

Ανατομία και Φυσιολογία του κερατοειδούς χιτώνα του οφθαλμού

Ε. Ξανθοπούλου, Κ. Ξανθοπούλου, Α. Διάφας, Δ. Αλμαλιώτης

Περίληψη

Ο κερατοειδής χιτώνας αποτελεί το «παράθυρο» του οφθαλμού. Πρόκειται για μία διαφανή δομή αποτελούμενη κυρίως από ίνες κολλαγόνου που επιτρέπει το σχηματισμό της οπτικής εικόνας στον αμφιβληστροειδή. Η υψηλή συγκέντρωση κολλαγόνου στον κερατοειδή τον καθιστά συμπαγή και ανθεκτικό σε παραμορφώσεις και τραυματισμούς και μαζί με το σκληρό χιτώνα συνθέτουν τον εξωτερικό χιτώνα του οφθαλμού¹. Μαζί με τη δακρυϊκή στιβάδα με την οποία βρίσκεται σε επαφή συνθέτουν την πρόσθια διαθλαστική επιφάνεια του οφθαλμού. Η διαύγειά του είναι αποτέλεσμα τόσο της ανατομικής του δομής όσο και των φυσιολογικών του ιδιοτήτων. Στο άρθρο αυτό αναλύουμε τα χαρακτηριστικά του.

Λέξεις κλειδιά: Ανατομία κερατοειδούς, Φυσιολογία κερατοειδούς, Οπτικό σύστημα.

Μακροσκοπική Ανατομική του Κερατοειδούς Χιτώνα

Ο κερατοειδής χιτώνας αποτελεί το πρόσθιο και διαφανές εκτημόριο του ινώδους χιτώνα του οφθαλμού ενώ προς τα πίσω ο ινώδης χιτώνας συνεχίζει ως σκληρός χιτώνας. Οι δύο αυτές δομές του ινώδους χιτώνα διακρίνονται μεταξύ τους με την κυκλωτή επιπολής σκληραία αύλακα εξωτερικά, μέσα στην οποία εντοπίζεται μία στενή ζώνη, η σκληροκερατοειδής στεφάνη. Ο κερατοειδής χιτώνας είναι μία ανάγγειος, διαφανής, άχρωμη δομή που λειτουργεί και σαν προστατευτικός φραγμός για τον οφθαλμό. Μαζί με τη δακρυϊκή στιβάδα αποτελούν τη διαθλαστική επιφάνεια του οφθαλμού. Από άποψη περιγραφικής ανατομικής ο κερατοειδής χιτώνας έχει δύο επιφάνειες, την πρόσθια και την οπίσθια και μία περιφέρεια που αντιστοιχεί στην επιπολής σκληραία αύλακα. Η πρόσθια επιφάνεια προβάλλει στη μεσοβλεφάρια σχισμή και εφυγραίνεται από τα δάκρυα και η κυρτότητά της διαφέρει ανάλογα με την ηλικία και από άτομο σε άτομο².

Περίπου το 70% του ξηρού βάρους του κερατοειδούς χιτώνα αποτελείται από το κολλαγόνο που κυρίως οργανώνεται σε ίνες¹. Στο στρώμα του κερατοειδούς έχουν βρεθεί τύποι κολλαγόνου I, II, III, V, VI, XII, XIV, με κύριο τύπο το κολλαγόνο τύπου I.

Εργαστήριο Πειραματικής Οφθαλμολογίας Α.Π.Θ.

*Corresponding author: Thalia Xanthopoulou
e-mail: thaliaxanthop@gmail.com*

Σε ένα μέσο ενήλικα, κατά την παρατήρηση του κερατοειδούς από την πρόσθια πλευρά του, η διάμετρος του αγγίζει τα 11,5 με 12mm στον οριζόντιο άξονα, ενώ στον κάθετο άξονα είναι κατά περίπου 1mm μικρότερη^{1,3,4}. Το πάχος του είναι μικρότερο στο κέντρο (~0,5mm) και σταδιακά αυξάνεται προς την περιφέρεια, σε αντίθεση με το πάχος του κερατοειδούς χιτώνα πολλών ζώων που είναι το ίδιο στο μεγαλύτερο τμήμα του κερατοειδούς³. Το σχήμα του είναι πιο επίπεδο στην περιφέρεια και γίνεται πιο κυρτό προς το κέντρο, γεγονός που καθιστά τον κερατοειδή μία μη σφαιρική δομή. Η καμπυλότητα αυτή του χιτώνα οφείλεται στην εσωτερική βιομηχανική δομή του κυρίως με τις διάφορες δομές και είδη του κολλαγόνου καθώς και στο εξωτερικό περιβάλλον.

Ο κερατοειδής χιτώνας του ανθρώπου αποτελείται από 3 στρώματα και είναι: το επιθήλιο, το στρώμα και το ενδοθήλιο, και δύο εσωτερικά στρώματα, τη μεμβράνη του Bowman και τη μεμβράνη του Descemet⁴ (Εικόνα 1). Σχετικά πρόσφατα ανακαλύφθηκε και μία ακόμα στιβάδα, η pre-Descemet μεμβράνη⁵. Τα χαρακτηριστικά της κάθε στιβάδας θα αναλυθούν παρακάτω.



Εικόνα 1: Κατακόρυφη τομή του κερατοειδούς χιτώνα. Οι στιβάδες του κερατοειδούς είναι: το επιθήλιο (1), η μεμβράνη του Bowman (2), η θεμέλια ουσία (3), η μεμβράνη του Descemet (4) και το ενδοθήλιο (5).

