

Kakovost v zdravstvu/Quality in health service

# SMERNICE ZA ODKRIVANJE IN ZDRAVLJENJE KERATOKONUSA

*Mirna Štabuc Šilih*

Očesna klinika, Klinični center, Zaloška 29a, 1525 Ljubljana

## Pogostost in vzroki obolenja

Keratokonus (KC) je najbolj pogosta ektatična distrofija roženice z incidenco približno eden na dva tisoč. Prevalenca je 54,5 na 100 tisoč (1, 2). KC imajo vse etnične skupine, ne da bi prevladoval ženski ali moški spol (1). Za to bolezen ni enotno sprejetih diagnostičnih meril in tudi patogeneze ne poznamo. Čeprav vzrok za nastanek KC še vedno ni znan, študije kažejo na to, da na nastanek in potek bolezni vplivajo številni dejavniki, tako prirojeni (6 do 8% bolnikov ima pozitivno družinsko anamnezo) kot pridobljeni ter vplivi okolja (2, 3).

KC običajno nastane v puberteti in napreduje do tretjega in četrtega desetletja, ko se običajno ustavi. Lahko pa se pojavi tudi pozneje in napreduje ali pa se ustavi v kateri koli starosti. Redko je prirojen. Najpogosteje je izolirana bolezen kljub pogostim posameznim poročilom o sopojavu z drugimi boleznimi. Visoka je tudi povezava KC z atopijo, drgnjenjem oči in trdimi kontaktnimi lečami. Možno je, da mehanična travma, ki jo povzročita nošenje trdih kontaktnih leč in drgnjenje oči, deluje kot zunanji vpliv okolja, ki pospeši napredovanje bolezni pri bolnikih z genetsko predispozicijo (1). V večini študij poročajo, da si 25–60% bolnikov s KC drgne oči, ena študija pa govori celo o 72% (2, 3). V naši študiji smo našli, da si drgne oči 61,1% bolnikov (4).

KC je lahko povezan z drugimi redkimi genskimi boleznimi. Pogosteje se pojavlja pri bolnikih z Downovim sindromom, Marfanovim sindromom, s prolapsom mitralne zaklopke, z boleznijo osteogenesis imperfecta, Ehlers-Danlosovim sindromom (5, 6), Leberjevo kongenitalno amavrozo, retinitisom pigmentoso, aniridijo in ectopio lentis. Študije kažejo na zvečano pogostost KC pri sorodnikih obolelih, čeprav vloga dedovanja še ni bila jasno določena. Potomci so prizadeti v 6 do 10% primerov (2, 3). Menijo, da gre za avtosomno dominanten in avtosomno recesiven prenos.

Pričakovane mutacije so lahko insercije in delecije posameznega nukleotida ali večjega dela eksona, mutacije, ki privedejo do zamenjave aminokislina, ter mutacije, ki lahko privedejo do predčasnega terminacijskega kodona. Z molekularno genetskim pristopom bi morda lahko našli smernice za izvedljivo gensko zdravljenje, ki bi zaviralo napredovanje bolezni pri bolnikih z visokim tveganjem (1, 7).

Potekajo raziskave o vlogi kolagena in produktov, povezanih z uravnavanjem kolagena. Kolageni tipa I, III, IV, V, VI, VII in VIII so razširjeni po različnih plasteh roženice. Določena je bila kromosomska lokacija genov, ki kodirajo te kolagene. Ti geni zato služijo kot odlični kandidatni geni za preučevanje KC. Natančno raziskujejo gene COL1A1 in COL1A2 ter COL6A1 in COL6A2 (1). Ugotovljena je bila tudi mutacija COL8A2 pri bolnikih s Fuchsovo roženično distrofijo (8).

V naši nalogi smo raziskali kolagenske gene COL4A, ki kodirajo verige  $\alpha 5$ ,  $\alpha 4$  in  $\alpha 3$  kolagena tipa IV in so bili odkriti kot kandidatni geni s povečanim izražanjem v povezavi s KC. COL4A3 in COL4A4 se nahajata na drugem kromosomu, COL4A5 pa na kromosomu X. Po analizi polimorfni konformacij kolagenskih genov COL4 (A5, A4 in A3) nismo našli nobene mutacije. Prav tako nismo našli povezave med zelo pogostimi polimorfizmi v genih COL4A4 in COL4A3 in KC (4). Heon in sodelavci (9) so odkrili vlogo gena VSX1 v povezavi s KC. Mutacije gena VSX1 so našli v vzorcih krvi bolnikov s polimorfno posteriorno distrofijo in (oziroma) s KC.

