

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΟΜΕΑΣ ΑΙΣΘΗΤΗΡΙΩΝ ΟΡΓΑΝΩΝ  
ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**ΜΕΛΕΤΗ ΤΩΝ ΜΕΤΑΒΟΛΩΝ ΤΗΣ ΕΛΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑΣ  
ΤΟΥ ΟΦΘΑΛΜΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΗΛΙΚΙΑΚΗ  
ΕΚΦΥΛΙΣΗ ΤΗΣ ΩΧΡΑΣ**

**ΓΕΩΡΓΙΟΣ Δ. ΚΥΜΙΩΝΗΣ**

*Ιατρός*

Διδακτορική διατριβή  
Ηράκλειο 2006

.....σε όλους όσους μου  
έδωσαν την δυνατότητα να  
γίνω καλύτερος ιατρός

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η ηλικιακή εκφύλιση ωχράς (ΗΕΩ) αποτελεί σήμερα μια από τις μεγαλύτερες προκλήσεις στο χώρο της οφθαλμολογίας. Διάφορες πιθανές αιτίες έχουν ενοχοποιηθεί για την πρόκληση της νόσου χωρίς όμως μέχρι σήμερα να έχει αποδειχτεί απευθείας συσχέτιση της νόσου με κάποιο αιτιοπαθογενετικό παράγοντα. Επιπρόσθετα η αδυναμία ταυτοποίησης της αιτίας της νόσου έχει σαν αποτέλεσμα την απουσία αποτελεσματικής θεραπείας. Παράλληλα η οφθαλμική ελαστικότητα έχει ενοχοποιηθεί για διάφορες νοσολογικές οφθαλμικές οντότητες ενώ υπάρχουν ενδείξεις συσχέτισμού αυτής με την ΗΕΩ.

Τα παραπάνω αποτέλεσαν κίνητρο για την διερεύνηση της πιθανής σχέσης της οφθαλμικής ελαστικότητας και της ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά όσους τόσο πρόθυμα ανταποκρίθηκαν σε αυτήν την ερευνητική προσπάθεια. Ιδιαίτερες ευχαριστίες θα ήθελα να απευθύνω στους καθηγητές μου κκ Ι. Παλλήκαρη, Μ. Τσιλιμπάρη, Α. Κατσαμούρη για το αμέριστο ενδιαφέρον και την εμπιστοσύνη που μου έδειξαν. Επίσης τους ερευνητές κ Γ. Κουνή και Χ. Γκίνη καθώς και σε όλους τους χειρουργούς της οφθαλμολογικής κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου (κ. Χ. Σιγανό, κ Ο. Ηλιάκη, κ. Εμ Χριστοδουλάκη και κ Θ. Παπαδάκη) για την συμπαράσταση και την συμβολή τους στην προσπάθεια ολοκλήρωσης αυτής της μελέτης.

Ημερομηνία έναρξης με απόφαση Γ.Σ.Ε.Σ: 11/05/2001 (Αρ.Πρωτ.533)

Μέλη της 3μελούς Συμβουλευτικής επιτροπής

*I. Παλλήκαρης  
A. Κατσαμούρης  
M. Τσιλιμπάρης*

Μέλη της 7μελούς επιτροπής

*I. Παλλήκαρης  
A. Κατσαμούρης  
Εμ Χελιδόνης  
Γ Χαλκιαδάκης  
Εμ. Βελεγράκης  
M. Τσιλιμπάρης  
Χ Σιγανός*

# ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

## Γενικό μέρος

<b>1. Ηλικιακή εκφύλιση ωχράς.....</b>	<b>8</b>
1.1 Γενικά.....	8
1.2 Μορφολογικοί τύποι της ΗΕΩ και φυσική πορεία της νόσου.....	8
1.2.1 Drusen.....	8
1.2.2 Γεωγραφική ατροφία.....	13
1.2.3 Χοριοειδική νεοαγγείωση.....	15
1.2.4 Αποκόλληση του μελάγχρου επιθηλίου.....	18
1.3 Παθογενετική.....	19
1.3.1 Μη εξιδρωματική (μη-νεοαγγειακή) ΗΕΩ.....	19
1.3.2 Εξιδρωματική (νεοαγγειακή) ΗΕΩ.....	21
1.3.3 Γεωγραφική ατροφία.....	22
1.4 Παράγοντες κινδύνου και συσχέτιση με την αιτιολογία της νόσου.....	23
1.4.1 Δημογραφικοί παράγοντες.....	24
1.4.2 Καρδιαγγειακοί παράγοντες.....	26
1.4.3 Έκθεση στο φως.....	28
1.4.4 Διαιτητικοί και φαρμακευτικοί παράγοντες.....	28
1.5 Αιτιολογικές θεωρίες.....	32
1.5.1 Γενετική.....	32
1.5.2 Υδροδυναμικές μεταβολές.....	34
1.5.3 Ηλικιακές μεταβολές του μελάγχρου επιθηλίου.....	37
1.5.4 Αιμοδυναμικές μεταβολές.....	39
1.5.5 Αγγειογενετικές θεωρίες.....	40
1.6 Θεραπευτικές προσεγγίσεις.....	43
1.6.1 Αντι-αγγειογενετική θεραπεία.....	43
1.6.2 Μοριακές θεραπείες.....	44
1.6.3 Χειρουργικές θεραπείες.....	46
1.6.4 Άλλες θεραπευτικές προσεγγίσεις-σύννοψη θεραπευτικών αποτελεσμάτων.....	47

<b>2. Ελαστικότητα οφθαλμού.....</b>	<b>50</b>
2.1 Γενικά.....	50
2.2 Συντελεστής οφθαλμικής ακαμψίας.....	51
2.3 Υπολογισμός του συντελεστή οφθαλμικής ακαμψίας.....	56
2.4 Νεότερες έρευνες.....	60

## **Ειδικό μέρος**

<b>1. Σκοπός.....</b>	<b>62</b>
<b>2. Υλικό-Μέθοδος.....</b>	<b>63</b>
<b>3. Αποτελέσματα.....</b>	<b>73</b>
<b>4. Συζήτηση.....</b>	<b>81</b>
<b>5. Συμπεράσματα.....</b>	<b>90</b>
<b>Περίληψη.....</b>	<b>91</b>
<b>Summary.....</b>	<b>93</b>
<b>Βιβλιογραφία.....</b>	<b>95</b>

## **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

# 1. Ηλικιακή εκφύλιση ωχράς

## 1.1 Γενικά

Η ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς (ΗΕΩ), η οποία αποτελεί την πρώτη αιτία νομικής τύφλωσης (οπτική οξύτητα μικρότερη από 2/10) στο δυτικό κόσμο σε άτομα άνω των 50 ετών<sup>1-3</sup>, ίσως αποτελέσει στο μέλλον την κυριότερη αιτία τύφλωσης με δεδομένη της προς τα άνω δημογραφική στροφή του πληθυσμού. Παρόλο που στην κατανόηση των παθογενετικών μηχανισμών της ΗΕΩ σε μοριακό επίπεδο την τελευταία δεκαετία έχει συντελεστεί σημαντική πρόοδος, ο ακριβής αιτιολογικός μηχανισμός δεν έχει ακόμα διευκρινισθεί με αποτέλεσμα οι δυνατότητες θεραπευτικής παρέμβασης να είναι περιορισμένοι. Παράλληλα, η μεγάλη ανάπτυξη των μοριακών τεχνικών (μονοκλωνικά αντισώματα), σε συνδυασμό με την ανάπτυξη των γονιδιακών τεχνικών αποτελούν σημαντικό όπλο στην κατανόηση των μηχανισμών αλλά και στην καταπολέμηση της νόσου.

## 1.2 Μορφολογικοί τύποι της ΗΕΩ και φυσική πορεία της νόσου

### 1.2.1. Drusen

Το χαρακτηριστικό κλινικό γνώρισμα της ΗΕΩ είναι η παρουσία των drusen<sup>4</sup>, που αποτελούν εντοπισμένες εναποθέσεις μεταξύ της βασικής μεμβράνης του μελάγχρουν επιθηλίου και της μεμβράνης του Bruch's. Στα αρχικά στάδια, μπορεί να είναι ορατά με την οφθαλμοσκόπηση σαν ημιδιαφανείς στικτές κηλίδες. Καθώς το υπερκείμενο μελάγχρουν επιθήλιο εκφυλίζεται, τα drusen εμφανίζονται πιο έντονα, σαν κίτρινες-λευκές κηλίδες-εναποθέσεις. Στην φάση αυτή μπορεί να υποστρέψουν αφήνοντας μια περιοχή ατροφίας.

