

Keratoconus versus Pellucid marginal degeneration

Hoe kun je keratoconus en pellucid marginal degeneration juist diagnosticeren?



Figuur 1. Protrusie keratoconus (Bron: www.optometrie.nl).



Figuur 2. Protrusie pellucid marginal degeneration (Bron: www.bcla.org.uk).

Jak M.M.C.
marieke.jak@student.hu.nl

Pistorius D.A.F.M.
desiree.pistorius@student.hu.nl

Opleiding: Hogeschool van Utrecht opleiding Optometrie
Opdracht: LOEP 6 + 7 + 8: Uitvoeren van Onderzoek
Datum: 04-06-2012

Samenvatting

Doel: Keratoconus is de meest voorkomende en bekendste cornea ectasie. Keratoconus toont vele overeenkomsten met pellucid marginal degeneration, bekend als een zeldzame cornea ectasie. Gelet op de overeenkomende kenmerken van de twee ziektebeelden ligt een juiste diagnose niet meteen voor de hand. Het doel van deze studie is om te onderzoeken hoe een juiste diagnose gesteld kan worden met behulp van de klinische parameters van de twee ziektebeelden.

Materiaal: Er is gebruik gemaakt van een literatuurstudie. De gebruikte artikelen zijn gevonden in Pubmed en Omega en zijn niet ouder dan 2004.

Resultaten: De verschillende klinische parameters zijn onderzocht en vergeleken. De verschillende stadia van de ziektebeelden tonen zowel overeenkomsten als verschillen. Keratoconus toont afwijkingen in de cornea terwijl deze bij pellucid marginal degeneration afwezig zijn. De corneale verdunning en de protrusie bevinden zich bij keratoconus centraal tot paracentraal inferior. Bij pellucid marginal degeneration bevinden deze zich paracentraal tot perifeer inferior. De verschillende corneatopograafbeelden worden in twijfel getrokken en kunnen hetzelfde patroon vertonen.

Conclusie: De diagnose keratoconus of pellucid marginal degeneration is niet vast te stellen aan de hand van slechts het patroon van de corneatopograaf. Het is belangrijk om te kijken naar de verschillende klinische parameters met behulp van meerdere onderzoeken zoals de spleetlamp, corneatopograaf, Scheimpflug camera en pachymetrie. Op deze manier is een juiste diagnose te stellen.

Abstract

Purpose: Keratoconus is the most common and known corneal ectasie. Keratoconus shows a lot of similarity with pellucid marginal degeneration, also known as a rare corneal ectasie. The two pathologies are often misdiagnosed. The purpose of this study is to investigate how to correctly diagnose the two pathologies using the clinical features.

Method: In this study literature is analyzed. The used articles are found in Pubmed and Omega. The articles are since 2004.

Results: The different clinical features are analyzed and compared. The various stages of the diseases show both similarities and differences. Keratoconus shows abnormalities in the cornea while the cornea with pellucid marginal degeneration remains clear. The location of the corneal thinning and protrusion is central to paracentral inferior in keratoconus. By contrast in pellucid marginal degeneration, the location is paracentral to peripheral inferior. On the other hand the different anterior curvature maps can be questioned because the topographic images of the two pathologies can be the same.

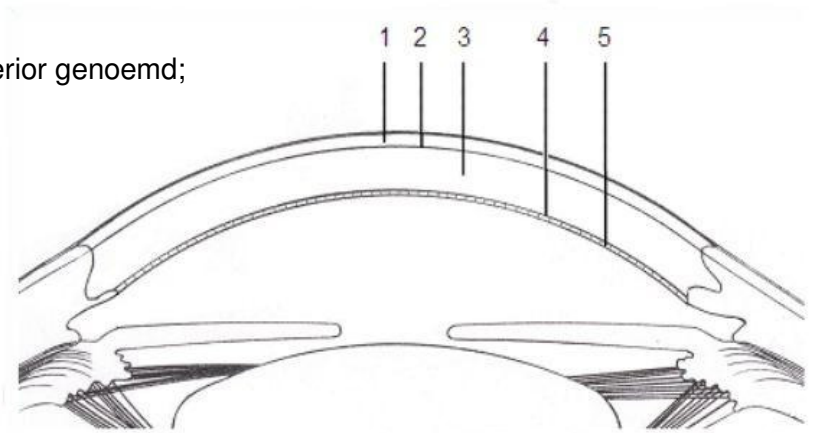
Conclusion: A diagnosis based on a topographer is not reliable. To correctly diagnose keratoconus from pellucid marginal degeneration it is important to examine the different clinical features using various techniques. The splitlamp examination, topography, Scheimpflug camera and pachymetry are tests that need to be combined to ensure a correct diagnose.

Inleiding

Keratoconus, pellucid marginal degeneration en keratoglobus zijn aandoeningen die corneale verdunning en protrusie (kegelvorming) veroorzaken zonder ontstekingsachtergrond (Sridhar *et al.*, 2004). Het zijn de drie bekendste cornea ectasieën. De aandoeningen liggen op het gebied van klinische kenmerken, progressie en visuele klachten dichtbij elkaar. Doordat de cornea een afwijkende vorm heeft treedt er verminderd en vervormd zicht op. Het vervormde zicht lijkt op het kijken in een lachspiegel. Dit beeld is erg hinderlijk voor de patiënt (www.oogartsen.nl). De corneale verdunning vindt plaats in het stroma. De cornea is opgebouwd uit vijf verschillende lagen, met een totaaldikte van 0,5 mm (zie figuur 3).

De lagen worden van anterior naar posterior genoemd;

1. Epitheellaag
2. Laag van Bowman
3. Stroma
4. Descemet membraan
5. Endotheellaag



Figuur 3. Lagen van de cornea (Bron: www.oogziekenhuis.nl).

De epitheellaag is de buitenste laag van de cornea en staat direct in contact met de buitenwereld. Deze laag heeft een regenererend vermogen. Na het epitheel volgt de laag van Bowman, deze dient voornamelijk als steun voor het epitheel. De middelste en tevens de dikste laag is het stroma. Het stroma bestaat voornamelijk uit water en collageenvezels. Na het stroma komt het Descemet membraan, gevolgd door de binnenste laag, het endotheel. Het endotheel zorgt ervoor dat de invoer en afvoer van vocht in de cornea in evenwicht blijft. Door dit proces blijft de cornea dun en transparant (Kanski, 2007; www.oogartsen.nl). De verschillende cornea ectasieën zijn moeilijk te diagnosticeren. Voornamelijk wordt bij de twee meest voorkomende ectasieën, keratoconus en pellucid marginal degeneration, een onjuiste diagnose gesteld (Belin *et al.*, 2011).

Keratoconus

Keratoconus is de meest voorkomende ectasie. Het is een bilaterale corneadegeneratie, die verdunning van de cornea veroorzaakt. De corneale verdunning veroorzaakt protrusie wat resulteert in hoge myopie en irregulair astigmatisme hierdoor wordt het zicht aangetast. Het komt bij beide geslachten voor en is bekend bij alle rassen. Er zijn onderzoeken die suggereren dat keratoconus een erfelijke factor bezit. Volgens het onderzoek Wang *et al.*, 2000 in Romero-Jiménez *et al.* (2010) hebben familieleden van keratoconus patiënten 15 tot 67 keer een hogere kans op het ontwikkelen van keratoconus. Bij 50% van de patiënten met keratoconus zijn er familieleden die ook bekend zijn met de ziekte (González & McDonnell (1992) in Romero-Jiménez *et al.*, 2010). Het begint meestal in de puberteit en de progressie van de ziekte loopt tot het veertigste levensjaar. Na deze periode stabiliseert de ziekte zich meestal.

