



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ
ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΟΠΤΙΚΗ Κ ΟΡΑΣΗ»



Τοπογραφική ανάλυση οικογενούς κερατόκωνου

Μπλαζάκη Β. Στυλιανή

Ιατρός

Επιβλέπων

Κυμιωνής Γεώργιος

Επίκουρος Καθηγητής Οφθαλμολογίας

ΗΡΑΚΛΕΙΟ 2014

Τοπογραφική ανάλυση οικογενούς κερατόκωνου

Μπλαζάκη Β. Στυλιανή

Ιατρός

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

1. Κυμιωνή Γεώργιο, Επικ. Καθ. Οφθαλμολογίας
2. Παναγοπούλου Σοφία, φυσικός PhD
3. Δετοράκη Ευστάθιο, Επικ. Καθ. Οφθαλμολογίας

και την Τριμελή Εξεταστική Επιτροπή αποτελούμενη από τους:

1. Κυμιωνή Γεώργιο, Επικ. Καθ. Οφθαλμολογίας
2. Παλλήκαρη Ιωάννη, Καθ. Οφθαλμολογίας
3. Δετοράκη Ευστάθιο, Επικ. Καθ. Οφθαλμολογίας

ΗΡΑΚΛΕΙΟ 2014

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Περίληψη.....	4
Abstract.....	6
A. ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
Εισαγωγή	9
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1	
ΚΕΡΑΤΟΕΙΔΗΣ	
1.1 Ανατομία.....	10
1.2 Φυσιολογία.....	14
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2	
ΚΕΡΑΤΟΚΩΝΟΣ	
2.1 Ορισμός	17
2.2 Επιδημιολογία.....	18
2.3 Ιστοπαθολογία.....	19
2.4 Αιτιολογία και παθογένεια.....	20
2.5 Γενετική του κερατόκωνου.....	23
2.7 Διάγνωση.....	25
2.6 Κλινικά χαρακτηριστικά.....	26
2.7 Διαφοροδιάγνωση.....	31
2.8 Μέθοδοι θεραπείας.....	31

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΤΟΠΟΓΡΑΦΙΑ ΚΕΡΑΤΟΕΙΔΟΥΣ

3.1 Τοπογραφία κερατοειδούς.....	40
----------------------------------	----

B. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

4.1 Εισαγωγή-Σκοπός.....	51
--------------------------	----

4.2 Ασθενείς και Μέθοδος	52
--------------------------------	----

4.3 Αποτελέσματα.....	59
-----------------------	----

4.4 Συζήτηση.....	78
-------------------	----

Βιβλιογραφία.....	82
-------------------	----

Περίληψη

Σκοπός: Η τοπογραφική ανάλυση των συγγενών που προέρχονται από ασθενείς με τεκμηριωμένο οικογενή κερατόκωνο για την εύρεση συγκεκριμένου τοπογραφικού προφίλ μέσω χρωματικών χαρτών και κερατοκωνικών δεικτών, καθώς και η βελτίωση των διαγνωστικών κριτηρίων για το διαχωρισμό ύποπτων από φυσιολογικά προφίλ.

Ασθενείς και Μέθοδος: Προοπτική μελέτη στην οποία συμμετείχαν 39 οικογένειες με 54 ασθενείς με κλινικό κερατόκωνο, 34 πρώτου βαθμού συγγενείς (γονείς-αδέρφια) και 53 υγιείς μάρτυρες χωρίς οικογενειακό ιστορικό κερατόκωνου που προσέρχονταν στο κέντρο μας για προεγχειρητικό έλεγχο διαθλαστικής χειρουργικής. Όλοι οι συμμετέχοντες υπεβλήθησαν σε τοπογραφία κερατοειδούς μέσω του Galilei Dual-Scheimpflug Analyzer και στους δύο οφθαλμούς και αναλύθηκαν στη συνέχεια οι τοπογραφικοί τους χάρτες. Οι τοπογραφίες μελετήθηκαν τόσο ποιοτικά, μέσω αξιολόγησης των χρωματικών χαρτών χρησιμοποιώντας κλίμακα μέτρησης 0.5 διοπτρίας όσο και ποσοτικά, μέσω ανάλυσης των δεικτών που παρέχει το λογισμικό του συστήματος Galilei. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε συγκρίνοντας τα ευρήματα των κερατοκωνικών ασθενών, των συγγενών και των μαρτύρων με βάση το κερατοειδικό τοπογραφικό τους σχήμα.

Αποτελέσματα: Η συχνότητα του οικογενούς κερατόκωνου στο κέντρο μας υπολογίστηκε στο 25%. Δυο τοπογραφικά προφίλ βρέθηκαν να υπερεκφράζονται στους συγγενείς των ασθενών. Από την ποσοτική ανάλυση, 7 δείκτες των ύποπτων προφίλ βρέθηκαν να έχουν στατιστικά σημαντική διαφορά συγκρινόμενοι με φυσιολογικούς κερατοειδείς. Ο δείκτης IS (Inferior-Superior), που υποδεικνύει την ασυμμετρία άνω και κάτω κερατοειδικής επιφάνειας αποδείχθηκε ο πλέον αξιόπιστος. Τιμές του δείκτη IS πάνω από 0.82 διοπτρίες φαίνεται να υποδηλώνουν ύποπτο κερατοειδικό προφίλ.

Συμπεράσματα: Η μελέτη αυτή είναι η πρώτη που μελετάει εκτενώς την τοπογραφική ανάλυση του κερατοειδούς σε κερατοκωνικές οικογένειες με τη μέθοδο Dual

Scheimpflug. Η τοπογραφική ανάλυση είχε ως αποτέλεσμα την ανίχνευση ύποπτων κερατοειδικών προφίλ και τοπογραφικών δεικτών ενδεικτικών για κερατόκωνο. Το Galilei έχει τη δυνατότητα να ανιχνεύσει τα ύποπτα προφίλ και να τα διαχωρίσει από τα φυσιολογικά με συγκεκριμένους τοπογραφικούς δείκτες.

Abstract

Purpose: To analyze corneal topographies of relatives of patients with familial keratoconus in order to investigate specific topographic patterns via colored maps and keratoconic indices and to improve the diagnostic criteria to distinguish the suspect from the normal corneas.

Patients and methods: A prospective study in which 39 families of keratoconus patients participated, including 54 keratoconus patients, 34 first-degree relatives and a control group consisting of 53 subjects, who had no family history for keratoconus and came to our center for a preoperative examination in refractive surgery. Corneal topography examination was performed on both eyes of participants with the Galilei Dual-Scheimpflug Analyzer and corneal maps were analyzed. Each topography was analyzed qualitatively through colored maps analyses, where the increment scale was at 0.5 diopter and quantitatively using the specific indices that Galilei provides. Statistical analysis was performed among the three groups: keratoconus patients, relatives and control according to their corneal shape.

Results: The percentage of familial keratoconus in IVO is estimated around 25%. Two corneal patterns were overexpressed in the relatives of familial keratoconus patients in 53% of all of the relatives. Quantitative analysis showed that 7 parameters were statistically significant among suspect corneas and normal. Results of the statistical analysis underline that IS (inferior-superior) index was the most reliable index to distinguish between suspect and normal groups. Values of IS over than 0.82 D indicates that the pattern of the cornea is suspect.

Conclusion: This study is the first one that analyses in a wide extent the corneal topographies of familial keratoconus with the use of Dual Scheimpflug technology. The findings in clearly established genetic keratoconus allowed to detect suspect corneal patterns and bring new evidence in order to diagnose forme fruste keratoconus. Galilei

has the ability to detect suspect profiles and to differentiate them from normal with some but not all of the indices that provides.

ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Εισαγωγή

Περιγραφές κερατοειδούς με κωνικό σχήμα υπάρχουν στη βιβλιογραφία εδώ και τρεις αιώνες. Το 18^ο και 19^ο αιώνα πλήθος ερευνητών συγγραφέων ανακοινώνουν παρατηρήσεις σχετικά με τον κερατόκωνο. Πρώτος ο John Nottingham έδωσε μια εμπειριστατωμένη περιγραφή κατανοώντας την πάθηση μέσω της διατριβής του που δημοσιεύθηκε το 1854. Με τη χρήση νέων τεχνολογιών στην οφθαλμολογία έγινε δυνατή η απεικόνιση μέσω χαρτών του κερατοειδούς και η ανάπτυξη νέων μεθόδων θεραπείας που σκοπό έχουν τη βελτίωση τόσο της επιφάνειας όσο και της λειτουργικότητας του κερατοκωνικού οφθαλμού, αυξάνοντας το ενδιαφέρον για την κατανόηση της πάθησης τις τελευταίες δεκαετίες. Μέσω χρήσης τοπογραφικών συστημάτων η ανίχνευση του κερατόκωνου σε πρώιμα στάδια γίνεται πλέον εφικτή και έτσι με τις νέες θεραπευτικές μεθόδους αποτρέπεται να προχωρήσει η κατάσταση σε μεταμόσχευση του κερατοειδούς. Η ανακάλυψη πρώιμων μορφών κερατόκωνου οδηγεί στην κατασκευή οικογενειακών δέντρων που φέρουν την οικογενή μορφή του και δίνουν τη δυνατότητα μέσω βιοτεχνολογίας να ανακαλυφθούν γονίδια που ενοχοποιούνται για την εκδήλωση της πάθησης. Ενώ δεν είναι ακόμα πλήρως κατανοητός ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός που οδηγεί στην ανάπτυξη του κερατόκωνου, ωστόσο φαίνεται από μελέτες πως τα γονίδια παίζουν βασικό ρόλο. Περαιτέρω γονιδιακή ανάλυση ατόμων με οικογενή κερατόκωνο μπορεί να οδηγήσει στην κατανόηση της αιτιοπαθογένειας της νόσου. Ο κερατόκωνος θεωρείται από τις πιο συχνές «σπάνιες παθήσεις». Ο επιπολασμός της νόσου είναι ακόμα υποεκτιμημένος, όπως αναφέρουν πρόσφατες μελέτες χρησιμοποιώντας νέες τεχνολογίες για την τοπογραφία του κερατοειδούς, τεχνολογίες που ανιχνεύουν με μεγάλη ευαισθησία της πρώιμες μορφές της νόσου. Σύμφωνα με επιδημιολογικές μελέτες ο κερατόκωνος αποτελεί πολυπαραγοντική πάθηση, στην ανάπτυξη της οποίας συμβάλλουν τόσο περιβαλλοντικοί όσο και γενετικοί λόγοι. [1]

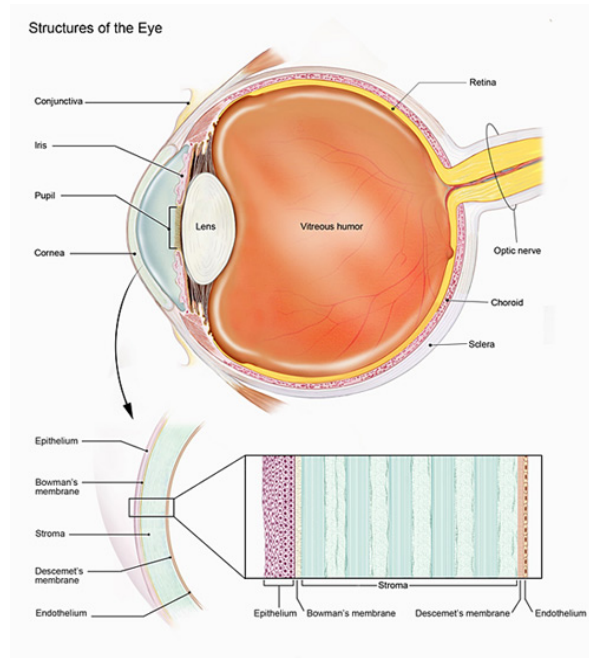
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΚΕΡΑΤΟΕΙΔΗΣ

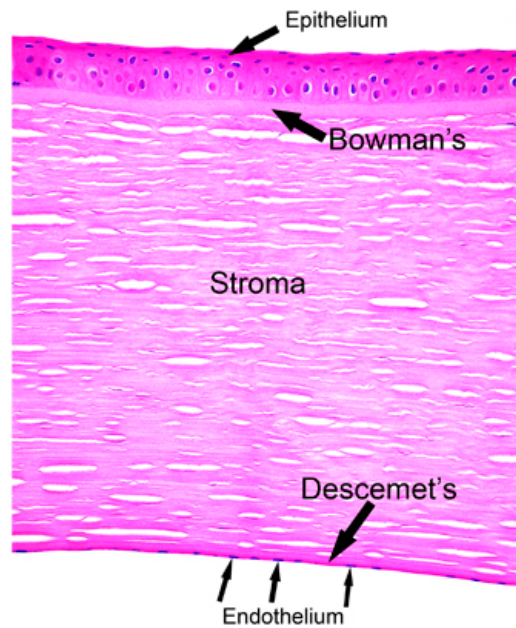
1.1 Ανατομία [2], [3]

Ο κερατοειδής είναι μία οπτικά διαφανής, σε σχήμα θόλου ανατομική δομή με μια ελαφρώς κυρτότερη καμπυλότητα (ακτίνα καμπυλότητας περίπου 8 mm) από αυτήν του σκληρού (ακτίνα καμπυλότητας 12mm), προσδίδοντας στον οφθαλμό μια μικρή έπαρση στην πρόσθια επιφάνεια (Εικ.1.1.1). Αποτελεί το κυριότερο διαθλαστικό μέσο του οφθαλμού και είναι υπεύθυνος για τα 2/3 (74%) της συνολικής του δύναμης, φτάνοντας τις 43.25 διοπτρίες από τη συνολική 58.60 διοπτρική ισχύ ενός φυσιολογικού ανθρώπινου οφθαλμού. Το υπόλοιπο 1/3 προέρχεται κυρίως από το φακό με μικρή συνεισφορά από την κοιλότητα του υδατοειδούς και του υαλώδους. Ο κερατοειδής αποτελεί την κύρια πηγή αστιγματισμού στο οπτικό σύστημα. Χαρακτηρίζεται από δύο επιφάνειες μια πρόσθια υπόκυρτη και μια οπίσθια υπόκοιλη με ακτίνες καμπυλότητας 7.8 mm και 6.5 mm αντίστοιχα. Το πάχος του κερατοειδούς είναι λεπτότερο κεντρικά 500 μm κατά μέσο όρο και αυξάνεται στην περιφέρεια, το οποίο υπολογίζεται από 650μm έως 1mm. Αυτό οφείλεται στην κυρτότερη καμπυλότητα της οπίσθιας επιφάνειας του κερατοειδούς σε σχέση με την πρόσθια. Σε πρόσθια βλεμματική θέση ο κερατοειδής έχει οβάλ σχήμα με οριζόντια διάμετρο 11 mm και κάθετη 10 mm.

Ανατομικώς ο κερατοειδής αποτελείται από τις ακόλουθες 5 στιβάδες: το επιθήλιο, την στιβάδα του Bowman, το στρώμα, τη Δεσκεμέτσιο μεμβράνη και το ενδοθήλιο (Εικ.1.1.2).



Εικ.1.1.1: Ανατομία οφθαλμού. Ο κερατοειδής εντοπίζεται στην πρόσθια επιφάνεια του οφθαλμού.



Εικ.1.1.2: Φυσιολογικός κερατοειδής. Ιστολογική απεικόνιση κερατοειδούς όπου ξεχωρίζουν οι 5 στιβάδες του.

Επιθήλιο

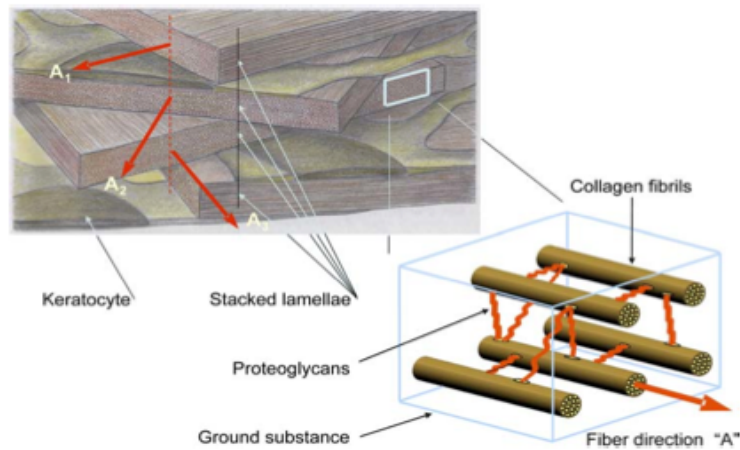
Το επιθήλιο αποτελείται από τρεις τύπους κυττάρων και αποτελεί το 5% του πάχους του κερατοειδούς. Η βασική στιβάδα του επιθηλίου έχει πάχος περίπου 12μm και πυκνότητα 6000 κύτταρα/mm². Τα βασικά κύτταρα προσκολλώνται στη βασική μεμβράνη με ημιδεσμοσώματα και μεταξύ τους με στενοσυνδέσεις και δεσμοσώματα αποτελώντας ένα φραγμό από εισβολή παθογόνων και χημικών ουσιών. Πάνω από τη βασική στιβάδα βρίσκονται τα πτερυγοειδή-φτερωτά κύτταρα αποτελούμενα από 2-3 κυτταρικά στρώματα. Εμφανίζονται πεπαχυσμένα προς τη βασική μεμβράνη και λεπταίνουν καθώς πλησιάζουν την επιφάνεια. Τα επιφανειακά κύτταρα του επιθηλίου συνδέονται μεταξύ τους με δεσμοσώματα και καθώς γηράσκουν αποπίπτουν μέσα στην προκεράτια δακρυϊκή στιβάδα. Τα κερατοειδικά επιθηλιακά κύτταρα είναι μοναδικά διότι πρέπει να επιζήσουν σε ανάγγειο χώρο. Το ρόλο αυτό αναλαμβάνουν αμύελες νευρινές ίνες παρέχοντας νευροτροφική στήριξη στο επιθήλιο. Η αναγέννησή του πραγματοποιείται κάθε 5-7 μέρες και η ανάπτυξη και μετανάστευση των κυττάρων γίνεται με δύο τρόπους. Μετά την απόπτωση των επιθηλιακών κυττάρων στο δακρυϊκό φιλμ, γίνεται η αντικατάστασή τους από κύτταρα προερχόμενα από τη βασική στιβάδα. Ο άλλος τρόπος είναι ο οριζόντιος μέσω κεντρομόλου ανάπτυξης κυττάρων από την περιφέρεια προς το κέντρο. Η πρωτογενής πηγή των επιθηλιακών κυττάρων φαίνεται να είναι τα αρχέγονα κύτταρα που βρίσκονται στο σκληροκετοειδικό όριο.

Μεμβράνη του Bowman

Η μεμβράνη του Bowman είναι ένα ακυτταρικό κολλαγονώδες στρώμα κάτω από τη βασική μεμβράνη. Στην πραγματικότητα δεν αποτελεί ξεχωριστή μεμβράνη, αλλά ουσιαστικά είναι συνέχεια του στρώματος στο οποίο μεταπίπτει. Το πάχος της υπολογίζεται στα 8-12μm και θεωρείται ότι συμμετέχει στη βιομηχανική σταθερότητα του κερατοειδούς.

Στρώμα

Για τη βέλτιστη όραση μέσω των οπτικών του κερατοειδή απαιτείται μια λεία επιφάνεια με ένα υγιές δακρυϊκό φιλμ και επιθήλιο. Η διαφάνεια του κερατοειδή εξαρτάται από τις στενοσυνδέσεις μεταξύ των επιθηλιακών κυττάρων, οι οποίες διαμορφώνουν έναν ομοιόμορφα κατανεμημένο δείκτη διάθλασης και ελαχιστοποιούν τη σκέδαση του φωτός. Ο σωστός προσανατολισμός των κυττάρων του στρώματος και των μακρομορίων του συμβάλλει επίσης στη διαφάνεια του κερατοειδούς. Το στρώμα αποτελεί το 90% του πάχους του κερατοειδούς. Οργανώνεται από παράλληλες και αρμονικά διατεταγμένες ίνες κολλαγόνου, οι οποίες περιβάλλονται από θεμέλια ουσία (πρωτεογλυκάνες και γλυκοζαμινογλυκάνες) και ινοβλάστες (κερατοκύτταρα). Τα κύτταρα του στρώματος διακρίνονται σε μόνιμα (κερατοκύτταρα) και σε μεταναστευτικά (λεμφοκύτταρα, πολυμορφοπύρηννα και μακροφάγα). Η διατήρηση της διάταξης και του προσανατολισμού των κολλαγόνων ινών διατηρεί τη διαφάνεια του κερατοειδούς (Εικ.1.1.3).



Εικ.1.1.3:Κερατοκύτταρα εντοπιζόμενα ανάμεσα στα ινίδια κολλαγόνου και δεσμοί μεταξύ ινιδίων κολλαγόνου (*crosslinks*) που συμβάλλουν στην ακεραιότητα και στη διαφάνεια του κερατοειδούς.

Μεμβράνη Descemet

Η μεμβράνη του Descemet είναι μια διακριτή μεμβράνη που αποτελείται από ινίδια κολλαγόνου διατεταγμένα σαν συρματόπλεγμα, τα οποία διαφοροποιούνται από τις κολλαγόνες ίνες του στρώματος. Αποτελεί τη βασική μεμβράνη των ενδοθηλιακών κυττάρων. Το πάχος της υπολογίζεται περίπου 10μm και έχει δυνατότητα αναγέννησης.

Ενδοθήλιο

Το ενδοθήλιο αποτελείται από μια μονή στιβάδα πολυγωνικών -κυρίως εξαγωνικών- κυττάρων. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα διατηρούν την διαφάνεια του κερατοειδούς μέσω άντλησης περίσσειας υγρού από το στρώμα. Επίσης παίζουν σημαντικό ρόλο στην ενυδάτωση και θρέψη του κερατοειδούς δρώντας σαν φραγμός ώστε να εμποδίσουν την υπερβολική είσοδο του υδατοειδούς υγρού στο στρώμα και σαν αντλία ύδατος για τη μεταφορά ιόντων. Η πυκνότητα των κυττάρων στους ενήλικες υπολογίζεται στα 2.500 κύτταρα/mm². Ο αριθμός των κυττάρων μειώνεται κατά 6% ετησίως, ενώ συγχρόνως γειτονικά κύτταρα αυξάνονται σε μέγεθος για να καλύψουν το κενό. Σε πυκνότητα κυττάρων περίπου 500 κύτταρα/mm² εμφανίζεται οίδημα στον κερατοειδή και κατά συνέπεια μείωση της διαφάνειάς του.

1.2 Φυσιολογία [2], [3]

Διαφάνεια κερατοειδούς

Χαρακτηριστικό του κερατοειδούς αποτελεί η διαφάνειά του. Αυτή εξασφαλίζεται αρχικά από τα ανατομικά του στοιχεία, όπως ο μικρός αριθμός κυττάρων στο στρώμα σε συνδυασμό με τη διάταξη των κολλαγόνων ινών. Σημαντικό ρόλο στη στεγανότητα του κερατοειδούς παίζει τόσο η επιθηλιακή στιβάδα, η οποία μέσω των ισχυρών συνδέσεών της ανάμεσα στα κύτταρα δεν επιτρέπει την είσοδο υγρού από την πρόσθια επιφάνεια του κερατοειδούς, όσο και το ενδοθήλιο, το οποίο λόγω της ακεραιότητάς του εμποδίζει τη διέλευση υγρού. Πέρα από την ανατομική διάταξη των κυττάρων, η διαφάνεια του κερατοειδούς διατηρείται και λόγω της λειτουργικότητας των κυττάρων του ενδοθηλίου.

Σε φυσιολογικές συνθήκες ο κερατοειδής είναι ενυδατωμένος κατά 75%. Το υδατοειδές υγρό που βρίσκεται στον πρόσθιο θάλαμο εισέρχεται στο στρώμα διαμέσου του ατελούς φραγμού του κερατοειδικού ενδοθηλίου. Η δύναμη που προκαλεί τη μετακίνηση του υγρού ονομάζεται δύναμη διαπότισης και είναι η συνισταμένη της ενδοφθάλμιας πίεσης και της ωσμωτικής πίεσης του στρώματος, οφειλόμενη στην υψηλή περιεκτικότητά του σε γλυκοζαμινογλυκάνες και προκαλεί μετακίνηση υγρού από τον πρόσθιο θάλαμο στο στρώμα. Η αντλία του ενδοθηλίου λειτουργεί προκαλώντας 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. Πιο συγκεκριμένα, πραγματοποιείται μεταφορά ιόντων Na^+ και HCO_3^- από το στρώμα προς τον πρόσθιο θάλαμο. Όσο αυξάνεται η συγκέντρωση των ιόντων Na^+ και HCO_3^- στο υδατοειδές προκαλείται παθητική μεταφορά H_2O προς τον πρόσθιο θάλαμο. Μηχανικές ή χημικές καταστάσεις που επηρεάζουν τη λειτουργικότητα του ενδοθηλίου ως φραγμό έχουν ως συνέπεια την υπερυδάτωση του κερατοειδούς και τελικά την ανάπτυξη οιδήματος. Επίσης το γεγονός ότι ο κερατοειδής είναι ανάγγειος και οι νευρικές του ίνες αμύελες συντελεί στη διατήρηση της διαφάνειάς του.

Μεταβολισμός-Θρέψη του κερατοειδούς

Προκειμένου να διατηρήσει ο κερατοειδής την διαφάνειά του καταναλώνει ενέργεια με τη μορφή ATP από το μεταβολισμό της γλυκόζης μέσω αερόβιας και αναερόβιας γλυκόλυσης. Τα θρεπτικά συστατικά για τη λειτουργικότητα του κερατοειδούς προέρχονται από το υδατοειδές υγρό. Μέσω του ατελή φραγμού της ενδοθηλιακής στιβάδας και της πίεσης διαπότισης επιτρέπεται η μερική είσοδος του υδατοειδούς υγρού και η μεταφορά των αναγκαίων θρεπτικών συστατικών και στη συνέχεια η επιστροφή στον πρόσθιο θάλαμο μέσω της αντλίας των ενδοθηλιακών κυττάρων. Η δακρυϊκή στιβάδα συμβάλλει στην παροχή οξυγόνου στον κερατοειδή. Το τριχοειδικό αγγειακό δίκτυο παρέχει θρεπτικά συστατικά και οξυγόνο στην περιφέρεια του κερατοειδούς. Επίσης οι νευρικές ίνες που προέρχονται από τον πρώτο κλάδο του τριδύμου συμβάλλουν στη θρέψη του κερατοειδούς.

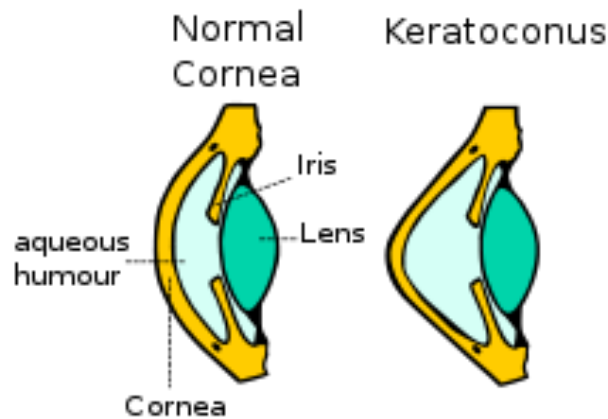
Ο κερατοειδής αποτελεί σημαντικό αμυντικό φραγμό και εμποδίζει την είσοδο μικροβίων στον οφθαλμό. Το πολύστιβο επιθήλιο αποτελεί ένα πραγματικό φραγμό για τους λοιμογόνους παράγοντες και η βασική μεμβράνη αποτελεί φραγμό στην επέκταση λοιμώξεων προς το στρώμα. Ένας ακόμη σημαντικός παράγοντας που ενισχύει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

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΚΕΡΑΤΟΚΩΝΟΣ

2.1 Ορισμός

Ο κερατόκωνος αποτελεί μια εξελισσόμενη πάθηση του κερατοειδούς που χαρακτηρίζεται από σταδιακή λέπτυνση του στρώματος και προς τα εμπρός προσεκβολή του, προσδίδοντάς του το χαρακτηριστικό κωνικό σχήμα. Ανήκει στις εκτασίες του κερατοειδούς και εμφανίζεται συνήθως αμφοτερόπλευρα με διαφορετική-ασύμμετρη εξέλιξη στον κάθε οφθαλμό. Η κατάσταση αυτή οδηγεί σε ανώμαλο αστιγματισμό, ασταθή διάθλαση και μείωση της οπτικής οξύτητας. Σε προχωρημένες μορφές αναγνωρίζεται εύκολα και η κλινική διάγνωση δύσκολα μπορεί να τεθεί υπό αμφισβήτηση (Εικ. 2.1.1). [4]



Εικ. 2.1.1. Σχηματική αναπαράσταση ενός φυσιολογικού κερατοειδή και ενός κερατοειδή με κερατόκωνο, όπου φαίνεται χαρακτηριστικά η μορφή του κώνου.