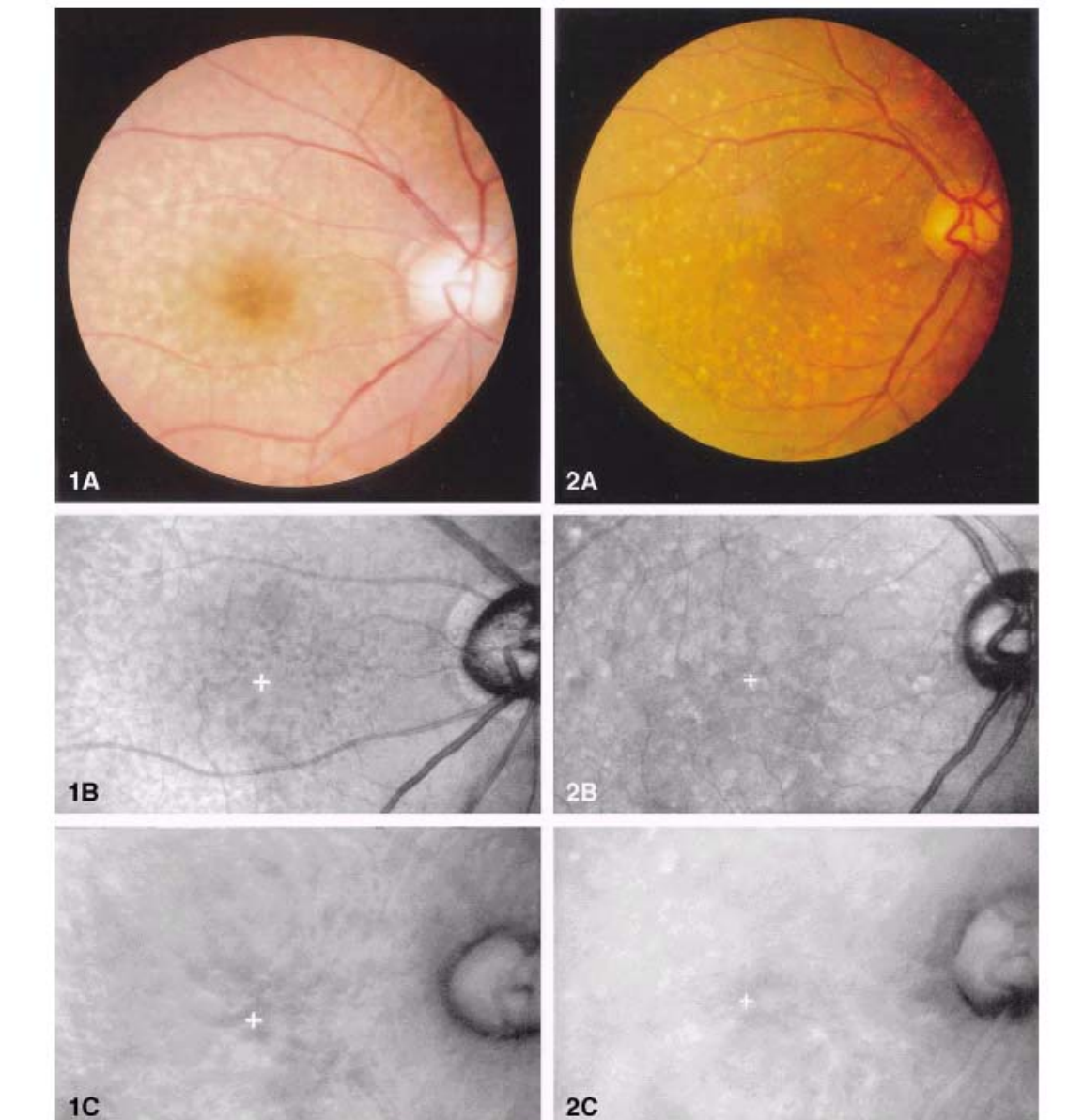


Κλινικός τα drusen κατηγοριοποιούνται ανάλογα με την μορφολογική τους εικόνα σε *σκληρά* και *μαλακά*. Τα σκληρά είναι σημειακές κίτρινες-λευκές βλάβες, τυπικά σε μέγεθος μικρότερο των 63 μm σε διάμετρο, τα οποία χαρακτηρίζονται σαν το «φαινόμενο του παραθύρου» (window defect) στην φλουροαγγειογραφία. Όταν είναι λίγα σε αριθμό δεν αποτελούν παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση της HEΩ<sup>5</sup> ενώ η αυξημένη παρουσία συναθροίσεων σκληρών Drusen αποτελούν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για την απώλεια όρασης σε ασθενείς με HEΩ<sup>6</sup>. Τα μαλακά drusen γενικώς είναι μεγαλύτερα και έχουν ακαθόριστο σχήμα με τάση να γίνουν συρρέοντα. Αυξανόμενης της ηλικίας, τα drusen μπορούν να ασβεστοποιηθούν ή να γειμίζουν με χοληστερόλη και να αποκτήσουν κρυσταλλική ή πολυχρωματική μορφή. Συνήθως τα drusen είναι συγκεντρωμένα στην κεντρική περιοχή.

Οι Sarkis και συν<sup>7</sup> παρουσίασαν μια νέα κατηγοριοποίηση των drusen-λαμβάνοντας υπόψιν όχι μόνο την κλινική τους εμφάνιση και τα χαρακτηριστικά τους αλλά και τα ιστοπαθολογικά και αγγειογραφικά τους ευρήματα. Έτσι εκτός από τα *σκληρά* και *μαλακά* drusen, κατηγοριοποίησαν και τα drusen που προκύπτουν από συρροή drusen (*συρρέοντα drusen* που προκύπτουν από συρρέοντα σκληρά ή μαλακά drusen –cluster derived drusen), τα *μεμβρανώδη* drusen, και τα *υποστρέφοντα* drusen.

Οι υπότυποι αυτοί των drusen έχουν χαρακτηριστικά αγγειογραφικά ευρήματα<sup>8</sup> (Εικ 1,2). Τα σκληρά και τα προκύπτων από συρρέοντα σκληρά drusen (63–250 μm), εμφανίζονται σαν window defects (αρχικός υπερφθορίζοντα που ξεθωριάζουν στις τελικές φάσεις) στην φλουροαγγειογραφία και υπερφθορίζουν στην αγγειογραφία με ινδοκυανίνη. Τα προκύπτων από μαλακά drusen, εμφανίζουν αδύναμο και

καθυστερημένο υπερφθορισμό στην φλουοροαγγειογραφία και υπερφθορισμό στην αγγειογραφία ινδοκυανίνης.



**Εικόνα 1.** Τυπικά μαλακά drusen. A. Απλή φωτογραφία αμφιβληστροειδούς. B. Φωτογραφία με Laser υπέρυθρο συνεστιακό οφθαλμοσκόπιο σάρωσης και με C. Laser υπέρυθρο έμμεσο οφθαλμοσκόπιο σάρωσης

**Εικόνα 2.** Τυπικά σκληρά drusen A. Απλή φωτογραφία αμφιβληστροειδούς. B. Laser υπέρυθρο συνεστιακό οφθαλμοσκόπιο σάρωσης C. Laser υπέρυθρο έμμεσο οφθαλμοσκόπιο σάρωσης

Τα μεμβρανώδη drusen (63–250 μm) παρουσιάζουν καθυστερημένο υπερφθορισμό στην φλουροαγγειογραφία ο οποίος δεν ανιχνεύεται στην αγγειογραφία ινδοκυανίνης. Τα υποστρέφων drusen παρουσιάζουν υπερφθορισμό στην φλουροαγγειογραφία και πρώιμο υπερφθορισμό στην αγγειογραφία ινδοκυανίνης. Παρόλο που η ύπαρξη από μόνο των drusen δεν αποτελεί παράμετρος για σημαντική μείωση της όρασης σε ασθενείς με ΗΕΩ, μπορούν να οδηγήσουν σε ελλείμματα στην λειτουργία της ωχράς, όπως στην χρωματική ευαισθησία αντίθεσης και στην κεντρική ευαισθησία οπτικών πεδίων<sup>9-14</sup>. Επιπρόσθετα η αποκόλληση και η απώλεια του υπερκείμενου μελάγχρου επιθηλίου και νευροαμφιβληστροειδή φαίνεται ότι αποτελεί την κύρια αιτία απώλειας κεντρική όρασης.

Προοπτικές μελέτες ασθενών με drusen στον ακόλουθο οφθαλμό ασθενών με εξιδρωματική ΗΕΩ, έδειξαν ότι ο κίνδυνος ανάπτυξης χοριοειδικής νεοαγγείωσης στον άλλο οφθαλμό αυξάνει στα 4 έτη ενώ το επόμενο διάστημα αυξάνει ο κίνδυνος ανάπτυξης γεωγραφικής ατροφίας<sup>15</sup>. Η ετήσια επίπτωση ανάπτυξης χοριοειδικής νεοαγγείωσης σε αυτούς τους ασθενείς κυμαίνεται από 5–14%. Το αυξανόμενο μέγεθος, η συρροή και ο αυξημένος αριθμός drusen συσχετίζεται με αυξημένα ποσοστά ανάπτυξης χοριοειδικής νεοαγγείωσης. Η επίπτωση τύφλωσης στον ακόλουθο οφθαλμό ασθενών με μονόφθαλμη απώλεια όρασης λόγω χοριοειδικής νεοαγγείωσης είναι περίπου 12% στην πενταετία<sup>6</sup>.

