερο χρόνο του για να με εφοδιάσει με την

κατάλληλη βιβλιογραφία και να με βοηθήσει στην εκπόνηση του πειραματικού μέρους της διπλωματικής μου εργασίας.

Ευχαριστώ τον υποψήφιο διδάκτορα και μέλλοντα οφθαλμίατρο κ. Μιχάλη Γρέντζελο, ο οποίος με βοήθησε στην πρώτη μου επαγγελματική αποκατάσταση στον τομέα της Οπτικής – Οπτομετρίας.

Θα ήταν παράληψή μου να μην ευχαριστήσω ξεχωριστά δύο συμφοιτητές μου: τον γιατρό και μέλλοντα οφθαλμίατρο Δημήτρη Λιακόπουλο, ο οποίος κατά τη διάρκεια των δύο αυτών χρόνων μου προσέφερε τη πολύτιμη φιλία του και τώρα στο τέλος με βοήθησε σημαντικά στη διόρθωση της διπλωματικής μου εργασίας και την οπτικό – οπτομέτρη Μαρία Πατρουδάκη, η οποία βρίσκεται πάντα δίπλα μου από την πρώτη στιγμή της γνωριμίας μας, και με την οποία μας δένει μια πολύτιμη σχέση που θέλω και ελπίζω να κρατήσει για πάντα.

Ευχαριστώ πολύ τους γονείς μου για την οικονομική και ηθική στήριξη που πάντα παρείχαν στις επιλογές μου.

Τέλος, το μεγαλύτερο ευχαριστώ το οφείλω αναμφισβήτητα στην αδελφή μου Αλεξάνδρα Τριβλή, γιατρό και μέλλουσα οφθαλμίατρο, η οποία μου παρείχε την μεγαλύτερη βοήθεια στην εκπόνηση της παρούσας διπλωματικής εργασίας την οποία και της ΑΦΙΕΡΩΝΩ, με όλη μου την αγάπη.

Σας ευχαριστώ πολύ όλους !!!

ПЕРІЛНҰН	2
Εισαγωγή	2
Σκοπός	2
Α. Ασφάλεια μετά από εφαρμογή υψηλής έντασης διασύνδεσης κερατοει	δικού
κολλαγόνου	2
Δείγμα και μέθοδος	2
Αποτελέσματα	3
Β. Διαχωριστική γραμμή στρώματος κερατοειδούς μετά από εφαρμογή κ	λασικής
και υψηλής έντασης διασύνδεσης κερατοειδικού κολλαγόνου καθοριζόμε	νη με
οπτική τομογραφία συνοχής πρόσθιου ημιμορίου	3
Δείγμα και μέθοδος	3
Αποτελέσματα	3
Συμπεράσματα	4
ABSTRACT	5
Introduction	5
Purpose	5
A. Safety after high intensity CXL	5
Sample and method	5
Results	5
B. Demarcation line of corneal stroma after the application of classic CXI	_ protocol
and high intensity CXL protocol, determined by AS-OCT.	6
Results	6
Conclusions	6
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	8
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1° – Ο ΚΕΡΑΤΟΕΙΔΗΣ	13
Ανατομία	13
Ιστολογία	13
Φυσιολογία	15
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2° – ΚΕΡΑΤΟΚΩΝΟΣ	
Ορισμός	
Τι προκαλεί ο κερατόκωνος	
Δημογραφικά – Στατιστικά στοιχεία	19

Περιεχόμενα

Συμπτώματα	20
Κλινικά σημεία του κερατόκωνου	21
1. Μέτρηση οπτικής οξύτητας	21
2. Εξέταση με στενωπικό δίσκο (pinhole)	21
3. Καθορισμός ευαισθησίας στη φωτεινή αντίθεση (Contrast Sensitivity	
Function, C.S.F)	21
4. Βιομικροσκόπηση (εξέταση στη σχισμοειδή λυχνία)	21
5. Άμεση οφθαλμοσκόπηση	24
6. Σκιασκοπία	25
7. Κερατομετρία	25
8. Τοπογραφία κερατοειδούς	25
Βασικές αρχές τοπογραφίας	25
Α. Κερατομετρία (Keratometry)	26
Β. Κερατοσκόπηση (Keratoskopy)	27
Γ. Τομογραφία σχισμοειδούς σάρωσης κερατοειδούς (Slit-scanning tomogr	aphy)
	29
Δ. Περιστροφική απεικόνιση Scheimpflug (Scheimpflug imaging)	31
ΣΤ. Πολύ υψηλής συχνότητας υπερηχογραφία σάρωσης ή υπερηχογραφική	
ΣΤ. Πολύ υψηλής συχνότητας υπερηχογραφία σάρωσης ή υπερηχογραφική βιομικροσκόπηση (Very high frequency VHF ultrasound scanning)	33
ΣΤ. Πολύ υψηλής συχνότητας υπερηχογραφία σάρωσης ή υπερηχογραφική βιομικροσκόπηση (Very high frequency VHF ultrasound scanning) Ιστοπαθολογικές – Μορφολογικές αλλοιώσεις	33 34
 ΣΤ. Πολύ υψηλής συχνότητας υπερηχογραφία σάρωσης ή υπερηχογραφική βιομικροσκόπηση (Very high frequency VHF ultrasound scanning) Ιστοπαθολογικές – Μορφολογικές αλλοιώσεις Α. Επιθήλιο 	33 34 35
 ΣΤ. Πολύ υψηλής συχνότητας υπερηχογραφία σάρωσης ή υπερηχογραφική βιομικροσκόπηση (Very high frequency VHF ultrasound scanning) Ιστοπαθολογικές – Μορφολογικές αλλοιώσεις Α. Επιθήλιο Β. Βασική μεμβράνη 	33 34 35 35
 ΣΤ. Πολύ υψηλής συχνότητας υπερηχογραφία σάρωσης ή υπερηχογραφική βιομικροσκόπηση (Very high frequency VHF ultrasound scanning) Ιστοπαθολογικές – Μορφολογικές αλλοιώσεις Α. Επιθήλιο Β. Βασική μεμβράνη Γ. Νευρικές ίνες 	33 34 35 35 35
 ΣΤ. Πολύ υψηλής συχνότητας υπερηχογραφία σάρωσης ή υπερηχογραφική βιομικροσκόπηση (Very high frequency VHF ultrasound scanning) Ιστοπαθολογικές – Μορφολογικές αλλοιώσεις Α. Επιθήλιο Β. Βασική μεμβράνη Γ. Νευρικές ίνες Δ. Μεμβράνη του Bowman 	33 34 35 35 35 35
 ΣΤ. Πολύ υψηλής συχνότητας υπερηχογραφία σάρωσης ή υπερηχογραφική βιομικροσκόπηση (Very high frequency VHF ultrasound scanning) Ιστοπαθολογικές – Μορφολογικές αλλοιώσεις Α. Επιθήλιο Β. Βασική μεμβράνη Γ. Νευρικές ίνες Δ. Μεμβράνη του Bowman Ε. Στρώμα 	33 34 35 35 35 35 35
 ΣΤ. Πολύ υψηλής συχνότητας υπερηχογραφία σάρωσης ή υπερηχογραφική βιομικροσκόπηση (Very high frequency VHF ultrasound scanning) Ιστοπαθολογικές – Μορφολογικές αλλοιώσεις Α. Επιθήλιο Β. Βασική μεμβράνη Γ. Νευρικές ίνες Δ. Μεμβράνη του Bowman Ε. Στρώμα ΣΤ. Μεμβράνη του Descemet 	33 35 35 35 35 35 35
 ΣΤ. Πολύ υψηλής συχνότητας υπερηχογραφία σάρωσης ή υπερηχογραφική βιομικροσκόπηση (Very high frequency VHF ultrasound scanning) Ιστοπαθολογικές – Μορφολογικές αλλοιώσεις Α. Επιθήλιο Β. Βασική μεμβράνη Γ. Νευρικές ίνες Δ. Μεμβράνη του Bowman Ε. Στρώμα	33 35 35 35 35 35 36 36
 ΣΤ. Πολύ υψηλής συχνότητας υπερηχογραφία σάρωσης ή υπερηχογραφική βιομικροσκόπηση (Very high frequency VHF ultrasound scanning) Ιστοπαθολογικές – Μορφολογικές αλλοιώσεις Α. Επιθήλιο Β. Βασική μεμβράνη Γ. Νευρικές ίνες Δ. Μεμβράνη του Bowman Ε. Στρώμα ΣΤ. Μεμβράνη του Descemet	33 35 35 35 35 35 36 36 36 37
 ΣΤ. Πολύ υψηλής συχνότητας υπερηχογραφία σάρωσης ή υπερηχογραφική βιομικροσκόπηση (Very high frequency VHF ultrasound scanning) Ιστοπαθολογικές – Μορφολογικές αλλοιώσεις Α. Επιθήλιο Β. Βασική μεμβράνη Γ. Νευρικές ίνες Δ. Μεμβράνη του Bowman Ε. Στρώμα ΣΤ. Μεμβράνη του Descemet Ζ. Ενδοθήλιο Ταξινόμηση Α. Κλινική ταξινόμηση 	33 35 35 35 35 35 36 36 36 37
 ΣΤ. Πολύ υψηλής συχνότητας υπερηχογραφία σάρωσης ή υπερηχογραφική βιομικροσκόπηση (Very high frequency VHF ultrasound scanning) Ιστοπαθολογικές – Μορφολογικές αλλοιώσεις Α. Επιθήλιο Β. Βασική μεμβράνη Γ. Νευρικές ίνες Δ. Μεμβράνη του Bowman Ε. Στρώμα ΣΤ. Μεμβράνη του Descemet Ζ. Ενδοθήλιο Ταξινόμηση Β. Μορφολογική ταξινόμηση 	33 35 35 35 35 35 36 36 36 37 37 37
 ΣΤ. Πολύ υψηλής συχνότητας υπερηχογραφία σάρωσης ή υπερηχογραφική βιομικροσκόπηση (Very high frequency VHF ultrasound scanning) Ιστοπαθολογικές – Μορφολογικές αλλοιώσεις	33 35 35 35 35 35 36 36 37 37 37
 ΣΤ. Πολύ υψηλής συχνότητας υπερηχογραφία σάρωσης ή υπερηχογραφική βιομικροσκόπηση (Very high frequency VHF ultrasound scanning)	33 35 35 35 35 35 36 36 36 37 37 38
 ΣΤ. Πολύ υψηλής συχνότητας υπερηχογραφία σάρωσης ή υπερηχογραφική βιομικροσκόπηση (Very high frequency VHF ultrasound scanning)	33 35 35 35 35 35 36 36 36 37 37 37 38 39 39

Σύγχρονες τεχνικές αντιμετώπισης του κερατόκωνου	40
Α. Συντηρητικές:	40
Β. Χειρουργικές:	40
KΕΦΑΛΑΙΟ 3° - H CXL	41
Εισαγωγή – Ιστορική αναδρομή	41
Πως δουλεύει η CXL	42
Ενδείξεις CXL	44
Αντενδείζεις CXL	46
Χειρουργική τεχνική CXL	47
Παραλλαγές CXL	53
Εργαστηριακές μελέτες	55
Επιπλοκές CXL	56
$KΕΦΑΛΑΙΟ 4^{\circ} - ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ$	
Εισαγωγή και σκοπός	
Α. Ασφάλεια μετά από εφαρμογή υψηλής έντασης διασύνδεσης κερατοει	δικού
κολλαγόνου	
Ασθενείς	
Χειρουργική τεχνική	
Στατιστική ανάλυση	60
Αποτελέσματα	60
Συμπέρασμα	62
Β. Διαχωριστική γραμμή στρώματος κερατοειδούς μετά από εφαρμογή κ ²	λασικής
και υψηλής έντασης διασύνδεσης κερατοειδικού κολλαγόνου καθοριζόμε	νη με
οπτική τομογραφία συνογής πρόσθιου ημιμορίου	
Ασθενείς	64
Χειρουργική τεγνική	65
Στατιστική ανάλυση	
Αποτελέσματα	
Συμπεράσματα	
 Συζήτηση	
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1° – Ο ΚΕΡΑΤΟΕΙΔΗΣ

Ανατομία

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

Ιστολογία

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

Εμβρυολογικά έχει διπλή καταβολή. Το επιθήλιο και η βασική μεμβράνη προέρχονται από το έξω επιφανειακό εξώδερμα, ενώ ο υπόλοιπος κερατοειδής από το μεσέγχυμα. [1]

1. Επιθήλιο

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

Αποτελείται από 3 είδη κυττάρων: τα βασικά επιθηλιακά, τα πτερυγοειδή πολυγωνικά και τα επιφανειακά. Τα επιφανειακά κύτταρα του επιθηλίου συνδέονται μεταξύ τους με δεσμοσώματα και καθώς γηράσκουν αποπίπτουν μέσα στην προκεράτια δακρυϊκή στιβάδα. Τα πτερυγοειδή πολυγωνικά αποτελούν τη μέση στιβάδα του επιθηλίου. Τα βασικά κύτταρα είναι τα μόνα που υφίστανται μίτωση.

Ύστερα από κάθε κυτταρική διαίρεση, το ένα από τα δύο θυγατρικά κύτταρα παραμένει στη βασική στιβάδα ενώ το άλλο μεταναστεύει προς τα πάνω διαφοροποιούμενο σταδιακά. Ο χρόνος που απαιτείται για μια πλήρη αναγέννηση του επιθηλίου είναι 7 μέρες.

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

2. Μεμβράνη Bowman

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

3. Στρώμα

Το στρώμα αποτελεί το 90% του πάχους του φυσιολογικού ανθρώπινου κερατοειδούς. Σχηματίζεται από ελάσματα κολλαγόνων ινιδίων, κύτταρα και θεμέλιο ουσία. Τα ελάσματα από κολλαγόνο 200-250 συνολικά στον αριθμό και κάθε έλασμα αποτελείται από κολλαγόνα ινίδια, που περιβάλλονται από θεμέλια ουσία. Τα κολλαγόνα ινίδια είναι παράλληλα μεταξύ τους και αρμονικά διατεταγμένα. Η διάταξη αυτή αποτελεί την κύρια αιτία της διαφάνειας του κερατοειδούς. Τα κύτταρα του στρώματος διακρίνονται σε μόνιμα (κερατοκύτταρα) και σε μεταναστευτικά (λεμφοκύτταρα, πολυμορφοπύρηνα και μακροφάγα). Η θεμέλιος ουσία, αποτελείται από πρωτεογλυκάνες και γλυκοζαμινογλυκάνες.

4. Μεμβράνη Descemet

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

5. Ενδοθήλιο

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

Η πυκνότητα των ενδοθηλιακών κυττάρων σε νέους ενήλικες είναι περίπου 3.000-4.000 κύτταρα/mm² και ελαττώνεται με την πάροδο της ηλικίας λόγω θανάτου τους σε συνδυασμό με την έλλειψη μιτωτικής δραστηριότητας στο ενδοθήλιο. Τα εναπομένοντα ενδοθηλιακά κύτταρα αποπλατύνονται και μετακινούνται προκειμένου να καλύψουν τα γειτονικά κενά, διαδικασία που είναι βραδεία. Ακόμη, υπάρχει μια κριτική πυκνότητα, 400-700 κύτταρα/mm2, κάτω από την οποία το ενδοθήλιο αδυνατεί να επιτελέσει τη φυσιολογική του λειτουργία.

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

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

Φυσιολογία

1. Διαφάνεια κερατοειδούς

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

Η διαφάνεια του κερατοειδούς εξασφαλίζεται, επίσης, από τη λειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων, που είναι υπεύθυνα για τη διατήρηση διαρκούς σχετικής αφυδάτωσης του στρώματος. Φυσιολογικά ο κερατοειδής είναι ενυδατωμένος κατά 75%. Υγρό από τον πρόσθιο θάλαμο εισέρχεται στο στρώμα διαμέσου του ατελούς φραγμού του κερατοειδικού ενδοθηλίου. Η δύναμη, που προκαλεί τη μετακίνηση του υγρού λέγεται δύναμη διαπότισης και είναι η συνισταμένη της ενδοφθάλμιας πίεσης και της ωσμωτικής πίεσης του στρώματος. Η ωσμωτική πίεση του στρώματος οφείλεται στην υψηλή περιεκτικότητα του σε γλυκοζαμινογλυκάνες και προκαλεί μετακίνηση υγρού από τον πρόσθιο θάλαμο βάλαμο προς το στρώμα.

Η λειτουργία της αντλίας του ενδοθηλίου προκαλεί ενεργητική μετακίνηση υγρού από το στρώμα προς τον πρόσθιο θάλαμο με αποτέλεσμα τη σχετική αφυδάτωση του κερατοειδούς. Η ενέργεια για τη λειτουργία της αντλίας παρέχεται με τη μορφή ATP από τα μιτοχόνδρια του κυτταροπλάσματος των ενδοθηλιακών κυττάρων. Ο μηχανισμός συνίσταται στην ενεργητική μεταφορά ιόντων Na+ και HCO3 από το στρώμα προς το υδατοειδές υγρό. Η αυξημένη συγκέντρωση ιόντων Na+ και HCO3 στο υδατοειδές υγρό προκαλεί παθητική μεταφορά ύδατος προς τον πρόσθιο θάλαμο. Καταστάσεις που επηρεάζουν τη λειτουργία του ενδοθηλίου ως φραγμού, όπως μηχανικές ή χημικές κακώσεις του ενδοθηλίου, νόσοι του κερατοειδούς, έχουν σαν συνέπεια την υπερυδάτωση και τη δημιουργία οιδήματος στον κερατοειδή.

Τέλος, η έλλειψη αγγείων και εμμύελων νευρικών ινών είναι ένας επιπλέον παράγοντας, που συμβάλλει στη διαφάνεια του κερατοειδούς. [1]

2. Μεταβολισμός και θρέψη του κερατοειδούς

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

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

Το οξυγόνο παρέχεται στον κερατοειδή από το διαλυμένο οξυγόνο εντός της προκεράτιας δακρυϊκής στιβάδας. Το περιφερικό τμήμα του κερατοειδούς παίρνει επιπλέον θρεπτικά συστατικά καθώς και οξυγόνο από το περικεράτιο τριχοειδικό αγγειακό δίκτυο. Επιπλέον, στην καλή θρέψη του κερατοειδούς συμβάλλει η ανατομική ακεραιότητα και η λειτουργία των νευριδίων από τον 1ο κλάδο του τριδύμου, που διακλαδίζονται μέσα στο στρώμα και καταλήγουν μεταξύ των επιθηλιακών κυττάρων.

Ο κερατοειδής αποτελεί σημαντικό αμυντικό φραγμό και εμποδίζει την είσοδο μικροβίων στον οφθαλμό. Το πολύστιβο επιθήλιο αποτελεί ένα πραγματικό φραγμό για τους λοιμογόνους παράγοντες και η βασική μεμβράνη αποτελεί φραγμό στην επέκταση λοιμώξεων προς το στρώμα. Ένας ακόμη σημαντικός παράγοντας, που ενισχύει την άμυνα του οργανισμού είναι τα δάκρυα, τα οποία περιέχουν αντιβακτηριδιακούς παράγοντες, όπως η λυσοζύμη, η β-λυσίνη και η λακτοφερίνη και λόγω της συνεχούς ροής και των βλεφαρισμών απομακρύνουν μηχανικά τους μικροοργανισμούς.[1]

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2° – Ο ΚΕΡΑΤΟΚΩΝΟΣ

Ορισμός

Ο κερατόκωνος είναι μια μη φλεγμονώδης, εκφυλιστική πάθηση του οφθαλμού. Όπως υποδηλώνει και η ονομασία του κερατόκωνου, η οποία προέρχεται από τις ελληνικές λέξεις *κερατο* – (κερατοειδής) και κώνος, κατά τη διάρκεια της εξέλιξής του το σχήμα του κερατοειδούς αλλάζει, με αποτέλεσμα να γίνεται περισσότερο κωνικό.

Η πρώτη αναφορά σε περιστατικό κερατόκωνου συναντάται το 1784 σε μια διδακτορική διατριβή από τον Burchard Mauchart. Ο κερατόκωνος όμως περιγράφηκε λεπτομερώς για πρώτη φορά το 1854 από τον John Nottingham, οπότε και διαχωρίστηκε από τις υπόλοιπες εκτασίες του κερατοειδούς.

Ειδικότερα, ο κερατόκωνος είναι η πιο συχνή πρωτοπαθής εκτασία του κερατοειδούς. Είναι συνήθως αμφοτερόπλευρος (95% περιπτώσεων) και δεν εμφανίζεται ταυτόχρονα στους δύο οφθαλμούς (ασύμμετρος), δηλαδή στον ένα οφθαλμό τα συμπτώματα είναι ηπιότερα και εμφανίζονται με καθυστέρηση περίπου πέντε χρόνων. Σε κάθε περίπτωση, ο οφθαλμός ο οποίος προσβάλλεται πρώτος, εμφανίζει βαρύτερη εικόνα σε σχέση με τον δεύτερο οφθαλμό κατά την διάρκεια της εξέλιξης της νόσου. Πριν την χρήση της τοπογραφίας κερατοειδούς, υποβοηθούμενης από Η/Υ, η συχνότητα των περιπτώσεων ετερόπλευρου κερατόκωνου ανερχόταν στο 14,3% [2]. Αν και αναφέρονται ακόμη ετερόπλευρα περιστατικά, έχει αποδειχθεί πως, όταν το επιτρέπουν τα διαγνωστικά κριτήρια και η χρήση της υπολογιστικής τοπογραφίας κερατοειδούς, οι περιπτώσεις διάγνωσης πρώιμου κερατόκωνου στον άλλο οφθαλμό ανέρχονται σε ποσοστά 2–4% [2]. Κερατοειδική εκτασία μπορεί να επέλθει επίσης δευτερογενώς μετά από διαθλαστική επέμβαση.

