ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΑΤΡΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

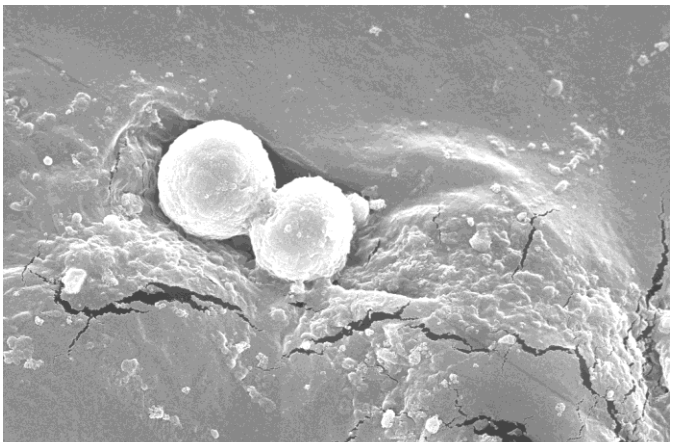
Διευθυντής: Καθηγητής Σ. Γαρταγάνης

Πειραματική διερεύνηση της θόλωσης των υδρόφιλων ενδοφθάλμιων φακών

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

Ευάγγελος Γ. Δρίμτζιας

Οφθαλμίατρος



ΠΑΤΡΑ 2012

Στην οικογένειά μου

Μέλη τριμελούς εξεταστικής επιτροπής

Γαρταγάνης Σωτήριος: Καθηγητής Οφθαλμολογίας Πανεπιστημίου Πατρών, επιβλέπων καθηγητής

Κουτσούκος Πέτρος: Καθηγητής Τμήματος Χημικών Μηχανικών Πανεπιστημίου Πατρών

Κοντογιάννης Χρίστος: Καθηγητής Φαρμακευτικής Πανεπιστημίου Πατρών

Μέλη επταμελούς εξεταστικής επιτροπής

Γαρταγάνης Σωτήριος: Καθηγητής Οφθαλμολογίας Πανεπιστημίου Πατρών, επιβλέπων καθηγητής

Κουτσούκος Πέτρος: Καθηγητής Τμήματος Χημικών Μηχανικών Πανεπιστημίου Πατρών

Κοντογιάννης Χρίστος: Καθηγητής Φαρμακευτικής Πανεπιστημίου Πατρών

Αναστασίου Ευάγγελος: Καθηγητής Μικροβιολογίας Πανεπιστημίου Πατρών

Γεωργακόπουλος Κωνσταντίνος: Επίκουρος καθηγητής Οφθαλμολογίας Πανεπιστημίου Πατρών

Καραμάνος Νικόλαος: Καθηγητής Τμήματος Χημείας Πανεπιστημίου Πατρών

Βύνιος Δημήτριος: Καθηγητής Τμήματος Χημείας Πανεπιστημίου Πατρών

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ……11

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ ……14

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ ……14

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΥΛΙΚΑ ΕΝΔΟΦΘΑΛΜΙΩΝ ΦΑΚΩΝ …….. ……...20

2.1 ΑΚΡΥΛΙΚΟΙ ΕΥΚΑΜΠΤΟΙ ΕΝΔΟΦΘΑΛΜΙΟΙ ΦΑΚΟΙ ……..20

2.1.1 Ενδοφακοί από υδροπηκτή ……21

2.1.2 Οι ακρυλικοί εύκαμπτοι ενδοφακοί ……23

2.1.2.1 Οι υδρόφιλοι εύκαμπτοι ακρυλικοί ενδοφακοί ……24

2.1.2.2 Οι υδρόφοβοι εύκαμπτοι ακρυλικοί ενδοφακοί ……25

2.2 ΟΙ ΕΝΔΟΦΘΑΛΜΙΟΙ ΦΑΚΟΙ ΑΠΟ ΠΟΛΥ-ΜΕΘΥΛ-ΜΕΘΑΚΡΥΛΙΚΟ (PMMA) ……27

2.3 ΟΙ ΕΝΔΟΦΘΑΛΜΙΟΙ ΦΑΚΟΙ ΑΠΟ ΣΙΛΙΚΟΝΗ ……29

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΥΔΡΟΦΙΛΟΙ ΚΑΙ ΥΔΡΟΦΟΒΟΙ ΕΝΔΟΦΑΚΟΙ - ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΜΕΙΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ……..32

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΜΕΧΡΙ ΤΩΡΑ ……39

4.1 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΗΣ ΑΣΒΕΣΤΟΠΟΙΗΣΗΣ ……..39

4.1.1 Διεγχειρητική θόλωση ενδοφακών ……..39

4.1.2 Ασβεστοποίηση σε πρώιμη μετεγχειρητική περίοδο ……..42

4.1.3 Ασβεστοποίηση σε όψιμη μετεγχειρητική περίοδο ……45

4.1.3.1 Ενδοφακοί σιλικόνης ……45

4.1.3.2 Ενδοφακοί από poly-methyl-methacrylate (PMMA) ……..47

4.1.3.3 Υδρόφοβοι ακρυλικοί ενδοφακοί ……..48

4.1.3.4 Υδρόφιλοι ακρυλικοί ενδοφακοί ……..49

4.2 ΜΙΑ ΝΕΑ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΗΣ ΑΣΒΕΣΤΟΠΟΙΗΣΗΣ ΤΟΥ NEUHANN 51

4.2.1 Πρωτοπαθής ασβεστοποίηση 52

4.2.2 Δευτεροπαθής ασβεστοποίηση 52

4.2.3 Ψευδοασβεστοποίηση 53

4.3 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΣΙΛΙΚΟΝΗΣ ΣΤΗΝ ΑΣΒΕΣΤΟΠΟΙΗΣΗ ΥΔΡΟΦΙΛΩΝ ΑΚΡΥΛΙΚΩΝ ΕΝΔΟΦΑΚΩΝ 53

4.4 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ ΣΤΗΝ ΑΣΒΕΣΤΟΠΟΙΗΣΗ 58

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΑΣΒΕΣΤΟΠΟΙΗΣΗΣ 64

5.1 ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΑΣΒΕΣΤΟΠΟΙΗΣΗ 64

5.2 ΦΩΣΦΟΡΙΚΟ ΑΣΒΕΣΤΙΟ 66

5.3 ΚΡΥΣΤΑΛΛΩΣΗ 68

5.4 ΚΙΝΗΤΗΡΙΟΣ ΔΥΝΑΜΗ ΚΑΙ ΘΕΡΜΟΔΥΝΑΜΙΚΗ ΚΡΥΣΤΑΛΛΩΣΗΣ 68

5.5 ΠΥΡΗΝΟΠΟΙΗΣΗ 71

5.6 ΚΡΥΣΤΑΛΛΙΚΗ ΑΝΑΠΤΥΞΗ 73

5.7 ΚΑΤΑΒΥΘΙΣΗ ΦΩΣΦΟΡΙΚΟΥ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ 74

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΤΗΣ ΑΣΒΕΣΤΟΠΟΙΗΣΗΣ 76

6.1 ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΗ ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΑ 76

6.1.1 Ηλεκτρονικό Μικροσκόπιο Διέλευσης 76

6.1.2 Ηλεκτρονικό Μικροσκόπιο Σάρωσης 78

6.2 ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΑ ΕΝΕΡΓΕΙΑΚΗΣ ΔΙΑΣΠΟΡΑΣ ΑΚΤΙΝΩΝ Χ 79

6.3 ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΑ ΠΕΡΙΘΛΑΣΗΣ ΑΚΤΙΝΩΝ Χ 81

6.4 ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΑ RAMAN.....

.....83

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ 85

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7. ΕΙΣΑΓΩΓΗ-ΣΚΟΠΟΣ ……85

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ ……..88

8.1 ΠΡΟΣΟΜΟΙΩΣΗ ΠΡΟΣΘΙΟΥ ΘΑΛΑΜΟΥ ……88

8.2 ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΣΥΝΘΕΤΙΚΟΥ ΥΔΑΤΟΕΙΔΟΥΣ ΥΓΡΟΥ ……89

8.3 ΕΝΔΟΦΑΚΟΙ……92

8.4 ΘΕΡΜΟΚΡΑΣΙΑ ΚΑΙ ΡΗ ……94

8.5 ΟΠΤΙΚΟ ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΟ ……..95

8.6 ΑΝΑΛΥΣΗ ΜΕ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΟ ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΟ ΣΑΡΩΣΗΣ ΚΑΙ ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΑ ΕΝΕΡΓΕΙΑΚΗΣ ΔΙΑΣΠΟΡΑΣ ΑΚΤΙΝΩΝ Χ ……..97

8.7 ΑΝΑΛΥΣΗ ΜΕ ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΑ RAMAN……100

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ……102

9.1 ΕΝΔΟΦΑΚΟΣ Α-ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΣΤΟΥΣ ΠΕΝΤΕ ΜΗΝΕΣ ……..102

9.1.1 Επιφάνεια ενδοφακού Α ……102

9.1.2 Εσωτερικό ενδοφακού Α ……..103

9.2 ΕΝΔΟΦΑΚΟΣ Β-ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΣΤΟΥΣ ΕΝΝΕΑ ΜΗΝΕΣ ……105

9.2.1 Επιφάνεια ενδοφακού Β ……105

9.2.2 Εσωτερικό ενδοφακού Β ……106

9.3 ΕΝΔΟΦΑΚΟΣ Γ-ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΣΤΟΥΣ ΔΩΔΕΚΑ ΜΗΝΕΣ ……108

9.3.1 Επιφάνεια ενδοφακού Γ ……108

9.3.2 Εσωτερικό ενδοφακού Γ ……109

9.4 ΕΝΔΟΦΑΚΟΣ Α΄-ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΣΤΟΥΣ ΠΕΝΤΕ ΜΗΝΕΣ ……110

9.4.1 Πρόσθια επιφάνεια ……110

9.4.2 Οπίσθια επιφάνεια ……111

9.5 ΕΝΔΟΦΑΚΟΣ Β΄-ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΣΤΟΥΣ ΕΝΤΕΚΑ ΜΗΝΕΣ ……112

9.5.1 Πρόσθια επιφάνεια ……113

9.5.2 Οπίσθια επιφάνεια ……114

9.6 ΕΝΔΟΦΑΚΟΣ Γ΄-ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΣΤΟΥΣ 18 ΜΗΝΕΣ ……..……..114

9.6.1 Πρόσθια επιφάνεια …….115

9.6.2 Οπίσθια επιφάνεια ……..……115

9.7 ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΤΙΚΟΣ ΠΙΝΑΚΑΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ……117

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10. ΣΥΖΗΤΗΣΗ……..……119

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 11. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ……132

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 12. ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ……135

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ……..……136

ABSTRACT ……..……141

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ ……..145

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Τα τελευταία είκοσι έτη η χειρουργική του καταρράκτη διαμέσου μικρής τομής είναι, μεταξύ των οφθαλμιάτρων, η πιο δημοφιλής και κοινή τεχνική.

Με την εισαγωγή και ευρεία χρήση των αναδιπλούμενων ακρυλικών ενδοφθάλμιων φακών, η συγκεκριμένη τεχνική κερδίζει συνεχώς σε δημοτικότητα, με αποτέλεσμα σήμερα σχεδόν το 90 έως 95% των επεμβάσεων καταρράκτη παγκοσμίως να γίνεται με τη συγκεκριμένη τεχνική.

Μεταξύ των αναδιπλούμενων ακρυλικών ενδοφακών, οι υδρόφιλοι καθίστανται πιο διαδεδομένοι στη χειρουργική του καταρράκτη λόγω των σημαντικών πλεονεκτημάτων τους, όπως ο ευκολότερος χειρισμός και η εισαγωγή τους, η καλύτερη βιοσυμβατότητά τους και ο υψηλότερος δείκτης απορρόφησης της υπεριώδους ακτινοβολίας.

Παρόλα αυτά όμως και μόλις λίγα χρόνια μετά την ευρεία χρήση τους, η θόλωση ορισμένων από αυτούς ανέκυψε ως μία σημαντική επιπλοκή.

Μελέτες με αναλυτικές μεθόδους έχουν αποδείξει ότι η θόλωση οφείλεται στην εναπόθεση αλάτων φωσφορικού ασβεστίου στους φακούς, ενώ διάφοροι μηχανισμοί και αιτίες έχουν κατά καιρούς προταθεί με σκοπό την εξήγηση της προέλευσης των συγκεκριμένων αλάτων.

Οι αρχικές υπόνοιες, που ενέπλεκαν ως αιτία της θόλωσης τον τρόπο κατασκευής και συσκευασίας των ενδοφακών, είχαν οδηγήσει τις εταιρείες σε μία συνεχή και αδιάκοπη προσπάθεια αλλαγής και ανανέωσης του τρόπου συσκευασίας των. Παράλληλα, η ενοχοποίηση ιξωδοελαστικών ουσιών και διαλυμάτων πλύσης, που χρησιμοποιούνται στη χειρουργική του καταρράκτη, είχε οδηγήσει τους οφθαλμιάτρους στην αναζήτηση άλλων υλικών για τη διεκπεραίωση της επέμβασης.

Τα σημαντικά ποσοστά θόλωσης των υδρόφιλων ενδοφακών είχαν σαν αποτέλεσμα μία παγκόσμια αποστροφή της οφθαλμολογικής κοινότητας ως προς τη χρήση των συγκεκριμένων φακών και μία γενικότερη στροφή προς τη χρήση φακών κατασκευασμένων από υδρόφοβα υλικά.

Η παρούσα εργασία με την πειραματική διερεύνηση του μηχανισμού θόλωσης των υδρόφιλων φακών, μετά από κατασκευή ενός μοντέλου προσομοίωσης του ανθρώπινου οφθαλμού, έχει ως στόχο τη διερεύνηση της αιτίας της ασβεστοποίησης και το λόγο που αυτή εξελίσσεται με γοργότερο ρυθμό σε φακούς κατασκευασμένους από υδρόφιλα υλικά.

Καταλήγοντας, θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες:

Στον καθηγητή Οφθαλμολογίας και επιβλέποντα της διατριβής κ. Σωτήριο Γαρταγάνη για την ευκαιρία που μου έδωσε να ασχοληθώ με ένα αντικείμενο με το οποίο επί σειρά ετών ασχολείται κερδίζοντας βραβεία σε διεθνή συνέδρια. Τον ευχαριστώ γιατί μου έδωσε την τιμή και τη χαρά να αποτελέσω μέλος μιας ερευνητικής ομάδας, που με τα συμπεράσματά της από την ολοκλήρωση της πειραματικής διαδικασίας δίνει λύση σε ένα θέμα που, επί μία και πλέον δεκαετία, απασχολεί την οφθαλμολογική κοινότητα. Τον ευχαριστώ θερμά για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε στη διάρκεια της ειδικότητάς μου και για τις πολύτιμες γνώσεις που μου μετέφερε όλα αυτά τα χρόνια μέσω της μεγάλης κλινικής εμπειρίας του.

Στον καθηγητή του Τμήματος Χημικών Μηχανικών κ. Πέτρο Κουτσούκο, που χωρίς την παρουσία, τη συμβολή και τη συνεργασία του θα ήταν αδύνατη η ολοκλήρωση της συγκεκριμένης πειραματικής διαδικασίας. Ήταν τιμή μου, που μέσω της διατριβής αυτής, είχα την τύχη να γνωρίσω έναν τόσο σπουδαίο άνθρωπο και επιστήμονα, γνωστό διεθνώς για το ερευνητικό του έργο. Τον ευχαριστώ για την υποστήριξή του, για την τιμή που μου έδωσε να αποτελώ και να αισθάνομαι μέλος της ερευνητικής του ομάδας, για τις ατελείωτες ώρες που με προθυμία διέθεσε εξηγώντας μου γνώσεις χημείας, για τις συζητήσεις στο εργαστήριο, την αμέριστη βοήθειά του στις διορθώσεις του ελληνικού και ξενόγλωσσου κειμένου, αλλά και το δίδαγμα που μου μετέφερε, μέσω του κύρους, του ήθους και της ευγένειάς του, ότι οι σημαντικοί άνθρωποι είναι πάνω από όλα απλοί.

Στον Καθηγητή Φαρμακευτικής κ. Χρίστο Κοντογιάννη για τη σχολαστικότητά του στη διόρθωση του κειμένου της διατριβής και τις σημαντικές παρεμβάσεις του σε κρίσιμα κεφάλαια.

Στον Καθηγητή Μικροβιολογίας κ. Ευάγγελο Αναστασίου για τις χρήσιμες παρατηρήσεις και τις οδηγίες του ως προς τη σύνταξη του κειμένου.

Στον Καθηγητή του Τμήματος Χημείας κ. Νικόλαο Καραμάνο για τις χρήσιμες παρατηρήσεις του στο θέμα της διατριβής αλλά και τις πολύτιμες συμβουλές που σε ανύποπτο χρόνο είχα το προνόμιο να δεχτώ στις κατ` ιδίαν συζητήσεις μας όλα αυτά τα χρόνια που τον γνωρίζω. Θα επιθυμούσα να ήταν περισσότερα. Ήταν ιδιαίτερη χαρά και τιμή για εμένα όταν πληροφορήθηκα ότι ήταν μέλος της επταμελούς επιτροπής.

Στον Καθηγητή του Τμήματος Χημείας κ. Δημήτριο Βύνιο για την υπεύθυνη και ουσιαστική του παρουσία και την επιμέλειά του στη διόρθωση του κειμένου.

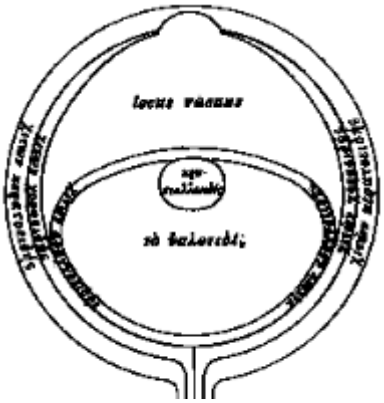
Στους μεταπτυχιακούς φοιτητές του εργαστηρίου Ανόργανης και Αναλυτικής Χημείας, κ. Σταματία Ροκίδη και κ. Ιωάννη Μπούντα για την τεχνική και επιστημονική υποστήριξη, τη φιλοξενία στο εργαστήριο, αλλά και τη βοήθειά τους στη συνέχιση των πειραμάτων στο διάστημα που έλειπα στο εξωτερικό.

1.ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Με ιστορία που αριθμεί ήδη 4000 χρόνια ζωής, η χειρουργική του καταρράκτη είναι τόσο παλιά όσο και κάθε άλλη χειρουργική μέθοδος στο χώρο της Ιατρικής. Αποδεδειγμένα η χειρουργική του καταρράκτη, του οποίου η ετυμολογία έχει τις ρίζες της στην Ελληνική γλώσσα, ασκείτο στη Μεσοποταμία, στην Ινδία και την Ιαπωνία ήδη από το 2000 π.Χ. Βαβυλώνιοι χειρουργοί ασκώντας δακτυλική πίεση στο βολβό προκαλούσαν εξάρθρωση του φακού και πτώση του στην υαλοειδική κοιλότητα, ενώ συγχρόνως στην Ιαπωνία, χειρουργοί εκμεταλλευόμενοι την άνθιση της μεταλλουργίας, χρησιμοποιούσαν μεταλλικές αιχμηρές βελόνες και λαβίδες, με σκοπό την αναρρόφηση και εκμύζηση του καταρράκτη από τον οφθαλμό, στην υπερώριμή του μορφή. Για τους αρχαίους Αιγυπτίους και την συμβολή τους στην οφθαλμολογία λίγα είναι γνωστά. (Εικόνα 1.1) Η πρώτη καταγεγραμμένη ιατρική στην αρχαία Αίγυπτο χρονολογείται το 2600 π.Χ. και ο αρχαιότερος οφθαλμίατρος μέχρι σήμερα θεωρείται ο Iry που έζησε κατά την περίοδο της 6ης Δυναστείας.

1.1 Επέμβαση καταρράκτη στην αρχαία Αίγυπτο

Ωστόσο, οι πρώτες γραπτές μαρτυρίες προέρχονται από σανσκριτικά χειρόγραφα του 5^{ου} αιώνα π.Χ. που ανήκουν στον ινδουϊστή χειρουργό Susruta. Ο ίδιος εκτελούσε χειρουργικές επεμβάσεις αφαίρεσης καταρράκτη πραγματοποιώντας τομή και με είσοδο εντός του προσθίου θαλάμου αμβλέων εργαλείων, προκαλούσε απόσπαση του φακού από τη Ζίννειο ζώνη και εξάρθρωσή του στο υαλοειδές. Πρόσφατες ανασκαφές στο Ιράκ, την Ελλάδα και την Αίγυπτο έφεραν στο φως μπρούτζινα εργαλεία που πιθανόν χρησιμοποιούνταν για το σκοπό αυτό. Ταυτόχρονα, στην Ελλάδα της εποχής του Ιπποκράτη, Έλληνες χειρουργοί φαίνεται να χρησιμοποιούν την ίδια μέθοδο και με γραπτά κείμενα πέρασαν τη γνώση στους Αιγύπτιους και αργότερα στους Ρωμαίους. Φαίνεται ότι η τεχνική αυτή βελτίωνε την όραση σε ασθενείς με ώριμο και υπερώριμο καταρράκτη. Ωστόσο, αρκετές ήταν οι επιπλοκές που τη συνόδευαν, καθώς συχνές ήταν και οι αναφορές ενδοφθαλμίτιδας που οδηγούσαν σε απώλεια του οφθαλμού.



1.2 Ανατομία οφθαλμού κατά τον Κέλσιο

Τα πρώτα γραπτά κείμενα στη Δύση ανήκουν στο Λατίνο εγκυκλοπαιδιστή Κέλσιο και χρονολογούνται το 29 μ.Χ. Με κείμενά του στο De Medicina περιγράφει μία τεχνική κατά την οποία μετά την παρακέντηση προκαλούσε σχάση του φακού σε μικρότερα μέρη, διευκολύνοντας την αναρρόφησή του σε δεύτερο χρόνο. Θεωρείται ο πρώτος που χρησιμοποίησε τον όρο κολλύριο, αλλά η άποψή του για την ανατομία του ματιού ήταν λανθασμένη και μάλλον οφειλόταν σε κακή μετάφραση και αντίληψη αρχαιότερων ελληνικών κειμένων. (Εικόνα 1.2)

Στα χρόνια που ακολούθησαν στην Ευρώπη και την σκοτεινή περίοδο του Μεσαίωνα λίγες μόνο αναφορές υπάρχουν, καθώς αρκετή από τη γνώση του αρχαίου κόσμου χάθηκε και μόνο αραβικά κείμενα διασώζονται.

Το 1748 πραγματοποιείται στο Παρίσι από τον Jacques Daviel η πρώτη μορφή εξωπεριφακικής αφαίρεσης καταρράκτη κατά την οποία ο φακός αφαιρείται μετά από τομή στο πρόσθιο περιφάκιο, αφήνοντας μέρος του οπισθίου περιφακίου εντός του οφθαλμού. Η διαδικασία ήταν επώδυνη δεδομένου ότι δεν υπήρχε τρόπος αναισθησίας και ήταν απαραίτητη η παρουσία βοηθών ώστε να κρατούν τον ασθενή ακίνητο. (Εικόνα 1.3)

1.3 Καταρράκτης το μεσαίωνα

Δεν ήταν παρά τον επόμενο αιώνα και συγκεκριμένα στα τέλη του 1840, που η γενική αναισθησία εισήχθη στη χειρουργική, ενώ το 1884 εφαρμόστηκε στη χειρουργική του οφθαλμού η χρήση τοπικής αναισθησίας με τη μορφή σταγόνων κοκαΐνης. Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου υλικά συρραφής δεν ήταν διαθέσιμα, η τομή παρέμενε ανοικτή και οι ασθενείς εξαναγκάζονταν σε πολυήμερη ακινησία μετά το χειρουργείο, ώστε να αποφευχθεί πιθανή διάνοιξη του τραύματος και να περιοριστεί ο κίνδυνος ενδοφθαλμίτιδας. Το 1867, ο Henry Willard Williams είναι ο πρώτος που εισάγει τη χρήση ραμμάτων στη χειρουργική του καταρράκτη και έκτοτε αυτή γίνεται κοινή πρακτική.

Και ενώ ο Jacques Daviel παρουσίασε την εξωπεριφακική μορφή αφαίρεσης καταρράκτη, πέντα χρόνια αργότερα, το 1753, ο Samuel Sharp εφαρμόζει μία μορφή ενδοπεριφακικής αφαίρεσης κατά την οποία μετά από πίεση με τον αντίχειρά του επί του ταρσού πετυχαίνει την έξοδο ολόκληρου του φακού εκτός του οφθαλμού διαμέσου τομής.

Η εξωπεριφακική τεχνική ήταν η κύρια μέθοδος αφαίρεσης καταρράκτη μέχρι και τις αρχές του 19^{ου} αιώνα. Με τη χρήση της Belladona ως μυδριατικό ήδη από το 1796, αλλά και τη σύνθεση της ατροπίνης το 1831, οι χειρουργοί έχουν τη δυνατότητα καλύτερης ορατότητας εντός του οφθαλμού. Ταυτόχρονα, ειδικές λάμπες φωτισμού, αλλά και μεγεθυντικοί φακοί κάνουν πιο εύκολη την τέλεση των χειρουργικών χειρισμών, ενώ πρόοδος πραγματοποιείται και στην κατασκευή χειρουργικών εργαλείων μετά την άνθιση της μεταλλουργίας.

Στις αρχές του 19^{ου} αιώνα γίνεται στροφή προς την ενδοπεριφακική τεχνική, μέθοδο που είχε εισαχθεί από τον Smith το 1880. Ειδικές λαβίδες βοηθούν στη σύλληψη του φακού από το κατώτερο μέρος του και με ήπιες κινήσεις επιτυγχάνεται η απόσπασή του από τη Ζίννειο ζώνη και η έξοδός του από τον οφθαλμό.

Το 1917 ο Ignacio Barraquer σχεδιάζει μία ειδική αναρροφητική συσκευή, τη phacoeresis, η οποία συνδεόμενη με γεννήτρια παραγωγής κενού συλλαμβάνει και αποσπά ολόκληρο το φακό εκτός του οφθαλμού. Η ενδοπεριφακική τεχνική τροποποιείται λίγα χρόνια αργότερα, το 1957, όταν ο υιός Joaquin Barraquer, επινοεί την ενζυμική ζωνόλυση, όπου μετά από έγχυση α-χυμοθρυψίνης εντός του οπισθίου θαλάμου επιτυγχάνει ενζυματική λύση της Ζιννείου ζώνης καθιστώντας την απόσπαση του φακού πιο εύκολη. Και ενώ η τεχνική αυτή συγκεντρώνει αρκετές διαμαρτυρίες και προκαλεί την αμφισβήτηση του ιατρικού κόσμου, το 1961 ο Πολωνός Krawicz παρουσιάζει την πιο δημοφιλή μεταξύ των μεθόδων που είχαν χρησιμοποιηθεί για την ενδοπεριφακική αφαίρεση του καταρράκτη, με την οποία χρησιμοποιώντας κρυόδιο τροφοδοτούμενο με αέριο N_2O ή CO_2 προκαλούσε ψύξη έως 4° C και με επαφή επί της επιφάνειας του καταρρακτικού φακού επιτύγχανε απόσπαση και έξοδό του από τον οφθαλμό.

Η ενδοπεριφακική τεχνική απαιτεί τομή μήκους 8-9 χιλιοστών, αλλά και νοσηλεία των ασθενών επί 10 με 14 ημέρες μετεγχειρητικά. Ράμματα χρησιμοποιούνται

για τη συρραφή της τομής που προκαλεί υψηλό αστιγματισμό και τα οποία αφαιρούνται δύο μήνες μετά το χειρουργείο.

Η ανάγκη για μείωση του χρόνου νοσηλείας των ασθενών, αλλά και για μικρότερο μετεγχειρητικό αστιγματισμό εμπνέει τον Kelman για την αναγκαιότητα μιας μεθόδου που θα επιτρέπει την αφαίρεση του καταρράκτη διαμέσου μικρής τομής. Το 1967, στα πλαίσια της διδακτορικής του διατριβής ξεκινά πειράματα σε ζώα. Εμπνεόμενος από οδοντιατρικό εξοπλισμό σχεδιάζει μια συσκευή, που μέσω παραγωγής υπερήχων υψηλής συχνότητας, θα έχει τη δυνατότητα να θρυμματίζει τον καταρρακτικό φακό. Οι εταιρείες Cavitron και Alcon βοηθούν στην κατασκευή της συσκευής, αλλά οι πρώτες δοκιμές σε πειραματόζωα καταλήγουν σε αποτυχία. Μετά από επανειλημμένες προσπάθειες και τροποποιήσεις, το 1970 παρουσιάζει στον ιατρικό κόσμο τη μέθοδό του, γνωστή ως φακοθρυψία. Οι εταιρείες Cavitron και Alcon συνεισφέρουν στη βελτίωση της τεχνικής με νέα μοντέλα φακοθρυψίας. Το αρχικό μοντέλο 7001 αντικαθίσταται από το μοντέλο 7007 και ακολούθως το 1975 από το μοντέλο 8000. (Εικόνα 1.4) Κάθε νέα συσκευή είναι μικρότερη σε μέγεθος, δεν απαιτεί τη συνεχή παρουσία χειριστή, ενώ η παρουσία ποδοδιακόπτη κάνει πιο εύκολη την τεχνική. Ο Kelman με επανειλημμένες διαλέξεις προσπαθεί να προσελκύσει την οφθαλμολογική κοινότητα στην υιοθέτηση της νέας μεθόδου. Ωστόσο οι αντιδράσεις είναι πολλές. Το υψηλό κόστος της συσκευής, η δυσκολία στην εκμάθηση της τεχνικής, αλλά και η ανάγκη χρήσης μικροσκοπίου για την τέλεση της φακοθρυψίας και όχι λούπες που χρησιμοποιούσαν μέχρι τότε, είχαν σαν αποτέλεσμα την αποδοκιμασία της μεθόδου.

1.4 Ο Kelman και η πρώτη συσκευή φακοθρυψίας

Η φακοθρυψία φαινόταν στα μάτια του ιατρικού κόσμου αρκετά πρωτοποριακή και ριψοκίνδυνη μέθοδος, που απλά προσπόριζε οικονομικά οφέλη στους χειρουργούς. Ενδεικτικό είναι ότι την περίοδο αυτή μόνο 5% του χειρουργικού κόσμου την υιοθετούν, ενώ οι μεγαλύτερες αντιδράσεις συναντώνται στην Ευρώπη.

Έτσι, τη δεκαετία του ’70 η πιο δημοφιλής μέθοδος για την αφαίρεση του καταρράκτη εξακολουθεί να παραμένει η ενδοπεριφακική τεχνική. Ωστόσο, το μεγαλύτερο πρόβλημα στις επεμβάσεις είναι η μετεγχειρητική αφακία που απαιτεί τη

χρήση διορθωτικών γυαλιών με υψηλά θετικά σφαιρώματα της τάξεως των +10 έως +15 διοπτριών. Ο νέος σκελετός είναι βαρύς, ενώ τα θετικά σφαιρώματα προκαλούν μεγέθυνση περίπου 25% γεγονός που προκαλεί διπλωπία στον ασθενή. Το πρόβλημα φαίνεται ιδιαίτερα σημαντικό, ειδικά όταν το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί ανάμεσα στις χειρουργικές επεμβάσεις των δύο οφθαλμών είναι μεγάλο.

Το γεγονός αυτό είχε οδηγήσει τον Sir Harold Ridley, από το 1941, στη διαπίστωση της αναγκαιότητας για εμφύτευση ενδοφακού μετά την αφαίρεση του καταρράκτη, με σκοπό την αντιμετώπιση της μετεγχειρητικής αφακίας και την αποκατάσταση της οπτικής οξύτητας των ασθενών. Με τη βοήθεια της εταιρείας Rayner σχεδιάζει έναν ενδοφακό οπισθίου θαλάμου χρησιμοποιώντας ως υλικό polymethylmethacrylate (PMMA), το οποίο όπως είχε διαπιστωθεί ήταν καλά ανεκτό σε οφθαλμούς πιλότων του Β΄ Παγκοσμίου Πολέμου, οι οποίοι είχαν τραυματιστεί από έκρηξη και εκτόξευση γυαλιών της καμπίνας του αεροσκάφους που ήταν κατασκευασμένη από το ίδιο υλικό. Στις 29 Νοεμβρίου 1949 πραγματοποιεί την πρώτη εμφύτευση ενδοφακού σε ασθενή, ανοίγοντας το δρόμο για τη γενικότερη χρήση βιοπροσθετικών υλικών και τεχνητών εμφυτευμάτων στο χώρο της Ιατρικής. (Εικόνα 1.5) Η μέθοδός του προκαλεί διαμαρτυρίες και αντιδράσεις και μόλις τη δεκαετία των ’80 αναγνωρίζεται η προσφορά και η συμβολή του στην Οφθαλμολογία.

1.5 Ο Sir Harold Ridley

Οι πρώτοι φακοί είναι αρκετά μεγάλοι και βαρείς και δύσκολο να τοποθετηθούν εντός του οπισθίου θαλάμου. Για το λόγο αυτό λίγα χρόνια αργότερα ο Ιταλός Benedetto Strampelli σχεδιάζει τους πρώτους ενδοφακούς προσθίου θαλάμου που ήταν ελαφρύτεροι συγκριτικά με τους προηγούμενους και πιο εύχρηστοι για εμφύτευση μετά από ενδοπεριφακική αφαίρεση καταρράκτη που τη συγκεκριμμένη εποχή ήταν η πιο δημοφιλής μέθοδος χειρουργείου. Ωστόσο, οι πρώτοι αυτοί ενδοφακοί προσθίου και οπισθίου θαλάμου συνοδεύονται από αρκετές όψιμες επιπλοκές, παρά την καλή αρχική βιοσυμβατότητα, γεγονός που οδηγεί στις αρχές της δεκαετίας του ’60 στην απόσυρσή τους και στη γενικότερη διακοπή της χρήσης τους από τους χειρουργούς καταρράκτη.

Την ίδια περίοδο ο Jose Ignacio Baraquer, για την αντιμετώπιση της μετεγχειρητικής αφακίας χρησιμοποιεί αλλομόσχευμα από στρώμα κερατοειδούς που το εμφυτεύει εντός του στρώματος του κερατοειδούς του ασθενούς, επιτυγχάνοντας μία

αύξηση της διαθλαστικής ισχύος του κερατοειδούς κατά 12-15 διοπτρίες. Τα αποτελέσματα είναι σχετικά καλά και καμία ανοσολογική αντίδραση δεν παρατηρείται, δεδομένου ότι το μόσχευμα στερείται επιθηλίου και ενδοθηλίου.

Η δημοτικότητα των ενδοφακών ανεβαίνει και πάλι στις αρχές της δεκαετίας του ’70, όταν οι Binkhorst, Jan Worse και Choyce σχεδιάζουν ενδοφακούς προσθίου θαλάμου και ενδοφακούς ιριδικής στήριξης, που αποδεικνύονται αρκετά εύχρηστοι για την ενδοπεριφακική τεχνική. Στα χρόνια που ακολουθούν οι εταιρείες επαναφέρουν και προωθούν την κατασκευή ενδοφακών οπισθίου θαλάμου, με πρώτο τον ενδοφακό Shearing το 1977 και ακολούθως τον ενδοφακό Sinskey το 1980. Το γεγονός αυτό προκαλεί μια στροφή των χειρουργών οφθαλμιάτρων προς την εξωπεριφακική τεχνική, η οποία φαίνεται να πλεονεκτεί έναντι της προηγούμενης, δεδομένης της μικρότερης πλέον τομής της τάξης των 6-7 χιλιοστών αρκετή για την τοποθέτηση του ενδοφακού. Ωστόσο οι αντιστάσεις για τη φακοθρυψία συνεχίζονται, αφού το πλεονέκτημα της μικρής τομής των τριών χιλιοστών, μέσω της οποίας θρυμματίζεται ο καταρρακτικός φακός, εξανεμίζεται αφού για την τοποθέτηση των ενδοφακών χρειάζεται επέκτασή της στα έξι χιλιοστά.

Το 1984 φαίνεται να είναι η χρονιά που σηματοδοτεί την έναρξη μιας περιόδου κατά την οποία η φακοθρυψία κερδίζει συνεχώς σε δημοτικότητα. Ο Ιταλός Thomas Mazzocco παρουσιάζει τον πρώτο αναδιπλούμενο φακό σιλικόνης που είναι δυνατό να εμφυτευθεί διαμέσου μικρής τομής των τριών χιλιοστών. Η φακοθρυψία γίνεται ολοένα και περισσότερο δημοφιλής με την κατασκευή συνεχώς βελτιούμενων αναδιπλούμενων ενδοφακών και ενώ το 1985 το ποσοστό των χειρουργών που την προτιμούν είναι 12%, το 1990 το ποσοστό αυτό ανεβαίνει στο 50%.[1]

Σήμερα σχεδόν το 90-95% των επεμβάσεων γίνονται με φακοθρυψία και είναι ολοφάνερο πλέον πως η ανάγκη επεμβάσεων διαμέσου μικρής τομής επεκτείνεται και σε άλλες ειδικότητες της Ιατρικής, όπως η Ορθοπεδική, η Καρδιοχειρουργική και η Γενική Χειρουργική.

2.ΥΛΙΚΑ ΕΝΔΟΦΘΑΛΜΙΩΝ ΦΑΚΩΝ

2.1 ΑΚΡΥΛΙΚΟΙ ΕΥΚΑΜΠΤΟΙ ΕΝΔΟΦΘΑΛΜΙΟΙ ΦΑΚΟΙ

Τα ελαστομερή της σιλικόνης κατατάσσονται μεταξύ των υλικών που έχουν χρησιμοποιηθεί συχνότερα για την κατασκευή εύκαμπτων ενδοφθάλμιων φακών.[2,3] Όμως και άλλα υλικά, όπως οι υδροπηκτές και τα ακρυλικά έχουν χρησιμοποιηθεί εξ' ίσου. Στην καθημερινή γλώσσα οι υδροπηκτές εξομοιώνονται γενικά με τα εμφυτεύματα από polyhydroxyethylmethacrylate (PHEMA). Στην πραγματικότητα ανήκουν σε μία μεγάλη κατηγορία πολυμερών της οποίας το PHEMA αποτελεί χαρακτηριστικό δείγμα. Τα υλικά αυτά έχουν την ιδιότητα να περιέχουν νερό σε ποσοστό μεγαλύτερο ή ίσο του 20%.[4]

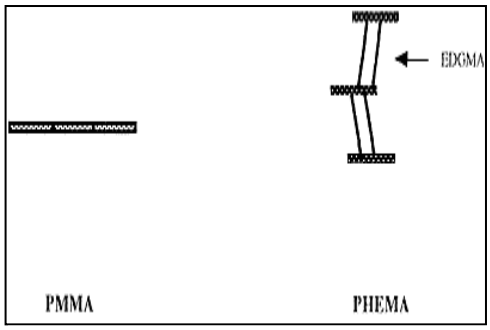
Τεχνική διάκριση αποτελούν τα εύκαμπτα υλικά, δηλαδή τα ακρυλικά. Στην πραγματικότητα, είναι όλα μέλη της ίδιας χημικής οικογένειας, από το άκαμπτο και υδρόφοβο PMMA, έως τις υδρόφιλες, εύκαμπτες υδροπηκτές όπως το PHEMA. Η μεγάλη αυτή οικογένεια υλικών είναι δομημένη από μονομερή εστέρων του ακρυλικού και μεθακρυλικού οξέος.

Ένα σημαντικό χαρακτηριστικό των ακρυλικών είναι η θερμοκρασία μετάπτωσής τους (TTV), θερμοκρασία πάνω από την οποία το υλικό αλλάζει φάση και γίνεται εύκαμπτο. Η TTV του PMMA είναι 110 ^{o}C. Έτσι, είναι άκαμπτο στη θερμοκρασία δωματίου, ενώ γίνεται εύκαμπτο πάνω από τους 110 ^{o}C. Τα μονομερή μεθακρυλικά έχουν TTV πολύ μεγαλύτερες από τα ακρυλικά. Επιλέγοντας τον κατάλληλο συνδυασμό ακρυλικών και μεθακρυλικών, μπορούμε να έχουμε ένα πολυμερές με ενδιάμεση TTV. Για παράδειγμα, ένα συμπολυμερές που αποτελείται από 50% μεθακρυλικό (TTV=10 ^{o}C) και 50% μεθυλ-μεθακρυλικό (TTV=105 ^{o}C) θα έχει TTV περίπου 55 ^{o}C.

Τα υλικά που χρησιμοποιούνται για την κατασκευή των εύκαμπτων ενδοφακών, κοινώς ακρυλικά, είναι λοιπόν συμπολυμερή που συντίθενται από διάφορα στοιχεία της οικογένειας των ακρυλικών. Τα στοιχεία αυτά επιλέγονται πολύ προσεκτικά ώστε να δώσουν στα εύκαμπτα ακρυλικά εμφυτεύματα υψηλό δείκτη διάθλασης και TTV κοντά στη θερμοκρασία δωματίου, διατηρώντας τις οπτικές ιδιότητες του PMMA. Τα συμπολυμερή αυτά έχουν τρισδιάστατη μοριακή διάταξη, ώστε να διατηρούν τη μνήμη του σχήματος. Δεδομένης της πολλαπλότητας των πιθανών συνδυασμών, τα διάφορα

συμπολυμερή, τα οποία είναι δυνατόν να συντεθούν, διαφέρουν ως προς το δείκτη διάθλασης, την περιεκτικότητα σε νερό, την συμπεριφορά έκπτυξης και αναδίπλωσης και ως προς τις ιδιότητες της επιφάνειάς τους.

Τα υλικά αυτά μπορούν να συντεθούν με συμπολυμερισμό χρησιμοποιώντας 0.5-2.0% ενός συνδετικού παράγοντα, όπως η διμεθακρυλική αιθυλενογλυκόλη (EGDMA). Έτσι, το PHEMA συντίθεται από τα μονομερή 2-υδροξυαιθυλμεθακρυλικό (HEMA) και από EGDMA. (Εικόνα 2.1)



2.1 Η δομή των PMMA και PHEMA

Ένα κύριο συστατικό των φακών είναι ο παράγων απορρόφησης της υπεριώδους ακτινοβολίας (UV). Όπως είναι γνωστό το φάσμα της υπεριώδους ακτινοβολίας (200-400 nm) είναι ιδιαίτερα επιζήμιο για τον αμφιβληστροειδή.

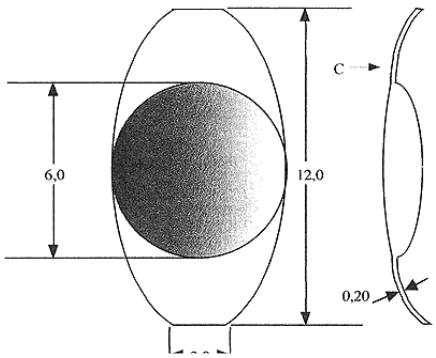
Για την προστασία του, ο κερατοειδής απορροφά την ακτινοβολία UV-C (200-290nm), η UV-B (290-320nm) απορροφάται από το περιφάκιο ενώ το υπόλοιπο φάσμα της UV-A (320-400nm) από το στρώμα του φακού. Μετά την εξαίρεση του κρυσταλλικού φακού με την εγχείριση του καταρράκτη, ο οφθαλμός παραμένει εκτεθειμένος στην υπεριώδη ακτινοβολία, για το λόγο αυτό ειδικά φίλτρα απορρόφησής της ενσωματώνονται στους ακρυλικούς φακούς.

Η υδροφιλία υλικών όπως το PHEMA σχετίζεται με την παρουσία ομάδων υδροξυλίου (OH^-) που επιτρέπουν την απορρόφηση νερού στο δίκτυο του πολυμερούς. Το δίκτυο αυτό είναι άκαμπτο στην ξηρά κατάσταση και γίνεται εύκαμπτο σε υδάτινο περιβάλλον. Τα μόρια νερού προσδίδουν πλαστικότητα στο υλικό και το κάνουν εύκαμπτο.

2.1.1 Ενδοφακοί από υδροπηκτή

Το PHEMA είναι η συνηθέστερα χρησιμοποιούμενη υδροπηκτή για την κατασκευή ενδοφθάλμιων φακών. Η περιεκτικότητά της σε νερό είναι 38%. Τα πρώτα διαθέσιμα μοντέλα ενδοφακών ήταν ενός τμήματος, με αμφίκυρτο οπτικό τμήμα και τα στηρικτικά σκέλη κατέληγαν σε λεπτότερο περιλαίμιο (φλάντζες). Η οπίσθια επιφάνειά τους παρουσίαζε ένα οπίσθιο συνεχές κυρτό τόξο καμπυλότητας, που τους έκανε να μοιάζουν με μεξικάνικη κρέπα (tacostyle).[5]

Οι πρώτοι ενδοφακοί υδροπηκτής συσχετίσθηκαν με πολλά προβλήματα, κυρίως λόγω του σχήματός τους. Ο πρώτος ενδοφακός οπισθίου θαλάμου από polyHEMA επινοήθηκε και σχεδιάστηκε από τον Barrett,[5] και ήταν το μοντέλο IOGEL PC-12. Άρχισε να εμφυτεύεται το 1983 στο Perth της Αυστραλίας. Ο PC-12, με διάμετρο οπτικής ζώνης 6 χιλιοστά και ολικό μήκος 12 χιλιοστά, ήταν σχεδιασμένος για εμφύτευση στην αύλακα του ακτινωτού (sulcus) και στο σάκο του περιφακίου. Ο συγκεκριμένος ενδοφακός ήταν συχνά πολύ μεγάλος ή πολύ μικρός, ανάλογα με την τοποθέτησή του στην αύλακα του ακτινωτού ή στο σάκο του περιφακίου και συχνά συσχετιζόταν με έντονη διασπορά χρωστικής που μπορούσε να προκαλέσει γλαύκωμα. (Εικόνα 2.2)



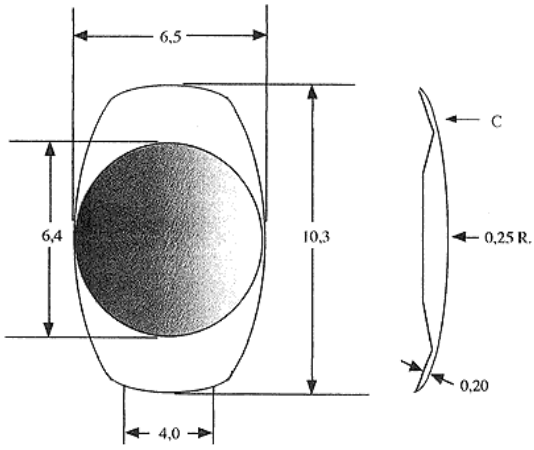
2.2 Μοντέλο ενδοφακού σχεδιασμένο από το Barrett

Έτσι, το σχέδιο του ενδοφακού τροποποιήθηκε ώστε να προσαρμοστεί καλύτερα στην εμφύτευση στο σάκο του περιφακίου. Ένα δεύτερο μοντέλο, το 1103 είχε συνολικό μήκος 11.3 χιλιοστά. Τα στηρικτικά σκέλη ήταν μικρότερα και επομένως λιγότερο ευαίσθητα στη συμπίεση όταν βρίσκονταν μέσα στο σάκο. Εκείνη την εποχή, ο συγκεκριμένος ενδοφακός εθεωρείτο ένας από τους καλύτερους φακούς ενός τμήματος .

Ένα πιο πρόσφατο μοντέλο, ο 1003, είχε διάμετρο 6.5 χιλιοστά και συνολικό μήκος 10.3 χιλιοστά. Η χρήσιμη οπτική του ζώνη ήταν μεγαλύτερη από αυτή άλλων μοντέλων, καθιστώντας το κέντρο του ενδοφακού παχύτερο. Λόγω του ότι ήταν μικρότερος από τα άλλα μοντέλα, η εμφύτευσή του στο σάκο του περιφακίου συσχετίστηκε με σημαντική αποκέντρωση. Το μεγαλύτερο και παχύτερο οπτικό του τμήμα προκαλούσε συχνότερα επαφή της ίριδας με το πρόσθιο περιφάκιο, αυξάνοντας τον κίνδυνο ίνωσης και ιριδοπεριφακικών συνεχειών. (Εικόνα 2.3)

Η χρήση των ενδοφακών υδροπηκτής έχει προοδευτικά περιοριστεί λόγω της συχνότητας των αποκεντρώσεων, των οπίσθιων παρεκτοπίσεων και των διασπορών χρωστικής. Το σχήμα δορυφόρου “taco-style” θεωρείται σήμερα μη εφαρμόσιμο στους ενδοφακούς υδροπηκτής εξαιτίας των συμφύσεων μεταξύ του προσθίου και οπισθίου περιφακίου.[6] Έτσι, ο Barrett δημιούργησε ένα καινούργιο σχέδιο ενδοφακών από PHEMA για να βελτιώσει την τοποθέτησή τους και να αποφύγει τον κίνδυνο οπίσθιας

παρεκτόπισης μετά από καψουλοτομή με YAG laser. Το οπτικό τμήμα έχει διάμετρο 6 χιλιοστών και τα στηρικτικά σκέλη είναι σχήματος C. Η συγκεκριμένη μορφή επιτρέπει τη συγκόλληση του προσθίου με το οπίσθιο περιφάκιο ανάμεσα στα στηρικτικά σκέλη, μειώνοντας τα ποσοστά αποκέντρωσης των νέων αυτών ενδοφακών. Ένα άλλο χαρακτηριστικό για το οποίο συχνά κατηγορούνται οι ενδοφακοί υδροπηκτής είναι η απουσία ενσωματωμένων φίλτρων απορρόφησης των υπεριωδών ακτίνων. Σε μία μελέτη για τους κινδύνους του αμφιβληστροειδούς σε μία περίοδο πέντε ετών, δεν βρέθηκε καμία διαφορά ανάμεσα στην ομάδα με ενδοφακούς PC-12 (χωρίς χρωμοφόρο) και την ομάδα των PMMA ενδοφακών.[7] Πιο πρόσφατα, ο Chrila κατασκεύασε ενδοφακούς υδροπηκτής που περιείχαν μελανίνη, για την απορρόφηση των υπεριωδών ακτίνων.[8] Οι ενδοφακοί αυτοί μελετώνται σήμερα πειραματικά.



2.3 Ενδοφακός οπισθίου θαλάμου, μοντέλο 1003

2.1.2. Οι ακρυλικοί εύκαμπτοι ενδοφακοί

Τα συμπολυμερή που χρησιμοποιούνται για την κατασκευή των ακρυλικών εύκαμπτων ενδοφακών αποτελούνται από τρισδιάστατες αλυσίδες που έχουν συντεθεί από έναν εστέρα του ακρυλικού και του μεθακρυλικού οξέος (Acrysof), ή από δύο εστέρες του μεθακρυλικού οξέος (MemoryLens). Στη σύνθεσή τους υπάρχει επίσης ένα συνδετικό στοιχείο και ένα φίλτρο απορρόφησης των υπεριωδών ακτίνων.[9]

Ο δείκτης διάθλασής τους είναι ο υψηλότερος μεταξύ των ενδοφακών οπισθίου θαλάμου. Αν και είναι εύκαμπτοι διατηρούν πολλά από τα πλεονεκτήματα των PMMA ενδοφακών, όπως η άριστη οπτική ποιότητα. Λόγω της τρισδιάστατης διάταξης των αλυσίδων τους, οι συγκεκριμένοι ενδοφακοί επανέρχονται στη μορφή και στις αρχικές διαστάσεις τους μετά την εμφύτευσή τους στον οφθαλμό. Εκπτύσσονται πιο αργά από τους εύκαμπτους ενδοφακούς σιλικόνης, όπως επίσης είναι πιο μαλακοί και λεπτοί από αυτούς.[4] Ήπια άσκηση πίεσης επί της επιφάνειάς τους αρκεί για να αλλάξει το σχήμα τους. Κατά την αναδίπλωσή τους, οι λαβίδες αφήνουν συχνά ένα εντύπωμα που εξαφανίζεται σε μερικά λεπτά. Παρόλα αυτά, οι επιφάνειές τους είναι εύθραυστες και οι χειρισμοί αναδίπλωσης και ένθεσης μπορεί να προκαλέσουν μόνιμα σημάδια.[10] Η

δημοτικότητα των εύκαμπτων ακρυλικών ενδοφακών αυξάνεται προοδευτικά και σήμερα προτιμώνται των ενδοφακών σιλικόνης στη Γαλλία.[10]

2.1.2.1 Οι υδρόφιλοι εύκαμπτοι ακρυλικοί ενδοφακοί

MemoryLens

Στις πρώτες κλινικές δοκιμές οι MemoryLens έπρεπε να αναδιπλωθούν πριν την ένθεση. Γι' αυτό έπρεπε να καθηλωθούν σε μία συσκευή αναδίπλωσης και να θερμανθούν σε μία μονάδα ανταλλαγής θερμότητας που παρήχετο από τον κατασκευαστή. Αφού θερμαινόταν, ο ενδοφακός αναδιπλωνόταν και ψυχόταν πάλι στο δεύτερο θάλαμο της μονάδας ανταλλαγής θερμότητας. Η διαδικασία αυτή ήταν περίπλοκη και μερικές φορές υπήρχαν ατυχήματα στη συγκεκριμένη φάση.[11]

Σήμερα είναι διαθέσιμοι προαναδιπλούμενοι ενδοφακοί που πρέπει να συντηρηθούν σε θερμοκρασία 8°C πριν χρησιμοποιηθούν. Αφού εμφυτευθούν, εκπτύσσονται αργά εντός 10-15 λεπτών και με την επίδραση της θερμοκρασίας του σώματος οι πτυχώσεις εξαφανίζονται εντελώς την επόμενη ημέρα. Τα στηρικτικά σκέλη από πολυπροπυλένιο παίρνουν τη φυσιολογική τους θέση στο σάκο του περιφακίου αμέσως μετά την εμφύτευση. Δεδομένου ότι ο MemoryLens είναι υδρόφιλος ενδοφακός, οι επιφάνειές του δεν έχουν την τάση να κολλούν μεταξύ τους ή με χειρουργικά εργαλεία, σε αντίθεση με αυτό που παρατηρείται με τους υδρόφοβους εύκαμπτους ακρυλικούς ενδοφακούς.[11]

Ο MemoryLens αποτελείται από ένα θερμοελαστικό συμπολυμερές methyl methacrylate (16%), 2-hydroxyethyl methacrylate (59%) και 4-methacryloxy 2-hydroxybenzophenone (4%) ως παράγοντα απορρόφησης της υπεριώδους ακτινοβολίας. Τα τρία αυτά πρωταρχικά συστατικά συνδέονται μεταξύ τους με την διμεθακρυλική αιθυλενογλυκόλη (1%), η οποία λειτουργεί ως παράγοντας διασύνδεσης. Τα πόδια του φακού έχουν σχήμα C και αποτελούνται από πολυπροπυλένιο. Ο δείκτης διάθλασης του φακού είναι 1.47 και έχει 20% περιεκτικότητα σε νερό.

SC60B-OUV

Ο SC60B-OUV είναι ένα συμπολυμερές αποτελούμενο από το υδρόφοβο PMMA και το υδρόφιλο PHEMA με 26% περιεκτικότητα σε νερό. Τα πόδια του φακού

είναι σε μορφή αγκύλης σχήματος C και είναι κατασκευασμένα από το ίδιο υλικό με το οπτικό σώμα του φακού. Ο παράγων απορρόφησης της υπεριώδους ακτινοβολίας αποτελείται από βενζοτριαζόλες και βενζοφαινόνες και ενσωματώνεται εντός του πολυμερούς του φακού. Το τελικό σχήμα του φακού έχει μορφή ενός τμήματος με 6 χιλιοστά διάμετρο οπτικού σώματος.

Hydroview

Το οπτικό σώμα του φακού είναι κατασκευασμένο από συμπολυμερές 2-hydroxyethyl methacrylate και 6-hydroxyethyl methacrylate (poly HEMA). Τα πόδια του φακού είναι τροποποιημένου σχήματος C και αποτελούνται από το υδρόφοβο PMMA σε μπλε απόχρωση που συνδέεται μέσω δοκίδων με το υδρόφιλο πολυμερές του οπτικού σώματος. Η ολική διαμόρφωση παρέχει ένα σχέδιο του φακού ενός τμήματος με 6 χιλιοστά διάμετρο οπτικού σώματος και 18% περιεκτικότητα σε νερό.

2.1.2.2 Οι υδρόφοβοι εύκαμπτοι ακρυλικοί ενδοφακοί

Acrysof

Ο Acrysof ήταν ο πρώτος υδρόφοβος εύκαμπτος ακρυλικός ενδοφακός που κυκλοφόρησε στο εμπόριο. Το μοντέλο MA60BM έχει διάμετρο οπτικού τμήματος 6 χιλιοστά και συνολική διάμετρο 13 χιλιοστά. Τα στηρικτικά του σκέλη είναι από PMMA σχήματος C, με πρόσθια γωνίωση 10°. Η αναδίπλωση και η έκπτυξη των Acrysof εξαρτάται από τη θερμοκρασία, δηλαδή είναι πιο εύκαμπτοι και επομένως αναδιπλώνονται ευκολότερα σε μεγαλύτερες θερμοκρασίες.

Λαμβάνοντας υπόψη το συγκεκριμένο χαρακτηριστικό, ο Shugar περιέγραψε μία τεχνική που διευκολύνει την εμφύτευση των Acrysof, ενώ συγχρόνως αποφεύγονται οι βλάβες των. Θερμαίνονται και καλύπτονται με ιξωδοελαστικό πριν την αναδίπλωση. Συστήνει το χειρισμό των Acrysof με λαβίδες αναδίπλωσης και την ένθεσή τους κρατώντας τους από την περιφέρεια. Όσον αφορά τον άξονα αναδίπλωσης, ο Shugar συνιστά αυτόν της $6^{ης}$-$12^{ης}$.[12] Παρόλα αυτά, σύμφωνα με τους Oh et al, η αναδίπλωση κατά μήκος του άξονα $4^{ης}$-$10^{ης}$ διευκολύνει το χειρισμό των στηρικτικών σκελών.[13] Οι Miller et al χρησιμοποίησαν το σύστημα ένθεσης STAAR 1-MTC-45 για την ένθεση του Acrysof MA30BA, μέσα από τομή 2.8 χιλιοστών. Τα αποτελέσματα των Miller et al έδειξαν ότι η χρήση ενός τέτοιου συστήματος διευκόλυνε την ένθεση από μικρές τομές, με μικρό κίνδυνο βλάβης του ενδοφακού.

Τα χαρακτηριστικά του πολυμερούς κάνουν τον ενδοφακό εύθραυστο στην πίεση και σε πολλές μελέτες έχουν αναφερθεί γραμμοειδή σημάδια ή πραγματικές ρήξεις στο οπτικό τμήμα που προκλήθηκαν κατά την αναδίπλωση και ένθεση του ενδοφακού.[14] Οι Milazzo et al έδειξαν ότι τα σημάδια που προκλήθηκαν στους Acrysof κατά την αναδίπλωση παρέμεναν ορατά στη σχισμοειδή λυχνία για 17.75±1.89 μήνες, αλλά δεν επηρέασαν την οπτική οξύτητα των ασθενών.[15] Πράγματι, οι Oshika και Shiokava έδειξαν ότι οι διαδικασίες που χρησιμοποιούνται συνήθως για την εμφύτευση των ακρυλικών ενδοφακών δεν επηρεάζουν την οπτική τους απόδοση.[16] Οι μεταβολές αυτές παρατηρούνται μόνο σε ακραίες καταστάσεις χειρισμού των ενδοφακών.

Οι Shugar et al πρότειναν την εμφύτευση δύο ενδοφακών Acrysof (έναν στο σάκο και έναν στην αύλακα του ακτινωτού) σε ασθενείς με μεγάλη προεγχειρητική υπερμετρωπία.[17] Οι συγγραφείς πιστεύουν ότι ο Acrysof είναι κατάλληλος για πολλαπλές εμφυτεύσεις λόγω του μεγάλου δείκτη διάθλασης που επιτρέπει την κατασκευή ενδοφακών πιο λεπτών και πλατειών από τους ενδοφακούς PMMA ή σιλικόνης.