Εμβρυολογία

Η εμβρυολογική εμφάνιση του κερατοειδούς χιτώνα αντιστοιχεί την 6η εμβρυική εβδομάδα από κύτταρα της νευρικής ακρολοφίας που μετατρέπονται σε μεσεγγυματικά κύτταρα. Παρατηρείται η μετακίνηση κυττάρων στο χώρο ανάμεσα στο εκτόδερμα και στο οπτικό κυστίδιο. Η μετανάστευση αυτή των κυττάρων γίνεται σε 3 χρονικά στάδια: το πρώτο στην αρχή της 7ης εμβρυικής εβδομάδας σχηματίζοντας το επιθήλιο του κερατοειδούς· το δεύτερο σχηματίζοντας το πρώιμο επιθήλιο και το ενδοθήλιο και από αυτό δημιουργούνται τα κερατοκύτταρα του στρώματος· το τρίτο κατά το οποίο στρώμα κυττάρων μετακινείται ανάμεσα στο ενδοθήλιο και στο φακό σχηματίζοντας το στρώμα της ίριδας. Από τον 3ο έως τον 6ο μήνα της κύησης τα βλέφαρα είναι κλειστά προστατεύοντας το επιθήλιο από το αμνιακό υγρό³. Μετά το άνοιγμα τους αυξάνει το πάχος του επιθηλίου του κερατοειδούς από δύο σε έξι ή και επτά στιβάδες κυττάρων με τη δράση του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα EGF. Το σχήμα των βασικών κυττάρων μετατρέπεται από ωοειδές σε κυβοειδές αλλά δε χάνουν τον πυρήνα τους⁶. Κατά τη γέννηση ο κερατοειδής είναι μεγαλύτερος σε μέγεθος αναλογικά με τον υπόλοιπο βολβό του οφθαλμού. Η ανάπτυξη του ολοκληρώνεται ανάμεσα στον πρώτο και δεύτερο χρόνο ζωής⁷.

Μικροσκοπική Ανατομική του Κερατοειδούς Χιτώνα

Επιθήλιο

Το επιθήλιο του κερατοειδούς αποτελεί την πρώτη δομή του κερατοειδούς που έρχεται σ' επαφή με το εξωτερικό περιβάλλον. Στον άνθρωπο έχει πάχος 50-60μm¹. Το επιθήλιο συνδέεται με τη δακρυϊκή στιβάδα και είναι στοιχείο βασικό για τη διαθλαστική ικανότητα του οφθαλμού. Είναι μία στιβάδα μη κερατινοποιημένη που αποτελείται από πλακώδη κύτταρα και χαρακτηρίζεται από ομοιομορφία ως προς τη δομή του.

Αποτελείται από μη κερατινοποιημένα, στρωματοποιημένα κύτταρα και το πάχος φτάνει τις 4 με 6 στιβάδες κυττάρων⁴.

Οι κυτταρικές στιβάδες διακρίνονται σε τρία μέρη: Το έσω τμήμα αποτελείται από τα βασικά κύτταρα τα οποία οργανώνονται σε μία μόνο στιβάδα. Είναι τα μόνα κύτταρα του επιθηλίου που αναπαράγονται. Τα βασικά κύτταρα συνδέονται μεταξύ τους με ημιδεσμοσώματα με τη βασική μεμβράνη. Χάρη σε αυτήν τη σύνδεση αποτρέπεται η αποκόλληση του επιθηλίου του κερατοειδούς και σε βλάβη της βασικής στιβάδας μπορεί να προκύψουν διαταραχές στην ανάπτυξη του επιθηλίου. Η βασική μεμβράνη αποτελείται από

κολλαγόνο τύπου IV και πάχος 0,05μm.

Το μέσο τμήμα του επιθηλίου σχηματίζεται από δύο με τρεις στιβάδες κυπελλοειδών κυττάρων (goblet cells) ή wing cells, που ονομάζονται έτσι λόγω του σχήματός τους και τα οποία αποπλατύνονται προς την επιφάνεια.

Το τρίτο και πιο εξωτερικό τμήμα του επιθηλίου αποτελείται από δύο έως τρεις στιβάδες κυττάρων που είναι αποπλατυσμένα και κυβοειδή/ πολυγωνικά. Τα κύτταρα αυτά διαθέτουν μικρολάχνες. Οι επεκτάσεις των μικρολαχνών αυξάνουν την επιφάνεια σύνδεσης μεταξύ των κυττάρων αυτών και της δακρυϊκής στιβάδας με την οποία βρίσκονται σε επαφή. Οι συνδέσεις μεταξύ των κυττάρων είναι πολύ ισχυρές και δεν επιτρέπουν τη διείσδυση των δακρύων.

Στο ανθρώπινο μάτι το επιθήλιο του κερατοειδούς αποτελείται συνολικά από 5 έως 7 στιβάδες κυττάρων. Σε μικρότερα θηλαστικά υπάρχουν λιγότερες στιβάδες, ενώ σε μεγαλύτερα μπορεί να βρεθούν 10 έως και 20 κυτταρικές στιβάδες. Τα επιθηλιακά κύτταρα επιβιώνουν για 7 με 10 ημέρες και απομακρύνονται με τη διαδικασία της απόπτωσης και της απολέπισης. Έτσι το επιθήλιο του κερατοειδούς ανανεώνεται κάθε εβδομάδα.

Μεμβράνη του Bowman

Η μεμβράνη του Bowman βρίσκεται ανάμεσα στο επιθήλιο και το στρώμα του κερατοειδούς και αποτελεί ουσιαστικά μία ακυτταρική συμπυκνωμένη περιοχή του στρώματος. Το πάχος της είναι περίπου 8-12μm⁸ στον ενήλικα και συμβάλλει στη διατήρηση του σχήματος του κερατοειδούς. Δεν έχει δυνατότητα αναγέννησης⁴. Αποτελείται κυρίως από ίνες κολλαγόνου, τύπου I, III και V ενώ οι ίνες τύπου VII συνδέουν τη ζώνη με το επιθήλιο. Στη μεμβράνη του Bowman οι ίνες του κολλαγόνου είναι λεπτότερες σε σχέση με τις ίνες του στρώματος¹ και πιο τυχαία οργανωμένες⁸. Ο ρόλος της μεμβράνης του Bowman φαίνεται πως είναι η διατήρηση της ακεραιότητας του κερατοειδούς και η παρεμπόδιση εισβολής ιών².