Σε ασθενείς με αμφοτερόπλευρα drusen και καλή οπτική οξύτητα και στους δύο οφθαλμούς, η ετήσια επίπτωση καινούργιας ανάπτυξης ατροφίας ή εξιδρωματικών βλαβών είναι περίπου 8% σε 3 χρόνια<sup>16</sup>. Αυτοί οι ασθενείς έχουν σχετικό κίνδυνο ανάπτυξης χοριοειδικής νεοαγγείωσης 14.5% σε διάστημα 4 ετών<sup>17</sup>. Σε αυτή την ομάδα

των ασθενών η συρροή των drusen, η εστιακή μελάγχρωση του μελάγχρουν επιθηλίου και η καθυστερημένη πλήρωση του χοριοειδούς αποδεικνύονται σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες, Παράλληλα, παρατηρήθηκαν σε αυτούς τους ασθενείς αυτόματη εξαφάνιση των μεγάλων και συρρέων drusen, της υπερμελάγχρωση ή της μη γεωγραφικής ατροφίας του μελάγχρουν επιθηλίου σε διάστημα παρακολούθησης 5 ετών<sup>18</sup>.

Τέσσερις ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη της χοριοειδικής νεοαγγείωσης στον ακόλουθο οφθαλμό έχουν ταυτοποιηθεί από πολυπαραγοντικές αναλύσεις στην Macular Photocoagulation Study (MPS)<sup>6,19</sup>. Η παρουσία 5 ή περισσότερων drusen φαίνεται ότι αποτελεί τον ισχυρότερο προγνωστικό παράγοντα με σχετικό κίνδυνο 2.1. Το δεύτερο σε σειρά είναι η εστιακή υπερτροφία το μελάγχρουν επιθηλίου με σχετικό κίνδυνο 2.0, ακολουθούμενος από την αρτηριακή υπέρταση και την παρουσία ενός ή περισσότερων μεγάλων drusen. Από τους 127 ακόλουθους οφθαλμούς ελεύθερους χοριοειδικής νεοαγγείωσης σε ασθενείς με εξωβοθριακή χοριοειδική νεοαγγείωση, 26% ανέπτυξαν χοριοειδική νεοαγγείωση σε διάστημα 5 ετών<sup>19</sup>. Παρόμοια, υπο- και παραβοθριακές μελέτες σε 670 ασθενείς έδειξαν ότι το 35% των ακόλουθων οφθαλμών σε χρονικό διάστημα 5 ετών, ανέπτυξαν χοριοειδική νεοαγγείωση<sup>6</sup>.

Η εξωβοθριακή εντόπιση των drusen είναι επίσης σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη ΗΕΩ<sup>20</sup>. Η ανάπτυξη δικτυωτών ψευδο drusen (περιγράφεται σαν κίτρινου χρώματος δικτυωτός κλάδος πλάτους 125 μm έως 250 μm, συνήθως εμφανιζόμενος κατά μήκος της άνω κροταφικής αρκάδας που δεν εμφανίζει φθορισμό στην αγγειογραφία ινδοκυανίνης ή στην φλουοροαγγειογραφία) είναι σημαντικός παράγοντας κινδύνου (66%) για την ανάπτυξη χοριοειδικής νεοαγγείωσης<sup>21</sup>.

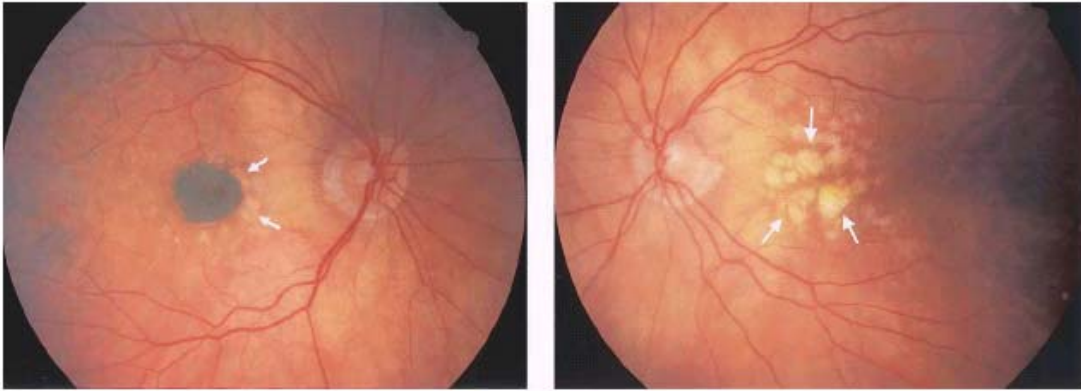
### 1.2.2 Γεωγραφική ατροφία

Η γεωγραφική ατροφία αναφέρετε σε συρρέοντες περιοχές (περιγραφόμενες σαν 175 μm σε ελάχιστη διάμετρο) όπου το μελάγχρουν επιθήλιο νεκρώνεται (αποπίπτει) με συνοδό ατροφία των υπερκείμενων φωτουποδοχέων<sup>22</sup>. Συχνά αναπτύσσεται σε παραωχρικές περιοχές, σεβόμενος την περιοχή της ωχράς έως τα τελευταία στάδια της νόσου<sup>5,22-25</sup> και είναι αμφοτερόπλευρη σε περισσότερους από τους μισούς ασθενείς<sup>7,22,26</sup>. Η γεωγραφική ατροφία μπορεί να αναπτυχθεί σαν επόμενο στάδιο της ανάπτυξης των drusen, σε μια περιοχή όπου το μελάγχρουν επιθήλιο εξασθενεί, ακολουθώντας μια περιοχή επιπέδωσης προϋπάρχουσας αποκόλλησης του μελάγχρουν επιθηλίου ή την εκφύλιση μιας χοριοειδικής νεοαγγείωσης (CNV). Η ορατή ατροφία συνήθως ακολουθείται από συνυπάρχουσα ατροφία στην υπερκείμενη περιοχή των χοριοειδικών τριχοειδών<sup>27,28</sup> όπου επιτρέπουν την εμφανή επισκόπηση, οφθαλμοσκοπικός ή αγγειογραφικός, των αγγείων του χοριοειδούς (Εικ.3).

Οι περιοχές της γεωγραφικής ατροφίας χαρακτηρίζονται από διάχυτες, ακανόνιστες περιοχές αυξημένου αυτοφθορισμού, οι οποίες είναι προϊούσες της ανάπτυξης και μεγέθυνσης της γεωγραφικής ατροφίας<sup>29</sup>. Αυτό μπορεί να εξηγηθεί από την συσσώρευση της λιποφουσκίνης του μελάγχρουν επιθηλίου, η οποία μπορεί να σχετίζεται με την ανάπτυξη της γεωγραφικής ατροφίας.

Οι ασθενείς που αναπτύσσουν γεωγραφική ατροφία δεν θεωρούνται ότι βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης χοριοειδικής νεοαγγείωσης (CNV). Παρόλα αυτά, οι Green και συν. κατέδειξαν ότι το 34% των ασθενών με χοριοειδική νεοαγγείωση εμφάνισαν σε ιστοπαθολογικές μελέτες γεωγραφική ατροφία<sup>30</sup>. Η γεωγραφική ατροφία και η χοριοειδική νεοαγγείωση έχουν την τάση να αναπτύσσονται σε ασθενείς με

προϋπάρχων μεγάλα drusen και αλλοιώσεις του μελάγχρουν επιθηλίου<sup>31,32</sup>. Ασθενείς με αμφοτερόπλευρη ατροφία μπορεί να αναπτύξουν χοριοειδική νεοαγγείωση σε ποσοστό 2–4% σε χρονικό διάστημα δύο ετών<sup>33</sup>. Επιπρόσθετα, η χοριοειδική νεοαγγείωση μπορεί να υποκρύπτεται σε ατροφικές περιοχές.