Gen VSX1 sodi v skupino Vsx1 homeodomenskih transkripcijskih faktorjev, za katere je značilna visoko konzervativna domena CVC neznane funkcije, ki leži na C-terminalnem delu homeodomene. Pri ljudeh so našli VSX1 mRNK v notranji jedrni plasti mrežnice, v embrionalnem kraniofacialnem tkivu in v roženici. Lociran je na 20. kromosomu [p11-q11] in vsebuje 5 eksonov, ki kodirajo 6,2 kb dolgo sekvenco. Zaradi ekspresije VSX1 v očesu in njegovega kromosomalnega položaja je bil izbran kot kandidatni gen za KC. Pri bolnikih s KC so bile do zdaj na genu VSX1 najdene mutacije R166W, L159M, H244R in D144E.

Po analizi polimorfni konformacij gena VSX1 pri 113 bolnikih s KC, ki se zdravijo na Očesni kliniki v Ljubljani, smo odkrili samo mutacijo D144E, ki je že bila prej opisana pri bolniku s KC. Glede na to, da smo D144E našli tudi v kontrolni skupini, gre zelo verjetno za polimorfizem in ne za bolezensko mutacijo (4).

Pred kratkim sta izšla še dva članka ter pismo izdajatelju in njegov odgovor o genu VSX1 in njegovi povezavi s KC (10–13).

## Histopatologija

Tanjšanje roženične strome, raztrganine v zunanji mejni (Bowmanovi) membrani in nalaganje železa v bazalnih slojih roženičnega epitelija so tri klasične histopatološke spremembe, ki jih najdemo pri KC. Glede na stopnjo bolezni pa je lahko vsak sloj in vsako tkivo roženice vpleteno v patološki proces. Te procese natančno opredelimo z elektronskim mikroskopom.

V epiteliju lahko pride do degeneracije bazalnih celic, do prekinitev z vraščanjem epitelija v Bowmanovo membrano, delcev v zadebeljenem subepitelialnem sloju, ki je podoben bazalni membrani, in med bazalnimi epitelialnimi celicami ter kopičenja delcev feritina v epitelialnih celicah in med njimi, zlasti v bazalnem sloju epitelija.

V Bowmanovi membrani lahko najdemo razpoke, ki jih zapolni spodaj ležeči stromalni kolagen, kisle Schiff-pozitivne

vozlčke in prekinitev v obliki črke Z, ki jih morda povzročita ločitev kolagenih svežnjev in mrežasto brazgotinjenje.

V roženični stromi vidimo zgostitev in izgubo razporeditve fibril v sprednjem delu, zmanjšanje števila kolagenih lamel, normalne in degenerirane fibroblaste ob keratocitih ter nežno granularno in mikrofibrilarno snov, ki je povezana s keratociti (14).

Descemetova membrana je redko prizadeta, razen pri razpokah, ki jih vidimo pri akutnem hidropsu.

Endotelij je običajno normalen. Kljub temu pa poročajo o nekaterih nepravilnostih, kot so znotrajcelične »temne strukture«, pleomorfizem in podaljšanje celic z njihovo daljšo osjo proti konusu.

Histopatološke preiskave roženic bolnikov, ki so imeli akutni hidrops, pokažejo edem strome. Descemetova membrana se loči od zadnje površine in se potegne nazaj, zvije se v obliki spirale, podboja ali venca. Med procesom celjenja se roženični endotelij razpotegne prek sprednje in zadnje površine oddeljene Descemetove membrane in razgaljene strome. Integriteta endotela se običajno popravi v treh do štirih mesecih po akutni spremembi (15).

## Oblika in klinični razvoj

KC je stanje, pri katerem postane roženica stožčaste oblike zaradi nevnetnega tanjšanja roženične strome. Roženično tanjšanje povzroči nepravilni astigmatizem, kratkovidnost in protruzijo, kar vodi od rahlega do močnega poslabšanja kakovosti vida. KC je napredujoča motnja, ki nazadnje prizadene obe oči, tudi če je sprva prizadeto samo eno. Simptomi so zelo spremenljivi in deloma odvisni od stopnje napredovanja bolezni. V začetku bolezni lahko ni nobenih, KC morda opazi oftalmolog samo zato, ker bolniku ni mogel z refrakcijo popraviti vida na 1,0. Pri napredovali bolezni je vid zelo popačen, spremlja ga močan padec vidne ostrine. Bolniki s KC zaradi svoje bolezni na srečo nikoli povsem ne oslepijo. Klinični znaki se razlikujejo glede na resnost bolezni.