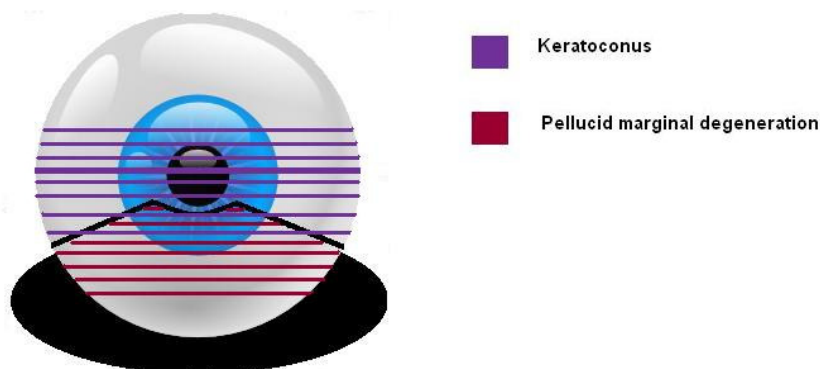
De behandeling van keratoconus hangt af van de fase waarin de ziekte zich bevindt. Beginnende keratoconus wordt behandeld met een bril of contactlenzen. Er zijn ook chirurgische ingrepen voor visusverbeteringen tegen de progressiviteit van de ziekte. Voorbeelden hiervan zijn intra-corneale ringen en cross-linking. Vergevoerde keratoconus kan worden behandeld met een corneatransplantaat (Romero-Jiménez *et al.*, 2010).

Pellucid marginal degeneration

Pellucid marginal degeneration is een zeldzame ectasie waarvan de prevalentie tot op heden onbekend is. Er is echter wel bekend dat pellucid marginal degeneration meer voorkomt dan keratoglobus of posterior keratoconus. Het is een progressieve aandoening die de cornea in de periferie verdunt, in het inferiore kwadrant. Dit resulteert in tegen-de-regel astigmatisme. Het is een bilaterale aandoening en tot op heden is er geen bewijs dat pellucid marginal degeneration een erfelijke factor bevat. De leeftijd waarop pellucid marginal degeneration begint ligt tussen het twintigste en vijftigste levensjaar (Jinabhai *et al.*, 2011).

Net zoals de behandeling van keratoconus hangt de behandeling van pellucid marginal degeneration af van de fase waarin de ziekte zich bevindt. Beginnende pellucid marginal degeneration wordt behandeld met behulp van een bril of contactlenzen. Gevorderde pellucid marginal degeneration wordt vaak behandeld met vormstabiele contactlenzen. In een vergevorderd stadium is een corneatransplantaat mogelijk. Patiënten met pellucid marginal degeneration zijn echter slechte kandidaten voor de PK methode. Dit komt omdat de corneale verdunning dichtbij de limbus zit. Mogelijke meer geschikte chirurgische ingrepen zijn DALK, lamellar crescentic keratoplasty en intra-corneale ringen (Jinabhai *et al.*, 2011).

Zoals eerder genoemd zijn er meerdere overeenkomsten tussen keratoconus en pellucid marginal degeneration. Dit heeft ertoe geleid dat de vraag is ontstaan of pellucid marginal degeneration een perifere vorm van keratoconus is (Ambrosio *et al.*, 2003 in Lee *et al.*, 2007; Sridhar *et al.*, 2004). Er zijn studies waaruit blijkt dat keratoconus en pellucid marginal degeneration in hetzelfde oog voorkomen, hierbij lopen de twee oogziekten in elkaar over (Varley *et al.*, 1990 en Kayazawa *et al.*, 1984 in Jinabhai *et al.*, 2011; Sridhar *et al.*, 2004) (zie figuur 4). In dit onderzoek richten wij ons niet op de eventuele vraag of keratoconus en pellucid marginal degeneration voortkomen uit dezelfde onderliggende ziekte.



Figuur 4. Weergave van de locatie van de verdunning bij keratoconus en pellucid marginal degeneration.

De optometrist zal patiënten moeten herkennen die keratoconus of pellucid marginal degeneration hebben en een behandeling kunnen starten. Het is belangrijk om een goede diagnose te stellen aangezien er verschillende behandelingen zijn. De ontwikkelingen van chirurgische ingrepen en technologieën blijven doorgaan. De corneatopograaf wordt volgens het artikel van Rabinowitz (1998) in Belin *et al.*, 2011 gezien als de meest gevoeligste en geavanceerde apparatuur om een vroege en goede diagnose te stellen. In de afgelopen jaren is de technologie zich blijven ontwikkelen en is ook de Scheimpflug camera verder ontwikkeld. Daarnaast is de optical coherence tomography (OCT) nieuw op de markt gekomen. Deze apparatuur dient als ondersteuning en helpt bij het stellen van een diagnose. Met de komst van laserchirurgie is de preoperatieve diagnose nog meer van belang aangezien keratoconus en pellucid marginal degeneration patiënten slechte kandidaten zijn voor deze ingreep (Belin *et al.*, 2011).

In dit onderzoek richten wij ons op de klinische parameters van deze twee ziekten die van belang zijn bij het stellen van een juiste diagnose.

Onze hoofdvraag luidt: ‘Hoe kun je keratoconus en pellucid marginal degeneration juist diagnosticeren?’

Om de hoofdvraag goed te kunnen beantwoorden gebruiken wij de onderstaande deelvragen:

- ❖ Wat zijn de klinische parameters van keratoconus en van pellucid marginal degeneration?
- ❖ Welke behandelmethoden zijn er bij keratoconus en pellucid marginal degeneration?

Materiaal en Methode

Beschrijving van het onderzoeksontwerp

Om tot een antwoord te komen op onze hoofdvraag hebben wij gebruik gemaakt van een literatuurstudie. Gezocht is in Pubmed en Omega met verschillende zoektermen. De verschillende zoektermen en de gebruikte artikelen zijn te vinden in tabel 1 en 2.

Materiaalverzameling

Inclusiecriteria

Full- tekst artikelen die niet ouder zijn dan 2004. Onderzoek wordt gedaan naar de etiologie van pellucid marginale degeneration en keratoconus, klinische parameters en naar de behandeling. Artikelen zijn in het Nederlands of Engels.

Exclusiecriteria

De artikelen waarvan alleen een abstract beschikbaar is, van 2003 en ouder of in een andere taal dan Nederlands of Engels hebben we niet gebruikt. Verschillende onderzoeken zijn buiten beschouwing gelaten zoals: case studies, onderzoeken over de management van hydrops, onderzoeken over de vraag of pellucid marginal degeneration een vorm van keratoconus is en onderzoeken naar alle andere ectasieën.

Voor het vinden van onze benodigde literatuur hebben we gezocht in Pubmed en Omega:

Zoekterm	Zoekbron	Hits	Gebruikte artikelen 1^e auteur + jaartal
Pellucid marginal degeneration	Pubmed	148	Belin <i>et al.</i> (maart 2011) Jinabhai <i>et al.</i> (2011) Sridhar <i>et al.</i> (2004)
Pellucid marginal degeneration AND keratoconus	Pubmed	73	Romero-Jiménez <i>et al.</i> (2010)
Pellucid marginal degeneration AND keratoconus AND treatment	Pubmed	48	Belin <i>et al.</i> (augustus 2011)
Corneal grafts survival DALK	Pubmed	17	Borderie <i>et al.</i> (2012)
Comparison AND deep anterior lamellar keratoplasty	Pubmed	15	Han <i>et al.</i> (2006)
Deep anterior lamellar keratoplasty AND indications	Pubmed	15	Karimian en Feizi (2010)
Pellucid marginal degeneration	Omega	74	Ambrosio <i>et al.</i> (2001) Lee <i>et al.</i> (2007)
Pellucid marginal degeneration AND keratoconus	Omega	64	Shovlin (2005) Tang <i>et al.</i> (2005)
Pellucid marginal degeneration AND keratoconus AND treatment	Omega	71	Mularoni <i>et al.</i> (2005) Pinero <i>et al.</i> (2009) Sinha <i>et al.</i> (2010)

Tabel 1. Zoektermen en relevante artikelen geopend in Pubmed op 06-02-2012 en in Omega op 07-02-2012.

Gelezen artikelen	Gevonden in artikelen in literatuurlijst
Romero-Jiménez <i>et al.</i> , 2010	❖ Watson <i>et al.</i> , 2004 ❖ Bilgin <i>et al.</i> , 2009
Jinabhai <i>et al.</i> , 2011	❖ Biswas <i>et al.</i> , 2000

Tabel 2. Gevonden artikelen uit de literatuurlijst van gelezen artikelen.