Τι προκαλεί ο κερατόκωνος

Ο άνθρωπος αποκομίζει περισσότερο από το 80% των πληροφοριών από το περιβάλλον του μέσω της λειτουργίας της όρασης. Η σωστή όραση εξαρτάται από τον κερατοειδή και τον φακό, που είναι τα κύρια διαθλαστικά μέσα του οφθαλμού. Η διατήρηση του σχήματος και της διαφάνειας του κερατοειδούς είναι υψίστης σημασίας για τη διάθλαση. Ο κερατοειδής είναι υπεύθυνος για περισσότερο από τα 2/3 της συνολικής διαθλαστικής δύναμης του οφθαλμού. Η ποιότητα του αμφιβληστροειδικού ειδώλου εξαρτάται κατά κύριο λόγο από το σχήμα της πρόσθιας επιφάνειας του κερατοειδούς, το οποίο είναι ασφαιρικό με ακτίνα καμπυλότητας συνήθως 8 mm [3]. Επομένως και η ελάχιστη τροποποίηση του σχήματος του κερατοειδούς θα οδηγήσει σε μεταβολή της διαθλαστικής δύναμης του οφθαλμού.

Στην περίπτωση του κερατόκωνου, η εντοπισμένη λέπτυνση του στρώματος του κερατοειδούς, η οποία, όπως ήδη αναφέρθηκε, καταλήγει σε πρόπτωση του λεπτυσμένου κερατοειδούς, προκαλεί μυωπία και ανώμαλο αστιγματισμό με ή χωρίς ουλοποίηση του κερατοειδούς και έχει ως τελικό αποτέλεσμα τη μείωση της οπτικής οξύτητας [4].

Η λέπτυνση του κερατοειδούς στον κερατόκωνο συνήθως εντοπίζεται στο κάτω ημιμόριο ή στο κάτω κροταφικό τεταρτημόριο και σπανιότερα στον κεντρικό κερατοειδή. Έχουν περιγραφεί και περιπτώσεις εντοπισμού της λέπτυνσης στον ανώτερο κερατοειδή.

Δημογραφικά – Στατιστικά στοιχεία

Η τυπική ηλικία εμφάνισης του κερατόκωνου είναι η εφηβική – νεανική (12-25 ετών), αν και έχουν αναφερθεί περιπτώσεις εμφάνισής του νωρίτερα ή και αργότερα [5].

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Κερατόκωνου, η συχνότητα της πάθησης κυμαίνεται μεταξύ 1 και 430 ανά 2000 ατόμων στο γενικό πληθυσμό και 25 στους 100.000 (1 ανά 4000) στους Ασιάτες. Η μεγάλη διακύμανση στη συχνότητα εμφάνισης του κερατόκωνου οφείλεται στην ποικιλία των κλινικών μορφών του [6], στη διαφορετικότητα των ορισμών και στα διαφορετικά διαγνωστικά κριτήρια που χρησιμοποιούνται σε κάθε μελέτη. Σε κάθε περίπτωση δεν πρέπει να προκαλέσει έκπληξη το γεγονός ότι στα αμέσως επόμενα χρόνια θα παρατηρηθεί αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης του κερατόκωνου στο γενικό πληθυσμό λόγω της ευρείας χρήσης της τοπογραφίας κερατοειδούς, η οποία συμβάλλει στην πρώιμη διάγνωση[4].

Μία μακράς διάρκειας μελέτη [3] σε ένα μεγάλο δείγμα πληθυσμού στη Μινεσότα των Η.Π.Α. έδειξε συχνότητα εμφάνισης 54,5 περιστατικά ανά 100.000 κατοίκους. Καθώς η χρήση νέων τεχνικών στην τοπογραφία του κερατοειδούς γίνεται ευρύτερη, η συχνότητα της εμφάνισης του κερατόκωνου γίνεται όλο και μεγαλύτερη. Σε μια σειρά ασθενών στην ίδια μελέτη, οι οποίοι επρόκειτο να υποβληθούν σε διόρθωση της μυωπίας τους με φωτοδιαθλαστική κερατεκτομή (Photorefractive Keratectomy, P.R.K) ή με υποβοηθούμενη από laser επί τόπου κερατοσμίλευση (Laser Assisted In Situ Keratomileusis, L.A.S.I.K), βρέθηκαν σημεία ύποπτα για κερατόκωνο με τη χρήση της υπολογιστικής βιντεοκερατογραφίας κατά τον προεγχειρητικό έλεγχο, με συχνότητα εμφάνισης 5 περιστατικά μεταξύ 91 ασθενών (5,5%).

Ο κερατόκωνος φαίνεται να παρουσιάζει μια ασυνήθιστα αυξημένη συχνότητα εμφάνισης στη Νέα Ζηλανδία, με το 50% των κερατοπλαστικών να αφορά τους κατοίκους της Νέας Ζηλανδίας έναντι του 30% των κατοίκων της Αυστραλίας και του 20% των κατοίκων του Ηνωμένου Βασιλείου [6]. Σε μια μελέτη, η οποία πραγματοποιήθηκε στην περιοχή Μίντλαντς του Ηνωμένου Βασιλείου, βρέθηκε συχνότητα εμφάνισης του κερατόκωνου σε αναλογία 4,4:1 μεταξύ ασθενών ασιατικής καταγωγής και καυκάσιων ασθενών. Σε παρόμοια μελέτη η οποία έλαβε χώρα στο Γιορκσάιρ του Ηνωμένου Βασιλείου, η συχνότητα εμφάνισης έναντι των καυκάσιων ασθενών. Στην περίπτωση αυτή, οι ερευνητές υπέθεσαν ότι αυτή η αύξηση της συχνότητας οφείλεται στις αιμομικτικές σχέσεις, ειδικά στους γάμους μεταξύ πρώτων εξαδέλφων οι οποίοι συνηθίζονται ανάμεσα στους ασιάτες της περιοχής του Γιορκσάιρ [4].

Συμπτώματα

Ο κερατόκωνος είναι μια από τις συχνότερες αιτίες «ανεξήγητης» μείωσης της οπτικής οξύτητας που μπορεί να αντιμετωπίσει ο οφθαλμίατρος ή ο οπτομέτρης [2]. Τυπικά ο ασθενής είναι νεαρός ενήλικας με ελάχιστη προοδευτική μείωση της οπτικής οξύτητας, ο οποίος μάλιστα στην πλειονότητα των περιπτώσεων έχει επισκεφθεί περισσότερους από έναν ειδικούς, προκειμένου να βρει λύση στο πρόβλημά του.

Ο ανώμαλος αστιγματισμός που δημιουργείται στον κερατόκωνο, οδηγεί σε συμπτώματα όπως: ασθενωπία, παραμόρφωση των γραμμάτων, μονόφθαλμη διπλωπία.

Σε προχωρημένο κερατόκωνο λόγω οιδήματος του επιθηλίου ή και ουλοποίησης του στρώματος παρουσιάζονται: φωτοφοβία, άλως γύρω από τα φώτα, εικόνες φαντάσματα.

Σε βαριάς μορφής κερατόκωνο παρουσιάζονται: αιφνίδια απώλεια όρασης και πόνος λόγω ρήξης της μεμβράνης του Descemet και δημιουργίας οξέος οιδήματος του στρώματος, κατάσταση γνωστή ως ύδρωπας κερατόκωνος.

Κλινικά σημεία του κερατόκωνου

Οι υποκειμενικές εξεταστικές μέθοδοι οι οποίες χρησιμοποιούνται στη διάγνωση του κερατόκωνου είναι οι εξής:

1. Μέτρηση οπτικής οξύτητας

Η πρώτη ενέργεια του οφθαλμίατρου ή του οπτομέτρη, όταν εξετάζει ένα άτομο με ελάχιστη μείωση της οπτικής του οξύτητας, είναι να προσδιορίσει την καλύτερα διορθωμένη οπτική οξύτητα (Best Corrected Visual Acuity, B.C.V.A). Ο ειδικός θα πρέπει πάντα να υποπτεύεται την ύπαρξη κερατόκωνου, όταν είναι δύσκολο να πετύχει στον εξεταζόμενο οπτική οξύτητα 10/10 και συνυπάρχει αυξημένος παρά τον κανόνα ανώμαλος αστιγματισμός. Η οπτική οξύτητα για κοντά είναι σε γενικές γραμμές καλύτερη από ό,τι θα περιμέναμε από τα ευρήματα της αντικειμενικής διάθλασης και από την οπτική οξύτητα για μακριά.

2. Εξέταση με στενωπικό δίσκο (pinhole)

Ο στενωπικός δίσκος αυξάνει το βάθος εστίασης και διορθώνει και μικρά ποσά διαθλαστικών ανωμαλιών. Επίσης μειώνει τον ανώμαλο αστιγματισμό και τη διάχυση του φωτός. Επομένως, περαιτέρω διόρθωση της οπτικής οξύτητας με τον στενωπικό δίσκο, μετά την καλύτερη δυνατή διάθλαση, υποδηλώνει την ύπαρξη ανώμαλου αστιγματισμού.

3. Καθορισμός ευαισθησίας στη φωτεινή αντίθεση (Contrast Sensitivity Function, C.S.F)

Ο καθορισμός ευαισθησίας στη φωτεινή αντίθεση εξασφαλίζει έναν ακριβέστερο προσδιορισμό της οπτικής λειτουργίας από αυτόν της μέτρησης της οπτικής οξύτητας στον πίνακα του Snellen. Επομένως σε ασθενείς με κερατόκωνο μπορεί να αποκαλύψει ανωμαλίες πολύ πριν επέλθει η μείωση της οπτικής οξύτητας στον πίνακα του Snellen [2].

Οι αντικειμενικές εξεταστικές μέθοδοι οι οποίες χρησιμοποιούνται στη διάγνωση του κερατόκωνου είναι οι εξής:

4. Βιομικροσκόπηση (εξέταση στη σχισμοειδή λυχνία)

Υπάρχουν επτά σημεία – κλειδιά στη διάγνωση του κερατόκωνου με τη σχισμοειδή λυχνία, στην ύπαρξη των οποίων συμφωνούν παλαιότεροι και νεώτεροι

συγγραφείς, γεγονός που αποδεικνύει πόσο λίγο έχει αλλάξει ο τρόπος εξέτασης, επιβεβαιώνοντας την κλασικότητα αυτών των σημείων στην κλινική διάγνωση του κερατόκωνου [6]. Τα σημεία αυτά είναι τα εξής:

(α) Λέπτυνση του στρώματος του κερατοειδούς, κεντρικά ή παράκεντρα, συνηθέστερα στο κάτω ημιμόριο ή στο κάτω κροταφικό τεταρτημόριο και σπάνια στο άνω ημιμόριο του κερατοειδούς. Αποτέλεσμα αυτής της λέπτυνσης είναι η εμφάνιση έντονων «παλμών» κατά την τονομέτρηση στα είδωλα (ημικύκλια) του τονομέτρου Goldman, επειδή ο παθολογικά εκλεπτυσμένος κερατοειδής μεταδίδει με ευκολία στο τονόμετρο τις σφίξεις της οφθαλμικής αρτηρίας.

(β) Κωνοειδής προβολή – αυξημένη κύρτωση (steepening) του κερατοειδούς. Η κωνοειδής παραμόρφωση του κερατοειδούς μπορεί να είναι ορατή σε προχωρημένο κερατόκωνο σε θέση profile του ασθενή στη σχισμοειδή λυχνία (Εικόνα 1).



Εικόνα 1: Κωνοειδής παραμόρφωση του κερατοειδούς σε προχωρημένο κερατόκωνο, ορατή σε θέση προφίλ του ασθενή στη σχισμοειδή λυχνία

Η αυξημένη κύρτωση και κωνοειδής προβολή του κερατοειδούς είναι υπεύθυνη για δύο σημαντικά κλινικά σημεία, ορατά κατά τη βιομικροσκόπηση.

 Σημείο Munson: χαρακτηριστική παραμόρφωση του κάτω βλεφάρου του ασθενή, όταν αυτός αναλαμβάνει κάτω βλεμματική θέση (Εικόνα 2).



Εικόνα 2: Σημείο Munson

Σημείο Rizutti: αντανάκλαση του φωτισμού στο ρινικό σκληροκερατοειδές όριο με τη μορφή «αιχμής βέλους», όταν μια λεπτή δέσμη φωτός εστιάζεται από το κροταφικό σκληροκερατοειδές όριο, παράλληλα με τον κερατοειδή (Εικόνα 3).



Εικόνα 3: Σημείο Rizutti

(γ) Δακτύλιος Fleischer, τόξο ή κυκλική γραμμή αιμοσιδερίνης, η οποία περιβάλλει τη βάση του κώνου. Αυτή η γραμμή φαίνεται να προέρχεται από τη συσσώρευση εναποθέσεων σιδήρου από το προκεράτιο δακρυϊκό φίλμ εντός του κερατοειδούς ως αποτέλεσμα των σοβαρών μεταβολών στην καμπυλότητά του ή και της διαφοροποίησης του φυσιολογικού επιθηλίου.

(δ) Πτυχές Vogt, λεπτές, κάθετες γραμμές εντοπισμένες στο εν τω βάθει στρώμα και στη μεμβράνη του Descemet, οι οποίες τείνουν να εξαφανισθούν με την άσκηση πίεσης πάνω στο βολβό (με ένα βαμβακοφόρο στυλεό) ή με την εφαρμογή αεροδιαπερατών φακών επαφής (Εικόνα 4).



Εικόνα 4: Πτυχές Vogt

(ε) Αυξημένη ορατότητα των νεύρων του κερατοειδούς λόγω διάτασής τους, τα οποία σχηματίζουν ένα δίκτυο από γκριζωπές γραμμές διάστικτες με μικρές κηλίδες. (στ) Αυξημένη αντανάκλαση του ενδοθηλίου του κερατοειδούς στην κορυφή του κώνου και παρατήρηση επιφανειακών ή εν τω βάθει θολεροτήτων.

(ζ) Οξύς ύδρωπας, σε πολύ σοβαρό κερατόκωνο, αιφνίδια ρήξη της μεμβράνης του Descemet μπορεί να οδηγήσει σε συγκέντρωση υδατοειδούς υγρού είτε υπό μορφή οιδήματος, είτε υπό μορφή κύστεων στο στρώμα. Το οίδημα αυτό μπορεί να προχωρήσει προς το επιθήλιο, ενώ οι κύστεις μπορούν να σπάσουν με αποτέλεσμα τη διαρροή του υδατοειδούς υγρού στην επιφάνεια του κερατοειδούς (Εικόνα 5).



Εικόνα 5: Οξύς ύδρωπας

Η ραγείσα μεμβράνη του Descemet περιτυλίγεται γύρω από τον εαυτό της και με την πάροδο του χρόνου ενδοθηλιακά κύτταρα εξαπλώνονται πάνω στο οπίσθιο στρώμα στο σημείο της βλάβης δημιουργώντας μια νέα μεμβράνη του Descemet και αποκαθιστώντας με αυτόν τον τρόπο το οίδημα του κερατοειδούς. Αυτή η επούλωση πολλές φορές έχει σαν αποτέλεσμα τη μείωση της κερατοειδικής κύρτωσης.

5. Άμεση οφθαλμοσκόπηση

Σημείο Charleaux, σκοτεινή αντανάκλαση από την περιοχή του κώνου υπό μορφή σταγόνας λαδιού με την κόρη σε φαρμακευτική μυδρίαση και το άμεσο οφθαλμοσκόπιο στη θέση 0 (plano) (Εικόνα 6).



Εικόνα 6: Σημείο Charleaux

6. Σκιασκοπία

Ψαλιδοειδείς κινήσεις των αμφιβληστροειδικών αντανακλάσεων λόγω του ανώμαλου αστιγματισμού.

7. Κερατομετρία

Παραμόρφωση των ειδώλων στο κερατόμετρο (Javal). Τα είδωλα δεν ευθυγραμμίζονται, αλλά σχηματίζουν μεταξύ τους γωνία (γωνία Amsler). Εντύπωση ότι τα είδωλα στο κερατόμετρο πάλλονται, καθόσον ο παθολογικά εκλεπτυσμένος κερατοειδής μεταδίδει με ευκολία τις οφθαλμικές σφίξεις [3] (Σχήμα 1).



Σχήμα 1: Γωνία Amsler

8. Τοπογραφία κερατοειδούς

Παραμόρφωση των δακτυλίων κατά τη φωτοκερατοσκόπηση με το δίσκο του Placido (Σχήμα 2).



Βασικές αρχές τοπογραφίας

Οι επιστήμονες της όρασης προσπάθησαν ανέκαθεν να μελετήσουν το σχήμα του κερατοειδούς, κάτι που είναι δύσκολο να καταγραφεί με απόλυτη ακρίβεια. Αυτό οφείλεται κυρίως στο γεγονός ότι η πρόσθια επιφάνεια του κερατοειδούς είναι ασφαιρική.

Η αλματώδης πρόοδος της διαθλαστικής χειρουργικής κατά την τελευταία εικοσαετία αύξανε ολοένα και περισσότερο τις απαιτήσεις για εκσυγχρονισμό του

τεχνολογικού εξοπλισμού. Καθώς ο εξοπλισμός εκσυγχρονιζόταν, βελτιωνόταν και η δυνατότητα των επιστημόνων να απεικονίσουν και να καταγράψουν το σχήμα του κερατοειδούς με όλο και μεγαλύτερη ακρίβεια, ενώ ο προϋπάρχων εξοπλισμός φάνταζε στα μάτια τους ανεπαρκής.

Οι παραδοσιακοί, βασιζόμενοι στο δίσκο του Placido τοπογράφοι, αν και περιορίζονται στην εκτίμηση μόνο της πρόσθιας κερατοειδικής επιφάνειας, διαθέτουν πλέον μια αυξημένη δυναμική στην απόκτηση και περισσότερο πολύπλοκη ανάλυση δεδομένων. Υπάρχουν όμως πλέον και νέα διαγνωστικά συστήματα, τα οποία μας επιτρέπουν να απεικονίσουμε την οπίσθια επιφάνεια του κερατοειδούς, αλλά και να εκτιμήσουμε την ανύψωση (υπέγερση), τόσο της πρόσθιας όσο και της οπίσθιας κερατοειδικής επιφάνειας με ταυτόχρονη δυνατότητα παχυμετρίας σημείο προς σημείο.

Οι κυριότερες μέθοδοι που χρησιμοποιήθηκαν ή χρησιμοποιούνται για την απεικόνιση και τη μελέτη των διαφόρων κερατοειδικών παραμέτρων είναι: η κερατομετρία, η τοπογραφία (κερατοσκόπηση) και η τομογραφία (σχισμοειδής σάρωση, απεικόνηση Scheimpflug, οπτική τομογραφία συνοχής και απεικόνηση με υπερήχους πολύ υψηλής συχνότητας).

A. Κερατομετρία (Keratometry)

Το κερατόμετρο (Javal) χρησίμευσε για πολλά χρόνια στη μελέτη της φυσιολογικής κερατοειδικής επιφάνειας βασιζόμενο στην πρόταση του Helmholtz, ότι το οπτικό σύστημα του ανθρώπινου κερατοειδούς πλησιάζει το οπτικό σύστημα ενός σφαιροκυλινδρικού φακού. Η κερατομετρία βρίσκει εφαρμογή στην εκτίμηση της πρόσθιας καμπυλότητας του κερατοειδούς και στη μέτρηση της διοπτρικής του δύναμης.

Όσον αφορά την εκτίμηση της πρόσθιας καμπυλότητας του κερατοειδούς, η μέτρησή της είναι ακριβής μόνον όταν η κερατοειδική επιφάνεια είναι σφαιρική ή σφαιροκυλινδρική. Αντίθετα, όταν ο κερατοειδής έχει πολύπλοκη κεντρική καμπυλότητα που απομακρύνεται από το σφαιροκυλινδρικό οπτικό σύστημα, όπως συμβαίνει στον κερατόκωνο, το κερατόμετρο δεν είναι χρήσιμο για κλινικές εφαρμογές. Όσον αφορά τη μέτρηση της διοπτρικής δύναμης του κερατοειδούς, το κερατόμετρο θεωρεί δεδομένο ότι ο κερατοειδής είναι μια ενιαία παρααξονική διαθλαστική επιφάνεια [2]. Αυτή η εκτίμηση όμως δεν λαμβάνει υπόψη της καμία εκτροπή υψηλής τάξης, όπως για παράδειγμα τη σφαιρική εκτροπή. Τέλος ένα άλλο σοβαρό μειονέκτημα της κερατομετρίας είναι το ότι εξετάζει την περιοχή του κερατοειδούς που βρίσκεται ακριβώς μπροστά από το κορικό πεδίο (κεντρικός κερατοειδής, 5 mm).



Σχήμα 3α: Κερατομετρία σε φυσιολογικό κερατοειδή



Σχήμα 3β: Κερατομετρία σε κερατοειδή με κερατόκωνο

Όλοι οι παραπάνω περιορισμοί καθιστούν το κερατόμετρο μη ακριβές όργανο στη διάγνωση του κερατόκωνου και στην προεγχειρητική εκτίμηση του κερατοειδούς του υποψήφιου για διαθλαστική επέμβαση ασθενή.

Παρ' όλα αυτά, το κερατόμετρο είναι σε θέση να διαγνώσει ενδεχόμενο ανώμαλο ή υψηλό κερατοειδικό αστιγματισμό που μπορεί να είναι ενδείξεις κερατόκωνου (Σχήμα 3α και 3β).

Β. Κερατοσκόπηση (Keratoskopy)

Οι ερευνητές άρχισαν να κατασκευάζουν κερατοσκόπια πριν από περίπου 100 χρόνια. Ήξεραν ότι ο κερατοειδής, ειδικά ο πάσχων, μπορεί να έχει καμπυλότητα αρκετά διαφορετική από αυτή ενός σφαιροκυλινδρικού φακού. Θέλησαν λοιπόν να κατασκευάσουν ένα όργανο το οποίο θα τους επέτρεπε να παρατηρούν τις διάφορες κερατοειδικές παραμορφώσεις.

