



**UNIwersYTET  
MIKOŁAJA KOPERNIKA  
W TORUNIU**

Collegium Medicum  
im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

**Bydgoszcz 2023 r.**



**UNIwersytet  
MIKOŁAJA KOPERNIKA  
W TORUNIU**  
Wydział Lekarski  
Collegium Medicum w Bydgoszczy

**Patryk Młyniuk**

**Zastosowanie optycznej koherentnej tomografii do oceny  
morfometrycznej i dynamicznej struktur przedniego odcinka  
oczu zdrowych, podejrzanych i ze stożkiem rogówki**

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych**

**Promotor:  
prof. dr hab. n. med. Bartłomiej J. Kałużny**

**Bydgoszcz 2023 r.**

*Ogromne podziękowania składam Panu Profesorowi Bartłomiejowi Kałużnemu za nieocenioną pomoc oraz dzielenie się wiedzą podczas całej naukowej drogi, którą mam nadzieję będziemy kontynuować w przyszłości i będzie ona równie owocna.*

*Dziękuję Panu Profesorowi Ireneuszowi Grulkowskiemu i dr n. fiz. Ewie Mączyńskiej-Walkowiak z Instytutu Fizyki UMK w Toruniu za stworzenie prototypowego urządzenia do pomiarów dynamiki rogówki i wsparcie na każdym etapie prac związanych z procesowaniem danych. Podziękowania składam także na ręce dr n. med. Jagody Rzeszewskiej-Zamiary, której pomoc w prowadzonych badaniach okulistycznych okazała się bezcenna.*

*Słowo DZIĘKUJĘ kieruję przede wszystkim do mojej Mamy, siostry, rodziny oraz przyjaciół za nieskończone wsparcie, na które w każdej chwili mogłem liczyć i czerpać siłę do działań. Dziękuję także wszystkim życzliwym mi osobom za słowa otuchy i wiarę w końcowy sukces.*

## Spis treści

Wykaz stosowanych skrótów .....	7
I. Wstęp .....	11
<b>1.1. Budowa rogówki i jej wpływ na właściwości biomechaniczne</b> .....	11
<b>1.1.1. Nabłonek rogówki</b> .....	12
<b>1.1.2. Błazka graniczna przednia</b> .....	14
<b>1.1.3. Zrąb (istota właściwa) rogówki</b> .....	15
<b>1.1.4. Błona predescementalna</b> .....	17
<b>1.1.5. Błazka graniczna tylna</b> .....	17
<b>1.1.6. Śródbłonek rogówki</b> .....	17
<b>1.2. Stożek rogówki</b> .....	18
<b>1.2.1. Epidemiologia</b> .....	20
<b>1.2.2. Histopatologia stożka rogówki</b> .....	22
<b>1.2.3. Etiologia i patogeneza stożka rogówki</b> .....	23
<b>1.2.4. Czynniki genetyczne</b> .....	23
<b>1.2.5. Czynniki biochemiczne</b> .....	24
<b>1.2.6. Czynniki biomechaniczne</b> .....	24
<b>1.2.7. Czynniki ryzyka</b> .....	25
<b>1.2.8. Diagnostyka</b> .....	26
<b>1.2.8.1. Wywiad medyczny</b> .....	27
<b>1.2.8.2. Autokeratorefraktometria</b> .....	27
<b>1.2.8.3. Badanie makroskopowe</b> .....	28
<b>1.2.8.4. Topografia i tomografia rogówki</b> .....	31
<b>1.2.9. Metody klasyfikacji stożka rogówki</b> .....	37
<b>1.2.9.1. Morfologia</b> .....	37
<b>1.2.9.2. Stopień zaawansowania</b> .....	38
<b>1.2.10. Metody postępowania</b> .....	40
<b>1.2.10.1. Optyczne metody korekcji</b> .....	40
<b>1.2.10.2. Zabieg sieciowania włókien kolagenowych rogówki</b> .....	42
<b>1.2.10.3. Pierścienie śródrogówkowe</b> .....	44
<b>1.2.10.4. Keratoplastyka rogówki</b> .....	45

1.3.	Charakterystyka właściwości biomechanicznych rogówki .....	47
1.3.1.	Właściwości mechaniczne rogówki .....	47
1.3.1.1.	Odkształcenie i naprężenie .....	48
1.3.1.2.	Właściwości lepkosprężyste .....	49
1.3.2.	Anizotropia .....	51
1.4.	Elastograficzne metody oceny własności biomechanicznych rogówki .....	51
1.4.1.	Ocular Response Analyzer .....	53
1.4.2.	Corvis ST.....	57
1.4.3.	Optyczna koherentna elastografia .....	61
II.	Cele pracy .....	64
III.	Metodyka .....	66
3.1.	Charakterystyka badanych grup .....	66
3.2.	Metody badawcze.....	68
3.2.1.	Tomografia rogówki.....	68
3.2.2.	Biometria optyczna.....	72
3.2.3.	Prototyp SS-OCT z układem podmuchu powietrza .....	73
3.2.3.1.	Charakterystyka prototypowego systemu SS-OCT .....	74
3.2.3.2.	Obrazowanie i przetwarzanie danych.....	75
3.2.3.3.	Parametry biometryczne i dynamiczne rogówki.....	77
IV.	Wyniki.....	81
4.1.	Ogólna charakterystyka badanych grup .....	81
4.2.	Charakterystyka morfometryczna rogówki .....	83
4.3.	Ocena zgodności parametrów uzyskiwanych za pomocą prototypowego systemu SS-OCT z aparatami komercyjnymi.....	93
4.4.	Charakterystyka dynamiczna rogówki .....	95
4.5.	Wpływ ruchu całej gałki ocznej na rzeczywiste przemieszczenie rogówki.....	98
4.6.	Zależność parametrów dynamicznych od parametrów morfometrycznych struktur przedniego odcinka oka i wieku.....	100
V.	Dyskusja wyników .....	107
5.1.	Charakterystyka badanych grup .....	108
5.2.	Ocena morfometryczna rogówki .....	109

5.3.	Ocena zastosowania prototypowego systemu SS-OCT z układem podmuchu powietrza do oceny biometrii gałki ocznej i dynamiki struktur przedniego odcinka oka ..	113
5.4.	Ocena dynamiki rogówki .....	115
5.5.	Ograniczenia pracy.....	119
VI.	Wnioski.....	121
VII.	Streszczenia.....	123
VIII.	Spis piśmiennictwa .....	126
IX.	Spis rycin.....	143
X.	Spis tabel .....	145
XI.	Zgoda Komisji Bioetycznej.....	146

## Wykaz stosowanych skrótów

- AC – ang. anterior chamber – komora przednia
- ACD – ang. anterior chamber depth – głębokość komory przedniej
- AK – Amsler-Krumeich
- AL – ang. axial length – długość osiowa
- ARV – Ambrosio, Roberts i Vinciguerra
- AS-OCT – ang. anterior segment optical coherence tomography – optyczna koherentna tomografia przedniego odcinka
- BDVA – ang. distance best corrected visual acuity – najlepiej skorygowana ostrość wzroku do dali
- BFS – ang. best-fit sphere – sfera o najlepszym dopasowaniu
- CBI – ang. Corvis Biomechanical Index
- CCF – ang. corneal constant factor – współczynnik stałej rogówki
- CCT – ang. central corneal thickness – centralna grubość rogówki
- CH – ang. corneal hysteresis – histereza rogówki
- Corvis ST – ang. Corneal Visualization Scheimpflug Technology
- CRF – ang. corneal resistance factor – współczynnik oporu rogówki
- CS – ang. chondroitin sulfate – siarczan chondroityny
- CSib – ang. Central-Surrounding Index back – wskaźnik centralnej i paracentralnej tylnej powierzchni rogówki
- CSif – ang. Central-Surrounding Index front – wskaźnik centralnej i paracentralnej przedniej powierzchni rogówki
- CV<sub>L</sub> – ang. corneal velocity – prędkość przemieszczenia wierzchołka rogówki w czasie w trakcie obciążenia
- CV<sub>R</sub> – ang. corneal velocity – prędkość przemieszczenia wierzchołka rogówki w czasie w trakcie odciążenia
- CXL – ang. corneal cross-linking – sieciowanie włókien kolagenu rogówki
- D – dioptria
- DALK – ang. deep anterior lamellar keratoplasty – keratoplastyka warstwowa przednia głęboka
- DCR – ang. dynamic corneal response – dynamiczna odpowiedź rogówki

Dcyl – dioptria cylindryczna

DD – ang. duration of corneal displacement – czas trwania przemieszczenia rogówki w połowie jej maksymalnego przemieszczenia

DF – anf. Degrees of Freedom – stopnie swobody

DS – ang. dermatan sulfate – siarczan dermatanu

ECD – ang. ectatic corneal disease – choroba ektatyczna rogówki

ECM – ang. extracellular matrix – macierz pozakomórkowa

Elb – ang. Ectasia Index back – wskaźnik elewacji tylnej powierzchni rogówki

Elf – ang. Ectasia Index front – wskaźnik elewacji przedniej powierzchni rogówki

F – statystyka testowa

FD-OCT – ang. Fourier-domain optical coherence tomography – optyczna koherentna tomografia w dominie Fouriera

GAGs – ang. glycosaminoglycans – glikozaminoglikany

HA – ang. hysteresis area – pole pętli histerezy

HC – ang. highest concavity – największa wklęsłość

HCDA – ang. highest concavity deformation amplitude – amplituda deformacji największej wklęsłości

HCR – ang. highest concavity radius – promień największej wklęsłości

HCT – ang. highest concavity time – czas osiągnięcia największej wklęsłości

ICC – ang. Intraclass Correlation Coefficient – współczynnik korelacji wewnątrzklasowej

ICRS – ang. intracorneal ring segments – pierścienie śródrogówkowe

IgE – immunoglobulina E

IOP – ang. intraocular pressure – ciśnienie wewnątrzgałkowe

IOP<sub>cc</sub> – ang. corneal-compensated intraocular pressure – ciśnienie wewnątrzgałkowe skompensowane o rogówkę

IOP<sub>g</sub> – ang. Goldmann intraocular pressure – ciśnienie wewnątrzgałkowe Goldmanna

IR – ang. infrared – podczerwień

KMI – ang. keratoconus match index – wskaźnik dopasowania stożka rogówki

KMP – ang. keratoconus match probability – prawdopodobieństwo dopasowania stożka rogówki

KS – ang. keratan sulfate – siarczan keratyny

LASIK – ang. Laser-Assisted in situ Keratomileusis



L/R – ang. loading/recovery – obciążenie/powrót

LSA – ang. longitudinal spherical aberration – podłużna aberracja sferyczna

LT – ang. lens thickness – grubość soczewki

MCD – ang. maximum corneal displacement – maksymalne przemieszczenie rogówki

MEMS VCSEL – ang. Micro-Electro-Mechanical System-based Vertical-Cavity Surface Emitting Laser – laser emitujący powierzchnię z pionową wnęką na systemie mikroelektro-mechanicznym

MRE – ang. magnetic resonance elastography – elastografia rezonansu magnetycznego

MRI – ang. magnetic resonance imaging – rezonans magnetyczny

OCE – ang. optical coherence elastography – optyczna koherentna elastografia

OCT – ang. optical coherence tomography – optyczna koherentna tomografia

OPD – ang. optical path difference – różnica ścieżki optycznej

OPE – ang. ocular pulse elastography – elastografia tętna ocznego

ORA – ang. Ocular Response Analyzer

PGs – ang. proteoglycans – proteoglikany

PK – ang. penetrating keratoplasty – keratoplastyka drążąca

PMMA – ang. polymethyl methacrylate – polimetakrylan metylu

PMD – ang. pellucid marginal degeneration – zwyrodnienie brzeżne przezroczyste

PRK – ang. topo-guided transepithelial photorefractive keratectomy – przeznabłonkowa keratektomia fotorefrakcyjna pod kontrolą topografii

RCL – ang. rigid corneal lens – sztywne soczewki rogówkowe

RGB – ang. rigid gas permeable – sztywne soczewki gazoprzepuszczalne

RMS – ang. root mean square – średnia kwadratowa

sCLs – ang. soft contact lenses – miękkie soczewki kontaktowe

SD-OCT – ang. spectral-domain optical coherence tomography – optyczna koherentna tomografia w domenie spektralnej

$S_{L10-90\%}$  – nachylenie krzywej obciążenia w cyklu przemieszczenie-siła mierzony od 10 do 90% maksymalnego wychylenia rogówki

Sib – ang. Symmetry Index back – Sib - wskaźnik symetrii tylnej powierzchni rogówki

Sif – ang. Symmetry Index front – Sif – wskaźnik przedniej powierzchni rogówki

SimK – ang. simulated keratometry – symulowana keratometria

SMILE – ang. small incision lenticule extraction

$S_{R10-90\%}$  – nachylenie krzywej powrotu do stanu równowagi w cyklu przemieszczenie-siła  
mierzony od 10 do 90% maksymalnego wychylenia rogówki

SS – ang. sum of squares – suma kwadratów

SS-OCT – ang. swept-source optical coherence tomography – optyczna koherentna  
tomografia ze strojonym źródłem światła

TBI – ang. Tomographic Biomechanical Index

TD-OCT – ang. time-domain optical coherence tomography – optyczna koherentna  
tomografia w domenie czasu

Tlmax – ang. Thickness Increase max – maksymalny przyrost grubości rogówki

tPTK – ang. transepithelial phototherapeutic keratectomy – przeznabłonkowa  
keratektomia fototerapeutyczna

TSI – ang. Symmetry Index corneal thickness – wskaźnik symetrii grubości rogówki

$\Delta t_v$  – czas pomiędzy ekstremami prędkości przemieszczenia wierzchołka rogówki  
w czasie

UHS – ang. ultra-high-speed - ultraszybka

US – ang. ultrasonography – ultrasonografia

WEM – ang. Whole ocular motion – ruch całej gałki ocznej

WTW – ang. white to white – od białego do białego

## I. Wstęp

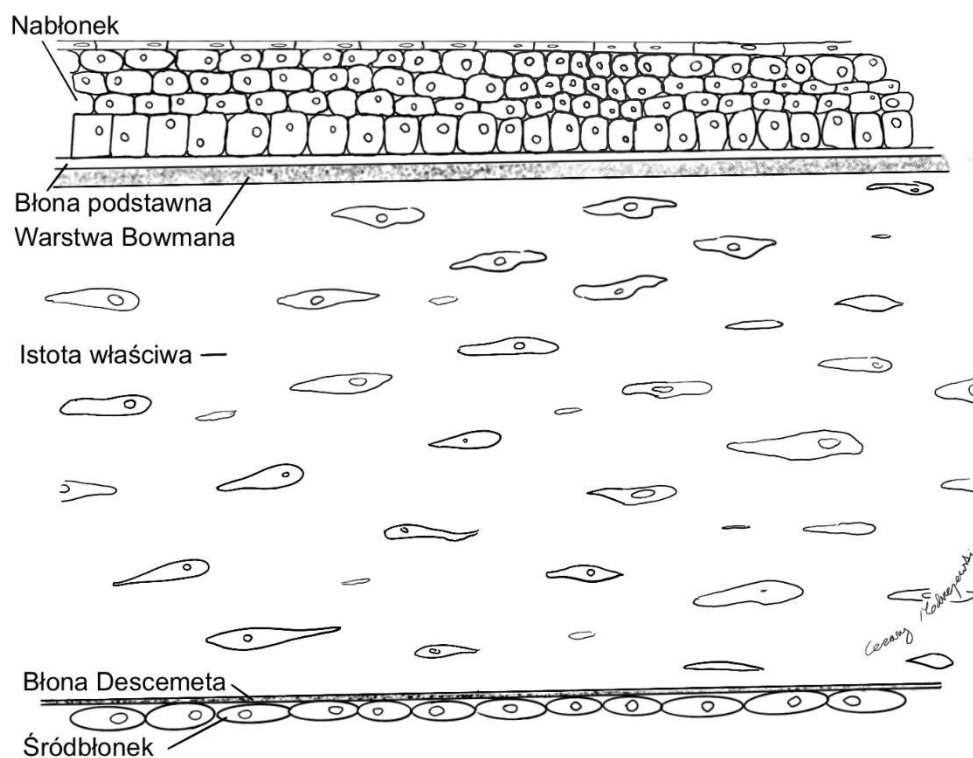
### 1.1. Budowa rogówki i jej wpływ na właściwości biomechaniczne

Rogówka (*łac. cornea*) stanowi przednią 1/6 część ściany gałki ocznej. Otoczona i utrzymywana jest przez przylegający rąbek rogówkowo-twardówkowy i tkankę łączną spojówki wraz z przydatkami [1]. Do tyłu od rogówki znajduje się komora przednia (*ang. anterior chamber – AC*) [2], soczewka i tęczówka. Rogówka stanowi barierę mechaniczną, która chroni wnętrze gałki ocznej przed czynnikami środowiska zewnętrznego [3–6]. Rogówka przepuszcza ponad 80% światła widzialnego i wraz z filmem łzowym bierze udział w jego załamaniu (40-44 D), co stanowi 2/3 zdolności refrakcyjnej całego układu optycznego oka [2–6]. Na utrzymanie zdolności refrakcyjnych rogówki wpływają jej krzywizna i przezroczystość [3].

W związku z brakiem naczyń krwionośnych za odżywianie rogówki odpowiadają film łzowy, ciecz wodnista i naczynia okołorąbkowe, natomiast tlen dociera do rogówki z atmosfery poprzez film łzowy. Głównym źródłem glukozy jest ciecz wodnista, z kolei syntezę białek umożliwiają aminokwasy pozyskiwane z cieczy wodnistej na drodze biernej dyfuzji [2].

Rogówka jest wypukła i asferyczna, tj. bardziej stroma w części centralnej, a bardziej płaska na odwodzie [2,5,7]. Jej pozioma średnica u dorosłego człowieka wynosi średnio 11,5-12,0 mm, a pionowa 10,5-11,0 mm [3,7,8]. Centralny promień przedniej krzywizny rogówki wynosi średnio 7,8 mm (moc optyczna: 48 D) [2], natomiast w południku poziomym jest on nieco większy, co odpowiada za astygmatyzm w osi poziomej o średniej wartości -0,5 Dcyl [3]. Z kolei centralny promień tylnej powierzchni rogówki wynosi 6,5 mm (moc optyczna: -5 D) [2]. Grubość rogówki w części centralnej wynosi około 551 – 565  $\mu\text{m}$  i stopniowo ulega zwiększeniu ku obwodowi do 612 – 640  $\mu\text{m}$ , co spowodowane jest wzrostem ilości kolagenu w obwodowej części zrębu rogówki [5].

Rogówkę tworzy 6 warstw różniących się między sobą budową i właściwościami (Ryc. 1).



Rycina 1. Budowa rogówki. Za zgodą autora Cezarego Modrzejewskiego.

### 1.1.1. Nabłonek rogówki

Nabłonek rogówki (*łac. epithelium corneae*) jest najbardziej zewnętrzną warstwą rogówki pochodzącą z powierzchniowej ektodermy, którą stanowi nabłonek wielowarstwowy płaski nierogowaciejący składający się z 5 do 7 warstw komórek, których grubość w centrum wynosi 40-50  $\mu\text{m}$ . Powierzchnowa warstwa nabłonka składa się z 2-3 warstw płaskich komórek wielokątnych mających średnicę 40-60  $\mu\text{m}$  przy grubości 2-6  $\mu\text{m}$ . Natomiast głębiej znajdują się 2-3 warstwy komórek skrzydłowych. Najbardziej wewnętrzną warstwę komórek stanowi warstwa podstawna, którą tworzy pojedyncza warstwa komórek nabłonka walcowatego [2,3,7,9]. Komórki tej warstwy mają obfite organelle i wykazują aktywność mitotyczną, głównie w rąbku rogówki, różnicując się w komórki skrzydłowe i powierzchniowe [2].

Pomiędzy nabłonkiem centralnej a obwodowej części rogówki występują różnice strukturalne. Centralna część rogówki składa się z 5-7 warstw komórek, a komórki podstawne mają kształt kolumnowy i zawierają siarczan keratanu (*ang. keratan sulfate – KS*). Brak w niej melanocytów, komórek Langerhansa oraz naczyń limfatycznych. Z kolei rogówkę obwodową tworzy 7-10 warstw komórek o prostopadłościennym kształcie, które spłaszczają się ku

przodowi, a dodatkowo znajdują się w niej melanocyty i komórki Langerhansa, natomiast nie występują siarczany keratanu i naczynia limfatyczne [5].

Celem zapewnienia skutecznej bariery dla penetracji łoż i związków w nich rozpuszczonych do przestrzeni pomiędzy komórkami nabłonka rogówki istnieją połączenia międzykomórkowe. Pomiedzy komórkami powierzchniowymi, głównie w bocznej ścianie wierzchołkowych powierzchni komórek, występują desmosomy i ścisłe połączenia (zonula occludens). Z kolei komórki skrzydłowe i podstawne połączone są między sobą za pomocą desmosomów [2,5]. Natomiast warstwa walcowatych komórek podstawnych połączona jest z błoną podstawną nabłonka poprzez hemidesmosomy, które zapobiegają oddzielaniu się nabłonka od głębiej leżących warstw rogówki [5]. Celem zapewnienia zakotwiczenia komórki podstawne wydzielają błonę podstawną złożoną z kolagenu typu IV i VII, lamininy, fibronektyny, nidogenu i perlekanu [1]. Dodatkowo na bocznych częściach wszystkich komórek nabłonka znajdują się przepuszczalne kanały – połączenia szczelinowe, które umożliwiają dyfuzję małych cząsteczek [5].

Średnia długość życia komórek nabłonka rogówki wynosi 7-10 dni, w trakcie którego dochodzi do ciągłej ich wymiany [2,3,7,9]. Thoft i Friend zaproponowali hipotezę X, Y, Z, która sugeruje, że pomiędzy mitozą (X), migracją komórek (Y) i ich utratą z powierzchni (Z) istnieje równowaga w procesie regeneracji nabłonka rogówki [2,5,9]. Komórki warstwy podstawnej pochodzą z komórek macierzystych znajdujących się w palisadach Vogta rąbka, które, migrując do centralnej części rogówki, różnicują się w przejściowe komórki wzmacniające i komórki podstawne. Następnie komórki potomne powstałe w procesie mitozy komórek podstawnych nabłonka rogówki przemieszczają się ku zewnętrznej części nabłonka i różnicują się w komórki skrzydłowe, a następnie powierzchniowe. Końcowym etapem jest złuszczenie się powierzchniowych komórek nabłonka wielowarstwowego płaskiego i zastępowanie go nową warstwą komórek [2,3,5,9].

W ujęciu biomechanicznym nabłonek rogówki nie powinien mieć wpływu na sztywność rogówki. Elsheikh wraz z wsp. potwierdzili nieistotny udział nabłonka w sztywności rogówki w porównaniu ze zrębem rogówki [10,11]. Z kolei Thomas i wsp. ocenili moduł sprężystości rogówki u królika i stwierdzili niższą wytrzymałość biomechaniczną nabłonka niż innych warstw rogówki [10].

Nabłonek rogówki spełnia wiele istotnych funkcji. Wraz z pokrywającym go filmem łzowym bierze udział w prawidłowym funkcjonowaniu rogówki jako elementu układu optycznego gałki ocznej, ponieważ zapewnia refrakcyjnie gładką powierzchnię. Dodatkowo stanowi fizyczną barierę przed środowiskiem zewnętrznym oraz zapobiega przenikaniu łez i patogenów do głębiej położonych warstw rogówki. Umożliwia natomiast przenikanie tlenu do głębszych warstw rogówki zapewniając prawidłowe funkcjonowanie. Ponadto komórki Langerhansa komórek podstawnych obwodowego nabłonka rogówki odgrywają rolę w ochronie immunologicznej oka działając jako komórki prezentujące antygen. W przypadku stanu zapalnego ulegają zwiększeniu i migrują w kierunku miejsca urazu wyrównując nieregularności [3].

### **1.1.2. Błaszka graniczna przednia**

Błaszka graniczna przednia (*łac. lamina limitans anterior corneae*), nazywana warstwą Bowmana, jest bezkomórkową, z wyjątkiem aksonów nerwowych, wyspecjalizowaną warstwą pochodzenia mezodermalnego tworzoną przez gęsto, nieregularnie ułożone włókna kolagenu typu I i III oraz proteoglikany [2,3]. Średnia grubość tej warstwy wynosi  $18,7 \pm 2,5 \mu\text{m}$  i zmniejsza się od górno-skroniowej do dolno-nosowej części rogówki. Przednia krawędź blaszki granicznej przedniej przylega do blaszki gęstej błony podstawnej nabłonka, a tylna do prążkowanych włókienek kolagenowych zrębu rogówki, co stabilizuje krzywiznę rogówki [3,10].

Badania Seilera i wsp. wykazały, że blaszka graniczna przednia nie wpływa znacząco na stabilność mechaniczną rogówki, lecz jej przerwanie związane jest z ektazją rogówki [10,12]. Natomiast Korine i wsp. podczas przeszczepu blaszki granicznej przedniej wykazali, że warstwa ta stabilizuje ektazję rogówki w oczach z postępującym i zaawansowanym stożkiem rogówki [10,13].

Funkcja tej warstwy nie jest do końca poznana. Istnieje teoria mówiąca, że warstwa ta jest fizyczną barierą chroniącą podnabłonkowy splot nerwowy. Ponadto zapobiega bezpośredniemu urazowemu kontaktowi nabłonka ze zrębem rogówki, co umożliwia szybkie gojenie się ran zrębu. W związku z bezkomórkowością blaszka graniczna przednia stanowi biologiczną barierę dla rozprzestrzeniania się infekcji wirusowych. W przypadku uszkodzeń nie ulega regeneracji i w konsekwencji może pozostawić bliznę [3].

### 1.1.3. Zrąb (istota właściwa) rogówki

Zrąb (istota właściwa) rogówki (*łac. substantia propria corneae*) jest wyspecjalizowaną warstwą tkanki łącznej i tworzy większość szkieletu strukturalnego rogówki o grubości około 500  $\mu\text{m}$ , co stanowi około 90% grubości rogówki. Z tego powodu istota właściwa rogówki jest ściśle związana z właściwościami biomechanicznymi rogówki, w tym wytrzymałością fizyczną, kształtem i przezroczystością [2,3,5,7,10].

Mięsz rogówki składa się z keratocytów oraz macierzy pozakomórkowej (*ang. extracellular matrix – ECM*), w tym z 200-250 blaszek kolagenu, których włókna ułożone są równolegle względem siebie tworząc wiązki zwane fibrylami. Fibryle te upakowane są w warstwy lub lamelle [2,3,5,7]. Włókna te biegną od rąbka do rąbka i przeplatają się ze sobą, a przeplatanie włókien jest większe w przedniej części zrębu [3]. W mięszu rogówki występują głównie włókna kolagenowe typu I, które stanowią 68% suchej masy rogówki, w mniejszej ilości tworzą go włókna typu III, V, VI, XII i XIV [1,2,5]. W centralnej części rogówki gęstość upakowania włókien kolagenowych jest większa niż w obwodowej, co jest konieczne do zapewnienia wytrzymałości rogówki [5,10]. Na zachowanie przezroczystości rogówki wpływają orientacja blaszek kolagenu, tj. równoległe do powierzchni tkanki na wszystkich głębokościach, jednorodna średnica włókien kolagenowych kontrolowana przez regulację ilości kolagenu typu I i V, a także amorficzna substancja podstawowa lub macierz, która otacza włókna kolagenowe [1].

Keratocyty znajdujące się między lamellami są mezenchymalnie zróżnicowanymi fibroblastami o niskiej aktywności metabolicznej, które wytwarzają makrocząsteczki macierzy pozakomórkowej, a także enzymy, których zadaniem jest ich przebudowa i degradacja [1–3,5,7]. Keratocyty wykształciły mechanizm zwiększania przezroczystości tkanki i minimalizowania fluktuacji współczynnika załamania światła, zmniejszając jego rozpraszanie poprzez ekspresję rozpuszczalnych w wodzie białek, tzw. krystalin [1,7].

Macierz pozakomórkowa stanowi znaczną część mięszu rogówki i składa się z włóknistych białek: kolagenu, lamininy i fibronektyny, a także glikozaminoglikanów (*ang. glycosaminoglycans – GAGs*) i proteoglikanów (*ang. proteoglycans – PGs*): siarczanu keratanu, siarczanu chondroityny (*ang. chondroitin sulfate (CS)*) oraz siarczanu dermatanu (*ang. dermatan sulfate – DS*) [2,3,5,7,10,11]. Lamininy są wielodomenowymi glikoproteinami

składającymi się z trzech łańcuchów polipeptydowych tworzących strukturę w kształcie krzyża z trzema krótkimi ramionami i jednym długim ramieniem, które aktywują adhezję, wzrost, migrację i różnicowanie. Fibronektynę tworzą dwa łańcuchy polipeptydowe połączone wiązaniami dwusiarczkowymi, a każdy z nich posiada sześć domen ze specyficznymi miejscami wiązania dla integryn, proteoglikanów i kolagenu. Jej zadaniem jest łączenie komórek z ECM. Natomiast GAGs to wysoce polarne molekuly, które poprzez zwiększanie adhezji cząsteczek wody wpływają na lepkość tkanki. Są one niezbędne do siarczanowania białek rdzeniowych PGs, które pełnią funkcje hydrodynamiczne oraz biorą udział w aktywności komórek i tkanek [3,10,11]. Głównym proteoglikanem zrębu jest KS-PGs, który odgrywa ważną rolę w utrzymaniu przezroczystości rogówki poprzez kontrolowanie średnicy włókien kolagenowych i ich stabilizowanie. Z kolei DS-PGs modyfikują adhezję blaszek i określają odstępy międzyfibrylarne, a CS-PGs stabilizują kilka włókien kolagenowych aż do blaszek [1,10,11]. Macierz zewnątrzkomórkowa bierze udział w regulacji komórek poprzez wpływ na ich rozwój, migrację, proliferację, kształt i funkcje metaboliczne. Cząsteczki tworzące macierz podlegają ciągłej przebudowie, degradacji i ponownej syntezie podczas rozwoju, a zachowanie równowagi pomiędzy syntezą a degradacją jest istotne dla prawidłowej embriogenezy i wzrostu oraz dla naprawy i utrzymania prawidłowej struktury tkanki [3].

Zrąb rogówki można podzielić na dwie części: jedną trzecią przednią i dwie trzecie tylne [2,3]. Przednia część istoty właściwej zawiera mniej wody oraz glukozy, a więcej siarczanu dermatanu. Natomiast gęstość upakowania blaszek kolagenu jest większa i są one silniej splecione, a układ włókien kolagenowych ich tworzących jest ukośny względem siebie i przeplatany, co zapewnia większą wytrzymałość. W tylnej części znajduje się więcej siarczanu keratanu, z kolei blaszki kolagenu są bardziej uwodnione i słabiej przeplatane, a włókna kolagenowe je tworzące są równoległe względem siebie. Ponadto włókna kolagenowe w przedniej części zrębu mają bardziej rozległe rozgałęzienia wewnątrzblaszkowe i bardziej strome kąty, co koreluje z większym naprężeniem ścinającym w odpowiedzi na przyłożoną siłę. Różnica w układzie włókien zapewnia większą wytrzymałość na rozciąganie przedniej części zrębu niż tylnej. Dodatkowo przednia część zrębu ma większą gęstość keratocytów [2].

Istota właściwa rogówki jest strukturą immunologicznie uprzywilejowaną, co wynika z braku naczyń krwionośnych i limfatycznych, co dodatkowo warunkuje optymalną przezroczystość i zwiększa szanse na przeżycie rogówki dawcy po jej przeszczepieniu [1].



#### **1.1.4. Błona predescementalna**

Błona predescementalna (warstwa Dua) jest wytrzymałą, bezkomórkową warstwą składającą się z 5-8 cienkich blaszek ciasno upakowanych włókien kolagenu, głównie typu I, biegnących w kierunku podłużnym, poprzecznym i ukośnym. Jej grubość wynosi od 6 do 15  $\mu\text{m}$ . Na przedniej powierzchni warstwy Dua włókna kolagenu są ułożone bardziej regularnie i równolegle, z kolei na tylnej powierzchni tworzą grubsze pasma układając palisadowy wzór [2,10].

#### **1.1.5. Blaszką graniczną tylną**

Blaszka graniczna tylna (*łac. lamina limitans propria corneae*), nazywana błoną Descemeta, jest zmodyfikowaną błoną podstawną śródbłonna rogówki i jest syntetyzowana przez komórki śródbłonna. Składa się z kolagenu typu IV i VIII [3]. Jej grubość wynosi około 8-10  $\mu\text{m}$  [2]. Przednia część (o grubości 3  $\mu\text{m}$ ) ma charakterystyczny prążkowany wygląd [5]. Obwodowe zakończenie blaszki granicznej tylnej tworzy linię Schwalbego. Na obrzeżach tej warstwy znajdują się naturalne narośla – ciątka Hassalla-Henlego. Blaszką graniczną tylną jest twardą warstwą odporną na degradację enzymatyczną, a jej elastyczność wynika ze szczególnego ułożenia włókien kolagenowych i glikoprotein: fibronektyny, lamininy i trombospodyny [2].

Poprzez swoje właściwości biomechaniczne wpływa na zachowanie homeostazy i struktury rogówki oraz kształtu i krzywizny jej tylnej powierzchni, co oddziałuje na jej moc refrakcyjną [14]. Odpowiada za około 20% sztywności rogówki [10]. Ponadto pośredniczy w transporcie substancji odżywczych, cytokin oraz czynników wzrostu pomiędzy cieczą wodnistą a zrębem rogówki [14].

#### **1.1.6. Śródbłonek rogówki**

Śródbłonek rogówki (*łac. endothelium corneae*) jest pojedynczą warstwą heksagonalnych komórek pochodzenia mezenchymalnego o grubości około 5  $\mu\text{m}$  i gęstości 3000-4000 komórek/ $\text{mm}^2$  [2,3,5], która jest zwiększona w obszarach przyśrodkowych i odwodowych. Komórki te połączone są ze sobą za pomocą połączeń przylegających, ścisłych i desmosomów [1]. Ich gęstość w trakcie życia spada do około 2600 komórek/ $\text{mm}^2$

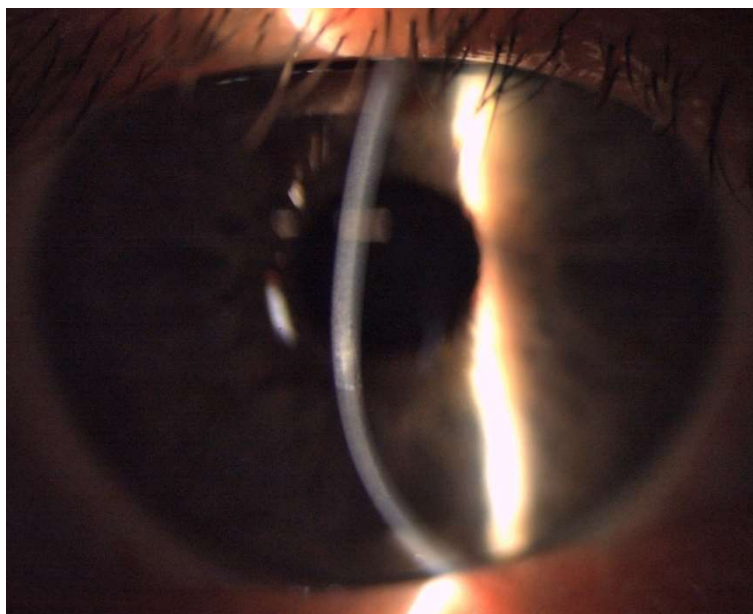
w ósmej dekadzie życia, a odsetek komórek heksagonalnych ulega zmniejszeniu z około 75% do około 60% [7].

Komórki śródbłonna nie regenerują się, w związku z tym w wyniku urazu tych komórek dochodzi do ich utraty, co kompensowane jest poprzez powiększanie (polimegatyzm), zmianę kształtu (pleomorfizm) i rozprzestrzenianie się sąsiednich komórek. W przypadku spadku gęstości komórek śródbłonna poniżej wartości krytycznej dochodzi do dekompensacji rogówki [1,2,5,7].

Śródbłonek pełni istotną rolę w regulacji gospodarki wodno-elektrolitowej rogówki warunkując przezroczystość optyczną tkanki, gdyż utrzymuje zrąb w stanie odwodnionym, ponieważ uniemożliwia przenikanie cieczy wodnistej do głębszych warstw rogówki. Dodatkowo odprowadza nadmiar płynu z rogówki do komory przedniej. Uważa się, że poprzez regulację uwodnienia rogówki pośrednio wpływa na sztywność rogówki. Umożliwia także transport składników odżywczych do powierzchniowych warstw rogówki [1–3,5,7].

## **1.2. Stożek rogówki**

Stożek rogówki (*łac. keratoconus*) opisano po raz pierwszy w 1854 roku, a nazwa wywodzi się z języka greckiego, gdzie *κέρας* (*keras*) oznacza róg oraz języka łacińskiego, gdzie *conus* oznacza stożek [15,16]. Stożek rogówki jest najczęstszą chorobą ektatyczną rogówki (*ang. ectatic corneal disease – ECD*), którą definiuje się jako schorzenie niezapalne, lecz aktualne badania sugerują istotną rolę mechanizmów zapalnych. W wyniku stożka rogówki dochodzi do postępującego, zazwyczaj obustronnego i asymetrycznego zwyrodnienia rogówki w postaci miejscowego ścięczenia jej istoty właściwej i uwypuklenia w stożkowaty kształt (Ryc. 2). Ścięczenie to występuje w centralnej lub paracentralnej części rogówki, najczęściej dolno-skroniowej. W wyniku uwypuklenia pojawia się wysoka krótkowzroczność, astygmatyzm nieregularny i znaczne obniżenie ostrości wzroku. W szczególności ujawnia się w drugiej dekadzie życia w okresie dojrzewania i zazwyczaj postępuje do czwartej dekady życia [15–21].



Rycina 2. Paracentralne ścieńczenie rogówki i charakterystyczny stożkowy kształt w oku ze stożkiem rogówki widoczne w lampie szczelinowej w technice cięcia optycznego. Źródło – materiał własny.

Do innych chorób ektatycznych rogówki zalicza się zwyrodnienie brzeżne przezroczyste (*ang. pellucid marginal degeneration – PMD*) i rogówkę kulistą (*ang. keratoglobus*) [20,22]. PMD jest rzadko występującym, obustronnym, wolno postępującym obwodowym ścieńczeniem rogówki, w którym rogówka przyjmuje kształt półksiężycowaty w jej dolnej części od godziny 4. do 8. w odległości 1-2 mm od rąbka rogówki [20,22–24] (Ryc. 3). Pomimo obecności ektazji rogówka zachowuje swoją przezroczystość i nie obserwuje się blizn, złogów lipidów lub unaczynienia [23]. Uważa się, że występuje u starszych pacjentów i wiąże się z mniejszym ryzykiem obrzęku rogówki [24]. Natomiast rogówka kulista jest bardzo rzadką, wrodzoną, obustronną i niezapalną ektazją rogówkowo-twardówkową, w której dochodzi do skrajnego ścieńczenia i kulistego wysunięcia rogówki bez zwiększenia jej średnicy, co prowadzi do nieregularnej topografii rogówki i zmniejszonej odporności mechanicznej [20,22,25]. Dodatkowo mogą występować rozrost nabłonka centralnego, bliznowacenie i neowaskularyzacja zrębu rogówki, przerwanie lub zgrubienie blaszki granicznej tylnej oraz obrzęk rogówki [25].



jednak zauważono większą tendencję do rozwijania stożka rogówki w nieznacznie młodszym wieku niż u mężczyzn [16,26].

W związku z tym, że większość badań prowadzona jest na pacjentach przebywających w szpitalach lub przychodniach, częstość występowania stożka rogówki w populacji jest niedoszacowana, szczególnie u pacjentów z wczesnym stożkiem rogówki [16,29]. Częstość występowania stożka rogówki w badaniach szpitalnych wynosi od 1,5 na 100 000 osób/rok w Finlandii do ponad 20 na 100 000 osób/rok w Azji i na Bliskim Wschodzie [16]. Stąd też rzeczywistą częstość występowania stożka rogówki można dokładniej określić za pomocą populacyjnych badań przesiewowych, aczkolwiek dochodzi w nich do błędu selekcji [16,30]. Pierwsze wyniki takich badań opublikowano w USA w 1959 roku i wykazały one stożek rogówki u 0,6% badanych oczu. W Indiach klasyfikowano oczy jako stożkowe, gdy keratometria rogówki przekraczała 48 D, co wykazało częstość występowania stożka rogówki u 2,3% badanych. Podobne badanie przeprowadzono w Chinach, gdzie stożek rogówki stwierdzono u 1,2% pacjentów. W 2018 roku za pomocą tomografii rogówki z kamerą Scheimpfluga określono częstość występowania stożka w populacji pediatrycznej Arabii Saudyjskiej, która wyniosła 4,79% [27]. W badaniach populacyjnych częstość występowania stożka rogówki wynosiła od 4 na 100 000 osób/rok w Danii do 22 na 100 000 osób/rok na Bliskim Wschodzie [16,31].

W badaniu Hashemi i wsp. opublikowanym w 2020 roku poddano metaanalizie 29 artykułów epidemiologicznych obejmujących sumarycznie 7 158 241 osób z 15 krajów. Wykazano częstość występowania stożka rogówki u 1,38 na 1000 osób. W przypadku badań uwzględniających płeć u mężczyzn zaobserwowano częstość występowania u 20,6 na 1000, a u kobiet 18,33 na 1000 osób. Ocenie poddano także czynniki ryzyka, które sprzyjają wystąpieniu stożka rogówki i zaliczono do nich tarcie oczu, alergię, astmę, egzemę i dodatni wywiad rodzinny w kierunku stożka rogówki [32].

Brakuje publikacji przedstawiających epidemiologię stożka rogówki w Polsce. Zgodnie z Kartą Problemu Zdrowotnego częstość występowania szacuje się na 200-250 na 100 000 mieszkańców [33].

### 1.2.2. Histopatologia stożka rogówki

W wyniku rozwoju stożka rogówki dochodzi do zmian histopatologicznych we wszystkich warstwach rogówki, lecz największe obserwuje się w nabłonku rogówki, blaszce granicznej przedniej i zrębie rogówki. Dodatkowo zmiany te są znacznie bardziej wyraźne w jej centralnej części, aniżeli w obwodowej [15,16,19,21].

W przebiegu choroby nabłonek traci swoją jednolitość komórkową, a komórki podstawne nabłonka ulegają degeneracji w postaci zwiększenia i uzyskania nieregularnego kształtu oraz zmniejszenia ich gęstości. Dodatkowo rosną one w kierunku blaszki granicznej przedniej, co objawia się gromadzeniem cząstek ferrytyny w komórkach nabłonka i pomiędzy nimi [15,16,21]. W przypadku ciężkiego stadium choroby komórki powierzchniowe wydłużają się i przyjmują kształt wrzeciona, jądra komórek skrzydłowych stają się większe i nieregularnie rozmieszczone, a komórki podstawne ulegają spłaszczeniu [15,16].

Jednym z częstszych objawów histopatologicznych stożka rogówki są pęknięcia w blaszce granicznej przedniej, które zwykle wykazują przerwy w kształcie litery Z spowodowane rozdzielaniem się wiązek kolagenu. Pęknięcia te wypełnione są kolagenem pochodzącym ze zrębu i guzkami kwasu nadjodowego Schiffa [15,16,19,21].

W zrębie rogówki dochodzi do zmniejszenia liczby blaszek kolagenu i keratocytów oraz degradacji fibroblastów [15,19,21]. Szerokość i kąt lameli ulegają odpowiednio zwiększeniu i zmniejszeniu względem zdrowej tkanki, a masa włóknista kolagenu rozmieszczona jest nierównomiernie [16,19], szczególnie wokół wierzchołka stożka [19]. Ponadto obserwuje się zmniejszenie odległości międzyfibrylarnej płatów kolagenowych i wzrost proteoglikanów [16,19]. W zaawansowanym stożku rogówki dochodzi do znacznych przegrupowań pionowych i poziomych lamelli kolagenu [19].

Blaszka graniczna tylna i śródbłonek są zazwyczaj niezmienione przez chorobę. W bardzo zaawansowanym stadium stożka rogówki istnieje ryzyko pęknięcia i deformacji blaszki granicznej tylnej. W wyniku jej pęknięcia dochodzi do przedostania się wody do zrębu i nabłonka rogówki, co prowadzi do obrzęku rogówki – ostrego stożka (hydrops) [15,16,21].

Dodatkowo oczy ze stożkiem rogówki cechują się zmniejszonym unerwieniem rogówki i w konsekwencji obniżonym czuciem, a w wyniku ścieńczenia rogówki dochodzi do

zwiększenia widoczności nerwów rogówkowych w splocie nerwu podpodstawnego, który zlokalizowany jest pomiędzy nabłonkiem podstawnym a blaszką graniczną przednią. Nerwy te mają grubsze wiązki włókien oraz mniejszą gęstość w porównaniu z oczami zdrowymi [15,16].

### **1.2.3. Etiologia i patogeneza stożka rogówki**

Prowadzonych jest wiele badań nad etiologią i patogenezą stożka rogówki, jednak przyczyny i możliwe mechanizmy jego rozwoju wciąż pozostają słabo poznane. W związku z tym, że nie ma dobrze ugruntowanych modeli zwierzęcych tej choroby badania koncentrują się głównie na obserwacjach klinicznych i ocenie rogówki dawców. Zaproponowano kilka hipotez dotyczących mechanizmów genetycznych i biochemicznych. Ocenie poddano również związek stożka rogówki z innymi chorobami. Uważa się jednak, że stożek rogówki jest zaburzeniem wieloczynnikowym, na który wpływają zarówno czynniki genetyczne, jak i środowiskowe [15,16,21,26,34,35].

### **1.2.4. Czynniki genetyczne**

Zróznicowana częstość występowania stożka rogówki wśród grup o różnym pochodzeniu etnicznym żyjących w tej samej lokalizacji geograficznej sugeruje genetyczne podłoże choroby [28]. Ponadto zaobserwowano istotny związek z pokrewieństwem [15,26–28,35]; rodzinny stożek rogówki jest głównie autosomalny dominujący ze zmienną ekspresją [15,26,27,35]. W badaniu przeprowadzonym w USA wykazano dodatni wywiad rodzinny u 13,5% pacjentów, a w Izraelu, gdzie częstość występowania stożka rogówki jest wysoka, dodatni wywiad rodzinny odnotowano u 21,74% badanych [28]. Badania powiązań rodzinnych wykazały powyżej 19 loci (regionów genetycznych), które wykazują genetyczną podatność na tę chorobę, co wskazuje na heterogeniczność genetyczną [15,26,27,35]. W stożku rogówki zidentyfikowano sześć loci istotnie powiązanych ze stożkiem rogówki: 5q32-q33, dwa regiony na chromosomie 9, 14q24.3, 16q22.3-q23.1 oraz region na chromosomie 17 [26,34]. Do innych regionów sugerujących powiązania zalicza się następujące loci: 20q-12, 15q22.33-24.2, 3p14-q13, 2p24, 5q14.3-q21.1, 9q, 5q21.2 [15,16,26,34]. Wraz z badaniem kolejnych pacjentów sugeruje się istnienie jeszcze wielu innych loci powiązanych ze stożkiem rogówki [26,34]. Na podstawie analizy powiązań rodzinnych zidentyfikowano geny, które ulegają mutacji prowadząc do stożka rogówki: MIR184, LOX, DOCK9 oraz GALNT14. Natomiast w badaniach kontrolnych i kohortowych zaproponowano następujące geny, których mutacje

odgrywają rolę w podatności na zachorowanie: VSX1, SOD1, ZNF 469, TGF8, TGFBI i miR183 [15,16,26,34–36]. Ocenie poddano także występowanie stożka rogówki u bliźnięt jednojajowych i u większości zaobserwowano wystąpienie choroby o różnym lub podobnym nasileniu [15,34]. Ponadto stożek rogówki związany jest z ponad 20 zespołami genetycznymi, takimi jak zespół Downa, zespół Marfana, zespół Ehlersa-Danlosa czy wrodzona ślepotą Lebera [15,16,34,35]. Częstość występowania stożka rogówki w zespole Downa waha się od 0,5 do 15% pacjentów, a związek ten okazał się silniejszy u dorosłych. W przypadku wrodzonej ślepoty Lebera stożek rogówki pojawia się u 30-35% chorych [15,34].