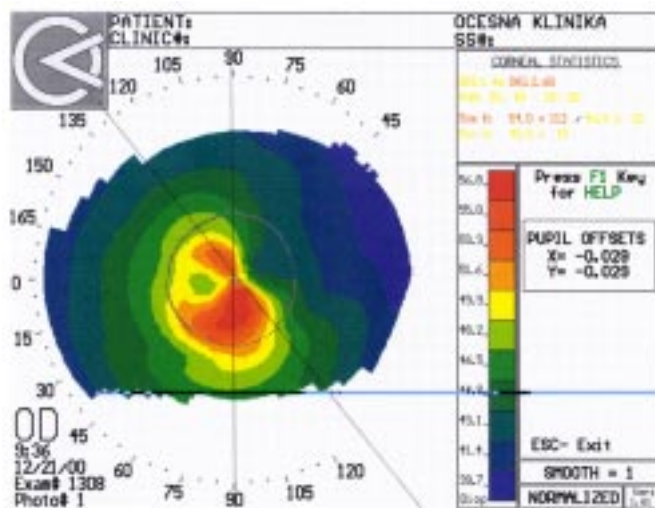
## Diagnostika

Zgodnje znake, ki jih lahko spregledamo, ugotovimo z naslednjimi preiskavami:

1. Skiaskopija pokaže nepravilni odsev.
2. Refrakcijo izmerimo z elektronsko refraktometrijo in keratometrijo. Keratometer je inštrument, s katerim merimo zakrivljenost roženice v njenih dveh glavnih meridianih. Keratometrija pokaže nepravilni astigmatizem. Pod astigmatizmom razumemo tisti optični ustroj očesa, pri katerem se vzporedni žarki nikjer ne združijo v točko. Astigmatični bolnik ne vidi samo nejasno, temveč se mu predmeti kažejo tudi v drugačni obliki, točko npr. vidi kot črto. Astigmatizem delimo v dve skupini: v pravilni in v nepravilni. Pri pravilnem astigmatizmu lomi vsak posamezni meridian žarke pravilno, toda različno močno, pri nepravilnem pa je lom žarkov v enem in istem meridianu neenak (16). Vsi bolniki s KC imajo nepravilni astigmatizem. S keratometrom lahko spoznamo KC zaradi deformiranih slik, ki jih dobimo, ali zaradi strme zakrivljenosti roženice centralno ali v spodnjem delu (14). Vsakemu bolniku določimo vid na standardnem optotipu za vsako oko posebej s korekcijo z očali in s kontaktnimi lečami (če jih bolnik ima in nosi).
3. Videokeratoskopija pokaže nepravilnosti v zakrivljenosti roženice na barvni sliki. S pregledom barvnih izrisov zakrivljenosti roženice lahko določimo prisotnost, lego in obliko konusa. Naprava ujame sliko placido diska v računalniški sistem, ki hitro, natančno in ponovljivo analizira

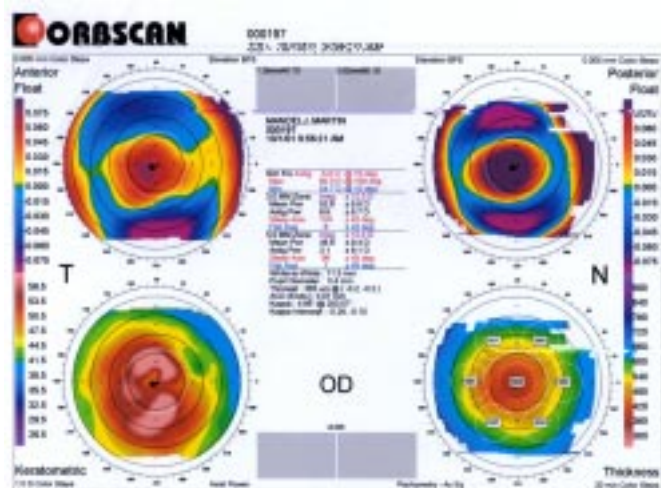
podatke. Hkrati izmeri centralne in paracentralne podatke na roženici, naprava pa je še posebej zanesljiva na dveh centralnih tretjinah roženice (17, 18). Meri polarne koordinate na 256 radialnih linijah, skenira 25 obročev, kar da približno sedem tisoč točkovnih podatkov. Roženično zakrivljenost nam prikaže na barvni sliki, posamezne podatke, vključujoč simulirano keratometrijo, pa izpiše v številkah (19).