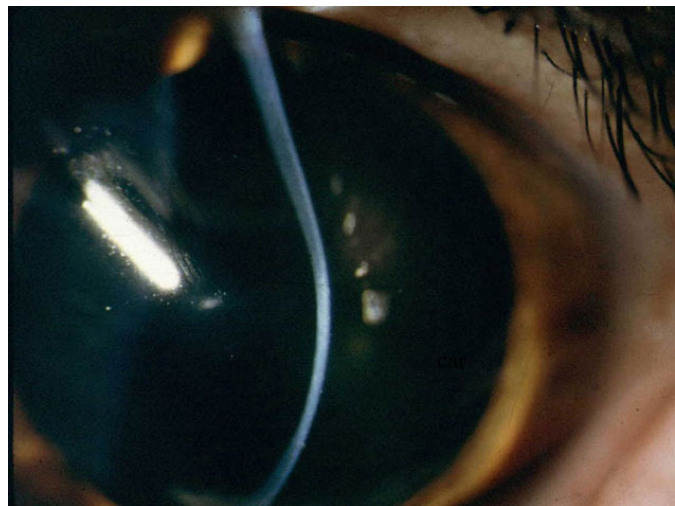
Resultaten

Wat zijn de klinische parameters van keratoconus en van pellucid marginal degeneration?

Om goed te differentiëren tussen keratoconus en pellucid marginal degeneration is het belangrijk om de verschillende klinische parameters uit te lichten en naast elkaar te zetten.

Keratoconus

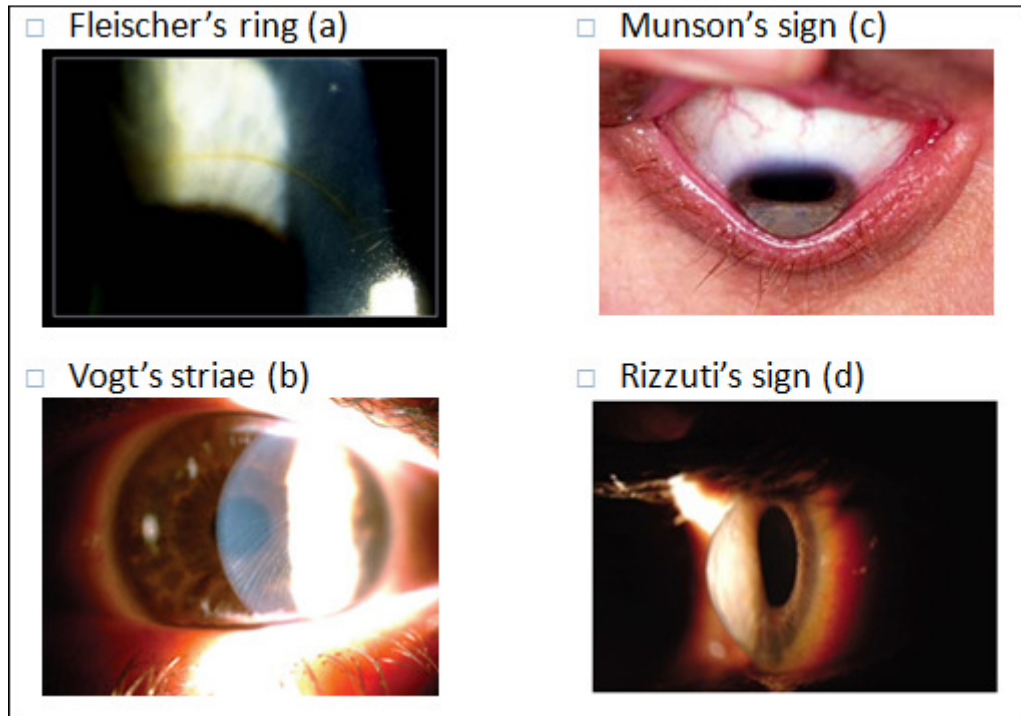
Keratoconus is een bilaterale corneadegeneratie die verdunning van de cornea veroorzaakt (Zadnik *et al.*, 1996 en Kennedy *et al.*, 1986 in Romero-Jiménez *et al.*, 2010). De corneale verdunning resulteert in protrusie van de cornea. De plaats van de verdunning bevindt zich inferior, maar komt ook paracentraal of centraal voor (Auffarth *et al.*, 2000 in Romero-Jiménez *et al.*, 2010; Kanski, 2007) (zie figuur 5).



Figuur 5. Paracentrale verdunning bij keratoconus (Bron:www.eyedefectsresearch.org)

Er zijn vier verschillende stadia van keratoconus. Bij beginnende keratoconus zijn de corneale verdunning en protrusie aanwezig, resulterend in irregulair astigmatisme en myopie. Ten gevolge van de ontwikkeling van het irregulaire astigmatisme zijn soms bij retinoscopie “scissor shadows” te zien. De eerste veranderingen van keratoconus vinden plaats in het stroma. Het midden van het stroma is verdund en kan littekens bevatten. Bij matige en gevorderde keratoconus zijn er verschillende afwijkingen in de cornea te zien. Rond de protrusie is een ijzerkleurige boog of een ronde lijn te zien. Deze ontstaat doordat ijzer vanuit de traanfilm ophoopt in de basale epitheelcellen van de cornea. Dit vindt plaats doordat de kromming van de cornea is gewijzigd wat als gevolg heeft dat er veranderingen in het epitheel ontstaan. Dit staat bekend als Fleischer’s ring (zie figuur 6a). Door de protrusie staat het weefsel onder druk, door de druk op het Descemet membraan kunnen er fijne verticale lijnen te zien zijn die Vogt’s striae worden genoemd (zie figuur 6b). Door het dragen van vormstabiele contactlenzen kunnen Vogt’s striae verdwijnen. Fleischer’s ring en Vogt’s striae worden zichtbaar tijdens een spleetlamponderzoek. Twee afwijkingen die vooral voorkomen bij gevorderde keratoconus zijn Munson’s sign en Rizzuti’s sign. Munson’s sign

kun je zien aan het onderooglid die in de vorm van een V loopt door de vergevorderde protrusie van de cornea (zie figuur 6c). Rizzuti's sign is te zien door de lichtbundel van de spleetlamp temporaal van de limbus te plaatsen. Er ontstaat dan een felle reflectie van het nasale gebied (zie figuur 6d) (Kanski, 2007; Romero-Jiménez *et al.*, 2010).



Figuur 6. Cornea afwijkingen bij keratoconus (Bron: (a) www.pacificu.edu (b) www.fmhs.auckland.ac.nz (c) www.vindicomeded.com (d) www.makatu.info).

Hieronder is een samenvattende tabel weergegeven met daarin de verschillende stadia en bijbehorende kenmerken van keratoconus (zie tabel 4).

Stadia	Beschrijving
1 Subklinisch	Gebaseerd op bevindingen van de corneatopograaf. Inferior steil gebied. Visus 6/6.
2 Beginnend	Milde corneale verdunning. Geen teken van littekenvorming.
3 Matig	Geen teken van littekenvorming of opaciteiten. Vogt's striae, Fleischer's ring aanwezig. Visus < 6/6 met brilcorrectie, visus ~ 6/6 met contactlenscorrectie. Irregulair astigmatisme tussen 2.00-8.00 dioptrie. Significante corneale verdunning.
4 Gevorderd	Corneale protrusie > 55.00 dioptrie, corneale littekenvorming. Visus < 6/7,5 met contactlenscorrectie. Vergeevorderde corneale verdunning. Munson's sign aanwezig.

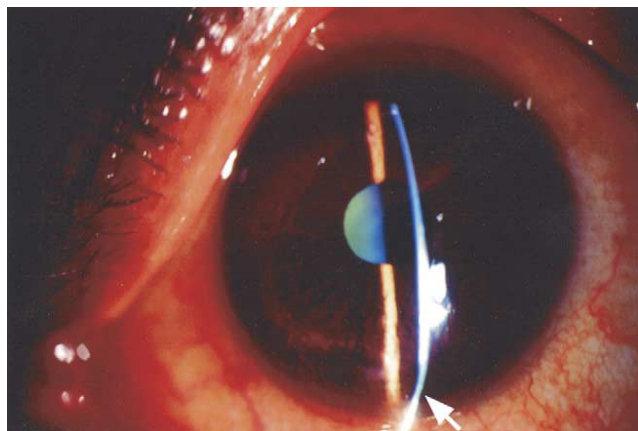
Tabel 4. Verschillende stadia keratoconus (Bron: Romero-Jiménez *et al.*, 2010).