#### **1.2.5. Czynniki biochemiczne**

Istnieją teorie sugerujące, że ścieńczenie rogówki w stożku rogówki następuje w wyniku utraty elementów strukturalnych rogówki. Opisano około 117 białek i klas białek mających znaczenie w patofizjologii stożka rogówki, a zróżnicowana ich ekspresja prowadzi do zmian integralności strukturalnej i morfologicznej rogówki poprzez zmianę zawartości kolagenu oraz apoptozę keratocytów [15,16]. Do nadmiernej degeneracji zrębu dochodzi w wyniku wzmożonej aktywności enzymów proteolitycznych, do której prowadzą podwyższony poziom proteaz i innych enzymów katabolicznych lub obniżony poziom inhibitorów proteaz. Dodatkowo w keratocytach zaobserwowano czterokrotnie większą liczbę receptorów dla interleukiny-1, która jest modulatorem ich proliferacji, różnicowania i apoptozy [15,16,21,37]. Ponadto w stożku rogówki zachwiana jest homeostaza w wyniku zwiększonej ilości markerów stresu oksydacyjnego i ich rozregulowania [15,16].

#### **1.2.6. Czynniki biomechaniczne**

W wyniku stożka rogówki dochodzi do degeneracji proteoglikanów wokół włókienek kolagenowych zrębu rogówki, co prowadzi z kolei do degeneracji i pęknięcia miofibryli, które je tworzą. Skutkuje to zmniejszeniem średnicy włókienek, które wraz ze zmniejszoną liczbą i różnym rozmieszczeniem blaszek kolagenu prowadzą do biomechanicznego osłabienia zdegenerowanych włókienek kolagenowych rogówki, które stają się podatne na dezorganizację i pofałdowanie, a w konsekwencji prowadzą do zmiany krzywizny rogówki [16].



### 1.2.7. Czynniki ryzyka

Istnieje wiele badań oceniających czynniki ryzyka, w tym środowiskowe, wystąpienia stożka rogówki, lecz liczebność badanych grup jest stosunkowo niska – mniej niż 500 przypadków. W ostatnich latach pojawiło się jednak kilka większych badań, które wykorzystują dokumentację medyczną do oceny potencjalnych czynników ryzyka, do których należą [15,16,26–28,35,38–40]:

- 1) atopia – związana jest z nadmierną odpowiedzią immunologiczną za pośrednictwem immunoglobuliny E (IgE), co jest także częściowo uwarunkowane genetycznie. Do najczęstszych objawów atopii zalicza się alergiczną astmę oskrzelową i alergiczny nieżyt nosa, tzw. katar sienny, następnie atopowe zapalenie skóry (egzema) i alergię pokarmową. Zaobserwowano, że cechy atopowe pojawiają się częściej u osób ze stożkiem rogówki w odniesieniu do populacji ogólnej, a także, że u pacjentów z cechami atopowymi stożek rogówki objawia się w młodszym wieku. Prawdopodobnie wynika to z kolagenolizy [26,35];
- 2) pocieranie oczu – w wyniku długotrwałego lub agresywnego pocierania oczu dochodzi do urazu mechanicznego rogówki, który może prowadzić do stożka rogówki [26–28,34,35,38,40]. W wyniku tego urazu dochodzi do uwolnienia markerów zapalnych: metaloproteinazy macierzy łzowej 1 i 13, interleukiny-1 i 6 oraz czynnika martwicy nowotworów- $\alpha$ , które powodują przebudowę zrębu rogówki i apoptozę keratocytów. Zachwianie równowagi pomiędzy apoptozą a proliferacją keratocytów, a także zwiększenie wrażliwości keratocytów na interleukinę-1 prowadzi do stopniowego ścieńczenia zrębu rogówki [27,28,35,37,38]. Ponadto pocieranie oczu może prowadzić do wahań ciśnienia wewnątrzgałkowego (*ang. intraocular pressure – IOP*) – wtórnie do wgniecenia rogówki, co z kolei powoduje uszkodzenie keratocytów, a w konsekwencji zwiększa ryzyko rozwoju lub progresji stożka rogówki [28,35,38,40]. Badania pokazują istotny związek pomiędzy częstotliwością lub intensywnością pocierania oczu a częstością występowania stożka rogówki. Wykazano, że u pacjentów ze stożkiem rogówki dalsze pocieranie oczu zwiększa prawdopodobieństwo ostrego obrzęku rogówki [34,38]. Uważa się, że alergia i atopia są pierwotną przyczyną stożka rogówki, ponieważ prowadzą do zwiększonego tarcia oczu. Ponadto zachowania

kompulsywne, stres psychiczny lub napięcie emocjonalne również są związane z nieprawidłowym pocieraniem oczu [38,40];

- 3) ekspozycja na promieniowanie UV – rola promieniowania ultrafioletowego w rozwoju stożka rogówki nie jest do końca poznana. Uważa się, że nadmierna ekspozycja na promieniowanie może prowadzić do zwiększonej produkcji reaktywnych form tlenu, czego konsekwencją jest stres oksydacyjny w rogówce. Z drugiej strony promieniowanie UV zapewnia także korzystny efekt poprzez sieciowanie włókien kolagenu tworzącego rogówkę, spowalniając postęp choroby [28,39];
- 4) cukrzyca – wykazano ochronny wpływ cukrzycy na stożek rogówki i jego łagodniejszy przebieg, co wynika z wzmocnienia nieenzymatycznej glikolizacji, która zwiększa sieciowanie włókien kolagenu w zrębie rogówki, zapobiegając jej biomechanicznemu osłabieniu [26–28]. Jednak w analizie wieloczynnikowej wpływ cukrzycy jest graniczny [26].

Atopia, urazy mechaniczne wynikające z pocierania oczu oraz nieprawidłowego użytkowania soczewek kontaktowych i promieniowanie ultrafioletowe są głównymi czynnikami związanymi ze zwiększonym uszkodzeniem oksydacyjnym mającym wpływ na progresję stożka rogówki. W stożku rogówki obniżony jest poziom dehydrogenazy aldehydowej klasy 3 i enzymów dysmutazy ponadtlenkowej, które są istotne w procesach reaktywnego tlenu. W konsekwencji dochodzi do akumulacji reaktywnego tlenu w rogówce, który prowadzi do odkładania dialdehydu malonowego i nadtlenoazotynów, a w konsekwencji do uszkodzenia rogówki [15,16].

#### **1.2.8. Diagnostyka**

W zależności od zaawansowania choroby diagnostyka stożka rogówki może się różnić. Złotym standardem jest tomografia rogówki, która pozwala wykryć schorzenie na bardzo wczesnym etapie, a także ocenić postęp choroby i efekt prowadzonej terapii. Do pozostałych elementów umożliwiających zdiagnozowanie stożka rogówki należą wywiad medyczny i objawy zgłaszane przez pacjenta, autokeratorefraktometria, badanie w lampie szczelinowej oraz topografia rogówki. Ważnym uzupełnieniem oceny stanu rogówki oraz wczesnego

wykrywania nieprawidłowości jest ocena własności biomechanicznych tkanki, co zostanie dokładnie opisane w podrozdziale 1.4.

#### **1.2.8.1. Wywiad medyczny**

Wywiad medyczny jest niezwykle istotnym elementem każdego badania i pozwala uzyskać szereg informacji będących podstawą dalszej diagnostyki. Pacjent w zależności od zaawansowania stożka rogówki będzie zgłaszał następujące objawy:

- pogorszenie widzenia poprzez zamazanie obrazu;
- zniekształcenie zarysów przedmiotów i postaci;
- objawy halo wokół źródła światła;
- światłowstręt;
- jednooczne dwojenie lub zwielokrotnienie obrazów;
- podrażnienie spojówek;
- konieczność częstego pocierania oczu [41].

#### **1.2.8.2. Autokeratorefraktometria**

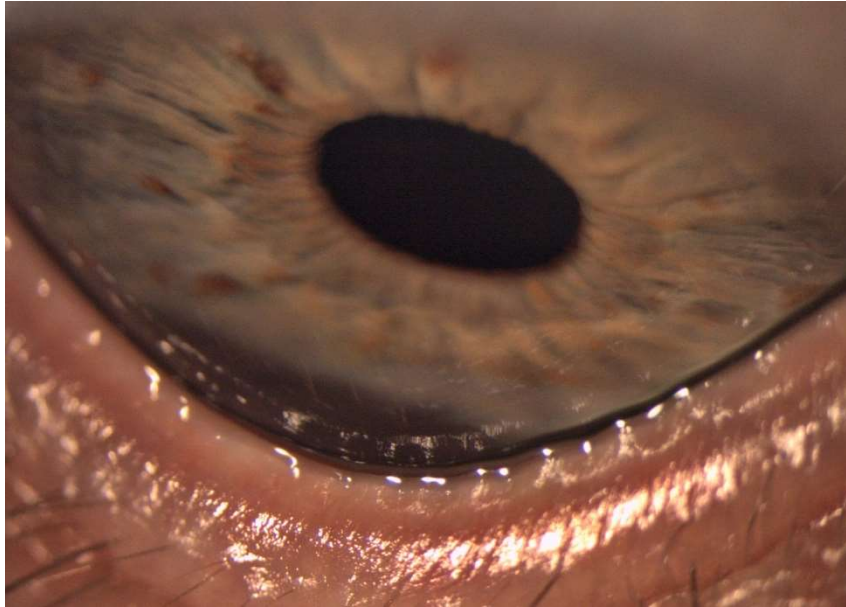
W przypadku stożka rogówki we wczesnym stadium zaawansowania badanie autokeratorefraktometrii nie będzie stanowiło istotnego wkładu diagnostycznego ze względu na pomiar krzywizny jedynie przedniej powierzchni rogówki na niewielkiej powierzchni – średnica około 3 mm. Szczególną czułością należy wykazać się, gdy średnia keratometria rogówki jest większa niż 47 D, a różnica pomiędzy oczyma jest większa niż 1 D. W oczach z umiarkowanym stożkiem rogówki wynik tego badania będzie charakteryzował się zmiennymi wartościami refrakcji pacjenta w kierunku krótkowzroczności, występowaniem wysokiego nieregularnego astygmatyzmu ze znacznie odbiegającymi od siebie osiami oraz wartością średniej keratometrii >48 D (Ryc. 4). W zaawansowanym stożku rogówki refleksy rzutowane na powierzchnię oka będą zniekształcone, a w niektórych przypadkach wykonanie pomiaru stanie się niemożliwe [19,41].

<p><b>A. REF. DATA</b></p> <p>VD: 12.00      CYL: (-)</p> <p>&lt;R&gt;    S      C      A</p> <p>- 2.50 - 0.50 27</p> <p>- 2.50 - 0.75 25</p> <p>- 2.50 - 0.75 24</p> <p>- 2.50 - 0.75 25</p> <p>    S. E. - 3.00</p> <p>&lt;L&gt;    S      C      A</p> <p>- 3.50 - 0.75 130</p> <p>- 3.50 - 0.75 130</p> <p>- 3.50 - 0.75 131</p> <p>- 3.50 - 0.75 130</p> <p>    S. E. - 4.00</p> <p>PD: 65</p> <p><b>KRT. DATA</b></p> <p>&lt;R&gt;    D      MM    A</p> <p>R1    43.50    7.77    6</p> <p>R2    44.50    7.60    96</p> <p>AUG   <u>44.00</u>    7.69</p> <p>    CYL:    -1.00    6</p> <p>    MM1    MM2    A1</p> <p>■ 1    7.78    7.61    9</p> <p>AUG   44.00    7.70</p> <p>CYL:    -0.75    9</p> <p>■ 2    7.77    7.60    6</p> <p>AUG   44.00    7.69</p> <p>CYL:    -1.00    6</p> <p>■ 3    7.77    7.60    6</p> <p>AUG   44.00    7.69</p> <p>CYL:    -1.00    6</p> <p>&lt;L&gt;    D      MM    A</p> <p>R1    44.00    7.69    142</p> <p>R2    44.75    7.54    52</p> <p>AUG   <u>44.50</u>    7.62</p> <p>    CYL:    -0.75    142</p> <p>    MM1    MM2    A1</p> <p>■ 1    7.69    7.54    142</p> <p>AUG   44.50    7.62</p> <p>CYL:    -0.75    142</p> <p>■ 2    7.69    7.54    141</p> <p>AUG   44.25    7.62</p> <p>CYL:    -1.00    141</p> <p>■ 3    7.69    7.53    142</p> <p>AUG   44.50    7.61</p> <p>CYL:    -0.75    142</p>	<p><b>B. REF. DATA</b></p> <p>VD: 12.00      CYL: (-)</p> <p>&lt;R&gt;    S      C      A</p> <p>- 7.25 - 0.50 28</p> <p>- 7.50 - 0.50 37</p> <p>- 7.50 - 0.50 39</p> <p>- 7.50 - 0.50 37</p> <p>    S. E. - 7.75</p> <p>&lt;L&gt;    S      C      A</p> <p>( - 5.50 - 6.75 137 )</p> <p>( - 5.25 - 7.00 142 )</p> <p>( - 5.25 - 6.75 147 )</p> <p>- 5.25 - 6.75 142</p> <p>    S. E. - 6.75</p> <p>PD: 69</p> <p><b>KRT. DATA</b></p> <p>&lt;R&gt;    D      MM    A</p> <p>R1    51.25    8.58    19</p> <p>R2    55.25    8.10    109</p> <p>AUG   <u>53.25</u>    8.34</p> <p>    CYL:    -4.00    19</p> <p>    MM1    MM2    A1</p> <p>■ 1    6.62    6.11    19</p> <p>AUG   53.25    6.37</p> <p>CYL:    -4.25    19</p> <p>■ 2    6.58    6.12    20</p> <p>AUG   53.25    6.35</p> <p>CYL:    -3.75    20</p> <p>■ 3    6.55    6.08    18</p> <p>AUG   53.50    6.32</p> <p>CYL:    -4.00    18</p> <p>&lt;L&gt;    D      MM    A</p> <p>R1    52.25    8.47    138</p> <p>R2    57.25    5.90    48</p> <p>AUG   <u>54.75</u>    6.19</p> <p>    CYL:    -5.00    138</p> <p>    MM1    MM2    A1</p> <p>■ 1    6.48    5.90    141</p> <p>AUG   54.75    6.19</p> <p>CYL:    -5.25    141</p> <p>■ 2    6.48    5.91    136</p> <p>AUG   54.50    6.20</p> <p>CYL:    -5.00    136</p> <p>■ 3    6.44    5.89    139</p> <p>AUG   55.00    6.17</p> <p>CYL:    -4.75    138</p>
---	--

Rycina 4. Wynik autokeratorefraktometrii. A. Autokeratorefraktometria oczu zdrowych. B. Autokeratorefraktometria oczu ze stożkiem rogówki z charakterystycznym zwiększeniem mocy sferycznej, cylindrycznej, średniej keratometrii i nieregularnego astygmatyzmu rogówkowego. Źródło – materiał własny.

### 1.2.8.3. Badanie makroskopowe

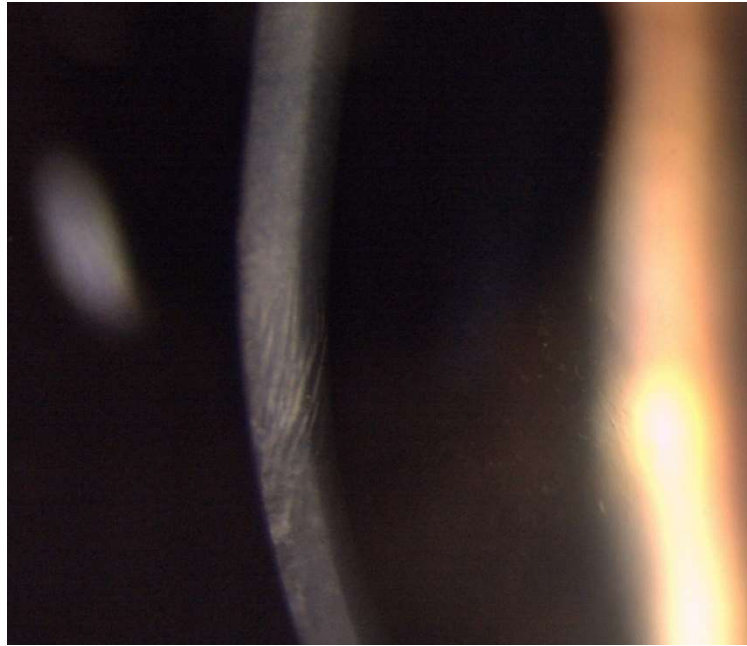
W trakcie makroskopowego badania przedmiotowego w umiarkowanym stożku rogówki widoczny będzie objaw Munsona (Ryc. 5), w którym dolna powieka uwypukła się w kształt litery V przy spojrzeniu ku dołowi. Dodatkowo podczas oświetlania rogówki od strony skroniowej zauważyć można stożkowy refleks na nosowej części rogówki, tzw. objaw Rizzutiego [15,21,41].



Rycina 5. Objaw Munsona widoczny w lampie szczelinowej w technice oświetlenia rozproszonego. Źródło – materiał własny.

Podczas badania w lampie szczelinowej możliwe jest zaobserwowanie zmian charakterystycznych dla stożka rogówki, lecz łatwość w ich zaobserwowaniu jest zależna od zaawansowania choroby. Do objawów widzianych w lampie szczelinowej zalicza się:

- linie Vogta – pionowe, delikatne linie napięcia w tylnej części zrębu rogówki i blaszki granicznej tylnej, które biegną równolegle do osi stożka do przodu od blaszki granicznej tylnej (Ryc. 6). Ich obecność związana jest z rozciąganiem i zwiększaniem wypukłości rogówki. W wyniku ucisku na gałkę oczną mogą chwilowo zniknąć;



Rycina 6. Linie Vogta widoczne w lampie szczelinowej. Źródło – materiał własny.

- pierścień Fleischera – żółtobrązowy pierścień pigmentu u podstawy stożka, który powstaje w wyniku odkładania się cząstek ferrytyny (złogi hemosyderyny) w warstwie podstawnej nabłonka rogówki przed blaszką graniczną przednią. W celu ułatwienia obserwacji wykorzystuje się filtr kobaltowo-niebieski;
- ścieńczenie zrębu rogówki – w cięciu optycznym obserwuje się ścieńczenie istoty właściwej rogówki w szczycie stożka, tj. najczęściej paracentralnie;
- powiększone i bardziej widoczne włókna nerwowe;
- blizny nabłonkowe i podnabłonkowe obserwowane w bardziej zaawansowanych stanach rogówki i po zabiegu cross-linking;
- hydrops – ostry obrzęk rogówki związany z gromadzeniem się płynu w istocie właściwej rogówki wskutek pęknięcia blaszki granicznej tylnej, czego następstwem jest centralna tkanka bliznowata i znaczna nieregularność rogówki. Może pojawić się w bardzo zaawansowanym stożku rogówki [15,21,37,41,42].

Ponadto w trakcie skiaskopii uzyskać można nożycowy refleks pojawiający się przy nieregularnym astygmatyzmie. Badanie to pozwala również określić położenie wierzchołka stożka i jego średnicę. Natomiast w badaniu oftalmoskopii zaobserwować można objaw

Charleaux, czyli nieprawidłowy, czerwony refleks z dna oka w postaci „kropli oleju” [15,21,37,41,42].

#### **1.2.8.4. Topografia i tomografia rogówki**

Topografia i tomografia rogówki są metodami diagnostycznymi, które pozwalają na uzyskanie map krzywizn i wysokości rogówki na obszarze o średnicy do 12 mm poprzez ocenę tysięcy jej punktów, co jest niezbędne do oceny morfologii i nasilenia stożka rogówki, a także do oceny jego progresji [41,43–49].

Najczęściej stosowaną techniką topograficzną jest topografia oparta na dyskach Placido, czyli czarno-białych koncentrycznych okręgach, które rzutowane są centralnie na rogówkę, a następnie analizowane jest ich odbicie, np.: Atlas (Car Zeiss, Niemcy), NIDEK OPD-Scan (Nidek CO, Japonia) [41,43,44,46]. Przy wykorzystaniu technik topograficznych możliwa jest jedynie ocena przedniej powierzchni rogówki [41,43–46].

W przypadku metod tomograficznych możliwa jest pełna ocena rogówki, zarówno jej przedniej, jak i tylnej powierzchni, wraz z oceną pachymetryczną. Generują one trójwymiarowe obrazy przedniego odcinka oka [41,43,45–49]. Obrazowanie tomograficzne obejmuje następujące technologie: technikę skanującej szczeliny, obrotową kamerę Scheimpfluga, skanowanie łukowe za pomocą ultradźwięków o bardzo wysokiej częstotliwości i optyczną koherentną tomografię (*ang. optical coherence tomography – OCT*) [50].

Technika skanującej szczeliny wykorzystuje szybkie skanowanie rzutowanych wiązek światła szczelinowego z dyskami Placido i kamerę do przechwytywania odbitych wiązek, np.: Orbscan (Bausch & Lomb, USA) [41,43,45,46,48,49]. Celem utworzenia nakładającego się wzoru szczelin skanujących w trakcie akwizycji obrazu, 40 szczelin wyświetlanych jest sekwencyjnie na rogówce, tj. 20 na nosowej części, a 20 na skroniowej [46,49]. Jednak technika ta niewiarygodnie przechwytuje dane z obwodowej części rogówki w związku z centralnie umieszczoną kamerą [46].

Kolejną techniką jest tomografia z kamerą Scheimpfluga, w której powierzchnia rogówki omiata jest za pomocą oświetlonej szczeliny, a odbicie rejestrowane jest przez obracającą się kamerę, która wykonuje serię zdjęć przekrojów poprzecznych rogówki, np.:

Pentacam (Oculus, Niemcy), Gallilei (Ziemer, Szwajcaria) [41,43,45,46,48,49]. Zasada Scheimpfluga eliminuje problem niewiarygodnych danych z obwodowej części rogówki [46].

Z kolei OCT opiera się na zasadzie interferometrii o niskiej koherencji i porównuje opóźnienie czasowe światła podczerwonego odbitego od struktur przedniego odcinka oka (ramię próbki) z odbiciem referencyjnym (ramię odniesienia) umożliwiając uzyskanie trójwymiarowego obrazu w rozdzielczości mikrometrowej [46,47,51]. Rozdzielenie światła na dwie wiązki umożliwia interferometr Michelsona. Wiązka odniesienia odbijana jest przez lustro w kierunku detektora, natomiast wiązka próbki odbijana jest od różnych struktur oka w kierunku rozdzielacza wiązki jako wiązka pomiarowa. Za pomocą rozdzielacza wiązki pojedyncze echo odniesienia i złożone echo pomiarowe łączą się, tworząc obraz interferencyjny wykrywany przez komórkę fotoelektryczną. W wyniku zmiany pozycji zwierciadła referencyjnego, kształt fali wzoru interferencyjnego z wiązki pomiarowej może być zmieniany i analizowany przez detektor, co umożliwia pomiar opóźnienia czasowego odbić optycznych od struktur wewnątrzgałkowych, a to z kolei pozwala precyzyjnie określić profil głębokości. W celu przekształcenia danych interferencyjnych w informacje strukturalne dochodzi do transformacji Fouriera, co pozwala na uzyskanie obrazu z rozdzielczością głębi – A-skan. Pobierając wiele A-skanów w dwuwymiarowym lub trójwymiarowym wzorze rastrowym, możliwe jest uzyskanie przekrojowego obrazu badanej tkanki, tzw. B-skan [52–55].

W zależności od trybu obrazowania można wyróżnić OCT w domenie czasu (*ang. time-domain optical coherence tomography – TD-OCT*) i OCT w domenie Fouriera (*ang. Fourier-domain optical coherence tomography – FD-OCT*). Z kolei do FD-OCT zalicza się OCT w domenie spektralnej (*ang. spectral-domain optical coherence tomography – SD-OCT*) oraz OCT ze strojonym źródłem światła (*ang. swept-source optical coherence tomography – SS-OCT*). W przeciwieństwie do TD-OCT, w której długość ramienia referencyjnego była zmieniana w celu sekwencyjnego skanowania różnych głębokości, w FD-OCT do jednoczesnego pozyskiwania informacji o głębokości w różnych lokalizacjach wykorzystuje się spektrometr. Zastosowanie spektrometru umożliwia szybsze obrazowanie i wyższą rozdzielczość [52–55].

Przykładowe aparaty wykorzystujące OCT do oceny rogówki (*ang. anterior segment optical coherence tomography – AS-OCT*) to m.in.: Avanti (Optovue, Fremont, USA), Spectralis (Heidelberg Engineering, Niemcy), Visante (Carl Zeiss, Niemcy), Cirrus (Carl Zeiss, Niemcy),



Revo NX (Optopol, Polska), CASIA SS-1000 (Tomey, Japonia), Triton (Topcon, Japonia), MS-39 (CSO, Włochy) [43,47]. Dodatkowym atutem zastosowania technologii OCT jest możliwość obrazowania grubości nabłonka rogówki [49].

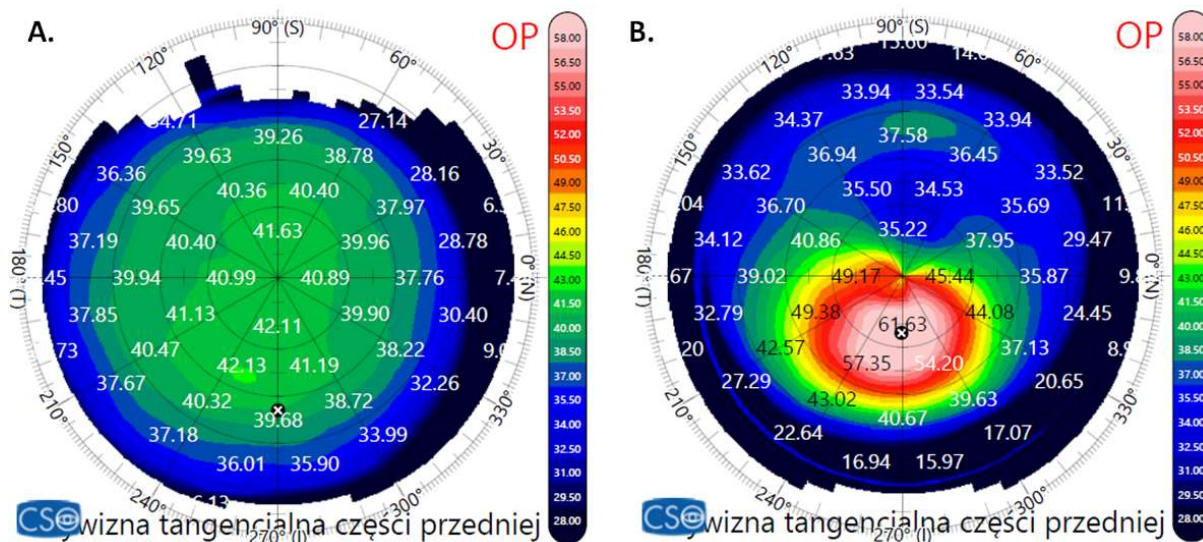
W przypadku topografii rogówki z wykorzystaniem technologii dysków Placido możliwa jest jedynie ocena jej przedniej powierzchni, natomiast w przypadku pozostałych technik obrazuje się także jej tylną powierzchnię, co umożliwia uzyskanie map pachymetrycznych. W związku z faktem, iż w bardzo wczesnym stadium stożka rogówki zmiany zaczynają pojawiać się na tylnej powierzchni rogówki tomografy rogówkowe są najbardziej czułymi metodami w jego wykrywaniu [44,46,48,56].

Za pomocą topografii i/lub tomografii rogówki można uzyskać następujące mapy:

- 1) mapa krzywizn – wyraża krzywiznę w każdym punkcie rogówki za pomocą skali kolorymetrycznej, tj. mniejsze promienie krzywizn w mm (wyższe moce w D) za pomocą barw ciepłych czerwonych, a większe promienie krzywizn (niższe moce) przy wykorzystaniu barw chłodnych niebieskich. Istnieją dwa typy map krzywizn [41,44]:
  - osiowa (strzałkowa) – zapewnia ogólną oceną krzywizn rogówki, lecz w związku z wygładzaniem większych zmian nie przedstawia faktycznej lokalnej krzywizny. Przyjmuje wierzchołek jako punkt odniesienia i umieszcza środki wszystkich promieni na tej osi [44];
  - tangencjalna (styczna) – najczęściej wykorzystywana mapa w praktyce klinicznej do wykrycia dokładnej lokalizacji zmiany. Promień krzywizny punktów rogówki oblicza się w odniesieniu do stycznych w tych punktach [44].

W stożku rogówki mapy charakteryzują się zwiększoną stromizną zarówno przedniej, jak i tylnej powierzchni rogówki, a obszary o zwiększonej mocy otoczone są obszarami o malejącej mocy rogówki (Ryc. 7) [19].

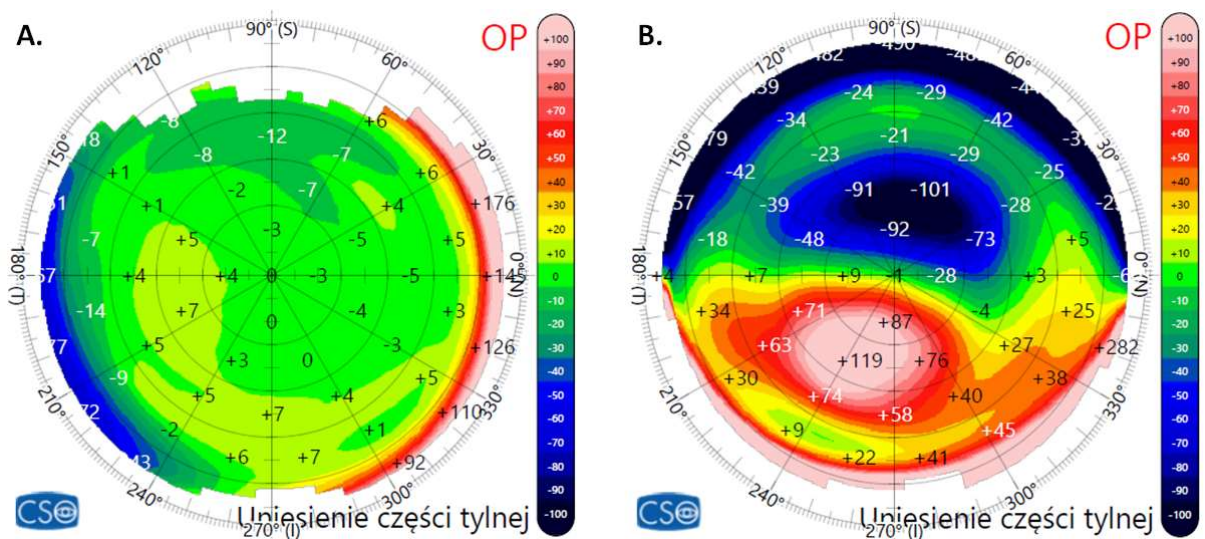
Parametrami sugerującymi stożek rogówki są: średnia keratometria powyżej 47,8 D, astygmatyzm rogówkowy powyżej 5 D, najczęściej z asymetrycznym wzorem muszki, maksymalny odczyt keratometryczny powyżej 49 D oraz różnica pomiędzy górną a dolną hemisferą rogówki powyżej 1,9 D [19,45];



Rycina 7. Mapa tangencjalna przedniej krzywizny rogówki. A. Mapa tangencjalna przedniej krzywizny rogówki oka zdrowego. B. Mapa tangencjalna przedniej krzywizny rogówki oka ze stożkiem rogówki z charakterystycznym uwypukleniem. Źródło – materiał własny.

- 2) mapa wysokości – dostarcza informacji na temat ukształtowania powierzchni rogówki umożliwiając analizę zarówno przedniej (topografy rogówki), jak i tylnej powierzchni rogówki wraz z pachymetrią (tomografy rogówki). Mapę wysokości uzyskaną za pomocą tomografii interpretuje się poprzez porównanie surowej mapy wysokości z kształtem odniesienia. Najczęściej kształtem odniesienia jest sfera o najlepszym dopasowaniu (*ang. best-fit sphere – BFS*) [41,43,44]. Na BFS może wpływać patologiczna część rogówki, gdyż włączenie takiego obszaru do BFS powoduje nachylenie powierzchni odniesienia, co skutkuje mniejszą różnicą pomiędzy powierzchnią odniesienia a obszarem ektatycznym. Aby lepiej uwypuklić różnice wysokości poprawiono parametr BFS opracowując ulepszoną powierzchnię odniesienia znaną jako Belin/Ambrósio Enhanced Ectasia Display, w której z powierzchni referencyjnej wyklucza się strefę 3-4 mm wokół najcieńszego punktu rogówki. Prowadzi to do spłaszczenia powierzchni odniesienia i zwiększenia różnicy wysokości obszaru ektatycznego [41,43,57].

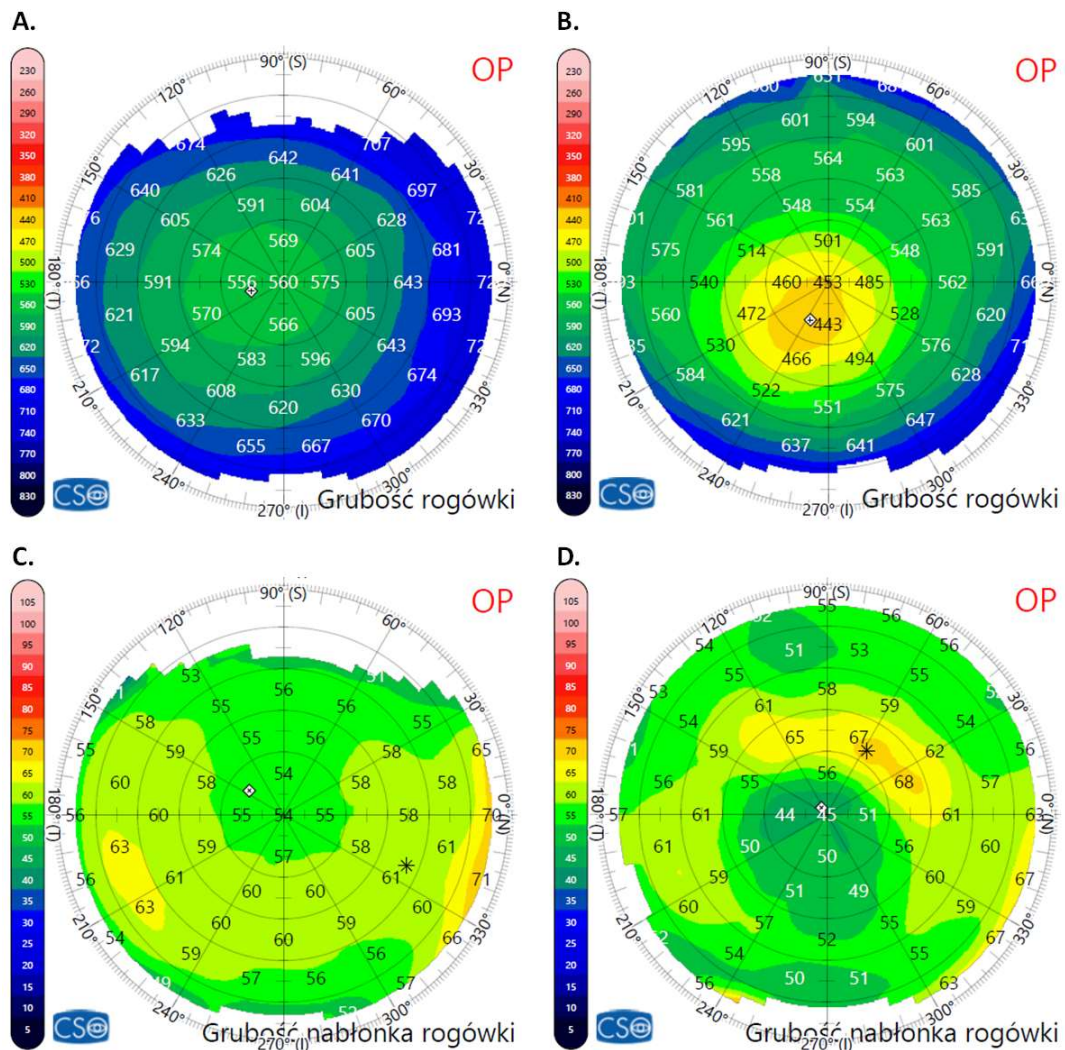
Ocena tylnej powierzchni rogówki jest szczególnie ważna przy wykrywaniu subklinicznego i wczesnego stożka rogówki [57]. Dochodzi wtedy do zwiększenia BFS i tylnego uniesienia (Ryc. 8) [58]. Ponadto ocena różnic pomiędzy uniesieniem przednim a tylnym jest skutecznym wskaźnikiem w ocenie stopnia zaawansowania stożka rogówki w stadiach umiarkowanym i zaawansowanym [57]. Dodatkowo mapy wysokości pozwalają na dokładną lokalizację rzeczywistej pozycji stożka [59];



Rycina 8. Mapa wysokości tylnej powierzchni rogówki. A. Mapa wysokości tylnej powierzchni rogówki oka zdrowego. B. Mapa wysokości tylnej powierzchni rogówki oka ze stożkiem rogówki z charakterystycznym uniesieniem u szczytu stożka. Źródło – materiał własny.

3) mapy grubości – ocena grubości rogówki w różnych punktach za pomocą tomografów rogówki [16,19,45]. W przypadku, gdy centralna grubość rogówki (*ang. central corneal thickness – CCT*) wynosi mniej niż 470  $\mu\text{m}$  można podejrzewać stożek rogówki, lecz do pełnej oceny niezbędna jest analiza pozostałych map rogówki (Ryc. 9). Ponadto istotne jest, aby porównać CCT, grubość minimalną i położenie wierzchołka rogówki pomiędzy oczyma, a wartości pomiędzy górną a dolną hemisferą rogówki oraz w najcieńszym punkcie pomiędzy oczyma nie powinny różnić się o więcej niż 30  $\mu\text{m}$  [19,60–62]. Zrąb rogówki jest zwykle cieńszy w dolno-skroniowej części rogówki, a grubszy w górno-skroniowej [16]. W przypadku oceny map pachymetrycznych nabłonka w stożku rogówki charakterystyczny jest wzór obwarzanka, czyli

ścieńczenie nabłonka na wierzchołku stożka, który otoczony jest pierścieniem zgrubiałego nabłonka (Ryc. 9). Dzieje się tak celem zapewnienia gładkiej powierzchni optycznej nad coraz bardziej nieregularnym i stromym przednim zrębem rogówki [16,63–65]. Ograniczeniami mapowania nabłonka rogówki są błędy w automatycznej segmentacji obrazu wynikające ze zmian w blaszce granicznej przedniej [16]. W wyniku zmniejszenia gęstości komórek podstawnych nabłonka istnieje ryzyko ścieńczenia i fragmentacji blaszki granicznej przedniej [16,66,67].



Rycina 9. Mapy pachymetryczne rogówki i jej nabłonka. A. Mapa pachymetryczna rogówki oka zdrowego. B. Mapa pachymetryczna rogówki oka ze stożkiem z charakterystycznym ścieńczeniem u szczytu stożka. C. Mapa pachymetryczna nabłonka rogówki oka zdrowego. D. Mapa pachymetryczna nabłonka rogówki oka ze stożkiem z charakterystycznym ścieńczeniem na szczycie stożka i zgrubieniem wokół niego. Źródło – materiał własny.



Badanie topografii/tomografii rogówki stało się złotym standardem wykrywania stożka rogówki, monitorowania postępu choroby, a także rozpoznawania oczu podejrzanych (*ang. forme fruste*), u których po chirurgii refrakcyjnej mogłaby rozwinąć się ektazja. Rabinowitz i McDonnell w 1989 roku przedstawili w oparciu o topografię rogówki kryteria pozwalające na wykrycie oczu podejrzanych [44–46,68]:

- asymetria pomiędzy strefą górną a dolną przyśrodkowej części rogówki o średnicy 3 mm powyżej 1,5 D;
- centralna moc rogówki powyżej 47,2 D;
- asymetria w centralnej keratometrii pomiędzy oczyma powyżej 1 D.

Jednak według najnowszych doniesień naukowych oczu podejrzane to takie, które nie wykazują żadnych zmian topograficznych oraz w badaniu w lampie szczelinowej i nie prezentują żadnych objawów klinicznych, natomiast w oku towarzyszącym występuje stożek rogówki [69–72].

Z kolei dla oczu z subklinicznym stożkiem rogówki istnieje wiele bardziej aktualnych definicji. Jedna z nich klasyfikuje oczu z subklinicznym stożkiem rogówki w sytuacji, gdy nie występują objawy kliniczne charakterystyczne dla stożka rogówki, występuje asymetria krzywizn pomiędzy górną a dolną hemisferą rogówki oraz w historii pacjenta nie stwierdza się użytkowania soczewek kontaktowych, przebytego urazu lub zabiegu, a w oku towarzyszącym występuje stożek rogówki [69]. Inna definicja subklinicznego stożka rogówki odnosi się do oka z podejrzanyymi zmianami stożka rogówki (łagodna asymetryczna muszka) i/lub podejrzanyymi zmianami w badaniu lampą szczelinową oraz stożkiem rogówki w oku towarzyszącym [70,73].

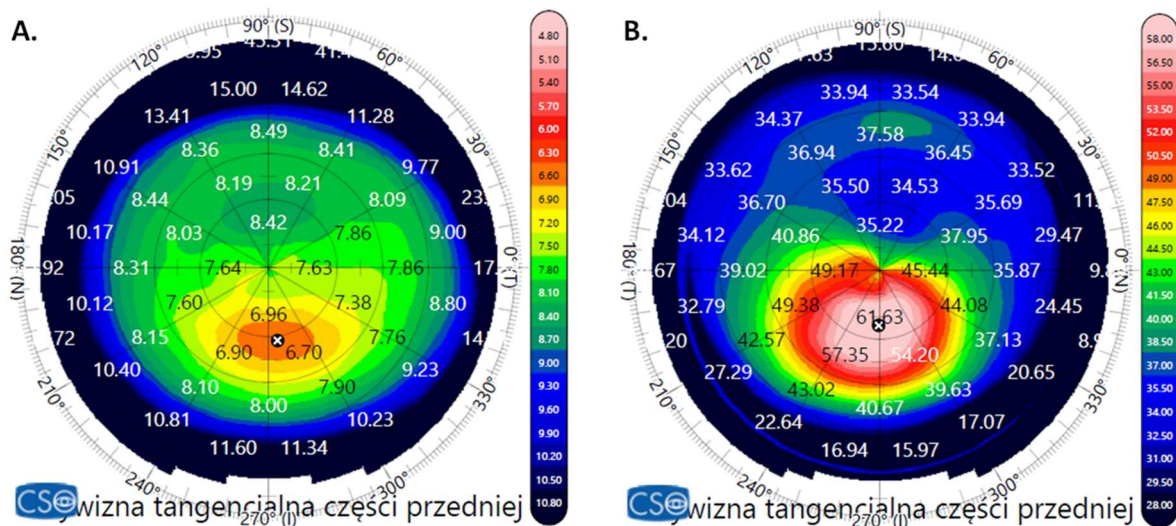
### **1.2.9. Metody klasyfikacji stożka rogówki**

#### **1.2.9.1. Morfologia**

Morfologicznie stożek rogówki może przyjmować następujące wzory (Ryc. 10) [15,74]:

- sutkowy (*ang. nipple*) – okrągły o stromym zakrzywieniu i średnicy  $\leq 5$  mm, zlokalizowany w centralnej lub paracentralnej części rogówki, najczęściej w kwadrancie dolno-nosowym;

- owalny (*ang. oval*) – elipsoidalny o wielkość powyżej 5 mm, położony na paracentralnej lub obwodowej części rogówki, najczęściej w kwadrancie dolno-skroniowym rogówki.



Rycina 10. Morfologiczna klasyfikacja stożka rogówki. A. Stożek sutkowy. B. Stożek owalny.

### 1.2.9.2. Stopień zaawansowania

W literaturze zaproponowano kilka systemów klasyfikacji stożka rogówki w zależności od stopnia zaawansowania. Najstarszym, a zarazem najczęściej wykorzystywanym, jest system Amslera-Krumeicha (AK), w którym zaawansowanie stożka rogówki ocenia się w skali od 1 do 4 na podstawie refrakcji, centralnej keratometrii, grubości rogówki oraz obecności lub braku blizny [61,75–77]. System ten nie uwzględnia jednak zmian morfologicznych rogówki, stąd też Sandali i wsp. przy zastosowaniu AS-OCT opisali nową klasyfikację opartą na zmianach strukturalnych [76,78]. Giannaccare i wsp. porównali stratyfikację pacjentów ze stożkiem rogówki przy użyciu klasyfikacji AK i Sandali (Tab. 1). Ich wyniki wskazały, że klasyfikacje te nie są w pełni zamienne. Klasyfikacja AK jest bardziej odpowiednia do identyfikacji i długotrwałego monitorowania pacjentów z wczesnym stożkiem rogówki. Natomiast klasyfikacja Sandali wskazana jest w przypadku klasyfikowania i obserwacji stożka rogówki w bardziej zaawansowanym stadium [76].

Tabela 1. Porównanie klasyfikacji stożka rogówki według Amslera-Krumeicha z klasyfikacją Sandali według Giannaccare i wsp. [75,76,78]

	Klasyfikacja Amslera-Krumeicha	Klasyfikacja Sandali	
Stadium	I	- ekscentryczne wystromienie rogówki - krótkowzroczność/astygmatyzm <5,0 D - średnia keratometria <48,0 D	1 - ścieńczenie nabłonka i zrębu rogówki w miejscu stożka - warstwy rogówki o wygładzie
	II	- krótkowzroczność/astygmatyzm >5,0 D - średnia keratometria <53,0 D - brak blizn - minimalna grubość rogówki >400 μm	2A - anomalie hiperrefleksyjne na poziomie blaszki granicznej przedniej - pogrubienie nabłonka
			2B - anomalie hiperrefleksyjne na poziomie blaszki granicznej przedniej - pogrubienie nabłonka - zmętnienie zrębu
	III	- krótkowzroczność/ astygmatyzm <10,0 D - średnia keratometria >53,0 D - brak blizn - minimalna grubość rogówki <400 μm, ale >300 μm	3A - tylne przemieszczenie struktur hiperrefleksyjnych na poziomie blaszki granicznej przedniej - pogrubienie nabłonka - ścieńczenie zrębu
			3B - zwiększone tylne przemieszczenie struktur hiperrefleksyjnych na poziomie blaszki granicznej przedniej - pogrubienie nabłonka - ścieńczenie zrębu ze zmętnieniami
	IV	- ocena refrakcji niemożliwa - średnia keratometria >55,0 D - centralne blizny - minimalna grubość rogówki <300 μm	4 - blizna „pan stromal” we wszystkich warstwach zrębu
			5A - pęknięcie blaszki granicznej tylnej z dilaceracją blaszek kolagenowych, torbielami śródmiąższowymi - obrzęk nabłonka
			5B - gojenie z etapu 5A - bliznowacenie „pan stromal” z pozostałością pęknięcia blaszki granicznej tylnej

Nowszy system klasyfikacji Belin ABCD analizuje przedni promień krzywizny – A i tylny promień krzywizny – B na obszarze o średnicy 3 mm wycentrowany w najcieńszym miejscu rogówki, minimalną grubość rogówki – C, najlepiej skorygowaną ostrość wzroku do dali (*ang. distance best corrected visual acuity – BDVA*) – D oraz obecność lub brak blizny (Tab. 2) [61,77].

Tabela 2. Klasyfikacja zaawansowania stożka rogówki Belin ABCD [61,77].

Kryteria	A	B	C	D	Bliznowacenie
	Przedni promień krzywizny	Tylny promień krzywizny	Minimalna grubość rogówki	BDVA	
Stadium 0	>7,25 mm <46,5 D	>5,90 mm <57,25 D	>490 μm	≥20/20 ≥1,0	brak blizn
Stadium I	>7,05 mm <48,0 D	>5,70 mm <59,25 D	>450 μm	<20/20 <1,0	- brak blizn, lub
Stadium II	>6,35 mm <53,0 D	>5,15 mm <65,5 D	>400 μm	<20/40 <0,5	- blizny przy widocznych
Stadium III	>6,15 mm <55,0 D	>4,95 mm <68,5 D	>300 μm	<20/100 <0,2	szczególności tęczówki, lub
Stadium IV	<6,15 mm >55,0 D	<4,95 mm >68,5 D	≤300 μm	<20/400 <0,05	- blizny powodujące prześlonienie tęczówki

### 1.2.10. Metody postępowania

Istnieje wiele metod postępowania w przypadku stożka rogówki, zarówno metody optyczne służące poprawie ostrości wzroku poprzez korekcję powstałej wady wzroku, w tym nieregularnego astygmatyzmu, jak i metody mające zatrzymać progresję schorzenia bądź zapobiegające nieodwracalnej utracie wzroku. Zastosowanie konkretnej metody lub ich połączenia jest ściśle zależne od stopnia zaawansowania stożka rogówki [15,16,74,79–82].