Το κερατοσκόπιο, όπως και το συγγενικό του κερατόμετρο, παρουσιάζει ένα φωτεινό στόχο ο οποίος αντανακλάται από την κερατοειδική επιφάνεια και σχηματίζει ένα φανταστικό είδωλο πίσω από τον κερατοειδή. Η διαφορά τους έγκειται στο γεγονός ότι το κερατοσκόπιο προβάλλει μια περισσότερο σύνθετη εικόνα, συνήθως μια σειρά ομόκεντρων δακτυλίων, και ότι αυτή η εικόνα προβάλλεται σε ολόκληρη την κερατοειδική επιφάνεια και όχι μόνο στον κεντρικό κερατοειδή [3].

Η πιο γνωστή μορφή κερατοσκοπίου είναι ο δίσκος του Placido, ο οποίος εμφανίσθηκε για πρώτη φορά κατά τον 19° αιώνα. Η αρχή λειτουργίας του δίσκου του Placido είναι η εξής: ομόκεντροι, εναλλασσόμενοι φωτεινοί και σκουρόχρωμοι δακτυλιοειδείς στόχοι προβάλλονται επάνω στην πρόσθια κερατοειδική επιφάνεια.

Στη συνέχεια ο εξεταστής παρατηρεί τις αντανακλάσεις των δακτυλιοειδών στόχων μέσω μίας οπής η οποία βρίσκεται στο κέντρο του δίσκου (Εικόνα 7). Τυχόν ανωμαλίες στο σχήμα (παραμορφώσεις) ή στη θέση των ομόκεντρων δακτυλίων επιτρέπουν μια ποσοτική εκτίμηση της πρόσθιας επιφάνειας του κερατοειδούς [7].



Εικόνα 7: Κερατοσκόπηση με το δίσκο του Placido

Τα κερατοσκόπια μπορεί να είναι απλούστατα, όπως ο κλασικός δίσκος του Placido, ή μπορεί να έχουν τη δυνατότητα να αποθηκεύσουν τις εικόνες τους σε φωτογραφικό φιλμ (φωτοκερατοσκόπηση). Υπάρχει επίσης η δυνατότητα ανάλυσης των κερατοσκοπικών ειδώλων και εικονικής αναπαράστασης της καμπυλότητας της πρόσθιας επιφάνειας του κερατοειδούς μέσω Η/Υ. Τα κερατοσκόπια παρουσιάζουν διαφορές και όσον αφορά τον προβαλλόμενο στόχο. Οι δακτύλιοι του στόχου μπορεί να είναι τοποθετημένοι στο ίδιο επίπεδο (κερατοσκόπιο επίπεδου στόχου – flat target keratoscope) ή σε διαφορετικά επίπεδα τοποθετημένα σε σειρά στο εσωτερικό ενός σωλήνα (σειριακό κερατοσκόπιο – collimating keratoscope). Ο δεύτερος τύπος αυξάνει το ποσοστό της κερατοειδικής επιφάνειας η οποία αντανακλά τον προβαλλόμενο στόχο.

Η παρατήρηση των δακτυλίων του κερατοσκοπίου και η ερμηνεία των διαφόρων ευρημάτων προϋποθέτει ειδική εκπαίδευση. Η κερατοσκοπική εικόνα ερμηνεύεται με συγκεκριμένο τρόπο. Αρχικά ελέγχεται η εικόνα για τυχόν τεχνουργήματα (artifacts). Μια διαταραχή της προκεράτιας δακρυϊκής στιβάδας οφειλόμενη σε επιθηλιακή ανωμαλία της βλέννης μπορεί να υποδύεται τη μορφή κερατοειδικής παραμόρφωσης. Τεχνούργημα επίσης μπορεί να δημιουργείται και σε αυξημένο δακρυϊκό μηνίσκο στο άνω ή στο κάτω βλέφαρο.

Αφού γίνει ο έλεγχος για τυχόν τεχνουργήματα, ελέγχονται τα κεντρικά είδωλα του κερατοσκοπίου για πιθανή ύπαρξη ανώμαλου αστιγματισμού. Ο ανώμαλος αστιγματισμός έχει σαν αποτέλεσμα τα είδωλα των δακτυλίων να παίρνουν ωοειδή ή κάποια άλλη μορφή, σε κάθε περίπτωση διαφορετική από την αναμενόμενη κυκλική μορφή μιας σφαιρικής επιφάνειας ή την ελλειπτική μορφή που θα περιμέναμε από έναν κερατοειδή του οποίου η κεντρική καμπυλότητα πλησιάζει αυτήν ενός σφαιροκυλινδρικού φακού (Εικόνα 8).



Εικόνα 8: Ωοδειδής παραμόρφωση των ειδώλων των δακτυλίων κατά την κερατοσκόπηση με το δίσκο του Placido σε κερατόκωνο

Στο τέλος γίνεται έλεγχος για απότομες αλλαγές της καμπυλότητας από το κέντρο προς την περιφέρεια του κερατοειδούς. Αν οι αποστάσεις μεταξύ των διαδοχικών ειδώλων του κερατοσκοπίου μειώνονται από το κέντρο προς την περιφέρεια, σημαίνει ότι ο κερατοειδής κυρτώνεται. Αντίθετα αύξηση των αποστάσεων σημαίνει σχετική επιπέδωση του κερατοειδούς.

Γ. Τομογραφία σχισμοειδούς σάρωσης κερατοειδούς (Slit-scanning tomography)

Η εικόνα που δίνει το κερατοσκόπιο είναι δισδιάστατη και όχι τρισδιάστατη, επομένως δεν παρέχει πληροφορίες σχετικά με το πραγματικό σχήμα και την ανύψωση του κερατοειδούς. Η τομογραφία κερατοειδούς επέτρεψε την απευθείας μέτρηση της ανύψωσης του κερατοειδούς δημιουργώντας τρισδιάστατη εικόνα από δισδιάστατες τομές.

Η πρώτη συσκευή η οποία επέτρεψε τη μέτρηση της οπίσθιας (ενδοθηλιακής) επιφάνειας του κερατοειδούς ήταν, το 1995, η συσκευή τομογραφίας σχισμοειδούς σάρωσης, η οποία είναι ευρύτερα γνωστή με την εμπορική της ονομασία Orbscan (Orbtek inc) και Bausch & Lomb (Rochester, N.Y) (Εικόνα 9).



Εικόνα 9: Τυπική καταγραφή του Orbscan σε κερατόκωνο. Παρέχονται πληροφορίες σχετικά με την πρόσθια και οπίσθια ανύψωση του κερατοειδούς καθώς και παχυμετρικοί χάρτες

Η αρχή λειτουργίας του Orbscan γίνεται ευκολότερα κατανοητή από αυτή της βιντεοκερατοσκόπησης. Είναι στην πραγματικότητα ένα εξελιγμένο σύστημα σάρωσης το οποίο χρησιμοποιεί μία τεχνική προβολής σχισμοειδών βολών, διαδοχικά και σε πολύ κοντινά διαστήματα μεταξύ τους, πάνω στον κερατοειδή. Στη συνέχεια το λογισμικό ενός Η/Υ προσδιορίζει και ψηφιοποιεί τη θέση του πρόσθιου και του οπίσθιου ορίου κάθε σχισμοειδούς βολής. Η ψηφιοποιημένη αυτή εικόνα παρέχει πληροφορίες σχετικά με το σχήμα και το πάχος του κερατοειδούς ανάμεσα σε δύο διαδοχικές σχισμοειδείς βολές. Τέλος, οι εικόνες αποτυπώνονται σε τρισδιάστατους τοπογραφικούς χάρτες.

Το 1999 κυκλοφόρησε η υβριδική μορφή του Orbscan, το Orbscan II (Orbtek inc.). Το νέο αυτό σύστημα ενσωματώνει στην τεχνολογία της σχισμοειδούς σάρωσης μια εφαρμογή του δίσκου του Placido, προκειμένου να επιτύχει απευθείας μέτρηση της καμπυλότητας του κερατοειδούς και να επωφεληθεί από το συνδυασμό και των δύο τεχνικών. Η πιο πρόσφατη αναβάθμιση του λογισμικού του Orbscan, το Orbcan IIz, διατίθεται μαζί με το αμπερόμετρο Shack Hartman στο σταθμό εργασίας Zyoptix [7].

Συλλογή πληροφοριών από τον κερατοειδή με το Orbscan II

Κατά τη διάρκεια της εξέτασης του κερατοειδούς με το Orbscan II, αρχικά φωτίζεται ο δίσκος του Placido και αποθηκεύεται η αντανάκλαση των ειδώλων του

επάνω στην πρόσθια κερατοειδική επιφάνεια. Ακολούθως 40 σχισμοειδείς βολές, 20 από τα δεξιά και 20 από τα αριστερά, καθεμία διαστάσεων 12,50 mm (ύψος) και 0,30 mm (πλάτος), προβάλλονται επάνω στον κερατοειδή υπό γωνία 45° ως προς τον άξονα του μηχανήματος. Καθώς το φως από τις σχισμοειδείς βολές διαπερνά τον κερατοειδή, διαχέεται προς όλες τις κατευθύνσεις και στη συνέχεια επιστρέφει στην ψηφιακή βιντεοκάμερα της συσκευής, η οποία την καταγράφει σε δισδιάστατες εικόνες. Το σύστημα αρχικά ανιχνεύει το πρόσθιο όριο κάθε βολής, έπειτα το οπίσθιο όριο και στη συνέχεια χρησιμοποιεί τα δεδομένα και των 40 προβαλλομένων βολών για να δημιουργήσει την τοπογραφική αναπαράσταση της ανύψωσης της πρόσθιας επιφάνειας του κερατοειδούς. Επιπροσθέτως το λογισμικό του Η/Υ ανιχνεύει τα όρια των ειδώλων των ανακλώμενων δακτυλίων του δίσκου του Placido και χρησιμοποιεί τα δεδομένα για την αναπαράσταση της πρόσθιας κερατοειδικής επιφάνειας. Περαιτέρω επεξεργασία των δεδομένων επιτρέπει στο Orbscan II την ψηφιακή αναπαράσταση του εσωτερικού του οφθαλμού (οπίσθια κερατοειδική επιφάνεια, πρόσθια επιφάνεια κρυσταλλοειδούς φακού, πρόσθια επιφάνεια ίριδας). Ο χάρτης ανύψωσης της πρόσθιας κερατοειδικής επιφάνειας προσδιορίζει το σημείο του κερατοειδούς στο οποίο η σχισμοειδής βολή εισέρχεται στον οφθαλμό, ενώ ο χάρτης πρόσθιας καμπυλότητας καθορίζει τη γωνία πρόσπτωσης της βολής. Τα χρώματα στο χάρτη ανύψωσης αναπαριστούν το ύψος της επιφάνειας του εξεταζόμενου κερατοειδούς σε σύγκριση με μια επιφάνεια αναφοράς.

Σε κάθε περίπτωση, οι ειδικοί της όρασης που εξειδικεύονται στην τοπογραφία, συμφωνούν στο ότι η τεχνολογία σχισμοειδούς σάρωσης δεν κατέχει ακόμη την απόλυτη υπεροχή, καθώς παρουσιάζει ένα βαθμό αναξιοπιστίας σχετικά με την επαναληψιμότητα των μετρήσεων. Επιπλέον η έλλειψη κάποιας μεθόδου που να μετράει άμεσα την οπίσθια επιφάνεια του κερατοειδούς θα συνεχίσει να εγείρει αναπάντητα ερωτήματα στον τομέα της τοπογραφίας.

Δ. Περιστροφική απεικόνιση Scheimpflug (Scheimpflug imaging)

Η τεχνολογία περιστροφικής απεικόνισης Scheimpflug χρησιμοποιείται από μηχανήματα όπως το Pentacam (Oculus Optikgerate, Wetzlar, Germany), Galilei (Ziemer, Port, Switzerland) και Precisio (LIGI Tecnologie Medicali S.p.A., Taranto, Italy) για να αναλύσει την πρόσθια και οπίσθια επιφάνεια του κερατοειδούς, καθώς και άλλες δομές του προσθίου ημιμορίου. Η απεικόνιση της τεχνολογίας Scheimpflug φαίνεται στην εικόνα 10. Βρίσκει κλινική εφαρμογή στη μέτρηση του σχήματος, της διοπτρικής δύναμης και του πάχους του κερατοειδούς. Η εκτίμηση του σχήματος του

κερατοειδούς με την τεχνολογία περιστροφικής απεικόνισης Scheimpflug μπορεί να λειτουργήσει ενισχυτικά και συμπληρωματικά σε προηγούμενες μετρήσεις ληφθείσες με το Orbscan.



Εικόνα 10: Περιστροφική απεικόνιση Scheimpflug

E. Οπτική τομογραφία συνοχής (Ocular coherence tomography, OCT)

Είναι μία οπτική μέθοδος σάρωσης με διασταυρούμενες τομές, η οποία βασίζεται στην ανάκλαση και τη διάχυση του φωτός από τις διάφορες δομές του κερατοειδούς. Κυκλοφορεί με διάφορες εμπορικές ονομασίες όπως Topcon 3D OCT (Topcon Corporation, Tokyo, Japan) και Visante (Carl Zeiss Meditech, Jena, Χρησιμοποιεί τεχνολογία Germany). την της οπτικής συμβολομετρίας (interferometry) για να δημιουργήσει ένα λογάριθμο του προφίλ ανακλαστικότητας. Κάθε αιχμή του προφίλ αντιστοιχεί σε ένα συγκεκριμένο στρώμα του κερατοειδούς. Η συμβολομετρία χαμηλής συνοχής αγγίζει αξονικές αναλύσεις από 3 έως 20 μm χρησιμοποιώντας τεχνική χωρίς επαφή. Με μία και μόνο σάρωση μπορεί να απεικονισθεί μία ευρεία περιοχή, ενώ οι εικόνες χρησιμοποιούνται για να αξιολογηθεί το πάχος του κερατοειδικού επιθηλίου, του κρημνού της LASIK, του βάθους εμφύτευσης των ενδοκερατικών δακτυλίων, καθώς και για να αποδώσει με ακρίβεια τρισδιάσταστη απεικόνιση της δομής του κερατοειδούς σε παθολογικές ή φυσιολογικές καταστάσεις (Εικόνα 11).



Εικόνα 11: Τυπική απεικόνισή κερατοειδούς με Οπτική Τομογραφία Συνοχής (OCT) (Visante – Carl Zeiss)

ΣΤ. Πολύ υψηλής συχνότητας υπερηχογραφία σάρωσης ή υπερηχογραφική βιομικροσκόπηση (Very high frequency VHF ultrasound scanning)

Οι υπέρηχοι πολύ υψηλής συχνότητας έχουν το πλεονέκτημα έναντι όλων των προαναφερθεισών μεθόδων στο ότι μπορούν να ερμηνεύσουν διαφορές της ηχούς στο επιθήλιο και στο στρώμα. VHF υπέρηχοι σαρώνουν μία σειρά μεσημβρινών με μια κίνηση τοξοειδή, η οποία μιμείται την καμπυλότητα του κερατοειδούς (Εικόνα 12). Η σάρωση γίνεται σε κοντινά μεσοδιαστήματα πλάτους 8-10 mm, ενώ το λογισμικό ενός H/Y αναπλάθει στη συνέχεια τις τοπικές διαφορές στο πάχος του επιθηλίου και του στρώματος του κερατοειδούς και τις απεικονίζει τρισδιάστατα. Διατίθεται με την εμπορική ονομασία Artemis (Ultralink LLG, St Petersburg, Florida).



Εικόνα 12: Τυπική απεικόνιση κερατοειδούς με πολύ υψηλής συχνότητας (VHF) υπερηχογραφία σάρωσης

Ιστοπαθολογικές – Μορφολογικές αλλοιώσεις

Κατά την εξέλιξη του κερατόκωνου τελικά προσβάλλονται όλα τα στρώματα του κερατοειδούς [6]. Οι κατ' εξοχήν βλάβες που αφορούν κάθε στρώμα παρουσιάζονται στη συνέχεια:

Α. Επιθήλιο

Λέπτυνση του επιθηλίου στο κέντρο του κώνου, κυρίως όταν συνυπάρχει ρήξη της μεμβράνης του Bowman. Ανώμαλα επιθηλιακά κύτταρα στην κορυφή του κώνου υπερβολικά επιμηκυμένα και ελικοειδώς διατεταγμένα, ενώ στην περιφέρεια του κώνου εμφανίζονται φυσιολογικά. Διάσπαση της στιβάδας των βασικών επιθηλιακών κυττάρων. Αυξημένος αριθμός αποπτωτικών κυττάρων.

Β. Βασική μεμβράνη

Μορφολογικές ανωμαλίες, όπως ρήξεις και πάχυνση της βασικής μεμβράνης, για τις οποίες ευθύνεται η διαδικασία της ουλοποίησης. Οι αλλοιώσεις αυτές μπορούν να επηρεάσουν σημαντικές αλληλεπιδράσεις του κερατοειδικού επιθηλίου με τη βασική μεμβράνη, καθώς και των μητρικών κυττάρων της βασικής μεμβράνης με το στρώμα.

Γ. Νευρικές ίνες

Πάχυνση των νευρικών ινών του νευρικού πλέγματος που βρίσκεται ακριβώς κάτω από τη βασική μεμβράνη. Αυτή η πάχυνση φαίνεται να έχει απόλυτη σχέση με την «παραμόρφωση» της μεμβράνης του Bowman, ενώ κερατοκύτταρα ανιχνεύτηκαν να εισβάλλουν σε αυτό το – φυσιολογικά ακυτταρικό – νευρικό πλέγμα.

Η πάχυνση των νεύρων σε συνδυασμό με την παρουσία των κερατοκυττάρων εξηγούν την αυξημένη ορατότητα των νευρικών ινών κατά τη βιομικροσκόπηση.

Δ. Μεμβράνη του Bowman

Αντίστοιχα προς το κέντρο του κώνου παρατηρήθηκαν: ρήξεις της μεμβράνης του Bowman ή διάκενα (ασυνέχειες) με παραμόρφωση του υποκείμενου στρώματος, καθώς και περιοχές ίνωσης, όπου το επιθήλιο έρχεται σε απευθείας επαφή με το στρώμα.

Αντίστοιχα προς την περιοχή γύρω από τον κώνο παρατηρήθηκαν: αυξημένη εισβολή μέσα στη μεμβράνη του Bowman κυτταρικών σχηματισμών προερχομένων από κερατοκύτταρα, σε συνδυασμό με την πτύχωση της στιβάδας των βασικών επιθηλιακών κυττάρων. Οι αλλοιώσεις αυτές είναι παρούσες από τα πρώιμα στάδια του κερατόκωνου.

Ε. Στρώμα

Ίνες κολλαγόνου: το πάχος τους και η μεταξύ τους απόσταση δεν διαφέρουν στους κερατοκωνικούς από τους φυσιολογικούς κερατοειδείς. Παρατηρείται όμως μια μείωση του όγκου των πρωτεϊνογλυκανών ανάμεσα στις ίνες του κολλαγόνου, η οποία δικαιολογεί την προοδευτική απώλεια ινών κολλαγόνου από το στρώμα,
παραμένει ωστόσο άγνωστο το πώς ξεκινάει αυτή η διαδικασία, καθώς και το ποιά είναι η τύχη του προσβεβλημένου κολλαγόνου και των κερατοκυττάρων. Παράλληλα, παρατηρούνται αλλοιώσεις στον προσανατολισμό των ινών του κολλαγόνου, ο οποίος δικαιολογεί την απώλεια της δομικής ακεραιότητας, την αποδόμηση και την ανεπάρκεια των επουλωτικών μηχανισμών κατά την εξέλιξη της νόσου.

Κερατοκύτταρα: όπως φαίνεται κατά την εξέταση με το μικροσκόπιο φθορισμού – laser, η πυκνότητα των κερατοκυττάρων σε όλους τους κερατοκωνικούς κερατοειδείς είναι κατά 12% μικρότερη απ' ό,τι στους φυσιολογικούς κερατοειδείς. Η απώλεια των κερατοκυττάρων οφείλεται σε απόπτωση, η οποία δεν παρατηρείται σε όλες τις περιπτώσεις του κερατόκωνου. Για αυτήν την διαλείπουσα εμφάνιση της απόπτωσης υπάρχουν δύο πιθανές ερμηνείες. Σύμφωνα με την πρώτη ερμηνεία, τα αποπτωτικά κερατοκύτταρα πιθανόν δεν ανιχνεύονται κατά την περίοδο ύφεσης της νόσου. Σύμφωνα με τη δεύτερη – και επικρατέστερη – ερμηνεία, τα αποπτωτικά κύτταρα δεν ανιχνεύονται στο 100% των περιπτώσεων, καθόσον η διάγνωση του κερατόκωνου βασίζεται κατά κανόνα σε κλινικά και όχι σε μικροσκοπικά ευρήματα. Αν και υπάρχει σημαντική μείωση στην πυκνότητα των κερατοκυττάρων, στο ακριβώς κάτω από τη μεμβράνη του Bowman σημείο του στρώματος τα εναπομείναντα κερατοκύτταρα είναι κάθε άλλο παρά ανενεργά. Με ηλεκτρονικό μικρογράφο υψηλής τάσης ανιχνεύτηκαν ρήξεις στη μεμβράνη του Bowman με κερατοκύτταρα των οποίων τα ψευδοπόδια ήταν προσανατολισμένα προς τη θέση της ρήξης και του υπερκείμενου επιθηλίου, ενώ μεταξύ των κερατοκυττάρων υπήρξε άφθονο ανώμαλο ενδοπλασματικό δίκτυο. Στην περιοχή του κερατοειδούς γύρω από τον κώνο αποκαλύφθηκαν αρχόμενες κυτταρικές ανωμαλίες, καθώς και αυξημένη εισβολή κυτταρικών σχηματισμών μέσα στη μεμβράνη του Bowman, η οποία έχει σαν αποτέλεσμα την κατάρρευση οπίσθιων επιθηλιακών κυττάρων μέσα σε αυτή.