De protrusie kan leiden tot verschillende vormen. Er zijn drie verschillende vormen: de *nipple*, ovaal en keratoglobus. Bij de *nipple* heeft de kegel een ronde vorm en is de diameter van de kegel niet groter dan vijf mm. De kegel bevindt zich centraal of paracentraal, meestal in het inferiore nasale kwadrant. Bij de ovaalvormige kegel is de diameter groter dan vijf mm

en deze bevindt zich in het inferiore temporale kwadrant, paracentraal tot perifeer. Bij keratoglobus neemt de kegel 75% van de cornea in beslag (Romero-Jiménez *et al.*, 2010). Door de protrusie zijn er op de corneatopograaf verschillende afwijkende patronen te ontdekken. Het brekend vermogen van de protrusie is hoger dan in de rest van de cornea. Bij de beginnende vorm van keratoconus is de waarde <48 D (dioptrie), matige vorm 48-54 D en de gevorderde vorm >54 D (www.oogartsen.nl). Er kunnen positieve eilanden van elevatie, inferiore of centrale elevatie en een asymmetrisch beeld zichtbaar zijn (Belin *et al.*, 2011). Volgens Tang *et al.* (2005) is het moeilijk om corneatopograafbeelden met centrale elevatie te beoordelen. Het kan keratoconus betekenen maar het kan ook de normale asfericiteit van de cornea weergeven.

Pellucid marginal degeneration

Pellucid marginal degeneration is een progressieve aandoening die de cornea in de periferie verdunt. De plaats van de verdunning bevindt zich in het inferiore kwadrant (zie figuur 7). Het centrale gebied van de cornea behoudt de normale dikte (Jinabhai *et al.*, 2011).



Figuur 7. Corneale verdunning bij pellucid marginal degeneration in het inferiore kwadrant (Bron: Sridhar et al., 2004).

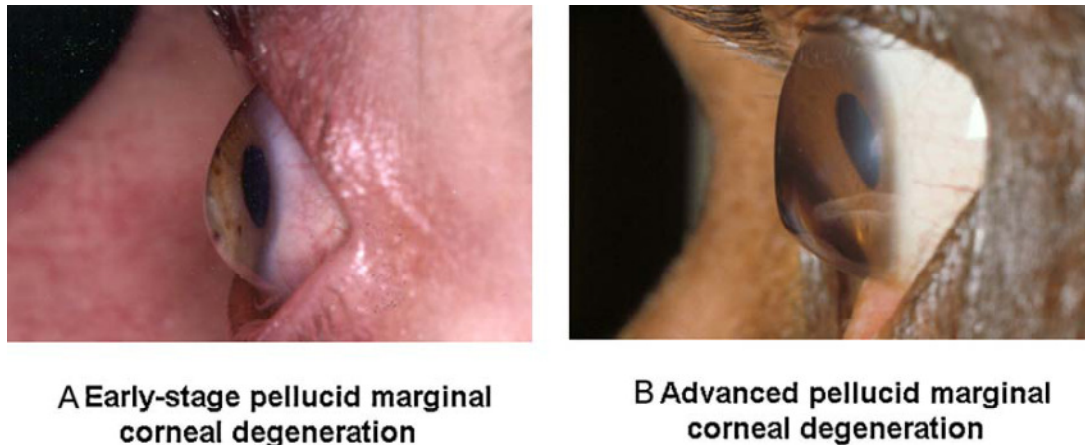
Meerdere onderzoeken laten zien dat de corneale verdunning zich tussen 4 en 8 uur bevindt (Robin *et al.*, 1986 en Krachmer, 1978 in Jinabhai *et al.*, 2011; Kanski, 2007).

Sridhar *et al.* (2004) deden onderzoek naar de klinische parameters van pellucid marginal degeneration. Hiervoor zijn 116 ogen (58 patiënten) met pellucid marginal degeneration onderzocht. Uit dit onderzoek is gebleken dat de corneale verdunning zich voornamelijk tussen 5 en 7 uur bevindt. Tussen de verdunning en de inferiore limbus bevindt zich 1 mm onaangedaan gebied (Belin *et al.*, 2011; Jinabhai *et al.*, 2011; Kanski, 2007; Sridhar *et al.*, 2004).

Uit het onderzoek van Sridhar *et al.* (2004) is tevens gebleken dat pellucid marginal degeneration een bilaterale aandoening is. Bij alle onderzochte patiënten kwam pellucid marginal degeneration bilateraal voor. Daarnaast was 77,6% van de onderzochte patiënten mannelijk. Hieruit wordt geconcludeerd dat pellucid marginal degeneration meer voorkomt bij mannen. Volgens Jinabhai *et al.* (2011) zijn eveneens unilaterale gevallen beschreven.

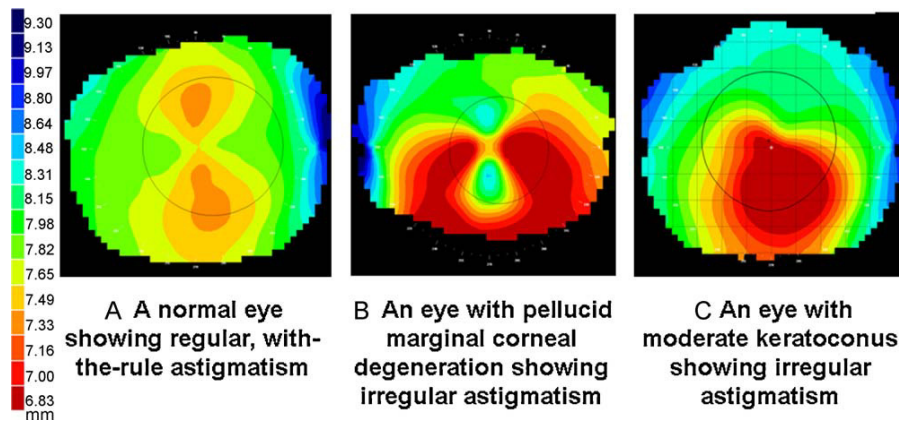
Robin *et al.* (1986) in Jinabhai *et al.* (2011) hebben beschreven dat de corneale verdunning resulteert in 80% stroomaal weefselverlies. Volgens Zucchini (1962) in Jinabhai *et al.* (2011) is de epitheellaag intact maar de laag van Bowman is afwezig. In dit onderzoek zijn geen afwijkingen gevonden in het Descemet membraan of in het endotheel. De afwezigheid van ontstekingscellen wordt opgemerkt. Het aangedane stroma blijft meestal helder en bevat geen littekens, vascularisatie of vetdeposities (Belin *et al.*, 2011; Jinabhai *et al.*, 2011; Sridhar *et al.*, 2004).

Superior van het gebied van verdunning ontstaat protrusie van de cornea (zie figuur 8). Boven de verdunning is de cornea vlakker echter onder de verdunning is de cornea steiler. De protrusie resulteert in tegen-de-regel astigmatisme. Naarmate de protrusie toeneemt, neemt ook het astigmatisme toe (Belin *et al.*, 2011).



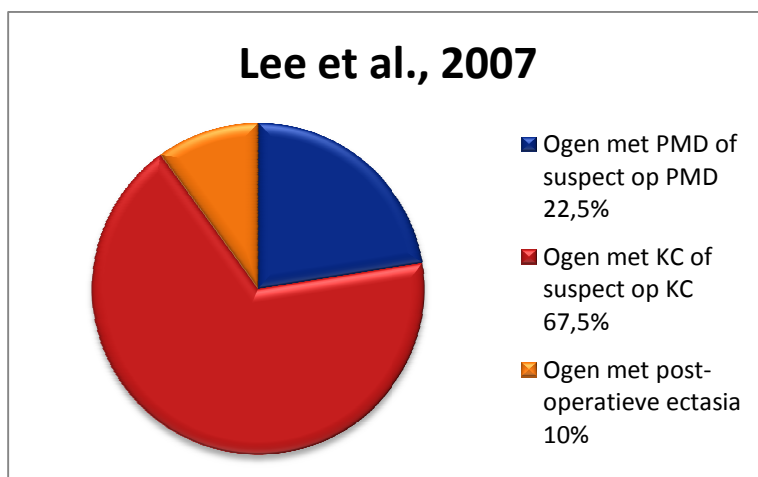
Figuur 8. Protrusie van de beginnende en gevorderde vorm van pellucid marginal degeneration (Bron: Jinabhai et al., 2011).

Met de corneatopograaf zijn de vlakke en steile gebieden van de cornea goed in beeld te brengen. De corneatopograafbeelden laten gebieden van de vlakkere cornea zien langs de verticale as en het steile gebied van de inferieure cornea die langs de schuine as loopt, die zich uitbreidt tot de midperiferie. Dit resulteert in een 'crab claw' of 'kissing birds' beeld (zie figuur 9). Dit beeld kan echter ook voorkomen bij keratoconus (Lee *et al.*, 2007).