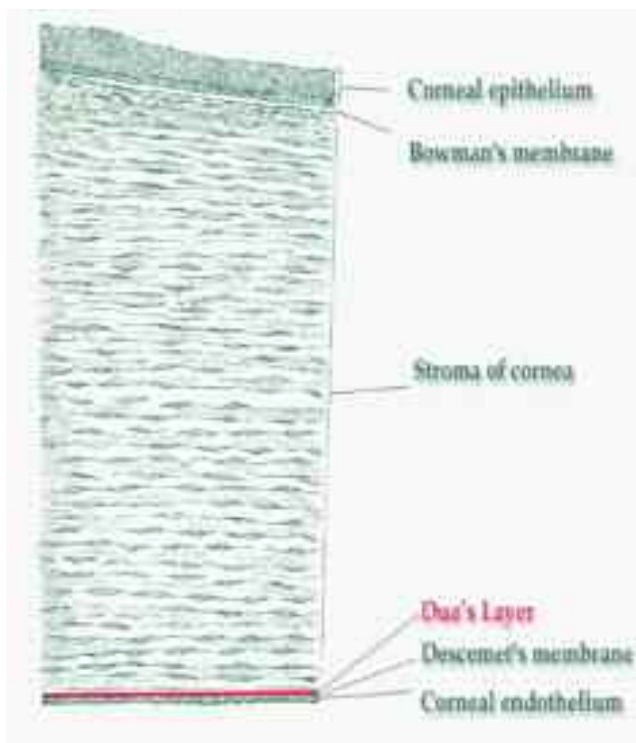
Στρώμα ή Θεμέλια ουσία

Το στρώμα καταλαμβάνει περίπου το 90% του πάχους του κερατοειδούς³. Επομένως το πάχος του κερατοειδούς καθορίζεται κυρίως από το στρώμα⁹, το οποίο είναι αρκετά πυκνό και αποτελείται από κολλαγόνες ίνες με κερατοκύτταρα διασπαρμένα ανάμεσά τους που αποτελούν τους ινοβλάστες του χιτώνα⁴. Η περιεκτικότητα του στρώματος σε κολλαγόνο είναι περίπου

71%. Κύρια μορφή είναι οι ίνες κολλαγόνου τύπου I ενώ έχουν βρεθεί και οι τύποι III και V σε χαμηλότερες ποσότητες⁹. Έχουν ακόμα εντοπιστεί και ίνες κολλαγόνου τύπου VI και XII³. Το στρώμα διαθέτει κολλαγόνες ίνες τύπου I και V οι οποίες συμβάλλουν σημαντικά στη διαφάνεια και τη διαθλαστικότητα του οφθαλμού¹. Η μηχανικές ιδιότητες του κερατοειδούς διαδραματίζουν σοβαρό ρόλο και στη διαθλαστική δύναμή του¹⁰.

Μεμβράνη Pre-Descemet (Dua's Layer)

Ο Harminder S. Dua και οι συνεργάτες του ανακάλυψαν την ύπαρξη μίας ακόμα στιβάδας, η οποία εντοπίζεται ανάμεσα στο στρώμα και τη μεμβράνη του Descemet. Η στιβάδα αυτή ονομάστηκε στιβάδα του Dua ή μεμβράνη pre-Descemet (Εικόνα 2). Πρόκειται για μία στιβάδα που αποτελείται από 5 έως 8 φύλλα κολλαγόνου τύπου I. Έχουν επίσης βρεθεί μικρές ποσότητες κολλαγόνου τύπου V αλλά και τύπου IV και VI.



Εικόνα 2: Η μεμβράνη pre-Descemet ή στιβάδα του Dua (Dua's Layer) και η εντόπιση της ανάμεσα στο στρώμα και τη μεμβράνη του Descemet. (Πηγή: wikipedia.org)

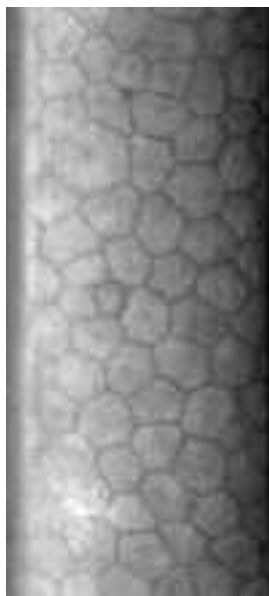
Μεμβράνη Descemet

Η μεμβράνη του Descemet βρίσκεται ανάμεσα στο στρώμα και το ενδοθήλιο του κερατοειδούς. Το πάχος της αυξάνεται με την ηλικία¹¹. Ανοσοϊστοχημικές μέθοδοι έχουν καταδείξει την ύπαρξη φιβρονεκτίνης, λαμνίνης και κολλαγόνου τύπου IV όπως και κολλαγόνου τύπου VIII. Η μεμβράνη του Descemet έχει πάχος 4-6μm¹. Παρουσιάζει μεγάλη ανθεκτικότητα σε τραυματισμούς, στη δράση πρωτεολυτικών ενζύμων και άλλες παθολογικές καταστάσεις. Στην περιφέρεια, κοντά στο σκληροκερατοειδές όριο παρατηρείται μία πάχυνση από κολλαγόνο συνδετικό ιστό που ονομάζεται γραμμή του Schwalbe. Η μεμβράνη συνδέεται με ημιδεσμοσωμάτια με το ενδοθήλιο αλλά δεν υπάρχει σύνδεση με το στρώμα γι' αυτό και μπορεί να αποσπαστεί εύκολα από αυτό¹².

Ενδοθήλιο κερατοειδούς

Το ενδοθήλιο του κερατοειδούς αποτελείται από μία μόνο στιβάδα εξαγωνικών κυττάρων που μοιάζει με μωσαϊκό «δίκην κρηθρας» και βρίσκεται σε επαφή με το υδατοειδές υγρό (Εικόνα 4). Εμβρυολογικά, με την έναρξη του σχηματισμού του κερατοειδούς χιτώνα μεταναστεύουν κύτταρα της νευρικής ακρολοφίας σχηματίζοντας μία μονή στιβάδα κυβοειδών κυττάρων. Τα κύτταρα αυτά αποπλατύνονται σταδιακά και δημιουργούνται στενές συνδέσεις ανάμεσά τους. Η πυκνότητα του ενδοθηλίου μεταβάλλεται με την πάροδο του χρόνου καθώς παρατηρείται ελάττωση από 3000-4000 κύτταρα/mm² σε 2600 κύτταρα/mm². Η κεντρική πυκνότητα σε ενδοθηλιακά κύτταρα ελαττώνεται με έναν μέσο ρυθμό 0,6% το χρόνο σε έναν φυσιολογικό κερατοειδή χιτώνα. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα διατηρούν τη συγκέντρωση ύδατος του στρώματος με μία λειτουργία αντλίας και η διαφορά ωσμωτικότητας ανάμεσα στο στρώμα και τον ενδοθήλιο του κερατοειδούς απομακρύνει τα υγρά προς το υπερτονικό ενδοθήλιο^{4,12}.