Lego konusa na barvnih izrisih zakrivljenosti roženice opredelimo glede na to, kje je izrisan večji del konusa (20, 21). Oblika konusa je opredeljena kot okrogla, če je razlika med krajšim in daljšim premerom na izbranem barvnem področju 2/3 ali več; ovalna pa, če je manj kot 2/3. Pri simetrični pentlji je centralno zoženje na izbranem barvnem področju, razlika  $X_0/X_1$  ali  $X_0/X_2$  pa 1/3 ali manj in razlika  $X_1/X_2$  in  $Y_1/Y_2$  2/3 ali več, kjer Y pomeni dolžino dolge osi pentlje, X pa polmer vsake polovice pentlje in je pravokoten na Y. Če je zadnja razlika manj kot 2/3, je pentlja nesimetrična (22). Če je razlika v poteku osi Y med zgornjim in spodnjim delom pentlje več kot 30° oddaljena od navpičnega meridiana (oziroma 150° ena od druge), je simetrična in nesimetrična pentlja označena kot poševna (20) (sl. 1). Če ni čiste oblike, se slika opredeli kot iregularna (22, 20).



Sl. 1. Nesimetrična poševna pentlja, prikazana z napravo TMS 1 – Topographic Modeling System (Computed Anatomy).

4. Orbscan je novejša naprava, ki izmeri in prikaže predvsem elevacijo sprednje in zadnje površine roženice, keratometrijo, pahimetrijo oziroma debelino roženice ter globino sprednjega prekata (sl. 2). Poleg tega lahko na ekranu za vsakega bolnika oziroma za vsako meritev posameznega očesa z miško poiščemo mesto, kjer je roženica najbolj dvignjena, mesto, kjer je najbolj zakrivljena, in mesto, kjer je najtanjša. Za vsako od teh treh mest si lahko izpišemo oddaljenost od centra roženice ter os, na kateri je ta točka.
5. Biomikroskopija s špransko svetilko nam pokaže spremembe v roženici: tanjšanje strome (centralno ali paracentralno, najpogosteje spodaj ali inferotemporalno), stožčasto protruzijo, železno črto, ki delno ali popolnoma obkroža konus (Fleischerjev obroč), in nežne navpične črte v globoki stromi in Descemetovi membrani, ki so vzporedne z osjo konusa in začasno izginejo pri nežnem pritisku s prstom (Vogtove strije). Vidimo lahko tudi epitelne nebulе – belkaste pege na roženici, brazgotine sprednjega dela strome, razširjene živčne končiče in povečano intenziteto roženičnega endotelnega refleksa (14).



Sl. 2. Barvni izris meritve z Orbscanom, ki nam hkrati prikaže štiri različne kazalce stanja roženice na štirih izrisih. Slika levo zgoraj prikaže elevacijo sprednje površine roženice; slika desno zgoraj elevacijo zadnje površine roženice; slika levo spodaj keratometrijo; slika desno spodaj pa pahimetrijo.

Včasih pridejo bolniki z napredovalo obliko KC zaradi nenadne izgube vida, ki jo spremlja bolečina. Na pregledu z biomikroskopom je veznica lahko injicirana, stroma pa zamotnjena. To stanje se imenuje hidrops, povzročijo pa ga raztrganine v Descemetovi membrani, skozi katere prodre prekatna vodka v stromo. Edem je lahko prisoten več tednov ali mesecev. Običajno izgine postopoma, prav tako preneha tudi bolečina in izgine rdečina. Edem roženice nadomesti brazgotina. Ko se hidrops pozdravi, se konus lahko splošči, vidna ostrina pa se izboljša, če je le brazgotina zunaj vidne osi.

Zunanja znaka, ki ju vidimo pri bolnikih z izraženim KC, sta Munsonov in Rizzutijev znak. Munsonov znak je oblika spodnje trepalnice v obliki črke V, ki jo povzroči ektatična roženica pri pogledu navzdol. Rizzutijev znak pa je ostro fokusiran žarek svetlobe blizu nazalnega limbusa, ki ga povzroči lateralna iluminacija roženice pri bolnikih z napredovalim KC (23). Zanimivo je, da kljub večjemu številu objavljenih raziskav o KC še vedno ni enotno sprejetih diagnostičnih meril. Seveda je diagnoza nesporna pri napredovalih oblikah bolezni, pri začetnih pa je še vprašljiva.