ΣΤ. Μεμβράνη του Descemet

Ρήξεις και πτυχές της μεμβράνης του Descemet είναι κοινό εύρημα στον κερατόκωνο. Η εμφάνιση των βλαβών στη μεμβράνη του Descemet μπορεί να συνδέεται και με περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως το «τρίψιμο» των ματιών.

Ζ. Ενδοθήλιο

Το ενδοθήλιο είναι συνήθως φυσιολογικό, όμως ενίοτε εμφανίζονται ανωμαλίες, όπως ενδοκυτταρικοί σκουρόχρωμοι σχηματισμοί, πλεομορφισμός και επιμήκυνση των κυττάρων. Η υπερηχητική βιομικροσκόπηση σε ζώντες ασθενείς με κερατόκωνο έδειξε κεντρική αποκόλληση της μεμβράνης του Descemet και του

ενδοθηλίου από την οπίσθια επιφάνεια του στρώματος. Το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο σάρωσης έδειξε ότι η απώλεια ενδοθηλιακών κυττάρων μπορεί να οφείλεται άμεσα στις ρήξεις της μεμβράνης του Descemet ως αποτέλεσμα της σοβαρής εκφύλισης των ενδοθηλιακών κυττάρων, η οποία οδηγεί σε διάτρηση της κυτταρικής μεμβράνης, απώλεια κυτταρικού υλικού και οίδημα. Σε άλλες περιπτώσεις η απώλεια των ενδοθηλιακών κυττάρων μπορεί να συνοδεύεται από απόπτωση.

Ταξινόμηση

Υπάρχουν διάφορα κριτήρια ταξινόμησης του κερατόκωνου. Τα συνηθέστερα αναφερόμενα στη βιβλιογραφία είναι τα παρακάτω:

Α. Κλινική ταξινόμηση

Βασίζεται στα διάφορα κλινικά σημεία που χαρακτηρίζουν τη νόσο κατά την εξέλιξή της. Έχει προταθεί αρχικά από τον Amsler και τροποποιήθηκε στη συνέχεια από άλλους ερευνητές. Σύμφωνα με την κλινική ταξινόμηση διακρίνουμε πέντε στάδια στην εξέλιξη του κερατόκωνου.

1° στάδιο: <u>Υποκλινικός ή ύποπτος κερατόκωνος</u>

- Απουσία κλινικών ευρημάτων κατά τη βιομικροσκόπηση, σκιασκοπία, άμεση οφθαλμοσκόπηση, κερατομετρία και φωτοκερατοσκόπηση.
- Διάγνωση του κώνου μόνο βάσει τοπογραφικών ευρημάτων.
- Οπτική οξύτητα 10/10 χωρίς διόρθωση ή με γυαλιά.

2° στάδιο: <u>Πρώιμος κερατόκωνος</u>

- ✓ Θετικό οικογενειακό ιστορικό για κερατόκωνο.
- Απουσία κλινικών ευρημάτων στη σχισμοειδή λυχνία.
- Ήπια κύρτωση και λέπτυνση του κερατοειδούς.
- Ψαλιδοειδείς κινήσεις των ειδώλων κατά τη σκιασκοπία.
- ✓ Σημείο Charleaux κατά την άμεση οφθαλμοσκόπηση.
- Οπτική οξύτητα 10/10 με γυαλιά

3° στάδιο: <u>Ήπιος κερατόκωνος</u>

- Πτυχές Vogt και δακτύλιος Fleischer κατά την εξέταση στη σχισμοειδή λυχνία.
- Χωρίς ουλοποίση κερατοειδούς ή θολερότητες.
- Παραμόρφωση ειδώλων στο κερατόμετρο Javal, τα οποία δεν ευθυγραμμίζονται, αλλά σχηματίζουν γωνία διαφόρου βαθμού (γωνία Amsler).
- ✓ Παραμόρφωση των δακτυλίων κατά τη φωτοκερατοσκόπηση με το δίσκο Placido.
- Σημαντική κύρτωση και λέπτυνση του κερατοειδούς.

- ✓ Ανώμαλος αστιγματισμός 2.00-8.00 D.
- Οπτική οξύτητα 10/10 μόνο με φακούς επαφής.

4° στάδιο: <u>Οψιμος κερατόκωνος</u>

- Σημείο Munson θετικό, σημείο Rizutti θετικό, κώνος ευδιάκριτος σε θέση profile
 κατά την εξέταση στη σχισμοειδή λυχνία.
- Επιθηλιακή ή υποεπιθηλιακή ουλοποίηση του κερατοειδούς.
- ✓ Σημαντική λέπτυνση του κερατοειδούς και κύρτωση > 55.00 D.
- Οπτική οξύτητα μικρότερη από 7/10 με φακούς επαφής.

5° στάδιο: <u>Πολύ προγωρημένος κερατόκωνος-ύδρωπας</u>

- ✓ Πολύ σοβαρή κύρτωση του κερατοειδούς > 62.00 D και στους δύο μεσημβρινούς.
- Υ Ρήξεις της μεμβράνης του Descemet στο στάδιο αυτό μπορεί να οδηγήσουν σε συγκέντρωση υδατοειδούς υγρού από τον πρόσθιο θάλαμο του οφθαλμού, είτε υπό μορφή οιδήματος, είτε υπό μορφή κύστεων στο στρώμα. Αν το οίδημα αυτό προχωρήσει προς το επιθήλιο και οι κύστεις σπάσουν, έχουμε διαρροή υδατοειδούς στην επιφάνεια του κερατοειδούς και μειωμένη ενδοφθάλμια πίεση.

Β. Μορφολογική ταξινόμηση

Βασίζεται στο μέγεθος, τη μορφή καθώς και τη θέση του κώνου στην επιφάνεια του κερατοειδούς. Σύμφωνα με τη μορφολογική ταξινόμηση διακρίνουμε τρεις τύπους κερατόκωνου.

1^{ος} τύπος: <u>ρωγοειδής (nipple)</u>

- ✓ Κώνος μικρής διαμέτρου (<5 mm) και στρογγυλού σχήματος.</p>
- Κεντρικός ή παράκεντρος με τη συνηθέστερη εντόπισή του στο κάτω ρινικό τεταρτημόριο του κερατοειδούς.
- Είναι ο ευκολότερος στην εφαρμογή φακών επαφής.

2^{ος} τύπος: <u>ωοειδής (oval)</u>

- ✓ Κώνος διαμέτρου 5mm 6mm και ωοειδούς σχήματος.
- Συνήθως εντοπισμένος στο κάτω κροταφικό τεταρτημόριο ή στο κάτω ήμισυ του κερατοειδούς.
- Είναι ο συχνότερος τύπος κώνου που συναντάται στην τοπογραφία.
- Είναι δυσκολότερος από τον προηγούμενο στην εφαρμογή φακών επαφής.

3^{ος} τύπος: <u>σφαιροειδής (globus)</u>

- ✓ Κώνος μεγάλης διαμέτρου (>6mm) και σφαιρικού σχήματος.
- ✓ Καταλαμβάνει το 75% της επιφάνειας του κερατοειδούς.
- Δυσκολότατος στην εφαρμογή φακών επαφής.

Γ. Ταξινόμηση βάσει της γωνίας Amsler, η οποία σχηματίζεται μεταξύ των κερατοειδικών ειδώλων στο κερατόμετρο Javal

- ✓ 1[∞] βαθμού κερατόκωνος: γωνία Amsler 1° 3°
- ✓ 2[∞] βαθμού κερατόκωνος: γωνία Amsler 3° 9°
- ✓ 3^{00} βαθμού κερατόκωνος: γωνία Amsler > 10⁰
- ✓ 4[∞] βαθμού κερατόκωνος: απροσδιόριστη γωνία Amsler λόγω σοβαρής παραμόρφωσης των κερατοειδικών ειδώλων στο κερατόμετρο Javal.

Δ. Ταξινόμηση βάσει των κεντρικών κερατομετρικών ενδείξεων

- ✓ Ελαφρύς κερατόκωνος: < 45.00 D και στους δύο μεσημβρινούς.</p>
- ✓ Ήπιος κερατόκωνος: 45.00 D 52.00 D και στους δύο μεσημβρινούς.
- ✓ Σοβαρός κερατόκωνος: 52.00 D 62.00 D και στους δύο μεσημβρινούς.
- ✓ Προχωρημένος κερατόκωνος: > 62.00 D και στους δύο μεσημβρινούς.

Εξέλιξη – Πρόβλεψη

Η ηλικία εμφάνισης είναι καθοριστικός παράγοντας στην εξέλιξη του κερατόκωνου. Όσο νεώτερος είναι ο ασθενής τη στιγμή κατά την οποία θα τεθεί η διάγνωση του κερατόκωνου, τόσο πτωχότερη είναι η πρόγνωση. Αντίστροφα, είναι λιγότερο πιθανό να καταλήξει ένας ασθενής σε μεταμόσχευση κερατοειδούς, όταν η διάγνωση του κερατόκωνου έχει τεθεί σχετικά αργά, για παράδειγμα μετά το 30° έτος της ηλικίας του.

Σε γενικές γραμμές το 20% των ασθενών με κερατόκωνο καταλήγουν σε κερατοπλαστική, ενώ το 30% – 45% των μεταμοσχεύσεων του κερατοειδούς οφείλονται σε προχωρημένο κερατόκωνο.

Είναι δύσκολο να προβλεφθεί η κατάληξη της εξέλιξης ενός κερατόκωνου. Η βαρύτητα της νόσου κατά τη στιγμή που θα σταματήσει η εξέλιξή της μπορεί να ποικίλει από ήπια κερατοειδική ανωμαλία με μικρού βαθμού ανώμαλο αστιγματισμό και αρκετά καλή οπτική οξύτητα, έως σοβαρή παραμόρφωση του κερατοειδούς και τρώση της κορυφής του κώνου με σημαντική μείωση της οπτικής οξύτητας.

Σύγχρονες τεχνικές αντιμετώπισης του κερατόκωνου

Α. Συντηρητικές:

- Γυαλιά
- Φακοί επαφής: Ημίσκληροι αεροδιαπερατοί φακοί επαφής, Μαλακοί φακοί επαφής, Σύστημα φακών επαφής "Piggyback", Υβριδικοί φακοί επαφής, Σκληρικοί φακοί επαφής

Β. Χειρουργικές:

- Ενδοκερατικοί δακτύλιοι (Intracorneal Ring Segments, ICRS)
- Κερατοπλαστική ή μεταμόσχευση κερατοειδούς (Keratoplasty or corneal transplantation)
- Διασύνδεση κερατοειδικού κολλαγόνου (Corneal Collagen Cross Linking, CXL)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3° – Η CXL

Εισαγωγή – Ιστορική αναδρομή

Μέχρι πρόσφατα οι θεραπευτικές μέθοδοι που εφαρμόζονταν σε παθήσεις οι οποίες μειώνουν τη μηχανική αντοχή του κερατοειδούς περιορίζονταν στην αντιμετώπιση των επιπτώσεων της προοδευτικής αποδυνάμωσης του κερατοειδούς με εμφύτευση ενδοκερατικών δακτυλίων ή και κερατοπλαστική (εν τω βάθει πρόσθια μερικού πάχους ή διαμπερή). Καμία όμως από αυτές τις δύο μεθόδους δεν απευθύνεται στη βασική βλάβη του κερατοειδούς στον κερατόκωνο. Η διασύνδεση του κερατοειδικού κολλαγόνου – corneal collagen cross linking (CXL) – είναι μία νέα εναλλακτική, ελάχιστα επεμβατική, θεραπευτική μέθοδος, σχεδιασμένη να αυξάνει τη σκληρότητα, τη δομική ακεραιότητα και τη σταθερότητα του κερατοειδούς προλαμβάνοντας την εξέλιξη του κερατόκωνου. Η προσθήκη της CXL στη θεραπευτική φαρέτρα της αντιμετώπισης του κερατόκωνου αποτελεί ίσως την πιο θετική εξέλιξη της τελευταίας δεκαετίας.

Στη δεκαετία του 1970, ο Siegel αναφέρθηκε για πρώτη φορά στις αντιδράσεις διασταυρούμενων συνδέσεων, στις οποίες η λυσιλοξειδάση καταλύει τον σχηματισμό διασυνδεόμενων αλδεϋδών σε κολλαγόνο και ελαστίνη. Οı διασταυρούμενες συνδέσεις είναι ευρέως γνωστές στις επιστήμες υλικών και την οδοντιατρική όπου αυξάνουν τους μοριακούς δεσμούς και αυτοί με τη σειρά τους αυξάνουν την μηχανική αντοχή των ιστών. Οι διασταυρούμενες συνδέσεις επάγονται μέσω αλδεϋδών, μέσω χημικών σταθεροποιητών ή μέσω φωτοευαίσθητης ακτινοβολίας. Έχει αποδειχθεί ότι η πιο αποτελεσμάτική είναι η μέθοδος μέσω φωτοευαίσθητης ακτινοβολίας. Η διασύνδεση των μορίων των υλικών με σκοπό την ενίσχυση της σκληρότητάς τους δεν είναι μια καινούργια ιδέα, αφού εφαρμόζεται ευρέως στη χημεία των συνθετικών πολυμερών, στη βιομηχανία των πλαστικών και σε άλλους κλάδους της βιομηχανίας. Ο Τ. Seiler, σε προσωπική του ανακοίνωση το 2009, αναφέρει ότι μια επίσκεψη στον οδοντίατρό του, ο οποίος, χρησιμοποιούσε UVA (Ultraviolet A) ακτινοβολία για να επιτύχει την σκλήρυνση συνθετικού υλικού πληρώσεως, τον οδήγησε στη φαεινή ιδέα να ακολουθήσει και ο ίδιος ανάλογη διαδικασία, προκειμένου να ενισχύσει τον ανθρώπινο κερατοειδή. Η διασύνδεση του κερατοειδικού κολλαγόνου (CXL) είναι μία νέα τεχνική η οποία χρησιμοποιεί τον συνδυασμό των οφθαλμικών σταγόνων ριβοφλαβίνης (βιταμίνη B₂) για τον κορεσμό

του κερατοειδούς και της ακτινοβολίας UV-A, ξεκινώντας μια χημική αντίδραση η οποία μικραίνει τις διασταυρούμενες συνδέσεις μεταξύ των ινών του κολλαγόνου, αυξάνοντας με αυτό τον τρόπο την βιομηχανική σταθερότητα του κερατοειδικού στρώματος. Στόχος αυτής της μεθόδου είναι να σταματήσει την εξέλιξη του κερατόκωνου, της μετα-LASIK εκτασίας και των υπολοίπων κερατεκτασιών, όπως για παράδειγμα της διαυγούς περιφερικής εκφύλισης. Σε μερικές περιπτώσεις, υπήρξε αύξηση της οπτικής οξύτητας, μείωση της καμπυλότητας του κερατοειδούς και βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών.

Στην κλινική πράξη, στον κερατοειδή, η διασύνδεση του κερατοειδικού κολλαγόνου- CXL- βασίζεται στη μέθοδο αυτή με τη ριβοφλαβίνη να δρα σαν φωτοσυνθέτης για την παραγωγή ελεύθερων ριζών υπό την επίδραση της Α υπεριώδους ακτινοβολίας. Η παραγωγή με αυτό τον τρόπο αντιδραστικών τύπων οξυγόνου, οδηγεί στον σχηματισμό χημικών δεσμών εντός του στρώματος του κερατοειδούς, καταλήγοντας σε ενδυνάμωση του κερατοειδούς.

Η CXL εφαρμόζεται στη θεραπεία του κερατόκωνου βασιζόμενη στην πρόσφατα διαθέσιμη πληροφορία ότι έχει τη δυναμική να μειώνει τις βλαπτικές συνέπειες των προοδευτικών μορφών της νόσου μειώνοντας συνεκδοχικά την ανάγκη για μεταμόσχευση κερατοειδούς. Η ομολογουμένως ενθουσιώδης αποδοχή η οποία χαρακτήριζε την εφαρμογή της CXL μέχρι πρόσφατα βασιζόταν σε έναν μικρό αριθμό εργαστηριακών και κλινικών δεδομένων, τα οποία στήριζαν τα αποτελέσματά τους σε άλλες, πλην κερατόκωνου, καταστάσεις. Οι κλινικές μελέτες που στήριζαν την εφαρμογή της CXL στον κερατόκωνο ήταν στην πλειοψηφία τους μικρές, μη ελεγχόμενες, αναδρομικές μελέτες με σχετικά περιορισμένο χρόνο παρακολούθησης των περιστατικών. Την τελευταία διετία παρατηρείται παγκοσμίως αυξημένο ενδιαφέρον όσον αφορά την CXL, ενώ αυτή τη στιγμή υπάρχουν δημοσιευμένα κλινικά αποτελέσματα μελετών από τουλάγιστον οκτώ γώρες, των οποίων τα ευρήματα ταυτίζονται και είναι σταθερά. Ταυτόχρονα βρίσκεται σε εξέλιξη ικανός αριθμός μελετών, των οποίων τα ευρήματα θα βοηθήσουν μελλοντικά τους ειδικούς να εκτιμήσουν περαιτέρω την αποτελεσματικότητα της εφαρμογής της CXL στον κερατόκωνο [8].

Πως δουλεύει η CXL

Στον φυσιολογικό κερατοειδή υπάρχουν μοριακές γέφυρες ή διασυνδέσεις μεταξύ των γειτονικών ελίκων τροποκολλαγόνου καθώς και μεταξύ των ινιδίων και

των ινών του κολλαγόνου καθ' όλο τους το μήκος. Καθώς αυξάνει η ηλικία του ανθρώπου, ενισχύονται και αυτές οι διασυνδέσεις με τις ανάλογες επιπτώσεις στις βιομηχανικές ιδιότητες του κερατοειδούς. Στο φαινόμενο αυτό βρίσκει εξήγηση το γεγονός ότι ο κερατοειδής είναι ελαστικότερος στα βρέφη και σκληρότερος στους ενήλικες, καθώς και το γεγονός ότι η εξέλιξη του κερατόκωνου επιβραδύνεται με την αύξηση της ηλικίας. Οι διασυνδέσεις μεταξύ των ινών του κολλαγόνου φαίνεται να ενισχύονται με την αύξηση των επιπέδων του γλυκαγόνου στον κερατοειδή, γεγονός το οποίο ταυτίζεται απόλυτα με την παρατήρηση ότι ο σακχαρώδης διαβήτης μπορεί να παίζει κάποιο προστατευτικό ρόλο ενάντια στην εξέλιξη του κερατόκωνου. Μολονότι στον κερατόκωνο η μείωση των φυσιολογικών διασυνδέσεων μπορεί να μην είναι ο κύριος αιτιολογικός παράγοντας, η μηχανική αντοχή του κερατοειδούς είναι αναμφισβήτητα μειωμένη. Σύμφωνα με όσα προαναφέρθηκαν, αν ενισχυθεί ο βαθμός των συνδέσεων μεταξύ των μορίων του κολλαγόνου με θεραπευτική διασύνδεση, αναμένεται λογικά και αύξηση της σκληρότητας του κερατοειδούς, η οποία μπορεί να επιβραδύνει ή και να σταματήσει την εξέλιξη του κερατόκωνου.

Η διασύνδεση του κολλαγόνου του κερατοειδούς με ριβοφλαβίνη (βιταμίνη Β 12) και υπεριώδη ακτινοβολία (UVA) 370 nm είναι μία νέα μέθοδος αντιμετώπισης και μάλιστα η πρώτη διαθέσιμη θεραπεία που σταθεροποιεί την εξέλιξη του κερατόκωνου. Πρώιμες, από το 1997, in vitro μελέτες του Spoerl και άλλων έχουν αποδείξει τη δυναμική και τα πλεονεκτήματα της ενίσχυσης της σταθερότητας του κερατοειδούς με τεχνητή διασύνδεση εφαρμόζοντας συνδυασμό UVA και ριβοφλαβίνης [9], χωρίς μάλιστα τις ανεπιθύμητες ενέργειες (θόλωση, τοξικότητα και αποδιοργάνωση του κερατοειδούς) άλλων διασυνδετικών φορέων όπως η γλουταραλδεύδη και το διάλυμα Karnovsky (γλουταραλδεύδη / παραφορμαλδεύδη). Ενώ αρχικά είχε δημιουργηθεί η εντύπωση ότι η CXL αυξάνει τη μηχανική σταθερότητα του στρώματος του κερατοειδούς καθώς και την αντοχή του στην ενζυματική πέψη, διαπιστώθηκε πρόσφατα ότι στην πραγματικότητα ενισχύει την πρόσδεση των ινών του μεσοπετάλιου κολλαγόνου στα παρακείμενα πέταλα κολλαγόνου, η οποία αδυνατίζει κατ' εξοχήν στον κερατόκωνο [9]. Στην περίπτωση της CXL πιστεύεται ότι η ριβοφλαβίνη έχει διπλό ρόλο, αφού αφενός μεν δρα ως φωτοσυνθέτης για την παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου και αφετέρου απορροφά την UVA ακτινοβολία και προλαμβάνει τις επιβλαβείς της επιδράσεις στις βαθύτερες οφθαλμικές δομές όπως το ενδοθήλιο, ο κρυσταλλοειδής φακός και ο αμφιβληστροειδής. Με λίγα λόγια η αντίδραση μεταξύ ριβοφλαβίνης και UVA

ακτινοβολίας ενισχύει τους δεσμούς μεταξύ των ινών του κολλαγόνου στο στρώμα «παγώνοντας» τον κερατοειδή (σχήμα 4).