2.2 Επιδημιολογία

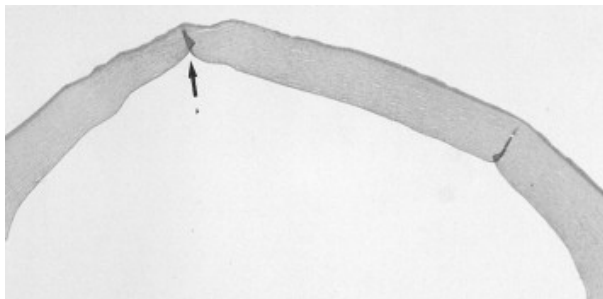
Ο κερατόκωνος στην κλασική του μορφή εμφανίζεται στην εφηβεία και εξελίσσεται συνήθως μέχρι την ηλικία των 40, οπότε και σταθεροποιείται. Ενδέχεται η έναρξη της πάθησης να καθυστερήσει όπως και η εξέλιξη μπορεί να σταματήσει σε οποιαδήποτε ηλικία. Σε σπάνιες περιπτώσεις εμφανίζεται εκ γενετής. Είναι μια αμφοτερόπλευρη πάθηση, αφορά δηλαδή και τους δύο οφθαλμούς και εμφανίζεται συνήθως και στα δύο φύλα με την ίδια συχνότητα. Συνήθως χαρακτηρίζεται ως μεμονωμένη ασθένεια, ενώ υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν τη συνύπαρξη και άλλων νοσημάτων. Σε αυτά τα νοσήματα υπάγονται η εαρινή κερατοεπιπεφυκίτιδα, το σύνδρομο Down, η συγγενής αμαύρωση Leber, η πρόπτωση μητροειδούς βαλβίδας καθώς και μη-φλεγμονώδη νοσήματα του συνδετικού ιστού όπως το σύνδρομο Ehlers-Danlos και ατελή οστεογένεση. Η ατοπία, το τρίψιμο των οφθαλμών καθώς και η δυσανεξία σε φακούς επαφής έχει βρεθεί να συνδέονται ισχυρά με τη νόσο, είναι δύσκολο ωστόσο να διαπιστωθεί μια σύνδεση αιτίου-αιτιατού. Κάποιες συσχετίσεις μπορούν να αποδοθούν σε ένα κοινό γονιδιακό παράγοντα, άλλες πιθανόν να προκαλούν εκτασία του κερατοειδούς μέσω μηχανικού τραύματος. [1]

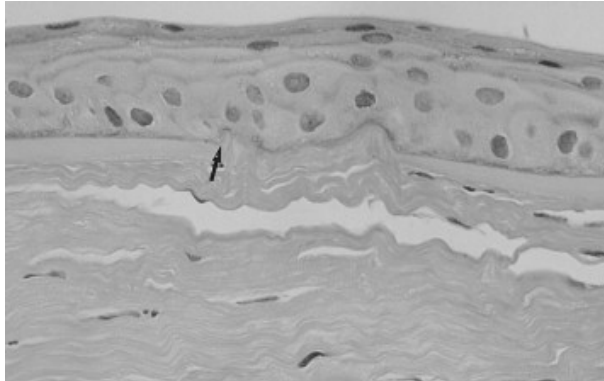
Η συχνότητα του κερατόκωνου στο γενικό πληθυσμό θεωρείται χαμηλή και η διακύμανσή της ποικίλει από διάφορες μελέτες. Δημοσιεύσεις αναφέρουν μια διακύμανση μεταξύ 4-6/1000, η οποία θεωρείται σχετικά σταθερή τα τελευταία 50 χρόνια. Η επίπτωση του κερατόκωνου υπολογίζεται 1/2000 ανά χρόνο. [4] Αναφορικά με πρόσφατες έρευνες η επίπτωση κυμαίνεται από 1.3 με 25 ανά 100.000 το χρόνο ανάμεσα σε διαφορετικούς πληθυσμούς και ο επιπολασμός από 8.8 έως 229 ανά 100.000. [4], [5], [6] Τα ποσοστά επίπτωσης και επιπολασμού διαφοροποιούνται από χώρα σε χώρα. Στις Ασιατικές χώρες για παράδειγμα βρέθηκε αυξημένη συχνότητα κερατόκωνου σε σχέση με τις χώρες της λευκής φυλής. [6] Το γεγονός αυτό μπορεί να εξαρτάται από τα διαγνωστικά κριτήρια των συγγραφέων ή ίσως να υποδηλώνει τη διαφορετική συμμετοχή τόσο των γονιδίων όσο και των περιβαλλοντικών παραγόντων σε κάθε χώρα.

2.3 Ιστοπαθολογία

Η λέπτυνση του στρώματος, οι ρήξεις στην μεμβράνη του Bowman και οι εναποθέσεις σιδήρου στη βασική μεμβράνη του κερατοειδικού επιθηλίου αποτελούν τα βασικά χαρακτηριστικά ιστοπαθολογίας που συναντώνται στον κερατόκωνο. Ανάλογα με το στάδιο της νόσου κάθε στιβάδα του κερατοειδούς μπορεί να συμμετέχει στην παθοφυσιολογία του κερατόκωνου. Τα ευρήματα μπορούν να εκτιμηθούν καλύτερα με τη χρήση ηλεκτρονικού μικροσκοπίου. [6]

Στο επιθήλιο μπορεί να είναι ορατός ο εκφυλισμός των βασικών κυττάρων, ρήξεις συνοδευόμενες από ανάπτυξη επιθηλιακών κυττάρων ανάμεσα στη στιβάδα του Bowman, σωματίδια σε ένα πεπαχυσμένο υποεπιθηλιακό σα-μεμβράνη στρώμα και συσσώρευση σωματιδίων αιμοσιδηρίνης εντός και ανάμεσα των επιθηλιακών κυττάρων που βρίσκονται κυρίως στη βασική μεμβράνη. Όσον αφορά τη στιβάδα του Bowman πιθανόν να εντοπίζονται ελλείμματα τα οποία πληρούνται από κολλαγόνο. Τα χαρακτηριστικά τα οποία σημειώνονται στο στρώμα είναι η συμπίεση και η απώλεια της διάταξης των ινιδίων κολλαγόνου στο πρόσθιο τμήμα του στρώματος καθώς και μείωση στον αριθμό των κολλαγόνων ινών, συνδυασμός φυσιολογικών με εκφυλισμένων ινοβλαστών. Η Δεσκεμέτειος μεμβράνη σπάνια επηρεάζεται εκτός σε περιπτώσεις ύδρωπα όπου εντοπίζονται ρήξεις. Το ενδοθήλιο συνήθως μένει ανέπαφο (Εικ.2.3.1). [4]





Εικ.2.3.1: Ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά που συναντώνται στον κερατόκωνο. Στην πρώτη εικόνα παριστάνεται η λέπτυνση του στρώματος του κερατοειδούς με συνοδό αναδίπλωση που παρατηρείται συχνά σε λεπτούς κερατοειδείς. Στη δεύτερη εικόνα απεικονίζεται με βέλος έλλειμμα στη στιβάδα του Bowman. Στην τρίτη εικόνα παρατηρείται η εναπόθεση σιδήρου στην βασική μεμβράνη επιθηλίου.[4]

2.4 Αιτιολογία και παθογένεια

Παρά τις συνεχιζόμενες έρευνες, η αιτιοπαθογένεια του κερατόκωνου παραμένει άγνωστη. Ωστόσο έχουν ενοχοποιηθεί διάφοροι αιτιολογικοί παράγοντες, οι οποίοι συμβάλλουν στην παθοφυσιολογία της νόσου, όπως μηχανικοί παράγοντες που σχετίζονται με το τρίψιμο των οφθαλμών, η παρουσία ατοπίας, τα αυξημένα επίπεδα

κυττοκινών και ενζύμων στην οφθαλμική επιφάνεια, παθήσεις που αφορούν διαταραχές του συνδετικού ιστού, γενετικές νόσοι, ο διαβήτης και το κάπνισμα. [8]

Το χρόνια τρίψιμο των οφθαλμών φαίνεται να συνδέεται στενά με τον κερατόκωνο και έχει περιγραφεί από αρκετές μελέτες. Σε μια έρευνα, 120 ασθενείς με κερατόκωνο αξιολογήθηκαν για διάφορους παράγοντες κινδύνου συμπεριλαμβανομένων της ατοπίας, του οικογενειακού ιστορικού, της εφαρμογής φακών επαφής και του τριψίματος των οφθαλμών. Έπειτα από ανάλυση βρέθηκε ότι μόνο το τρίψιμο των οφθαλμών αποτελούσε σημαντικό προγνωστικό παράγοντα για κερατόκωνο. [8]

Διάφοροι μηχανισμοί έχουν προταθεί για να εξηγήσουν τη σχέση μεταξύ τριψίματος οφθαλμών και κερατόκωνου. Χαρακτηρίζεται ως μια φυσιολογική διαδικασία που λαμβάνει χώρα κατά το περπάτημα, πριν την κατάκλιση, σε καταστάσεις αδυναμίας-καταβολής και κατά τον ερεθισμό του οφθαλμού. Είναι σύνηθες να παρατηρείται στους κερατοκωνικούς ασθενείς μια διαφορά στο τρίψιμο. Τόσο η ένταση όσο και η διάρκεια και η συχνότητα του τριψίματος είναι αυξημένοι στους ασθενείς. Ακόμα και ο τρόπος διαφέρει με τον οποίο ασκείται μέσω περιστροφικών κινήσεων περισσότερη δύναμη στην επιφάνεια του κερατοειδούς. Ο πιο πιθανός παθογενετικός μηχανισμός είναι πως το τραύμα που προκαλείται από το τρίψιμο μειώνει την αντοχή του στρώματος και έτσι επιτρέπει στον κερατοειδή να πάρει τη μορφή κώνου. Το τραύμα του επιθηλίου που σχετίζεται με το τρίψιμο πυροδοτεί την έκκριση μεσολαβητών της φλεγμονής και προκαλεί μια αντίδραση αποκατάστασης του τραύματος στα κερατοκύτταρα. Μεταβολές στα κερατοκύτταρα συμπεριλαμβανομένης και της απόπτωσης ίσως να οδηγούν σε αδυναμία αποκατάστασης του κολλαγόνου και στην αποδυνάμωση του στρώματος. Οι αλλαγές που συμβαίνουν λόγω της διαφοροποίησης στο μεταβολισμό του κολλαγόνου μπορεί να αναπτύσσονται λόγω αύξησης της υδροστατικής πίεσης που προκαλείται από το τρίψιμο και τα δύο όμως οδηγούν στην αποδυνάμωση του στρώματος. Μεγάλες διακυμάνσεις και κορυφές της ενδοφθάλμιας πίεσης λόγω του τριψίματος ίσως να εκθέτουν περισσότερο τις λεπτότερες περιοχές του κερατοειδή με αποτέλεσμα την προσεκβολή τους. Η προσεκβολή αυτή που σχετίζεται με το τρίψιμο των οφθαλμών και η κάμψη των κολλαγόνων ινών ενδέχεται να διευκολύνουν το σχηματισμό του κώνου, το

οποίο είναι συνυφασμένο με την αλλαγή στη διάταξη των ινιδίων της περιοχής του κώνου. Παρόλο που το τρίψιμο των οφθαλμών αποτελεί ένα σημαντικό παράγοντα δεν μπορεί να θεωρηθεί ως η αιτία που προκαλεί την ανάπτυξη της πάθησης. [9], [10]

Από την αρχή του 20^{ου} αιώνα έχουν γίνει αναφορές σχετικά με το ρόλο της ατοπίας και της ανάπτυξης κερατόκωνου. Από μελέτες σε ασθενείς με ατοπία το ποσοστό συνυπάρχοντος κερατόκωνου ήταν μικρό. Υπήρξαν όμως και έρευνες που έκαναν αναφορά ενός ποσοστού 32% επίπτωσης ασθενών που έπασχαν από κερατόκωνο και έκζεμα. Ένας πιθανός συνδετικός κρίκος μεταξύ ατοπίας και κερατόκωνου είναι τα αυξημένα επίπεδα αντισωμάτων IgE. Η ατοπία συνήθως συνδέεται με αυξημένα IgE αντισώματα όπως και ο κερατόκωνος. [8]

Μελέτες που έγιναν στο δακρυικό φιλμ, στις κυτταροκίνες του ορού, στα επίπεδα ενζύμων έδειξαν πως ο κερατόκωνος δεν είναι μια μη-φλεγμονώδης πάθηση όπως παλαιότερα πιστεύονταν. Οι ινοβλάστες των κερατοκωνικών αποδείχτηκε πως περιέχουν τέσσερις φορές περισσότερες θέσεις πρόσδεσης για την ιντερλευκίνη-1 (IL-1) από τους φυσιολογικούς και παράγουν δέκα φορές υψηλότερα επίπεδα PGE2. Επίσης ο κερατοειδής περιέχει αυξημένα επίπεδα καθεψινών, οι οποίες διεγείρουν την παραγωγή υπεροξειδίων του υδρογόνου, το οποίο στη συνέχεια αυξάνει την παραγωγή της καταλάσης, ενός αντιοξειδωτικού ενζύμου. Στη δακρυική στιβάδα υπάρχει αυξημένη έκκριση της ιντερλευκίνης-6 (IL-6), του παράγοντα νέκρωσης όγκου (TNF-a) και της μεταλοπρωτεϊνάσης MMP-9. Επιπλέον βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ της σοβαρότητας της νόσου και των αυξημένων επιπέδων των φλεγμονωδών παραγόντων, όπως επίσης και μεταξύ της κυρτότητας του κερατοειδούς και της συγκέντρωσης των IL-6, TNF-a και MMP-9. Μελέτες επίσης έδειξαν μια αύξηση των παραγόντων IL-6 και TNF-a στη δακρυική στιβάδων ατόμων με υποκλινικό κερατόκωνο. [11]

Η συσχέτιση του κερατόκωνου με το διαβήτη έχει αναλυθεί αλλά η συχνότητα του κερατόκωνου δε βρέθηκε υψηλότερη από το γενικό πληθυσμό. Αυτό όμως το οποίο είναι αξιοσημείωτο είναι ότι οι διαβητικοί αναπτύσσουν λιγότερο σοβαρές μορφές. Η εξήγηση που δίνεται είναι λόγω της μη φυσιολογικής γλυκοζυλίωσης που συμβαίνει στο στρώμα

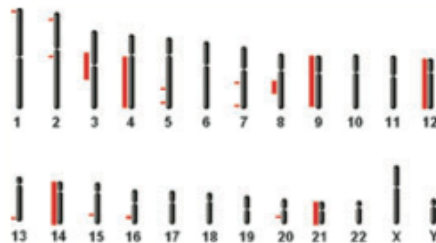
του κερατοειδούς των διαβητικών ασθενών. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία περισσότερων σταυρωτών συνδέσεων (cross links) μεταξύ των κολλαγόνων ινών και έτσι την ενίσχυση της μηχανικής του αντοχής. [8]

Αποτελέσματα ερευνών δείχνουν πως το κάπνισμα συντελεί στην αύξηση των σταυρωτών συνδέσεων επιδρώντας θετικά στις βιομηχανικές ιδιότητες του στρώματος και στην εξέλιξη του κερατόκωνου. Φυσικά οι έρευνες αυτές δε συστήνουν το κάπνισμα ως μέσω καταπολέμησης του κερατόκωνου λόγω των βλαβερών επιδράσεων στην υγεία. [8]

2.5 Γενετική

Πολλές μελέτες υποστηρίζουν το ρόλο ενός γενετικού υπόβαθρου στην αιτιοπαθογένεια της πάθησης. Μια γενετική βάση όσον αφορά τον κερατόκωνο έχει ενοχοποιηθεί λόγω της αυξημένης εμφάνισης περιστατικών μέσα σε οικογένειες καθώς και της υψηλής συσχέτισης σε μονοζυγωτικά δίδυμα. [12] Ενώ ο κερατόκωνος εμφανίζεται σποραδικά, έχει καταγραφεί ένα ποσοστό 6-23.5% με θετικό ιστορικό κερατόκωνου υποδηλώνοντας πως ο κληρονομικός παράγοντας παίζει σημαντικό ρόλο. [13], [14], [15] Ομοίως και με άλλες γενετικές διαταραχές του οφθαλμού, μελέτες έχουν δείξει πως οι συγγενείς των κερατοκωνικών ασθενών έχουν αυξημένο κίνδυνο περίπου 15-67 φορές να αναπτύξουν κερατόκωνο σε σχέση με συγγενείς με αρνητικό ιστορικό. Περιπτώσεις οικογενούς κερατόκωνου εμφανίζονται συχνά με ατελή διεισδυτικότητα σε πρώτου και δευτέρου βαθμού συγγενείς των κερατοκωνικών ασθενών. Ένας αριθμός από έρευνες έχουν διεξαχθεί προκειμένου να μελετήσουν μια σειρά από υποψήφια γονίδια. Σε αυτά συμπεριλαμβάνονται γονίδια που κωδικοποιούν διαφορετικούς τύπους κολλαγόνου, πρωτεϊνών, μέλη της οικογένειας “homeobox” όπως το γονίδιο VSX1, αναστολείς πρωτεϊνών και το αντιοξειδωτικό γονίδιο SOD1. Σπάνια εντοπίζεται ο ίδιος επίτοπος ενός γονιδίου που να σχετίζεται με κερατόκωνο, όπως επίσης δεν έχει ανευρεθεί κάποια μετάλλαξη σε γονίδια που χαρτογραφήθηκαν από περιπτώσεις με οικογενή κερατόκωνο. Θα πρέπει να διευκρινιστεί πως μονογονιδιακές ασθένειες σε ορισμένες οικογένειες

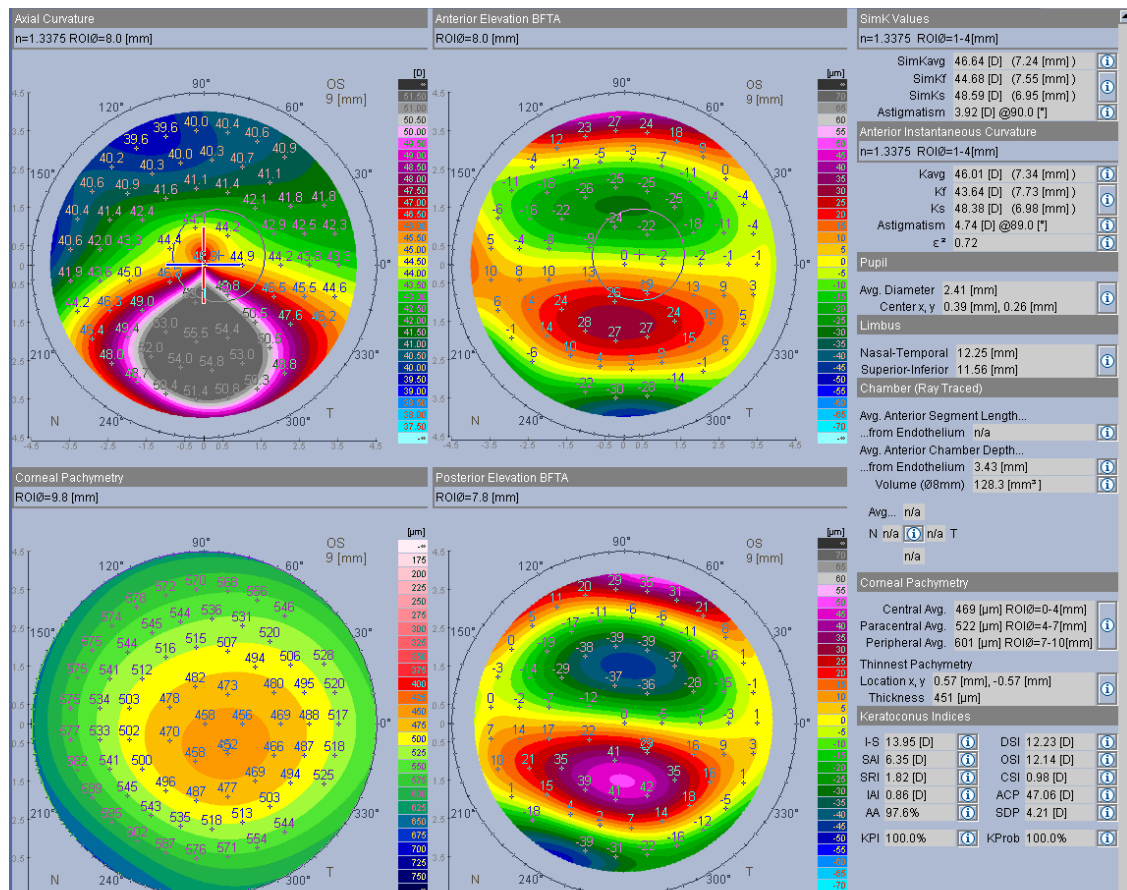
μπορεί να έχουν διαφορετική παθογενετική προέλευση από άλλες. Στην περίπτωση του κερατόκωνου αυτό μπορεί να σημαίνει ότι χαρακτηριστικός φαινότυπος μπορεί να είναι ένα σύμπτωμα προερχόμενο από διαφορετικές μονογονιδιακές παθήσεις. Δυστυχώς οι μονογονιδιακές διαταραχές αντιπροσωπεύουν ένα μικρό ποσοστό των συνολικών γενετικών νοσημάτων. Συνήθως τα περισσότερα από αυτά αποτελούν συνδυασμό διαφόρων γονιδιακών-πολυγονιδιακά και περιβαλλοντικών παραγόντων-πολυπαραγοντικά. [16] Το πλήθος των γονιδίων που ανευρίσκονται υποδηλώνει ότι η γενετική βάση της πάθησης ίσως δε στηρίζεται στην απλή μεταβίβαση γονιδίου μέσω της γενετικής του Μέντελ. [17] Ενώ δεν είναι σύνηθες να εντοπίζονται πολλές γενιές σε μια οικογένεια με κερατόκωνο, αρκετές έρευνες μελετώντας το μοντέλο κληρονομιάς διαπιστώνουν πως ο κερατόκωνος κληρονομείται με τον επικρατή τύπο ή με τον επικρατή με ατελή διεισδυτικότητα. Παρ' όλες τις έρευνες που έχουν δημοσιευθεί για τη γονιδιακή μελέτη του κερατόκωνου φαίνεται πως γονιδιακοί επίτοποι βρίσκονται στο 73% (16/22) των αυτοσωμικών χρωμοσωμάτων που ενοχοποιούνται για την εκδήλωση της πάθησης. Μια εξήγηση για το γεγονός αυτό είναι πως ο κερατόκωνος αποτελεί πολυγονιδιακό νόσημα στο οποίο απαιτείται η συμμετοχή δύο τουλάχιστον γονιδίων για την ανάπτυξή του (Εικ 2.5.1). [18]



Εικ. 2.5.1 Αναπαράσταση των γονιδιακών επιτόπων που σχετίζονται με κερατόκωνο στο ανθρώπινο γονιδίωμα. Με μαύρο αναπαριστούνται τα 22 χρωμοσώματα και τα δύο φυλετικά και με κόκκινο η θέση και η κατανομή των γνωστών επιτόπων.[18]

2.6 Διάγνωση κερατόκωνου [8]

Ο κερατόκωνος συνήθως διαγιγνώσκεται κατά τη δεύτερη δεκαετία της ζωής ενώ η εξέλιξη του συνεχίζεται την τρίτη και τέταρτη όπου αναμένεται σταθεροποίηση. Στα αρχικά στάδια της νόσου, σε υποκλινικό κερατόκωνο όπως ονομάζεται, δεν παρουσιάζονται κάποια συμπτώματα και η υπόνοια της πάθησης επέρχεται κατόπιν τοπογραφίας του κερατοειδούς. Η τοπογραφία του κερατοειδούς θεωρείται ως η πιο ευαίσθητη απεικονιστική μέθοδος για την ανίχνευση του κερατόκωνου ακόμα και σε αρχικά στάδια καθώς και μέθοδος για την παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου. Τα ευρήματα της τοπογραφίας σε αυτούς τους ασθενείς συνήθως δείχνουν μυωπία και αстиγματισμό που σταδιακά γίνεται ανώμαλος. Χαρακτηριστική είναι η αυξημένη κυρτότητα του κερατοειδούς εντοπιζόμενη συνήθως στις κατώτερες ώρες (Εικ. 2.6.1).



Εικ. 2.6.1: Τοπογραφία κερατοειδούς ασθενούς με κλινικό κερατόκωνο. Παρατηρείται η αυξημένη προς τα κάτω κυρτότητα του κερατοειδούς με γκρι χρώμα στον πάνω αριστερά χρωματικό χάρτη.

Οι πάνω και κάτω δεξιά χάρτες παριστάνουν την ανύψωση της πρόσθιας και οπίσθιας επιφάνειας του κερατοειδούς, ενώ ο κάτω αριστερά χάρτης παριστάνει την παχυμετρία. Galilei Dual Scheimpflug Analyzer.

Αρκετοί ασθενείς προσέρχονται αιτιόμενοι ασταθή διάθλαση και προοδευτική απώλεια οπτικής οξύτητας σε όλες τις αποστάσεις, η οποία δεν αντισταθμίζεται με γυαλιά. Η παρουσία του κερατόκωνου πρέπει να υποπτεύεται σε περιπτώσεις όπου δεν είναι κατορθωτή μια οπτική οξύτητα 1, σε κλίμακα logmar, με την καλύτερα διορθωμένη με γυαλιά όραση και συνοδό αστιγματισμό παρά τον κανόνα. Η φωτοφοβία, το θάμβος της όρασης καθώς και οφθαλμικές ενοχλήσεις είναι μερικά συμπτώματα που μπορεί να αναφέρει ο ασθενής. Επίσης αναφέρονται συχνά δυσανεξία σε χρήση φακών επαφής, χρήση σκληρών αεροδιαπερατών φακών και αντίληψη εικόνων σα φάντασμα. Οι εικόνες αυτές μπορούν να γίνουν πιο εμφανείς σε χώρο με αυξημένη αντίθεση, όπως μια σημειακή πηγή φωτός σε ένα μαύρο φόντο. Σε αυτή την περίπτωση ο ασθενής δεν αντιλαμβάνεται ένα σημείο αλλά πολλά διαφορετικά σημεία που διασκορπίζονται σε ένα χαοτικό πλαίσιο.

Διάφορα κλινικά σημεία έχουν χαρακτηριστεί για την παρουσία του κερατόκωνου. Πριν από την χρήση της τοπογραφίας οι κλινικοί ιατροί ήταν σε θέση να διαγνώσουν τον κερατόκωνο με την παρουσία κάποιων από τα σημεία. Τα σημεία αυτά είναι διακριτά μέσω επισκόπησης του οφθαλμού, βιομικροσκόπησης του οφθαλμού με σχισμοειδή λυχνία καθώς και βυθοσκόπησης. Η παρουσία των σημείων ποικίλει και εξαρτάται από το στάδιο της πάθησης.