**Εικόνα 3.** Φωτογραφία αμφιβληστροειδούς με πολυεστιακές περιοχές γεωγραφικής ατροφίας (βέλη) και μέσου μεγέθους drusen στον οπίσθιο πόλο καθώς και περιθηλαία ατροφία στον δεξιό (αριστερή εικόνα) και στον αριστερό (δεξιά εικόνα) οφθαλμό. Επιπρόσθετα, στον δεξιό οφθαλμό (αριστερή εικόνα) φαίνεται συγγενής υποβοθριακή υπερτροφία του μελάγχρουν επιθηλίου σε γειτονικές περιοχές γεωγραφικής ατροφίας

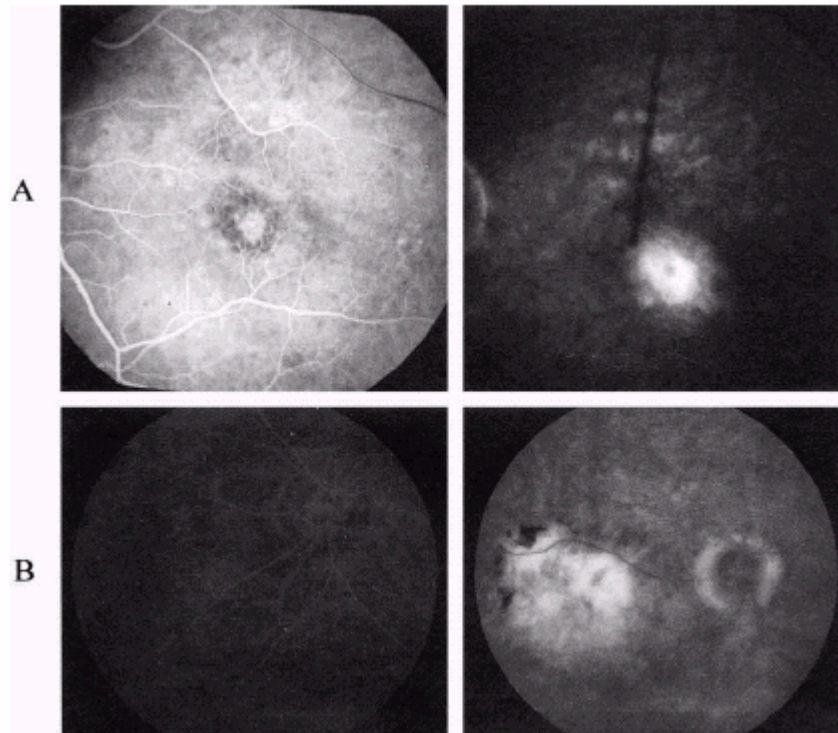
Η γεωγραφική ατροφία οδηγεί σε σταδιακή έκπτωση της οπτικής οξύτητας κυρίως επειδή οι φωτουποδοχείς σε υπερκείμενες περιοχές με ατροφία του μελάγχρουν επιθηλίου είναι μεταβολικά εξαρτώμενες από τα κύτταρα του μελάγχρουν επιθηλίου. Αυξημένα ποσοστά απόπτωσης όχι μόνο των εξωτερικών πυρηνικών στιβάδων (όπου κυριαρχούν τα ραβδία), αλλά επίσης και της έσω πυρηνική στιβάδας του αμφιβληστροειδούς παρατηρούνται σε περιοχές όπου υπάρχει ατροφία του μελάγχρουν επιθηλίου<sup>34</sup>. Παρόλα αυτά, σε μερικούς ασθενείς οι υπερκείμενοι φωτουποδοχείς μπορεί να είναι βιώσιμοι κάτι που ενισχύεται από την βελτίωση της οπτικής οξύτητας σε ασθενείς μετά από επεμβάσεις μετάθεσης της ωχράς<sup>35</sup>. Ακόμη και πριν από την

σημαντική έκπτωση της οπτικής οξύτητας παρουσιάζεται εξασθένηση της οπτικής οξύτητας, εξαιτίας των σκοτωμάτων, στην κοντινή προσήλωση. Η γεωγραφική ατροφία οδηγεί σε μείωση της λειτουργίας της προσαρμογής σε σκοτοπικές συνθήκες με σημαντική έκπτωση της οξύτητας και της αμφιβληστροειδικής ευαισθησίας<sup>13,35-36</sup>. Σε οφθαλμούς με οπτική οξύτητα καλύτερη των 20/50, περίπου οι μισοί θα χάσουν τρεις ή περισσότερες γραμμές οπτικής οξύτητας σε περίοδο δύο ετών ενώ το ένα τέταρτο αυτών θα χάσουν 6 ή περισσότερες γραμμές οπτικής οξύτητας<sup>37</sup>. Έτσι η γεωγραφική ατροφία είναι υπεύθυνη για το 20% των περιστατικών τύφλωσης λόγω ΗΕΩ<sup>38</sup>.

### 1.2.3 Χοριοειδική νεοαγγείωση

Η χοριοειδική νεοαγγείωση (CNV) αναφέρεται στην ανάπτυξη νεοαγγείων από των χοριοειδή. Στην ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς, τα αγγεία αυτά μπορεί να παραμείνουν υπό το μελάγχρουν επιθήλιο ή να διασπάσουν το μελάγχρουν επιθήλιο και να εισέλθουν στο υποαμφιβληστροειδικό χώρο. Το αρχικό σημείο ανάπτυξης χοριοειδικής νεοαγγείωσης είναι συχνή η εμφάνιση υποαμφιβληστροειδικής ή υπό του μελάγχρουν επιθηλίου αιμορραγία. Εμφανιζόμενη σαν μια χρώματος πράσινου-γκρι υποαμφιβληστροειδικού ιστού, η χοριοειδική νεοαγγείωση χαρακτηρίζεται από διαρροή φλουοροσκεΐνης στην αγγειογραφία. Παρόλα αυτά υποαμφιβληστροειδικό αίμα ή λιποειδικά εξιδρώματα, επίσης σημεία ανάπτυξης χοριοειδικής νεοαγγείωσης, μπορεί να εμποδίζουν την εμφάνιση αγγειογραφικού υπερφθορισμού. Η χοριοειδική νεοαγγείωση μπορεί επίσης να μην εμφανίσει διαρροή στην φλουοροαγγειογραφία αν η ανάπτυξη αυτής εμπλέκεται σε περιοχή με πολλαπλασιασμό του μελάγχρουν επιθηλίου. Επαναλαμβανόμενες διαρροές αίματος, ορού και λιποειδών μπορεί να διεγείρουν την οργάνωση ινογλοιακού ιστού με τελικό αποτέλεσμα την ανάπτυξη δισκοειδής ουλής.

Η εικόνα της διαρροής από χοριοειδική νεοαγγείωση στην φλουροραγγειογραφία κατηγοριοποιείται σε κλασσική και κρύφια (Εικ.4). Η κλασσική μορφή αναφέρεται σε ξεχωριστές περιοχές πρώιμου υπερφθορισμού οι οποίες συνεχίζουν να εμφανίζουν προοδευτική διαρροή με αυξανόμενη ένταση και έκταση. Η περιοχές με κρύφια αναφέρονται σε περιοχές με ινοαγγειακή αποκόλληση του μελάγχρουν επιθηλίου με συνοδό ακανόνιστη αποκόλληση του μελάγχρουν επιθηλίου και αρχικό σημειακό υπερφθορισμό με τελική διαρροή ή σε διαρροή στις τελικές φάσεις της φλουροραγγειογραφίας της ύποπτης περιοχής



**Εικόνα 4.** Α Πρώιμες και όψιμες φάσεις φλουροραγγειογραφίας σε κλασσική χοριοειδική νεοαγγείωση. Η πρώιμες φάσεις εμφανίζουν μια περιοχή χοριοειδικής διαρροής που αυξάνει σε ένταση και έκταση στις όψιμες φάσεις. Β Πρώιμες και όψιμες φάσεις της φλουροραγγειογραφίας σε κρύφια χοριοειδική νεοαγγείωση. Στις πρώιμες φάσεις δεν παρουσιάζεται χοριοειδική διαρροή, ενώ στις όψιμες φάσεις εμφανίζεται αυξημένη διαρροή στο επίπεδο του μελάγχρουν επιθηλίου/χοριοειδούς με άγνωστη προέλευση



Από διάφορες μελέτες προκύπτει ότι σε περίοδο 5 ετών, 62% των οφθαλμών με εξωβοθριακή χοριοειδική νεοαγγείωση<sup>39</sup> και 65% των οφθαλμών με παραβοθριακή χοριοειδική νεοαγγείωση<sup>40</sup> θα υποστούν σημαντική μείωση της οπτικής οξύτητας (μείωση από 6 ή περισσότερες γραμμές οπτικής οξύτητας). Σε οφθαλμούς με υποβοθριακή χοριοειδική νεοαγγείωση, αυτοί με αρχική μειωμένη οπτική οξύτητα έχουν πιθανότητα σημαντικής μείωσης της οπτικής οξύτητας κατά 25–35% ενώ εκείνοι με σχετικώς καλή αρχική οπτική οξύτητα έχουν πιθανότητα 55–65% για σημαντική μείωση της οπτικής οξύτητας<sup>41</sup>. Παρόλο που σε μερικές μελέτες φαίνεται ότι έχει θέση η εφαρμογή θερμικού laser φωτοπηξίας για έξω- και παραβοθριακές χοριοειδικές νεοαγγειώσεις, καθώς και σε μερικές περιπτώσεις υποβοθριακής χοριοειδικής νεοαγγείωσης<sup>39-41</sup>, οι περισσότερες νεοδιαγνωσμένες (87%) περιπτώσεις ασθενών με χοριοειδική νεοαγγείωση στα πλαίσια ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς δεν πληρούν τα κριτήρια για θεραπεία με θερμικό laser<sup>42</sup>. Επιπρόσθετα, ενώ η φωτοδυναμική θεραπεία με βερτεπορφυρίνη είναι ωφέλιμη σε ασθενείς με κυρίως κλασική χοριοειδική νεοαγγείωση και σε μερικούς με κρύφια χοριοειδική νεοαγγείωση<sup>43,44</sup>, οι περισσότεροι ασθενείς δεν παρουσιάζουν βελτίωση της οπτικής οξύτητας. Επιπρόσθετα, μόνο ένα μικρό ποσοστό ασθενών (18%) των ασθενών με χοριοειδική νεοαγγείωση μπορεί να υποβληθεί σε αυτή τη θεραπεία<sup>45</sup>.