#### 1.2.10.1. Optyczne metody korekcji

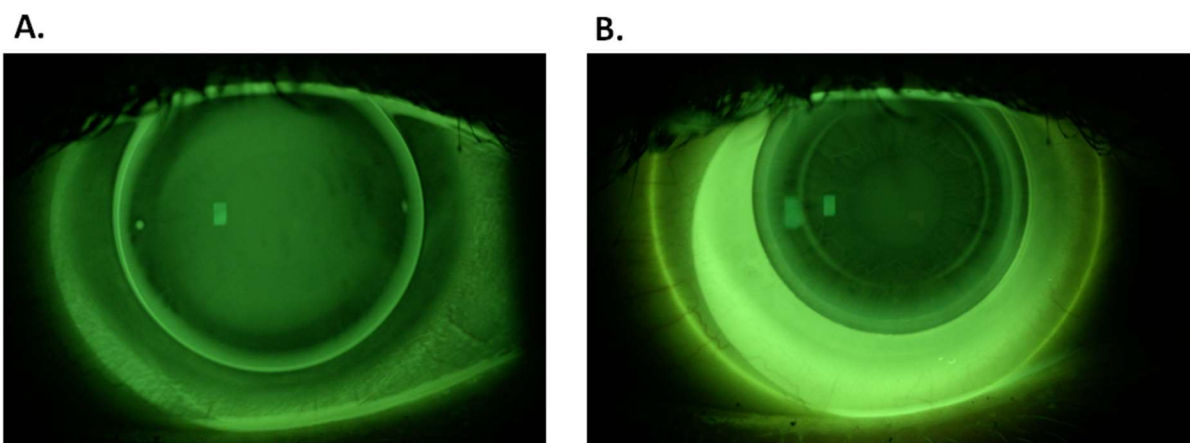
Okulary korekcyjne są jedną z optycznych metod korekcji wczesnego stożka rogówki, w którym pojawiają się regularny astygmatyzm lub niewielki nieregularny astygmatyzm oraz krótkowzroczność, zapewniając dobrą ostrość wzroku. Zamiast okularów korekcyjnych możliwe jest zastosowanie miękkich torycznych soczewek kontaktowych (*ang. soft contact*



*lenses – sCLs*), których zakres mocy sferycznej i torycznej w ciągu ostatnich lat uległ znacznemu zwiększeniu [15,16,79,80,82–84]. Dodatkowo sCLs mogą stanowić odpowiednią formę korekcji u pacjentów, którym wszczepiono pierścienie śródrogówkowe [80].

W przypadku łagodnego i umiarkowanego stożka rogówki najlepszą opcję korekcyjną stanowią sztywne gazoprzepuszczalne soczewki kontaktowe (*ang. rigid gas permeable contact lenses – RGB*)/ sztywne soczewki rogówkowe (*ang. rigid corneal lens – RCL*) (Ryc. 11A) [15,16,79–84]. Zapewniają one lepsze widzenie i lepszą trójwymiarową percepcję głębi w porównaniu z okularami [81]. Częstym rozwiązaniem jest zastosowanie sferycznej RCL, która koryguje nieregularny astygmatyzm rogówkowy poprzez jego neutralizację za pomocą soczewki łzowej, która tworzy się pomiędzy tylną powierzchnią RCL a przednią powierzchnią rogówki. W sytuacji znacznej toryczności rogówki konieczne może być zastosowanie RCL z tylną powierzchnią toryczną, która zarazem skoryguje astygmatyzm rogówkowy, jak i zapewni stabilność dopasowania. Niekiedy konieczne jest wykorzystanie soczewki bitorycznej, w której tylna powierzchnia toryczna dopasowuje się do nieregularnej rogówki, a przednia powierzchnia koryguje pozostały astygmatyzm resztkowy [15,16,80].

Dla niektórych pacjentów tolerowanie RCL na powierzchni gałki ocznej jest niemożliwe z powodu znacznego dyskomfortu. Rozwiązaniem dla tego problemu jest zastosowanie RCL w systemie piggy-back, w którym RCL założona jest na sCL, co poprawia zarówno komfort, jak również centrację i stabilność RCL [15,16,79,80,82,84]. System piggy-back zalecany jest także w przypadku znacznego barwienia rogówki z powodu niestabilności RCL, obecności blizny lub dystrofii błony podstawnej nabłonka [79]. Ponadto umożliwia wprowadzenie korekcji astygmatyzmu resztkowego za pomocą torycznej sCL [80]. Alternatywą są również soczewki hybrydowe (Ryc. 11B), które stanowią połączenie soczewki sztywnej z soczewką miękką, tj. centrum soczewki tworzy materiał sztywny, który otoczony jest miękkim hydrofilowym kołnierzem, co zapewnia większy komfort użytkowania [15,16,79,80,82,84].



Rycina 11. Obraz fluoresceinowy dopasowanej soczewki kontaktowej w stożku rogówki. A. Obraz fluoresceinowy sztywnej soczewki rogówkowej (RCL). B. Obraz fluoresceinowy soczewki hybrydowej. Źródło: Klinika Okulistyczna Oftalmika – za zgodą Autora.

W sytuacji, gdy RCL nie zapewniają funkcjonalnego widzenia bądź stożek zlokalizowany jest nisko zastosować można soczewki rogówkowo-twardówkowe, które za sprawą większej średnicy zapewniają większy komfort ze względu na mniejszą interakcję krawędzi soczewki z powieką oraz zwiększoną stabilność i centrację [16,80].

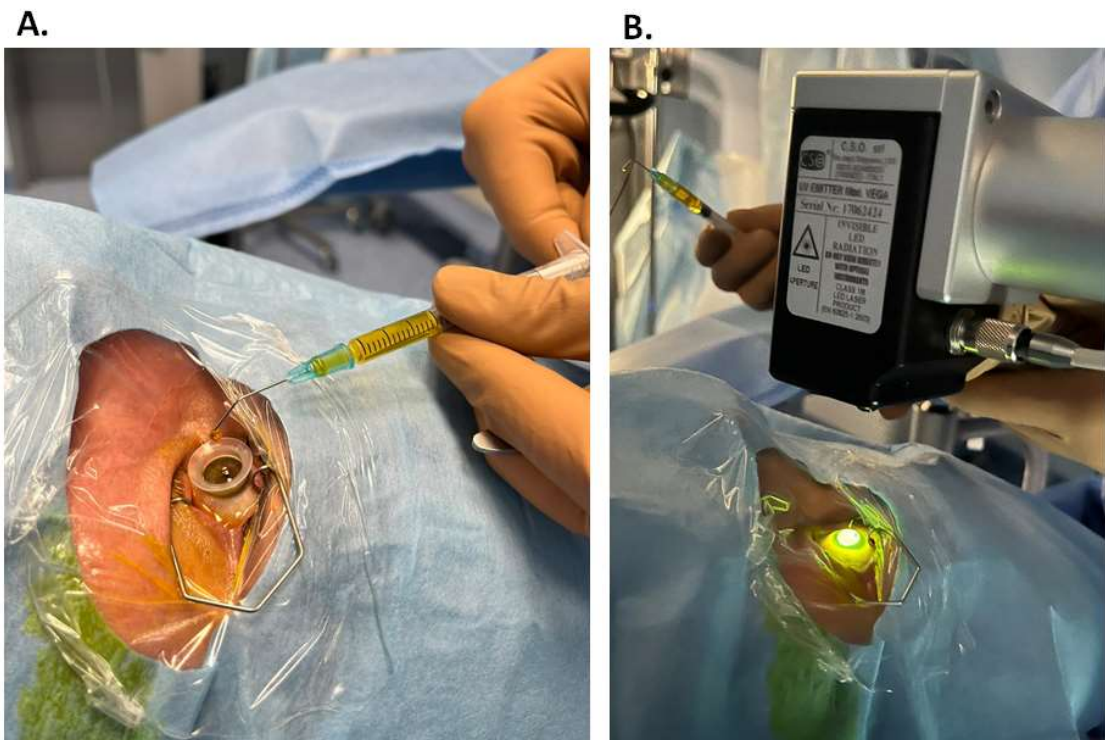
Przy zaawansowanym stożku rogówki szczególnie przydatnym rozwiązaniem są soczewki twardówkowe, których krawędzie leżą na spojówce gałkowej pokrywającej twardówkę [16,79,80,82]. Szczególnie w zaawansowanych przypadkach w związku z większą strefą optyczną zapewniają bardziej stabilne widzenie i dopasowanie niż RCL [79–81].

#### **1.2.10.2. Zabieg sieciowania włókien kolagenowych rogówki**

Zabieg sieciowania włókien kolagenowych rogówki (*ang. corneal cross-linking – CXL*) jest metodą zapobiegającą postępowi stożka rogówki poprzez zwiększenie biomechanicznej stabilności i sztywności rogówki. W trakcie zabiegu nakłada się roztwór ryboflawiny (0,1% fosforanu ryboflawiny i 20% dekstranu T-500) na powierzchnię rogówki, a następnie napromieniowuje światłem ultrafioletowym A (UV-A) o długości fali 370 nm o natężeniu promieniowania 3 mW/cm<sup>2</sup> [15,16,84–90]. UV-A aktywuje ryboflawinę, która odgrywa rolę fotosensybilizatora, wytwarzając reaktywne formy tlenu, co indukuje tworzenie wewnątrzfibrylarnych i międzyfibrylarnych wiązań kowalencyjnych pomiędzy włóknami kolagenu w zrębie rogówki i prowadzi do intensywnego procesu apoptozy keratocytów w przedniej części zrębu [16,84,91].

Wyróżnia się dwa typy zabiegu CXL:

- CXL z usunięciem nabłonka (*ang. epi-off CXL*) – konwencjonalne leczenie CXL, w którym usuwa się nabłonek rogówki w centralnej strefie [15,16,89,90]. Nie jest zalecana przy rogówkach cieńszych niż 400  $\mu\text{m}$  ze względu na możliwe reakcje toksyczne w śródbłonku rogówki [16,89,90,92,93]. U znacznej części pacjentów epi-off CXL spłaszczają rogówkę poprawiając jakość widzenia, ale zasadniczym celem jest zatrzymanie progresji stożka [94–97];
- CXL z zachowaniem nabłonka – przeznabłonkowa (*ang. epi-on CXL*) – w związku z nienaruszonym nabłonkiem rogówki związana jest z mniejszymi dolegliwościami bólowymi po zabiegu, mniejszym ryzykiem przymglenia zrębu, jednak skuteczność w postaci stabilizacji rogówki jest mniejsza (Ryc. 12) [15,16,89,97].



Rycina 12. Zabieg cross-linking z zachowaniem nabłonka. A. Umieszczenie roztworu ryboflawiny na powierzchnię rogówki. B. Napromieniowywanie rogówki światłem UV-A. Źródło: materiał własny.

Standardowy protokół drezdeński zakłada usunięcie nabłonka rogówki w centralnej strefie o średnicy 8-10 mm i nakładaniu roztworu ryboflawiny na powierzchnię rogówki 30

minut przed napromieniowaniem i w interwałach co 2-5 minut podczas 30-minutowej ekspozycji na UV-A [84,88].

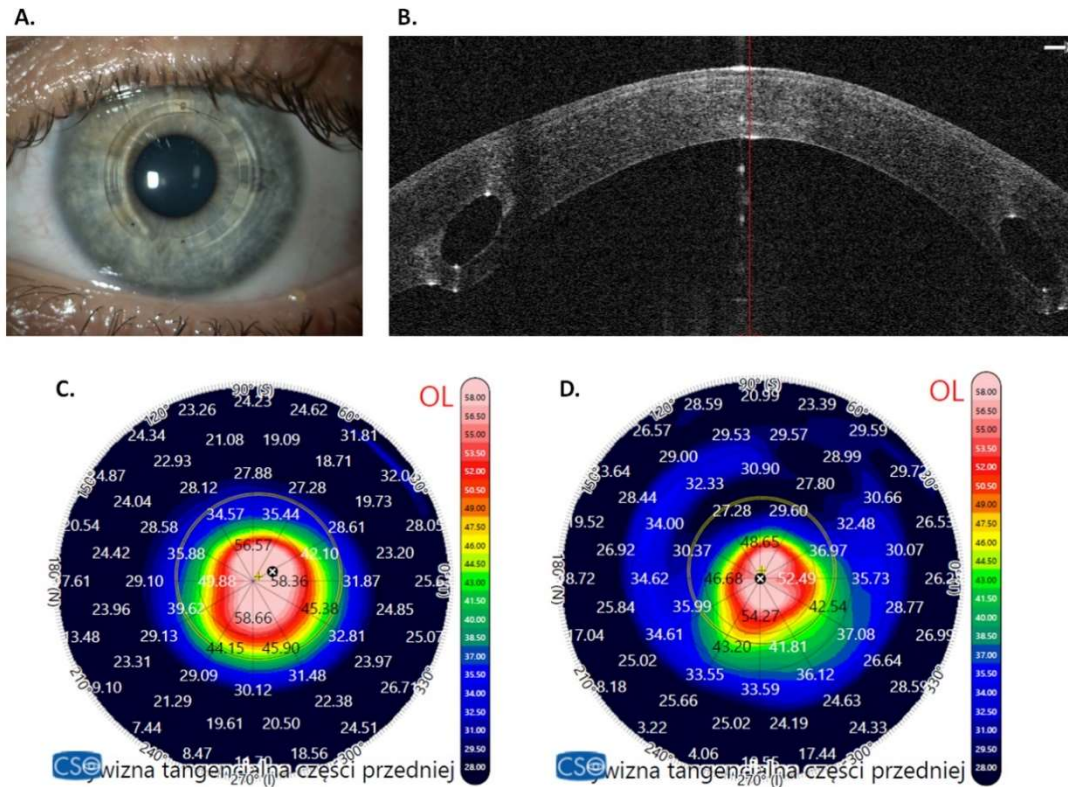
Celem poprawy funkcjonalnego widzenia poprzez skorygowanie nieregularnej krzywizny rogówki i zmniejszenie resztkowej wady wzroku połączono zabieg CXL z innymi procedurami. Jedną z nich jest CXL z przeznabłonkową keratektomią fotorefrakcyjną pod kontrolą topografii (*ang. topo-guided transepithelial photorefractive keratectomy – PRK*), w której wykorzystuje się laser ekscymerowy [84,88–90]. Technika ta zmniejsza także aberracje wyższego rzędu [88].

Zabieg CXL łączony jest również z wszczepem pierścieni śródrogówkowych [84,88–90], które opisane zostaną w podrozdziale 1.2.6.3.

### **1.2.10.3. Pierścienie śródrogówkowe**

Pierścienie śródrogówkowe (*ang. intracorneal ring segments – ICRS*) początkowo stosowane były do leczenia wysokiej krótkowzroczności, lecz obecnie wykorzystywane są w stożku rogówki przy grubości w centralnej strefie 6 mm powyżej 450  $\mu\text{m}$ . Są to syntetyczne półkoliste implanty wykonane z polimetakrylanu metylu (*ang. polymethyl methacrylate – PMMA*), które wprowadzane są do środkowo-obwodowej części zrębu rogówki w kanał wykonany mechanicznie lub za pomocą lasera femtosekundowego (Ryc. 13). W wyniku ich nacisku dochodzi do skrócenia długości łuku centralnego, a zarazem spłaszczenia centralnej części rogówki i przesunięcie jej obwodowej części ku przodowi. Prowadzi to do zmniejszenia astygmatyzmu nieregularnego, co pozwala uzyskać lepszą korekcję refrakcji i wyższą ostrość wzroku [15,16,74,83,88,98–100].

Dostępne są ICRS o różnej grubości, średnicy i profilu, a wśród nich wyróżnić można Intacs (Addition Technology Inc., USA), Kerarings (Mediphacos Ltd, Brazylia), Intacs SK (Addition Technology Inc., USA), MyoRing (Dioptex GmnH, Austria), Ferrara Rings (AJL Ophthalmic, Hiszpania). Odpowiedniego wyboru ICRS dokonuje się na podstawie wady refrakcji, grubości rogówki i odczytów keratometrycznych. W przypadku mniejszych średnic uzyskuje się większy efekt spłaszczenia, co wykorzystywane jest u pacjentów z większymi wadami refrakcji [84,98–100].



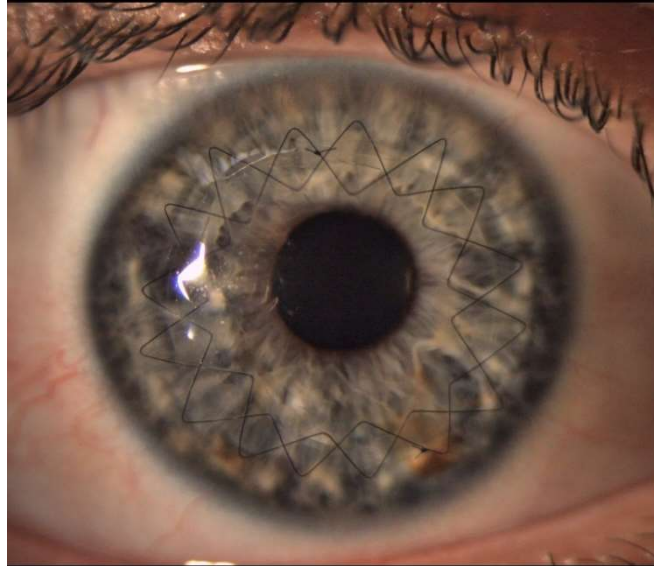
Rycina 13. Pierścienie śródrogówkowe. A. Pierścień INTACS widoczny w lampie szczelinowej w technice oświetlenia rozproszonego. B. Skan OCT z widocznym rozmieszczeniem pierścienia INTACS w rogówce. C. Mapa tangencjalna przedniej krzywizny rogówki przed zabiegiem wszczepienia pierścienia INTACS. D. Mapa tangencjalna przedniej krzywizny rogówki po zabiegu wszczepienia pierścienia INTACS z charakterystycznym spłaszczeniem rogówki. Źródło – materiał własny.

#### 1.2.10.4. Keratoplastyka rogówki

Keratoplastyka rogówki wykonywana jest w leczeniu zaawansowanej postaci stożka rogówki, gdy soczewki kontaktowe lub ICRS nie zapewniają funkcjonalnego widzenia [15,16,98]. W zależności od stopnia bliznowacenia rogówki wykonuje się następujące zabiegi:



- 1) keratoplastyka drążąca (*ang. penetrating keratoplasty – PK*) – polega na usunięciu całej grubości rogówki i zastąpieniu jej tkanką dawcy (Ryc. 14) [15,16,98,101,102]. Wskazaniami są zmiany, które obejmują całą grubość rogówki, aktywne stany zapalne zrębu rogówki oraz perforacje [15,16,79,82,84];



Rycina 14. Stan rogówki po przeszczepie drążącym widoczny w lampie szczelinowej w technice oświetlenia rozproszonego. Źródło – materiał własny.

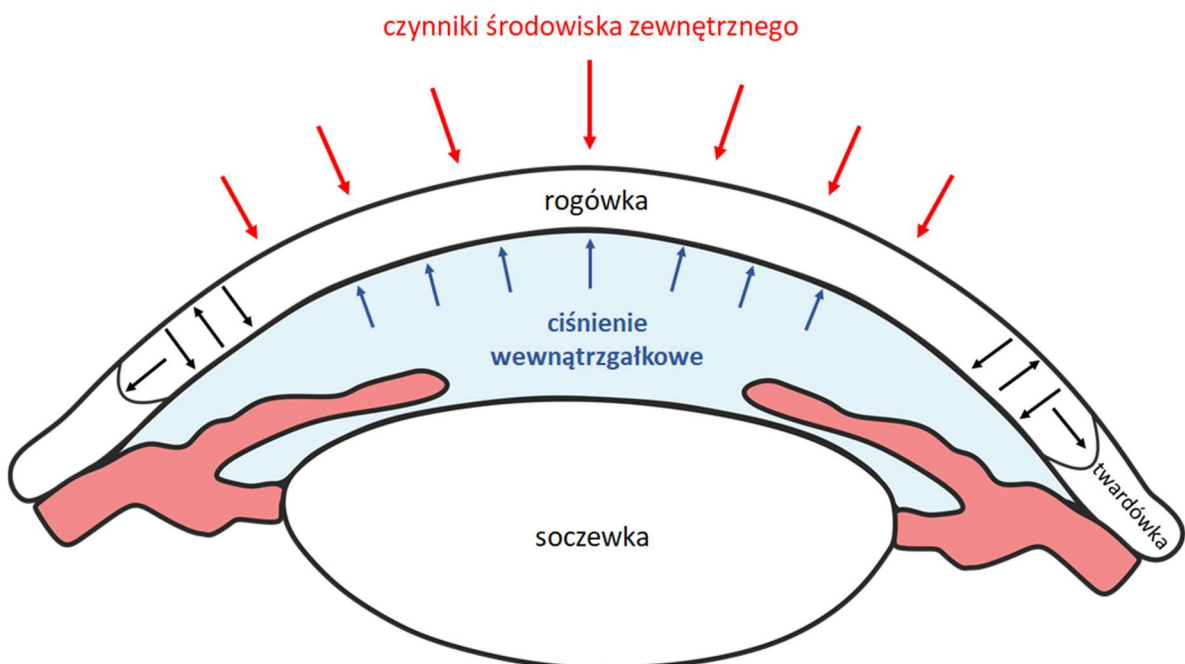
- 2) keratoplastyka warstwowa przednia głęboka (*ang. deep anterior lamellar keratoplasty – DALK*) – polega na zastąpieniu chorego zrębu rogówki i pozostawieniu blaszki granicznej tylnej i śródbłonna biorcy [15,16,83,84,98,101,102]. Stosowana w zaawansowanym stożku rogówki z bliznami w jego zrębie [83]. W porównaniu do PK zapewnia niższe ryzyko odrzucenia przeszczepu, zachowanie komórek śródbłonna [84,98,101] oraz zmniejszenie okresu pooperacyjnego stosowania miejscowych kropli steroidowych, co zmniejsza częstość występowania pooperacyjnej zaćmy i jaskry [84,98]. Ponadto zapewnia lepszą stabilność i zwiększoną wytrzymałość gałki ocznej, co umożliwia wcześniejsze usunięcie szwów, szybsze gojenie się rany i szybszą rehabilitację wzrokową [16];
- 3) przeszczep blaszki granicznej przedniej – wpływa stabilizująco na postępujące zmiany ekstatyczne rogówki w oczach z zaawansowanym stożkiem rogówki, które są zbyt strome lub cienkie do CXL lub ICRS. Umożliwia to zachowanie

stabilnego widzenia przy użytkowaniu RCL i uniknięcie/opóźnienie bardziej inwazyjnego typu zabiegu [16,88,98].

### 1.3. Charakterystyka właściwości biomechanicznych rogówki

#### 1.3.1. Właściwości mechaniczne rogówki

W związku z położeniem rogówki, która narażona jest na działanie wielu czynników środowiska zewnętrznego, takich jak ciśnienie atmosferyczne, ruchy powiek, pocieraniu oczu, odwodnienie, a także dobowe wahania IOP, istotne jest zachowanie jej prawidłowej geometrii, a zarazem funkcji (Ryc. 15) [4,11,103–106]. Możliwe jest to dzięki właściwościom biomechanicznym rogówki, na które składają się zdolność do rozkładu naprężeń, wytrzymałość na rozciąganie, elastyczność oraz właściwości absorpcyjne i dystrybucyjne dostarczanej do tkanki energii [4,11,103–107]. W utrzymaniu prawidłowej krzywizny rogówki szczególnie ważna wydaje się być sztywność przedniego zrębu rogówki [5,7], na którą wpływają złożoność jej budowy oraz prawidłowa organizacja włókien kolagenu [107].



Rycina 15. Schemat przedstawiający wzajemne oddziaływanie na siebie czynników środowiska zewnętrznego, wahań ciśnienia wewnątrzgałkowego i wiskoelastyczności rogówki. Zmodyfikowane na potrzeby tej pracy za zgodą Autorów na podstawie Młyniuk i wsp. [11]

### 1.3.1.1. Odształcenie i naprężenie

W wyniku działania siły ściskającej lub rozciągającej na obiekt dochodzi do jego odkształcenia. Odształcenie można nazwać sprężystym, gdy po ustaniu działania siły, obiekt powróci do swojego pierwotnego kształtu. Natomiast w sytuacji, gdy obiekt pozostaje zniekształcony, odkształcenie takie nazywa się niesprężystym lub plastycznym. Obiekt próbuje przeciwdziałać deformacji i dąży do przywrócenia stanu równowagi mechanicznej poprzez powstawanie w całej objętości sił wewnętrznego oporu – naprężenia. Naprężenia te generują się w różnym stopniu, co zależy od kierunku i miejsca przyłożenia siły [108,109].

W przypadku rogówki wyróżnić można następujące rodzaje naprężeń [108]:

- 1) naprężenia rozciągające – powstaje w wyniku siły wywieranej na rogówkę przez IOP;
- 2) naprężenie ściskające – siłę na rogówkę wywiera ciśnienie atmosferyczne;
- 3) naprężenie ścinające i zginające – pojawia się w wyniku deformacji rogówki w wyniku pobudzenia zewnętrznego, np.: podmuch powietrza podczas tonometrii automatycznej, tarcie oczu, uderzenie.

Jedną z metod opisu właściwości mechanicznych tkanki jest wyznaczenie jej sprężystości wzdłużnej (osiowej) zwanej modułem Younga ( $E$ ), która wyraża stosunek naprężenia ( $\Delta\sigma$ ) do odkształcenia ( $\Delta\varepsilon$ ) [11,105,106,108,110–112]:

$$E = \frac{\Delta\sigma}{\Delta\varepsilon}.$$

Natomiast naprężenie i odkształcenie wyrażane są następującymi wzorami:

$$\Delta\sigma = \frac{F}{A},$$

$$\Delta\varepsilon = \frac{\Delta L}{L_0},$$

gdzie  $F$  oznacza przyłożoną siłę,  $A$  jest polem przekroju poprzecznego próbki,  $L_0$  jest pierwotną długością próbki,  $\Delta L$  jest zmianą długości (wydłużaniem) próbki [11,105,108,112].

Zestawiając ze sobą wzory naprężenia i odkształcenia, moduł Young można opisać wzorem [104,108,113]:



$$E = \frac{F}{A} \cdot \frac{L_0}{\Delta L}$$

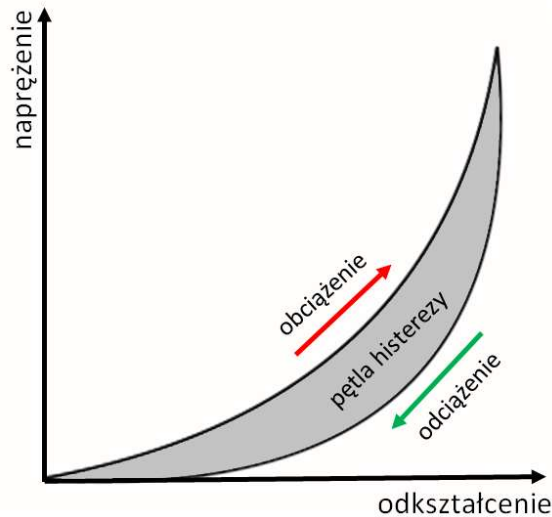
Moduł Younga jest współczynnikiem proporcjonalności odnoszącym się do naprężeń i odkształceń i jest sposobem wyrażenia sztywności materiału –  $\sigma = E \cdot \varepsilon$ . Wraz ze wzrostem  $E$  tkanka staje się sztywniejsza, a jej opór względem przyłożonej siły będzie większy [104,108,113].

Jednak moduł Younga można zastosować tylko do liniowego obszaru krzywej naprężenie-odkształcenie ( $\sigma \propto \varepsilon$ , prawo Hooke'a). W związku z faktem, że materiały lepkosprężyste mają nieliniowy charakter,  $E$  można obliczyć tylko dla niewielkich odkształceń [105,106].

### **1.3.1.2. Właściwości lepkosprężyste**

Rogówka jest materiałem lepkosprężystym, co oznacza, że jej właściwości mechaniczne zależą od czasu podczas jej odkształcania. Rogówka jest zdolna do gromadzenia energii dostarczanej w wyniku odkształcenia, co wynika z właściwości sprężystych, jak i jej częściowego rozproszenia, co zależy z kolei od właściwości lepkich [108].

W przypadku rogówki obserwuje się nieliniową zależność naprężenie-odkształcenie (kształt J), jednak dla małych naprężeń zależność ta jest niemal liniowa, a rogówka wykazuje głównie właściwości lepkie (Ryc. 16). Z kolei przy nieco większym naprężeniu zależność ta przyjmuje postać wykładniczą, gdzie główną rolę w odpowiedzi tkanki przyjmuje substancja podstawowa zrębu rogówki, a włókna kolagenowe ulegają stopniowemu rozluźnieniu i reorientacji w kierunku naprężenia. Natomiast przy większych naprężeniach dominuje odpowiedź sprężysta tkanki poprzez zwiększone rozciąganie włókien kolagenowych [11,105,107,108,114,115]. Dodatkowo dla rogówki jako materiału lepkosprężystego powrót do pierwotnego kształtu jest opóźniony w czasie, a krzywe naprężenie-odkształcenie, które powstają na skutek obciążenia i powrotu tkanki do stanu pierwotnego, nie nakładają się na siebie, co prowadzi do powstania pętli histerezy (Ryc. 16). W wyniku tego tkanka pozbywa się części energii dostarczonej w trakcie obciążania w postaci ciepła, tzw. dyssypacja energii, co jest mechanizmem ochronnym przed jej uszkodzeniem i trwałą zmianą kształtu [4,11,105,107,114–119].



Rycina 16. Zależność naprężenie-odkształcenie dla rogówki. Różnica w drogach obciążenia (czerwona strzałka) i odciążenia (zielona strzałka) prowadzi do powstania pętli histerezy, czyli dyssypacji energii. Zmodyfikowane na potrzeby tej pracy za zgodą Autorów na podstawie Młyniuk i wsp. [11]

W związku z tym, że rogówka jest materiałem lepkosprężystym i zależność naprężenie-odkształcenie jest nieliniowa, wyznaczenie modułu Younga jest trudne i niejednoznaczne [119]. Moduł ten zmienia się kierunkowo i regionalnie, jego wysokie wartości wykazano w centrum i obszarach przyśrodkowych oraz obwodowo w rąbku rogówki, co wynika ze specyficznego ułożenia włókien kolagenowych [104]. Istnieje jednak możliwość wyznaczenia średniego  $E$  dla określonego czasu obciążenia. Ponadto można wyznaczyć  $E$  dla początkowych, niewielkich odkształceń, kiedy zależność naprężenie-odkształcenie jest prawie liniowa [119].

Innymi metodami wyznaczania modułu sprężystości z krzywej rozciągania lub ściskania są moduł sieczny, który jest stosunkiem wartości naprężenia do odkształcenia dla dowolnego punktu i moduł styczny, który jest stosunkiem pochodnej naprężenia do odkształcenia dla danego punktu [119].

Ocena elastyczności rogówki możliwa jest również poprzez pomiar oporu tkanki pod wpływem naprężenia ścinającego:

$$\sigma = G \cdot \gamma,$$

gdzie  $G$  to moduł ścinania (moduł sprężystości, stała dla materiału), a  $\gamma$  to odkształcenie ścinające [110].

Moduł ścinania przedstawia odpowiedź tkanki na naprężenie ścinające, które następuje podczas odkształcenia tkanki przy działaniu siły równoległej do jednej z jej powierzchni, podczas gdy siła przeciwna działa na przeciwległą powierzchnię [105,110,111,120,121].

### **1.3.2. Anizotropia**

Rogówka jest tkanką o właściwościach anizotropowych, co oznacza, że właściwości mechaniczne tkanki są różne w zależności od kierunku przyłożonej siły, tj. od badanego południka rogówki [4].

Właściwości anizotropowe rogówki wynikają z preferencyjnego sposobu orientacji włókien kolagenowych równoległe do powierzchni rogówki [4,122–124], z niewielkim odchyleniem  $\pm 3,5^\circ$  oraz prostopadłego ich ułożenia warstwa po warstwie [123]. Dodatkowo organizacja lamelli zmienia się w zależności od głębokości i odległości od części centralnej rogówki, co również wpływa na odpowiedź mechaniczną tkanki [125,126].

Charakterystyka anizotropii rogówki jest istotna w przewidywaniu odpowiedzi rogówki na różne bodźce mechaniczne, a pomiar stopnia anizotropii może być ważnym wskaźnikiem zmian organizacji włókien kolagenu rogówki w wyniku choroby lub zabiegu chirurgicznego [122]. Jednocześnie może mieć to znaczenie we wczesnym wykrywaniu chorób ektatycznych rogówki [124].

## **1.4. Elastograficzne metody oceny własności biomechanicznych rogówki**

W wyniku chorób ektatycznych rogówki dochodzi do zmian morfometrycznych rogówki, do których oceny służy wiele dostępnych urządzeń diagnostycznych. Zmianom ulega jednak także sztywność tkanki. W związku z tym do oceny właściwości biomechanicznych rogówki zastosowanie znalazła elastografia, która jest dość nową i dynamicznie rozwijającą się dziedziną badań, której główną ideą jest stymulowanie tkanki siłą, pomiar rozkładu przemieszczeń w jej wnętrzu w wyniku obciążenia i w konsekwencji ocena jej właściwości mechanicznych (Ryc. 17) [4,11,106,113,127,128].

Tkanę można wzbudzić mechanicznie w sposób kontaktowy za pomocą szklanej płytki [129] lub soczewki gonioskopowej [130] bądź w sposób bezkontaktowy poprzez podmuch powietrza [131–133], ultradźwięki [134] lub dźwięki [133]. Bodziec ten można podzielić ze względu na rodzaj obciążenia, wzór, kierunek przyłożonej siły oraz skalę obserwowanej deformacji [129–133,135–138]. Ocenę właściwości mechanicznych można przeprowadzić *in vivo* [135,137,138], *in vitro* [139] lub *ex vivo* na modelowych oczach zwierząt [131,140–142]. W przypadku metod *ex vivo*, w których bada się skrawki oraz paski tkanek bądź całe gałki oczne [127,143], istnieje wiele ograniczeń. Przede wszystkim w wyniku wypreparowania tkanki dochodzi do zmiany struktury rogówki i orientacji włókien kolagenu, a także odwodnienia, obrzęku i utraty przezroczystości [121,127,143,144]. Stąd też trwają ciągłe prace nad metodami *in vivo*, które pozwolą na dokładną ocenę biomechaniki rogówki.

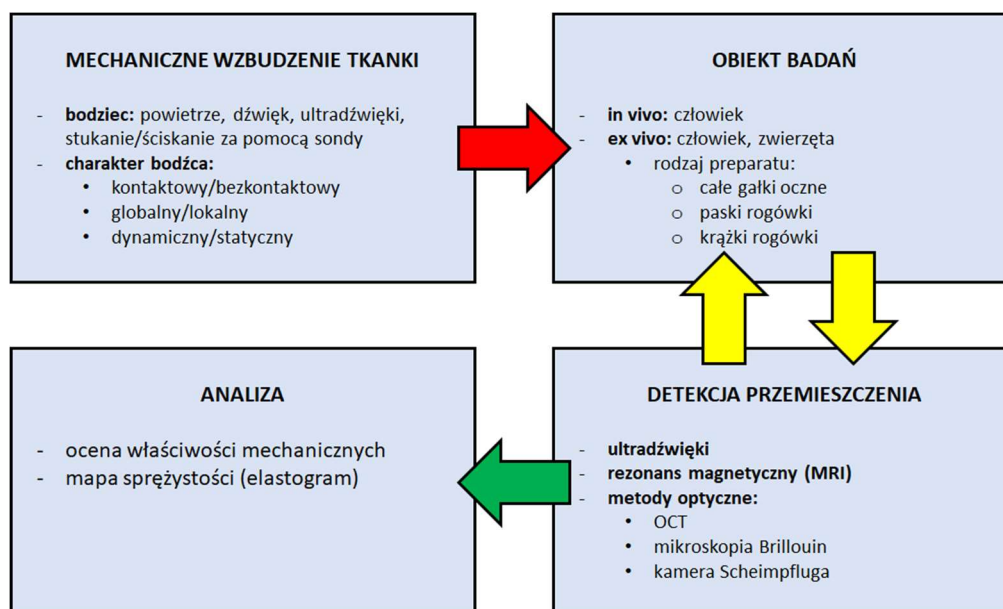
Do metod obrazowania przemieszczenia rogówki w wyniku mechanicznego wzbudzenia należą ultrasonografia (*ang. ultrasonography – US*), rezonans magnetyczny (*ang. magnetic resonance imaging – MRI*), a także wiele metod optycznych. Umożliwiają one pozyskiwanie obrazów rogówki w postaci kolejnych skanów liniowych (osiowych), obrazów przekrojowych lub danych wolumetrycznych (trójwymiarowych) [130,134–136,145,146].

Pierwsze urządzenia do oceny elastograficznej rogówki wykorzystywały US o wysokiej częstotliwości ( $\geq 50$  Hz) [133,147,148]. Do modyfikacji tej metody należą naddźwiękowe obrazowanie fali ścinającej [103] oraz elastografia tętna ocznego (*ang. ocular pulse elastography – OPE*) [148]. Wadą tego rozwiązania jest fakt, że standardowe urządzenia oparte na US dostarczają obrazy o niskiej rozdzielczości. Dodatkowo pomiary mają charakter kontaktowy [133,147,148].

Elastografia rezonansu magnetycznego (*ang. magnetic resonance elastography – MRE*) pozwala na wizualizację makroskopowych przemieszczeń i właściwości mechanicznych badanej tkanki [140,149,150], jednak elastogramy uzyskiwane z obrazów MRI mają rozdzielczość 20-30% rozdzielczości MRI [149]. Tkanica wzbudzana jest przy wykorzystaniu drgań mechanicznych o częstotliwości 50-500 Hz, a za pomocą MRI z synchronicznym polem gradientowym dochodzi do zakodowania powstałego przemieszczenia tkanki [140,149].

Do metod optycznych rejestrujących przemieszczenie tkanki w wyniku przyłożonej siły należą mikroskopia optyczna Brillouina [151], fotografia [152,153], holografia [154,155] oraz

OCT [131,135–138,142,156–165]. W przeciwieństwie do poprzednich metod optyczna koherentna elastografia (*ang. optical coherence elastography – OCE*) pozwala na obrazowanie tkanki w rozdzielczości mikrometrowej, a dodatkowo cechuje się wysoką czułością i szybkością skanowania [130,135,136,145,146].



Rycina 17. Schemat przedstawiający ideę elastografii rogówki. W wyniku mechanicznego wzbudzenia tkanki dochodzi do jej przemieszczenia (czerwona strzałka), co następnie jest rejestrowane i obrazowane (żółte strzałki), a w końcowym etapie analizowane (zielona strzałka). Zmodyfikowane na potrzeby tej pracy za zgodą Autorów na podstawie Młyniuk i wsp. [11]

#### 1.4.1. Ocular Response Analyzer

Ocular Response Analyzer (ORA) jest nieinwazyjnym urządzeniem z systemem air-puff służącym do oceny IOP i odpowiedzi rogówki na jej mechaniczne wzbudzenie w postaci podmuchu powietrza w sposób pośredni. Został wyprodukowany w 2005 roku przez firmę Reichert (USA) [11,103,104,113,147,166].

Urządzenie wykorzystuje emiter podczerwieni, elektrooptyczny system detekcji podczerwieni (*ang. infrared – IR*), pompę powietrza napędzaną solenoidem oraz czujnik ciśnienia [11,147,166]. W trakcie pomiaru trwającego około 20 ms centralna część rogówki o średnicy 3-6 mm oświetlana jest światłem podczerwonym i wzbudzana podmuchem,

a detektor rejestruje intensywność światła odbitego od rogówki [11,103,147,166]. W wyniku podmuchu powietrza dochodzi do spłaszczenia początkowo wypukłej rogówki – pierwsza aplanacja (P1), następnie staje się ona lekko wklęsła i ponownie, poprzez spłaszczenie – druga aplanacja (P2), wraca do stanu równowagi. Intensywność światła odbitego od rogówki jest maksymalna w momencie uzyskania dwóch stanów spłaszczenia, co powoduje uzyskanie wysokiego sygnału (pik). System detekcyjny rejestruje zarówno siłę bodźca powietrznego, jak i odbicie światła od rogówki, co umożliwia określenie ciśnienia, przy którym osiągnęte są obie aplanacje. W przypadku rogówki aplanacje osiągają różne wartości ciśnienia, co związane jest z jej właściwościami lepkością, tj. zachowanie rogówki jest inne podczas odkształcenia wskutek podmuchu powietrza niż w trakcie powrotu do stanu równowagi [11,103,104,113,147,166–168].

Za pomocą ORA mierzymy następujące parametry:

- 1) histereza rogówki (*ang. corneal hysteresis – CH*) – uważana za wskaźnik lepkości rogówki; wyraża on odpowiedź tkanki na podmuch powietrza (Ryc. 18) [113,127,147,167,168]. Wpływają na niego właściwości biomechaniczne tkanki i CCT [104,113]. CH jest to różnica pomiędzy IOP zmierzonym w momencie pierwszej (P1) i drugiej aplanacji (P2) [103,104,106,113,147,166–171]:

$$CH = P1 - P2.$$

Z kolei w ujęciu mechanicznym pętla histerezy określa poziom pochłaniania i rozpraszania energii przez rogówkę w trakcie cyklu naprężenie-odkształcenie [104,113,127,147,166,168,172]. Natomiast ORA nie dostarcza informacji o utraconej energii w dżulach (J) w wyniku wzbudzenia mechanicznego tkanki [104]. Niemniej parametr CH pozwala na obserwację własności lepkością, tj. zachowanie rogówki i znalazł kliniczne zastosowanie [104,113,127,147,166,168].

Dla prawidłowych oczu parametr CH mieści się w zakresie od  $9,3 \pm 1,4$  do  $11,43 \pm 1,52$  mmHg [127,147]. W przypadku stożka rogówki i innych chorób ekstatycznych rogówki ulega on zmniejszeniu, lecz po zabiegu CXL zwiększa się [4,147,170]. W większości badań ustalono, że CH maleje wraz z wiekiem [4,147,173], lecz istnieją również badania, które nie potwierdzają tej zależności [113]. Ponadto CH

zmniejsza się istotnie po zabiegach keratorefrakcyjnych [104,147], szczególnie po LASIK [147];

- 2) współczynnik oporu rogówki (*ang. corneal resistance factor – CRF*) – uważany jest za wskaźnik oporu rogówki na odkształcenie, który wynika z właściwości sprężystych tkanki i CCT (Ryc. 18). CRF wyraża się następującym wzorem [104,113,147,166,167,170,171]:

$$CRF = P1 - k \cdot P2,$$

gdzie  $k$  jest stałą określoną na podstawie analizy związku pomiędzy  $P1$  i  $P2$  a CCT i wynosi 0,7 [104,147,166]. Na przestrzeni lat formuła ta została zmodyfikowana [172]:

$$CRF = k1[P1 - 0,7 \cdot P2] + k2,$$

gdzie  $k1$  i  $k2$  są stałymi zwiększającymi korelację z CCT [113,168].

Parametr CRF dla zdrowych oczu wynosi od  $9,2 \pm 1,1$  do  $11,9 \pm 1,5$  mmHg [127,147].

Stwierdzono, że CRF może być wskaźnikiem o dobrej czułości i swoistości do wykrywania wczesnego stożka rogówki [174]. Podobnie, jak CH, CRF zmniejsza się wraz z wiekiem [173], a także po zabiegach keratorefrakcyjnych [104,147,173,175];

- 3) współczynnik stałej rogówki (*ang. corneal constant factor – CCF*) – parametr niezależny od IOP, którego wartość zmniejsza się wraz z wiekiem i wzrasta wraz z grubszą rogówką. Według Reicherta można otrzymać go ze wzoru [113]:

$$CCF = P1 - 0,79 \cdot P2;$$

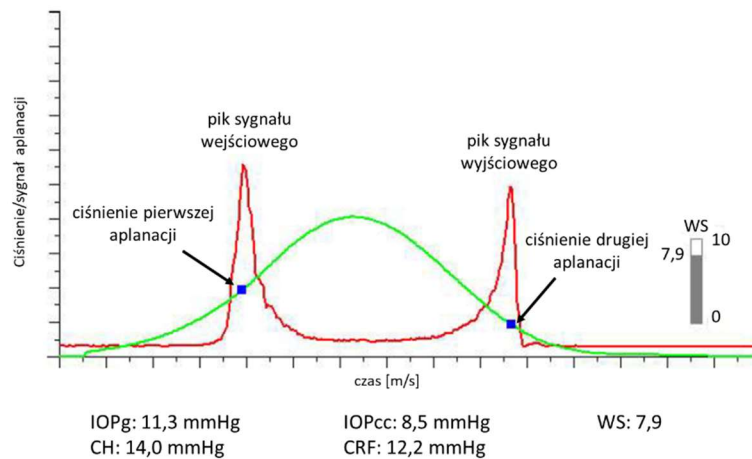
- 4) ciśnienie wewnątrzgałkowe Goldmanna (*ang. Goldmann intraocular pressure – IOP<sub>g</sub>*) – ciśnienie określane jako średnia ciśnienie podczas dwóch aplanacji (Ryc. 18) [113,127]:

$$IOP_g = \frac{P1 + P2}{2};$$

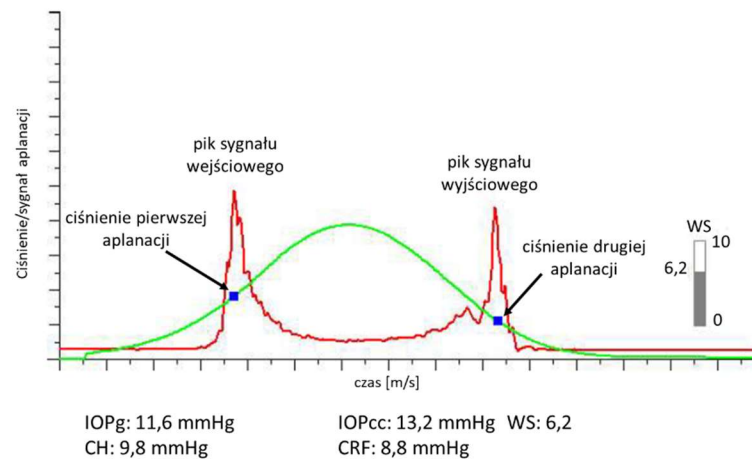
- 5) ciśnienie wewnątrzgałkowe skompensowane o rogówkę (*ang. corneal-compensated intraocular pressure – IOP<sub>cc</sub>*) (Ryc. 18) [113,127]:

$$IOP_{cc} = P1 - 0,43 \cdot P2.$$

**A. Oko zdrowe**



**B. Oko z początkowym stożkiem rogówki**



Rycina 18 Wynik uzyskany za pomocą ORA przedstawiający przebieg aplanacji i wartości pomiarów ciśnień. A. Wynik ORA oka zdrowego. B. Wynik ORA oka z początkowym stożkiem rogówki. Źródło – materiał własny.