2.5 Κλινικά χαρακτηριστικά [2], [3], [8]

Ο κερατόκωνος αποτελεί μια πάθηση στην οποία ο κερατοειδής λαμβάνει κωνικό σχήμα ως αποτέλεσμα της λέπτυνσης του στρώματός του. Η λέπτυνση του κερατοειδούς προκαλεί ανώμαλο αστιγματισμό, μυωπία και προσεκβολή προς τα εμπρός οδηγώντας σε μέση έως και σοβαρή μείωση στην ποιότητα της όρασης. Είναι μια εξελικτική πάθηση

που προσβάλλει συνήθως και τους δύο οφθαλμούς, όμως αρχικά μπορεί να εμφανιστεί στον ένα οφθαλμό (Εικ.2.5.1).



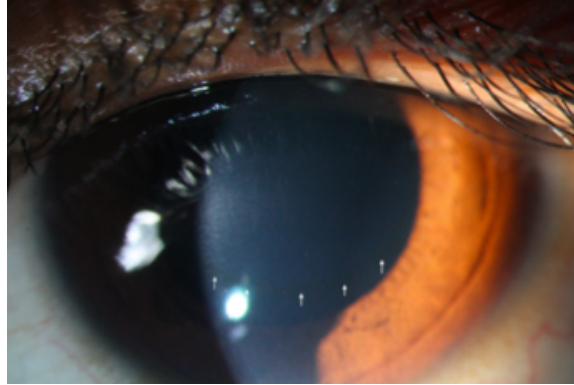
Εικ 2.5.1: Σχηματική αναπαράσταση ενός οφθαλμού με ομαλή καμπυλότητα κερατοειδούς και ενός κερατοκωνικού, στην οποία διακρίνεται το κωνικό σχήμα του κερατοειδούς.

Τα συμπτώματα ποικίλουν και κατά ένα μέρος εξαρτώνται από το εξελικτικό στάδιο της πάθησης. Στην αρχική μορφή του, η οποία χαρακτηρίζεται ως υποκλινικός κερατόκωνος μπορεί να μην εκδηλωθεί κάποιο σύμπτωμα και να ανακαλυφθεί κατόπιν οφθαλμολογικής κλινικής εξέτασης, όπου ο ασθενής δεν φτάνει οπτική οξύτητα 1 κατά κλίμακα logmar κατά τη διαθλαστική εξέταση με διορθωμένη όραση. Επίσης αρκετές είναι και οι περιπτώσεις όπου ο κερατόκωνος ανακαλύπτεται τυχαία από μια τοπογραφία κερατοειδούς. Σε προχωρημένα στάδια υπάρχει σημαντική επιρροή στην όραση με σημαντική πτώση της οπτικής οξύτητας, ασθenoπία, παραμόρφωση των γραμμάτων και μονόφθαλμη διπλωπία. Αρκετοί ασθενείς αναφέρουν επίσης άλω γύρω από τα φώτα, εικόνες σα φάντασμα και εκδηλώσεις φωτοφοβίας (Εικ.2.5.2). Στα τελικά στάδια της νόσου οι ασθενείς προσέρχονται με άλγος και αιφνίδια απώλεια της όρασης που οφείλεται σε ρήξη της Δεσκεμετείου μεμβράνης και εμφάνιση ύδρωπα λόγω της εισόδου του υδατοειδούς υγρού στον κερατοειδή προκαλώντας στρωματικό οίδημα. Η κατάσταση αυτή μπορεί να επιμείνει μερικές εβδομάδες ή μήνες με σταδιακή υποχώρηση του οιδήματος και του άλγους που όμως μπορεί να αντικατασταθεί από ουλή και μείωση της οπτικής οξύτητας.



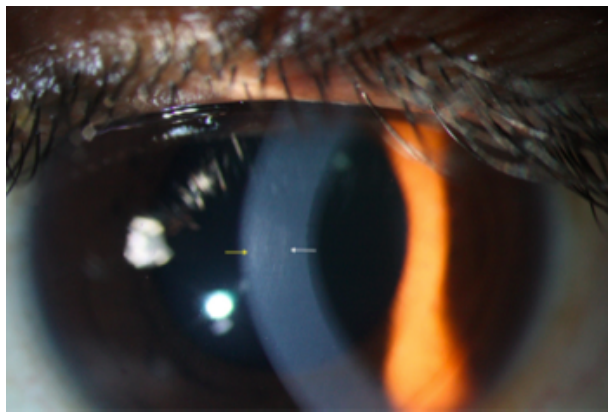
***Εικ. 2.5.2:** Αντίληψη της άλου γύρω από τα φώτα σε κερατοκωνικούς ασθενείς*

Τα κλινικά σημεία της πάθησης επίσης διαφέρουν και εξαρτώνται από το στάδιο εξέλιξης της νόσου. Σε μέσου έως και προχωρημένου σταδίου καταστάσεις μπορεί να εντοπίζονται ένα ή περισσότερα κλινικά σημεία, τα οποία ανευρίσκονται έπειτα από εξέταση του κερατοειδούς σε σχισμοειδή λυχνία. Ένα βασικό κλινικό σημείο αποτελεί η λέπτυνση του στρώματος του κερατοειδούς, η οποία εντοπίζεται συνήθως παρακεντρικά στις κατώτερες ώρες. Σε πιο προχωρημένο στάδιο είναι δυνατή η εντόπιση εναποθέσεων αιμοσιδηρίνης στο επιθήλιο, οι οποίες σχηματίζουν ένα δακτύλιο που περιβάλλει μερικώς ή πλήρως τον κώνο και ονομάζεται δακτύλιος του Fleischer (Εικ.2.5.3). Οι εναποθέσεις αυτές προέρχονται από τη δακρυϊκή στιβάδα και οφείλονται στην ανώμαλη μορφολογία του κερατοειδούς. Επιπλέον, στο οπίσθιο στρώμα του κερατοειδούς καθώς και στη Δεσκεμέτσιο μεμβράνη γίνονται ορατές λεπτές κατακόρυφες γραμμές παράλληλες στον άξονα του κώνου, οι οποίες εξαφανίζονται σε αύξηση της ενδοφθάλμιας πίεσης είτε όταν ασκείται ελαφριά πίεση στον οφθαλμό είτε σε εφαρμογή φακού επαφής και είναι γνωστές ως γραμμές του Vogt (Εικ.2.5.4).



Εικ. 2.5.3: Δακτύλιος του *Fleischer*.

Με βέλη αναπαριστώνται οι εναποθέσεις αιμοσιδηρίνης στο επιθήλιο του κερατοειδή



Εικ.2.5.4: Γραμμές του *Vogt*. Με βέλη αναπαριστώνται οι κατακόρυφες γραμμές παράλληλες στον άξονα του κώνου.

Άλλα συνοδά σημεία μπορεί να περιλαμβάνουν επιθηλιακές ή υποεπιθηλιακές ουλές. Οι ουλές αυτές παρατηρούνται σε ακόμα πιο προχωρημένο στάδιο και οφείλονται στη ρήξη της Δεσκεμετείου μεμβράνης που έχει ως αποτέλεσμα την εισροή του υδατοειδούς υγρού στο στρώμα και την εμφάνιση ύδρωπα. Μετά την αποκατάσταση της ρήξης που συνήθως διαρκεί 6-10 ημέρες εμφανίζεται στον κερατοειδή ουλή. Επίσης, η λέπτυνση του κερατοειδούς στο σημείο του κώνου μπορεί να κάνει ορατό το νευρικό δίκτυο που παριστάνεται ως ένα δίκτυο από γκρι γραμμές με λευκές εναποθέσεις κηλίδων. Κατά την επισκόπηση γίνονται ορατά τα σημεία Munson και Rizzuti, συμπληρωματικά σημεία

συσχετιζόμενα με κερατόκωνο. Το σημείο Munson δηλώνει την παραμόρφωση του κάτω βλεφάρου σε σχήμα V όταν ο ασθενής λαμβάνει κάτω βλεμματική θέση (Εικ.2.5.5). Το σημείο Rizzuti γίνεται ορατό σε προχωρημένα στάδια του κερατόκωνου καθώς προσπίπτει μια λεπτή δέσμη φωτός κροταφικά του σκληροκερατοειδικού ορίου, παράγοντας μια φωτεινή αντανάκλαση ρινικά (Εικ. 2.5.6.)



Εικ.2.5.5:Σημείο Munson.



Εικ. 2.5.6:Σημείο Rizzuti

Κατά την άμεση οφθαλμοσκόπηση με μυδριασμένη κόρη παρατηρείται το σημείο Charleaux όπου ο κώνος σχηματίζει μια αντανάκλαση δίκην «σταγόνας λαδιού». Επίσης κατά τη σκιασκοπία είναι δυνατή η παρατήρηση της ανώμαλης αντανάκλασης του

αμφιβληστροειδή δίκην ψαλιδιού λόγω του υψηλού ανώμαλου αστιγματισμού, ενώ με τη βυθοσκόπηση μπορεί να εκτιμηθεί η κορυφή και η διάμετρος του κώνου.

Διαφοροδιάγνωση

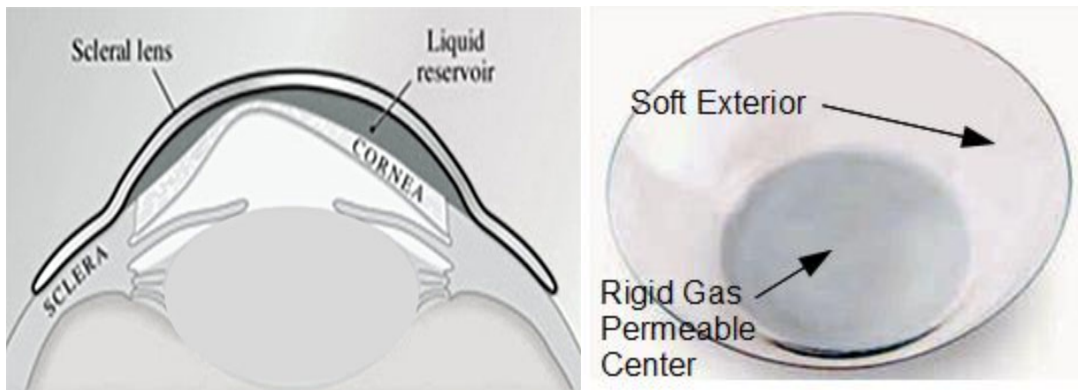
Είναι σημαντικό να διαχωρίζεται ο κερατόκωνος από άλλες εκτατικές δυστροφίες του κερατοειδούς και διαταραχές λέπτυνσης. Σε αυτές συμπεριλαμβάνονται η διαφανή εκφύλιση του ορίου του κερατοειδούς (pellucid marginal degeneration), η εκφύλιση Terrien (Terrien's marginal degeneration) και η κερατόσφαιρα (keratoglobus). Οι παθήσεις αυτές απαιτούν διαφορετικό χειρισμό και επίσης παρουσιάζουν διαφορετική πρόγνωση. [4]

2.7 Μέθοδοι Θεραπείας

Οπτική διόρθωση [19]

Στα αρχικά στάδια του κερατόκωνου το διαθλαστικό σφάλμα μπορεί να διορθωθεί με χρήση γυαλιών. Όσο εξελίσσεται η νόσος, οι αλλαγές στο σχήμα του κερατοειδούς και ο επερχόμενος ανώμαλος αστιγματισμός έχουν ως αποτέλεσμα να μειώνεται η ποιότητα όρασης με τα γυαλιά και να κρίνεται απαραίτητη η χρήση φακών επαφής. Αρχικά η χρήση μαλακών ή μαλακών τορικών φακών επαφής με κύρια συστατικά την υδρογέλη ή σιλικόνη-υδρογέλη είναι κατάλληλη για να προσφέρει βέλτιστη όραση. Οι φακοί αυτοί προσφέρουν άνεση, είναι χαμηλού κόστους και ενδείκνυνται κυρίως σε πρώιμους κερατοκωνικούς ασθενείς. Σε πιο εξελιγμένες μορφές οι σκληροί αεροδιαπερατοί φακοί επαφής κρίνονται απαραίτητοι και αποτελούν την κοινή μέθοδο αντιμετώπισης του κερατόκωνου. Έχουν μικρότερη διάμετρο από τους μαλακούς και έχουν την ιδιότητα να επιπεδώνουν τον κερατοειδή στην κορυφή του κώνου παρέχοντας ικανοποιητική όραση. Στις μέρες μας είναι διαθέσιμα στο εμπόριο διάφορα είδη φακών προκειμένου να γίνεται

η όσο το δυνατόν καλύτερη εφαρμογή τους. Σκληρικοί φακοί επαφής ενδείκνυνται σε προχωρημένους κερατόκωνους καθώς και σε καταστάσεις που παρατηρείται δυσανεξία στα άλλα είδη φακών. Η εφαρμογή τους γίνεται στο σκληρό χιτώνα παρέχοντας καλή επικέντρωση και σταθερή όραση (Εικ. 2.7.1). Άλλες επιλογές που έχει ένας κερατοκωνικός ασθενής είναι η χρήση φακών με την τεχνική *riggyback* ή η χρήση υβριδικών φακών. Στην τεχνική *riggyback* εφαρμόζονται δύο φακοί, ένας μαλακός αρχικά και ένας σκληρός στη συνέχεια σε περιπτώσεις δυσανεξίας άλλων φακών και μη σωστής επικέντρωσης. Οι υβριδικοί φακοί επαφής συνδυάζουν ένα μαλακό με έναν ημίσκληρο φακό έτσι ώστε το κέντρο του φακού να αποτελείται από σκληρό-αεροδιαπερατό υλικό και η περιφέρεια από μαλακό υδρόφιλο (Εικ.2.7.1).

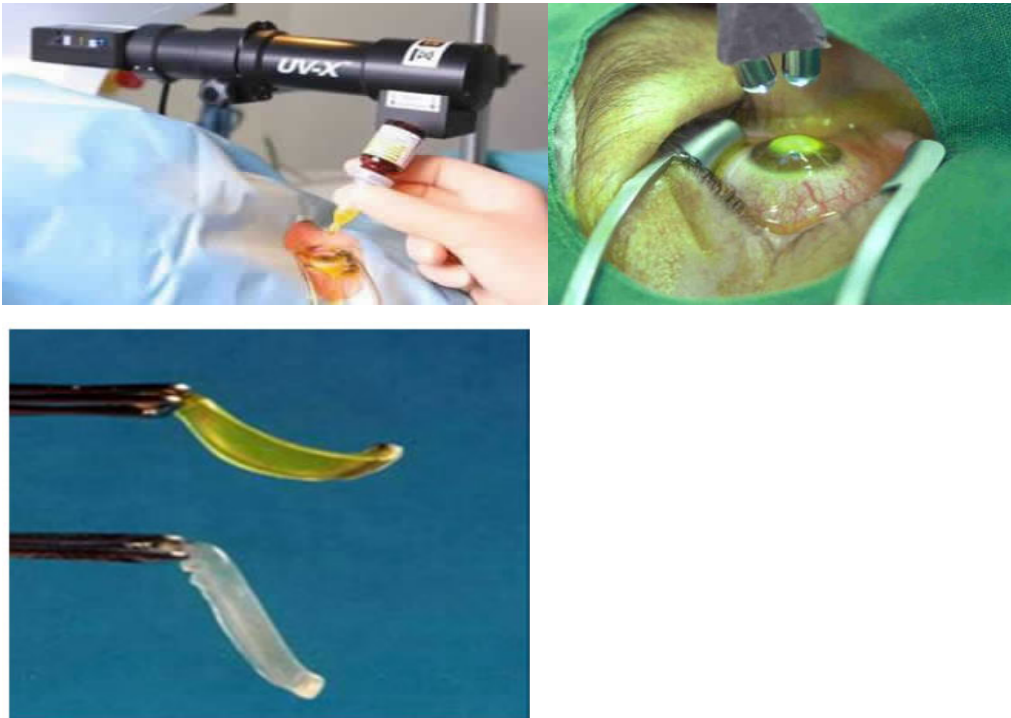


Εικ.2.7.1: Αριστερά απεικονίζεται η εφαρμογή ενός σκληρικού φακού επαφής. Κάτω από τον φακό επαφής φαίνεται η δημιουργία ενός φακου-μηνίσκου δακρύων, ο οποίος εξουδετερώνει την ασυμμετρία του κερατοειδή. Δεξιά απεικονίζεται ένας υβριδικός φακός, ο οποίος αποτελεί συνδυασμό ενός σκληρού φακού στο κέντρο του κερατοειδούς και ενός μαλακού φακού στην περιφέρεια.

Επέμβαση διασύνδεσης κερατοειδικού κολλαγόνου (corneal collagen crosslinking-CXL)[8]

Η επέμβαση διασύνδεσης κερατοειδικού κολλαγόνου είναι μια σχετικά καινούργια τεχνική η οποία έχει εφαρμογή σε εκτατικές διαταραχές του κερατοειδούς, όπως ο κερατόκωνος, η διαφανή εκφύλιση του ορίου του κερατοειδούς και σε μετεγχειρητική

εκτασία μετά από χειρουργείο κερατοειδούς. [20] Η χρήση της ριβοφλαβίνης, γνωστής ως B2 σε συνδυασμό με την υπεριώδη ακτινοβολία επάγει το σχηματισμό πλαγίων συνδέσεων μεταξύ των κολλαγόνων ινών στο στρώμα του κερατοειδούς, προκαλώντας σκλήρυνση ικανή να αδρανοποιήσει την εξέλιξη της νόσου. [21]



***Εικ. 2.7.2:** Αριστερά και πάνω απεικονίζεται η ενστάλαξη διαλύματος ριβοφλαβίνης κατά την CXL επέμβαση. Δεξιά και πάνω γίνεται η εφαρμογή της υπεριώδους ακτινοβολίας. Στην κάτω αριστερά εικόνα φαίνεται το αποτέλεσμα της CXL, κατά το οποίο ο κερατοειδής χάνει την ελαστικότητά του και γίνεται πιο ανθεκτικός.*

Ο όρος «διασύνδεση πλαγίων συνδέσμων κολλαγόνου (collagen cross-linking)» στις βιολογικές επιστήμες χρησιμοποιείται για να εκφράσει το σχηματισμό χημικών γεφυρών ακολουθούμενος από χημικές αντιδράσεις, μεταξύ πρωτεϊνών (π.χ. κολλαγόνο) και άλλων μορίων. Οι χημικές αυτές αντιδράσεις μπορούν να εκλυθούν από θερμότητα, πίεση, ή ακτινοβολία. Στην οφθαλμολογία, η φυσιολογική διασύνδεση του κερατοειδικού κολλαγόνου είναι μια διαδικασία που επέρχεται με την πάροδο της ηλικίας, λόγω της αντίδρασης οξειδωτικής απαμίνωσης που καταλύεται στις άκρες των κολλαγόνων ινών.

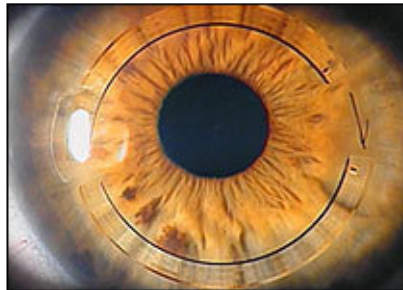
[22] Η δημιουργία των δεσμών αυτών συναντάται και στον διαβήτη, όπου συντέλεσε για το σχεδιασμό της θεραπευτικής διασύνδεσης κερατοειδικού κολλαγόνου για τη θεραπεία του κερατόκωνου. Στους διαβητικούς ασθενείς δεν παρατηρείται εξέλιξη του κερατόκωνου λόγω των δημιουργηθέντων πλαγίων συνδέσεων στο στρώμα του κερατοειδούς που οδηγούν στην ακαμψία του στρώματος.

Η ριβοφλαβίνη επιλέχθηκε ως φωτοευαθητοποιητής διότι είναι εύκολη και ασφαλής στη χρήση, μη τοξική και υδατοδιαλυτή. Επίσης δεν προκαλεί θόλωση ή ουλή στον κερατοειδή και κυρίως έχει την ικανότητα διείσδυσης-διαπερατότητας του κερατοειδικού στρώματος. Ο ρόλος της ριβοφλαβίνης είναι διπλός, αφού επάγει τη δημιουργία σταυρωτών συνδέσεων και προστατεύει τους υπόλοιπους ιστούς από την υπερϊώδη ακτινοβολία. [21]

Η τεχνική της διασύνδεσης του κερατοειδικού κολλαγόνου ξεκινάει με την ενστάλαξη τοπικού αναισθητικού, η οποία ακολουθείται από αφαίρεση του επιθηλίου του κερατοειδούς. Ακολούθως εφαρμόζεται διάλυμα ριβοφλαβίνης κάθε 3-5 λεπτά για περίπου 30 λεπτά έως ότου το στρώμα διαποτιστεί πλήρως από τη φωτοευαίσθητη ουσία, όπως διαπιστώνεται από την εναπόθεση κίτρινου χρώματος στον πρόσθιο θάλαμο κατά την εξέταση στη σχισμοειδή λυχνία. Πριν την εφαρμογή της υπερϊώδους ακτινοβολίας βεβαιώνεται με τη χρήση υπερήχων ότι το πάχος του κερατοειδούς δεν είναι λιγότερο από 400μm. Κατόπιν εφαρμόζεται UV ακτινοβολία ενέργειας 3mW/cm² για χρονικό διάστημα 30 λεπτών για συνολική δόση ενέργειας 5.4J/cm². Κατά τη διάρκεια της ακτινοβολίας ριβοφλαβίνη ενσταλάσσεται κάθε 2-5 λεπτά για να εξασφαλιστεί η πληρότητα του ιστού. Τέλος εφαρμόζεται ένας θεραπευτικός φακός επαφής μέχρι την επανεπιθηλιοποίηση του κερατοειδούς. Ο ασθενής ακολουθεί θεραπευτική αγωγή αποτελούμενη από σταδιακά μειούμενη δόση κορτικοστεροειδών, χρήση αντιφλεγμονωδών ουσιών και αντιβιοτική κάλυψη μέχρι την αφαίρεση του φακού επαφής (Εικ.2.7.2).

Ενθεση ενδοκερατοειδικών δακτυλίων

Μια εναλλακτική μέθοδος θεραπείας του κερατόκωνου αποτελούν οι ενδοκερατοειδικοί δακτύλιοι (Intrastromal Corneal Ring Segments, ICRS). Αρχικά χρησιμοποιήθηκαν για τη διόρθωση μικρών βαθμών μυωπίας. Μικρά δακτυλίδια από βιοσυμβατό υλικό τοποθετούνται στον κερατοειδή του κερατοκωνικού ασθενούς με σκοπό τη βελτίωση της τοπογραφικής εικόνας καθώς και της ποιότητας όρασης. Το 2004 εγκρίθηκε η χρήση των ενδοκερατοειδικών δακτυλίων από τον παγκόσμιο οργανισμό φαρμάκων. Η πρώτη εφαρμογή των δακτυλίων έγινε το 1997 από τον Joseph Colin. Υπάρχουν τέσσερα είδη δακτυλίων: τα Intacs, τα Intacs SK, τα Ferrara Rings και τα Kerarings. Είναι κατασκευασμένα από πολυμεθυλμεθακρυλικό (PMMA), έχουν σχήμα ημισελίνου και το μέγεθός τους ποικίλει σε διάμετρο, πάχος, μήκος τόξου και σχήματος εγκάρσιας διατομής. Η τοποθέτησή τους γίνεται μετά από δημιουργία ενός τούνελ στον κερατοειδή με την χρήση των Femtosecond Laser. Η θέση της τοποθέτησης αποφασίζεται από τον χειρουργό ανάλογα με τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του κάθε ασθενούς. Κύρια πλεονεκτήματα της μεθόδου αυτής είναι πως παρουσιάζει αναστρεψιμότητα, προσαρμοστικότητα και διατήρηση της ακεραιότητας του κεντρικού κερατοειδούς (Εικ. 2.7.3). [23]



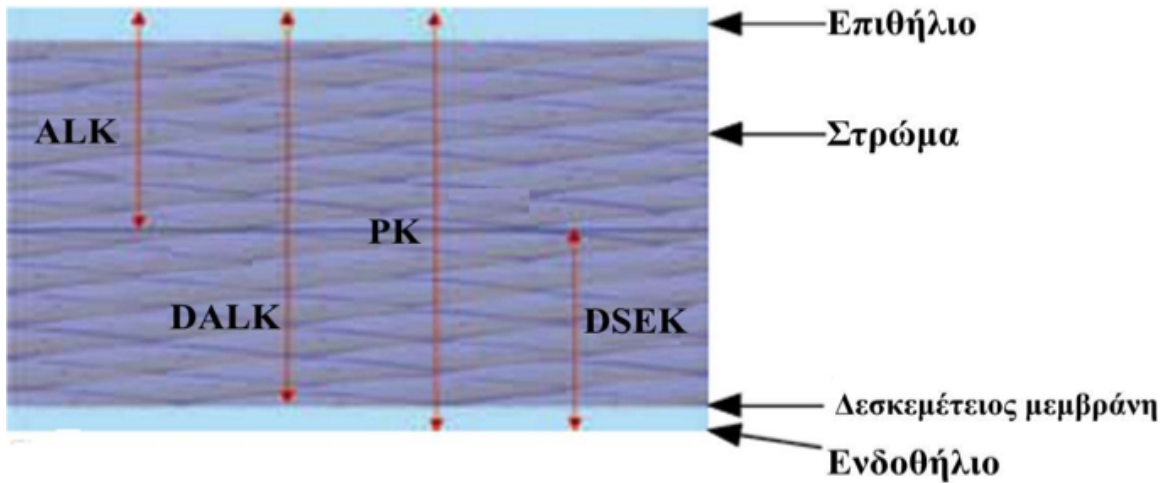
Εικ. 2.7.3: Εφαρμογή ενδοκερατοειδικών δακτυλίων στον κερατοειδή

Μεταμόσχευση κερατοειδούς [1]

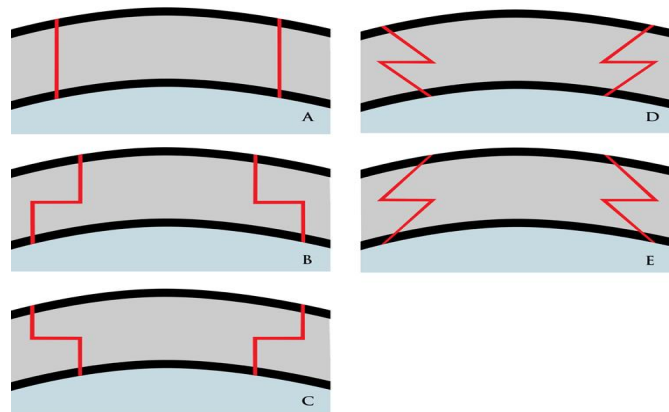
Σε προχωρημένο στάδιο κερατόκωνου, η προσεκβολή του κώνου και η λέπτυνση του στρώματος είναι σημαντική με σοβαρή επίπτωση στην όραση και μη ανεκτικότητα σε γυαλιά οράσεως και φακούς επαφής. Η μείωση της οπτικής οξύτητας προέρχεται κατά

κύριο λόγω από την αλλαγή στην καμπυλότητα του κερατοειδούς με επακόλουθο ανώμαλο αστιγματισμό και συχνά ουλή στον κερατοειδή. Σε αυτές τις περιπτώσεις όπου δεν πληρούνται τα κριτήρια για επέμβαση διασύνδεσης κερατοειδικού κολλαγόνου και ένθεσης ενδοκερατοειδικών δακτυλίων γίνεται συνήθως διαμπερής μεταμόσχευση κερατοειδούς. Τα αποτελέσματα της όρασης και της διάθλασης σε έναν ασθενή που υπεβλήθη σε κερατοπλαστική είναι σε γενικές γραμμές ικανοποιητικά αλλά η απόρριψη του ενδοθηλιακού στρώματος είναι ένας σοβαρός πιθανός κίνδυνος αν και όχι τόσο συχνός. Στις μέρες μας εφαρμόζονται διάφορες τεχνικές μεταμόσχευσης με σκοπό τη διατήρηση του ενδοθηλίου για τη μείωση της πιθανότητας απόρριψης του μοσχεύματος διατηρώντας παράλληλα την ακεραιότητα του βολβού (Εικ 2.7.4). [8] Η βαθιά πρόσθια στρωματική κερατοπλαστική (deep anterior lamellar Keratoplasty, DALK) κερδίζει έδαφος ως εναλλακτική θεραπεία της διαμπερούς κερατοπλαστικής. Σε αντίθεση με τη διαμπερή κερατοπλαστική η DALK δεν απαιτεί την πλήρη αφαίρεση και αντικατάσταση του κερατοειδούς. Στην περίπτωση αυτή αφαιρείται το επιθήλιο και το στρώμα και διατηρείται το ενδοθήλιο με τη δεσκεμέτιο μεμβράνη. Η επέμβαση αυτή επιτυγχάνεται είτε με την τεχνική «Big Bubble», όπου χρησιμοποιείται μια φυσαλίδα αέρα ανάμεσα στη δεσκεμέτιο μεμβράνη και το στρώμα είτε με τη χρήση του Femtosecond Laser. [24] Η τεχνική αυτή μειώνει τον κίνδυνο απόρριψης του κερατοειδικού μοσχεύματος και παράλληλα βελτιώνει την επιβίωσή του.