Ο δείκτης διάθλασης του Acrysof είναι ο μεγαλύτερος μεταξύ των υλικών που χρησιμοποιούνται για την κατασκευή ενδοφθάλμιων φακών. Έτσι, ένας Acrysof με ισχύ 24 διοπτριών έχει πάχος 0.3 χιλιοστά. Το γεγονός ότι οι Acrysof είναι πιο πλατείς, κάνει το διάστημα μεταξύ των δύο ενδοφακών ελάχιστο. Το διάστημα αυτό μπορεί να είναι η αφετηρία πολλαπλασιασμού επιθηλιακών κυττάρων του κρυσταλλικού φακού και σχηματισμό περλών του Elschnig. Η διπλή αυτή εμφύτευση, με τον συγκεκριμένο ενδοφακό, είχε στη συνέχεια πολλές αντικρουόμενες απόψεις. Αν ο Acrysof πρέπει να αφαιρεθεί κατά τη διάρκεια ή μετά το χειρουργείο, μπορεί να κοπεί με ψαλίδι Vannas και να αφαιρεθεί ξεχωριστά κάθε κομμάτι. Ο Neuhann περιέγραψε μία διαφορετική τεχνική που επιτρέπει την αναδίπλωση του ενδοφακού μέσα στο μάτι και την αφαίρεση των ακρυλικών ενδοφακών χωρίς διάνοιξη της τομής.[18] Τα πλεονεκτήματα των μικρών τομών είναι επίσης αμφιλεγόμενα.

Η ενδοφθάλμια συμπεριφορά των κύριων χημικών συστατικών των υλικών που χρησιμοποιούνται για την κατασκευή ενδοφθάλμιων φακών είναι γνωστή. Τα υλικά αυτά μπορούν να διαιρεθούν σε δύο ομάδες: τα ακρυλικά/μεθακρυλικά πολυμερή και τα ελαστομερή της σιλικόνης. Έτσι, το PMMA, η υδροπηκτή PHEMA και τα διάφορα συμπολυμερή που χρησιμοποιούνται για την κατασκευή εύκαμπτων ακρυλικών

ενδοφακών ανήκουν όλα στην ίδια οικογένεια. Πρόκειται για διαφορετικές χημικές ομάδες βασισμένες στην κύρια αλυσίδα του πρότυπου πολυμερούς που τους προσδίδει διαφορετικές ιδιότητες. Οι εύκαμπτοι ακρυλικοί ενδοφακοί γίνονται όλο και περισσότερο δημοφιλείς και είναι αυτοί που χρησιμοποιούνται περισσότερο. Όσο αφορά τη χρήση, οι ενδοφακοί PMMA αντιπροσωπεύουν περίπου το 35% της αγοράς, οι σιλικόνης το 30% στις ΗΠΑ, και το υπόλοιπο αντιπροσωπεύεται από υδρόφοβους και υδρόφιλους ακρυλικούς ενδοφακούς.

2.2 ΟΙ ΕΝΔΟΦΘΑΛΜΙΟΙ ΦΑΚΟΙ ΑΠΟ ΠΟΛΥΜΕΘΥΛΜΕΘΑΚΡΥΛΙΚΟ (PMMA)

Εδώ και τριάντα και πλέον χρόνια οι ενδοφακοί κατασκευάζονται από πολυμεθυλμεθακρυλικό (PMMA), που παραμένει το πιο γνωστό και πιο δοκιμασμένο υλικό γι' αυτή τη χρήση. Μπορούμε τεχνητά να διαχωρίσουμε τους άκαμπτους ενδοφακούς σε τέσσερις γενεές, σύμφωνα με τους Apple et al.[19]

Γενιά I (1949-1954): Αφορούν τους πρώτους ενδοφακούς που σχεδιάστηκαν από τον Ridley. Πρόκειται για ενδοφακούς οπισθίου θαλάμου, αμφίκυρτους χωρίς στηρικτικά σκέλη. Τα κλινικά αποτελέσματα ήταν μέτρια λόγω των περιορισμών στις τεχνικές κατασκευής, των χειρουργικών εργαλείων και τις γνώσεις για τη φυσιολογία του ματιού τη συγκεκριμένη εποχή.

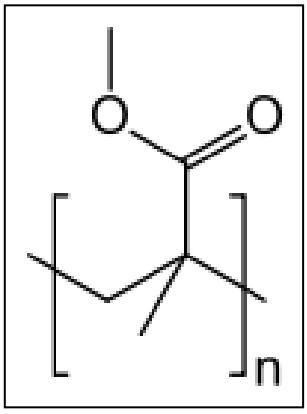
Γενιά II (1952-1962): Πρόκειται για ενδοφακούς προσθίου θαλάμου. Το 1952 ο Baron τοποθετεί τον πρώτο τεχνητό φακό στον πρόσθιο θάλαμο. Αρχικά οι ενδοφακοί είχαν ένα άκαμπτο υποστήριγμα με τρία ή τέσσερα πόδια στήριξης και στη συνέχεια με εύκαμπτα πόδια από Supramid (1956). Οι επιπλοκές προήρχοντο από την επαφή των ενδοφακών με το ενδοθήλιο του κερατοειδούς ή από υδρόλυση των στηρικτικών σκελών.

2.4 Ενδοφακός PMMA του Binkhorst

Γενιά III (1963-1970): Εμφανίζονται οι ενδοφακοί ιριδικής στήριξης, γνωστοί ως ενδοφακοί Binkhorst. Θα είναι η πρώτη αιτία κερατοειδοπλαστικής στη διάρκεια της συγκεκριμένης δεκαετίας, οπότε και εγκαταλείφθηκαν. (Εικόνα 2.4)

Γενιά IV (1975-σήμερα): Τα στηρικτικά σκέλη κατασκευάζονται αρχικά από προπυλένιο και στη συνέχεια από PMMA. Οι ενδοφακοί προσθίου και οπισθίου θαλάμου αναπτύχθηκαν παράλληλα με τις χειρουργικές τεχνικές. Οι ενδοφακοί από PMMA αποτελούν ακόμα περίπου το 40% των ενδοφακών που τοποθετούνται στη Γαλλία.

Το PMMA προέρχεται από το πολυακρυλικό που είναι εμπορικά γνωστό σαν Plexiglas, Perspex, Diakon ή Lucite. Οι οπτικές και φυσικοχημικές ιδιότητες του PMMA το καθιστούν πρότυπο υλικό για την κατασκευή ενδοφακών. Είναι άμορφο, διαφανές και άχρωμο. Έχει δείκτη διάθλασης 1.49 έως 1.50 και μεταδίδει το 92% του προσπίπτοντος φωτός. Είναι δυνατή η ενσωμάτωση χρωμοφόρων στην δομή του για την απορρόφηση των υπεριωδών ακτίνων και χρωματίζεται εύκολα. Το PMMA είναι άκαμπτο σε θερμοκρασία δωματίου. Η θερμοκρασία μετάπτωσής του (TTV), θερμοκρασία πάνω από την οποία γίνεται εύκαμπτο είναι οι 110° C. Έχει ειδική πυκνότητα 1.19 g/cm^{3}. Το PMMA είναι σχετικά υδρόφοβο, με γωνία επαφής τις 70° και δείκτη απορρόφησης νερού 0.24%. Είναι αδιάλυτο στο νερό και στους αλειφατικούς υδρογονάνθρακες. Ανθίσταται ικανοποιητικά στα έλαια, τα λίπη και σε αραιά διαλύματα οξέων και βάσεων.[20] (Εικόνα 2.5)



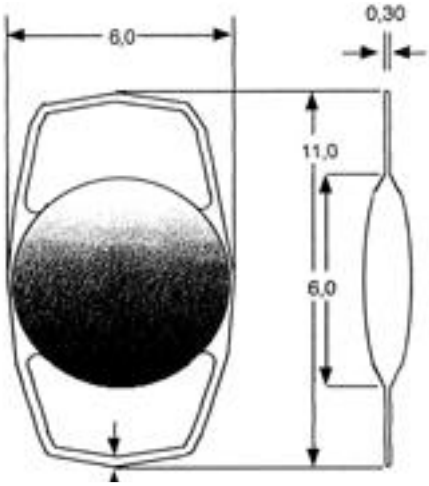
2.5 Χημική δομή του PMMA

Οι διαδικασίες κατασκευής του οπτικού τμήματος ενός ενδοφακού από PMMA περιλαμβάνουν τόρνο και καλούπιασμα. Για την κατασκευή με τόρνο χρησιμοποιούνται φύλλα PMMA. Οι ενδοφακοί κόβονται είτε με περιστροφή της πλάκας του PMMA, είτε με περιστροφή του εργαλείου. Το πάχος του φακού είναι ανάλογο της επιθυμητής διαθλαστικής ισχύος και στη συνέχεια οι άκρες στιλβώνονται ώστε η επιφάνεια να είναι ικανοποιητική. Η κατασκευή με καλούπι γίνεται με έγχυση ή με συμπίεση. Στην πρώτη περίπτωση, το PMMA θερμαίνεται στους 160-200°C ώστε να ρευστοποιηθεί, και στη συνέχεια εγχύεται σε ένα καλούπι με συμπίεση περίπου 140 kg/cm^{2}. Οι άκρες του ενδοφακού στιλβώνονται μετά το άνοιγμα του καλουπιού. Στη δεύτερη περίπτωση, το καλούπι από χάλυβα πληρούται με PMMA και υπό πίεση 500 κιλών θερμαίνεται στους 20°C και η πίεση αυξάνεται έως τα 2600 κιλά. Μετά την ομαλοποίηση της πίεσης, το καλούπι ψύχεται με αέρα.

Η αποστείρωση του PMMA πρέπει να γίνεται σε χαμηλή πίεση και χαμηλή θερμοκρασία. Έτσι, η αποστείρωση των ενδοφακών από PMMA γίνεται σε οξείδιο του αιθυλενίου, με περίοδο παρακολούθησης 7-14 ημέρες, ώστε να απομακρυνθεί πλήρως το αέριο πριν τη χρήση τους.

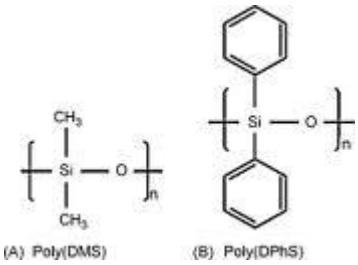
2.3 ΟΙ ΕΝΔΟΦΘΑΛΜΙΟΙ ΦΑΚΟΙ ΑΠΟ ΣΙΛΙΚΟΝΗ

Ο πρώτος εύκαμπτος ενδοφακός σιλικόνης κατασκευάσθηκε το 1984. (Εικόνα 2.6) Η νέα αυτή γενιά ενδοφακών έκανε την εμφάνισή της με διάφορους τύπους υλικών σιλικόνης, με διαφορετικούς δείκτες διάθλασης και μοντέλα επηρεασμένα από την ανάπτυξη των χειρουργικών τεχνικών. Μπορούμε να διακρίνουμε τρεις μεγάλες οικογένειες εύκαμπτων ενδοφακών σιλικόνης˙ τους ενδοφακούς σιλικόνης ενός τμήματος, τους ενδοφακούς τριών τμημάτων με σκέλη από πολυπροπυλένιο και ενδοφακούς με σκέλη από PMMA. Οι συγκεκριμένοι ενδοφακοί έπρεπε να είναι αναδιπλούμενοι ή ενέσιμοι μέσα από μικρές τομές, αλλά όταν βρίσκονταν εντός του σάκου του περιφακίου, έπρεπε αφ' ενός να επιστρέψουν στην αρχική μορφή τους χωρίς καμία βλάβη και αφ' ετέρου να ανθίστανται στις παραμορφώσεις που ασκούνται από τις δυνάμεις του σάκου του περιφακίου.



2.6 Ενδοφακός σιλικόνης του Mazzocco

Το πρώτο ελαστομερές που χρησιμοποιήθηκε για την κατασκευή του οπτικού τμήματος αναδιπλούμενων ενδοφακών είναι η πολυδιμεθυλσιλοξάνη $(-Si(CH_3)_2O-)_n$. Το μειονέκτημά της είναι ο χαμηλός δείκτης διάθλασης (1.412 στους 25° C), που αναγκάζει την κατασκευή σχετικά χοντρών ενδοφακών για μια δεδομένη ισχύ με αποτέλεσμα οι φακοί αυτοί να αναδιπλώνονται δύσκολα. Μία δεύτερη γενιά ελαστομερών σιλικόνης παρασκευάστηκε, βασισμένη σε ένα συμπολυμερές της διφαινυλ- και της διμεθυλσιλοξάνης, με δείκτη διάθλασης 1.464 $(-CH_3Si(C_6H_5)O-)_n$. (Εικόνα 2.7) Σιλικόνες με ακόμη μεγαλύτερο δείκτη διάθλασης μπορούν να παρασκευαστούν, αλλά δεν είναι μηχανικά κατάλληλες για την κατασκευή αναδιπλούμενων ενδοφακών.



2.7 Ελαστομερή σιλικόνης

Οι ενδοφακοί, όποιο και αν είναι το υλικό, πολυδιμεθυλσιλοξάνη ή πολυδιμεθυλ-διφαινυλσιλοξάνη, αξιολογούνται εξαντλητικά και υποβάλλονται σε πολυάριθμες δοκιμασίες. Τα δύο αυτά υλικά έχουν χημικά, οπτικά και μηχανικά χαρακτηριστικά κατάλληλα για χρήση τους σε αναδιπλούμενους ή ενιέμενους ενδοφακούς. Έχουν αποδειχτεί πολύ ανθεκτικά σε δοκιμασίες τεχνητής γήρανσης, αντέχοντας σε έκθεση σε υπεριώδεις ακτίνες ισοδύναμη με είκοσι χρόνια έκθεση σε φυσιολογικές συνθήκες.[21] Η οπτική ποιότητα των ενδοφακών από πολυδιμεθυλσιλοξάνη και από PMMA φαίνεται να είναι όμοια, όπως αναφέρεται στις μελέτες των Kborz et al.[22] Οι πρώτες κλινικές μελέτες σε ανθρώπους έδειξαν την καλή ανοχή των ενδοφακών σιλικόνης. Η επιπλοκή που τους συνοδεύει είναι κυρίως η αποκέντρωσή τους που απαιτεί μερικές φορές χειρουργική επανατοποθέτηση του ενδοφακού. Τα προβλήματα αυτά οφείλονται κυρίως στη γεωμετρία του ενδοφακού και στη χειρουργική τεχνική και όχι στο υλικό.

Οι πρώτοι ενδοφακοί σιλικόνης εμφυτεύονταν στην πραγματικότητα στην αύλακα του ακτινωτού. Οι πρώτες εμφυτεύσεις των συγκεκριμένων ενδοφακών στο σάκο δεν επωφελούνται ακόμη από την καψουλόρηξη και το ποσοστό αποκέντρωσής τους ήταν πολύ μεγάλο.[23] Με την εισαγωγή της καψουλόρηξης από τον Neuhann και τον Gimbel, οι τύποι των ενδοφακών σιλικόνης εξελίχθηκαν γρήγορα ώστε να προσαρμοστούν στην εμφύτευση στο σάκο.[24] Στην πραγματικότητα, για ορισμένους συγγραφείς, η αποκέντρωση των ενδοφακών οφειλόταν κυρίως σε ατελή τεχνική καψουλοτομής, ενώ το σχήμα και το υλικό του ενδοφακού ήταν δευτερεύοντα.[25]

Η εμφύτευση ενδοφακών σιλικόνης, όποιοι και αν είναι αυτοί, απαιτεί ομαλή καψουλόρηξη και ακέραιο οπίσθιο περιφάκιο. Η μορφή του ενός τμήματος και το είδος των σκελών έχει αναφερθεί ότι συμβάλουν στον κίνδυνο αποκέντρωσης και δευτεροπαθούς παραμόρφωσης του οπτικού τμήματος. Με τους φακούς ενός τμήματος σχήματος δορυφόρου, στην πραγματικότητα δεν υπάρχει σταθεροποίηση μέσα στο σάκο. Μία επακόλουθη σύμφυση του προσθίου με το οπίσθιο περιφάκιο συγκρατεί σε δεύτερο χρόνο τα σκέλη στη θέση τους.[26]

Η ίνωση και η συστολή του σάκου του περιφακίου μπορούν επίσης να οφείλονται σε αποκέντρωση και παραμόρφωση του οπτικού τμήματος σε σχέση με το οριζόντιο επίπεδο. Τούτο φαίνεται να ισχύει ιδιαίτερα για τους ενδοφακούς σιλικόνης ενός τμήματος και για αυτούς με σκέλη από πολυπροπυλένιο, όπου οι δυνάμεις που

ασκούνται από το σάκο του περιφακίου στα στηρικτικά σκέλη μεταδίδονται ευκολότερα στο οπτικό τμήμα. Δεδομένης της μεγάλης ευκαμψίας του, το πολυπροπυλένιο έχει την τάση να «χάνει τη μνήμη του» και μπορεί να υποστεί μόνιμη μεταβολή της μορφής του κατά την εμφύτευση.[27,28] Μερικές περιπτώσεις εγκλωβισμού της κόρης από ενδοφακούς σιλικόνης με σκέλη από πολυπροπυλένιο έχουν αναφερθεί.[29,30] Η ευκαμψία του πολυπροπυλενίου φαίνεται να ευνοεί την παρεκτόπιση του οπτικού τμήματος προς τα εμπρός, κατά τη συστολή του σάκου του περιφακίου, ιδιαίτερα αν τα σκέλη δεν έχουν πρόσθια γωνίωση. Μελέτες έχουν δείξει ότι οι αποκεντρώσεις των ενδοφακών σιλικόνης δεν είναι σημαντικά περισσότερες από αυτές των ενδοφακών PMMA.

Άλλοι συγγραφείς συνιστούν τη χρήση ενδοφακών σιλικόνης τριών τμημάτων με σκέλη από PMMA, τα οποία όντας πιο άκαμπτα από το προπυλένιο θα ήταν λιγότερο ευαίσθητα στις δυνάμεις που ασκεί ο σάκος του περιφακίου. Στη μελέτη των Egan et al,[31] ο ενδοφακός AMO SI-40NB εμφυτεύθηκε σε εκατό ασθενείς και έγινε παρακολούθηση της επικέντρωσής του επί τέσσερις μήνες. Σύμφωνα με τους συγγραφείς, ο ενδοφακός είχε άριστη επικέντρωση σε όλη τη διάρκεια των τεσσάρων αυτών μηνών.

3.ΥΔΡΟΦΙΛΟΙ ΚΑΙ ΥΔΡΟΦΟΒΟΙ ΕΝΔΟΦΑΚΟΙ-ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΜΕΙΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ

Ένα από τα πλεονεκτήματα των υδρόφιλων φακών θεωρείται η δυνατότητά τους για καλύτερη ανοχή εντός του οφθαλμού και η μικρότερη μετεγχειρητική φλεγμονή λόγω της υψηλότερης βιοσυμβατότητάς τους συγκριτικά με τους υδρόφοβους φακούς.

Ο καταρράκτης αποτελεί μια συχνή επιπλοκή των ραγοειδιτίδων. Η φακοθρυψία συνιστά την καλύτερη χειρουργική επιλογή για την αντιμετώπισή του. Μετά την τοποθέτηση του ενδοφακού η υποτροπή της φλεγμονής, ο σχηματισμός ινικής, οι κυτταρικές εναποθέσεις στην επιφάνεια του ενδοφακού, η θόλωση του περιφακίου καθώς και η αποκέντρωση και μετατόπιση του φακού ενδεχομένως να περιορίσουν το οπτικό αποτέλεσμα. Προηγούμενες μελέτες αποδεικνύουν ότι η χειρουργική μικρής τομής και η εμφύτευση αναδιπλουμένων ακρυλικών φακών παρέχουν καλύτερα αποτελέσματα.[32]

Παρόλο που υδρόφοβοι και υδρόφιλοι ακρυλικοί ενδοφακοί είναι διαθέσιμοι και παρέχουν καλά οπτικά αποτελέσματα, ωστόσο στην περίπτωση ραγοειδιτίδων ευνοείται η χρήση φακών από υδρόφιλο ακρυλικό υλικό.

Τα ακρυλικά είναι χημικές ουσίες που περιέχουν ακρυλικές ομάδες, όπως ακρυλικό οξύ ή ακρυλικό εστέρα. Μπορούν να διαχωριστούν με πολυμερισμό. Επικολλημένες υδροξυλικές (–OH) ή μεθυλικές ($–CH_3$) ομάδες καθορίζουν τον υδρόφοβο ($–CH_3$) ή υδρόφιλο (–OH) χαρακτήρα του υλικού. Το υδρόφοβο υλικό είναι μη πολικό και αδιάλυτο στο νερό, ενώ τα υδρόφιλα μόρια είναι πολικά και διαλυτά. Οι Rauz et al σημειώνουν ότι η φλεγμονώδης αντίδραση προκαλούμενη από την εμφύτευση ενός ενδοφακού είναι αντιστρόφως ανάλογη της βιοσυμβατότητάς του.[33]

Οι εναποθέσεις στην επιφάνεια του φακού αποτελούνται από γιγαντοκύτταρα μέσω μιας αντίδρασης τύπου ξένου σώματος, καθώς και από μικρά λεμφοκύτταρα, τα οποία προέρχονται από επιθηλιοειδή κύτταρα. Τέτοιες εναποθέσεις βρέθηκαν σε μεγαλύτερη αναλογία στην ομάδα των υδρόφοβων φακών έξι μήνες μετά την εμφύτευσή τους. Οι δυνάμεις προσκόλλησης των κυττάρων έχει αποδειχθεί ότι είναι περίπου επτά φορές μικρότερες στις υδροπηκτές από ότι στο PMMA.[5,34]

Τα συγκεκριμένα ευρήματα είναι σε συμφωνία με αυτά άλλων συγγραφέων. Έτσι, οι Rauz et al βρήκαν γιγαντοκύτταρα σε ποσοστό 31.7% συχνότερα στους

υδρόφοβους φακούς εν συγκρίσει με φακούς σιλικόνης ή Hydroview ενδοφακούς.[33] Παρομοίως οι Abela – Formanek et al βρήκαν στατιστικώς περισσότερα γιγαντοκύτταρα στον υδρόφοβο ενδοφακό Acrysof συγκριτικά με τον υδρόφιλο Hydroview.[35]

Αντίθετα, όσον αφορά στα μικρά λεμφοκύτταρα δεν βρέθηκαν διαφορές στο ποσοστό εναποθέσεών τους μεταξύ ενδοφακών από διαφορετικά υλικά, αν και οι Abela – Formanek et al βρήκαν μεγαλύτερη αναλογία τέτοιων κυττάρων σε υδρόφοβους φακούς τρεις μήνες μετά την εμφύτευσή τους σε ραγοειδιτιδικούς ασθενείς.[35]

Το laser flare είναι μια ενδεικτική παράμετρος για την εκτίμηση της ρήξης του αιματοϋδατοειδικού φραγμού. Οι Miyake et al βρήκαν μεγαλύτερες τιμές laser flare σε οφθαλμούς με φακούς σιλικόνης συγκριτικά με ακρυλικούς φακούς, χωρίς όμως η μελέτη αυτή να αφορά ραγοειδιτιδικούς ασθενείς.[36] Αντίθετα, οι Abela–Formanek et al δεν παρατήρησαν σημαντικές διαφορές μεταξύ φακών σιλικόνης και υδρόφιλων, υδρόφοβων φακών σε ραγοειδιτιδικούς ασθενείς.[37]

Στη μελέτη των Roesel et al τα ποσοστά οπίσθιων συνεχειών που αναπτύχθηκαν σε οφθαλμούς ασθενών δεν διέφεραν μεταξύ των διαφόρων τύπων ενδοφακών,[34] αν και οι Alie et al διαπίστωσαν μεγαλύτερη αναλογία οπίσθιων συνεχειών σε φακούς σιλικόνης,[38] ενώ οι Rauz et al σε ασθενείς με ακρυλικούς ενδοφακούς.[33]

Φαίνεται ότι άλλοι παράγοντες πέραν του τύπου του ενδοφακού, όπως το είδος και η σοβαρότητα της ραγοειδίτιδας, αποτελούν σημαντικότερους παράγοντες για την ανάπτυξη της αντίστοιχης επιπλοκής. Συνεπώς και οι υδρόφιλοι και οι υδρόφοβοι φακοί παρέχουν ικανοποιητική ραγοειδιτιδική βιοσυμβατότητα και δεν υπάρχουν εμφανή πλεονεκτήματα υπέρ των υδρόφιλων.

Η βιοσυμβατότητα των διαφόρων υλικών των ενδοφακών αποτελεί ένα από τα πιο μελετημένα θέματα στη χειρουργική του καταρράκτη στην προσπάθεια να μειωθούν οι πρώιμες και όψιμες μετεγχειρητικές επιπλοκές.

Οι HSM (Heparine Surface Modified) PMMA ενδοφακοί έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικοί στη μείωση της μετεγχειρητικής φλεγμονής. Επεξεργασία με ηπαρίνη της πρόσθιας επιφάνειας των PMMA ενδοφακών αυξάνει την υδροφιλία της, ελαττώνοντας με τον τρόπο αυτό τις αλληλεπιδράσεις της με τις κυτταρικές μεμβράνες των μακροφάγων.[39,40] Ένας σημαντικός αριθμός κλινικών και πειραματικών μελετών

έχουν αποδείξει τη μειωμένη φλεγμονώδη αντίδραση μετά από εμφύτευση HSM PMMA ενδοφακών.[40,41]

Έχει αναφερθεί ότι οι υδρόφοβοι ενδοφακοί Acrysof σχετίζονται με μικρότερο βαθμό προσκόλλησης κυττάρων και μικρότερη μετεγχειρητική φλεγμονή συγκριτικά με άλλα βιοϋλικά.[42,43] Οι Tognetto et al απέδειξαν ότι τα ποσοστά κυτταρικής προσκόλλησης ήταν χαμηλότερα στους Acrysof ενδοφακούς συγκριτικά με τους ενδοφακούς HSM PMMA.[44]

Αρκετοί συγγραφείς έχουν υποστηρίξει ότι η χειρουργική τεχνική επηρεάζει τη φλεγμονώδη απάντηση σε ένα εμφύτευμα. Έχει αποδειχθεί ότι η χειρουργική του καταρράκτη με φακοθρυψία προκαλεί μικρότερη μεταβολή του αιματοϋδατοειδικού φραγμού εν αντιθέσει με την εξωπεριφακική αφαίρεση του καταρράκτη. Επιπλέον, η σοβαρότητα της μετεγχειρητικής φλεγμονής συσχετίζεται με το μέγεθος και τη θέση της τομής, δεδομένου ότι μικρότερες τομές συσχετίζονται με χαμηλότερα ποσοστά flare και ότι αμιγώς κερατοειδικές τομές προκαλούν μικρότερη μεταβολή του φραγμού από ότι οι σκληροκερατοειδικές.[45]

Η φλεγμονώδης κυτταρική προσκόλληση στην επιφάνεια του ενδοφακού συσχετίζεται με την παρουσία μιας πρωτεϊνικής στιβάδας στην επιφάνειά του. Είναι γνωστό ότι εντός ολίγων λεπτών από την εμφύτευση του φακού, ένα πρωτεϊνικό βιοφίλμ εναποτίθεται στην επιφάνειά του. Η στιβάδα αυτή αποτελείται από διάφορες πρωτεΐνες όπως αλβουμίνη, συμπλήρωμα C_3, ανοσοσφαιρίνη IgG, ινική, κολλαγόνο τύπου IV και λαμινίνη πάνω στις οποίες μπορούν να προσκολληθούν ομάδες μακροφάγων. Πρόσφατες μελέτες έχουν αποδείξει ότι διάφοροι παράγοντες, όπως η ενέργεια, η αρχιτεκτονική δομή και το ηλεκτρικό φορτίο της επιφάνειας του ενδοφακού μπορούν να επηρεάσουν την προσκόλληση των πρωτεϊνών και ακολούθως τη σύσταση και δημιουργία του βιοφίλμ.[45,46]

Αρκετές in vitro και in vivo μελέτες έχουν δείξει ότι ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός και η αναπαραγωγή στην επιφάνεια των ενδοφακών είναι ένας καλός δείκτης της βιοσυμβατότητας του υλικού των φακών.[48,49] Η φασματική μικροσκοπία επιτρέπει την in vivo μελέτη των κυττάρων και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι διάφοροι τύποι κυττάρων αναπτύσσονται σε διάφορους χρόνους μετά την εμφύτευση των φακών. Τα πρώτα κύτταρα που εμφανίζονται είναι μικρά λεμφοκύτταρα που επιτελούν αμοιβαδοειδείς κινήσεις και φαγοκύττωση. Ακολούθως, αναπτύσσονται επιθηλιοειδή

κύτταρα και γιγαντοκύτταρα.[50] Τα κύτταρα αυτά είναι σημαντικά για την εκτίμηση της βιοσυμβατότητας του υλικού των φακών. Ο αριθμός τους εξαρτάται από το υλικό του φακού, το βαθμό της μετεγχειρητικής φλεγμονής, την ανατομική θέση του φακού εντός του οφθαλμού, το τραύμα στη διάρκεια του χειρουργείου καθώς και την πιθανή προεγχειρητική θεραπεία.

Προεγχειρητικοί παράγοντες που επηρεάζουν τις κυτταρικές εναποθέσεις είναι ο σακχαρώδης διαβήτης, το γλαύκωμα, το σύνδρομο ψευδοαποφολίδωσης, η χρόνια ραγοειδίτιδα, η απόφραξη της κεντρικής φλέβας του αμφιβληστροειδούς καθώς και προηγούμενες επεμβάσεις ή έκθεση στην ακτινοβολία.[51]

Μια χειρουργική τεχνική με συνεχόμενη κυκλική καψουλόρηξη και μικρή τομή μπορεί να μειώσει το βαθμό κυτταρικής προσκόλλησης. Επιπλέον, ο σχηματισμός οπίσθιων συνεχειών μπορεί να επιταχυνθεί από μια αυξημένη μετεγχειρητική φλεγμονή, μετεγχειρητική επιπέδωση του προσθίου θαλάμου και ατελή τοποθέτηση του ενδοφακού. Ένας ισχυρός συσχετισμός μεταξύ της ανάπτυξης οπίσθιων συνεχειών και της παρουσίας γιγαντοκυττάρων στην επιφάνεια των ενδοφακών έχει βρεθεί καθώς και ποσοτικές και ποιοτικές μελέτες έχουν γίνει για τη συσχέτιση των οπίσθιων συνεχειών με το υλικό του φακού.

Σε ενδοφακούς PMMA υψηλά ποσοστά κυττάρων βρέθηκαν σε περιπτώσεις τοποθέτησης των φακών στην αύλακα του ακτινωτού σώματος μετά από τραύμα. Η συνεχής επαφή των ποδιών του φακού με το ραγοειδικό ιστό προκαλούσε διάσπαση του αιματοϋδατοειδικού φραγμού. Επίσης, είναι χαρακτηριστικό ότι PMMA ενδοφακοί με μικρότερη διάμετρο οπτικού σώματος προκαλούσαν και μικρότερη παραγωγή κυττάρων λόγω μικρότερης τομής.

Έχει αποδειχθεί σε αρκετές μελέτες ότι οι υδρόφιλοι φακοί δείχνουν μεγαλύτερη βιοσυμβατότητα συγκριτικά με τους υδρόφοβους.[52] Χαμηλότερα ποσοστά γιγαντοκυττάρων έχουν βρεθεί σε φακούς poly-HEMA συγκριτικά με φακούς από υδρόφοβο υλικό. Επιπρόσθετα, υψηλότερη αναλογία αντίστοιχων κυττάρων έχει βρεθεί πιο συχνά σε φακούς σιλικόνης ενός τμήματος συγκριτικά με τους φακούς τριών τμημάτων.[53] Υδρόφιλες επιφάνειες δείχνουν μεγαλύτερη βιοσυμβατότητα δεδομένου του ότι οι φυσικές και χημικές ιδιότητες των υδρόφιλων υλικών προκαλούν μικρότερη αντίδραση τύπου ξένου σώματος και άρα μικρότερη παραγωγή γιγαντοκυττάρων. Χρωστικές εναποθέσεις βρέθηκαν σε μεγαλύτερη αναλογία σε υδρόφοβους φακούς και

αυτό ίσως να οφείλεται σε μειωμένη φαγοκύτωση της χρωστικής από τα μακροφάγα στους συγκεκριμένους φακούς.

Ενώ οι υδρόφιλοι φακοί φαίνεται ότι υπερτερούν στη βιοσυμβατότητα του υλικού τους, έχει αποδειχθεί ότι συσχετίζονται με υψηλότερα ποσοστά συρρίκνωσης και φίμωσης του προσθίου περιφακίου. Είναι γνωστό ότι όψιμες επιπλοκές της χειρουργικής του καταρράκτη περιλαμβάνουν τη θόλωση του περιφακίου, την ίνωση και σύσπασή του. Αν και συχνότερα η ίνωση σχηματίζεται στον οπίσθιο πόλο του περιφακίου, μπορεί ωστόσο να επιπλέξει και το πρόσθιο τμήμα του, καταλήγοντας σε συρρίκνωση της καψουλόρηξης.[54] Η σύσπαση του προσθίου περιφακίου συνήθως αναπτύσσεται τρεις μήνες μετά το χειρουργείο και μπορεί να οδηγήσει σε αποκέντρωση και κλίση του ενδοφακού. Είναι το αποτέλεσμα ίνωσης και παραγωγής κολλαγόνου που συμβαίνει όταν υπολειμματικά επιθηλιακά κύτταρα του φακού του προσθίου περιφακίου που γειτνιάζουν με τη συνεχή καψουλόρηξη έρχονται σε επαφή με τον ενδοφακό.[55] Αρκετοί παράγοντες ενοχοποιούνται για την ανάπτυξη του φαινομένου όπως το σύνδρομο ψευδοαποφολίδωσης, η ραγοειδίτιδα, η προχωρημένη ηλικία, η μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια, το τραύμα και ο διαβήτης.[56]

Επιπλέον, το υλικό των φακών καθώς και το σχήμα των ποδιών τους έχουν θεωρηθεί παράγοντες που επηρεάζουν την εμφάνιση της επιπλοκής. Έχει διαπιστωθεί ότι το φαινόμενο αναπτύσσεται συχνότερα σε φακούς σιλικόνης σε σύγκριση με τους ακρυλικούς φακούς.[57,58] Σύμφωνα με τους Kramer et al η ταυτοποίηση ενός ή περισσοτέρων παραγόντων που μπορούν να οδηγήσουν στην εμφάνιση της συγκεκριμένης επιπλοκής μπορεί να κατευθύνει την επιλογή του ενδοφακού που θα εμφυτευθεί. Σε περιπτώσεις με σύνδρομο ψευδοαποφολίδωσης ή ιστορικό ραγοειδίτιδας η χρήση υδρόφιλων φακών μπορεί να είναι η καλύτερη επιλογή καθώς προκαλεί μικρότερη κυτταρική αντίδραση. Αντίθετα, υδρόφοβοι φακοί μπορεί να αποτελούν επιλογή σε περιπτώσεις με οπίσθιο υποκαψικό καταρράκτη με σκοπό να αποφευχθεί μετέπειτα ίνωση του περιφακίου.

Φαίνεται ότι η επίπτωση της σύσπασης του προσθίου περιφακίου είναι υψηλότερη στους υδρόφιλους φακούς καθώς οι υδρόφοβοι ενδεχομένως να εμποδίζουν τη μετανάστευση επιθηλιακών κυττάρων στο σώμα και στα πόδια του φακού.[59]

Μια άλλη συχνή επιπλοκή της χειρουργικής του καταρράκτη αποτελεί η θόλωση του οπισθίου περιφακίου με συχνότητα που κυμαίνεται από 1.5 έως 55.6% ,

εξαρτώμενη από το υλικό του ενδοφακού. Οι Suh et al διαπίστωσαν μεγαλύτερη επίπτωση του φαινομένου σε υδρόφιλους ακρυλικούς φακούς σε συμφωνία με παλαιότερες μελέτες.[60]

Επιπλέον, τα ποσοστά ανάπτυξης της επιπλοκής ήταν χαμηλότερα σε ακρυλικούς φακούς συγκριτικά με ενδοφακούς PMMA και φακούς σιλικόνης.[61] Οι Scaramuzza et al αναφέρουν ότι ένα ποσοστό 55.6% ασθενών με υδρόφιλους φακούς παρουσίασαν θόλωση οπισθίου περιφακίου μετά από περίοδο 13 μηνών. Αν και είναι γνωστό ότι οι υδρόφιλοι φακοί χαρακτηρίζονται από υψηλή βιοσυμβατότητα, εντούτοις αρκετοί συγγραφείς υποστηρίζουν ότι αυτό ενδεχομένως να προκαλεί μεγαλύτερη παραγωγή και πολλαπλασιασμό επιθηλιακών κυττάρων λόγω μικρότερης φλεγμονώδους αντίδρασης και μικρότερης διάσπασης του αιματοϋδατοειδικού φραγμού.[62]

Η μορφολογία των φακών είναι σημαντικός παράγοντας για τη θόλωση του οπισθίου περιφακίου. Οι Nishi et al υποστηρίζουν ότι ενδοφακοί με αιχμηρά και οξέα άκρα είναι περισσότερο αποτελεσματικοί στη μείωση του φαινομένου καθώς περιορίζουν τη μετανάστευση των επιθηλιακών κυττάρων.[63] Σύμφωνα με άλλες μελέτες καμία διαφορά δεν διαπιστώθηκε στην εμφάνιση θόλωσης οπισθίου περιφακίου μεταξύ φακών σιλικόνης και ακρυλικών φακών που αμφότεροι είχαν οξέα άκρα. Το συμπέρασμα αυτό δείχνει ότι η οξύτητα του οπτικού σώματος του φακού είναι ισχυρότερος παράγοντας για την εμφάνιση της επιπλοκής από ότι το ίδιο το υλικό των ενδοφακών.

Ένας άλλος παράγοντας που φαίνεται να επηρεάζεται με την εμφύτευση των ενδοφακών είναι η διαθλαστική ισχύς του κερατοειδούς. Και ενώ αυτή παρέμενε σταθερή και αμετάβλητη σε ασθενείς στους οποίους είχαν εμφυτευθεί υδρόφοβοι Acrysof φακοί, αντίθετα σε περιπτώσεις υδρόφιλων φακών (Corneal) οι ασθενείς παρουσίασαν σημαντική μυωπική εκτροπή στους τρεις μήνες και τρία χρόνια μετά το χειρουργείο. Ένας πιθανός λόγος για αυτό μπορεί να αποτελεί το γεγονός της πρόσθιας μετατόπισης του σάκου του φακού καθώς η ίνωση και η φίμωση του περιφακίου είχαν εξελιχθεί.[60]

Η θόλωση του οπισθίου περιφακίου συνιστά αναμφισβήτητα τη σημαντικότερη αιτία μείωσης της οπτικής οξύτητας μετεγχειρητικά και ο καλύτερος τρόπος αντιμετώπισης είναι με καψουλοτομή με YAG-laser. Είναι γνωστό ότι το 15% των

ασθενών μετά από επέμβαση καταρράκτη θα χρειαστεί σε ένα έτος YAG-laser καψουλοτομή λόγω θόλωσης του οπισθίου περιφακίου. Άρα λοιπόν με σκοπό να μειωθούν τα ποσοστά αυτά είναι προτιμητέο να εξετάζονται όλοι εκείνοι οι παράγοντες που θα οδηγήσουν τελικά στη μείωση εμφανούς θόλωσης.

Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως οι υδρόφοβοι ενδοφακοί με αιχμηρά άκρα παρουσιάζουν τα μικρότερα ποσοστά θόλωσης του οπισθίου περιφακίου και άρα μικρότερα ποσοστά επέμβασης με YAG-laser καψουλοτομή. Αντίθετα, οι υδρόφιλοι φακοί δείχνουν μεγαλύτερη αντοχή και ανθεκτικότητα μετά από καψουλοτομή με YAG-laser, κάτι που καθιστά την επέμβαση αυτή λιγότερο επικίνδυνη και επιζήμια για τους συγκεκριμένους ενδοφακούς, ενώ οι βλάβες που προκλήθηκαν ήταν πάντοτε σοβαρότερες για το PMMA.

Επιπλέον, σημαντικό πλεονέκτημα των υδρόφιλων φακών, όπως έχει in vitro αποδειχθεί, είναι ότι σε περίπτωση επαφής με το ενδοθήλιο, ο τραυματισμός που προκαλείται από τους ενδοφακούς PMMA είναι σχεδόν είκοσι φορές μεγαλύτερος από τον αντίστοιχο τραυματισμό που προκαλούν οι ενδοφακοί υδροπηκτής.[5]

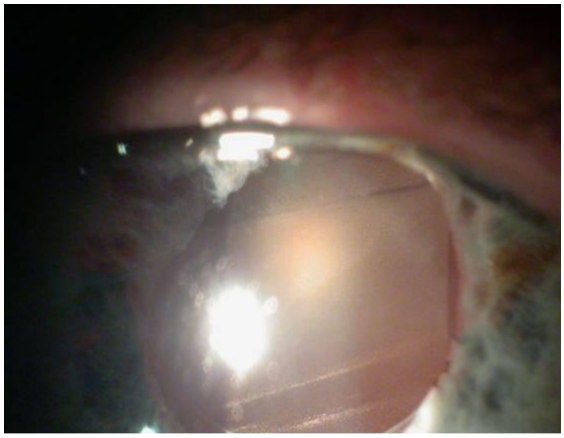
Η προσκόλληση βακτηριδίων σε εύκαμπτους ενδοφακούς είναι αμφιλεγόμενη. Μετά από καλλιέργεια σταφυλοκόκκων αρνητικών στην κοαγκουλάση πάνω σε ενδοφακούς από PMMA, σιλικόνη και υδροπηκτή διαπιστώθηκε ότι η ανάπτυξη βακτηριδίων ήταν μέγιστη πάνω στους ενδοφακούς από σιλικόνη, ελάχιστη σε ενδοφακούς από PMMA και ενδιάμεση σε φακούς από υδροπηκτή. Με βάση το αποτέλεσμα αυτό φαίνεται ότι η προσκόλληση μικροβιακών παραγόντων μειώνεται όσο αυξάνεται η περιεκτικότητα του υλικού σε HEMA και επομένως και ο υδρόφιλος χαρακτήρας του.[19]

Οι λόγοι αυτοί καθώς και η εξαιτίας της σύστασής τους ευκολότερη χρήση και εισαγωγή τους εντός του οφθαλμού, σε συνδυασμό με τις υψηλότερες δυνατότητες απορρόφησης της υπεριώδους ακτινοβολίας, καθιστούν τους υδρόφιλους φακούς πιο διαδεδομένους στη χειρουργική του καταρράκτη.

Παρόλα αυτά όμως μια νέα επιπλοκή εμφανίστηκε μετά την ευρεία χρήση των φακών αυτών˙ η θόλωση του ίδιου του ενδοφακού, η οποία συσχετίστηκε με την εναπόθεση αλάτων ασβεστίου τόσο στην επιφάνεια όσο και στο εσωτερικό των φακών.

4. ΜΕΧΡΙ ΤΩΡΑ….

Ο συνεχώς αυξανόμενος αριθμός νέων υλικών των ενδοφακών επιβάλλει σε κάθε γενιά οφθαλμιάτρων την ανάγκη για προοπτικές κλινικές μελέτες ελέγχου της βιοσυμβατότητας, της σταθερότητας και των επιπλοκών των νέων αυτών υλικών. Από τις αρχές της δεκαετίας του `90 νέοι αναδιπλούμενοι υδρόφιλοι ακρυλικοί ενδοφακοί ήταν διαθέσιμοι στη χειρουργική του καταρράκτη και ήδη από το 1999 η θόλωση μερικών από αυτούς ανέκυψε ως μια σημαντική επιπλοκή. (Εικόνα 4.1) Η κρυσταλλική καθίζηση στην επιφάνεια των υδρόφιλων φακών περιγράφηκε για πρώτη φορά από τους Amon και Menapace το 1991.[48,64] Η θόλωση είχε παρατηρηθεί σε PMMA φακούς, φακούς σιλικόνης καθώς και υδρόφιλους φακούς και οι αιτίες των εναποθέσεων μπορούν να διακριθούν σε τρεις ομάδες ανάλογα με το χρόνο εμφάνισής τους˙ αυτές στις οποίες οι εναποθέσεις εμφανίζονται διεγχειρητικά, πρώιμα μετεγχειρητικά και σε όψιμο μετεγχειρητικό χρόνο, δηλαδή αρκετούς μήνες ή έτη μετά τη χειρουργική επέμβαση.



4.1 Βιομικροσκόπηση θολωμένου ενδοφακού

4.1 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΗΣ ΑΣΒΕΣΤΟΠΟΙΗΣΗΣ

4.1.1 Διεγχειρητική θόλωση ενδοφακών

Το 1999 οι Jensen et al περιέγραψαν για πρώτη φορά τη δημιουργία διεγχειρητικά κρυσταλλικών εναποθέσεων στην επιφάνεια των ενδοφακών σε μια σειρά 11 ασθενών.[65] Οι εναποθέσεις παρέμειναν περισσότερο από έξι μήνες προκαλώντας σημαντική μείωση της οπτικής οξύτητας σε επίπεδα κάτω των 20/40. Σε όλες τις περιπτώσεις το κοινό χαρακτηριστικό ήταν η χρήση, κατά τη διάρκεια της επέμβασης, υαλουρονικού νατρίου 1.4% (Healon GV), ενός υψηλού μοριακού βάρους μορίου καθώς και η χρήση αλατούχου διαλύματος πλύσης (BSS). Οι συγγραφείς υπέθεσαν ότι τα φωσφορούχα συστατικά της ιξωδοελαστικής ουσίας αντέδρασαν με το ασβέστιο του διαλύματος πλύσης ή του υδατοειδούς υγρού του ασθενούς σχηματίζοντας κρυστάλλους που καθίζησαν στην επιφάνεια του φακού. Παρόλα αυτά δεν έγινε χημική ανάλυση και ταυτοποίηση των εναποθέσεων. Αν και παρόμοιες εναποθέσεις βρέθηκαν και σε φακούς PMMA, εν τούτοις το φαινόμενο συσχετίστηκε εντονότερα με φακούς

σιλικόνης καταλήγοντας στο συμπέρασμα ότι ενδεχομένως η σιλικόνη να αποτελεί καλύτερο υπόστρωμα για την ανάπτυξή του.

Παρομοίως, οι Olson et al παρατήρησαν διεγχειρητική κρυσταλλοποίηση στην επιφάνεια φακών σιλικόνης.[66] Η παρουσία του ασβεστίου αποδόθηκε σε ωσμοτική κλίση προερχόμενη από την ιξωδοελαστική ουσία Healon GV, η οποία παρουσιάζει τη μεγαλύτερη κολλοειδωσμοτική πίεση μεταξύ των ιξωδοελαστικών και η οποία οδήγησε σε αύξηση της συγκέντρωσης του ασβεστίου σε συνδυασμό με την παρουσία αλατούχου διαλύματος πλύσης. Στην περίπτωση αυτή η παρουσία του ασβεστίου επιβεβαιώθηκε μετά από ανάλυση με ηλεκτρονική μικροσκοπία σάρωσης και περίθλαση ακτίνων Χ. Οι συγγραφείς υπέθεσαν ότι αλλαγές σε παράγοντες όπως το pH, η θερμοκρασία και οι συγκεντρώσεις των χημικών συστατικών μπορούσε να οδηγήσει σε δημιουργία εναπόθεσεων.

Διεγχειρητική ασβεστοποίηση έχει ωστόσο παρατηρηθεί και σε υδρόφοβους ενδοφακούς. Η Werner et al παρουσίασε δύο περιπτώσεις όπου το φαινόμενο αναπτύχθηκε στη διάρκεια του χειρουργείου σε υδρόφοβους ακρυλικούς φακούς ενός τμήματος.[67]

Η διεγχειρητική χρήση του ιξωδοελαστικού και συγκεκριμένα του Viscoat θεωρήθηκε ως η πρωταρχική αιτία της θόλωσης, καθώς η χρήση του είχε αναφερθεί σε όλες τις περιπτώσεις ασβεστοποίησης που χρειάστηκαν εξαίρεση του φακού.[68] Το Viscoat έχει αρκετές ιδιότητες που μπορούν να συνεισφέρουν στη δημιουργία αλάτων φωσφορικού ασβεστίου με κυριότερο τις αυξημένες συγκεντρώσεις σε ιόντα φωσφόρου. Η περιεκτικότητά του σε φώσφορο υπολογίζεται περίπου σε $17x10^{-3}$ mol/L, υψηλότερη συγκριτικά με άλλων ιξωδοελαστικών, γεγονός που συνηγορεί και αιτιολογεί την αυξημένη συσχέτισή του με την ασβεστοποίηση.[69] Το γεγονός αυτό οδήγησε τους κατασκευαστές του στη μείωση των συγκεντρώσεων ασβεστίου με σκοπό τον περιορισμό της ασβεστοποίησης.

Επιπρόσθετα, ένας άλλος παράγοντας ικανός για την εμφάνιση του φαινομένου είναι οι υψηλές συγκεντρώσεις ελαίου σιλικόνης που εμπεριέχονται στο ιξωδοελαστικό και μάλιστα υψηλότερες εν συγκρίσει με άλλα παρόμοια υλικά.[70] Το έλαιο σιλικόνης ενδεχομένως να προέρχεται από τη διαδικασία παρασκευής και ενστάλλαξης του ιξωδοελαστικού εντός της σύριγγας και γίνεται εμφανές από την παρουσία φυσαλίδων

εντός του υλικού. Τα υψηλά ποσοστά σιλικόνης ενδεχομένως να αλληλεπιδρούν με το ασβέστιο του υδατοειδούς υγρού οδηγώντας σε ασβεστοποίηση.

Η θειϊκή χονδροϊτίνη, ένα βιοπολυμερές, είναι ένα από τα κυριότερα συστατικά του Viscoat με δράση ικανή για προώθηση και ανάπτυξη της ασβεστοποίησης. Πειράματα σε σπόγγους που αποτελούνταν από θειϊκή χονδροϊτίνη έδειξαν ότι ευνοείται σημαντικά η ασβεστοποίηση.[71] Σύμφωνα με τους Guan et al, διαθέτει αρκετές πολικές δραστικές ομάδες, όπως SO_4^{-2} και COO^-, οι οποίες προσανατολίζονται προς το υδατοειδές υγρό.[69] Οι ομάδες αυτές μειώνουν τον ουδό ενέργειας μεταξύ του υδρόφιλου πολυμερούς του φακού και του υδατοειδούς υγρού καθιστώντας την επιφάνεια του ενδοφακού περισσότερο υδρόφιλη. Επιπλέον, οι πολικές αυτές ομάδες μπορούν να δρουν και ως πυρήνες ασβεστοποίησης για την προσέλκυση και καθίζηση αλάτων φωσφορικού ασβεστίου. Είναι χαρακτηριστικό ότι το Viscoat είναι το μοναδικό ιξωδοελαστικό με συγκεντρώσεις σε θειϊκή χονδροϊτίνη.

Ο ρόλος της οσμωτικότητας των ιξωδοελαστικών στην ασβεστοποίηση παραμένει ακόμη αδιευκρίνιστος. Το Viscoat έχει οσμωτικότητα που υπολογίζεται περίπου σε 340 mosm/Kgr, υψηλότερη από αυτή άλλων ιξωδοελαστικών.[72] Αυτό κάνει το Viscoat υπέρτονο σε σχέση με το υδατοειδές υγρό (300 mosm/Kgr) και τον κερατοειδή (305 mosm/Kgr) αυξάνοντας τις πιθανότητες ασβεστοποίησης. Παρόλα αυτά η υψηλή οσμωτικότητά του μπορεί ωστόσο να αποβαίνει και ωφέλιμη στη χειρουργική του καταρράκτη δεδομένου του ότι επιτρέπει καλύτερο διαχωρισμό και καθαρισμό των επιθηλιακών κυττάρων από το περιφάκιο του φακού μειώνοντας έτσι τα ποσοστά μετέπειτα θόλωσης του οπισθίου περιφακίου.

Σε όλες τις περιπτώσεις η ασβεστοποίηση εμφανίστηκε διεγχειρητικά ή αρκετά πρώιμα μετεγχειρητικά και οι συγγραφείς απέδωσαν το γεγονός αυτό στη χημική σύσταση και στις ιδιότητες του Viscoat. Είναι επίσης παραδεκτό ότι πλήρης απομάκρυνση και απορρόφηση του Viscoat στο τέλος της χειρουργικής επέμβασης είναι σχεδόν αδύνατη με αποτέλεσμα πάντα κάποιο υπολειμματικό ποσό ιξωδοελαστικού να παραμένει πυροδοτώντας με τον τρόπο αυτό το φαινόμενο. Για αυτό και ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται από τους χειρουργούς στην όσο το δυνατόν πιο επιμελή και σχολαστική απομάκρυνσή του με την ολοκλήρωση της επέμβασης.

Είναι επίσης χαρακτηριστικό, ότι η ασβεστοποίηση προωθήθηκε με την παράλληλη χρήση αλατούχου διαλύματος πλύσης BSS plus, πλούσιου σε ιόντα ασβεστίου, και όχι το σύνηθες BSS, στο οποίο οι συγκεντρώσεις ασβεστίου είναι χαμηλότερες. Είναι εμφανές λοιπόν ότι αλληλεπίδραση ανάμεσα στα ιόντα φωσφόρου του ιξωδοελαστικού και τα ιόντα ασβεστίου που εμπεριέχονται στο διάλυμα πλύσης καθώς και στο υδατοειδές υγρό μπορούν να αποτέλεσαν την κινητήρια δύναμη για την έναρξη της ασβεστοποίησης.

Διεγχειρητική ασβεστοποίηση έχει επιπλέον αναφερθεί και από τους Bucher et al.[73] Στην περίπτωση αυτή το φαινόμενο αναπτύχθηκε σε υδρόφιλο φακό από poly-HEMA και ως αιτία θεωρήθηκε η χρήση θυμοξαμίνης, ενός διαλύματος που χρησιμοποιείται στο τέλος της επέμβασης με σκοπό την επίτευξη μύσης. Οι υψηλές συγκεντρώσεις της θυμοξαμίνης σε ιόντα φωσφόρου θεωρήθηκε ότι ήταν η αιτία του φαινομένου, που αν και ξεπλύθηκε στο τέλος της επέμβασης, κάποιο υπόλειμμα ενδεχομένως να παρέμεινε εντός των πόρων του ενδοφακού ικανό για έναρξη του φαινομένου.

Η χρήση των ιξωδοελαστικών, εκτός από την πρόκληση διεγχειρητικής ασβεστοποίησης, έχει επίσης ενοχοποιηθεί και για μια σειρά άλλων επιπλοκών, όπως ταινιοειδής κερατοπάθεια με εναποθέσεις ασβεστίου μεταξύ στρώματος και επιθηλίου του κερατοειδούς καθώς και ασβεστοποίηση ολόκληρου του στρώματος του κερατοειδούς μέσα σε λίγες μόνο ημέρες ή εβδομάδες.[74]

4.1.2 Ασβεστοποίηση σε πρώιμη μετεγχειρητική περίοδο

Οι Tanaka et al περιέγραψαν πρώιμη ασβεστοποίηση ήδη από την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα σε φακό σιλικόνης.[75] Η θόλωση παρέμεινε σταθερή μέχρι και την 15η μέρα όπου έγινε εξαίρεση του φακού. Οι συγγραφείς υπέθεσαν ότι η αιτία οφείλεται σε εισροή νερού εντός του φακού παρόλο που ανάλυση για πιθανούς ενοχοποιητικούς παράγοντες δεν πραγματοποιήθηκε.

Ακολούθως η Werner παρουσίασε παρόμοια περιστατικά σε έξι ασθενείς στους οποίους είχαν εμφυτευθεί φακοί σιλικόνης τριών τμημάτων. Το φαινόμενο εξελίχθηκε μέσα σε λίγες ώρες από την επέμβαση.[76] Όλες οι επεμβάσεις είχαν πραγματοποιηθεί στη Βραζιλία και αν και σε διαφορετικές περιοχές, η παρασκευή των φακών είχε γίνει στο ίδιο κέντρο, στο οποίο είχε προηγηθεί ψεκασμός με εντομοκτόνους παράγοντες.

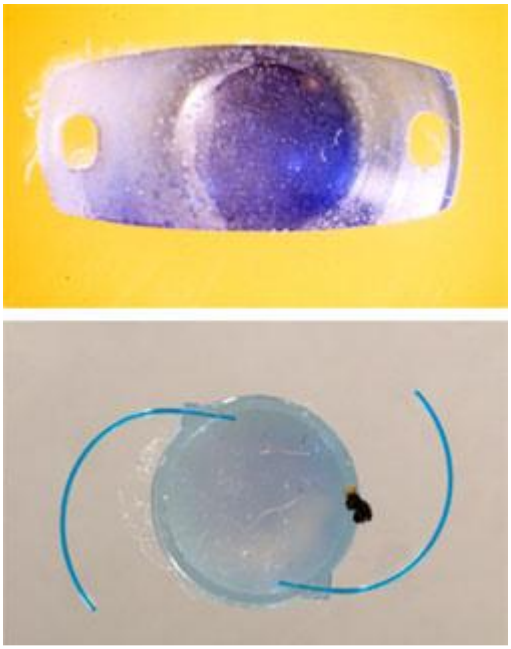
Στην ανάλυση που ακολούθησε με χρωματογραφία και φασματοσκοπία ανιχνεύτηκαν εξωγενείς χημικοί παράγοντες πλούσιοι σε τερπένια και κετόνες, οι οποίοι αποτελούν τα κυριότερα συστατικά των απολυμαντικών ουσιών. Αυτό οδήγησε στην υπόθεση ότι η μόλυνση των ενδοφακών ενδεχομένως να είχε συμβεί κατά το στάδιο της κατασκευής τους, οδηγώντας σε αλλαγές της επιφάνειάς τους, αυξάνοντας την υδροφιλία της υδρόφοβης επιφάνειας της σιλικόνης και άρα επιτρέποντας την εισροή νερού εντός του φακού.

Οι περισσότεροι ενδοφακοί συσκευάζονται σε ημιδιαπερατές συσκευασίες έτσι ώστε να επιτρέπεται η αποστείρωσή τους από το οξείδιο του αιθυλενίου. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα, όταν οι αποθηκευτικοί χώροι και οι αίθουσες των χειρουργείων να ψεκάζονται με χημικούς παράγοντες για λόγους απολύμανσης, να είναι δυνατή η είσοδος των χημικών αυτών ουσιών διαμέσου των διαπερατών συσκευών εντός του σώματος του φακού. Αυτό προκαλεί αλλαγές στην επιφάνεια του ενδοφακού οι οποίες ευνοούν την ασβεστοποίηση. Για το λόγο αυτό ιδιαίτερη προσοχή και έλεγχος θα πρέπει να γίνεται κατά την απολύμανση και απεντόμωση τέτοιων χώρων και προληπτικά, οι φακοί πρέπει να φυλάσσονται σε καθαρούς και ξηρούς χώρους θερμοκρασίας δωματίου.

Αντίστοιχα περιστατικά πρώιμης ασβεστοποίησης περιγράφησαν και από τους Elgohary et al δύο έως οχτώ εβδομάδες μετεγχειρητικά.[77] Μετά την εξαίρεσή του ο φακός ξεπλύθηκε με διάλυμα πλύσης BSS αποκτώντας και πάλι τη διαφάνειά του. Το γεγονός αυτό οδήγησε στο συμπέρασμα ότι η θόλωση δεν οφειλόταν σε εναποθέσεις κρυστάλλων ασβεστίου, αλλά μάλλον σε ενυδάτωση του σώματος του φακού. Σε χρωματογραφική ανάλυση που ακολούθησε ανιχνεύθηκε η παρουσία ικανής ποσότητας λιδοκαΐνης, η οποία είχε χρησιμοποιηθεί ως αναισθητικό με έγχυση υπό την τενώνειο κάψα. Παρόλα αυτά, δεν έγινε δυνατό να συσχετιστεί με ακρίβεια η χρήση της με την ανάπτυξη του φαινομένου.