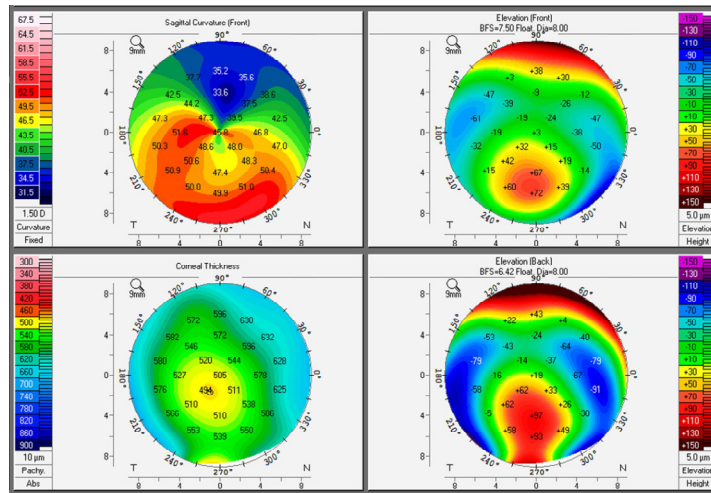
Figuur 9. Verschillende corneatopograaf patronen van een cornea met pellucid marginal degeneration en een cornea met keratoconus (Bron: Jinabhai et al., 2011).

Uit het onderzoek van Lee *et al.*, 2007 blijkt dat dit patroon ook geassocieerd wordt met keratoconus. Bij dit onderzoek werden in totaal 40 ogen (26 patiënten) onderzocht met een 'crab claw' patroon. Op basis van klinische bevindingen zijn de 40 ogen (26 patiënten) beoordeeld op pellucid marginal degeneration, keratoconus of postoperatieve ectasie. Er waren 9 ogen (6 patiënten) met pellucid marginal degeneration of suspect op pellucid marginal degeneration, 27 ogen (18 patiënten) met keratoconus of suspect op keratoconus en 4 ogen (2 patiënten) met postoperatieve ectasie (zie figuur 10). Het 'crab claw' patroon wordt dus ook gezien bij keratoconus.



Figuur 10. Diagram van het onderzoek Lee et al., 2007 in procenten weergegeven.

Volgens het onderzoek van Tang *et al.* (2005) zijn er geen karakteristieke patronen om te differentiëren tussen keratoconus en pellucid marginal degeneration, het karakteristieke ‘crab claw’ patroon wordt hierbij in twijfel getrokken (zie figuur 11).



Figuur 11. Vier kaarten weergegeven van links naar rechts: de anterior sagittaal, anteriore elevatie, corneadikte en posteriore elevatie. De anterior sagittale map laat het ‘crab claw’ patroon zien kenmerkend voor pellucid marginal degeneration. De corneadikte laat daarentegen een paracentrale verdunning zien wat typisch is voor keratoconus. De anteriore en posteriore elevatie kaarten laten positieve eilanden van elevatie zien, tevens typisch voor keratoconus (Bron: Belin *et al.*, 2011).

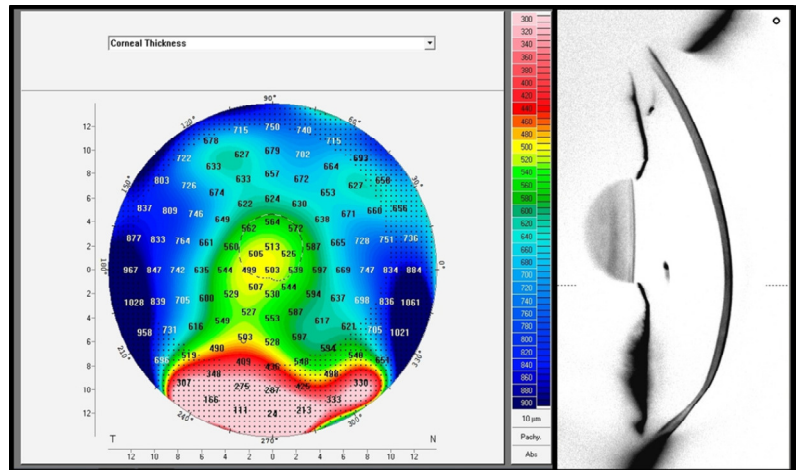
Om de verschillen en overeenkomsten van de klinische parameters goed naast elkaar te zien is hieronder een samenvattende tabel weergegeven (zie tabel 5).

Kenmerk	Keratoconus	Pellucid marginal degeneration
Visus	Verminderd door irregulair astigmatisme en myopie	Verminderd door irregulair astigmatisme
Bilateraal	Ja	Ja
Ontstekingscellen	Afwezig	Afwezig
Locatie corneale verdunning	Inferior of centraal	Inferior
Protrusie	Maximaal centraal tot paracentraal	Maximaal paracentraal tot periferie
Beeld corneatopograaf	Positieve eilanden van elevatie, inferiore of centrale elevatie, asymmetrisch beeld, ‘crab claw’ patroon	‘Crab claw’ of ‘kissing birds’ patroon
Corneale littekenvorming	Aanwezig	Afwezig
Fleischer’s ring	Aanwezig	Afwezig
Vogt’s striae	Aanwezig	Afwezig
Munson’s sign	Aanwezig	Afwezig
Rizzuti’s sign	Aanwezig	Afwezig
Scissor shadows	Aanwezig	Afwezig

Tabel 5. Kenmerken van keratoconus en pellucid marginal degeneration samengevat.

Onderzoeksmethoden van keratoconus en pellucid marginal degeneration

De corneale verdunning van keratoconus en pellucid marginal degeneration en de positie daarvan zijn op verschillende manieren te onderzoeken door een optometrist of oogarts. Met een spleetlamponderzoek, gebruikmakend van de optic section, zijn de lagen van de cornea te beoordelen en de stromale verdunning te zien. Bij keratoconus zijn tijdens dit onderzoek de eventuele Fleischer's ring, Vogt's striae, corneale littekenvorming en Rizzuti's sign te zien. Met behulp van het blauwe licht is de Fleischer's ring het beste te zien (Kanski, 2007). De protrusie is ook te beoordelen met de spleetlamp echter is dit in een begin stadium lastig te ontdekken. In een vergevorderd stadium van keratoconus is het Munson's sign zichtbaar. Een andere methode om de cornea vast te leggen is met de Scheimpflug camera. Deze laat de verdunning, de positie van de verdunning en de protrusie zien (zie figuur 12).



Figuur 12. Weergave van de corneadikte (pachymetrie) en het Scheimpflug camera beeld bij een oog met pellucid marginal degeneration (Bron: Belin et al., 2011).

Het ontstane irregulaire astigmatisme, de protrusie en de corneadikte zijn in kaart te brengen met de corneatopograaf. Er zijn verschillende corneatopografen op de markt. Een corneatopograaf kan gebruikmaken van verschillende schaalverdelingen. Bij de meeste onderzoeken wordt de relatieve schaalverdeling en de sagittale map gehandhaafd (Belin et al., 2011; Lee et al., 2007; Tang et al., 2005).

Met behulp van de OCT is het anteriore segment en de corneale verdunning in beeld te brengen (Jinabhai et al., 2011). Als er geen corneatopograaf is die de corneale verdunning kan meten of als er geen OCT is kan de corneale verdunning gemeten worden met pachymetrie. De pachymetrie kan een breed gebied meten. Een corneatopograaf legt gemiddeld negen mm van de cornea vast. Bij keratoconus en pellucid marginal degeneration kan het aangedane gebied, de inferiore verdunning, zich buiten de negen mm bevinden. Het is daarom belangrijk om met behulp van de pachymetrie een oppervlakte van minstens twaalf mm te meten (Belin et al., 2011).

De "scissor shadows" bij keratoconus zijn te zien door retinoscopie uit te voeren (Kanski, 2007). Er zijn veel methoden om te onderzoeken of een patiënt eventueel keratoconus of

pellucid marginal degeneration heeft. In de praktijk zie je dat pellucid marginal degeneration vaak verward wordt met keratoconus.

Hieronder zijn de verschillende onderzoeksmethoden weergegeven (zie tabel 6).