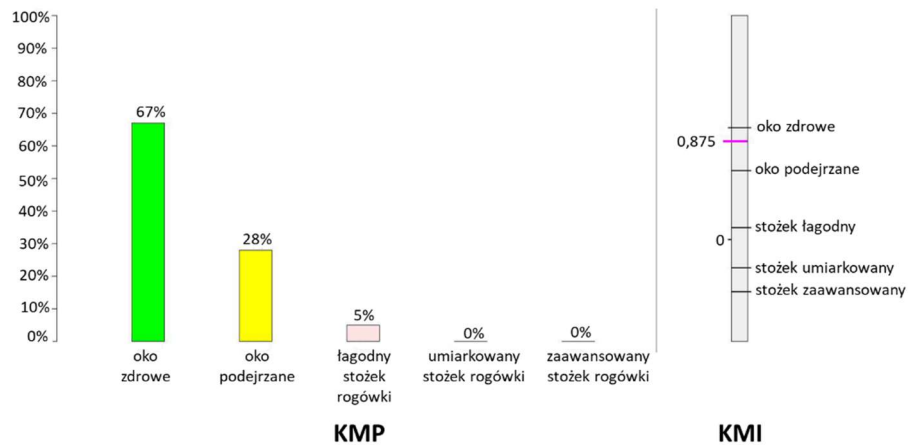
W przypadku nowszej generacji ORA możliwa jest ocena ektazji rogówki, co wyrażane jest za pomocą dwóch parametrów (Ryc. 19) [176]:

- 1) prawdopodobieństwo dopasowania stożka rogówki (*ang. keratoconus match probability – KMP*) – ocenia prawdopodobieństwo stożka rogówki w skali procentowej, klasyfikując rogówkę jako normalną, podejrzaną, z łagodnym, umiarkowanym lub zaawansowanym stożkiem rogówki;

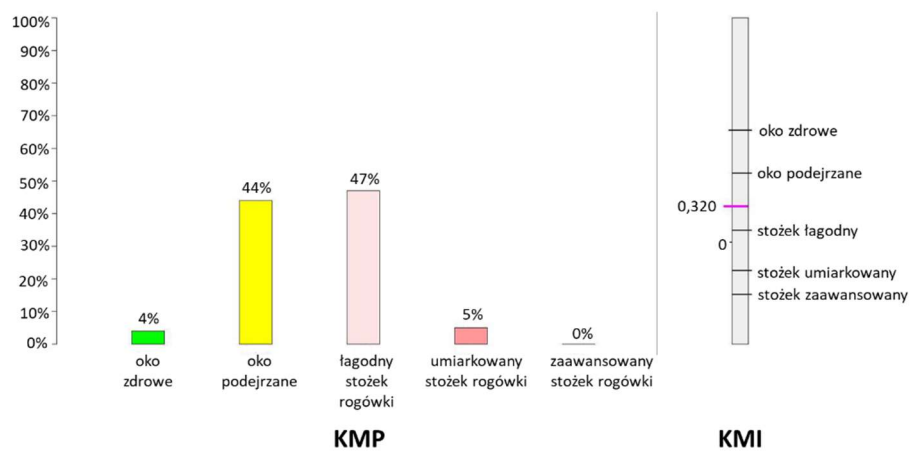


2) wskaźnik dopasowania stożka rogówki (*ang. keratoconus match index – KMI*) – określany na podstawie oceny podobieństwa kształtu fali badanych oczu względem średnich wyników dla oczu ze stożkiem rogówki. Klasyfikuje rogówkę jako prawidłową przy wartości około 1, natomiast w przypadku stożka rogówki wartość KMI jest bliska 0.

**A. Oko zdrowe**



**B. Oko z początkowym stożkiem rogówki**



Rycina 19. Wynik uzyskany za pomocą ORA przedstawiający KMP i KMI. A. Wynik ORA oka zdrowego. B. Wynik ORA oka z początkowym stożkiem rogówki. Źródło – materiał własny.

**1.4.2. Corvis ST**

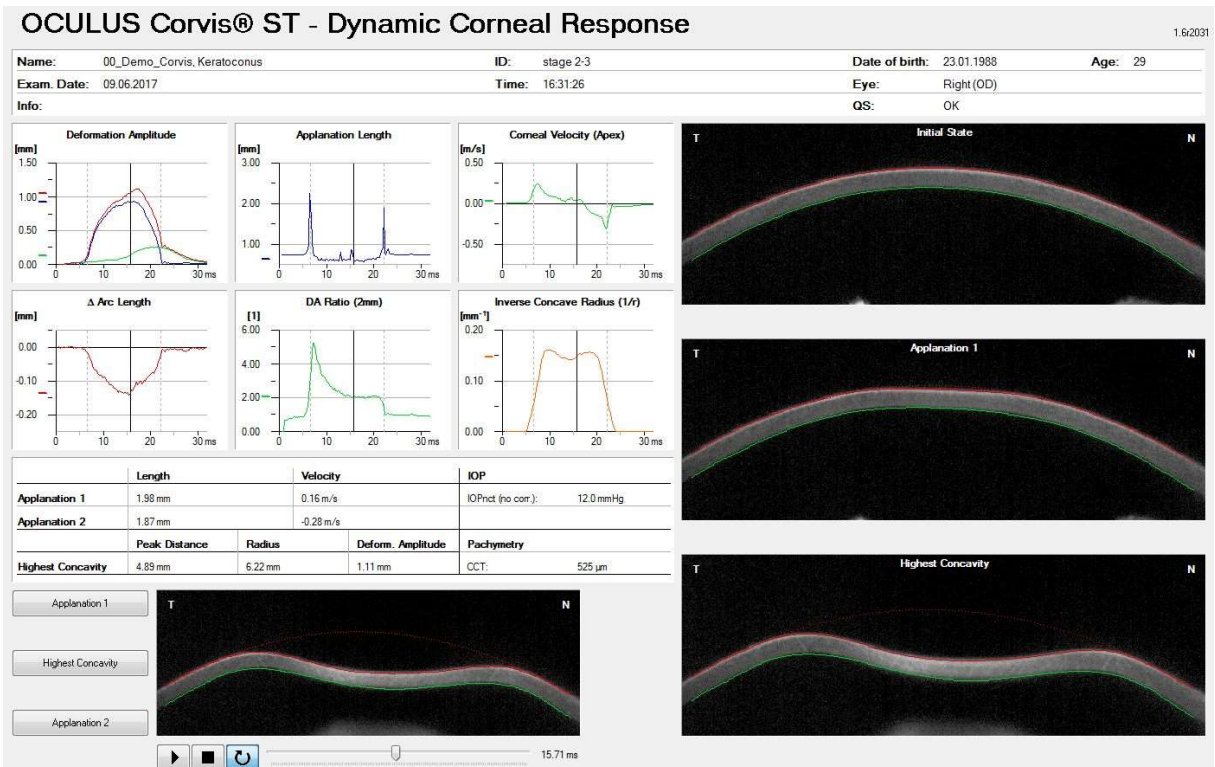
Corvis ST (*ang. Corneal Visualization Scheimpflug Technology*) to nieinwazyjny tonometr, pachymetr i urządzenie do oceny dynamicznej odpowiedzi rogówki (*ang. dynamic corneal response – DCR*) na mechaniczne wzbudzenie w wyniku podmuchu powietrza. Został wyprodukowany w 2011 roku przez firmę Oculus (Niemcy) [11,103,147,177].

Pomiar za pomocą Corvis ST wykonywany jest w przekroju poprzecznym i przechodzi on przez wierzchołek rogówki. Celem zarejestrowania deformacji rogówki i jej powrotu do stanu równowagi w wyniku strumienia powietrza o ciśnieniu 25kPa, Corvis ST wykonuje serię zdjęć przedniego odcinka gałki ocznej za pomocą ultraszybką (*ang. ultra-high-speed – UHS*) kamery Scheimpfluga z szybkością 4330 klatek/s (analiza obrazu strukturalnego). W ciągu 33 ms zbiera około 140 obrazów przedniego odcinka oka [103,117,118,147,170,177–180], a każdy z nich składa się z 576 punktów pomiarowych (80 640 punktów na badanie) na 8,5 mm (0,3 cala), co umożliwia uzyskanie obrazów o wysokiej jakości [178,180]. Aparat wykorzystuje do pomiaru niebieską diodę LED o długości fali 455 nm, która oświetla obszar od przedniej do tylnej powierzchni rogówki. W wyniku rozpraszania światła dochodzi do świecenia oświetlanego obszaru, a efekt ten rejestrowany jest przez kamerę pod kątem 45° względem płaszczyzny źrenicy. Zgodnie z zasadą Scheimpfluga, w celu uzyskania jednakowej ostrości na całym obszarze, obszar światłoczuły także pozycjonowany jest pod kątem 45° względem obiektywu aparatu [178,180].

Aparat Corvis ST nowszej generacji umożliwia analizowanie ruchu całej gałki ocznej (*ang. whole ocular motion – WEM*) w wyniku podmuchu powietrza poprzez ocenę przemieszczenie peryferyjnej części rogówki, co zapewnia bardziej wiarygodną ocenę dynamicznej odpowiedzi rogówki (Ryc. 20) [103,158,180].

Na podstawie analizy obrazów strukturalnych ocenie podlegają czas (A1T, A2T), długość (A1L, A2L) i prędkość (A1V, A2V) pierwszej i drugiej aplanacji, które wyrażone są odpowiednio w ms, mm i m/s. Do innych parametrów uzyskiwanych za pomocą Corvis ST należą: największa wklęsłość (*ang. highest concavity – HC*), czas osiągnięcia największej wklęsłości (*ang. highest concavity time – HCT*), amplituda deformacji największej wklęsłości (*ang. highest concavity deformation amplitude – HCDA*), promień największej wklęsłości (*ang. highest concavity radius – HCR*), IOP, CCT i inne [11,103,117,170,177,178].

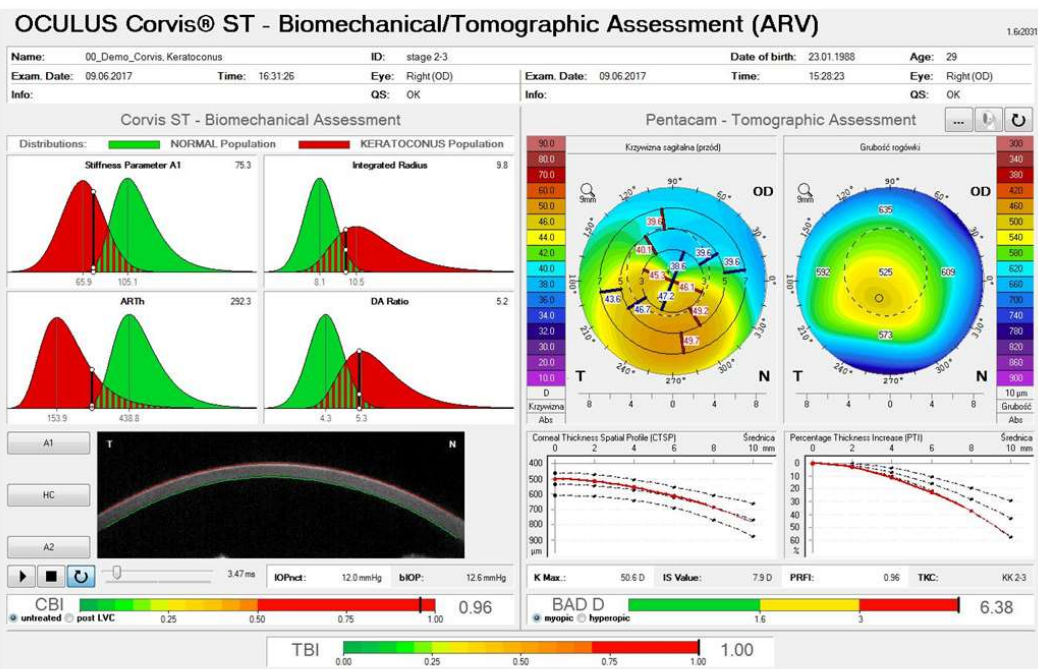
W przypadku oczu ze stożkiem rogówki A1T ulega zmniejszeniu, a A2T zwiększeniu względem oczu zdrowych. Natomiast prędkość obu aplanacji ulega zwiększeniu w oczach ze stożkiem rogówki. Dodatkowo HCDA jest wyższy, a HCR niższy w oczach ze stożkiem rogówki [181–183].



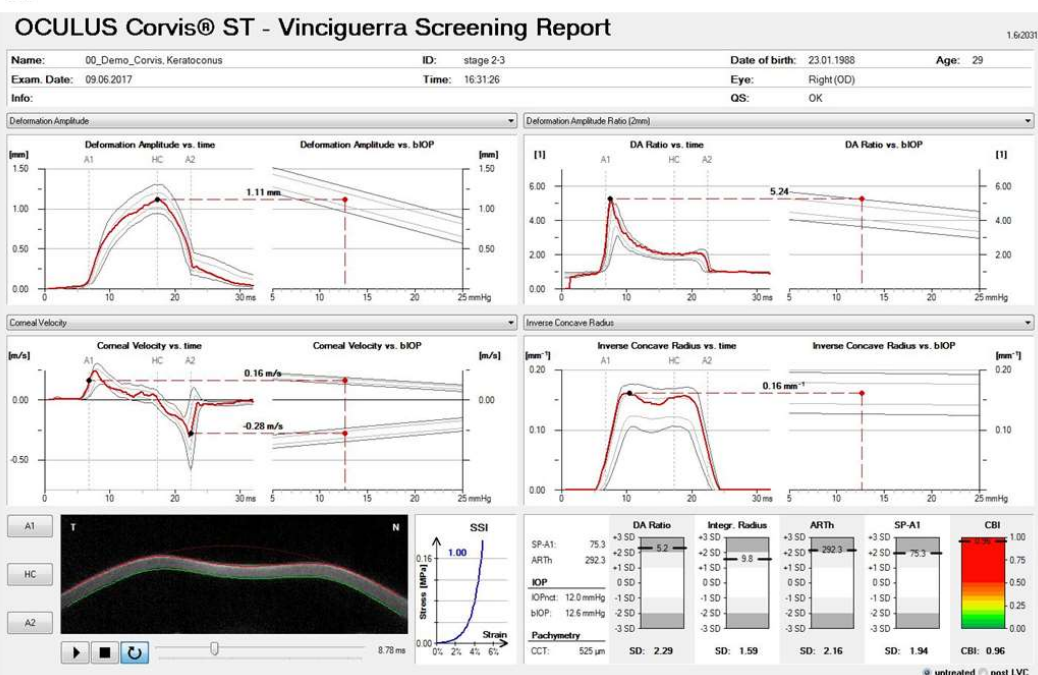
Rycina 20. Wynik uzyskany za pomocą Corvis ST oka ze stożkiem rogówki przedstawiający dynamiczną odpowiedź rogówki: amplitudę deformacji, czas, długość i prędkość aplanacji, grubość rogówki i IOP. Źródło – materiał firmy Oculus, wykorzystano za zgodą.

Dodatkową zaletą Corvis ST jest możliwość jego zastosowania wraz z tomografem rogówki Pentacam, co pozwala na uzyskanie dodatkowych parametrów opisujących rogówkę, a w konsekwencji umożliwiające kompleksową jej ocenę i wykrycie chorób ektatycznych rogówki na bardzo wczesnym etapie [11,103,117,184]. Jednym z protokołów jest biomechaniczno-tomograficzna ocena Ambrosio, Roberts i Vinciguerra (ARV) (Ryc. 21A), która przedstawia tomograficzne mapy krzywizn i grubości rogówki, a także parametry biomechaniczne w oparciu o dane z aparatu Corvis (*ang. Corvis Biomechanical Index – CBI*) i Pentacam (*ang. Tomographic Biomechanical Index – TBI*). Ponadto możliwe jest porównanie wyniku danego pacjenta z grupą normatywną za pomocą badania przesiewowego Vinciguerra (Ryc. 21B) [11,103,117].

A.



B.



Rycina 21. Dodatkowe raporty w Corvis ST. A. Biomechaniczno-tomograficzna ocena Ambrosio, Roberts i Vinciguerra (ARV). B. Raport badania przesiewowego Vinciguerra. Źródło – materiał firmy Oculus, wykorzystano za zgodą.

### 1.4.3. Optyczna koherentna elastografia

W ocenie elastograficznej tkanki zastosowanie znalazło również OCT, które jest nieinwazyjną, bezkontaktową i szybką metodą obrazowania umożliwiającą uzyskanie trójwymiarowego obrazu w rozdzielczości mikrometrowej [11,185–188].

Za pomocą OCE możliwe jest obrazowanie przemieszczenia tkanki podczas jej obciążenia [11,109,189]. Pierwsze zastosowanie OCT w elastografii przedstawiono w 1998 roku. Jednak przełom w obrazowaniu dynamicznej odpowiedzi rogówki na mechaniczne wzbudzenie nastąpił wraz z rozwojem FD-OCT [11,186], które cechuje się ~50-100-krotnie większą szybkością skanowania i o około 20dB wyższą czułością niż TD-OCT [11,190–193].

Technologię OCT w elastografii stosuje się wraz z układem podmuchu powietrza, którego zadaniem jest mechaniczne wzbudzenie tkanki. Jednym z układów OCE opisanym przez Derronsoro i wsp. jest połączony za pomocą pochylonego lustra (metoda niekolinearna) system SD-OCT z komercyjnym tonometrem bezkontaktowym (NT 2000, Nidek, Japonia). Podmuch powietrza przechodził przez otwór w środku lustra, stąd też wiązka oświetlająca była dostarczana pionowo i odbijana w kierunku wierzchołka rogówki. W związku z faktem, że system nie jest współliniowy, kierunek podmuchu powietrza został nieznacznie przesunięty względem osi optycznej określonej przez OCT poprzez dodatkowe nachylenie lustra o  $8^\circ$ , co umożliwiło prawidłowe skanowanie i pozwoliło uniknąć nakładaniu się osi optycznej z otworem w lustrze [11,135]. Układ ten zastosowano do oceny wpływu twardówki, mięśni gałki ocznej, grubości rogówki i jej uwodnienia, a także usieciowania włókien kolagenu oraz IOP na deformację rogówki w wyniku mechanicznego wzbudzenia [11,135,159].

Intensywne prace nad rozwojem technologii OCT w obrazowaniu dynamiki poszczególnych struktur przedniego odcinka gałki ocznej prowadzone były w Instytucie Fizyki UMK w Toruniu we współpracy z bydgoskimi okulistami. Jako pierwsi zastosowali ku temu system SS-OCT, który działał w sposób współliniowy z układem podmuchu powietrza. Alonso-Caneiro i wsp. połączyli SS-OCT o długości fali 1310 nm i szybkości skanowania 50 000 A-skanów/s z komorą służącą do generowania podmuchu powietrza pochodzącą z komercyjnego tonometru (XPert NCT, Reichert Inc., USA) [11,138]. Powstały aparat umożliwiał jednoczesne pozyskiwanie serii kolejnych A-skanów w tej samej pozycji wraz z profilem czasowym przyłożonej siły [138], co pozwala na ocenę histerezy rogówki [131].

Modyfikacją powyższego prototypu było zastosowanie SS-OCT o długości fali 1060 nm i częstotliwości skanowania 30 kHz, co umożliwiło ocenę ruchu wszystkich elementów układu optycznego gałki ocznej i siatkówki pod wpływem mechanicznego wzbudzenia w wyniku skanowania osiowego, którego szybkość była 10-krotnie wyższa niż dla Corvis ST. W przeciwieństwie do Corvis ST nie uzyskuje się obrazów przekrojowych, obrazowanie jest liniowe, a struktury prezentowane są w postaci M-skanu. W związku z dużą szybkością skanowania i wysoką rozdzielczością osiową (~12  $\mu\text{m}$ ), poza szczegółowym obrazowaniem dynamiki rogówki, soczewki i siatkówki, możliwa stała się ocena ruchu całej gałki ocznej w wyniku podmuchu powietrza. Pozwala to na uzyskanie bardziej realnych parametrów oceniających dynamikę poprzez ich skorygowanie o retrakcję (cofnięcie) gałki ocznej [11,137,158].

W 2020 roku Curatolo i wsp. przedstawili prototyp składający się z OCT opartego na interferometrze Macha-Zehndera współpracujący z laserem emitującym powierzchnię z pionową wnęką na systemie mikroelektro-mechanicznym (*ang. Micro-Electro-Mechanical System-based Vertical-Cavity Surface Emitting Laser – MEMS VCSEL*) sprzężony z systemem air-puff w sposób współliniowy. Zaprezentowane urządzenie pozwala na ocenę wielopodudnikowych profili deformacji rogówki w wyniku wzbudzenia jej podmuchem powietrza, co szczególnie umożliwia detekcję stożka rogówki zlokalizowanego ekscentrycznie [11,160].

W wyniku wykorzystania standardowych podmuchów powietrza do wzbudzenia tkanki dochodzi do stosunkowo dużych, milimetrowych odkształceń oraz ruchu całej gałki ocznej [11,137]. Inną, bardziej wrażliwą, metodą do oceny właściwości biomechanicznych rogówki jest OCE wykorzystująca informacje fazowe z sygnału interferometrycznego, które można przeliczyć na przemieszczenie za pomocą wzoru:

$$x(t) = \frac{\lambda \cdot \varphi(t)}{4\pi n},$$

gdzie  $x$  to przemieszczenie,  $\lambda$  to centralna długość fali z systemu OCT,  $\varphi$  to zmiana fazy,  $n$  to współczynnik załamania badanej tkanki [11,132,164].

Analiza fazowa sygnału OCT pozwala na wykrywanie przemieszczeń amplitudy w zakresie nanometrów, co zwiększa czułość systemu na wykrywanie nawet niewielkich przemieszczeń rogówki przy mniejszej sile bodźca wzbudzającego [11,142].

W związku z wieloma rozwiązaniami jakie oferuje OCT, warto dążyć do komercjalizacji urządzeń opartych na tej technice obrazowania celem oceny własności biomechanicznych rogówki, co może stanowić ważne uzupełnienie diagnostyczne chorób ekstatycznych. Obecnie technologia OCT jest powszechnie stosowana do badania siatkówki i stanowi nieodzowny element do wykrywania i monitorowania chorób plamki oraz nerwu wzrokowego. Dlatego też zasadnym wydaje się zwiększenie funkcjonalności OCT i jego możliwości diagnostycznych, które przede wszystkim wynikają z szybkiego obrazowania przy zachowaniu bardzo wysokiej rozdzielczości.

## II. Cele pracy

W wyniku stożka rogówki dochodzi do wielu zmian morfometrycznych rogówki, w tym jej ścięczenia, zwiększenia krzywizny, pojawienia się wysokiego nieregularnego astygmatyzmu, które z kolei prowadzą do znacznego obniżenia ostrości wzroku. Jednak w przypadku wczesnego rozpoznania i wykonania zabiegu CXL u ponad 95% pacjentów dochodzi do zatrzymania postępu choroby. Natomiast w bardzo zaawansowanych stadiach zmiany w tkance są tak duże, że konieczny okazuje się przeszczep rogówki.

Istnieje wiele metod obrazowania geometrii rogówki, które umożliwiają wykrycie stożka rogówki, monitorowanie jego postępu, jak i obserwację zastosowanego leczenia. W przypadku bardzo wczesnego stożka rogówki jego wykrycie możliwe jest przy wykorzystaniu tomografii rogówki obrazującej jej tylną powierzchnię.

Ważnym uzupełnieniem diagnostyki jest ocena własności biomechanicznych rogówki, warunkujących zachowanie prawidłowej geometrii, a zarazem funkcji. Aktualnie istnieją dwa komercyjne urządzenia pozwalające na ocenę odpowiedzi rogówki na mechaniczne wzbudzenie: ORA i Corvis ST, lecz oba te aparaty nie są powszechnie dostępne, co wynika z ich ograniczeń.

Celem pracy jest ocena morfometryczna struktur przedniego odcinka w oczach zdrowych, podejrzanych oraz ze stożkiem rogówki przy wykorzystaniu komercyjnie dostępnych aparatów optycznej koherentnej tomografii (OCT) oraz ocena przydatności klinicznej prototypowego urządzenia optycznej koherentnej tomografii ze strojonym źródłem światła (SS-OCT) z układem podmuchu powietrza do oceny dynamiki struktur przedniego odcinka.

Cele szczegółowe obejmują:

1. porównanie parametrów morfometrycznych struktur przedniego odcinka pomiędzy oczami zdrowymi, podejrzаныmi oraz ze stożkiem rogówki;
2. ocenę zgodności parametrów morfometrycznych uzyskiwanych za pomocą prototypowego urządzenia SS-OCT z układem podmuchu powietrza w porównaniu z aparatami komercyjnymi;



3. porównanie parametrów dynamicznych struktur przedniego odcinka pomiędzy oczami zdrowymi, podejrzanymi oraz ze stożkiem rogówki;
4. ocenę wpływu retrakcji (cofnięcia) gałki ocznej w wyniku podmuchu powietrza na parametry dynamiczne uzyskiwane za pomocą prototypowego urządzenia SS-OCT z układem podmuchu powietrza;
5. ocena zależności parametrów dynamicznych struktur przedniego odcinka oczu zdrowych, podejrzaných i ze stożkiem rogówki od wieku, IOP i parametrów morfometrycznych.

### **III. Metodyka**

#### **3.1. Charakterystyka badanych grup**

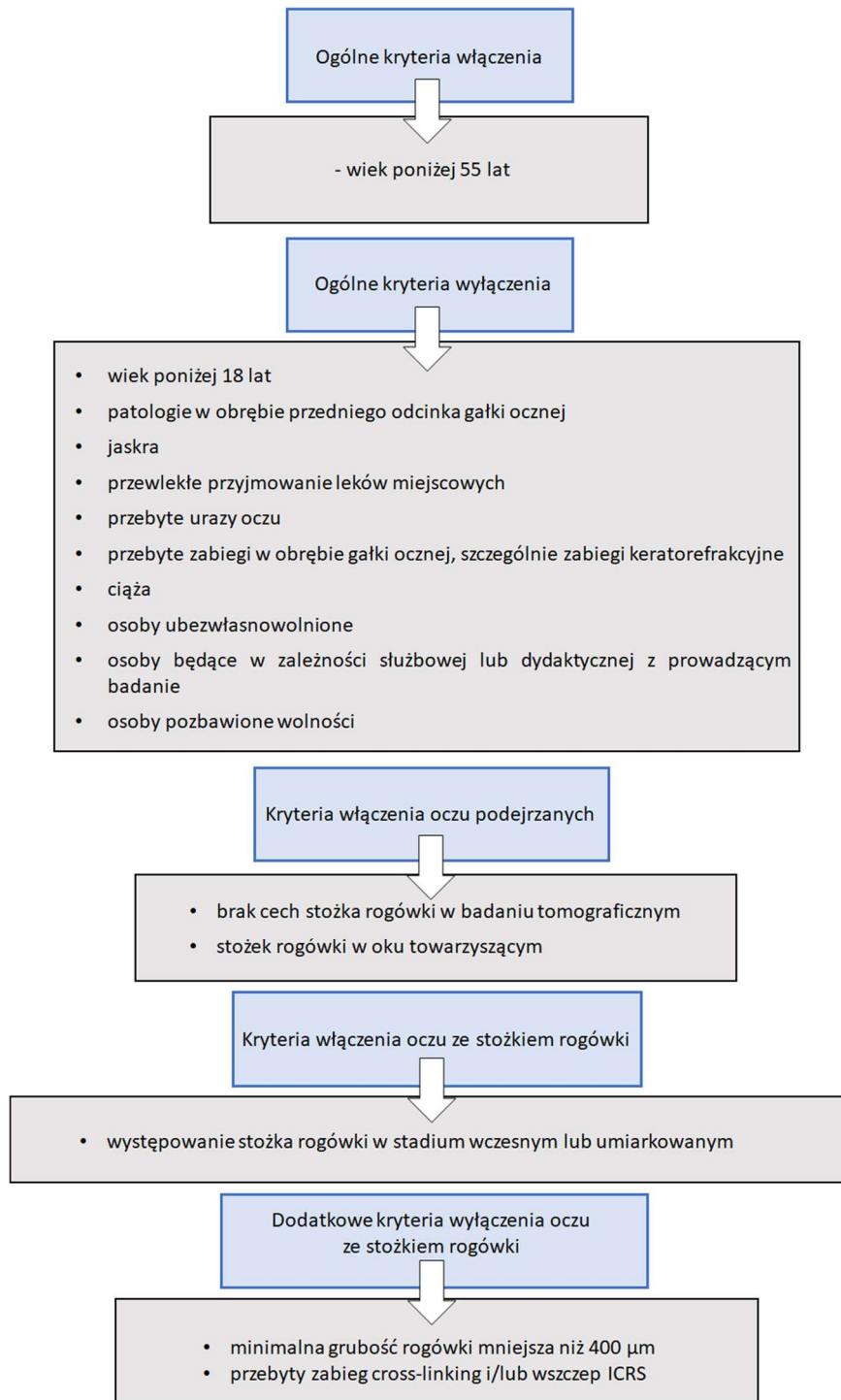
Na przeprowadzenie badań prezentowanych w niniejszej pracy uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej znajdującej się przy Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu - KB 741/2019 z dnia 29.10.2019 roku.

Pacjentów rekrutowano z Kliniki Okulistycznej Oftalmika w Bydgoszczy, którzy stawiali się na rutynowej konsultacji okulistycznej, kwalifikacji do zabiegu laserowej korekcji wady wzroku, kontrolnej konsultacji okulistycznej w związku ze stożkiem rogówki i kwalifikacji do zabiegu cross-linking. Udział pacjentów w badaniu był całkowicie dobrowolny, poinformowano ich o celach badań, wszystkich przeprowadzanych procedurach i o możliwości rezygnacji z udziału w badaniu na każdym jego etapie. Szczegółowej analizie poddano również kryteria włączenia i wyłączenia z badania (Ryc. 22). Do grupy oczu podejrzanych kwalifikowano oczy z ujemnym wynikiem w automatycznej analizie stożka rogówki w badaniu tomograficznym potwierdzony subiektywną oceną doświadczonego lekarza okulisty przy stożku rogówki w oku towarzyszącym. W grupie oczu ze stożkiem rogówki wykluczono oczy o znacznym stopniu zaawansowania schorzenia ze względu na niską wiarygodność pomiarów.

Do badania prospektywnego włączono sumarycznie 96 oczu, w tym:

- 1) 50 oczu zdrowych – grupa kontrolna;
- 2) 31 oczu ze stożkiem rogówki – I grupa badawcza, w tym:
  - 19 oczu z wczesnym stożkiem rogówki,
  - 12 oczu z umiarkowanym stożkiem rogówki,
- 3) 15 oczu podejrzanych – II grupa badawcza.

U pacjentów zebrano pełen wywiad medyczny, a także przeprowadzono badanie okulistyczne z dokładną oceną przedniego odcinka gałki ocznej.



Rycina 22. Kryteria włączenia i wyłączenia z badania.

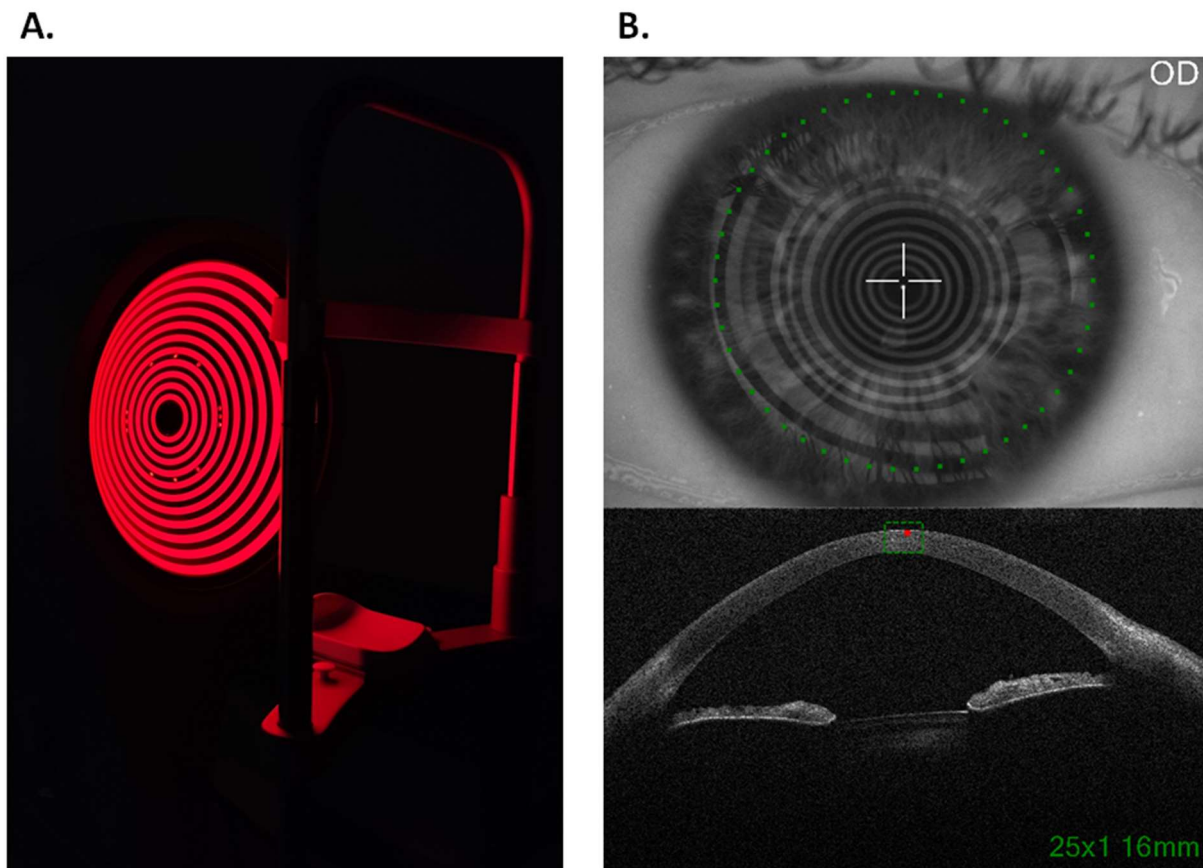
### **3.2. Metody badawcze**

Każdy pacjent poddany został pełnemu, dokładnemu badaniu okulistycznemu, na które składało się:

- wywiad medyczny i okulistyczny;
- autokeratorefraktometria;
- ocena ostrości wzroku i refrakcji;
- badanie przedniego odcinka gałki ocznej w lampie szczelinowej;
- tomografia rogówki – MS-39 (CSO, Włochy);
- biometria optyczna – IOLMaster 700 (Zeiss, Niemcy);
- pomiar własności dynamicznych struktur przedniego odcinka oka – prototyp SS-OCT z układem podmuchu powietrza;
- pomiar IOP metodą aplanacyjną.

#### **3.2.1. Tomografia rogówki**

Pełna analiza tomograficzna rogówki wykonana została za pomocą aparatu MS-39 (Costruzione Strumenti Oftalmici, Włochy) – wersja oprogramowania: Phoenix v.4.1.1.5. Urządzenie łączy topografię rogówki opartą na 22 krążkach Placido z tomografią przedniego odcinka wysokiej rozdzielczości o długości fali 845 nm (Ryc. 23). MS-39 mierzy powierzchnię rogówki o średnicy 10 mm dokonując pomiaru 31 232 punktów przedniej powierzchni oraz 25 600 punktów tylnej powierzchni rogówki. Rozdzielczość osiowa i poprzeczna aparatu wynoszą odpowiednio  $>3,6 \mu\text{m}$  (w tkance) i  $35 \mu\text{m}$  (w powietrzu). Urządzenie, poza pełną oceną krzywizn przedniej i tylnej powierzchni rogówki, pozwala także na ocenę grubości rogówki i jej nabłonka, analizę biometryczną komory przedniej oraz analizę aberracji rogówki. Dodatkowo możliwa jest ocena średnicy źrenicy w warunkach skotopowych, mezopowych i fotopowych, a także analiza filmu łzowego poprzez ocenę czasu jego przzerwania.



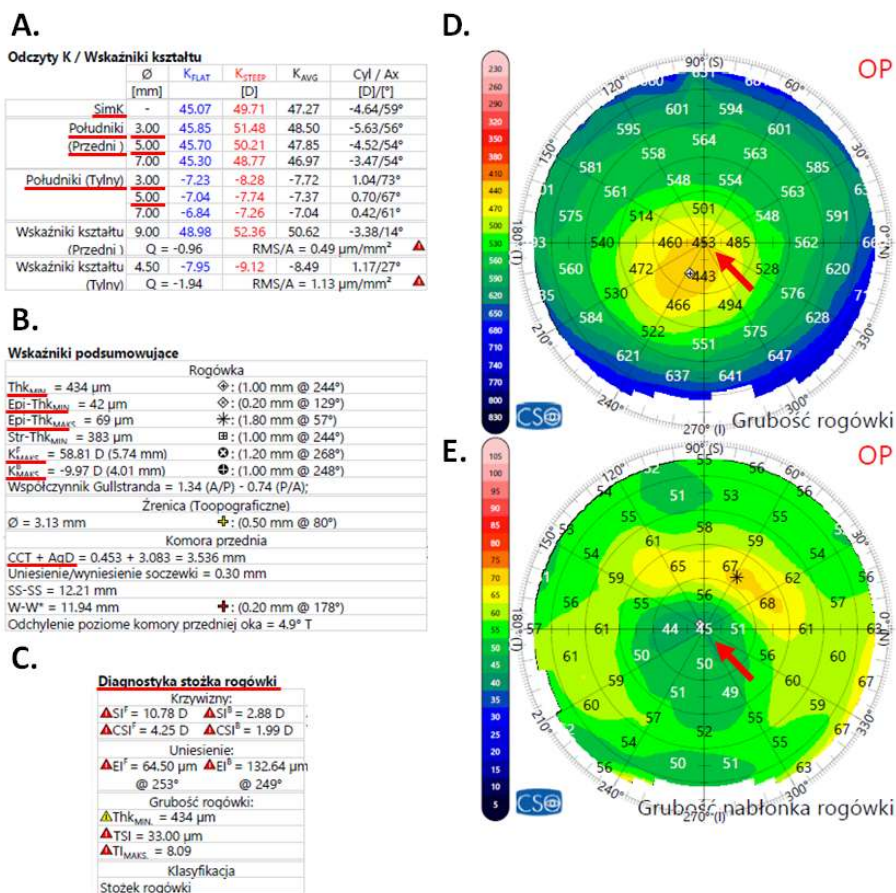
Rycina 23. Tomograf optyczny MS-39. A. Podświetlone krążki Placido na powierzchni kopuły skanującej. B. Obraz widoczny w trakcie pozycjonowania aparatu względem szczytu rogówki. Źródło – materiał własny.

W prowadzonym badaniu ocenie poddano następujące parametry:

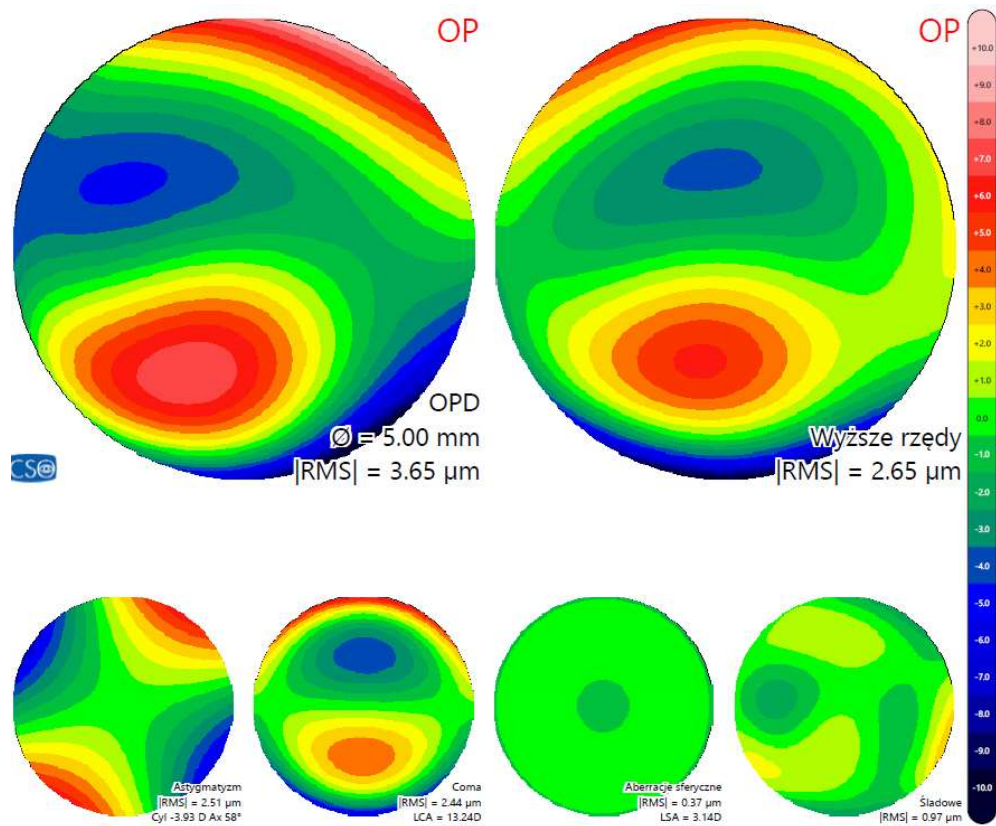
- 1) symulowana keratometria (*ang. simulated keratometry – SimK*) (Ryc. 24A);
- 2) krzywizna przedniej i tylnej powierzchni rogówki o średnicy 3 i 5 mm (Ryc. 24A);
- 3) maksymalna krzywizna przedniej i tylnej powierzchni rogówki (Ryc. 24B);
- 4) głębokość komory przedniej (*ang. anterior chamber depth – ACD*) (Ryc. 24B);
- 5) skryning w kierunku stożka rogówki (Ryc. 24C):
  - wskaźnik symetrii przedniej (*ang. Symmetry Index front – Sif*) i tylnej powierzchni rogówki (*ang. Symmetry Index back – Sib*) – różnica średniej przedniej/tylnej krzywizny Gaussa dwóch okrągłych stref o średnicy 3 mm, których środek znajduje się w odległości  $\pm 1,5$  mm od wierzchołka rogówki i  $8^\circ$  skroniowo względem pionowego południka;

- wskaźnik centralnej i paracentralnej przedniej (*ang. Central-Surrounding Index front – CSIf*) i tylnej powierzchni rogówki (*ang. Central-Surrounding Index back – CSIb*) - różnica średniej przedniej/tylnej krzywizny Gaussa między strefą centralną (3 mm) a strefą przyśrodkową (3-6 mm);
  - wskaźnik elewacji przedniej (*ang. Ectasia Index front – Elf*) i tylnej (*ang. Ectasia Index back – Elb*) powierzchni rogówki – umożliwia ocenę obecności i stanu ektazji poprzez analizę komy, wtórnej komy, wtórnego astygmatyzmu i aberracji sferycznej w strefie, w której statystycznie powstaje stożek na przedniej/tylnej powierzchni rogówki
  - wskaźnik symetrii grubości rogówki (*ang. Symmetry Index corneal thickness – TSI*) – różnica średniej grubości rogówki dwóch okrągłych stref o średnicy 3 mm, których środek znajduje się w odległości  $\pm 1,5$  mm od wierzchołka rogówki i  $8^\circ$  skroniowo względem pionowego południka;
  - maksymalny przyrost grubości (*ang. Thickness Increase max – TImax*) – maksymalna wartość różnicy między wykresem przyrostu grubości pacjenta a 95 percentylem zdrowej populacji;
- 6) centralna i minimalna grubość rogówki (Ryc. 24B,D);
- 7) centralna, minimalna i maksymalna grubość nabłonka rogówki (Ryc. 24B,E);
- 8) aberrometria rogówki na powierzchni o średnicy 3 i 5 mm (Ryc. 25) – średnia kwadratowa (*ang. root mean square – RMS*):
- różnica ścieżki optycznej (*ang. Optical Path Difference – OPD*) – całkowita wartość błędu czoła fali w obrębie analizowanej średnicy. Przedstawia różnicę w wysokości między czołem fali generowanym przez badaną rogówkę a idealnym czołem fali w obrębie analizowanej średnicy;
  - aberracje wyższego rzędu – wielkość czoła fali odpowiadająca rzędowi wielomianów od 3 do 7;
  - astygmatyzm – ilość wielomianów  $Z_2^{-2}$  i  $Z_2^{+2}$ , wyrażany jako wartość cylindra i RMS;
  - koma – ilość wielomianów  $Z_3^{-1}$  i  $Z_3^{+1}$ ;
  - aberracje sferyczne – wielkość wielomianu  $Z_4^0$ , wyrażano jako podłużna aberracja sferyczna (*ang. longitudinal spherical aberration – LSA*) i RMS;

- aberracje resztkowe – całkowita ilość czoła fali po odjęciu astygmatyzmu, komy i aberracji sferycznych.



Rycina 24. Przykładowy wynik uzyskany za pomocą aparatu MS-39. A. Odczyty keratometryczne. B. Wskaźniki podsumowujące: grubość minimalna rogówki, grubość minimalna i maksymalna nabłonka rogówki, maksymalna krzywizna przedniej i tylnej powierzchni rogówki, głębokość komory przedniej. C. Skrining w kierunku stożka rogówki. D. Mapa pachymetryczna rogówki – CCT (czerwona strzałka). E. Mapa pachymetryczna nabłonka rogówki – grubość centralna (czerwona strzałka). Źródło – materiał własny.

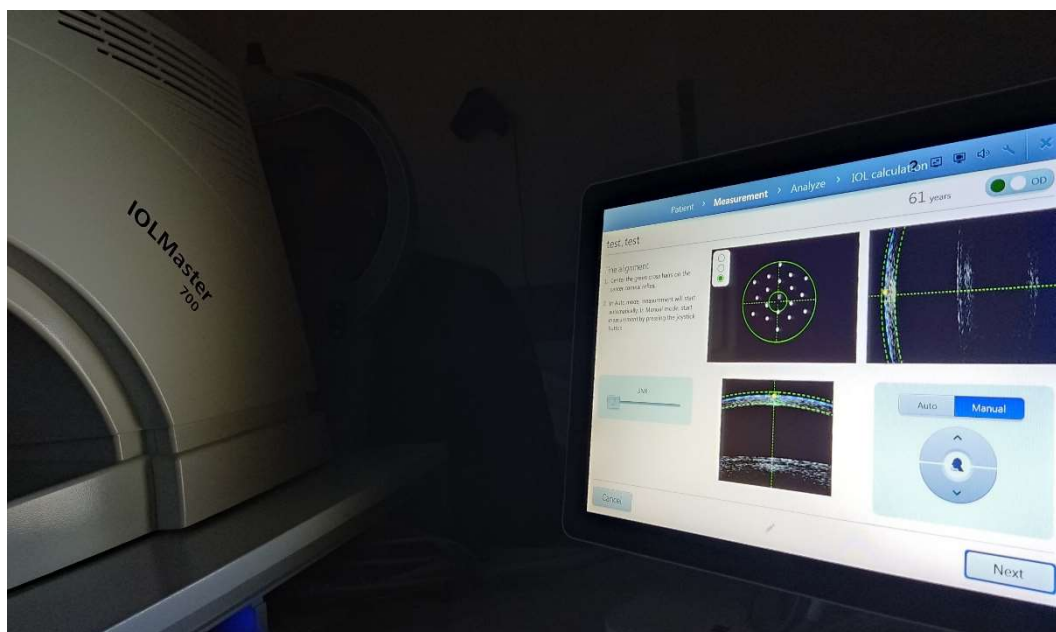


Rycina 25. Aberrometria rogówki na powierzchni o średnicy 5 mm uzyskana za pomocą aparatu MS-39. Źródło – materiał własny.

### 3.2.2. Biometria optyczna

Do pomiaru długości osiowej gałki ocznej (*ang. axial length – AL*) oraz grubości soczewki (*ang. lens thickness – LT*) wykorzystano biometr optyczny IOLMaster 700 (Zeiss, Niemcy) – wersja oprogramowania: v.1.90.33.04 (Ryc. 26). Uzyskanie tych parametrów było niezbędne do oceny zgodności pomiarów uzyskiwanych za pomocą komercyjnego aparatu z prototypem SS-OCT z układem podmuchu powietrza.





Rycina 26. Pomiar wykonywany za pomocą biometru optycznego IOLMaster 700 z widocznym pozycjonowaniem aparatu względem rogówki. Źródło – materiał własny.

Urządzenie wykorzystuje SS-OCT o długości fali 1055 nm, skanując z szybkością 2000 A-skanów/s. Pozwala na uzyskanie rozdzielczości skanowania na poziomie 22  $\mu\text{m}$ , a jego rozdzielczość osiowa wynosi 10 mikronów.

IOLMaster 700, poza wyżej wymienionymi parametrami, pozwala na ocenę przedniej i tylnej powierzchni rogówki, w tym jej krzywizn, astygmatyzmu i CCT. Ponadto możliwy jest pomiar ACD oraz odległości od białego do białego (*ang. white to white – WTW*). Urządzenie umożliwia również kalkulację mocy IOL do wszczepu, a także precyzyjne zaplanowanie cięć w trakcie zabiegu fakoemulsyfikacji zaćmy.