Τα ενδοθηλιακά κύτταρα του κερατοειδούς χιτώνα περιέχουν πολλά μιτοχόνδρια και επομένως παρουσιάζουν υψηλό μεταβολισμό, ωστόσο δεν έχουν τη δυνατότητα αναπαραγωγής in vivo, γι' αυτό και κατά τη γέννηση ο αριθμός των κυττάρων αυτών είναι μεγάλος, με κυτταρική πυκνότητα ~3500 κύτταρα/mm². Έχει σημειωθεί ότι μάτια με χαμηλή πυκνότητα σε ενδοθηλιακά κύτταρα παρουσιάζουν μεγάλο κίνδυνο εμφάνισης οιδήματος στον κερατοειδή. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα παρουσιάζουν δύο σημαντικά στοιχεία, τον πλειομορφισμό, δηλαδή ποικιλία στο σχήμα τους και πολυμεγαθισμό, δηλαδή ικανότητα να αυξάνονται σε μέγεθος. Έτσι, καθώς ο αριθμός των ενδοθηλιακών κυττάρων στον κερατοειδή χιτώνα ελαττώνεται με την



Εικόνα 3: Ενδοθήλιο κερατοειδούς χιτώνα. Εξαγωνικό σχήμα και διάταξη των ενδοθηλιακών κυττάρων.

(Πηγή: wikipedia.org)

ηλικία, τη φλεγμονή, τον τραυματισμό ή λόγω παθήσεων όπως η δυστροφία του Fuchs, τα εναπομείναντα κύτταρα «απλώνουν» ώστε να καλύψουν το κενό που προκύπτει από την καταστροφή των κυττάρων, αυξάνουν σε μέγεθος και χάνουν το εξαγωνικό τους σχήμα.

Αγγείωση Κερατοειδούς Χιτώνα

Ο κερατοειδής χιτώνας είναι μία ανάγγειος δομή, ωστόσο στην περιφερική του μοίρα ανάμεσα στο επιθήλιο και στο στρώμα διεισδύουν τριχοειδείς αγκύλες οι οποίες προέρχονται από τις πρόσθιες ακτινοειδείς αρτηρίες. Οι αγκύλες αυτές των τριχοειδών συνενώνονται σχηματίζοντας το επιχείλιο αγγειακό δίκτυο και παρέχει θρεπτικά υλικά και καταλήγει στα λεμφαγγεία του επιπεφυκότα. Νεοαγγείωση του κερατοειδούς παρατηρείται μόνο σε παθολογικές καταστάσεις¹².

Νεύρωση Κερατοειδούς Χιτώνα

Η νύρωση του κερατοειδούς χιτώνα είναι αισθητική και προέρχεται από τα μακρά και βραχέα ακτινοειδή νεύρα, κλάδοι του του οφθαλμικού νεύρου (1ος κλάδος του τριδύμου νεύρου). Προς την σκληροκερατοειδή στεφάνη γίνονται εγκάρσιες αναστομώσεις που σχηματίζουν τελικά το κυκλοτερές περικεράτριο πλέγμα. Από το πλέγμα ξεκινούν αμύελες ίνες που ύστερα από διακλαδώσεις φτάνουν στο στρώμα του κερατοειδούς και σχηματίζουν το θεμέλιο πλέγμα που νευρώνει το στρώμα. Από το περικεράτριο πλέγμα φέρονται ίνες που διαπερνούν τη μεμβράνη του Bowman και σχηματίζουν το υποεπιθηλιακό πλέγμα. Συνεχίζουν την πορεία τους στο επιθήλιο, μεταξύ των κυττάρων. Στη νύρωση αυτή οφείλεται η αίσθηση του πόνου και

οι αντανάκλασεις του κερατοειδούς χιτώνα^{4,12}. Το ενδοθήλιο και η μεμβράνη του Descemet δε δέχονται νεύρωση. Η αισθητική νεύρωση του κερατοειδούς είναι σημαντική για την ακεραιότητα του επιθηλίου. Απώλεια της αισθητικότητας του κερατοειδούς χιτώνα οδηγεί σε διαταραχές της μεταβολικής λειτουργίας των επιθηλιακών κυττάρων με αποτέλεσμα την απόπτωση των κυττάρων. Στην περίπτωση του νευροτροφικού έλλους το επιθήλιο παρουσιάζει ελαττωμένη ικανότητα επούλωσης ως συνέπεια της βλάβης της αισθητικής νεύρωσης που παρακωλύει την αναγεννητική δραστηριότητα των κυττάρων του επιθηλίου¹².

Φυσιολογία κερατοειδούς χιτώνα του οφθαλμού

Μεταβολισμός του κερατοειδούς

Η φυσιολογική μεταβολική δραστηριότητα είναι απαραίτητη για τη διατήρηση της θερμοκρασίας του κερατοειδούς, την ανανέωση των κυττάρων του, τη διατήρηση των διεργασιών μεταφοράς και τη διατήρηση της διαφάνειάς του. Επίσης είναι σημαντική για τη σωστή λειτουργία του κερατοειδούς που αφορά στη διάθλαση του φωτός και στην απάντησή του σε καταστάσεις όπως η αφυδάτωση, η εισβολή μικροοργανισμών και οι τραυματισμοί^{13,14}. Δεδομένης της έλλειψης αγγείων στον κερατοειδή, η λήψη των απαραίτητων θρεπτικών συστατικών γίνεται μέσω των υγρών που τον περιβάλλουν, και συγκεκριμένα μέσω του υδατοειδούς υγρού, του διάμεσου υγρού που προέρχεται από περικερατοειδικά αγγεία και της δακρυϊκής στιβάδας^{15,16}. Κύριοι παράγοντες είναι η γλυκόζη και το οξυγόνο, ενώ τα προϊόντα του μεταβολισμού που πρέπει να απομακρύνονται είναι κυρίως το γαλακτικό οξύ και το διοξειδίο του άνθρακα¹⁴.