Σε εργαστηριακό επίπεδο έχει αποδειχθεί ότι η τεχνητή διασύνδεση του κολλαγόνου του κερατοειδούς με εφαρμογή συνδυασμού ριβοφλαβίνης και UVA:

- μειώνει το βαθμό του οιδήματος στο στρώμα.
- αυξάνει την αντίσταση των κολλαγόνων ινών στην καταπόνηση (εξωτερική πίεση).
- αυξάνει την αντοχή του στρώματος απέναντι στην ενζυματική δράση της πεψίνης.
- αυξάνει τη διάμετρο των ινών του κολλαγόνου με τις περισσότερες αλλαγές να διεξάγονται στο πρόσθιο τμήμα του κερατοειδούς (πρόσθια 200 μm), χωρίς καμία επίπτωση στο ενδοθήλιο.
- αυξάνει την ελαστικότητα του ανθρώπινου κερατοειδούς κατά 4,5 φορές και την σκληρότητά του κατά 328%.



Σχήμα 4: Σχηματικά η επαγωγή δημιουργίας σταυρωτών συνδέσεων μεταζύ των ινιδίων κολλαγόνου παρουσία ριβοφλαβίνης και UVA ακτινοβολίας

Ενδείξεις CXL

- Η κύρια ένδειξη τεχνητής διασύνδεσης του κολλαγόνου του κερατοειδούς με εφαρμογή συνδυασμού ριβοφλαβίνης και UVA (370 nm) είναι ο κερατόκωνος και παραμένει η μόνη ελάχιστα επεμβατική χειρουργική μέθοδος η οποία σταματάει την εξέλιξή του.
- Κερατοειδής με οριακή λειτουργία του ενδοθηλίου, όχι όμως ακόμη εντελώς αποδιοργανωμένος, όπως για παράδειγμα η cornea guttata (σταγονοειδής κερατοειδής).

3. Φυσαλλιδώδης κερατοειδοπάθεια κάθε αιτιολογίας (ψευδοφακία, δυστροφία του Fuchs, απόρριψη μοσχεύματος κερατοειδούς) [10]. Οι πρώτοι εμπνευστές της CXL συνιστούν την προσέγγιση των ασθενών με φυσαλλιδώδη κερατοειδοπάθεια σε δύο χρόνους:

α. εφαρμογή διαλύματος 40% γλυκερίνης για 24 ώρες, η οποία αφυδατώνει τον κερατοειδή.

β. εφαρμογή της CXL, η οποία σταθεροποιεί το στρώμα και προλαμβάνει νέα επεισόδια οιδήματος με καλά αποτελέσματα.

Μπορεί να εφαρμοσθεί είτε παρηγορητικά σε ασθενείς με πόνο και φτωχή οπτική πρόγνωση είτε σε ασθενείς με ηπιότερο οίδημα και καλύτερη οπτική πρόγνωση προκειμένου να αποφευχθεί η κερατοπλαστική. Μία άλλη ένδειξη της CXL είναι το οίδημα που παρουσιάζεται σε κερατόσφαιρα και σε ύδρωπα.

Οι Kozobolis και συν. (2010) [10] έχουν παρουσιάσει δύο περιστατικά φυσαλλιδώδους κερατοειδοπάθειας επιπεπλεγμένης με ελκώδη κερατίτιδα, τα οποία παρουσίαζαν αντίσταση σε κάθε είδους συμβατική αγωγή. Μετά την εφαρμογή της CXL και για χρονικό διάστημα 2 μηνών, αμφότερα τα περιστατικά παρουσίασαν σημαντική βελτίωση του έλκους, του οιδήματος και της οπτικής οξύτητας με διόρθωση.

Πρόληψη υποστροφής της διαθλαστικής ανωμαλίας μετά διαθλαστική 4. χειρουργική (LASIK ή PRK). Και οι δύο αυτές επεμβάσεις τροποποιούν την σταθερότητα του κερατοειδούς και τη συνολική διαθλαστική του δύναμη. Για τον λόγο αυτό, διάφοροι ερευνητές [10] υποστηρίζουν ότι η πιθανότητα υποστροφής της διαθλαστικής ανωμαλίας μετά από PRK ή LASIK μπορεί να μειωθεί με εφαρμογή CXL. Αυτή η μέθοδος φαίνεται να βρίσκει εφαρμογή σε ασθενείς με υποκλινικό κερατόκωνο ή σε υψηλούς μύωπες (> -8,00 D). Οι Hafezi και συν. (2007) [11] υποστηρίζουν ότι η CXL μπορεί να αυξήσει τη μηχανική σταθερότητα του κερατοειδούς με μετά- LASIK εκτασία. Οι ίδιοι ερευνητές έχουν υποδείξει την περιορισμένη εφαρμογή PRK υποβοηθούμενης με τοπογραφία και στη συνέχεια εφαρμογή CXL για σταθεροποίηση του κερατόκωνου με καλά αποτελέσματα στην οπτική οξύτητα. Σε κάθε περίπτωση, οι επιστήμονες συνιστούν μεγάλη προσοχή, καθώς δεν έχουν ακόμη διερευνηθεί σε βάθος χρόνου οι επιπτώσεις και η ασφάλεια της αφαίρεσης της μεμβράνης του Bowman με laser σε ασθενείς με κερατόκωνο και είναι πολύ

πιθανό να οδηγήσει σε ταχεία επιδείνωση της νόσου με κατάληξη την κερατοπλαστική.

- 5. Οι Kymionis και συν. (2009) [12] εφαρμόζοντας CXL ταυτόχρονα με PRK σε προοδευτική διαυγή περιφερική εκφύλιση του κερατοειδούς παρατήρησαν βελτίωση τόσο στην οπτική οξύτητα, όσο και στα τοπογραφικά ευρήματα.
- Η CXL έχει χρησιμοποιηθεί εμπειρικά σε έναν ικανό αριθμό ασθενών με 6. λοιμώδη κερατίτιδα ή έλκος κερατοειδούς και προοδευτική τήξη, οι οποίοι δεν ανταποκρίνονταν στην κλασική φαρμακευτική αγωγή. Σε όλες τις περιπτώσεις παρατηρήθηκε ότι σταμάτησε η περαιτέρω εξέλιξη της τήξης, ενώ αποφεύχθηκε η ανάγκη για επείγουσα κερατοπλαστική. Οι Martins και συν. (2008) [13] ερεύνησαν την αντιμικροβιακή δράση της CXL εναντίον μιας ομάδας παθογόνων μικροοργανισμών. Κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η μέθοδος είναι αποτελεσματική εναντίον των Staphyloccocus aureus, methicillin - resistant Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, drug-resistant Streptococcus pneumonia, Pseudomonas aeruginosa και multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa, ενώ δεν έχει καμία δράση εναντίον της Candida albicans. Πάντως, μέχρι να έχουν στη διάθεσή τους περισσότερα κλινικά δεδομένα, οι ερευνητές εφιστούν την προσοχή ο συγκεκριμένος τρόπος θεραπείας να εφαρμόζεται μόνο σε περιπτώσεις μη ανταποκρινόμενες στην κλασική φαρμακευτική αγωγή και όχι σαν θεραπεία πρώτης επιλογής, καθώς μπορεί να παρουσιάσει ανεπιθύμητες κυτταροτοξικές ενέργειες.

Αντενδείξεις CXL

Α. Απόλυτες

- Πάχος κερατοειδούς μικρότερο των 400 μm. Γενικά η CXL εφαρμόζεται με ασφάλεια σε κερατοειδείς παχύτερους από 400 μm με απόλυτη διαφάνεια του στρώματος, με ακέραιο ενδοθήλιο και χωρίς βλάβη στις βαθύτερες δομές του οφθαλμού (φακός, αμφιβληστροειδής).
- ✓ Εγκυμοσύνη, καθώς δεν έχουν ακόμη διευκρινισθεί οι πιθανές επιπτώσεις της
 CXL επάνω στο έμβρυο.

<u>Β. Σχετικές</u>

 Ηλικία μεγαλύτερη των 35 ετών, οπτική οξύτητα με διόρθωση μικρότερη από 8/10 και κερατομετρήσεις μεγαλύτερες από 58 D, καθώς στις περιπτώσεις αυτές έχουν παρατηρηθεί επιπλοκές της τάξεως του 1%.

- Κ Εκτεταμένη θόλωση του κερατοειδούς και πτωχή οπτική οξύτητα με διόρθωση. Γενικά ο χειρουργός θα πρέπει πάντοτε να έχει υπόψη του ότι η μέθοδος εφαρμόζεται με σκοπό να σταθεροποιήσει τον κερατόκωνο και να εμποδίσει την περαιτέρω εξέλιξή του, ενώ η βελτίωση που μπορεί να επιφέρει στην οπτική οξύτητα είναι πολύ μικρή. Θα πρέπει επίσης απαραίτητα να ενημερώνεται προεγχειρητικά και ο ασθενής προς την συγκεκριμένη κατεύθυνση. Επομένως ένας ασθενής με ήδη κακή οπτική οξύτητα δεν θα ωφεληθεί από την CXL, εκτός αν αυτή εφαρμοστεί σε συνδυασμό με άλλη χειρουργική θεραπευτική μέθοδο, π.χ. intacs. Πάντως σε περιπτώσεις κακής οπτικής οξύτητας θα πρέπει πάντοτε να λαμβάνεται υπόψη σαν σωστότερη επιλογή η κερατοπλαστική.
- Συνοδοί παθολογικές καταστάσεις του οφθαλμού όπως: cornea guttata (σταγονοειδής κερατοειδής) με αποδιοργάνωση του ενδοθηλίου, ιστορικό υποτροπιαζουσών αποπτώσεων του επιθηλίου, διαταραχές της επιφάνειας του κερατοειδούς και νοσήματα του συνδετικού ιστού. Η ύπαρξη των παραπάνω πρέπει να διερευνάται πριν την επέμβαση και να ενημερώνεται ο ασθενής για τον κίνδυνο τον οποίο ενέχουν.

Χειρουργική τεχνική CXL

Η χειρουργική τεχνική της επέμβασης διασύνδεσης κερατοειδικού κολλαγόνου είναι απλή και η επέμβαση διαρκεί μία περίπου ώρα. Μετά την ενστάλαξη αναισθητικού κολλυρίου, αφαιρούνται τα 8-9 κεντρικά χιλιοστά του επιθηλίου του κερατοειδούς, προκειμένου να εξασφαλισθεί η επαρκής διείσδυση της ριβοφλαβίνης στο στρώμα και η μέγιστη αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Στη συνέχεια διάλυμα ριβοφλαβίνης 0,1% ενσταλάζεται στον κερατοειδή κάθε 2-5 λεπτά για χρόνο 20 λεπτών περίπου. Η βιταμίνη θα πρέπει να διεισδύσει πλήρως στο στρώμα και να φανεί στον πρόσθιο θάλαμο, χρωματίζοντας τον κίτρινο (εικόνες 13, 14).



Εικόνα 13: Κερατοειδικός ιστός πριν (αριστερά) και μετά (δεζιά) το crosslinking. Είναι εμφανής η ευκαμψία του ιστού πριν και η ακαμψία μετά τη διαδικασία. (αρχείο BEMMO)



Εικόνα 14: Η διαδικασία του crosslinking: (a) ενστάλαζη σταγόνων ριβοφλαβίνης, (β) επιβεβαίωση της διείσδυσης της βιταμίνης στον πρόσθιο θάλαμο και (γ) ακτινοβόληση του κερατοειδούς (photo IROC)

Πριν την εφαρμογή της υπεριώδους ακτινοβολίας επιβεβαιώνεται, με τη βοήθεια ενός φωτομέτρου, η επιθυμητή ακτινοβόληση της επιφάνειας του κερατοειδούς στα 3 mW/cm², που αντιστοιχούν σε 5,4 J/cm² δόση επιφάνειας ύστερα από 30 λεπτά ακτινοβόλησης. Ακόμη μετράται με τη χρήση υπερήχων το πάχος του κερατοειδούς, που για λόγους ασφαλείας θα πρέπει να είναι τουλάχιστον 400 μm. Ακολούθως, ο κερατοειδής εκτίθεται σε στην υπεριώδη ακτινοβολία για 30 λεπτά και παράλληλα συνεχίζεται η ενστάλαξη του διαλύματος ριβοφλαβίνης προκειμένου να εξασφαλιστεί ο συνεχής κορεσμός του ιστού. Μετά το τέλος της θεραπείας, τοποθετείται μαλακός φακός επαφής μέχρι την πλήρη επούλωση του επιθηλίου και χορηγείται φαρμακευτική αγωγή αποτελούμενη από αντιβιοτικό, κορτικοειδές, μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες και τεχνητά δάκρυα.

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

Η βλάβη που προκαλείται στα κερατοκύτταρα εξαρτάται από το μήκος κύματος και τη δόση της ακτινοβολίας. Παρουσία της ριβοφλαβίνης, απορροφάται το 95% της υπεριώδους ακτινοβολίας στον κερατοειδή σε αντίθεση με το 25-35%, που απορροφάται όταν η υπεριώδης ακτινοβολία είναι μόνη της. Οι Wollensak και συν. (2004) [14] υπολόγισαν in vitro την κυτταροτοξική δράση του συνδυασμού ριβοφλαβίνης – UVA ακτινοβολίας στο 0.5 mW/cm², που αποτελεί τη δόση ακτινοβολίας που δέχεται ο κερατοειδής στα 300 μm και αντιστοιχεί σε δόση επιφάνειας 3 mW/cm². Το αντίστοιχο όριο στην περίπτωση που ο κερατοειδής ακτινοβολείται απουσία της ριβοφλαβίνης είναι 5 mW/cm². Παρουσία της ριβοφλαβίνης η ουδός της κυτταροτοξικότητας κατά την ακτινοβόληση ελαττώνεται κατά 10 φορές, επειδή η ριβοφλαβίνη οδηγεί σε αυξημένη απορρόφηση της UVA ακτινοβολίας από το κερατοειδικό στρώμα. Από πειραματικές μελέτες σε ζώα αλλά και από κλινικές μελέτες έχει βρεθεί, νέκρωση των κερατοκυττάρων 24 ώρες μετά

την επέμβαση στο πρόσθιο στρώμα έως τα 300 μm με τη συνήθη ακτινοβόληση επιφάνειας των 3 mW/cm² [15].

Η απόπτωση είναι υπεύθυνη για το οίδημα, που παρατηρείται μερικές φορές τις πρώτες μετεγχειρητικές ημέρες. Ο αριθμός των κερατοκυττάρων αποκαθίσταται εντός 6 μηνών από την επέμβαση. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα του κερατοειδούς αποτελούν τον κυτταρικό πληθυσμό που, λόγω της χαμηλής δυνατότητας αναγέννησης, πρέπει να προστατευθεί από τη βλαπτική επίδραση της υπεριώδους ακτινοβολίας.

Παρουσία της ριβοφλαβίνης η υπεριώδης ακτινοβολία συγκεντρώνεται στο μεγαλύτερο ποσοστό στο στρώμα του κερατοειδούς και με αυτόν τον τρόπο προστατεύονται οι δομές, που βρίσκονται πίσω από το στρώμα [16]. Τόσο το ενδοθήλιο όσο και ο πρόσθιος θάλαμος, η ίριδα, ο φακός και ο αμφιβληστροειδής εκτίθενται σε δόση ακτινοβολίας μικρότερη από 1 J/cm², που αποτελεί το όριο δόσης ακτινοβολίας με βάση τα διεθνή πρότυπα. Από τη μελέτη των Spoerl και συν. (2007) [17] για τη συνήθη δόση ακτινοβόλησης επιφάνειας και πάχος κερατοειδούς 400 μm, που αποτελεί το προτεινόμενο όριο ασφαλείας για την επέμβαση διασύνδεσης κερατοειδικού κολλαγόνου, η δόση ακτινοβόλησης του ενδοθηλίου υπολογίζεται στα 0.18 mW/cm².

Τα πρώτα κλινικά αποτελέσματα της επέμβασης διασύνδεσης κερατοειδικού κολλαγόνου δημοσιεύθηκαν από τους Wollensak και συν. (2003) [18] και αφορούσαν 23 οφθαλμούς 22 ασθενών. Στη μελέτη αυτή περίπου το 70% των ασθενών παρουσίασε σταθερή τοπογραφική εικόνα και βελτίωση των μέσων κερατομετρικών τιμών ύστερα από 4 χρόνια παρακολούθησης. Οι Caporossi και συν. (2010) [19] αναφέρουν σταθεροποίηση του κερατοκώνου σε 44 οφθαλμούς ύστερα από ελάχιστη παρακολούθηση 48 μηνών, ελάττωση των κερατομετρικών κατά μέσο όρο 2 διοπτρίες και βελτίωση της αδιόρθωτης και της καλύτερα διορθωμένης οπτικής οξύτητας κατά 2.7 και 1.9 γραμμές Snellen αντίστοιχα.

Τα αποτελέσματα του Agrawal VB (2009) [20] σε μια σειρά 37 οφθαλμών από 41 Ινδούς ασθενείς δείχνουν ότι 1 έτος μετά τη θεραπεία το 54% των ασθενών κέρδισε τουλάχιστον μια γραμμή διορθωμένης οπτικής οξύτητας. Επιπλέον ο αστιγματισμός μειώθηκε κατά 1.2 D στο 47% των οφθαλμών ενώ παρέμεινε σταθερός στο 42%. Η σφαιρική εκτροπή καθώς και οι εκτροπές υψηλής τάξης δε φάνηκε να διαφοροποιούνται σε βαθμό στατιστικά σημαντικό κατά το διάστημα της

παρακολούθησης, ενώ το κώμα μειώθηκε σε βαθμό στατιστικά σημαντικό 6 μήνες μετά τη θεραπεία.

Οι Vinciguerra και συν. (2009) [21] στη δική τους σειρά 28 οφθαλμών αναφέρων μια στατιστικά σημαντική βελτίωση τόσο της αδιόρθωτης όσο και της καλύτερα διορθωμένης οπτικής οξύτητας έναν χρόνο μετά την επέμβαση διασύνδεσης πλαγίων συνδέσεων κερατοειδικού κολλαγόνου. Παρόμοια στατιστικά σημαντική μείωσηεμφάνισαν και τα κερατομετρικά των οφθαλμών αυτών. Επίσης για διάμετρο κόρης 3 mm παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση στις ολικές, τις κερατοειδικές, τις υψηλής τάξης και τις αστιγματικές εκτροπές του μετώπου κύματος καθώς στο ολικό κώμα και την ολική σφαιρική εκτροπή. Τέλος, σημειώθηκε μείωση της ελάχιστης κεντρικής παχυμετρίας από τα 490.68 μm στα 470.09 μm, διαφορά στατιστικά σημαντική ενώ ο αριθμός των ενδοθηλιακών κυττάρων δεν άλλαξε στο διάστημα παρακολούθησης.

Στη μελέτη των Kymionis και συν. (2009) [22] παρακολουθήθηκαν για ένα έτος 14 οφθαλμοί από 12 ασθενείς με ελάχιστο πάχος κερατοειδούς μετά την αφαίρεση του επιθηλίου λιγότερο από 400 μm, οι οποίοι υπεβλήθησαν σε επέμβαση διασύνδεσης πλαγίων συνδέσεων κερατοειδικού κολλαγόνου. Σημειώθηκε βελτίωση στην οπτική οξύτητα, αδιόρθωτη και διορθωμένη, αλλά και στα μέσα κερατομετρικά. Επίσης παρατηρήθηκε μια στατιστικά σημαντική μείωση στην πυκνότητα των ενδοθηλιακών κυττάρων: από 2733 ± 180 κύτταρα/mm2 προεγχειρητικά σε 2441± 400 κύτταρα/mm2 στον τελευταίο μετεγχειρητικό έλεγχο.

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

Στη μελέτη των Kymionis και συν. (2011) [23] αρχικά αφαιρείται το επιθήλιο με φωτοθεραπευτική κερατεκτομή (t-PTK), στη συνέχεια γίνεται φωτοδιαθλαστική κερατεκτομή (PRK) με βάση την τοπογραφία του ασθενούς (topography guided) και τέλος ακολουθεί η επέμβαση διασύνδεσης κερατοειδικού κολλαγόνου. Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής έδειξαν μια στατιστικά σημαντική μείωση του

σφαιρικού ισοδυνάμου από -2.3 \pm 2.8 D σε -1.08 \pm 2.41 D που συνδυάστηκε με στατιστικά σημαντική βελτίωση της αδιόρθωτης και καλύτερα διορθωμένης οπτικής οξύτητας 19,53 \pm 3,97 μήνες μετά την επέμβαση σε 31 οφθαλμούς.

Ο συνδυασμός της επέμβασης σταθεροποίησης του κερατοκώνου με εξ' επαφής κερατοπλαστική (conductive keratoplasty) δεν ήταν αποτελεσματικός στημακροχρόνια παρακολούθηση, παρά τα πρώτα ενθαρρυντικά τοπογραφικά αποτελέσματα [24]. Ένας περισσότερο υποσχόμενος συνδυασμός είναι εκείνος των ενδοκερατοειδικών δακτυλίων με την επέμβαση διασύνδεσης κερατοειδικού κολλαγόνου. Τα αποτελέσματα της μελέτης των Kamburoglou και συν. (2008) [25] σε 25 οφθαλμούς 17 ασθενών, που υποβλήθηκαν σε ένθεση δακτυλίων τύπου ΙΝΤΑCS και 4 περίπου μήνες μετά σε επέμβαση διασύνδεσης κερατοειδικού κολλαγόνου, δείχνουν συνεργική δράση των δύο επεμβάσεων και βελτίωση τόσο στην οπτική οξύτητα όσο και στα κερατομετρικά των οφθαλμών αυτών.