Krachmer in sod. (14) svetujejo, naj bolnika spremljamo. Če po določenem času s keratometrijo ugotovimo dokumentirano povečanje roženične zakrivljenosti, je to občutljivi kazalec za KC. Čeprav strme roženice lahko nakazujejo, da gre za KC, obstajajo bolniki s strmimi roženicami in visoko stopnjo pravilnega astigmatizma, ki nimajo KC. Obratno pa obstajajo bolniki, ki imajo KC z normalno centralno roženično zakrivljenostjo, toda z nepravilnim astigmatizmom ali z višjo zakrivljenostjo roženice samo v spodnjem delu.

Celo Rabinowitz (1) se v svojem preglednem članku izogne natančni opredelitvi smernic, čeprav je v svojih prejšnjih člankih (24, 25) svetoval, da bi lahko za določitev diagnoze KC upoštevali centralno refrakcijsko moč nad 47 dioptrij, razliko med zgornjim in spodnjim delom roženice nad tri dioptrije in asimetrijo med centralno refrakcijsko močjo obeh oči nad eno dioptrijo. V svojem naslednjem članku pa Rabinowitz (26) meni, da bi lahko upoštevali keratometrijo nad 47,2 D, bolj strmo spodnjo roženico in primerjavi z zgornjo za več kot 1,2 D ter posevno radiarne osi cilindra za več kot 21 stopinj.

Klasifikacije KC članki praktično ne omenjajo. Zapisana je v nekaterih učbenikih, vendar se še tam močno razlikuje. Navedam klasifikacijo po Krumeichu (27), ki jo je navedel Colin (28) v svojem zadnjem članku:

1. stadij: – povečana zakrivljenost roženice zunaj centra,
  - miopija in/ali astigmatizem < 5 D,
  - keratometrija  $\leq 48$  D,
  - Vogtove strije, brez motnjav roženice.
2. stadij: – miopija in/ali astigmatizem > 5 D < 8 D,
  - keratometrija  $\leq 53$  D,
  - brez centralnih motnjav,
  - pahimetrija  $\geq 400$   $\mu\text{m}$ .
3. stadij: – miopija in/ali astigmatizem > 8 D < 10 D,
  - keratometrija > 53 D,
  - brez centralnih motnjav,
  - pahimetrija 200–400  $\mu\text{m}$ .
4. stadij: – refrakcije se ne da izmeriti,
  - keratometrija > 55 D,
  - centralne brazgotine,
  - pahimetrija < 200  $\mu\text{m}$ .

## Diferencialna diagnoza

### Pelucidna marginalna degeneracija

Za to degeneracijo je značilno tanjšanje roženice periferno, običajno v položaju med 4. in 8. uro, široko je 1 do 2 mm, in sicer 1 do 2 mm od limbusa ter koncentrično z njim. Redko se ektazija in tanjšanje pojavita zgoraj. Centralna roženica je normalne debeline. Izgleda, da bolezen ni dedna, čeprav so pri sorodnikih obolelih bolnikov našli srednji do visok astigmatizem.

Korekcija z očali običajno ni zadostna zaradi iregularnega astigmatizma, zato so potrebne kontaktne leče. Nekateri avtorji svetujejo široko, inferiorno decentrirano keratoplastiko, ki pa je tehnično bolj zahtevna kot pri KC, poleg tega pa je tveganje vaskularizacije in zavrnitvene reakcije zaradi širšega transpanta in lokacije ob limbusu večje. Možno je narediti tudi lamelno keratoplastiko. Delali so tudi široko epikeratofakično keratoplastiko (1, 23).

### Keratoglobus

Bolezen je izjemno redka. Je bilateralna, prisotna že ob rojstvu in ne napreduje. Lahko je genetsko pogojena. Zanj je značilna kroglasta protruzija prozorne, difuzno stanjšane roženice normalnega ali zmerno zvečanega premera. Pogosta je visoka miopija, visok astigmatizem, nistagmus in perforacija roženice. Kontaktne leče so kontraindicirane zaradi visokega tveganja za perforacijo. Zdravljenje izbere je verjetno epikeratofakija (1, 23).