Η γλυκόζη και το γλυκογόνο είναι οι κύριες πηγές ενέργειας για το επιθήλιο. Τα αποθέματα γλυκογόνου αλλά και αυτά της γλυκόζης, επιτρέπουν την φυσιολογική μεταβολική λειτουργία για ώρες μετά από εκτομή του κερατοειδούς¹⁷. Η γλυκόζη προέρχεται κυρίως από το υδατοειδές υγρό, ενώ ένα μικρό ποσοστό προέρχεται από τα αγγεία του σκληροκερατοειδούς ορίου ή τα δάκρυα¹⁵. Μεταβολίζεται τόσο με αερόβιους όσο και με αναερόβιους μηχανισμούς^{14,18,19}. Επικρατεί η αερόβια γλυκόλυση (κύκλος του Krebs) καθώς είναι ενεργειακά πιο αποδοτική από την αναερόβια, η οποία ενεργοποιείται κατά τη διάρκεια υποξίας¹⁹. Η παροχή γλυκόζης στο στρώμα γίνεται με διευκολυνόμενη διάχυση μέσω του ενδοθηλίου και στο επιθήλιο με παθητική διάχυση μέσω του στρώματος. Επιπλέον, το επιθήλιο έχει τη δυνατότητα αποθήκευσης γλυκογόνου, το οποίο και μεταβολίζει όταν προκύπτει ανεπάρ-

κεια γλυκόζης όπως σε περίπτωση υποξίας ή τραύματος. Από τον καταβολισμό της γλυκόζης παράγεται ΑΤΡ και νικοτιναμίδη, ενώσεις υψηλής ενέργειας που συμμετέχουν στις διάφορες κυτταρικές διεργασίες. Η παρουσία γαλακτικού οξέος καταδεικνύει τη σημασία της αερόβιας γλυκόλυσης που λαμβάνει χώρα στον κερατοειδή¹⁷. Το πυροσταφυλικό και γαλακτικό οξύ που παράγονται από τη γλυκόλυση, μετατρέπεται κατά το μεγαλύτερο μέρος σε διοξειδίο του άνθρακα που αποβάλλεται μέσω διάχυσης από το επιθήλιο και το ενδοθήλιο, ενώ το υπόλοιπο μετατρέπεται σε διττανθρακικό οξύ, αποβαλλόμενο μέσω του ενδοθηλίου στο υδατοειδές υγρό. Το γαλακτικό οξύ διαχέεται προς το υδατοειδές υγρό μέσω του στρώματος και του ενδοθηλίου. Σε ορισμένες παθολογικές καταστάσεις του κερατοειδούς, όπως η υποξία, η συγκέντρωση του γαλακτικού οξέος αυξάνεται, οδηγώντας σε οξέωση με αλλαγή της τοπικής οσμωτικής ισορροπίας με συνέπεια να δημιουργείται οίδημα του ενδοθηλίου και του στρώματος και να αλλοιώνεται η λειτουργία και η μορφολογία του ενδοθηλίου¹².

Το οξυγόνο είναι απαραίτητο για την υποστήριξη του μεταβολικού ρυθμού του επιθηλίου και του ενδοθηλίου, ο οποίος είναι αρκετά υψηλότερος σε σχέση με αυτόν του στρώματος. Δεδομένης της χαμηλής διαλυτότητάς του σε υγρά μέσα, η παροχή οξυγόνου αποτελεί ένα ιδιαίτερο πρόβλημα. Το υδατοειδές υγρό έχει φτωχή περιεκτικότητα σε οξυγόνο¹⁵. Σε φυσιολογικές συνθήκες, όταν τα βλέφαρα είναι ανοιχτά, η κύρια πηγή οξυγόνου για τον κερατοειδή είναι το στρώμα των δακρύων. Όταν ο οφθαλμός είναι κλειστός ή καλύπτεται από μη διαπερατό σε οξυγόνο φακό επαφής, η κύρια πηγή οξυγόνου για τον κερατοειδή είναι τα αγγεία του επιπεφυκότα ή το υδατοειδές υγρό^{17,19}. Σε περίπτωση υποξίας δημιουργείται οίδημα στον κερατοειδή εξαιτίας της μειωμένης δραστηριότητας λόγω της ανεπαρκούς οξυγόνωσης του ενδοθηλίου, όσο και της πτώσης του pH η οποία προκαλείται από την αύξηση της συγκέντρωσης γαλακτικού και ανθρακικού οξέος. Οι αγγειακές αγκύλες του σκληροκερατοειδούς ορίου εμφανίζονται διευρυμένες και συμφορημένες, ενώ υπάρχει τάση για νεοαγγείωση. Κατά τη διάρκεια του ύπνου προκαλείται οίδημα στον κερατοειδή διότι το οξυγόνο της ατμόσφαιρας αδυνατεί να φτάσει μέσα από τα κλειστά βλέφαρα, με αποτέλεσμα την ελάττωση του οξειδωτικού μεταβολισμού¹⁵.

Τα αμινοξέα είναι απαραίτητα για την παραγωγή ενζύμων και την ιστική ανανέωση. Σημαντική ποσότητα αμινοξέων περιέχεται στα δάκρυα, ενώ το υδατοειδές υγρό καλύπτει συμπληρωματικά τις ανάγκες του κερατοειδή. Το γλουταθείο είναι αμινοξύ απαραίτητο για τη λειτουργία του ενδοθηλίου λόγω της συμβολής

του στην εξουδετέρωση των ελεύθερων ριζών και των τοξικών υπεροξειδίων, τα οποία σχηματίζονται από την έκθεση στο φως.

Προκειμένου να διατηρηθεί η διαφάνεια του κερατοειδούς, υπάρχουν διάφοροι μηχανισμοί οι οποίοι ρυθμίζουν την ενυδάτωσή του. Αυτοί είναι οι εξής: η λειτουργία ως φραγμών του ενδοθηλίου και του επιθηλίου, η πίεση εξοίδησης του στρώματος, η μεταφορά ιόντων δια του επιθηλίου και του ενδοθηλίου, η ενδοφθάλμια πίεση και η εξάτμιση ύδατος από την επιφάνεια του κερατοειδούς¹².

Οι στενές διακυτταρικές συνδέσεις μεταξύ των κυττάρων του επιθηλίου σε συνδυασμό με την ύπαρξη δεσμοσωμάτων, συγκροτούν έναν πολύ αποτελεσματικό φραγμό εμποδίζοντας τη διακίνηση ύδατος και ηλεκτρολυτών²⁰. Ο φραγμός αυτός υποστηρίζεται και από τη συνεχή εφύγρασή του, καθώς μέσω του βλεφαρισμού απομακρύνονται τα διάφορα σωματίδια και ομαλοποιείται η διαθλαστική επιφάνεια¹⁴. Δεύτερος σε αποτελεσματικότητα αλλά επίσης αρκετά σταθερός και αδιάβλητος φραγμός είναι αυτός του ενδοθηλίου, ο οποίος είναι πολύ σημαντικός στη διατήρηση του στρώματος σε κατάσταση σχετικής αφυδάτωσης και στη ρύθμιση της διακίνησης ιόντων^{17,21,22}. Επίσης το στρώμα παρουσιάζει, σε αρκετά μικρότερο βέβαια βαθμό, αντίσταση στη διακίνηση ύδατος και ηλεκτρολυτών²³.