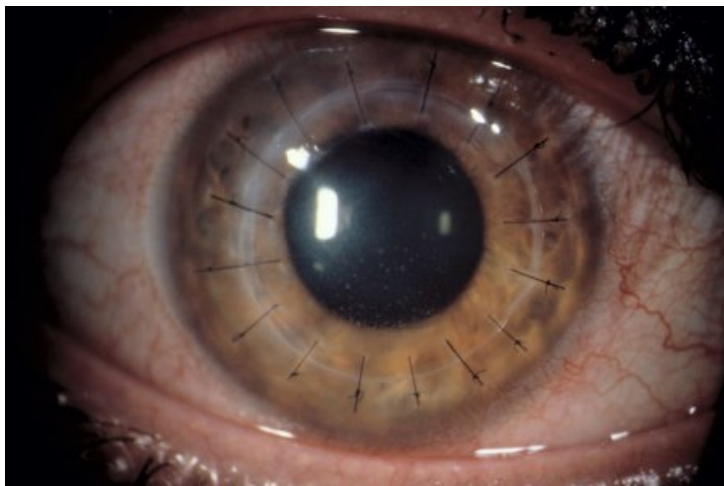
Το Femtosecond laser αποτελεί την τελευταία εξέλιξη της οφθαλμολογίας σε επεμβάσεις μεταμόσχευσης κερατοειδούς, αφού δίνει τη δυνατότητα στον χειρουργό να δημιουργήσει τομές μεγάλης ακρίβειας, επιτρέπει απόλυτη ταύτιση δέκτη μοσχεύματος και συμβάλλει αποτελεσματικά στην καλή έκβαση της μετεγχειρητικής πορείας του ασθενούς (Εικ.2.7.5, Εικ.2.7.6).



Εικ.2.7.4: Τεχνικές μεταμόσχευσης κερατοειδούς. ALK-Anterior Lamellar Keratoplasty, πρόσθια στρωματική κερατοπλαστική, DALK-Deep Anterior Lamellar Keratoplasty, βαθιά πρόσθια στρωματική κερατοπλαστική, PK-Penetrating Keratoplasty, διαμπερής κερατοπλαστική, DSEK-Descemet's Stripping Endothelial Keratoplasty, ενδοθηλιακή τμηματική κερατοπλαστική.



Εικ.2.7.5: Τομές κερατοειδούς με χρήση Femtosecond laser. A.Standard Cut, B.Top Hat, C.Mushroom, D.Zig-Zag, E.Christmas Tree



Εικ.2.7.6: Μεταμόσχευση κερατοειδούς

Συνδυασμένες τεχνικές

Συνδυασμένες τεχνικές έχουν προταθεί με σκοπό να βελτιστοποιήσουν τα αποτελέσματα της CXL τεχνικής. Μια από τις μεγαλύτερες ανησυχίες κατά την επέμβαση CXL είναι ότι παρότι σταθεροποιείται η εξελικτική, εκτατική πάθηση του ασθενούς, η οπτική οξύτητα παραμένει μη ικανοποιητική. Πρόσφατες μελέτες επικεντρώνουν το ενδιαφέρον τους στη χρήση της φωτοδιαθλαστικής κερατεκτομής (PRK) σε συνδυασμό με την CXL. Η επέμβαση PRK μπορεί να διενεργηθεί είτε πριν την CXL είτε μετά με ικανοποιητικά αποτελέσματα και στις δύο περιπτώσεις. Στις μέρες μας η τοπογραφικά καθοδηγούμενη επιφανειακή κερατεκτομή (PRK) πριν ή μετά τη CXL καταφέρνει να μειώσει τις τοπογραφικές ανωμαλίες καθώς και τον αστιγματισμό ενώ παράλληλα σταθεροποιεί τον εξελικτικό κερατόκωνο. [25], [26] Σε πρόσφατη μελέτη αφού αφαιρέθηκε το επιθήλιο με φωτοθεραπευτική κερατεκτομή (t-PTK) εφαρμόστηκε εν συνεχεία τοπογραφικά καθοδηγούμενη PRK ακολουθούμενη από CXL. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν βελτίωση στο 48% των ασθενών μια γραμμής και άνω στην οπτική οξύτητα. [26] Αυτή η συνδυασμένη τεχνική φαίνεται να είναι κατάλληλη σε ασθενείς με αρχόμενο κερατόκωνο διότι σε πιο προχωρημένες καταστάσεις η λέπτυνση του στρώματος αποτελεί περιοριστικό παράγοντα για την αφαίρεση ιστού. Η επέμβαση διασύνδεσης

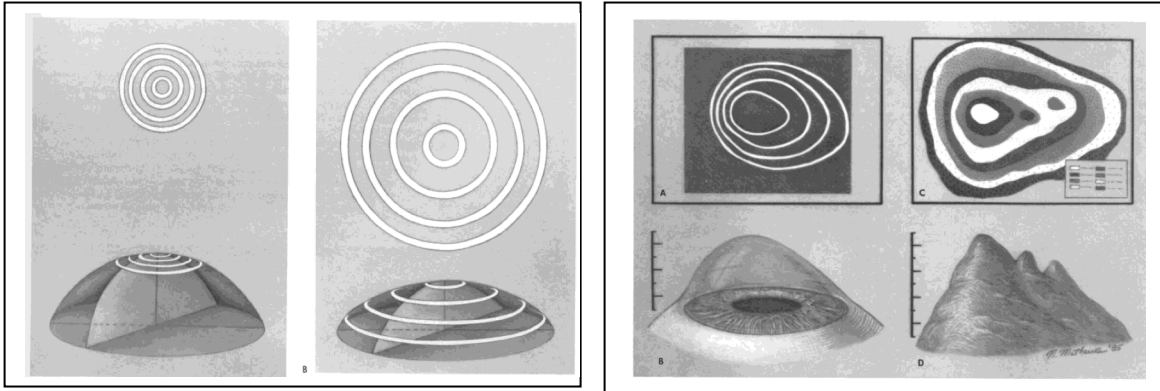
κερατοειδικού κολλαγόνου συνδυάζεται επίσης και με ένθεση ενδοκερατοειδικών δακτυλίων ή ακόμα και σε επέμβαση τριών σταδίων με συνοδό PRK και ICRS. [27]

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

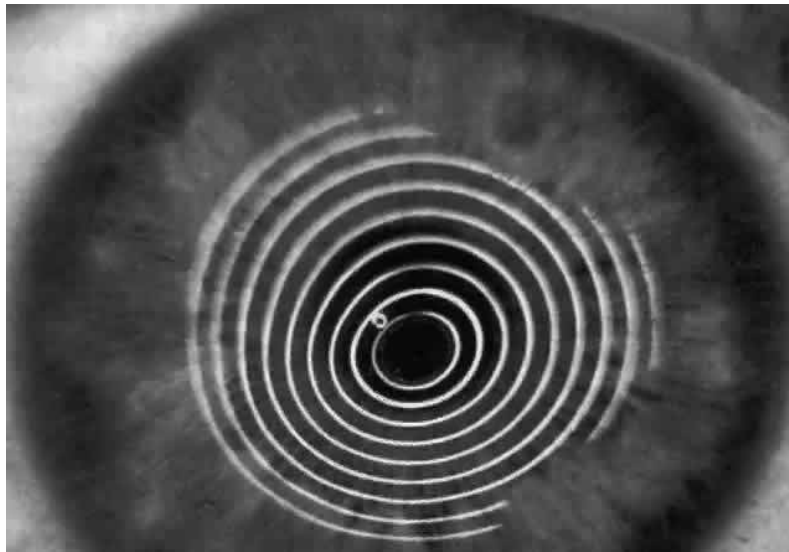
3.1 Τοπογραφία Κερατοειδούς [8]

Η τοπογραφία είναι η επιστήμη που περιγράφει και αναπαριστά τα χαρακτηριστικά μιας συγκεκριμένης επιφάνειας με μεγάλη λεπτομέρεια. Στην οφθαλμολογία η τοπογραφία αποτελεί μέθοδο λεπτομερούς απεικόνισης της επιφάνειας του κερατοειδούς. Σήμερα βρίσκει ευρεία εφαρμογή στη διαθλαστική χειρουργική. Χρησιμοποιείται σαν οδηγό σημείο για το σχεδιασμό επεμβάσεων που σκοπό έχουν τη διόρθωση των διαθλαστικών σφαλμάτων του οφθαλμού μέσω σμίλευσης με laser της πρόσθιας επιφάνειας του χιτώνα καθώς και για διαγνωστικούς σκοπούς και παρακολούθηση κάποιας πάθησης του προσθίου ημιμορίου. Η τοπογραφία συγκαταλέγεται στις μεθόδους εκλογής προκειμένου να διαγνωσθεί ο κερατόκωνος, να ανιχνευθούν πρώιμες μορφές της πάθησης (π.χ υποκλινικός κερατόκωνος) καθώς επίσης και για τη μετέπειτα παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου.

Η επιφάνεια του κερατοειδή, η οποία καλύπτεται από δακρυικό φιλμ συμπεριφέρεται σαν διαθλαστική επιφάνεια- η πιο ισχυρή διαθλαστική επιφάνεια του οφθαλμού- αλλά και σαν ανακλαστική επιφάνεια. Οι Goode και Placido χρησιμοποίησαν αυτά τα χαρακτηριστικά προκειμένου να δημιουργήσουν την τοπογραφική εικόνα του κερατοειδούς μέσω της ιδιότητάς του να δρα ως καθρέπτης. Η πιο συνηθισμένη μέθοδος τοπογραφίας βασίζεται στην απεικόνιση ομόκεντρων εναλλασσόμενων φωτεινών και σκοτεινών δακτυλίων (placido disk) που προβάλλονται πάνω στην πρόσθια επιφάνεια του κερατοειδούς μέσω ανάκλασης. Αρχικά η τεχνική αυτή χρησιμοποιήθηκε για ποιοτική αξιολόγηση του τοπογραφικού χάρτη. Στη συνέχεια με τη χρήση ειδικών αλγορίθμων πέρα από το χρωματικό χάρτη παρέχεται η δυνατότητα και ποσοτικής αξιολόγησης με τη βοήθεια ειδικών δεικτών. Σε περιπτώσεις ασθενών που φέρουν ανωμαλίες στην επιφάνεια του κερατοειδούς τα είδωλα των δακτυλίων παραμορφώνονται (Εικ.3.1.1, Εικ. 3.1.2).



Εικ. 3.1.1: Οι ανωμαλίες της επιφάνειας του κερατοειδούς προκαλούν παραμόρφωση του ειδώλου των δακτυλίων που σχηματίζεται από ανάκλαση. Ανάλογα με την κυρτότητα του κερατοειδούς υπάρχει και αντίστοιχη παραμόρφωση του ειδώλου των δακτυλίων.



Εικ.3.1.2: Placido disc. Ομόκεντροι δακτύλιοι προβαλλόμενοι στην πρόσθια επιφάνεια του κερατοειδούς

Η ανακλώμενη εικόνα καταγράφεται από μία μικρή ψηφιακή κάμερα, η οποία βρίσκεται στο κέντρο των δακτυλίων. Μετά την ανάλυση και επεξεργασία της εικόνας γίνεται απεικόνιση του κερατοειδούς μέσω χρωματικών χαρτών. Οι τοπογραφικοί αυτοί χάρτες παρέχουν πληροφορίες για τη διαθλαστική ισχύ του κερατοειδούς, το σχήμα και την παχυμετρία. Κάθε χάρτης διαθέτει μια χρωματική κλίμακα, στην οποία κάθε χρώμα

αντιστοιχεί είτε σε διαφορετικές διοπτρίες είτε σε διαφορετικό πάχος, ανάλογα τι απεικονίζει. Τα θερμά χρώματα που τείνουν στο κόκκινο απεικονίζουν πιο κυρτά τμήματα του κερατοειδούς, ενώ τα πιο ψυχρά πιο επίπεδα.

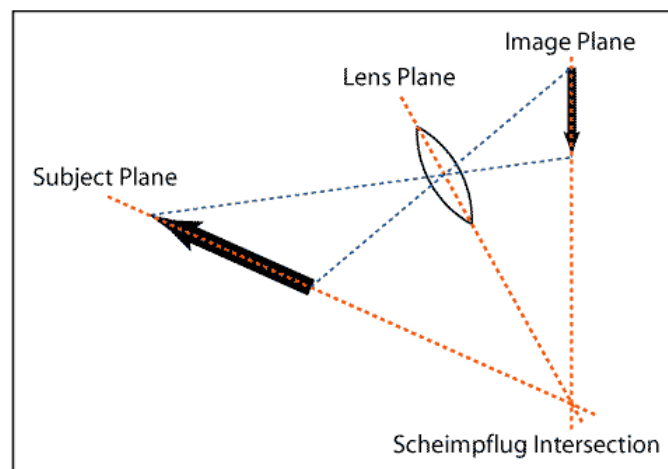
Το πλήθος των δακτυλίων που απεικονίζονται προσδιορίζει και την ακρίβεια με την οποία προσεγγίζεται το σχήμα της επιφάνειας. Η υπόθεση που γίνεται για το σχήμα του κερατοειδούς στην μέθοδο απεικόνισης με τον δίσκο του placido με ομόκεντρους δακτυλίους, είναι ότι χρησιμοποιείται ένα σχήμα αναφοράς για την βαθμονόμηση. Το σχήμα αναφοράς είναι μία σφαιρική επιφάνεια με ακτίνα καμπυλότητας 7.8 χιλιοστά (Best-Fit-Sphere) και προσεγγίζει την μέση καμπυλότητα για ένα μέσο οφθαλμό.

Η τοπογραφία κερατοειδούς με αρχή λειτουργίας placido δεν μετράει απευθείας τις συντεταγμένες x, y και z από τα σημεία του κερατοειδούς για τρισδιάστατη απεικόνιση, αλλά μετράει την απόκλιση των ανακλασμένων δακτυλίων και υπολογίζει την ακτίνα της καμπυλότητας των σημείων του κερατοειδούς σε διάφορους μεσημβρινούς. Η καμπυλότητα του κερατοειδούς μετατρέπεται σε διαθλαστική ισχύ και εκφράζεται σε κερατομετρικές διοπτρίες.

Η μέθοδος τοπογραφίας του κερατοειδούς με τεχνική Placido θεωρείται ως η πλέον ευαίσθητη μέθοδος για την ανίχνευση του κερατόκωνου. Παρόλα αυτά οι μέθοδοι ανίχνευσης με placido παρουσιάζουν αρκετά μειονεκτήματα. Σε περιπτώσεις κερατοειδικής ανωμαλίας, στρέβλωσης επιφάνειας κερατοειδούς από χρήση φακών επαφής, ουλής στον κερατοειδή και ανεπαρκούς δακρυικού φιλμ είναι πιθανό οι τοπογραφίες να μην είναι αξιόπιστες. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την εισαγωγή ψευδώς θετικών διαγνώσεων κερατόκωνου. Επίσης η τοπογραφία που βασίζεται στη μέθοδο με δακτυλίους placido αξιολογεί μόνο την πρόσθια επιφάνεια του κερατοειδούς χωρίς να παρέχει πληροφορίες για την οπίσθια, η οποία παίζει σημαντικό ρόλο στην παρακολούθηση της εξέλιξης του κερατόκωνου καθώς και στην έγκαιρη διάγνωσή του. Η μέτρηση του πάχους του κερατοειδούς αποτελεί ένα σημαντικό επιπρόσθετο στοιχείο στην εξέταση του κερατόκωνου το οποίο δεν προσφέρεται με την τεχνική placido. Πρόσφατα με την εξέλιξη των μηχανημάτων Orbscan που χρησιμοποιούν την τεχνική

placido καθώς και αυτών που βασίζονται στην τεχνική Scheimpflug όπως το Pentacam, Sirius και Galilei (dual-Scheimpflug Analyzer) γίνεται δυνατή η απεικόνιση τόσο της πρόσθιας όσο και της οπίσθιας επιφάνειας του κερατοειδούς. Επιπλέον υπάρχει η δυνατότητα μέτρησης της παχυμετρίας του κερατοειδούς, η οποία προκύπτει από την υψομετρική διαφορά της πρόσθιας και της οπίσθιας επιφάνειας.

Η αρχή Scheimpflug βασίζεται σε ένα γεωμετρικό κανόνα που περιγράφει τον προσανατολισμό του επιπέδου εστίασης ενός οπτικού συστήματος όταν το επίπεδο του φακού δεν είναι παράλληλο με το επίπεδο απεικόνισης του ειδώλου. Με μια συνηθισμένη κάμερα, όταν το αντικείμενο δεν είναι παράλληλο με το επίπεδο του ειδώλου τότε μια μικρή περιοχή είναι εστιασμένη. Με την τεχνική αυτή κατορθώνεται το επίπεδο του αντικειμένου, του φακού και του ειδώλου να είναι πλήρως εστιασμένο κατά μήκος μιας ευθείας γραμμής που ονομάζεται γραμμή Scheimpflug (Εικ. 3.1.2). [28]

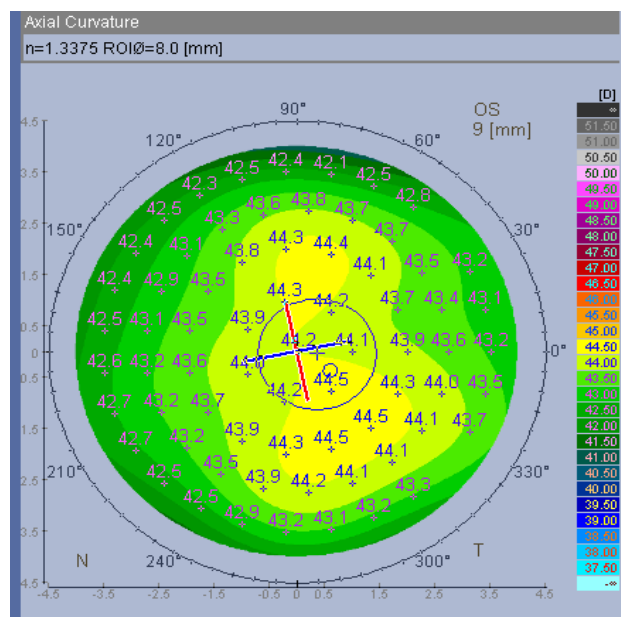


Εικ. 3.1.2: Αρχή λειτουργίας συστήματος Scheimpflug όπου το επίπεδο του αντικειμένου, του φακού και του ειδώλου είναι πλήρως εστιασμένο.

Το τοπογραφικό μηχάνημα Galilei Dual-Scheimpflug Analyzer είναι ένα υψηλής ακρίβειας οπτικό σύστημα για την τοπογραφία του κερατοειδούς, που προσφέρει μια τρισδιάστατη ανάλυση του προσθίου ημιμορίου βασισμένο σε δυο περιστρεφόμενες Scheimpflug κάμερες σε συνδυασμό με ένα δίσκο Placido. Η απεικόνιση Placido προσφέρει μεγάλη ακρίβεια όσον αφορά την καμπυλότητα και η απεικόνιση με σύστημα

Scheimpflug δίνει πληροφορίες για την ανύψωση της επιφάνειας του κερατοειδούς. Η διπλή απεικόνιση μέσω της τεχνικής Scheimpflug βελτιώνει την ανίχνευση της οπίσθιας επιφάνειας του κερατοειδούς και προσφέρει ακριβείς μετρήσεις στον υπολογισμό του πάχους του, ακόμα και όταν οι κάμερες είναι αποκεντρωμένες λόγω οφθαλμικών κινήσεων. [29]

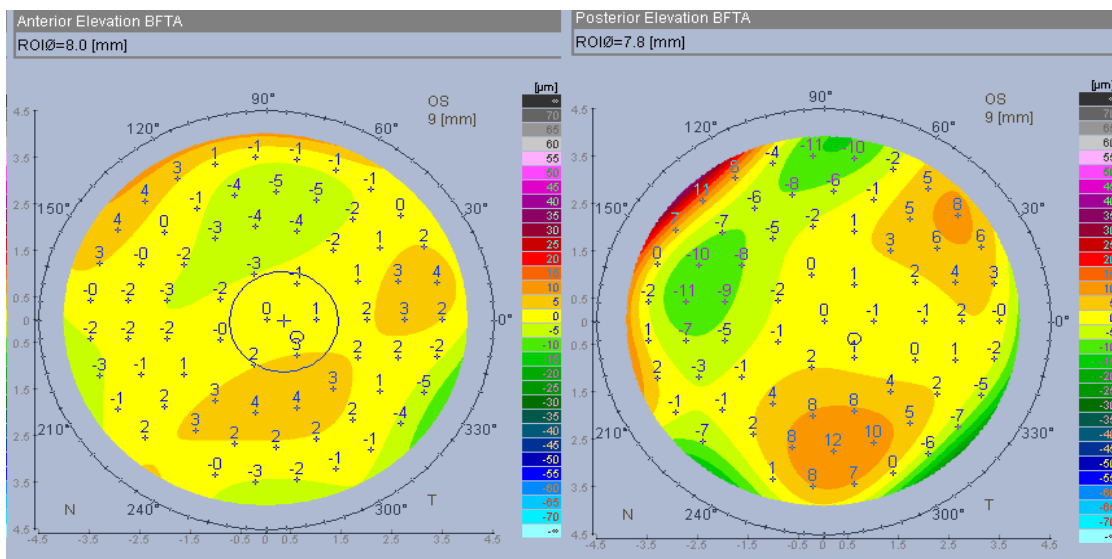
Το Galilei έχει τη δυνατότητα να παρέχει διάφορους πολυχρωματικούς χάρτες καθένας από τους οποίους δίνει και διαφορετική πληροφορία για τον κερατοειδή. Έτσι λοιπόν υπάρχει ο χάρτης axial map, ο οποίος αποτελεί τον πιο απλό απεικονιστικό χάρτη και παρέχει πληροφορίες για την καμπυλότητα του κερατοειδούς. Σύμφωνα με την χρωματική κλίμακα τα ζεστά χρώματα προσδιορίζουν τις πιο κυρτές περιοχές ενώ τα ψυχρά τις πιο επίπεδες. Αποτελεί τον πιο συνήθη χρησιμοποιούμενο χάρτη λόγω της ευκολίας του στην ανάγνωση. Εντούτοις, ενώ παρέχει χρήσιμες πληροφορίες για την καμπυλότητα του κερατοειδούς στο σύνολό του, αδυνατεί να εντοπίσει μικρές αλλαγές καμπυλότητας καθώς και να απεικονίσει με ακρίβεια την περιφέρεια του κερατοειδούς (Εικ.3.1.3).



Εικ.3.1.3 : Απεικόνιση του αξονικού χάρτη (axial map) με την τεχνολογία Dual Scheimpflug Analyzer (Galilei).

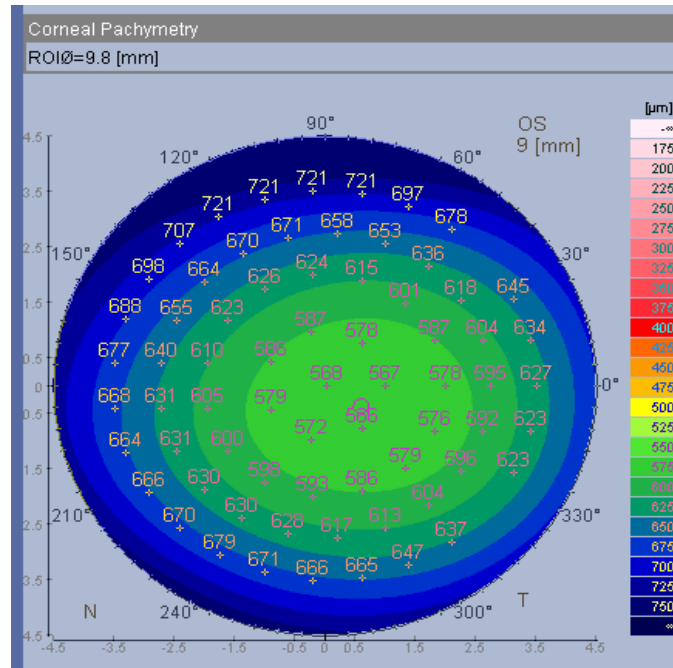
Οι tangential maps αποτελούν χάρτες υπολογισμού καμπυλότητας του κερατοειδούς με μεγάλη ακρίβεια. Αυτό συμβαίνει διότι ο χάρτης αυτός προέρχεται από τον υπολογισμό της εφαπτομενικής σχέσης της καμπυλότητας του κερατοειδή με έναν φυσιολογικό.

Οι χάρτες ανύψωσης (corneal elevation maps) δίνουν πληροφορίες για την ανύψωση της πρόσθιας ή της οπίσθιας επιφάνειας του κερατοειδούς. Στην ουσία είναι χάρτες που απεικονίζουν την υψομετρική διαφορά της επιφάνειας του κερατοειδούς σε σχέση με μια επιφάνεια αναφοράς είτε σφαιρική (BFS) είτε ασφαιρική και τορική (best fit and aspherical surface-BFTA) μετρούμενη σε μικρόμετρα (μm). Η χρωματική κλίμακα αναπαριστά την απόκλιση από την επιφάνεια αναφοράς, με ζεστά χρώματα υποδηλώνεται η επιφάνεια που είναι πιο κυρτή από την επιφάνεια αναφοράς και με ψυχρά όταν η επιφάνεια είναι πιο επίπεδη (Εικ.3.1.4).



Εικ.3.1.4: Τοπογραφικοί χάρτες ανύψωσης με την τεχνολογία Dual Scheimpflug. Αριστερά, ανυψομετρικός χάρτης πρόσθιας επιφάνειας κερατοειδούς. Δεξιά ανυψομετρικός χάρτης οπίσθιας επιφάνειας κερατοειδούς. Σε κάθε χάρτη παρατίθενται η χρωματική κλίμακα διαβάθμισης μετρούμενη σε μικρόμετρα (μm).