### 3.2.3. Prototyp SS-OCT z układem podmuchu powietrza

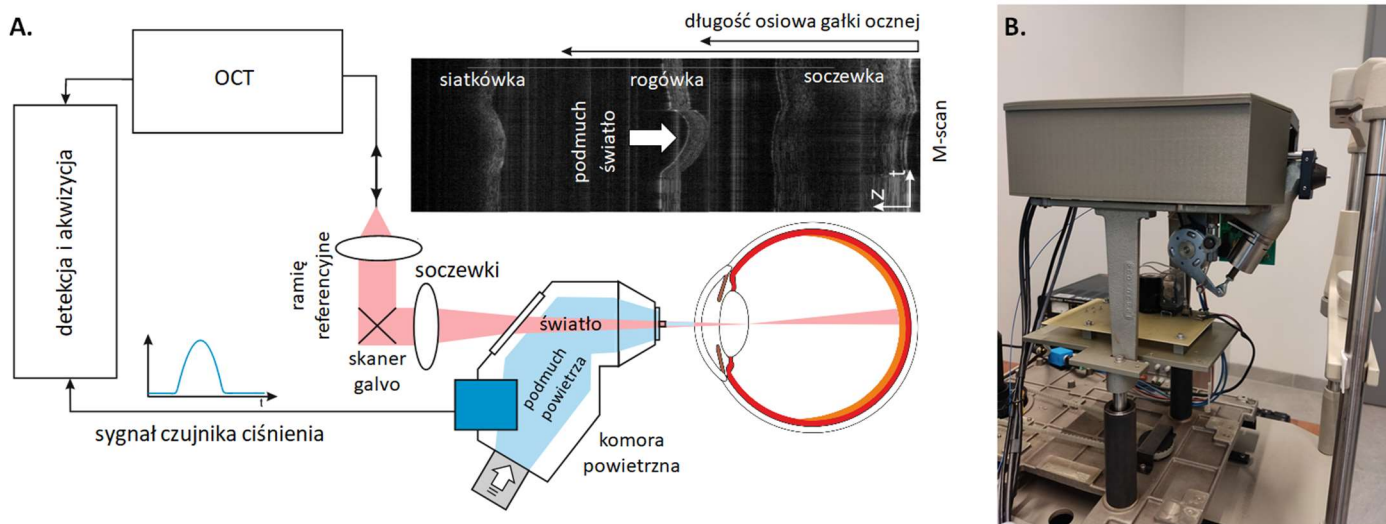
Do obrazowania odpowiedzi dynamicznej struktur przedniego odcinka oka, szczególnie rogówki, wykorzystano prototypowy system SS-OCT połączony z układem podmuchu powietrza przygotowany przez pracowników naukowych Instytutu Fizyki Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu. Urządzenie to umożliwia obrazowanie biometryczne gałki ocznej oraz pomiar reakcji jej poszczególnych struktur na bodziec mechaniczny w postaci podmuchu powietrza poprzez akwizycję serii skanów osiowych w tej samej lokalizacji w funkcji czasu bez skanowania poprzecznego. Jednoczesny pomiar siły bodźca oraz szybkie obrazowanie wzdłuż wierzchołka rogówki umożliwia ocenę dynamiki poszczególnych struktur

oka. Ponadto możliwa jest korekcja zmierzonych deformacji o cofnięcie (retrakcję) gałki ocznej w wyniku podmuchu powietrza.

### **3.2.3.1. Charakterystyka prototypowego systemu SS-OCT**

Prototypowy aparat wykorzystywany w badaniach tworzył system SS-OCT zintegrowany z układem podmuchu powietrza (Ryc. 27A,B). Urządzenie wykorzystywało laser strojony (Axsun Technologies Inc., USA), który emitował światło o długości fali 1050 nm i szerokości pasma optycznego 35 nm. W celu umożliwienia obrazowania całej gałki ocznej, a w konsekwencji uzyskania danych biometrycznych, źródło miało długą chwilową drogę spójności. Celem zapewnienia wystarczającej głębi ostrości (4,1 mm) wybrano soczewkę o ogniskowej 100 mm z małą aperturą numeryczną. Prążki interferencyjne zostały wykryte przez detektor (PDB480-AC; Thorlabs Inc., USA) i zdigitalizowane przez dwukanałową kartę akwizycji przy częstotliwości próbkowania 200 MS/s (Gage Compuscope 14200; Gage Applied Inc., USA). Czułość systemu wyniosła 101 dB dla mocy optycznej 1,5 mW padającej na oko. Natomiast rozdzielczość osiowa i zakres głębokości obrazowania wyniosły odpowiednio 20  $\mu\text{m}$  i 27,95 mm.

Ramię obiektowe interferometru zostało zintegrowane z komorą powietrzną z komercyjnego tonometru bezkontaktowego (XPert NCT; Reichert Inc., USA). Podmuch powietrza trwający około 20 ms generowany był współliniowo z wiązką optyczną po uprzednim wycentrowaniu dyszy o średnicy 3 mm względem refleksów pochodzących z wierzchołka rogówki widocznych w trybie podglądu. Komora powietrzna została wyposażona w czujnik ciśnienia (SenSym, Milpitas, USA) w celu monitorowania ciśnienia podmuchu powietrza wychodzącego z dyszy w czasie, co było odbierane przez drugi kanał karty akwizycyjnej.



Rycina 27. Prototypowy system SS-OCT. A. Schemat systemu SS-OCT zintegrowanego z układem podmuchu powietrza. B. Fotografia przedstawiająca komorę powietrzną prototypu wraz z miejscem na umieszczenie głowy przez pacjenta. Zmodyfikowane na potrzeby tej pracy za zgodą Autorów na podstawie Młyniuk i wsp. [12]. Fotografia – materiał własny.

### 3.2.3.2. Obrazowanie i przetwarzanie danych

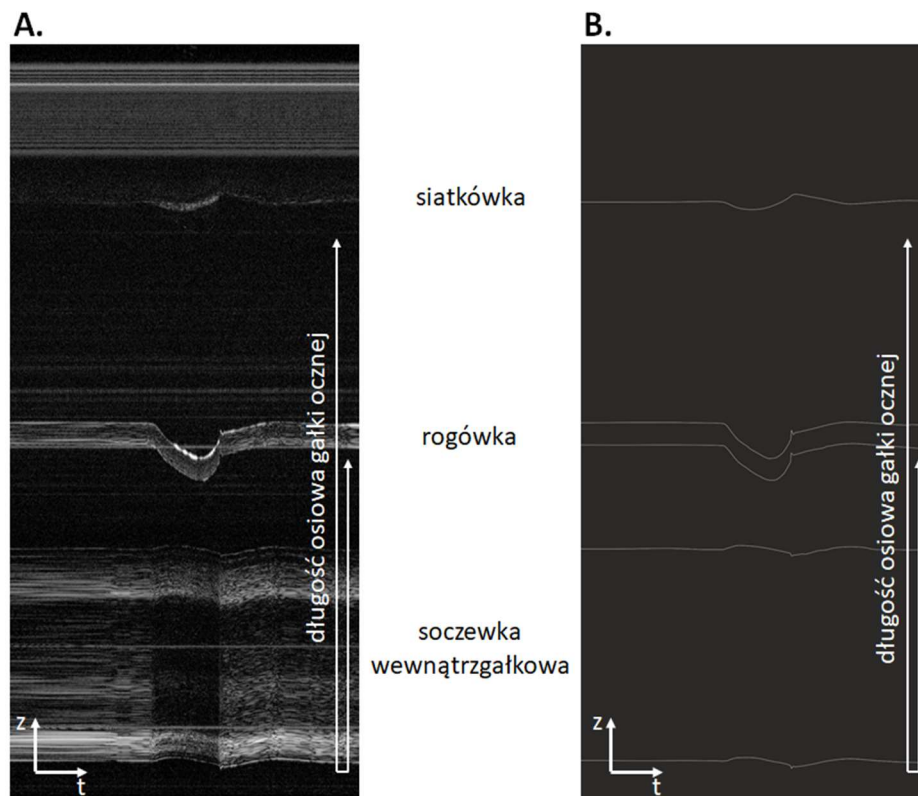
Celem wykonania pomiaru pacjent umieszczał brodę na podbródku, a następnie patrzył bezpośrednio w dyszę powietrzną. Operator za pomocą trybu podglądu, w którym zastosowano wzorzec skanowania krzyżowego, aby istniała możliwość obserwacji zarówno przekroju poziomego, jak i pionowego, centrował wierzchołek rogówki z osią optyczną urządzenia. Dyszę umieszczano w odległości około 10 mm od powierzchni rogówki. Płaszczyzna ogniskowa soczewki obiektywu znajdowała się na tylnej powierzchni soczewki. Pomiar dokonywany był w warunkach fotonowych w celu zapewnienia możliwie najmniejszej średnicy źrenicy, ponieważ boczny zakres skanowania dostępny w trybie podglądu był ograniczony przez wewnętrzną średnicę dyszy. Umożliwiło to obserwację tęczówki i precyzyjne ustawienie dyszy względem oka. Pomiar dokonywano w momencie, gdy na podglądzie widoczne były refleksy pochodzące z wierzchołka rogówki.

Uzyskany w ten sposób pomiar podlegał kolejnym procesom przetwarzania celem uzyskania konkretnych parametrów opisujących dynamikę rogówki, w tym:

- 1) rekonstrukcja obrazu na podstawie pomiaru interferencyjnego i wygenerowanie w programie LabView (wersja 20.0.1f1) obrazu w formacie JPG (Ryc. 28A). W uzyskanym M-skaniu elementy układu optycznego oka nie są ustawione

w kolejności anatomicznej, co wynika z ograniczonego zakresu głębokości OCT i braku możliwości obrazowania całej długości gałki ocznej. Siatkówka jest złożonym sprzężonym sygnałem, który nie pokrywa się z sygnałem z rogówki i soczewki, gdyż długość ramienia odniesienia interferometru jest odpowiednio ustawiona. Stąd też złożoną niejednoznaczność koniugatów można skorygować poprzez przycięcie części obrazu siatkówki odzwierciedlając ją i ustawiając po drugiej stronie zerowego opóźnienia drogi optycznej. Dodatkowo soczewka i siatkówka wydają się być zdeformowane w kierunku przeciwnym do kierunku podmuchu powietrza, co związane jest z odwzorowywaniem przez OCT odległości optycznych;

- 2) manualna segmentacja przedniej i tylnej powierzchni rogówki oraz soczewki i siatkówki na M-skanie w programie Corel (wersja 23.5.0.506) i wygenerowanie obrazu binarnego (Ryc. 28B);



Rycina 28. M-skan gałki ocznej. A. M-skan elementów układu optycznego oka zrekonstruowany na podstawie pomiaru interferencyjnego OCT. B. Obraz binarny struktur oka wysegmentowanych manualnie na podstawie M-skanu. Z – głębokość, t – czas. Źródło – materiał własny.

- 3) korekcja danych ze względu na współczynnik załamania światła w związku z odwzorowywaniem przez OCT odległości optycznych:
  - rogówka: 1,3755;
  - ciecz wodnista: 1,3356;
  - soczewka: 1,4048;
  - ciało szkliste: 1,3354 [194];
- 4) korekcja zarejestrowanego ruchu struktur przedniego odcinka oka względem przemieszczenia całej gałki ocznej w wyniku stymulacji podmuchem powietrza. Na zobrazowany ruch rogówki składa się jej rzeczywiste przemieszczenie i ruch całego oka [195]. Biometria gałki ocznej wykonywana przed podmuchem powietrza pozwala na uzyskanie informacji o zachowaniu się poszczególnych struktur oka w trakcie jego trwania, co umożliwia także pomiar odległości wewnątrzgałkowych. Celem uzyskania informacji o rzeczywistej reakcji rogówki na pobudzenie mechaniczne należy skorygować ją o ruch siatkówki, który przyjęto jak ruch całej gałki ocznej;
- 5) ocena dynamiki rogówki – opisane w podrozdziale 3.2.3.3.

### **3.2.3.3. Parametry biometryczne i dynamiczne rogówki**

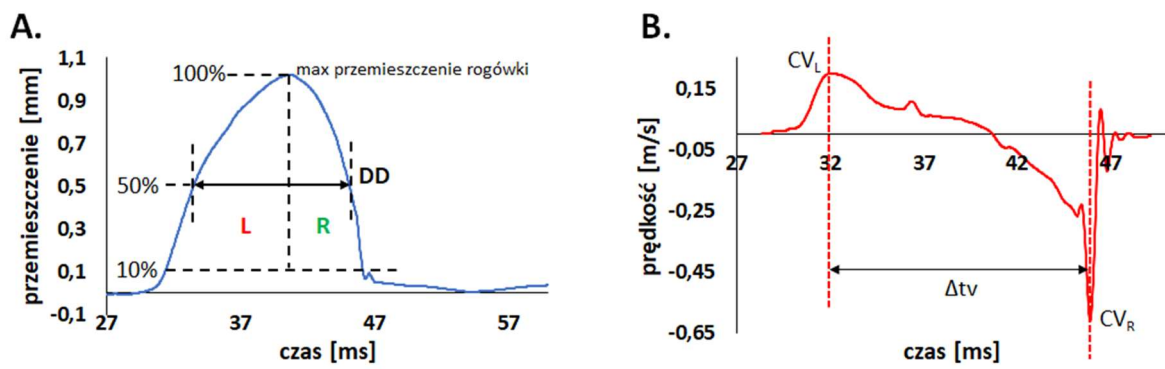
Analizie poddano następujące parametry biometryczne: CCT, ACD, LT oraz AL, które zestawiono z parametrami uzyskiwanymi za pomocą aparatów komercyjnych, tj. tomografu rogówkowego MS-39 i biometru optycznego IOLMaster 700.

Różnica pomiędzy określoną odległością zmierzoną przed podmuchem powietrza i podczas podmuchu przedstawia przemieszczenie struktur gałki ocznej, w tym rogówki. Prototypowy system umożliwia jednoczesny pomiar siły  $F(t)$  oraz przemieszczenia wierzchołka rogówki  $z_1(t)$  w czasie – maksymalne przemieszczenie rogówki (*ang. maximum corneal displacement – MCD*) (Ryc. 29A).

Poprzez analizę czasowego zachowania przemieszczenia rogówki w wyniku podmuchu powietrza możliwe jest wyodrębnienie następujących parametrów:

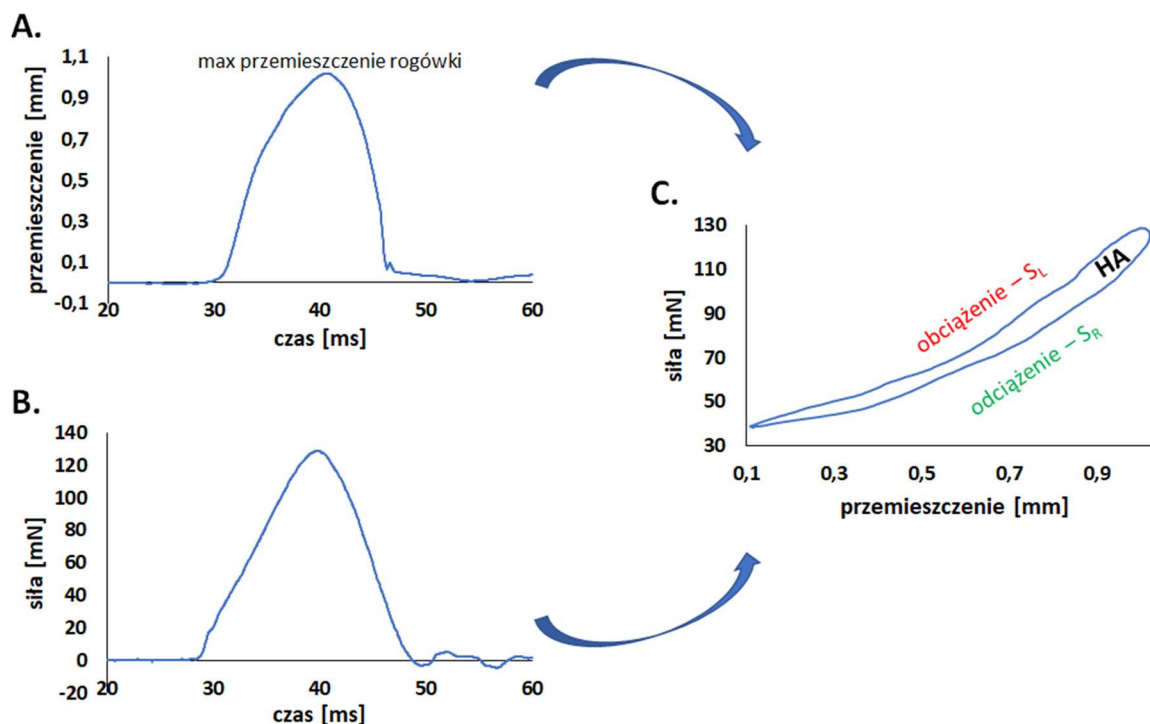
- czas trwania przemieszczenia rogówki (*ang. duration of corneal displacement – DD*) przy połowie jej maksymalnego przemieszczenia (Ryc. 29A);

- stosunek pola pod krzywą przemieszczenia rogówki w momencie obciążenia względem pola pod krzywą w momencie powrotu do stanu równowagi (*ang. loading/recovery – L/R*) (Ryc. 29A);
- prędkość przemieszczenia wierzchołka rogówki w czasie (*ang. corneal velocity*), która reprezentowana jest przez dwa ekstrema:  $CV_L$  (prędkość rogówki w trakcie obciążenia) oraz  $CV_R$  (prędkość rogówki w czasie odciążenia), które odpowiadają ruchom rogówki do wewnątrz i na zewnątrz (Ryc. 29B);
- czas pomiędzy ekstremami prędkości przemieszczenia wierzchołka rogówki w czasie –  $\Delta tv$  (Ryc. 29B).



Rycina 29. Analiza deformacji rogówki w czasie w odpowiedzi na podmuch powietrza. A. Maksymalne przemieszczenie rogówki, czas trwania przemieszczenia rogówki przy połowie przemieszczenia oraz stosunek pola pod krzywą przemieszczenia rogówki w momencie obciążenia względem pola pod krzywą w momencie powrotu do stanu równowagi. B. Prędkość wierzchołka rogówki w czasie.

Poprzez jednoczesny pomiar przemieszczenia wierzchołka rogówki w wyniku podmuchu powietrza i jego ciśnienia możliwa jest także rekonstrukcja pętli histerezy  $F(z_1)$ , którą opisano jako pole pętli histerezy (*ang. hysteresis area – HA*) (Ryc. 30). Dodatkowo ocenie poddano nachylenie krzywej obciążenia –  $S_{L10-}$  % i powrotu do stanu równowagi –  $S_{R10-9}$  % w cyklu przemieszczenie-siła mierzony od 10 do 90% maksymalnego wychylenia rogówki.



Rycina 30. Rekonstrukcja pola pętli histerezy. A. Przemieszczenie rogówki w czasie w wyniku podmuchu powietrza. B. Siła podmuchu powietrza w czasie. C. Cykl przemieszczenie-siła.

### 3.3. Metody statystyczne

Analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą języka Python 3.10. Statystyki podsumowujące dla zmiennych o rozkładzie normalnym przedstawiono jako średnią i odchylenie standardowe (SD), natomiast dla zmiennych o rozkładzie innym niż normalny stosowano medianę i rozstęp międzykwartyłowy (Q1-Q3). Celem oceny normalności rozkładu wykorzystano test Shapiro-Wilka. Ocenę zmienności danej cechy pomiędzy grupami, gdy pochodziły one z rozkładu normalnego, wykonano za pomocą testu ANOVA. W przypadku, gdy dane nie miały rozkładu normalnego różnice sprawdzono testem Kruskala-Wallis. Do analizy powtarzalności, gdy różnica pomiędzy jednym a drugim pomiarem pochodziła z rozkładu normalnego, zastosowano test t-studenta dla prób zależnych. Z kolei w sytuacji rozkładu innego niż normalny wykorzystano test znakowanych rang Wilcoxon (konwencja Pratt'a). Ze względu na fakt, że istotność statystyczna nie zawsze odnosi się do istotności klinicznej, jako miarę wielkości efektu obliczono wskaźnik d-Cohena dla rozkładu normalnego i RBC dla rozkładu innego niż normalny. W celu oceny zależności pomiędzy wybranymi zmiennymi wykorzystano współczynnik korelacji Spearmana ( $r$ ). Z wykorzystaniem ANCOVY dokonano

analizy wariancji parametrów dynamicznych, w której kowariantem było IOP, a cechą grupującą typ rogówki. Nie wykazano istotnych odstępstw od założeń analizy kowariancji. Analizy zostały wykonane przyjmując poziom istotności statystycznej na poziomie 0,05.



## IV. Wyniki

### 4.1. Ogólna charakterystyka badanych grup

Badane grupy cechowały się jednorodnością pod względem wieku, wady sferycznej, cylindrycznej, ekwiwalentu sferycznego wady wzroku oraz długości gałki ocznej ( $p > 0,05$ ). Dokładną charakterystykę badanych grup przedstawiono w tabeli 3.

Mediana wieku pacjentów zdrowych, podejrzanych i ze stożkiem rogówki wyniosła odpowiednio 33 lata (25-43), 32 lata (26-40,5) i 38 lat (27-42,5) ( $p > 0,05$ ). Symulowana keratometria była najwyższa dla oczu ze stożkiem rogówki i wyniosła średnio  $46,2 \pm 2,85$  D, z kolei dla oczu zdrowych i podejrzanych wyniosła odpowiednio  $43,34 \pm 1,48$  D i  $42,8 \pm 1,51$  D ( $p < 0,001$ ). Astygmatyzm keratometryczny osiągnął najwyższe wartości dla oczu ze stożkiem rogówki względem oczu zdrowych i podejrzanych, a jego mediana wyniosła  $-2,08$  D ( $-4,38 - -1,28$ ) ( $p < 0,001$ ). Dla oczu ze stożkiem rogówki odnotowano najniższą wartość minimalnej grubości rogówki, której średnia wyniosła  $467,52 \pm 35,48$   $\mu\text{m}$ , natomiast dla oczu zdrowych i podejrzanych uzyskano odpowiednio następujące wartości  $541,46 \pm 29,19$   $\mu\text{m}$  i  $533,33 \pm 32,73$   $\mu\text{m}$  ( $p < 0,001$ ).

Tabela 3. Szczegółowa charakterystyka badanych grup.

	oczy zdrowe	oczy podejrzone	oczy ze stożkiem rogówki	p			
				ANOVA/test Kruskala- Wallisa	zdrowe vs. podejrzone	zdrowe vs. ze stożkiem	podejrzone vs. ze stożkiem
	n=50	n=15	n=31				
wiek [lata]	33 (25-43)	32 (26-40,5)	38 (27-42,5)	0,62*			
wada sferyczna [D]	-0,86 (-2,19 – 0,19)	-0,75 (-3,5 – 0,0)	-1,0 (-3,38 – 0,0)	0,6*			
wada cylindryczna [D]	-0,5 (-0,94 – 0,0)	-0,5 (-0,5 – 0,0)	-0,75 (-2,5 – 0,0)	0,64*			
ekwiwalent sferyczny [D]	-1,19 (-2,5 – 0,0)	-1,25 (-3,56 – -0,19)	-1,38 (-4,0 – 0,0)	0,57*			
symulowana keratometria [D]	43,34 (1,48)	42,8 (1,51)	46,2 (2,85)	<b>&lt;0,001</b>	0,27	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
astygmatyzm keratometryczny [D]	-1,0 (-1,4 – -0,55)	-1,0 (-1,65 – -0,58)	-2,08 (-4,38 – -1,28)	<b>&lt;0,001*</b>	0,65	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,05</b>
głębokość komory przedniej [mm]	3,51 (3,35 – 3,72)	3,78 (3,59 – 3,91)	3,76 (3,63 – 3,9)	<b>&lt;0,05*</b>	0,08	<b>&lt;0,05</b>	0,9
IOP [mmHg]	16,17 (15,14-17,24)	14,24 (11,04-16,3)	15,11 (13,22-17,31)	<b>&lt;0,05*</b>	0,09	0,09	0,37
minimalna grubość rogówki [μm]	541,46 (29,19)	533,33 (32,73)	467,52 (35,48)	<b>&lt;0,001</b>	0,36	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
długość osiowa gałki ocznej [mm]	24,08 (1,08)	24,31 (1,21)	24,0 (0,7)	0,6			

\*W przypadku rozkładu innego niż normalny zastosowano test Kruskala-Wallisa

## 4.2. Charakterystyka morfometryczna rogówki

Analizie poddano dane keratometryczne, zarówno przedniej, jak i tylnej krzywizny rogówki na powierzchni o średnicy 3 i 5 mm (Tab. 4, Ryc. 31). Zaobserwowano znacznie wyższe wartości maksymalnej krzywizny przedniej i tylnej powierzchni rogówki dla oczu ze stożkiem rogówki, których mediany wyniosły odpowiednio 51,73 D i -8,94 D ( $p < 0,001$ ).

Dla mocy przedniej powierzchni rogówki o średnicy 3 i 5 mm odnotowano wyższe wartości dla oczu ze stożkiem rogówki, dla których średnia wyniosła odpowiednio  $46,96 \pm 3,84$  D i  $46,47 \pm 3,19$  D ( $p < 0,001$ ). Wartości astygmatyzmu również osiągnęły znacznie wyższe wartości dla oczu ze stożkiem rogówki względem oczu zdrowych i podejrzanych ( $p < 0,001$ ).

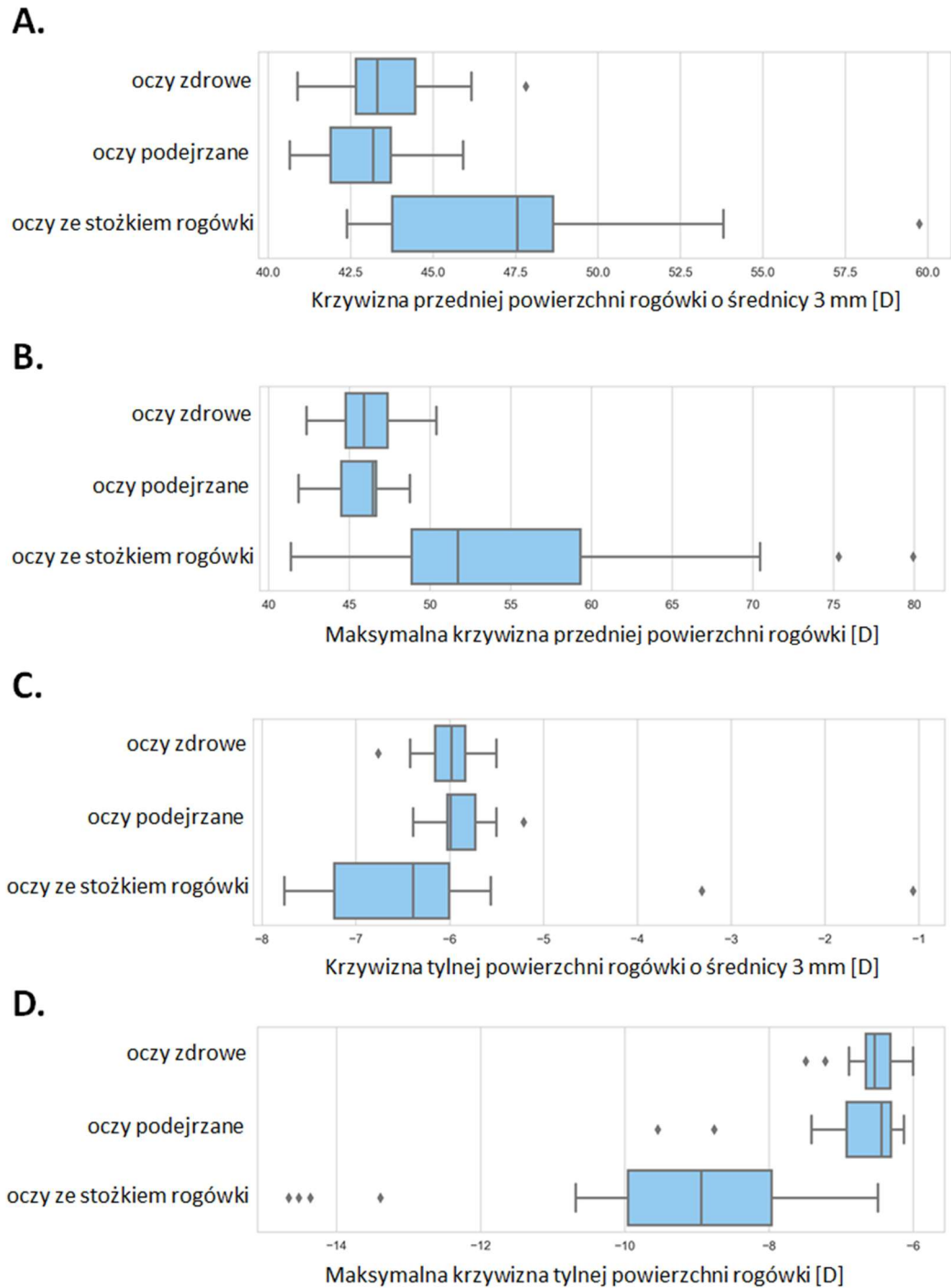
W przypadku mocy tylnej powierzchni rogówki o średnicy 3 i 5 mm osiągnęła ona wyższe wartości w oczach ze stożkiem rogówki i ich mediana wyniosła odpowiednio -6,71 D oraz -6,54 D ( $p < 0,05$ ). Pomędzy oczami zdrowymi a ze stożkiem rogówki odnotowano istotną różnicę w wartości astygmatyzmu na powierzchni rogówki o średnicy 3 mm ( $p < 0,05$ ).

Nie zaobserwowano żadnych różnic w danych keratometrycznych pomiędzy oczami zdrowymi a podejrzanymi ( $p > 0,05$ ).

Tabela 4. Charakterystyka krzywizn rogówki badanych grup.

		oczy zdrowe	oczy podejrzane	oczy ze stożkiem rogówki	p			
					ANOVA/test Kruskala-Wallis	zdrowe vs. podejrzane	zdrowe vs. ze stożkiem	podejrzane vs. ze stożkiem
		n=50	n=15	n=31				
maksymalna krzywizna przedniej powierzchni rogówki [D]		45,92 (44,79 – 47,37)	46,46 (44,5 – 46,66)	51,73 (48,88 – 59,33)	<0,001*	0,74	<0,001	<0,001
maksymalna krzywizna tylnej powierzchni rogówki [D]		-6,54 (-6,66 – -6,32)	-6,44 (-6,93 – -6,31)	-8,94 (-9,96 – -7,97)	<0,001*	0,74	<0,001	<0,001
krzywizna przedniej powierzchni rogówki o średnicy 3 mm [D]	średnia	43,48 (1,47)	42,98 (1,51)	46,96 (3,84)	<0,001	0,36	<0,001	<0,001
	astygmatyzm	-1,03 (-1,37 – -0,64)	-0,91 (-1,55 – -0,6)	-3,0 (-5,69 – -1,35)	<0,001*	0,86	<0,001	<0,05
krzywizna przedniej powierzchni rogówki o średnicy 5 mm [D]	średnia	43,39 (1,46)	42,89 (1,52)	46,47 (3,19)	<0,001	0,31	<0,001	<0,001
	astygmatyzm	-1,0 (-1,35 – -0,61)	-0,94 (-1,55 – -0,54)	-2,39 (-4,6 – -1,04)	<0,001*	0,95	<0,001	<0,05
krzywizna tylnej powierzchni rogówki o średnicy 3 mm [D]	średnia	-6,24 (-6,43 – -6,08)	-6,22 (-6,37 – -5,94)	-6,71 (-7,7 – -6,2)	0,001*	0,3	<0,05	<0,05
	astygmatyzm	0,55 (0,49 – 0,62)	0,54 (0,42 – 0,65)	0,67 (0,51 – 1,09)	<0,05*	0,73	<0,05	0,06
krzywizna tylnej powierzchni rogówki o średnicy 5 mm [D]	średnia	-6,23 (-6,39 – -6,08)	-6,17 (-6,3 – -5,91)	-6,54 (-7,33 – -6,17)	<0,05*	0,17	<0,05	<0,05
	astygmatyzm	0,53 (0,46-0,59)	0,48 (0,4 – 0,63)	0,64 (0,47 – 0,89)	<0,05*	0,33	0,11	0,11

\*W przypadku rozkładu innego niż normalny zastosowano test Kruskala-Wallis



Rycina 31. Keratometria. A. Wykres pudełkowy dla krzywizny przedniej powierzchni rogówki o średnicy 3 mm. B. Wykres pudełkowy dla maksymalnej krzywizny przedniej powierzchni rogówki. C. Wykres pudełkowy dla krzywizny tylnej rogówki o średnicy 3 mm. D. Wykres pudełkowy dla maksymalnej krzywizny tylnej powierzchni rogówki.

Dokonano również analizy pachymetrycznej rogówki i jej nabłonka (Tab. 5, Ryc. 32). CCT osiągnęło znacznie niższe wartości dla oczu ze stożkiem rogówki, a mediana dla oczu zdrowych, podejrzanych i ze stożkiem rogówki wyniosła odpowiednio 544  $\mu\text{m}$ , 542,0  $\mu\text{m}$  i 499,0  $\mu\text{m}$  ( $p < 0,001$ ).

W przypadku centralnej i minimalnej grubości nabłonka rogówki zaobserwowano niższe wartości dla oczu ze stożkiem rogówki względem oczu zdrowych ( $p < 0,05$ ). Ponadto w odniesieniu do oczu zdrowych maksymalna grubość nabłonka rogówki była najwyższa dla oczu ze stożkiem rogówki i jej mediana wyniosła 64,0  $\mu\text{m}$  ( $p < 0,001$ ).

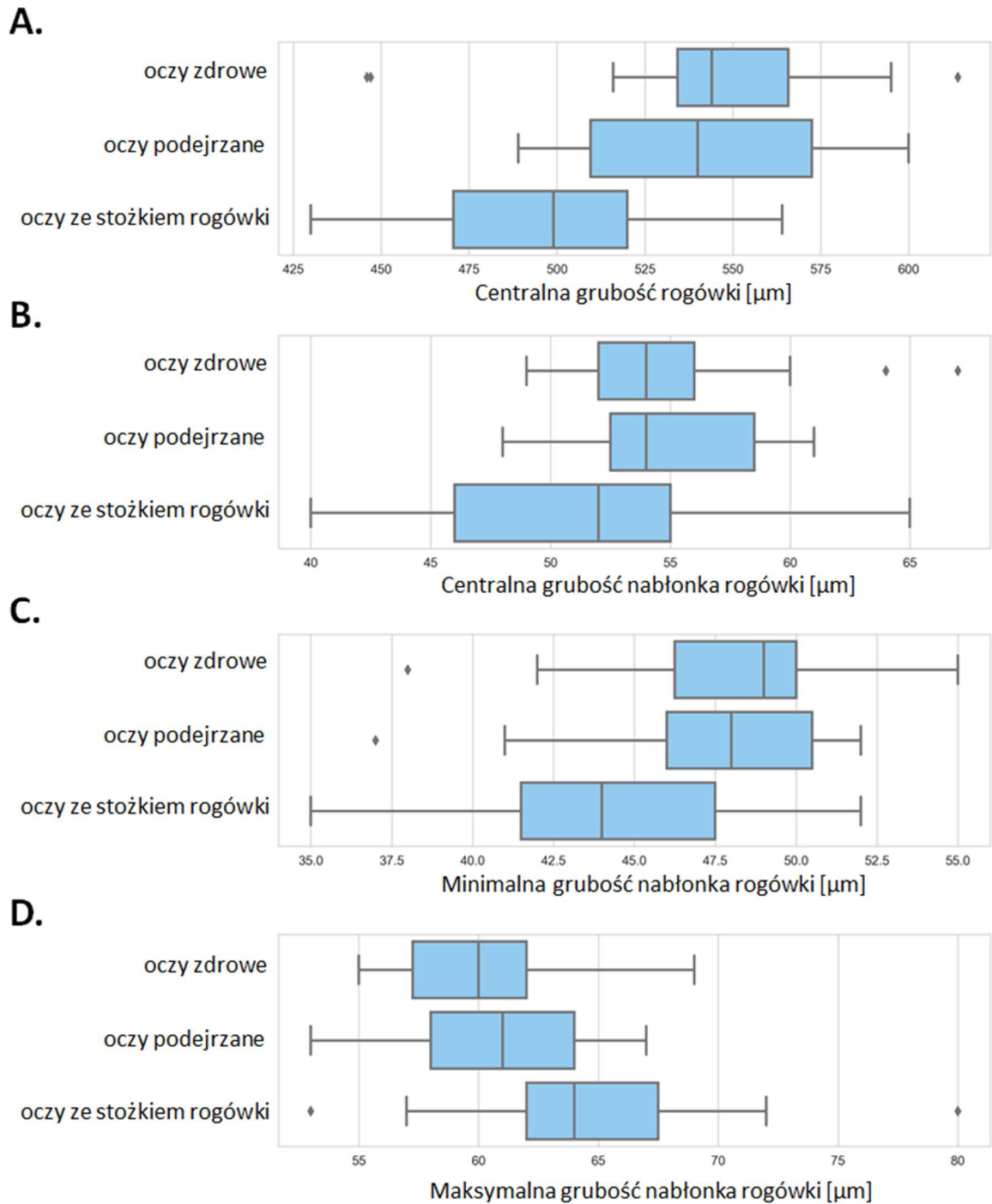
Dokonano również oceny ogniskowego ścięńczenia nabłonka rogówki, jako różnicę pomiędzy jego minimalną a maksymalną grubością. Znacznie wyższą różnicę zaobserwowano dla oczu ze stożkiem rogówki, a mediana wyniosła -19,5  $\mu\text{m}$ , z kolei dla oczu zdrowych i podejrzanych mediana wyniosła odpowiednio -11,5  $\mu\text{m}$  oraz -13,0  $\mu\text{m}$  ( $p < 0,001$ ).

Natomiast dla oczu podejrzanych nie odnotowano istotnych różnic w centralnej i maksymalnej grubości nabłonka rogówki zarówno względem oczu zdrowych, jak i oczu ze stożkiem rogówki ( $p > 0,05$ ).

Tabela 5. Charakterystyka pachymetryczna badanych grup.

	oczy zdrowe	oczy podejrzone	oczy ze stożkiem rogówki	p			
				ANOVA/test Kruskala- Wallisa	zdrowe vs. podejrzone	zdrowe vs. ze stożkiem	podejrzone vs. ze stożkiem
	n=50	n=15	n=31				
centralna grubość rogówki [ $\mu\text{m}$ ]	544 (534,25-565,75)	542,0 (509,5-572,5)	499,0 (470,5-520,0)	<b>&lt;0,001*</b>	0,41	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,001</b>
minimalna grubość rogówki [ $\mu\text{m}$ ]	541,46 (29,19)	533,33 (32,73)	467,52 (35,48)	<b>&lt;0,001</b>	0,36	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
centralna grubość nabłonka rogówki [ $\mu\text{m}$ ]	54,0 (52,0-56,0)	52,5 (48,0-58,5)	52,0 (46,0-55,0)	<b>&lt;0,05*</b>	0,91	<b>&lt;0,05</b>	0,11
minimalna grubość nabłonka rogówki [ $\mu\text{m}$ ]	49,0 (46,25-50,0)	48,0 (46,0-50,5)	44,0 (41,5-47,5)	<b>&lt;0,001*</b>	0,61	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,05</b>
maksymalna grubość nabłonka rogówki [ $\mu\text{m}$ ]	60,0 (57,25-62,0)	61,0 (58,0-64,0)	64,0 (62,0-67,5)	<b>&lt;0,001*</b>	0,36	<b>&lt;0,001</b>	0,06
MIN-MAX [ $\mu\text{m}$ ]	-11,5 (-14,75 – -9,0)	-13,0 (-15,0 – -12,0)	-19,5 (-24,75 – -16,25)	<b>&lt;0,001*</b>	0,3	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,001</b>

\*W przypadku rozkładu innego niż normalny zastosowano test Kruskalla-Wallisa



Rycina 32. Pachymetria rogówki i jej nabłonka. A. Wykres pudełkowy dla centralnej grubości rogówki. B. Wykres pudełkowy dla centralnej grubości nabłonka rogówki. C. Wykres pudełkowy dla minimalnej grubości nabłonka rogówki. D. Wykres pudełkowy dla maksymalnej grubości nabłonka rogówki.



Przeprowadzono również analizę aberrometrii rogówki na powierzchni o średnicy 5 mm (Tab. 6, Ryc. 33). W przypadku oczu ze stożkiem rogówki zaobserwowano znacznie wyższe wartości dla OPD, aberracji wyższego rzędu, astygmatyzmu, komy i aberracji resztkowych, których mediany wyniosły odpowiednio 1,82  $\mu\text{m}$ , 1,23  $\mu\text{m}$ , 1,38  $\mu\text{m}$ , 1,08  $\mu\text{m}$  oraz 0,63  $\mu\text{m}$  ( $p < 0,05$ ).

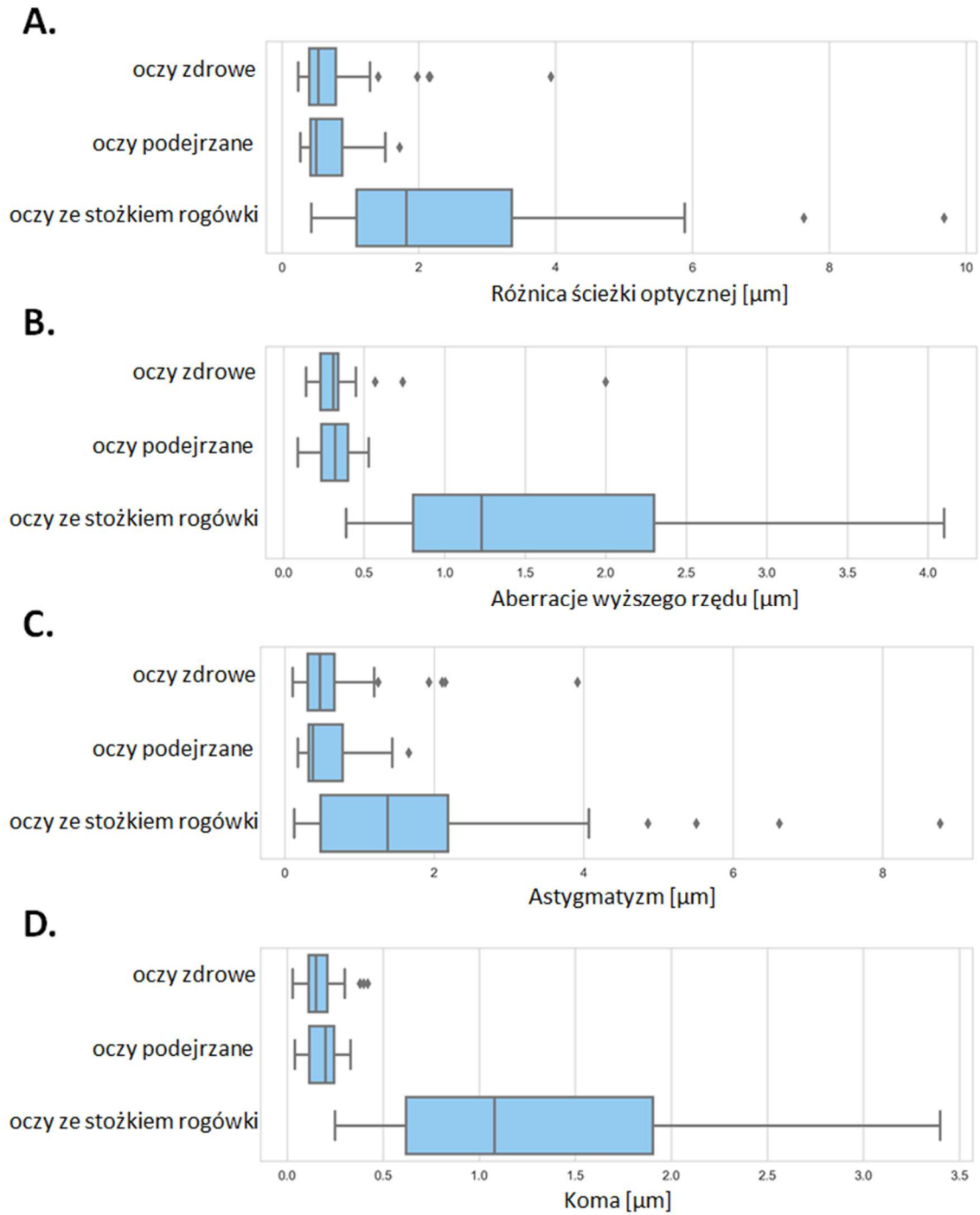
Dla oczu podejrzanych nie odnotowano istotnych różnic w całkowitej aberrometrii rogówki względem oczu zdrowych ( $p > 0,05$ ). Natomiast w odniesieniu do oczu ze stożkiem rogówki wystąpiły istotne różnice z wyjątkiem aberracji sferycznych ( $p < 0,05$ ).

Oceniono także parametry modułu skriningowego w kierunku stożka rogówki (Tab.7). Dla wszystkich parametrów zaobserwowano znacznie wyższe wartości dla oczu ze stożkiem rogówki względem oczu zdrowych ( $p < 0,001$ ). W przypadku oczu podejrzanych dla wszystkich parametrów, z wyjątkiem CSI front i CSI back, zaobserwowano istotnie wyższe wartości względem oczu zdrowych ( $p < 0,05$ ).

Tabela 6. Aberrometria rogówki na powierzchni o średnicy 5 mm.

	oczy zdrowe	oczy podejrzone	oczy ze stożkiem rogówki	p			
				ANOVA/test Kruskala-Wallis	zdrowe vs. podejrzone	zdrowe vs. ze stożkiem	podejrzone vs. ze stożkiem
	n=50	n=15	n=31				
różnica ścieżki optycznej – RMS [ $\mu\text{m}$ ]	0,54 (0,4-0,79)	0,5 (0,42-0,88)	1,82 (1,09-3,36)	<b>&lt;0,001*</b>	0,93	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
aberracje wyższego rzędu – RMS [ $\mu\text{m}$ ]	0,21 (0,23-0,34)	0,32 (0,24-0,4)	1,23 (0,81-2,3)	<b>&lt;0,001*</b>	0,64	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
astygmatyzm – RMS [ $\mu\text{m}$ ]	0,48 (0,31-0,67)	0,38 (0,32-0,78)	1,38 (0,48-2,19)	<b>0,001*</b>	0,9	<b>0,001</b>	<b>&lt;0,05</b>
koma – RMS [ $\mu\text{m}$ ]	0,15 (0,11-0,21)	0,2 (0,12-0,25)	1,08 (0,62-1,91)	<b>&lt;0,001*</b>	0,36	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
aberracje sferyczne – RMS [ $\mu\text{m}$ ]	0,15 (0,11-0,21)	0,1 (0,06-0,21)	0,19 (0,11-0,32)	<b>&lt;0,05*</b>	0,34	0,06	0,1
aberracje resztkowe – RMS [ $\mu\text{m}$ ]	0,16 (0,12-0,23)	0,14 (0,13-0,21)	0,63 (0,32-1,02)	<b>&lt;0,001*</b>	0,43	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>

\*W przypadku rozkładu innego niż normalny zastosowano test Kruskala-Wallis



Rycina 33. Całkowite aberracje rogówki na powierzchni o średnicy 5 mm. A. Wykres pudełkowy dla OPD. B. Wykres pudełkowy dla aberracji wyższego rzędu. C. Wykres pudełkowy dla astygmatyzmu. D. Wykres pudełkowy dla komy.