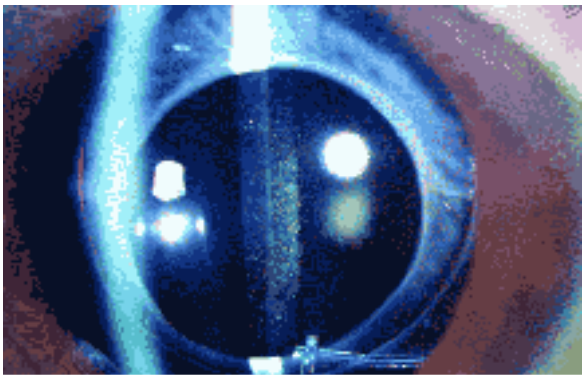
Αρκετές φορές στη χειρουργική του καταρράκτη και κυρίως σε προχωρημένες μορφές ώριμου και υπερώριμου καταρράκτη, διάφορες χρωστικές χρησιμοποιούνται με σκοπό την πιο εύκολη τέλεση της καψουλόρηξης. Ουσίες με αυτού του είδους τη δράση, έχουν αναφερθεί η νατριούχος φλουορεσεΐνη, η πράσινη ινδοκυανίνη και το μπλε του τρυπανίου, οι οποίες ενίενται εντός του προσθίου θαλάμου. Η Werner παρουσίασε για πρώτη φορά την περίπτωση ενός υδρόφιλου ακρυλικού φακού στον

οποίο διαπιστώθηκε μπλε αποχρωματισμός μετά από έγχυση μπλε τρυπανίου στη διάρκεια της επέμβασης.[78] Η θόλωση εμφανίστηκε την έβδομη μετεγχειρητική ημέρα και ο φακός εξαιρέθηκε δύο μήνες μετά. Σε μικροσκοπική ανάλυση που έγινε, ανιχνεύτηκε η χρωστική στο σώμα του φακού. Η χρώση ήταν μόνιμη αφού η προσπάθεια καθαρισμού του φακού με εμβύθισή του σε διάλυμα πλύσης BSS 37 ˚C επί 24 ώρες απέβη άκαρπη. (Εικόνα 4.2)



4.2 Μπλε αποχρωματισμός ενδοφακού σιλικόνης

Οι υδρόφιλοι φακοί που κυκλοφορούν στο εμπόριο έχουν μία περιεκτικότητα σε νερό που κυμαίνεται από 18% έως 28%. Οι φακοί είναι συσκευασμένοι σε φιαλίδιο που περιέχει αποσταγμένο νερό ή BSS, με αποτέλεσμα η εμφύτευσή τους να γίνεται με τους φακούς σε ενυδατωμένη μορφή. Η ενυδάτωση κάνει τους φακούς εύκαμπτους επιτρέποντας στους χειρουργούς να τους αναδιπλώνουν και να τους τοποθετούν εντός του οφθαλμού διαμέσου μικρής τομής. Με βάση τη γνώση αυτή, διάφορες χρωστικές δοκιμάστηκαν εργαστηριακά με σκοπό την εκτίμηση της αλληλεπίδρασής τους με διάφορα υλικά φακών. Οι δοκιμές αυτές απέδειξαν ότι οι υδρόφιλοι φακοί μπορούν να απορροφούν σημαντικές ποσότητες των χρωστικών με εμφανή κίνδυνο αποχρωματισμού τους σε πρώιμη μετεγχειρητική περίοδο.[79]



4.3 Glistenings εντός του οπτικού σώματος του φακού

Εναποθέσεις σε πρώιμη μετεγχειρητική περίοδο έχουν παρατηρηθεί και σε υδρόφοβους ακρυλικούς φακούς μόλις μία εβδομάδα μετά την επέμβαση. Κλινικά μικρές ποσότητες στιλπνών εναποθέσεων ανιχνεύτηκαν στην επιφάνεια των φακών. (Εικόνα 4.3)

Επρόκειτο για μικρά κενοτόπια στο οπτικό τμήμα των φακών που φαίνονται σαν λαμπυρίζοντα σημάδια (glistenings). Σύμφωνα με τα εργαστήρια της Alcon, το

φαινόμενο σχετίζεται με την ενυδάτωση των φακών. Σχηματίζονται φυσαλίδες νερού μέσα στο οπτικό τμήμα, που γίνονται ορατές λόγω της διαφοράς διάθλασης μεταξύ πολυμερούς και νερού. Η τοποθέτηση του Acrysof μέσα σε διάλυμα πλύσης BSS, σε θερμοκρασία σώματος επί 48-72 ώρες, αναπαρήγαγε το ίδιο φαινόμενο στην επιφάνεια. Οι σχηματισμοί αυτοί εξαφανίστηκαν κατόπιν αφυδάτωσης και ξήρανσης των φακών.[80]

4.1.3 Ασβεστοποίηση σε όψιμη μετεγχειρητική περίοδο

4.1.3.1 Φακοί σιλικόνης

Ήδη από τις αρχές της δεκαετίας του `90 υπάρχουν αναφορές θόλωσης σε φακούς σιλικόνης. Αρκετές περιπτώσεις αφορούσαν σε έναν καφέ αποχρωματισμό του οπτικού σώματος του φακού, κλινικά μη σημαντικού που σπάνια επέβαλε την ανάγκη εξαίρεσής του. Οι συγγραφείς υπέθεσαν, ότι η θόλωση αυτή οφειλόταν σε σκεδασμό του φωτός από το νερό, που πιθανόν να διαχύθηκε στο εσωτερικό του φακού, κατά την εμβάπτισή του σε υδατοειδές μέσο. Αυτό ίσως να προκλήθηκε από λάθος κατά τη διάρκεια επεξεργασίας και κατασκευής του φακού ή από ανεπαρκή έκθλιψη μεγαλομοριακών πολυμερών. Παράγοντες απορρόφησης της υπεριώδους ακτινοβολίας δε φάνηκε να εμπλέκονται στην αιτιολογία του φαινομένου καθώς αυτό παρατηρήθηκε και σε φακούς που δεν περιείχαν ανάλογους παράγοντες. Το πρόβλημα φάνηκε να λύνεται με την εισαγωγή και άλλων βημάτων φιλτραρίσματος των φακών.

Η θόλωση και ο αποχρωματισμός των φακών σιλικόνης έχει επίσης συσχετιστεί και με τη μακροχρόνια συστηματική χρήση φαρμάκων. Οι Katai et al αναφέρουν περίπτωση καφέ αποχρωματισμού φακού σιλικόνης μετά από τριετή χρήση αμιωδαρόνης,[81] ενώ οι Jones και Irwin περιγράφουν περιστατικό ροζ αποχρωματισμού ανάλογου φακού σε αμφότερους τους οφθαλμούς μετά από χρήση ριφαμπουτίνης για διάστημα δέκα μηνών.[82]

Το 2002, Ινδοί συγγραφείς δημοσίευσαν περίπτωση φακού σιλικόνης με πράσινο αποχρωματισμό του οπτικού του σώματος, όπου παρά την προσεκτική και επιμελή λήψη ιατρικού και φαρμακευτικού ιστορικού δεν έγινε δυνατόν να ανευρεθεί πιθανός αιτιολογικός φαρμακευτικός παράγοντας.[83]

Η θόλωση των φακών σιλικόνης έχει επίσης συσχετισθεί με την εναπόθεση διαφόρων υλικών στην επιφάνεια των φακών. Είναι γνωστή η αλληλεπίδραση ανάμεσα στο έλαιο σιλικόνης, που χρησιμοποιείται σε επεμβάσεις χειρουργικής του οπισθίου

ημιμορίου, και των φακών σιλικόνης.[84] Μια τέτοια επαφή προκαλεί μη αναστρέψιμη προσκόλληση του ελαιώδους διαλύματος σιλικόνης πάνω στην επιφάνεια του σώματος του φακού, προκαλώντας και διαταραχές όρασης καθώς και μείωση του οπτικού πεδίου στο χειρουργό οπισθίου ημιμορίου.

Πειραματικές μελέτες δείχνουν ότι παρόλο που το έλαιο σιλικόνης δείχνει μεγάλη προσκολλητικότητα σε φακούς σιλικόνης, εντούτοις και φακοί κατασκευασμένοι από διαφορετικά βιοϋλικά δε φαίνεται να μην προσβάλλονται από την επιπλοκή αυτή. Η επιφανειακή επικάλυψη του ελαίου σιλικόνης φαίνεται να συσχετίζεται με τη συνιστώσα των δυνάμεων διασποράς στην επιφανειακή ενέργεια του φακού. Βιοϋλικά με χαμηλή συνεισφορά των δυνάμεων διασποράς στην επιφανειακή ενέργεια εμφανίζουν προσκόλληση ελαίου σιλικόνης σε μικρότερο βαθμό, ενώ αντίθετα υλικά με υψηλή συνεισφορά των δυνάμεων διασποράς στην επιφανειακή ενέργεια παρουσιάζουν προσκόλληση σε μεγαλύτερο βαθμό.

Με βάση τα παραπάνω οι Apple et al υποστηρίζουν ότι ασθενείς με παθολογία οπισθίου ημιμορίου, όπως αποκόλληση ή ρωγμές αμφιβληστροειδούς ή ασθενείς υψηλού κινδύνου λόγω θετικού οικογενειακού ιστορικού, υψηλής μυωπίας και παραγωγικής διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας, θα πρέπει κατά την προσέγγισή τους να γίνεται η κατάλληλη επιλογή ενδοφακών ώστε να αποτραπεί ο κίνδυνος εμφάνισης της ανωτέρω επιπλοκής με τη χρήση φακών σιλικόνης.[84]

Περιπτώσεις ασβεστοποίησης και εναπόθεσης αλάτων ασβεστίου στην επιφάνεια παρόμοιων φακών εμφανίστηκαν και σε οφθαλμούς με αστεροειδή υάλωση.[85] Οι εναποθέσεις ήταν λευκωπές, στην οπίσθια επιφάνεια των φακών και αφορούσαν πάντα σε φακούς σιλικόνης. Αντίθετα, όταν χρησιμοποιήθηκαν ακρυλικοί φακοί σε ασθενείς με αστεροειδή υάλωση καμία ένδειξη ασβεστοποίησής τους δε σημειώθηκε. Επίσης, απουσία της πάθησης αυτής οι φακοί σιλικόνης δεν προσβλήθηκαν. Είναι λοιπόν φανερό, ότι η αιτία και το υλικό της θόλωσης των φακών οφειλόταν στα αστεροειδή σωμάτια που βρίσκονται στο υαλοειδές και τα οποία έχουν σύσταση παρόμοια με αυτήν του υδροξυαπατίτη, πλούσια σε φώσφορο και ασβέστιο, όπως επιβεβαιώθηκε μετά από φασματοσκοπικές αναλύσεις. Αν και λίγα περιστατικά αυτού του είδους έχουν αναφερθεί, θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή ώστε να αποφεύγεται η χρήση φακών σιλικόνης σε περιπτώσεις ασθενών με αστεροειδή υάλωση.[86]

4.1.3.2 Φακοί από polymethylmethacrylate (PMMA)

Η θόλωση των PMMA φακών είναι μια αργή προοδευτική διαδικασία που παρουσιάζεται δίκην νιφάδων χιονιού και μπορεί να εξελιχθεί μέχρι και δέκα έτη μετά την εμφύτευσή τους. Οι θολερότητες αυτές παρατηρούνται εντός του σώματος του φακού και μορφολογικά μοιάζουν με κρυσταλλικές εναποθέσεις, ενώ παραμένουν σταθερές ή εξελίσσονται με αργό ρυθμό. Σε ορισμένες περιπτώσεις μπορούν να αυξηθούν σε αριθμό και πυκνότητα σε τέτοιο βαθμό που η χειρουργική εξαίρεση του φακού να είναι η μοναδική λύση για την αποκατάσταση της οπτικής οξύτητας του ασθενούς. Οι αλλοιώσεις αυτές, δίκην νιφάδων χιονιού, είναι ξηρές˙ εν αντιθέσει με αντίστοιχες με μορφολογία δροσοσταλίδων. Οι τελευταίες συνιστούν μικροσφαιρίδια γεμάτα με νερό που συνήθως παρατηρούνται σε υδρόφοβους φακούς, μπορεί ωστόσο να εμφανιστούν και σε φακούς από PMMA. Έχει υποστηριχθεί ότι αιτία των αλλοιώσεων αυτών να είναι πιθανόν παραλλαγές στη διαδικασία παρασκευής και κατασκευής των φακών κατά τη διάρκεια της δεκαετίας του `80 έως τις αρχές της δεκαετίας του `90.

Επιπρόσθετα, μακροχρόνια έκθεση των φακών στην υπεριώδη ακτινοβολία μπορεί ενδεχομένως να επιταχύνει την ανάπτυξη του φαινομένου. Αυτό φαίνεται να υποστηρίζεται από δύο παρατηρήσεις. Πρώτον, οι περισσότερες θολερότητες παρουσιάστηκαν στην κεντρική ζώνη του σώματος του φακού εκτεινόμενες μέχρι τη μέση περιφέρειά του, αφήνοντας όμως την άκρα περιφέρεια ελεύθερη θολώσεων. Αυτό μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι η κεντρική ζώνη είναι η περισσότερο εκτεθειμένη στη υπεριώδη ακτινοβολία, σε αντίθεση με την περιφέρεια που προστατεύεται από την ίριδα. Κατά δεύτερον, οι αλλοιώσεις παρατηρήθηκαν σε μεγάλο ποσοστό στο πρόσθιο τριτημόριο του υλικού του φακού. Πρόσφατη ανάλυση PMMA φακών αποκάλυψε την παρουσία θολεροτήτων εντός μιας μικρής κεντρικής ζώνης δύο χιλιοστών.[87] Είναι η μικρότερη περιοχή κατανομής αυτών των θολεροτήτων που έχει ποτέ παρατηρηθεί και αυτό αποδόθηκε στο γεγονός ότι η κόρη του ασθενούς ήταν σε μύση.

Μετά από ενυδάτωση των φακών, αποδείχθηκε ότι μια σημαντική ποσότητα νερού είχε συσσωρευθεί εντός των κεντρικών τεσσάρων χιλιοστών του οπτικού σώματος του φακού, διαμέσου αρκετών επιμήκων σχισμών και ρωγμών της επιφάνειας. Δεν έγινε όμως γνωστό, αν οι ρωγμές αυτές ήταν λόγω αρχικού τραυματισμού του φακού ή αποτέλεσμα θολεροτήτων που είχαν αναπτυχθεί στο εσωτερικό. Πάντως, οι

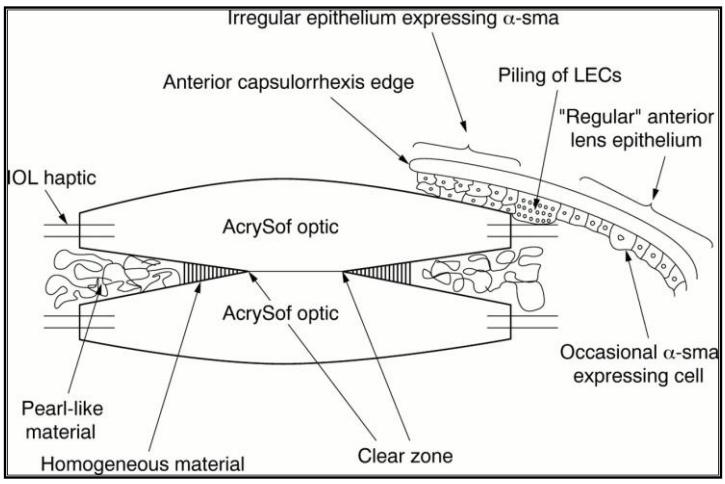
συγγραφείς υπέθεσαν ότι η κλινική σημασία των θολώσεων δίκην νιφάδων χιονιού, εξαρτάται ενδεχομένως από το ποσό του νερού που συσσωρεύεται εντός του σώματος του φακού.

4.1.3.3 Υδρόφοβοι ακρυλικοί ενδοφακοί

Αν και δε συνιστά αιτία θόλωσης του ίδιου του ενδοφακού, ωστόσο το πρόβλημα της διαφακικής θόλωσης έχει συσχετιστεί μόνο με τη χρήση υδρόφοβων ακρυλικών ενδοφακών. Η διαφακική θόλωση είναι η θόλωση που εξελίσσεται στις αντικρυστές επιφάνειες ενδοφακών που εμφυτεύονται πλάτη με πλάτη.[88,89]

Οι περιπτώσεις αυτές αφορούν ενδοφακούς οπισθίου θαλάμου που εμφυτεύονται εντός του σάκου του περιφακίου διαμέσου μικρής καψουλόρηξης. Όλοι οι ενδοφακοί που εξαιρέθηκαν ήταν φακοί Acrysof τριών τμημάτων και η φύση του υλικού τους καθιστούσε την απομάκρυνση της θόλωσης αρκετά δύσκολη διαδικασία.

Βασισμένοι σε εργαστηριακές αναλύσεις, οι συγγραφείς κατέληξαν στο γεγονός ότι η θόλωση εντός του διαφακικού διαστήματος προερχόταν από το υπολειπόμενο και αναγεννημένο τμήμα φλοιού και επιθηλιακών κυττάρων του περιφακίου, μια διαδικασία παρόμοια με αυτή που ενοχοποιείται για το σχηματισμό θόλωσης του οπισθίου περιφακίου. Το ποσοστό της θόλωσης εξαρτάται από το διαθέσιμο χώρο που υπάρχει ανάμεσα στις δύο αντικριστές επιφάνειες των ενδοφακών. Για το λόγο αυτό ιδιαίτερη σημασία έχει ο προσεκτικός καθαρισμός του φλοιού και του περιφακίου σε περιπτώσεις όπου η εμφύτευση του ενδοφακού θα γίνει πλάτη με πλάτη. (Εικόνα 4.4)



4.4 Διαφακική θόλωση των Acrysof ενδοφακών

Επιπλέον, βασιζόμενοι στα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της διαφακικής θόλωσης, αρκετοί χειρουργοί έχουν προτείνει διάφορες μεθόδους με σκοπό να την αποφύγουν. Η πρώτη άποψη είναι η εμφύτευση και των δύο ενδοφακών εντός του σάκου αλλά μέσω

μιας μεγάλης διαμέτρου καψουλόρηξης. Η άλλη εκδοχή είναι η τοποθέτηση του πρώτου ενδοφακού στην αύλακα του ακτινωτού και η ακόλουθη τοποθέτηση του δεύτερου φακού εντός του σάκου, μέσω όμως μικρής καψουλόρηξης. Σύμφωνα με τους συγγραφείς η διαφακική θόλωση δεν είναι συχνή με τους φακούς σιλικόνης καθώς μέχρι στιγμής δεν έχει αναφερθεί παρόμοια περίπτωση μετά από τη χρήση τους. Η παρατήρηση αυτή είναι ιδιαίτερα σημαντική με δεδομένη την προώθηση φακών σιλικόνης για εμφύτευση με παρόμοιο τρόπο, ώστε να διατηρείται το εύρος της προσαρμογής μετά την εγχείρηση του καταρράκτη.[89]

4.1.3.4 Υδρόφιλοι ακρυλικοί ενδοφακοί

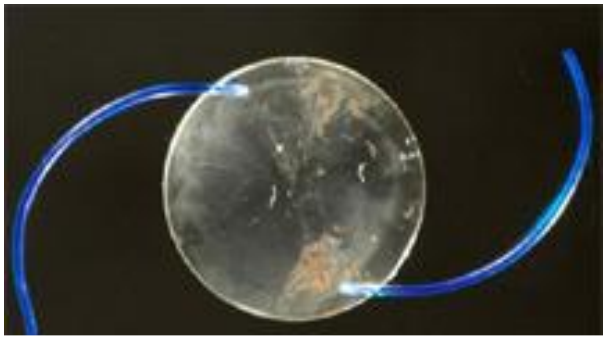
Η θόλωση των υδρόφιλων ακρυλικών φακών λόγω ασβεστοποίησης έχει αναφερθεί να συμβαίνει σε όψιμη μετεγχειρητική περίοδο. Ήδη από το 1999 η εμφάνισή της είχε ανακύψει ως μια σημαντική επιπλοκή που απαιτούσε την εξαίρεση του φακού. Οι τέσσερις κύριοι τύποι φακών που ενεπλάκησαν ήταν οι Hydroview (Bausch and Lomb), οι MemoryLens (Ciba Vision), οι SC60B-OUV (Medical Developmental Research) και οι Aquasense (Ophthalmic Innovations International). Οι εναποθέσεις βρέθηκαν στην επιφάνεια των Hydroview και των MemoryLens και εντός του σώματος του φακού στις περιπτώσεις των SC60B-OUV και Aquasense ενδοφακών. Ανάλυση των εναποθέσεων απέδειξε ότι οφείλονται σε παρουσία αλάτων φωσφορικού ασβεστίου.

4.5 Ασβεστοποιημένος ενδοφακός Hydroview

Το 1997 η Bausch and Lomb άλλαξε τον τρόπο πακεταρίσματος και συσκευασίας των Hydroview φακών υιοθετώντας το Surefold σύστημα. Μόλις πέντε έτη μετά άρχισαν να εμφανίζονται οι πρώτες περιπτώσεις θόλωσης των Hydroview που απαιτούσαν εξαίρεση των φακών. Ο μέσος χρόνος εμφάνισης της επιπλοκής ήταν 19.75 ± 11.88 μήνες με ένα εύρος που κυμαινόταν από 5 έως 48 μήνες. Στην ανάλυση των φακών που ακολούθησε διαπιστώθηκε ότι οι εναποθέσεις ήταν ένα μίγμα από φωσφορικό οκτασβέστιο, λιπαρά οξέα, άλατα και μικρά ποσά σιλικόνης. (Εικόνα 4.5) Η αιτία της επιπλοκής αποδόθηκε στη σιλικόνη, με την οποία παρασκευαζόταν η θήκη σφραγίσματος του φακού του νέου συστήματος Surefold, κάτι που οδήγησε την

εταιρεία σε αλλαγή του τρόπου παρασκευής και αποθήκευσης. Πλέον η νέα θήκη αποτελείται από υπέρφθορο ελαστομερές.

Μέχρι το Μάρτιο του 2004 η Werner και οι συνεργάτες της είχαν εξαιρέσει 106 MemoryLens φακούς λόγω όψιμης μετεγχειρητικής θόλωσής τους. Ο μέσος χρόνος μεταξύ της επέμβασης και της ασβεστοποίησης του ενδοφακού ήταν 25.8 ± 11.9 μήνες με εύρος από 3.3 έως 80.7 μήνες. Οι κατασκευαστές απέδωσαν τη θόλωση του τύπου αυτού σε αλλαγή της διαδικασίας γυαλίσματος του φακού που είχε ξεκινήσει το 1999. Στην τροποποιημένη αυτή μέθοδο, είχε χρησιμοποιηθεί φωσφορούχο διάλυμα κατά την φάση ανάδευσης του φακού, γεγονός το οποίο προσέλκυε μεγαλύτερο αριθμό πρωτεϊνών. Η διαδικασία εξελισσόταν με την εναπόθεση μετάλλων και κυρίως ασβεστίου στην επιφάνεια του πρωτεϊνικού αυτού φιλμ επιδεινώνοντας τη θόλωση. (Εικόνα 4.6)



4.6 Ασβεστοποιημένος ενδοφακός MemoryLens

Η χρήση των MemoryLens ενδοφακών συσχετίστηκε και με μια άλλη επιπλοκή, την εμφάνιση άσηπτου υπόπυου εντός του προσθίου θαλάμου κάτι που οδήγησε το 2000 σε μια παγκόσμια ανάκληση όλων των ασθενών στους οποίους είχαν εμφυτευθεί τέτοιοι ενδοφακοί. Και η επιπλοκή αυτή αποδόθηκε στην παρουσία φωσφόρου στη φάση της παρασκευής και γυαλίσματος του φακού. Λόγω των ανωτέρω η Ciba Vision ανανέωσε και τροποποίησε τα αντίστοιχα στάδια, εμφανίζοντας, τον Οκτώβρη του 2000, δύο νέα μοντέλα MemoryLens˙ τον U940S και τον CV232.

Ο μέσος χρόνος χειρουργικής εξαίρεσης των ενδοφακών Aquasense και SC60B-OUV λόγω ασβεστοποίησης ήταν 16.27 ± 6.45 και 20.22 ± 11.02 μήνες αντίστοιχα. Κατόπιν ερευνών που έγιναν σε φακούς SC60B-OUV από τους Frohn et al, η αιτία της θόλωσης των φακών αποδόθηκε στις αλλοιώσεις και στην εκφύλιση του παράγοντα απορρόφησης υπεριώδους ακτινοβολίας, στοιχείου που αποτελούσε συστατικό του ίδιου του φακού.[90] Αυτό οδήγησε τους κατασκευαστές σε αλλαγή του πολυμερούς και είσοδο στην αγορά νέων μοντέλων με τροποποίηση του παράγοντα απορρόφησης της υπεριώδους ακτινοβολίας.

4.7 Ασβεστοποιημένος ενδοφακός Aquasense

Η ασβεστοποίηση των ενδοφακών Aquasense συσχετίστηκε επίσης με την παρουσία σιλικόνης. Κατόπιν ανάλυσης των θολωμένων ενδοφακών με περίθλαση ακτίνων Χ, ανιχνεύθηκαν στην επιφάνειά τους είδη σιλοξάνης, τα οποία θεωρήθηκε ότι προέρχονται από τα ελαστομερή σιλικόνης που χρησιμοποιούνται για τη συσκευασία και το πακετάρισμα των φακών. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα την αλλαγή της διαδικασίας συσκευασίας των φακών με τη χρήση μη σιλικονούχων υλικών. (Εικόνα 4.7)

4.2 ΜΙΑ ΝΕΑ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΗΣ ΑΣΒΕΣΤΟΠΟΙΗΣΗΣ ΤΟΥ NEUHANN

Με βάση τον εντοπισμό των μετάλλων και των αντίστοιχων αλάτων τους που ενοχοποιούνται για την ασβεστοποίηση των βιοϋλικών δύο κύριες κατηγορίες έχουν διακριθεί: η εσωτερική ασβεστοποίηση ή η εξαρτώμενη από το υλικό του φακού και η εξωτερική ασβεστοποίηση, που εξαρτάται από το περιβάλλον του υλικού και τα κύτταρα που το απαρτίζουν.[91]

Η εσωτερική ασβεστοποίηση αναφέρεται στη θόλωση που εξελίσσεται στο εσωτερικό και αφορά στα συστατικά κατασκευής του. Αντίθετα, η εξωτερική ασβεστοποίηση αναφέρεται σε μια διαδικασία θόλωσης η οποία έχει σχέση με το περιβάλλον στο οποίο το υλικό είναι τοποθετημένο και προκαλείται από μια αντίδραση τύπου ξένου σώματος του βιοϋλικού. Στην περίπτωση αυτή κύτταρα, εξωκυττάριο υλικό και μεμβράνες παρέχουν τις αρχικές θέσεις για τη συσσώρευση ασβεστίου και λειτουργούν ως ενεργά κέντρα για την ανάπτυξη νέων κρυστάλλων. Επικουρικό ρόλο στην έναρξη του φαινομένου αυτού μπορούν να επιτελούν τα ερυθροκύτταρα, φλεγμονώδη κύτταρα, βακτήρια και λιπίδια.[92]

Με σκοπό την εφαρμογή στους ενδοφακούς των παραπάνω εννοιών και όρων οι συγγραφείς χρησιμοποίησαν τους όρους πρωτοπαθής και δευτεροπαθής ασβεστοποίηση με στόχο να περιγράψουν καλύτερα τις έννοιες εσωτερική και εξωτερική αντίστοιχα.

Στις δύο αυτές ομάδες πρόσθεσαν και μια τρίτη˙ την ψευδώς θετική ή ψευδοασβεστοποίηση.[93]

4.2.1 Πρωτοπαθής ασβεστοποίηση

Η πρωτοπαθής ασβεστοποίηση αντιπροσωπεύει την περίπτωση στην οποία η θόλωση είναι συμφυής με το φακό ή πρωτοπαθώς εμπλέκει τον ίδιο τον ενδοφακό. Λαμβάνοντας υπόψη τις τέσσερις γνωστές κατηγορίες υδρόφιλων φακών στους οποίους παρατηρήθηκε ασβεστοποίηση, δύο κύριοι μηχανισμοί ενοχοποιήθηκαν με στόχο την αιτιολόγηση του φαινομένου. Ο πρώτος αφορά στην παρουσία πόρων εντός του φακού. Τα υδρόφιλα υλικά έχουν τρισδιάστατη αρχιτεκτονική και δομή αλλά ταυτόχρονα διαθέτουν και αρκετές διασυνδέσεις μεταξύ των μορίων τους ώστε να αποτρέπουν την απορρόφηση. Με βάση αυτό η παρουσία θόλωσης στο εσωτερικό μοντέλων, όπως οι SC60B-OUV και Aquasense ίσως να οφείλεται στην αυξημένη παρουσία πόρων και διόδων εντός του πολυμερούς που κάτω από αδιευκρίνιστες συνθήκες επέτρεψε τη διέλευση και την εναπόθεση αλάτων. Ο δεύτερος μηχανισμός της πρωτοπαθούς ασβεστοποίησης σχετίζεται με την παρουσία ενός παράγοντα που πρωτοπαθώς είχε εμφυτευθεί εντός του οφθαλμού μαζί με τον ενδοφακό και ο οποίος επιταχύνει την ασβεστοποίηση στην επιφάνεια. Έχει υποστηριχθεί ότι αποστειρωμένες επιφάνειες ενδοφακών ενδεχομένως να περιέχουν υπολείμματα ουσιών που είχαν χρησιμοποιηθεί κατά το στάδιο παρασκευής των φακών.[94]

Τέτοια υπολείμματα μπορούν να προσκολλούν και να προσελκύουν πρωτεΐνες στην επιφάνεια των φακών και να οδηγούν μέσω αντίδρασης τύπου ξένου σώματος στην εναπόθεση αλάτων ασβεστίου. Ένας τέτοιος μηχανισμός προτάθηκε για την εξήγηση της ασβεστοποίησης στους MemoryLens ενδοφακούς. Η σιλικόνη έχει επίσης προταθεί ως ένας σημαντικός παράγοντας για την καθίζηση και ανάπτυξη κρυστάλλων ασβεστίου και η παρουσία της θεωρήθηκε υπεύθυνη για τη θόλωση των Hydroview ενδοφακών.

4.2.2 Δευτεροπαθής ασβεστοποίηση

Η δευτεροπαθής ασβεστοποίηση αφορά στη θόλωση και την ανάπτυξη κρυστάλλων στην επιφάνεια του φακού, που πυροδοτείται από αλλαγές στο περιβάλλον του φακού. Το ασβέστιο εισέρχεται στο υδατοειδές υγρό προερχόμενο από ποικίλλες πηγές, όπως προϋπάρχουσες συστηματικές παθήσεις, συνυπάρχουσες οφθαλμικές

παθήσεις, χειρουργικό ή μη τραύμα, φλεγμονή και μόλυνση που προκαλούν διάσπαση του αιματοϋδατοειδικού φραγμού και είσοδο και εναπόθεση κυττάρων, διιδρώματος και εξιδρώματος στην επιφάνεια του φακού.

4.2.3. Ψευδοασβεστοποίηση

Η ψευδώς θετική ή ψευδοασβεστοποίηση αφορά στις περιπτώσεις εκείνες, στις οποίες οι εναποθέσεις στην επιφάνεια του φακού εσφαλμένα θεωρήθηκαν ως κρυσταλλίτες ασβεστίου. Πρόκειται για υπολείμματα από αποξηραμένα ιξωδοελαστικά υλικά που επικάλυψαν και τις δύο επιφάνειες του φακού. Μετά από εξαίρεση του φακού για λόγους διάφορους της ασβεστοποίησης, οι σχηματισμοί αυτοί διαγνώστηκαν ως διάφοροι των αληθών κρυσταλλιτών. Αν και εμφάνιζαν ψευδώς θετική χρώση για το ασβέστιο, παρόλα αυτά έγινε δυνατή η απομάκρυνση των αλάτων μετά από ξέπλυμα με αποστειρωμένο νερό.

Σύμφωνα με τα ανωτέρω, η πρωτοπαθής ασβεστοποίηση αφορά αποκλειστικά και μόνο σε υδρόφιλους ακρυλικούς φακούς. Κατά την άποψη των συγγραφέων η θόλωση δεν οφείλεται στο υλικό του φακού παρά μόνο σε σφάλματα κατά τη διαδικασία παρασκευής του.[91] Η αναγνώριση των λαθών αυτών είναι ιδιαίτερης σημασίας για την έγκαιρη διακοπή της κυκλοφορίας των φακών και την αλλαγή του τρόπου παρασκευής των.

Αντίθετα, απομάκρυνση των φακών από το εμπόριο δε συνιστάται όταν ως αιτία της θόλωσής τους ενοχοποιηθούν δευτερογενείς παράγοντες. Τέλος, η αναγνώριση ψευδοασβεστοποίησης κρίνεται σημαντική ώστε οι ασθενείς να μην υποβάλλονται άσκοπα σε χειρουργική εξαίρεση του φακού.

4.3 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΣΙΛΙΚΟΝΗΣ ΣΤΗΝ ΑΣΒΕΣΤΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΥΔΡΟΦΙΛΩΝ ΑΚΡΥΛΙΚΩΝ ΕΝΔΟΦΑΚΩΝ

Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, η σιλικόνη έχει ενοχοποιηθεί ως αιτιολογικός παράγοντας για την ασβεστοποίηση δύο κατηγοριών υδρόφιλων φακών˙ των Hydroview και των Aquasense.

Χημική ανάλυση της επιφάνειας θολωμένων Hydroview ενδοφακών απέδειξε την παρουσία εναποθέσεων αποτελούμενων από φωσφορικό οκτασβέστιο, λιπαρά οξέα, άλατα και μικρά ποσά σιλικόνης. Η προέλευση της σιλικόνης θεωρήθηκε ότι

προερχόταν από το σύστημα πακεταρίσματος και σφραγίσματος των φακών, γεγονός που οδήγησε την εταιρεία στην αλλαγή του με τη χρήση υπερφθοριωμένου ελαστομερούς.

Παρομοίως, η θόλωση των Aquasense συσχετίστηκε με την παρουσία σιλικόνης. Ανάλυση, με περίθλαση ακτίνων Χ, της επιφάνειας των ενδοφακών επέτρεψε την ανίχνευση μικρών ποσοτήτων σιλοξάνης, η οποία θεωρήθηκε ότι προέρχεται από ελαστομερή σιλικόνης που χρησιμοποιούνταν την εποχή εκείνη για το πακετάρισμα των φακών. Η εταιρεία αναγκάστηκε για το λόγο αυτό στη συνέχιση της παραγωγής με τη χρήση μη σιλικονούχων υλικών.

Ο Dorey και οι συνεργάτες του ανέλυσαν θολωμένους υδρόφιλους ακρυλικούς φακούς από υδρογέλη. Χρησιμοποιώντας μονάδα μικροανάλυσης προσαρμοσμένη σε ηλεκτρονικό μικροσκόπιο διέλευσης, παρατήρησαν την παρουσία εναποθέσεων στην επιφάνεια του φακού αλλά και ακριβώς κάτω από αυτήν.[95] Η στοιχειακή ανάλυση αποκάλυψε την παρουσία ασβεστίου και φωσφόρου στην περιφέρεια των σχηματισμών, ενώ στο κέντρο αυτών η σιλικόνη βρέθηκε να αποτελεί το κύριο συστατικό. Οι κρυσταλλίτες λοιπόν και τα άλατα φωσφορικού ασβεστίου περιέβαλαν έναν πυρήνα σιλικόνης ενώ τέτοιοι σχηματισμοί δεν παρατηρήθηκαν σε μάρτυρες φακούς.

Λαμβάνοντας υπόψη την υδρόφιλη φύση του υλικού αλλά και την παρουσία πόρων εντός αυτού, θεωρήθηκε ότι η σιλικόνη μετανάστευσε από τα τοιχώματα της θήκης του φακού, της οποίας αποτελούσε συστατικό, προς το υγρό στο οποίο ο φακός ήταν εμβαπτισμένος και ακολούθως διείσδυσε εντός του υλικού του φακού σε διάφορα βάθη. Στη συνέχεια, και μετά την εμφύτευση του φακού στον ασθενή, οι εναποθέσεις αυτές της σιλικόνης, μετά από χρόνια έκθεση στο υδατοειδές υγρό, προκάλεσαν καθίζηση κρυστάλλων ασβεστίου και έναρξη ασβεστοποίησης του φακού.

Η υπόθεση αυτή εξηγεί και την απουσία αλάτων φωσφορικού ασβεστίου κατά μήκος γραμμών και ουλών αποτέλεσμα σύλληψης του φακού με λαβίδες κατά τη στιγμή της εμφύτευσής του. Οι Yu et al υποθέτουν ότι με την εφαρμογή των λαβίδων πάνω στο φακό, κάποια ποσότητα σιλικόνης εκθλίφθηκε από το εσωτερικό διαμέσου των πόρων, με αποτέλεσμα να μειωθεί στα αντίστοιχα σημεία η συγκέντρωσή της και άρα η εναπόθεση κρυσταλλιτών, δεδομένου του ότι η σιλικόνη μπορεί να δρα ως εστία για την καθίζηση αλάτων και την έναρξη της κρυσταλλοποίησης.[96] Τέτοιες χαρακιές από λαβίδες βρέθηκαν σε ποσοστό 96%.

Είναι σημαντικό ότι ο Dorey και οι συνεργάτες του πρώτοι ανίχνευσαν σε φακούς υδρογέλης την παρουσία σιλικόνης. Αν και προηγούμενοι ερευνητές είχαν πραγματοποιήσει μικροανάλυση, εντούτοις δεν κατάφεραν να προσδιορίσουν και να διακρίνουν μεταξύ των εναποθέσεων. Ο Dorey κατάφερε να ανιχνεύσει ίχνη σιλικόνης στο κέντρο των σχηματισμών, χαμηλότερου σήματος και έντασης από του ασβεστίου και του φωσφόρου, κάτι που μπορεί να μην είχε γίνει αντιληπτό από προηγούμενους ερευνητές.

Ταυτόχρονα με το Dorey, η Werner κατάφερε να προσδιορίσει και να αποδείξει την παρουσία σιλικόνης και στις τρεις άλλες κύριες κατηγορίες υδρόφιλων φακών, εκτός των Hydroview.[97] Αντίθετα με τον Dorey, χρησιμοποίησε μονάδα μικροανάλυσης προσαρμοσμένη στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο σάρωσης. Αμφότερες οι δύο τεχνικές παρέχουν τις ίδιες πληροφορίες για την στοιχειακή σύσταση των εναποθέσεων, όμως η ηλεκτρονική μικροσκοπία σάρωσης δεν απαιτεί καμιά προετοιμασία ή επικάλυψη των δειγμάτων. Σιλικόνη ανιχνεύθηκε σε όλη την επιφάνεια και σε όλους τους φακούς, με αναλογία μεγαλύτερη στο επίπεδο των εναποθέσεων συγκριτικά με τις ελεύθερες περιοχές.

Είναι χαρακτηριστικό ότι αναλύσεις που έγιναν από τους κατασκευαστές των Hydroview και Aquasense φακών έδωσαν πληροφορίες για τη σύστασή τους σε μοριακό επίπεδο. Οι μελέτες αυτές αποκάλυψαν την παρουσία εντός των φακών χαμηλού μοριακού βάρους σιλικόνης που σχημάτιζε μια ασταθή και ευμετάβλητη μεμβράνη. Η φασματοσκοπία φωτοηλεκτρονίων ακτίνων Χ (X-ray photoelectron spectroscopy) έχει τη δυνατότητα να σαρώνει και να εξετάζει μέχρι και βάθος 75 Angstrom από την επιφάνεια, εν αντιθέσει με το βάθος των 1.000 έως 50.000 Angstrom που μπορούν να μελετώνται με τη μικροανάλυση.

Ο όρος αναλογία βάρους ενός στοιχείου που χρησιμοποιήθηκε από τη Werner για να περιγράψει την παρουσία σιλικόνης, είναι στην πραγματικότητα μια μέτρηση της έντασης του στοιχείου σε ένα μόνο σημείο. Για το λόγο αυτό η μικροανάλυση είναι πιο χρήσιμη για να περιγράψει συγκεκριμένα και ειδικά σημεία προσβολής με πυρίτιο (Si) αντί για μια ολόκληρη στοιβάδα σιλικόνης.[98] Για το λόγο αυτό περισσότερες έρευνες πρέπει να γίνουν όσον αφορά τη συσχέτιση ανάμεσα στα ευρήματα του Dorey και της Werner, αλλά και στις ποσότητες σιλικόνης που βρέθηκαν μεταξύ των φακών με το να γίνει ανάλυσή τους σε μοριακό επίπεδο.

Είναι επίσης ιδιαίτερης σημασίας να γίνει διαφορική διάγνωση μεταξύ των όρων σιλικόνης και πυριτίου (Si). Το διοξείδιο του πυριτίου (SiO_2) είναι το συστατικό του γυαλιού ή του χαλαζία, ενώ αντίθετα η σιλικόνη βρίσκεται σε μορφή που ποικίλλει από υγρή και ελαιώδη μέχρι σκληρή και άκαμπτη, όπως το καουτσούκ. Στην πραγματικότητα δεν είναι η σιλικόνη που αποτελεί το πρόβλημα της ασβεστοποίησης, η οποία είναι μάλλον αδρανής. Παρόλα αυτά, στην οξειδωμένη μορφή της, η οποία είναι υδρόφιλη, είναι πιθανόν να προάγει την ασβεστοποίηση καθώς σε επαφή με την υδατική φάση περιέχει υδροξυλομάδες, που μπορούν να δεσμεύουν ιόντα ασβεστίου στις σιλικονούχες επιφάνειες των φακών.

Καθώς η παρουσία του πυριτίου μπορεί να αποτελεί παρενέργεια από προσβολή του ενδοφακού με γυαλιά ή από μικρά μόρια και τεμάχια σκουπιδιών και άχρηστων υλικών, η Werner προχώρησε με τους συνεργάτες της σε εξαίρεση και ανάλυση PMMA και υδρόφοβων ακρυλικών φακών με σκοπό την ανίχνευση του πυριτίου εντός αυτών. Το πυρίτιο βρέθηκε στην εξωτερική επιφάνεια ενός μόνο PMMA φακού, ενώ καμία ένδειξη παρουσίας του δεν παρατηρήθηκε στο εσωτερικό ή το εξωτερικό των υδρόφοβων φακών.

Αντίθετα, το πυρίτιο βρέθηκε στην εξωτερική επιφάνεια και των τριών κύριων κατηγοριών υδρόφιλων φακών, ενισχύοντας την άποψη ότι ίσως να παίζει ισχυρό ρόλο στην ασβεστοποίηση αυτών, καθώς επίσης και στο εσωτερικό των SC60B-OUV και Aquasense. Στην περίπτωση όμως αυτή δεν είναι γνωστό αν το πυρίτιο πρωτοπαθώς βρίσκεται στο εσωτερικό ή μετακινήθηκε εκεί κατά τη διαδικασία κοπής του φακού. Ερευνητές σε προηγούμενες μελέτες έχουν ισχυρισθεί ότι υψηλά ενυδατωμένες επιφάνειες φακών που περιέχουν πυρίτιο δρουν καταλυτικά για την πυρηνογένεση και εναπόθεση κρυσταλλιτών φωσφορικού ασβεστίου.[99,100]

Το πυρίτιο έχει διαπιστωθεί να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ασβεστοποίηση των οστών. Αυξημένες συγκεντρώσεις πυριτίου σε μη ασβεστοποιημένες περιοχές νέων οστών παρέχουν ικανό αριθμό δραστικών ομάδων για την έναρξη της πυρηνογένεσης και την ανάπτυξη κρυστάλλων φωσφορικού ασβεστίου. Επίσης, έχει παρατηρηθεί ότι το πυρίτιο φυσιολογικά βρίσκεται σε αυξημένες συγκεντρώσεις σε ειδικές περιοχές ιστών που σχετίζονται με την ασβεστοποίηση.[100] Ο Li και οι συνεργάτες του εμφύτευσαν τάπες κατασκευασμένες από πορώδη και ζελατινώδη πυρίτια σε μηριαίο οστό κατσίκων. Διαπίστωσαν δώδεκα εβδομάδες

μετεγχειρητικά ότι άλατα φωσφορικού ασβεστίου είχαν αναπτυχθεί ταυτόχρονα και στην επιφάνεια αλλά και εντός των πόρων του υλικού.[100] Ταυτόχρονα, οι Stein et al ισχυρίστηκαν ότι ενδεχομένως να υπάρχει κάποια συσχέτιση ανάμεσα στην πυρίτια και στην έκτοπη ασβεστοποίηση καρδιακών βαλβίδων, όπως διαπιστώθηκε μετά από εξέταση του δείγματος με μικροανάλυση και ηλεκτρονική μικροσκοπία σάρωσης.[101]

Αργότερα οι Diendonne et al πραγματοποίησαν καλλιέργειες βλαστικών κυττάρων από νωτιαίο μυελό ποντικών πάνω σε πλάκες τιτανίου καθώς και σε βιοενεργό υλικό πυρίτια. Διαπίστωσαν μεγαλύτερη ικανότητα διαφοροποίησης των οστεοβλαστών και εντονότερη in vitro κρυσταλλοποίηση στο σιλικονούχο υλικό.[102] Τέλος, σε πειραματικές μελέτες από το Shumakov και τους συνεργάτες του έγινε αντιληπτό ότι η σιλικόνη ήταν in vitro πιο ευαίσθητη στην ασβεστοποίηση εν συγκρίσει με άλλα υλικά όπως το πολυουρεθάνιο και το πολυαιθυλένιο.[103]

Παρόλα αυτά το στοιχειακό πυρίτιο δε μπορεί από μόνο του να προάγει την ασβεστοποίηση και πιθανώς να εμπλέκονται και άλλοι παράγοντες. Επιπλέον, ασβεστοποίηση δεν έχει παρατηρηθεί σε ενδοφακούς κατασκευασμένους από υλικά σιλικόνης. Στη βιβλιογραφία υπάρχουν λίγα μόνο περιστατικά θόλωσης και μάλιστα στην οπίσθια επιφάνεια φακού σιλικόνης, σε ασθενείς με αστεροειδή υάλωση. Παρόμοια ασβεστοποίηση έχει παρατηρηθεί και σε μακροχρόνια τοποθετημένες μπάντες μοσχευμάτων και βαλβίδες Molteno αποτελούμενες από σιλικονούχα υλικά. Και στην περίπτωση αυτή το φαινόμενο και η κρυσταλλοποίηση αποδόθηκε στο περιβάλλον βιοφίλμ και όχι στην ίδια τη σιλικόνη.[92,104]

Ο Guan και οι συνεργάτες του δημοσίευσαν τα αποτελέσματά τους σχετικά με την ασβεστοποίηση των φακών Hydroview χρησιμοποιώντας ένα μοντέλο προσομοίωσης της διαδικασίας.[69] Οι συγγραφείς μελέτησαν και εκτίμησαν το ρόλο της παρουσίας κορεσμένων λιπαρών οξέων μακράς αλυσίδας εντός του υδατοειδούς υγρού και της συμβολής τους στην ασβεστοποίηση. Το υδατοειδές υγρό είναι πλούσιο σε αντίστοιχα λιπαρά οξέα, όπως μυριστικό, παλμιτικό, στεατικό και αραχιδικό. Οι υδρόφιλοι φακοί εκτέθηκαν σε σιλικόνες και υποβλήθηκαν σε επεξεργασία με καθένα από τα ανωτέρω λιπαρά οξέα σε διάφορες συγκεντρώσεις. Στη συνέχεια ξεπλύθηκαν και τοποθετήθηκαν σε υπέρκορο διάλυμα, αποτελούμενο μόνο από χλωριούχο ασβέστιο και όξινο φωσφορικό νάτριο.

Διαπιστώθηκε ότι τα λιπαρά οξέα δε μπορούσαν να συνδεθούν απευθείας με την επιφάνεια του φακού και ως εκ τούτου δε μπορούσαν από μόνα τους να προκαλέσουν την έναρξη της ασβεστοποίησης. Παρόλα αυτά η υδρόφοβη κυκλική σιλικόνη απορροφήθηκε από την επιφάνεια του υδρόφιλου φακού και αλληλεπίδρασε ισχυρά με τις υδρόφοβες αλυσίδες άνθρακα των λιπαρών οξέων. Με τον τρόπο αυτό δημιούργησε μια στιβάδα λιπαρών οξέων με προσανατολισμένες πολικές και δραστικές υδρόφιλες ομάδες (COO^-) προς το υδατοειδές υγρό, παρέχοντας έτσι τα σημεία για την πυρηνογένεση και κρυσταλλοποίηση.

Η σιλικόνη δηλαδή που απορροφείται από την επιφάνεια του φακού, δρα ως γέφυρα και σύνδεσμος για τα λιπαρά οξέα, παρέχοντας μια διάμεση υδρόφοβη επιφάνεια ώστε αυτά να προσκολληθούν στην επιφάνεια του φακού. Επίσης, έγινε αντιληπτό ότι λιπαρά οξέα βραχείας αλυσίδας μπορούσαν πιο εύκολα να προσκολληθούν στη σιλικονούχα επιφάνεια οδηγώντας σε βραχύτερους χρόνους επαγωγής και έναρξης της ασβεστοποίησης. Ταυτόχρονα, ίδιο αποτέλεσμα επιτυγχάνονταν και με αύξηση της συγκέντρωσης των λιπαρών οξέων.[69]

Οι ίδιοι συγγραφείς εκτίμησαν επιπρόσθετα και το αποτέλεσμα επικάλυψης υδρόφιλων φακών Hydroview με διάφορα ιξωδοελαστικά υλικά και την πιθανή συσχέτισή τους με την ασβεστοποίηση. Κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ο ρόλος του περιεχόμενου ελαίου σιλικόνης των ιξωδοελαστικών αυτών χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση.[72]

4.4 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ ΣΤΗΝ ΑΣΒΕΣΤΟΠΟΙΗΣΗ

Γνωρίζουμε ότι η συγκέντρωση ασβεστίου στο φυσιολογικό υδατοειδές υγρό είναι χαμηλή και αντιστοιχεί περίπου στο 50% της αντίστοιχης που βρίσκεται στον ορό.[105] Με βάση το δεδομένο αυτό υποθέτουμε ότι κάθε αιτία τοπικής αύξησης στη συγκέντρωση του ασβεστίου και του φωσφόρου μπορεί να οδηγήσει σε δυστροφική ασβεστοποίηση.[106,107] Τέτοιες αιτίες και πηγές ασβεστίου έχουν κατά καιρούς θεωρηθεί η παραμονή μετά την επέμβαση υπολειμματικού υλικού του καταρρακτικού φακού, η φλεγμονή, η ενδοφθάλμια χορήγηση φαρμάκων ή διαλυμάτων πλύσης πλούσιων σε ασβέστιο και φώσφορο καθώς και η χρήση ιξωδοελαστικών υλικών πλούσιων στα αντίστοιχα άλατα.

Σύμφωνα με προηγούμενες αναφορές το ασβέστιο και ο φώσφορος ενδεχομένως να προέρχονται από υπολειμματικό καταρρακτικό υλικό του φακού που απομένει μετά την επέμβαση λόγω ανεπαρκή καθαρισμού του περιφακίου.[73,108] Η παραμονή υπολειμματικού υλικού και επιθηλιακών κυττάρων στο σάκο του περιφακίου πλούσιων σε ασβέστιο μπορεί να δημιουργήσει τις προϋποθέσεις για ανάπτυξη κρυσταλλιτών. Ίσως διαφορές στη χειρουργική τεχνική αλλά και στην επιμέλεια και προσοχή ως προς τον καθαρισμό του περιφακίου εξηγούν εν μέρει γιατί ασβεστοποίηση αναπτύχθηκε σε ένα μόνο από όμοιους ενδοφακούς που εμφυτεύθηκαν αμφοτερόπλευρα στον ίδιο ασθενή.

Είναι επίσης γνωστό ότι η ποσότητα του ασβεστίου που απορροφείται από τις πρωτεΐνες του κρυσταλλικού φακού είναι υψηλή. Για το λόγο αυτό ο φωσφόρος και το ασβέστιο αυξάνονται σε καταρρακτικούς φακούς σε συγκεντρώσεις της τάξης των 4.4 mmol/Kgr ξηρού βάρους που αντιστοιχεί περίπου στο διπλάσιο αυτών που υπάρχουν φυσιολογικά.[73,109,110]

Η φλεγμονή μπορεί επίσης να θεωρηθεί ως μια άλλη πηγή ασβεστίου. Κάθε νόσος που διασπά τον αιματοϋδατοειδικό φραγμό μπορεί θεωρητικά να επιτρέψει την είσοδο ιόντων, όπως ασβεστίου και φωσφόρου εντός του υδατοειδούς υγρού οδηγώντας σε ασβεστοποίηση. Ένα υψηλό ποσοστό ασθενών στους οποίους παρατηρήθηκε ασβεστοποίηση των εμφυτευμένων φακών είχε ιστορικό κάποιας συστηματικής νόσου όπως διαβήτη, υπέρταση, ισχαιμική καρδιοπάθεια ή τοπικής οφθαλμικής νόσου όπως ραγοειδίτιδα, αποκόλληση αμφιβληστροειδούς, γλαύκωμα ή υαλοειδεκτομή. Σε αρκετές μελέτες βρέθηκε ισχυρή συσχέτιση ανάμεσα στην ασβεστοποίηση των υδρόφιλων φακών και την παρουσία συστηματικών νόσων όπως γλαύκωμα και διαβήτης,[96,111] ενώ σε εργασία των Balasubramanian και των συνεργατών, μετά από ολική ανάκληση ασθενών, στους οποίους είχαν εμφυτευθεί ενδοφακοί Hydroview με σκοπό την εξέταση ύπαρξης συσχέτισης ανάμεσα στη θόλωση και την παρουσία συστηματικής νόσου, βρέθηκε ότι καμιά επιπλοκή δε σημειώθηκε σε διαβητικούς ασθενείς, ενώ αντίθετα υψηλές επιπτώσεις παρατηρήθηκαν σε γλαυκωματικούς.[112]

Η φλεγμονή μπορεί να συμβάλλει στην ασβεστοποίηση αφενός μέσω της διάσπασης του αιματοϋδατοειδικού φραγμού και αφετέρου μέσω ενός δεύτερου μηχανισμού που έγκειται στην αλκαλοποίηση των ιστών. Η φλεγμονή οδηγεί σε

αλκαλοποίηση ιστών και οργάνων επιταχύνοντας με τον τρόπο αυτό την ασβεστοποίησή τους.[73]

Οι Nakanome et al κατόπιν ισχυρής υποψίας συσχέτισης μεταξύ ασβεστοποίησης και παρουσίας σακχαρώδη διαβήτη, προχώρησαν σε ανάλυση του υδατοειδούς υγρού από διαβητικούς και μη ασθενείς και στον προσδιορισμό της περιεκτικότητάς τους σε άλατα και ιόντα. Στα πειράματα που ακολούθησαν διαπίστωσαν ότι στο υδατοειδές υγρό της ομάδας των διαβητικών βρέθηκαν υψηλότερες ποσότητες αλβουμίνης, ασβεστίου και φωσφόρου συγκριτικά με την ομάδα των φυσιολογικών.[113] Αυτό αποδόθηκε στη χρόνια διάσπασή του αιματοϋδατοειδικού φραγμού, αποτέλεσμα του διαβήτη.

Ακολούθως, οι συγγραφείς δημιούργησαν δύο ομάδες φακών: στην πρώτη εμβύθισαν φακούς Hydroview σε διάλυμα όπου υπήρχε ευρεία διακύμανση των συγκεντρώσεων ασβεστίου και φωσφόρου ενώ στη δεύτερη οι συγκεντρώσεις των ιόντων παρέμεναν σταθερές. Διαπιστώθηκε ότι στην πρώτη ομάδα, όπου οι συγκεντρώσεις μεταβάλλονταν, εμφανίστηκαν εναποθέσεις κρυσταλλικού ασβεστίου στην επιφάνεια των φακών εντός επτά ημερών, ενώ καμία αλλαγή δεν παρατηρήθηκε στους φακούς της δεύτερης ομάδας. Οι συνθήκες στην πρώτη ομάδα προσομοιάζουν αρκετά με αυτές που επικρατούν στον οφθαλμό in vivo, όπου το υδατοειδές υγρό ανανεώνεται εντός 90 λεπτών και οι συγκεντρώσεις των ιόντων επηρεάζονται συνεχώς από τις αντίστοιχες του πλάσματος παρουσιάζοντας συνεχείς διακυμάνσεις. Η μεταβλητότητα αυτή συμβάλλει σύμφωνα με τον Nakanome στη διευκόλυνση της ασβεστοποίησης.