Onderzoeksmethode	Keratoconus	Pellucid marginal degeneration
Refractie	- Irregulaire astigmatisme - Hoge myopie	- Irregulaire astigmatisme
Spleetlamp	- Corneale verdunning - Locatie van de verdunning - Corneale littekenvorming - Fleischer's ring - Vogt's striae - Munson's sign - Rizutti's sign	- Corneale verdunning - Locatie van de verdunning - Geen littekenvorming - Geen vascularisatie
Corneatopograaf	- Positieve eilanden van elevatie - Centrale of inferieure elevatie - Asymmetrisch beeld - 'Crab claw' patroon	- 'Crab claw' patroon
Schleimpflug	- Corneale verdunning - Locatie van de verdunning	- Corneale verdunning - Locatie van de verdunning
Pachymetrie	- Centrale of paracentrale inferieure verdunning	- Perifere inferieure verdunning

Tabel 6. Onderzoeksmethoden samengevat en naast elkaar weergegeven.

Welke behandelmethoden zijn er bij keratoconus en pellucid marginal degeneration?

De behandelmethoden van keratoconus en pellucid marginal degeneration kunnen verschillen. Het is daarom belangrijk om de verschillende behandelmethoden naast elkaar te zetten. Beide behandelingen zijn complex en afhankelijk van de verschillende stadia.

Keratoconus

Subklinische vorm

De voornaamste behandelmethode bij de subklinische vorm is met behulp van een brilcorrectie.

Beginnende en matige vorm

Contactlenzen worden bij een beginnende en matige vorm gebruikt als behandelmethode. Er wordt gebruik gemaakt van hydrogel, silicone hydrogel, vormstabiël, piggy-back, hybride en sclerale contactlenzen. Vormstabiele contactlenzen zijn de standaard bij het corrigeren van de matige vorm van keratoconus vanwege het hoge irregulaire astigmatisme (Romero-Jiménez *et al.*, 2010). Volgens het onderzoek van Bilgin *et al.* (2009) leidt het gebruik van vormstabiele contactlenzen tot uitstel van een chirurgische ingreep. In dit onderzoek is 30 jaar lang onderzoek gedaan naar het gebruik van contactlenzen bij keratoconus. In de periode van 1975 tot 2005 zijn er 1004 ogen onderzocht. In 98,9% (989 ogen) is de

chirurgische ingreep uitgesteld, er is niet bekend met hoeveel jaar. Een andere behandelmethode is collageen crosslinking. Bij collageen crosslinking wordt de collageen structuur van het stroma versterkt door middel van vitamine B2 en bestraling met ultraviolet-A licht. Verschillende onderzoeken tonen aan dat crosslinking de progressie van de ziekte stopt (Sinha *et al.*, 2010). Het wordt ook gebruikt in combinatie met andere chirurgische ingrepen (Romero-Jiménez *et al.*, 2010).

Gevorderde vorm

Contactlenzen kunnen bij een vergevorderd stadium van keratoconus nog steeds gebruikt worden ter uitstel van een chirurgische ingreep. De contactlenzen die hiervoor gebruikt worden zijn de vormstabiele, piggy-back, hybride en sclerale lenzen. Echter, is het in een vergevorderd stadium vaak nodig om over te gaan op chirurgische ingrepen vanwege lensintolerantie of verminderde visus. Het plaatsen van intra-corneale halfmaanvormige ringen kan de visus verbeteren en de progressie verminderen (Sinha *et al.*, 2010). Hierbij kan sprake zijn van een vermeerdering van aberraties (Shabayek *et al.*, 2007 in Romero-Jiménez *et al.*, 2010). Door het plaatsen van intra-corneale ringen aan de buitenzijde van de cornea wordt de uitpuilende vorm afgevlakt.

Als laatste redmiddel is er de corneatransplantatie. Er zijn twee manieren waarop een corneatransplantatie uitgevoerd kan worden, een volledige en een gedeeltelijke corneatransplantatie. De PK oftewel de perforerende keratoplastiek is een methode die de gehele cornea vervangt. De LK oftewel de lamellaire keratoplastiek is een gedeeltelijke transplantatie, hierbij wordt bij keratoconus gebruikt gemaakt van de DALK methode. Dit is een diepe anteriore lamellaire keratoplastiek waarbij het epitheel en het stroma worden vervangen door donorweefsel. Het endotheel en Descemet membraan blijven intact (Romero-Jiménez *et al.*, 2010). De DALK methode is geschikt voor cornea aandoeningen waarbij het endotheel onaangedaan is. Een contra-indicatie voor DALK is beschadiging van het Descemet membraan en disfunctie van het endotheel (Karimian & Feizi, 2010). Bij beide corneatransplantaties is een verschil in de levensduur van het transplantaat. Er zijn onderzoeken die suggereren dat de levensduur bij de PK korter is dan bij de DALK methode (Borderie *et al.*, 2012; Han *et al.*, 2006). In het onderzoek van Borderie *et al.*, 2012 zijn in totaal 284 ogen onderzocht met een cornea aandoening die niet het endotheel aantast. Er zijn 142 ogen behandeld met PK en 142 ogen met behulp van de DALK methode. Tijdens het onderzoek is gelet op de overleving van het corneatransplantaat. Bij de PK is de voorspelling 17,3 jaar en bij de DALK methode 49 jaar ($p < 0.0001$). Patiënten met keratoconus hebben op relatief jonge leeftijd een corneatransplantaat nodig waardoor het gewenst is dat het transplantaat zo lang mogelijk meegaat.

In het onderzoek van Watson *et al.*, 2004 is gekeken naar het verschil in post-operatieve visus. Er zijn 47 patiënten met keratoconus geopereerd, waarvan 22 patiënten behandeld

zijn met PK en 25 patiënten met de DALK methode. Na de behandeling met PK haalde 64% van patiënten een visus van 6/6 en bij de DALK methode haalde 32% een visus van 6/6. Bij DALK is het verlies van endotheelcellen minder in vergelijking met PK (Borderie *et al.*, 2012; Watson *et al.*, 2004).

Pellucid marginal degeneration

Beginnende vorm

Net zoals bij keratoconus wordt de beginnende vorm van pellucid marginal degeneration behandeld met een bril of contactlenzen. Volgens Sridhar *et al.* (2004) kunnen zachte contactlenzen goed corrigeren echter, net zoals bij keratoconus, als de progressie van het irregulaire astigmatisme begint of toeneemt voldoen zachte contactlenzen niet meer. Voor het corrigeren van pellucid marginal degeneration is de standaard dan ook het gebruik van vormstabiele, hybride en sclerale contactlenzen.

Matige vorm

Bij de matige vorm voldoet het gebruik van vormstabiele contactlenzen. De lenspassing is moeilijk vanwege de inferiore protrusie wat resulteert in afstaande randen. In de onderzoeken van Kompella *et al.* (2002), Tzelikis *et al.* (2005), Biswas *et al.* (2000) en Ozbek *et al.* (2006) in Jinabhai *et al.* (2011) is de lenspassing onderzocht bij matige pellucid marginal degeneration. De diameter van vormstabiele contactlenzen waren aangepast met een grotere diameter, dit om de traanfilm beter te verversen en om een stabielere passing te verkrijgen. Het zicht verbeterde en de lens stabiliseerde goed. Er zijn patiënten die lensintolerantie ontwikkelen waarbij chirurgisch ingrijpen noodzakelijk wordt. Collageen crosslinking kan worden toegepast. Hier zijn minder onderzoeken naar gedaan dan bij keratoconus (Jinabhai *et al.*, 2011). Voor de matige vorm van pellucid marginal degeneration kunnen intra-corneale ringen geplaatst worden (Mularoni *et al.*, 2005; Pinero *et al.*, 2009). In het onderzoek van Mularoni *et al.* (2005) zijn acht ogen met pellucid marginal degeneration onderzocht waarbij intra-corneale ringen geplaatst zijn in de superieure cornea en in de inferieure cornea. In alle ogen is de visus verbeterd en er zijn geen complicaties opgetreden.