Tabela 7. Parametry modułu skriningowego w kierunku stożka rogówki.

	oczy zdrowe	oczy podejrzane	oczy ze stożkiem rogówki	p			
				ANOVA/test Kruskala- Wallisa	zdrowe vs. podejrzane	zdrowe vs. ze stożkiem	podejrzane vs. ze stożkiem
	n=50	n=15	n=31				
SI front [D]	0,11 (-0,1-0,33)	0,47 (0,2-0,58)	4,41 (2,3-7,38)	<0,001*	<0,05	<0,001	<0,001
SI back [D]	-0,03 (-0,05-0,03)	0,08 (0,01-0,11)	1,15 (0,77-1,89)	<0,001*	<0,05	<0,001	<0,001
CSI front [D]	-0,02 (-0,28-0,25)	0,31 (0,12-0,61)	1,61 (-0,06-4,48)	<0,001*	0,06	<0,001	<0,05
CSI back [D]	0,22 (0,18-0,28)	0,23 (0,16-0,32)	0,61 (0,13-1,47)	<0,05*	0,95	<0,05	0,06
EI front [μm]	2,31 (0,77-4,51)	4,4 (1,28-6,15)	27,05 (15,56-52,04)	<0,001*	0,05	<0,001	<0,001
EI back [μm]	2,19 (1,35-4,71)	5,95 (1,82-9,75)	68,01 (44,76-105,31)	<0,001*	<0,05	<0,001	<0,001
TSI [μm]	5,66 (3,62-6,67)	8,94 (7,83-10,38)	26,55 (21,68-34,95)	<0,001*	<0,05	<0,001	<0,001
TI max	-1,55 (-2,02 – -1,09)	-0,83 (-1,37 – -0,43)	5,45 (3,17-7,01)	<0,001*	<0,05	<0,001	<0,001

\*W przypadku rozkładu innego niż normalny zastosowano test Kruskala-Wallisa

### 4.3. Ocena zgodności parametrów uzyskiwanych za pomocą prototypowego systemu SS-OCT z aparatami komercyjnymi

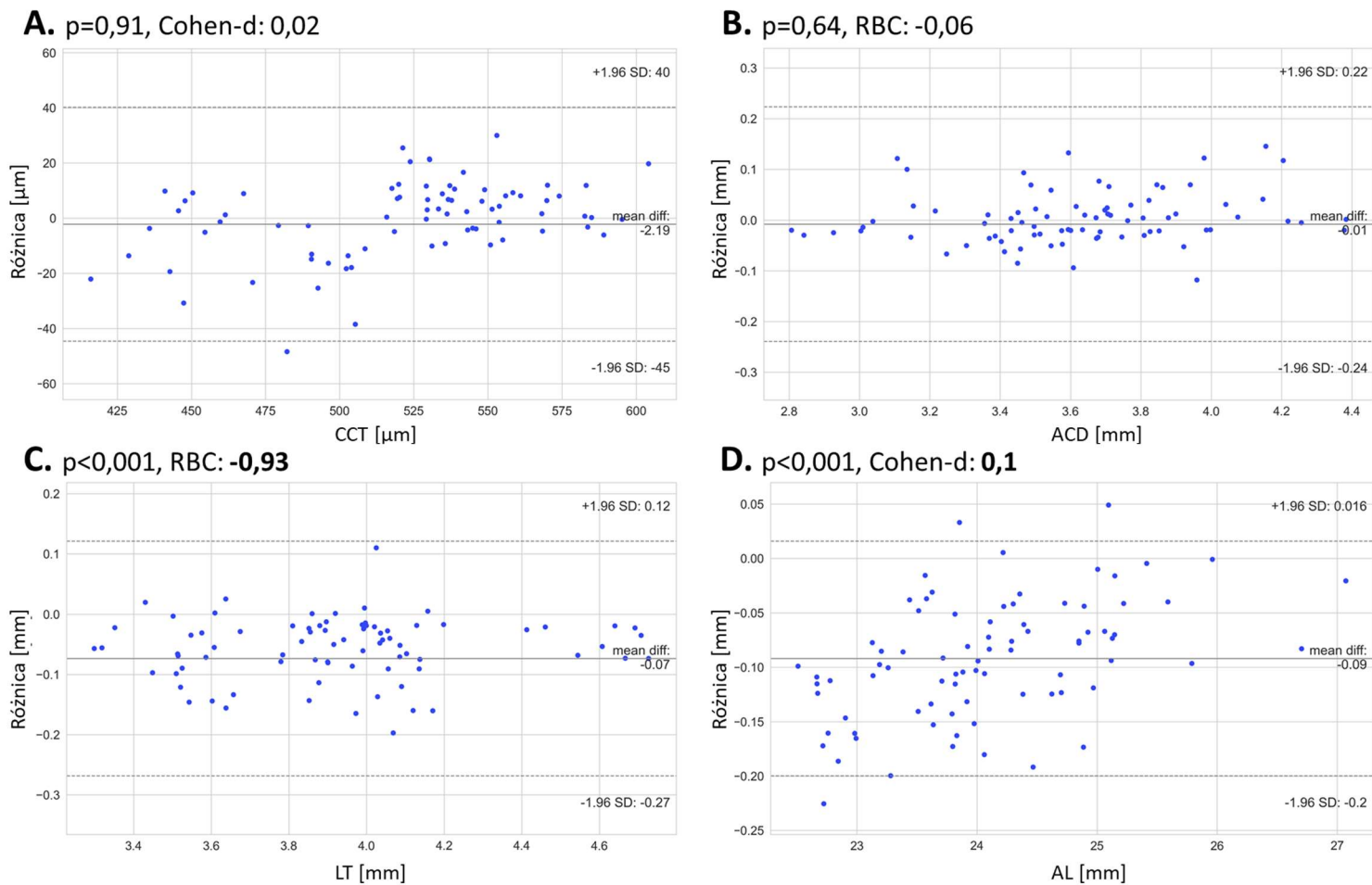
W celu oceny dokładności pomiarów za pomocą prototypowego systemu SS-OCT z układem podmuchu powietrza porównano wartości parametrów biometrycznych: CCT, ACD, LT i AL z wartościami uzyskiwanymi z wykorzystaniem tomografu optycznego MS-39 (dla CCT i ACD) i biometru optycznego IOLMaster 700 (dla LT i AL) (Tab. 8, Ryc. 34). Nie zaobserwowano istotnej różnicy pomiędzy aparatami dla parametrów CCT i ACD ( $p > 0,05$ ). Natomiast parametr AL uzyskany za pomocą systemu SS-OCT osiągnął wyższą wartość średnio o 0,09 mm ( $p < 0,001$ ), jednak siła efektu była niska. Dla parametru LT ponownie odnotowano wyższe wartości uzyskane przez system SS-OCT ( $p < 0,001$ ), lecz w tym przypadku siła efektu była wysoka.

Tabela 8. Porównanie parametrów CCT, ACD, LT i AL uzyskiwanych za pomocą prototypowego systemu SS-OCT i komercyjnych urządzeń.

	MS-39/ IOLMaster 700	prototyp SS-OCT	$\Delta$	p	Cohen-d/RBC
CCT [ $\mu\text{m}$ ]	516,95 (50,6)	519,14 (42,95)	-2,19	0,91	0,02
ACD [mm]	3,62 (3,41-3,84)	3,61 (3,44-3,82)	-0,005	0,64*	-0,06
LT [mm]	3,89 (3,61-4,04)**	3,97 (3,72-4,14)	-0,05	<0,001*	<b>-0,93</b>
AL [mm]	24,05 (0,95)**	24,14 (0,92)	-0,09	<0,001	0,1

\*W przypadku rozkładu innego niż normalny zastosowano test znakowanych rang Wilcoxona i parametr RBC

\*\*Parametr z biometru optycznego IOLMaster 700



Rycina 34. Zgodność parametrów pomiędzy prototypowym systemem SS-OCT a aparatami komercyjnymi. A. Wykres Blanda-Altmana dla centralnej grubości rogówki – CCT. B. Wykres Blanda-Altmana dla głębokości komory przedniej – ACD. C. Wykres Blanda-Altmana dla grubości soczewki – LT. D. Wykres Blanda-Altmana dla długości gałki ocznej – AL.

#### 4.4. Charakterystyka dynamiczna rogówki

Analizie poddano 9 parametrów wyrażających dynamiczną odpowiedź rogówki na bodziec w postaci podmuchu powietrza (Tab. 9, Ryc. 35).

W wyniku podmuchu powietrza maksymalne przemieszczenie rogówki było największe dla oczu ze stożkiem rogówki i jego średnia wartość wyniosła  $1,07 \pm 0,11$  mm, a dla oczu zdrowych i podejrzanych odnotowano odpowiednio  $0,93 \pm 0,09$  mm i  $0,98 \pm 0,1$  mm ( $p < 0,001$ ). Podobną tendencję zaobserwowano w czasie trwania przemieszczenia rogówki przy połowie jej maksymalnego przemieszczenia, gdzie dla oczu zdrowych, podejrzanych i ze stożkiem rogówki średnia wartość wyniosła odpowiednio  $11,82 \pm 0,63$  ms,  $12,14 \pm 0,65$  ms i  $12,53 \pm 0,57$  ms ( $p < 0,001$ ).

Rogówki oczu ze stożkiem osiągnęły większą prędkość przemieszczenia wierzchołka w czasie w trakcie obciążenia i odciążenia, a ich średnia wartość wyniosła odpowiednio  $0,22 \pm 0,04$  mm/ms i  $-0,73 \pm 0,09$  mm/ms ( $p < 0,05$ ). Dodatkowo czas pomiędzy ekstremami prędkości był dłuższy dla oczu ze stożkiem rogówki, a ich średnie wartości wyniosły odpowiednio  $14,61 \pm 0,58$  ms ( $p < 0,001$ ).

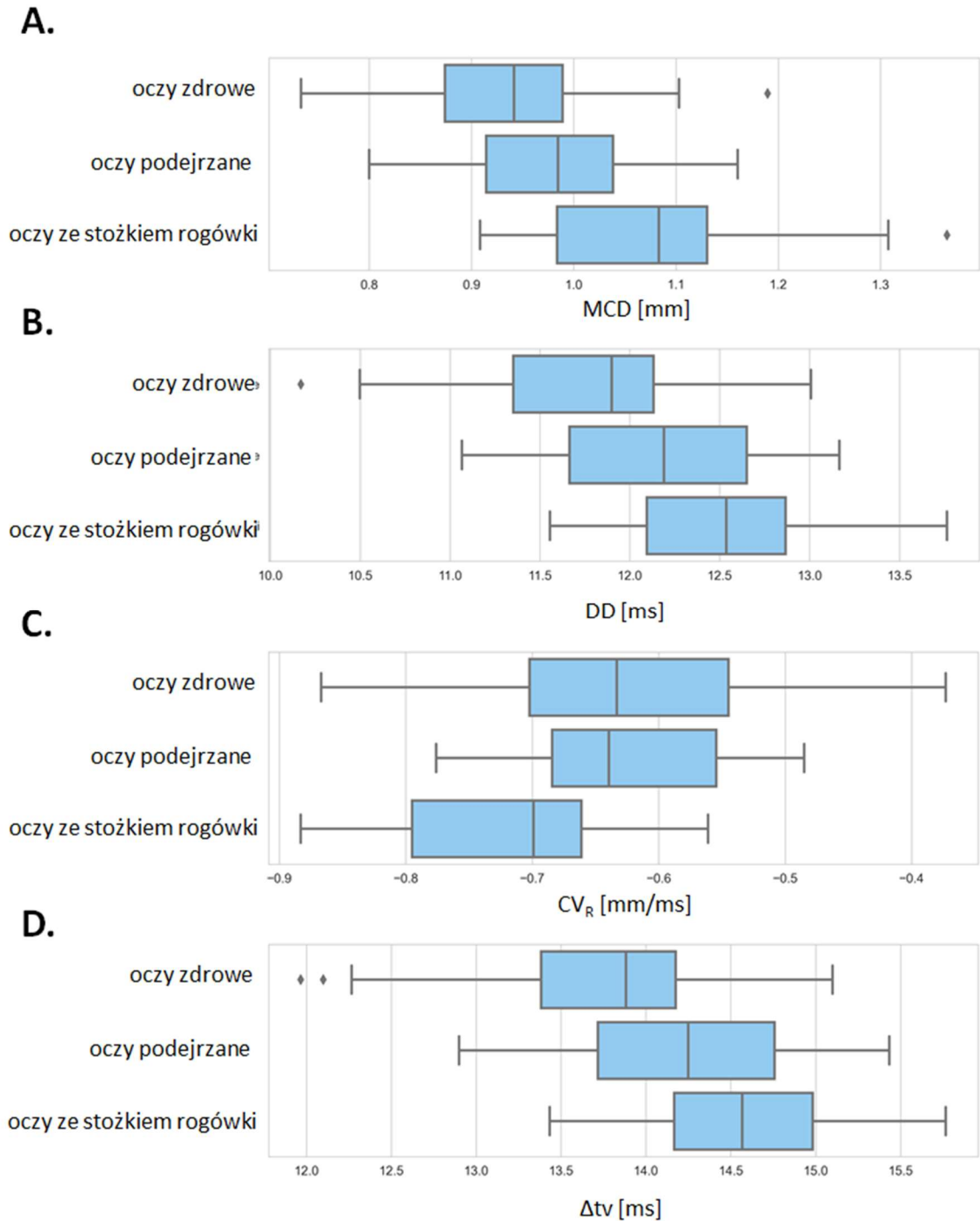
W przypadku oczu podejrzanych nie zaobserwowano istotnych różnic względem oczu ze stożkiem rogówki dla prędkości przemieszczenia rogówki w trakcie obciążenia i czasu pomiędzy ekstremami prędkości, których średnie wartości wyniosły odpowiednio  $0,2 \pm 0,03$  mm/ms i  $14,22 \pm 0,81$  ms ( $p > 0,05$ ).

Tabela 9. Charakterystyka dynamiczna rogówki w badanych grupach.

	oczy zdrowe	oczy podejrzone	oczy ze stożkiem rogówki	p			
				ANOVA/test Kruskala- Wallisa*	zdrowe vs. podejrzone	zdrowe vs. ze stożkiem	podejrzone vs. ze stożkiem
	n=50	n=15	n=31				
MCD [mm]	0,93 (0,09)	0,98 (0,1)	1,07 (0,11)	<b>&lt;0,001</b>	0,13	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,05</b>
DD [ms]	11,82 (0,63)	12,14 (0,65)	12,53 (0,57)	<b>&lt;0,001</b>	0,1	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,05</b>
L/R	1,31 (1,23-1,42)	1,28 (1,18-1,46)	1,34 (1,25-1,47)	0,78*			
CV <sub>L</sub> [mm/ms]	0,2 (0,03)	0,2 (0,03)	0,22 (0,04)	<b>&lt;0,05</b>	0,69	<b>&lt;0,05</b>	0,06
CV <sub>R</sub> [mm/ms]	-0,62 (0,11)	-0,63 (0,09)	-0,73 (0,09)	<b>&lt;0,001</b>	0,79	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,05</b>
Δtv [ms]	13,79 (0,77)	14,22 (0,81)	14,61 (0,58)	<b>&lt;0,001</b>	0,08	<b>&lt;0,001</b>	0,07
HA [mJ]	0,01 (0,008-0,013)	0,008 (0,007-0,012)	0,01 (0,008-0,011)	0,46*			
S <sub>L10-90%</sub> [mN/mm]	0,1 (0,01)	0,1 (0,01)	0,09 (0,01)	<b>&lt;0,001</b>	0,45	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,05</b>
S <sub>R10-90%</sub> [mN/mm]	0,09 (0,08-0,1)	0,09 (0,09-0,1)	0,08 (0,08-0,09)	<b>&lt;0,001*</b>	0,49	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,05</b>

\*W przypadku rozkładu innego niż normalny zastosowano test Kruskala-Wallis





Rycina 35. Wybrane parametry dynamicznej odpowiedzi rogówki. A. Wykres pudełkowy dla maksymalnego przemieszczenia rogówki – MCD. B. Wykres pudełkowy dla czasu trwania przemieszczenia rogówki przy połowie jej maksymalnego przemieszczenia – DD. C. Wykres pudełkowy dla prędkości przemieszczenia rogówki w trakcie odciążenia –  $CV_R$ . D. Wykres pudełkowy dla czas pomiędzy ekstremami prędkości przemieszczenia wierzchołka rogówki w czasie –  $\Delta tv$ .

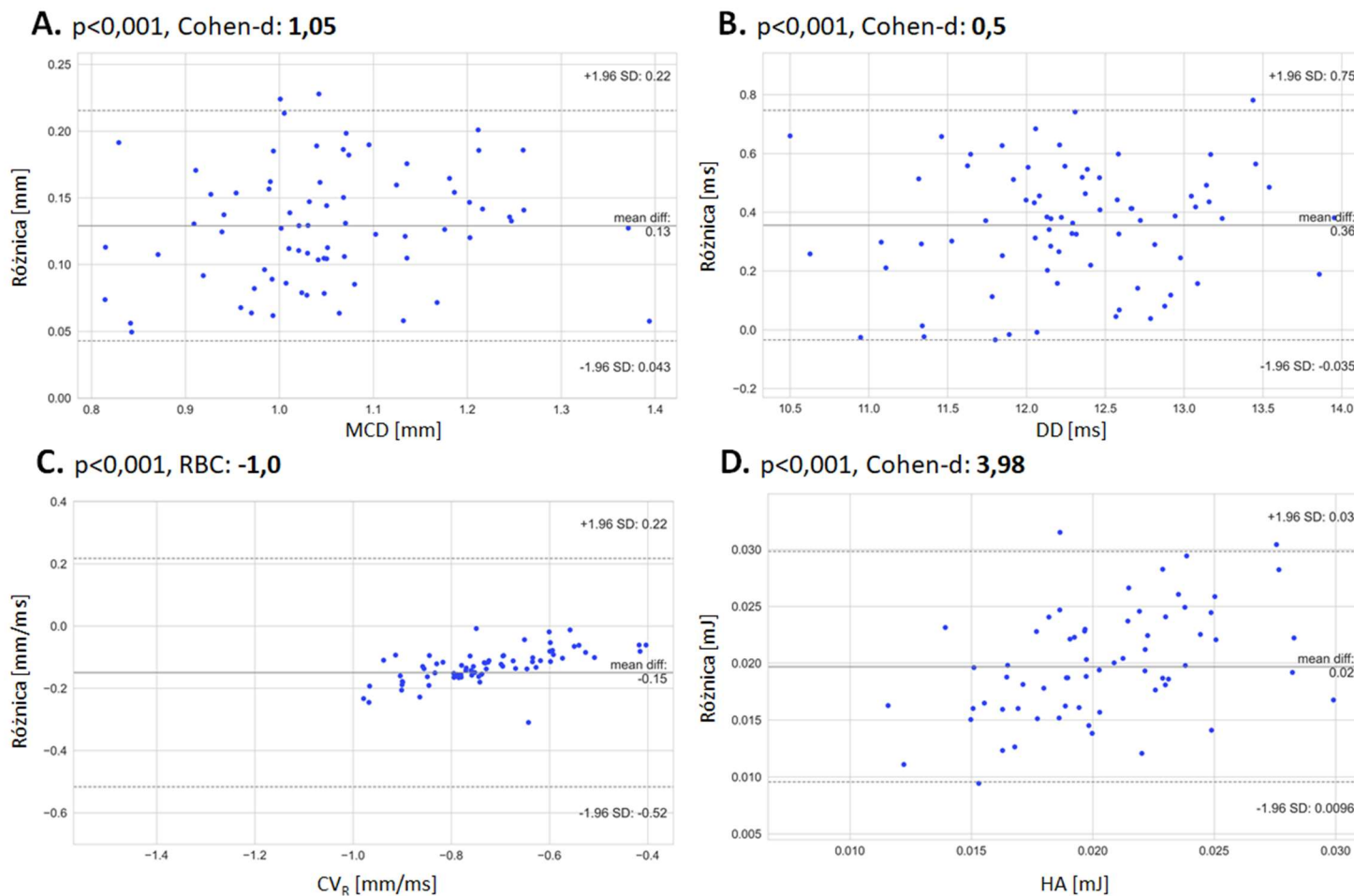
#### 4.5. Wpływ ruchu całej gałki ocznej na rzeczywiste przemieszczenie rogówki

W związku z faktem, że na zobrazony ruch rogówki składa się jej rzeczywiste przemieszczenie i ruch całego oka należało ocenić faktyczny wpływ ruchu gałki ocznej na parametry dynamicznej odpowiedzi rogówki (Tab. 10, Ryc. 36). Dla wszystkich parametrów zaobserwowano istotne różnice w wartościach z uwzględnieniem i bez uwzględnienia ruchu gałki ocznej (cofnięcie=retrakcja) ( $p < 0,05$ ). Jednak tylko dla parametrów MCD,  $CV_R$  i HA odnotowano silny efekt, natomiast dla DD efekt był średni. W przypadku pozostałych parametrów efekt był słaby.

Tabela 10. Wpływ ruchu gałki ocznej na rzeczywiste przemieszczenie rogówki

	bez retrakcji	z retrakcją	$\Delta$	p	Cohen-d/RBC
MCD [mm]	1,12 (0,13)	0,99 (0,12)	0,13	<0,001	<b>1,05</b>
DD [ms]	12,47 (0,72)	12,11 (0,7)	0,36	<0,001	<b>0,5</b>
L/R	1,29 (0,15)	1,34 (0,15)	-0,05	<0,05	0,31
$CV_L$ [mm/ms]	0,21 (0,03)	0,11 (0,03)	0,005	<0,05	0,15
$CV_R$ [mm/ms]	-0,82 (-0,89 – -0,69)	-0,67 (-0,75 – -0,58)	-0,13	<0,001*	<b>-1,0</b>
$\Delta tv$ [ms]	14,28 (13,8-14,83)	14,15 (13,68-14,73)	0,03	<0,001*	0,33
HA [mJ]	0,03 (0,006)	0,01 (0,004)	0,02	<0,001	<b>3,98</b>

\*W przypadku rozkładu innego niż normalny zastosowano test znakowanych rang Wilcoxon'a i parametr RBC



Rycina 36. Wpływ ruchu gałki ocznej na rzeczywiste przemieszczenie rogówki. A. Wykres Blanda-Altmana dla maksymalnego przemieszczenia rogówki – MCD. B. Wykres Blanda-Altmana dla czasu trwania przemieszczenia rogówki przy połowie jej maksymalnego przemieszczenia – DD. C. Wykres Blanda-Altmana dla prędkości przemieszczenia rogówki w czasie –  $CV_R$ . D. Wykres Blanda-Altmana dla pola pętli histerezy – HA.

#### **4.6. Zależność parametrów dynamicznych od parametrów morfometrycznych struktur przedniego odcinka oka i wieku**

Analizie poddano również zależność parametrów dynamicznych rogówki od wieku, IOP, CCT oraz SimK (Tab. 11-13, Ryc. 37,38). W przypadku oczu zdrowych zaobserwowano wysoką ujemną korelację pomiędzy CCT a maksymalnym przemieszczeniem rogówki ( $r=-0,63$ ,  $p<0,001$ ) oraz prędkością przemieszczenia wierzchołka rogówki w trakcie obciążenia –  $CV_L$  ( $r=-0,5$ ,  $p<0,001$ ), a także wysoką dodatnią korelację pomiędzy CCT a nachyleniem krzywej powrotu rogówki do stanu równowagi –  $S_{L10-90\%}$  ( $r=0,57$ ,  $p<0,001$ ). Dodatkowo odnotowano umiarkowaną dodatnią korelację pomiędzy SimK a prędkością przemieszczenia wierzchołka rogówki w trakcie obciążenia –  $CV_L$  ( $r=0,45$ ,  $p<0,05$ ).

W przypadku oczu podejrzanych zaobserwowano jedynie wysoką ujemną korelację pomiędzy IOP a czasem pomiędzy ekstremami prędkości przemieszczenia wierzchołka rogówki w czasie –  $\Delta tv$  ( $r=-0,64$ ,  $p<0,05$ ).

Z kolei dla oczu ze stożkiem rogówki odnotowano umiarkowane ujemne korelacje pomiędzy IOP a maksymalnym przemieszczeniem rogówki – MCD ( $r=-0,4$ ,  $p<0,05$ ), czasem trwania przemieszczenia rogówki przy połowie jej maksymalnego przemieszczenia – DD ( $r=-0,41$ ,  $p<0,05$ ), prędkością przemieszczenia wierzchołka rogówki w trakcie obciążenia –  $CV_L$  ( $r=-0,42$ ,  $p<0,05$ ) oraz czasem pomiędzy ekstremami prędkości przemieszczenia wierzchołka rogówki w czasie –  $\Delta tv$  ( $r=-0,4$ ,  $p<0,05$ ).

Tabela 11. Korelacje pomiędzy parametrami dynamicznymi rogówki a wiekiem, ciśnieniem wewnątrzgałkowym, centralną grubością rogówki i symulowaną keratometrią w grupie oczu zdrowych, gdzie r to współczynnik korelacji.

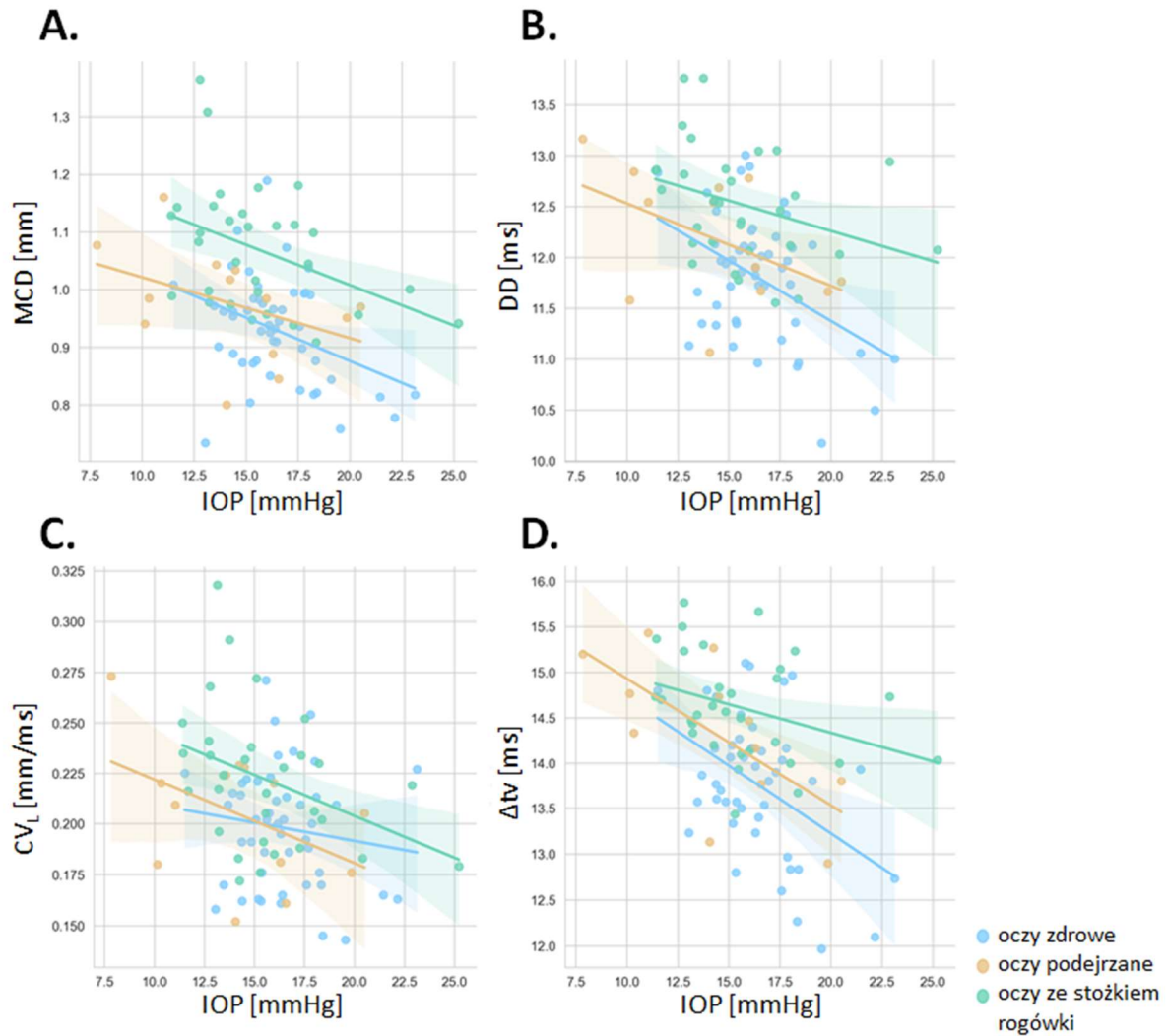
	wiek		IOP		CCT		SimK Avg	
	r	p	r	p	r	p	r	p
MCD [mm]	0,28	<b>&lt;0,05</b>	-0,29	<b>&lt;0,05</b>	-0,63	<b>&lt;0,001</b>	0,22	0,13
DD [ms]	0,14	0,32	-0,25	0,08	-0,36	<b>&lt;0,05</b>	0,27	0,06
L/R	-0,16	0,29	0,08	0,61	0,15	0,30	0,07	0,62
CV <sub>L</sub> [mm/ms]	0,24	0,09	-0,11	0,45	-0,50	<b>&lt;0,001</b>	0,45	<b>&lt;0,05</b>
CV <sub>R</sub> [mm/ms]	-0,20	0,17	0,27	0,07	0,48	<b>&lt;0,001</b>	-0,12	0,43
Δtv [ms]	0,04	0,78	-0,31	<b>&lt;0,05</b>	-0,29	<b>&lt;0,05</b>	0,17	0,24
HA [mJ]	-0,28	<b>0,05</b>	0,07	0,64	-0,09	0,55	0,33	<b>&lt;0,05</b>
S <sub>L10-90%</sub> [mN/mm]	-0,31	<b>&lt;0,05</b>	0,22	0,14	0,57	<b>&lt;0,001</b>	-0,24	0,09
S <sub>R10-90%</sub> [mN/mm]	-0,21	0,15	0,16	0,29	0,36	<b>&lt;0,05</b>	-0,13	0,37

Tabela 12. Korelacje pomiędzy parametrami dynamicznymi rogówki a wiekiem, ciśnieniem wewnątrzgałkowym, centralną grubością rogówki i symulowaną keratometrią w grupie oczu podejrzanych, gdzie r to współczynnik korelacji.

	wiek		IOP		CCT		SimK Avg	
	r	p	r	p	r	p	r	p
MCD [mm]	0,21	0,44	-0,46	0,11	-0,21	0,45	0,04	0,88
DD [ms]	-0,07	0,82	-0,34	0,28	-0,27	0,34	-0,09	0,75
L/R	-0,06	0,84	-0,24	0,44	0,19	0,52	-0,18	0,54
CV <sub>L</sub> [mm/ms]	0,07	0,79	-0,40	0,18	-0,19	0,51	-0,12	0,68
CV <sub>R</sub> [mm/ms]	-0,09	0,77	0,38	0,22	0,29	0,32	-0,07	0,81
Δtv [ms]	-0,01	0,98	-0,64	<b>&lt;0,05</b>	0,05	0,88	-0,13	0,67
HA [mJ]	0,13	0,65	-0,42	0,17	0,17	0,56	-0,13	0,65
S <sub>L10-90%</sub> [mN/mm]	-0,33	0,23	0,31	0,30	0,31	0,26	-0,35	0,20
S <sub>R10-90%</sub> [mN/mm]	-0,02	0,93	0,41	0,19	-0,02	0,93	0,50	0,07

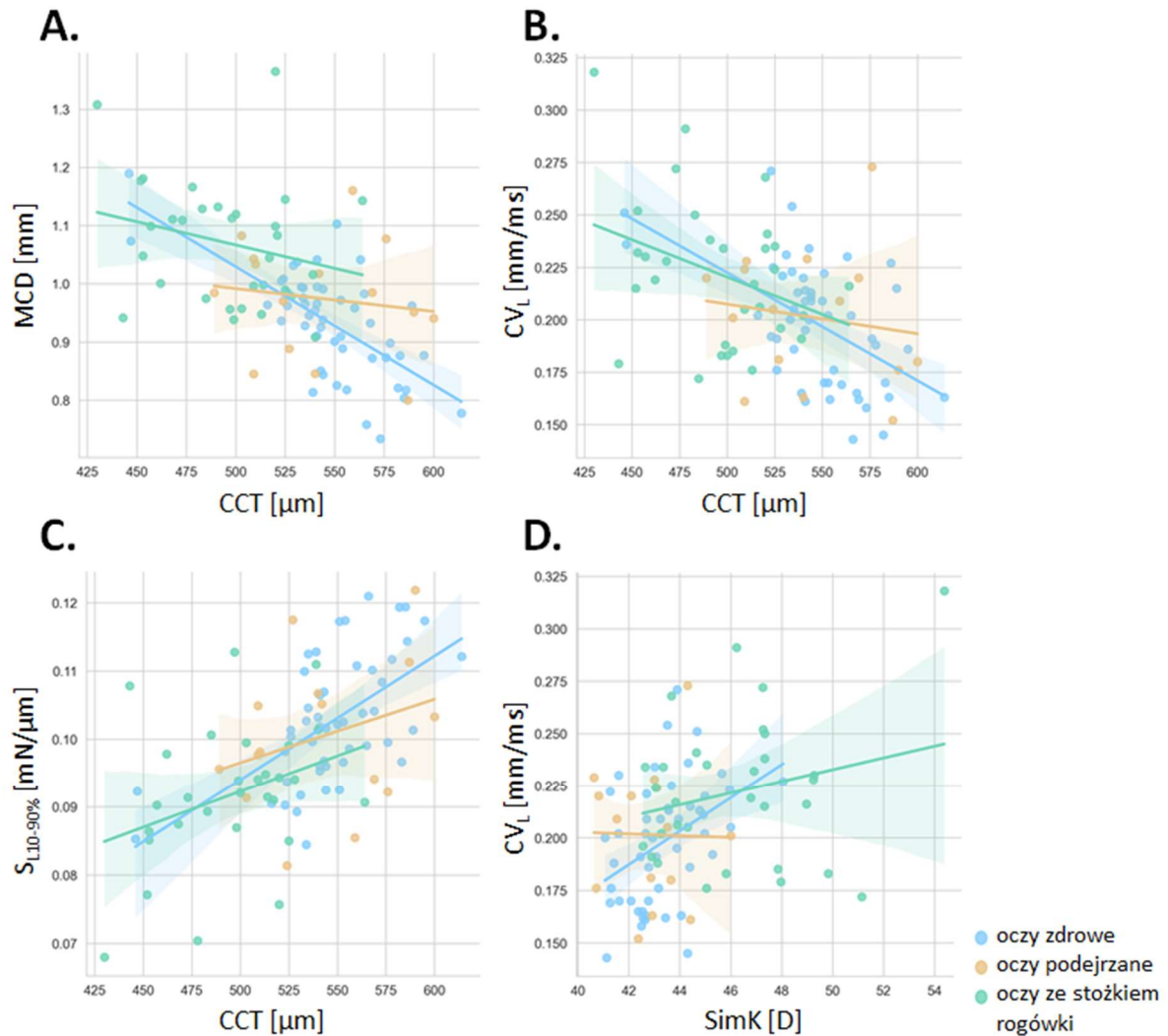
Tabela 13. Korelacje pomiędzy parametrami dynamicznymi rogówki a wiekiem, ciśnieniem wewnątrzgałkowym, centralną grubością rogówki i symulowaną keratometrią w grupie oczu ze stożkiem rogówki, gdzie r to współczynnik korelacji.

	wiek		IOP		CCT		SimK Avg	
	r	p	r	p	r	p	r	p
MCD [mm]	-0,03	0,88	-0,40	<b>&lt;0,05</b>	-0,24	0,20	0,25	0,18
DD [ms]	0,04	0,82	-0,41	<b>&lt;0,05</b>	-0,26	0,15	0,28	0,13
L/R	-0,11	0,54	0,13	0,49	0,05	0,80	-0,08	0,68
CV <sub>L</sub> [mm/ms]	0,12	0,52	-0,42	<b>&lt;0,05</b>	-0,21	0,25	0,04	0,84
CV <sub>R</sub> [mm/ms]	-0,05	0,78	0,33	0,07	0,20	0,27	-0,08	0,68
Δtv [ms]	-0,11	0,56	-0,40	<b>&lt;0,05</b>	-0,13	0,49	0,11	0,55
HA [mJ]	-0,38	<b>&lt;0,05</b>	-0,34	0,07	0,10	0,62	0,08	0,68
S <sub>L10-90%</sub> [mN/mm]	0,19	0,31	0,32	0,09	0,34	0,07	-0,17	0,36
S <sub>R10-90%</sub> [mN/mm]	0,11	0,57	0,23	0,22	0,08	0,69	-0,03	0,88



Rycina 37. Korelacje wybranych parametrów dynamicznych rogówki z ciśnieniem wewnątrzgałkowym – IOP. A. Korelacje pomiędzy IOP a maksymalnym przemieszczeniem rogówki MCD. B. Korelacje pomiędzy IOP a czasem trwania przemieszczenia przy połowie jej maksymalnego przemieszczenia – DD. C. Korelacje pomiędzy IOP a prędkością przemieszczenia rogówki w trakcie obciążenia –  $CV_L$ . D. Korelacje pomiędzy IOP a czasem między ekstremami prędkości przemieszczenia wierzchołka rogówki w czasie –  $\Delta tv$ .





Rycina 38. Korelacje wybranych parametrów dynamicznych rogówki z centralną grubością rogówki – CCT i symulowaną keratometrią – SimK. A. Korelacje pomiędzy CCT a maksymalnym przemieszczeniem rogówki MCD. B. Korelacje pomiędzy CCT a prędkością przemieszczenia rogówki w trakcie obciążenia –  $CV_L$ . C. Korelacje pomiędzy CCT a nachyleniem krzywej obciążenia –  $S_{L10-90\%}$ . D. Korelacje pomiędzy SimK a prędkością przemieszczenia rogówki w trakcie obciążenia –  $CV_L$ .

W związku z wieloma zależnościami pomiędzy IOP a parametrami dynamicznymi rogówki poddano ocenie wpływ IOP na uzyskiwane parametry (Tab. 14). Po wyeliminowaniu wpływu IOP wykazano zależności między parametrami dynamicznymi a przynależnością do grupy dla wszystkich parametrów z wyjątkiem L/R i HA ( $p < 0,05$ ). W przypadku oczu podejrzanych, po wyeliminowaniu wpływu IOP, nie odnotowano żadnego parametru dynamicznego różnicującego je od oczu zdrowych ( $p > 0,05$ ).

Tabela 14. Analiza wariancji parametrów dynamicznych, w których IOP było kowariantem, a cechą grupującą typ rogówki. SS – suma kwadratów, DF – stopnie swobody, F – statystyka testowa.

	ANCOVA						
	SS	DF	F	p	p		
					zdrowe vs. podejrzane	zdrowe vs. ze stożkiem	podejrzane vs. ze stożkiem
MCD [mm]	0,32	2	19,43	<b>&lt;0,001</b>	0,54	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,05</b>
DD [ms]	7,91	2	12,37	<b>&lt;0,001</b>	0,41	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,05</b>
L/R	0,003	2	0,07	0,93			
CV <sub>L</sub> [mm/ms]	0,009	2	4,97	<b>&lt;0,05</b>	0,96	<b>&lt;0,05</b>	<b>&lt;0,05</b>
CV <sub>R</sub> [mm/ms]	0,1	2	11,32	<b>&lt;0,001</b>	0,44	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
Δtv [ms]	10,39	2	12,25	<b>&lt;0,001</b>	0,28	<b>&lt;0,001</b>	0,06
HA [mJ]	0,0	2	0,65	0,52			
S <sub>L10-90%</sub> [mN/mm]	0,001	2	10,87	<b>&lt;0,001</b>	0,81	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,05</b>
S <sub>R10-90%</sub> [mN/mm]	0,002	2	11,53	<b>&lt;0,001</b>	0,62	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>

## V. Dyskusja wyników

Ocena własności biomechanicznych struktur przedniego odcinka oka, poprzez analizę ich dynamicznej reakcji na podmuch powietrza, może mieć istotne zastosowanie kliniczne. Wynika to z faktu, że zmiana właściwości lepkosprężystych może generować zmiany geometryczne w układzie optycznym gałki ocznej, które z kolei oddziałują na refrakcję lub nieodpowiednią reakcją mechaniczną na stres [106,113,196]. W związku z powyższym, stanowić będzie ważne uzupełnienie diagnostyki chorób ektatycznych rogówki, tj. stożka rogówki, zwyrodnienia brzeżnego przezroczystego (PMD) oraz keratoglobusa, celem bardziej kompleksowej oceny stanu rogówki [106,113,197]. W wyniku chorób ektatycznych dochodzi do zmniejszenia sztywności i histerezy rogówki, co przejawia się w dynamicznej odpowiedzi tkanki na podmuch powietrza [10,103,106,113]. Postuluje się, że zmiany biomechaniczne rogówki mogą poprzedzać zmiany strukturalne wykrywane za pomocą tradycyjnych metod diagnostycznych. Ponadto umożliwi określenie stopnia zaawansowania, jak i ocenę skuteczności zastosowanego leczenia [103].

Ocena dynamicznej odpowiedzi tkanki może być również przydatna w planowaniu chirurgii refrakcyjnej i wykrywaniu przeciwwskazań w celu zwiększenia przewidywalności zabiegu, jak i zmniejszenia ryzyka jatrogennej ektazji [10,103,113,198]. W zależności od typu zabiegu usuwana jest różna liczba włókien kolagenowych rogówki. W przypadku metody LASIK (*ang. Laser-Assisted in situ Keratomileusis*) usuwanych jest więcej włókien z przedniej części zrębu rogówki niż w metodach powierzchniowych. W przypadku SMILE (*ang. small incision lenticule extraction*) usuwana jest określona liczba włókien z głębszej części zrębu [106,113]. W związku z tym obserwuje się większą sztywność rogówki po zabiegu SMILE niż LASIK [198].

Dodatkowo biomechanika rogówki wraz z pomiarem jej grubości są istotne w pomiarze IOP i w skuteczniejszej diagnostyce oraz leczeniu jaskry [10,103,104,127]. W przypadku tonometru Goldmana i tonometrów bezkontaktowych do obliczenia IOP wykorzystuje się prawo Imberta-Ficka, zgodnie z którym ciśnienie panujące wewnątrz idealnej kuli o cienkiej ściance jest równe sile niezbędnej do spłaszczenia jej powierzchni podzielonej przez wielkość powierzchni spłaszczenia [104,199]. Jednak prawo to jest dokładne tylko dla materiałów sprężystych, izotropowych o liniowej zależności naprężenie-odkształcenie, a rogówka jest materiałem lepkosprężystym, anizotropowym, a zależność naprężenie-odkształcenie jest

nieliniowa [199–201]. Kolejnym ograniczeniem zastosowania tego prawa względem rogówki jest fakt, iż rogówki nie można uznać za cienką ścianę, a wiele badań wykazało wpływ jej grubości na wartości IOP [199,202,203]. W przypadku większego CCT dochodzi do przeszacowania IOP, natomiast przy cieńszej rogówce IOP jest niedoszacowane, co korygowane jest przy wykorzystaniu specjalnie opracowanych nomogramów [113,204]. Ponadto rogówka nie jest sferyczną powierzchnią, więc w sytuacji, gdy jej krzywizna jest nieregularna pomiar IOP może być błędny, co związane jest z różną objętością komory przedniej przemieszczonej przez aplanację w zależności od kierunku obserwacji [204]. W tonometrach tych pomijana jest natomiast dynamika rogówki mogąca wpływać na wartości IOP [10,103,104,127]. Powstały jednak urządzenia, które umożliwiają zarówno ocenę własności biomechanicznych tkanki, jak i pomiar IOP uwzględniający mechanikę rogówki [178,205].

### **5.1. Charakterystyka badanych grup**

Do badania włączono sumarycznie 96 oczu, w tym 50 oczu zdrowych stanowiących grupę kontrolną, 31 oczu ze stożkiem rogówki (I grupa badawcza) oraz 15 oczu podejrzanych (II grupa badawcza). Oczy podejrzane scharakteryzowano jako oczy z ujemnym wynikiem w automatycznej analizie stożka rogówki w badaniu tomograficznym potwierdzony subiektywną oceną doświadczonego lekarza okulisty przy stożku rogówki w oku towarzyszącym. W przypadku wszystkich badanych grup do kryteriów wyłączenia zaliczono patologie w obrębie przedniego odcinka oka, jaskrę, aktywne stany zapalne, przewlekłe przyjmowanie leków miejscowych oraz przebyte zabiegi w obrębie narządu wzroku mogące wpływać zarówno na parametry morfometryczne, jak i dynamiczne rogówki. W przypadku oczu ze stożkiem rogówki szczególnie istotne były zabieg CXL, w wyniku którego dochodzi do sieciowania włókien kolagenowych rogówki, a w konsekwencji do zwiększenia jej sztywności oraz wszczep ICRS. W związku z usztywnieniem tkanki jej dynamika również ulega zmianom, co uniemożliwia rzeczywistą ocenę odpowiedzi rogówki na bodziec mechaniczny w wyniku podmuchu powietrza [4,103,104,113]. Dodatkowo wykluczano oczy o znacznym stopniu zaawansowania schorzenia z minimalną grubością rogówki mniejszą niż 400  $\mu\text{m}$  ze względu na niską wiarygodność pomiarów.

Istotnym parametrem podczas kwalifikacji pacjentów do udziału w badaniu był wiek, który nie różnił się istotnie pomiędzy grupami ( $p=0,62$ ), co umożliwia nazwanie grup jednorodnymi pod kątem tego parametru. Jest to istotne ze względu na analizę dynamiki rogówki, która wraz z wiekiem będzie ulegała zmianom, gdyż zwiększa się sztywność tkanki. Ponadto w związku ze zmniejszaniem napięcia powiek wraz z wiekiem parametry morfometryczne rogówki także ulegają zmianom [4,103,104,113]. W związku z czym zniesiono wpływ wieku i zachodzących zmian morfometrycznych i dynamicznych rogówki na analizowane parametry.

Dodatkowo grupy nie różniły się między sobą wadą sferyczną ( $p=0,6$ ), cylindryczną ( $p=0,64$ ), jak i ekwiwalentem sferycznym wady wzroku ( $p=0,57$ ). Z logicznego punktu widzenia powinniśmy zaobserwować różnice względem oczu ze stożkiem rogówki, lecz większość z nich stanowiły oczy z wczesnym stożkiem rogówki, kiedy to wada wzroku często nie osiąga wysokich wartości. Natomiast w przypadku oczu z umiarkowanym i średniozaawansowanym stożkiem rogówki subiektywne określenie refrakcji w oprawie próbnej jest utrudnione ze względu na nieregularną rogówkę i wynikający z tego astygmatyzm. Na pewnym etapie badania refrakcji żadna korekcja okularowa nie poprawia widzenia, stąd też osiągnięte wartości sferyczne i cylindryczne nie różnią się istotnie względem oczu zdrowych. Na uwagę zasługuje fakt, że nie zaobserwowano także różnic w długości osiowej gałki ocznej pomiędzy grupami ( $p=0,6$ ).

## **5.2. Ocena morfometryczna rogówki**

Przeprowadzono pełną analizę krzywizn zarówno przedniej, jak i tylnej powierzchni rogówki, w której zaobserwowano istotne różnice pomiędzy badanymi grupami. W przypadku oczu ze stożkiem rogówki odnotowano znaczne zwiększenie symulowanej keratometrii i astygmatyzmu keratometrycznego ( $p<0,001$ ), co związane jest ze zmianą kształtu rogówki na stożkowy i w konsekwencji powstanie astygmatyzmu nieregularnego. Podobne zmiany zaobserwowano dla mocy i astygmatyzmu przedniej oraz tylnej powierzchni rogówki ( $p<0,001$ ), a także ich maksymalnych krzywizn ( $p<0,001$ ). W przypadku oczu podejrzanych nie zaobserwowano żadnych istotnych zmian względem oczu zdrowych ( $p>0,05$ ).

W pachymetrii rogówki odnotowano istotne zmniejszenie CCT i minimalnej grubości rogówki w oczach ze stożkiem rogówki ( $p<0,001$ ), co jest charakterystyczne dla chorób

ektatycznych rogówki. W analizie nabłonka rogówki stwierdzono zmniejszenie centralnej grubości nabłonka w oczach ze stożkiem rogówki względem oczu zdrowych ( $p < 0,05$ ), lecz co ciekawe w odniesieniu do oczu podejrzanych nie zaobserwowano istotnej różnicy ( $p = 0,11$ ). Odnotowano także najmniejszą średnią wartość minimalnej grubości nabłonka rogówki i największą średnią wartość maksymalnej grubości nabłonka rogówki w oczach ze stożkiem rogówki względem oczu zdrowych ( $p < 0,001$ ). Wynika to z tworzenia się charakterystycznego wzoru obwarzanka polegającego na ścięczeniu nabłonka na szczycie stożka, który otoczony jest przez pierścień zgrubiałego nabłonka. Ponadto ogniskowe ścięczenie nabłonka rogówki, czyli różnica pomiędzy jego minimalną a maksymalną grubością, osiągnęło najwyższą wartość dla oczu ze stożkiem rogówki ( $p < 0,001$ ).