### Posteriorni KC

Zakrivljenost sprednje roženične površine je normalna, posteriorna površina roženice pa je strmo konkavna. Sprememba je lahko žariščna ali pa razpršena. Na tem mestu je pogosto videti brazgotinjenje strome. Zdravljenje običajno ni potrebno, čeprav je včasih potrebna keratoplastika (23).

## Zdravljenje

Zdravljenje KC je odvisno od stopnje napredovanja bolezni. V zelo zgodnjih fazah lahko očala zagotovijo zadostno vidno korekcijo. Ker pa očala ne morejo korigirati iregularnega astigmatizma, ki ga povzroča nepravilna oblika roženice, boljše korekcijo dosežemo s kontaktnimi lečami, ki so odločilne pri KC in z njimi zdravimo 90% teh bolnikov (1). V zgodnjem stadiju zadostujejo mehke torične kontaktne leče, pri bolj napredovalih oblikah pa poltrde kontaktne leče in v posameznih primerih tudi trde leče.

V posameznih, težjih primerih lahko uporabimo kombinacijo trdih in mehkih leč. Obstaja več različnih kombinacij. Naj-

bolj poznana je kombinacija »piggy back«, ko bolniku najprej vstavimo mehko lečo, prek nje pa še poltrdo. Lahko pa se majhna trda leča vstavi v mehko ali pa je trd material zlit z mehkim gelom.

V zadnjem času so ponovno na trgu skleralne kontaktne leče kot dobra alternativna možnost pri bolnikih, ki ne prenašajo običajnih kontaktnih leč (29, 30).

Kadar so spremembe roženice tako napredovale, da s kontaktnimi lečami ne dosežemo več zadovoljivega vida ali pa če bolnik kontaktnih leč ne more prenašati, se v dogovoru z njim odločimo za operativni poseg. Najpogosteje naredimo keratoplastiko, pri čemer spremenjeno roženico zamenjamo z roženico dajalca. Transplantacijo roženice je potrebno narediti pri 10 do 20% bolnikov s KC (31), KC pa je glavna indikacija za perforantno keratoplastiko pri mladem odraslem bolniku (28). Keratoplastika je lahko lamelna ali pa penetrantna, ko zamenjamo celotni centralni del roženice s premerom 7,5 do 8,5 mm s transplantatom. V večini primerov so rezultati dobri (32). Kar 47% bolnikov pa kljub operaciji še vedno potrebuje kontaktne leče za korekcijo astigmatizma ali druge refrakcijske napake. Trije glavni vzroki, da je korigirana vidna ostrina po operaciji pod 0,8, so katarakta, zavrnitvena reakcija in ponkturni superficialni keratitis. Do recidiva KC po operaciji pride v povprečju po 17 letih, kar je primerljivo z naravno evolucijo KC pri najstniku (28). Pri lamelni keratoplastiki se ohrani normalni roženični endotelij, kar zmanjša možnost zavrnitvene reakcije (34–36).

Kadar je pri keratokoničnih očeh roženica še prozorna, bolnik pa ne prenaša več kontaktnih leč, pridejo v poštev naslednje kirurške možnosti (28):

1. Postopki, ki oslabijo roženico: incizijske tehnike (relaksantne incizije, radiarne keratotomije) in ablativni postopki. Fotorefraktivna keratektomija (PRK) sicer izboljša tako vid kot sposobnost nošenja kontaktnih leč, vendar dolgoročni uspeh ni zanesljiv. Nekateri kirurgi so poskusili zdraviti KC tudi z LASIK (Excimer laser in situ keratomileusis). Vendar ablativni pristopi niso varni pri očesnih boleznih s progresivnim tanjšanjem roženice in se ne priporočajo, saj že tako tanka roženica postane še tanjša. Fototerapevtska keratektomija (PTK) pa je lahko koristna pri odstranjevanju površinskih brazgotin (36).
2. Postopki, pri katerih se roženice ne dotikamo: fakični refraktivni implantanti se čedalje pogosteje uporabljajo v refraktivni kirurgiji zaradi enostavnosti njihove implantacije in predvidljivosti refraktivnih in vidnih rezultatov.
3. Aditivni postopki, ki okrepijo roženico: epikeratoplastika splošči deformirano roženico z dodano lamelo donorskega roženičnega tkiva (37, 38). Intrakornealne obročke pa vstavimo v roženico skozi periferno incizijo in jih po potrebi lahko tudi odstranimo (39–43). Predvidljivost postopka še ni zelo velika, potrebne bodo večje serije za izboljšanje nomograma (28).