Gevorderde vorm

Vormstabiele contactlenzen kunnen ook in een gevorderd stadium gebruikt worden. Vaak hebben sclerale lenzen een betere lenspassing (Biswas *et al.*, 2000 in Jinabhai *et al.*, 2011). Intra-corneale ringen zijn ook een behandelmethode voor de gevorderde vorm (Mularoni *et al.*, 2005). Net zoals bij keratoconus is het laatste redmiddel de corneatransplantatie. Daarnaast is de levensduur van het transplantaat belangrijk. Patiënten met pellucid marginale degeneration zijn slechte kandidaten voor de PK. De corneale verdunning zit verder inferior en dichtbij de limbus en zorgt ervoor dat er meer risico is op afstoting van het donorweefsel, neovascularisatie van de cornea en complicaties rond de hechtingen

(Krachmer *et al.*, 1978 en Rabinowitz., 1998 in Jinabhai *et al.*, 2011; Sridhar *et al.*, 2004).

Over de DALK methode bij pellucid marginal degeneration zijn weinig onderzoeken gedaan.

De goede resultaten bij de keratoconus patiënten hebben ertoe geleid dat de DALK methode geschikt wordt bevonden (Karimian & Feizi, 2010). Het onderzoek van Millar en Maloof (2008) in Jinabhai *et al.*, 2011 hebben als een van de weinige de DALK methode beschreven bij één patiënt. In één oog was er sprake van corneale perforatie ten gevolge van vergevorderde pellucid marginal degeneration en in het andere oog was het een vergevorderd stadium. Beide ogen zijn geopereerd en de visus was stabiel (6/6-2). Een zeldzame behandelmethode is lamellar crescentic keratoplasty. Bij de behandelmethode wordt alleen het verdunde deel van de cornea verwijderd en vervangen door donorweefsel (Jinabhai *et al.*, 2011).

De verschillende behandelmethoden zijn hieronder samengevat (zie tabel 7).

Stadium	Behandeling	Keratoconus	Pellucid marginal degeneration
Beginnende vorm	Brilcorrectie	Geschikt	Geschikt
	Contactlenzen ❖ Hydrogel ❖ Silicone hydrogel ❖ Vormstabil ❖ Piggy-back ❖ Hybride ❖ Sclerale	Geschikt	Geschikt
Matige vorm	Contactlenzen ❖ Vormstabil ❖ Piggy-back ❖ Hybride ❖ Sclerale	Geschikt	Geschikt, grotere diameter aanpassen
	Collageen crosslinking	Geschikt	Geschikt, weinig onderzocht
	Intra-corneale ringen	Geschikt	Geschikt
	Contactlenzen ❖ Vormstabil ❖ Sclerale	Geschikt	Geschikt
Gevorderde vorm	Intra-corneale ringen	Geschikt	Geschikt
	Corneatransplantatie ❖ PK	Geschikt Geschikt	Geschikt Minder geschikt, complicatie risico hoog
	❖ DALK	Geschikt	Geschikt, weinig onderzocht

Tabel 7. Overzicht behandelingen bij keratoconus en pellucid marginal degeneration.

Discussie

Sinds de corneatopograaf op de markt is, is het verloop van keratoconus en pellucid marginal degeneration goed in kaart te brengen. In de loop van de jaren zijn er verschillende patronen aangenomen in het herkennen van keratoconus en pellucid marginal degeneration. Die patronen zijn echter een discussiepunt. Het bekende 'crab claw' of 'kissing birds' patroon bij pellucid marginal degeneration wordt volgens het onderzoek van Lee *et al.* (2007) in twijfel getrokken. In het onderzoek is goed aangegeven hoe de diagnose gesteld is en welke onderzoeksmethoden gebruikt zijn om vast te stellen of er sprake was van keratoconus of pellucid marginal degeneration. Om de betrouwbaarheid te verhogen moeten er meer ogen onderzocht worden.

Bij het onderzoek van Tang *et al.*, 2005 is het aantal onderzochte ogen ook aan de lage kant namelijk 27 ogen. De diagnose is met de juiste onderzoeksmethode gesteld en de significantie is goed weergegeven.

Bij het onderzoek van Mularoni *et al.*, 2005 is de diagnose pellucid marginal degeneration gesteld aan de hand van het corneatopograafbeeld. Zo kun je niet met zekerheid zeggen of de ogen die onderzocht zijn echt pellucid marginal degeneration hebben of dat het misschien toch keratoconus is.

Conclusie

Uit het onderzoek is gebleken dat keratoconus en pellucid marginal degeneration veel overeenkomsten vertonen en moeilijk van elkaar te onderscheiden zijn. Pellucid marginal degeneration kan verward worden met keratoconus. Het is evenwel belangrijk om de twee ziekten goed te diagnosticeren aangezien pellucid marginal degeneration een slechte kandidaat is voor PK. Dit omdat de verdunning en protrusie meer inferior zit waardoor het risico op complicaties wordt vergroot (Krachmer *et al.*, 1978 en Rabinowitz, 1998 in Jinabhai *et al.*, 2011; Sridhar *et al.*, 2004). Het aanpassen van vormstabiele contactlenzen is bij pellucid marginal degeneration ook anders vanwege de inferiore protrusie (Jinabhai *et al.*, 2011).

De diagnose keratoconus of pellucid marginal degeneration is niet alleen vast te stellen aan de hand van het patroon van de corneatopograaf (Lee *et al.*, 2007). Het is belangrijk om te kijken naar de verschillende klinische parameters met behulp van onder andere de spleetlamp, Scheimpflug camera, corneatopograaf en pachymeter. Met behulp van het spleetlamponderzoek is de corneale verdunning zichtbaar evenals de cornea afwijkingen (Fleischer's ring, Vogt's striae, Munson's sign, Rizzuti's sign). De Scheimpflug camera legt de positie van de corneale verdunning en protrusie vast.

Het ontstane irregulaire astigmatisme, de protrusie en de corneadikte zijn in kaart te brengen met de corneatopograaf. Een corneatopograaf legt gemiddeld negen mm van de cornea vast. Om de corneadikte in een grotere gebied te meten kan er gebruik gemaakt worden van pachymetrie. Bij keratoconus en voornamelijk bij pellucid marginal degeneration kan het aangedane gebied, de inferiore verdunning, zich buiten de negen mm bevinden. Het is daarom belangrijk om met behulp van de pachymetrie een oppervlakte van minstens twaalf mm te meten (Belin *et al.*, 2011).

Om bij keratoconus en pellucid marginal degeneration een juiste diagnose te stellen is het belangrijk om de verschillende onderzoeken te combineren.

Aanbevelingen

Een grootschalig onderzoek naar de protocollen die gebruikt worden om een diagnose te stellen bij keratoconus en pellucid marginal degeneration in de praktijk is gewenst. Zo kan er een beeld gevormd worden over hoe er doorgaans een diagnose gesteld wordt en kan er vastgesteld worden wat hier wel of niet juist aan is.

De locatie van de corneale verdunning bevindt zich bij keratoconus in een breed gebied.

Onderzoek naar een specifieke locatie is gewenst.

Daarnaast is ook meer onderzoek naar de behandelmethoden bij pellucid marginal degeneration zoals de DALK methode en collageen crosslinking gewenst. Deze twee behandelmethoden zijn vaker onderzocht en toegepast bij keratoconus (Romero-Jiménez *et al.*, 2010).

Literatuurlijst

Ambrosio R. Jr., Klyce S.D., Smolek M.K., (2001) Recognizing Pellucid Marginal Corneal Degeneration, *Review of Ophthalmology*, 8(11): p39,3p.

Auffarth G.U., Wang L., Völcker H.E. (2000) Keratoconus evaluation using the Orbscan topography system. In: Romero-Jiménez M., Santodomingo-Rubido J., Wolffsohn J.S., (2010) Keratoconus: A review, *Contact Lens & Anterior Eye*, 33(4): 157-66.

Belin M.W., Asota I.M., Ambrosio R. Jr., Khachikian S.S., (2011) What's in a name: keratoconus, pellucid marginal degeneration, and related thinning disorders, *American Journal Ophthalmology*, 152 (2): 157-162.e1.

Belin M.W., Khachikian S.S., Ambrosio R. Jr., (2011) The use of intracorneal rings for pellucid marginal degeneration, *American Journal of Ophthalmology*, 150 (2): 185-192.e1.

Bilgin L.K., Yilmaz S., Araz B., Yuksel S.B., Sezen T., (2009) 30 Years of contact lens prescribing for keratoconic patient in Turkey, *Contact Lens Anterior Eye*, 32(1):16-21.

Biswas S., Brahma A., Tromans C., Ridgway A., (2000) Management of pellucid marginal degeneration, *Eye*, (14):629-634.

