

STRESZCZENIE

Tytuł pracy doktorskiej: „Analiza wybranych badań morfologicznych i czynnościowych u pacjentów z postępującym stożkiem rogówki po terapii sieciowania włókien kolagenowych z użyciem jontoforezy”.

Wstęp: Stożek rogówki jest jedną z najczęściej występujących niezapalnych dystrofii.

W jego wyniku różnic w dystrybucji i ekspresji kolagenu rogówkowego, zmniejszonej liczby wiązań krzyżowych oraz w następstwie zmian strukturalnych rogówki dochodzi do znacznego obniżenia jej sztywności i stabilności, co odgrywa ważną rolę w progresji choroby objawiającej się postępującym, nieregularnym astygmatyzmem, postępującą krótkowzrocznością oraz ścięciem rogówki oraz jej bliznowaceniem.

Postęp w metodach diagnostycznych i terapeutycznych pozwala na znacznie dokładniejsze i wcześniejsze postawienie diagnozy natomiast terapia sieciowania włókien kolagenowych rogówki daje możliwość zatrzymania progresji choroby we wczesnym jej stadium.

Terapia ta oparta jest na reakcji fotodynamicznej, w której fotouczulaczem jest witamina B2 (ryboflawina) podawana nasiękowo, a czynnikiem wzbudzającym kaskadę reakcji jest promieniowanie UV-A o długości 365 nm indukujące biochemiczną odpowiedź, która zwiększa sztywność rogówki. Zachodzące reakcje wpływają na zmianę parametrów morfologicznych i funkcjonalne, rogówki, które ulegając stopniowej poprawie do 48 miesięcy i dłużej.

W standardowej procedurze sieciowania włókien kolagenowych rogówki impregnacja ryboflawiną trwa 30 minut i poprzedzona jest usunięciem nabłonka w celu ułatwienia jej penetracji do zrębu. Impregnacja wspomagana jontoforezą została po raz pierwszy zastosowana w przelnabłonkowej terapii sieciowania włókien kolagenowych rogówki pozwalając na uzyskanie większego stężenia ryboflawiny w zrębie rogówki w porównaniu do innych przelnabłonkowych terapii sieciowania włókien kolagenowych. Badania przedkliniczne wykazały, że impregnacja wspomagana jontoforezą, po wcześniejszym usunięciu nabłonka rogówki, pozwala na uzyskanie lepszych rezultatów w porównaniu do tradycyjnej metody sieciowania włókien kolagenowych.

Cel pracy: Celem niniejszego badania była analiza wybranych badań morfologicznych i czynnościowych u pacjentów z postępującym stożkiem rogówki 12 miesięcy po terapii I-SCXL, ocena zależności wpływu przedzabiegowych morfologicznych i czynnościowych

parametrów KC na rezultaty terapii I-SCXL 12 miesięcy po zabiegu, ocena zależności pomiędzy głębokością linii demarkacyjnej uzyskanej po terapii I-SCX, a zmianami parametrów funkcjonalnych i morfologicznych rogówki 12 miesięcy po zabiegu oraz porównanie wpływu terapii I-SCXL z wpływem terapii I-TE-CXL na zmianę wartości morfologicznych i czynnościowych parametrów KC dwanaście miesięcy po zabiegu.

Materiał i Metody: 20 pacjentów spełniających warunki udziału w badaniu zostało zakwalifikowanych do terapii sieciowanie włókien kolagenowych rogówki z użyciem jontoforezy po wcześniejszym usunięciu nabłonka rogówki. Jako progresję stożka rogówki uznano zmianę krzywizny rogówki o co najmniej 1 dioptrię w najbardziej stromym południku rogówki (K max) w okresie 3 miesięcy udokumentowana w badaniu tomografii rogówki przy użyciu urządzenia Pentacam, lub gdy w badaniu pachymetrii rogówki udokumentowane zostało ścięczenie o co najmniej 20 μm . Na prowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu jak i Zarządu oraz Komisji Bioetycznej Instytutu Medycznego Humanistas w Rozzano. Badania przeprowadzono zgodnie z zasadami etycznymi ustanowionymi w aktualnej wersji Deklaracji helsińskiej. Wyniki morfologiczne i czynnościowe uzyskane dwanaście miesięcy po zabiegu porównano z wcześniej opublikowanymi badaniami terapii przetrzęsania włókien komórkowych z użyciem jontoforezy oraz z wynikami uzyskanymi dwanaście miesięcy po tradycyjnej terapii sieciowania włókien kolagenowych. Analizie statystycznej poddano dane uzyskane z w/w badań oraz korelacji pomiędzy badaniami morfologicznymi i czynnościowymi.