V literaturi so objavljene tudi študije, predvsem nemških avtorjev, o križni vezavi (cross linking) roženičnega kolagena z riboflavinom in ultravioletnimi A žarki za stabiliziranje keratokonusa (44–49).

## Literatura

1. Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol* 1998; 42: 297–319.
2. Kennedy RH, Bourne WM, Dyer DA. A 48 year clinical and epidemiologic study of keratoconus. *Am J Ophthalmol* 1986; 101: 267–73.
3. McMahon TT, Shin JA, Newlin A, Edrington TB, Sugar J, Zadnik K. Discordance for keratoconus in two pairs of monozygotic twins. *Cornea* 1999; 18: 444–51.
4. Štabuc-Šilih M. Klinične in genetske značilnosti keratokonusa [doktorsko delo]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 2004.
5. Štabuc-Šilih M, Štabuc B. Ehlers-Danlosov sindrom tip VI. *Ophthalmol Croat* 2002; 10: 47.
6. Štabuc-Šilih M, Štabuc B. Keratoconus and Ehlers-Danlos syndrome. *Clin Experiment Ophthalmol* 2002; 30: A236.
7. Edwards M, McGhee CN, Dean S. The genetics of keratoconus. *Clin Experiment Ophthalmol* 2001; 29: 345–51.
8. Biswas S, Munier FL, Yardley J, Hart-Holden N, Perveen R, Cousin P, et al. Missense mutations in COL8A2, the gene encoding the alpha2 chain of type VIII collagen, cause two forms of corneal endothelial dystrophy. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 2415–23.
9. Heon E, Greenberg A, Kopp KK, Rootman D, Vincent AL, Billingsley G, et al. VSX1: a gene for posterior polymorphous dystrophy and keratoconus. *Hum Mol Genet* 2002; 11: 1029–36.
10. Mintz-Hittner HA, Semina EV, Frishman LJ, Prager TC, Murray JC. VSX1 (RINX) mutation with craniofacial anomalies, empty sella, corneal endothelial changes, and abnormal retinal and auditory bipolar cells. *Ophthalmology* 2004; 111: 828–36.
11. Bisceglia L, Ciaschetti M, De Bonis P, Campo PA, Pizzicoli C, Scala C, et al. VSX1 mutational analysis in a series of Italian patients affected by keratoconus: detection of a novel mutation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46: 39–45.
12. Aldave AJ, Yellore VS, Principe AH, Abedi G, Merrill K, Chalukya M, et al. Candidate gene screening for posterior polymorphous dystrophy. *Cornea* 2005; 24: 151–5.
13. Aldave AJ. VSX1 mutation and corneal dystrophies. *Ophthalmology* 2005; 112: 170-1; author reply 171–2.
14. Krachmer JH, Feder RS, Berlin MW. Keratoconus and related noninflammatory corneal thinning disorders. *Surv Ophthalmol* 1984; 28: 293–322.
15. Stone DL, Kenyon KR, Stark WJ. Ultrastructure of keratoconus with healed hydrops. *Am J Ophthalmol* 1976; 82: 450–8.
16. Ješe L. Oftalmologija. Ljubljana: Tiskarna Ljudske pravice; 1953.
17. Wilson SE, Verity SM, Conger DI. Accuracy and reproducibility of the corneal analysis system and topographic modeling system. *Cornea* 1992; 11: 28–35.
18. Maguire LJ, Wilson SE, Camp JJ, Verity S. Evaluating the reproducibility of topography systems on spherical surfaces. *Arch Ophthalmol* 1993; 111: 259–62.
19. Gormley DJ, Gersten M, Koplun RS, Lubkin V. Corneal modeling. *Cornea* 1988; 7: 30.
20. Rabinowitz YS, Yang H, Brickman Y, Akkina J, Riley C, Rotter JJ, et al. Videokeratography database of normal human corneas. *Br J Ophthalmol* 1996; 80: 610–6.
21. Demirbas NH, Pflugfelder SC. Topographic pattern and apex location of keratoconus on elevation topography maps. *Cornea* 1998; 17: 476–84.
22. Bogan SJ, Waring GO, Ibrahim O, Drews C, Curtis L. Classification of normal corneal topography based on computer-assisted videokeratography. *Arch Ophthalmol* 1990; 108: 945–9.
23. Kaufman HE, Barron BA, McDonald MB, Kaufman SC, Dohlman CH. Companion handbook to the cornea. Second edition. Boston: Butterworth-Heinemann; 2000.
24. Rabinowitz YS, McDonnell PJ. Computer-assisted corneal topography in keratoconus. *Refract Corneal Surg* 1989; 5: 400–8.
25. Rabinowitz YS, Garbus J, McDonnell PJ. Computer-assisted corneal topography in family members of patients with keratoconus. *Arch Ophthalmol* 1990; 108: 365–71.
26. Rabinowitz YS. Videokeratographic indices to aid in screening for keratoconus. *J Refract Surg* 1995; 11: 371–9.
27. Krumeich JH, Daniel J, Knulle A. Live-epikeratophakia for keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 1998; 24: 456–63.
28. Colin J, Simonpoli S. Le kératocône: options chirurgicales actuelles. *J Fr Ophthalmol* 2005; 28: 205–17.
29. Laroche JM, Baéché F, Delcampe A, Drouin M, Ortega M, Hoang-Xuan T. Vers une réhabilitation des verres scléraux? *J Fr Ophthalmol* 2004; 27: 877–82.
30. Pullum KW, Whiting MA, Buckley RJ. Scleral contact lenses: the expanding role. *Cornea* 2005; 24: 269–77.
31. Kirkness CM, Ficker LA, Steele AD, Rice NSC. The success of penetrating keratoplasty for keratoconus. *Eye* 1990; 4: 673–88.
32. Olson RJ, Pingree M, Ridges R, Lundergan M, Alldredge C, Clinch TE. Penetrating keratoplasty for keratoconus: a long-term review of results and complications. *J Cataract Refract Surg* 2000; 26: 987–91.
33. Amayem AF, Anwar M. Fluid lamellar keratoplasty in keratoconus. *Ophthalmology* 2000; 107: 76–80.
34. Coombes AG, Kirwan JF, Rostron CK. Deep lamellar keratoplasty with lyophilised tissue in the management of keratoconus. *Br J Ophthalmol* 2001; 85: 788–91.
35. Buratto L, Belloni S, Valeri R. Excimer laser lamellar keratoplasty of augmented thickness for keratoconus. *J Refract Surg* 1998; 14: 517–25.
36. Moodaley L, Lin C, Woodward EG. Excimer laser superficial keratectomy for proud nebulae in keratoconus. *Br J Ophthalmol* 1994; 78: 454–7.
37. Vajpayee RB, Sharma N. Epikeratoplasty for keratoconus using manually dissected fresh lenticules: 4-year follow-up. *J Refract Surg* 1997; 13: 659–62.
38. Wagoner MD, Smith SD, Rademaker WJ, Mahmood MA. Penetrating keratoplasty vs. epikeratoplasty for the surgical treatment of keratoconus. *J Refract Surg* 2001; 17: 138–46.
39. Colin J, Velou S. Implantation of Intacs and a refractive intraocular lens to correct keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2003; 29: 832–4.
40. Colin J, Velou S. Utilization of refractive surgery technology in keratoconus and corneal transplants. *Curr Opin Ophthalmol* 2002; 13: 230–4.