Borderie V.M., Sandali O., Bullet J., Gaujoux T., Touzeau O., Laroche L., (2012) Long-term results of deep anterior lamellar versus penetrating keratoplasty, *Ophthalmology*, 119(2): 249-55.

González V, McDonnell P.J. (1992) Computer-assisted corneal topography in parents of patients with keratoconus. In: Romero-Jiménez M., Santodomingo-Rubido J., Wolffsohn J.S., (2010) Keratoconus: A review, *Contact Lens & Anterior Eye*, 33(4): 157-66.

Han D.C., Mehta J.S., Por Y.M., Htoon H.M., Tan D.T., (2009) Comparison of outcomes of lamellar keratoplasty and penetrating keratoplasty in keratoconus, *American Journal of Ophthalmology*, 148(5): 744-751.e1.

Jinabhai A., Radhakrishnan H., O'Donnell C., (2011) Pellucid corneal marginal degeneration: A review, *Contact Lens & Anterior Eye*, 34(2): 56-63.

Kanski, J.J. (2007) Kanski. *Clinical Ophthalmology. A systematic approach*. 6e druk. Philadelphia, Butterwordt Heineman Elsevier; 288-290.

Karimian F., Feizi S., (2010) Deep anterior lamellar keratoplasty: indications, surgical techniques and complications, *Middle East African Journal of Ophthalmology*, 17(1): 28-37.

Kayazawa F., Nishimura K., Kodama Y., Tsuji T., Itoi M. (1984) Keratoconus with pellucid marginal corneal degeneration. In: Jinabhai A., Radhakrishnan H., O'Donnell C., (2011) Pellucid corneal marginal degeneration: A review, *Contact Lens & Anterior Eye*, 34(2): 56-63.

Kompella V.B., Aasuri M.K., Rao G.N. (2002) Management of pellucid marginal corneal degeneration with rigid gas permeable contact lenses. In: Jinabhai A., Radhakrishnan H., O'Donnell C., (2011) Pellucid corneal marginal degeneration: A review, *Contact Lens & Anterior Eye*, 34(2): 56-63.

Krachmer J.H. (1978) Pellucid marginal corneal degeneration. In: Jinabhai A., Radhakrishnan H., O'Donnell C., (2011) Pellucid corneal marginal degeneration: A review, *Contact Lens & Anterior Eye*, 34(2): 56-63.

Lee B.W., Jurkunas U.V., Harissi-Dagher M., Poothullil A.M., Tobaigy F.M., Azar D.T., (2007) Ectatic Disorders Associated With a Claw-shaped Pattern on Corneal Topography, *American Journal of Ophthalmology*, 144(1): 154-156.e3.

Millar M.J., Maloof A. (2008) Deep lamellar keratoplasty for pellucid marginal degeneration: review of management options for corneal perforation. In: Jinabhai A., Radhakrishnan H., O'Donnell C., (2011) Pellucid corneal marginal degeneration: A review, *Contact Lens & Anterior Eye*, 34(2): 56-63.

Mularoni A., Torreggiani A., di Biase A., Laffi G.L., Tassinari G., (2005) Conservative Treatment of Early and Moderate Pellucid Marginal Degeneration, *Ophthalmology*, 112(4): 660-666.

Oogheekunde (2012) [online]

Beschikbaar op: www.oogartsen.nl [geopend 10 juni 2012]

Ozbek Z., Cohen E.J. (2006) Use of intralimbal rigid gas-permeable lenses for pellucid marginal degeneration, keratoconus, and after penetrating keratoplasty. In: Jinabhai A., Radhakrishnan H., O'Donnell C., (2011) Pellucid corneal marginal degeneration: A review, *Contact Lens & Anterior Eye*, 34(2): 56-63.

Pinero D.P., Alio J.L., Morbelli H., Uceda-Montanes A., Kady B.E., Coskunseven E., Pascual I., (2009) Refractive and Corneal Aberrometric Changes after Intracorneal Ring Implantation in Corneas with Pellucid Marginal Degeneration, *Ophthalmology*, 116(9): 1656-1664.

Rabinowitz Y.S. (1998) Keratoconus. In: Jinabhai A., Radhakrishnan H., O'Donnell C., (2011) Pellucid corneal marginal degeneration: A review, *Contact Lens & Anterior Eye*, 34(2): 56-63.

Rabinowitz Y.S., McDonnell P.J. (1989) Computer-assisted corneal topography in Keratoconus. In: Belin M.W., Asota I.M., Ambrosio R. Jr, Khachikian S.S., (2011) What's in a name: keratoconus, pellucid marginal degeneration, and related thinning disorders, *American Journal Ophthalmology*, 152 (2): 157-162.e1.

Robin J.B., Schanzlin D.J., Verity S.M., Barron B.A., Arffa R.C., Suarez E., (1986) Peripheral corneal disorders. In: Jinabhai A., Radhakrishnan H., O'Donnell C., (2011) Pellucid corneal marginal degeneration: A review, *Contact Lens & Anterior Eye*, 34(2): 56-63.

Romero-Jiménez M., Santodomingo-Rubido J., Wolffsohn J.S., (2010) Keratoconus: A review, *Contact Lens & Anterior Eye*, 33(4): 157-66.

Shabayek M.H., Alió J.L. (2007) Intrastromal corneal ring segment implantation by femtosecond laser for keratoconus correction. In: Romero-Jiménez M., Santodomingo-Rubido J., Wolffsohn J.S., (2010) Keratoconus: A review, *Contact Lens & Anterior Eye*, 33(4): 157-66.

Shovlin J.P., (2005) Do I See Keratoconus or PMD? *Review of Optometry*, 142(4): p91, 1p.

Sinha R., Gupta N., Sharma N., (2010) Management of keratoconus: A review, *Indian Journal of Ophthalmology*, 58(4): p535, 6p.

Sridhar M.S., Mahesh S., Bansal A.K., Nutheti R., Rao G.N., (2004) Pellucid marginal corneal degeneration, *Ophthalmology*, 111(6): 1102-7.

Tang M., Shekhar R., Miranda D., Huang D., (2005) Characteristics of Keratoconus and Pellucid Marginal Degeneration in Mean Curvature Maps, *American Journal of Ophthalmology*, 140(6): 993-1001.e1.

Tzelikis P., Cohen E.J., Rapuano C., Hammersmith K., Laibson P.R. (2005) Management of pellucid marginal corneal degeneration. In: Jinabhai A., Radhakrishnan H., O'Donnell C., (2011) Pellucid corneal marginal degeneration: A review, *Contact Lens & Anterior Eye*, 34(2): 56-63.

Varley G.A., Macsai M.S., Krachmer J.H. (1990) The results of penetrating keratoplasty for pellucid marginal corneal degeneration. In: Jinabhai A., Radhakrishnan H., O'Donnell C., (2011) Pellucid corneal marginal degeneration: A review, *Contact Lens & Anterior Eye*, 34(2): 56-63.

Wang Y, Rabinowitz Y.S., Rotter J.I., Yang H. (2000) Genetic epidemiological study of keratoconus: evidence for major gene determination. In: Romero-Jiménez M., Santodomingo-Rubido J., Wolffsohn J.S., (2010) Keratoconus: A review, *Contact Lens & Anterior Eye*, 33(4): 157-66.

Watson S.L., Ramsay A., Dart J.K., Bunce C., Craig E., (2004) Comparison of deep lamellar keratoplasty and penetrating keratoplasty in patients with keratoconus, *Ophthalmology*, 111(9): 1676-82.

Zadnik K, Barr J.T., Gordon M.O., Edrington T.B. (1996) Biomicroscopic signs and disease severity in keratoconus. In: Romero-Jiménez M., Santodomingo-Rubido J., Wolffsohn J.S., (2010) Keratoconus: A review, *Contact Lens & Anterior Eye*, 33(4): 157-66.

Auteursrechten



De auteurs verklaren het volledige auteursrecht op zijn/haar werk te bezitten. Zij vrijwaren de Opleiding Optometrie en Orthoptie van de Hogeschool Utrecht voor alle vorderingen van derden betreffende de inhoud en vorm van het onderzoeksrapport.

Vermenigvuldiging en verspreiding van dit onderzoeksrapport is, zonder toestemming van de Opleiding Optometrie of Orthoptie, Hogeschool Utrecht, niet toegestaan. De auteurs zullen bij eventuele publicatie, gebaseerd op het onderzoeksrapport, de Opleiding Optometrie of Orthoptie slechts vermelden na verleende toestemming.