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

Τρεις μήνες μετά την επέμβαση διασύνδεσης πλαγίων συνδέσμων κερατοειδικού κολλαγόνου είναι εμφανή τα πρώτα σημάδια αναγέννησης των κερατοκυττάρων στο μέσο κερατοειδικό στρώμα. Έξι μήνες μετά την επέμβαση είναι σαφής η παρουσία πυκνού ενεργοποιημένου κυτταρικού πληθυσμού τόσο στο ενδιάμεσο όσο και στο πρόσθιο στρώμα. Αναγέννηση των κερατοκυττάρων σε όλο το πάχος του στρώματος, που φτάνει στα προεγχειρητικά επίπεδα, είναι εμφανής ένα έτος μετά την επέμβαση. Με τη χρήση της συνεστιακής μικροσκοπίας ορισμένοι ερευνητές παρατήρησαν μια υπέρ-αντανάκλαση σε τμήματα του κερατοειδικού όγκου, που υποβλήθηκε στη θεραπεία [26, 27]. Το φαινόμενο αυτό αποδόθηκε στην αυξημένη πυκνότητα της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας σε συνδυασμό με τους ενεργοποιημένους πυρήνες των κερατοκυττάρων. Η αναγέννηση του υπό-

περίπτωση που το crosslinking συνδυάζεται με αποδόμηση του κερατοειδικού ιστού με τη χρήση του excimer laser, είναι συνήθης ο σχηματισμός οπίσθιας στρωματικής κερατοειδικής θόλωσης, που σταδιακά αμβλύνεται και μετακινείται προς το πρόσθιο στρώμα ενώ η αναγέννηση των κερατοκυττάρων δεν έχει ολοκληρωθεί ένα έτος μετά την επέμβαση.

Παραλλαγές CXL

Η απομάκρυνση του κερατοειδικού επιθηλίου αποτελεί ουσιαστικό βήμα στην κλασική θεραπεία με CXL επιτρέποντας τη διείσδυση και ομογενή κατανομή του διαλύματος ριβοφλαβίνης μέσα στο στρώμα του κερατοειδούς. Η αποτελεσματικότητα της CXL και η αποφυγή πρόκλησης βλαβών στους υποκείμενους ιστούς, εξαρτάται από την ικανοποιητική απορρόφηση ριβοφλαβίνης από το στρώμα του κερατοειδούς. Η κλασική τεχνική της CXL περιλαμβάνει μηγανική αφαίρεση του επιθηλίου [18], μολονότι έχει αποδειχθεί ότι το επιθήλιο πρέπει να αφαιρείται εξ' ολοκλήρου, ώστε να εξασφαλισθεί η ικανοποιητική διείσδυση ριβοφλαβίνης μέσα στο στρώμα του κερατοειδούς [28]. Αν δεν προηγηθεί απομάκρυνση του επιθηλίου μειώνεται το σκληρυντικό αποτέλεσμα της θεραπείας [29]. Επιπροσθέτως η μετεγχειρητική εξέταση είτε με οπτική τομογραφία συνοχής προσθίου ημιμορίου, είτε με συνεστιακή μικροσκόπηση απέδειξε ότι το αποτέλεσμα της θεραπείας με CXL είναι διαφορετικό στα σημεία του κερατοειδούς όπου το επιθήλιο διατηρείται, ενισχύοντας ακόμη περισσότερο τη σπουδαιότητα της απομάκρυνσης του επιθηλίου στην CXL.

Στην αρχική τους περιγραφή της τεχνικής της CXL το 2003 οι Wollensak και συν. [18], αφαιρούσαν το επιθήλιο πριν την χορήγηση της ριβοφλαβίνης. Οι ερευνητές αυτοί έχουν τη μεγαλύτερη εμπειρία πάνω στη συγκεκριμένη τεχνική και έχουν πειραματισθεί με διάφορους τρόπους στην παρασκευή του κερατοειδούς πριν την έκθεσή του στην UV-A, έχουν δε διεξάγει πολλές μελέτες αποδεικνύοντας την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της τεχνικής epi-off.

Οι Wollensak και συν. (2009) [29] πειραματίσθηκαν στο εργαστήριο με την τεχνική epi-on και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι είναι μόνο 20% αποτελεσματική την επιπέδωση του κερατοειδούς συγκριτικά με την τεχνική epi-off. Ως εκ τούτου συνιστούν τη χρήση της τεχνικής epi-on μόνο σε περιπτώσεις που ο κερατοειδής δεν είναι αρκετά παχύς ώστε να εφαρμοσθεί η τεχνική epi-off. Τα ουσιαστικά πλεονεκτήματα της epi-on CXL, περιλαμβάνουν τον μειωμένο μετεγχειρητικό πόνο,

τη μειωμένη πιθανότητα μόλυνσης ή ουλοποίησης και την ταχύτερη επαναχρησιμοποίηση ημίσκληρων φακών επαφής. Σε κάθε περίπτωση η απουσία δημοσιεύσεων που να αποδεικνύουν με ισχυρά επιστημονικό τρόπο την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της μεθόδου, βάζει σε σκεπτικισμό όσους θέλουν να την εφαρμόσουν.

Η απομάκρυνση του κερατοειδικού επιθηλίου κατά τη διάρκεια της θεραπείας με CXL, μπορεί να επιτευχθεί με τεχνικές όπως η διεπιθηλιακή φωτοθεραπευτική κερατεκτομή (t-PTK) με το excimer laser. Η t-PTK είναι μία ευρέως γνωστή θεραπευτική μέθοδος η οποία εκτέμνει με το excimer laser τον κερατοειδή, αφαιρεί το επιθήλιο και λειαίνει τις ανωμαλίες του προσθίου στρώματος [30]. Η φωτοθεραπευτική κερατεκτομή, έχει επίσης χρησιμοποιηθεί με επιτυχία στην θεραπεία εκφυλίσεων και δυστροφιών της επιφάνειας του κερατοειδούς [31]. Οι Elshan και συν. (2009) [32] έχουν αποδείξει την αποτελεσματικότητα της PTK στη θεραπεία κερατοκωνικών οζιδίων και τη βελτίωση της ανοχής φακών επαφής σε ανάλογες περιπτώσεις. Οι Kymionis και συν. (2010) [33] δημοσίευσαν τα σημαντικά βελτιωμένα οπτικά και τοπογραφικά αποτελέσματα σε κερατοκωνικό ασθενή μετά από CXL, εφαρμόζοντας t-PTK για την απομάκρυνση του επιθηλίου.

Οι Κυμιωνής και συν. (2011) [23] έδειξαν ενθαρρυντικά αποτελέσματα όσον αφορά το συνδυασμό PRK και CXL. Συγκεκριμένα παρατήρησαν βελτίωση του σφαιρικού ισοδυνάμου, της οπτικής οξύτητας χωρίς διόρθωση, της καλύτερα διορθωμένης οπτικής οξύτητας και των μέσων κερατομετρικών ενδείξεων, καθώς και διατήρησή τους σε σταθερά επίπεδα για χρονικό διάστημα 25 μηνών μετά την επέμβαση. Παρατήρησαν επίσης ότι κανείς ασθενής δεν παρουσίασε τοπογραφικά ή κλινικά σημεία κερατόκωνου καθ' όλη τη διάρκεια της μετεγχειρητικής παρακολούθησης. Πάντως οι ίδιοι συγγραφείς σημειώνουν ότι ο συνδυασμός PRK-CXL απευθύνεται σε ασθενείς με αρχόμενο κερατόκωνο, καθώς σε προχωρημένες περιπτώσεις αποκλείεται η περαιτέρω εκτομή του κερατοειδούς με τοπογραφικά καθοδηγούμενη PRK, λόγω λέπτυνσης του ιστού.

Πρόσφατα οι Kymionis και συν. (2012) [34] περιέγραψαν τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα μετά την εφαρμογή συνδυασμένης διεπιθηλιακής φωτοθεραπευτικής κερατεκτομής (t-PRK) και CXL συγκριτικά με την μηχανική απομάκρυνση του επιθηλίου και την εφαρμογή CXL. Οι συγγραφείς συνέκριναν αυτές τις δύο διαφορετικές μεθόδους αφαίρεσης του επιθηλίου πριν την CXL και κατέληξαν στο συμπέρασμα πως οι ασθενείς οι οποίοι υπεβλήθησαν σε συνδυασμένη t-PRK και

CXL, παρουσίασαν στατιστικά σημαντική βελτίωση στην οπτική οξύτητα χωρίς διόρθωση και στην καλύτερη οπτική οξύτητα με διόρθωση, συγκριτικά με εκείνου που υπεβλήθησαν στην κλασική CXL με μηχανική απομάκρυνση του επιθηλίου. Επιπλέον οι ασθενείς οι οποίοι υπεβλήθησαν στη συνδυασμένη t-PRK και CXL είχαν στατιστικά σημαντική μείωση του αστιγματισμού 12 μήνες μετά την επέμβαση, σε σχέση με τους ασθενείς της άλλης ομάδας. Βασιζόμενοι στην παραπάνω εργασία των Kymionis και συν. οι Gaster και συν. (2013), εφάρμοσαν παρόμοια τεχνική με την συνδυασμένη t-PRK και CXL σε 30 ασθενείς και παρατήρησαν 2 με 3 γραμμές βελτίωση στην οπτική οξύτητα χωρίς διόρθωση, σε σύγκριση με την βελτίωση 1 με 2 γραμμές που παρουσίασαν οι ασθενείς των οποίων το επιθήλιο είχε απομακρυνθεί μηχανικά [35].

Εργαστηριακές μελέτες

Οι Wollensak και συν. (2003) [18] μετά από ειδικές μετρήσεις σε κερατοειδείς χοίρων και ανθρώπων, διαπίστωσαν αύξηση κατά 328,9% στη σκληρότητα του ανθρώπινου κερατοειδούς μετά την εφαρμογή της CXL με UV-A και ριβοφλαβίνη. Μεταγενέστερα πειράματα σε κερατοειδείς κουνελιών έδειξαν ότι το αποτέλεσμα της διασταυρούμενης σύνδεσης μπορεί να διαρκέσει έως και 8 μήνες. Η αποτελεσματικότητα της διασταυρούμενης σύνδεσης αποδείχτηκε με ηλεκτροφόρηση γέλης η οποία κατέδειξε σημαντική αύξηση της διαμέτρου των ινών κολλαγόνου στους κερατοειδείς των κουνελιών. Η παρουσία του αποτελέσματος της διασταυρούμενης σύνδεσης αποδείχτηκε επίσης με θερμοχημικές μελέτες που έγιναν στους κερατοειδείς των κουνελιών.

Υπάρχουν αρκετές δημοσιεύσεις που αποδεικνύουν την ασφάλεια της CXL, χρησιμοποιώντας την κλασική τεχνική της Δρέσδης, όπου μετά 30 λεπτά κορεσμό του κερατοειδούς με ριβοφλαβίνη ακολουθεί 30 λεπτά ακτινοβολία με 3 mW/cm² UV-A, ενώ συνεχίζεται η ενστάλαξη ριβοφλαβίνης. Οι Wollensak et al. (2003) [36] μελέτησαν την κυτταροτοξικότητα της θεραπείας με ριβοφλαβίνη και UV-A στα κερατοκύτταρα και στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Διαπίστωσαν λοιπόν ότι στους κερατοειδείς των κουνελιών 24 ώρες μετά την κλασική CXL παρουσιάστηκε απόπτωση σε βάθος 300 μm από την πρόσθια κερατοειδική επιφάνεια. Πάντως σε βάθος μεγαλύτερο από 300 μm τα κερατοκύτταρα ήταν σπάνια, πράγμα που σημαίνει ότι σε κερατοειδείς με πάχος 400 μm ή μεγαλύτερο δεν υπάρχει κανένας κίνδυνος καταστροφής των ενδοθηλιακών κυττάρων από την CXL. Οι Spoerl και συν. (2007) [17] επιβεβαίωσαν τα παραπάνω ευρήματα και διαπίστωσαν ότι η επαναδημιουργία των κερατοκυττάρων είναι μια διαδικασία που διαρκεί έως και 6 μήνες, επομένως άπαξ και ο υπό θεραπεία κερατοειδής έχει το ελάχιστο συνιστώμενο πάχος των 400 μm, το ενδοθήλιο, ο φακός και ο αμφιβληστροειδής δεν διατρέχουν κίνδυνο, εφόσον η πηγή ακτινοβολίας είναι ομογενής, αποφεύγει τις θερμές δέσμες και έχει έκθεση ακτινοβολίας της τάξεως των 5,4 J/cm². Η ριβοφλαβίνη επίσης δρα ως ασπίδα, προστατεύοντας τις εν τω βάθει δομές του οφθαλμού. Όλες οι δομές κάτω από το στρώμα του κερατοειδούς εκτίθενται σε υπολειπόμενη UV-A ακτινοβολία μικρότερη του 1 J/cm², η οποία είναι κάτω από το επιτρεπόμενο όριο ασφαλείας για αυτούς τους οφθαλμικούς ιστούς.

Πρόσφατες μελέτες με το συνεστιακό μικροσκόπιο ανοσοφθορισμού από τους Bottos και συν. (2008) [37], απέδειξαν ότι το επιθήλιο του κερατοειδούς αποτελεί φραγμό στη ριβοφλαβίνη και ότι παρουσία του επιθηλίου υπάρχει ελάχιστη διασύνδεση. Αυτά τα ευρήματα συνηγορούν υπέρ του γεγονότος ότι για να είναι αποτελεσματική η θεραπεία με CXL, πρέπει πάντα να αφαιρείται το επιθήλιο όπως αρχικά είχαν αναφέρει ο Seiler και οι συνεργάτες του [38].

Επιπλοκές CXL

Οι επιπλοκές της επέμβασης διασύνδεσης κερατοειδικού κολλαγόνου είναι λίγες και γενικά θεωρείται μια ασφαλής και αποτελεσματική επέμβαση.

1. Μείωση της καλύτερης διορθωμένης οπτικής οξύτητας

Παροδική μείωση της οπτικής οξύτητας παρατηρείται συνήθως σε όλα τα περιστατικά και δεν θεωρείται επιπλοκή. Επιπλοκή θεωρείται τυχόν μείωση της οπτικής οξύτητας της τάξης δύο ή περισσοτέρων γραμμών του πίνακα Snellen η οποία διαρκεί περισσότερο από 6-12 μήνες [9].

2. Οίδημα και θόλωση του στρώματος

Ήπιο, παροδικό οίδημα του κερατοειδούς είναι κοινό εύρημα, κυρίως κατά την πρώιμη μετεγχειρητική περίοδο μετά την εφαρμογή της CXL. Το οίδημα αυτό αρχίζει να απορροφάται αμέσως μόλις επέλθει επούλωση του επιθηλίου. Αναμενόμενη είναι και η ελαφρά θόλωση του πρόσθιου στρώματος, η οποία μπορεί να διαρκέσει μερικούς μήνες μετά την επέμβαση, όμως σπάνια είναι σοβαρή και συνήθως υποχωρεί μέσα στον πρώτο χρόνο από την επέμβαση. Η προέλευσή του οιδήματος είναι ασαφής, πάντως έχει διαπιστωθεί ότι συνοδεύεται από απώλεια κερατοκυττάρων. Συνήθως καταλαμβάνει το 60% του πρόσθιου στρώματος, το οποίο αντιστοιχεί σε πάχος κερατοειδούς περίπου 300 μm, αφορά δηλαδή το τμήμα του κερατοειδούς στο οποίο εφαρμόστηκε η CXL [9]. Το οπίσθιο όριο της θόλωσης του κερατοειδούς είναι συχνά ορατό στη σχισμοειδή λυχνία με τη μορφή γραμμής ή πύκνωσης κείμενης στο εν τω βάθει στρώμα. Αυτή η αφοριστική γραμμή, σύμφωνα με τους Seiler και Hafezi [11], από τους οποίους και περιγράφηκε για πρώτη φορά, απεικονίζει τη μεταβατική ζώνη μεταξύ του θεραπευμένου (διασυνδεδεμένου με CXL) πρόσθιου στρώματος και του μη διασυνδεδεμένου οπίσθιου στρώματος [8].

3. Λοιμώδης κερατίτιδα

Ο κερατοειδής είναι επιρρεπής σε μολύνσεις και έλκη, κυρίως κατά τη διάρκεια του σταδίου της επούλωσης του επιθηλίου. Σε κάθε περίπτωση λοίμωξης του κερατοειδούς, η επαφή με τον υπεύθυνο λοιμογόνο παράγοντα γίνεται μετεγχειρητικά παρά διεγχειρητικά, καθώς η CXL καταστρέφει όχι μόνο τα κερατοκύτταρα, αλλά και μικροοργανισμούς, όπως τα βακτήρια και τους μύκητες. Αυτός είναι εξ' άλλου και ο λόγος για τον οποίον η CXL, όπως ήδη αναφέρθηκε, εφαρμόζεται θεραπευτικά σε ανθεκτικές στην κλασική φαρμακευτική αγωγή λοιμώδεις κερατίτιδες. Καλό είναι πάντως οι υποψήφιοι για CXL να ελέγχονται σχολαστικά προεγχειρητικά για τυχόν λοιμώδεις φλεγμονές των βλεφάρων ή του επιπεφυκότα και να τους χορηγείται η κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή προς αποφυγή δυσάρεστων επιπλοκών. Σε κάθε περίπτωση μετεγχειρητικής λοιμώδους κερατίτιδες οι ασθενείς πρέπει να θεραπεύονται με τη χορήγηση των κατάλληλων ενισχυμένων αντιβιοτικών κολλυρίων τοπικά ή και με συστηματική χορήγηση αντιβιοτικών, όπου αυτό κρίνεται απαραίτητο.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4° – ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Εισαγωγή και σκοπός

Ο κερατόκωνος είναι μία μη φλεγμονώδης διαταραχή του κερατοειδούς η οποία χαρακτηρίζεται από σταδιακή λέπτυνση, ανώμαλη κύρτωση του κερατοειδούς και κεντρική ουλοποίηση, οδηγώντας σε προοδευτική απώλεια της οπτικής οξύτητας [39].

Η εισαγωγή της διασύνδεσης κερατοειδικού κολλαγόνου (CXL) στην καθημερινή κλινική πράξη έχει αλλάξει τον τρόπο αντιμετώπισης του κερατόκωνου. Η διασύνδεση του κερατοειδικού κολλαγόνου (CXL) είναι μία ελάχιστα επεμβατική χειρουργική επέμβαση η οποία χρησιμοποιείται για να ενδυναμώσει τον ιστό του εκτατικού κερατοειδούς και να σταματήσει την εξέλιξη του κερατόκωνου [18, 34].

Σκοπός αυτής της μελέτης ήταν:

α. να εκτιμήσει την ασφάλεια ενός νέου θεραπευτικού πρωτοκόλλου στην CXL για τον κερατόκωνο (διάρκεια 10 λεπτών με ένταση ακτινοβολίας 9.0 mW/cm²).

β. να εκτιμήσει και να συγκρίνει το βάθος της διαχωριστικής γραμμής στο στρώμα του κερατοειδούς με τη βοήθεια του AS-OCT, μετά την εφαρμογή της CXL με δύο διαφορετικά πρωτόκολλα (διάρκειας 30 λεπτών με ένταση ακτινοβολίας 3.0 mW/cm² και 10 λεπτών με ένταση ακτινοβολίας 9.0 mW/cm²) χρησιμοποιώντας μία νέα συσκευή εκπομπής UV-A αυξημένης έντασης (CCL-365, Persche Meditrade GmbH, Huenenberg, Switzerland).

Προκειμένου να γίνει περισσότερο κατανοητή και λεπτομερής η ανάλυση του πειράματος, αναφερόμαστε στο κάθε κομμάτι του χωριστά. Συγκεκριμένα, θα αναλύσουμε τη χειρουργική τεχνική, τη μεθοδολογία, τη στατιστική ανάλυση, τα αποτελέσματα και τα συμπεράσματα, αρχικά της ασφάλειας του νέου θεραπευτικού πρωτοκόλλου και έπειτα της αποτελεσματικότητάς του.

Α. Ασφάλεια μετά από εφαρμογή υψηλής έντασης διασύνδεσης κερατοειδικού κολλαγόνου

Ασθενείς

Στην παρούσα προοπτική, επεμβατική μελέτη σειράς περιστατικών, συμμετείχαν 10 οφθαλμοί (9 ασθενείς, 5 άνδρες και 4 γυναίκες) με εξελισσόμενο κερατόκωνο. Τα κριτήρια συμμετοχής στην μελέτη ήταν: εξελισσόμενος

κερατόκωνος, (ως εξέλιξη της εκτασίας, ενδεικτική της ανάγκης για θεραπεία, θεωρήθηκε αύξηση των κερατομετρικών ενδείξεων στην κορυφή του κώνου κατά 0.75 D ή αλλοίωση του σφαιρικού ισοδύναμου κατά 0.75 D κατά τη διάρκεια των τελευταίων 6 μηνών), πάχος κερατοειδούς μεγαλύτερο από 400 μm, απουσία κεντρικής ή παράκεντρης υποεπιθηλιακής ή στρωματικής ουλής, μη ύπαρξη εγκυμοσύνης και θηλασμού, αποκλεισμός από το ιστορικό οφθαλμολογικής επέμβασης στο πρόσθιο ημιμόριο, απουσία αυτοάνοσου νοσήματος ή νοσήματος του κολλαγόνου, ενεργού οφθαλμικής λοίμωξης και σοβαρής ξηροφθαλμίας.

Οι ασθενείς ενημερώθηκαν επιμελώς σχετικά με τη φύση της επέμβασης, τους πιθανούς κινδύνους και την υπάρχουσα κλινική εμπειρία. Πριν την έναρξη της μελέτης εξασφαλίσθηκε έγκριση του Institutional Review Board ενώ όλοι οι ασθενείς ενημερώθηκαν κατάλληλα πριν τη συμμετοχή τους στη μελέτη και έδωσαν έγγραφη συγκατάθεση σύμφωνη με τις κατευθυντήριες γραμμές του BEMMO και συμφώνως προς την Διακήρυξη του Ελσίνκι.