Παρόλα αυτά είναι ακόμη άγνωστος ο ακριβής ρόλος των συστηματικών νόσων στην παθογένεια της ασβεστοποίησης και κατά πόσο αλλαγές στον αιματοϋδατοειδικό φραγμό μπορούν να οδηγήσουν σε θόλωση, δεδομένου του ότι ένα μόνο μέρος των ασθενών είχαν ευρήματα συστηματικής νόσου ενώ οι περισσότεροι ήταν υγιείς μάρτυρες. Επιπλέον και αντίθετα με τα πειράματατα του Nakanome, ανάλυση υδατοειδούς υγρού που πραγματοποιήθηκε από τους Yong et al σε τέτοιους ασθενείς δεν απέδειξε καμία μεταβολή της χημικής σύστασής του.[114]

Παρόμοια αρνητικά αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και από άλλη ομάδα συγγραφέων μετά από βιοχημική ανάλυση υδατοειδούς υγρού ασθενών στους οποίους είχε υποπτευθεί διάσπαση του αιματοϋδατοειδικού φραγμού. Και σε αυτήν την

περίπτωση τα επίπεδα πρωτεΐνης, ασβεστίου και φωσφόρου στο υγρό των ασθενών ήταν εντός των φυσιολογικών ορίων.[115]

Παρόλα αυτά, οι διαβητικοί ασθενείς δείχνουν να είναι πιο επιρρεπείς στην ασβεστοποίηση και μακροχρόνιος έλεγχος και παρακολούθηση αυτών χρειάζεται ειδικά μετά από εμφύτευση υδρόφιλων ακρυλικών φακών. Είναι χαρακτηριστικό ότι μοναδική περίπτωση στη βιβλιογραφία όπου η ασβεστοποίηση εκδηλώθηκε στο ίδιο μοντέλο φακού που ταυτόχρονα εμφυτεύθηκε αμφοτερόπλευρα στον ίδιο ασθενή αφορά την περίπτωση ενός διαβητικού. Στην προκειμένη περίπτωση η θόλωση και η κρυσταλλοποίηση εξελίχθηκε για πρώτη φορά στο οπτικό σώμα αλλά και στα πόδια του φακού.[116]

Επιπρόσθετα, σε άλλη περίπτωση διαβητικών ασθενών με θολωμένο ενδοφακό έγινε χειρουργική εξαίρεσή του και μελέτη των εναποθέσεων. Ανάλυση με φασματοσκοπία υπέρυθρου των εναποθέσεων έδειξε εκτός από την παρουσία αλάτων ασβεστίου και φωσφόρου και την παρουσία κετόνης. Η ύπαρξή της εξηγήθηκε από τη διάσπαση του φραγμού αποτέλεσμα του σακχαρώδη διαβήτη.[117]

Στη βιβλιογραφία αναφέρεται περίπτωση, στην οποία το ίδιο μοντέλο ενδοφακού εμφυτεύθηκε αμφοτερόπλευρα στον ίδιο ασθενή, αλλά μόνο ο ένας από τους δύο παρουσίασε στοιχεία ασβεστοποίησης. Οι συγγραφείς ερμήνευσαν το φαινόμενο αυτό ως αποτέλεσμα της επανατοποθέτησης του φακού στην αύλακα του ακτινωτού, λόγω παρεκτόπισής του από ρήξη του οπισθίου περιφακίου που συνέβη διεγχειρητικά. Η αυξημένη επαφή ανάμεσα στο φακό και την οπίσθια επιφάνεια της ίριδας οδηγεί σε χρόνια φλεγμονή αυτής, απελευθέρωση χρωστικής και διάσπαση του αιματοϋδατοειδικού φραγμού. Το αποτέλεσμα είναι η αλλαγή στη χημική σύσταση του υδατοειδούς υγρού που αποτέλεσε την κινητήρια δύναμη, σύμφωνα με τους συγγραφείς, για την έναρξη της ασβεστοποίησης.[115]

Παρομοίως, η διάσπαση του φραγμού ενοχοποιήθηκε για την αιτιολόγηση του φαινομένου και στην εργασία των Lee et al. Στην περίπτωση αυτή η θόλωση ενός υδρόφιλου ακρυλικού φακού αποδόθηκε στη φλεγμονή και στη δημιουργία μιας φλεγμονώδους μεμβράνης, αποτέλεσμα συνδυασμένης υαλοειδεκτομής και φακοθρυψίας, που κατέληξε σε αύξηση της συγκέντρωσης των ιόντων ασβεστίου στο υδατοειδές υγρό και στο υαλοειδές.[118]

Η διάσπαση του αιματοϋδατοειδικού φραγμού επιτρέπει τη διείσδυση πρωτεϊνών και κυττάρων εντός του υδατοειδούς υγρού.[93] Το τελικό αποτέλεσμα στον εμφυτευμένο ενδοφακό υποστηρίζεται ότι εξαρτάται από την απορρόφηση των πρωτεϊνών στην επιφάνειά του, η οποία θα μπορούσε να εξηγήσει διαφορετικές κλινικές συμπεριφορές διαφόρων υλικών, δεδομένου ότι διαφορετικά υλικά απορροφούν διαφορετικές ποσότητες πρωτεϊνών.[46] Μετά την απορρόφησή τους, οι πρωτεΐνες υφίστανται μορφολογικές αλλαγές της δομής τους, που μπορούν να επηρεάζουν τη δυνατότητά τους να αναγνωρίζονται από επιφανειακούς κυτταρικούς υποδοχείς.[94,119]

Η παρουσία κυτταρικών εναποθέσεων στην επιφάνεια των ενδοφακών είναι μια ένδειξη διάσπασης του αιματοϋδατοειδικού φραγμού και μιας αντίδρασης τύπου ξένου σώματος, η οποία φέρνει στην επιφάνεια μόρια πρωτεϊνών με τη μορφή συμπλέγματος αντιγόνου-αντισώματος.[120]

Μέσα σε λίγα λεπτά από την εμφύτευση των ενδοφακών, ένα βιοφίλμ πρωτεϊνών συντίθεται αποτελούμενο από αλβουμίνη, συμπλήρωμα C_3, ανοσοσφαιρίνη IgG και ινική. Μονοκύτταρα και μακροφάγα μεταναστεύουν από τα αγγεία του ραγοειδικού ιστού στην επιφάνεια του φακού και συνδέονται με το στρώμα των πρωτεϊνών. Στη συνέχεια τα μονοκύτταρα μετατρέπονται σε μικρά λεμφοκύτταρα ενώ τα μακροφάγα σε επιθηλιοειδή κύτταρα και γιγαντοκύτταρα υπεύθυνα για τη φαγοκυττάρωση κυτταρικών υπολειμμάτων και βακτηρίων.[121]

Η φλεγμονώδης κυτταρική προσκόλληση και ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός στην επιφάνεια του οπτικού σώματος του φακού εξαρτάται από το υλικό του φακού. Υδρόφοβες επιφάνειες έχουν αντισυγκολλητικές ιδιότητες, ενώ αντίθετα οι υδρόφιλες είναι περισσότερο κολλώδεις και προσελκύουν πιο εύκολα φλεγμονώδη κύτταρα ευνοώντας την προσκόλλησή τους.[122] Στην επιφάνειά τους έχουν ταυτοποιηθεί ινοβλάστες, επιθηλιοειδή κύτταρα, γιγαντοκύτταρα, λεμφοκύτταρα και ινική. Το συγκεκριμένο βιοφίλμ σχηματίζει συμπλέγματα με ιόντα ασβεστίου από το υδατοειδές υγρό, τα οποία λειτουργούν ως σημεία για την έναρξη πυρηνογένεσης και κρυσταλλοποίησης. Η υπόθεση αυτή θεωρήθηκε ότι αποτελεί την πρωταρχική αιτία θόλωσης των υδρόφιλων φακών MemoryLens με την καθίζηση και εναπόθεση ασβεστίου στην κορυφή του πρωτεϊνικού φιλμ.[123]

Με δεδομένη την ισχυρή και σφικτή αρχιτεκτονική δομή των φακών υδρογέλης, είναι δύσκολη η διείσδυση αλάτων εντός του πολυμερούς και η ανάπτυξη της ασβεστοποίησης στο εσωτερικό του. Αυτή συμβαίνει μόνο παρουσία σχισμών και ελλειμμάτων επί της επιφάνειας που επιτρέπουν την είσοδο και εισχώρηση ιόντων διαμέσου των χασμάτων αυτών προς το εσωτερικό.[90]

Η δημιουργία του πρωτεϊνικού βιοφίλμ είναι υπεύθυνη και για την ασβεστοποίηση που παρατηρείται στην επιφάνεια φθαρμένων μαλακών φακών επαφής. Η φθορά τους, που οφείλεται σε φυσικές και χημικές μεταβολές της υδρόφιλης επιφάνειάς τους μπορεί να εμφανιστεί μόλις 48 ώρες από την έναρξη της χρήσης αλλά συχνότερα εντός 3-6 μηνών μετά από παρατεταμένη καθημερινή χρήση τους. Οι εναποθέσεις στην επιφάνειά τους αποτελούνται από πρωτεΐνες, ασβέστιο, λιπίδια και υπολείμματα βακτηριδίων. Οι προδιαθεσικοί παράγοντες για την εμφάνισή τους είναι ο υδρόφιλος χαρακτήρας του υλικού του φακού, η ξηροφθαλμία, οι αυξημένες συγκεντρώσεις ασβεστίου και φωσφόρου στην δακρυική στοιβάδα και η φλεγμονή.

Σύμφωνα με τα ανωτέρω, η παρουσία πρωτεΐνης και η κυτταρική προσκόλληση στην επιφάνεια των ενδοφακών, αποτέλεσμα της ρήξης του αιματοϋδατοειδικού φραγμού, συνηγορεί στην έναρξη της ασβεστοποίησης, σύμφωνα με αρκετές μελέτες. Παρόλα αυτά σε έρευνες από τους Frohn et al, η παρουσία πρωτεϊνών δεν έγινε δυνατόν να αποδειχθεί και να ανιχνευθεί στην επιφάνεια θολωμένων υδρόφιλων φακών, αποκλείοντας έτσι τη συμμετοχή και το ρόλο της στην εξέλιξη του φαινομένου.[90]

5. ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΑΣΒΕΣΤΟΠΟΙΗΣΗΣ

5.1 ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΑΣΒΕΣΤΟΠΟΙΗΣΗ

Η ασβεστοποίηση μπορεί να διακριθεί σε φυσιολογική, όπως συμβαίνει κατά τη διαδικασία σχηματισμού και ανάπτυξης των οστών και των δοντιών και σε παθολογική.[91] Η παθολογική, μπορεί περαιτέρω να διακριθεί σε μεταστατική ασβεστοποίηση που εξελίσσεται σε μη τραυματισμένους ιστούς υπερασβεστιαιμικών πληθυσμών και σε δυστροφική όταν αυτή αφορά τραυματισμένους ή μεταλλαγμένους ιστούς παρουσία φυσιολογικών συγκεντρώσεων ασβεστίου και φωσφόρου. Η δυστροφική ασβεστοποίηση φαίνεται να συσχετίζεται με την αλκαλοποίηση των ιστών αποτέλεσμα της φλεγμονής αυτών.[73]

Βιολογική ασβεστοποίηση ονομάζεται η εναπόθεση αλάτων φωσφορικού ασβεστίου σε επιφάνειες ζωντανών οργανισμών και πιο συγκεκριμένα στους σκληρούς ιστούς των οργανισμών αυτών όπως τα οστά, δόντια, αρτηρίες, τοιχώματα αγγείων καθώς επίσης και σε ξένες επιφάνειες που έρχονται σε επαφή με τα βιολογικά ρευστά, όπως είναι τα οστικά εμφυτεύματα, οι καρδιακές βαλβίδες κ.α. Στις περιπτώσεις αυτές έχει παρατηρηθεί ότι η ασβεστοποίηση οδηγεί σταδιακά στη μείωση της λειτουργικότητας τόσο των ζωντανών οργανισμών όσο και των εμφυτευμάτων.

Κατά την επαφή μιας τέτοιας επιφάνειας, είτε αυτή είναι τεχνητή είτε βιολογική, με βιολογικά ρευστά όπως το αίμα και το υδατοειδές υγρό, ενδέχεται να πραγματοποιηθεί εναπόθεση αλάτων φωσφορικού ασβεστίου, αφού τα συγκεκριμένα βιολογικά ρευστά είναι υπέρκορα ως προς μια σειρά από φάσεις φωσφορικού ασβεστίου. Το θέμα της βιοσυμβατότητας και της ασβεστοποίησης πρέπει να μελετηθεί και να εξετασθεί σε κάθε περίπτωση εμφυτευμένων υλικών, καθώς η επιπλοκή αυτή συνιστά σοβαρή αιτία δυσλειτουργίας των εμφυτευμάτων και έχει παρατηρηθεί σε βιοϋλικά που χρησιμοποιούνται για την κατασκευή τεχνητών καρδιακών βαλβίδων, αγγειακών μοσχευμάτων, μηχανικών αντλιών αίματος και ακρυλικών ενδοφακών.[124,125]

Έχει αποσαφηνιστεί από προηγούμενες μελέτες ότι ο μηχανισμός ασβεστοποίησης αυτών των εμφυτευμάτων φέρει ομοιότητες.[126] Η αποσαφήνιση του μηχανισμού της βιολογικής ασβεστοποίησης κρίνεται αναγκαία καθώς μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη κατάλληλων βιοϋλικών για εμφύτευση στο ανθρώπινο σώμα.

Η σοβαρότητα και η πολυπλοκότητα του προβλήματος επιβάλλει διεξοδική μελέτη για την κατανόηση του μηχανισμού της κρυσταλλοποίησης. Η ικανότητα των βιοϋλικών να ανθίστανται στην ασβεστοποίηση πρέπει να ερευνηθεί χρησιμοποιώντας ταυτόχρονα in vivo και in vitro μοντέλα.

Ο Buchen και οι συνεργάτες του εκτίμησαν και μελέτησαν την ασβεστοποίηση ενδοφακών σε ζώα. Συγκεκριμένα, χρησιμοποίησαν σκλήθρες και μικρά τεμάχια διαφόρων υλικών ενδοφακών, τα οποία εμφύτευσαν υποδόρια και ενδομυικά σε κουνέλια. Παρομοίως, αντίστοιχα υλικά εμφύτευσαν και εντός του σάκου του περιφακίου των οφθαλμών αυτών των πειραματόζωων.[127]

Διαπίστωσαν ότι μεταξύ των διαφόρων υλικών μεγαλύτερη και εντονότερη ασβεστοποίηση παρατηρήθηκε σε υδρόφιλους φακούς συγκριτικά με υδρόφοβους, PMMA ή φακούς σιλικόνης. Επιπλέον, διαπίστωσαν ότι η ασβεστοποίηση εξελίχθηκε πιο γρήγορα στα υλικά που εμφυτεύθηκαν υποδόρια και ενδομυικά εν συγκρίσει με τους φακούς που τοποθετήθηκαν εντός των οφθαλμών. Σε όλες τις περιπτώσεις η ασβεστοποίηση ξεκίνησε από την επιφάνεια και προχώρησε προς το εσωτερικό των υλικών.

Παρόμοιες in vivo μελέτες πραγματοποιήθηκαν και από τους Winter και Simpson, οι οποίοι μελέτησαν την ασβεστοποίηση σε συνθετικούς σπόγγους από polyHEMA, οι οποίοι είχαν εμφυτευθεί σε νέους χοίρους.[128]

Είναι γενικά παραδεκτό ότι τα in vivo μοντέλα έχουν γίνει αποδεκτά ως μια μέθοδος πρόβλεψης της ασβεστοποίησης διαφόρων υλικών. Παρόλα αυτά, τέτοιες in vivo μελέτες έχουν περιορισμούς, καθώς είναι δαπανηρές, χρονοβόρες και σχετίζονται με ηθικά προβλήματα, ενώ ταυτόχρονα καθιστούν την παρακολούθηση της διαδικασίας εντός του οργανισμού ιδιαίτερα δύσκολη διαδικασία.

Για το λόγο αυτό in vitro μοντέλα μπορούν εναλλακτικά να χρησιμοποιηθούν για την κατανόηση του μηχανισμού, της κινητικής και της επίδρασης διαφόρων παραγόντων στο φαινόμενο της εναπόθεσης αλάτων φωσφορικού ασβεστίου. Τέτοια πειραματικά μοντέλα έχουν χρησιμοποιηθεί από τον κ. Κουτσούκο και την ομάδα του για την εκτίμηση της σταθερότητας και βιοσυμβατότητας βιοϋλικών που χρησιμοποιούνται στην θωρακοχειρουργική, βιοπροσθετικών αορτικών όπως επίσης και καρδιακών βαλβίδων.[124,126,129]

Στα μοντέλα αυτά είναι προφανές ότι γίνονται απλοποιήσεις ώστε να προσομοιώνονται όσο το δυνατόν καλύτερα και πιο απλά οι πραγματικές συνθήκες στους ζώντες οργανισμούς.

5.2 ΦΩΣΦΟΡΙΚΟ ΑΣΒΕΣΤΙΟ

Πολλά βιολογικά στερεά, όπως τα οστά και τα δόντια, περιέχουν άλατα φωσφορικού ασβεστίου σαν κύριο συστατικό τους. Αν και υπάρχει μεγάλος αριθμός μελετών για το μηχανισμό καταβύθισης του φωσφορικού ασβεστίου, υπάρχουν ακόμη αμφιβολίες για τις φάσεις που σχηματίζονται και διαλύονται κατά τη διάρκεια της καταβύθισης. Παρόλα αυτά όμως, ο υδροξυαπατίτης θεωρείται ως η πρότυπη δομική φάση των βιολογικών ασβεστούχων στερεών.

Ο υδροξυαπατίτης είναι μέλος μιας μεγάλης ομάδας αλάτων φωσφορικού ασβεστίου με τη γενική ονομασία απατίτες. Τα τελευταία εκατό χρόνια χάρη στον Hansen και τους συνεργάτες του αποκαλύφθηκε η ύπαρξη πολλών διαφορετικών απατιτών, όπως ο ανθρακοαπατίτης, ο θειικός απατίτης, ο φθοριοαπατίτης και ο μαγνησιοαπατίτης. Οι απατίτες είναι από τα πιο διαδεδομένα φωσφορικά υλικά και κατά συνέπεια έχουν μεγάλη σημασία τόσο στη χημική βιομηχανία ως ακατέργαστο υλικό, όσο και σε διάφορες εμπορικές εφαρμογές ως προσθετικό υλικό διαφόρων στερεών.

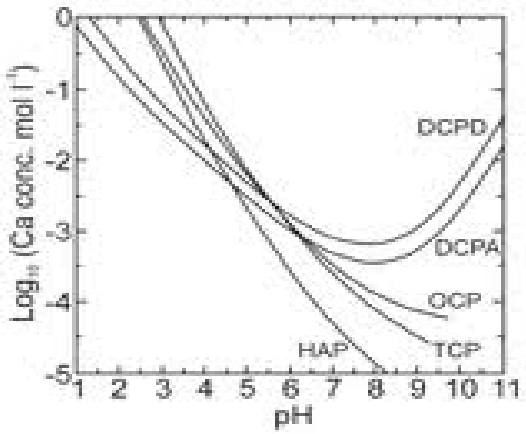
Μεγαλύτερη σημασία όσον αφορά τον ανθρώπινο οργανισμό έχουν οι βιολογικοί απατίτες οι οποίοι περιέχονται σε βιολογικούς ιστούς όπως τα δόντια και τα οστά. Ο υδροξυαπατίτης είναι το κυριότερο συστατικό της αδαμαντίνης. Μία μορφή υδροξυαπατίτη, στην οποία οι περισσότερες υδροξυλικές ομάδες λείπουν και η οποία περιέχει πολλές αντικαταστάσεις από ανθρακικά και όξινα φωσφορικά ιόντα, αποτελεί ένα μεγάλο ποσοστό της μάζας των οστών.

Παρόλο που ο υδροξυαπατίτης θεωρείται ως η πρόδρομη δομική φάση των βιολογικών ασβεστούχων στερεών, είναι γνωστό ότι μια σειρά από άλλες φάσεις συμμετέχουν στη διαδικασία της κρυστάλλωσης. Οι φάσεις αυτές που ονομάζονται πρόδρομες, είναι θερμοδυναμικά ασταθείς και υδρολύονται προς το θερμοδυναμικά σταθερό υδροξυαπατίτη.[130] Στον πίνακα 5.1 φαίνονται οι φάσεις του φωσφορικού ασβεστίου κατά σειρά μειωμένης διαλυτότητας. Οι φάσεις αυτές όταν σχηματίζονται σε υπέρκορα υδατικά διαλύματα σταδιακά υδρολύονται σε υδροξυαπατίτη.

Πίνακας 5.1 Κρυσταλλικές φάσεις φωσφορικού ασβεστίου

άμορφο φωσφορικό ασβέστιο	ACP	Ca_{10-u} $(HPO_4)_u$ $(PO_4)_{6-u}$ $(OH)_{2-u}$ $0<u<2$
άνυδρο φωσφορικό ασβέστιο	DCPA	$CaHPO_4$
διένυδρο φωσφορικό ασβέστιο	DCPD	$CaHPO_4$ $2H_2O$
φωσφορικό τριασβέστιο	β-TCP	$Ca_3(PO_4)_2$
φωσφορικό οκτασβέστιο	OCP	$Ca_8(PO_4)_6$ $5H_2O$
Υδροξυαπατίτης	HAP	$Ca_5(PO_4)_3OH$

Αξίζει να σημειωθεί ότι τα βιολογικά ρευστά, όπως το πλάσμα ή το υδατοειδές υγρό, είναι υπέρκορα ως προς όλες τις φάσεις φωσφορικού ασβεστίου που παρουσιάζονται στον πίνακα. Η τάση για σχηματισμό συγκεκριμένης φάσης άλατος φωσφορικού ασβεστίου καθορίζεται από τα αντίστοιχα διαγράμματα διαλυτότητας, όπως φαίνεται στο σχήμα 5.1.



Σχήμα 5.1 Διάγραμμα διαλυτότητας φάσεων φωσφορικού ασβεστίου, υπολογισμένα στους 37°C, 0.15 M NaCl

Σε υψηλές συγκεντρώσεις του υγρού διαλύματος περισσότερες από μία μορφές φωσφορικού ασβεστίου ενδέχεται να υπερκορεσθούν, ενώ επίσης οι πρόδρομες φάσεις που πιθανώς εμφανίζονται αρχικά εξαρτώνται από το pH του διαλύματος. Η μετατροπή

των πρόδρομων φάσεων στο θερμοδυναμικά σταθερό υδροξυαπατίτη βρίσκεται σε συμφωνία με τον κανόνα του Ostwald σύμφωνα με τον οποίο αρχικά σχηματίζεται η λιγότερο σταθερή μορφή με την υψηλότερη διαλυτότητα.

Ο υδροξυαπατίτης μπορεί να σχηματισθεί είτε απευθείας, είτε από την υδρόλυση ενδιάμεσων ασταθών μορφών. Σε υπέρκορα διαλύματα με υψηλό pH, πρόδρομες φάσεις έχει αναφερθεί αρχικά να σχηματίζονται. Αντίθετα, σε συνθήκες χαμηλού υπερκορεσμού με χαμηλό pH, ο υδροξυαπατίτης εμφανίζεται από την αρχή καθώς η υδρόλυση των πρόδρομων μορφών λαμβάνει γρήγορα.

5.3 ΚΡΥΣΤΑΛΛΩΣΗ

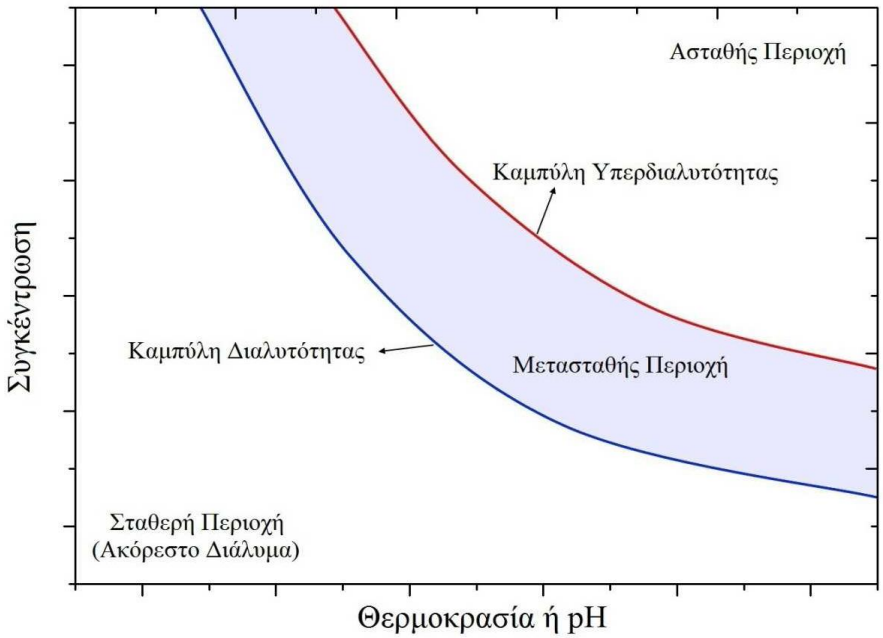
Κρυστάλλωση ονομάζεται η διεργασία κατά την οποία δημιουργείται μια στερεή φάση μέσα σε κάποιο ρευστό. Για να είναι εφικτή η κρυστάλλωση θα πρέπει το διάλυμα να είναι υπέρκορο ως προς την καταβυθιζόμενη φάση. Αυτό μπορεί πρακτικά να γίνει με αρκετούς τρόπους, όπως ανάμειξη διαλυμάτων που περιέχουν τα ιόντα που αποτελούν το καταβυθιζόμενο στερεό, αλλαγή της θερμοκρασίας του διαλύματος, εξάτμιση του διαλύτη κλπ. Η επίτευξη του υπερκορεσμού είναι ουσιώδης για τη διεργασία της κρυστάλλωσης, που μπορεί να θεωρηθεί ότι αποτελείται από τρία βασικά στάδια˙ την επίτευξη υπερκορεσμού, τον σχηματισμό των πυρήνων κρυστάλλωσης (nucleation) και την αύξηση των κρυστάλλων (crystal growth).[131] Και τα τρία αυτά στάδια, μπορούν να λαμβάνουν χώρα ταυτόχρονα σε διαφορετικές περιοχές του διαλύματος στο οποίο γίνεται η κρυστάλλωση, αλλά η διαδοχή και η σειρά των σταδίων αυτών είναι αυστηρή.

Συνεπώς, σε μια κατάσταση υπερκορεσμού, δημιουργούνται έμβρυα της στερεάς φάσης που ονομάζονται πυρήνες. Οι πυρήνες αυτοί αυξάνονται και όταν ξεπεράσουν ένα ενεργειακό φράγμα, δηλαδή ένα συγκεκριμένο μέγεθος, αποτελούν τα κέντρα στα οποία λαμβάνει χώρα η κρυσταλλική ανάπτυξη μέχρι την εξάντληση του υπερκορεσμού.

5.4 ΚΙΝΗΤΗΡΙΟΣ ΔΥΝΑΜΗ ΚΑΙ ΘΕΡΜΟΔΥΝΑΜΙΚΗ ΚΡΥΣΤΑΛΛΩΣΗΣ

Η ύπαρξη και ο βαθμός υπερκορεσμού είναι εξέχουσας σημασίας για την πραγματοποίηση της κρυστάλλωσης. Ο υπερκορεσμός αποτελεί, όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, την κινητήρια δύναμη για την πυρηνογένεση. Ο υπερκορεσμός αποτελεί το μέτρο απόκλισης ενός διαλύματος άλατος από την κατάσταση ισορροπίας

με την αντίστοιχη στερεά φάση. Στο σχήμα 5.2 φαίνεται ένα τυπικό διάγραμμα διαλυτότητας ενός δυσδιάλυτου άλατος.



Σχήμα 5.2 Διάγραμμα διαλυτότητας δυσδιάλυτων αλάτων

Στο διάγραμμα διαλυτότητας παρίσταται γραφικά η συγκέντρωση άλατος συναρτήσει της θερμοκρασίας ή του pH. Στο διάγραμμα αυτό διακρίνονται τρεις περιοχές οι οποίες οριοθετούνται από δύο γραμμές˙ την καμπύλη διαλυτότητας (μπλε γραμμή) και την καμπύλη υπερδιαλυτότητας (κόκκινη γραμμή). Η καμπύλη διαλυτότητας εκφράζει την ισορροπία μεταξύ υγρής και στερεάς φάσης, δηλαδή κάθε σημείο της αντιστοιχεί σε κορεσμένο διάλυμα. Στην σταθερή περιοχή, η οποία βρίσκεται κάτω από την καμπύλη διαλυτότητας το διάλυμα είναι ακόρεστο ενώ πάνω από την καμπύλη διαλυτότητας το διάλυμα είναι υπέρκορο. Όμως, κάθε υπέρκορο διάλυμα που αποκλίνει από την κατάσταση ισορροπίας θεωρητικά θα επιστρέψει σε αυτή με καταβύθιση του αντίστοιχου άλατος.

Παρόλα αυτά όμως, υπάρχει μια περιοχή υπερκορεσμού όπου τα διαλύματα εμφανίζονται ότι είναι επ' άπειρον σταθερά. Η περιοχή αυτή ονομάζεται μετασταθής και η επιστροφή στην κατάσταση ισορροπίας λαμβάνει χώρα μόνο με εξωγενή δράση, όπως για παράδειγμα με εισαγωγή κρυσταλλικών φύτρων του αντίστοιχου άλατος.

Υπάρχει ένα κατώφλι στο βαθμό της απόκλισης από την ισορροπία πέρα από το οποίο λαμβάνει χώρα αυθόρμητη καταβύθιση. Στο διάγραμμα η περιοχή αυτή βρίσκεται πάνω από την καμπύλη υπερδιαλυτότητας, στη λεγόμενη ασταθή περιοχή.

Είναι αξιοσημείωτο ότι η καμπύλη υπερδιαλυτότητας δεν είναι σαφώς οριοθετημένη, αλλά μπορεί να επηρεαστεί από πολλούς παράγοντες, όπως η θερμοκρασία, το pH, η παρουσία ξένων σωματιδίων. Ο υπερκορεσμός σε ένα διάλυμα μπορεί να επιτευχθεί με διάφορους τρόπους όπως η μεταβολή της θερμοκρασίας, του pH ή και με αύξηση της συγκέντρωσης με εξάτμιση του διαλύτη ή με τη διάλυση στερεών.

Ποσοτικά ο υπερκορεσμός μπορεί να εκφραστεί με διάφορες σχέσεις. Έτσι, ο υπερκορεσμός συχνά εκφράζεται ως διαφορά συγκέντρωσης, ΔC=C-Ce, όπου C είναι η συγκέντρωση του άλατος στο υπέρκορο διάλυμα και Ce, η συγκέντρωση του άλατος στην κατάσταση κορεσμού. Ως βαθμός υπερκορεσμού ορίζεται το πηλίκο $S=\frac{C}{Ce}$ και προφανώς σε υπέρκορα διαλύματα έχουν τιμή μεγαλύτερη της μονάδας. Ο σχετικός υπερκορεσμός ορίζεται ως $\sigma=\frac{(C-Ce)}{Ce}$.

Προκειμένου για ιοντικά άλατα του τύπου $M_{\nu+} A_{\nu-}$ ο βαθμός υπερκορεσμού

είναι ο λόγος $S = \frac{[(M^{n+})^{\nu+}(A^{n-})^{\nu-}]^{1/\nu}}{K_s^{o\,1/\nu}} = \Omega^{1/\nu}$

όπου $\nu_+ + \nu_- = \nu$

και $K_s^{o\,1/\nu}$ το θερμοδυναμικό γινόμενο διαλυτότητας

‘Ετσι, για παράδειγμα, για την περίπτωση του υδροξυαπατίτη $[Ca_5(PO_4)_3OH]$:

$$S = \frac{((Ca^{2+})^5(PO_4^{3-})^3(OH^-))^{1/9}}{K_s^{1/9}} = \Omega^{1/9}$$

Ο σχετικός υπερκορεσμός θα είναι: $\sigma = \Omega^{1/9} - 1$

Η κινητήρια δύναμη για την κρυστάλλωση μιας ένωσης είναι η μεταβολή της ελεύθερης ενέργειας του Gibbs (ΔG) για τη μετάβαση από την κατάσταση του υπέρκορου διαλύματος στον κορεσμό ισορροπίας. Η μεταβολή της ελεύθερης αυτής

ενέργειας δίνεται από τη σχέση: $\Delta G=-(\frac{RT}{V})\text{In}\left[\frac{IP}{Ks^0}\right]=-(\frac{RT}{V})\text{In}\Omega$, όπου IP το ιοντικό γινόμενο του αντίστοιχου άλατος.[131]

5.5 ΠΥΡΗΝΟΓΕΝΕΣΗ

Το πρώτο στάδιο στη διαδικασία της κρυστάλλωσης είναι η επίτευξη του υπερκορεσμού. Ωστόσο, ο υπερκορεσμός από μόνος του δεν είναι αρκετός ώστε σε ένα σύστημα να αρχίσει η κρυστάλλωση. Πρέπει πριν αρχίσει η ανάπτυξη των κρυστάλλων να σχηματισθούν στο διάλυμα πλειάδες δομικών μονάδων, γνωστές ως έμβρυα ή πυρήνες. Ο σχηματισμός της μιας φάσης μέσα σε άλλη συνεχή φάση που προϋποθέτει την υπέρβαση ενός ενεργειακού φράγματος συνιστά την πυρηνογένεση.[131,132]

Η πυρηνογένεση μπορεί να λάβει χώρα αυθόρμητα ή να προκληθεί τεχνητά και διακρίνεται σε πρωτογενή και δευτερογενή. Η πρωτογενής διακρίνεται περαιτέρω σε ομογενή και ετερογενή. Η ομογενής πυρηνογένεση λαμβάνει χώρα σε απολύτως καθαρά διαλύματα απουσία κάθε ξένου σωματιδίου ή επιφάνειας. Αντίθετα, η ετερογενής προκαλείται από την παρουσία ξένων σωματιδίων, όπως κόκκων σκόνης ή την παρουσία ανωμαλιών στα τοιχώματα του δοχείου που περιέχει το υπέρκορο διάλυμα. Επίσης, είναι γνωστό ότι πραγματοποιείται σε χαμηλότερες τιμές υπερκορεσμού σε σχέση με την ομογενή πυρηνογένεση. Η δευτερογενής προκαλείται τεχνητά με την εισαγωγή κρυστάλλων στο υπέρκορο διάλυμα, οπότε ο σχηματισμός των πυρήνων γίνεται στην επιφάνεια των εισαγόμενων κρυστάλλων.

Στατιστικές διαταραχές στο υπέρκορο διάλυμα επιτρέπουν τη δημιουργία πλειάδων με μια σειρά από διμοριακές αντιδράσεις μεταξύ δομικών μονάδων της διαλυμένης ουσίας. Ο πιο πιθανός μηχανισμός πυρηνογένεσης περιλαμβάνει σειρά διμοριακών συγκρούσεων σύμφωνα με το σχήμα:

$A+A\leftrightarrow A_2$

$A_2+A\leftrightarrow A_3$

$A_{n-1}+A\leftrightarrow A_n$ (κρίσιμος πυρήνας)

$A_n+A\leftrightarrow A_{n+1}$

$A_{n+1}+A\leftrightarrow$ Αύξηση των κρυστάλλων

Αν το συσσωμάτωμα A_n έχει μέγεθος μεγαλύτερο ή ίσο του κρίσιμου μεγέθους δύναται να αναπτυχθεί περαιτέρω σε μακροσκοπικό κρύσταλλο, διαφορετικά επαναδιαλύεται, καθώς είναι εξαιρετικά ασταθές. Η δημιουργία των συσσωματωμάτων σε ένα συνεχές ομογενές μέσο σχετίζεται με τη μεταβολή της ελεύθερης ενέργειας του συστήματος. Η ελεύθερη ενέργεια του Gibbs που απαιτείται για το σχηματισμό ενός σφαιρικού συσσωματώματος, απαρτίζεται από την ελεύθερη ενέργεια που απαιτείται για τη δημιουργία επιφάνειας μεταξύ της νέας φάσης και του συνεχούς μέσου και από τη μεταβολή της ελεύθερης ενέργειας για τη δημιουργία του όγκου του συσσωματώματος. Οι μεταβολές της ενέργειας αυτής είναι πάντοτε σε συνάρτηση με την ακτίνα του πυρήνα.

Με βάση εξισώσεις και μαθηματικούς τύπους φαίνεται ότι η ταχύτητα πυρηνογένεσης καθορίζεται από τρεις κύριες μεταβλητές˙ την απόλυτη θερμοκρασία, τον υπερκορεσμό και την επιφανειακή ενέργεια.

Κάτω από ορισμένες τιμές υπερκορεσμού, η ταχύτητα πυρηνογένεσης είναι εξαιρετικά μικρή. Όταν όμως ο υπερκορεσμός ξεπεράσει την τιμή αυτή τότε η ταχύτητα της πυρηνογένεσης αυξάνει πολύ γρήγορα. Σε πολύ υψηλές τιμές υπερκορεσμού έχουμε αυθόρμητη καταβύθιση που λαμβάνει χώρα στο διάλυμα, το οποίο είναι ασταθές.

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως η ετερογενής πυρηνογένεση απαιτεί χαμηλότερες τιμές υπερκορεσμού από την ομογενή. Για το λόγο αυτό, η μετασταθής περιοχή για την ομογενή πυρηνογένεση είναι σημαντικά μεγαλύτερη συγκρινόμενη με αυτήν της ετερογενούς.

Μια σημαντική παράμετρος που εμφανίζεται στην πυρηνογένεση είναι και ο χρόνος επαγωγής. Ως χρόνος επαγωγής, ορίζεται ο χρόνος που μεσολαβεί από τη στιγμή που επιτυγχάνεται η υπέρκορος κατάσταση μέχρι τη στιγμή που ανιχνεύεται η καταβύθιση. Η διάρκεια του χρόνου επαγωγής εξαρτάται από τη θερμοκρασία, τον τρόπο ανάδευσης, το ιξώδες του συστήματος, την παρουσία ακαθαρσιών. Ο χρόνος επαγωγής μπορεί να προσδιοριστεί είτε με οπτική μέθοδο, είτε με παρακολούθηση της συγκέντρωσης ενός από τα ιόντα που αποτελούν το καταβυθιζόμενο στερεό στο υπέρκορο διάλυμα. Ο χρόνος επαγωγής υπολογίζεται από το άθροισμα του χρόνου χαλάρωσης που απαιτείται για να επιτευχθεί στο σύστημα μια ημισταθερή κατανομή των συσσωματωμάτων, του χρόνου σχηματισμού του σταθερού πυρήνα και του χρόνου

που χρειάζεται για την ανάπτυξη του πυρήνα σε ανιχνεύσιμο μέγεθος. Είναι πολύ δύσκολο να προσδιοριστούν ξεχωριστά οι επιμέρους χρόνοι, όμως αξίζει να σημειωθεί ότι ο χρόνος επαγωγής είναι αντιστρόφως ανάλογος της ταχύτητας πυρηνογένεσης.[133]

5.6 ΚΡΥΣΤΑΛΛΙΚΗ ΑΝΑΠΤΥΞΗ

Όταν το συσσωμάτωμα ξεπεράσει το μέγεθος του κρίσιμου πυρήνα, τότε εξελίσσεται σε μακροκρύσταλλο. Σε αρκετές περιπτώσεις υπάρχουν δύο ή περισσότεροι μηχανισμοί με τους οποίους γίνεται η κρυσταλλική ανάπτυξη. Αν οι μηχανισμοί είναι παράλληλοι, τότε ο ταχύτερος καθορίζει την ταχύτητα ανάπτυξης. Αν οι μηχανισμοί είναι διαδοχικοί τότε η ταχύτητα ανάπτυξης καθορίζεται από το βραδύτερο μηχανισμό. Γενικά, ως ρυθμός κρυσταλλικής ανάπτυξης μπορεί να οριστεί ως η ταχύτητα μετατόπισης της κρυσταλλικής έδρας σε σχέση με ένα καθορισμένο σημείο του κρυστάλλου και εξαρτάται από το μοριακό βάρος του άλατος, την ακτίνα και την πυκνότητα των κρυσταλλιτών.

Για να κατανοηθεί το φαινόμενο της κρυσταλλικής ανάπτυξης είναι αναγκαία η κατανόηση του μηχανισμού της. Η ανάπτυξη των κρυστάλλων μπορεί να γίνει με μεταφορά μάζας και προσρόφηση ιόντων στην επιφάνειά τους με αποτέλεσμα τη δημιουργία ενός ένυδρου μονοστρώματος, το οποίο ανταλλάσει ιόντα με το διάλυμα και το κρυσταλλικό πλέγμα.

Σε χαμηλές τιμές υπερκορεσμού, παρόλο που η πιθανότητα επιφανειακής πυρηνογένεσης είναι αμελητέα, εντούτοις οι κρύσταλλοι συνεχίζουν να αυξάνουν. Με βάση έρευνες που έχουν γίνει διαπιστώθηκε ότι σε χαμηλές τιμές υπερκορεσμού υπάρχουν στην επιφάνεια των κρυστάλλων ελικοειδείς εξαρθρώσεις, οι οποίες παρέχουν τα απαραίτητα ενεργά κέντρα για την ανάπτυξη των κρυστάλλων. Κάθε ελικοειδής ατέλεια έχει το ένα άκρο της σε ένα συγκεκριμένο σημείο στην επιφάνεια του κρυστάλλου και δημιουργεί ένα βήμα το οποίο αυτοπεριστρέφεται και έτσι αναπτύσσεται μια σπείρα γύρω από το σημείο αυτό σχηματίζοντας μια ελικοειδή μετατόπιση του βήματος. Το μοντέλο αυτό εξηγεί την σπειροειδή ανάπτυξη των κρυστάλλων. Οι ελικοειδείς αυτές εξαρθρώσεις μπορεί να προκληθούν αυθόρμητα, όπως οι επιφανειακοί πυρήνες ή να προέλθουν τυχαία κατά τη διάρκεια των πρώτων σταδίων της πορείας της κρυσταλλικής ανάπτυξης.

Αντίθετα, σε υψηλούς υπερκορεσμούς είναι δυνατόν να σχηματισθούν πολλαπλοί δισδιάστατοι επιφανειακοί πυρήνες, οι οποίοι αναπτύσσονται στην επιφάνεια των κρυστάλλων.

Το μονοπυρηνικό πρότυπο σύμφωνα με το οποίο ένας πυρήνας σχηματίζεται πάνω σε μια επιφάνεια κρυστάλλου και ο οποίος εξαπλώνεται με ορισμένη ταχύτητα μέχρις ότου καλύψει όλη την επιφάνεια του κρυστάλλου, έχει απορριφθεί αφού θα έπρεπε η ταχύτητα εξάπλωσης να είναι υπερβολικά μεγάλη.

Έτσι, ο πιθανότερος μηχανισμός κρυσταλλικής ανάπτυξης είναι αυτός του πολυπυρηνικού προτύπου. Σύμφωνα με το μηχανισμό αυτό, σε μια έδρα του κρυστάλλου σχηματίζονται περισσότεροι από ένας πυρήνες, οι οποίοι αναπτύσσονται έως ότου καλυφθεί όλη η έδρα. Το πολυπυρηνικό μοντέλο μοιάζει αρκετά με την ελικοειδή ανάπτυξη με τη διαφορά όμως ότι η πηγή των βημάτων είναι οι επιφανειακοί πυρήνες και όχι η ελικοειδής σπείρα.

5.7 ΚΑΤΑΒΥΘΙΣΗ ΦΩΣΦΟΡΙΚΟΥ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ

Ο μηχανισμός καταβύθισης φωσφορικού ασβεστίου δεν έχει αποσαφηνισθεί πλήρως εξαιτίας της ύπαρξης πολλών διαφορετικής σταθερότητας κρυσταλλικών φάσεων. Σε υψηλές τιμές υπερκορεσμού, όπου το διάλυμα είναι υπέρκορο ως προς όλες τις φάσεις, έχει παρατηρηθεί ο σχηματισμός αλάτων με λόγο Ca/P αρκετά μικρότερο του 1.67 που αντιστοιχεί στο θερμοδυναμικό ευνοούμενο σχηματισμό του υδροξυαπατίτη.

Επίσης, όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, έχει βρεθεί ότι ανάλογα με το pH του διαλύματος ενδέχεται να σχηματισθούν μια σειρά από πρόδρομες φάσεις, οι οποίες είναι συνήθως ασταθείς και τελικά θα υδρολυθούν στο θερμοδυναμικά σταθερό υδροξυαπατίτη.[131] Ο σχηματισμός αυτός των πρόδρομων φάσεων ακολουθεί τον κανόνα σταδίων του Ostwald, που προβλέπει ότι κατά τη διάρκεια μιας διαδοχικής καταβύθισης, ευνοείται αρχικά η δημιουργία της λιγότερο σταθερής φάσης με τη μεγαλύτερη διαλυτότητα. Στον πίνακα 5.2 φαίνονται οι τιμές του γραμμομοριακού λόγου Ca/P και τα γινόμενα διαλυτότητας των διαφόρων φάσεων.

Η τάση για το σχηματισμό μιας συγκεκριμένης φάσης σε ένα υπέρκορο διάλυμα μπορεί να καθοριστεί από το διάγραμμα διαλυτότητας. Σε υψηλές τιμές υπερκορεσμού, έχει αναφερθεί ως ασταθής πρόδρομη φάση το άμορφο φωσφορικό ασβέστιο (ACP), το

οποίο ευνοείται σε τιμές pH>7. Το διένυδρο φωσφορικό ασβέστιο (DCPD), παρατηρείται σε ελαφρώς όξινα διαλύματα φωσφορικού ασβεστίου και σε θερμοκρασία δωματίου ή και χαμηλότερη. Το φωσφορικό οκτασβέστιο (OCP) μπορεί να σχηματισθεί από την υδρόλυση του DCPD σε διαλύματα με pH μεταξύ 5 και 6. Η δομή του φωσφορικού ασβεστίου έχει ομοιότητες με αυτήν του υδροξυαπατίτη, γεγονός που ενισχύει την άποψη ότι αποτελεί πρόδρομη φάση του τελευταίου. Κατά τη διάρκεια της καταβύθισης δημιουργούνται μικτές στερεές φάσεις κατά τις οποίες παρατηρείται η ανάπτυξη μιας κρυσταλλικής φάσης πάνω στην άλλη.

Πίνακας 5.2 Γραμμομοριακοί λόγοι και γινόμενα διαλυτότητας φάσεων φωσφορικού ασβεστίου

ΦΑΣΗ		**ΕΜΠΕΙΡΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ**	**ΓΡΑΜΜΟ ΜΟΡΙΑΚΟΣ ΛΟΓΟΣ Ca/P**	**ΓΙΝΟΜΕΝΟ ΔΙΑΛΥΤΟΤΗΤΑΣ**
Υδροξυαπατίτης	HAP	$Ca_5(PO_4)_3OH$	1.67	$5.5x10^{-118}(mol/L)^{18}$
Φωσφορικό Οκτασβέστιο	OCP	$Ca_8(PO_4)_6\ 5H_2O$	1.33	$2.5x10^{-99}(mol/L)^{16}$
Φωσφορικό Τριασβέστιο	β-TCP	$Ca_3(PO_4)_2$	1.5	$.8x10^{-29}(mol/L)^{15}$
Διένυδρο Φωσφορικό Ασβέστιο	DCPD	$CaHPO_4\ 2H_2O$	1.0	$1.87x10^{-7}(mol/L)^{2}$
Άνυδρο Φωσφορικό Ασβέστιο	DCPA	$CaHPO_4$	1.0	$9.2x10^{-7}(mol/L)^{2}$

6. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΤΗΣ ΑΣΒΕΣΤΟΠΟΙΗΣΗΣ

Στη μελέτη του φαινομένου της ασβεστοποίησης και της ανάλυσης των εναποθέσεων στα εμφυτεύματα, αρκετές πειραματικές τεχνικές έχουν χρησιμοποιηθεί. Οι μέθοδοι και οι τεχνικές αυτές έχουν αποδείξει ότι η αιτία των θολώσεων είναι η εναπόθεση αλάτων φωσφορικού ασβεστίου και η δημιουργία κρυστάλλων.[69,90,97,108,111,113,123]

6.1 ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΗ ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΑ

Ένα από τα πιο ισχυρά και αποτελεσματικά όργανα για τη μελέτη της δομής των υλικών είναι το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, το οποίο επιτρέπει τη μεγεθυσμένη απεικόνιση ενός αντικειμένου με διακριτική ικανότητα της τάξης nm, μέσω της αλληλεπίδρασής του με δέσμη ηλεκτρονίων. Ο χειρισμός της δέσμης των ηλεκτρονίων που προσπίπτει στο δείγμα, όσο και εκείνων που σκεδάζονται από αυτό γίνεται με τη βοήθεια ηλεκτρομαγνητικών φακών.

Η λειτουργία των ηλεκτρονικών μικροσκοπίων βασίζεται σε μία από δύο διαφορετικές βασικές τεχνικές: διέλευση (transmission) και σάρωση (scanning). Στην τεχνική μετάδοσης η ενέργεια που περνά μέσα από το δείγμα διαθλάται και απορροφάται ανάλογα με τα συστατικά του δείγματος. Αντίθετα στην τεχνική σάρωσης η εικόνα της επιφάνειας δημιουργείται σημείο προς σημείο σαρώνοντας πάνω από αυτήν. Τα τελευταία 50 χρόνια έχουν αναπτυχθεί δύο είδη ηλεκτρονικών μικροσκοπίων˙ το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο διέλευσης (transmission electron microscope) και το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο σάρωσης (scanning electron microscope).[134]

6.1.1 Ηλεκτρονικό Μικροσκόπιο Διέλευσης

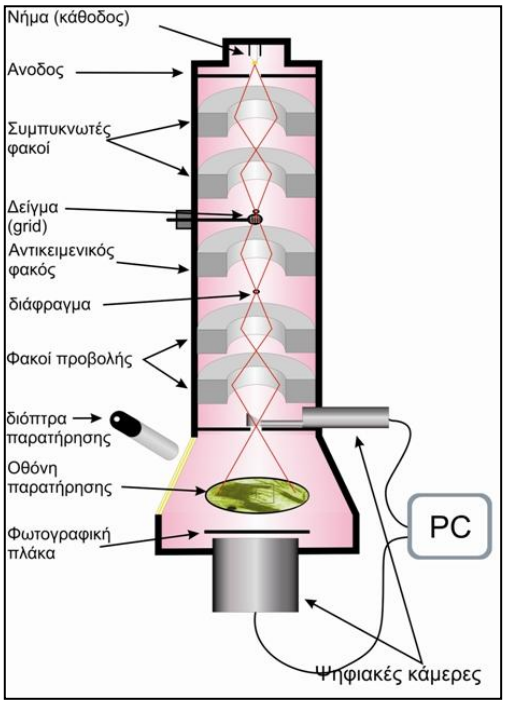
Στο μικροσκόπιο αυτό, ένα λεπτό δείγμα ακτινοβολείται από μια δέσμη ηλεκτρονίων ομοιόμορφης πυκνότητας ρεύματος. Το δυναμικό επιτάχυνσης είναι 80 έως 120 KV. Μικροσκόπια υψηλότερης διακριτικής ικανότητας λειτουργούν με δυναμικά 200-500 K, ενώ τα μικροσκόπια υψηλής τάσης φτάνουν τα 3 MV.

Τα ηλεκτρόνια εκπέμπονται από μια κάθοδο είτε με θερμιονική εκπομπή είτε με εκπομπή πεδίου. Στη συνέχεια, με τη βοήθεια συγκεντρωτικών ηλεκτρομαγνητικών φακών ελέγχεται η περιοχή που φωτίζεται καθώς και η εστίαση της δέσμης.

Ακολούθως, τα ηλεκτρόνια οδηγούνται με τη βοήθεια φακών σε μια φθορίζουσα οθόνη. Επειδή τα ηλεκτρόνια υφίστανται ισχυρή ελαστική και μη σκέδαση από τα άτομα του δείγματος, για το λόγο αυτό το δείγμα πρέπει να είναι αρκετά λεπτό, ανάλογα βέβαια και την πυκνότητα και τη στοιχειακή σύνθεσή του. (Εικόνα 6.1)

Στο επάνω μέρος μιας στήλης κενού υπάρχει η πηγή ηλεκτρονίων, η οποία είναι είτε ένα θερμαινόμενο νήμα βολφραμίου είτε μια λεπτή μεταλλική ακίδα παρουσία ισχυρού ηλεκτρικού πεδίου. Η εκπεμπόμενη δέσμη ηλεκτρονίων επιταχύνεται με τη βοήθεια ηλεκτροδίων που βρίσκονται σε υψηλή τάση.

Ακολουθούν δυο συγκεντρωτικοί φακοί ηλεκτρομαγνητικού τύπου με τους οποίους γίνεται η εστίαση της δέσμης. Οι φακοί αυτοί είναι ηλεκτρομαγνητικά πηνία τοποθετημένα με τέτοιο τρόπο ώστε η δέσμη των ηλεκτρονίων να περνά κατά μήκος του άξονά τους. Στην περιοχή των φακών το κενό είναι της τάξεως των 10^{-7} έως 10^{-4} mbar, ώστε να ελαχιστοποιούνται οι συγκρούσεις των ηλεκτρονίων με τα μόρια του αέρα. Οι συγκεντρωτικοί φακοί εστιάζουν τη δέσμη στο επίπεδο που βρίσκεται το αντικείμενο, σε μια περιοχή λίγων τετραγωνικών μικρομέτρων (μm^2).



6.1 Ηλεκτρονικό μικροσκόπιο διέλευσης

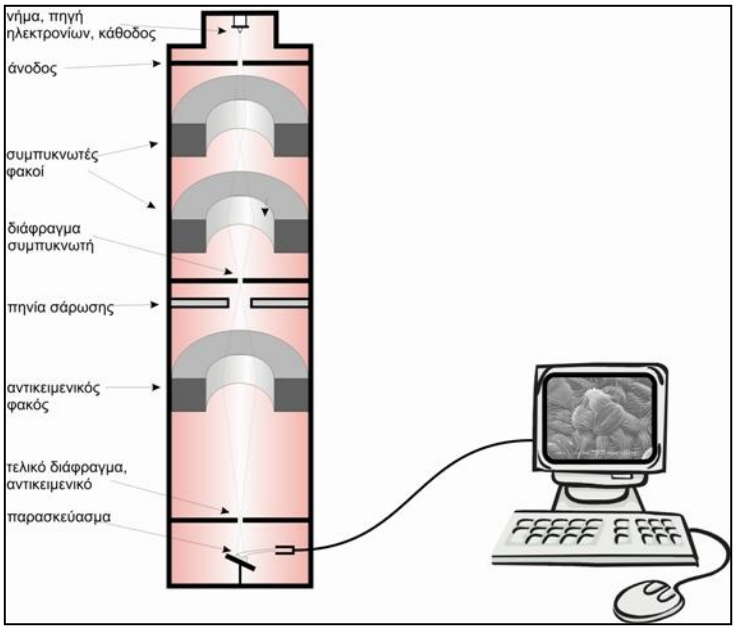
Το αντικείμενο έχει τη μορφή λεπτού δίσκου, με πάχος της τάξης δεκάδων έως εκατοντάδων nm. Το δείγμα εισάγεται στο θάλαμο του μικροσκοπίου μέσω ειδικής θυρίδας που εξασφαλίζει τη διατήρηση του κενού. Τα ηλεκτρόνια που διέρχονται από το δείγμα διαθλώνται σε διαφορετικές γωνίες ανάλογα με τα κρυσταλλικά χαρακτηριστικά της κάθε περιοχής.

Ο αντικειμενικός φακός που βρίσκεται μετά το δείγμα, σχηματίζει στο εστιακό του επίπεδο την περίθλαση μακρινού πεδίου του δείγματος, η οποία επιτρέπει τη μελέτη της κρυσταλλικής δομής του αντικειμένου, με τρόπο ανάλογο που χρησιμοποιείται στην περίπτωση των ακτινών Χ. Ακολούθως, τα ηλεκτρόνια διέρχονται από έναν ενδιάμεσο φακό, που σχηματίζει ένα ενδιάμεσο είδωλο, το οποίο αποτελεί μεγεθυσμένη απεικόνιση του αντικειμένου. Το είδωλο αυτό

τελικά διαμέσου ενός φακού προβολής προβάλλεται σε φθορίζουσα οθόνη για παρατήρηση ή φωτογράφηση.

6.1.2 Ηλεκτρονικό Μικροσκόπιο Σάρωσης

Είναι μια αρκετά διαδεδομένη τεχνική για τη μορφολογική μελέτη υλικών με αρκετά υψηλή ανάλυση (~5 nm). Η ηλεκτρονική μικροσκόπια σάρωσης καλύπτει τα όρια μεγέθυνσης ανάμεσα στο κατώτατο όριο διακριτότητας του οπτικού μικροσκοπίου (~1 μm) και του πρακτικά χρησιμοποιούμενου ανώτερου ορίου (~100 nm) της ηλεκτρονικής μικροσκοπίας διέλευσης. Στην πράξη η περιοχή αυτή επεκτείνεται κατά πολύ και προς τα δύο άκρα της και τελικά είναι δυνατόν η μελέτη της δομής να γίνει μεταξύ 10nm εώς 100μm. (Εικόνα 6.2)



6.2 Το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο σάρωσης

Η αρχή λειτουργίας του στηρίζεται στην εκπομπή δευτερογενών ή οπισθοσκεδαζόμενων ηλεκτρονίων από μία επιφάνεια, όταν αυτή σαρώνεται από μία καλά εστιασμένη προσπίπτουσα δέσμη ηλεκτρονίων αρκετά υψηλής ενέργειας. Η ένταση των εκπεμπόμενων ηλεκτρονίων επηρεάζεται από τα μορφολογικά χαρακτηριστικά της επιφάνειας. Η διακύμανση στην ένταση των εκπεμπόμενων ηλεκτρονίων επηρεάζει τη φωτεινότητα ενός καθοδικού σωλήνα στην οθόνη του οποίου αναπαράγεται η εικόνα της επιφάνειας.

Για την εφαρμογή της τεχνικής δημιουργείται αρχικά κενό στη στήλη και στη συνέχεια με τη χρήση μιας πηγής ηλεκτρονίων παράγονται ηλεκτρόνια υψηλής ενέργειας. Η παραγόμενη δέσμη ευθυγραμμίζεται μέσω ηλεκτρομαγνητικών συγκεντρωτικών φακών και εστιάζεται από αντικειμενικούς φακούς σε μία μικρή κηλίδα, διαμέτρου 50 έως 100 Å, στην επιφάνεια του δείγματος. Ακολούθως, με τη βοήθεια ηλεκτρομαγνητικών

πηνίων σκεδάζεται σε διαφορετικά σημεία του δείγματος σαρώνοντας την επιφάνειά του.

Όταν μια δέσμη ηλεκτρονίων προσπίπτει σε ένα δείγμα, τα ηλεκτρόνια έλκονται από τον πυρήνα και εφόσον έχουν την κατάλληλη γωνία πρόπτωσης, μπορούν να περιστραφούν γύρω από αυτόν και να εξέλθουν με κατεύθυνση προς την πηγή και ταχύτητα περίπου ίση με αυτήν της πρόπτωσης. Το φαινόμενο αυτό ονομάζεται οπισθοσκέδαση και δεδομένου ότι άτομα διαφορετικών στοιχείων έχουν διαφορετικό μέγεθος πυρήνα, τα αποτελέσματα εξέτασης των οπισθοσκεδαζόμενων ηλεκτρονίων μπορούν να δώσουν πληροφορίες για τη μορφολογία του δείγματος αλλά και τη σύστασή του.

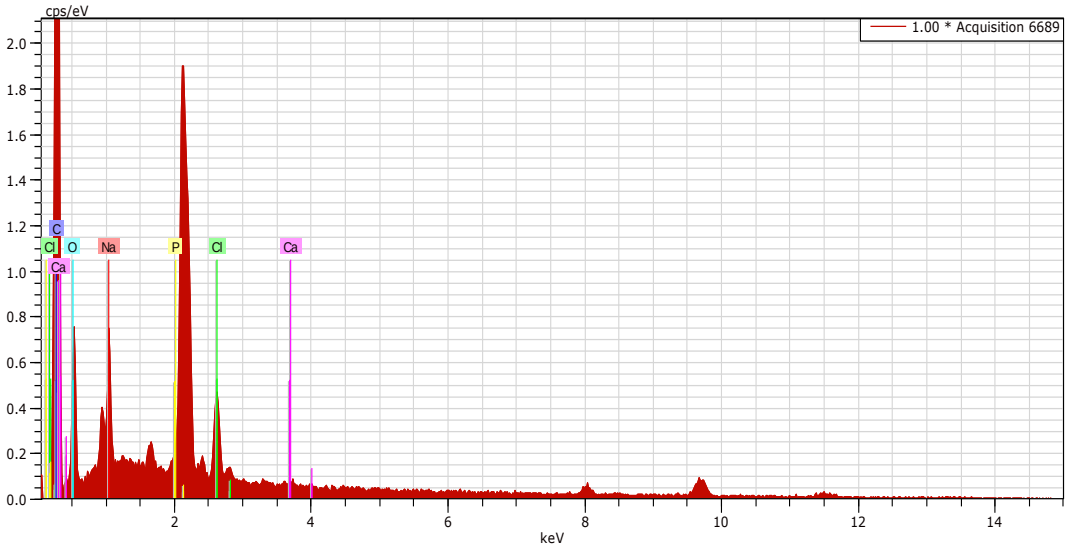
Εναλλακτικά, τα ηλεκτρόνια της προσπίπτουσας δέσμης μπορούν να αλληλεπιδράσουν με τα ηλεκτρόνια του δείγματος αποσπώντας τα από τα άτομα στα οποία ανήκουν. Τα ηλεκτρόνια που καταφέρνουν τελικά να εξέλθουν από το δείγμα ονομάζονται δευτερογενή και βοηθούν στην τοπογράφηση του δείγματος. Η προβαλλόμενη εικόνα έχει μια σαφή τρισδιάστατη ποιότητα, επειδή τα ηλεκτρονικά μικροσκόπια σάρωσης εστιάζουν σε μεγάλο βάθος.