Ο αμφιβληστροειδικός αγγειακός πολλαπλασιασμός [Retinal angiomatous proliferation (RAP)], που επιπρόσθετα ονομάζεται και χοριοαμφιβληστροειδική αναστόμωση [deep retinal vascular anomalous complex or retinochoroidal anastomosis], έχει αναγνωριστεί σαν μια ασυνήθιστη μορφή νεοαγγειακής ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς<sup>46-50</sup>, όπου η ανάπτυξη νεοαγγείων εκτείνεται και εκτός του

νευροαμφιβληστροειδούς<sup>51</sup>. Οι ενδιάμεσες και τελικές φάσεις της RAP καταγράφονται καλύτερα στην αγγειογραφία με ινδοκυανίνη παρά με την φλουοροαγγειογραφία<sup>48</sup>. Η παρουσία των ενδοαμφιβληστροειδικών αιμορραγιών, τηλεαγγειεκτασιών και μικροανευρυσμάτων μπορεί να συμβάλλουν στην διάγνωση της νόσου ιδιαίτερα σε πρώιμα στάδια.

Περίπου το 20–30% των κρύφινων περιπτώσεων χοριοειδικής νεοαγγείωσης με εστιακά σημεία διαρροής στην αγγειογραφία με ινδοκυανίνη μπορεί να κατατάσσονται σε αυτή την κατηγορία<sup>48,49</sup>. Τυπικά, η RAP αρχικά εμφανίζεται σαν ενδοαμφιβληστροειδικός τριχοειδικός πολλαπλασιασμός που αργότερα επεκτείνεται στον υποαμφιβληστροειδικό χώρο και τελικά μπορεί να εμφανιστεί σαν τυπική χοριοειδική νεοαγγείωση<sup>50</sup>. Αυτό συχνά αρχίζει σε περιοχές με εστιακή υπερμελάγχρωση<sup>46</sup>, και είναι συνήθως ανθεκτική στην θεραπεία με θερμικό laser<sup>46-49</sup> ή στην φωτοδυναμική θεραπεία<sup>52</sup>.

#### 1.2.4 Αποκόλληση του μελάγχρου επιθηλίου

Η παρουσία των μαλακών drusen μπορεί να οδηγήσει σε υπερκείμενη σε αυτά ορώδη αποκόλληση του μελάγχρου επιθηλίου. Έτσι η αγγειογραφική διάκριση μεταξύ των μαλακών drusen και των μικρών σε έκταση αποκολλήσεων του μελάγχρου επιθηλίου είναι δύσκολη. Σε διάφορες μελέτες όπου χρησιμοποιώντας την φλουοροαγγειογραφία για την ανίχνευση περιπτώσεων ασθενών με ορώδη αποκόλληση του μελάγχρου επιθηλίου, αναφέρεται ότι ποσοστό 1/3 έως 1/2 των ασθενών ηλικίας μεγαλύτερης των 50 ετών με ορώδη αποκόλληση του μελάγχρου επιθηλίου ανέπτυξαν χοριοειδική νεοαγγείωση με σημαντική έκπτωση της οπτικής οξύτητας μέσα σε μερικά χρόνια από την εμφάνιση της αποκόλλησης του μελάγχρου επιθηλίου. Στην περίπτωση παρουσίας

μεγάλων σε έκταση και υψηλών αποκολλήσεων του μελάγχρουν επιθηλίου μπορούν να οδηγήσουν στην ανάπτυξη δυνάμεων τάσεως με τελικό αποτέλεσμα τη ρήξη (ρωγμή του μελάγχρουν επιθηλίου)<sup>53,54</sup>. Οι υποφθορίζουσες αποκολλήσεις του μελάγχρουν επιθηλίου είναι πιο επιρρεπείς στις ρωγμές του μελάγχρουν επιθηλίου, πιθανώς λόγω της αυξημένης περιεκτικότητας σε λιποειδή της μεμβράνης του Bruch. Οι αποκολλήσεις του μελάγχρουν επιθηλίου μπορεί να οδηγήσουν σε σημαντική έκπτωση της οπτικής οξύτητας σε ασθενείς με ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς<sup>55</sup>. Έκπτωση της οπτικής οξύτητας μπορεί να συμβεί μετά από αυτόματη ή μετά από θεραπεία με laser επιπέδωση της αποκόλλησης του μελάγχρουν επιθηλίου πιθανώς λόγω μεταβολικής έκπτωσης του μελάγχρουν επιθηλίου.

### **1.3 Παθογοανατομία**

Η ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς είναι μια εκφυλιστική νόσος η οποία προσβάλλει τον νευροαμφιβληστροειδή, το μελάγχρουν επιθήλιο, την μεμβράνη του Bruch, και τον χοριοειδή. Το αρχικό αίτιο της νόσου μέχρι σήμερα παραμένει άγνωστο. Το χαρακτηριστικό γνώρισμα της νόσου είναι οι διάχυτες και εστιακές πάχυνσεις της μεμβράνης του Bruch (drusen) μαζί με την ανάπτυξη υπο- και υπερ- διαταραχών του μελάγχρου επιθηλίου με μεγάλες περιοχές απόπτωσης των κυττάρων του μελάγχρουν επιθηλίου<sup>56-58</sup>.

#### **1.3.1 Μη εξιδρωματική ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς**

Ιστοπαθολογικές μελέτες του χοριοειδούς εμφάνισαν μείωση της πυκνότητας των χοριοειδικών αγγείων και στένωση του αυλού αυτών. Η φάση αυτή της νόσου συχνά αναφέρεται σαν ξηρά μορφή της νόσου. Σε αντίθεση η υγρή ή νεοαγγειακή μορφή της νόσου χαρακτηρίζεται από την δημιουργία νεοαγγείων από τα χοριοειδικά τριχοειδή

μέσω της μεμβράνης του Bruch, προς την περιοχή του μελάγχρουν επιθηλίου και των φωτουποδοχέων. Η έκπτωση της οπτικής οξύτητας είναι αποτέλεσμα της παρουσίας εξιδρωμάτων και αιμορραγιών, και δευτερεύοντος του κυτταρικού θανάτου και της αντιδραστικής γλείωσης που λαμβάνει χώρα στα τελικά στάδια .

Οι παθολογοανατομίες αλλοιώσεις στην ΗΕΩ επικεντρώνονται κυρίως στην κεντρική περιοχή της ωχράς. Στα διάφορα στάδια της νόσου, το μελάγχρουν επιθήλιο, οι φωτουποδοχείς και η αγγείωση του χοριοειδούς μπορεί να εμπλακούν στην παθοφυσιολογία της νόσου. Η πρωταρχική παθολογοανατομική αλλοίωση είναι η εμφάνιση πεταλοειδών [basal laminar deposits (BlamD)] και γραμμοειδών [basal linear deposits (BlinD)] εναποθέσεων στην βασική μεμβράνη<sup>57,58</sup>. Οι BlamD αποτελούνται από μεμβρανο-κοκκώδες υλικό και εστίες εναπόθεσης κολλαγόνου μεταξύ της βασικής μεμβράνης του μελάγχρουν επιθηλίου. Οι BlinD αποτελούνται από κυστοειδές υλικό που ανευρίσκεται στην έσω περιοχή του κολλαγόνου της μεμβράνης του Bruch. Σε οφθαλμούς με ΗΕΩ παρουσιάζονται αυξημένες ποσότητες BlamD<sup>57</sup> ενώ οι BlinD αποτελούν ειδικό σημείο της ΗΕΩ. Παρόλο που αυτές οι πρώιμες αλλοιώσεις μπορεί να επηρεάσουν την όραση εμφανίζοντας μια ελαφρά χρώση στην φλουοροαγγειογραφία, μπορούν να μην εντοπιστούν κατά την οφθαλμοσκόπηση.