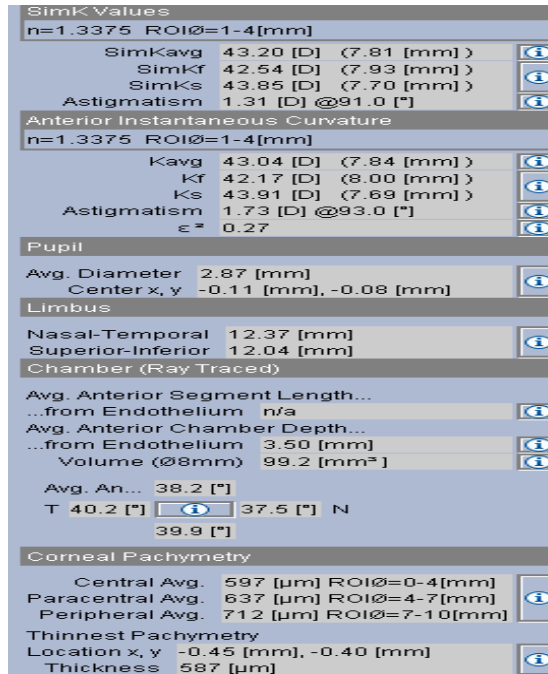
Οι χάρτες παχυμετρίας (corneal pachymetry maps) του κερατοειδούς απεικονίζουν το πάχος του κερατοειδούς σε όλη του την έκταση υπολογισμένο σε μικρόμετρα (Εικ.3.1.5).



Εικ.3.1.5:Χάρτης παχυμετρίας κερατοειδούς.

Πέρα από την ποιοτική ανάλυση μέσω πολυχρωματικών χαρτών τα τοπογραφικά μηχανήματα προσφέρουν και ποσοτική ανάλυση μέσω των πληροφοριών που συλλέγουν από κάθε τοπογραφία. Συγκεκριμένα το Galilei παρέχει δείκτες που αφορούν όλη την επιφάνεια του κερατοειδούς, της περιφέρειας καθώς και δείκτες από το συνδυασμό διαφόρων τμημάτων του κερατοειδούς. Η παράμετρος SimK (Simulated keratometry) παρέχει πληροφορίες για την καμπυλότητα στο κέντρο του κερατοειδούς σε διάμετρο τριών χιλιοστών. Με τους δείκτες SimKf και SimKs συμβολίζονται ο πιο επίπεδος και ο πιο κυρτός μεσημβρινός ανάλογα, που διαφέρουν κατά 90 μοίρες. Επίσης παρέχει πληροφορίες τόσο για την καμπυλότητα της πρόσθιας όσο και της οπίσθιας επιφάνειας του κερατοειδούς. Όσον αφορά την παχυμετρία διαθέτει δείκτες μέτρησης κεντρικής, περιφερικής παχυμετρίας αλλά και λεπτότερου πάχους στον κερατοειδή με ακριβείς συντεταγμένες. Επιπλέον πληροφορίες παρέχει για τη διάμετρο της κόρης, το βάθος του

προσθίου θαλάμου καθώς και τη διάμετρο του σκληροκερατοειδικού ορίου σε οριζόντιο και κατακόρυφο άξονα (Εικ.3.1.6).



Εικ.3.1.6: Τοπογραφικοί δείκτες όπως αναπαρίστανται μετά τη λήψη της τοπογραφίας του κερατοειδούς από το Galilei.

Ένα σύνολο από ειδικούς δείκτες συμπεριλαμβάνονται στη λήψη της τοπογραφίας, από τους οποίους μπορούν να εξαχθούν χρήσιμα συμπεράσματα για την πάθηση του κερατόκωνου.

Δείκτης I-S (inferior-superior): παρουσιάζει τη διαφορά μεταξύ άνω και κάτω επιφάνειας του κερατοειδούς μετρούμενη σε διοπτρική ισχύ, τρία χιλιοστά από το κέντρο του κερατοειδούς.

Δείκτης SAI (Surface Asymmetry Index): υπολογίζεται από τη διαφορά διοπτρικής ισχύος μεταξύ σημείων που εντοπίζονται στον ίδιο δακτύλιο σε αντιδιαμετρικές θέσεις, λαμβάνοντας ως τιμή το μέσο όρο των διαφορών αυτών.

Δείκτης SRI (Surface Regularity Index): υποδηλώνει πόσο ομαλή (σφαιρική) είναι μια επιφάνεια. Σε μια τέλεια λεία επιφάνεια η τιμή του δείκτη είναι 0. Ο υπολογισμός της

τιμής του δείκτη επιτυγχάνεται με την άθροιση των διαφορών της διαθλαστικής δύναμης ανάμεσα στα ζεύγη των δακτυλίων.

Δείκτης IAI (Irregular Astigmatism Index): αντιπροσωπεύει τη μέση διακύμανση της διοπτρικής ισχύος κατά μήκος των ημι-μεσημβρινών ανάμεσα στου δακτυλίου των placido.

Δείκτης AA (Analyzed Area): αφορά το λόγο της επιφάνειας ανάλυσης πραγματικών δεδομένων του κερατοειδούς προς την επιφάνεια που ορίζεται από κύκλο ακτίνας 4.5mm.

Δείκτης DSI (Differential Sector Index): χαρακτηρίζει τη μεγαλύτερη διαφορά διοπτρικής ισχύος υπολογισμένη ανά τμήματα 45μοιρών.

Δείκτης OSI (Opposite Sector Index): αντιπροσωπεύει τη μεγαλύτερη διαφορά διοπτρικής ισχύος ανάμεσα σε κυκλικά τμήματα που βρίσκονται αντιδιαμετρικά.

Δείκτης CSI (Center Surrounded Index): αντιπροσωπεύει τη διαφορά διοπτρικής ισχύος ανάμεσα στην κεντρική (3mm) και περιφερική (6mm) μοίρα του κερατοειδούς.

Δείκτης ACP (Average Central Power): παρουσιάζει το μέσο όρο της διοπτρικής ισχύος όλων των σημείων εντός των κεντρικών τριών χιλιοστών.













Δείκτης SDP (Standard Deviation Power): αντιπροσωπεύει την τυπική απόκλιση όλων των μετρήσεων που παρουσιάζονται στο χάρτη.

Δείκτης KPI (Keratoconus Prediction Index): ο δείκτης πρόβλεψης υπάρχοντος κερατόκωνου είναι ένας συγκεντρωτικός δείκτης των επιμέρους δεικτών DSI, OSI, CSI, SAI, SimKsteep, SimKflat, IAI και AA. Εκφράζεται ως επί τοις εκατό πιθανότητα και ο μαθηματικό τύπος υπολογισμού του είναι ο ακόλουθος:

$$KPI=4.62 \times [0.30 + 0.01 \times (-41.23 - 0.15 \times DSI + 1.18 \times OSI + 1.49 \times CSI + 4.13 \times SAI - 0.56 \times SimKsteep + 1.08 \times SimKflat + 3.74 \times IAI + 0.10 \times AA)] - 60.25$$

Δείκτης KProb (Keratoconus Probability): δείκτης ο οποίος εκφράζει την επί τοις εκατό πιθανότητα παρουσίας κερατόκωνου.

(Εικ.3.1.7) [29]

Keratoconus Indices					
I-S	0.61 [D]		DSI	1.59 [D]	
SAI	0.46 [D]		OSI	0.54 [D]	
SRI	0.35 [D]		CSI	0.54 [D]	
IAI	0.37 [D]		ACP	43.08 [D]	
AA	97.6%		SDP	0.72 [D]	
KPI	0.0%		KProb	1.3%	

Εικ.3.1.7: Κερατοκωνικοί δείκτες όπως παριστάνονται μετά τη λήψη της τοπογραφίας του κερατοειδούς από το Galilei.

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

4.1 Εισαγωγή-Σκοπός

Πολλές μελέτες υποστηρίζουν το ρόλο ενός γενετικού υποβάθρου στην αιτιοπαθογένεια της πάθησης. [12-18] Μια γενετική βάση όσον αφορά τον κερατόκωνο έχει ενοχοποιηθεί λόγω 1) της αυξημένης εμφάνισης περιστατικών σε μέλη της ίδιας οικογένειας, 2) της υψηλής συσχέτισης σε μονοζυγωτικά δίδυμα καθώς και 3) της συσχέτισης του κερατόκωνου με πληθώρα από γενετικά σύνδρομα. [13], [4] Ενώ ο κερατόκωνος εμφανίζεται σποραδικά, έχει καταγραφεί ένα ποσοστό 6-23.5% με θετικό οικογενειακό ιστορικό κερατόκωνου υποδηλώνοντας πως ο κληρονομικός παράγοντας παίζει σημαντικό ρόλο. [14], [15] Υπάρχουν μελέτες που αναφέρουν τοπογραφικές ανωμαλίες σε συγγενείς ασθενών με κερατόκωνο, χαρακτηρίζοντάς τους ως υποκλινικούς. [13] Όμοια τοπογραφικά προφίλ συναντώνται και σε ασθενείς υποψήφιους για διαθλαστική χειρουργική καθώς και σε ασθενείς με μετεγχειρητική (συνήθως μετά από χειρουργική επέμβαση LASIK) εκτασία κερατοειδούς. Επομένως, αυτές οι τοπογραφικές ανωμαλίες θα πρέπει να θεωρούνται ως αντένδειξη για να προχωρήσει κάποιος σε διαθλαστική χειρουργική. Ενώ έχει γίνει μεγάλη πρόοδος στα τοπογραφικά συστήματα απεικόνισης κερατοειδή, με ανάπτυξη τόσο ποσοτικών όσο και ποιοτικών δεικτών, παραμένει δύσκολη η διάγνωση του υποκλινικού κερατόκωνου.

Σκοπός της μελέτης αυτής είναι η τοπογραφική ανάλυση, τόσο ποιοτικά όσο και ποσοτικά, της οικογενούς μορφής του κερατόκωνου με στόχο την ανεύρεση κάποιου συγκεκριμένου προφίλ, καθώς και της βελτίωσης των διαγνωστικών κριτηρίων του υποκλινικού κερατόκωνου, αναλύοντας συγγενείς οικογενειών με διαπιστωμένο οικογενή κερατόκωνο. Η μελέτη του γενετικά διαπιστωμένου κερατόκωνου θα βοηθήσει στην ανίχνευση χαμηλής εκφραστικότητας μορφών κερατόκωνου όπως και στην ανεύρεση τοπογραφικών προφίλ που ενδέχεται να εκφράζουν οι συγγενείς των ασθενών με οικογενή κερατόκωνο.

4.2 Ασθενείς και Μέθοδος

Πληθυσμός Ασθενών

Η μελέτη διεξήχθη στο ΒΕΜΜΟ, της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Κρήτης μεταξύ Οκτωβρίου 2013 και Ιουνίου 2014.

Κατά την περίοδο αυτή, υπολογίστηκε η συχνότητα του οικογενούς κερατόκωνου, λαμβάνοντας υπόψην το οικογενειακό ιστορικό για κερατόκωνο ασθενών με κλινικό κερατόκωνο που προσέρχονταν στο κέντρο και επέμβαση διασύνδεσης κερατοειδικού κολλαγόνου. Ασθενείς με κλινικό κερατόκωνο καθώς και μέλη της οικογένειάς τους με πρώτου βαθμού συγγένεια (γονείς-παιδιά) κλήθηκαν να συμμετάσχουν στη μελέτη. Εξετάστηκαν συγγενείς των ασθενών που ανέφεραν θετικό οικογενειακό ιστορικό για κερατόκωνο κατά τη λήψη του ιστορικού στον προεγχειρητικό έλεγχο, καθώς και συγγενείς των ασθενών χωρίς προϋπάρχον θετικό οικογενειακό ιστορικό της πάθησης για την ανακάλυψη οικογενούς κερατόκωνου στα μέλη αυτά. Από αυτές, μόνο οι οικογένειες με τουλάχιστον δύο μέλη σχετιζόμενα με κερατόκωνο επιλέγονταν για την μετέπειτα ανάλυση. Στα μέλη αυτά διεξήχθη οφθαλμολογική εξέταση, καταγραφή λεπτομερούς ιστορικού με έμφαση στα ευρήματα που σχετίζονται με κερατόκωνο, όπως το τρίψιμο οφθαλμών, η δυσανεξία σε φακούς επαφής, η ατοπία, ιστορικό γενετικών συνδρόμων (σ. Down, σ. Ehrels Danlos, σ. Marfan κ.α.). Η διάγνωση του κλινικού κερατόκωνου επιβεβαιώνονταν παρουσία των εξής ευρημάτων:(1) αλλοιωμένες κερατομετρικές μετρήσεις, αλλοιώσεις στην ερυθρή αντανάκλαση κατά την οφθαλμοσκόπηση ή ανωμαλίες στην τοπογραφία του κερατοειδούς (ασυμμετρία άνω-κάτω ημιμορίου, ή προφίλ κατώτερης ή κεντρικής εκτασίας, ή προφίλ ασύμμετρου αστιγματισμού με λοξό άξονα) σχετιζόμενη με κερατόκωνο, και (2) τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα κλινικά σημεία: λέπτυνση στρώματος κερατοειδούς, γραμμές Vogt, και δακτύλιος του Fleischer. Επίσης καταγράφονταν και άλλα δημογραφικά στοιχεία όπως φύλο, ηλικία, τόπος καταγωγής. Οι οικογένειες χωρίζονταν σε δύο ομάδες, αυτή των κερατοκωνικών ασθενών και αυτή των συγγενών πρώτου βαθμού που δεν έπασχαν από κλινικό κερατόκωνο.

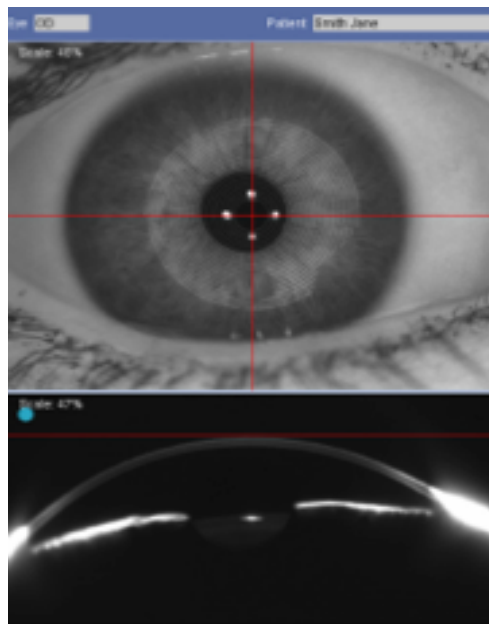
Στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκε ένα δείγμα αναφοράς (control group) με κριτήρια ένταξης τα παρακάτω: 1) ηλικία μεγαλύτερη από 16, 2) ασθενείς που προσέρχονται στο κέντρο για προεγχειρητικό έλεγχο διαθλαστικής χειρουργικής (επιφανειακή φωτοκερατεκτομή (PRK) είτε LASIK (Laser Assisted in situ Keratomileusis), 3) απουσία ατομικού και οικογενειακού ιστορικού για κερατόκωνο, 4) απουσία θετικού ιστορικού χειρουργικής επέμβασης στον οφθαλμό, τραύματος, πρόσφατης χρήσης φακών επαφής ή οφθαλμικής πάθησης και 5) άτομα σε ηλικιακή αντιστοιχία με αυτό των συγγενών των κερατοκωνικών ασθενών.

Η μελέτη εγκρίθηκε από την επιτροπή βιοηθικής. Όλοι οι συμμετέχοντες ενημερώνονταν για το σκοπό της μελέτης και υπέγραφαν το αντίστοιχο έντυπο συγκατάθεσης.

Τοπογραφική εξέταση

Όλοι οι συμμετέχοντες προέβησαν σε τοπογραφική εξέταση κερατοειδούς μέσω του συστήματος Galilei Dual Scheimpflug Analyzer (Ziemer Ophthalmic Systems AG, Switzerland). Οι λήψεις γίνονται από έμπειρους χειριστές σε σκοτεινό χώρο και μόνο καλής ποιότητας λήψεις (quality check) χρησιμοποιούνται για τη μετέπειτα ανάλυση. Ο κάθε εξεταζόμενος αφού λάβει καθιστή θέση στον τοπογράφο, πριν τη λήψη τοποθετεί τον πάγωνα και το μέτωπο στις προκαθορισμένες θέσεις προκειμένου να διατηρείται σταθεροποιημένη η κεφαλή. Έπειτα ζητείται από τον ασθενή να προσηλώνει το βλέμμα του στον κόκκινο στόχο που προβάλλεται από το μηχάνημα. Για την βέλτιστη απεικόνιση, αμέσως πριν τη λήψη της τοπογραφίας, ζητείται από τον ασθενή να βλεφαρίσει μερικές φορές, ώστε η δακρυϊκή στιβάδα στον κερατοειδή να είναι ακέραια την στιγμή της λήψης. Την ίδια στιγμή μια εικόνα του οφθαλμού του εξεταζόμενου απεικονίζεται στην οθόνη του υπολογιστή ευθυγραμμισμένη με τον οπτικό άξονα, ο οποίος αναπαρίσταται στο κέντρο τεσσάρων λευκών κηλίδων και η κορυφή του κερατοειδούς σημειώνεται όπως φαίνεται στην εικόνα 4.2.1. Εν συνεχεία ο χειριστής εστιάζει και ευθυγραμμίζει την εικόνα. Οι ενδείξεις του συστήματος προϋποθέτουν την κατάλληλη με το χέρι ευθυγράμμιση σε οριζόντιο, κατακόρυφο και προσθιοπίσθιο

άξονα. Αμέσως μετά τη σάρωση της τοπογραφίας ελέγχεται μέσω του λογισμικού του συστήματος η ποιότητα της λήψης από τέσσερις δείκτες αξιοπιστίας. Οι παράμετροι αυτοί είναι η αντιστάθμιση κίνησης (Motion Compensation), οι δακτύλιοι Placido, Scheimpflug και η απόσταση κίνησης (Motion Distance). Η αντιστάθμιση κίνησης αποτελεί ένα σημαντικό παράγοντα, ο οποίος πρέπει να αντιστοιχεί σε τιμή πάνω από 85% και υποδηλώνει πόσο αποτελεσματικά το σύστημα ανίχνευσης οφθαλμού (eye tracker) μπορεί να ακολουθεί την κίνηση του οφθαλμού κατά τη διάρκεια της λήψης. Η ανίχνευση του οφθαλμού είναι κρίσιμη στη σύνδεση όλων των σημείων που λαμβάνονται από διαφορετικές εικόνες κατά την εξέταση. Η απόσταση κίνησης είναι μικρότερης σημασίας και αντιστοιχεί σε τιμές πάνω από 70%. Οι παράμετροι Placido και Scheimpflug θα πρέπει να είναι 85% και 90% αντίστοιχα. Τέλος υπολογίζεται από το λογισμικό ένας δείκτης συνολικής ποιότητας της λήψης για τη διεξαγωγή γενικών πληροφοριών χωρίς κατώτερη τιμή. Για αυτές τις παραμέτρους το σύστημα διαθέτει επισήμανση «αξιόπιστο» ή όχι προκειμένου να γίνει τελική αποδοχή της λήψης όπως απεικονίζονται στην εικόνα 4.2.2.



Εικ.4.2.1: Απεικόνιση οφθαλμού πριν τη λήψη της τοπογραφίας. Ο οπτικός άξονας εντοπίζεται στο κέντρο των τεσσάρων λευκών κηλίδων στην πάνω εικόνα, ενώ στην κάτω φαίνεται η κορυφή του κερατοειδούς εφραπτόμενη στην οριζόντια κόκκινη γραμμή πριν τη λήψη.

Accept measurement?

(Enter your notes here)

Quality Check

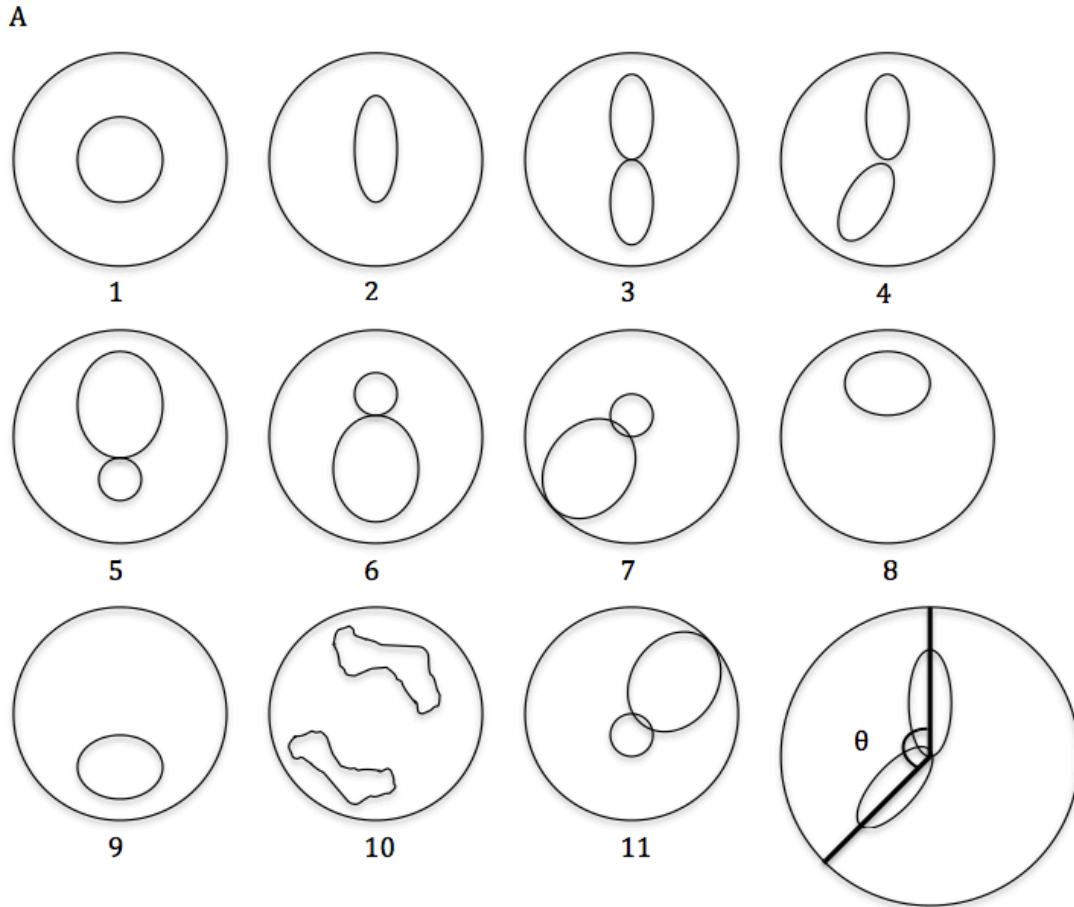
✔ Quality OK

		Measured	Required
Motion Comp.	✔	100.0%	85.0%
Placido	✔	96.9%	85.0%
Scheimpflug	✔	99.4%	90.0%
Motion Distance	✔	92.7%	70.0%
Overall Quality		97.9%	

Εικ.4.2.2: Παράμετροι αξιοπιστίας λήψεως (quality check)

Τοπογραφίες λαμβάνονται και από τους δύο οφθαλμούς κάθε συμμετέχοντα. Λόγω καλής επαναληψιμότητας και αναπαραγωγικότητας του μηχανήματος Galilei, λαμβάνεται μια λήψη από κάθε οφθαλμό με την προϋπόθεση ότι η ποιότητα της λήψης είναι καλή σύμφωνα με τους δείκτες αξιοπιστίας. [30] Σε χρήστες φακών επαφής γίνεται σύσταση για διακοπή της χρήσης τουλάχιστον δύο εβδομάδες πριν την εκτέλεση της τοπογραφίας, προκειμένου να αποφευχθεί τυχόν εντύπωμα στην επιφάνεια του κερατοειδούς. Η τοπογραφική ανάλυση που πραγματοποιήθηκε βασίστηκε τόσο στα ποιοτικά όσο και στα ποσοτικά αποτελέσματα των συμμετεχόντων.

Όσον αφορά την ποιοτική ανάλυση, χρησιμοποιούνται οι αξονικοί χρωματικοί χάρτες (axial map) με χρωματική κλίμακα διαβάθμισης 0.5 διοπτρίας για τη μελέτη του τοπογραφικού σχήματος της επιφάνειας του κερατοειδούς και την ανίχνευση μικρών ανωμαλιών της. Σύμφωνα με την ταξινόμηση του Rabinowitz καθώς και τις τροποποιήσεις των Levy και συνεργατών, κάθε οφθαλμός από κάθε γκρουπ κατατάσσεται ανάλογα με το τοπογραφικό σχήμα σε μια κατηγορία όπως φαίνεται στην εικόνα 4.2.3. [31], [32], [33] Ο ακτινωτός άξονας θεωρείται λοξός στην περίπτωση που η μικρότερη μετρούμενη γωνία μεταξύ των αξόνων των ακτινών των δύο λοβών είναι μικρότερη από 185 μοίρες. Για να είναι ακριβείς οι μετρήσεις χρησιμοποιήθηκε μοιρογνωμόνιο σε κάθε έγχρωμα εκτυπωμένη τοπογραφία.



Εικ.4.2.3: **A.** Ταξινόμηση σχήματος του κερατοειδούς σύμφωνα με τους Rabinowitz *et al*, Bogan *et al* και Levy *et al*. Κάθε σχήμα αναπαριστά και διαφορά στη θέση κυρτότητας του κερατοειδούς. 1, στρογγυλό σχήμα· 2, οβάλ, (για τα σχήματα 1 και 2 ο αστιγματισμός πρέπει να λαμβάνει τιμή μικρότερη από 0.5D)· 3,συμμετρικός αστιγματισμός κυρτότητα εντοπιζόμενη στο άνω τμήμα· 4, συμμετρικός αστιγματισμός με λοξό ακτινωτό άξονα· 5, ασύμμετρος αστιγματισμός με κυρτότητα προς τα άνω· 6, ασύμμετρος αστιγματισμός με κυρτότητα εντοπιζόμενη προς τα κάτω·7, ασύμμετρος αστιγματισμός με λοξό άξονα και προς τα κάτω κυρτότητα· 8,κυρτότητα εντοπιζόμενη στο άνω τμήμα· 9, κυρτότητα εντοπιζόμενη στο κάτω τμήμα· 10, ανώμαλο σχήμα· 11, ασύμμετρος αστιγματισμός με λοξό άξονα και προς τα άνω κυρτότητα. **B** Λοξός ακτινωτός άξονας (Skewed Radial Axes, Srax) θεωρείται ο άξονας στην περίπτωση που η μικρότερη μετρούμενη γωνία (θ) μεταξύ των αξόνων των ακτινών των δύο λοβών είναι μικρότερη από 150 μοίρες.

Στην ποσοτική ανάλυση που πραγματοποιείται στη συνέχεια χρησιμοποιείται το σύστημα σταδιοποίησης του κλινικού κερατόκωνου σύμφωνα με τα κριτήρια των Amsler και Krumeich για την ταξινόμηση των κερατοκωνικών ασθενών. Το σύστημα αυτό κατατάσσει τον κερατόκωνο σε τέσσερα στάδια ανάλογα με το βαθμό εξέλιξής του. Κριτήρια για την ένταξη σε κάθε στάδιο θεωρούνται η έκκεντρη κυρτότητα, το συνολικό διαθλαστικό σφάλμα (μυωπία και αστιγματισμός), η κεντρική καμπυλότητα του κερατοειδούς μετρούμενη σε διοπτρίες και η παχυμετρία (Εικ. 4.2.4). [34]

Στάδιο I

Έκκεντρη κυρτότητα

Μυωπία, αστιγματισμός ή και τα δύο <5 διοπτρίες

Μέση κεντρική κερατομετρία <48 διοπτρίες

Στάδιο II

Μυωπία, αστιγματισμός ή και τα δύο από 5 έως 8 διοπτρίες

Μέση κεντρική κερατομετρία <53 διοπτρίες

Απουσία ουλής

Ελάχιστη παχυμετρία >400μm

Σταδιο III

Μυωπία, αστιγματισμός ή και τα δύο από 8 έως 10 διοπτρίες

Μέση κεντρική κερατομετρία>53 διοπτρίες

Απουσία ουλής

Ελάχιστη παχυμετρία από 300 έως 400μm

Σταδιο IV

Μυωπία, αστιγματισμός ή και τα δύο από 5 έως 8 διοπτρίες

Μέση κεντρική κερατομετρία>55 διοπτρίες

Κεντρική ουλή κερατοειδούς

Ελάχιστη παχυμετρία 200μm

Εικ. 4.2.4: Σταδιοποίηση κατά Amsler-Krumeich για την κατάταξη του κερατόκωνου.