Τα προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά (στους 3 μήνες) δεδομένα προέκυψαν από τις πληροφορίες των ασθενών όσον αφορά το οφθαλμολογικό και το γενικό ιστορικό, την ηλικία, το φύλο, την οπτική οξύτητα με διόρθωση (CDVA), την τοπογραφία του κερατοειδούς (iTrace, Tracey Technologies, Houston, Texas, USA), την εξέταση στη σχισμοειδή λυχνία και την πυκνότητα των ενδοθηλιακών κυττάρων (ECD) χρησιμοποιώντας συνεστιακό μικροσκόπιο κερατοειδούς με τροποποιημένο συνεστιακό οφθαλμοσκόπιο με laser σάρωσης (HRT II, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany).

Χειρουργική τεχνική

Όλες οι τεχνικές διενεργήθηκαν από τον ίδιο χειρουργό υπό συνθήκες ασηψίας. Αρχικά εφαρμόστηκε τοπική αναισθησία με οφθαλμικές σταγόνες υδροχλωρικής προξιμετακαΐνης 0.5% (Alcaine, Alcon Laboratories, Inc., Fort Worth, Texas, USA) και ακολούθησε αφαίρεση του επιθηλίου του κερατοειδούς με τη μέθοδο της διεπιθηλιακής φωτοθεραπευτικής κερατεκτομής (t-PTK) [40]. Μετά την αφαίρεση του επιθηλίου έγινε ενστάλαξη σταγόνων ριβοφλαβίνης στο κέντρο του κερατοειδούς κάθε 3 λεπτά και για συνολικό χρονικό διάστημα 30 λεπτών (0.1% διάλυμα 10mg 5-φωσφορικής ριβοφλαβίνης σε 10ml διάλυμα dextran-T-500 20%, Medicross, Medio-Haus, Behrensbrook, Neudorf, Germany). Η ακτινοβόληση με UV-Α έγινε με τη βοήθεια του διαθέσιμου στο εμπόριο οπτικού συστήματος (CCL-365,

Persche Meditrade GmbH, Huenenberg, Switzerland). Πριν την εφαρμογή της θεραπείας έγινε ρύθμιση της έντασης της ακτινοβολίας στα 9.0 mW/cm² χρησιμοποιώντας φωτόμετρο UV-A YK-35UV (Lutron Electronic, Coopersburg, PA), το οποίο είναι εξοπλισμένο με μία συσκευή UV-X. Η ακτινοβόληση εφαρμόστηκε για 10 λεπτά και ένταση της ακτινοβολίας στα 9.0 mW/cm² αντιστοιχώντας σε συνολική δόση επιφανείας 5.4J/cm² σε όλα τα περιστατικά. Κατά τη διάρκεια της ακτινοβόλησης με UV-A γινόταν ενστάλαξη διαλύματος ριβοφλαβίνης κάθε 1-2 λεπτά προκειμένου να διατηρηθεί ο κορεσμός του κερατοειδούς σε ριβοφλαβίνη. Μετά το τέλος της επέμβασης τοποθετήθηκε σε κάθε οφθαλμό ένας θεραπευτικός φακός επαφής σιλικόνης-υδρογέλης μέχρι την πλήρη επούλωση του επιθηλίου (διάμετρος 14.0 mm, καμπυλότητα 8.6, Dk = 140 barrers, lotrafilcon B, Air Optix, Ciba Vision).

Η μετεγχειρητική αγωγή περιλάμβανε οφθαλμικές σταγόνες οφλοξασίνης τέσσερεις φορές ημερησίως (Exocin, Allergan Pharmaceuticals Ltd.) και οφθαλμικές σταγόνες χλωραμφενικόλης/δεξαμεθαζόνης (Dispersadron, Thea Laboratories Inc.) τέσσερεις φορές ημερησίως μέχρι την αφαίρεση του θεραπευτικού φακού επαφής. Μετά την αφαίρεση του θεραπευτικού φακού επαφής στους ασθενείς χορηγήθηκαν οφθαλμικές σταγόνες κορτικοστεροειδούς (FML, fluorometholone 0.1%, Falcon Pharmaceuticals) για τις επόμενες 2 εβδομάδες. Τέλος συνεστήθη στους ασθενείς η ενστάλαξη τεχνητών δακρύων τουλάχιστον έξι φορές ημερησίως για τους επόμενους 3 μετεγχειρητικούς μήνες.

Στατιστική ανάλυση

Όλα τα δεδομένα αναλύθηκαν για φυσιολογικότητα. Λόγω του ότι η φυσιολογικότητα δεν ίσχυε για όλα τα δεδομένα, χρησιμοποιήθηκε το Wilcoxon signed-rank test (SPSS 20, Inc. Chicago, IL). Όλες οι τιμές εκφράστηκαν ως μέσοι όροι \pm σταθερή απόκλιση. Η P < 0.05 θεωρήθηκε ως στατιστικά σημαντική. Η οπτική οξύτητα εκφράζεται ως λογάριθμος της ελάχιστης γωνίας ανάλυσης (logMAR).

Αποτελέσματα

Ο χρόνος μετεγχειρητικής παρακολούθησης ήταν τρεις μήνες για όλους τους ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη. Σε κανέναν από τους ασθενείς δεν παρατηρήθηκαν διεγχειρητικές ή μετεγχειρητικές επιπλοκές. Στον πίνακα 1 αναλύονται οι παράμετροι προεγχειρητικά και 3 μήνες μετεγχειρητικά. Η μέση ηλικία

των ασθενών ήταν 24.90 ± 5.24 (εύρος 16-33). Η ECD ήταν προεγχειρητικά 2688 ± 130 και τρεις μήνες μετεγχειρητικά 2640 ± 127, παρουσιάζοντας μη σημαντική στατιστικά αλλαγή (p = 0.169). Η CDVA βελτιώθηκε από 0.19 ± 0.20 προεγχειρητικά, σε 0.10 ± 0.16 τρεις μήνες μετά την επέμβαση, όμως αυτή η βελτίωση δεν θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική (p = 0.141). Κανένας από τους οφθαλμούς δεν έχασε καμία γραμμή CDVA (σχήμα). Ο μέσος όρος των κυρτών κερατομετρικών ενδείξεων μειώθηκε σπμαντικά από 48.04 ± 2.57 προεγχειρητικά σε 46.51 ± 2.81 τον τρίτο μετεγχειρητικό μήνα (p = 0.047), ενώ ο μέσος όρος των επίπεδων κερατομετρικών ενδείξεων μειώθηκε από 43.88 ± 1.67 προεγχειρητικά σε 43.55 ± 1.88 τον τρίτο μετεγχειρητικό μήνα, όμως αυτή η μείωση δεν θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική (p = 0.285).

	Προεγχειρητικά	Μετεγχειρητικά			
LogMAR CDVA	0.19 ± 0.20	0.10 ± 0.16			
	(p = 0	(p = 0.141)			
Mέση steep K (D)	48.04 ± 2.57	46.51 ± 2.81			
	(p = 0.047)				
Μέση flat K (D)	43.88 ± 1.67	43.55 ± 1.88			
	(p = 0)	0.285)			
ECD	2688 ± 130	2640 ± 127			
	(p = 0	.169)			
$I \circ \sigma MAR CDVA = \circ \pi \tau$	ική οξύτητα με διόοθα	οση νια μακοιά σε			

Πίνακας 1:	Προεγγειρη	τικά και	Μετεγγειοητι	κά Δεδο	μένα Ασθε	ενών
III WILLING II	The second second					

LogMAR CDVA = οπτική οξύτητα με διόρθωση για μακριά σε λογάριθμο ελάχιστης γωνίας ανάλυσης. Μέση steep K (D) = μέσος όρος κυρτών κερατομετρικών ενδείξεων, Μέση flat K (D) = μέσος όρος επίπεδων κερατομετρικών ενδείξεων. ECD = πυκνότητα ενδοθηλιακών κυττάρων



Σχήμα 5: Αλλαγές στην CDVA

Συμπέρασμα

Υπάρχουν διάφορες μελέτες οι οποίες στηρίζουν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της κλασικής CXL (πρωτόκολλο της Δρέσδης) για την σταθεροποίηση των εκτασιών του κερατοειδούς [19, 34, 40]. Ωστόσο, το πρωτόκολλο της Δρέσδης απαιτεί χειρουργικό χρόνο τουλάχιστον μίας ώρας (30 λεπτά για τον κορεσμό του στρώματος με ριβοφλαβίνη και 30 λεπτά για την ακτινοβόληση με UV-Α με ένταση 3.0 mW/cm²), γεγονός που δεν είναι προς όφελος ούτε του ασθενούς ούτε του χειρουργού. Προκειμένου να ελαττωθεί η διάρκεια της επέμβασης, έχουν προταθεί δύο εκδοχές: εφαρμογή της ριβοφλαβίνης με ιοντοφόρηση για ταχύτερο κορεσμό του στρώματος και χρήση ακτινοβολίας UV-Α υψηλής έντασης [41-42].

Σύμφωνα με τον φωτοχημικό νόμο της αμοιβαιότητας (των Bunsen-Roscoe), είναι δυνατό να επιτευχθεί το ίδιο φωτοχημικό αποτέλεσμα (συμπεριλαμβανομένης της CXL), με μείωση του χρόνου και αντίστοιχη αύξηση της έντασης ακτινοβολίας, ούτως ώστε να διατηρηθεί σταθερό το ποσό της συνολικής ενέργειας. Πρόσφατα, οι Wernli και συν. (2013) απέδειξαν ότι ο νόμος της αμοιβαιότητας των Bunsen-Roscoe, ισχύει μόνο στις περιπτώσεις που η ένταση της ακτινοβολίας είναι μέχρι 40-50 mW/cm² και ο χρόνος εκπομπής μεγαλύτερος των 2 λεπτών [42]. Σε κάθε περίπτωση, η ακτινοβολία UV-A μπορεί να προκαλέσει βλάβη των κερατοκυττάρων, των ενδοθηλιακών κυττάρων, του κρυσταλλοειδούς φακού και του αμφιβληστροειδούς [17]. Η ριβοφλαβίνη λειτουργεί ως φωτοσυνθέτης και δρα σαν προστατευτική ασπίδα ενάντια στην βλαπτική επίδραση της ακτινοβολίας UV-A στους υποκείμενους ιστούς. Το όριο της βλαπτικής επίδρασης της ακτινοβολίας UV-A είναι 10 φορές χαμηλότερο όταν συνδυαστεί με ριβοφλαβίνη, όπως στην κλασική CXL, παρά αν εφαρμοστεί χωρίς ριβοφλαβίνη [16]. Μολονότι η συνολική ενέργεια που εφαρμόζεται στην αυξημένης έντασης CXL είναι ίδια με την ενέργεια του κλασικού πρωτοκόλλου, η ένταση της ακτινοβολίας είναι μεγαλύτερη και πιθανόν να οδηγήσει σε ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. βλάβη του ενδοθηλίου του κερατοειδούς).

Δύο πρόσφατες μελέτες, αναφέρονται σε παροδικές μεταβολές του κερατοειδικού ενδοθηλίου μετά από εφαρμογή αυξημένης έντασης CXL για τη θεραπεία εξελισσόμενου κερατόκωνου [43, 44]. Και στις δύο μελέτες παρατηρείται σημαντική μείωση στην ECD κατά την φασματική μικροσκόπηση του κερατοειδούς κατά τον 1° και 3° μετεγχειρητικό μήνα, η οποία επέστρεψε στα προεγχειρητικά επίπεδα σε χρονικό διάστημα 6 μηνών [43, 44]. Αντιθέτως, οι Touboul και συν. (2012) δεν παρατήρησαν σημαντικές αλλαγές στην ECD (χρησιμοποιώντας συνεστιακό μικροσκόπιο) μετά από εφαρμογή αυξημένης έντασης CXL [45].

Στα δικά μας περιστατικά όπου εφαρμόστηκε αυξημένης έντασης CXL (9.0 mW/cm² για 10 λεπτά) δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές αλλαγές στην ECD. Οι Touboul και συν. (2012) παρατήρησαν παρόμοια αποτελέσματα αλλά για διαφορετικό χρόνο ακτινοβολίας/διαφορετική ένταση ακτινοβολίας (30mW/cm² για 3 λεπτά) [45]. Τα αποτελέσματα των δύο προσφάτων μελετών οι οποίες κατέγραψαν παροδική μείωση στην ECD κατά τον 1° και 3° μετεγχειρητικό μήνα πιθανόν να οφείλονται στη χρήση του φασματικού μικροσκοπίου, καθώς εξ' αιτίας του haze (υποεπιθηλιακή θόλωση του κερατοειδούς) μετά από CXL μπορεί να προκύψει αυξημένη σκέδαση και περιορισμένη ορατότητα στο ενδοθήλιο του κερατοειδούς [43, 44]. Αντιθέτως, το συνεστιακό μικροσκόπιο (που χρησιμοποιήσαμε εμείς και οι Touboul και συν. (στις μελέτες μας) επιτρέπει την εξέταση του κερατοειδικού ενδοθηλίου ακόμη και παρουσία οιδήματος ή haze, καθώς η σύνθετη μορφή των λαμβανομένων εικόνων μας εξασφαλίζουν ότι η συνεστιακή μικροσκόπηση δεν επηρεάζεται από τη σκέδαση που είναι συνήθης τους 3 πρώτους μετεγχειρητικούς μήνες μετά την CXL [45, 46]. Επιπροσθέτως, στη μελέτη μας δεν υπήρξαν ούτε διεγγειρητικές ούτε πρώιμες μετεγγειρητικές επιπλοκές. Η CDVA παρέμεινε σταθερή μετεγχειρητικά, ενώ κανένας από τους οφθαλμούς δεν έχασε καμία γραμμή CDVA. Ο μέσος όρος των K steep (κυρτών κερατομετρικών ενδείξεων) μειώθηκε σημαντικά, ενώ μέσος όρος των K flat (επίπεδων κερατομετρικών ενδείξεων) δεν άλλαξε σημαντικά μετεγγειρητικά.

Β. Διαχωριστική γραμμή στρώματος κερατοειδούς μετά από εφαρμογή κλασικής και υψηλής έντασης διασύνδεσης κερατοειδικού κολλαγόνου καθοριζόμενη με οπτική τομογραφία συνοχής πρόσθιου ημιμορίου

Ασθενείς

Στην παρούσα προοπτική, συγκριτική, επεμβατική μελέτη σειράς περιστατικών, συμμετείχαν 21 οφθαλμοί (16 ασθενείς, 9 άνδρες και 7 γυναίκες) με εξελισσόμενο κερατόκωνο. Η κλινική διάγνωση του κερατόκωνου βασίστηκε κυρίως στα δεδομένα της τοπογραφίας του κερατοειδούς (iTrace, Tracey T echnologies, Houston, Texas, USA) και στα κλινικά σημεία όπως: δακτύλιος Fleischer, πτυχές Vogt, λέπτυνση του στρώματος και κωνική παραμόρφωση. Τα κριτήρια συμμετοχής στην μελέτη ήταν: εξελισσόμενος κερατόκωνος, ηλικία άνω των 18 ετών, πάχος κερατοειδούς μεγαλύτερο των 400 μm, μη ύπαρξη άλλων παθολογικών σημείων από τον κερατοειδή ή το πρόσθιο ημιμόριο και μη ύπαρξη εγκυμοσύνης και θηλασμού.

Όλοι οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε CXL χωρίς γεγονότα χρησιμοποιώντας μία νέα συσκευή εκπομπής UV-A αυξημένης έντασης (CCL-365, Persche Meditrade GmbH, Huenenberg, Switzerland). Η επιλογή του πρωτοκόλλου CXL ανάλογα με την ένταση έγινε τυχαία. Εννέα οφθαλμοί (7 ασθενείς) υπεβλήθησαν σε CXL διάρκειας 30 λεπτών με ένταση ακτινοβολίας 3.0 mW/cm² σύμφωνα με το πρωτόκολλο της Δρέσδης (ομάδα 1), ενώ δώδεκα οφθαλμοί (9 ασθενείς) υπεβλήθησαν σε CXL διάρκειας 10 λεπτών με ένταση ακτινοβολίας 9.0 mW/cm² (ομάδα 2).

Τα δεδομένα αποκτήθηκαν από καταγραφή των ασθενών που περιλάμβανε: ηλικία, φύλο, προεγχειρητική υπερηχογραφική παχυμετρία κερατοειδούς (Corneo-Gage Plus, Sonogage Inc., Clevelant, Ohio, USA), μετεγχειρητικές τοπογραφικές μετρήσεις και εξέταση με AS-OCT (Visante OCT 3.0, Carl Zeiss Meditec Inc., Jena, Germany) κατά τον πρώτο μετεγχειρητικό μήνα.

Πριν την έναρξη της μελέτης εξασφαλίσθηκε έγκριση του Institutional Review Board ενώ όλοι οι ασθενείς ενημερώθηκαν κατάλληλα πριν τη συμμετοχή τους στη μελέτη και έδωσαν έγγραφη συγκατάθεση σύμφωνη με τις κατευθυντήριες γραμμές του BEMMO και συμφώνως προς την Διακήρυξη του Ελσίνκι.

Χειρουργική τεχνική

Όλες οι τεχνικές διενεργήθηκαν από τον ίδιο χειρουργό υπό συνθήκες ασηψίας. Αρχικά εφαρμόστηκε τοπική αναισθησία με οφθαλμικές σταγόνες υδρογλωρικής προξιμετακαΐνης 0.5% (Alcaine, Alcon Laboratories, Inc., Fort Worth, Texas, USA) και ακολούθησε μηγανική αφαίρεση του επιθηλίου του κερατοειδούς με περιστρεφόμενη βούρτσα σε μία επιφάνεια διαμέτρου 8.00-9.00 mm. Μετά την αφαίρεση του επιθηλίου έγινε ενστάλαξη σταγόνων ριβοφλαβίνης στο κέντρο του κερατοειδούς κάθε 3 λεπτά και για συνολικό χρονικό διάστημα 30 λεπτών (0.1% διάλυμα 10mg 5-φωσφορικής ριβοφλαβίνης σε 10ml διάλυμα dextran-T-500 20%, Medicross, Medio-Haus, Behrensbrook, Neudorf, Germany). Η ακτινοβόληση με UV-Α έγινε με τη βοήθεια του διαθέσιμου στο εμπόριο οπτικού συστήματος (CCL-365, Persche Meditrade GmbH, Huenenberg, Switzerland). Πριν την εφαρμογή της θεραπείας έγινε ρύθμιση της έντασης της ακτινοβολίας στα 3.0 mW/cm² (για 30 λεπτά στην ομάδα 1) ή στα 9.0 mW/cm² (για 10 λεπτά στην ομάδα 2), χρησιμοποιώντας φωτόμετρο UV-A YK-35UV (Lutron Electronic, Coopersburg, PA), το οποίο είναι εξοπλισμένο με μία συσκευή UV-X. Η ακτινοβόληση εφαρμόστηκε για 30 λεπτά και ένταση της ακτινοβολίας στα 3.0 mW/cm² ή για 10 λεπτά και ένταση της ακτινοβολίας στα 9.0 mW/cm2 αντιστοιχώντας σε συνολική δόση επιφανείας 5.4J/cm² σε όλα τα περιστατικά. Κατά τη διάρκεια της ακτινοβόλησης με UV-A γινόταν ενστάλαξη διαλύματος ριβοφλαβίνης κάθε 3 λεπτά προκειμένου να διατηρηθεί ο κορεσμός του κερατοειδούς σε ριβοφλαβίνη. Μετά το τέλος της επέμβασης τοποθετήθηκε σε κάθε οφθαλμό ένας θεραπευτικός φακός επαφής σιλικόνης-υδρογέλης μέχρι την πλήρη επούλωση του επιθηλίου (διάμετρος 14.0 mm, καμπυλότητα 8.6, Dk = 140 barrers, lotrafilcon B, Air Optix, Alcon Laboratories Inc., Fort Worth, TX).

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

Στατιστική ανάλυση

Ολα τα δεδομένα συγκεντρώθηκαν σε έναν πίνακα του προγράμματος Excel (Microsoft, Redmond, Washington, USA). Για την στατιστική ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε η έκδοση λογισμικού STATA 12.0 (Stata Corp LP, Lakeway Drive, Texas, USA). Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέση τιμή \pm σταθερή απόκλιση. Η ομαλότητα της κατανομής όλων των μετρήσεων επιβεβαιώθηκε χρησιμοποιώντας το τεστ Shapiro-Wilk, καθώς το εν λόγω τεστ είναι καταλληλότερο για δείγματα μικρού μεγέθους (< 50 συμμετέχοντες) συγκριτικά με το τεστ Kolmogorov-Smirnov. Διενεργήθηκε T-test για αζευγάρωτα δεδομένα, θεωρώντας στατιστικά σημαντική τιμή p<0.05. Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέση τιμή ± σταθερή απόκλιση (ελάχιστη, μέγιστη). Η συμφωνία μεταξύ των δύο παρατηρητών μελετήθηκε χρησιμοποιώντας τη μέθοδο Bland Altman. Το 95% των ορίων της συμφωνίας υπολογίσθηκαν για αμφότερα τα πρωτόκολλα (30 λεπτών).

Αποτελέσματα

Σε κανέναν από τους ασθενείς δεν παρατηρήθηκαν διεγχειρητικές ή μετεγχειρητικές επιπλοκές. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 22.33 ± 2.83 (εύρος 18-26) για την ομάδα 1 και 23.17 ± 3.41 (εύρος 18-29) για την ομάδα 2. Αμφότερες οι ομάδες παρουσίασαν ομοιότητες ως προς την ηλικία, ως προς την προεγχειρητική παχυμετρία καθώς και ως προς τις κερατομετρικές ενδείξεις K steep και K flat (κυρτές ή επίπεδες) όπως φαίνεται στον πίνακα.