Dokonano również analizy całkowitej aberrometrii rogówki na powierzchni o średnicy 5 mm, a ich wartości wyrażane były jako RMS. W przypadku OPD, aberracji wyższego rzędu, astygmatyzmu, komy i aberracji resztkowych odnotowano znacznie wyższe wartości dla oczu ze stożkiem rogówki ( $p < 0,001$ ). Dla żadnego z typów aberracji nie zaobserwowano różnic pomiędzy oczami zdrowymi a podejrzаныmi ( $p > 0,05$ ). Natomiast w przypadku aberracji sferycznych nie stwierdzono także istotnych różnic pomiędzy oczami podejrzаныmi a oczami ze stożkiem rogówki ( $p = 0,1$ ).

Warto zwrócić uwagę na fakt, że dla podstawowych parametrów geometrycznych rogówki nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy oczami zdrowymi a podejrzаныmi. Natomiast dla wszystkich parametrów modułu skryningowego z wyjątkiem CSI front i CSI back w przypadku oczu podejrzanych zaobserwowano istotnie wyższe wartości względem oczu zdrowych ( $p < 0,05$ ), co może pozwolić na ich różnicowanie i stanowić ważne uzupełnienie diagnostyczne celem zapobiegania ektazji w wyniku przeprowadzonego zabiegu keratorefrakcyjnego. W analizie pojedynczego oka CSI front i back były w granicach normy, jednak analiza całej kohorty wykazała, że są istotne różnice między grupami. Pośrednio wskazuje to na fakt, że punkty odcięcia dla rozpoznania stożka rogówki są ustalone nieco wyżej w celu poprawienia swoistości kosztem czułości.

W badaniu Thulasidasa i Teotia z 2020 roku ocenie poddano topografię i tomografię rogówki oczu z jednostronnym stożkiem rogówki w stopniu zaawansowanym (15 oczu) i zestawiono ją z drugim, zdrowym okiem, tzw. podejrzany (15 oczu), oraz z oczami zdrowymi (34 oczu) pochodzącymi od pacjentów kwalifikowanych do laserowej korekcji wady wzroku.

Do badań wykorzystano urządzenie Pentacam (Oculus, Niemcy). Podobnie jak w przypadku naszego badania zaobserwowano znacznie wyższe wartości średniej i maksymalnej keratometrii oraz astygmatyzmu keratometrycznego w przypadku oczu ze stożkiem rogówki względem dwóch pozostałych grup badawczych ( $p < 0,001$ ), które wyniosły odpowiednio  $47,74 \pm 4,52$  D,  $57,68 \pm 8,1$  D oraz  $4,09 \pm 2,02$  D. Nie odnotowano istotnej różnicy pomiędzy grupą oczu zdrowych a oczami podejrzanymi ( $p > 0,05$ ). Ponadto minimalna grubość rogówki również była najmniejsza w grupie oczu ze stożkiem rogówki względem pozostałych grup i wyniosła  $455,13 \pm 29,28$   $\mu\text{m}$  ( $p < 0,001$ ). W przeciwieństwie do naszego badania zaobserwowano istotnie niższą minimalną grubość rogówki w grupie oczu podejrzanych względem oczu zdrowych ( $p < 0,001$ ) [206].

W 2021 roku Pérez-Rueda i wsp. ocenili parametry topograficzne i biomechaniczne z wykorzystaniem odpowiednio urządzenia Pentacam i Corvis ST (Oculus, Niemcy) w oczach zdrowych (61 oczu) i oczach z subklinicznym stożkiem rogówki (20 oczu). Do grupy oczu z subklinicznym stożkiem rogówki zakwalifikowano oczy z niewielkimi objawami topograficznymi stożka rogówki, jak łagodna, asymetryczna muszka astygmatyzmu, średnia keratometria  $< 46,5$  D, minimalna grubość rogówki  $> 490$   $\mu\text{m}$ , brak objawów w lampie szczelinowej oraz kliniczny stożek rogówki w oku towarzyszącym. Nie zaobserwowali oni istotnych różnic pomiędzy grupami w maksymalnej keratometrii, CCT, kome oraz aberracji sferycznej ( $p > 0,05$ ). W przypadku analizowania komy osobno dla przedniej i tylnej powierzchni rogówki odnotowano istotne różnice pomiędzy grupami ( $p < 0,05$ ) [73].

W badaniu Mounir i wsp. za pomocą topografii Sirius (CSO, Włochy) zbadano aberracje wyższego rzędu w oczach ze stożkiem rogówki w różnym stadium: wczesnym (46 oczu), umiarkowanym (52 oczu) i zaawansowanym (40 oczu). Zaobserwowano, że wraz ze stopniem zaawansowania stożka rogówki całkowite aberracje rogówki, koma, astygmatyzm i aberracje sferyczne zwiększają się ( $p < 0,05$ ) [207]. W przypadku naszych badań zaobserwowano, że aberracje sferyczne, koma i astygmatyzm również ulegają zwiększeniu, lecz dokonano zbiorczego porównania względem oczu zdrowych i podejrzanych.

Said i wsp. w 2023 roku przedstawili porównanie pomiarów rogówki oczu zdrowych (48 oczu) i oczu ze stożkiem rogówki w stadium I-III wg Amslera-Krumeicha (62 oczu) z wykorzystaniem AS-OCT (RTVue-100, Optovue, USA) i topografu Wavelight Oculyzer II Pentacam HR (Oculus, Niemcy). Odnotowano spójne z naszymi wynikami zwiększenie

krzywizny zarówno przedniej, jak i tylnej powierzchni rogówki w oczach ze stożkiem rogówki względem oczu zdrowych ( $p \leq 0,001$ ), które dla topografu wyniosły odpowiednio  $52,3 \pm 4,2$  D i  $-7,09 \pm 1,1$  D. Podobnie niższe wartości CCT i minimalnej grubości rogówki zaobserwowano dla oczu ze stożkiem rogówki ( $p < 0,001$ ). Co ciekawe, wykorzystane urządzenia zapewniają porównywalne odczyty z dobrą zgodnością w zakresie pachymetrii rogówki dla oczu ze stożkiem rogówki ( $p > 0,05$ ) oraz dla obu grup w przypadku krzywizny tylnej powierzchni rogówki ( $p > 0,05$ ). Natomiast dla krzywizny przedniej powierzchni rogówki uzyskiwane wyniki różniły się istotnie pomiędzy aparatami w obu grupach ( $p < 0,001$ ) [208].

Ostadian i wsp. porównali mapy grubości nabłonka rogówki mierzone za pomocą SOCT (Spectralis Heidelberg Engineering, Niemcy) w oczach zdrowych (24 oczu), z subklinicznym (17 oczu) oraz wczesnym stożkiem rogówki (22 oczu). Grupę oczu z subklinicznym stożkiem rogówki stanowili pacjenci z prawidłowym widzeniem, ale podejrzanymi mapami topograficznymi. W badaniu nie zaobserwowano różnic pomiędzy grupami dla centralnej i maksymalnej grubości nabłonka rogówki ( $p > 0,05$ ). W przypadku minimalnej grubości nabłonka rogówki odnotowano istotnie niższą wartość dla oczu z wczesnym stożkiem rogówki względem oczu z subklinicznym stożkiem rogówki ( $p < 0,001$ ) [209]. Istniejące różnice w obserwacjach względem prowadzonych przez nas badań wynikają z faktu, że grupę oczu ze stożkiem rogówki stanowią oczy o różnym stadium zaawansowania schorzenia.

W badaniu Li i wsp. dokonano oceny map grubości nabłonka rogówki w oczach zdrowych (145 oczu) i ze stożkiem rogówki (35 oczu), które uzyskano za pomocą SOCT Avanti (RTVue, Optovue, USA). Nie zaobserwowano istotnej różnicy w centralnej grubości nabłonka rogówki, jak i w jego górnej hemisferze ( $p > 0,05$ ). W przypadku minimalnej grubości nabłonka zaobserwowano znacznie niższe wartości dla oczu ze stożkiem rogówki ( $p < 0,001$ ), co jest zgodne z uzyskanymi przez nas wynikami. Dla parametru ogniskowego ścięczenia nabłonka rogówki (MIN-MAX) odnotowano znacznie większą różnicę dla oczu ze stożkiem rogówki, która wyniosła  $-18,7 \pm 8,0$   $\mu\text{m}$  ( $p < 0,001$ ) [210]. Podobną tendencję zaobserwowano w prowadzonym przez nas badaniu.



### **5.3. Ocena zastosowania prototypowego systemu SS-OCT z układem podmuchu powietrza do oceny biometrii gałki ocznej i dynamiki struktur przedniego odcinka oka**

Prototypowy system SS-OCT z układem podmuchu powietrza umożliwia ocenę parametrów biometrycznych gałki ocznej, jak CCT, ACD, LT, i AL oraz wielu parametrów dynamicznych rogówki, które pośrednio opisują biomechanikę i sztywność tkanki. Aktualnie nie ma komercyjnie dostępnego aparatu, który dostarcza wyżej wspomnianych danych biometrycznych i dynamicznych za pomocą jednego pomiaru. W przypadku urządzenia ORA otrzymujemy skorygowane IOP oraz parametry opisujące odpowiedź tkanki na podmuch powietrza, co pośrednio opisuje biomechanikę tkanki [113,127]. Jednak w USA aparat ten wykorzystuje się przede wszystkim do diagnostyki i oceny progresji jaskry [11,178,205]. Z kolei Corvis ST umożliwia pomiar IOP, CCT i ocenę dynamiki rogówki w wyniku podmuchu powietrza, jak maksymalne wychylenie oraz czas, prędkość i długość aplanacji, czyli spłaszczenia rogówki [11,103,177,178]. Ponadto uzyskiwane są przekrojowe obrazy rogówki, a także możliwa jest analiza wideo przedstawiająca zachowanie rogówki w trakcie pomiaru [11,170,177–180]. Dodatkowym atutem Corvis ST jest możliwość jego zastosowania wraz z tomografem rogówki Pentacam, co pozwala na kompleksową ocenę tkanki, tj. zarówno jej dynamiczną odpowiedź na bodziec, jak i geometrię [11,103,117,184].

W związku z faktem, że ruch oka i jego poszczególnych komponentów w trakcie podmuchu powietrza trwa kilkadziesiąt milisekund wykorzystanie w prototypowym aparacie systemu SS-OCT pozwoliło na szybkie obrazowanie tkanki z jednoczesnym zachowaniem wysokiej rozdzielczości. Dodatkową zaletą systemu jest zdolność obrazowania całej gałki ocznej, co pozwala na biometryczną ocenę nie tylko struktur przedniego odcinka oka (CCT, ACD, LT), ale i ciała szklanego oraz tylnego bieguna gałki ocznej. Ponadto system charakteryzuje się szybkością skanowania osiowego wynoszącą 30 000 skanów/s, czyli o jeden rząd wielkości wyższą niż prędkość obrazowania aparatu Corvis ST [137,158].

Prace nad zastosowanym w naszym badaniu prototypem SS-OCT z układem podmuchu powietrza trwały w Instytucie Fizyki UMK od kilku lat [131,137,138,158]. Dokonano wielu badań dotyczących zgodności i powtarzalności pomiarów. W badaniu opublikowanym w 2019 roku przez Jiménez-Villara i wsp. zestawiono współczynniki korelacji wewnątrzklasowej (*ang.*

*Intraclass Correlation Coefficient – ICC*), dla wszystkich parametrów z wyjątkiem HA oraz CCT i LT. W trakcie kompresji stwierdzono dobrą ( $0,75 < ICC < 0,9$ ) lub doskonałą ( $ICC > 0,9$ ) odtwarzalność międzysesyjną. Najwyższe wartości ICC (bliskie 1,0) uzyskiwane są dla odległości wewnątrzgałkowych z wyjątkiem CCT [158].

W związku z wykorzystaniem podmuchu powietrza jako bodźca wzbudzającego tkankę uwzględniono również ruch oka jako całości wywołanego jego działaniem. Dlatego analizowano także przemieszczenie siatkówki w wyniku działania strumienia powietrza i uznano go jako parametr kompensujący retrakcję (przemieszczenie) oka. Dla wszystkich parametrów opisujących dynamikę rogówki, cofnięcie gałki ocznej w wyniku podmuchu powietrza okazało się istotne ( $p < 0,05$ ), lecz w przypadku parametrów L/R i  $\Delta tv$  wielkość efektu była średnią, a dla  $tv_1$  słaba. Według badań Jiménez-Villara i wsp. metodologia korekcji retrakcji oka nie wpływa na powtarzalność [158]. W naszym badaniu zauważono tę samą tendencję dla parametru maksymalnego przemieszczenia rogówki, który bez korekcji cofnięcia gałki ocznej w wyniku podmuchu powietrza był zawyżony.

W przypadku aparatu ORA nie dochodzi do kompensowania uzyskiwanych wartości o ruch całej gałki ocznej, a parametry te wyrażane są w mmHg, więc wpływ ruchu gałki ocznej wydaje się niepewny. Natomiast w nowszej generacji urządzeń Corvis ST ocenie podlega przemieszczenie peryferyjnej części rogówki, które odzwierciedlać powinno ruch całej gałki ocznej w wyniku podmuchu powietrza, a to z kolei zapewniać bardziej wiarygodną ocenę dynamicznej odpowiedzi rogówki [158,180].

Celem oceny przydatności klinicznej systemu dokonano porównania uzyskiwanych za jego pomocą parametrów biometrycznych z wartościami pochodzącymi z aparatów komercyjnych. Zaobserwowano wysoką zgodność dla parametrów CCT i ACD. Natomiast dla parametru AL wystąpiła statystycznie istotna różnica pomiędzy aparatami, lecz miara efektu mówiąca o istotności klinicznej była słaba. Z kolei w przypadku LT prototypowy system SS-OCT zawyżał jego wartości, a miara efektu była wysoka, więc pod względem klinicznym różnica ta okazała się istotna. Biorąc pod uwagę prowadzone badania najbardziej istotnymi parametrami były CCT, ACD i AL, dla których odnotowano wystarczająco dobrą zgodność pomiędzy prototypowym systemem SS-OCT a aparatami komercyjnymi. Potwierdza to zasadność wykorzystania tego rozwiązania technologicznego do prowadzonych badań i potwierdza wiarygodność uzyskiwanych wyników.

## 5.4. Ocena dynamiki rogówki

Parametry uzyskiwane za pomocą prototypowego systemu SS-OCT wyrażają dynamiczną odpowiedź rogówki na bodziec w postaci podmuchu powietrza, więc pośrednio dostarczają informacji o własnościach biomechanicznych tkanki i jej sztywności. W ramach prowadzonych badań wyodrębniono 9 parametrów: maksymalne przemieszczenie wierzchołka rogówki ( $MCD$ ), czas trwania przemieszczenia rogówki przy połowie jej maksymalnego przemieszczenia ( $DD$ ), stosunek pola pod krzywą przemieszczenia rogówki w momencie obciążania względem pola pod krzywą w momencie powrotu do stanu równowagi ( $L/R$ ), prędkość przemieszczenia rogówki w trakcie obciążenia ( $CV_L$ ) i odciążenia ( $CV_R$ ) oraz czas pomiędzy nimi ( $\Delta tv$ ), a także pole pętli histerezy ( $HA$ ) i nachylenie krzywej obciążenia ( $S_{L10-90\%}$ ) i powrotu ( $S_{R10-90\%}$ ) do stanu równowagi w cyklu przemieszczenie-siła.

Dla wszystkich parametrów, z wyjątkiem  $L/R$  oraz  $HA$ , zaobserwowano istotne różnice pomiędzy oczami zdrowymi a oczami ze stożkiem rogówki ( $p < 0,05$ ). W przypadku oczu ze stożkiem rogówki maksymalne przemieszczenie wierzchołka rogówki było większe niż w oczach zdrowych i wyniosło  $1,07 \pm 0,11$  mm ( $p < 0,001$ ). Prędkość przemieszczenia rogówki w dwóch ekstremach również były istotnie większe w oczach ze stożkiem rogówki ( $p < 0,05$ ). Wynika to z faktu, że w rogówce dotkniętej chorobą ektatyczną dochodzi do zmian integralności strukturalnej i morfologicznej poprzez zmianę zawartości kolagenu oraz apoptozę keratocytów, a w konsekwencji do jej ścieńczenia i zmniejszenia sztywności [15,16]. W związku z tym rogówka ze stożkiem w łatwiejszy sposób ulega deformacji w wyniku podmuchu powietrza ze względu na mniejszy opór, stąd też maksymalne przemieszczenie i prędkości przemieszczenia są większe niż w oczach zdrowych.

W przypadku oczu podejrzanych nie zaobserwowano istotnych różnic względem oczu ze stożkiem rogówki dla parametrów  $CV_L$  oraz  $\Delta tv$  ( $p > 0,05$ ). Natomiast względem oczu zdrowych nie odnotowano różnic dla żadnego z parametrów ( $p > 0,05$ ). W przypadku  $MCD$ ,  $DD$  oraz  $\Delta tv$  wykazano wartości pośrednie pomiędzy oczami zdrowymi a ze stożkiem rogówki. W związku z tym należałoby rozpatrzyć te parametry jako krytyczne do wykrywania oczu ze zwiększonym ryzykiem ektazji, lecz wymaga to zbadania większej liczby oczu podejrzanych.

Poddano także ocenie zależność parametrów dynamicznych od parametrów morfometrycznych struktur przedniego odcinka gałki ocznej oraz wieku. Odnotowano wiele

zależności przede wszystkim od ciśnienia wewnątrzgałkowego i centralnej grubości rogówki, a także symulowanej keratometrii. W przypadku oczu zdrowych zaobserwowano, że maksymalne przemieszczenie rogówki oraz prędkość przemieszczenia rogówki w trakcie obciążenia ulegają zwiększeniu wraz z cieńszą rogówką. Natomiast im grubsza rogówka tym prędkość przemieszczenia rogówki w trakcie odciążania oraz nachylenie krzywej obciążenia w cyklu przemieszczenie-siła ulegają zwiększeniu. Ponadto prędkość przemieszczenia rogówki w trakcie obciążenia zwiększa się wraz z większą krzywizną rogówki. Z kolei dla oczu podejrzanych odnotowano jedną istotną zależność, mianowicie wraz ze wzrostem IOP dochodzi do zmniejszenia czasu pomiędzy ekstremami prędkości przemieszczenia rogówki. W przypadku oczu ze stożkiem zaobserwowano ujemne zależności jedynie od IOP. W związku z faktem, że na wiele parametrów dynamicznych wpływa IOP wyeliminowano go i ponownie dokonano analizy wariancji, lecz nie wykazano istotnych różnic względem pierwotnej analizy.

Aktualnie istnieją tylko dwa komercyjnie dostępne urządzenia pozwalające na ocenę własności biomechanicznych rogówki, a w związku z tym, że cechują się one innym sposobem obrazowania uzyskiwane parametry są inne, co uniemożliwia porównywanie ich z naszymi wynikami. Aparat ORA wykorzystuje emiter podczerwieni oraz system detekcji podczerwieni, który rejestruje intensywność światła odbitego od rogówki w trakcie podmuchu powietrza, a otrzymane parametry wyrażane są w mmHg. Z kolei aparat Corvis ST za pomocą ultraszybką kamerę Scheimpfluga rejestruje deformację rogówki w postaci obrazów przekrojowych, pozwalając na analizę dynamicznej odpowiedzi rogówki w postaci maksymalnej amplitudy deformacji, czasu, długości oraz prędkości osiągnięcia pierwszego i drugiego spłaszczenia rogówki. W przypadku prototypowego systemu SS-OCT do pomiaru dochodzi jedynie w wierzchołku rogówki przy czym momenty aplanacji nie zostają zobrazowane, a analizowane prędkości to dwa ekstrema osiągnięte w trakcie deformacji, które niekoniecznie muszą być osiągnięte w momencie spłaszczenia rogówki.

W ocenianych parametrach biomechanicznych za pomocą Corvis ST Pérez-Rueda i wsp. zaobserwowali zwiększenie maksymalnej amplitudy deformacji w oczach z subklinicznym stożkiem rogówki względem oczu zdrowych, które wyniosły odpowiednio  $1,13 \pm 0,11$  mm i  $1,03 \pm 0,1$  mm ( $p < 0,05$ ). Dodatkowo prędkość w momencie pierwszej, jak i drugiej aplanacji była wyższa w oczach z subklinicznym stożkiem rogówki i wyniosła odpowiednio  $0,16 \pm 0,02$  m/s i  $-0,27 \pm 0,04$  m/s, a w oczach zdrowych wyniosła odpowiednio  $0,14 \pm 0,02$  m/s i  $-0,23$

$\pm 0,04$  m/s ( $p < 0,05$ ). W badaniu tym zdefiniowano oczy z subklinicznym stożkiem rogówki jako oczy z niewielkimi/podejrzanyymi objawami topograficznymi (łagodna, asymetryczna muszka), z średnią keratometrią  $< 46,5$  D i minimalną grubością rogówki  $> 490$   $\mu$ m, a także bez zmian w lampie szczelinowej, lecz ze stożkiem rogówki w oku towarzyszącym [73].

W badaniu Catálan-Lópeza i wsp. z 2018 roku za pomocą urządzenia Corvis ST dokonano oceny własności biomechanicznych rogówki w oczach zdrowych (100 oczu), z jednostronnym stożkiem rogówki (18 oczu) oraz w oczach zdrowych przy stożku rogówki w drugim oku (18 oczu), podobnie jak w owej pracy. Amplituda deformacji rogówki była największa dla oczu ze stożkiem rogówki i wyniosła  $1,15 \pm 0,13$  mm ( $p < 0,05$ ), a dla pozostałych grup różnice nie były istotne ( $p > 0,05$ ). Nie zaobserwowano również istotnych różnic pomiędzy grupami w prędkości pierwszej aplanacji ( $p > 0,05$ ). Z kolei podczas drugiej aplanacji prędkość była największa dla oczu ze stożkiem rogówki i wyniosła  $-0,45 \pm 0,11$  m/s i różniła się istotnie względem oczu zdrowych ( $p < 0,05$ ), natomiast pomiędzy pozostałymi grupami nie zaobserwowano istotnych różnic ( $p > 0,05$ ) [211]. Poczyniono podobne obserwacje względem naszego badania i nie stwierdzono różnic pomiędzy oczami zdrowymi a podejrzanyymi. Podobnie, jak w naszym badaniu, nie opisano żadnego parametru wyrażającego dynamiczną odpowiedź tkanki z wyjątkiem średnicy drugiej aplanacji, który pozwoliłby na odróżnienie oczu podejrzanych od zdrowych.

W 2020 roku Shiga i wsp. opublikowali badanie dotyczące oceny biomechanicznej i tomograficznej oczu podejrzanych, tj. bez zmian w lampie szczelinowej, niewykazujących zmian w topografii i tomografii rogówki oraz ze stożkiem rogówki w oku towarzyszącym. Do badań włączono 52 oczy zdrowe i 23 oczy podejrzane. Podobnie jak w naszym badaniu, pomiędzy grupami nie odnotowano istotnych różnic w CCT i średniej keratometrii ( $p > 0,05$ ). Nie zaobserwowano również istotnej różnicy w prędkości pierwszej aplanacji ( $p > 0,05$ ). W oczach podejrzanych odnotowano jednak wyższą wartość dla współczynnika amplitudy odkształcenia w odległości 2 mm od wierzchołka rogówki ( $p < 0,001$ ) oraz niższą dla wskaźnika relacji grubości rogówki do profilu poziomego ( $p < 0,05$ ) i parametru sztywności A1 ( $p < 0,001$ ) [71].

Zhang i wsp. dokonali oceny morfologicznej i biomechanicznej rogówek oczu zdrowych (50 oczu), podejrzanych (15 oczu) i z klinicznym stożkiem rogówki (45 oczu). Do oceny geometrii rogówki wykorzystano aparat Pentacam, a do własności biomechanicznych

urządzenia Corvis ST i ORA. Do oczu podejrzanych włączono oczy zdrowe, tj. z prawidłową rogówką w badaniu biomikroskopowym, prawidłową topografią rogówki bez asymetrycznej muszki, ujemnym skринingiem w kierunku stożka rogówki, lecz przy stożku rogówki w oku towarzyszącym. Natomiast oczy z klinicznym stożkiem rogówki cechowały się nieregularną rogówką oraz co najmniej jednym z objawów biomikroskopowych. Podobnie jak w naszym badaniu, zauważono zwiększenie amplitudy deformacji rogówki w oczach ze stożkiem rogówki względem oczu zdrowych i podejrzanych ( $p < 0,001$ ). Nie zaobserwowano natomiast istotnej różnicy pomiędzy oczami zdrowymi a podejrzanyymi ( $p = 0,75$ ). Z kolei dla prędkości rogówki zarówno przy pierwszej, jak i drugiej aplanacji odnotowano wyższe wartości dla oczu ze stożkiem rogówki ( $p < 0,05$ ). Ponownie nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy oczami zdrowymi a podejrzanyymi dla podstawowych parametrów dynamicznych ( $p > 0,05$ ). Jednak bardziej zaawansowane parametry, takie jak: amplituda ugięcia pierwszej i drugiej aplanacji, maksymalna wartości stosunku amplitudy deformacji przy wierzchołku oraz 1 i 2 mm od wierzchołka rogówki, a także indeks biomechaniczny Corvis i indeks tomograficzno-biomechaniczny, umożliwiają różnicowanie oczu podejrzanych od oczu zdrowych ( $p < 0,05$ ). Co ciekawe, w przypadku aparatu ORA zaobserwowano mniejsze wartości CRF i CH dla oczu podejrzanych względem oczu zdrowych ( $p < 0,05$ ) oraz dla oczu ze stożkiem rogówki względem oczu zdrowych i podejrzanych ( $p < 0,001$ ) [72].

Aktualnie trwają także badania nad zastosowaniem wielopunktowego OCT typu air-puff do oceny biomechanicznej asymetrii rogówki [212–214]. Ocena asymetrii rogówki dokonywana już jest w mapach krzywizn, grubości oraz wysokości rogówki i cechuje się ona wysoką czułością w wykrywaniu różnic pomiędzy hemisferą górną a dolną rogówki. W związku z tym zasadne wydaje się być prowadzenie badań nad asymetrią w dynamicznej odpowiedzi rogówki, szczególnie w oczach podejrzanych.

Podsumowując, istnieją sprawdzone metody diagnostyczne, przede wszystkim topograficzne i tomograficzne, służące wykrywaniu stożka rogówki i monitorowaniu jego postępu. W wyniku stożka rogówki dochodzi do wielu zmian morfometrycznych rogówki, w tym zwiększenia jej krzywizn oraz zmniejszenia grubości. W przypadku nabłonka rogówki obserwuje się charakterystyczny wzór obwarzanka, tj. ścięczenie nabłonka na wierzchołku stożka, który otoczony jest pierścieniem zgrubiałego nabłonka. Z kolei aberracje rogówki ulegają zwiększeniu. Uzupełnieniem diagnostyki może stać się ocena dynamiki rogówki

w wyniku stymulowania jej podmuchem powietrza, co pośrednio dostarcza informacji na temat biomechaniki tkanki. W przeprowadzonym badaniu wykorzystano ku temu prototypowe urządzenie optycznej koherentnej tomografii ze strojonym źródłem światła, które pozwala na szybkie obrazowanie tkanki przy zachowaniu wysokiej rozdzielczości. Dla oczu ze stożkiem rogówki obserwuje się zmniejszenie sztywności tkanki, co manifestowane jest między innymi przez zwiększenie maksymalnego przemieszczenia rogówki, czasu trwania przemieszczenia rogówki w połowie jej maksymalnego przemieszczenia, prędkości przemieszczenia w dwóch ekstremach oraz zwiększenie czasu pomiędzy ekstremami prędkości. Natomiast wyzwaniem diagnostycznym staje się wykrywanie oczu podejrzanych, tj. oczu z ujemnym wynikiem w automatycznej analizie stożka rogówki w badaniu tomograficznym przy stożku rogówki w oku towarzyszącym. W wyniku przeprowadzonego badania nie odnotowano żadnych zmian morfometrycznych względem oczu zdrowych, z wyjątkiem parametrów modułu skringowego w kierunku stożka rogówki (poza CSI front i back). Nie zaobserwowano także zmian w dynamicznej odpowiedzi tkanki na podmuch powietrza. Istnieją jednak badania, które przy zastosowaniu zaawansowanych protokołów, szczególnie połączenia tomografii rogówki z analizą jej dynamicznej odpowiedzi na podmuch powietrza, różnicują oczy podejrzane bądź z subklinicznym stożkiem rogówki. Niemniej, w dalszej perspektywie należy kontynuować badania nad doskonaleniem metod diagnostycznych, które umożliwią jednoznaczne wykrywanie oczu podejrzanych.

## **5.5. Ograniczenia pracy**

1. Niewielka liczebność grupy oczu podejrzanych – 15 oczu. Taka liczebność grupy wynika z niezbyt dużej liczby pacjentów o specyficznej charakterystyce opisanej w sekcji metody, tj.: oko bez zmian klinicznych i tomograficznych przy stożku rogówki w drugim oku. W najnowszych publikacjach z tego zakresu liczba oczu podejrzanych jest zbliżona do przeprowadzonego badania.
2. Pomiar za pomocą prototypu SS-OCT dokonywany jest w jednym punkcie, tj. w wierzchołku rogówki, więc nie uzyskuje się obrazów przekrojowych w związku z czym brak jest informacji o sztywności tkanki w innych sektorach rogówki. Niemniej tak pozyskane dane przedstawiają ogólną charakterystykę dynamiczną rogówki, a pomiar dokonywany jest szybko przy zachowaniu wysokiej rozdzielczości.

3. W warunkach laboratoryjnych zakres głębokości obrazowania dla prototypowego systemu SS-OCT wyniósł 27,95 mm, lecz w rzeczywistości w przypadku gałek ocznych o długości powyżej 25,5 mm konieczne było wyeliminowanie wysokich częstotliwości sygnału w programie Labview celem usunięcia szumu związanego z pracą lasera. W konsekwencji dochodziło do niewielkiego zmniejszenia rozdzielczości osiowej, która nie wpływała znacząco na opracowywane dane. W niektórych przypadkach, szczególnie przy AXL >26,0 mm, zobrazowanie siatkówki na M-skaniu było niemożliwe, co wynikać mogło dodatkowo z pozycjonowania aparatu względem pacjenta i odległości od przedniej powierzchni rogówki.
4. Konieczność manualnej segmentacji przedniej i tylnej powierzchni rogówki i soczewki oraz siatkówki na M-skaniu, co wymagało znacznej precyzji operatora. Celem zachowania powtarzalności segmentacja wykonywana była przez jednego operatora, lecz dla pełnego obiektywizmu w ocenie kształtu krzywizn, szczególnie podczas podmuchu powietrza, drugi operator kontrolował wysegmentowane pliki.



## VI. Wnioski

1. W oczach ze stożkiem rogówki dochodzi do zmian morfometrycznych struktur przedniego odcinka oka, w tym do:
  - zwiększenia krzywizny przedniej i tylnej powierzchni rogówki;
  - zwiększenia astygmatyzmu keratometrycznego przedniej i tylnej powierzchni rogówki;
  - zmniejszenia grubości centralnej i minimalnej rogówki;
  - zmniejszenia grubości centralnej i minimalnej nabłonka rogówki;
  - zwiększenia grubości maksymalnej nabłonka rogówki;
  - zwiększenia ogniskowego ścięczenia nabłonka rogówki;
  - zwiększenia głębokości komory przedniej;
  - zwiększenia całkowitych aberracji rogówki.
2. Prototypowy system SS-OCT z układem podmuchu powietrza umożliwia ocenę dynamicznych parametrów struktur przedniego odcinka oka przy zachowaniu wysokiej zgodności w uzyskiwanych danych biometrycznych względem aparatów komercyjnych.
3. W oczach ze stożkiem rogówki zachodzą zmiany w sztywności tkanki, które manifestowane są w jej dynamicznej odpowiedzi na bodziec w postaci podmuchu powietrza poprzez:
  - zwiększenie maksymalnego przemieszczenia rogówki;
  - zwiększenie czasu trwania przemieszczenia rogówki przy połowie jej maksymalnego przemieszczenia;
  - zwiększenie prędkości przemieszczenia rogówki w czasie w dwóch ekstremach;
  - zwiększenie czasu pomiędzy ekstremami prędkości przemieszczenia rogówki;
  - zmniejszenie nachylenia krzywej obciążenia i powrotu do stanu równowagi w cyklu przemieszczenie-siła.
4. Dla oczu podejrzanych nie wykryto żadnego parametru dynamicznego różnicującego je od oczu zdrowych.
5. Ruch całej gałki ocznej w wyniku podmuchu powietrza istotnie wpływa na parametry dynamiczne rogówki uzyskiwane za pomocą prototypowego systemu SS-OCT.

6. W oczach zdrowych maksymalne przemieszczenie oraz prędkość przemieszczenia rogówki w pierwszym ekstremum wzrasta wraz ze zmniejszoną centralną grubością rogówki. Natomiast nachylenie krzywej powrotu do stanu równowagi zwiększa się wraz z większą centralną grubością rogówki. W przypadku prędkości przemieszczenia rogówki w pierwszym ekstremum ulega ona zwiększeniu przy bardziej stromej rogówce.
7. W przypadku oczu podejrzanych czas pomiędzy ekstremami prędkości przemieszczenia wierzchołka rogówki zmniejsza się wraz ze wzrostem IOP.
8. W oczach ze stożkiem rogówki wzrostowi IOP towarzyszy zmniejszenie maksymalnego przemieszczenia rogówki i czasu trwania przemieszczenia rogówki przy połowie jej maksymalnego przemieszczenia oraz prędkości przemieszczenia rogówki w pierwszym ekstremum, a także czasu pomiędzy ekstremami prędkości.

## VII. Streszczenia

**Wstęp:** W stożku rogówki dochodzi do wielu zmian morfometrycznych rogówki, w tym jej ścięćczenia, zwiększenia krzywizny, pojawienia się wysokiego nieregularnego astygmatyzmu, które z kolei prowadzą do znacznego obniżenia ostrości wzroku. Istotnym aspektem jest wykrycie schorzenia na bardzo wczesnym etapie. Aktualnie istnieje wiele metod obrazowania geometrii rogówki, które umożliwiają wykrycie stożka rogówki, monitorowanie jego postępu, jak i obserwację zastosowanego leczenia. Ważnym uzupełnieniem diagnostyki jest ocena dynamiki rogówki, która warunkuje zachowanie jej prawidłowej geometrii, a zarazem funkcji.

**Cel:** Ocena morfometryczna przedniego odcinka w oczach zdrowych, podejrzanych oraz ze stożkiem rogówki przy wykorzystaniu komercyjnie dostępnych aparatów optycznej koherentnej tomografii (OCT) oraz ocena przydatności klinicznej prototypowego urządzenia optycznej koherentnej tomografii ze strojonym źródłem światła (SS-OCT) z układem podmuchu powietrza do oceny dynamiki rogówki.

**Materiał i metody:** Do badania włączono 96 oczu, w tym 50 oczu zdrowych, 15 oczu podejrzanych i 31 oczu ze stożkiem rogówki od wczesnego do umiarkowanego stadium. U pacjentów przeprowadzono pełne badanie okulistyczne wraz z oceną tomograficzną rogówki (MS-39, CSO, Włochy), biometrią optyczną (IOLMaster 700, Zeiss, Niemcy) oraz pomiarem własności dynamicznych rogówki za pomocą prototypowego systemu SS-OCT z układem podmuchu powietrza.

**Wyniki:** Oczy ze stożkiem rogówki cechowały się największą symulowaną keratometrią, której średnia wartość wyniosła  $46,2 \pm 2,85$  D ( $p < 0,001$ ). Zaobserwowano także znacznie wyższe wartości maksymalnej krzywizny przedniej i tylnej powierzchni rogówki dla oczu ze stożkiem rogówki ( $p < 0,001$ ). Centralna grubość rogówki (CCT) osiągnęła znacznie niższe wartości dla oczu ze stożkiem rogówki, a jej mediana wyniosła  $499,0 \mu\text{m}$  ( $470,5\text{-}520,0$ ) ( $p < 0,001$ ). W przypadku centralnej i minimalnej grubości nabłonka rogówki zaobserwowano niższe wartości dla oczu ze stożkiem rogówki względem oczu zdrowych ( $p < 0,05$ ). Całkowite aberracje rogówki były znacznie wyższe w przypadku oczu ze stożkiem rogówki ( $p < 0,001$ ). Wykorzystany do oceny dynamiki rogówki prototypowy system SS-OCT wykazał się dużą zgodnością względem aparatów komercyjnych dla parametrów biometrycznych, jak CCT, głębokość komory przedniej (ACD) i długość osiowa gałki ocznej (AL). Maksymalne przemieszczenie

rogówki było największe dla oczu ze stożkiem rogówki i jego średnia wartość wyniosła  $1,07 \pm 0,11$  mm ( $p < 0,001$ ). Ponadto rogówki oczu ze stożkiem osiągnęły większą prędkość przemieszczenia wierzchołka w czasie w dwóch ekstremach, a czas pomiędzy nimi był dłuższy ( $p < 0,05$ ).

**Wnioski:** W oczach ze stożkiem rogówki dochodzi do zwiększenia krzywizny rogówki, zmniejszenia grubości rogówki oraz zwiększenia całkowitych aberracji. Zmniejszeniu ulega sztywności tkanki, stąd też parametry dynamiczne rogówki ulegają zmianom: zwiększa się maksymalne przemieszczenie rogówki, prędkość, a także czas pomiędzy dwoma ekstremami prędkości. Prototypowy system SS-OCT z układem podmuchu powietrza umożliwia ocenę dynamiki rogówki przy zachowaniu wysokiej zgodności w uzyskiwanych danych biometrycznych względem aparatów komercyjnych, jednak nie umożliwia różnicowania oczu podejrzanych od oczu zdrowych.

**Słowa kluczowe:** rogówka, stożek rogówki, keratometria, właściwości biomechaniczne, dynamika rogówki, optyczna koherentna tomografia

## **Abstract**

**Introduction:** In keratoconus, there are many morphometric changes of the cornea, including its thinning, increased curvature, high irregular astigmatism, which in turn lead to a significant decrease in visual acuity. An important aspect is the detection of the disease at a very early stage. Currently, there are many methods of imaging the geometry of the cornea, which enable the detection of keratoconus, monitoring the progression of the disease, as well as the used treatment. An important supplement to diagnostics is the assessment of corneal dynamics, which determines the conduct of its proper geometry and function.

**Aim:** Morphometric assessment of the anterior segment in normal, forme fruste and keratoconic eyes using commercially available optical coherence tomography (OCT) devices and evaluation of the clinical usefulness of a prototype swept-source optical coherence tomography (SS-OCT) with an air-puff system for the assessment of corneal dynamics.

**Material and methods:** A 96 eyes were included in the study, including 50 normal eyes, 15 forme fruste eyes and 31 eyes with early to moderate keratoconus. The patients underwent a full ophthalmological examinations with corneal tomography (MS-39, CSO, Italy), optical

biometry (IOLMaster 700, Zeiss, Germany) and measurement of the dynamic properties of the cornea using the prototype SS-OCT with the air-puff system.

**Results:** The eyes with keratoconus had the highest simulated keratometry with a mean value of  $46.2 \pm 2.85$  D ( $p < 0.001$ ). Significantly higher values of maximum curvature of the anterior and posterior corneal surfaces were also observed for keratoconic eyes ( $p < 0.001$ ). Central corneal thickness (CCT) was significantly lower in eyes with keratoconus, with a median of  $499.0 \mu\text{m}$  ( $470.5\text{-}520.0$ ) ( $p < 0.001$ ). In the case of the central and minimal thickness of the corneal epithelium, lower values were observed in eyes with keratoconus compared to normal eyes ( $p < 0.001$ ). Total corneal aberrations were significantly higher in keratoconic eyes ( $p < 0.001$ ). The prototype SS-OCT with the air-puff system used to assess corneal dynamics showed high compatibility with commercial devices for biometric parameters, such as CCT, anterior chamber depth (ACD) and axial length of the eye (AL). Maximum corneal displacement was greatest in eyes with keratoconus and its mean value was  $1.07 \pm 0.11$  mm ( $p < 0.001$ ). In addition, eyes with keratoconus achieved a higher velocity of corneal apex displacement in two extremes and the time between the velocity extremes was longer ( $p < 0.05$ ).

**Conclusions:** In eyes with keratoconus, there is the increase in corneal curvature, decrease in the thickness of the cornea, and the increase in total aberrations. Tissue stiffness decreases, therefore the dynamic parameters of the cornea are changed: maximum corneal displacement, velocity and time between two extremes of velocity increase. The prototype SS-OCT with the air-puff system enables the assessment of corneal dynamics while maintaining high compliance in the biometric data obtained with commercial devices. It does not allow differentiation of forme fruste eyes from healthy eyes.

**Keywords:** cornea, keratoconus, keratometry, biomechanical properties, dynamics of the cornea, optical coherence tomography

## VIII. Spis piśmiennictwa

1. Gonzalez-Andrades M, Argüeso P, Gipson I. Corneal Anatomy. In *Corneal Regeneration: Therapy and Surgery*: Springer Nature Switzerland; 2019: 3–12.
2. Jacob S, Naveen P. Anatomy of the Cornea. In: *Mastering Endothelial Keratoplasty*. New Delhi: Springer India; 2016: 1–11.
3. Gandhi S, Jain S. The anatomy and physiology of cornea. In: *Keratoprotheses and Artificial Corneas: Fundamentals and Surgical Applications*. Springer Berlin Heidelberg; 2015: 19–25.
4. Blackburn BJ, Jenkins MW, Rollins AM, Dupps WJ. A Review of Structural and Biomechanical Changes in the Cornea in Aging, Disease, and Photochemical Crosslinking. *Front Bioeng Biotechnol*. 2019; 29(7): 66.
5. Sridhar M. Anatomy of cornea and ocular surface. *Indian J Ophthalmol*. 2018; 66(2): 190.
6. Trattler WB, Majmudar PA, Luchs JI, Swartz T. *Cornea Handbook*. USA: SLACK Incorporated; 2010: 1-12.
7. DelMonte DW, Kim T. Anatomy and physiology of the cornea. *J Cataract Refract Surg*. 2011; 37(3): 588–98.
8. Dubbelman M, Sicam VADP, Van der Heijde GL. The shape of the anterior and posterior surface of the aging human cornea. *Vision Res*. 2006; 46(6-7): 993–1001.
9. Downie LE, Bandlitz S, Bergmanson JPG, Craig JP, Dutta D, Maldonado-Codina C, et al. BCLA CLEAR - Anatomy and physiology of the anterior eye. *Cont Lens Anterior Eye*. 2021; 44(2): 132–56.
10. Ma J, Wang Y, Wei P, Jhanji V. Biomechanics and structure of the cornea: implications and association with corneal disorders. *Surv Ophthalmol*. 2018; 63(6): 851–61.
11. Mlyniuk P, Maczynska-Walkowiak E, Rzeszewska-Zamiara J, Grulkowski I, Kaluzny BJ. Probing biomechanical properties of the cornea with air-puff-based techniques - An overview. *Advanced Optical Technologies*. 2021; 10(6): 375–91.
12. Seiler T, Matallana M, Sandler S, Bende T. Does Bowman's layer determine the biomechanical properties of the cornea? *Refract Corneal Surg*. 1992; 8(2): 139–42.

13. van Dijk K, Liarakos VS, Parker J, Ham L, Lie JT, Groeneveld-van Beek EA, et al. Bowman Layer Transplantation to Reduce and Stabilize Progressive, Advanced Keratoconus. *Ophthalmology*. 2015; 122(5): 909–17.
14. Saikia P, Medeiros CS, Thangavadivel S, Wilson SE. Basement membranes in the cornea and other organs that commonly develop fibrosis. *Cell Tissue Res*. 2018; 374(3): 439–53.
15. Romero-Jiménez M, Santodomingo-Rubido J, Wolffsohn JS. Keratoconus: A review. *Cont Lens Anterior Eye*. 2010; 33(4): 157–66.
16. Santodomingo-Rubido J, Carracedo G, Suzaki A, Villa-Collar C, Vincent SJ, Wolffsohn JS. Keratoconus: An updated review. *Cont Lens Anterior Eye*. 2022; 45(3): 101559.
17. Song M, Chen T, Moktar A, Chan E, Chong EW, Daniell M, et al. Diagnosis and Management of Keratoconus - A Narrative Review of Clinicians' Perspectives. *Children (Basel)*. 2022; 9(12): 1973.
18. Mahadevan R, Arumugam AO, Arunachalam V, Kumaresan B. Keratoconus - A review from a tertiary eye-care center. *J Optom*. 2009; 2(4): 166–72.
19. Mas Tur V, MacGregor C, Jayaswal R, O'Brart D, Maycock N. A review of keratoconus: Diagnosis, pathophysiology, and genetics. *Surv Ophthalmol*. 2017; 62(6): 770–83.
20. Bowling B. Okulistyka kliniczna Kanski. Wyd. VIII. Szaflik J, Izdebska J. Edra Urban&Partner; 2017: 1-894.
21. Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol*. 1998; 42(4): 297–319.
22. Salomão MQ, Hofling-Lima AL, Gomes Esporcatte LP, Correa FF, Lopes B, Sena N, et al. Ectatic diseases. *Exp Eye Res*. 2021; 202: 108347.
23. Martínez-Abad A, Piñero DP. Pellucid marginal degeneration: Detection, discrimination from other corneal ectatic disorders and progression. *Cont Lens Anterior Eye*. 2019; 42(4): 341–49.
24. Mohr N, Shajari M, Krause D, Kassumeh S, Siedlecki J, Priglinger SG, et al. Pellucid marginal degeneration versus keratoconus: distinction with wide-field SD-OCT corneal sublayer pachymetry. *Br J Ophthalmol*. 2021; 105(12): 1638–44.
25. Ong APC, Zhang J, Vincent AL, McGhee CNJ. Megalocornea, anterior megalophthalmos, keratoglobus and associated anterior segment disorders: A review. *Clin Exp Ophthalmol*. 2021; 49(5): 477–97.

26. Lucas SEM, Burdon KP. Genetic and Environmental Risk Factors for Keratoconus. *Annu Rev Vis Sci.* 2020; 15(6): 25–46.
27. Gomes JAP, Rodrigues PF, Lamazales LL. Keratoconus epidemiology: A review. Vol. 36, *Saudi J Ophthalmol.* 2022; 36(1): 3–6.
28. Omer K. Epidemiology of Keratoconus Worldwide. *Open Ophthalmol J.* 2018; 12(1): 289–99.
29. Gordon-Shaag A, Millodot M, Shneor E, Liu Y. The Genetic and Environmental Factors for Keratoconus. *Biomed Res Int.* 2015; 2015: 795738.
30. Bak-Nielsen S, Ramlau-Hansen CH, Ivarsen A, Plana-Ripoll O, Hjortdal J. Incidence and prevalence of keratoconus in Denmark – an update. *Acta Ophthalmol.* 2019; 97(8): 752–55.
31. Ziaei H, Jafarinasab MR, Javadi MA, Karimian F, Poorsalman H, Mahdavi M, et al. Epidemiology of Keratoconus in an Iranian Population. *Cornea.* 2012; 31(9): 1044–7.
32. Hashemi H, Heydarian S, Hooshmand E, Saatchi M, Yekta A, Aghamirsalim M, et al. The Prevalence and Risk Factors for Keratoconus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cornea.* 2020; 39(2): 263–70.
33. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Rekomendacja nr 93/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zakwalifikowania świadczenia “Operacja stożka rogówki metodą cross-linking (X-linking)” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego. 2015.
34. Rabinowitz YS, Galvis V, Tello A, Rueda D, García JD. Genetics vs chronic corneal mechanical trauma in the etiology of keratoconus. *Exp Eye Res.* 2021; 202: 108328.
35. Crawford AZ, Zhang J, Gokul A, McGhee CNJ, Ormonde SE. The Enigma of Environmental Factors in Keratoconus. *Asia Pac J Ophthalmol.* 2020; 9(6): 549–56.
36. Bykhovskaya Y, Rabinowitz YS. Update on the genetics of keratoconus. *Exp Eye Res.* 2021; 202: 108398.
37. Volatier TLA, Figueiredo FC, Connon CJ. Keratoconus at a Molecular Level: A Review. *Anat Rec (Hoboken).* 2020; 303(6): 1680–8.
38. Hawkes E, Nanavaty MA. Eye Rubbing and Keratoconus: A Literature Review. *Int J Keratoconus Ectatic Corneal Dis.* 2014; 3(3): 118–21.
39. Gordon-Shaag A, Millodot M, Shneor E. The Epidemiology and Etiology of Keratoconus. *Int J Keratoconus Ectatic Corneal Dis.* 2012; 1(1): 7–15.