Οι δείκτες, οι οποίοι μελετήθηκαν με βάση την τοπογραφία του κερατοειδούς από το σύστημα Galilei περιελάμβαναν τα κερατομετρικά του κάθε οφθαλμού Kavg, Ksteep, Kflat, την παχυμετρία στο λεπτότερο σημείο του κερατοειδούς (thinnest pachymetry), το βάθος του προσθίου θαλάμου (anterior Chamber Depth), την υψομετρική διαφορά στην

πρόσθια και οπίσθια επιφάνεια του κερατοειδούς (anterior and posterior elevation). Για τους χάρτες της υψομετρικής διαφοράς χρησιμοποιείται ως επιφάνεια αναφοράς μια τορική και ασφαιρική επιφάνεια (best-fit-and-aspherical-surface, BFTA) και όχι κατά το συνήθη τρόπο μια κατάλληλα προσαρμοσμένη σφαίρα (Best-Fit-Sphere, BFS), διότι σύμφωνα με τη βιβλιογραφία η ικανότητα διαχωρισμού μεταξύ φυσιολογικών και ύποπτων κερατοειδών με βάση την υψομετρική διαφορά είναι στατιστικά καλύτερη με τη χρήση της BFTA. [35] Λόγω της ιδιαιτερότητας της πάθησης κρίθηκε σκόπιμη η ανάλυση των ειδικών παραμέτρων για τον κερατόκωνο που περιλαμβάνονται στο λογισμικό του Galilei. Σε αυτούς ανήκουν οι I-S, SAI, SRI, IAI, AA, DSI, OSI, CSI, ACP, SDP, καθώς και το KPI και το KProb, οι οποίοι αναφέρθηκαν αναλυτικά στο θεωρητικό μέρος.

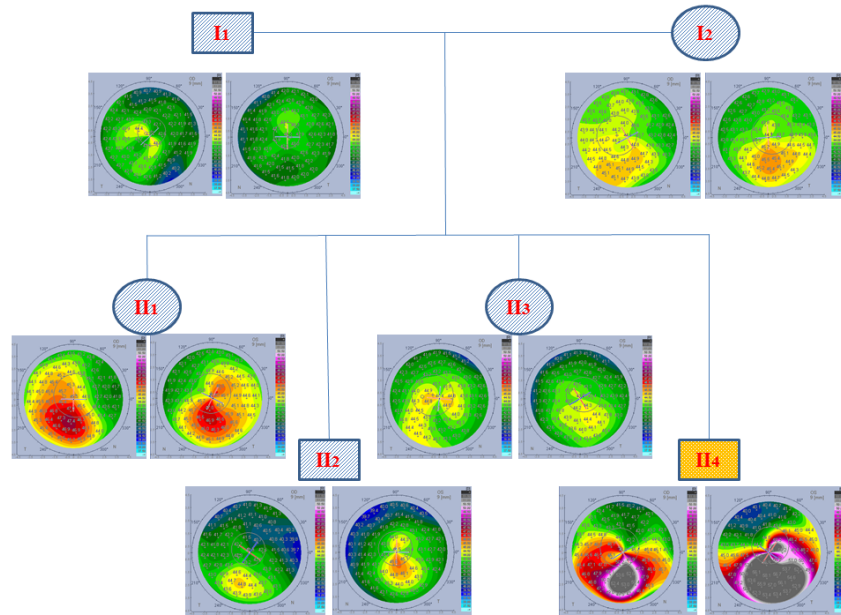
Στατιστική ανάλυση

Μετά την κωδικοποίηση των δεδομένων, η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με το στατιστικό πακέτο SPSS Statistics version 21.0. Για την ποιοτική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το crosstabs test και ανιχνεύθηκε η ύπαρξη στατιστικής σημαντικότητας με τη χρήση του χ^2 . Πραγματοποιήθηκε έλεγχος για την κανονική κατανομή των μεταβλητών μέσω του Kolmogorov-Smirnov test. Σε μεταβλητές που παρουσιάζουν κανονική κατανομή εφαρμόστηκε ANOVA test και επί στατιστικής σημαντικότητας χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος Tukey και Bonferroni/Dunn, ενώ επί μη κανονικής κατανομής η μέθοδος Mann-Whitney U test. Για τη διερεύνηση της συσχέτισης των μεταβλητών μεταξύ των δύο οφθαλμών χρησιμοποιήθηκε ο συντελεστής συσχέτισης του Pearson και Spearman για μεταβλητές με κανονική και μη κατανομή αντίστοιχα. Επίσης χρησιμοποιήθηκαν καμπύλες λειτουργικού χαρακτηριστικού δέκτη (Receiver Operating Characteristic-ROC curves) με σκοπό την αξιολόγηση της ευαισθησίας και της ειδικότητας των ποσοτικών δεικτών καθώς και την εύρεση οριακών τιμών (cutoff value) ανάμεσα σε ύποπτους μορφολογικά κερατοειδείς και φυσιολογικούς. Τα αποτελέσματα θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικά όταν η τιμή του p-value<0.05.

4.3 Αποτελέσματα

Αρχικά υπολογίστηκε η συχνότητα του οικογενούς κερατόκωνου στο ΒΕΜΜΟ, σύμφωνα με το οικογενειακό οφθαλμολογικό ιστορικό για κερατόκωνο ασθενών με κλινικό κερατόκωνο που έχουν υποβληθεί σε επέμβαση διασύνδεσης κερατοειδικού κολλαγόνου. Από τους 216 χειρουργημένους ασθενείς, οι 56 έχουν θετικό οικογενειακό ιστορικό κερατόκωνου. Το ποσοστό του οικογενούς κερατόκωνου στο κέντρο ανέρχεται στο 25.93% με βάση το ιστορικό των ασθενών.

Αφού κλήθηκαν προς διερεύνηση τα μέλη των οικογενειών (γονείς, παιδιά) των 56 ασθενών με οικογενή κερατόκωνο, συγκεντρώθηκαν 39 οικογένειες. Οι οικογένειες αυτές αποτελούνταν από δύο τουλάχιστον μέλη η καθεμιά με κλινικό ή υποκλινικό κερατόκωνο. Στις 13 από αυτές τις οικογένειες συγκεντρώθηκαν οι τοπογραφίες μόνο του ενός μέλους λόγω διαμονής των μελών σε απομακρυσμένες περιοχές που δεν τους επέτρεπε να προσέλθουν στο κέντρο για να συμμετάσχουν στην έρευνα. Επίσης σε 6 μέλη δεν ήταν δυνατή η τοπογραφική τους ανάλυση διότι προσήλθαν στο κέντρο ενώ είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση κερατοειδούς. Στη μελέτη της τοπογραφικής ανάλυσης συμπεριελήφθησαν 188 άτομα, 54 από αυτά αποτελούσαν τους κερατοκωνικούς ασθενείς (group 1), 34 ήταν οι πρώτου βαθμού συγγενείς (γονείς, αδέρφια, group 2) και 53 άτομα αποτελούσαν το γκρουπ των μαρτύρων (control, group 3). Συμμετέχοντες με ηλικία κάτω των 15 ετών εξαιρέθηκαν από τη μελέτη, λόγω της μειωμένης εμφάνισης προοδευτικά εξελισσόμενου κερατόκωνου. Ο μέσος όρος του μεγέθους των οικογενειών ήταν 2.33 με εύρος από 1 έως 6 μέλη συμπεριλαμβανομένων δύο γενεών.



Εικ. 4.3.1: Οικογενειακό δέντρο μιας κερατοκωνικής οικογένειας. Οι τοπογραφικοί αξονικοί χάρτες αναπαρίστανται κάτω από κάθε μέλος. Τα μέλη II₁ και II₄ πάσχουν από κλινικό κερατόκωνο. Το μέλος II₄ που απεικονίζεται με κίτρινο χρώμα, αντιπροσωπεύει ασθενή, ο οποίος υπεβλήθη σε επέμβαση διασύνδεσης κερατοειδικού κολλαγόνου.

Γενικά χαρακτηριστικά των ομάδων παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα (πίνακας 4.3.1). Οι ηλικίες των ομάδων δε διέφεραν και η κατανομή τους δεν παρουσίαζε στατιστικά σημαντική διαφορά. Σχετικά με την κατανομή του φύλου οι άνδρες που φέρουν την πάθηση φαίνεται να είναι περισσότεροι από τις γυναίκες (αναλογία ανδρών/γυναικών, 1.8).

	Κερατοκωνικοί	Συγγενείς	Μάρτυρες
Αριθμός εξεταζόμενων	56	34	53
Ηλικία			
Μέσος όρος (±ΤΑ)	29.8±11.4	36.8±17.3	32.9±12.9
Εύρος	15-57	15-74	15-73
Λόγος ανδρών/γυναικών	1.8	0.9	1.05
ΤΑ: τυπική απόκλιση			

Πίνακας 4.3.1: Γενικά χαρακτηριστικά από κάθε ομάδα

Ποιοτική ανάλυση

Κατανομή του τοπογραφικού σχήματος του κερατοειδούς στην ομάδα των κερατοκωνικών ασθενών.

Στην ομάδα αυτή 4 ασθενείς (7 οφθαλμοί) είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση κερατοειδούς, στους δύο από αυτούς η μεταμόσχευση έγινε αμφοτερόπλευρα ενώ στους υπόλοιπους τρεις στον ένα οφθαλμό με αποτέλεσμα να μην διατίθεται τοπογραφία προεγχειρητικού ελέγχου για ανάλυση. Από τη μελέτη των ασθενών βρέθηκε πως 44 (78.6%) είχαν αμφοτερόπλευρο κερατόκωνο και 12 (21.4%) ετερόπλευρο. Σύμφωνα με την σταδιοποίηση κατά Amsler-Krumeich, 49 οφθαλμοί κατατάχθηκαν στο στάδιο I, 28 στο στάδιο II και 17 στο στάδιο III (Πίνακας 4.3.2). Σε αυτούς ο κώνος εντοπιζόταν στις κατώτερες ώρες σε ένα ποσοστό 90.3% (84), στις ανώτερες 3.2% (3) και κεντρικά 5.4% (5). Τα πιο συχνά παρατηρούμενα τοπογραφικά σχήματα του ετερόπλευρου οφθαλμού στους 12 ασθενείς με ετερόπλευρο κερατόκωνο ήταν κατά πλειοψηφία τα εξής: 6-ασύμμετρος αστιγματισμός με κυρτότητα προς τα κάτω (33.33%) και 7-ασύμμετρος αστιγματισμός με κυρτότητα προς τα κάτω και λοξό άξονα (33.33%), ακολούθως το σχήμα 9-κυρτότητα εντοπιζόμενη προς τα κάτω (8.33%), ενώ σε έναν οφθαλμό παρατηρήθηκε το σχήμα 1-στρογγυλό σχήμα κερατοειδούς και σε έναν άλλο το σχήμα 10-ανώμαλο σχήμα. Στους ασθενείς που εμφάνιζαν ετερόπλευρη πάθηση υπολογίζεται ότι ένα ποσοστό 75% των υγιών οφθαλμών εκφράζει ύποπτο κερατοειδικό προφίλ (Πίνακας 4.3.3).

Σταδιοποίηση κατά Amsler-Krumeich	
Στάδιο I	49
Στάδιο II	28
Στάδιο III	17
Στάδιο IV	-
Μεταμόσχευση κερατοειδούς	7

Πίνακας 4.3.2: Σταδιοποίηση κερατοκωνικών ασθενών σύμφωνα με την κατάταξη Amsler-Krumeich

ΚC οφθαλμός			Ετερόπλευρος οφθαλμός		
Θέση κώνου	Αριθμός	%	Θέση κώνου	Αριθμός	%
Αμφοτερόπλευρη πάθηση			78.6%		
Κατώτερος ΚC	42	94.45	Κατώτερος ΚC	35	79.55
Ανώτερος ΚC	0		Ανώτερος ΚC	1	2.27
Κεντρικός ΚC	0		Κεντρικός ΚC	2	4.55
			Ανώμαλο σχήμα	1	2.27
Κερατοειδικό μόσχευμα	2	4.55	Κερατοειδικό μόσχευμα	5	11.36
Σύνολο	44	100		44	100
Ετερόπλευρη πάθηση			21.4%		
Κατώτερος ΚC	7	58.33	Σχήμα 7	4	33.33
Κεντρικός ΚC	3	25	Σχήμα 6	4	33.33
Ανώτερος ΚC	2	18.66	Σχήμα 9	1	8.33
			Σχήμα 1	1	8.33
			Σχήμα 10	1	8.33
			Σχήμα 5	1	8.33
Σύνολο	12	100		12	100

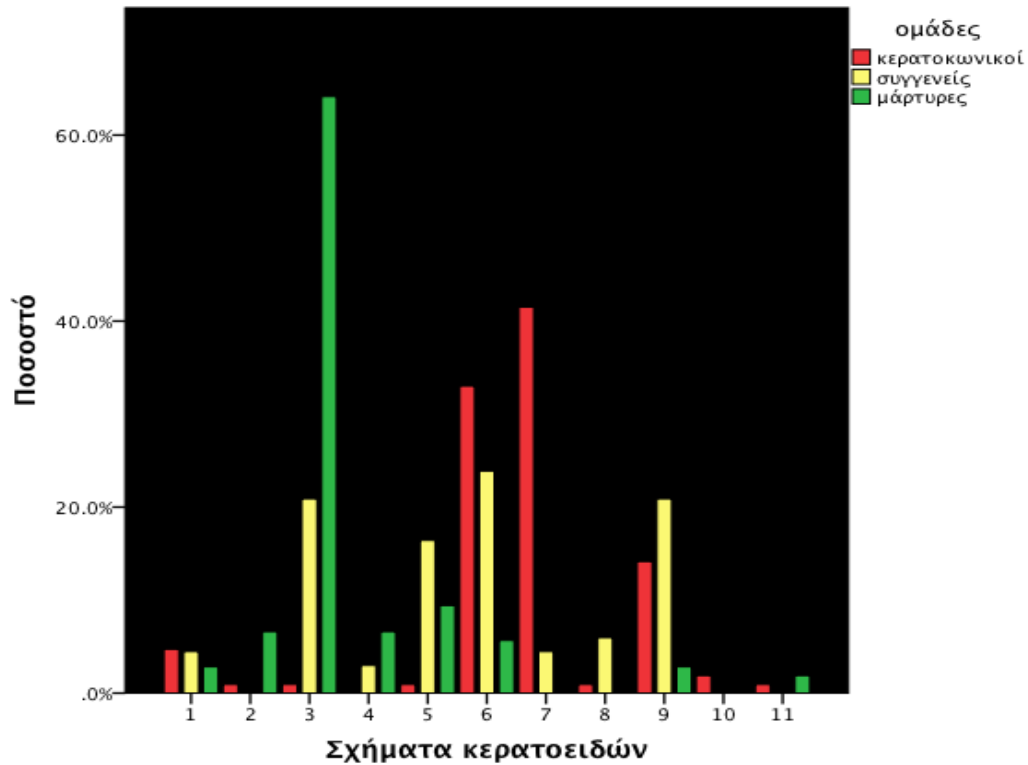
ΚC = Κερατόκωνος

Πίνακας 4.3.3: Θέση κορυφής κώνου και τοπογραφικά σχήματα κερατοειδών κάθε οφθαλμού στην ομάδα των κερατοκωνικών ασθενών.

Κατανομή τοπογραφικού σχήματος στους συγγενείς των κερατοκωνικών ασθενών.

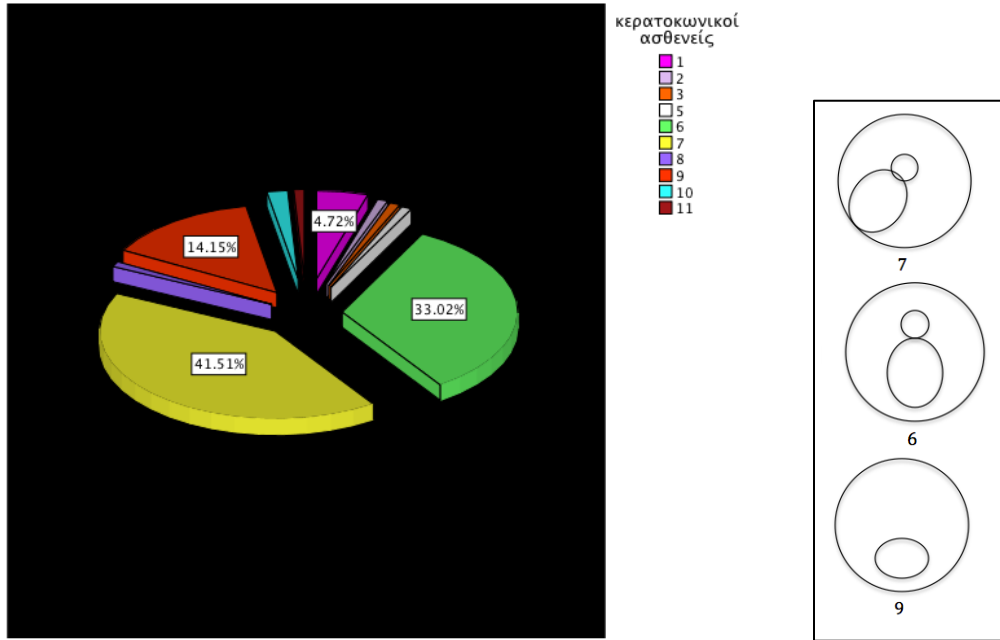
Γνωρίζοντας πως ο κερατόκωνος είναι μια αμφοτερόπλευρη πάθηση με ένα βαθμό εναντιομορφισμού καθώς και ότι η εμφάνισή του μπορεί να προηγηθεί στον ένα οφθαλμό, επιλέχθηκε η ανάλυση που θα πραγματοποιούνταν σε κάθε ομάδα όσον αφορά το σχήμα του κερατοειδούς να γίνει με ομαδοποίηση όλων των κερατοειδών ανεξαρτήτως οφθαλμού. Η εικόνα 4.3.2 αναπαριστά την κατανομή των σχημάτων του

κερατοειδούς ανάμεσα στους κερατοκωνικούς ασθενείς, τους συγγενείς και τους μάρτυρες.

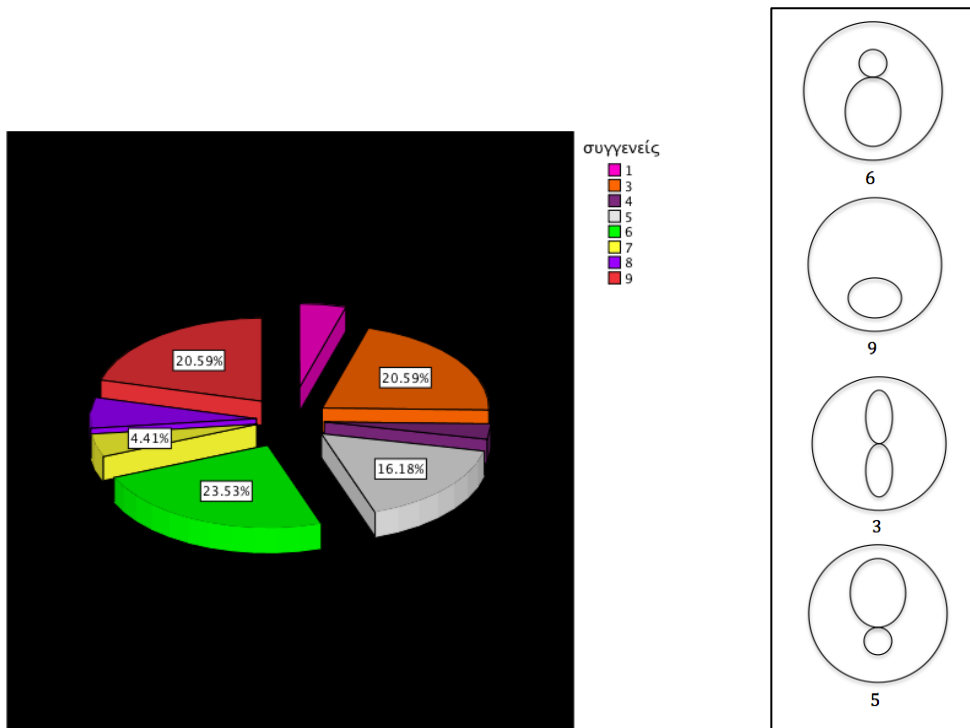


Εικ. 4.3.2: Κατανομή των κερατοειδικών σχημάτων σε κάθε ομάδα (κερατοκωνικοί, συγγενείς και μάρτυρες)

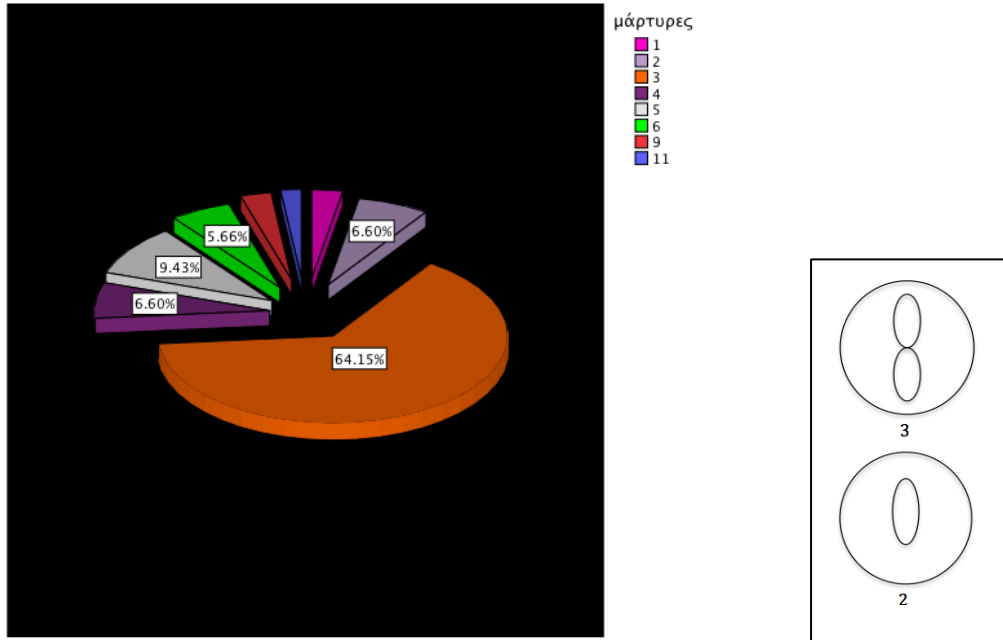
Παρατηρείται πως στην ομάδα των κερατοκωνικών ασθενών τα σχήματα 6 (ασύμμετρος αστιγματισμός με κυρτότητα προς τα κάτω), 7 (ασύμμετρος αστιγματισμός με κυρτότητα προς τα κάτω και λοξό άξονα) και 9 (κυρτότητα προς τα κάτω) έχουν την μεγαλύτερη αντιπροσώπευση, στην ομάδα των συγγενών υπερεκφράζονται τα σχήματα 3 (συμμετρικός αστιγματισμός), 5 (ασύμμετρος αστιγματισμός με κυρτότητα προς τα πάνω), 6 και 9 και στην ομάδα των μαρτύρων υπερτερεί το σχήμα 3. Παρακάτω παρουσιάζεται η κατανομή των σχημάτων του κερατοειδούς της κάθε ομάδας με την ποσοστιαία αναλογία κάθε σχήματος σε μορφή πίτας (Εικ.4.3.3-5).



Εικ. 4.3.3: Κατανομή σχημάτων του κερατοειδούς στην ομάδα των κερατοκωνικών ασθενών. Στη διπλανή εικόνα παριστάνονται τα σχήματα 7, 6, 9 με τη μεγαλύτερη αντιπροσώπευση.



Εικ. 4.3.4: Κατανομή σχημάτων του κερατοειδούς στην ομάδα των συγγενών. Στη διπλανή εικόνα παριστάνονται τα σχήματα 6, 9, 3, 5 με τη μεγαλύτερη αντιπρόσωπευση.



Εικ. 4.3.5: Κατανομή σχημάτων κερατοειδούς στην ομάδα των μαρτύρων. Στη διπλανή εικόνα παριστάνονται τα σχήματα 3 και 2 με τη μεγαλύτερη αντιπροσώπευση.

Συγκρίνοντας τις ομάδες κερατοκωνικών, συγγενών και μαρτύρων, παρατηρείται πως τα κερατοειδικά σχήματα 7 (41.5%), 6 (33%) και 9 (14.2%) υπερεκφράζονται στην ομάδα των κερατοκωνικών ασθενών. Στην ομάδα των συγγενών, το τοπογραφικό σχήμα 6 συγκέντρωσε το μεγαλύτερο ποσοστό (23.5%). Τα σχήματα 9 και 3 ανιχνεύθηκαν στο ίδιο ποσοστό 20,6% και ακολούθησε το σχήμα 5 με ποσοστό 16.2%. Αντίθετα στους μάρτυρες τα σχήματα 6 και 9 συγκέντρωσαν μικρό ποσοστό, το σχήμα 5 ποσοστό 9,4% ενώ το σχήμα 3 ανιχνεύθηκε στην πλειοψηφία των μαρτύρων κατά 64,2% ακολουθούμενο από το 2 σχήμα. Προκειμένου να ανιχνευθεί αν η ύπαρξη των διαφορών στην αντιπροσώπευση των κερατοειδικών σχημάτων είναι και στατιστικά σημαντική, πραγματοποιήθηκε στατιστική ανάλυση ανάμεσα στους συγγενείς και στους μάρτυρες. Στον παρακάτω πίνακα (Πιν. 4.3.4) παρουσιάζονται τα σχήματα στα οποία βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στους συγγενείς και στους μάρτυρες.

Σχήμα	Κερατοκωνικοί	Συγγενείς	Μάρτυρες	p-value
Κερατοειδούς				
Σχήμα 9	13.19% (15)	20.6% (14)	2.5% (3)	0.298*/ 0.000 [§]
Σχήμα 6	31.5% (34)	23.5% (16)	5.7% (6)	0.304/ 0.001
Σχήμα 7	40.7% (44)	4.4% (3)	0%	0.000/0.045

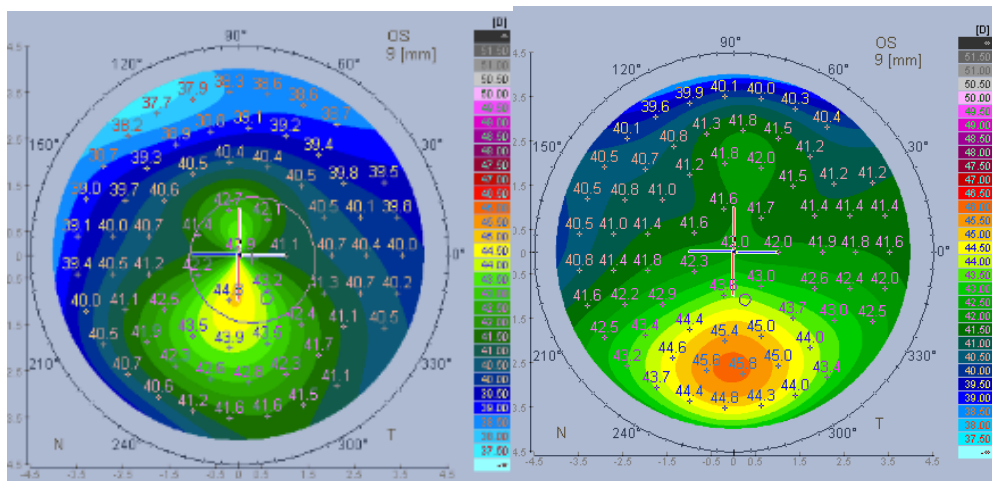
* σύγκριση μεταξύ κερατοκωνικών και συγγενών

[§] σύγκριση μεταξύ συγγενών και μαρτύρων

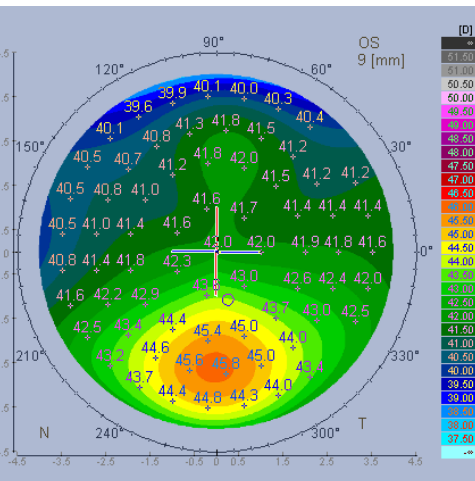
Πίνακας 4.3.4: Σύγκριση σχημάτων 9, 6, και 7 μεταξύ κερατοκωνικών ασθενών και συγγενών, και μεταξύ συγγενών και μαρτύρων.