Οι γλυκοζαμινογλυκάνες της θεμέλιας ουσίας του στρώματος έχουν αρνητική φόρτιση και απωθούνται μεταξύ τους. Έχουν επίσης την τάση να προσλαμβάνουν κατιόντα για να διατηρήσουν ουδέτερη ιονική φόρτιση (ισορροπία Donnan). Έτσι ευννοείται η απορρόφηση ύδατος από τη θεμέλια ουσία, κάτι που οδηγεί στη διαμόρφωση μιας εσωτερικής πίεσης εξοίδησης του στρώματος. Η ελάττωση της θερμοκρασίας του κερατοειδούς η οποία επηρεάζει τη συνοχή της δακρυϊκής στιβάδας²⁴, η ανάσχεση του αναερόβιου μηχανισμού της γλυκόλυσης, η ανεπαρκής οξυγόνωση και η ελάττωση παροχής γλυκόζης είναι αιτίες που προκαλούν οίδημα του στρώματος¹².

Κυρίως το ενδοθήλιο ρυθμίζει την ενεργητική αφυδάτωση του κερατοειδούς μέσω της ενεργητικής μεταφοράς ιόντων όπως το Na από το στρώμα στο υδατοειδές υγρό. Το νάτριο μεταφέρεται στα κύτταρα της επιφάνειας μέσω διαύλων και εξωθείται στο διάμεσο χώρο μέσω μιας αντλίας. Η καρβονική ανυδράση και η Na/K ATPάση που βρίσκονται στις κυτταρικές μεμβράνες του ενδοθηλίου είναι τα κύρια ένζυμα της αντλίας^{14,17,18}. Το επιθήλιο του κερατοειδούς έχει επίσης ικανότητα μεταφοράς ιόντων. Αποβάλλει ενεργητικά Cl στα δάκρυα μέσω ρύθμισης από ένα β-αδρενεργικό υποδοχέα με την ενδοκυττάρια παρεμβολή της αδενυ-

λικής κυκλάσης. Η μεταφορά αυτή οδηγεί σε ωσμωτική μεταφορά του ύδατος έξω από τον κερατοειδή¹⁴. Τα επιθηλιακά κύτταρα διαθέτουν επίσης μία αντλία Na/K ATPάσης και έναν συμμεταφορέα Na/Cl. Na+ και Cl- μεταφέρονται από την βασική προς την άνω επιφάνεια των κυττάρων και προς τα δάκρυα μέσω χαλαρών συνδέσεων. Ένας ακόμη μηχανισμός που λειτουργεί στο επιθήλιο είναι υπεύθυνος για τη ρύθμιση του ενδοκυτταρίου PH μέσω της αποβολής ιόντων H+ και γαλακτικού οξέος¹².

Το αποτέλεσμα της ενδοφθάλμιας πίεσης πάνω στο πάχος του στρώματος του κερατοειδή είναι μικρό. Όταν όμως αυτή υπερβαίνει την πίεση εξοίδησης του στρώματος τότε το επιθήλιο εξοιδαίνεται¹².

Η διαφάνεια του κερατοειδούς

Ο κερατοειδής αποτελεί μία από τις κύριες διαθλαστικές δομές του οφθαλμού^{19,23}. Ως διαφανές μέσο επιτρέπει τη διέλευση του φωτός που προσπίπτει σε αυτόν, σε ποσοστό περίπου 90% στο ορατό φάσμα. Το ορατό φως δεν απορροφάται από έναν φυσιολογικό κερατοειδή και η διάχυση είναι αμελητέα αν και μπορεί να αυξηθεί σε περίπτωση οιδήματος του κερατοειδούς, χαλάρωση των κολλαγόνων ινιδίων του στρώματος λόγω διαταραχής της ενυδάτωσής του^{17,22}, αύξηση του πληθυσμού των κερατοκυττάρων ή ανωμαλίες του κερατοειδούς προερχόμενες από τραύμα²¹. Ανακλάται το 1% μόνο. Επιπλέον ο κερατοειδής απορροφά κάθε φωτεινή ενέργεια με μήκος κύματος 300nm ή και λιγότερο και το μεγαλύτερο μέρος του φωτός με μήκος κύματος μεγαλύτερο από 1400nm. Ο κερατοειδής έχει δείκτη διαθλάσεως 1.376 και συμβάλλει στη διοπτρική ισχύ του οφθαλμού κατά τα 2/3 (περίπου 48 διοπτρίες)^{2,19}. Η ισχύς αυτή είναι μεγαλύτερη στο κέντρο όπου και ο κερατοειδής εμφανίζει το μικρότερο πάχος²⁵.

Η έλλειψη αγγείων και λεμφαγγείων, η απουσία μυελίνης γύρω από τα νεύρα του κερατοειδούς, η σταθερή κατάσταση σχετικής αφυδάτωσης του στρώματος συμβάλλουν στη διατήρηση της διαφάνειας του κερατοειδούς. Συνθήκες που εξασφαλίζουν την καλή διαφάνεια του στρώματος είναι το σταθερό πάχος των κολλαγόνων ινών που έχουν παράλληλη διάταξη και οι σταθερές αποστάσεις μεταξύ των ινών^{16,17}.

Από τα παραπάνω προκύπτει ότι η ομαλή διάταξη της κατασκευής του στρώματος είναι καθοριστικός παράγοντας για τη διατήρηση της διαφάνειας του κερατοειδούς¹³. Οι κολλαγόνες ίνες διατάσσονται σε έναν περισσότερο συμπαγή σχηματισμό στον κεντρικό κερατοειδή παρά περιφερικά, κάτι που συμβάλλει επιπλέον στη μηχανική στήριξη και στην διοπτρική σταθερότητα²¹. Ο κερατοειδής διατηρεί σταθερή ισορροπία μεταξύ των στερεών του συστατικών και του