Ανοσοιστοχημικές μελέτες απέδειξαν την παρουσία διαφόρων μορίων (όπως απολιποπρωτείνες Β και Ε, ανοσοσφαιρίνες, παράγοντας Χ, αμυλοειδές Ρ, παράγοντες C5 και C5b-9) σε όλους τους φαινοτύπους των μαλακών και σκληρών drusen<sup>59-66</sup>. Είναι ενδιαφέρον ότι πολλά από αυτά τα μακρομόρια συμμετέχουν στην χυμική και κυτταρική ανοσολογία. Μερικές νεώτερες μελέτες αναδεικνύουν το ρόλο του ανοσολογικού και αντιδραστικού μηχανισμού στην παθογένεση των drusen. Πρόδρομες μελέτες

χαρακτηρίζουν την παρουσία των κυττάρων του χοριοειδούς, τα οποία αναγνωρίζονται δένδριτικά, σαν αντιγονικούς παράγοντες αναδεικνύοντας μια ανοσολογική υπόσταση του παθογενετικού μηχανισμού εμφάνισης της ΗΕΩ<sup>67</sup>. Σε τελικά στάδια της νόσου τα μαλακά drusen (διαμέτρου μεγαλύτερης των 63 μm) μπορεί να εμφανιστούν. Συχνά μάλιστα τα μαλακά drusen απεικονίζουν συσσώρευση των BlinD ή τοπικές περιοχές αποκολλήσεων των BlamD<sup>57</sup>.

### 1.3.2 Εξιδρωματική ΗΕΩ

Η ανάπτυξη της χοριοειδικής νεοαγγείωσης είναι χαρακτηριστικό γνώρισμα της εξιδρωματικής ΗΕΩ. Τα νεοαγγεία έχουν προέλευση τον χοριοειδή τα οποία επεκτείνονται μέσω ελλειμμάτων της μεμβράνης του Bruch's και μέσα σε χώρο μεταξύ των μεμβρανών BlamD και του Bruch<sup>57,58</sup>. Η χοριοειδική νεοαγγείωση μπορεί επίσης μέσω του μελάγχρου επιθηλίου να επεκταθεί στον υποαμφιβληστροειδικό χώρο. Η χοριοειδική νεοαγγείωση ξεκινάει σαν τριχοειδική δομή συχνά με πολλαπλά σημεία προέλευσης και αποτελείται από αρτηρίδια και φλεβίδια<sup>57,58,68</sup>. Η χοριοειδική νεοαγγείωση μπορεί να προκαλέσει ορώδη ή αιμορραγική αποκόλληση του μελάγχρου επιθηλίου ή του αμφιβληστροειδούς, ρωγμές του μελάγχρου επιθηλίου και λιποειδικά εξιδρώματα. Καθώς η χοριοειδική νεοαγγείωση εμφανίζεται κυρίως στην περιοχή της ωχράς, σε ασθενείς με ΗΕΩ στην κεντρική περιοχή εμφανίζεται λέπτυνση των ελαστικών και ινών του κολλαγόνου στην μεμβράνη του Bruch<sup>69</sup>. Η μεμβράνη του Bruch έχει πάχος 145 nm στην περιφέρεια ενώ στην περιοχή της ωχράς το πάχος της μειώνεται σε 55 nm. Παράλληλα η πορώδης υφή του ελαστικού πετάλου αυξάνει από 0% στην περιφέρεια (17 mm από την κεντρική περιοχή) σε περίπου 35% στην κεντρική περιοχή<sup>69</sup>.

Ιστολογικές μελέτες οφθαλμών με χοριοειδική νεοαγγείωση ή δισκοειδές ουλές, έχουν αναδείξει την παρουσία μακροφάγων σε περιοχές με λέπτυνση και διάσπαση της μεμβράνης του Bruch<sup>70-72</sup>. Η ιστολογική εικόνα των χειρουργικώς αφαιρεθέντων χοριοειδικών νεοαγγειακών μεμβρανών σε ασθενείς με ΗΕΩ, οφθαλμική ιστοπλάσμωση και μυωπία, αναδεικνύει ότι η χοριοειδική νεοαγγείωση εμφανίζει την ίδια στερεότυπη εικόνα της μη ειδικής αντίδρασης ανεξάρτητα της υποκείμενης νόσου<sup>73,74</sup>. Το κυρίαρχο κυτταρικό στοιχείο των μεμβρανών αυτών είναι κύτταρα του μελάγχρουν επιθηλίου, αγγειακό ενδοθήλιο, ινοβλάστες, μακροφάγα και φωτουποδοχείς. Το επικρατών εξωκυτταρικό συστατικό των μεμβρανών ήταν κολλαγόνο, ινική και τμήματα της μεμβράνης του Bruch<sup>74</sup>.

Η δισκοειδής ουλή εμφανίζεται στα τελικά στάδια της νόσου. Είναι συνήθως αγγειωμένη, με σταθερή ροή από την χοριοειδική κυκλοφορία μερικές φορές όμως και με αμφιβληστροειδικό στοιχείο και μπορεί να έχει υποαμφιβληστροειδικά και υπο του μελάγχρουν επιθηλιακά συστατικά<sup>56,57</sup>. Ο βαθμός εκφύλισης του μελάγχρουν επιθηλίου και των φωτουποδοχέων είναι ανάλογος της διαμέτρου και του πάχους της δισκοειδούς ουλής. Ρωγμές του μελάγχρουν επιθηλίου μπορεί να συνοδεύουν ένα μικρό ποσοστό των δισκοειδών ουλών. Αποκολλήσεις του μελάγχρουν επιθηλίου ή του νευροαμφιβληστροειδούς ανευρίσκονται σε 10% του νεκροτομικού υλικού ασθενών με ΗΕΩ με ορώδες ή αιμορραγικό συστατικό<sup>57</sup>.

### 1.3.3 Γεωγραφική ατροφία

Η γεωγραφική ατροφία του μελάγχρουν επιθηλίου και των υπερκείμενων φωτουποδοχέων παρουσιάζεται σε ποσοστό 37% των ασθενών με ΗΕΩ (νεκροτομικές μελέτες)<sup>57</sup>. Σε αντίθεση με το τι πιστεύεται, η ξηρά αυτή μορφή της ΗΕΩ σχετίζεται με

την εμφάνιση της χοριοειδικής νεοαγγείωσης ή της δισκοειδής ουλής σε ποσοστό 34% των ασθενών με γεωγραφική ατροφία. Η γεωγραφική ατροφία χαρακτηρίζεται με απουσία των κυττάρων του μελάγχρου επιθηλίου που οδηγεί σε απώλεια των φωτουποδοχέων<sup>58</sup>. Τα χοριοτριχοειδή επίσης μπορεί να απουσιάζουν.

Σε καθένα από τα στάδια των μορφολογικών σταδίων της ΗΕΩ μπορεί να εμφανίζονται αλλοιώσεις του μελάγχρου επιθηλίου όπως εξασθένηση, ατροφία, υπερτροφία, υπερπλασία και συγκέντρωση χρωστικής στον υποαμφιβληστροειδικό χώρο<sup>57,75</sup>.

## 1.4. Παράγοντες κινδύνου και συσχέτιση με την αιτιολογία της νόσου

Η πλειοψηφία των επιδημιολογικών μελετών ανέδειξαν μια σειρά από παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου. Εκτός της συμβολής των παραγόντων αυτών στην πρώιμη διάγνωση και θεραπεία, σχετίζονται και με την αιτιολογία της νόσου. Στον πίνακα 1 εμφανίζονται μια σειρά από τρέχοντα πειραματικά ερευνητικά πρωτόκολλα για την ΗΕΩ.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 1.** Συνεχιζόμενα ερευνητικά πρωτόκολλα για τη ΗΕΩ

<u>ΤΥΠΟΣ</u>	<u>ΕΦΑΡΜΟΓΗ</u>	<u>ΦΑΣΗ ΕΡΕΥΝΑΣ</u>
<i><b>Εξιδρωματική</b></i>		
VEGF rhuFab (αντίσωμα έναντι του VEGF)	ενδοαλοειδική	Φάση II
EYE001 (VEGF aptamer)	ενδοαλοειδική	Φάση II/III
Anecortave acetate	Υποτενόνειος ένεση	Φάση II
Envision (Fluocinolone)	Υαλοειδικό ένθεμα	Φάση I/II
TTT4CNV (διακορική θερμοθεραπεία για την CNV)	Εφαρμογή laser	Φάση III

AMDRATS (AMD ακτινοθεραπευτική μελέτη)	Εξωτερική ακτινοβολήση	Φάση I
AdPEDF (αδενουική μεταφορά του PEDF)	Ενδοαλοειδική έγχυση	Φάση I
Σουαλαμίνη	Ενδοαλοειδική έγχυση	Φάση I/II
Υποωχρική χειρουργική	Χειρουργική	Φάση III
Πρώιμη φωτοδυναμική επαναθεραπεία	Εφαρμογή laser	Φάση II
Ανακάλυψη-θεραπεία τροφοφόρου αγγείου	Εφαρμογή laser	Φάση I
Περιορισμένη μετάθεση ωχράς έναντι φωτοδυναμικής	Χειρουργική-laser	Φάση I/II
Celecoxib σε συνδυασμό με φωτοδυναμική	Φάρμακο (peros) με laser	Φάση II
<b>Μη εξιδρωματική</b>		
Genistein	Φάρμακο (peros)	Φάση I
Lutein	Φάρμακο (peros)	Φάση II
Προφυλακτική laser θεραπεία για CNV	Εφαρμογή laser	Φάση III
MIRA1 (πολυκεντρική μελέτη ρεοφόρισης για HEΩ)	Συστηματική	Φάση I

#### 1.4.1 Δημογραφικοί παράγοντες

Η συχνότητα και η πρόοδος όλων των μορφών της HEΩ αυξάνονται με την ηλικία<sup>2,3,76</sup>.