Wyniki: Analiza morfologiczna wykazała statystycznie istotne zmniejszenie wartości parametru K max 12 miesięcy po terapii I-SCXL. Nie zaobserwowano zmian pomiędzy parametrami wyjściowymi topometrycznych wskaźników powierzchni przedniej rogówki : ISV, IVA, KI, IHD i Rmin, A, B, C, a wartościami tych parametrów uzyskanych 12 miesięcy po terapii I-SCXL. Odnotowano istotną statystycznie poprawę najlepiej skorygowanej ostrości wzroku zarówno po 3, 6 miesiącach jak i po 12 miesiącach. Linia demarkacyjna została wyraźnie uwidoczniła w badaniu AS-OCT u wszystkich pacjentów w pierwszym miesiącu po zabiegu. Średnia jej głębokość wynosiła 328 μm . Zaobserwowano istotną statystycznie korelację liniową pomiędzy głębokością linii demarkacyjnej uwidocznionej w badaniu AS-OCT, a zmianą wartości parametru Kmax, dwanaście miesięcy po zabiegu I-SCXL. Wzrostowi głębokości linii demarkacyjnej o 10 μm towarzyszyło zmniejszenie parametru Kmax średnio o 0,17 dioptrii. Zmiany pozostałych czynnościowych i morfologicznych

parametrów KC, nie wykazały istotnej statystycznie korelacji z głębokością linii demarkacyjnej. Równocześnie w 12 miesięcznej obserwacji nie zaobserwowano żadnych powikłań. Potwierdzona została również neutralność względem komórek śródbłonka rogówki. Zarówno terapia I-SCXL, jak i I-TE-CXL spowodowały istotną statystycznie poprawę najlepiej skorygowanej ostrości wzroku już w trzecim miesiącu po zabiegu. Zmiana wartości parametru K max 12 miesięcy po terapii I-TE-CXL nie uzyskała wartości istotnej statystycznie, natomiast wartość parametru Kmax dwanaście miesięcy po zabiegu I-SCXL ulega zmniejszeniu o $1,16 \pm 2,39$ dioptrii uzyskując wartość istotną statystycznie. Ponadto odnotowana została różnica w pozabiegowej wartości ekwiwalentu sferycznego dwanaście miesięcy po terapii I-SCXL oraz po terapii I-TE-CXL. Wartość ekwiwalentu sferycznego dwanaście miesięcy po terapii I-TE-CXL uległa zmniejszeniu o $0,96 \pm 1,60$ uzyskując wartość istotną statystycznie, natomiast zmniejszenie wartości ekwiwalentu sferycznego dwanaście miesięcy po terapii I-SCXL wyniosło $0,14 \pm 1,18$, nie uzyskując wartości istotnej statystycznie.

Wnioski: Terapia I-SCXL okazała się być zabiegiem bezpiecznym i skutecznym w zatrzymaniu progresji postępującego stożka rogówki, równocześnie indukując poprawę morfologicznych i funkcjonalnych parametrów rogówki przy równoczesnym skróceniu zabiegu do 15 minut. Głębokość linii demarkacyjnej uwidocznionej w badaniu AS-OCT po terapii I-SCXL, wykazała istotną statystycznie korelację liniową ze zmianą parametru Kmax. Przedzabiegowe parametry, które korelowały z silniejszym wpływem terapii na zmiany morfologiczne KC w dwunastomiesięcznej obserwacji okazało się być paracentralne położenie stożka ustalone na podstawie keratometrii, wyższa przedzabiegowa wartość parametrów morfologicznych stożka rogówki oraz wiek pacjentów powyżej 30 roku życia. Zarówno terapia I-SCXL, jak i I-TE-CXL wpłynęła na poprawę najlepiej skorygowanej ostrości wzroku już w trzecim miesiącu po zabiegu, niezależnie od przedzabiegowej wartości parametrów morfologicznych oraz wieku pacjentów, natomiast terapia I-SCXL spowodowała większe obniżenie wartości parametru Kmax niż terapia I-TE-CXL. Z kolei terapia I-TE-CXL w większym stopniu wpłynęła na obniżenie wartości ekwiwalentu sferycznego 12 miesięcy po zabiegu.

SUMMARY

Title: The analysis of chosen morphological features and functional tests in patients with progressive keratoconus after iontophoresis-assisted corneal cross-linking.

Introduction: Keratoconus is one of the most common non-inflammatory corneal dystrophies. Due to changes in expression and distribution of corneal collagens, reduction in number of collagen bonds and consequent structural changes, corneal rigidity and stability are decreased. The above mentioned changes play a significant role in disease progression which results in progressive irregular astigmatism and myopia, corneal thinning and scarring.