6.2 ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΑ ΕΝΕΡΓΕΙΑΚΗΣ ΔΙΑΣΠΟΡΑΣ ΑΚΤΙΝΩΝ Χ

Η φασματοσκοπία ενεργειακής διασποράς των ακτίνων Χ είναι μια τεχνική χημικής μικροανάλυσης που χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο σάρωσης, με σκοπό την στοιχειακή ανάλυση και το χημικό χαρακτηρισμό ενός δείγματος. Βασίζεται στην εκτίμηση της αλληλεπίδρασης μεταξύ μιας πηγής εκπομπής ακτινοβολίας Χ και ενός δείγματος. Οι ιδιότητες που έχει για το χαρακτηρισμό του δείγματος, οφείλονται σε μια στοιχειώδη αρχή σύμφωνα με την οποία κάθε στοιχείο έχει μια μοναδική και ατομική κατασκευή η οποία επιτρέπει την ταυτοποίηση κάθε ακτίνας Χ που είναι ξεχωριστή και ιδιαίτερη για κάθε άτομο.[135]

Για να γίνει η εκπομπή μιας ξεχωριστής ακτίνας Χ από ένα δείγμα, μια δέσμη υψηλής ενέργειας αποτελούμενη από ηλεκτρόνια ή πρωτόνια εστιάζεται πάνω σε αυτό. Η δέσμη αυτή, που προέρχεται από το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο σάρωσης, επιδρά στη στιβάδα ηλεκτρονίων των ατόμων. Ως αποτέλεσμα είναι η διέγερση και η μεταφορά ενός ηλεκτρονίου από τη στιβάδα ηρεμίας του σε μια εσώτερη στιβάδα και η δημιουργία κενού (οπής) στην αρχική θέση. Το κενό (οπή) καλύπτεται από ένα άλλο

ηλεκτρόνιο που καταλαμβάνει τη θέση προερχόμενο από την αμέσως επόμενη εξωτερική υψηλότερης ενέργειας στιβάδα. Η διαφορά στην ενέργεια μεταξύ της υψηλότερης ενεργειακής στιβάδας και της χαμηλότερης σε ενέργεια απελευθερώνεται με τη μορφή ακτίνων Χ. Οι εκπεμπόμενες ακτίνες Χ μπορούν να μετρηθούν με τη χρήση της φασματοσκοπίας ενεργειακής διασποράς των ακτίνων Χ. Καθώς η ενέργεια των ακτίνων Χ είναι χαρακτηριστική της διαφοράς της ενέργειας μεταξύ των δύο στιβάδων και της ατομικής κατασκευής και αρχιτεκτονικής του στοιχείου από όπου εκπέμπονται, είναι δυνατή η στοιχειακή ανάλυση και η μελέτη της χημικής σύστασης του δείγματος. (Εικόνα 6.3)



6.3 Ανάλυση δείγματος με φασματοσκοπία ενεργειακής διασποράς ακτίνων Χ

Στη φασματοσκοπία ενεργειακής διασποράς μετράται ο αριθμός των εκπεμπόμενων ακτίνων Χ. Δέσμη υψηλότερης τάσης διεισδύει βαθύτερα εντός του δείγματος, όπως επίσης βαθύτερη διείσδυση γίνεται και σε περιπτώσεις ελαφρύτερων στοιχείων. Η συσκευή αποτελείται από τέσσερα επιμέρους στοιχεία˙ την πηγή της δέσμης, τον ανιχνευτή ακτίνων Χ, τον επεξεργαστή τάσης και τον αναλυτή.

Ο ανιχνευτής είναι τοποθετημένος στο θάλαμο του δείγματος, στο τέλος ενός μακρύ βραχίονα που ψύχεται από υγρό άζωτο. Οι πιο κοινοί ανιχνευτές, που αποτελούνται από κρυστάλλους σιλικόνης και λιθίου, απορροφούν την ενέργεια των εισερχόμενων ακτίνων Χ, αποδίδοντας ελεύθερα ηλεκτρόνια που είναι αγώγιμα και παράγουν ηλεκτρικό φορτίο. Με τον τρόπο αυτό, η απορρόφηση των ακτίνων Χ

μετατρέπει την ενέργεια των ακτίνων σε ηλεκτρική τάση ανάλογου μεγέθους, αντίστοιχης και ξεχωριστής για το κάθε στοιχείο.

Όταν μια συγκεκριμένη ακτίνα Χ εισέρχεται στον ανιχνευτή, παράγεται ένα φορτίο που είναι ανάλογο της ενέργειας της ακτίνας. Το φορτίο, ακολούθως μετατρέπεται σε τάση και το σήμα τελικά ανιχνεύεται και αναλύεται από έναν τελικό επεξεργαστή και αναλυτή. Το φάσμα της ενέργειας της ακτίνας Χ καθορίζει και προσδιορίζει τη στοιχειακή σύσταση του μελετούμενου δείγματος.

Η φασματοσκοπία ενεργειακής διασποράς των ακτίνων Χ έχει το πλεονέκτημα ότι εντός ολίγων δευτερολέπτων μπορεί να αποδώσει το στοιχειακό φάσμα του δείγματος. Με τη βοήθεια του κατάλληλου λογισμικού αναγνωρίζει κορυφές επιτρέποντας τη γρήγορη ποσοτική ανάλυση.

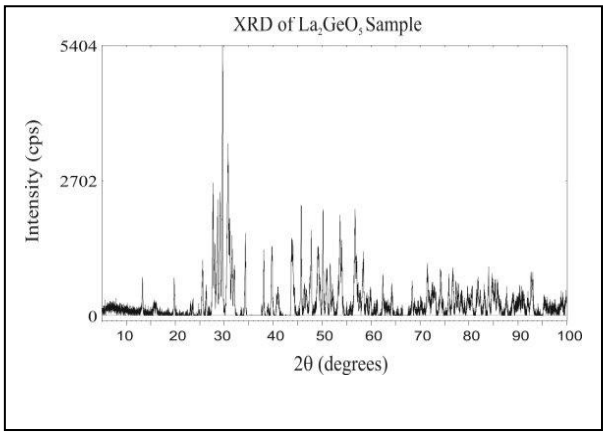
Παρόλα αυτά, η ακρίβειά του μπορεί να επηρεαστεί από διάφορους παράγοντες. Τα τρία πρώτα στοιχεία του Περιοδικού Πίνακα (H, He, Li) δε διαθέτουν αρκετά ηλεκτρόνια για την παραγωγή ακτίνων Χ και άρα είναι δύσκολα ανιχνεύσιμα. Επιπλέον, αρκετά στοιχεία έχουν επικαλυπτόμενες κορυφές και ιδιαίτερα σε υψηλές ενέργειες οι κορυφές μπορεί να αντιστοιχούν σε περισσότερα και διαφορετικά στοιχεία.

6.3 ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΑ ΠΕΡΙΘΛΑΣΗΣ ΑΚΤΙΝΩΝ Χ

Οι ακτίνες Χ είναι ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία μικρού μήκους κύματος από 10^{-5} έως 100 Å. Στην πράξη συνήθως χρησιμοποιούνται ακτίνες Χ με μήκος κύματος 0.1-25 Å. Η ανακάλυψη των ακτίνων Χ αποδίδεται στον Roentgen το 1895. Η αρχή της φασματοσκοπίας ακτίνων Χ βασίζεται στο φωτοηλεκτρικό φαινόμενο, σύμφωνα με το οποίο όταν προσπίπτει φως στην επιφάνεια ενός μετάλλου γίνεται εκπομπή ηλεκτρονίων από την επιφάνεια και αντίστροφα εκπομπή φωτός από την επιφάνεια όταν προσπίπτουν σε αυτήν ηλεκτρόνια υψηλής ενέργειας.

Μεταξύ των διαφόρων τεχνικών ακτίνων Χ, η φασματοσκοπία περίθλασης ακτίνων Χ, χρησιμοποιείται ευρέως για τη μελέτη της κρυσταλλικής δομής των υλικών και βασίζεται σε φαινόμενα περίθλασης της ακτινοβολίας, τα οποία παρατηρούνται όταν το μήκος κύματος της ακτινοβολίας είναι μικρότερο ή ίσο του μεγέθους των σκεδαστών και στην περίπτωση κρυστάλλων, του μεγέθους των πλεγματικών σταθερών. (Εικόνα 6.4)

Οι ακτίνες παράγονται σε μια διάταξη, υπό συνθήκες κενού, που ονομάζεται λυχνία ακτίνων Χ. Τα ηλεκτρόνια εκπέμπονται από την κάθοδο, η οποία είναι ένα μέταλλο από χαλκό (Cu), κοβάλτιο (Co) και μολυβδαίνιο (Mo), προς τον περιβάλλοντα χώρο. Τα εκπεμπόμενα ηλεκτρόνια επιταχύνονται από υψηλό δυναμικό (30-50 KV) και προσκρούουν πάνω σε μεταλλική επιφάνεια (άνοδος). Ο μεταλλικός στόχος μπορεί να είναι ακίνητος ή να περιστρέφεται. Η πρόσκρουση των ηλεκτρονίων στην άνοδο προκαλεί εκπομπή φωτονίων (ακτίνων Χ) προς όλες τις κατευθύνσεις. Οι ακτίνες Χ στη συνέχεια, εξέρχονται διαμέσου μικρών παραθύρων φτιαγμένων από υλικά σχετικώς διαφανή για την παραπάνω ακτινοβολία. Ένα μικρό μέρος της κινητικής ενέργειας των ηλεκτρονίων μετατρέπεται σε ακτίνες Χ, ενώ το υπόλοιπο μετατρέπεται σε θερμότητα η οποία απάγεται με τη βοήθεια κλειστού κυκλώματος ψύξης με νερό.



6.4 Φασματοσκοπία δείγματος με περίθλαση ακτίνων Χ

Οι ακτίνες Χ δεν επηρεάζονται από ηλεκτρικά και μαγνητικά πεδία και απορροφούνται διαφορετικά κατά τη διέλευσή τους μέσα από ουσίες διαφορετικής σύστασης, πυκνότητας ή πάχους. Επιπλέον, εκπέμπονται με γραμμικό φάσμα χαρακτηριστικού των χημικών στοιχείων, όπως χαρακτηριστικό αυτών είναι και το φάσμα απορρόφησής τους.

Για το λόγο αυτό η περίθλαση των ακτινών Χ έχει αρκετές εφαρμογές, όπως ο προσδιορισμός της κρυσταλλικής δομής, δεδομένου ότι οι γωνίες των αντανακλάσεων εξαρτώνται από τον τύπο της δομής και οι εντάσεις τους από το είδος των ατόμων που βρίσκονται σε κάθε θέση. Επιπλέον, με τη χρήση της είναι εφικτή η ποιοτική ανάλυση και ο προσδιορισμός των κρυσταλλικών φάσεων που υπάρχουν σε ένα υλικό, όπως και η ποσοτική ανάλυση αυτού με προσδιορισμό των συγκεντρώσεων των ενώσεων που το αποτελούν.

Τέλος, δίνουν τη δυνατότητα εκτίμησης του μεγέθους και του προσανατολισμού των κρυσταλλιτών, καθώς το μέγεθός τους είναι αντιστρόφως ανάλογο του πλάτους των αντανακλάσεων στο διάγραμμα περίθλασης και όσο μικρότερο το μέγεθος τόσο

διευρύνεται η κορυφή. Επίσης, ο προσανατολισμός των κρυσταλλιτών στο δείγμα επηρεάζει την εμφάνιση ορισμένων κορυφών στο διάγραμμα περίθλασης. Έτσι κάποιες ενισχύονται ενώ άλλες μειώνονται ή εξαφανίζονται. [134]

6.4 ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΑ RAMAN

Η φασματοσκοπία Raman στηρίζεται στο φαινόμενο διάχυσης μιας ακτίνας φωτός καθώς περνάει μέσα από μια διαφανή ουσία. Εάν χρησιμοποιηθεί ακτίνα μονοχρωματικής ακτινοβολίας, τότε η ενέργεια που διαχέεται αποτελείται σχεδόν εξ' ολοκλήρου (98%) από ακτινοβολία συχνότητας παρόμοιας με αυτή της προσπίπτουσας ακτινοβολίας (διάχυση Rayleigh), αλλά ένα μέρος της αποτελείται από μερικές διακεκριμένες συχνότητες άνω και κάτω από τη συχνότητα της προσπίπτουσας. Η διάχυση αυτή ονομάζεται Raman.

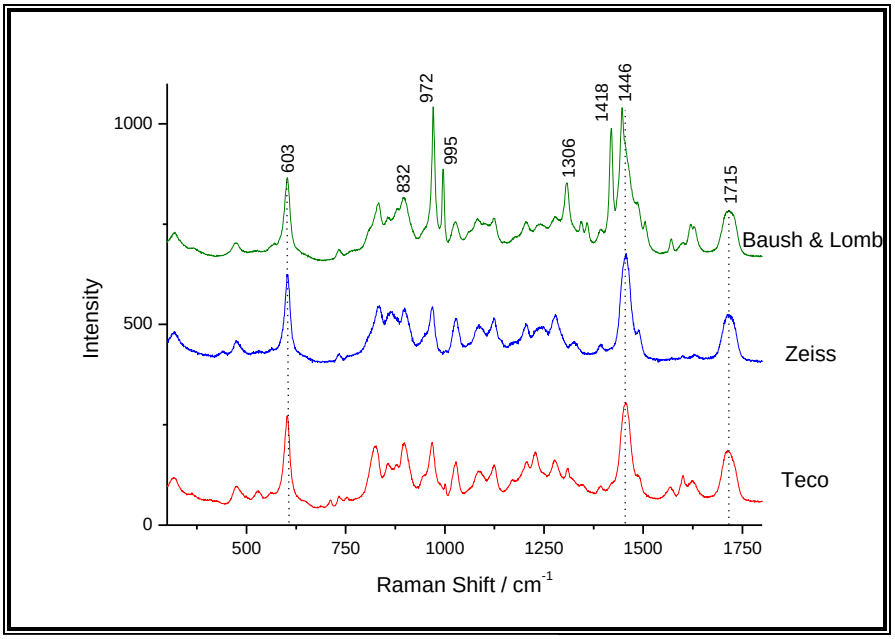
Σήμερα στη φασματοσκοπία Raman χρησιμοποιούνται ακτίνες laser με πολύ στενή περιοχή συχνοτήτων (σχεδόν μόνο μία διακεκριμένη συχνότητα). Η ακτίνα αυτή υπόκειται σε δύο είδη διάχυσης όταν περάσει μέσα από το δείγμα. Οι φασματικές γραμμές των οποίων η συχνότητα είναι μικρότερη της συχνότητας της προσπίπτουσας ακτινοβολίας laser καλούνται γραμμές Stokes και οφείλονται στη σύγκρουση φωτονίων με μόρια που βρίσκονται στη θεμελιώδη ενεργειακή κατάσταση, ενώ οι φασματικές γραμμές με συχνότητα μεγαλύτερη καλούνται γραμμές anti– Stokes και οφείλονται στη σύγκρουση φωτονίων με μόρια που βρίσκονται σε διεγερμένες ενεργειακές καταστάσεις. Στη δεύτερη αυτή περίπτωση η περίσσεια ενέργειας μεταφέρεται στα φωτόνια καθώς τα μόρια επανέρχονται στην αρχική θεμελιώδη ενεργειακή κατάσταση.

Η εξήγηση του φαινομένου Raman κατά την κβαντομηχανική είναι η εξής: Όταν ακτινοβολία (φωτόνια) συχνότητας ν και ενέργειας h (h είναι σταθερά Planck) προσπέσει πάνω σε μόρια μιας ένωσης τότε υπόκεινται ελαστικές διαθλάσεις (σχεδόν χωρίς απώλεια ενέργειας) και ένας ανιχνευτής, σε ορθή γωνία ως προς την κατεύθυνση της προσπίπτουσας ακτινοβολίας, μπορεί να δεχθεί διαθλώμενα φωτόνια ενέργειας hν και συχνότητας ν. Εάν όμως υπάρξει ανταλλαγή ενέργειας κατά τη διάρκεια των "ανελαστικών" συγκρούσεων μεταξύ φωτονίων και μορίων, πράγμα που συμβαίνει στην πραγματικότητα, τότε τα μόρια κερδίζουν ή χάνουν ποσότητα ενέργειας, σύμφωνα με τους νόμους της κβαντομηχανικής. Η διαφορά ενέργειας, ΔΕ, μεταξύ δύο επιτρεπόμενων καταστάσεων αντιπροσωπεύει αλλαγές στη δονητική και/ή περιστροφική ενέργεια του μορίου. Στην περίπτωση του φαινομένου Raman οι

κβαντικές ενεργειακές μεταβολές οφείλονται στη δυνατότητα πόλωσης του χημικού μορίου, δηλαδή την ικανότητα ενός ατόμου ή μορίου να υποστεί διαχωρισμό των κέντρων θετικού και αρνητικού φορτίου μέσα σε ένα ηλεκτρικό πεδίο.

Τα φάσματα Raman είναι συνδυασμός από αμιγή περιστροφικά φάσματα Raman και αμιγή δονητικά φάσματα Raman, που μπορούν να καταγραφούν με ευαίσθητα φασματογραφικά όργανα. Διατομικά και μικρού μοριακού βάρους τριατομικά μόρια παρουσιάζουν περιστροφικά φάσματα Raman και οι φασματικές γραμμές μπορούν να καταγραφούν με μεγάλη διακριτική ικανότητα. Από τις αποστάσεις των γραμμών μπορεί κανείς να υπολογίσει το μήκος των δεσμών των μορίων. Έτσι, ομοπυρηνικά μόρια, όπως το O2, το H2 δεν προσφέρονται για φασματοσκοπία IR ή μικροκυμάτων, γιατί δεν παρουσιάζουν διπολική ροπή, ενώ παρουσιάζουν περιστροφική κίνηση Raman.

Τα περιστροφικά φάσματα Raman αποκαλύπτουν δομικές λεπτομέρειες που θα ήταν αδύνατο να μελετηθούν με άλλες φασματοσκοπικές μεθόδους. Η φασματοσκοπία Raman είναι κυρίως φασματοσκοπία εκπομπής και το φασματόμετρο που χρησιμοποιείται είναι σχεδόν παρόμοιο με αυτό της ορατής περιοχής του φωτός. Η βασική διαφορά βρίσκεται στην πηγή της ακτινοβολίας. Με το φάσμα Raman λαμβάνονται σχεδόν οι ίδιες πληροφορίες για τη δομή των χημικών μορίων όπως και στις φασματοσκοπικές μεθόδους IR και μικροκυμάτων, με μόνο μειονέκτημα τη φτωχή διακριτική ικανότητα των φασματικών γραμμών.[136]



6.5 Φάσματα Raman από μάρτυρες- διαυγείς ενδοφακούς

7. ΕΙΣΑΓΩΓΗ-ΣΚΟΠΟΣ

Η χειρουργική του καταρράκτη, με την αντικατάσταση του κρυσταλλικού φακού από έναν ακρυλικό ενδοφθάλμιο φακό, αποτελεί μια από τις πιο ασφαλείς και επιτυχημένες επεμβάσεις στην οφθαλμολογική πρακτική. Από την εποχή του Sir Harold Ridley το 1949 μέχρι σήμερα, εκατομμύρια επεμβάσεις και εμφυτεύσεις ενδοφθάλμιων φακών έχουν πραγματοποιηθεί. Τα βιοϋλικά που χρησιμοποιούνται για την κατασκευή των ενδοφακών έχουν σημαντικά βελτιωθεί στη διάρκεια αυτών των δεκαετιών.

Τα τελευταία είκοσι χρόνια η χειρουργική του καταρράκτη διαμέσου μικρής τομής είναι η πιο κοινή τεχνική που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπισή του με σκοπό να ελαττώσει την πιθανότητα τοπικού τραύματος και να μειώσει τον κίνδυνο των επιπλοκών. Η τεχνική αυτή έχει εδραιώσει και καθιερώσει τη χρήση και εμφύτευση αναδιπλούμενων ενδοφακών.

Μέχρι προσφάτως τα χρησιμοποιούμενα βιοϋλικά ενδοφακών αποτελούνταν από σιλικόνη, υδρόφοβα ή και υδρόφιλα ακρυλικά υλικά.[137] Λόγω των σημαντικών τους πλεονεκτημάτων, οι υδρόφιλοι φακοί γίνονται όλο και πιο δημοφιλείς και κερδίζουν συνεχώς έδαφος στη χειρουργική του καταρράκτη με φακοθρυψία. Οι φακοί υδρογέλης κατασκευάζονται από polyHEMA και άλλα πολυμερή υδρόφιλα υλικά με διάφορες περιεκτικότητες σε νερό, κάνοντάς τους αρκετά εύκαμπτους και εύχρηστους στη σύγχρονη χειρουργική διαμέσου μικρής τομής.

Οι φακοί από polyHEMA είναι μαλακοί και προκαλούν μικρότερη βλάβη στο ενδοθήλιο του κερατοειδούς.[5,137] Ένα από τα κύρια πλεονεκτήματά τους είναι η δυνατότητα για καλύτερη ανοχή εντός του οφθαλμού και οδηγούν σε μικρότερη μετεγχειρητική ενδοφθάλμια φλεγμονή λόγω της αυξημένης ραγοειδικής βιοσυμβατότητάς τους εν συγκρίσει με τους υδρόφοβους φακούς.[35,37]

Επιπρόσθετα, οι υδρόφιλοι ακρυλικοί φακοί είναι περισσότερο ανθεκτικοί μετά από YAG-Laser και έχουν αυξημένη δυνατότητα απορρόφησης της υπεριώδους ακτινοβολίας.

Παρόλα αυτά, με την εισαγωγή των συγκεκριμένων ενδοφακών μια νέα επιπλοκή έχει ανακύψει στη χειρουργική του καταρράκτη. Είναι η θόλωση των ενδοφακών, που προκαλεί προοδευτική μείωση της όρασης και καθιστά αναγκαία τη χειρουργική εξαίρεση των εμφυτευμένων φακών.

Αρκετοί παράγοντες έχουν ενοχοποιηθεί για την αιτιολόγηση του φαινομένου. Μεταξύ αυτών αναφέρονται η μετεγχειρητική φλεγμονή, η χρήση διαλυμάτων πλύσης και ιξωδοελαστικών υλικών, η σιλικόνη, τα λιπαρά οξέα που εμπεριέχονται στο υδατοειδές υγρό.[46,65,66,69,93,96,97,111,113,116,123,139] Προηγούμενες αναφορές έχουν αποδώσει την αιτία του φαινομένου της θόλωσης των ενδοφακών στην ασβεστοποίηση.[69,97,108,111,116,123]

Ο σχηματισμός των εναποθέσεων και των κρυσταλλιτών μπορεί να αποδοθεί στο γεγονός ότι το υδατοειδές υγρό είναι υπέρκορο ως προς μια σειρά αλάτων φωσφορικού ασβεστίου.[108] Για τη μελέτη του φαινομένου της ασβεστοποίησης έχουν κατά καιρούς χρησιμοποιηθεί in vivo μοντέλα. Λόγω όμως των μειονεκτημάτων τους στην παρακολούθηση του φαινομένου εντός του οργανισμού αλλά και ηθικών ζητημάτων που προκύπτουν από τη χρήση τους έχει εναλλακτικά αυξηθεί το ενδιαφέρον για χρησιμοποίηση in vitro μοντέλων.

Στα μοντέλα αυτά γίνονται απλοποιήσεις ώστε να προσομοιώνονται όσο το δυνατόν καλύτερα οι πραγματικές συνθήκες στο εσωτερικό του οργανισμού. Ακριβείς θερμοδυναμικές μετρήσεις και μελέτες της κινητικής στις πειραματικές αυτές συνθήκες, παρέχουν χρήσιμες πληροφορίες όσον αφορά στην ανάπτυξη του φαινομένου της ασβεστοποίησης στον οργανισμό.

Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η ανάπτυξη ενός πειραματικού μοντέλου προσομοίωσης του οφθαλμού και των συνθηκών που επικρατούν εντός αυτού, με σκοπό τη μελέτη και την κατανόηση των μηχανισμών που οδηγούν στην ασβεστοποίηση των εμφυτευμένων υδρόφιλων ακρυλικών ενδοφακών.

Η παρασκευή του συνθετικού υδατοειδούς υγρού έγινε σε συμφωνία με τη χημική σύσταση του πραγματικού υδατοειδούς υγρού που κυκλοφορεί εντός του οφθαλμού με συγκεντρώσεις όμοιες όσον αφορά τη σύσταση σε ανόργανα άλατα και ιόντα. Οι in vitro συνθήκες προσομοιάζουν των συνθηκών που in vivo επικρατούν στον ανθρώπινο οφθαλμό με σκοπό τη μελέτη της κινητικής του σχηματισμού των εναποθέσεων, αλλά και των διάφορων φάσεων αλάτων φωσφορικού ασβεστίου που αναπτύσσονται στο υδατοειδές υγρό.

Η παρούσα εργασία αποτελεί παγκοσμίως την πρώτη προσπάθεια προσομοίωσης in vitro των συνθηκών του ανθρώπινου οφθαλμού και η πρώτη

πειραματική προσπάθεια μελέτης του φαινομένου της ασβεστοποίησης των υδρόφιλων ακρυλικών ενδοφακών.

8. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

8.1 ΠΡΟΣΟΜΟΙΩΣΗ ΠΡΟΣΘΙΟΥ ΘΑΛΑΜΟΥ

Με τη βοήθεια του μηχανουργείου του ΙΤΕ/ΕΙΧΗΜΥΘ κατασκευάσθηκε ένα πειραματικό μοντέλο προσομοίωσης του οφθαλμού, με σκοπό τη μελέτη της κινητικής της ανάπτυξης αλάτων φωσφορικού ασβεστίου στην επιφάνεια των φακών και τη διερεύνηση του αντίστοιχου μηχανισμού.

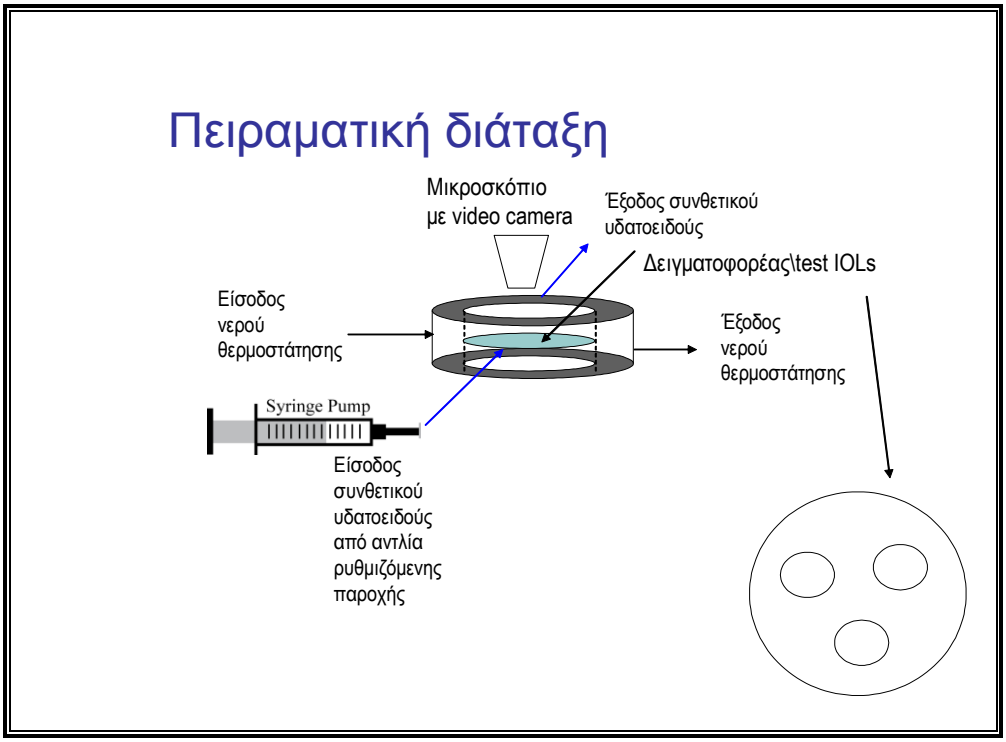
8.1 Το πειραματικό μοντέλο προσομοίωσης του προσθίου θαλάμου

Το μοντέλο ήταν ένας διπλότοιχος θερμοστατούμενος αντιδραστήρας κατασκευασμένος από πολυαμίδιο, με χωρητικότητα στο εσωτερικό του περίπου 10mL. Στην κορυφή και στη βάση του αντιδραστήρα παράθυρα γυαλιού επέτρεπαν την απευθείας παρατήρηση προς το εσωτερικό του. Στο εξωτερικό τοίχωμα του αντιδραστήρα κυκλοφορούσε νερό προερχόμενο από κυκλοφοριακό θερμοστάτη με σκοπό τη διατήρηση της θερμοκρασίας σταθερής στους 37 °C. Η είσοδος και η έξοδος του νερού θερμοστάτησης στον αντιδραστήρα γινόταν μέσω αντίστοιχων πυλών στο εξωτερικό του τοίχωμα. (Εικόνα 8.1)

Στο εσωτερικό του αντιδραστήρα πραγματοποιούνταν συνεχής ροή συνθετικού υδατοειδούς υγρού προερχόμενου από αντλία ρυθμιζόμενης παροχής, ενώ η έξοδός του από το εσωτερικό γινόταν από αντίστοιχη θύρα στο εξωτερικό τοίχωμα. Με τον τρόπο αυτό επιτυγχανόταν συνεχής ανανέωση του υδατοειδούς υγρού με τρόπο ανάλογο προς τις συνθήκες ροής που επικρατούν στον ανθρώπινο οφθαλμό.

Εντός του αντιδραστήρα τοποθετήθηκε ένας δειγματοφορέας με τρεις θέσεις και υποδοχές για δυνατότητα ταυτόχρονης τοποθέτησης και παρατήρησης τριών ενδοφακών. Η εκτίμηση και επίβλεψη των φακών ήταν εύκολη και δυνατή μέσω των παραθύρων γυαλιού που βρισκόταν στην επιφάνεια και τη βάση του αντιδραστήρα.

Στην εικόνα 8.2 φαίνεται ένα σχηματικό διάγραμμα της πειραματικής διάταξης που χρησιμοποιήθηκε για τη μελέτη του φαινομένου της ασβεστοποίησης.



8.2 Σχηματικό διάγραμμα της πειραματικής διάταξης

8.2 ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΣΥΝΘΕΤΙΚΟΥ ΥΔΑΤΟΕΙΔΟΥΣ ΥΓΡΟΥ

Το φυσιολογικό υδατοειδές υγρό που κυκλοφορεί στον πρόσθιο και οπίσθιο θάλαμο του οφθαλμού έχει χημική σύσταση η οποία εξαρτάται όχι μόνο από τον τρόπο παραγωγής του, αλλά και από τη συνεχή και σταθερή μεταβολική ανταλλαγή που συμβαίνει με διάφορους ιστούς κατά την ενδοφθάλμια πορεία και ροή του.

Είναι διαφανές υγρό, που περιέχει 96.6% νερό και ελαφρά υπέρτονο εν συγκρίσει με το πλάσμα. Με pH περίπου 7.2 είναι ελαφρά αλκαλικό στον πρόσθιο θάλαμο.[140] Μπορεί να θεωρηθεί ως ένα προϊόν υπερδιήθησης του αίματος, ωστόσο οι υψηλές συγκεντρώσεις του σε ασκορβικό οξύ, οι οποίες είναι 15 φορές υψηλότερες εν συγκρίσει με το πλάσμα, αλλά και η χαμηλότερη περιεκτικότητά του σε πρωτεΐνες, που υπολογίζεται σε 300 φορές μικρότερη από αυτήν του πλάσματος, βάζουν ερωτηματικά ως προς το χαρακτηρισμό του ως ένα προϊόν υπερδιήθησης. Γενικώς, το υδατοειδές υγρό περιέχει σχεδόν όλα τα στοιχεία του πλάσματος αλλά σε πολύ μικρότερη ποσότητα εκτός από το ασκορβικό οξύ, το κάλιο και τα χλωριούχα ιόντα που εμπεριέχονται σε μεγαλύτερες συγκεντρώσεις.

Ένα από τα κύρια χαρακτηριστικά του φυσιολογικού υδατοειδούς υγρού είναι η ύπαρξη σε αυτό ηλεκτρολυτών και ανόργανων ιόντων των οποίων οι συγκεντρώσεις φαίνονται στον πίνακα 8.1.[141]

Πίνακας 8.1 Συγκεντρώσεις του υδατοειδούς υγρού σε ανόργανα ιόντα

ΙΟΝ	ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗ(μmol/mL)
Na^+	146
K^+	5.25
Ca^{++}	1.70
Mg^{++}	0.8
Cl^-	109.5
HCO_3^-	33.6
$H_2PO_4^-$	0.62

Όπως αναφέρθηκε στο γενικό μέρος στα in vitro μοντέλα γίνεται προσπάθεια προσομοίωσης των βιολογικών συνθηκών και χρησιμοποιούνται διαλύματα με σύσταση η οποία προσομοιάζει προς την αντίστοιχη των βιολογικών ρευστών. Τα διαλύματα αυτά ονομάζονται Simulated Body Fluids (SBF).

Με βάση τα παραπάνω, αλλά και με τη γνώση των συγκεντρώσεων των ηλεκτρολυτών που εμπεριέχονται στο φυσιολογικό υδατοειδές υγρό, έγινε παρασκευή συνθετικού υδατοειδούς υγρού (Simulated Aqueus Humor), με σκοπό την κυκλοφορία του εντός του αντιδραστήρα και το οποίο περιείχε αποκλειστικά και μόνο ανόργανα ιόντα με συγκεντρώσεις όμοιες με τις αντίστοιχες του φυσιολογικού υδατοειδούς υγρού.

Η παρασκευή του συνθετικού υδατοειδούς υγρού έγινε από τη διάλυση κρυσταλλικών χημικών ουσιών, οι συγκεντρώσεις των οποίων φαίνονται στον πίνακα 8.2.

Πίνακας 8.2 Σύσταση του υδατοειδούς υγρού σε ανόργανες ενώσεις

ΧΗΜΙΚΗ ΕΝΩΣΗ	ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗ(mM)
Na_2HPO_4	0.6
$MgCl_2$	1
$NaHCO_3$	20
$CaCl_2$	1.2
KCl	4
NaCl	120

Το συνθετικό υδατοειδές υγρό ακολούθως παρασκευάστηκε με διάλυση των ανωτέρω χημικών ουσιών σε 1L τριπλά απεσταγμένου νερού. Είναι γνωστό ότι συγκέντρωση 1M (molarity) αντιστοιχεί στον αριθμό mol της ουσίας που είναι διαλελυμένα σε 1 L.

Με βάση τις τιμές του πίνακα 8.2 οι ποσότητες των χημικών ουσιών που διαλύθηκαν σε 1L απεσταγμένου νερού φαίνονται στον πίνακα 8.3.

Πίνακας 8.3 Σύσταση του συνθετικού υδατοειδούς υγρού σε ανόργανες ενώσεις

ΧΗΜΙΚΗ ΕΝΩΣΗ	ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗ (g/L)
$NaHCO_3$	1.68
Na_2HPO_4	0.0858
$MgCl_2$	0.095
$CaCl_2$	0.1332
KCl	0.298
NaCl	7.02

Το παρασκευαζόμενο διάλυμα συνθετικού υδατοειδούς υγρού φυλασσόταν στο ψυγείο με σκοπό τη χρήση του για τροφοδοσία και ανανέωση του υγρού που βρισκόταν εντός του αντιδραστήρα.

Είναι γνωστό ότι το υδατοειδές υγρό ανανεώνεται συνεχώς, παραγόμενο από το ακτινωτό σώμα και αποχετευόμενο από το αποχετευτικό σύστημα της γωνίας του προσθίου θαλάμου. Ο ρυθμός παραγωγής του ανέρχεται περίπου σε 2.5μL/min και η πλήρης ανανέωσή του γίνεται μέσα σε δύο ώρες.[142]

8.3 Αντλία παροχής του υδατοειδούς υγρού

Με βάση αυτό και με σκοπό την τροφοδοσία του αντιδραστήρα χρησιμοποιήθηκε μία αντλία παροχής (Fresenius Kabi, Pilot C, Bad Homburg, Germany), που εξασφάλιζε συνεχή και σταθερή ροή του συνθετικού υδατοειδούς υγρού προς το εσωτερικό του αντιδραστήρα. Ο ρυθμός ροής υπολογίσθηκε και ρυθμίστηκε στα 0.2 mL/h ώστε να προσομοιάζεται με τον αντίστοιχο in vivo ρυθμό, ο οποίος επικρατεί εντός του οφθαλμού.

Με τη βοήθεια της αντλίας παροχής επιτυγχάνονταν η συνεχής τροφοδοσία του μοντέλου προσομοίωσης και η διαρκής ανανέωση του υδατοειδούς υγρού από το εσωτερικό του αντιδραστήρα, έτσι ώστε οι ενδοφακοί που εμπεριέχονται στο δειγματοφορέα να βρίσκονται σε διαρκή έκθεση στο συνθετικό υδατοειδές υγρό. (Εικόνα 8.3)

8.3 ΕΝΔΟΦΑΚΟΙ

Οι ενδοφακοί που χρησιμοποιήθηκαν για την έναρξη του πειράματος ήταν τρεις όμοιοι υδρόφιλοι ακρυλικοί φακοί, προερχόμενοι από την ίδια κατασκευαστική εταιρεία (SOFTEC III, LH-5000; LENSTEC Inc, St. Petersburg, Florida, USA), κατασκευασμένοι από ιατρικού βαθμού συμπολυμερές υδρόφιλου ακρυλικού με πολυμεριζόμενο αναστολέα υπεριωδών ακτίνων (UV). Το υδρόφιλο πολυμερές που χρησιμοποιήθηκε για την κατασκευή τους ήταν μεθακρυλικό άλας υδροξυαιθυλενίου (HEMA) με 26% περιεκτικότητα σε νερό. (Εικόνα 8.4)

Οι υδρόφιλοι φακοί είχαν δομή τριών τμημάτων με διάμετρο οπτικού σώματος 6mm και ολική διάμετρο 12.75mm, ενώ τα πόδια του φακού ήταν σχήματος C. Κάθε φακός είχε αποστειρωθεί σε αυτόκαυστο σε φιαλίδιο φακών που περιέχεται σε σφραγισμένο σακουλάκι Tyrek και διατηρούνταν σε ένα πλαστικό σύστημα χορήγησης με αποστειρωμένο 0.9% φυσιολογικό ορό. Το περιεχόμενο παρέμενε ανέπαφο και αποστειρωμένο μέχρι τη στιγμή της χρησιμοποίησής του.

8.4 Ενδοφακός SOFTEC III, LH-5000

Εντός του αντιδραστήρα τοποθετήθηκαν ταυτόχρονα τρεις όμοιοι φακοί της ίδιας κατηγορίας στις αντίστοιχες θέσεις του δειγματοφορέα. Οι φακοί αυτοί χαρακτηρίσθηκαν ως Α, Β και Γ. Ο λόγος της ταυτόχρονης χρησιμοποίησης των τριών ενδοφακών ήταν η μεγιστοποίηση της διαθέσιμης επιφάνειας που θα εκτείθετο στο υδατοειδές υγρό ώστε να επιταχυνθεί η διαδικασία, αλλά και ώστε να μελετηθεί καλύτερα η κινητική του σχηματισμού των εναποθέσεων.

Σε όλη την διάρκεια της πειραματικής διαδικασίας οι φακοί ήταν ασφαλισμένοι σε σταθερή θέση στο δειγματοφορέα και η έκθεσή τους στο συνθετικό υδατοειδές υγρό ήταν συνεχής μέσω της ανανέωσής του από την αντλία ρυθμιζόμενης παροχής.

Ο πρώτος ενδοφακός Α αφαιρέθηκε από τον αντιδραστήρα πέντε μήνες μετά την έναρξη του πειράματος, ενώ οι φακοί Β και Γ μετακινήθηκαν στους εννέα και δώδεκα μήνες αντίστοιχα. Οι μέθοδοι που χρησιμοποιήθηκαν για τη μελέτη των φακών και την ανίχνευση και ταυτοποίηση των εναποθέσεων στην επιφάνειά τους ήταν ίδιες σε όλες τις περιπτώσεις.

Μετά την ολοκλήρωση της πειραματικής διαδικασίας και της εξέτασης και των τριών φακών, στο πειραματικό μοντέλο τοποθετήθηκαν τρεις άλλοι φακοί διαφορετικής κατηγορίας και προέλευσης από τους πρώτους και όμοιοι μεταξύ τους όσον αφορά τη δομή και το υλικό κατασκευής τους (Acri.Tec, A Carl Zeiss Meditec Company, Hennigsdorf, Germany), δεδομένου ότι σκοπός του πειράματος ήταν η παρακολούθηση του φαινομένου και η εκτίμηση της κινητικής του σχηματισμού των εναποθέσεων σε φακούς κατασκευασμένους από διαφορετικά βιοϋλικά.

Οι νέοι αυτοί φακοί ήταν υδρόφιλοι με 25% περιεκτικότητα σε νερό και αντίθετα με τους προηγούμενους, επικαλύπτονταν στην πρόσθια επιφάνειά τους με ένα στρώμα υδρόφοβου υλικού, καθώς επίσης και από έναν παράγοντα απορρόφησης της υπεριώδους ακτινοβολίας, όπως και οι προηγούμενοι. Επρόκειτο για φακούς τριών τμημάτων, με πόδια σχήματος C, χρώματος μπλε, κατασκευασμένους από το ίδιο, με το οπτικό σώμα, υλικό. Οι φακοί διατηρούνταν σε αποστειρωμένη συσκευασία μέχρι τη στιγμή της χρησιμοποίησής τους. Για τη διάκρισή τους χαρακτηρίσθηκαν ως Α΄, Β΄ και Γ΄ και αφαιρέθηκαν από το μοντέλο στους πέντε, έντεκα και δεκαοκτώ μήνες αντίστοιχα.

8.4 ΘΕΡΜΟΚΡΑΣΙΑ ΚΑΙ pH

Όλα τα πειράματα της παρούσας εργασίας πραγματοποιήθηκαν στους 37°C και σε σταθερό pH=7.4 ώστε να προσομοιάζονται όσο το δυνατόν καλύτερα οι συνθήκες μέσα στον ανθρώπινο οργανισμό. Η θερμοστάτηση γινόταν με ανακυκλοφορία νερού με τη βοήθεια αντλίας από λουτρό θερμοστατούμενο στους 37 ± 0.2°C. Το νερό κυκλοφορούσε συνεχώς στο εξωτερικό τοίχωμα του αντιδραστήρα ώστε να διασφαλίζει και να διατηρεί σταθερή θερμοκρασία στο εσωτερικό του και όμοια με την επικρατούσα in vivo στον ανθρώπινο οφθαλμό.

8.5 Η πειραματική διάταξη

Ο κυκλοφοριακός θερμοστάτης αποτελείται από θερμοστατούμενες αντιστάσεις και από θάλαμο μέσα στον οποίο υπάρχει ένα γυάλινο δοχείο γεμάτο με απεσταγμένο νερό (λουτρό). Το θερμοστατούμενο νερό κυκλοφορεί, μέσω μικρών σωλήνων, στο ενδιάμεσο των τοιχωμάτων του αντιδραστήρα με τη βοήθεια μιας αντλίας ώστε η θερμοκρασία του συνθετικού υδατοειδούς υγρού να παραμένει σταθερή. (Εικόνα 8.5)

Για τη μέτρηση του pH χρησιμοποιήθηκε πεχάμετρο με συνδυασμένο ηλεκτρόδιο υάλου Ag - $AgCl_2$, η οποία εξασφάλιζε την τιμή του σταθερή στο 7.4.

Το αισθητήριο όργανο για τη μέτρηση του pH αποτελείται από ζεύγη ηλεκτροδίων˙ το ηλεκτρόδιο υάλου και το ηλεκτρόδιο αναφοράς τα οποία είναι συνδεδεμένα σε ένα. Το ηλεκτρόδιο επιτρέπει τη μέτρηση του pH χωρίς να αλλοιώνει το εξεταζόμενο διάλυμα.

Η ιοντική ισχύς ήταν σταθερή κατά τη διάρκεια όλων των πειραμάτων, όπως επίσης η διατήρηση σταθερής της θερμοκρασίας και του pH εξασφάλιζε σταθερές συνθήκες υπερκορεσμού ώστε να μη συμβαίνει αυθόρμητη καταβύθιση. Επιπλέον και για διατήρηση σταθερής της θερμοκρασίας στους 37°C ο αντιδραστήρας ήταν κλεισμένος αεροστεγώς.

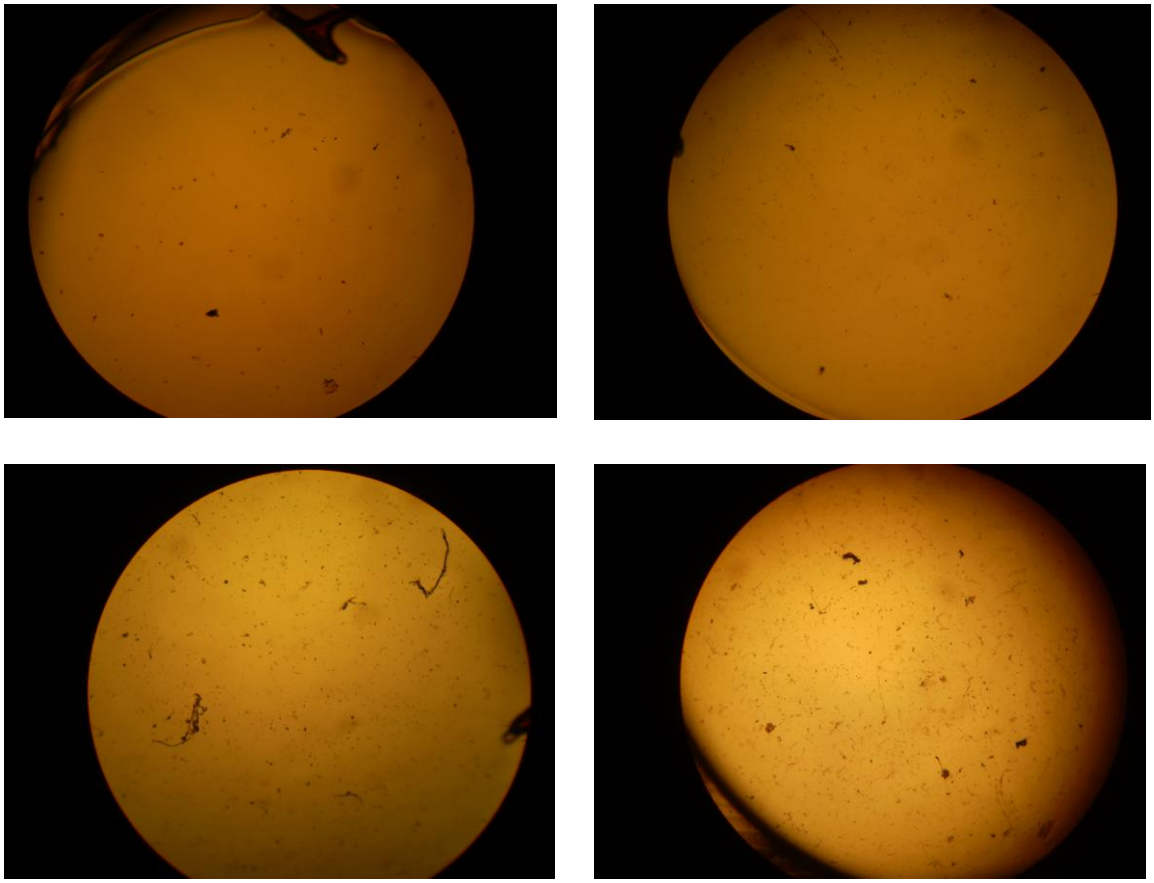
8.5 ΟΠΤΙΚΟ ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΟ

8.6 Παρατήρηση των φακών με το οπτικό μικροσκόπιο

Η παρακολούθηση των φακών γινόταν in situ καθημερινά με τη βοήθεια οπτικής μικροσκοπίας, με σκοπό την εκτίμηση της προόδου και της πορείας της διεργασίας θόλωσής τους, αλλά και ταυτόχρονη φωτογράφισή τους με φωτογραφική μηχανή OLYMPUS FE-210, 7.1 MEGAPIXEL.

Το σύνθετο οπτικό μικροσκόπιο είναι ένα οπτικό όργανο που χρησιμοποιείται για την παρατήρηση υπό μεγέθυνση (μέχρι και 2000x) αντικειμένων. Αποτελείται από μία πηγή φωτός, ένα συγκεντρωτικό, έναν αντικειμενικό και ένα προσοφθάλμιο φακό. (Εικόνα 8.6)

Το δείγμα τοποθετείται κοντά στον αντικειμενικό φακό, πολύ μικρής εστιακής απόστασης, ο οποίος σχηματίζει ένα πραγματικό είδωλό του. Το συγκεκριμένο είδωλο μεγεθύνεται από τον προσοφθάλμιο φακό σχηματίζοντας ένα φανταστικό είδωλο. Το μάτι παρατηρεί το είδωλο αυτό. Το μήκος του σωλήνα του μικροσκοπίου έχει συνήθως σταθερό μήκος (160 mm). Έτσι, η εστίαση γίνεται με μετακίνηση όλου του οπτικού συστήματος ως προς το παρατηρούμενο αντικείμενο, μέχρι να επιτευχθεί εστίαση για ευκρινή παρατήρηση. Τα οπτικά μικροσκόπια διαφέρουν ως προς τον τρόπο φωτισμού του παρατηρούμενου αντικειμένου και διακρίνονται σε μικροσκόπια διέλευσης και μικροσκόπια ανάκλασης φωτός. Δύο βασικές συνιστώσες του μικροσκοπίου είναι η πηγή φωτός και το διάφραγμα πεδίου, το οποίο καθορίζει τις διαστάσεις του παρατηρούμενου οπτικού πεδίου.



8.7 Φωτογράφιση των φακών στο οπτικό μικροσκόπιο. ΠΑΝΩ ΑΡΙΣΤΕΡΑ: Επιφάνεια του φακού ένα μήνα μετά την έναρξη του πειράματος. ΠΑΝΩ ΔΕΞΙΑ: Φακός Α στους πέντε μήνες. ΚΑΤΩ ΑΡΙΣΤΕΡΑ: Φακός Β στους εννέα μήνες. ΚΑΤΩ ΔΕΞΙΑ: Φακός Γ στους δώδεκα μήνες

Ο αντικειμενικός φακός δημιουργεί ένα πραγματικό είδωλο του αντικειμένου με μια εγκάρσια μεγέθυνση, τυπικές τιμές της οποίας είναι από 1x μέχρι 100x. Ο προσφθάλμιος φακός σχηματίζει την τελική εικόνα του αντικειμένου με μια επιπλέον

γωνιακή μεγέθυνση με τυπικές τιμές από 5x μέχρι 25x. Η τελική μεγεθυντική ισχύς είναι το γινόμενο των δύο ανωτέρω, με τυπικές τιμές από 5x μέχρι 2500x.

Με βάση τις δυνατότητες μεγέθυνσης του οπτικού μικροσκοπίου έγινε δυνατή η παρατήρηση και η φωτογράφιση των εναποθέσεων στην επιφάνεια των ενδοφακών, αλλά και η παρακολούθηση της εξέλιξης του φαινομένου, μετά από εκτίμηση της αύξησης του αριθμού αλλά και του μεγέθους των εναποθέσεων αυτών. Στις εικόνες οι οποίες ελήφθησαν ήταν δυνατόν να παρατηρηθεί οπτικά η πρόοδος και η εξέλιξη αυτών στη διάρκεια της πειραματικής διαδικασίας από την έναρξη μέχρι την ολοκλήρωσή της. (Εικόνα 8.7)

8.6 ΑΝΑΛΥΣΗ ΜΕ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΟ ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΟ ΣΑΡΩΣΗΣ ΚΑΙ ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΑ ΕΝΕΡΓΕΙΑΚΗΣ ΔΙΑΣΠΟΡΑΣ ΑΚΤΙΝΩΝ Χ

8.8 Το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο σάρωσης-ΗΜΣ

Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, οι φακοί Α, Β και Γ απομακρύνθηκαν από τον αντιδραστήρα στους πέντε, εννέα και δώδεκα μήνες αντίστοιχα, με σκοπό να μελετηθούν τόσο στην επιφάνεια όσο και στο εσωτερικό τους, ενώ η ανάλυση των φακών Α΄, Β΄ και Γ΄ έγινε στους πέντε, έντεκα και δεκαοκτώ μήνες αντίστοιχα.

Τα μορφολογικά χαρακτηριστικά των εναποθέσεων εξετάσθηκαν και μελετήθηκαν με τη βοήθεια του ηλεκτρονικού μικροσκοπίου σάρωσης (LEO SUPRA VP35; Carl Zeiss, Oberkochen, Germany), ενώ η χημική σύσταση των κρυσταλλιτών ταυτοποιήθηκε με μικροανάλυση με φασματοσκοπία ενεργειακής διασποράς ακτίνων Χ (JEOL 5200 with Oxford ISIS microanalysis unit; Oxford, United Kingdom). (Εικόνα 8.8)

8.9 Προετοιμασία των φακών για εισαγωγή στο θάλαμο δειγμάτων του ΗΜΣ

Μετά την αφαίρεσή τους από τον αντιδραστήρα οι φακοί ξεπλύθηκαν με τριπλά απεσταγμένο στείρο νερό, ώστε να απομακρυνθούν τυχόν υπολείμματα οργανικών υλικών, σκουπιδιών ή και αλάτων NaCl από την επιφάνειά τους και ακολούθως μεταφέρθηκαν σε άσηπτες συνθήκες, εντός αποστειρωμένου φιαλιδίου, στο εργαστήριο ηλεκτρονικής μικροσκοπίας του ΙΤΕ/ΕΙΧΗΜΥΘ με σκοπό τη μορφολογική εξέτασή τους στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο σάρωσης και για ημιποσοτική μικροανάλυση. (Εικόνα 8.9)

Όπως αναφέρθηκε και στο γενικό μέρος, σε ένα ηλεκτρονικό μικροσκόπιο σάρωσης, καθώς το δείγμα σαρώνεται, το παραγόμενο σήμα μετατρέπεται σε εικόνα με τη βοήθεια μιας φθορίζουσας οθόνης καθοδικού σωλήνα. Η μεγέθυνση ορίζεται ως το εμβαδόν της οθόνης προς το εμβαδόν της περιοχής που σαρώνεται. Απαραίτητη παράμετρος για τη λειτουργία του αποτελεί το σύστημα κενού με τιμές της τάξης 10^{-10} mm Hg, με σκοπό την παραγωγή, ανίχνευση και μέτρηση των ηλεκτρονίων. Η εστίαση της δέσμης των ηλεκτρονίων είναι δυνατή με τη βοήθεια συγκεντρωτικών ηλεκτρομαγνητικών φακών και ο αριθμός τους μετρείται μέσω μονάδας ανίχνευσης και εμφανίζεται σε οθόνη. (Εικόνα 8.10)

8.10 Οι φακοί εντός του θαλάμου του ηλεκτρονικού μικροσκοπίου σάρωσης (ΗΜΣ), στερεωμένοι στους αντίστοιχους δειγματοφορείς

Η ποιότητα της τελικής εικόνας εξαρτάται από την ενέργεια των ηλεκτρονίων, από τον ανιχνευτή μέσω της ευαισθησίας του, αλλά και το επίπεδο θορύβου του, το οποίο είναι επιθυμητό να βρίσκεται σε χαμηλά επίπεδα. Τα ηλεκτρόνια επιταχύνονται από τη διαφορά δυναμικού, η οποία επικρατεί μεταξύ ανόδου και καθόδου και διεγείρουν κάθε σημείο της φθορίζουσας οθόνης τόσο περισσότερο όσο περισσότερα είναι σε αριθμό. Καθώς η δέσμη των ηλεκτρονίων προσπίπτει στο δεσμό λαμβάνει χώρα μια σειρά αλληλεπιδράσεων με εκπομπή δευτερογενών και οπισθοσκεδαζόμενων ηλεκτρονίων.

Τα δευτερεύοντα ηλεκτρόνια είναι λίγα σε αριθμό και επομένως χρειάζονται ενίσχυση του αντίστοιχου σήματος, η οποία επιτυγχάνεται με την παρεμβολή πλάκας υψηλού θετικού δυναμικού, που έλκει τα ηλεκτρόνια και παράγει φωτόνια μετά την πρόσπτωσή τους. Με τον τρόπο αυτό γίνεται ενίσχυση του σήματος. Τα δευτερογενή ηλεκτρόνια παράγονται από μικρό βάθος της επιφάνειας του δείγματος αλλά χάνουν την πληροφορία της κατεύθυνσης από όπου προήλθαν καθώς συλλέγονται από διάφορες κατευθύνσεις και οδεύουν προς μία.

Αντίθετα τα οπισθοσκεδαζόμενα ηλεκτρόνια, αν και λιγότερα σε αριθμό, μπορούν να δώσουν πληροφορία για τη δομή της επιφάνειας, καθώς περιέχουν την πληροφορία της διεύθυνσης από όπου προήλθαν. Επίσης, δεν υπάρχει ανάγκη για ενίσχυση του ήδη ισχυρού σήματός τους.

8.11 Επικάλυψη των δειγμάτων με γραφίτη

Με την φασματοσκοπία ενεργειακής διασποράς ακτίνων Χ γίνεται χρήση των ιδιοτήτων των ακτίνων, οι οποίες έχοντας ενέργειες χαρακτηριστικές των ατομικών ειδών, ανιχνεύονται δίνοντας πληροφορίες για τη χημική σύσταση του δείγματος. Ένας τρόπος ανίχνευσης στηρίζεται στη μέτρηση της έντασης των παλμών που δημιουργούνται, καθώς τα εκπεμπόμενα από μία στοιβάδα ηλεκτρόνια και η κάλυψη του κενού - οπής που δημιουργείται από άλλα προερχόμενα από εξώτερες στοιβάδες, εκδηλώνεται με την απελευθέρωση ενέργειας υπό μορφή ακτίνων Χ. Τα ηλεκτρόνια που εκπέμπονται συλλέγονται, ανιχνεύονται και έτσι καταγράφεται η φύση του υλικού.

Πριν την εξέταση τα δείγματα των φακών επικαλύφθηκαν με γραφίτη ή με χρυσό, ώστε να γίνουν ηλεκτρικώς αγώγιμα. Αυτό γίνεται για την αποφυγή συγκέντρωσης ηλεκτρονίων από την προσπίπτουσα δέσμη και την συνακόλουθη ανάπτυξη στατικού ηλεκτρισμού (συσσώρευση ηλεκτρικών φορτίων σε μέρη του δείγματος-charging), ο οποίος έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση των σκεδαζόμενων από

την επιφάνεια ηλεκτρονίων και συνακόλουθα απώλεια της ευκρίνειας και ανάλυσης της λαμβανόμενης εικόνας. (Εικόνα 8.11)

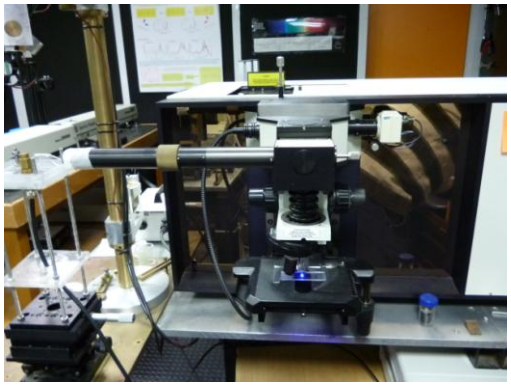
Οι παραπάνω τεχνικές χρησιμοποιήθηκαν για τη μελέτη και εξέταση της επιφάνειας αλλά και του εσωτερικού των ενδοφακών, αφού με τη χρήση χειρουργικού νυστεριού έγινε τομή του φακού στην κεντρική ζώνη του οπτικού του σώματος, έτσι ώστε να εκτιμηθεί η τυχόν ανάπτυξη του φαινομένου της ασβεστοποίησης και στο εσωτερικό του.