Σε πειραματικά μοντέλα, τα μεγαλύτερα σε ηλικία πειραματόζωα είναι πιο επιρρεπή στην ανάπτυξη χοριοειδικής νεοαγγείωσης<sup>77</sup>. Παράλληλα οι γυναίκες εμφανίζουν λίγο



μεγαλύτερη επίπτωση της νόσου. Αυτό βέβαια μπορεί να οφείλεται στο μεγαλύτερο προσδόκιμο επιβίωσης των γυναικών<sup>78</sup>. Συγκεντρικά στοιχεία από διάφορες μελέτες (Beaver Dam Eye Study, Blue Mountains Eye Study, και the Rotterdam Study) δεν εμφάνισαν διαφορές στην επίπτωση της νόσου σε σχέση με το φύλλο των ασθενών<sup>76</sup>. Παρόλα αυτά, καινούργιες μελέτες από την Blue Mountains Eye Study αναφέρουν ότι η 5-ετής επίπτωση της νεοαγγειακής ΗΕΩ στις γυναίκες είναι διπλάσια αυτής των ανδρών (1.2% έναντι 0.6%)<sup>79</sup>. Επιπρόσθετα, σε πειραματικά μοντέλα βρέθηκε ότι τα γυναικεία πειραματόζωα ήταν πιο επιρρεπή στην ανάπτυξη της χοριοειδικής νεοαγγείωσης με αυξημένη έκφραση του επικρατών υποδοχέα της κινάσης [kinase insert domain receptor (KDR)], ο οποίος είναι ο υποδοχέας του αυξητικού παράγοντα του αγγειακού ενδοθηλίου (VEGF), ο οποίος με την σειρά του αποτελεί ένα αγγειογενετικό παράγοντα<sup>80</sup>. Σε μηχανιστική βάση προτείνεται ότι υπάρχει απορυθμισμένη παραγωγή του αυξητικού παράγοντα του αγγειακού ενδοθηλίου από τα ενδοθηλιακά κύτταρα των αμφιβληστροειδικών τριχοειδών σε απάντηση της 17β-οιστραδιόλης<sup>81</sup>.

Όλες οι μορφές της ΗΕΩ βρίσκονται σε αυξημένη επίπτωση στους λευκούς σε σχέση με την μαύρη φυλή<sup>82-84</sup>, οδηγώντας στο συμπέρασμα ότι η μελανίνη μπορεί να έχει προστατευτικό ρόλο στην ανάπτυξη της χοριοειδικής νεοαγγείωσης. Επιπρόσθετα τα μελαχρωστικά πειραματόζωα φαίνεται να έχουν κάποιο προστατευτικό μηχανισμό έναντι της ανάπτυξης της χοριοειδικής νεοαγγείωσης<sup>85</sup>. Η παρουσία επίσης χρωστικής φαίνεται να παρέχει προστατευτική δράση έναντι στην δημιουργία λιποφουσκίνης στο μελάγχρουν επιθήλιο η οποία αποτελεί ένδειξη της κυτταρικής γήρανσης και της κυτταρικής οξειδωτικής διαδικασίας μέσω των ελευθέρων ριζών<sup>86,87</sup>. Παρόλο που κάποιες μελέτες ανέδειξαν συσχέτιση μεταξύ της ύπαρξης έγχρωμης ίριδας και της

HEΩ<sup>88-90</sup>, συγκεντρωτικά στοιχεία από πολυκεντρικές μελέτες δεν κατέδειξαν παρόμοια συσχέτιση<sup>76</sup>. Μελέτες σε μονοζυγωτικούς διδύμους έδειξαν παρόμοια ποσοστά επίπτωσης της HEΩ<sup>91-94</sup> καταδεικνύοντας έτσι το πιθανό γενετικό υπόβαθρο της νόσου ενώ υποβαθμίζουν τον ρόλο της παρουσίας μελανίνης μιας και η οπτική πυκνότητα της μελανίνης στην περιοχή της ωχράς ποικίλλει με μεγάλες αποκλείσεις στους διδύμους<sup>95</sup>. Ομοίως, πρόσφατες μελέτες σε ασθενείς με ή χωρίς πρώιμες βλάβες της HEΩ, παρουσίασαν ότι δεν υπάρχουν διαφορές στην πυκνότητα της μελανίνης στην περιοχή της ωχράς<sup>96</sup>. Συνοψίζοντας τα φαίνεται ότι οι διαφορές στην επίπτωση της νόσου μεταξύ των διαφόρων φυλών μπορεί να συμμετέχουν άλλοι παράγοντες εκτός των διαφορών στην συγκέντρωση της μελανίνης.

#### 1.4.2. Καρδιοαγγειακοί παράγοντες

Οι αγγειακοί παράγοντες κινδύνου έχουν ενοχοποιηθεί σαν σημαντικοί παθογενετικοί μηχανισμοί για την ανάπτυξη της HEΩ. Το κάπνισμα ενοχοποιείται ότι αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης HEΩ στις πιο πολλές επιδημιολογικές μελέτες<sup>76,97-102</sup>. Έτσι η προηγούμενη, αλλά κυρίως η παρούσα, συνήθεια του καπνίσματος προκαλεί αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης HEΩ<sup>88,103,104</sup> με κίνδυνο ανάπτυξης HEΩ 5 έως 10 φορές μεγαλύτερο από αυτούς που δεν καπνίζουν<sup>101</sup>. Αυτό μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι το κάπνισμα επηρεάζει τους αντιοξειδωτικούς μηχανισμούς και την χοριοειδική κυκλοφορία.

Επιπρόσθετα οι άνδρες καπνιστές βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο από ότι οι γυναίκες καπνιστές<sup>101</sup>. Παρόλα αυτά οι γυναίκες καπνιστές βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης προχωρημένης HEΩ (σε ποσοστό 3.5)<sup>105</sup>. Επίσης οι καπνιστές βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για την ανάπτυξη μεγάλων και εκτεταμένης έκτασης

drusen και γεωγραφικής ατροφίας<sup>101,106</sup>. Επίσης το κάπνισμα σχετίζεται με αυξημένα ποσοστά υποτροπής χοριοειδικής νεοαγγείωσης μετά από επιτυχημένη laser φωτοπηξία<sup>107</sup>. Το εύρημα ότι η νικοτίνη προκαλεί νεοαγγείωση μέσω αυξημένου πολλαπλασιασμού των ενδοθηλιακών κυττάρων και του ινοαγγειακού παράγοντα<sup>108</sup> προσδίδει μια ακόμα μηχανιστική εξήγηση της δράσης του καπνίσματος. Η νικοτίνη επίσης επιδεινώνει την ήδη υπάρχουσα χοριοειδική νεοαγγείωση σε πειραματικά μοντέλα μετά από βλάβη με laser φωτοπηξία<sup>109</sup>.