Μεταξύ των ασθενών με κερατόκωνο και των συγγενών τους δεν παρατηρήθηκε κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά ($p\text{-value} > 0.05$) στα σχήματα 9 και 6 υποδηλώνοντας παρόμοια συχνότητα έκφρασης των σχημάτων αυτών, ενώ για το σχήμα 7 η διαφορά βρέθηκε στατιστικά σημαντική δείχνοντας μια δυσανάλογη αντιπροσώπευση του σχήματος 7 στις δύο αυτές ομάδες. Συγκρινόμενα τα τρία τοπογραφικά προφίλ των συγγενών με τους μάρτυρες, βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p\text{-value} < 0.05$) και στα τρία σχήματα κάτι το οποίο δείχνει μια υπερέκφραση των προφίλ αυτών στους συγγενείς έναντι των μαρτύρων. Επίσης η κατανομή του σχήματος 3 υπερτερούσε στους μάρτυρες σε σχέση με τους συγγενείς σε στατιστικά σημαντικό βαθμό. Τα υπόλοιπα σχήματα δεν διέφεραν στατιστικά σημαντικά μεταξύ συγγενών και μαρτύρων. Παρακάτω παρατίθενται τα σχήματα 6, 9 και 7 στα οποία βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές (Εικ. 4.3.6.)

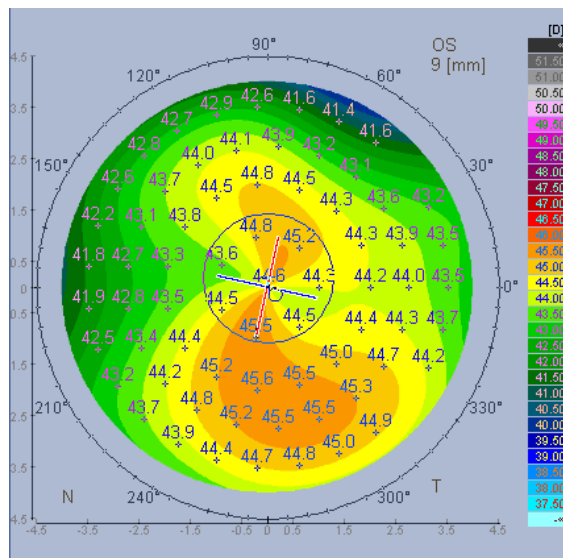
A



B



Γ



Εικ. 4.3.6:Χρωματικοί χάρτες κερατοειδούς μέσω τοπογραφίας με το σύστημα *Galilei Dual Scheimpflug Analyzer*. Κάθε χρώμα αντικατοπτρίζει 0.5-διοπτρία εύρος της διαθλαστικής δύναμης της επιφάνειας του κερατοειδούς.

Ανάλυση των ύποπτων προφίλ.

Τα αποτελέσματα της ανάλυσης των τοπογραφικών χαρτών του κερατοειδούς έδειξαν ένα υψηλό ποσοστό έκφρασης ασυνήθιστων -σε υγιή άτομα- κερατοειδικών σχημάτων στους συγγενείς των κερατοκωνικών ασθενών καθώς και των υγιών οφθαλμών στους ασθενείς με ετερόπλευρο κερατόκωνο. Τα τοπογραφικά αυτά προφίλ ίσως να υποδηλώνουν την έκφραση μιας γενετικής προδιάθεσης της πάθησης.

Σύμφωνα με αυτά τα αποτελέσματα, οι συγγενείς διαχωρίστηκαν σε δύο ομάδες: σε αυτούς με ύποπτο (suspect) τοπογραφικό κερατοειδικό προφίλ (9, 6 και 7) σε τουλάχιστον ένα οφθαλμό (n=18) και στους υπόλοιπους συγγενείς (n=16). Στον πίνακα 4.3.5 παρουσιάζονται τα γενικά χαρακτηριστικά των ομάδων. Ο γυναικείος πληθυσμός ανάμεσα στους συγγενείς φαίνεται να υπερτερεί του ανδρικού στο διπλάσιο, όσον αφορά την έκφραση του ύποπτου τοπογραφικού προφίλ (λόγος ανδρών/γυναικών, 0.5). Η ηλικιακή κατανομή ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες.

	Ύποπτη ομάδα	Μη-ύποπτη ομάδα
Αριθμός συγγενών	18	16
Ηλικία (μέσος όρος±ΤΑ)	36.33±20.80	36.89±15.26
Εύρος	15-74	17-74
Λόγος ανδρών/γυναικών	0.5	1.7

ΤΑ:Τυπική απόκλιση

Πίνακας 4.3.5: Γενικά χαρακτηριστικά της ύποπτης και μη-ύποπτης ομάδας.

Ο πίνακας 4.3.6 δείχνει την κατανομή των ύποπτων κερατοειδικών σχημάτων και των ετερόπλευρων προφίλ κάθε ύποπτου για κερατόκωνο συγγενή. Το σχήμα 6 (ασύμμετρος αστιγματισμός με προς τα κάτω κυρτότητα) εντοπίζεται στο μεγαλύτερο ποσοστό (66.66%) των ύποπτων συγγενών και ακολουθούν το σχήμα 9 (κυρτότητα κερατοειδούς προς τα κάτω, 16.67%) και 7 (ασύμμετρος αστιγματισμός με κυρτότητα προς τα κάτω και λοξό άξονα) με ποσοστό 16.67%. Κατά την ανάλυση της κατανομής των κερατοειδικών σχημάτων των ετερόπλευρων οφθαλμών φαίνεται πως το σχήμα 6 μπορεί να συνυπάρχει και στους δύο οφθαλμούς (25%) αλλά

επίσης φαίνεται μια στενή σχέση του σχήματος 6 με το σχήμα 9 με ποσοστό 50%. Επιπλέον το σχήμα 6 μπορεί να σχετίζεται και με άλλα σχήματα όπως το 7, το 1 και το 3. Όσον αφορά το σχήμα 9, λόγω της μικρής αντιπροσώπευσης δεν μπορούν να βγουν κάποια συμπεράσματα με βεβαιότητα, ωστόσο παρατηρείται πως σε όλες τις περιπτώσεις το σχήμα 9 συνδέεται με σχήματα του ετερόπλευρου οφθαλμού, τα οποία παρουσιάζουν εντοπισμένη κυρτότητα στο κερατοειδικό τους προφίλ. Ομοίως για το σχήμα 7, ο ετερόπλευρος οφθαλμός των συγγενών φαίνεται να εκφράζει επίσης ύποπτα προφίλ με κυρτότητα κερατοειδούς προς τα κάτω. Το συνολικό ποσοστό των συγγενών στους οποίους συναντώνται ύποπτα προφίλ (6, 7, 9) στον κερατοειδή τους ανέρχεται στο 72.22%.

Ύποπτο προφίλ	Αριθμός*	%	Ετερόπλευρο σχήμα	Αριθμός*	%
Σχήμα 9	5	27.78	Σχήμα 9	7	38.89
Σχήμα 6	13	72.22	Σχήμα 6	3	16.67
			Σχήμα 7	3	16.67
			Σχήμα 1+3	3	16.67
			Σχήμα 5	2	11.10
Σύνολο	18	100		18	100
*Αριθμός κερατοειδών					

Πίνακας 4.3.6: Κατανομή των κερατοειδικών σχημάτων στους συγγενείς με ύποπτο τοπογραφικό προφίλ.

Ποσοτική ανάλυση

Προκειμένου να γίνει η περιγραφή των ποσοτικών δεικτών που σχετίζονται με τους κερατοειδείς με μη-φυσιολογικά προφίλ, τα αποτελέσματα παρουσιάζονται όχι με βάση τις αρχικές ομάδες (κερατοκωνικοί ασθενείς, συγγενείς ασθενών, μάρτυρες), αλλά με βάση τα κερατοειδικά προφίλ. Έτσι έγινε σύγκριση των ποσοτικών δεικτών που διαθέτει το μηχάνημα Galilei (Ksteep, Kflat, SimKavg, Kavg, ACD, thinnest pachymetry, IS, SAI, SRI, IAI, DSI, OSI, CSI, ACP, KPI, KProb, anterior και posterior elevation) μεταξύ των ομάδων που φέρουν το κερατοειδικό σχήμα 9 και 6 και μιας ομάδας που περιλαμβάνει όλα τα υπόλοιπα σχήματα (1, 2, 3, 4, 5 και 8) εκτός του σχήματος 7 και 10. Ο διαχωρισμός αυτός εξετάζει όλα τα σχήματα τα οποία βρέθηκαν σε συγγενείς και

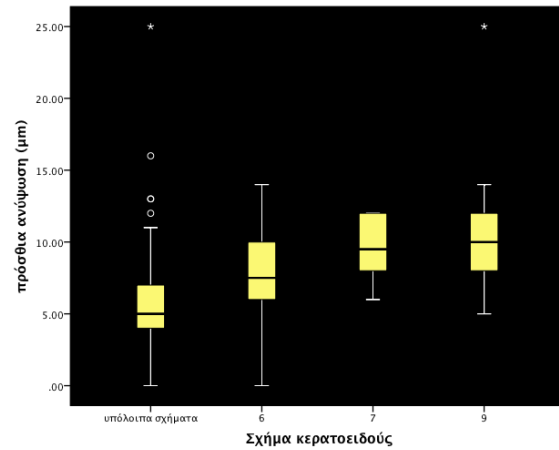
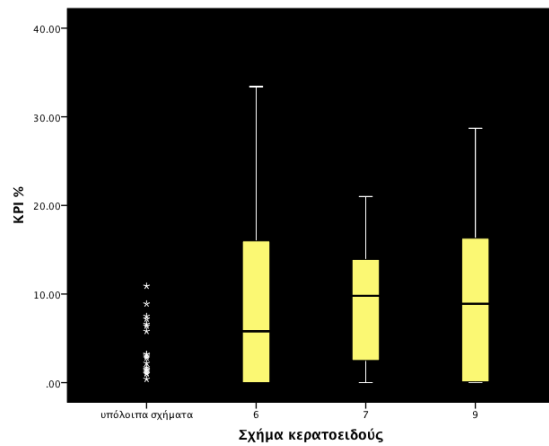
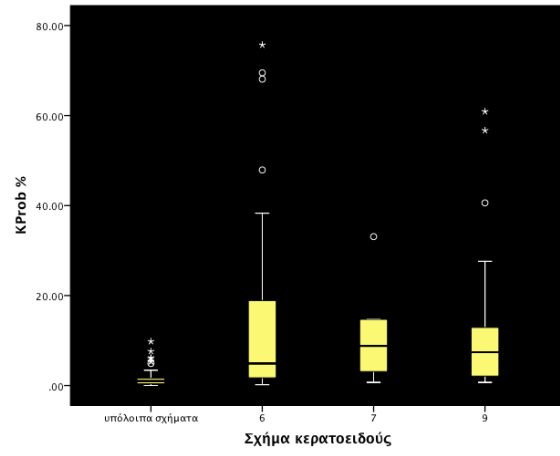
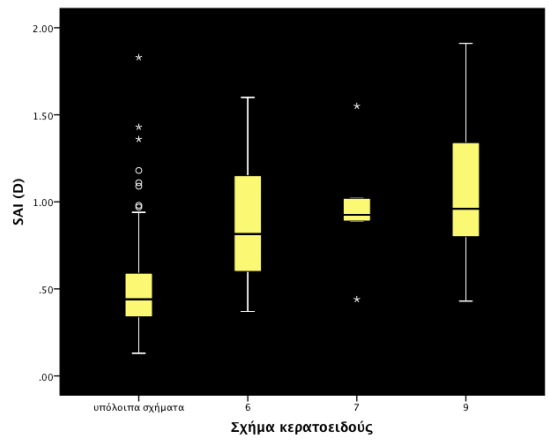
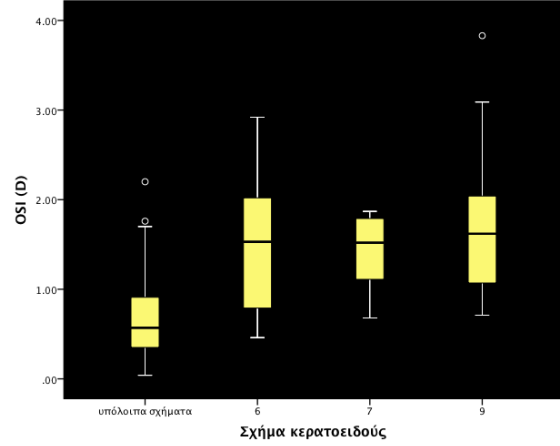
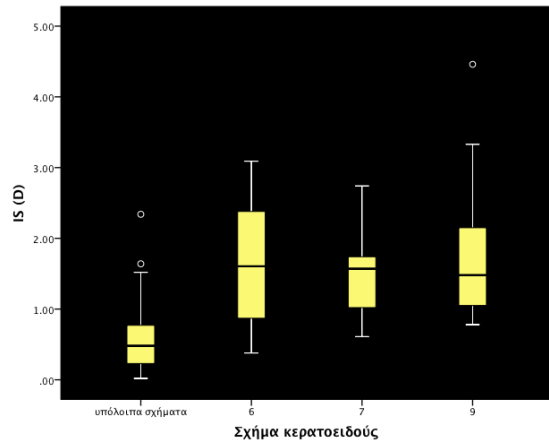
μάρτυρες εκτός από αυτά των κερατοκωνικών ασθενών και των συμμετεχόντων που φέρουν το σχήμα 10, το οποίο δεν παρέχει αξιόπιστες ποσοτικές μετρήσεις. Το σχήμα 7 βρέθηκε να εκφράζεται σε οφθαλμούς με ετερόπλευρο κερατόκωνο καθώς και σε κάποιους συγγενείς και θεωρήθηκε σκόπιμο να εξετασθεί χωριστά.

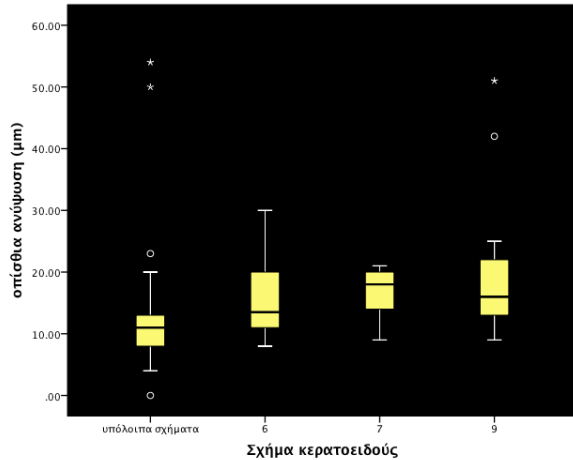
Ο πίνακας 4.3.7 δείχνει την ποσοτική ανάλυση των δεικτών (μέσος όρος \pm τυπική απόκλιση) που πραγματοποιήθηκε σε κάθε ύποπτο προφίλ (9, 6, 7), στην ομάδα με τα υπόλοιπα προφίλ εκτός των ύποπτων (υπόλοιπα) και στα προφίλ που αποτελούνται από τα σχήματα 1, 2 και 3 (1+2+3). Στη συνέχεια, τα αποτελέσματα κάθε ύποπτου προφίλ συγκρίθηκαν με τα υπόλοιπα μέσω ανάλυσης ANOVA καθώς και μετα-ανάλυσης Tukey και Bonferroni, για την ανεύρεση στατιστικής σημαντικότητας. Οι μεταβλητές οι οποίες δεν παρουσίαζαν κανονική κατανομή σύμφωνα με το Kolmogorov-Smirnov test αναλύθηκαν με τη μέθοδο Mann-Whitney U test για την ανεύρεση στατιστικής σημαντικότητας ανάμεσα στις ομάδες. Φαίνεται λοιπόν πως για το σχήμα 9, το οποίο εξέφραζαν οι περισσότεροι ύποπτοι κερατοειδείς των συγγενών, διαφέρει στατικά σημαντικά και στις δύο ομάδες των υπολοίπων προφίλ (υπόλοιπα και 1+2+3) στους εξής 8 δείκτες: IS, SAI, OSI, CSI, KPI, KProb, anterior και posterior elevation. Ακολούθως το προφίλ 6 διέφερε στατικά σημαντικά από τα υπόλοιπα προφίλ σε 7 δείκτες IS, SAI, DSI, OSI, KPI, KProb και στο anterior elevation. Τέλος για το προφίλ 7 βρέθηκε πως διέφερε στατιστικά σημαντικά σε περισσότερους δείκτες (9) και πιο συγκεκριμένα στους δείκτες Ksteep, Kavg, IS, SAI, SRI, IAI, OSI, KPI, KProb, anterior και posterior elevation. Στην εικόνα 4.3.7 παριστάνονται γραφικά με Box Plot οι διαφορές μεταξύ των δεικτών των ύποπτων προφίλ και των υπόλοιπων που υπολογίστηκαν ως στατιστικά σημαντικές.

	Σχήμα 9	Σχήμα 6	Σχήμα 7	Άλλα σχήματα	Σχήματα 1+2+3
Αριθμός	26	18	7	131	97
Ksteep	43.32±0.94	44.46±1.81	45.69±2.06	43.70±1.33	43.71±1.32
p-value	0.848/0.999	0.098/0.126	0.007/0.009		
Kflat	42.57±0.91	43.01±1.59	44.07±1.63	42.42±1.30	42.36±1.28
p-value	0.993/0.976	0.255/0.192	0.054/0.043		
Kavg	43.71±1.64	42.91±0.84	44.71±1.77	43.05±1.22	43.02±1.78
p-value	0.993/0.997	0.118/0.108	0.008/0.007		
SimKavg	43.31±1.58	42.84±0.93	44.05±1.47	42.49±3.89	42.30±4.44
p-value	0.994/0.973	0.791/0.657	0.809/0.737		
ACD	3.34±0.30	3.16±0.41	3.29±0.49	3.20±0.36	3.23±0.36
p-value	0.989/0.944	0.400/0.633	0.982/0.996		
Tpachy	527.81±34.05	537.22±27.88	532.86±31.59	545.97±39.76	547.92±41.72
p-value	0.887/0.802	0.168/0.114	0.898/0.844		
IS	1.70±0.81	1.77±0.98	1.49±0.72	0.54±0.39	0.47±0.32
p-value	0.000/0.000	0.000/0.000	0.000/0.000		
SAI	0.89±0.38	1.07±0.46	0.96±0.35	0.50±0.26	0.44±0.17
p-value	0.000/0.000	0.000/0.000	0.004/0.000		
SRI	0.77±0.28	0.77±0.34	1.12±0.23	0.72±0.31	0.66±0.26
p-value	0.977/0.652	0.953/0.491	0.021/0.004		
IAI	0.45±0.06	0.47±0.09	0.55±0.08	0.45±0.10	0.42±0.05
p-value	0.841/0.253	1.000/0.807	0.062/ 0.004		
DSI	2.25±0.80	2.27±0.90	2.26±0.83	1.70±0.93	1.67±0.92
p-value	0.093/0.079	0.042/0.036	0.580/0.542		
OSI	1.59±0.79	1.72±0.84	1.42±0.45	0.66±0.41	0.57±0.36
p-value	0.000/0.000	0.000/0.000	0.008/0.001		
CSI	0.56±0.41	0.10±0.28	0.39±0.40	0.41±0.27	0.45±0.26
p-value	0.001/0.000	0.144/0.484	1.000/0.989		
ACP	43.99±1.73	43.06±0.88	44.55±1.55	43.27±1.27	43.26±1.23
p-value	1.000/0.978	0.084/0.091	0.643/0.140		
KPI	9.84±11.04	10.01±9.55	9.5±7.71	0.58±1.83	0.27±1.03
p-value	0.000/0.000	0.000/0.000	0.001/0.001		

KProb	16.52±23.26	14.84±19.51	11.53±11.73	1.36±1.49	1.03±0.94
p-value	0.000/0.000	0.000/0.000	0.163/0.144		
AE	8.04±3.35	10.39±4.47	9.5±2.35	5.25±3.37	4.87±2.82
p-value	0.000/0.000	0.002/0.014	0.030/0.000		
PE	16.04±6.78	19.50±10.99	16.67±4.50	11.68±6.26	10.70±3.68
p-value	0.000/0.000	0.030/0.004	0.416/0.227		

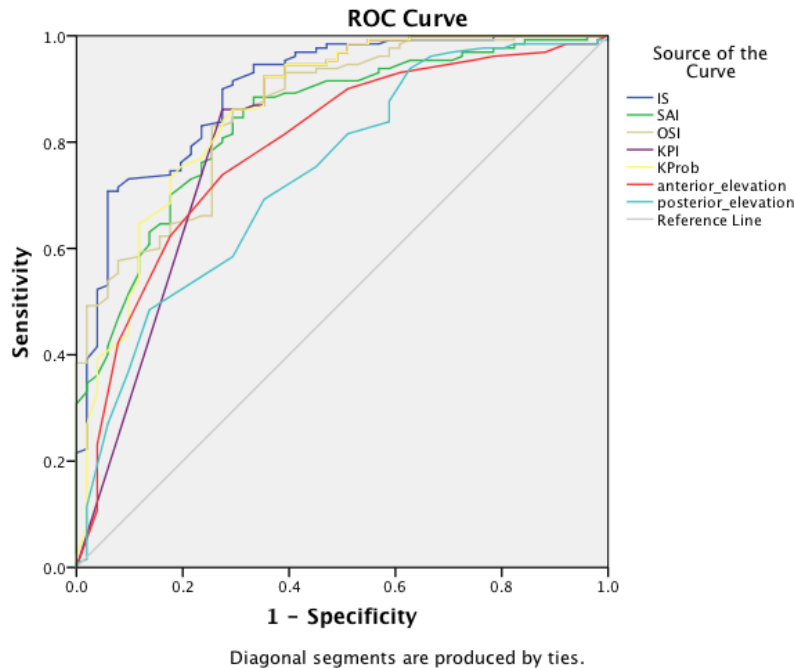
Πίνακας 4.3.7: Ποσοτικές παράμετροι για διαφορετικά κερατοειδικά προφίλ: ύποπτα προφίλ (6, 9, 7), όλα τα προφίλ εκτός των 6, 9, 7 και τα προφίλ 1+2+3, τα οποία συναντώνται συχνότερα στους φυσιολογικούς οφθαλμούς. *Ksteep*, καμπυλότητα κερατοειδούς στον πιο κυρτό άξονα (διοπτρίες)· *Kflat*, καμπυλότητα κερατοειδούς στον πιο επίπεδο άξονα (διοπτρίες)· *Kavg*, μέση καμπυλότητα κερατοειδούς (διοπτρίες)· *SimKavg*, καμπυλότητα κερατοειδούς στα 3mm (διοπτρίες)· *ACD*, βάθος προσθίου θαλάμου (μm)· *Trachy*, μικρότερη παχυμετρία (μm)· *IS* διαφορά μεταξύ άνω και κάτω επιφάνειας κερατοειδούς (διοπτρίες)· *SAI*, διαφορά μεταξύ των σημείων που εντοπίζονται σε αντιδιαμετρικές θέσεις (διοπτρίες)· *SRI*, δείκτης ομαλότητας κερατοειδούς (διοπτρίες)· *IAI*, μέση διακύμανση της διοπτρικής ισχύος κατά μήκος των ημι-μεσημβρινών ανάμεσα στο δακτυλίου των *placido* (διοπτρίες)· *DSI*, η μεγαλύτερη διαφορά διοπτρικής ισχύος υπολογισμένη ανά τμήματα 45 μοιρών (διοπτρίες)· *OSI*, η μεγαλύτερη διαφορά διοπτρικής ισχύος ανάμεσα σε κυκλικά τμήματα που βρίσκονται αντιδιαμετρικά (διοπτρίες)· *CSI*, διαφορά διοπτρικής ισχύος ανάμεσα στην κεντρική (3mm) και περιφερική (6mm) μοίρα του κερατοειδούς· *ACP*, μέσος όρος της διοπτρικής ισχύος όλων των σημείων εντός των κεντρικών 3mm· *KPI*, επί τοις εκατό πιθανότητα πρόβλεψης κερατόκωνου με βάση τον τοπογραφικό χάρτη· *KProb*, επί τοις εκατό πιθανότητα εμφάνισης κερατόκωνου· *AE*, ανύψωση πρόσθιας επιφάνειας κερατοειδούς (μm)· *PE*, ανύψωση οπίσθιας επιφάνειας κερατοειδούς (μm).





Εικ 4.3.7: Απεικόνιση των διαφορών μεταξύ των ομάδων που φέρουν ύποπτο προφίλ και των υπόλοιπων. Στα γραφήματα παριστάνονται μόνο οι δείκτες που διαφέρουν σημαντικά μεταξύ των ομάδων.

Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε ανάλυση μεταξύ των τριών συνολικά ύποπτων προφίλ (9+6+7) με την ομάδα που αποτελούνταν από όλα τα υπόλοιπα κερατοειδικά σχήματα (1+2+3+4+5+8) καθώς και την ομάδα με τα συχνότερα σχήματα που συναντώνται σε υγιείς κερατοειδείς (1+2+3). Σκοπός ήταν η ανεύρεση μιας κρίσιμης-οριακής τιμής (cutoff value) που να μπορεί να διαχωρίσει τα άτομα με ύποπτο κερατοειδικό προφίλ από τα υπόλοιπα. Για το λόγο αυτό έγινε στατιστική ανάλυση με καμπύλες ROC προκειμένου να ανιχνευθεί η ευαισθησία και η ειδικότητα του κάθε δείκτη με στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες αλλά και για την ανεύρεση της οριακής τιμής που θα διαχωρίζει τις ομάδες αυτές. Στις εικόνες 4.3.8 και 4.3.9 παριστάνονται οι παράμετροι, οι οποίες εξετάστηκαν για τους δείκτες IS, SAI, OSI, KPI, KProb, AE και PE που είχαν στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στην ομάδα των ύποπτων προφίλ και στην ομάδα των υπόλοιπων καθώς και στην ομάδα των ύποπτων και την ομάδα με τα προφίλ 1+2+3 αντίστοιχα. Τα δεδομένα από τις γραφικές παραστάσεις παρουσιάζονται στους πίνακες 4.3.8 και 4.3.9.