ύδατος σε μία αναλογία 22% και 78% αντίστοιχα. Συντηρεί δηλαδή μία φυσιολογική σχετική αφυδάτωση. Τα στρωματικά κύτταρα εκκρίνουν κολλαγόνο και πρωτεογλυκάνες, ουσίες καθοριστικές για την ενυδάτωση και τη διατήρηση της διαφάνειας του κερατοειδούς^{12,21}. Η θεμέλια ουσία του κερατοειδούς έχει σχετικά αυξημένη (σε σχέση και με το στρώμα) περιεκτικότητα σε βλεννοπολυσακχαρίδες, ουσίες ιδιαίτερα υδρόφιλες με τάση να απορροφούν και να κατακρατούν ύδωρ μέσα στον κερατοειδή. Αποτέλεσμα είναι η διαταραχή της φυσιολογικής σχετικής αφυδάτωσης, της δομής και των σχέσεων απόστασης μεταξύ των κολλαγόνων ινιδίων, η οποία αντισταθμίζεται με τη δράση των μηχανισμών ρύθμισης της ενυδάτωσης του κερατοειδούς και ιδιαίτερα αυτών του ενδοθηλίου. Διαταραχή των μηχανισμών αυτών έχει ως αποτέλεσμα το οίδημα και την αδιαφάνεια του κερατοειδούς, κάτι που συμβαίνει κατά τη διάρκεια του ύπνου ή την εφαρμογή φακών επαφής, όπου επέρχεται υποξία του ενδοθηλίου^{12,15}.

Οι μηχανισμοί επούλωσης του κερατοειδή

Οι δομικές και επανορθωτικές ιδιότητες του κερατοειδούς αποσκοπούν στη διατήρηση της δομικής συνοχής του βολβού και στην προστασία των εσωτερικών στοιχείων του οφθαλμού σε περίπτωση βλάβης²³. Καθότι ελαστικός και διαφανής, κάθε μηχανική ή βιολογική απάντηση σε βλάβη του κερατοειδούς ενδέχεται να επηρεάζει τη διαθλαστική ικανότητα του οφθαλμού².

Επιθήλιο – Μικρές βλάβες

Τα κύτταρα του επιθηλίου ανανεώνονται κάθε 7-10 ημέρες από έναν πληθυσμό πολυδύναμων αρχέγονων μητρικών κυττάρων τα οποία αυξάνονται σε μέγεθος κατά τη μετακίνησή τους κεντρικά του κερατοειδούς^{13,21}. Σε περίπτωση βλάβης μικρού μεγέθους τα επιθηλιακά κύτταρα που βρίσκονται γειτονικά στη βλάβη συσπώνται και παίρνουν αποστρογγυλεμένη μορφή. Στη συνέχεια αρχίζουν να κινούνται προς την τραυματισμένη περιοχή με αμοιβαδοειδείς κινήσεις σχηματίζοντας μία νέα μονοκυτταρική στιβάδα. Τα βασικά αυτά επιθηλιακά κύτταρα διαφοροποιούνται και εμφανίζουν μτώσεις, δίνοντας γένεση σε θυγατρικά κύτταρα (περυγοειδή), τα οποία διαθέτουν χασμοσυνδέσμους, ενδοκυττάριας διασυνδέσεις και δεσμοσώματα. Τα κύτταρα αυτά διαφοροποιούνται περαιτέρω παίρνοντας πολυγωνική μορφή, παρόλα αυτά δεν υφίστανται κερατινοποίηση με αποτέλεσμα η νέα στιβάδα να είναι πάντα επιρροπής σε αφυδάτωση και τραυματισμούς^{12,13,17}. Μία μικρή βλάβη καλύπτεται από 4-5 στίχους κυττάρων μέσα σε 24-48 ώρες¹⁷.

Επιθήλιο - Εκτεταμένες βλάβες (πλήρης απώλεια του επιθηλίου μετά από χειρουργική επέμβαση, τραύμα, θερμικό έγκαυμα, κλπ.)

Η επούλωση ξεκινά από τα κύτταρα του επιπεφυκότα κοντά στο σκληροκερατοειδές όριο. Τα κύτταρα αυτά λειτουργούν σαν αρχέγονα μητρικά κύτταρα του σκληροκερατοειδούς ορίου (stem cells), τα οποία θεωρούνται επίσης ότι αποτρέπουν την υπερκάλυψη του κερατοειδούς από κύτταρα του επιπεφυκότα^{13,16,17}. Διαφοροποιούνται αυξάνοντας σε μέγεθος κατά τη μετανάστευσή τους κατά μήκος της βασικής μεμβράνης και αναπαράγονται¹³. Στη μετακίνηση συμμετέχουν αρχικά και βλεννογόνοι αδένες και μελανοκύτταρα. Στη συνέχεια όμως τα χαρακτηριστικά του επιπεφυκότα χάνονται βαθμιαία και το νέο επιθήλιο γίνεται τυπικά κερατοειδικό. Σε τέτοιες βλάβες χρειάζονται μερικές μέρες για το σχηματισμό μονοκυτταρικής στιβάδας και μερικές εβδομάδες μέχρι να δημιουργηθούν στέρεες συνδέσεις με δεσμοσώματα μεταξύ του νέου στρώματος των βασικών κυττάρων και της βασικής μεμβράνης¹².

Στρώμα

Βλάβη του στρώματος προκαλεί την άμεση συσώρευση εξωκυττάριου υγρού γύρω από τη βλάβη που προέρχεται από το ύδωρ και τους ηλεκτρολύτες του στρώματος των δακρύων. Τα κερατοκύτταρα παίρνουν χαρακτηριστικά ινοβλαστών. Πολυμορφοπύρνα και μονοκύτταρα φτάνουν στη βλάβη μέσω του στρώματος των δακρύων ή από τα αγγειακά τόξα του σκληροκερατοειδούς ορίου². Τα μονοκύτταρα αρχίζουν να παίρνουν την όψη ινοβλαστών και μαζί με τα ενεργοποιημένα κερατοκύτταρα παράγουν προκολλαγόνο, το οποίο ωριμάζει σε κολλαγόνο. Στο στάδιο αυτό το επιθήλιο μπορεί να έχει ήδη επουλωθεί και να καλύπτει την επιφάνεια του τραύματος. Η οξεία φλεγμονώδης αντίδραση υποχωρεί και ο αριθμός των φλεγμονωδών κυττάρων μειώνεται. Ακολουθεί ενδυνάμωση και αναδιαμόρφωση της περιοχής. Το επιθήλιο που έχει διεισδύσει στο στρώμα απωθείται προς τα έξω. Τα ανώμαλα κολλαγόνα ινίδια και πετάλια που θα παραμείνουν τελικά, προκαλούν μόνιμες θολερότητες του κερατοειδή. Η αρχική δύναμη αντοχής του κερατοειδούς σε τάση επανέρχεται μετά από μερικούς μήνες¹².