40. Najmi H, Mobarki Y, Mania K, Altowairqi B, Basehi M, Mahfouz MS, et al. The correlation between keratoconus and eye rubbing: A review. *Int J Ophthalmol*. 2019; 12(11): 1775–81.
41. Hilgert GSL, Júnior NBS, Esporcatte LPG, Sturzeneker R, Mazzeo TJMM, de Carvalho MQSH, et al. A review of keratoconus diagnosis. *Rev Bras Oftalmol*. 2020; 79(6): 420–5.
42. Sherwin T, Brookes NH. Morphological changes in keratoconus: pathology or pathogenesis. *Clin Exp Ophthalmol*. 2004; 32(2): 211–7.
43. Imbornoni LM, McGhee CNJ, Belin MW. Evolution of Keratoconus: From Diagnosis to Therapeutics. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2018; 235(6): 680–8.
44. Ghemame M, Charpentier P, Mouriaux F. Corneal topography in clinical practice. *J Fr Ophtalmol*. 2019; 42(10): e439–51.
45. Shi Y. Strategies for improving the early diagnosis of keratoconus. *Clin Optom (Auckl)*. 2016; 8: 13–21.
46. Fan R, Chan TCY, Prakash G, Jhanji V. Applications of corneal topography and tomography: a review. *Clin Exp Ophthalmol*. 2018; 46(2): 133–46.
47. Ang M, Baskaran M, Werkmeister RM, Chua J, Schmidl D, Aranha dos Santos V, et al. Anterior segment optical coherence tomography. *Prog Retin Eye Res*. 2018; 66: 132–56.
48. Fernández Pérez J, Valero Marcos A, Martínez Peña FJ. Early diagnosis of keratoconus: what difference is it making? *Br J Ophthalmol*. 2014; 98(11): 1465–6.
49. Masiwa LE, Moodley V. A review of corneal imaging methods for the early diagnosis of pre-clinical Keratoconus. *J Optom*. 2020; 13(4): 269–75.
50. Smadja D. Topographic and Tomographic Indices for Detecting Keratoconus and Subclinical Keratoconus: A Systematic Review. *Int J Keratoconus Ectatic Corneal Dis*. 2013; 2(2): 60–4.
51. Ramos JLB, Li Y, Huang D. Clinical and research applications of anterior segment optical coherence tomography - a review. *Clin Exp Ophthalmol*. 2009; 37(1): 81–9.
52. Thomas D, Duguid G. Optical coherence tomography—a review of the principles and contemporary uses in retinal investigation. *Eye (Lond)*. 2004; 18(6): 561–70.
53. Popescu DP, Choo-Smith LP, Flueraru C, Mao Y, Chang S, Disano J, et al. Optical coherence tomography: fundamental principles, instrumental designs and biomedical applications. *Biophys Rev*. 2011; 3(3): 155–69.

54. Aumann S, Donner S, Fischer J, Müller F. Optical Coherence Tomography (OCT): Principle and Technical Realization. In: High Resolution Imaging in Microscopy and Ophthalmology. New Frontiers in Biomedical Optics. Springer Cham. 2019. p. 59–85.
55. Fujimoto J, Swanson E. The Development, Commercialization, and Impact of Optical Coherence Tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016; 57(9): OCT1-13.
56. Belin MW, Ambrósio R. Scheimpflug imaging for keratoconus and ectatic disease. *Indian J Ophthalmol*. 2013; 61(8): 401–6.
57. Medghalchi A, Moghadam RS, Akbari M, Alizadeh Y, Soltanipour S, Veisi H, et al. Correlation of corneal elevations measured by Scheimpflug corneal imaging with severity of keratoconus. *J Curr Ophthalmol*. 2019; 31(4): 377–81.
58. Piñero DP, Nieto JC, Lopez-Miguel A. Characterization of corneal structure in keratoconus. *J Cataract Refract Surg*. 2012; 38(12): 2167–83.
59. Belin MW, Khachikian SS. An introduction to understanding elevation-based topography: how elevation data are displayed - a review. *Clin Exp Ophthalmol*. 2009; 37(1): 14–29.
60. Krumeich JH, Kezirian GM. Circular Keratotomy to Reduce Astigmatism and Improve Vision in Stage I and II Keratoconus. *J Refract Surg*. 2009; 25(4): 357–65.
61. Duncan J, Gomes JA. A new Tomographic Method of Staging/Classifying Keratoconus: The ABCD Grading System. *Int J Keratoconus Ectatic Corneal Dis*. 2015; 4(3): 85–93.
62. Ambrósio R, Belin MW. Imaging of the Cornea: Topography vs Tomography. *J Refract Surg*. 2010; 26(11): 847–9.
63. Reinstein DZ, Archer TJ, Gobbe M. Corneal Epithelial Thickness Profile in the Diagnosis of Keratoconus. *J Refract Surg*. 2009; 25(7): 604–10.
64. Reinstein DZ, Gobbe M, Archer TJ, Silverman RH, Coleman DJ. Epithelial, Stromal, and Total Corneal Thickness in Keratoconus: Three-dimensional Display With Artemis Very-high Frequency Digital Ultrasound. *J Refract Surg*. 2010; 26(4): 259–71.
65. Franco J, White CA, Kruh JN. Analysis of Compensatory Corneal Epithelial Thickness Changes in Keratoconus Using Corneal Tomography. *Cornea*. 2020; 39(3): 298–302.
66. Xu Z, Jiang J, Yang C, Huang S, Peng M, Li W, et al. Value of corneal epithelial and Bowman's layer vertical thickness profiles generated by UHR-OCT for sub-clinical keratoconus diagnosis. *Sci Rep*. 2016; 6(1): 31550.

67. Sawaguchi S. Three-Dimensional Scanning Electron Microscopic Study of Keratoconus Corneas. *Arch Ophthalmol*. 1998; 116(1): 62-8.
68. Rabinowitz YS, McDonnell PJ. Computer-assisted corneal topography in keratoconus. *Refract Corneal Surg*. 1989; 5(6): 400-8.
69. Shi Y. Strategies for improving the early diagnosis of keratoconus. *Clin Optom (Auckl)*. 2016; 8: 13-21.
70. Henriquez MA, Hadid M, Izquierdo L. A Systematic Review of Subclinical Keratoconus and Forme Fruste Keratoconus. *J Refract Surg*. 2020; 36(4): 270-9.
71. Shiga S, Kojima T, Nishida T, Nakamura T, Ichikawa K. Evaluation of CorvisST biomechanical parameters and anterior segment optical coherence tomography for diagnosing forme fruste keratoconus. *Acta Ophthalmol*. 2021; 99(6): 644-51.
72. Zhang H, Tian L, Guo L, Qin X, Zhang D, Li L, et al. Comprehensive evaluation of corneas from normal, forme fruste keratoconus and clinical keratoconus patients using morphological and biomechanical properties. *Int Ophthalmol*. 2021; 41(4): 1247-59.
73. Pérez-Rueda A, Jiménez-Rodríguez D, Castro-Luna G. Diagnosis of Subclinical Keratoconus with a Combined Model of Biomechanical and Topographic Parameters. *J Clin Med*. 2021; 10(13): 2746.
74. Sinjab M. Quick Guide to the Management of Keratoconus. A systematic Step-by-Step Approach. Springer Berlin Heidelberg. 2012: 1-151.
75. Krumeich JH, Daniel J, Knülle A. Live-epikeratophakia for keratoconus. *J Cataract Refract Surg*. 1998; 24(4): 456-63.
76. Giannaccare G, Murano G, Carnevali A, Yu AC, Vaccaro S, Scuteri G, et al. Comparison of Amsler-Krumeich and Sandali Classifications for Staging Eyes with Keratoconus. *Appl Sci*. 2021; 11(9): 4007.
77. Belin MW, Kundu G, Shetty N, Gupta K, Mullick R, Thakur P. ABCD: A new classification for keratoconus. *Indian J Ophthalmol*. 2020; 68(12): 2831-4.
78. Sandali O, El Sanharawi M, Temstet C, Hamiche T, Galan A, Ghouali W, et al. Fourier-Domain Optical Coherence Tomography Imaging in Keratoconus. *Ophthalmology*. 2013; 120(12): 2403-12.
79. Rico-Del-Viejo L, Garcia-Montero M, Hernández-Verdejo JL, García-Lázaro S, Gómez-Sanz FJ, Lorente-Velázquez A. Nonsurgical Procedures for Keratoconus Management. *J Ophthalmol*. 2017; 2017: 9707650.

80. Downie LE, Lindsay RG. Contact lens management of keratoconus. *Clin Exp Optom*. 2015; 98(4): 299–311.
81. Lim L, Lim EWL. Current perspectives in the management of keratoconus with contact lenses. *Eye (Lond)*. 2020; 34(12): 2175–96.
82. Oyeniran E, Tauqeer Z. Update in the Management of Keratoconus. *Adv Ophthalmol Optom*. 2021; 6: 307–24.
83. Shetty R, Kaweri L, Pahuja N, Nagaraja H, Wadia K, Jayadev C, et al. Current review and a simplified “five-point management algorithm” for keratoconus. *Indian J Ophthalmol*. 2015; 63: 46–53.
84. Andreanos KD, Hashemi K, Petrelli M, Droutsas K, Georgalas I, Kymionis GD. Keratoconus Treatment Algorithm. *Ophthalmol Ther*. 2017; 6(2): 245–62.
85. Sorkin N, Varssano D. Corneal collagen crosslinking: A systematic review. *Ophthalmologica*. 2014; 232(1): 10–27.
86. O’Brart DPS. Corneal Collagen Crosslinking for Corneal Ectasias: A Review. *Eur J Ophthalmol*. 2017; 27(3): 253–69.
87. Beckman KA, Gupta PK, Farid M, Berdahl JP, Yeu E, Ayres B, et al. Corneal crosslinking: Current protocols and clinical approach. *J Cataract Refract Surg*. 2019; 45(11): 1670–9.
88. Milliken CM, Baxley D, Luvisi J, Landreneau J, Rocha KM. Keratoconus: A Review of Medical and Surgical Options. *Touch Ophthalmol*. 2021; 15(2): 46-9.
89. Lim L, Lim EWL. A Review of Corneal Collagen Cross-linking – Current Trends in Practice Applications. *Open Ophthalmol J*. 2018; 12(1): 181–213.
90. Xu K, Chan TCY, Vajpayee RB, Jhanji V. Corneal collagen cross-linking: A review of clinical applications. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2015; 4(5): 300–6.
91. Santhiago MR, Randleman JB. The biology of corneal cross-linking derived from ultraviolet light and riboflavin. *Exp Eye Res*. 2021; 202: 108355.
92. Zhu AY, Jun AS, Soiberman US. Combined Protocols for Corneal Collagen Cross-Linking with Photorefractive Surgery for Refractive Management of Keratoconus: Update on Techniques and Review of Literature. *Ophthalmol Ther*. 2019; 8(S1): 15–31.
93. Liu Y, Liu Y, Zhang YN, Li AP, Zhang J, Liang QF, et al. Systematic review and Meta-analysis comparing modified cross-linking and standard cross-linking for progressive keratoconus. *Int J Ophthalmol*. 2017; 10(9): 1419–29.

94. Wollensak G. Crosslinking treatment of progressive keratoconus: new hope. *Curr Opin Ophthalmol*. 2006; 17(4): 356–60.
95. Raiskup-Wolf F, Hoyer A, Spoerl E, Pillunat LE. Collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A light in keratoconus: Long-term results. *J Cataract Refract Surg*. 2008; 34(5): 796–801.
96. de Araujo BS, Kubo L, Marinho DR, Kwitko S. Keratoconus progression after intrastromal corneal ring segment implantation according to age: 5-year follow-up cohort study. *Int Ophthalmol*. 2020; 40(11): 2847–54.
97. Arance-Gil Á, Villa-Collar C, Pérez-Sanchez B, Carracedo G, Gutiérrez-Ortega R. Epithelium-Off vs. transepithelial corneal collagen crosslinking in progressive keratoconus: 3 years of follow-up. *J Optom*. 2021; 14(2): 189–98.
98. Mohammadpour M, Heidari Z, Hashemi H. Updates on Managements for Keratoconus. Vol. 30, Journal of Current Ophthalmology. *J Curr Ophthalmol*. 2018; 30(2): 110–24.
99. Sakellaris D, Balidis M, Gorou O, Szentmary N, Alexoudis A, Grieshaber MC, et al. Intracorneal Ring Segment Implantation in the Management of Keratoconus: An Evidence-Based Approach. *Ophthalmol Ther*. 2019; 8(S1): 5–14.
100. Vega-Estrada A, Alio JL. The use of intracorneal ring segments in keratoconus. *Eye Vis (Lond)*. 2016; 3: 8.
101. Jhanji V, Sharma N, Vajpayee RB. Management of keratoconus: Current scenario. *Br J Ophthalmol*. 2011; 95(8): 1044–50.
102. Ple-Plakon PA, Shtein RM. Trends in corneal transplantation. *Curr Opin Ophthalmol*. 2014; 25(4): 300–5.
103. Esporcatte LPG, Salomão MQ, Lopes BT, Vinciguerra P, Vinciguerra R, Roberts C, et al. Biomechanical diagnostics of the cornea. *Eye Vis (Lond)*. 2020; 7: 9.
104. Kotecha A. What Biomechanical Properties of the Cornea Are Relevant for the Clinician? *Surv Ophthalmol*. 2007; 52 Suppl 2: S109-14.
105. Roberts CJ, Dupps WJ, Downs J, C. Biomechanics of the Eye. Kugler Publications. 2019: 1–544.
106. Kling S, Hafezi F. Corneal biomechanics – a review. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2017; 37(3): 240–52.
107. Fratzl P. Collagen: Structure and mechanics, an introduction. In: Collagen: Structure and Mechanics. Boston, MA: Springer US. 2008: 1–13.

108. Levin L, Nilsson S, Ver Hoeve J, Wu S, Kaufman P, Alm A. Adler's Physiology of the Eye. Eleventh. Levin L, editor. Mosby Elsevier. 2011: 1–808.
109. Kennedy BF, Kennedy KM, Oldenburg AL, Adie SG, Boppart SA, Sampson DD. Optical Coherence Elastography. In: Optical Coherence Tomography. Cham: Springer International Publishing. 2015: 1007–54.
110. Sasaki N. Viscoelastic Properties of Biological Materials. In: Viscoelasticity - From Theory to Biological Applications. InTech. 2012: 99-122.
111. Glozman T, Azhari H. A Method for Characterization of Tissue Elastic Properties Combining Ultrasonic Computed Tomography With Elastography. *J Ultrasound Med.* 2010; 29(3): 387–98.
112. Guimarães CF, Gasperini L, Marques AP, Reis RL. The stiffness of living tissues and its implications for tissue engineering. *Nat Rev Mater.* 2020; 5(5): 351–70.
113. Garcia-Porta N, Fernandes P, Queiros A, Salgado-Borges J, Parafita-Mato M, González-Méijome JM. Corneal Biomechanical Properties in Different Ocular Conditions and New Measurement Techniques. *ISRN Ophthalmol.* 2014; 2014: 724546.
114. Boschetti F, Triacca V, Spinelli L, Pandolfi A. Mechanical Characterization of Porcine Corneas. *J Biomech Eng.* 2012; 134(3): 031003.
115. Anderson K, El-Sheikh A, Newson T. Application of structural analysis to the mechanical behaviour of the cornea. *J R Soc Interface.* 2004; 1(1): 3–15.
116. Ross Ethier C, Simmons CA. Introductory Biomechanics: From Cells to Organisms. Cambridge University Press. 2007: 250-76.
117. Yang K, Xu L, Fan Q, Zhao\* D, Ren\* S. Repeatability and comparison of new Corvis ST parameters in normal and keratoconus eyes. *Sci Rep.* 2019; 9: 15379.
118. Roberts CJ. Importance of accurately assessing biomechanics of the cornea. *Curr Opin Ophthalmol.* 2016; 27(4): 285–91.
119. Roberts CJ, Liu J. Corneal Biomechanics: From Theory to Practice. 1st ed. Kugler Publications. 2016: 1–320 .
120. Petsche SJ, Chernyak D, Martiz J, Levenston ME, Pinsky PM. Depth-Dependent Transverse Shear Properties of the Human Corneal Stroma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012; 53(2): 873-80.
121. Elsheikh A, Anderson K. Comparative study of corneal strip extensometry and inflation tests. *J R Soc Interface.* 2005; 2(3): 177–85.

122. Eltony AM, Shao P, Yun SH. Measuring mechanical anisotropy of the cornea with Brillouin microscopy. *Nat Commun.* 2022; 13(1): 1354.
123. Webb JN, Zhang H, Roy AS, Randleman JB, Scarcelli G. Detecting Mechanical Anisotropy of the Cornea Using Brillouin Microscopy. *Transl Vis Sci Technol.* 2020; 9(7): 26.
124. Xue C, Xiang Y, Shen M, Wu D, Wang Y. Preliminary Investigation of the Mechanical Anisotropy of the Normal Human Corneal Stroma. *J Ophthalmol.* 2018; 2018: 1–7.
125. Smolek MK. Interlamellar cohesive strength in the vertical meridian of human eye bank corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1993; 34(10): 2962–9.
126. Hjortdal JØ. Regional elastic performance of the human cornea. *J Biomech.* 1996; 29(7): 931–42.
127. Piñero DP, Alcón N. Corneal biomechanics: A review. *Clin Exp Optom.* 2015; 98(2): 107–16.
128. Larin K V., Sampson DD. Optical coherence elastography – OCT at work in tissue biomechanics [Invited]. *Biomed Opt Express.* 2017;8(2): 1172-80.
129. Li C, Guan G, Huang Z, Johnstone M, Wang RK. Noncontact all-optical measurement of corneal elasticity. *Opt Lett.* 2012; 37(10): 1625-7.
130. Ford MR, Roy AS, Rollins AM, Dupps WJ. Serial biomechanical comparison of edematous, normal, and collagen crosslinked human donor corneas using optical coherence elastography. *J Cataract Refract Surg.* 2014; 40(6): 1041–7.
131. Maczynska E, Karnowski K, Szulzycki K, Malinowska M, Dolezyczek H, Cichanski A, et al. Assessment of the influence of viscoelasticity of cornea in animal ex vivo model using air-puff optical coherence tomography and corneal hysteresis. *J Biophotonics.* 2019; 12(2): e201800154.
132. Lan G, Larin K V., Aglyamov S, Twa MD. Characterization of natural frequencies from nanoscale tissue oscillations using dynamic optical coherence elastography. *Biomed Opt Express.* 2020; 11(6): 3301-18.
133. Akca BI, Chang EW, Kling S, Ramier A, Scarcelli G, Marcos S, et al. Observation of sound-induced corneal vibrational modes by optical coherence tomography. *Biomed Opt Express.* 2015; 6(9): 3313-19.
134. Ambroziński Ł, Song S, Yoon SJ, Pelivanov I, Li D, Gao L, et al. Acoustic micro-tapping for non-contact 4D imaging of tissue elasticity. *Sci Rep.* 2016; 6: 38967.

135. Dorransoro C, Pascual D, Pérez-Merino P, Kling S, Marcos S. Dynamic OCT measurement of corneal deformation by an air puff in normal and cross-linked corneas. *Biomed Opt Express*. 2012; 3(3): 473-87.
136. Wang S, Larin K V. Noncontact depth-resolved micro-scale optical coherence elastography of the cornea. *Biomed Opt Express*. 2014; 5(11): 3807-21.
137. Maczynska E, Rzeszewska-Zamiara J, Jimenez Villar A, Wojtkowski M, Kaluzny BJ, Grulkowski I. Air-puff-induced dynamics of ocular components measured with optical biometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2019; 60(6): 1979–86.
138. Alonso-Caneiro D, Karnowski K, Kaluzny BJ, Kowalczyk A, Wojtkowski M. Assessment of corneal dynamics with high-speed swept source Optical Coherence Tomography combined with an air puff system. *Opt Express*. 2011; 19(15): 14188-99.
139. Johnson CS, Mian SI, Moroi S, Epstein D, Izatt J, Afshari NA. Role of Corneal Elasticity in Damping of Intraocular Pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007; 48(6): 2540-4.
140. Litwiller D V., Lee SJ, Kolipaka A, Mariappan YK, Glaser KJ, Pulido JS, et al. MR elastography of the ex vivo bovine globe. *J Magn Reson Imaging*. 2010; 32(1): 44–51.
141. Li J, Wang S, Singh M, Aglyamov S, Emelianov S, Twa MD, et al. Air-pulse OCE for assessment of age-related changes in mouse cornea *in vivo*. *Laser Phys Lett*. 2014; 11(6): 065601.
142. Wang S, Larin K V. Shear wave imaging optical coherence tomography (SWI-OCT) for ocular tissue biomechanics. *Opt Lett*. 2014; 39(1): 41-44.
143. Hatami-Marbini H, Etebu E. Hydration dependent biomechanical properties of the corneal stroma. *Exp Eye Res*. 2013; 116: 47–54.
144. Dias J, Ziebarth NM. Impact of Hydration Media on Ex Vivo Corneal Elasticity Measurements. *Eye Contact Lens*. 2015; 41(5): 281–6.
145. Kirby MA, Pelivanov I, Song S, Ambrozinski Ł, Yoon SJ, Gao L, et al. Optical coherence elastography in ophthalmology. *J Biomed Opt*. 2017; 22(12): 1-28.
146. Singh M, Li J, Han Z, Raghunathan R, Nair A, Wu C, et al. Assessing the effects of riboflavin/UV-A crosslinking on porcine corneal mechanical anisotropy with optical coherence elastography. *Biomed Opt Express*. 2017; 8(1): 349-66.
147. Piñero DP, Alcón N. In vivo characterization of corneal biomechanics. *J Cataract Refract Surg*. 2014; 40(6): 870–87.



148. Clayson K, Pavlatos E, Pan X, Sandwisch T, Ma Y, Liu J. Ocular pulse elastography: Imaging corneal biomechanical responses to simulated ocular pulse using ultrasound. *Transl Vis Sci Technol.* 2020; 9(1): 5.
149. Mariappan YK, Glaser KJ, Ehman RL. Magnetic resonance elastography: A review. *Clin Anat.* 2010; 23(5): 497–511.
150. Muthupillai R, Lomas DJ, Rossman PJ, Greenleaf JF, Manduca A, Ehman RL. Magnetic Resonance Elastography by Direct Visualization of Propagating Acoustic Strain Waves. *Science.* 1995; 269(5232): 1854–7.
151. Scarcelli G, Pineda R, Yun SH. Brillouin Optical Microscopy for Corneal Biomechanics. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012; 53(1): 185-90.
152. Nakakura S, Kiuchi Y, Kaneko M, Mochizuki H, Takenaka J, Yamada K, et al. Evaluation of Corneal Displacement Using High-Speed Photography at the Early and Late Phases of Noncontact Tonometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013; 54(4): 2474-82.
153. Kling S, Remon L, Pérez-Escudero A, Merayo-Llodes J, Marcos S. Corneal Biomechanical Changes after Collagen Cross-Linking from Porcine Eye Inflation Experiments. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010; 51(8): 3961-8.
154. Liu CH, Schill A, Wu C, Singh M, Larin K V. Non-contact single shot elastography using line field low coherence holography. *Biomed Opt Express.* 2016; 7(8): 3021-31.
155. Li S, Mohan KD, Sanders WW, Oldenburg AL. Toward soft-tissue elastography using digital holography to monitor surface acoustic waves. *J Biomed Opt.* 2011; 16(11): 116005.
156. Schmitt JM. OCT elastography: imaging microscopic deformation and strain of tissue. *Opt Express.* 1998; 3(6): 199-211.
157. Hong J, Xu J, Wei A, Deng SX, Cui X, Yu X, et al. A New Tonometer—The Corvis ST Tonometer: Clinical Comparison with Noncontact and Goldmann Applanation Tonometers. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013; 54(1): 659-65.
158. Jiménez-villar A, Mączyńska E, Cichański A, Wojtkowski M, Kałużny BJ, Grulkowski I. High-speed OCT-based ocular biometer combined with an air-puff system for determination of induced retraction-free eye dynamics. *Biomed Opt Express.* 2019; 10(7): 3663-80.
159. Marcos S, Kling S, Bekesi N, Dorronsoro C. Corneal biomechanical properties from air-puff corneal deformation imaging. In: Larin K V., Sampson DD, editors. 2014: 894609.

160. Curatolo A, Birkenfeld JS, Martinez-Enriquez E, Germann JA, Muralidharan G, Palací J, et al. Multi-meridian corneal imaging of air-puff induced deformation for improved detection of biomechanical abnormalities. *Biomed Opt Express*. 2020; 11(11): 6337-55.
161. Vantipalli S, Li J, Singh M, Aglyamov SR, Larin K V., Twa MD. Effects of Thickness on Corneal Biomechanical Properties Using Optical Coherence Elastography. *Optom Vis Sci*. 2018; 95(4): 299–308.
162. Singh M, Li J, Han Z, Wu C, Aglyamov SR, Twa MD, et al. Investigating Elastic Anisotropy of the Porcine Cornea as a Function of Intraocular Pressure With Optical Coherence Elastography. *J Refract Surg*. 2016; 32(8): 562–7.
163. Li J, Han Z, Singh M, Twa MD, Larin K V. Differentiating untreated and cross-linked porcine corneas of the same measured stiffness with optical coherence elastography. *J Biomed Opt*. 2014; 19(11): 110502.
164. Lan G, Singh M, Larin K V., Twa MD. Common-path phase-sensitive optical coherence tomography provides enhanced phase stability and detection sensitivity for dynamic elastography. *Biomed Opt Express*. 2017; 8(11): 5253-66.
165. Lan G, Aglyamov SR, Larin K V., Twa MD. In Vivo Human Corneal Shear-wave Optical Coherence Elastography. *Optom Vis Sci*. 2021; 98(1): 58–63.
166. Kaushik S, Pandav SS. Ocular response analyzer. *J Curr Glaucoma Pract*. 2012; 6(1): 17–9.
167. Sayed MS, Lee RK. Corneal Biomechanical Properties and Their Role in Glaucoma Diagnosis and Management. *Int Ophthalmol Clin*. 2018; 58(3): 35–49.
168. Hwang HS, Park SK, Kim MS. The biomechanical properties of the cornea and anterior segment parameters. *BMC Ophthalmol*. 2013; 13(1): 49.
169. Terai N, Raiskup F, Haustein M, Pillunat LE, Spoerl E. Identification of biomechanical properties of the cornea: The ocular response analyzer. *Curr Eye Res*. 2012; 37(7): 553–62.
170. Vellara HR, Patel D V. Biomechanical properties of the keratoconic cornea: A review. *Clin Exp Optom*. 2015; 98(1): 31–8.
171. Franco S, Lira M. Biomechanical properties of the cornea measured by the Ocular Response Analyzer and their association with intraocular pressure and the central corneal curvature. *Clin Exp Optom*. 2009; 92(6): 469–75.

172. Huang D, Huang Y, Xiao Y, Yang X, Lin H, Feng G, et al. Viscoelasticity in natural tissues and engineered scaffolds for tissue reconstruction. *Acta Biomater.* 2019; 97: 74–92.
173. El Massry AAK, Said AA, Osman IM, Bessa AS, Elmasry MA, Elsayed EN, et al. Corneal biomechanics in different age groups. *Int Ophthalmol.* 2020; 40(4): 967–74.
174. Hashemi H, Beiranvand A, Yekta A, Asharlous A, Khabazkhoob M. Biomechanical properties of early keratoconus: Suppressed deformation signal wave. *Cont Lens Ant Eye.* 2017; 40(2): 104–8.
175. Wu D, Wang Y, Zhang L, Wei S, Tang X. Corneal biomechanical effects: Small-incision lenticule extraction versus femtosecond laser–assisted laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg.* 2014; 40(6): 954–62.
176. Labiris G, Giarmoukakis A, Gatzoufas Z, Sideroudi H, Kozobolis V, Seitz B. Diagnostic capacity of the keratoconus match index and keratoconus match probability in subclinical keratoconus. *J Cataract Refract Surg.* 2014; 40(6): 999–1005.
177. Lee H, Kang DSY, Ha BJ, Choi JY, Kim EK, Seo KY, et al. Biomechanical properties of the cornea using a dynamic scheimpflug analyzer in healthy eyes. *Yonsei Med J.* 2018; 59(9): 1115–22.
178. Ambrósio Jr R, Ramos I, Luz A, Faria FC, Steinmueller A, Krug M, et al. Dynamic ultra high speed Scheimpflug imaging for assessing corneal biomechanical properties. *Rev Bras Oftalmol.* 2013; 72(2): 99–102.
179. Chen X, Stojanovic A, Hua Y, Eidet JR, Hu D, Wang J, et al. Reliability of Corneal Dynamic Scheimpflug Analyser Measurements in Virgin and Post-PRK Eyes. *PLoS One.* 2014; 9(10): e109577.
180. Koprowski R. Corvis ST tonometer and the possibility of analysing corneal deformation dynamics during intraocular pressure measurement. In: *Air-Puff Tonometers: Challenges and insights.* IOP Publishing. 2019: 1-13.
181. Elham R, Jafarzadehpur E, Hashemi H, Amanzadeh K, Shokrollahzadeh F, Yekta A, et al. Keratoconus diagnosis using Corvis ST measured biomechanical parameters. *J Curr Ophthalmol.* 2017; 29(3): 175–81.
182. Li Y, Xu Z, Liu Q, Wang Y, Lin K, Xia J, et al. Relationship between corneal biomechanical parameters and corneal sublayer thickness measured by Corvis ST and UHR-OCT in keratoconus and normal eyes. *Eye Vis (Lond).* 2021; 8(1): 2.

183. Borderie V, Beauruel J, Cuyaubère R, Georgeon C, Memmi B, Sandali O. Comprehensive Assessment of Corvis ST Biomechanical Indices in Normal and Keratoconus Corneas with Reference to Corneal Enantiomorphism. *J Clin Med*. 2023; 12(2): 690.
184. De Stefano VS, Dupps WJ. Biomechanical Diagnostics of the Cornea. *Int Ophthalmol Clin*. 2017; 57(3): 75–86.
185. Duker JS, Waheed NK, Goldman D. Optyczna tomografia koherentna. Grabska-Liberek I, editor. Edra Urban & Partner. 2016: 1–179.
186. Fercher AF, Hitzenberger CK, Kamp G, El-Zaiat SY. Measurement of intraocular distances by backscattering spectral interferometry. *Opt Commun*. 1995; 117(1–2): 43–8.
187. de Boer JF, Leitgeb R, Wojtkowski M. Twenty-five years of optical coherence tomography: the paradigm shift in sensitivity and speed provided by Fourier domain OCT [Invited]. *Biomed Opt Express*. 2017; 8(7): 3248-80.
188. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, et al. Optical Coherence Tomography. *Science*. 1991; 254(5035): 1178–81.
189. Chong J, Dupps WJ. Corneal biomechanics: Measurement and structural correlations. *Exp Eye Res*. 2021; 205: 108508.
190. Wojtkowski M, Leitgeb R, Kowalczyk A, Bajraszewski T, Fercher AF. In vivo human retinal imaging by Fourier domain optical coherence tomography. *J Biomed Opt*. 2002; 7(3): 457-63.
191. Choma M, Sarunic M, Yang C, Izatt J. Sensitivity advantage of swept source and Fourier domain optical coherence tomography. *Opt Express*. 2003; 11(18): 2183-9.
192. de Boer JF, Cense B, Park BH, Pierce MC, Tearney GJ, Bouma BE. Improved signal-to-noise ratio in spectral-domain compared with time-domain optical coherence tomography. *Opt Lett*. 2003; 28(21): 2067-9.
193. Leitgeb R, Hitzenberger C, Fercher A. Performance of fourier domain vs time domain optical coherence tomography. *Opt Express*. 2003; 11(8): 889-94.
194. Grulkowski I, Liu JJ, Zhang JY, Potsaid B, Jayaraman V, Cable AE, et al. Reproducibility of a Long-Range Swept-Source Optical Coherence Tomography Ocular Biometry System and Comparison with Clinical Biometers. *Ophthalmology*. 2013; 120(11): 2184–90.
195. Vinciguerra R, Ambrósio R, Elsheikh A, Roberts CJ, Lopes B, Morengi E, et al. Detection of Keratoconus With a New Biomechanical Index. *J Refract Surg*. 2016; 32(12): 803–10.

196. Girard MJA, Dupps WJ, Baskaran M, Scarcelli G, Yun SH, Quigley HA, et al. Translating Ocular Biomechanics into Clinical Practice: Current State and Future Prospects. *Curr Eye Res.* 2015; 40(1): 1–18.
197. Roy A, Shetty R, Kummelil M. Keratoconus: A biomechanical perspective on loss of corneal stiffness. *Indian J Ophthalmol.* 2013; 61(8): 392-3.
198. Wilson A, Marshall J. A review of corneal biomechanics: Mechanisms for measurement and the implications for refractive surgery. *Indian J Ophthalmol.* 2020; 68(12): 2679-90.
199. Liu J, Roberts CJ. Influence of corneal biomechanical properties on intraocular pressure measurement. *J Cataract Refract Surg.* 2005; 31(1): 146–55.
200. Huseynova T, Waring GO, Roberts C, Krueger RR, Tomita M. Corneal Biomechanics as a Function of Intraocular Pressure and Pachymetry by Dynamic Infrared Signal and Scheimpflug Imaging Analysis in Normal Eyes. *Am J Ophthalmol.* 2014; 157(4): 885–93.
201. Vinciguerra R, Elsheikh A, Roberts CJ, Ambrósio R, Kang DSY, Lopes BT, et al. Influence of Pachymetry and Intraocular Pressure on Dynamic Corneal Response Parameters in Healthy Patients. *J Refract Surg.* 2016; 32(8): 550–61.
202. Shih CY. Clinical Significance of Central Corneal Thickness in the Management of Glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2004; 122(9): 1270-5.
203. Ehlers N, Bramsen T, Sperling S. Applanation tonometry and central corneal thickness. *Acta Ophthalmol.* 2009; 53(1): 34–43.
204. Holladay JT, Allison ME, Prager TC. Goldmann Applanation Tonometry in Patients with Regular Corneal Astigmatism. *Am J Ophthalmol.* 1983; 96(1): 90–3.
205. Luce DA. Determining in vivo biomechanical properties of the cornea with an ocular response analyzer. *J Cataract Refract Surg.* 2005; 31(1): 156–62.
206. Thulasidas M, Teotia P. Evaluation of corneal topography and tomography in fellow eyes of unilateral keratoconus patients for early detection of subclinical keratoconus. *Indian J Ophthalmol.* 2020; 68(11): 2415-20.
207. Mounir A, El Saman IS, Anbar M. The Correlation between Corneal Topographic Indices and Corneal High Order Aberrations in Keratoconus. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol.* 2019; 8(1): 1–6.
208. Said OM, Kamal M, Tawfik S, Saif ATS. Comparison of corneal measurements in normal and keratoconus eyes using Anterior Segment Optical Coherence Tomography (AS-OCT) and Pentacam HR topographer. *BMC Ophthalmol.* 2023; 23(1): 194.

209. Ostadian F, Farrahi F, Mahdian Rad A. Comparison of Corneal Epithelial Thickness Map Measured by Spectral Domain Optical Coherence Tomography in Healthy, Subclinical and Early Keratoconus Subjects. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol*. 2019; 8(2): 85–91.
210. Li Y, Tan O, Brass R, Weiss JL, Huang D. Corneal Epithelial Thickness Mapping by Fourier-Domain Optical Coherence Tomography in Normal and Keratoconic Eyes. *Ophthalmology*. 2012; 119(12): 2425–33.
211. Catalán-López S, Cadarso-Suárez L, López-Ratón M, Cadarso-Suárez C. Corneal Biomechanics in Unilateral Keratoconus and Fellow Eyes with a Scheimpflug-based Tonometer. *Optom Vis Sci*. 2018; 95(7): 608–15.
212. Karnowski K, Milkiewicz J, Pachacz A, Curatolo A, Cetinkaya O, Pietruch R, et al. Air puff-coupled multi-spot OCT for assessment of asymmetries in corneal biomechanics. In: Hammer DX, Joos KM, Palanker D V., editors. *Ophthalmic Technologies XXXII*. SPIE. 2022: 33.
213. Karnowski K, Milkiewicz J, Pachacz A, Curatolo A, Cetinkaya O, Pietruch R, et al. Clinical prototype of multi-spot air-puff OCT for assessment of corneal biomechanical asymmetry. In: *Biophotonics Congress: Optics in the Life Sciences 2023 (OMA, NTM, BODA, OMP, BRAIN)*. Washington, D.C.: Optica Publishing Group. 2023: DTh2A.1.
214. Karnowski K, Milkiewicz J, Pachacz A, Curatolo A, Cetinkaya O, Pietruch R, et al. Simultaneous multi-spot OCT measurements of air induced corneal deformations. In: *Biophotonics Congress: Biomedical Optics 2022 (Translational, Microscopy, OCT, OTS, BRAIN)*. Washington, D.C.: Optica Publishing Group. 2022: CW3E.3.

## IX. Spis rycin

Rycina 1. Budowa rogówki. ....	12
Rycina 2. Paracentralne ścięczenie rogówki i charakterystyczny stożkowy kształt w oku ze stożkiem rogówki widoczne w lampie szczelinowej w technice cięcia optycznego. ....	19
Rycina 3. Mapa tangencjalna przedniej krzywizny rogówki oka ze zwyrodnieniem brzeżnym przezroczystym. ....	20
Rycina 4. Wynik autokeratorefraktometrii.....	28
Rycina 5. Objaw Munsona widoczny w lampie szczelinowej w technice oświetlenia rozproszonego.....	29
Rycina 6. Linie Vogta widoczne w lampie szczelinowej.....	30
Rycina 7. Mapa tangencjalna przedniej krzywizny rogówki.....	34
Rycina 8. Mapa wysokości tylnej powierzchni rogówki. ....	35
Rycina 9. Mapy pachymetryczne rogówki i jej nabłonka. ....	36
Rycina 10. Morfologiczna klasyfikacja stożka rogówki.....	38
Rycina 11. Obraz fluoresceinowy dopasowanej soczewki kontaktowej w stożku rogówki....	42
Rycina 12. Zabieg cross-linking z zachowaniem nabłonka. ....	43
Rycina 13. Pierścienie śródrogówkowe. ....	45
Rycina 14. Stan rogówki po przeszczepie drążącym widoczny w lampie szczelinowej w technice oświetlenia rozproszonego.....	46
Rycina 15. Schemat przedstawiający wzajemne oddziaływanie na siebie czynników środowiska zewnętrznego, wahań ciśnienia wewnątrzgałkowego i wiskoelastyczności rogówki.....	47
Rycina 16. Zależność naprężenie-odkształcenie dla rogówki.....	50
Rycina 17. Schemat przedstawiający ideę elastografii rogówki.....	53
Rycina 18 Wynik uzyskany za pomocą ORA przedstawiający przebieg aplanacji i wartości pomiarów ciśnień. ....	56
Rycina 19. Wynik uzyskany za pomocą ORA przedstawiający KMP i KMI.....	57
Rycina 20. Wynik uzyskany za pomocą Corvis ST oka ze stożkiem rogówki ....	59
Rycina 21. Dodatkowe raporty w Corvis ST.....	60
Rycina 22. Kryteria włączenia i wyłączenia z badania. ....	67
Rycina 23. Tomograf optyczny MS-39. ....	69
Rycina 24. Przykładowy wynik uzyskany za pomocą aparatu MS-39.....	71

Rycina 25. Aberrometria rogówki na powierzchni o średnicy 5 mm uzyskana za pomocą aparatu MS-39. ....	72
Rycina 26. Pomiar wykonywany za pomocą biometru optycznego IOLMaster 700 z widocznym pozycjonowaniem aparatu względem rogówki.....	73
Rycina 27. Prototypowy system SS-OCT.....	75
Rycina 28. M-skan gałki ocznej.....	76
Rycina 29. Analiza deformacji rogówki w czasie w odpowiedzi na podmuch powietrza. ....	78
Rycina 30. Rekonstrukcja pola pętli histerezy. ....	79
Rycina 31. Keratometria. ....	85
Rycina 32. Pachymetria rogówki i jej nabłonka.....	88
Rycina 33. Aberracje rogówki na powierzchni o średnicy 5 mm.....	91
Rycina 34. Zgodność parametrów pomiędzy prototypowym systemem SS-OCT a aparatami komercyjnymi. ....	94
Rycina 35. Wybrane parametry dynamicznej odpowiedzi rogówki.....	97
Rycina 36. Wpływ ruchu gałki ocznej na rzeczywiste przemieszczenie rogówki. ....	99
Rycina 37. Korelacje wybranych dynamicznych parametrów rogówki z ciśnieniem wewnątrzgałkowym – IOP. ....	104
Rycina 38. Korelacje wybranych dynamicznych parametrów rogówki z centralną grubością rogówki – CCT i symulowaną keratometrią – SimK.....	105



## X. Spis tabel

Tabela 1. Porównanie klasyfikacji stożka rogówki według Amslera-Krumeicha z klasyfikacją Sandali według Giannaccare i wsp. ....	39
Tabela 2. Klasyfikacja zaawansowania stożka rogówki Belin ABCD. ....	40
Tabela 3. Szczegółowa charakterystyka badanych grup. ....	82
Tabela 4. Charakterystyka krzywizn rogówki badanych grup. ....	84
Tabela 5. Charakterystyka pachymetryczna badanych grup. ....	87
Tabela 6. Aberrometria rogówki na powierzchni o średnicy 5 mm. ....	90
Tabela 7. Parametry modułu skriningowego w kierunku stożka rogówki. ....	92
Tabela 8. Porównanie parametrów CCT, ACD, LT i AL uzyskiwanych za pomocą prototypowego systemu SS-OCT i komercyjnych urządzeń. ....	93
Tabela 9. Charakterystyka dynamiczna rogówki w badanych grupach. ....	96
Tabela 10. Wpływ ruchu gałki ocznej na rzeczywiste przemieszczenie rogówki. ....	98
Tabela 11. Korelacje pomiędzy parametrami dynamicznymi rogówki a wiekiem, ciśnieniem wewnątrzgałkowym, centralną grubością rogówki i symulowaną keratometrią w grupie oczu zdrowych. ....	101
Tabela 12. Korelacje pomiędzy parametrami dynamicznymi rogówki a wiekiem, ciśnieniem wewnątrzgałkowym, centralną grubością rogówki i symulowaną keratometrią w grupie oczu podejrzanych. ....	102
Tabela 13. Korelacje pomiędzy parametrami dynamicznymi rogówki a wiekiem, ciśnieniem wewnątrzgałkowym, centralną grubością rogówki i symulowaną keratometrią w grupie oczu ze stożkiem rogówki. ....	103
Tabela 14. Analiza wariancji parametrów dynamicznych, w którym IOP było kowariantem, a cechą grupującą typ rogówki. ....	106

## XI. Zgoda Komisji Bioetycznej

Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu  
Collegium Medicum im L. Rydygiera w Bydgoszczy

KOMISJA BIOETYCZNA

Ul. M. Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz, tel.(052) 585-35-63, fax.(052) 585-38-11

KB 741/2019

Bydgoszcz, 29.10.2019 r.

Działając na podstawie art.29 Ustawy z dnia 5 grudnia 1996 roku o zawodzie lekarza (Dz.U. z 1997 r. Nr 28 poz. 152 (wraz z późniejszymi zmianami), zarządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999 r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych (Dz.U.Nr 47 poz.480) oraz Zarządzeniem Nr 21 Rektora UMK z dnia 4 marca 2009 r. z późn. zm. w sprawie powołania oraz zasad działania Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu przy Collegium Medicum im Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy oraz zgodnie z zasadami zawartymi w ICH – GCP

### Komisja Bioetyczna przy UMK w Toruniu, Collegium Medicum w Bydgoszczy

(skład podano w załączeniu), na posiedzeniu w dniu **29.10.2019 r.** przeanalizowała wniosek, który złożył kierownik badania:

**prof. dr hab. n. med. Bartłomiej Kaluźny**  
**Klinika Okulistyki i Optometrii**  
**Szpital Uniwersytecki nr 2 w Bydgoszczy**

z zespołem w składzie

- **prof. dr hab. n. med. Bartłomiej Kaluźny, dr hab. Ireneusz Grulkowski, prof. UMK, mgr Patryk Młyński, mgr Alfonso Jimenez Villar, mgr Ewa Mączyńska, lek. Jagoda Rzeszewska-Zamiara,**

w sprawie badania:

**„Ocena właściwości biomechanicznych struktur przedniego odcinka gałki ocznej w oczach ze stożkiem rogówki.”**

Po zapoznaniu się ze złożonym wnioskiem i w wyniku przeprowadzonej dyskusji oraz głosowania Komisja podjęła

### Uchwałę o pozytywnym zaopiniowaniu wniosku

w sprawie przeprowadzenia badań, w zakresie określonym we wniosku pod warunkiem:

- poinformowania uczestników badania w tym również uczestników stanowiących grupę kontrolną o celu oraz zakresie badań i uzyskania od każdego z nich osobnej, pisemnej, świadomej zgody na udział w badaniu, zgodnie z obowiązującymi przepisami, datowanej najpóźniej na moment rozpoczęcia badania, a nie wcześniej niż data uzyskania z Komisji Bioetycznej zgody na takie badanie;
- zapewnienia, że osoby uczestniczące w eksperymencie badawczym nie są ubezwłasnowolnione, nie są żołnierzami służby zasadniczej, nie są osobami pozbawionymi wolności, nie pozostają w zależności służbowej, dydaktycznej lub innej z prowadzącym badanie;
- UWAGA! Uczestnicy badania stanowiący grupę kontrolną nie mogą być rekrutowani spośród studentów lub pracowników podlegających zależności służbowej lub dydaktycznej z badaczami.
- zachowania tajemnicy wszystkich danych, w tym danych osobowych pacjentów, umożliwiających ich identyfikację w ewentualnych publikacjach;
- sugerujemy uzyskanie podpisu uczestnika badania pod informacją o badaniu, lub sporządzenie formularza informacji i świadomej zgody na udział w badaniu na jednej kartce.

Jednocześnie informujemy, iż „Zgoda na udział w badaniu” winna zawierać m.in.: imię i nazwisko badanej osoby; Nr historii choroby pacjenta (L.ks.gł. Oddziału/Poradni) oraz datę i podpis badanej osoby, a także klauzule, że uczestnik badania wyraża zgodę na przetwarzanie danych osobowych dotyczących realizacji tematu badawczego, z wyjątkiem publikacji danych osobowych.

Kierownik badania zobowiązany jest do przechowywania wszystkich dokumentów dotyczących badania przez okres dwudziestu lat.

***Zgoda obowiązuje od daty posiedzenia (29.10.2019 r.) do końca 2023 r.***

*Wydana opinia dotyczy tylko rozpatrywanego wniosku z uwzględnieniem przedstawionego projektu; każda zmiana i modyfikacja wymaga uzyskania odrębnej opinii. Wnioskodawca zobowiązany jest do informowania o wszelkich poprawkach, które mogłyby mieć wpływ na opinię Komisji oraz poinformowania o zakończeniu badania.*

*Od niniejszej uchwały podmiot zamierzający przeprowadzić eksperyment medyczny, kierownik zakładu opieki zdrowotnej, w której eksperyment medyczny ma być przeprowadzony, mogą wnieść odwołanie do Odwoławczej Komisji Bioetycznej przy Ministrze Zdrowia, za pośrednictwem Komisji Bioetycznej przy Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy, w terminie 14 dni od daty otrzymania niniejszej Uchwały.*

Prof. dr hab. med. Karol Śliwka

Przewodniczący Komisji Bioetycznej

Otrzymuje:  
prof. dr hab. n. med. Bartłomiej Kałużny  
Klinika Okulistyki i Optometrii  
Szpital Uniwersytecki nr 2 w Bydgoszczy