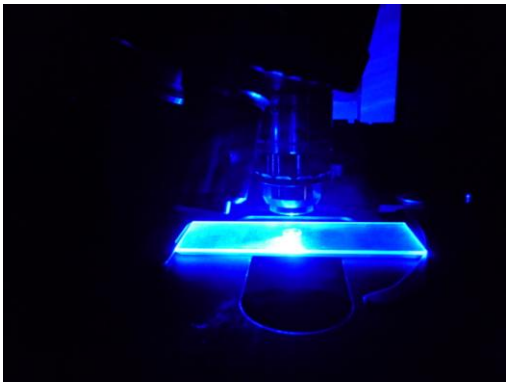
Στην παρούσα εργασία, παρότι χρησιμοποιήθηκε η περιθλασιμετρία ακτίνων Χ για την ταυτοποίηση του ανόργανου άλατος, λόγω της μικρής κατά μάζα συγκέντρωσής του, δεν κατέστη δυνατή η ανίχνευση χαρακτηριστικών ανακλάσεων.

8.7 ΑΝΑΛΥΣΗ ΜΕ ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΑ RAMAN

Όπως αναφέρθηκε και στο γενικό μέρος, η φασματοσκοπία Raman είναι ειδική φασματοσκοπική τεχνική που εφαρμόζεται για την έρευνα και μελέτη στοιχείων και πληροφοριών που αφορούν τη δομή των μορίων, των ιόντων, καθώς και των κρυστάλλων. Με την τεχνική αυτή είναι δυνατός ο προσδιορισμός των μορίων των διαφόρων χαρακτηριστικών ομάδων των οργανικών χημικών ουσιών.

Στη συγκεκριμένη πειραματική μελέτη η φασματοσκοπία Raman χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση και ταυτοποίηση των εναποθέσεων και τη μελέτη της χημικής δομής των κρυσταλλιτών που αναπτύχθηκαν στους φακούς του πειραματικού μοντέλου. Η χημική δομή των κρυσταλλιτών φωσφορικού ασβεστίου επιβεβαιώθηκε από αντίστοιχα φάσματα που ελήφθησαν με το φασματόμετρο Raman. (Εικόνα 8.12)





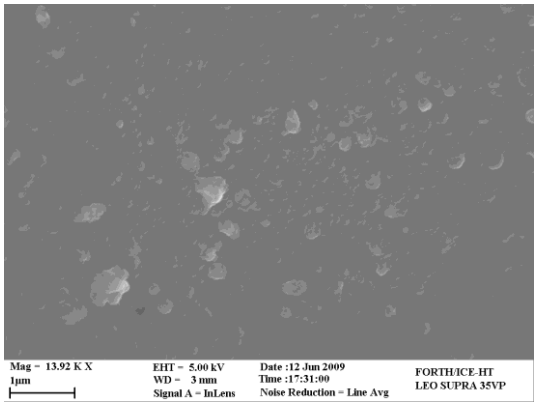
8.12 Φασματόμετρο Raman

9. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

9.1 ΕΝΔΟΦΑΚΟΣ Α-ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΣΤΟΥΣ ΠΕΝΤΕ ΜΗΝΕΣ

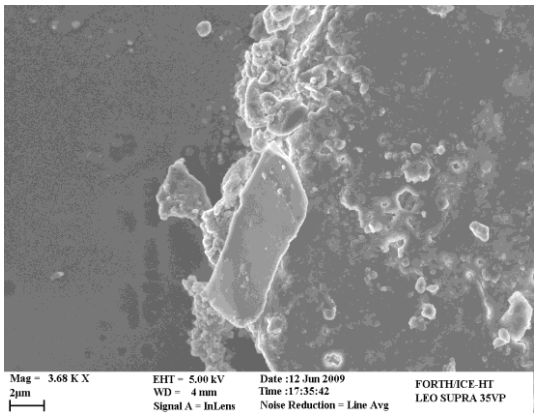
Πέντε μήνες μετά την έναρξη της πειραματικής διαδικασίας, ο φακός Α αφαιρέθηκε από τον αντιδραστήρα και μεταφέρθηκε στο εργαστήριο ηλεκτρονικής μικροσκοπίας του ΙΤΕ/ΕΙΧΗΜΥΘ με σκοπό τη μελέτη και εξέτασή του με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο σάρωσης και με φασματοσκοπία ενεργειακής διασποράς ακτίνων Χ. Έγινε ανάλυση και ταυτοποίηση των εναποθέσεων τόσο στην επιφάνεια όσο και στο εσωτερικό του φακού μετά από κάθετη τομή του.

9.1.1 Επιφάνεια φακού Α

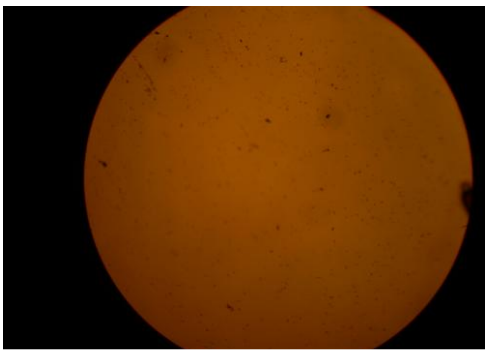


9.1 Ανάλυση με ΗΜΣ της επιφάνειας του φακού

Ολόκληρη η επιφάνεια του φακού σαρώθηκε και εξετάσθηκε με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο σάρωσης. Κοκκώδεις εναποθέσεις και νανοκρύσταλλοι πρισματικής μορφολογίας, που προσομοιάζουν με τη δομή του υδροξυαπατίτη, βρέθηκαν σε όλη την επιφάνεια, το μέγεθος των οποίων ήταν της τάξης των μερικών δεκάδων nm. (Εικόνα 9.1) Σε ορισμένα σημεία της επιφάνειας ωστόσο, βρέθηκαν και ανιχνεύθηκαν και μορφολογικοί σχηματισμοί με πλακοειδή διαμόρφωση, η δομή των οποίων έφερε ομοιότητες με την αντίστοιχη του φωσφορικού οκτασβεστίου. (Εικόνα 9.2) Το μέγεθος των πλακοειδών αυτών κρυστάλλων μετρήθηκε σε μερικές εκατοντάδες μm και θεωρήθηκε ως η ασταθής και πρόδρομη μορφή του φωσφορικού οκτασβεστίου, πριν την υδρόλυσή του στο θερμοδυναμικά σταθερό υδροξυαπατίτη. Επιπλέον, το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο σάρωσης αποκάλυψε στην επιφάνεια και την παρουσία σωληνοειδών επιμήκων σχηματισμών με βελονοειδή μορφολογία, η οποία μπορεί να αντιστοιχεί επίσης σε τυπική μορφολογία για τον υδροξυαπατίτη.



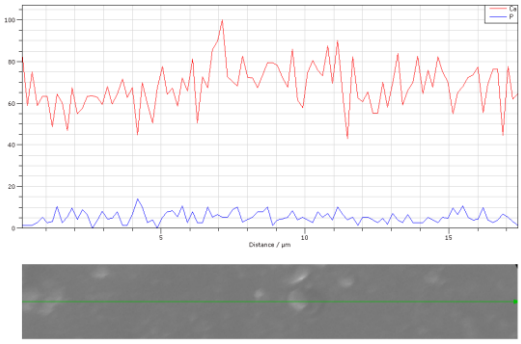
9.2 Σχηματισμοί πλακοειδούς διαμόρφωσης της επιφάνειας του φακού



9.3 Οπτική μικροσκοπία της επιφάνειας του φακού

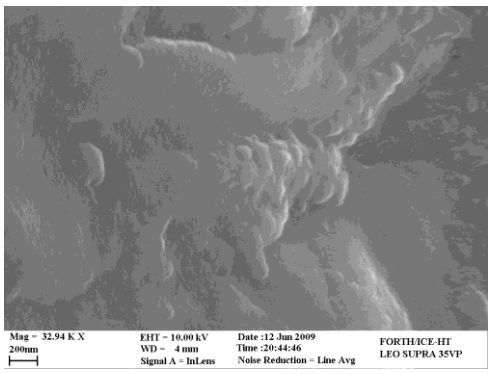
Οι σχηματισμοί αυτοί, που έδειχναν να εξαπλώνονται σε όλη την επιφάνεια του φακού ήταν σε αντιστοιχία με τις φωτογραφίες από το οπτικό μικροσκόπιο που έδειχναν σαφή αύξηση του αριθμού τους συγκριτικά με την ημέρα έναρξης του πειράματος και θεωρήθηκε ότι επρόκειτο για κρυστάλλους φωσφορικού ασβεστίου. (Εικόνα 9.3)

Ωστόσο, μετά από στοιχειακή ανάλυση και μικροανάλυση των εναποθέσεων με φασματοσκοπία ενεργειακής διασποράς ακτίνων Χ, διαπιστώθηκε αντίστοιχα προς τους κρυστάλλους μόνο η ύπαρξη σήματος ασβεστίου. Η στοιχειακή ανάλυση των σχηματισμών αποκάλυψε την παρουσία ισχυρού σήματος ως προς το ασβέστιο ενώ ίχνη μόνο φωσφόρου ανιχνεύθηκαν. Αντίστοιχα υψηλή ήταν και η παρουσία οργανικού πολυμερούς το οποίο σε συνδυασμό με το ασβέστιο θεωρήθηκε ότι ήταν υπεύθυνο για τη δημιουργία συσσωματωμάτων. Σύμφωνα με τα παραπάνω η παρουσία των σχηματισμών στην επιφάνεια του φακού αποδόθηκε είτε στην παρουσία Filler του πολυμερούς ($CaCO_3$), είτε σε δημιουργία αλάτων του ασβεστίου με το οργανικό πολυμερές. (Εικόνα 9.4)



9.4 Μικρονάλυση των εναποθέσεων της επιφάνειας

9.1.2 Εσωτερικό του φακού Α

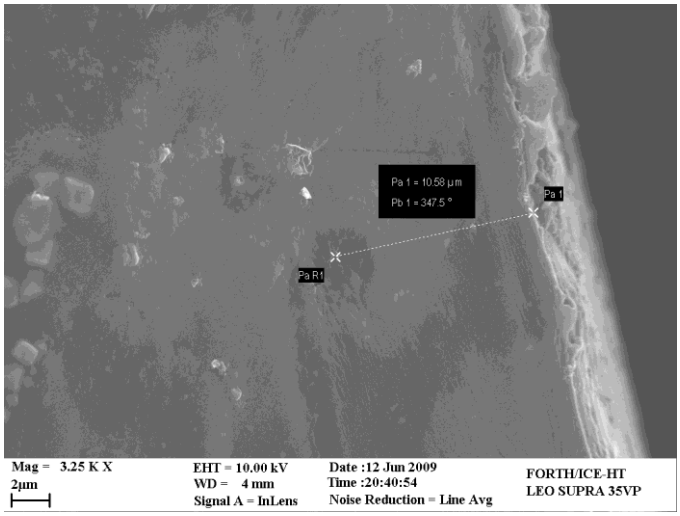


9.5 Κρυσταλλίτες υδροξυαπατίτη στο εσωτερικό

Ακολούθως, ο φακός τεμαχίστηκε σε δύο μέρη με τομή στο κέντρο του οπτικού σώματος, με σκοπό τη μελέτη και ανάπτυξη του φαινομένου στο εσωτερικό του. Αν και η παρουσία του οργανικού πολυμερούς ήταν ισχυρή, εντούτοις στο εσωτερικό βρέθηκαν, με τη βοήθεια του ηλεκτρονικού μικροσκοπίου σάρωσης, πλακοειδείς νανοκρύσταλλοι με μικροδομή χαρακτηριστική του υδροξυαπατίτη.

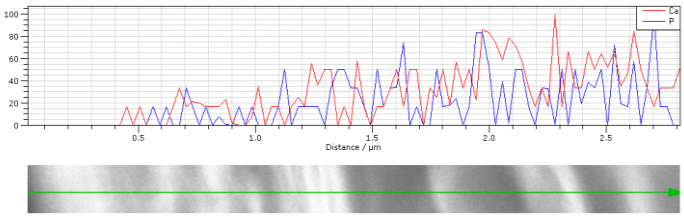
Το μέγεθος των κρυστάλλων αυτών ήταν λιγότερο από 100nm που αντιστοιχεί στο τυπικό μέγεθος του υδροξυαπατίτη. Μάλιστα, μετά από αύξηση της τάσης στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, με σκοπό την αύξηση της διακριτικής ικανότητάς του, το οργανικό πολυμερές υπέστη φθορά και καταστράφηκε, ενώ το ανόργανο υλικό αντίστοιχα πάνω από τους κρυστάλλους παρέμεινε ανέπαφο. (Εικόνα 9.5)

Κρυσταλλίτες φωσφορικού ασβεστίου στο εσωτερικό βρέθηκαν μέχρι και σε βάθος 10μm από την επιφάνεια του φακού ενώ μεγαλύτερη πλειοψηφία τους βρισκόταν σε μικρότερα βάθη και πιο κοντά στην επιφάνεια. (Εικόνα 9.6)



9.6 Κρυσταλλίτες σε βάθος 10μm από την επιφάνεια του φακού

Η χημική σύσταση των εναποθέσεων επιβεβαιώθηκε με μικροανάλυση, όπου αντίστοιχα πάνω από τους κρυσταλλίτες ανιχνεύθηκε ταυτόχρονα η παρουσία ασβεστίου και φωσφόρου. Η ισχύς του σήματος και οι αντίστοιχες κορυφές προσομοιάζουν με την αντίστοιχη αναλογία του υδροξυαπατίτη, όπου η στοιχειομετρική μοριακή αναλογία του ασβεστίου προς το φωσφόρο υπολογίσθηκε περίπου στην τιμή του 1.67. (Εικόνα 9.7) Αντίστοιχα προς το εσωτερικό, έντονη ήταν και η παρουσία σχηματισμών που ενώ μορφολογικά στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο σάρωσης έδειχναν δομή παρόμοια του υδροξυαπατίτη, εντούτοις στη χημική ανάλυσή τους με φασματοσκοπία ακτίνων Χ, απέδειξαν ότι επρόκειτο για οργανικό πολυμερές, αφού μόνο η παρουσία ασβεστίου έγινε εφικτή.



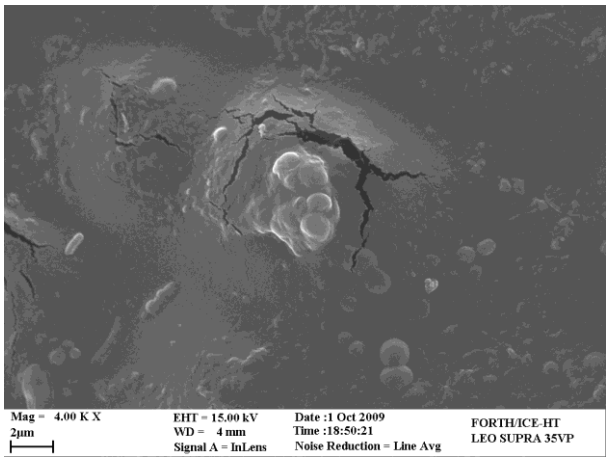
9.7 Μικροανάλυση των εναποθέσεων υδροξυαπατίτη

9.2 ΕΝΔΟΦΑΚΟΣ Β-ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΣΤΟΥΣ ΕΝΝΕΑ ΜΗΝΕΣ

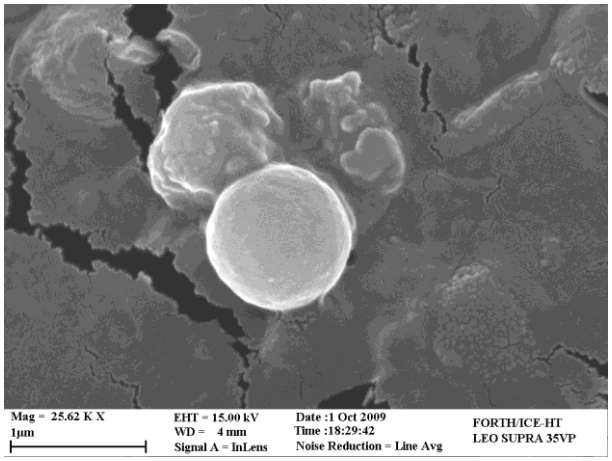
Ο φακός Β αφαιρέθηκε εννέα μήνες μετά την έναρξη του πειράματος και η ίδια μεθοδολογία ακολουθήθηκε για μελέτη τόσο της επιφάνειας όσο και του εσωτερικού του φακού.

9.2.1 Επιφάνεια φακού Β

Η εξέταση με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο σάρωσης αποκάλυψε την παρουσία σχηματισμών κοκκώδους εμφάνισης στην επιφάνεια σε έκταση μεγαλύτερη από ότι στον προηγούμενο φακό. Η αύξηση της πυκνότητας και του αριθμού των εναποθέσεων είχε επιβεβαιωθεί και με την οπτική μικροσκοπία. Οι κρύσταλλοι είχαν μορφολογία πρισματικών κρυστάλλων όμοιων με υδροξυαπατίτη και σε ορισμένες περιπτώσεις δημιουργούσαν συσσωματώματα στην επιφάνεια. (Εικόνα 9.8) Ωστόσο, η ανάλυση της χημικής τους σύστασης έδειξε ότι δεν επρόκειτο για κρυσταλλίτες φωσφορικού ασβεστίου παρά για οργανικό πολυμερές που κατά τόπους είχε διαβρωθεί και παραμορφωθεί, όπως επιβεβαιώθηκε και με μικροανάλυση με φασματοσκοπία ενεργειακής διασποράς ακτίνων Χ. Στα αντίστοιχα σημεία η εξέταση έδειξε την παρουσία ισχυρού σήματος άνθρακα, λόγω του οργανικού πολυμερούς και ίχνη μόνο ασβεστίου και φωσφόρου. Σε άλλα σημεία της επιφάνειας εκτός από την παρουσία των πολυάριθμων νανοκρυστάλλων βρέθηκαν και σχηματισμοί διαμέτρου αρκετών εκατοντάδων μm, σφαιρικής δομής, που έδιναν την εντύπωση να αναδύονται από το εσωτερικό του ενδοφακού καθώς η γύρω περιοχή του πολυμερούς είχε

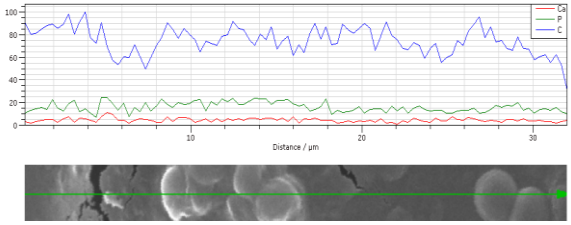


9.8 Εικόνα με το ΗΜΣ της επιφάνειας του φακού



9.9 Σφαιρικοί σχηματισμοί της επιφάνειας του φακού

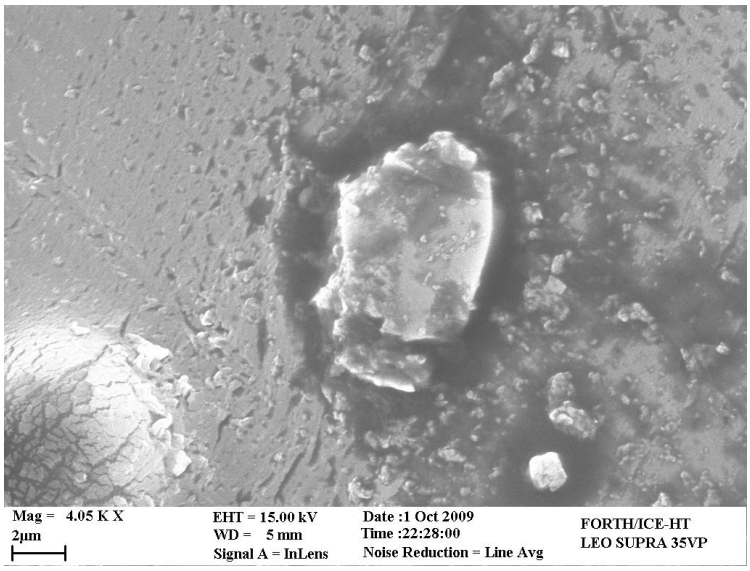
διαβρωθεί. (Εικόνα 9.9) Και ενώ η ηλεκτρονική μικροσκοπία σάρωσης έδινε την εντύπωση ότι αποτελούν συσσωματώματα κρυσταλλιτών φωσφορικού ασβεστίου, μετά από μικροανάλυση διαπιστώθηκε αντίστοιχα προς αυτούς η παρουσία μόνο ασβεστίου, συμπεραίνοντας ότι συνιστούν οργανικό άλας του ασβεστίου με το πολυμερές του φακού. (Εικόνα 9.10)



9.10 Μικροανάλυση των σχηματισμών της επιφάνειας

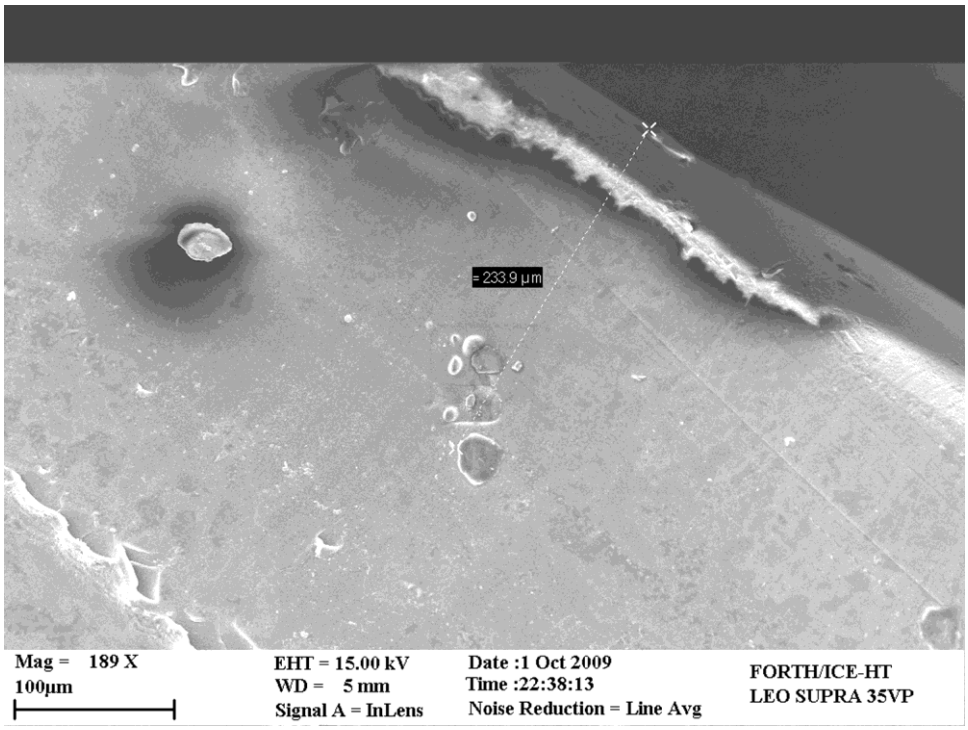
9.2.2 Εσωτερικό φακού Β

Ακολούθως ο φακός Β τεμαχίστηκε και μελετήθηκε στο εσωτερικό του με την ίδια μεθοδολογία όπως και ο πρώτος φακός. Η εξέταση με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο σάρωσης αποκάλυψε την παρουσία πολυάριθμων πρισματικών κρυστάλλων όμοιων με υδροξυαπατίτη στο εσωτερικό και μάλιστα σε μεγαλύτερη πυκνότητα και συγκέντρωση εν συγκρίσει με το προηγούμενο δείγμα. (Εικόνα 9.11)

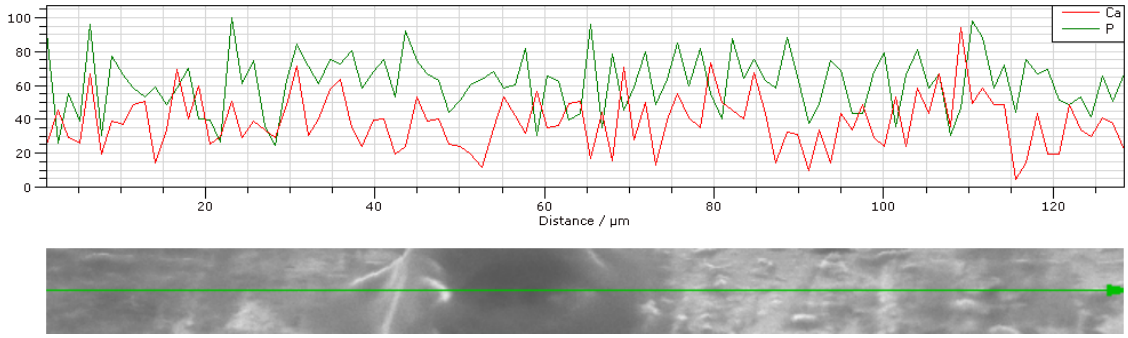


9.11 Κρύσταλλοι φωσφορικού ασβεστίου στο εσωτερικό του φακού

Το φαινόμενο είχε προχωρήσει αρκετά έντονα στο εσωτερικό και πιθανόν οι διαταραχές που επέφερε στη δομή του οργανικού πολυμερούς, ίσως να εξηγούν και την παραμόρφωσή του στην επιφάνεια του φακού. Κρυσταλλίτες βρέθηκαν σε διάφορα βάθη από την επιφάνεια του φακού φτάνοντας μέχρι και βάθος 233μm. (Εικόνα 9.12)



9.12 Υδροξυαπατίτης σε βάθος 233μm από την επιφάνεια του φακού



9.13 Μικροανάλυση κρυστάλων φωσφορικού ασβεστίου στο εσωτερικό

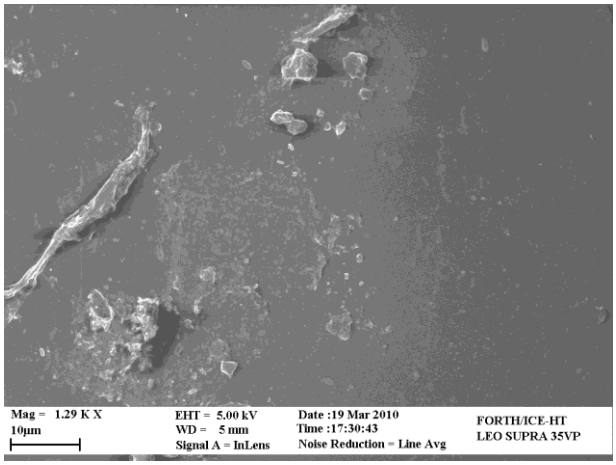
Εκτός όμως από πρισματικής μορφολογίας ανιχνεύθηκαν κρύσταλλοι στο εσωτερικό με πλακοειδή δομή όμοια με φωσφορικό οκτασβέστιο μεγαλύτερης διαμέτρου από τους πρώτους.

Η χημική τους σύσταση επιβεβαιώθηκε με μικροανάλυση, όπου αντίστοιχα πάνω από τις εναποθέσεις ανιχνεύθηκε υψηλό σήμα ασβεστίου και φωσφόρου. Ο λόγος της κορυφής του ασβεστίου προς την κορυφή του φωσφόρου και η στοιχειομετρική αναλογία του ασβεστίου προς το φωσφόρο ήταν 5:3 αντίστοιχα πάνω από τα σημεία ανίχνευσης υδροξυαπατίτη, ενώ αντίστοιχα ο λόγος ήταν 8:6 προς τα σημεία εναπόθεσης του φωσφορικού οκτασβεστίου. (Εικόνα 9.13)

9.3 ΕΝΔΟΦΑΚΟΣ Γ-ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΣΤΟΥΣ ΔΩΔΕΚΑ ΜΗΝΕΣ

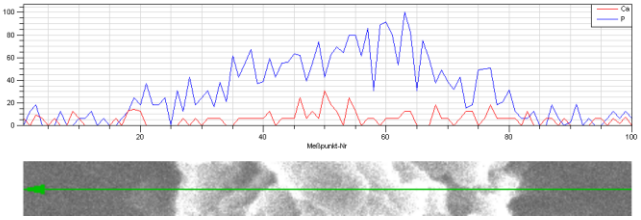
Ο φακός Γ εξετάστηκε ένα χρόνο μετά την έναρξη του πειράματος και η ίδια πρακτική ακολουθήθηκε για τη μελέτη των εναποθέσεων.

9.3.1 Επιφάνεια φακού Γ



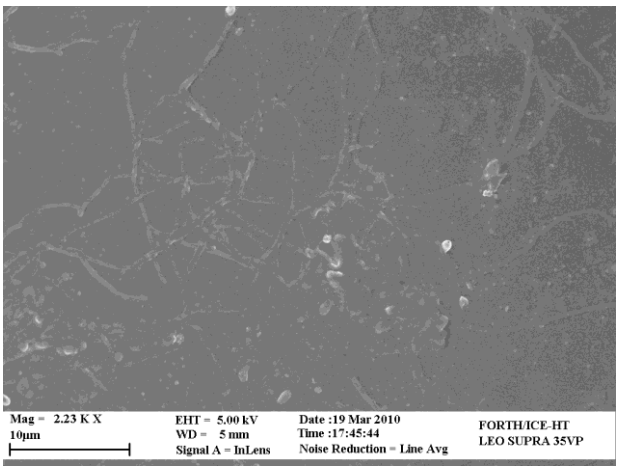
9.14 Εξέταση της επιφάνειας με το ΗΜΣ

Σχεδόν ολόκληρη η επιφάνεια του φακού ήταν επικαλυμμένη με κοκκώδεις εναποθέσεις όπως φαινόταν τόσο στο οπτικό μικροσκόπιο, όσο και στη σάρωση με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο. (Εικόνα 9.14) Πολυάριθμοι ωοειδείς κρύσταλλοι διαμέτρου μόλις μερικών δεκάδων nm εκτεινόταν σε όλη την επιφάνεια του οπτικού σώματος του φακού και μάλιστα σε στενή συνάφεια και επαφή μεταξύ τους. Οι κρύσταλλοι είχαν δομή τυπική με υδροξυαπατίτη, που όμως μετά από μικροανάλυση διαπιστώθηκε ότι δεν πρόκειται για κρυστάλλους φωσφορικού ασβεστίου παρά για filler πολυμερούς, αφού μόνο το ασβέστιο ανιχνεύθηκε αντίστοιχα πάνω από τους σχηματισμούς. (Εικόνα 9.15)



9.15 Μικροανάλυση των εναποθέσεων της επιφάνειας

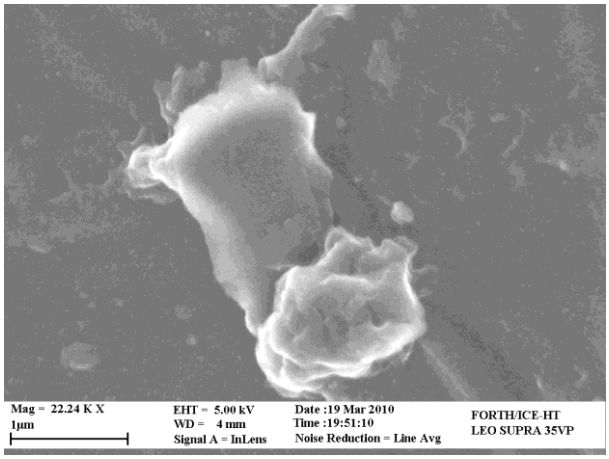
Σε άλλα σημεία της επιφάνειας έντονη παρουσία κρυσταλλιτών έδωσε την εντύπωση αλάτων φωσφορικού ασβεστίου. Η ανάλυση όμως, της χημικής τους σύστασης αποκάλυψε ότι επρόκειτο για άλατα NaCl, αποτέλεσμα κακού ξεπλύματος του φακού μετά την αφαίρεσή του από τον αντιδραστήρα. Στην επιφάνεια επίσης



9.16 Άλατα NaCl και οργανικό πολυμερές στην επιφάνεια

βρέθηκαν και ανιχνεύθηκαν πολυάριθμοι σχηματισμοί σωληνοειδούς διαμόρφωσης οι οποίοι συμπλέκονταν μεταξύ τους σε δικτυωτό σχηματισμό. Οι μικροσωληνίσκοι αυτοί μετά από μικροανάλυσή τους, απεδείχθη ότι προέρχονταν από παραμόρφωση του οργανικού πολυμερούς αποτέλεσμα της ασβεστοποίησης που αναπτύσσεται στο εσωτερικό. (Εικόνα 9.16)

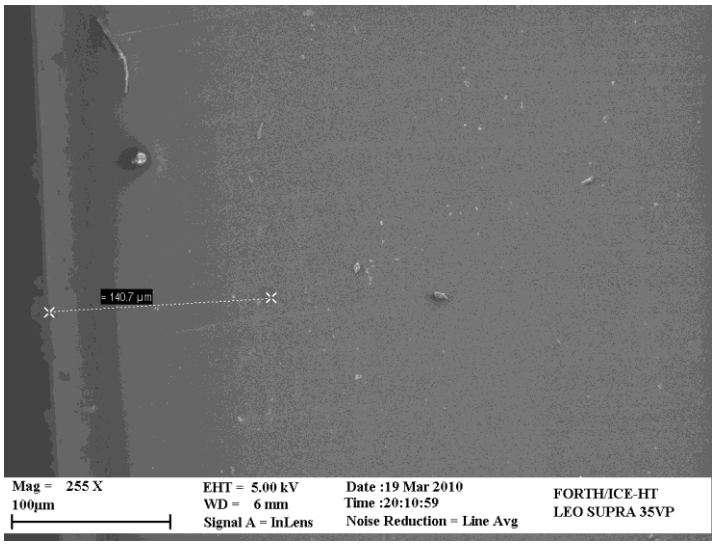
9.3.2 Εσωτερικό φακού Γ



9.17 Κρύσταλλοι υδροξυαπατίτη στο εσωτερικό

Μελέτη της εσωτερικής επιφάνειας του φακού, μετά από κοπή του, με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο σάρωσης και με μικροανάλυση, αποκάλυψε την παρουσία πληθώρας πρισματικών νανοκρυστάλλων υδροξυαπατίτη στο εσωτερικό, των οποίων η χημική σύσταση επιβεβαιώθηκε και με μικροανάλυση. (Εικόνα 9.17)

Οι κρύσταλλοι υδροξυαπατίτη ανιχνεύθηκαν σε ακόμη μεγαλύτερο βάθος συγκριτικά με το φακό Β, το οποίο μετρήθηκε περίπου σε 249μm από την επιφάνεια. Χαρακτηριστικό εύρημα ήταν ότι η κατανομή των εναποθέσεων παρατηρήθηκε να είναι κατά μήκος μιας γραμμής παράλληλης προς την επιφάνεια του φακού, διαχωριζόμενη από αυτήν με μια ελεύθερη ζώνη, όπου καμία ένδειξη εναπόθεσης και ασβεστοποίησης δεν είχε σημειωθεί. (Εικόνα 9.18)



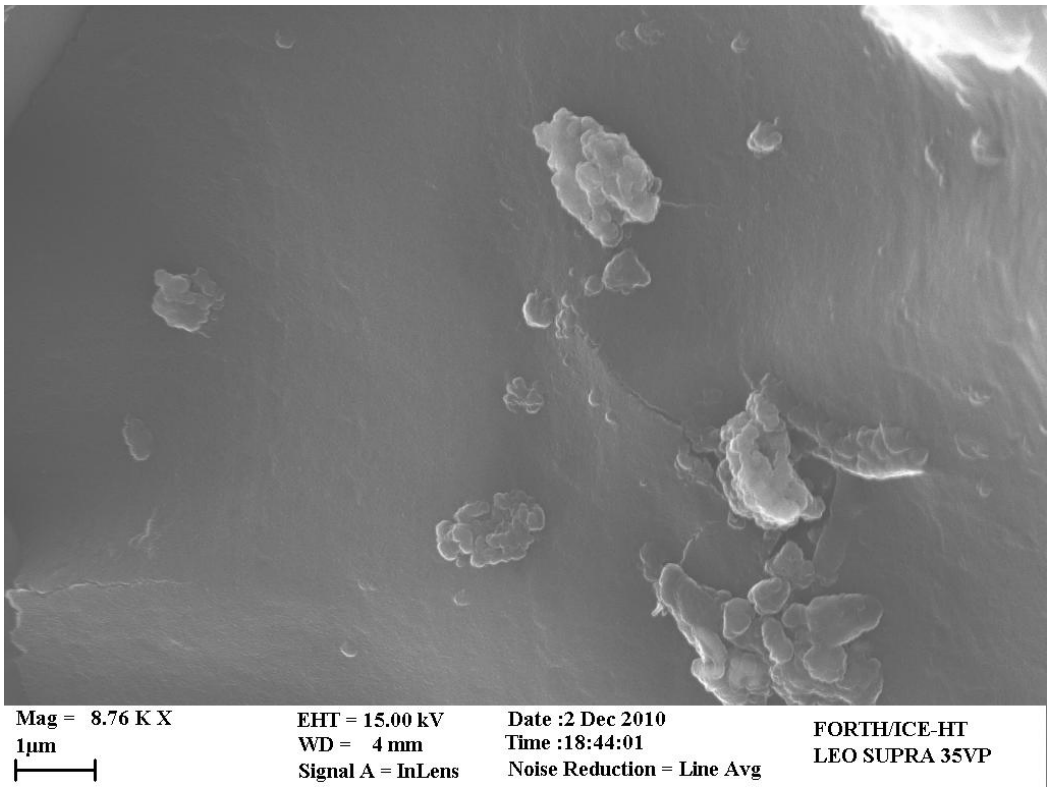
9.18 Κατανομή των κρυσταλλίτων κατά μήκος γραμμής παράλληλης προς την επιφάνεια κατόπιν εξέτασης με το ΗΜΣ

9.4 ΕΝΔΟΦΑΚΟΣ Α΄-ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΣΤΟΥΣ ΠΕΝΤΕ ΜΗΝΕΣ

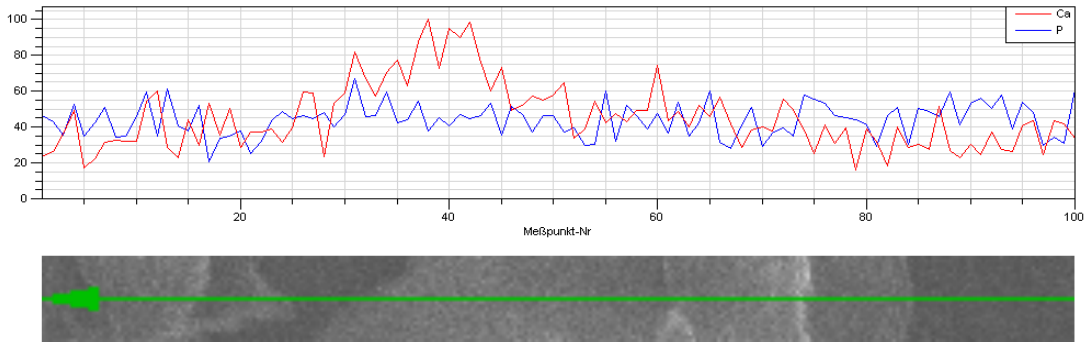
Πέντε μήνες μετά την τοποθέτηση στον πειραματικό αντιδραστήρα της δεύτερης κατηγορίας φακών, ο πρώτος εξ αυτών αφαιρέθηκε και οι ίδιες αναλυτικές μέθοδοι ακολουθήθηκαν για την εξέτασή του. Μελετήθηκε τόσο η πρόσθια επιφάνεια του φακού με την υδρόφοβη επικάλυψη, όσο και η οπίσθια αυτού που στερούνταν το υδρόφοβο υλικό. Ακολούθως ο φακός τεμαχίστηκε ώστε να εξετασθεί η ανάπτυξη του φαινομένου στην τομή του.

9.4.1 Πρόσθια επιφάνεια

Εξέταση με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο σάρωσης αποκάλυψε ότι η πρόσθια επιφάνεια, η οποία επικαλυπτόταν με ένα στρώμα υδρόφοβου υλικού πάχους 140 μm, είχε έντονη την παρουσία σχηματισμών μορφολογίας όμοιας με κρυστάλλων φωσφορικού ασβεστίου. (Εικόνα 9.19) Οι απατιτικοί αυτοί κρύσταλλοι επεκτείνονταν σε όλη την πρόσθια υδρόφοβη επιφάνεια του φακού και μικροανάλυση επιβεβαίωσε ότι επρόκειτο για υδροξυαπατίτη. (Εικόνα 9.20) Ουσιαστικά αποτελούσαν συσσωματώματα πολυάριθμων μικρών κρυστάλλων διαμέτρου μερικών δεκάδων nm, χαρακτηριστικών του μεγέθους του υδροξυαπατίτη.



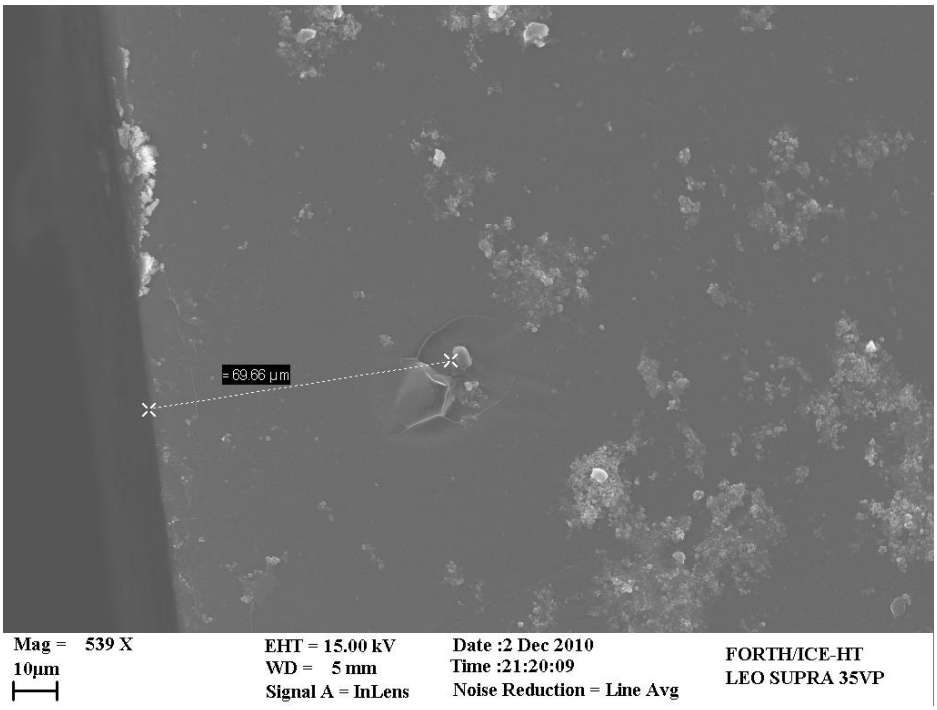
9.19 Κρύσταλλοι φωσφορικού ασβεστίου στην πρόσθια επιφάνεια του φακού



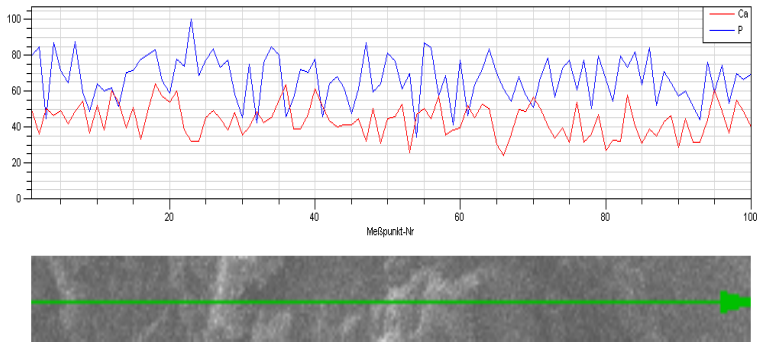
9.20 Μικροανάλυση των εναποθέσεων της πρόσθιας επιφάνειας

Ακολούθως, μελετήθηκε το εσωτερικό του φακού από την πλευρά της πρόσθιας επιφάνειας. Η τομή σαρώθηκε σε διάφορα βάθη από την επιφάνεια και έγινε μικροανάλυση, με σκοπό την ανάλυση της χημικής σύστασης των διαφόρων σχηματισμών εντός αυτής. Η ηλεκτρονική μικροσκοπία σάρωσης αποκάλυψε σχηματισμούς ακανόνιστου σχήματος και μορφολογίας και η μικροανάλυση απέδειξε ότι συνιστούν οργανικό υλικό, μέρος του πολυμερούς του φακού, αφού δε βρέθηκε σήμα φωσφόρου εντός αυτών. Κρύσταλλοι φωσφορικού ασβεστίου δεν βρέθηκαν στο εσωτερικό από την πλευρά της πρόσθιας επιφάνειας ακόμη και όταν η τομή εξετάσθηκε μέχρι και σε βάθος 248 μm.

9.4.2 Οπίσθια επιφάνεια



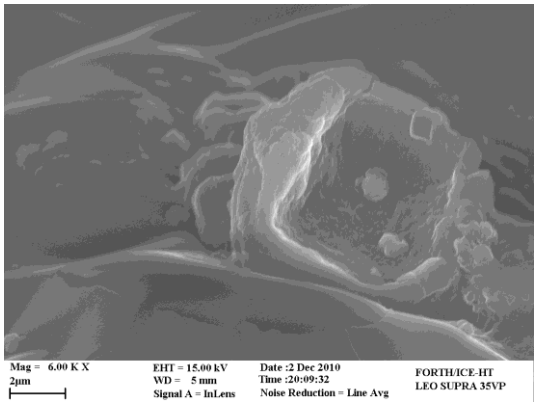
9.21 Ανάλυση με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο σάρωσης του εσωτερικού του φακού



9.22 Μικροανάλυση των εναποθέσεων στο εσωτερικό

Ακολούθως μελετήθηκε η οπίσθια επιφάνεια του φακού η οποία στερούνταν την υδρόφοβη επικάλυψη. Πολυάριθμοι σχηματισμοί κάλυπταν την επιφάνεια όμοιοι προς φωσφορικό ασβέστιο όπως φάνηκε με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο σάρωσης, όμως η μικροανάλυσή τους επιβεβαίωσε ότι απλά αποτελούν οργανικό πολυμερές. Η οπίσθια επιφάνεια ήταν ελεύθερη εναποθέσεων και καμιά ένδειξη ασβεστοποίησης δεν σημειώθηκε σε αυτήν.

Αντίθετα, όταν μελετήθηκε το εσωτερικό της διαπιστώθηκε ότι το φαινόμενο της ασβεστοποίησης είχε προχωρήσει έντονα στην τομή. (Εικόνα 9.21) Κρύσταλλοι φωσφορικού ασβεστίου βρέθηκαν σε διάφορα βάθη από την επιφάνεια. Η πλακοειδής μορφολογία των κρυσταλλιτών χαρακτηριστική της αντίστοιχης μορφολογίας του φωσφορικού οκτασβεστίου επιβεβαιώθηκε με μικροανάλυση.(Εικόνα 9.22)



9.23 Συσσωματώματα κρυστάλλων στο εσωτερικό

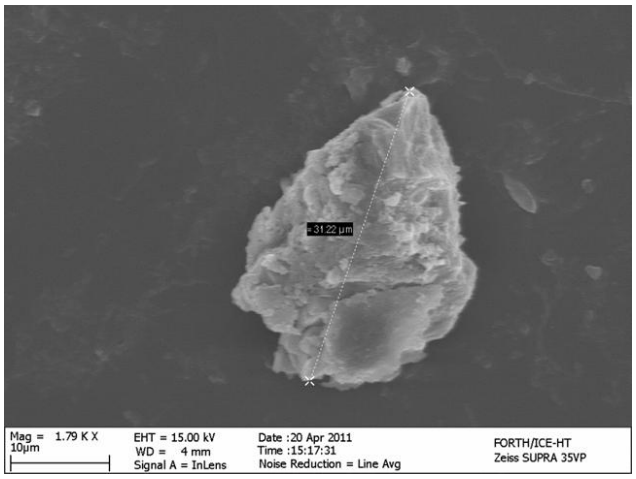
Οι περισσότεροι κρύσταλλοι είχαν υπόστρωμα φωσφορικού οκτασβεστίου και πάνω σε αυτό γινόταν μερικώς ανάπτυξη κρυστάλλων υδροξυαπατίτη, αποτέλεσμα της υδρόλυσης της πρόδρομης φάσης. (Εικόνα 9.23) Αντίθετα, στην πρόσθια επιφάνεια ανιχνεύθηκαν αμιγώς κρύσταλλοι υδροξυαπατίτη.

9.5 ΕΝΔΟΦΑΚΟΣ Β`-ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΣΤΟΥΣ ΕΝΤΕΚΑ ΜΗΝΕΣ

Στους έντεκα μήνες από την έναρξη της δεύτερης πειραματικής διαδικασίας, αφαιρέθηκε από το μοντέλο ο δεύτερος φακός της ίδιας κατηγορίας. Όπως και στις προηγούμενες περιπτώσεις ο φακός μελετήθηκε στις δύο επιφάνειές του˙ την πρόσθια υδρόφοβη και την οπίσθια υδρόφιλη, αλλά και στο εσωτερικό του μετά από τομή αυτού.

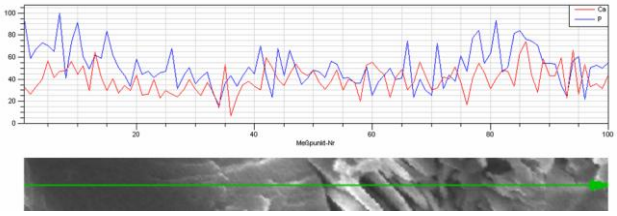
9.5.1 Πρόσθια επιφάνεια

Στην πρόσθια επιφάνειά του ανιχνεύθηκαν με την ηλεκτρονική μικροσκοπία σάρωσης αλλά και με μικροανάλυση κρύσταλλοι φωσφορικού ασβεστίου. Οι κρύσταλλοι φαινόνταν να έχουν συνάφεια με το πολυμερές του φακού. Δεν ήταν απομονωμένοι κρυσταλλίτες, αλλά περιβάλλονταν από πολυμερική μήτρα. Αυτό συνιστά ένδειξη ότι στην επιφάνεια δεν υπάρχει τυχαία εναπόθεση κρυσταλλιτών, αλλά ότι αυτοί βρίσκονται σε συνάφεια με το οργανικό πολυμερές, αποτελούν δηλαδή συνέχειά του. Το γεγονός αυτό έρχεται να επιβεβαιώσει την αρχική υπόθεση ότι οι κρύσταλλοι αναπτύσσονται στις επιφανειακές υδροξυλικές ομάδες του υλικού του ενδοφακού. Το μέγεθος των κρυσταλλικών εναποθέσεων έφτανε μέχρι και 31 μm, το οποίο υποδηλώνει ότι αποτελούν συσσωματώματα υδροξυαπατίτη και φωσφορικού οκτασβεστίου. (Εικόνα 9.24)



9.24 Συσσωματώματα κρυσταλλιτών στην επιφάνεια του φακού

Σε ορισμένα σημεία της πρόσθιας επιφάνειας η μικροανάλυση αποκάλυψε την παρουσία μόνο ασβεστίου αντίστοιχα πάνω από τις εναποθέσεις, γεγονός που οδήγησε στο συμπέρασμα ότι οι αντίστοιχοι σχηματισμοί αποτελούν οργανικό άλας ασβεστίου ή αποδομημένο πολυμερές του φακού. Ταυτόχρονα, αρκετοί ψευδομορφικοί κρύσταλλοι φωσφορικού οκτασβεστίου ανιχνεύθηκαν καθόλη την έκταση της πρόσθιας επιφάνειας, οι οποίοι μπορεί να έχουν μορφολογία όμοια με φωσφορικό οκτασβέστιο, στην πραγματικότητα όμως έχουν υδρολυθεί σε μικρότερους πρισματικούς κρυστάλλους υδροξυαπατίτη.

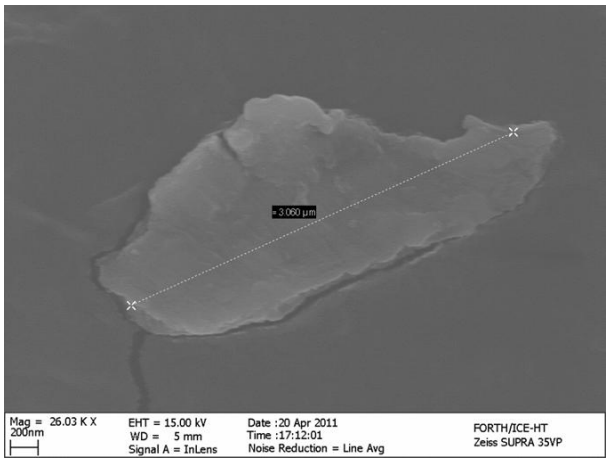


9.25 Μικροανάλυση των κρυσταλλιτών της πρόσθιας επιφάνειας

Στους έντεκα μήνες σχεδόν όλη η πρόσθια υδρόφοβη επιφάνεια του φακού Β΄ ήταν καλυμμένη με άλατα φωσφορικού ασβεστίου. (Εικόνα 9.25) Αντίθετα, στην τομή της πρόσθιας επιφάνειας ελάχιστοι κρύσταλλοι φωσφορικού ασβεστίου βρέθηκαν μόλις κάτω ή σχεδόν σε επαφή με αυτήν.

9.5.2 Οπίσθια επιφάνεια

Αντίθετα με την πρόσθια υδρόφοβη επιφάνεια, η οπίσθια υδρόφιλη εξακουλουθούσε να παραμένει ελεύθερη εναποθέσεων όπως διαπιστώθηκε με την ηλεκτρονική μικροσκοπία σάρωσης αλλά και με μικροανάλυση. Αποδομημένο οργανικό πολυμερές του φακού ανιχνεύθηκε σε ορισμένα μόνο σημεία και των δύο επιφανειών, προφανώς γιατί η ασβεστοποίηση προκάλεσε διαταραχές σε αυτό, το οποίο έχασε την ομοιογενή του δομή, ξετυλίχθηκε και παρασύρθηκε αντίστοιχα σε ορισμένες περιοχές της επιφάνειας.

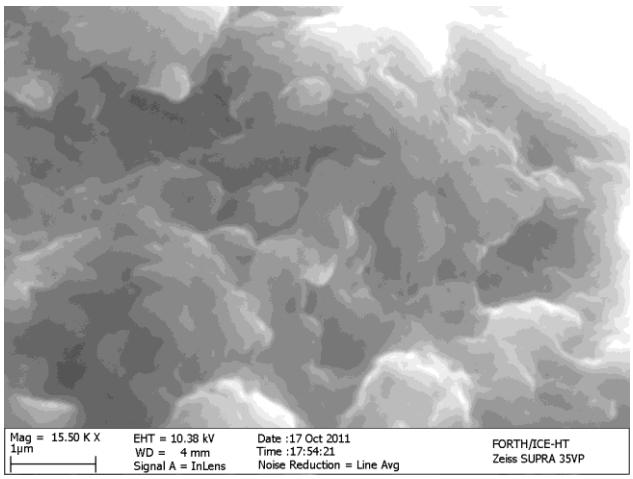


9.26 Συσσωματώματα κρυσταλλιτών στο εσωτερικό του φακού

Στην τομή της οπίσθιας επιφάνειας, που δεν έφερε την υδρόφοβη επικάλυψη, κρυσταλλίτες βρέθηκαν έντονα στο εσωτερικό σε διάφορα βάθη, φτάνοντας μέχρι και 624 μm από την επιφάνεια. Κρύσταλλοι διαμέτρου μέχρι και 7 μm και πλακοειδούς μορφολογίας, όμοιας με φωσφορικό οκτασβέστιο, βρέθηκαν κοντύτερα στην επιφάνεια, ενώ εμφανής ήταν η υδρόλυση των επιφανειακών τους στρωμάτων σε μικρότερους κρυστάλλους διαμέτρου μερικών nm, αντίστοιχων προς υδροξυαπατίτη. (Εικόνα 9.26) Σε μεγαλύτερα βάθη από την οπίσθια επιφάνεια η μορφολογία των κρυσταλλιτών προσέγγιζε αυτή του υδροξυαπατίτη. Η χημική τους σύσταση επιβεβαιώθηκε με μικροανάλυση, όπου απέδειξε μεγαλύτερη αναλογία του λόγου ασβέστιο προς φωσφόρο, συγκριτικά με αυτήν που αντιστοιχεί στο φωσφορικό οκτασβέστιο, για το οποίο ο λόγος Ca/P είναι 1.33 ενώ για τον υδροξυαπατίτη ο αντίστοιχος λόγος είναι 1.67.

9.6 ΕΝΔΟΦΑΚΟΣ Γ΄-ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΣΤΟΥΣ 18 ΜΗΝΕΣ

Ο τρίτος και τελευταίος φακός του πειραματικού μοντέλου αφαιρέθηκε και εξετάσθηκε 18 μήνες από την έναρξη της πειραματικής διαδιακασίας.



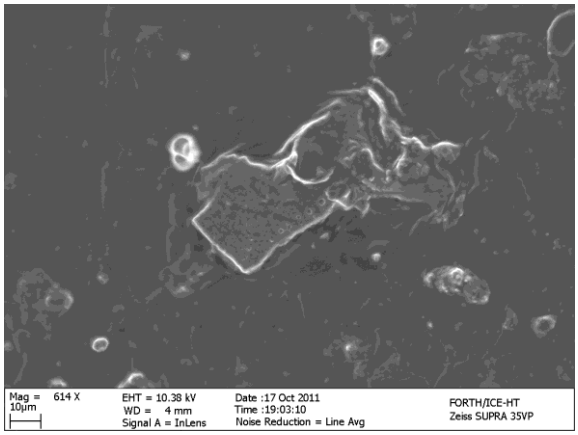
9.27 Εξέταση με το ΗΜΣ της επιφάνειας του φακού

9.6.1 Πρόσθια επιφάνεια

Στην πρόσθια υδρόφοβη επιφάνεια του φακού διαπιστώθηκε πληθώρα κρυστάλλων φωσφορικού ασβεστίου που συγκριτικά με τον φακό Β΄ ήταν σε πολύ μεγαλύτερη συγκέντρωση. (Εικόνα 9.27) Οι διαστάσεις των κρυσταλλικών εναποθέσεων έφταναν μέχρι τα 700 nm, αρκετά μικρότερες δηλαδή από τις διαστάσεις των εναποθέσεων στο δεύτερο φακό, που έφταναν σε μέγεθος της τάξης των 1, 2 ή και 5 μm, αποτέλεσμα της σταδιακής και προοδευτικής υδρόλυσής τους σε υδροξυαπατίτη.

Ωστόσο, δεν αποτελούν ακόμη αμιγή μορφή υδροξυαπατίτη, παρά πρόδρομη μορφή αυτού, αν και στην επιφάνεια αυτών των σχηματισμών ανιχνεύθηκαν κρυσταλλίτες πρισματικής μορφής, διαμέτρου μόλις μερικών δεκάδων nm που αντιστοιχούν σε υδροξυαπατίτη. Αυτό βρίσκεται σε συμφωνία με τις αρχικές υποθέσεις σύμφωνα με τις οποίες με την πάροδο του χρόνου, όλες οι πρόδρομες ασταθείς μορφές του φωσφορικού ασβεστίου υδρολύονται στο θερμοδυναμικά σταθερό υδροξυαπατίτη.

Τομή του φακού επέτρεψε τη μελέτη του φαινομένου στο εσωτερικό αυτού και όπως και στους πρώτους φακούς, η τομή της πρόσθιας επιφάνειας ήταν ελεύθερη εναποθέσεων.