Δεσκαμέτεια μεμβράνη και ενδοθήλιο

Η μεμβράνη του Descemet χαρακτηρίζεται από εκτασιμότητα και ανθεκτικότητα η οποία εξασφαλίζει αντοχή σε αυξημένες τιμές ενδοφθάλμιας πίεσης². Σε περίπτωση βλάβης τα ενδοθηλιακά κύτταρα στα χείλη της βλάβης αρχίζουν να αυξάνουν σε μέγεθος και με αμοιβαδοειδείς κινήσεις την καλύπτουν¹⁷. Τα τμήματα της δεσκαμέτειας μεμβράνης στα άκρα της ρήξης συ-

στρέφονται ενώ συχνά καλύπτονται από τη νέα δεσμεύση που εκκρίνεται από τη στιβάδα των ενδοθηλιακών κυττάρων και παίρνουν την όψη πτυχών της δεσμεύσεως μεμβράνης²¹. Το τμήμα του στρώματος που βρίσκεται πάνω από τη βλάβη και το ίδιο το ενδοθήλιο είναι οίδηματικό κατά τη διάρκεια των επανορθωτικών μηχανισμών. Αυτό οφείλεται στην ανεπάρκεια της αντλίας του ενδοθηλίου¹⁷. Το ενδοθήλιο αποτελείται από μία μόνο κυτταρική στιβάδα που όπως προαναφέρθηκε παίζει σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της διαφάνειας του κερατοειδούς. Αποτελείται από κυβοειδή κύτταρα τα οποία πρακτικά δεν ανανεώνονται ή ανανεώνονται σε πολύ μικρό βαθμό. Προκειμένου να καλυφθεί η απώλεια κυττάρων σε περίπτωση βλάβης τα ενδοθηλιακά κύτταρα είτε μεταναστεύουν είτε αυξάνονται σε μέγεθος. Τα κύτταρα αυτά που σε πρώτη φάση καλύπτουν τη βλάβη δεν έχουν πλήρως φυσιολογική λειτουργία. Όταν καταστρέφεται μεγάλο μέρος του ενδοθηλίου τότε προκαλείται μόνιμο οίδημα στον κερατοειδή^{17,21,26}.

Βλάβη ολικού πάχους

Η πληγή ταμπονάρεται από ινική ή και ιστό ίριδας (πρόπτωση ίριδας). Ο ιστός υφίσταται ίνωση και ουλοποίηση, εφόσον δεν γίνει χειρουργική αντιμετώπιση. Η πληγή εμφανίζει συχνά νεοαγγείωση.

Μετά από διαθλαστικές επεμβάσεις μπορεί να προκύψουν διάφορες βιομηχανικές μεταβολές στον κερατοειδή, όπως μεταβολές και αστάθεια της επιφάνειας του αλλά και αυξημένη ευαισθησία σε ερεθίσματα όπως η υποξία και η διαταραχή της ενυδάτωσής του^{12,2}.

ANATOMY AND PHYSIOLOGY OF THE CORNEA

E. Xanthopoulou, K. Xanthopoulou, A. Diafas, D. Almaliotis

Laboratory of Experimental Ophthalmology, Aristotle University of Thessaloniki

Abstract

Cornea is a transparent tissue consisted mainly of collagen fibers and its high refractive power aims to focus light on the retina. The high collagen concentration is related to the rigidity and the resistance of the tissue to applied forces and traumas. Cornea and the lachrymal film consist the front refractive surface of the eye. Its transparency is related to its

anatomical structure and the physiological characteristics of the tissue.

Key words: Anatomy of the cornea, Physiology of the cornea, Optical system.

Βιβλιογραφία

1. Knupp C, Pinali C, Lewis P, Parfitt G, Young R, Meek K, Quantock A. The architecture of the cornea and structural basis of its transparency. *Advances in protein chemistry and structural biology* 2009; 78(09):25-43.
2. Dupps W, Wilson S. Biomechanics and wound healing in the cornea. *Exp Eye Res* 2006; 83:709-720.
3. Ehlers N, Hjortdal J. The Cornea Epithelium and Stroma. *Advances in Organ Biology* 2006; 10:83-111.
4. DelMonte D, Kim T. Anatomy and physiology of the cornea. *J Cataract Refract Surg* 2011; 37:588-598.
5. Dua H, Faraj L, Said D, Gray T, Lowe J. Human Corneal Anatomy Redefined. A Novel Pre-Descemet's Layer (Dua's Layer). *Ophthalmology* 2013; 120:1778-1785.
6. Graw J. Eye Development. *Current Topics in Developmental Biology* 2010; 90:343-384.
7. Beuerman R, Pedroza L. Ultrastructure of the Human Cornea. *Microscopy research and technique* 1996; 33:320-335.
8. Wilson SE, Hong JW. Bowman's layer structure and function: Critical or dispensable to corneal function? A hypothesis. *Cornea* 2000; 19:417-420.
9. Newsome D, Gross J, Hassell J. Human corneal stroma contains three distinct collagens. *IOVS* 1982; 22:376-381.
10. Hjoretdal J. Regional elastic performance of the human cornea. *J Biomechanics* 1996; 29(7):931-942.
11. Thomasy S, Raghunathan V, Winkler M, Reilly C, Sadeli A, Russel P, Jester J, Murphy C. Elastic modulus and collagen organization of the rabbit cornea: Epithelium to endothelium. *Acta Biomaterialia* 2014; 10:785-791.
12. Νικόλαος Τρ. Στάγκος (2002): Κλινική Οφθαλμολογία. With assistance of Οφθαλμολογική Κλινική Α.Π.Θ.: University Studio Press, Θεσσαλονίκη.
13. Holland, Edward J, et al. Anatomy and physiology of the ocular surface. *Ocular Surface Disease Medical and Surgical Management* 2002; 3-15.
14. Fischbarg Jorge (Ed.) (2006): The biology of the eye. 4th ed. Elsevier, Amsterdam.
15. Beebe DC. Maintaining transparency: A review of the developmental physiology and pathophysiology of two avascular tissues. *Seminars in Cell & Developmental Biology* 2008; 19(2):125-133.
16. Grehn Franz (2012): Augenheilkunde: Springer-Verlag. Berlin Heidelberg
17. Davson Hugh (1980): Physiology of the Eye. 4th ed.