41. Colin J, Cochener B, Savary G, Malet F, Holmes-Higgin D. Intacs inserts for treating keratoconus: one year results. *Ophthalmology* 2001; 108: 1409-14.
  42. Chou B, Boxer Wachler BS. Intacs: a promising new option for a keratocone. *Review of Optometry* 2000; 137: 97-8.
  43. Hidalgo-Simon A. Increasing options for keratoconus patients. *Euro Times* 2002; 7: 17.
  44. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Treatment of keratoconus by collagen cross linking. *Ophthalmologie* 2003; 100: 44-9.
  45. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2003; 135: 620-7.
  46. Spoerl E, Wollensak G, Seiler T. Increased resistance of crosslinked cornea against enzymatic digestion. *Curr Eye Res* 2004; 29: 35-40.
  47. Wollensak G, Wilsch M, Spoerl E, Seiler T. Collagen fiber diameter in the rabbit cornea after collagen crosslinking by riboflavin/UVA. *Cornea* 2004; 23: 503-7.
  48. Wollensak G, Spoerl E, Reber F, Seiler T. Keratocyte cytotoxicity of riboflavin/UVA-treatment in vitro. *Eye* 2004; 18: 718-22.
  49. Wollensak G, Spoerl E, Wilsch M, Seiler T. Keratocyte apoptosis after corneal collagen cross-linking using riboflavin/UVA treatment. *Cornea* 2004; 23: 43-9.
-