Recent progress in new diagnostic modalities as well as new methods of treatment, such as corneal collagen cross-linking, allows for earlier disease detection and ceasing the progression of keratoconus in its initial stages.

Cross-linking is based on photochemical reactions where topically applied vitamin B12 (riboflavin) is a photo sensitizer which, induced by ultraviolet (UV) light at 365nm, is responsible for a cascade of reactions leading to an increase in corneal rigidity. Improvement in both morphologic and functional parameters of treated corneas is seen up to 48 months post treatment.

In standard cross-linking protocol, removal of corneal epithelium is followed by impregnation of the corneal stroma in riboflavin for 30 minutes. Iontophoresis assisted transepithelial cross-linking was initially introduced to improve the stromal penetration of riboflavin and to increase the concentration of riboflavin in this corneal layer. Further studies proved that epithelium-off iontophoresis assisted cross-linking (I-SCXL) was even more effective.

Aim: To assess chosen morphologic features and functional tests in patients with progressive keratoconus after iontophoresis-assisted corneal cross-linking up to 12 months after treatment. Morphological features analysis included measurement of demarcation, which is a zone between cross-linked and non-cross-linked corneal stroma, with the use of anterior segment optical coherence tomography (AS-OCT) and a review of various topographic parameters from the Pentacam rotating Scheimpflug camera system. Functional tests included assessment of best-corrected visual acuity (BCVA) and analysis of higher-order aberrations from the Pentacam system.

Materials and methods: 20 patients with progressive keratoconus that underwent iontophoresis-assisted corneal cross-linking were included in the study. Progression was defined as a change in corneal curvature of a minimum of 1 diopter (D) in the steepest meridian (Kmax) over the period of 12 months, documented with corneal tomography performed with the Pentacam system. Morphologic features and functional tests analysis results after 12 months from iontophoresis-assisted corneal cross-linking treatment were compared with standard protocol corneal cross-linking results after 12 months as well as a baseline. All data underwent statistical analysis. Correlation between morphological features and functional test was also carried out.

This study was approved by the Ethics Committee of Wroclaw Medical University, Poland and the Board and Ethics Committee of Medical Institute of Rozzano, Italy. This study was conducted accordingly to the ethics provisions of the latest version of the Helsinki Declaration.

Results: There was a statistically significant decrease in Kmax values after 12 months post epithelium-off iontophoresis assisted corneal cross-linking in comparison to the baseline. No significant changes from the baseline was noted in topometric parameters of anterior corneal surface (ISV, IVA, KI, IHD, Rmin, A, B, C) at 12 months after I-SCXL. Statistically significant improvement in BCVA at 3, 6 and 12 months in comparison to the baseline was noted after the treatment. The demarcation line in corneal stroma was clearly visible on AS-OCT scans from 1 month post cross-linking. Its mean depth was 308 μ m. There were no complications noted at 12 months follow-up. There was a statistically significant linear correlation between the depth of the demarcation line after I-SCXL, visualized with the AS-OCT, and Kmax at 12 months follow-up. An increase in the depth of the demarcation line by 10 μ m was accompanied by a decrease in Kmax of 0,17 diopter. The procedure had no effect on the corneal endothelium cell count and no complications were reported at 12 months follow-up mark. Both I-SCXL and I-TE-CXL therapies resulted in improvement of best corrected visual acuity from three months post cross-linking regardless of baseline morphological and functional parameters of treated corneas. Kmax did not show any statistically significant change at 12 months after I-TE-CXL. Kmax did significantly decrease by a mean of $1,16 \pm 2,39$ diopter at 12 months after I-SCXL procedure. Moreover, there was a statistically significant difference in postoperative values of the spherical equivalent at 12 months follow-up with I-TE-CXL. It decreased by a mean of $0,96 \pm 1,60$. The change of spherical equivalent with I-SCXL therapy was not significant.

Conclusions: S-CXL therapy turned out to be a safe and reliable treatment entity for progressing keratoconus. It provides improvement in both morphological and functional parameters of the cornea along with reducing the treatment time to 15 minutes. There was a statistically significant linear correlation between the depth of the demarcation line after I-SCXL, visualized with the AS-OCT, and Kmax. Preoperative parameters which resulted in better postoperative outcomes in twelve months follow up were: paracentral cone location based on keratometry readings, more advanced morphological keratoconus parameters and patients' age of over 30 years. Both I-SCXL and I-TE-CXL therapies resulted in improvement of best corrected visual acuity from three months post cross-linking regardless of baseline morphological and functional parameters of treated corneas. I-TE-CXL was more effective in decreasing the spherical equivalent at twelve months follow-up mark.