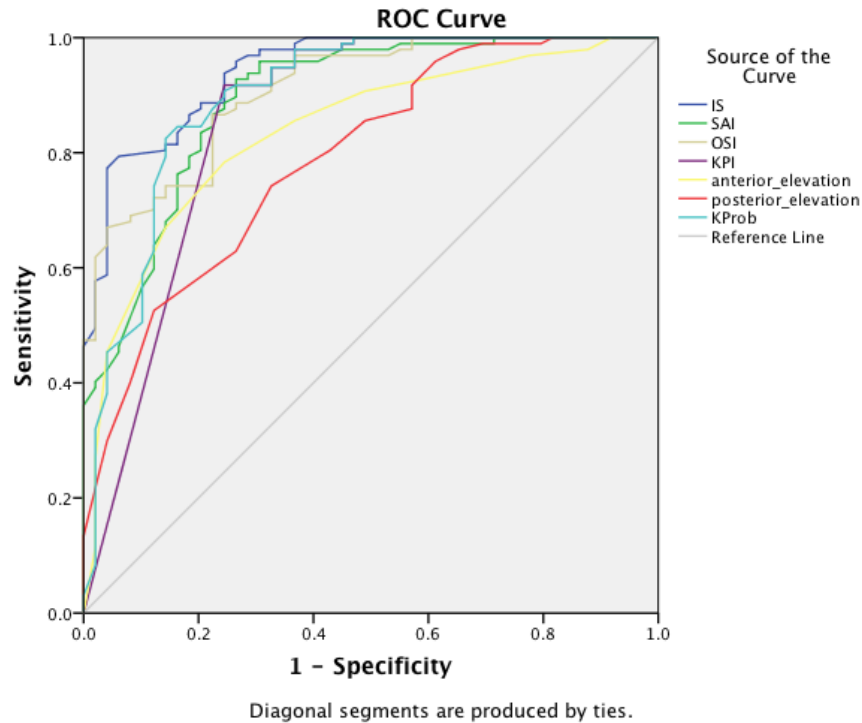


Εικ.4.3.8: ROC καμπύλες, οι οποίες δείχνουν την ευαισθησία και την ειδικότητα για τους δείκτες IS, SAI, OSI, KPI, anterior elevation, posterior elevation και KProb. Τη μεγαλύτερη περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) καταλαμβάνει ο δείκτης IS υποδηλώνοντας πως είναι ο καλύτερος δείκτης για να διαχωρίσει τους ύποπτους κερατοειδείς από τους υπόλοιπους. Ακολουθούν οι δείκτες OSI, KProb, SAI, KPI, AE και PE.

Others vs suspect

Δείκτες	AUC	Sensitivity	Specificity	Cutoff value
IS	0.898	90%	72.5%	>1.02D
SAI	0.841	84.6%	70.6%	>0.67D
OSI	0.823	83.1%	74.5%	>0.97D
KPI	0.857	86.2%	64.7%	>0.05%
KProb	0.861	76.9%	76.5%	>1.75%
AE	0.792	73.8%	72.5%	>6.5μm
PE	0.740	69.2%	64.7%	>12.5μm

Πίνακας 4.3.8: ROC ανάλυση στην οποία παρουσιάζονται οι τιμές κάτω από την καμπύλη καθώς και η ευαισθησία, η ειδικότητα και η οριακή τιμή κάθε δείκτη ανάμεσα στο γκρουπ των ύποπτων προφίλ και στο γκρουπ που περιλαμβάνονται τα υπόλοιπα κερατοειδικά προφίλ.



Εικ. 4.3.9: ROC καμπύλες, οι οποίες δείχνουν την ευαισθησία και την ειδικότητα για τις παραμέτρους IS, SAI, OSI, KPI, anterior elevation, posterior elevation και KProb για τη διαφοροποίηση των ύποπτων προφίλ από τα υγιή προφίλ που συναντώνται συχνότερα (1+2+3). Ο δείκτης που καταλαμβάνει τη μεγαλύτερη περιοχή κάτω από την καμπύλη είναι ο IS, ο οποίος θεωρείται και ο καλύτερος για τη διαφοροποίηση μεταξύ των δύο ομάδων.

1+2+3 vs suspect

Δείκτες	AUC	Sensitivity	Specificity	Cutoff Value
IS	0.942	83.4%	83.7%	>0.82D
SAI	0.893	88.7%	75.5%	>0.64D
OSI	0.908	86.6%	77.6%	>0.97D
KPI	0.857	91.8%	75.5%	>0.05%
KProb	0.897	84.5%	83.7%	>1.65%
AE	0.837	78.4%	74.5%	>6.5μm
PE	0.790	74.2%	67.3%	>12.5μm

Πίνακας 4.3.9: ROC ανάλυση στην οποία παρουσιάζονται οι τιμές κάτω από την καμπύλη καθώς και η ευαισθησία, η ειδικότητα και η οριακή τιμή κάθε δείκτη ανάμεσα στο γκρουπ των ύποπτων προφίλ και στο γκρουπ που περιλαμβάνονται τα κερατοειδικά προφίλ με τα σχήματα 1+2+3.

Από τα παραπάνω γραφήματα φαίνεται πως ο δείκτης IS (inferior-superior), ο οποίος υπολογίζει τη διαφορά άνω και κάτω επιφάνειας του κερατοειδούς, είναι ο πιο ευαίσθητος για τη διαφοροποίηση των κερατοειδών με ύποπτο προφίλ συγκρινόμενος με τα άλλα δύο γκρουπ που περιλαμβάνουν φυσιολογικούς κερατοειδείς. Τιμή του δείκτη IS 0.82 διοπτρίες χαρακτηρίζεται από ευαισθησία 83.4% και ειδικότητα 83.7%. Ωστόσο και οι δείκτες SAI, OSI, KPI και KProb θεωρούνται αξιόπιστοι με τιμές της περιοχής κάτω από την καμπύλη (AUC) 0.893, 0.908, 0.857, 0.897 αντίστοιχα. Ο δείκτης της οπίσθιας ανύψωσης του κερατοειδούς (PE) βρέθηκε να έχει τη μικρότερη ευαισθησία στο διαχωρισμό μεταξύ ύποπτων και φυσιολογικών προφίλ.

Συζήτηση

Η τοπογραφική ανάλυση του κερατοειδούς σε κερατοκωνικές οικογένειες με τη μέθοδο Dual Scheimpflug δεν έχει μελετηθεί εκτενώς καθώς υπάρχουν λίγες αναφορές στη βιβλιογραφία. Η συγκέντρωση μελών από οικογένειες (γενετική προδιάθεση - τουλάχιστον δύο μέλη σχετιζόμενα με κερατόκωνο), θεωρείται δύσκολη αφού από τη βιβλιογραφία ένα ποσοστό 6-23% των τεκμηριωμένων τοπογραφικά κερατοκωνικών ασθενών παρουσιάζουν οικογενούς μορφής κερατόκωνο.

Στην παρούσα μελέτη έγινε έλεγχος του οφθαλμολογικού οικογενειακού ιστορικού κάθε ασθενούς που είχε υποβληθεί σε διασύνδεση κερατοειδικού κολλαγόνου (CXL) στο κέντρο. Από τους 216 ασθενείς οι 55 είχαν καταγεγραμμένο θετικό οικογενειακό ιστορικό για κερατόκωνο. Έτσι η συχνότητα του οικογενούς κερατόκωνου στο BEMMO υπολογίζεται στο 25%, στα ανώτερα δηλαδή φυσιολογικά επίπεδα σύμφωνα με τη βιβλιογραφία. [14], [15] Το ποσοστό αυτό δεν είναι απόλυτα συγκρίσιμο με άλλες μελέτες, διότι δεν επιλέχθηκε η ίδια διαδικασία για τον προσδιορισμό του αφού επικεντρώνεται σε συγκεκριμένη ομάδα ασθενών όμως συνάδει με τα ευρήματά τους. Η αυξημένη αυτή συχνότητα ίσως να οφείλεται στη γεωγραφική εντόπιση της Κρήτης (Μεσόγειος) που διεξήχθη η μελέτη όπως υποστηρίζουν κάποιες έρευνες. [4], [5], [36]

Τα αποτελέσματα της ανάλυσης των κερατοκωνικών ασθενών είναι σύμφωνα και με προηγούμενες μελέτες. [37] Η πλειοψηφία των κερατοκωνικών ασθενών εμφανίζουν έκκεντρη κυρτότητα κερατοειδούς προς τα κάτω με σπάνια την εμφάνιση ανώτερου κερατόκωνου. Ετερόπλευρος κλινικός κερατόκωνος εμφανίζεται σε ποσοστό 21.4%, ενώ σε άλλες μελέτες με ανάλυση του μη οικογενούς κερατόκωνου καταγράφεται ποσοστό 3-13% των περιπτώσεων. [40] Το υψηλό αυτό ποσοστό ίσως να οφείλεται στο γεγονός ότι έγινε έλεγχος συγγενών ανάμεσα στους οποίους ήταν και άτομα που αγνοούσαν την πάθησή τους λόγω της αντιστάθμισης της όρασης με τον υγιή οφθαλμό.

Σκοπός της μελέτης ήταν τόσο η ποιοτική όσο και η ποσοτική ανάλυση των δεδομένων. Χρησιμοποιήθηκε για το λόγο αυτό το μηχάνημα Galilei Dual-Scheimpflug Analyzer

(Ziemer Ophthalmic Systems AG, Switzerland). Μέχρι σήμερα είναι διαθέσιμα διάφορα μηχανήματα, που περιλαμβάνουν τομογραφία σάρωσης κερατοειδούς (slit scanning tomography: Orbscan, Bausch & Lomb, Rochester, NY), περιστροφική απεικόνιση Scheimpflug (Pentacam, Oculus Inc., Dutenhofen, Germany, Galilei, Ziemer Ophthalmic systems AG, Port, Switzerland), οπτική τομογραφία συνοχής (Visante, Carl Zeiss Meditech, Jena, Germany), πολύ υψηλής συχνότητας υπερηχογραφία σάρωσης (Artemis, Ultralink LLC, St Peterburg, FL) για την ανίχνευση ανωμαλιών του προσθίου ημιμορίου του οφθαλμού. Οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενες μέθοδοι για τη διάγνωση του κερατόκωνου είναι η τοπογραφία του κερατοειδούς στηριζόμενη στην τεχνολογία του Placido disc και η παχυμετρία. Η τεχνολογία μέσω δακτυλίων Placido έχει τη δυνατότητα απεικόνισης μόνο της πρόσθιας επιφάνειας του κερατοειδούς χωρίς να παρέχει άλλα στοιχεία. Το Galilei, βασισμένο στην τεχνολογία Dual Scheimpflug παρέχει τη δυνατότητα απεικόνισης όλων των διαστάσεων του κερατοειδούς και άλλων δομών του προσθίου ημιμορίου (ίριδα, κρυσταλλοειδής φακός), δίνοντας σημαντικές πληροφορίες για την πρόσθια, την οπίσθια επιφάνεια του κερατοειδούς καθώς και παχυμετρικό χάρτη. Για την λεπτομερέστερη ανάλυση των κερατοειδών κάθε ομάδας και για την επίτευξη υψηλής ευαισθησίας στην ανίχνευση μικρών κερατοειδικών ανωμαλιών, χρησιμοποιήθηκε το Galilei με κλίμακα διαβάθμισης των χρωματικών χαρτών 0.5 διοπτρίας. [41] [42]

Από την ποιοτική ανάλυση του σχήματος του κερατοειδούς, ένα ποσοστό 53% των μη προσβεβλημένων κλινικά συγγενών από ασθενείς με διαπιστωμένο οικογενή κερατόκωνο, βρέθηκε να φέρει ύποπτο κερατοειδικό προφίλ σε τουλάχιστον ένα οφθαλμό. Μελέτες που έχουν γίνει σε συγγενείς κερατοκωνικών ασθενών χωρίς όμως διαπιστωμένο οικογενή κερατόκωνο δηλώνουν μια αυξημένη συχνότητα ύποπτων μορφολογικά προφίλ. [43], [44] Έτσι βρέθηκε η υπερέκφραση κυρίως δύο σχημάτων, του 6 που φέρει ασύμμετρο αστιγματισμό με κυρτότητα του κερατοειδούς προς τα κάτω και του 9 με έκκεντρη προς τα κάτω κυρτότητα, ενώ το σχήμα 7 με ασύμμετρο αστιγματισμό, κυρτότητα προς τα κάτω και λοξό άξονα είχε τη μικρότερη συχνότητα. Τα πρότυπα αυτά διέφεραν στατιστικά σημαντικά από φυσιολογικούς κερατοειδείς και ίσως να υποδεικνύουν μια γενετική προδιάθεση ή κερατόκωνο με χαμηλή διεισδυτικότητα. Τα

ευρήματα αυτά συμπληρώνουν τα ευρήματα της έρευνας των Levy et al, στην οποία υποστηρίζεται η έκφραση των σχημάτων 7 και 11 ως η συχνότερη στους συγγενείς πρώτου βαθμού κερατοκωνικών ασθενών και συνδέεται με γενετική προδιάθεση. [33] Ωστόσο οι κερατοκωνικοί ασθενείς της παρούσας έρευνας εξέφραζαν σε μεγάλο ποσοστό το σχήμα 7 (40.7%).

Ένα σημαντικό εύρημα στην ανάλυση αυτή είναι πως οι ασθενείς με κλινικό κερατόκωνο στον έναν οφθαλμό εμφανίζουν κατά 75% ύποπτο προφίλ στον ετερόπλευρο οφθαλμό, κάτι το οποίο συμπίπτει με τους συγγενείς, στους οποίους γύρω στο 75% των ύποπτων προφίλ εμφανίζουν επίσης ύποπτο προφίλ και ετερόπλευρα ενώ στους μάρτυρες με ύποπτο προφίλ αυτό παρατηρείται σε ένα ποσοστό 20%. Επομένως, η οικογενής μορφή κερατόκωνου ίσως να σχετίζεται με την ταυτόχρονη έκφραση ύποπτων προφίλ αμφοτερόπλευρα.

Από την ποσοτική ανάλυση που πραγματοποιήθηκε στους συγγενείς για τους δείκτες που παρέχει το Galilei, 5 δείκτες IS, SAI, OSI, KPI, AE βρέθηκαν στατιστικά σημαντικοί σε καθένα από τα τρία ύποπτα πρότυπα (6, 9, 7) συγκρινόμενα με τα υπόλοιπα προφίλ και 2 δείκτες KProb, PE βρέθηκαν στατιστικά σημαντικοί στα δύο ύποπτα σχήματα (6,9). Από τη ROC ανάλυση που έγινε στη συνέχεια, ο IS δείκτης βρέθηκε να είναι ο πιο αξιόπιστος για τη διαφοροποίηση των ύποπτων από τα φυσιολογικά προφίλ με περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) 0.942 ενώ ακολούθησαν κατά σειρά οι δείκτες SAI, OSI, KPI και KProb. Ανάλογες μελέτες έχουν γίνει στο παρελθόν για το διαχωρισμό ύποπτων από φυσιολογικά προφίλ χρησιμοποιώντας διαφορετικά απεικονιστικά συστήματα. [45], [46], [47] Ο δείκτης ανύψωσης της οπίσθιας επιφάνειας του κερατοειδούς δε θεωρήθηκε τόσο αξιόπιστος όσο οι υπόλοιποι δείκτες για την ανίχνευση του ύποπτου προφίλ, ωστόσο θεωρείται σύμφωνα με δημοσιεύσεις ο πιο ευαίσθητος για την ανίχνευση του κλινικού κερατόκωνου. [48] Η οριακή τιμή (cut-off value) 0.82 διοπτρίες του δείκτη IS είναι εκείνη που υποδεικνύει πως πάνω από την τιμή αυτή πρόκειται για ύποπτο προφίλ κερατοειδούς.

Θα ήταν ενδιαφέρον τα τοπογραφικά αυτά ευρήματα των κερατοκωνικών οικογενειών να

συνδυαστούν με γενετική ανάλυση του γονιδιώματός τους. Παρόλο που το μέγεθος του δείγματος δεν είναι εκτεταμένο και η μελέτη στηρίζεται σε συγγενείς πρώτου βαθμού, φαίνεται ο τύπος της κληρονομικότητας να είναι ο αυτοσωμικός επικρατής με ατελή διεισδυτικότητα, καθώς μερικοί συγγενείς μπορεί να φέρουν το ανώμαλο γονίδιο χωρίς να εκφράζουν την πάθηση όπως έχει περιγραφεί και από πρόσφατες δημοσιεύσεις. [16] Η έκφραση της πάθησης ποικίλει και η ηλικία συντελεί στην βαρύτητα της νόσου. Είναι σύνηθες γενετικές παθήσεις να εξελίσσονται με την ηλικία λόγω της συμβολής περιβαλλοντικών παραγόντων που έχουν άμεση επίδραση στη φαινοτυπική έκφραση της νόσου.

Επιπλέον, ο μελλοντικός επανέλεγχος των συγγενών κρίνεται απαραίτητος για τη μελέτη της εξέλιξης ύποπτων κερατοειδικών τοπογραφικών προφίλ. Ωστόσο η ασυνήθιστα υψηλή έκφραση των κερατοειδικών σχημάτων 6 και 9 με δείκτη IS πάνω από 0.82 διοπτρίες ίσως να ανταποκρίνεται σε μια υποκλινική μορφή κατώτερου κερατόκωνου.

Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής εστιάζονται σε συγγενείς ασθενών με οικογενή κερατόκωνο και έτσι τα συμπεράσματα της τοπογραφικής ανάλυσης μπορεί να μην αναλογούν ευθέως στο γενικό πληθυσμό. Επομένως γίνεται σαφές ότι η διεξαγωγή μελετών σε ευρύτερο φάσμα μπορούν να προσδώσουν μεγαλύτερη αξιοπιστία των ευρημάτων της παρούσας μελέτης.

Η μελέτη αυτή μπορεί να αποτελέσει εφαλτήριο για περαιτέρω ανάλυση των οικογενειών αυτών σε γονιδιακό ή/και γενωμικό επίπεδο. Πιθανή αντιστοιχία γονιδιακών μεταλλάξεων με συγκεκριμένα τοπογραφικά προφίλ θα μπορούσε να φέρει νέα στοιχεία για τη διελεύκανση της επιδημιολογίας, της παθογένειας και του βιοχημικού – βιολογικού υπόβαθρου της νόσου. Η διευκρίνιση των τοπογραφικών κριτηρίων του κερατόκωνου μπορεί να συνεισφέρει σημαντικά στην έγκαιρη διάγνωση και αποτελεσματική θεραπεία της νόσου.

Βιβλιογραφία

1. Vazirani J, Basu S. *Keratoconus: current perspectives*. Clin Ophthalmol.2013;7:2019-30.
2. Κωνσταντίνος Ψύλλας, *Εισαγωγή στην Οφθαλμολογία και Νευροφθαλμολογία*, Θεσσαλονίκη 2002.
3. Jay H. Krachmer, MD, Mark J. Mannis, MD, FACS and Edward J. Holland, MD *Cornea*, Third Edition, Elsevier Saunders
4. Rabinowitz YS. *Keratoconus*. Surv Ophthalmol. 1998 Jan-Feb; 42(4): 297-319.
5. Kennedy RH, Bourne WM, Dyer JA. *A 48-year clinical and epidemiologic study of keratoconus*. Am J Ophthalmol. 1986;101(3): 267–273.
6. Georgiou T, Funnell CL, Cassels-Brown A, O’Conor R. *Influence of ethnic origin on the incidence of keratoconus and associated atopic disease in Asians and white patients*. Eye (Lond). 2004;18(4):379–383.
7. Nielsen K, Hjortdal J, Aagaard Nohr E, Ehlers N. *Incidence and prevalence of keratoconus in Denmark*. Acta Ophthalmol Scand. 2007;85(8):890–892.
8. Adel Barbara, *Textbook on keratoconus*, New Insights, Jaypee Highlights, Medical Publishers Inc., 2012
9. McMonnies CW. *Mechanisms of rubbing-related corneal trauma in keratoconus*. Cornea. 2009 Jul;28(6):607-15.
10. Balasubramanian SA, Pye DC, Willcox MD. (2013) *Effects of Eye Rubbing on the Levels of protease, protease activity and cytokines in tears: relevance in keratoconus*. Clin Exp Optom. **96**, 214-8.
11. Balasubramanian SA, Pye DC, Willcox MD. *Levels of lactoferrin, secretory IgA and serum albumin in the tear film of people with keratoconus*. Exp Eye Res. 2012;96(1):132–137.
12. Tuft SJ, Hassan H, George S, Frazer DG, Willoughby CE, Liskova P. *Keratoconus in 18 pairs of twins*. Acta Ophthalmol. 2012 Sep;90(6):e482-6.
13. Karimian F, Aramesh S, Rabei HM, Javadi MA, Rafati N. *Topographic evaluation of relatives of patients with keratoconus*. Cornea. 2008; 27:874–878.
14. Aknin C, Allart JF, Rouland JF. *Unilateral keratoconus and mirror image in a pair of*

- monozygotic twins*. J Fr Ophthalmol. 2007; 30:899–902.
15. Weed KH, MacEwen CJ, McGhee CN. *The variable expression of keratoconus within monozygotic twins: Dundee University Scottish Keratoconus Study (DUSKS)*. Cont Lens Anterior Eye. 2006; 29:123–126.
 16. Nielsen K, Hjortdal J, Pihlmann M, Corydon TJ. (2013) *Update on the Keratoconus Genetics*. Acta Ophthalmol. 291, 106-13.
 17. Kriszt A, Losonczy G, Berta A, Vereb G, Takács L. Segregation analysis suggests that keratoconus is a complex non-mendelian disease. Acta Ophthalmol. 2014 Mar 16. doi: 10.1111/aos.12389.
 18. Chang HY, Chodosh J. *The genetics of keratoconus*. Semin Ophthalmol. 2013 Sep-Nov;28(5-6):275-80.
 19. Barnett M, Mannis MJ. Contact lenses in the management of keratoconus. Cornea. 2011 Dec;30(12):1510-6
 20. Wollensak et al, *Riboflavin/ultraviolet a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus*. Am J Ophthalmol 2003;135(5):620-7 20.
 21. McCall AS, Kraft S, Edelhauser HF, Kidder GW, Lundquist RR, Bradshaw HE, Dedeic Z, Dionne MJ, Clement EM, Conrad GW. *Mechanisms of corneal tissue crosslinking in response to treatment with topical riboflavin and long-wavelength ultraviolet radiation (UVA)*. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2010 Jan;51(1):129-38.
 22. Spoerl et al, *Induction of crosslinks in corneal tissue*. Exp Eye Res 1998;66:97- 103
 23. Rabinowitz YS. *Intacs for keratoconus*. Int Ophthalmol Clin 2010;50(3):63-76
 24. Big-bubble technique to bare Descemet's membrane in anterior lamellar keratoplasty. Anwar M, Teichmann KD J Cataract Refract Surg. 2002 Mar; 28(3):398-403.
 25. Labiris G., Giarmoukakis A., Sideroudi H., Gkika M., Fanariotis M., Kozobolis V. *Impact of keratoconus, cross-linking and cross-linking combined with photorefractive keratectomy on self-reported quality of life*. Cornea. 2012;37:734–739
 26. Kymionis GD, Portaliou DM, Kounis GA, Limnopoulou AN, Kontadakis GA, Grentzelos MA. *Simultaneous topography-guided photorefractive keratectomy followed by corneal collagen cross-linking for keratoconus*. Am J Ophthalmol. 2011 Nov;152(5):748-55
 27. Coskunseven E., Jankov M.R., Grentzelos M.A., Plaka A.D., Limnopoulou A.N.,

- Kymionis G.D. Topography-guided transepithelial PRK after intracorneal ring segments implantation and corneal collagen CXL in a three-step procedure for keratoconus. *J Refract Surg.* 2013;29:54–58.
28. Ambrósio R Jr, Valbon BF, Faria-Correia F, Ramos I, Luz A. Scheimpflug imaging for laser refractive surgery. *Curr Opin Ophthalmol.* 2013 Jul;24(4):310-20.
29. Galilei manual
30. Emre Güler, Ramazan Yagcı, Mesut Akyol, Zeynel Arslanyılmaz, Mehmet Balcı, Ibrahim F. Hepsen. *Repeatability and reproducibility of Galilei measurements in normal keratoconic and postrefractive corneas.* *Contact Lens & Anterior Eye.* 2014
31. Rabinowitz YS, Yang H, Brickman Y, et al. Videokeratography database of normal human corneas. *Br J Ophthalmol* 1996;80:610 – 6.
32. Bogan SJ, Waring GO 3rd, Ibrahim O, et al. Classification of normal corneal topography based on computer-assisted videokeratography. *Arch Ophthalmol* 1990;108:945–9.
33. Levy D, Hutchings H, Rouland JF, Guell J, Burillon C, Arné JL, Colin J, Laroche L, Montard M, Delbosc B, Aptel I, Ginisty H, Grandjean H, Malecaze F. *Videokeratographic anomalies in familial keratoconus.* *Ophthalmology.* 2004May;111(5):867-74.
34. Amsler M. (1946) Keratocone Classique et Keratocone Fruste, Arguments Unitaires. *Ophthalmologica.* **111**, 96–101.
35. David Smadja, MD; Marcony R. Santhiago, MD; Glauco R. Mello, MD; Ronald R. Krueger, MD, MSE; Joseph Colin, MD; David Touboul, MD *Influence of the Reference Surface Shape for Discriminating Between Normal Corneas, Subclinical Keratoconus, and Keratoconus.* *J Refract Surg.* 2013;29(4):274-281.
36. Jonas JB, Nangia V, Matin A, Kulkarni M, Bhojwani K. *Prevalence and associations of keratoconus in rural maharashtra in central India: the central India eye and medical study.* *Am J Ophthalmol.* 2009 Nov;148(5):760-5.
37. Jordan CA, Zamri A, Wheeldon C, Patel DV, Johnson R, McGhee CN. Computerized corneal tomography and associated features in a large New Zealand keratoconic population. *J Cataract Refract Surg.* 2011 Aug;37(8):1493-501.
38. Reddy JC, Rapuano CJ, Cater JR, Suri K, Nagra PK, Hammersmith KM. *Comparative*

- evaluation of dual Scheimpflug imaging parameters in keratoconus, early keratoconus, and normal eyes.* J Cataract Refract Surg. 2014 Apr;40(4):582-92.
39. Ruiseñor Vázquez PR, Galletti JD, Minguez N, Delrivo M, Fuentes Bonthoux F, Pfortner T, Galletti JG. *Pentacam scheimpflug tomography findings in topographically normal patients and subclinical keratoconus cases.* Am J Ophthalmol. 2014 Jul;158(1):32-40.e2.
 40. Rabinowitz YS, Nesburn AB, McDonnell PJ. Videokeratography of the fellow eye in unilateral keratoconus. Ophthalmology. 1993 Feb;100(2):181-6.
 41. Aramberri J, Araiz L, Garcia A, Illarramendi I, Olmos J, Oyanarte I, et al. Dual versus single Scheimpflug camera for anterior segment analysis: precision and agreement. Journal of Cataract and Refractive Surgery 2012;38:1934–49.
 42. Konstantopoulos A, Hossain P, Anderson DF. Recent advances in ophthalmic anterior segment imaging: a new era for ophthalmic diagnosis? British Journal of Ophthalmology 2007;91:551–7. Karimian F, Aramesh S, Rabei HM, Javadi MA, Rafati N. *Topographic evaluation of relatives of patients with keratoconus.* Cornea. 2008 Sep;27(8):874-8.
 43. Kaya V, Utine CA, Altunsoy M, Oral D, Yilmaz OF. *Evaluation of corneal topography with Orbscan II in first-degree relatives of patients with keratoconus.* Cornea. 2008 Jun;27(5):531-4.
 44. Li X, Yang H, Rabinowitz YS. *Keratoconus: classification scheme based on videokeratography and clinical signs.* J Cataract Refract Surg. 2009 Sep;35(9):1597-603.
 45. Bühren J, Schäffeler T, Kohnen T. *Validation of metrics for the detection of subclinical keratoconus in a new patient collective.* J Cataract Refract Surg. 2014 Feb;40(2):259-68.
 46. Bae GH, Kim JR, Kim CH, Lim DH, Chung ES, Chung TY. *Corneal topographic and tomographic analysis of fellow eyes in unilateral keratoconus patients using Pentacam.* Am J Ophthalmol. 2014 Jan;157(1):103-109.
 47. Kamiya K, Ishii R, Shimizu K, Igarashi A. Evaluation of corneal elevation, pachymetry and keratometry in keratoconic eyes with respect to the stage of Amsler-Krumeich classification. Br J Ophthalmol. 2014 Apr;98(4):459-63.