	Ομάδα 1 (30 λεπτά)	Ομάδα 1 (10 λεπτά)			
Ηλικία	22.33 ± 2.83 (18, 26)	23.17 ± 3.41 (18, 29)	p = 0.56		
Παχυμετρία (μm)	444 ± 26.11 (411, 480)	463.17 ± 24.23 (432, 499)	p = 0.1		
Mέση steep K (D)	$49.35 \pm 2.80 \ (45.51, \ 52.63)$	47.58 ± 2.83 (42, 52.56)	p = 0.17		
Μέση flat K (D)	46.10 ± 3.28 (42.01, 50.92)	44.01 ± 1.79 (41.55, 47.21)	p = 0.07		

Πίνακας 2: Ηλικία, προεγχειρητική παχυμετρία και κερατομετρικές ενδείξεις των δύο ομάδων της μελέτης

Η διαχωριστική γραμμή στο στρώμα του κερατοειδούς έγινε εύκολα ορατή χρησιμοποιώντας AS-OCT (η διαχωριστική γραμμή βαθμονομήθηκε ως ευκρινώς ορατή) σε όλους τους οφθαλμούς και από τους δύο παρατηρητές. Όλες οι μετρήσεις ήταν αξιόπιστες και χρησιμοποιήθηκαν στη στατιστική ανάλυση. Τα όρια της συμφωνίας μεταξύ των δύο ερευνητών ήταν από -22.854 έως 21.076 στην ομάδα 1 και από -17.755 έως 22.588 στην ομάδα 2. Το τεστ Pitman της διαφοράς στην διακύμανση ήταν σε αμφότερες τις ομάδες στατιστικά σημαντικό. Στην στατιστική ανάλυση και για τις δύο ομάδες χρησιμοποιήσαμε τον μέσο όρο του βάθους της διαχωριστικής γραμμής στο στρώμα του κερατοειδούς.

Ο μέσος όρος του βάθους της διαχωριστικής γραμμής στο στρώμα του κερατοειδούς ήταν 350.78 ± 49.34 μm (εύρος 256.5-410 μm) για την ομάδα 1 και 288.46 ± 42.37 μm (εύρος 238.5-353.5 μm) για την ομάδα 2. Η διαφορά στο βάθος της διαχωριστικής γραμμής ανάμεσα στις 2 ομάδες ήταν στατιστικά σημαντική (T-test για αζευγάρωτα δεδομένα, p=0.0058). Οι εικόνες 15 και 16 δίνουν από ένα παράδειγμα για κάθε ομάδα.



Εικόνα 15



Εικόνα 16

Συμπεράσματα

Η διασύνδεση του κερατοειδικού κολλαγόνου (CXL) με ριβοφλαβίνη και UV-Α είναι μία ελάχιστα επεμβατική χειρουργική επέμβαση η οποία ενδυναμώνει τον εκτατικό κερατοειδή και σταματάει την εξέλιξη του κερατόκωνου [18, 34]. Η τεχνική της CXL εφαρμόζει ακτινοβολία UV-A για 30 λεπτά με ένταση 3mW/cm² και συνολική δόση επιφανείας 5.4J/cm2 (κλασικό πρωτόκολλο της Δρέσδης) [18].

Σύμφωνα με τον φωτοχημικό νόμο της αμοιβαιότητας (νόμος Bunsen-Roscoe), το βιολογικό αποτέλεσμα της ακτινοβολίας σε έναν ιστό είναι το ίδιο όταν διατηρείται σταθερή η συνολική δόση ενέργειας. Σύμφωνα λοιπόν με τον παραπάνω νόμο, με μείωση του χρόνου ακτινοβόλησης και αντίστοιχη αύξηση της έντασης ακτινοβολίας (που σημαίνει 10 λεπτά ακτινοβόληση με ένταση 9.0 mW/cm²), επιτυγχάνεται το ίδιο φωτοχημικό αποτέλεσμα όπως με την εκπομπή ακτινοβολίας διάρκειας 30 λεπτών και έντασης 3.0 mW/cm² (συνολική δόση επιφανείας 5.4J/cm²). Στο εμπόριο κυκλοφορούν νέας τεχνολογίας συσκευές CXL οι οποίες επιτυγχάνουν εκπομπή UV-A αυξημένης έντασης με ανάλογη ρύθμιση του χρόνου εκπομπής.

Οι Seiler και Hafezi ήταν οι πρώτοι που αναφέρθηκαν στην αναγνώριση της διαχωριστικής γραμμής στο στρώμα του κερατοειδούς, δύο εβδομάδες μετά την εφαρμογή της CXL, σε βάθος περίπου 300 μm [47]. Η διαχωριστική γραμμή στο στρώμα του κερατοειδούς μετά την εφαρμογή της CXL, μπορεί επίσης να γίνει ορατή χρησιμοποιώντας το συνεστιακό μικροσκόπιο και το AS-OCT, αντικατοπτρίζοντας πιθανώς την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με CXL [48-51].

Στην παρούσα μελέτη συγκρίνουμε το βάθος της διαχωριστικής γραμμής στο στρώμα του κερατοειδούς για δύο διαφορετικούς χρόνους ακτινοβόλησης (10 λεπτών και 30 λεπτών) με την νέα συσκευή εκπομπής UV-A αυξημένης έντασης (CCL-365, Persche Meditrade GmbH, Huenenberg, Switzerland) ένα μήνα μετά την επέμβαση χρησιμοποιώντας AS-OCT. Ο εντοπισμός της διαχωριστικής γραμμής στο στρώμα του κερατοειδούς ήταν σημαντικά βαθύτερος στην ομάδα 1 (350.78 ± 49.34 μm) συγκριτικά με την ομάδα 2 (288.46 ± 42.37 μm). Θεωρώντας ότι το βάθος της διαχωριστικής γραμμής στο στρώμα του κερατοειδούς μετά την επέμβαση μεναικατοπτρίζει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με CXL, η CXL διάρκειας 30 λεπτών με ένταση ακτινοβολίας 3.0 mW/cm² (ομάδα 1), θα μπορούσε να είναι περισσότερο αποτελεσματική από την CXL διάρκειας 10 λεπτών με ένταση ακτινοβολίας 2, χρησιμοποιώντας τη συγκεκριμένη συσκευή εκπομπής UV-A. Σε αντιδιαστολή, ο βαθύτερος εντοπισμός της διαχωριστικής

γραμμής στο στρώμα του κερατοειδούς μπορεί να αυξήσει την πιθανότητα βλάβης στον κερατοειδή και τοξικότητας των ενδοθηλιακών κυττάρων.

Μέχρι στιγμής δεν έχει αποδειχθεί ποιο είναι το ιδανικό βάθος της διαχωριστικής γραμμής στο στρώμα του κερατοειδούς, όσον αφορά την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της θεραπείας με CXL. Μία πιο επιφανειακή διαχωριστική γραμμή στο στρώμα του κερατοειδούς θα μπορούσε να είναι λιγότερο αποτελεσματική, ίσως όμως περισσότερο ασφαλής συγκριτικά με μία βαθύτερη διαχωριστική γραμμή. Επομένως, αν η διαρκείας 10 λεπτών CXL αποδειχθεί αποτελεσματική (τόσο όσο η κλασική μέθοδος CXL με το ανάλογο βάθος εντοπισμού της διαχωριστικής γραμμής στο στρώμα του κερατοειδούς), θα μπορούσε να αποτελέσει την επέμβαση εκλογής για λεπτούς κερατοειδείς οι οποίοι αποκλείονται από την θεραπεία με CXL σύμφωνα με το πρωτόκολλο της Δρέσδης. Επιπλέον, σε περίπτωση που το πρωτόκολλο θεραπείας με αυξημένη ένταση ακτινοβολίας αποδειχθεί λιγότερο αποτελεσματικό από το κλασικό πρωτόκολλο διαρκείας 30 λεπτών, θα μπορούσαν να γίνουν ρυθμίσεις στην εκπομπή ενέργειας και στον χρόνο εφαρμογής της θεραπείας, προκειμένου να επιτευχθούν ισοδύναμα αποτελέσματα.

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως (φωτοχημικός νόμος της αμοιβαιότητας, νόμος Bunsen-Roscoe), 10 λεπτών ακτινοβόληση με ένταση 9.0 mW/cm² είναι δυνατό να επιτύχει το ίδιο αποτέλεσμα με την εκπομπή ακτινοβολίας διάρκειας 30 λεπτών και έντασης 3.0 mW/cm². Επομένως, η διαχωριστική γραμμή στο στρώμα του κερατοειδούς θα έπρεπε να εντοπίζεται στο ίδιο βάθος και στις δύο ομάδες της μελέτης μας. Ωστόσο, τα αποτελέσματα μας δείχνουν ότι υπάρχει σημαντική διαφορά στο βάθος εντοπισμού της διαχωριστικής γραμμής στο στρώμα του κερατοειδούς ανάμεσα στις δύο ομάδες, υποδηλώνοντας ότι ο φωτοχημικός νόμος της αμοιβαιότητας δεν είναι άμεσα εφαρμόσιμος σε ζωντανούς κερατοειδείς, όπως υποθέσαμε ότι θα έπρεπε να είναι, και πιθανόν άλλοι άγνωστοι παράγοντες να παρεμβαίνουν σε αυτόν τον συσχετισμό.

Συζήτηση

Τα προκαταρκτικά αποτελέσματα των μελετών μας σχετικά με την εφαρμογή του πρωτοκόλλου αυξημένης έντασης CXL με ένταση 9.0 mW/cm² και διάρκεια 10 λεπτών δείχνουν ότι δεν επηρέασε την ECD, ενώ η CDVA παρέμεινε σταθερή μετεγχειρητικά. Ακόμη και αν θεωρήσουμε ότι τα προκαταρκτικά αποτελέσματα δεν επαρκούν για την αξιολόγηση της ασφάλειας, η CXL με ένταση 9.0 mW/cm² και

διάρκεια 10 λεπτών δεν παρουσίασε σημαντικές αλλαγές στην ECD, ούτε διεγχειρητικές ή πρώιμες μετεγχειρητικές επιπλοκές, ενώ κανένας από τους οφθαλμούς δεν έχασε καμία γραμμή CDVA τρεις μήνες μετεγχειρητικά.

Το βάθος εντοπισμού της διαχωριστικής γραμμής στο στρώμα του κερατοειδούς μετά από CXL διάρκειας 30 λεπτών σύμφωνα με το πρωτόκολλο της Δρέσδης ήταν μεγαλύτερο από αυτό της CXL διάρκειας 10 λεπτών με αυξημένη ένταση ακτινοβολίας UV-A. Από όσα γνωρίζουμε η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη μελέτη που αξιολογεί το βάθος εντοπισμού της διαχωριστικής γραμμής στο στρώμα του κερατοειδούς για δύο διαφορετικά πρωτόκολλα θεραπείας με CXL, όσον αφορά την ένταση εκπομπής της UV-A.

Σε κάθε περίπτωση, θα χρειαστεί η διεξαγωγή μελετών με μεγαλύτερο αριθμό περιστατικών και μακρύτερο χρόνο παρακολούθησης προκειμένου να επιβεβαιωθούν τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα της μεθόδου που παρουσιάσαμε.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Kanski, J.J., Bowling, B. Clinical Ophthalmology. A Systematic approach, 7th ed.: Elsevier Saunders. 2011
- Krachmer, J.H., Mannis, M.J., Holland, E.J. Cornea. 2nd ed. I. London: Elsevier Mosby. 2005
- 3. Yanoff, M., Duker, J.S. Ophthalmology. 2nd ed. St. Louis: Mosby. 2004
- Romero-Jiménez, M., Santodomimgo-Rubido, J., Wolffsohn, J.S. Keratoconus: A review. Contact Lens & Anterior Eye. 2010; 33:157-166
- Yildiz, E.H., Diehl, G.F., Cohen, E.J., Hammersmith, K.M., Laibson, P.R., Rapuano, C.J. Demographics of patients older than 50 years with keratoconus. Eye & Contact Lens. 2009; 35:309-311
- Sherwin, T., Brookers, N.H. Morphological changes in keratoconus: pathology or pathogenesis. Clinical and Experimental Ophthalmology. 2004; 32:211-217
- 7. Cairns, G., McGhee, C.N.J. Orbscan computerized topography: Attributes, applications, and limitations. J Cataract Refract Surg. 2005; 31:205-220
- Snibson, G.R. Collagen cross-linking: a new treatment paradigm in corneal disease – a review. Clinical & Experimental Ophthalmology 2010;38:141-153
- Samaras, K.E., Lake, D.B. Corneal collagen cross linking (CXL): A review. International Ophthalmology Clinics. 2010; 50(3):89-100
- Kozobolis, V., Labiris, G., Gkika, M., Sideroudi, H. Additional applications of corneal cross – linking. The Open Ophthalmology Journal. 2011; 5:17-18
- Hafezi, F., Kanellopoulos, J., Wiltfang, R., Seiler, T. Corneal collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet A to treat induced keratectasia after LASIK. J Cataract Refract Surg. 2007; 33(12):2035-2040
- Kymionis, G.D., Karavitaki, A.E., Kounis, G.A., Portaliou, D.M., Yoo, S.H., Pallikaris, I.G. Management of pellucid corneal degeneration with simultaneous customized photorefractive keratometry and collagen crosslinking. J Cataract Refract Surg. 2009; 35(7):1298-1301
- Martins, S.A.R., Combs, J.C., Noguera, G., Camacho, W., Wittman, P., Walther, R., Cano, M., Dick, J., Behrens, A. Antimicrobial efficacy of riboflavin/UVA combination (365 n). *In vitro* for bacterial and fungal isolates: a potential new treatment for infectious keratitis. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2008; 49:3402-3408
- Wollensak et al, Keratocyte cytotoxicity of riboflavin/UVA treatment in vitro. Eye (Lond). 2004; 18(7):718-22
- 15. Wollensak et al, Keratocyte apoptosis after corneal collagen cross-linking using riboflavin/UVA treatment. Cornea. 2004; 23:43-9
- 16. Wollensak G, Sporl E, Reber F, et al. Corneal endothelial cytotoxicity of riboflavin/UVA treatment in vitro. Ophthalmic Res. 2003; 35:324-28.
- 17. Spoerl, E., Mrochen, M., Sliney, D., Trokel, S., Seiler, T. Safety of UVAriboflavin cross-linking of the cornea. Cornea. 2007; 26:385-389
- Wollensak, G., Spoerl, E., Seiler, T. Riboflavin/ultraviolet-A-induced collagen crosslinking for the treatment of keratokonus. Am J Ophthalmol. 2003; 135:620-627
- Caporossi A, Mazzotta C, Baiocchi S, Caporossi T. Long-term results of riboflavin ultraviolet A corneal collagen cross-linking for keratoconus in Italy: the Siena eye cross study. Am J Ophthalmol. 2010; 149:585-93.
- 20. Agrawal VB. Corneal collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet a light for keratoconus: results in Indian eyes. Indian J Ophthalmol 2009; 57(2):111-4
- 21. Vinciguerra P et al, Refractive, topographic, tomographic and aberrometric analysis of keratoconic eyes undergoing corneal crosslinking. Ophthalmology 2009; 116(3):369-78
- 22. Kymionis GD et al, Simultaneous topography-guided PRK followed by corneal collagen crosslinking for keratoconus. J Refract Surg 2009; 25(9):S807-11
- 23. Kymionis, G.D., Portaliou, D.M., Kounis, G.A., Limnopoulou, A.N., Kontadakis, G.A., Grentzelos, M.A. Simultaneous topography-guided photorefractive keratectomy followed by corneal collagen crosslinking for keratoconus. Am J Ophtalmol. 2011; 152(5):748-755
- 24. Kymionis GD et al, Conductive keratoplasty followed by collagen crosslinking with riboflavin UVA in patients with keratoconus. Cornea 2010; 29(2):239-43
- 25. Kamburoglou G. et al, Intacs implantation with sequential collagen crosslinking treatment in postoperative LASIK ectasia. J Refract Surg 2008; 24:S726-9
- 26. Kymionis GD et al, One year follow up of corneal confocal microscopy after corneal crosslinking in patients with post laser in situ keratomileusis ectasia and keratoconus. Am J Ophthalmol 2009; 147(5):774-8
- 27. Mazzota C et al, Corneal healing after riboflavin ultraviolet A collagen crosslinking determined by confocal laser scanning microscopy in vivo: early and late modifications. Am J Ophthalmol 2008; 146(4):527-33
- 28. Hayes, S., O'Brart, D.P., Lamdin, L.S., Doutch, J., Samaras, K., Marshall, J., Meek, K.M. Effect of complete epithelial debridement before riboflavin-

ultraviolet-A corneal collagen crosslinking therapy. J Cataract Refract Surg. 2008; 34(4):657-661

- 29. Wollensak, G., Iomdina, E. Biomechanical and histological changes after corneal crosslinking with and without epithelial debridement. J Cataract Refract Surg. 2009; 35:540-546
- 30. Muller, L.R., Candal, E.M., Epstein, R.J., Dennis, R.F., Majmudar, P.A. Transepithelial phototherapeutic keratectomy/photorefractive keratectomy with adjunctive mitomycin-C for complicated LASIK flaps. J Cataract Refract Surg. 2005; 31(2):291-296
- Rapuano, C.J. Excimer laser phototherapeutic keratectomy. Curr Opin Ophthalmol. 2001; 12:288-293
- 32. Elsahn, A.F., Rapuano, C.J., Antunes, V.A., Abdalla, Y.F., Cohen, E.J. Excimer laser phototherapeutic keratectomy for keratoconus nodules. Cornea. 2009; 28:144-147
- 33. Kymionis, G.D., Grentzelos, M.A., Karavitaki, A.E., Kounis, G.A., Kontadakis, G.A., Yoo, S., Pallikaris, I.G. Transepithelial phototherapeutic keratectomy using a 213-nm solid-state laser system followed by corneal collagen cross-linking with riboflavin and UVA irradiation. J Ophthalmol [serial online]. 146543. 2010
- 34. Kymionis, G.D., Grentzelos, M.A., Kounis, G.A., Diakonis, V.F., Limnopoulou, A.N., Panagopoulou, S.I Combined transepithelial phototherapeutic keratectomy and corneal collagen cross-linking for progressive keratoconus. Ophthalmology. 2012; 119:1777-1784
- 35. Gaster, R.N., Canedo, A.L., Rabinowitz, Y.S. Corneal collagen crosslinking for Keratoconus and post-LASIK ectasia. International Ophthalmology Clinics. 2013; 53(1):79-88
- Wollensak, G., Spoerl, E., Seiler, T. Stress-strain measurments of human and porcine corneas after riboflavin-ultraviolet-A-induced crosslinking. J Cataract Refract Surg. 2003; 29:1780-1785
- 37. Bottos, K.M., Dreyfuss, J.L., Regatieri, C.V., Lima-Filho, A.A., Schor, P., Nader, H.B., Chamon, W. Immunofluorescence confocal microscopy of porcine corneas following collagen cross-linking treatment with riboflavin and ultraviolet A. J Refract Surg. 2008; 24:S715-S719

- Seiler, T., Koufala, K., Richter, G. Iatrogenic keratectasia after laser in situ keratomileusis. J Refract Surg. 1998; 14(3):312-317
- 39. Rabinowitz YS. Keratoconus. Surv Ophthalmol. 1998; 42:297-319
- 40. Raiskup-Wolf F, Hoyer A, Spoerl E, Pillunat LE. Collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A light in keratoconus: long-term results. J Cataract Refract Surg 2008; 34:796-801.
- 41. Vinciguerra P, Rechichi M, Rosetta P et al. High fluence iontophoretic corneal collagen cross-linking: in vivo OCT imaging of riboflavin penetration.J Refract Surg. 2013; 29:376-7
- 42. Wernli J, Schumacher S, Spoerl E, Mrochen M. The efficacy of corneal crosslinking shows a sudden decrease with very high intensity UV light and short treatment time. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013; 54:1176-80.
- 43. Cingü AK, Sogutlu-Sari E, Cınar Y, et al. Transient corneal endothelial changes following accelerated collagen cross-linking for the treatment of progressive keratoconus. Cutan Ocul Toxicol. 2013 Jul 17. [Epub ahead of print]
- 44. Cınar Y, Cingü AK, Turkcu FM, et al. Accelerated corneal collagen cross-linking for progressive keratoconus. Cutan Ocul Toxicol. 2013 Jul 23. [Epub ahead of print]
- 45. Touboul D, Efron N, Smadja D, et al. Corneal confocal microscopy following conventional, transepithelial, and accelerated corneal collagen cross-linking procedures for keratoconus. J Refract Surg 2012; 28:769-76.
- 46. Hara M, Morishige N, Chikama T, Nishida T. Comparison of confocal biomicroscopy and noncontact specular microscopy for evaluation of the corneal endothelium. Cornea. 2003; 22:512-5.

- Seiler T, Hafezi F. Corneal cross-linking-induced stromal demarcation line. Cornea. 2006; 25:1057–1059.
- 48. Mazzotta C, Balestrazzi A, Traversi C, et al. Treatment of progressive keratoconus by riboflavin-UVA-induced crosslinking of corneal collagen: ultrastructural analysis by Heidelberg Retinal Tomograph II in vivo confocal microscopy in humans. Cornea 2007; 26:390-97.
- 49. Muriël Doors, Nayyirih G. Tahzib, et al. Use of anterior segment optical coherence tomography to study corneal changes after collagen cross-linking Am J Ophthalmol 2009; 148:844-51.
- 50. Yam JC, Chan CW, Cheng AC. Corneal collagen cross-linking demarcation line depth assessed by Visante OCT after CXL for keratoconus and corneal ectasia. J Refract Surg 2012; 28:475-81.
- 51. Kymionis GD, Grentzelos MA, Plaka AD et al. Evaluation of the Corneal Collagen Cross-Linking Demarcation Line Profile Using Anterior Segment Optical Coherence Tomography. Cornea 2013; 32:907-10.