9.28 Κρύσταλλοι φωσφορικού ασβεστίου στην οπίσθια επιφάνεια

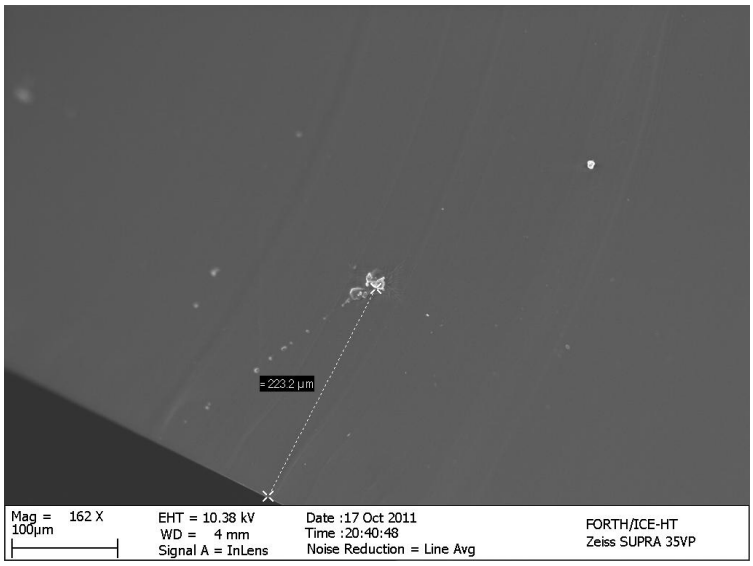
9.6.2 Οπίσθια επιφάνεια

Στην οπίσθια υδρόφιλη επιφάνεια του φακού Γ΄ διαπιστώθηκε με την ηλεκτρονική μικροσκοπία σάρωσης η παρουσία κρυσταλλιτών φωσφορικού ασβεστίου, που δεν είχαν παρατηρηθεί στους προηγούμενους δύο φακούς της ίδιας κατηγορίας. Η

χημική σύσταση αυτών των εναποθέσεων επιβεβαιώθηκε με μικροανάλυση.

Ωστόσο, η διαφορά τους από τους αντίστοιχους της πρόσθιας επιφάνειας του φακού, ήταν ότι οι κρύσταλλοι αυτοί ήταν πιο επίπεδοι και λείοι και σε μεγαλύτερη συνάφεια με την πολυμερική μήτρα, γεγονός που μαρτυρά ότι οι σχηματισμοί αυτοί προέρχονται από το εσωτερικό του φακού, όπου το φαινόμενο είχε εξελιχθεί από την αρχή και σε εντονότερο βαθμό. (Εικόνα 9.28) Αντίθετα, οι κρυσταλλίτες της πρόσθιας επιφάνειας είχαν περισσότερο ανώμαλη μορφολογία και ξεχώριζαν πιο εύκολα από το οργανικό πολυμερές, δεδομένου ότι εδώ το φαινόμενο της ασβεστοποίησης ξεκίνησε από την αρχή στην επιφάνεια και όχι στο εσωτερικό του φακού.

Οι εναποθέσεις της οπίσθιας επιφάνειας έφθασαν σε μέγεθος του 1.5-2 μm χαρακτηριστικού του φωσφορικού οκτασβεστίου και όπως και στην περίπτωση των αντίστοιχων σχηματισμών της πρόσθιας επιφάνειας, μικρότεροι κρύσταλλοι υδροξυαπατίτη ανιχνεύθηκαν στην επιφάνεια του ψευδομορφικού αυτού φωσφορικού οκτασβεστίου. Μεγαλύτερη συγκέντρωση κρυσταλλιτών στην οπίσθια επιφάνεια βρέθηκε στο κέντρο του οπτικού σώματος, ενώ η περιφέρεια ήταν σταθερή και ανέπαφη.



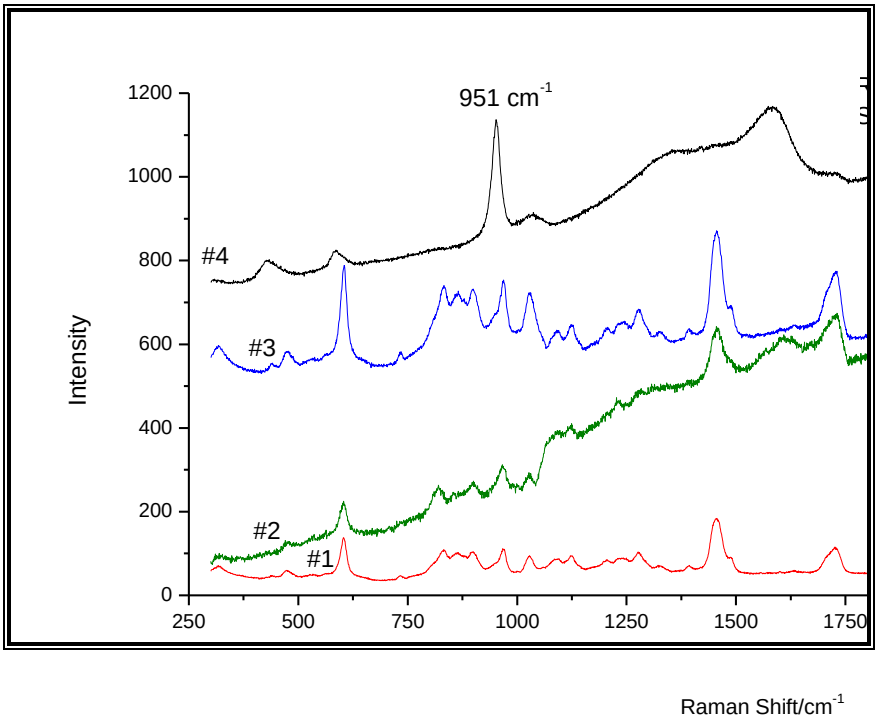
9.29 ΗΜΣ στο εσωτερικό του φακού

Τομή του φακού επέτρεψε τη μελέτη του φαινομένου στο εσωτερικό της οπίσθιας επιφάνειας, όπου βρέθηκαν κρυσταλλίτες φωσφορικού ασβεστίου σε διάφορα βάθη. Σε μικρότερα βάθη από την επιφάνεια η διάμετρος των κρυστάλλων έφτανε τα 600 nm, αρκετά μικρότερη συγκριτικά με τον δεύτερο φακό, όπου στο ίδιο βάθος το μέγεθός τους κυμαινόταν από 1 έως 5 μm. (Εικόνα 9.29)

Φαίνεται, δηλαδή, ότι στο μεσοδιάστημα των έξι μηνών, το προυπάρχον φωσφορικό οκτασβέστιο υδρολύθηκε σε μορφές που πλησίαζαν τη δομή του υδροξυαπατίτη. Προχωρώντας προς το εσωτερικό οι κρύσταλλοι που εξετάσθηκαν

είχαν ακόμη μικρότερο μέγεθος της τάξης των 150-200 nm, προσεγγίζοντας πιο αμιγείς και σταθερές μορφές υδροξυαπατίτη.

Οι φακοί Α΄, Β΄ και Γ΄ αναλύθηκαν και εξετάσθηκαν και με φασματοσκοπία Raman. Τα αντίστοιχα φάσματα που ελήφθησαν επιβεβαιώνουν την ανάπτυξη κρυσταλλιτών, αφού τουλάχιστον στον τελευταίο ενδοφακό Γ΄, με την κορυφή στα 951 cm^{-1}, είναι σαφής ο σχηματισμός του φωσφορικού ασβεστίου. (Εικόνα 9.30)



9.30 Φάσματα Raman των ενδοφακών Α΄, Β΄και Γ΄

9.7 ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΤΙΚΟΣ ΠΙΝΑΚΑΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

Στους πίνακες 9.1 και 9.2 συνοψίζονται συγκεντρωτικά τα αποτελέσματα από την ανάπτυξη ασβεστοποίησης στην επιφάνεια και στο εσωτερικό των ενδοφακών που χρησιμοποιήθηκαν στο πειραματικό μοντέλο.

Πίνακας 9.1 Ανάπτυξη ασβεστοποίησης στην επιφάνεια και στο εσωτερικό των ενδοφακών Α, Β και Γ

ΕΝΔΟΦΑΚΟΙ	Α (5 μήνες)	Β (9 μήνες)	Γ (12 μήνες)
Επιφάνεια	-	-	-
Εσωτερικό	+	++	+++

Πίνακας 9.2 Ανάπτυξη ασβεστοποίησης στην επιφάνεια και στο εσωτερικό των ενδοφακών Α΄, Β΄και Γ΄

ΕΝΔΟΦΑΚΟΙ	Α΄ (5 μήνες)	Β΄(11 μήνες)	Γ΄(18 μήνες)
Πρόσθια υδρόφοβη επιφάνεια	+	++	+++
Τομή πρόσθιας επιφάνειας	-	-	-
Οπίσθια υδρόφιλη επιφάνεια	-	-	+
Τομή οπίσθιας επιφάνειας	+	++	+++

10. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ο αυξημένος αριθμός νέων βιοϋλικών των ενδοφακών επιβάλλει σε κάθε γενιά οφθαλμιάτρων την ανάγκη για προοπτικές κλινικές μελέτες με σκοπό την εκτίμηση της βιοσυμβατότητας, σταθερότητας και των επιπλοκών των υλικών αυτών. Μόλις από τις αρχές του 1990 νέοι αναδιπλούμενοι υδρόφιλοι ακρυλικοί ενδοφακοί έγιναν διαθέσιμοι στη χειρουργική του καταρράκτη και ήδη από το 1999 η θόλωση ορισμένων από αυτούς ανέκυψε ως μία σημαντική επιπλοκή.[143] Παρόλα αυτά, η πρώτη περιγραφή κρυσταλλοποίησης της επιφάνειας φακών υδρογέλης έγινε από τους Amon και Menapace το 1991.[48,64]

Η θόλωση έχει παρατηρηθεί σε φακούς σιλικόνης, PMMA και υδρόφιλους φακούς και οι αιτίες των εναποθέσεων μπορούν να διακριθούν σε τρεις ομάδες ανάλογα με το χρόνο παρουσίασής τους˙ σε αυτές που συμβαίνουν διεγχειρητικά,[65,66] σε αυτές που συμβαίνουν σε πρώιμη μετεγχειρητική περίοδο[48,64,73] και όψιμα μετεγχειρητικά.[90,97,108,111,123]

Η θόλωση των υδρόφιλων ακρυλικών ενδοφακών έχει αναφερθεί ότι συμβαίνει σε όψιμο μετεγχειρητικό χρόνο. Τα τέσσερα κύρια μοντέλα που ενεπλάκησαν στο πρόβλημα ήταν οι Hydroview, οι MemoryLens, οι SC60B-OUV και οι Aquasense.

Διάφοροι μηχανισμοί έχουν προταθεί με σκοπό την εξήγηση του φαινομένου. Η αιτιολογία του φαίνεται ότι είναι πολυπαραγοντική και ότι εξαρτάται από αρκετούς παράγοντες, όπως μεταξύ άλλων, το υλικό του πολυμερούς, το περιβάλλον του φακού, φάρμακα κ.ά.[144,145]

Μελέτες με αναλυτικές μεθόδους, όπως η ηλεκτρονική μικροσκοπία σάρωσης ή διέλευσης, η στοιχειακή ανάλυση με φασματοσκοπία ενεργειακής διασποράς ακτίνων Χ, καθώς επίσης και ιστολογικές και ιστοχημικές αναλύσεις έχουν προτείνει ως αιτία της θόλωσης την εναπόθεση στους φακούς αλάτων φωσφορικού ασβεστίου.[69,90,95,97,108,111,113,123]

Γνωρίζοντας ότι η συγκέντρωση ασβεστίου του υδατοειδούς υγρού είναι χαμηλή, περίπου η μισή της αντίστοιχης του πλάσματος,[105] υποθέτουμε ότι κάθε αιτία τοπικής αύξησης του ασβεστίου και του φωσφόρου, εντός του υδατοειδούς υγρού, μπορεί ενδεχομένως να καταλήξει σε δυστροφική ασβεστοποίηση των φακών.[106,107,146]

Όπως έχει προταθεί και από προηγούμενες μελέτες της ομάδας μας, το ασβέστιο και ο φωσφόρος μπορεί να προέρχονται από υπολειμματικό υλικό του καταρρακτικού φακού,[73,108] όπου ο ανεπαρκής καθαρισμός του σάκου του περιφακίου ίσως να προδιαθέτει σε εναποθέσεις ασβεστίου. Εκτός αυτού, οι συγκεντρώσεις ασβεστίου και φωσφόρου αυξάνουν σε καταρρακτικούς φακούς, σε επίπεδα που βρέθηκε ότι είναι διπλάσια των φυσιολογικών.[73,109,110]

Ο ρόλος των συστηματικών νοσημάτων, όπως ο διαβήτης, έχει επίσης ενοχοποιηθεί για την παθογένεια της ασβεστοποίησης των ενδοφακών, αν και είναι άγνωστο το κατά πόσο μεταβολές του αιματοϋδατοειδικού φραγμού μπορεί να οδηγήσουν σε θόλωση του φακού, λαμβάνοντας υπόψη ότι ένα μικρό μόνο ποσοστό των ασθενών με ασβεστοποιημένους ενδοφακούς, είχαν παρουσία συστηματικής νόσου.[147] Εξάλλου και αντίθετα με τα ευρήματα του Nakanome, η ανάλυση του υδατοειδούς υγρού από τον Yong και τους συνεργάτες του δεν έδειξε μεταβολές στη χημική του σύσταση σε διαβητικούς και μη ασθενείς.[113,114]

Διαλύματα πλύσης και ιξωδοελαστικά υλικά, που χρησιμοποιούνται στη διάρκεια της επέμβασης του καταρράκτη, δε φαίνεται να αποτελούν παράγοντα για τη θόλωση των φακών, καθώς αυτή αναπτύχθηκε μήνες μετά την επέμβαση. Οι συγγραφείς υπέθεσαν ότι μεταβολές του pH, της θερμοκρασίας ή και των συγκεντρώσεων των χημικών συστατικών, που προκαλούνται από τη χρήση των ανωτέρω, θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε ανάπτυξη κρυστάλλων. Αν και στις αντίστοιχες εργασίες δεν είχε γίνει ανάλυση των εναποθέσεων, μόνο φακοί σιλικόνης φάνηκε ότι επηρεάζονται και προσβάλλονται.[107]

Ο ρόλος της σιλικόνης στην ασβεστοποίηση των υδρόφιλων ακρυλικών φακών μελετήθηκε από την Werner.[97] Στη μελέτη της, οι εναποθέσεις εξετάσθηκαν με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο διέλευσης και φασματοσκοπία ενεργειακής διασποράς ακτίνων X και παρόμοια με τα ευρήματα του Dorey, η σιλικόνη ανιχνεύθηκε στο κέντρο των εναποθέσεων.[95] Η προέλευση και η πηγή της σιλικόνης δεν εξηγήθηκε πειστικά και υπέθεσαν ότι ενδεχομένως να προέρχεται από μόρια γυαλιού, μικρά τεμάχια σκουπιδιών ή μετανάστευση από το σύστημα πακεταρίσματος των φακών.

Επιπλέον, διαχώρισαν τους όρους σιλικόνη και πυρίτια καταλήγοντας στο ότι η σιλικόνη ως μόριο είναι αδρανές, ενώ σε μορφή οξειδίου, όπως η πυρίτια είναι

υδρόφιλη. Έτσι, είναι πιθανόν οι ενυδατωμένες σιλικονούχες επιφάνειες να προάγουν την ασβεστοποίηση μέσω των υδροξυλικών ομάδων που περιέχουν.

Σε προγενέστερες μελέτες έχει αναφερθεί ότι η σιλικόνη είναι σημαντικός παράγοντας στην ασβεστοποίηση, καθώς βρέθηκε ότι εναποτίθεται σε υψηλές συγκεντρώσεις σε ασβεστοποιημένους ιστούς.[100] Παρόλα αυτά, η σιλικόνη δε μπορεί να θεωρηθεί ως η πρωταρχική αιτία της ασβεστοποίησης, καθώς η παρουσία της δεν ανιχνεύθηκε μετά από μικροανάλυση ασβεστοποιημένων φακών που πραγματοποιήθηκε σε αρκετές εργασίες.[108,114] Επιπρόσθετα, στην εργασία της Werner δεν υπάρχουν δημοσιευμένες εικόνες από ηλεκτρονικό μικροσκόπιο σάρωσης ή αντίστοιχα φάσματα για να δικαιολογήσουν και να αποδείξουν το ρόλο και την παρουσία της σιλικόνης στη διαδικασία.[111]

Ο Guan και οι συνεργάτες του εκτίμησαν και αξιολόγησαν το ρόλο των λιπαρών οξέων, που φυσιολογικά υπάρχουν στο υδατοειδές υγρό, στη διαδικασία. Υπέθεσαν ότι η σιλικόνη που βρίσκεται στην επιφάνεια του φακού αλληλεπιδρά ισχυρά με τις αλυσίδες άνθρακα των λιπαρών οξέων, παρέχοντας μια στιβάδα με τις υδρόφιλες ομάδες εκτεθειμένες προς το υδατοειδές υγρό, οι οποίες μπορούν να δρουν ως σημεία έναρξης της πυρηνογένεσης. Οι ερευνητές, χωρίς να υποτιμούν το ρόλο της σιλικόνης ως ενεργού κέντρου για έναρξη της κρυσταλλοποίησης, ωστόσο θεωρούν ότι αν αυτή ήταν η μοναδική αιτία της ασβεστοποίησης, τότε θα έπρεπε να περιορίζεται στην επιφάνεια των φακών.[69]

Βιολογική ασβεστοποίηση είναι η εναπόθεση αλάτων φωσφορικού ασβεστίου σε ιστούς ζωντανών οργανισμών καθώς επίσης και σε ξένες επιφάνειες μετά από χρόνια επαφή με βιολογικά υγρά, όπως εμφυτεύματα και βιοπροσθετικά υλικά. Κατά τη διάρκεια επαφής μιας τέτοιας επιφάνειας, είτε αυτή είναι βιολογική είτε τεχνητή, με βιολογικά ρευστά, είναι δυνατή η καθίζηση σε αυτήν αλάτων φωσφορικού ασβεστίου οδηγώντας σε ασβεστοποίηση του υλικού.

Όπως αναφέρθηκε και στο γενικό μέρος, ο υπερκορεσμός είναι η κινητήρια δύναμη για την έναρξη της πυρηνογένεσης και αποτελεί το μέτρο απόκλισης ενός διαλύματος άλατος από την κατάσταση ισορροπίας.[148] Σύμφωνα με το διάγραμμα διαλυτότητας δυσδιάλυτων αλάτων, όπου γραφικά παριστάται η συγκέντρωση του άλατος, συναρτήσει της θερμοκρασίας ή του pH, η καμπύλη διαλυτότητας εκφράζει την ισορροπία μεταξύ υγρής και στερεάς φάσης. (Σχήμα 5.2) Στη σταθερή περιοχή, η οποία

βρίσκεται κάτω από την καμπύλη διαλυτότητας το διάλυμα είναι ακόρεστο, ενώ πάνω από αυτή είναι υπέρκορο. Όμως γνωρίζουμε πως κάθε υπέρκορο διάλυμα που αποκλίνει από την κατάσταση ισορροπίας τείνει να επιστρέψει σε αυτήν με καταβύθιση του αντίστοιχου άλατος. Παρόλα αυτά όμως, για μια πλειοψηφία δυσδιάλυτων αλάτων υπάρχει μια περιοχή υπερκορεσμού, όπου τα διαλύματα εμφανίζονται ότι είναι επ' άπειρον σταθερά. Η περιοχή αυτή ονομάζεται μετασταθής.

Τα βιολογικά ρευστά όπως το υδατοειδές υγρό είναι υπέρκορα ως προς μία σειρά από διάφορες φάσεις αλάτων φωσφορικού ασβεστίου, οι οποίες κατά σειρά μειωμένης διαλυτότητας είναι το διένυδρο φωσφορικό ασβέστιο, το φωσφορικό τριασβέστιο, το φωσφορικό οκτασβέστιο και ο υδροξυαπατίτης.

Το υπέρκορο υδατοειδές υγρό βρίσκεται στη μετασταθή περιοχή και η επιστροφή του στην κατάσταση ισορροπίας λαμβάνει χώρα μόνο με εξωγενή δράση, όπως για παράδειγμα με την εισαγωγή μιας ξένης επιφάνειας, όπως είναι η επιφάνεια ενός υδρόφιλου ακρυλικού ενδοφακού.[149]

Η καμπύλη διαλυτότητας και ο υπερκορεσμός είναι σαφώς οριοθετημένα και καθορίζονται πλην της συστάσεώς τους και από άλλους παράγοντες όπως η θερμοκρασία, το pH κτλ.

Η τάση για καταβύθιση και σχηματισμό συγκεκριμένης φάσης κρυσταλλικού ασβεστίου εντός του υδατοειδούς υγρού, μπορεί να καθοριστεί από το διάγραμμα διαλυτότητας και φαίνεται να εξαρτάται από το pH του διαλύματος και τη θερμοκρασία.

Σε υψηλές τιμές υπερκορεσμού και σε διαλύματα με υψηλό pH έχει αναφερθεί ότι σχηματίζονται ασταθείς πρόδρομες φάσεις, ενώ σε συνθήκες χαμηλού υπερκορεσμού και σε φυσιολογικές τιμές pH σχηματίζεται εξαρχής ο υδροξυαπατίτης. Ο υδροξυαπατίτης, που αποτελεί τη θερμοδυναμικά σταθερή φάση του φωσφορικού ασβεστίου, μπορεί να σχηματιστεί απευθείας ή μέσω υδρόλυσης από λιγότερο σταθερές πρόδρομες φάσεις ανάλογα με το pH και τις συνθήκες του υπερκορεσμού.

In vitro μοντέλα προσομοίωσης της διαδικασίας ασβεστοποίησης έχουν αποδείξει το σχηματισμό ενδιάμεσων φάσεων φωσφορικού ασβεστίου, όπως το άνυδρο φωσφορικό ασβέστιο και το φωσφορικό οκτασβέστιο, λόγω των υψηλών συνθηκών υπερκορεσμού που επικρατούσαν στα μοντέλα αυτά.[150,151]

Αντίθετα, σε ασβεστοποιημένους φακούς που εξαιρέθηκαν από οφθαλμούς, ο υδροξυαπατίτης ταυτοποιήθηκε ως το κύριο συστατικό των εναποθέσεων, δεδομένου του ότι οι in vivo τιμές υπερκορεσμού είναι χαμηλές,[73,86,144,152] και σε φυσιολογικό pH της τάξης του 7,4, οι ενδιάμεσες φάσεις υδρολύονται ταχύτατα σε υδροξυαπατίτη.[153]

Σε μετρήσεις του υπερκορεσμού, που πραγματοποιήθηκαν από τον κ.Κουτσούκο και την ομάδα του, σε υδατοειδές υγρό ασθενών με διαυγείς ενδοφακούς, αλλά και σε υδατοειδές υγρό ασθενών με θολωμένους φακούς, διαπιστώθηκε ότι οι διαυγείς ενδοφακοί ήταν υπέρκοροι ταυτοχρόνως ως προς φωσφορικό οκτασβέστιο και υδροξυαπατίτη, ενώ αντίθετα ασβεστοποιημένοι ενδοφακοί ήταν υπέρκοροι μόνο ως προς τον υδροξυαπατίτη.[108]

Παρόλα αυτά, ο σχηματισμός των πρόδρομων μορφών και του φωσφορικού οκτασβεστίου έχει ανιχνευθεί και παρατηρηθεί ακόμη και σε in vivo συνθήκες μετά από εξαίρεση και μελέτη ασβεστοποιημένων υδρόφιλων ακρυλικών ενδοφακών.[154] Σύμφωνα με τη θερμοδυναμική, ο σχηματισμός τέτοιων πρόδρομων φάσεων, δε μπορεί να αποκλειστεί ακόμη και in vivo, στις εναποθέσεις των ασβεστοποιημένων φακών.

Καθώς η ασβεστοποίηση όμως προχωρεί, οδηγεί στην ανάπτυξη πιο ώριμων και σταθερών φάσεων πλούσιων σε υδροξυαπατίτη, παρά στο ενδιάμεσο και ασταθές φωσφορικό οκτασβέστιο.[155]

Η μελέτη των φακών και η αξιολόγηση του φαινομένου στο πειραματικό μοντέλο και στην παρούσα εργασία έγιναν σε συνθήκες σταθερού υπερκορεσμού ώστε να προσομοιάζουν με τις in vivo συνθήκες του ανθρώπινου οφθαλμού.

Το πρώτο στάδιο στη διαδικασία της κρυστάλλωσης είναι η επίτευξη του υπερκορεσμού. Ωστόσο, ο υπερκορεσμός αν και αναγκαία συνθήκη δεν είναι και ικανή για την έναρξη της κρυστάλλωσης. Για να συμβεί, θα πρέπει η πυρηνογένεση, η οποία λαμβάνει χώρα στα υπέρκορα διαλύματα, να οδηγήσει σε σχηματισμό του πυρήνα κρίσιμου μεγέθους.

Στην περίπτωση των ενδοφακών, η πυρηνογένεση που επιτελείται είναι ετερογενής και οφείλεται στην παρουσία ενεργών κέντρων των ενδοφακών τα οποία έρχονται σε επαφή με το υπέρκορο υδατοειδές υγρό. Η ετερογενής πυρηνογένεση είναι γνωστό ότι πραγματοποιείται σε σχετικά χαμηλές τιμές υπερκορεσμού. Ο σχηματισμός των πυρήνων στους φακούς λαμβάνει χώρα μέχρι να ξεπεραστεί το ενεργειακό φράγμα,

το οποίο και αντιστοιχεί στο σχηματισμό του κρίσιμου πυρήνα, ο οποίος και αναπτύσσεται περαιτέρω σε μακροσκοπικό κρυσταλλίτη.

Η ετερογενής πυρηνοπογένεση έχει αποδειχθεί και παλαιότερα in vitro σε επιφάνειες ακρυλικών φακών εμβυθισμένων σε υπέρκορα ως προς διάφορες φάσεις φωσφορικού ασβεστίου διαλύματα.[69,156]

Κάτω από ορισμένες τιμές υπερκορεσμού, η ταχύτητα πυρηνογένεσης είναι μικρή. Όταν όμως ο υπερκορεσμός ξεπεράσει την τιμή αυτή τότε η ταχύτητα πυρηνογένεσης αυξάνει πολύ γρήγορα. Στην ετερογενή πυρηνογένεση η μετασταθής περιοχή είναι αρκετά μικρή, με αποτέλεσμα αυτή να γίνεται σε χαμηλές τιμές υπερκορεσμού οπότε και η ταχύτητά της να είναι μικρή.

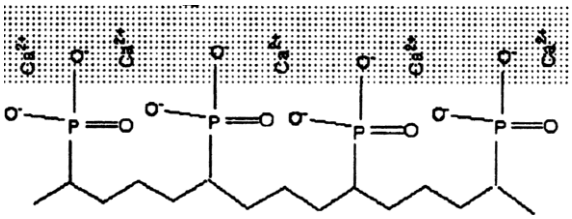
Όπως έχει αναφερθεί και στο γενικό μέρος, η δημιουργία νέων συσσωματωμάτων σε ένα μέσο σχετίζεται με τη μεταβολή της ελεύθερης ενέργειας του συστήματος. Στην ετερογενή πυρηνογένεση απαιτείται μικρότερη μεταβολή της ελεύθερης ενέργειας του Gibbs σε σύγκριση με την ομογενή πυρηνογένεση. Για το λόγο αυτό, στην περίπτωση αυτή, η ταχύτητα πυρηνογένεσης είναι σχετικά μικρή με αποτέλεσμα ο χρόνος επαγωγής, ο χρόνος δηλαδή που μεσολαβεί από τη στιγμή που επιτυγχάνεται ο υπερκορεσμός μέχρι τη στιγμή της καταβύθισης, να είναι μεγάλος. Ως εκ τούτου, όσο υψηλότερος ο βαθμός υπερκορεσμού ενός διαλύματος ως προς ένα άλας τόσο μικρότερος είναι ο χρόνος επαγωγής. Αντίθετα, σε χαμηλές τιμές υπερκορεσμού ο χρόνος επαγωγής είναι μεγάλος.

Η κινητική του σχηματισμού των εναποθέσεων έχει μελετηθεί από τον κ. Κουτσούκο και τους συνεργάτες του, πραγματοποιώντας μετρήσεις της κινητικής σε πειράματα κρυστάλλωσης σε υποστρώματα PMMA και HEMA. Στα πειράματα αυτά βρέθηκε ότι τα υποστρώματα HEMA σχημάτιζαν υδροξυαπατίτη με μεγαλύτερη ταχύτητα από αυτά του PMMA.[108] Τα ευρήματα ήταν αντίστοιχα με αυτά πειραμάτων που πραγματοποιήθηκαν σε πειραματόζωα, όπου σε εμφυτεύματα PHEMA η ασβεστοποίηση άρχισε μόλις σε έξι εβδομάδες και εξελίχθηκε έντονα έξι μήνες μετά.[157]

Με βάση τα παραπάνω δεδομένα, συνάγεται το συμπέρασμα ότι η ταχύτητα κρυστάλλωσης και πυρηνογένεσης εξαρτάται εκτός από τον υπερκορεσμό του υδατοειδούς υγρού και από το υπόστρωμα, δηλαδή από το υλικό του ενδοφακού. Όπως έχει αναφερθεί και προηγουμένως κατά τη φάση της πυρηνογένεσης και μόλις το

συσσωμάτωμα ξεπεράσει το μέγεθος του κρίσιμου πυρήνα αρχίζει η ανάπτυξη μακροσκοπικών κρυστάλλων. Η κρυσταλλική ανάπτυξη εξελίσσεται μέχρι την εξάντληση του υπερκορεσμού. Σε χαμηλές τιμές υπερκορεσμού η δημιουργία των κρυστάλλων γίνεται με σπειροειδή ανάπτυξη με αφετηρία τα ενεργά κέντρα κρυστάλλωσης, ενώ σε υψηλές τιμές υπερκορεσμού ο πιθανότερος μηχανισμός είναι αυτός του πολυπυρηνικού προτύπου.

Η διαδικασία της ασβεστοποίησης των ενδοφακών δείχνει ότι επηρεάζεται από παράγοντες όπως η δομή και η κατασκευή του πολυμερούς, η παρουσία πόρων εντός αυτού και η περιεκτικότητά του σε νερό. Τα ακρυλικά πολυμερή διαθέτουν επιφανειακές υδροξυλικές ομάδες, οι οποίες δημιουργώντας σύμπλοκα με τα ιόντα ασβεστίου του υδατοειδούς υγρού, μπορούν να λειτουργούν ως ενεργά κέντρα για την πυρηνογένεση και την ανάπτυξη των κρυστάλλων.[158] (Εικόνα 10.1)



10.1 Επιφανειακές υδροξυλικές ομάδες

Η παρουσία μεγάλου αριθμού φωσφορικών και υδροξυλικών ομάδων στα πολυμερή έχει δείξει ότι επιταχύνει τη δημιουργία και αύξηση του υδροξυαπατίτη στα αντίστοιχα υποστρώματα. Τα ιόντα του ασβεστίου φαίνεται ότι λειτουργούν ως φυσικοί σύνδεσμοι ανάμεσα στις αλυσίδες του πολυμερούς, τροποποιώντας με τον τρόπο αυτό τις ιδιότητες και τις λειτουργίες των φακών. Ως αποτέλεσμα αυτών των διασυνδέσεων, η αλυσίδα ανοίγει, επιτρέποντας το σχηματισμό αλάτων φωσφορικού ασβεστίου, ενώ αντίθετα μια κλειστή δομή του πολυμερούς μειώνει τον αριθμό των διαθέσιμων ενεργών κέντρων και κάνει την κατασκευή αυτή λιγότερο ευνοϊκή για έναρξη της πυρηνογένεσης. Ο υπερκορεσμός λοιπόν του υδατοειδούς υγρού σε συνδυασμό με τα επιφανειακά ενεργά κέντρα των υδρόφιλων φακών αποτελούν αναγκαία και απαραίτητη συνθήκη για την έναρξη της ετερογενούς πυρηνογένεσης.

Επιπλέον, η ασβεστοποίηση και η κρυσταλλική ανάπτυξη φαίνεται ότι προσβάλλουν περισσότερο τους υδρόφιλους φακούς, γιατί η υψηλότερη ενυδάτωση των υδρόφιλων πολυμερών οδηγεί σε υψηλότερο ιονισμό των επιφανειακών ενεργών κέντρων. Έτσι, προάγεται το φαινόμενο μέσω σχηματισμού συμπλόκων με τα ιόντα ασβεστίου. Η αυξημένη περιεκτικότητα σε νερό των υδρόφιλων φακών προκαλεί μεγαλύτερη διαταραχή και αποσύνδεση των επιφανειακών δραστικών κέντρων. Τα

συγκεκριμένα ενεργά κέντρα (OH^-, COO^-) του πολυμερούς, αυξάνουν την πυκνότητα των ηλεκτρονίων της επιφάνειας και μειώνουν την ελεύθερη ενέργεια μεταξύ πολυμερούς του φακού και υδατοειδούς υγρού. Με τον τρόπο αυτό μειώνεται η μεταβολή της ελεύθερης ενέργειας του Gibbs που χρειάζεται για τη διάχυση των ιόντων ασβεστίου και φωσφόρου από το υδατοειδές υγρό προς το πολυμερές, με αποτέλεσμα να προάγεται η ασβεστοποίηση.[156]

Για το λόγο αυτό, τα υψηλότερα ποσοστά ασβεστοποίησης έχουν παρατηρηθεί στους υδρόφιλους φακούς. Όμως, δεν είναι όλοι οι υδρόφιλοι φακοί το ίδιο, δεδομένου του ότι μία κύρια διαφορά μεταξύ τους είναι η διαφορετική περιεκτικότητα σε νερό. Μεταξύ των τεσσάρων κύριων μοντέλων ενδοφακών, στους οποίους περιγράφηκε ασβεστοποίηση, οι Hydroview περιέχουν 18% νερό, οι MemoryLens 20%, οι SC60B-OUV 28% και οι Aquasense 25% με τις δύο τελευταίες κατηγορίες να εμφανίζουν και τα υψηλότερα ποσοστά ασβεστοποίησης λόγω υψηλότερης περιεκτικότητας σε νερό.[159,160]

Με βάση προηγούμενες μελέτες για την ασβεστοποίηση των φακών αυτών, διαπιστώνεται ότι το φαινόμενο εξελίχθηκε στην επιφάνεια των Hydroview και των MemoryLens, ενώ εμφανίστηκε στο εσωτερικό στην περίπτωση των Aquasense και των SC60B-OUV,[97,111,123,161] με τους Yong και συνεργάτες να διαπιστώνουν ότι ακόμη και σε Hydroview ενδοφακό η ασβεστοποίηση παρατηρήθηκε στο εσωτερικό του φακού μόλις κάτω από την επιφάνειά του.[114]

Στην παρούσα εργασία και στο in vitro μοντέλο με τη χρησιμοποίηση ενός υδρόφιλου φακού 28% περιεκτικότητας σε νερό, επιβεβαιώθηκε ότι η διαδικασία ξεκινά από το εσωτερικό, σε αντίθεση με άλλους φακούς όπου διαβρώσεις και φθορές της επιφάνειας είχαν ως αποτέλεσμα την έναρξη της ασβεστοποίησης στα αντίστοιχα σημεία της επιφάνειας. Εξέταση των φακών, που εκτέθηκαν στο συνθετικό υδατοειδές υγρό, με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο σάρωσης και μικροανάλυση με φασματοσκοπία ενεργειακής διασποράς ακτίνων X, αποκάλυψε την παρουσία στο εσωτερικό των φακών, κρυστάλλων διαμέτρου μικρότερης των 100nm, που αντιστοιχούν στο θερμοδυναμικά σταθερό υδροξυαπατίτη. Η στοιχειομετρική αναλογία του ασβεστίου προς το φώσφορο ήταν αντίστοιχη του υδροξυαπατίτη, με λόγο Ca/P = 1.67.

Ο υπερκορεσμός του υδατοειδούς υγρού ως προς τον υδροξυαπατίτη είναι η θερμοδυναμική κινητήριος δύναμη για τη δημιουργία του αντίστοιχου άλατος,

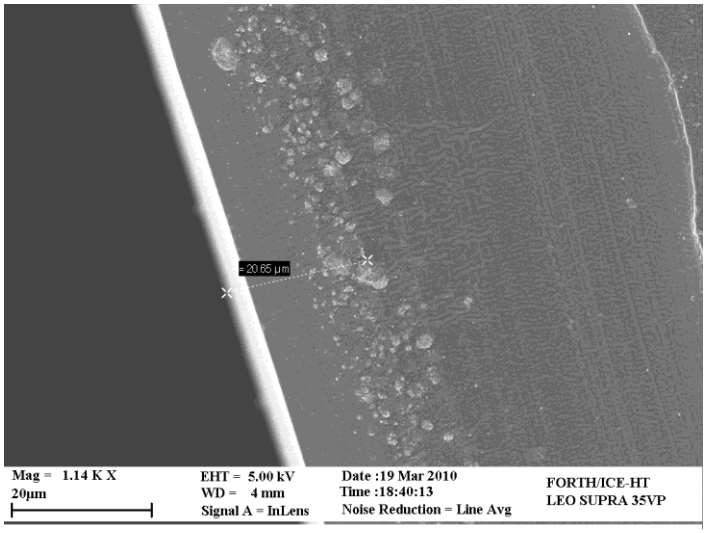
αναγκαία συνθήκη, αλλά όχι και ικανή. Οι σχηματισμοί που βρέθηκαν στο πειραματικό μοντέλο του οποίου οι συνθήκες προσομοίαζαν τις in vivo συνθήκες του οφθαλμού, αφορούσαν αποκλειστικά στο εσωτερικό των ενδοφακών και με την πάροδο του χρόνου προχωρούσαν σε πιο επιφανειακά στρώματα. Συνεπώς, μπορεί να προταθεί ότι οι εναποθέσεις στις επιφανειακές στοιβάδες του φακού είναι το αποτέλεσμα της διάχυσης ιόντων ασβεστίου και φωσφόρου εντός του πολυμερούς.[162]

Η διάχυση των ιόντων δημιουργεί συνθήκες τοπικού υπερκορεσμού στο εσωτερικό του πολυμερούς, που είναι απαραίτητη για τη δημιουργία των αντίστοιχων κρυστάλλων.[163] Επιπλέον, λαμβάνοντας υπόψη τις όμοιες τιμές των συντελεστών διάχυσής τους στο υλικό του πολυμερούς, μπορούμε να εξηγήσουμε την επιμήκη κατανομή των εναποθέσεων αυτών. Η συσσώρευση των ιόντων υδροξυαπατίτη συνεχίζεται μέχρις ότου επιτευχθεί μία κρίσιμη τιμή υπερκορεσμού. Σε αυτό το σημείο σχηματίζονται οι πυρήνες και λαμβάνει χώρα η κρυσταλλική ανάπτυξη με τον ερχομό και συσσώρευση επιπρόσθετων δομικών μονάδων.

Αν και στο φυσιολογικό υδατοειδές υγρό υπάρχει φυσιολογικά μια διακύμανση θερμοκρασίας της τάξης των 3°C,[164] στην παρούσα εργασία η θερμοκρασία διατηρήθηκε σταθερή στους 37°C. Το γεγονός αυτό δεν επηρεάζει τα αποτελέσματα ή την τιμή του υπερκορεσμού, δεδομένου ότι μέσα στο μικρό αυτό εύρος θερμοκρασίας η διαλυτότητα των αλάτων φωσφορικού ασβεστίου δεν αλλάζει περισσότερο από 0.01%. Επιπρόσθετα, αμελητέα είναι και η επίδραση που έχει στους ρυθμούς αύξησης των κρυστάλλων ή στο μηχανισμό που προηγείτο της δημιουργίας του κρίσιμου πυρήνα. Θα πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι η ύπαρξη θερμοκρασιακής βαθμίδας στο υδατοειδές υγρό της τάξης των 3°C δεν αναμένεται να επηρεάσει τους συντελεστές διάχυσης των ιόντων περισσότερο από 0.1%.

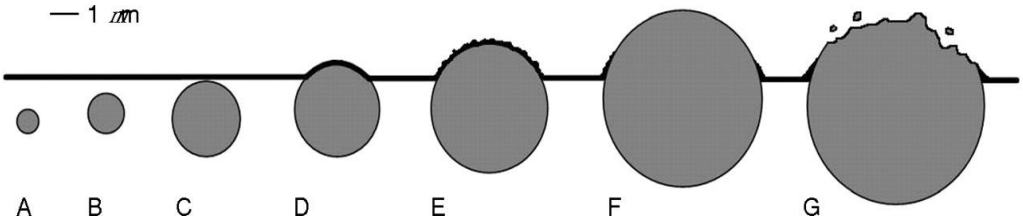
Η μορφή και ο τύπος της ασβεστοποίησης που παρατηρήθηκε στο πειραματικό μοντέλο ήταν όμοιος με αυτόν που παρατηρήθηκε στο μοντέλο ενδοφακού SC60B-OUV, όπου εναποθέσεις στο εσωτερικό του φακού ήταν κατανεμημένες κατά μήκος μιας επιμήκους γραμμής παράλληλης προς την εξωτερική επιφάνεια και διαχωριζόμενης από αυτήν με μία καθαρή ζώνη, όπου καμία εναπόθεση δεν είχε σημειωθεί.[118] Αυτά τα ευρήματα επιβεβαιώθηκαν και μετά από χειρουργική εξαίρεση και ανάλυση ενός θολωμένου SC60B-OUV φακού στο εργαστήριό μας. (Εικόνα 10.2)

Η ασβεστοποίηση των υδρόφιλων ενδοφακών είναι μία προοδευτική και συνεχώς εξελισσόμενη διαδικασία μετά την εμφύτευσή τους και όσο περισσότερο αφήνεται να εξελιχθεί, τόσο αυξάνεται η πυκνότητα των εναποθέσεων στο εσωτερικό των φακών. Η επιφάνεια μπορεί να προσβληθεί μόνο σε όψιμες φάσεις και αρκετά χρόνια μετά την εμφύτευση των φακών. (Εικόνα 10.3) Στο σημείο αυτό κρύσταλλοι μπορεί να αναπτυχθούν και ιδιαίτερα σε σημεία όπου σχισμές και χαρακιές έχουν δημιουργηθεί στην επιφάνεια του πολυμερούς.[165] Η παρατήρηση αυτή έχει επιβεβαιωθεί και μετά από ολική ανάκληση ασθενών τρία χρόνια μετά την εμφύτευση των ενδοφακών, όπου ένδειξη ασβεστοποίησης σημειώθηκε σε ποσοστό 14.5% ακόμη και αν οι ασθενείς παρέμεναν ασυμπτωματικοί.[112]



10.2 ΗΜΣ στο εσωτερικό SC60B-OUV ενδοφακού

Το θέμα της έναρξης της ασβεστοποίησης (εσωτερικό ή επιφάνεια) χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση. Διαφορετικές μελέτες προτείνουν ότι η έναρξή της λαμβάνει χώρα στην επιφάνεια των ενδοφακών.[69,156] Στην παρούσα εργασία όπου είχαν επιτευχθεί συνθήκες χαμηλού υπερκορεσμού, η διάχυση ευνοείται και η ασβεστοποίηση λαμβάνει χώρα στο εσωτερικό.[163] Εξάλλου, σύμφωνα με μετρήσεις της κινητικής του υδροξυαπατίτη σε διάφορα υλικά πολυμερών, ο σχηματισμός των πυρήνων και των κρυστάλλων είναι δυνατός ακόμη και σε πολύ χαμηλές τιμές υπερκορεσμού.[108] Βέβαια, πρέπει να σημειωθεί ότι ιδιαίτερη φροντίδα και προσοχή δόθηκε ώστε η επιφάνεια των φακών του μοντέλου να διατηρηθεί άθικτη, ώστε να αποφευχθεί η δημιουργία σχισμών σε αυτήν, που θα μπορούσαν να προάγουν την πυρηνογένεση.



10.3 Σχηματική αναπαράσταση της αύξησης των εναποθέσεων στο εσωτερικό του φακού

Τα ευρήματα και τα συμπεράσματα από την ολοκλήρωση της πειραματικής διαδικασίας και την αξιολόγηση και των δύο κατηγοριών φακών που χρησιμοποιήθηκαν, δείχνουν ότι το θέμα της έναρξης της ασβεστοποίησης˙ εσωτερικό ή επιφάνεια φαίνεται ότι εκτός από τον υπερκορεσμό, υψηλός ή χαμηλός, εξαρτάται και από τη φύση του πολυμερούς του φακού˙ υδρόφιλη ή υδρόφοβη.

Τα ευρήματα δείχνουν ότι η υδρόφιλη φύση ευνοεί τη διάχυση, ενώ το υδρόφοβο υλικό την έναρξη της ασβεστοποίησης στην επιφάνεια του φακού. Στα πειράματα που έγιναν από την ομάδα μας, φαίνεται ότι στην οπίσθια επιφάνεια του δεύτερου φακού που στερούνταν υδρόφοβης επικάλυψης, το φαινόμενο εξελίχθηκε με τον ίδιο τρόπο όπως και στην ομάδα των υδρόφιλων φακών, δηλαδή από το εσωτερικό προχωρώντας προοδευτικά προς την επιφάνεια, ενώ αντίθετα η πρόσθια υδρόφοβη επιφάνειά του απέτρεψε τη διάχυση και επέτρεψε την κρυσταλλική ανάπτυξη μόνο επιφανειακά.

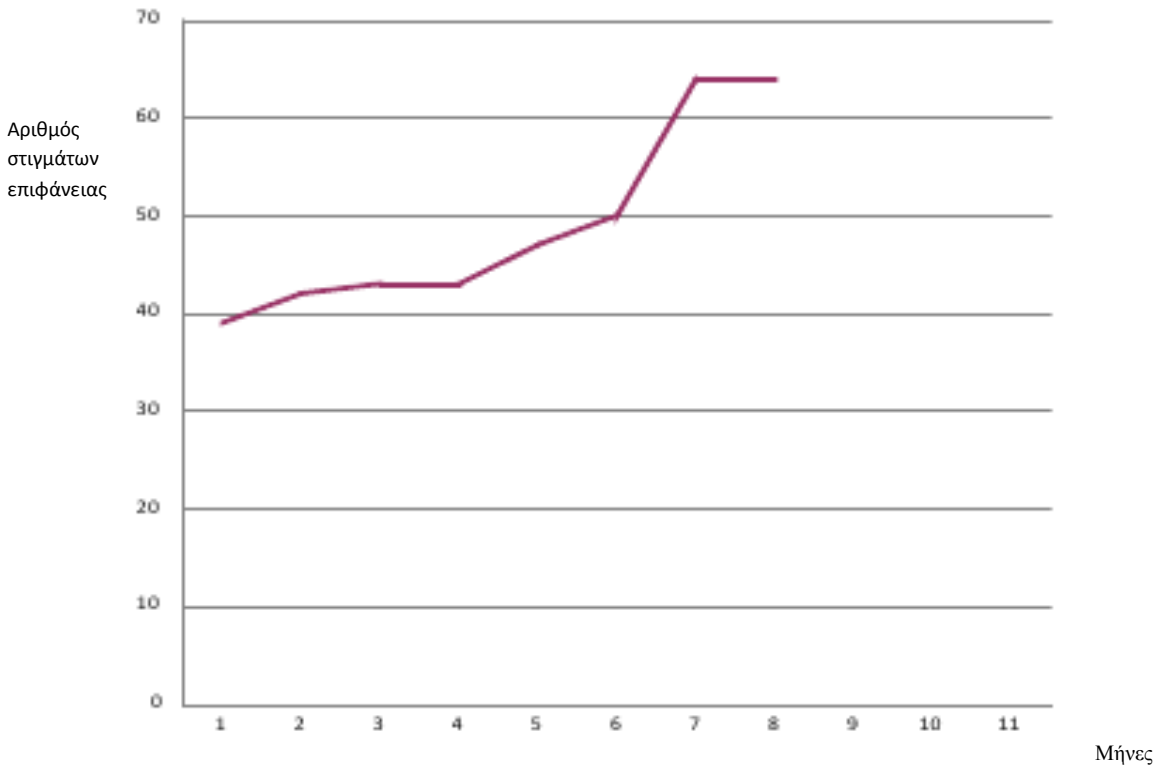
Επιπλέον, μελετώντας το ρυθμό κρυσταλλικής ανάπτυξης στο εσωτερικό, διαπιστώθηκε ότι η διάχυση και η πρόοδος της ασβεστοποίησης εξελίχθηκε πιο γρήγορα στη δεύτερη κατηγορία φακών εν συγκρίσει με την πρώτη, δεδομένου ότι στα ίδια χρονικά διαστήματα παρατηρήθηκαν περισσότεροι σχηματισμοί στο εσωτερικό, σε μεγαλύτερη συγκέντρωση και σε μεγαλύτερα βάθη.

Παράλληλα, διαφορετικές ήταν και οι φάσεις των κρυστάλλων φωσφορικού ασβεστίου που αναπτύχθηκαν στα αντίστοιχα χρονικά διαστήματα. Στην πρώτη κατηγορία φακών που αποτελούνταν από αμιγώς υδρόφιλο υλικό, η ηλεκτρονική μικροσκοπία σάρωσης και η μικροανάλυση απέδειξαν την παρουσία υδροξυαπατίτη ήδη από τους πρώτους φακούς, καθώς οι πρόδρομες φάσεις υδρολύθηκαν γρήγορα στη θερμοδυναμικά σταθερή φάση. Αντίθετα, στη δεύτερη κατηγορία φακών με το υδρόφοβο στρώμα στην πρόσθια επιφάνεια, βρέθηκαν στα ίδια χρονικά διαστήματα συσσωματώματα που αποτελούνταν ταυτόχρονα από φωσφορικό οκτασβέστιο και υδροξυαπατίτη, καθώς η υδρόλυση των πρόδρομων ασταθών μορφών φαίνεται να

εξελίσσεται με αργότερο ρυθμό. Βέβαια, με την πάροδο του χρόνου, όλες αυτές οι μορφές θα καταλήξουν στην σταθερή φάση του υδροξυαπατίτη.

Επιπλέον, μελετώντας τη μορφολογία των κρυσταλλιτών στα διάφορα βάθη έγινε φανερό ότι το φωσφορικό οκτασβέστιο δείχνει να επικρατεί σε μικρότερα βάθη, ενώ κατά την απομάκρυνση από την επιφάνεια προς το εσωτερικό, φαίνεται ότι ευνοείται ο σχηματισμός του υδροξυαπατίτη.

Το φαινόμενο της ασβεστοποίησης δεν αναπτύσσεται με τον ίδιο τρόπο σε όλη την επιφάνεια. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι οι επιφανειακές υδροξυλικές ομάδες δεν είναι όλες ενεργείς, με αποτέλεσμα η κατανομή των κρυσταλλιτών και των εναποθέσεων να είναι τυχαία, αντίστοιχα μόνο πάνω από τα ενεργά κέντρα. Για το λόγο αυτό, στα πρώτα στάδια του φαινομένου αυξάνεται ο αριθμός των κρυσταλλιτών μέχρι ενός σημείου, δηλαδή μέχρι να καλυφθούν όλες οι υπάρχουσες επιφανειακές ενεργείς ομάδες, δηλαδή τα αρχικά έμβρυα πυρηνογένεσης. Από το σημείο αυτό και αφού καλυφθούν όλες οι εστίες κρυσταλλοποίησης, ο αριθμός των εναποθέσεων παραμένει σταθερός, ενώ ακολουθεί αύξηση του μεγέθους των με την ενσωμάτωση πάνω σε αυτές προοδευτικά και άλλων κρυστάλλων. (Εικόνα 10.4)



10.4 Ρυθμός κρυσταλλικής ανάπτυξης στην επιφάνεια των υδρόφιλων ενδοφακών της πειραματικής διαδικασίας

Στους υδρόφοβους φακούς συγκριτικά με τους υδρόφιλους, οι επιφανειακές υδροξυλικές ομάδες είναι λιγότερες σε αριθμό, άρα λιγότερα είναι και τα σημεία όπου θα συμβεί η έναρξη της πυρηνογένεσης και της κρυσταλλοποίησης και η ασβεστοποίηση θα εξελιχθεί σε μικρότερη έκταση.

Συμπερασματικά, η όψιμη μετεγχειρητική ασβεστοποίηση των ενδοφακών συνιστά σοβαρή επιπλοκή και αιτία μείωσης της όρασης. Λόγω του ότι η διαδικασία και η εκδήλωση του φαινομένου έχει καθυστερημένη έναρξη, είναι σημαντική η μακροχρόνια και προσεκτική παρακολούθηση αυτών των ασθενών. Τα προοδευτικά αυξημένα στίγματα της επιφάνειας μπορούν να παρέχουν ένδειξη της προόδου της πυρηνοποίησης και της κρυσταλλικής ανάπτυξης των αλάτων φωσφορικού ασβεστίου από nanοκρύσταλλους σε μικροκρύσταλλους.

Αρκετοί οφθαλμίατροι δεν είναι ενήμεροι ως προς αυτήν την κλινική οντότητα και αναγνωρίζοντάς την βοηθούν ώστε να μην υποβάλλουν τους ασθενείς σε ανώφελες επεμβάσεις. Η χειρουργική εξαίρεση του φακού συνιστά τη μοναδική θεραπευτική προσέγγιση, καθώς ασθενείς με ασβεστοποιημένους φακούς παρουσιάζουν σταδιακή μείωση της οπτικής τους οξύτητας και καμία περίπτωση αυτόματης υποστροφής δεν έχει παρατηρηθεί.

11. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

1. Η θόλωση των υδρόφιλων ενδοφθάλμιων φακών οφείλεται στο γεγονός ότι το υδατοειδές υγρό του ανθρώπινου οφθαλμού είναι ένα διάλυμα υπέρκορο ως προς περισσότερες της μιας φάσεις των αλάτων του φωσφορικού ασβεστίου, σύμφωνα με θερμοδυναμικούς υπολογισμούς για την υγρή φάση.

2. Στην κατάσταση που προηγείται μιας χειρουργικής επέμβασης καταρράκτη, η μοναδική φάση των αλάτων αυτών εντός του οφθαλμού είναι η υγρή, δεδομένου του ότι στη συγκεκριμένη περίπτωση το διάλυμα βρίσκεται σε περιοχή υπερκορεσμού, ως προς τα άλατα του φωσφορικού ασβεστίου τέτοια ώστε να μην πραγματοποιείται αυθόρμητος σχηματισμός τους. Από θερμοδυναμική άποψη το διάλυμα βρίσκεται σε μετασταθή κατάσταση, είναι όμως σταθερό, δηλαδή δε λαμβάνει χώρα διαχωρισμός φάσεων.

3. Με την επέμβαση καταρράκτη και την εισαγωγή εντός του οφθαλμού μιας ξένης επιφάνειας, όπως είναι η επιφάνεια ενός ακρυλικού φακού, το υπέρκορο ως προς άλατα του φωσφορικού ασβεστίου υγρό μεταπίπτει στην κατάσταση ισορροπίας, με καταβύθιση του αντίστοιχου άλατος, έτσι ώστε να αποκατασταθεί ισορροπία υγρού-στερεού.

4. Με τη βοήθεια πρωτότυπου εργαστηριακού μοντέλου το οποίο αναπτύχθηκε στα πλαίσια της παρούσας διατριβής, είναι δυνατή η παρακολούθηση της εξέλιξης του φαινομένου της θόλωσης των ενδοφακών λόγω σχηματισμού αλάτων φωσφορικού ασβεστίου in vitro, σε συνθήκες οι οποίες προσομοιάζουν τις in vivo συνθήκες.

5. Το πειραματικό μοντέλο επιτρέπει τη μελέτη του φαινομένου συναρτήσει διαφόρων παραμέτρων, όπως η σύσταση του διαλύματος, η θερμοκρασία και οι συνθήκες ροής.

6. Οι υδρόφιλοι ακρυλικοί ενδοφακοί προσβάλλονται από την ασβεστοποίηση λόγω των επιφανειακών ενεργών κέντρων που διαθέτουν και της υψηλής ενυδάτωσής τους που οδηγεί στη δημιουργία μεγαλύτερης επιφανειακής συγκέντρωσης ιονισμένων ομάδων και κατά συνέπεια σε αυξημένη συμπλοκοποίηση με ιόντα ασβεστίου. Τα επιφανειακά αυτά σύμπλοκα είναι πιθανόν να αποτελούν τα ενεργά κέντρα για τον επιφανειακό σχηματισμό πυρήνων των αλάτων ή τις θέσεις εκείνες οι οποίες προωθούν την διάχυση των ιόντων Ca^{2+} και των PO_4^{3-} ανιόντων στο εσωτερικό των πολυμερικών ενδοφακών.

7. Τα αποτελέσματα από τη συγκεκριμένη πειραματική μελέτη δείχνουν ότι το φαινόμενο της ασβεστοποίησης εμπλέκει και τους υδρόφοβους ενδοφακούς με προσβολή μόνο της επιφάνειάς τους.

8. Το θέμα της έναρξης της ασβεστοποίησης (εσωτερικό ή επιφάνεια) εξαρτάται από τις συνθήκες του υπερκορεσμού καθώς και από τον υδρόφιλο ή υδρόφοβο χαρακτήρα του υλικού του ενδοφακού.

9. Συνθήκες χαμηλού υπερκορεσμού ευνοούν τη (βραδεία) διάχυση των ιόντων εντός του πολυμερούς και την ανάπτυξη του φαινομένου στο εσωτερικό των φακών, ενώ σε υψηλές τιμές υπερκορεσμού η ασβεστοποίηση, η οποία και γίνεται ταχύτερα, εντοπίζεται στην επιφάνεια.

10. Η υδρόφιλη φύση των ενδοφακών, όπως αναφέρθηκε και στο 6, ευνοεί τη διάχυση των ιόντων στο εσωτερικό, ενώ ο υδρόφοβος χαρακτήρας την αποτρέπει.

11. Το φαινόμενο της ασβεστοποίησης δεν εξελίσσεται με τον ίδιο τρόπο σε όλη την επιφάνεια, δεδομένου του ότι το φαινόμενο της πυρηνογένεσης είναι στοχαστικό, ενώ η κατανομή των ενεργών κέντρων στην επιφάνεια δεν είναι κατ' ανάγκην ομοιογενής.

12. Στους υδρόφοβους φακούς, η επιφανειακή συγκέντρωση των ενεργών κέντρων είναι μικρότερη σε σύγκριση με τους υδρόφιλους, με αποτέλεσμα η ασβεστοποίηση να παρατηρείται σε μικρότερη έκταση.

13. Προηγούμενοι ενοχοποιητικοί παράγοντες, όπως η μετεγχειρητική φλεγμονή, τα συστηματικά νοσήματα, φάρμακα ή διαλύματα πλύσης ενδεχομένως να ευνοούν το φαινόμενο λόγω αλλαγής των τιμών υπερκορεσμού, μέσω αύξησης της συγκέντρωσης των ιόντων ασβεστίου στο υδατοειδές υγρό. Επίσης, η δημιουργία μηχανικής βλάβης στην επιφάνεια των ενδοφακών αναμένεται να οδηγήσει σε ενίσχυση της επιφανειακής ασβεστοποίησης λόγω δημιουργίας πρόσθετων ενεργών κέντρων.

14. Στις περιπτώσεις που η ασβεστοποίηση ξεκινά από το εσωτερικό των φακών, η επιφάνεια αυτών προσβάλλεται όψιμα, λόγω σταδιακής επέκτασης των κρυσταλλιτών στα υπερκείμενα στρώματα.

15. Της ανάπτυξης και της μακροσκοπικής εκδήλωσης του φαινομένου της ασβεστοποίησης των ενδοφακών προηγείται ένα στάδιο επώασης, η οποία απαιτείται για την πυρηνογένεση και την εν συνεχεία ανάπτυξη των πυρήνων των κρυστάλλων σε

μεγέθη παρατηρήσιμα, με αποτέλεσμα να είναι σημαντική η μακροχρόνια και προσεκτική παρακολούθηση των ασθενών στους οποίους έχουν εμφυτευθεί ακρυλικοί φακοί.

16. Τα προοδευτικά αυξανόμενα στίγματα τα οποία απεκάλυψε η παρατήρηση των ενδοφακών με οπτική μικροσκοπία διέλευσης, μπορούν να παρέχουν ένδειξη της προόδου της πυρηνογένεσης και της κρυσταλλικής ανάπτυξης των αλάτων φωσφορικού ασβεστίου.

17. Αρκετοί οφθαλμίατροι δεν είναι ενήμεροι ως προς αυτήν την κλινική εικόνα η αναγνώριση της οποίας θα έδιδε την δυνατότητα αποφυγής ανώφελων επεμβάσεων στους ασθενείς.

12. ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ

Στην πειραματική διαδικασία η οποία ακολουθήθηκε κατά την εκπόνηση της παρούσας διατριβής, χρησιμοποιήθηκε συνθετικό υδατοειδές υγρό για πρώτη φορά στη διεθνή βιβλιογραφία, η σύσταση του οποίου σχεδιάστηκε με βάση τις βιβλιογραφικές αναφορές για τη σύσταση του υδατοειδούς υγρού μόνο ως προς τα ανόργανα ιόντα. Δεν θα πρέπει να παραγνωρίζεται ο ρόλος των βιολογικών μακρομορίων, τα οποία λόγω της συμπλοκοποιητικής τους ικανότητας είναι δυνατόν να επηρεάζουν τον υπερκορεσμό της υγρής φάσης ως προς τα άλατα του φωσφορικού ασβεστίου. Έτσι, σε μελλοντικές εργασίες, οι οποίες θα αποτελέσουν συνέχεια της παρούσας, θα πρέπει να διερευνηθεί ο ρόλος κατά κύριο λόγο των πρωτεϊνικών μορίων (π.χ. αλβουμίνη) η οποία θα πρέπει να είναι παρούσα στα υπέρκορα διαλύματα τα οποία θα χρησιμοποιηθούν για τις δοκιμές της ασβεστοποίησης.

Δεδομένου του ότι, από τα αποτελέσματα της παρούσας διατριβής προέκυψε ότι η ασβεστοποίηση εμπλέκει τόσο τους υδρόφιλους όσο και τους ενδοφακούς με την υδρόφοβη επιφάνεια, με το φαινόμενο στους δεύτερους να περιορίζεται στην επιφάνεια, σε μελλοντικές εργασίες πρέπει να διερευνηθεί το κατά πόσο σε μεγαλύτερο χρόνο επαφής της υγρής φάσης με τους ενδοφακούς, η διάχυση και η ανάπτυξη του φαινομένου της θόλωσης λόγω ασβεστοποίησης στο εσωτερικό των συγκεκριμένων φακών λαμβάνει χώρα και με τι ρυθμούς.

Επίσης, η ασβεστοποίηση θα πρέπει να διερευνηθεί και για άλλες κατηγορίες ενδοφακών και συγκεκριμένα με τη χρήση αμιγώς υδρόφοβων ενδοφακών χαμηλής περιεκτικότητας σε νερό, της τάξης του 1%.

Με τη χρήση πολλαπλών πειραματικών μοντέλων, όπου το φαινόμενο θα εξελίσσεται ταυτόχρονα σε ενδοφακούς διαφορετικής κατηγορίας θα είναι δυνατός και ο προσδιορισμός των συντελεστών διάχυσης, αλλά και του χρόνου επαγωγής της ασβεστοποίησης στους συγκεκριμένους φακούς.

Τέλος, για την κατανόηση του φαινομένου και για την πρόβλεψη της κινητικής θα πρέπει η κινητική να μοντελοποιηθεί βάσει του φαινομένου της διάχυσης σε πηκτώματα.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η χειρουργική καταρράκτη διαμέσου μικρής τομής με τη χρήση αναδιπλούμενων ενδοφθάλμιων φακών είχε ως αποτέλεσμα την εμφάνιση μιας νέας επιπλοκής˙ της θόλωσης των φακών. Αρκετοί παράγοντες έχουν ενοχοποιηθεί για την αιτιολόγηση του φαινομένου. Μεταξύ αυτών αναφέρονται η μετεγχειρητική φλεγμονή, η χρήση διαλυμάτων πλύσης και ιξωδοελαστικών υλικών, η σιλικόνη, τα λιπαρά οξέα που εμπεριέχονται στο υδατοειδές υγρό. Προηγούμενες αναφορές έχουν αποδώσει την αιτία του φαινομένου της θόλωσης των ενδοφακών στην ασβεστοποίηση. Για τη μελέτη του φαινομένου της ασβεστοποίησης έχουν κατά καιρούς χρησιμοποιηθεί in vivo μοντέλα. Στα μοντέλα αυτά γίνονται απλοποιήσεις ώστε να προσομοιώνονται όσο το δυνατόν καλύτερα οι φυσικοχημικές συνθήκες των βιολογικών ρευστών που είναι σε επαφή με τους αντίστοιχους ιστούς. Ακριβείς θερμοδυναμικές μετρήσεις και μελέτες της κινητικής στις συνθήκες αυτές είναι δυνατόν να δώσουν χρήσιμες πληροφορίες όσον αφορά στην εμφάνιση και εξέλιξη με το χρόνο του φαινομένου της ασβεστοποίησης διάφορων ιστών ή οργάνων.

Στην παρούσα εργασία, και με στόχο να προσομοιωθούν οι συνθήκες του προσθίου θαλάμου κατά την επαφή του φακού με το υδατοειδές υγρό, κατασκευάσθηκε από πολυαμίδιο διπλότοιχος θερμοστατούμενος αντιδραστήρας συνολικού όγκου 10 ml. Ο πυθμένας και το άνω μέρος του αντιδραστήρα ήταν από γυαλί, έτσι ώστε το σύνολο να είναι δυνατόν να διευθετηθεί στο έδρανο οπτικού μικροσκοπίου διερχομένου φωτός, προκειμένου να είναι δυνατή η συνεχής παρατήρηση των δοκιμίων. Το συνθετικό υδατοειδές υγρό παρασκευάστηκε με τριπλά απεσταγμένο νερό στο οποίο διαλύθηκαν συγκεκριμένες ποσότητες κρυσταλλικών αλάτων έτσι ώστε η τελική σύσταση να αντιστοιχεί στη σύσταση του υδατοειδούς υγρού, σύμφωνα με την βιβλιογραφία. Η ροή του συνθετικού υδατοειδούς υγρού προς τον αντιδραστήρα γινόταν με τη βοήθεια αντλίας σύριγγας ρυθμιζόμενης παροχής. Ο ρυθμός ροής ήταν 0.2ml/h όπως και στην περίπτωση της ροής του υδατοειδούς υγρού στον πρόσθιο θάλαμο του φακού. Εντός του αντιδραστήρα τοποθετήθηκαν σε ειδικό δειγματοφορέα τρεις υδρόφιλοι ακρυλικοί ενδοφθάλμιοι φακοί (Α, Β και Γ) με περιεκτικότητα σε νερό 26% κ.β. Η μελέτη του συστήματος έγινε σε συνθήκες αντιπροσωπευτικές του οργανισμού, δηλαδή pH=7.4 και θερμοκρασία=37˚C. Η παρακολούθηση των φακών με τη βοήθεια του οπτικού μικροσκοπίου, το οποίο ήταν εφοδιασμένο με βιντεοκάμερα, γινόταν καθημερινά και λαμβάνονταν φωτογραφίες για περαιτέρω ανάλυση.

Οι φακοί Α, Β και Γ απομακρύνθηκαν από τον αντιδραστήρα στους πέντε, εννιά και δώδεκα μήνες αντίστοιχα, με σκοπό να μελετηθεί τόσο η επιφάνειά τους όσο και το εσωτερικό του πολυμερικού υλικού. Τα μορφολογικά χαρακτηριστικά των εναποθέσεων εξετάσθηκαν και μελετήθηκαν με τη βοήθεια ηλεκτρονικού μικροσκοπίου σάρωσης ενώ η χημική σύσταση των κρυσταλλιτών ταυτοποιήθηκε με μικροανάλυση με φασματοσκοπία ενεργειακής διασποράς ακτίνων Χ (EDX). Περαιτέρω ταυτοποίηση έγινε με φασματοσκοπικές μεθόδους (φασματοσκοπία Raman) και με περίθλαση ακτίνων Χ. Η τελευταία τεχνική, λόγω της μικρής αναλογίας κρυσταλλικό στερεό/πολυμερές, δεν έδωσε αποτελέσματα και ως εκ τούτου δεν είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθεί ως τεχνική ταυτοποίησης. Η χρήση της προϋποθέτει διαφορετική γεωμετρία δείγματος-ανιχνευτή.

Ο υπερκορεσμός είναι η κινητήρια δύναμη για την έναρξη της πυρηνογένεσης και της εν συνεχεία ανάπτυξης των σταθερών πυρήνων σε κρυσταλλίτες φωσφορικού ασβεστίου. Δεδομένου του ότι, η συγκέντρωση ασβεστίου του υδατοειδούς υγρού είναι χαμηλή, περίπου η μισή της αντίστοιχης του πλάσματος, υπετέθη, ότι κάθε αιτία τοπικής αύξησης του ασβεστίου και του φωσφόρου, εντός του υδατοειδούς υγρού, μπορεί ενδεχομένως να καταλήξει σε δυστροφική ασβεστοποίηση των φακών. Η μελέτη των φακών και η αξιολόγηση του φαινομένου στο πειραματικό μοντέλο που δημιουργήθηκε στην παρούσα εργασία έγιναν σε συνθήκες σταθερού υπερκορεσμού, δεδομένου του ότι υπήρξε συνεχής ανανέωση του υδατοειδούς υγρού εντός του αντιδραστήρα, κατά τρόπο κατάλληλο ώστε να επιτευχθεί ικανοποιητική προσομοίωση των in vivo συνθηκών.

Τα περισσότερα βιολογικά ρευστά, περιλαμβανομένου του υδατοειδούς υγρού είναι υπέρκορα ως προς διάφορες φάσεις αλάτων φωσφορικού ασβεστίου, οι οποίες κατά σειρά μειωμένης διαλυτότητας είναι το διένυδρο φωσφορικό ασβέστιο ($CaHPO_4 \cdot 2H_2O$, DCPD), το φωσφορικό τριασβέστιο ($Ca_3(PO_4)_2$, TCP), το φωσφορικό οκτασβέστιο ($Ca_8H_2(PO_4)_6 \cdot 5\ H_2O$, OCP) και ο υδροξυαπατίτης ($Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$, HAP). Η διαλυτότητα των κρυσταλλικών αυτών φάσεων και ο υπερκορεσμός των διαλυμάτων καθορίζονται από παράγοντες όπως η θερμοκρασία, το pH κτλ.

Η τάση για καταβύθιση και σχηματισμό συγκεκριμένης φάσης κρυσταλλικού ασβεστίου εντός του υδατοειδούς υγρού, μπορεί να καθοριστεί από το διάγραμμα διαλυτότητας και εξαρτάται από το pH του διαλύματος και από τη θερμοκρασία. Σε υψηλές τιμές υπερκορεσμού και σε διαλύματα με υψηλό pH, έχει ταυτοποιηθεί ο

σχηματισμός και η σταθεροποίηση πρόδρομων φάσεων, ενώ σε συνθήκες χαμηλού υπερκορεσμού και μειωμένου pH σχηματίζεται απ' ευθείας HAP.

Η διαδικασία της ασβεστοποίησης των ενδοφακών επηρεάζεται από παράγοντες όπως η δομή και η κατεργασία του πολυμερούς υλικού βάσης (μήτρα), η παρουσία πόρων και η περιεκτικότητά του σε νερό. Τα ακρυλικά πολυμερή διαθέτουν επιφανειακές ιονιζόμενες καρβοξυλικές ομάδες, η παρουσία των οποίων σε ιονισμένη μορφή (-COO-, pH>4) ευνοεί τη συμπλοκοποίηση με ιόντα ασβεστίου του υδατοειδούς υγρού. Τα επιφανειακά αυτά σύμπλοκα είναι πιθανόν να λειτουργούν ως ενεργά κέντρα για την πυρηνογένεση και περαιτέρω ανάπτυξη των κρυστάλλων του φωσφορικού ασβεστίου.

Επιπλέον, η ασβεστοποίηση φαίνεται ότι είναι έντονη στους υδρόφιλους φακούς, λόγω της υψηλότερης ενυδάτωσης των υδρόφιλων πολυμερών, η οποία έχει ως αποτέλεσμα την υψηλότερη επιφανειακή συγκέντρωση των ιονισμένων ομάδων (ομάδες / m^2) και συνεπώς και των επιφανειακών συμπλόκων- ενεργών κέντρων για την κρυσταλλική ανάπτυξη.

Στην παρούσα εργασία και στο in vitro μοντέλο με τη χρησιμοποίηση ενός υδρόφιλου φακού, διαπιστώθηκε ότι η διαδικασία της ασβεστοποίησης λαμβάνει χώρα στο εσωτερικό των φακών, στην πολυμερική μήτρα. Οι σχηματισμοί στο πειραματικό μοντέλο εντοπίσθηκαν στο εσωτερικό των ενδοφακών και με την πάροδο του χρόνου, διαπιστώθηκε ότι μετατοπίζονταν προς τα επιφανειακά στρώματα των φακών. Επίσης, οι εναποθέσεις εμφανίσθηκαν ως γραμμικό μέτωπο παράλληλο προς την γραμμή της επιφάνειας των ενδοφακών. Τόσο η μορφολογική εξέταση των εναποθέσεων στο εσωτερικό όσο και η φασματοσκοπική τους ταυτοποίηση, έδειξε ότι η σύστασή τους ήταν εξ' ολοκλήρου HAP, χωρίς να αποκλείεται και ο σχηματισμός πρόδρομης φάσης OCP, δεδομένου του ότι βρέθηκαν κρυσταλλίτες οι οποίοι μορφολογικά παρουσιάζουν μεγάλη ομοιότητα στη φάση αυτή.

Η ερμηνεία της διαπίστωσης του γεγονότος ότι η ασβεστοποίηση λαμβάνει χώρα στο εσωτερικό των ενδοφακών, συνίσταται στο ότι η διάχυση των ιόντων Ca^{2+} και PO_4^{3-} εντός της πολυμερικής μήτρας, προχωρεί μέχρι τέτοιο βαθμό ώστε να δημιουργούνται στο εσωτερικό του πολυμερούς συνθήκες τοπικού υπερκορεσμού, κατάλληλες για τη δημιουργία των αντίστοιχων κρυστάλλων. Με την υπόθεση ότι οι τιμές των συντελεστών διάχυσής των ιόντων Ca^{2+} και PO_4^{3-} εντός της πολυμερικής μήτρας, είναι της αυτής τάξεως μεγέθους είναι δυνατόν να εξηγηθεί και η εμφάνιση μετώπου συγκέντρωσης των. Η συσσώρευση των ιόντων τα οποία αποτελούν τα δομικά

συστατικά του HAP συνεχίζεται μέχρις ότου επιτευχθεί μία κρίσιμη τιμή υπερκορεσμού. Σε αυτό το σημείο σχηματίζονται οι πυρήνες και λαμβάνει χώρα η κρυσταλλική ανάπτυξη με τον ερχομό και συσσώρευση επιπρόσθετων ιόντων.

Η ασβεστοποίηση των υδρόφιλων ενδοφακών είναι μία προοδευτική και συνεχώς εξελισσόμενη διαδικασία μετά την εμφύτευσή τους και όσο περισσότερο αφήνεται να εξελιχθεί τόσο αυξάνεται η πυκνότητα των εναποθέσεων στο εσωτερικό των φακών. Η επιφάνεια μπορεί να προσβληθεί μόνο σε όψιμες φάσεις και αρκετά χρόνια μετά την εμφύτευση των φακών. Στο σημείο αυτό κρύσταλλοι μπορεί να αναπτυχθούν και σε σημεία, στα οποία έχουν δημιουργηθεί στην επιφάνεια του πολυμερούς σχισμές και χαρακιές.

Το θέμα της έναρξης της ασβεστοποίησης (εσωτερικό ή επιφάνεια) χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση. Σύμφωνα με κάποιες αναφορές στη βιβλιογραφία, προτείνεται ότι η έναρξη της ασβεστοποίησης γίνεται στην επιφάνεια των ενδοφακών. Στην παρούσα εργασία, σε συνθήκες χαμηλού υπερκορεσμού, ανάλογες με τις αντίστοιχες υγιούς υδατοειδούς υγρού η ασβεστοποίηση έλαβε χώρα στο εσωτερικό της πολυμερικής μήτρας του ενδοφακού και σε χρόνο και με τρόπο ο οποίος μπορεί να εξηγηθεί από τη (βραδεία) διάχυση των δομικών ιόντων του HAP στο εσωτερικό της πολυμερικής μήτρας.

Τα ευρήματα και τα συμπεράσματα από την ολοκλήρωση της πειραματικής διαδικασίας με τη χρήση υδρόφιλων ενδοφακών με υδρόφοβη επικάλυψη δείχνουν ότι το θέμα της έναρξης της ασβεστοποίησης˙ εσωτερικό ή επιφάνεια φαίνεται ότι εκτός από τον υπερκορεσμό, υψηλός ή χαμηλός, εξαρτάται και από τη φύση του πολυμερούς του φακού˙ υδρόφιλη ή υδρόφοβη. Τα ευρήματα δείχνουν ότι η υδρόφιλη φύση ευνοεί τη διάχυση, ενώ το υδρόφοβο υλικό την έναρξη της ασβεστοποίησης στην επιφάνεια του φακού. Τα ευρήματα δείχνουν ότι η υδρόφιλη φύση ευνοεί τη διάχυση, ενώ το υδρόφοβο υλικό την έναρξη της ασβεστοποίησης στην επιφάνεια του φακού.

Συμπερασματικά, η όψιμη μετεγχειρητική ασβεστοποίηση των ενδοφακών συνιστά σοβαρή επιπλοκή και αιτία μείωσης της όρασης. Λόγω του ότι η διαδικασία και η εκδήλωση του φαινομένου έχει καθυστερημένη έναρξη, είναι σημαντική η μακροχρόνια και προσεκτική παρακολούθηση αυτών των ασθενών.

Αρκετοί οφθαλμίατροι δεν είναι ενήμεροι ως προς αυτήν την κλινική οντότητα και αναγνωρίζοντάς την βοηθούν ώστε να μην υποβάλλουν τους ασθενείς σε ανώφελες επεμβάσεις. Η χειρουργική εξαίρεση του φακού συνιστά τη μοναδική θεραπευτική προσέγγιση, καθώς ασθενείς με ασβεστοποιημένους φακούς παρουσιάζουν σταδιακή

μείωση της οπτικής τους οξύτητας και καμία περίπτωση αυτόματης υποστροφής δεν έχει παρατηρηθεί.

ABSTRACT

Experimental Investigation on Mechanism of Hydrophilic Acrylic Intraocular Lens Calcification

Small incision cataract surgery with foldable IOL implantation resulted in a new postoperative complication, IOL opacification. Various factors implicated in the phenomenon have been suggested, including inflammation, irrigation solutions and viscosurgical devices, silicone and fatty acids contamination. There is increasing evidence that IOL opacification is due to calcification. Modeling in vivo processes by reliable and reproducible in vitro methods is of key importance to understand the underlying mechanisms. Precise thermodynamic calculations of equilibrium speciation in combination with kinetics measurements at conditions simulating the eye environment are expected to yield mechanistic information concerning the formation of calcium phosphate deposits.

In the present contribution we have developed an experimental approach for the investigation of the mechanism of calcification of hydrophilic acrylic IOLs. A double walled thermostated reactor was constructed, volume totaling 10 ml made of polyamide. The reactor had glass windows on top and bottom to allow for the direct observation of the IOL specimens in situ using an optical microscope combined with an image analysis system. In the external wall of the reactor, water supplied from a thermostat was circulated in order to maintain the temperature at 37.0 ± 0.2˚C, while in the interior of the reactor constant flow of a simulated aqueous humor solution (SAH) was ensured with the help of a syringe pump. The SAH solution was introduced in the reactor in an once flow mode at a flow rate of 0.2ml/h, simulating the *in vivo* flow in the anterior chamber, where aqueous humor is fully renewed within 2 hours.

Hydrophilic acrylic IOLs (A, B and C) in triplicate, made of Poly-HEMA with 26% water content were placed in a special holder. The observation of IOLs was done in situ daily by optical microscopy, for the assessment of the opacification progress.

Five months after the initiation of the experiment, Lens A was removed in order to be inspected, both at the surface and in the interior. The morphology of the deposits was examined using Scanning Electron Microscopy (SEM). The composition of the deposits was identified by microanalysis with Energy Dispersive x-ray Spectroscopy

(EDS). Lens B was removed on the ninth month, while Lens C was inspected one year after the onset of the experiment. Similar studies including SEM and EDS analysis were used for the investigation of both those lenses. Investigation showed deposits of calcium phosphate crystallites in the interior of opacified IOLs. These deposits however, were not observed on the IOL's surface.

The thermodynamic driving force for the formation of a salt from solution is the difference between the chemical potentials of the salt in solution from the equilibrium.

Taking into account that the calcium concentration in normal aqueous humor is low, about half of the respective value in blood serum, it may be assumed that any cause of localized increase in calcium and phosphorus might result in dystrophic calcification. The experiments in the present work were done at conditions of practically constant supersaturation, since the solution in the experimental reactor was flown once through thus providing a reasonable simulation of the *in vivo* conditions.

Heterogeneous nucleation, an almost ubiquitous phenomenon, is initiated at impurity sites and foreign surfaces in contact with supersaturated solutions. The induction time preceding the formation of nuclei of solids which grow to crystals depends on several factors, including temperature, pH, ionic strength, solution composition which determine the thermodynamic driving force for the formation of the solid phase.

Biological fluids like blood serum or aqueous humor are supersaturated with respect to a number of different phases of calcium phosphate salts, in the order of decreasing solubility: Calcium phosphate dehydrate ($CaHPO_4 \cdot 2H_2O$, DCPD), Tricalcium phosphate ($Ca_3(PO_4)_2$, TCP), Octacalcium phosphate ($Ca_8H_2(PO_4)_6 \cdot 5\ H_2O$, OCP) and Hydroxyapatite ($Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$, HAP). HAP is the thermodynamically stable phase while the rest of the crystalline phases are precursors which may be formed and/or stabilized in supersaturated solutions depending on the conditions in the supersaturated solutions. The tendency for particular calcium phosphate phases to form in supersaturated solutions may be estimated from the solubility phase diagrams of calcium phosphates. Unstable precursor phases, if formed, they convert through hydrolytic processes to the thermodynamically most stable.

The process of biomaterial calcification seems moreover to be influenced by factors such as polymer structure, polymer porosity and water content. The ionizable surface hydroxyl groups (present in the carboxyl functional groups) available on the surface of the acrylic polymers may act as sites for nucleation and growth of mineral phase, through surface complexation with calcium ions. The presence of larger numbers of –COOH groups on the polymers accelerate the process of Ca-P overgrowth.

The higher extend of hydration in hydrophilic materials leads to higher ionization of the surface functional groups, thus promoting calcification through the formation of complexes with Ca^{2+} ions. The higher calcification incidents observed in IOLs with higher water content has been attributed to this fact. The polar functional groups (-COO) on the surface of the polymeric matrix of IOLs result in the significant increase in electron density and the subsequent reduction of the interfacial energy between the polymer and aqueous solution. The energy barrier to diffusion of calcium and phosphate species from the bulk solution to the substrate is also reduced, through the formation of surface complexes, which favor the accumulation of Ca^{2+} and PO_4^{3-} ions, thus promoting calcification.

Our in vitro model experiments have shown that IOL's calcification is a process initiated at the interior of the IOLs tested. SEM investigation in combination with EDS microanalysis, confirmed the presence of HAP crystallites with sizes less than 100nm. Raman spectroscopy analyses of the opacified lenses corroborated the findings for HAP formation in the interior of the polymeric matrix. X-Ray diffraction measurements failed to identify the presence of minerals apparently because of the low content (by mass) of solid in the polymeric matrix.

Supersaturation of the aqueous humor, with respect to calcium phosphate, is the driving force a necessary condition for nucleation of Ca-P salts. The formations observed in our experimental set-up which simulated closely *in vivo* conditions, were found exclusively in the interior of the IOLs. The solid deposits formed linear fronts parallel to the lens surfaces, advancing with time. It may be suggested therefore that the deposits fronts is the result of diffusion of Ca^{2+}, PO_4^{3-} and OH^- ions through the polymer matrix in contact with the polymer. Assuming similar values for the diffusion coefficients of Ca^{2+}, PO_4^{3-} and OH^- ions in the gel (bulk polymer) material the formation of linear deposits fronts may be explained from the formation of the

supersaturated solutions at a depth in which a critical supersaturation was reached. At this point calcium phosphate nuclei form and grow with the arrival of additional ions.

IOL's calcification is an ongoing process after IOL implantation, and the longer the process proceeds, the density of the deposits in the interior of the IOL increases. In all of the cases surface was free of deposits and the distortions that were observed are thought to be due to changes in polymer structure in the IOL's interior. Surface can be affected only in late phases of calcification and many years after IOL implantation. At this stage crystals may outgrow especially at places in which the polymer's surface has developed fissures.

The issue of calcification's process initiation (interior or surface) needs further investigation. Reports in the literature, suggest that calcification is initiated on the surface of the IOL. In our experiment where low supersaturation conditions have been achieved, diffusion was favored resulting in calcification at the interior of the polymeric matrix.

Investigation and analysis of IOLs with hydrophobic surface confirmed that the issue of calcification`s process initiation is more over influenced by factors others than supersaturation conditions, such as the hydrophilic or hydrophobic nature of the IOLs surface. The experimental analysis proved that hydrophilic IOLs favor ions diffusion while hydrophobic material limits calcification process on the surface.

In conclusion, late postoperative IOL opacification causes a severe loss of visual acuity. Because calcification process appears to be of delayed onset it is important to be vigilant in the long-term follow-up of these patients. Many ophthalmologists are not aware of this clinical problem and recognizing this phenomenon will help prevent patients from undergoing useless procedures. IOL exchange is the only therapeutic approach, in such patients, as patients with calcified IOLs have gradual deterioration of their visual acuity and no case of spontaneous recovery has been observed.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Baillart P, Εκδ. Histoire de l'Ophtalmogie: Traité de l'ophtalmologie. Masson, Παρίσι, 1939 Τόμος 1:1-86

2. Werner LP, Legeais JM. Materials for intraocular implants. I. Polymethylmethacrylate intraocular implants and surface modifications. J Fr Ophtalmol. 1998 Aug-Sep;21(7):515-24. Review. French.

3. Werner LP, Legeais JM. Materials for intraocular lenses. II. Silicone intraocular lenses. J Fr Ophtalmol. 1999 May;22(4):492-501. Review. French.

4. Christ FR, Buchen SY, Deacon J, et al. Biomaterials used for intraocular lenses. In: Wise DL, Trantolo DJ, Altobelli DE, et al, eds, Encyclopedic Handbookof Biomaterials and Bioengineering. Part B:applications, vol 2. New York, Marcel Dekker, Inc, 1995;1261-313.

5. Barrett GD, Constable IJ, Stewart AD. Clinical results of hydrogel lens implantation. J Cataract Refract Surg. 1986 Nov;12(6):623-31.

6. Menapace R, Skorpik Ch, Juchem M et al. Evaluation of the first 60 cases of polyHEMA posterior chamber lenses implanted in the sulcus, J Cataract Refract Surg, 1989;15:264-71.

7. Percival SPB. Five year follow up of a prospective study comparing hydrogel with PMMA single piece lenses. Eur J Implant Refract Surg 1994;6:10-3.

8. Chirila TV. Melanized poly(HEMA) hydrogels: basic research and potential use. J Biomater Appl. 1993 Oct;8(2):106-45. Review.

9. Stoy VA. Intraocular lenses. U.S. Patent No. 4,731,079. Kingston Technologies, Inc, Dayton, New Jersey 935224, 1988.

10. Kohnen T. The variety of foldable intraocular lens materials. J Cataract Refract Surg. 1996;22 Suppl 2:1255-8.

11. Pötzsch DK, Lösch-Pötzsch CM. Four year follow-up of the MemoryLens. J Cataract Refract Surg. 1996;22 Suppl 2:1336-41.

12.Shugar JK. Implantation of AcrySof acrylic intraocular lenses. J Cataract Refract Surg. 1996;22 Suppl 2:1355-9.

13. Oh KT, Oh KT. Optimal folding axis for acrylic intraocular lenses. J Cataract Refract Surg. 1996 Jul-Aug;22(6):667-70.

14. Carlson KH, Johnson DW. Cracking of acrylic intraocular lenses during capsular bag insertion. Ophthalmic Surg Lasers. 1995 Nov-Dec;26(6):572-3.

15. Milazzo S, Turut P, Blin H. Alterations to the AcrySof intraocular lens during folding. J Cataract Refract Surg. 1996;22 Suppl 2:1351-4.

16. Oshika T, Shiokawa Y. Effect of folding on the optical quality of soft acrylic intraocular lenses. J Cataract Refract Surg. 1996;22 Suppl 2:1360-4.

17. Shugar JK, Lewis C, Lee A. Implantation of multiple foldable acrylic posterior chamber lenses in the capsular bag for high hyperopia. J Cataract Refract Surg. 1996;22 Suppl 2:1368-72.

18. Neuhann TH. Intraocular folding of an acrylic lens for explantation through a small incision cataract wound. J Cataract Refract Surg. 1996;22 Suppl 2:1383-6.

19. Apple DJ, Mamalis N, Loftfield K, Googe JM, Novak LC, Kavka-Van Norman D, Brady SE, Olson RJ. Complications of intraocular lenses. A historical and histopathological review. Surv Ophthalmol. 1984 Jul-Aug;29(1):1-54. Review

20. Elias H.G. Macromolecules, Vol. 2: Synthesis, Materials, and Technology. Plenum Press, New York, 1984, 926-927.

21. Francese JE, Pham L, Christ FR. Accelerated hydrolytic and ultraviolet aging studies on SI-18NB and SI-20NB silicone lenses. J Cataract Refract Surg. 1992 Jul;18(4):402-5.

22. Knorz MC, Lang A, Hsia TC, Poepel B, Seiberth V, Liesenhoff H. Comparison of the optical and visual quality of poly(methyl methacrylate) and silicone intraocular lenses. J Cataract Refract Surg. 1993 Nov;19(6):766-71.

23. Mazzocco TR. Early clinical experience with elastic lens implants. Trans Ophthalmol Soc U K. 1985;104 (Pt 5):578-9.

24. Shepherd JR. Continuous-tear capsulotomy and insertion of a silicone bag lens. J Cataract Refract Surg. 1989 May;15(3):335-9.

25. Wasserman D, Apple DJ, Castaneda VE, Tsai JC, Morgan RC, Assia EI. Anterior capsular tears and loop fixation of posterior chamber intraocular lenses. Ophthalmology. 1991 Apr;98(4):425-31.

26. Neumann AC, McCarty GR, Osher RH. Complications associated with STAAR silicone implants. J Cataract Refract Surg. 1987 Nov;13(6):653-6.

27. de Gottrau P, Chevalley G, Dosso A, Gunn-Sechehaye A, Leuenberger PM Foldable implants in cataract surgery at the Geneva Ophthalmological Clinic. Klin Monbl Augenheilkd. 1995 May;206(5):296-9.

28. Blotnick CA, Powers TP, Newland T, McMillan T, Bluestein EL, Apple DJ. Pathology of silicone intraocular lenses in human eyes obtained postmortem. J Cataract Refract Surg. 1995 Jul;21(4):447-52.

29. Bucci FA, Lindstrom RI. Total pupillary capture with a foldable silicone intraocular lens. Ophthalmic Surg 1991 ; 22 : 414-5.

30. Marcus DM, Azar D, Boerner C, Hunter DG. Pupillary capture of a flexible silicone posterior chamber intraocular lens. Arch Ophthalmol. 1992 May;110(5):609.

31. Egan CA, Kottos PJ, Francis IC, Kappagoda MB, Schumacher RS, Boytel KA, Haylen MJ, Alexander S. Prospective study of the SI-40NB foldable silicone intraocular lens. J Cataract Refract Surg. 1996;22 Suppl 2:1272-6.

32. Foster CS, Rashid S Management of coincident cataract and uveitis. Curr Opin Ophthalmol. 2003 Feb;14(1):1-6.

33. Rauz S, Stavrou P, Murray PI. Evaluation of foldable intraocular lenses in patients with uveitis. Ophthalmology. 2000 May;107(5):909-19.

34. Roesel M, Heinz C, Heimes B, Koch JM, Heiligenhaus A. Uveal and capsular biocompatibility of two foldable acrylic intraocular lenses in patients with endogenous uveitis--a prospective randomized study. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2008 Nov;246(11):1609-15.

35. Abela-Formanek C, Amon M, Schauersberger J, Kruger A, Nepp J, Schild G. Results of hydrophilic acrylic, hydrophobic acrylic, and silicone intraocular lenses in uveitic eyes with cataract: comparison to a control group. J Cataract Refract Surg. 2002 Jul;28(7):1141-52.

36. Miyake K, Ota I, Miyake S, Maekubo K. Correlation between intraocular lens hydrophilicity and anterior capsule opacification and aqueous flare. J Cataract Refract Surg. 1996;22 Suppl 1:764-9.

37. Abela-Formanek C, Amon M, Schild G, Schauersberger J, Kolodjaschna J, Barisani-Asenbaum T, Kruger A. Inflammation after implantation of hydrophilic acrylic, hydrophobic acrylic, or silicone intraocular lenses in eyes with cataract and uveitis: comparison to a control group. J Cataract Refract Surg. 2002 Jul;28(7):1153-9.

38. Alió JL, Chipont E, BenEzra D, Fakhry MA Comparative performance of intraocular lenses in eyes with cataract and uveitis. J Cataract Refract Surg. 2002 Dec;28(12):2096-108.

39. Amon M, Menapace R, Radax U, Freyler H. In vivo study of cell reactions on poly(methyl methacrylate) intraocular lenses with different surface properties. J Cataract Refract Surg. 1996;22 Suppl 1:825-9.

40. Mester U, Strauss M, Grewing R. Biocompatibility and blood-aqueous barrier impairment in at-risk eyes with heparin-surface-modified or unmodified lenses. J Cataract Refract Surg. 1998 Mar;24(3):380-4.

41. Ygge J, Wenzel M, Philipson B, Fagerholm P. Cellular reactions on heparin surface-modified versus regular PMMA lenses during the first postoperative month. A double-

masked and randomized study using specular microphotography. Ophthalmology. 1990 Sep;97(9):1216-23; discussion 1223-4.

42. Hollick EJ, Spalton DJ, Ursell PG, Pande MV. Biocompatibility of poly(methyl methacrylate), silicone, and AcrySof intraocular lenses: randomized comparison of the cellular reaction on the anterior lens surface. J Cataract Refract Surg. 1998 Mar;24(3):361-6.

43. Oshika T, Suzuki Y, Kizaki H, Yaguchi S. Two year clinical study of a soft acrylic intraocular lens. J Cataract Refract Surg. 1996 Jan-Feb;22(1):104-9.

44. Tognetto D, Toto L, Minutola D, Ballone E, Di Nicola M, Di Mascio R, Ravalico G. Hydrophobic acrylic versus heparin surface-modified polymethylmethacrylate intraocular lens: a biocompatibility study. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2003 Aug;241(8):625-30.

45. Pande MV, Spalton DJ, Kerr-Muir MG, Marshall J. Postoperative inflammatory response to phacoemulsification and extracapsular cataract surgery: aqueous flare and cells. J Cataract Refract Surg. 1996;22 Suppl 1:770-4.

46. Johnston RL, Spalton DJ, Hussain A, Marshall J. In vitro protein adsorption to 2 intraocular lens materials. J Cataract Refract Surg. 1999 Aug;25(8):1109-15.

47. Linnola RJ, Salonen JI, Happonen RP. Intraocular lens bioactivity tested using rabbit corneal tissue cultures. J Cataract Refract Surg. 1999 Nov;25(11):1480-5.

48. Amon M, Menapace R. Cellular invasion on hydrogel and poly(methyl methacrylate) implants. An in vivo study. J Cataract Refract Surg. 1991 Nov;17(6):774-9.

49. Amon M, Menapace R. Long-term results and biocompatibility of heparin-surface-modified intraocular lenses. J Cataract Refract Surg. 1993 Mar;19(2):258-62.

50. Wenzel M, Reim M, Heinze M, Böcking A. Cellular invasion on the surface of intraocular lenses. In vivo cytological observations following lens implantation. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 1988;226(5):449-54.

51. Amon M, Menapace R. Evaluating biological tolerance of PMMA, heparin-modified PMMA and hydrogel intraocular lenses using slit lamp microscopy. Klin Monbl Augenheilkd. 1992 Feb;200(2):95-100.

52. Yalon M, Blumenthal M, Goldberg EP. Preliminary study of hydrophilic hydrogel intraocular lens implants in cats. J Am Intraocul Implant Soc. 1984 Summer;10(3):315-7.

53. Amon M, Menapace R, Skorpik C. Cellular reaction on the surface of silicone-disc posterior chamber lenses implanted in-the-bag. Eur J Cataract Refract Surg, 1993;5:138-41.

54. Davison JA. Capsule contraction syndrome. J Cataract Refract Surg. 1993 Sep;19(5):582-9.

55. Kurosaka E, Ando I, Kato K, et al. Fibrous membrane formation at the capsule margin in capsule contraction syndrome. J Cataract Refract Surg 25;930-935.

56. Kato S, Suzuki T, Hayashi Y, Numaga J, Hattori T, Yuguchi T, Kaiya T, Oshika T. Risk factors for contraction of the anterior capsule opening after cataract surgery. J Cataract Refract Surg. 2002 Jan;28(1):109-12.

57. Waheed K, Eleftheriadis H, Liu C. Anterior capsular phimosis in eyes with a capsular tension ring. J Cataract Refract Surg. 2001 Oct;27(10):1688-90.

58. Werner L, Pandey SK, Escobar-Gomez M, Visessook N, Peng Q, Apple DJ. Anterior capsule opacification: a histopathological study comparing different IOL styles. Ophthalmology. 2000 Mar;107(3):463-71.

59. Tsinopoulos IT, Tsaousis KT, Kymionis GD, Symeonidis C, Grentzelos MA, Diakonis VF, Adaloglou M, Dimitrakos SA. Comparison of anterior capsule contraction between hydrophobic and hydrophilic intraocular lens models. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2010 Aug;248(8):1155-8.

60. Suh Y, Oh C, Kim HM. Comparison of the long-term clinical results of hydrophilic and hydrophobic acrylic intraocular lenses. Korean J Ophthalmol. 2005 Mar;19(1):29-33.

61. Ursell PG, Spalton DJ, Pande MV, Hollick EJ, Barman S, Boyce J, Tilling K. Relationship between intraocular lens biomaterials and posterior capsule opacification. J Cataract Refract Surg. 1998 Mar;24(3):352-60.

62. Scaramuzza A, Fernando GT, Crayford BB. Posterior capsule opacification and lens epithelial cell layer formation: Hydroview hydrogel versus AcrySof acrylic intraocular lenses. J Cataract Refract Surg. 2001 Jul;27(7):1047-54.

63. Nishi O, Nishi K. Preventing posterior capsule opacification by creating a discontinuous sharp bend in the capsule. J Cataract Refract Surg. 1999 Apr;25(4):521-6.

64. Amon M, Menapace R. In vivo observation of surface precipitates of 200 consecutive hydrogel intraocular lenses. Ophthalmologica 1992;204(1):13–18.

65. Jensen MK, Crandall AS, Mamalis N, Olson RJ. Crystallization on intraocular lens surfaces associated with the use of Healon GV. Arch Ophthalmol 1994;112(8):1037–1042.

66. Olson RJ, Caldwell KD, Crandall AS, Jensen MK, Huang SC. Intraoperative crystallization on the intraocular lens surface. Am J Ophthalmol 1998;126(2):177–184.

67. Hickman MS, Werner L, Mamalis N, Sung E, Goldstein D, Vroman DT, Pandey SK. Intraoperative explantation of two single-piece hydrophobic acrylic intraocular lenses due to surface deposits. Eye (Lond). 2006 Sep;20(9):1054-60.

68. Sher JH, Gooi P, Dubinski W, Brownstein S, El-Defrawy S, Nash WA. Comparison of the incidence of opacification of Hydroview hydrogel intraocular lenses with the ophthalmic viscosurgical device used during surgery. J Cataract Refract Surg 2008;34(3):459–464.

69. Guan X, Tang R, Nancollas GH. The potential calcification of octacalcium phosphate on intraocular lens surfaces. J Biomed Mater Res A 2004;71(3):488–496.

70. Ohrstrom A, Svensson B, Tegenfeldt S, Celiker C, Lignell B. Silicone oil content in ophthalmic viscosurgical devices. J Cataract Refract Surg. 2004 Jun;30(6):1278-80.

71. Bouvier M, Joffre A, Magloire H. In vitro mineralization of a three-dimensional collagen matrix by human dental pulp cells in the presence of chondroitin sulphate. Arch Oral Biol. 1990;35(4):301-9.

72. Dick HB, Augustin AJ, Pfeiffer N. Osmolality of various viscoelastic substances: comparative study. J Cataract Refract Surg. 2000 Aug;26(8):1242-6.

73. Bucher PJ, Büchi ER, Daicker BC. Dystrophic calcification of an implanted hydroxyethyl methacrylate intraocular lens. Arch Ophthalmol 1995;113(11):1431–1435.

74. Wehrli CP. Corneal Calcinosis as a Complica- tion of Rinsing Alkaline Burns With Phosphate. Buffer Solutions. Basel, Switzerland: University of Basel; 1993.

75. Tanaka T, Saika S, Hashizume N, Ohnishi Y. Brown haze in an Allergan SI-40NB silicone intraocular lens. J Cataract Refract Surg. 2004 Jan;30(1):250-2.

76. Werner L, Dornelles F, Hilgert CR, Botelho F, Conte PF, Rozot P, Andrenyak DM, Mamalis N, Olson RJ. Early opacification of silicone intraocular lenses: Laboratory analyses of 6 explants. J Cataract Refract Surg. 2006 Mar;32(3):499-509.

77. Elgohary M, Zaheer A, Werner L, Ionides A, Sheldrick J, Ahmed N. Opacification of Array SA40N silicone multifocal intraocular lens. J Cataract Refract Surg. 2007 Feb;33(2):342-7.

78. Werner L, Apple DJ, Crema AS, Izak AM, Pandey SK, Trivedi RH, Ma L. Permanent blue discoloration of a hydrogel intraocular lens by intraoperative trypan blue. J Cataract Refract Surg. 2002 Jul;28(7):1279-86.

79. Ozbek Z, Saatci AO, Durak I, Gunenc U, Ergin MH, Cingil G. Staining of intraocular lenses with various dyes: a study of digital image analysis. Ophthalmologica. 2004 Jul-Aug;218(4):243-7.

80. Omar O, Pirayesh A, Mamalis N, Olson RJ. In vitro analysis of AcrySof intraocular lens glistenings in AcryPak and Wagon Wheel packaging. J Cataract Refract Surg. 1998 Jan;24(1):107-13.

81. Katai N, Yokoyama R, Yoshimura N. Progressive brown discoloration of silicone intraocular lenses after vitrectomy in a patient on amiodarone. J Cataract Refract Surg. 1999 Mar;25(3):451-2.

82. Jones DF, Irwin AE. Discoloration of intraocular lens subsequent to rifabutin use. Arch Ophthalmol. 2002 Sep;120(9):1211-2.

83. Sathyan P, Myint K, Singh G, Mon S, Sathyan P, Dhillon B. Late green discoloration of Allergan SI-40NB silicone intraocular lens. J Cataract Refract Surg. 2006 Sep;32(9):1584-5.

84. Apple DJ, Federman JL, Krolicki TJ, Sims JC, Kent DG, Hamburger HA, Smiddy WE, Cox MS Jr, Hassan TS, Compton SM, Thomas SG. Irreversible silicone oil adhesion to silicone intraocular lenses. A clinicopathologic analysis. Ophthalmology. 1996 Oct;103(10):1555-61; discussion 1561-2.

85. Foot L, Werner L, Gills JP, Shoemaker DW, Phillips PS, Mamalis N, Olson RJ, Apple DJ. Surface calcification of silicone plate intraocular lenses in patients with asteroid hyalosis. Am J Ophthalmol. 2004 Jun;137(6):979-87.

86. Werner L, Kollarits CR, Mamalis N, Olson RJ. Surface calcification of a 3-piece silicone intraocular lens in a patient with asteroid hyalosis: a clinicopathologic case report. Ophthalmology. 2005 Mar;112(3):447-52.

87. Dahle N, Werner L, Fry L, Mamalis N. Localized, central optic snowflake degeneration of a polymethyl methacrylate intraocular lens: clinical report with pathological correlation. Arch Ophthalmol. 2006 Sep;124(9):1350-3.

88. Werner L, Shugar JK, Apple DJ, Pandey SK, Escobar-Gomez M, Visessook N, Evans BB. Opacification of piggyback IOLs associated with an amorphous material attached to interlenticular surfaces. J Cataract Refract Surg. 2000 Nov;26(11):1612-9.

89. Werner L, Mamalis N, Stevens S, Hunter B, Chew JJ, Vargas LG. Interlenticular opacification: dual-optic versus piggyback intraocular lenses. J Cataract Refract Surg. 2006 Apr;32(4):655-61.

90. Frohn A, Dick HB, Augustin AJ, Grus FH. Late opacification of the foldable hydrophilic acrylic lens SC60B-OUV. Ophthalmology 2001;108(11):1999 –2004.

91. Schoen FJ, Harasaki H, Kim KM, Anderson HC, Levy RJ. Biomaterial-associated calcification: pathology, mechanisms, and strategies for prevention. J Biomed Mater Res. 1988 Apr;22(A1 Suppl):11-36. Review.

92. Brockhurst RJ, Ward RC, Lou P, Ormerod D, Albert D. Dystrophic calcification of silicone scleral buckling implant materials. Am J Ophthalmol. 1993 Apr 15;115(4):524-9.

93. Neuhann IM, Kleinmann G, Apple DJ. A new classification of calcification of intraocular lenses. Ophthalmology 2008; 115(1):73–79.

94. Ratner BD. Analysis of surface contaminants on intraocular lenses. Arch Ophthalmol. 1983 Sep;101(9):1434-8.

95. Dorey MW, Brownstein S, Hill VE, et al. Proposed pathogenesis for the delayed postoperative opacification of the Hydroview hydrogel intraocular lens. Am J Ophthalmol 2003;135(5):591–598.

96. Yu AK, Kwan KY, Chan DH, Fong DY. Clinical features of 46 eyes with calcified hydrogel intraocular lenses. J Cataract Refract Surg 2001;27(10):1596 –1606.

97. Werner L, Hunter B, Stevens S, Chew JJ, Mamalis N. Role of silicon contamination on calcification of hydrophilic acrylic intraocular lenses. Am J Ophthalmol 2006;141(1): 35–43.

98. Srnova-Sloufova I, Vlckova B, Bastl Z et al. Langmuir 2004; 20(8):3407-3415.

99. Leyva AG, Maguid SL, Rodriguez de Benyacar MA, Lazaro MA, Cocco JM, Citera G. Pathological mineralizations: calcifications and Si-bearing particles in soft tissues and their eventual relationship to different prostheses. Artif Organs. 2000 Mar;24(3):179-81.

100. Li P, Ye X, Kangasniemi I, de Blieck-Hogervorst JM, Klein CP, de Groot K. In vivo calcium phosphate formation induced by sol-gel-prepared silica. J Biomed Mater Res. 1995 Mar;29(3):325-8.

101. Stein PD, Wang CH, Riddle JM, Sabbah HN, Stein DA, Magilligan DJ. Deposits of crystalline material containing silicon in surgically excised human valves. J Lab Clin Med. 1990 Nov;116(5):711-6.

102. Dieudonné SC, van den Dolder J, de Ruijter JE, Paldan H, Peltola T, van 't Hof MA, Happonen RP, Jansen JA. Osteoblast differentiation of bone marrow stromal cells cultured on silica gel and sol-gel-derived titania. Biomaterials. 2002 Jul;23(14):3041-51.

103. Shumakov VI, Rosanova IB, Vasin SL, Salomatina LA, Sevastianov VI. Biomaterial calcification without direct material-cell interaction. ASAIO Trans. 1990 Jul-Sep;36(3):M181-4.

104. Fellenbaum PS, Baerveldt G, Minckler DS. Calcification of a molteno implant. J Glaucoma. 1994 Spring;3(1):81-3.

105. Bito LZ. Intraocular fluid dynamics. I. Steady-state concentration gradients of magnesium, potassium and calcium in relation to the sites and mechanisms of ocular cation transport processes. Exp Eye Res 1970;10(1):102–116.

106. Binder PS, Deg JK, Kohl FS. Calcific band keratopathy after intraocular chondroitin sulfate. Arch Ophthalmol 1987; 105(9):1243–1247.

107. Jensen OA. Ocular calcification in primary hyperparathyroidism. Histochemical and ultrastructural study of a case. Comparison with ocular calcifications in idiopathic hypercalcaemia of infancy and in renal failure. Acta Ophthalmol (Copenh) 1975;53(2):173–186.

108. Gartaganis SP, Kanellopoulou DG, Mela EK, Panteli VS, Koutsoukos PG. Opacification of hydrophilic acrylic intraocular lens attributable to calcification: investigation on mechanism. Am J Ophthalmol 2008;146(3):395– 403.

109. Kuck JFR. Chemical constituents of the lens. In: Graymore CN, ed. Biochemistry of the Eye. London: Academic Press, 1970;185–260.

110. Duncan G, Jacob TJC. The lens as a physiochemical system. In: Davson H, ed. The Eye. Third ed. New York: Academic Press, 1984;159 –206.

111. Werner L, Apple DJ, Escobar-Gomez M, et al. Postoperative deposition of calcium on the surfaces of a hydrogel intraocular lens. Ophthalmology 2000;107(12):2179 – 2185.

112. Balasubramaniam C, Goodfellow J, Price N, Kirkpatrick N. Opacification of the Hydroview H60M intraocular lens: total patient recall. J Cataract Refract Surg 2006; 32(6):944 –948.

113. Nakanome S, Watanabe H, Tanaka K, Tochikubo T. Calcification of Hydroview H60M intraocular lenses: aqueous humor analysis and comparisons with other intraocular lens materials. J Cataract Refract Surg 2008;34(1):80–86.

114. Yong JL, Lertsumitkul S, Killingsworth MC, Filipic M. Calcification of intraocular hydrogel lens: evidence of dystrophic calcification. Clin Experiment Ophthalmol 2004; 32(5):492–500.

115. Mak ST, Wong AC, Tsui WM, Tse RK. Calcification of a hydrophilic acrylic intraocular lens: clinicopathological report. J Cataract Refract Surg 2008;34(12):2166 – 2169.

116. Pandey SK, Werner L, Apple DJ, Kaskaloglu M. Hydrophilic acrylic intraocular lens optic and haptics opacification in a diabetic patient: bilateral case report and clinicopathologic correlation. Ophthalmology 2002; 109(11):2042–2051.

117. Baykal O. Late opacification of a hydrophilic acrylic intraocular lens. Acta Ophthalmol Scand 2003;81(1):79–80.

118. Lee SJ, Choi JH, Sun HJ, Choi KS, Jung GY. Surface calcification of hydrophilic acrylic intraocular lens related to inflammatory membrane formation after combined vitrectomy and cataract surgery. J Cataract Refract Surg 2010; 36(4):676–681.

119. Amon M. Biocompatibility of intraocular lenses. J Cataract Refract Surg. 2001 Feb;27(2):178-9.

120. Ravalico G, Baccara F, Lovisato A, Tognetto D. Postoperative cellular reaction on various intraocular lens materials. Ophthalmology. 1997 Jul;104(7):1084-91.

121. Wolter JR. Continuous sheet of lens epithelium on an intraocular lens: pathological confirmation of specular microscopy. J Cataract Refract Surg. 1993 Nov;19(6):789-92.

122. Legeais JM, Werner LP, Legeay G, Briat B, Renard G. In vivo study of a fluorocarbon polymer-coated intraocular lens in a rabbit model. J Cataract Refract Surg. 1998 Mar;24(3):371-9.

123. Neuhann IM, Werner L, Izak AM, et al. Late postoperative opacification of a hydrophilic acrylic (Hydrogel) intraocular lens: a clinicopathological analysis of 106 explants. Ophthalmology 2004;111(11):2094 –2101.

124. Mavrilas D, Koutsoukos PG, Koletsis EN, Apostolakis E, Dougenis D. In vitro evaluation for potential calcification of biomaterials used for staple line reinforcement in lung surgery. Exp Biol Med (Maywood) 2006;231(11):1712–1717.

125. Mavrilas D, Kapolos J, Koutsoukos PG, Dougenis D. Screening biomaterials with a new in vitro method for potential calcification: porcine aortic valves and bovine pericardium. J Mater Sci Mater Med 2004;15(6):699 –704.

126. Burge WE, Wickinwire GC, Schamp HM. Cause of calcification of the crystalline lens. Arch Ophthalmol 1937;17: 234–240.

127. Buchen SY, Cunanan CM, Gwon A, Weinschenk JI 3rd, Gruber L, Knight PM. Assessing intraocular lens calcification in an animal model. J Cataract Refract Surg. 2001 Sep;27(9):1473-84.

128. Winter GD, Simpson BJ. Heterotopic bone formed in a synthetic sponge in the skin of young pigs. Nature. 1969 Jul 5;223(5201):88-90.

129. Mikroulis D, Mavrilas D, Kapolos J, Koutsoukos PG, Lolas C. Physicochemical and microscopical study of calcific deposits from natural and bioprosthetic heart valves. Comparison and implications for mineralization mechanism. J Mater Sci Mater Med. 2002 Sep;13(9):885-9.

130. Nancollas, G.H. In vitro studies of calcium phosphate crystallization. In: Biomineralization. Chemical and Biochemical Perspectives, VCH, Weinheim, ch. 6, pp157-187 (1989).

131. Garside J. Nucleation. In Nancollas GH, ed. Biological mineralization and demineralization. Berlin: Springer Verlag, 1982;23-25

132. Kapolos J. and Koutsoukos P.G. Formation of Calcium Phosphates in Aqueous

Solutions in the Presence of Carbonate Ions. Langmuir 15, 6557-6562 (1999).

133. P.W.Atkins Physical Chemistry - 5th edition Oxford University Press (1994)

134. D.A. Skoog, F.J. Holler, T.A. Nieman «Αρχές της Ενόργανης Ανάλυσης»,

Εκδόσεις Κωσταράκη, Αθήνα, 2002, Κεφ. 12 και 21.

135. Severin, Kenneth P., 2004, Energy Dispersive Spectrometry of Common Rock Forming Minerals. Kluwer Academic Publishers, 225 p.--Highly recommended reference book of representative EDS spectra of the rock-forming minerals, as well as practical tips for spectral acquisition and interpretation.

136. Szymanski HA (ed). Raman Spectroscopy: Theory and Practice, Plenum Press, New York, vol I, 1967, vol II , 1970.

137. Chehade M, Elder MJ. Intraocular lens materials and styles: a review. Aust N Z J Ophthalmol. 1997 Nov;25(4):255-63.

138. Barrett G, Constable IJ. Corneal endothelial loss with new intraocular lenses. Am J Ophthalmol. 1984 Aug 15;98(2):157-65.

139. Altaie RW, Costigan T, Donegan S, et al. Investigation and management of an epidemic of Hydroview intraocular lens opacification. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2005; 243(11):1124 –1133.

140. Becker B. Chemical composition of human aqueous humor; effects of acetazoleamide. AMA Arch Ophthalmol. 1957 Jun;57(6):793-800.

141. Garg A. Aqueous humor dynamics. In: Agarwal S, Agarwal A, Apple DJ, Buratto L, Alio JL, Pandey SK, Agarwal A, eds. Textbook of Ophthalmology. Volume 1. New Delhi, India: Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd, 2002;64

142. Brubaker RF, Nagataki S, Townsend DJ, Burns RR, Higgins RG, Wentworth W. The effect of age on aqueous humor formation in man. Ophthalmology 1981;88(3):283–288.

143. Werner L. Causes of intraocular lens opacification or discoloration. J Cataract Refract Surg 2007;33(4):713–726.

144. Fernando GT, Crayford BB. Visually significant calcification of hydrogel intraocular lenses necessitating explantation. Clin Experiment Ophthalmol 2000;28(4):280 –286.

145. Habib NE, Freegard TJ, Gock G, Newman PL, Moate RM. Late surface opacification of Hydroview intraocular lenses. Eye (Lond) 2002;16(1):69 –74.

146. Ullman S, Lichtenstein SB, Heerlein K. Corneal opacities secondary to Viscoat. J Cataract Refract Surg 1986;12(5): 489–492.

147. Kim CJ, Choi SK. Analysis of aqueous humor calcium and phosphate from cataract eyes with and without diabetes mellitus. Korean Ophthalmol 2007;21(2):90 –94.

148. Koutsoukos P, Amjad Z, Tomson MB, Nancollas GH. Crystallization of calcium phosphates. A constant composition study. J Am Chem Soc 1980;102(5):1553–1557.

149. Lioliou MG, Paraskeva CA, Koutsoukos PG, Payatakes AC. Heterogeneous nucleation and growth of calcium carbonate on calcite and quartz. J Colloid Interface Sci. 2007 Apr 15;308(2):421-8. Epub 2007 Jan 25.

150. Kapolos J, Mavrilas D, Missirlis Y, Koutsoukos PG. Model experimental system for investigation of heart valve calcification in vitro. J Biomed Mater Res 1997;38(3):183–190.

151. D. Mavrilas, A. Apostolaki, J. Kapolos, P.G.Koutsoukos, M. Melachrinou, V. Zolota and D.Dougenis. “Development of bioprosthetic heart valve calcification in vitro and in animal models: Morphology and composition”. J Crystal growth 205, 554-562, (1999).

152. Shek TW, Wong A, Yau B, Yu AK. Opacification of artificial intraocular lens: an electron microscopic study. Ultrastruct Pathol. 2001 Jul-Aug;25(4):281-3.

153. Amjad Z, Koutsoukos P, Tomson MB, Nancollas GH. The growth of hydroxyapatite from solution. A new constant composition method. J Dent Res 1978;57(9 –10):909.

154. Lin SY, Chen KH, Li MJ, Cheng WT, Wang SL. Evidence of octacalcium phosphate and Type-B carbonated apatites deposited on the surface of explanted acrylic hydrogel intraocular lens. J Biomed Mater Res B Appl Biomater. 2004 Aug 15;70(2):203-8.

155. Tomazic BB, Edwards WD, Schoen FJ. Physicochemical characterization of natural and bioprosthetic heart valve calcific deposits: implications for prevention. Ann Thorac Surg 1995;60(2 Suppl):S322–S327.

156. Wu W, Guan X, Tang R, et al. Calcification of Intraocular Lens Surfaces. Langmuir 2004;20(4):1356 –1361.

157. Imai Y. Effect of age on calcification of poly(hydroxyethyl methacrylate) in animals. Artif Organs. 1985 Aug;9(3):255-8.

158. Dalas E, Kallitsis JK, Koutsoukos PG. Crystallization of hydroxyapatite on polymers. Langmuir 1991;7(8):1822– 1826.

159. Tehrani M, Mamalis N, Wallin T, et al. Late postoperative opacification of MemoryLens hydrophilic acrylic intraocular lenses: case series and review. J Cataract Refract Surg 2004;30(1):115–122.

160. Izak AM, Werner L, Pandey SK, Apple DJ. Calcification of modern foldable hydrogel intraocular lens designs. Eye (Lond) 2003;17(3):393– 406.

161. Pandey SK, Werner L, Apple DJ, Gravel JP. Calcium precipitation on the optical surfaces of a foldable intraocular lens: a clinicopathological correlation. Arch Ophthalmol. 2002 Mar;120(3):391-3.

162. Drimtzias EG, Rokidi SG, Gartaganis SP, Koutsoukos PG. Experimental investigation on mechanism of hydrophilic acrylic intraocular lens calcification. Am J Ophthalmol. 2011 Nov;152(5):824-33.e1.

163. Apple DJ, Werner L. Complications of cataract and refractive surgery: a clinicopathological documentation. Trans Am Ophthalmol Soc. 2001;99:95-107; discussion 107-9. Review.

164. Ooi EH, Ng EY. Simulation of aqueous humor hydrodynamics in human eye heat transfer. Comput Biol Med 2008; 38(2):252–262.

165. Van Geluwe I, Foets B, Van Ginderdeuren R, Zeyen T. Precipitation of calcium salts on a hydrophilic acrylic intraocular lens after a vitreous hemorrhage: Case report and histopathologic correlation. J Cataract Refract Surg 2007; 33(7):1328 –1331.