Ενισχυτικό της συσχέτισης μεταξύ της αθηροσκληρωτικής διαδικασίας και της ΗΕΩ<sup>110-112</sup>, είναι το γεγονός της ομοιότητας στην μοριακή δομή και σύνθεση των drusen και των αθηρωματικών βλαβών<sup>66</sup>, χωρίς όμως η σχέση αυτή να επιβεβαιώνεται από επιδημιολογικές μελέτες<sup>113-115</sup>. Παρόλα αυτά η συσχέτιση μεταξύ της συστηματικής υπέρτασης και της χοριοειδικής νεοαγγείωσης είναι πιο ισχυρή<sup>97,113,116</sup>. Έτσι η χρησιμότητα εφαρμογής laser φωτοπηξίας στη χοριοειδική νεοαγγείωση δεν έχει αποτέλεσμα σε ασθενείς με συστηματική υπέρταση, ενισχύοντας την αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ της αρτηριακής υπέρτασης και της ΗΕΩ<sup>40</sup>. Παράλληλα, ο ρόλος της αγγειοτενσίνης II, ένα μόριο που ενοχοποιείται για την αρτηριακή υπέρταση, είναι κεντρικός στην δημιουργία αμφιβληστροειδικής νεοαγγείωσης στην αμφιβληστροειδοπάθεια της προωρότητας<sup>117,118</sup> και στην διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια<sup>119</sup> ενισχύοντας την πιθανότητα ενεργού ρόλου στην χοριοειδική νεοαγγείωση. Η αγγειοτενσίνη II αυξάνει την έκφραση του αγγειακού ενδοθηλιακού παράγοντα (VEGF) και της αγγειοποιητίνης 2 (angiopoietin 2)<sup>120,121</sup>, όπου και οι δύο εμπλέκονται στην διαδικασία της αγγειογένεσης προσδίδοντας ένα μηχανιστικό υπόβαθρο ανάπτυξης της νόσου. Πρόδρομες πειραματικές μελέτες ενισχύουν την άποψη

ότι εμποδίζοντας την λειτουργία του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης II εμποδίζεται η ανάπτυξη της χοριοειδικής νεοαγγείωσης<sup>122</sup>.

#### 1.4.3 Έκθεση στο φως

Η υπερβολική έκθεση στο φως μπορεί να προκαλέσει βλάβες στον αμφιβληστροειδή. Η φωτο-οξειδωτική βλάβη, που προκαλείται μέσω των ελευθέρων ριζών έχει ενοχοποιηθεί για την ανάπτυξη της ΗΕΩ. Οι κλινικές μελέτες προσδιορισμού του σημαντικού αυτού παράγοντα κινδύνου είναι δύσκολο να εκτιμηθεί λόγω της δυσκολίας ποσοτικής εκτίμησης της έκθεσης στο φως κατά την διάρκεια ζωής. Επιπρόσθετα υπάρχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα σχετικά με την συσχέτιση της υπεριώδους ακτινοβολίας ή του ορατού φωτός και της ανάπτυξης ΗΕΩ<sup>88,89,104,123-127</sup>. Η συσχέτιση μεταξύ της επέμβασης αφαίρεσης καταρράκτη και την ανάπτυξη προχωρημένης ΗΕΩ μπορεί να αναδεικνύει μια πιθανή συσχέτιση της έκθεσης στο φως και της ΗΕΩ. Σε άλλη μελέτη αποδείχτηκε ότι η χρήση καπέλου και προστατευτικών γυαλιών ηλίου μπορεί να ασκούν προστατευτική δράση<sup>124</sup>. Η προτεινόμενη μηχανιστική υπόθεση είναι ότι η φωτοενεργοποίηση των πρωτοπορφυρίνων μπορεί να οδηγεί στην αυξημένη παραγωγή ελευθέρων ριζών στις έξω στιβάδες του αμφιβληστροειδή και του χοριοειδή<sup>128</sup> με τελικό αποτέλεσμα την εκφύλιση των φωτουποδοχέων.

#### 1.4.4 Διαιτητικοί και φαρμακευτικοί παράγοντες

Το ενδιαφέρον στις πιθανές διαιτητικές συσχετίσεις της ΗΕΩ είναι αυξημένο μιας και αποτελεί ένα δυνητικά αναστρέψιμο παράγοντα κινδύνου. Μια μεγάλη προοπτική μελέτη (70,000 γυναίκες και άνδρες) επισήμανε την συσχέτιση της αυξημένης πρόσληψης λιπαρών με την ύπαρξη της ΗΕΩ<sup>129</sup>. Συγκεκριμένα, η υψηλή κατανάλωση λινολεϊκού οξέος συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΗΕΩ κατά 49%. Παράλληλα η

κατανάλωση ψαριού σχετίστηκε με μειωμένη εμφάνιση HEΩ<sup>129,130</sup>. Μια άλλη μελέτη ασθενών με νεοαγγειακή μορφή HEΩ ανέφερε ότι η αυξημένη κατανάλωση λινολειακού οξέος, λαχανικών και πολυακόρεστων λιπών σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης προχωρημένης HEΩ ενώ η αυξημένη πρόσληψη ω3-λιπαρών οξέων και ψαριών μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου<sup>131</sup>. Παρόλα αυτά άλλες μελέτες (Third National Health and Nutrition Examination Survey) δεν επιβεβαίωσαν τα παραπάνω αποτελέσματα<sup>132</sup>.

Η υψηλή επίσης πρόσληψη χοληστερίνης με την διατροφή συσχετίζεται με υψηλή επίπτωση της HEΩ<sup>130,133</sup>. Η ανάλυση του δείκτη σωματικής μάζας κατέδειξε ότι τα παχύσαρκα άτομα βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση ξηράς ή νεοαγγειακής HEΩ<sup>97,134,135</sup>, ενώ τα πολύ αδύνατα άτομα είναι σε αυξημένο κίνδυνο να παρουσιάσουν ξηρά HEΩ<sup>134</sup>.

Μια προοπτική μελέτη σε γυναίκες νοσοκόμες και άνδρες εργαζόμενους σε νοσηλευτικά ιδρύματα δεν κατέδειξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση της κατανάλωσης αλκοόλ και της παρουσίας HEΩ<sup>136</sup>. Επιπρόσθετα, οι γυναίκες όπου κατανάλωναν αλκοόλ περισσότερο από 30 g κάθε ημέρα, εμφάνισαν ελαφρά αυξημένο κίνδυνο HEΩ. Στους ίδιους ασθενείς δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης καφεΐνης και της εμφάνισης HEΩ<sup>137</sup>.

Τα υψηλά επίπεδα αντιοξειδωτικών βιταμινών και μεταλλικών στοιχείων στον αμφιβληστροειδή, και η συγκέντρωση των καρωτεινοειδών στην περιοχή της ωχράς οδήγησε στην πιθανή υπόθεση ότι η χρήση διατροφικών συμπληρωμάτων ίσως έχει προστατευτική δράση για την HEΩ. Οι πρώτες αναφορές για την πιθανή συσχέτιση μεταξύ της υψηλής συγκέντρωσης καρωτεινοειδών στον ορό και της χαμηλής επίπτωσης της HEΩ<sup>138,139</sup> δεν έχουν πλήρως διευκρυνθεί. Πολύ χαμηλά επίπεδα λυκοπένης, το

οποίο αποτελεί το πιο γνωστό καρωτεινοειδές χωρίς όμως να ανήκει στα καρωτεινοειδή της ωχράς (όπως η λουτένη), σχετίζονται με την εμφάνιση της ΗΕΩ<sup>103</sup>.

Παρόλο που σε μερικές μελέτες καταδεικνύεται μια ανάστροφη συσχέτιση μεταξύ των καρωτεινοειδών, της βιταμίνης Ε και της κατανάλωσης ψευδαργύρου και της πρώιμης εμφάνισης της ΗΕΩ<sup>140</sup>, δύο μεγάλες προοπτικές μελέτες, όπου συμμετείχαν περισσότεροι από 100000 άνδρες και γυναίκες, απέδειξε ότι η μέση ημερησία κατανάλωση ψευδαργύρου, είτε με την διατροφή είτε μέσω διατροφικών συμπληρωμάτων δεν παρέχουν προστατευτική δράση έναντι στην εμφάνιση ΗΕΩ για μια περίοδο 8-10 ετών<sup>141</sup>. Επιπλέον μια πρόσφατη προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη για την πιθανή προστατευτική δράση των διατροφικών συμπληρωμάτων βιταμίνης Ε δεν κατέδειξε καμία διαφορά στην εμφάνιση ΗΕΩ<sup>142</sup>.

Παρόλα αυτά, στοιχεία από μια μεγάλη μελέτη [Age-Related Eye Disease Study (AREDS)] κατέδειξε ότι η χρήση συμπληρωμάτων με υψηλές δόσεις ψευδαργύρου, βιταμίνης C, Ε, και β-καρωτεινοειδών παρέχει μια μέση προστατευτική-ανασταλτική δράση σε ασθενείς με παρουσία Drusen ή ύπαρξη νεοαγγειακής ΗΕΩ στον ακόλουθο οφθαλμό<sup>106</sup>. Αυτό το αποτέλεσμα δεν επεκτείνεται σε ασθενείς που δεν έχουν ενδείξεις ΗΕΩ ή με ύπαρξη λίγων Drusen ενώ τα αποτελέσματα αυτά έχουν υποστεί αρκετή κριτική<sup>143-145</sup>. Παρόλο που τα υψηλά επίπεδα βιταμίνης Ε ίσως ασκούν προστατευτική δράση έναντι στην εμφάνιση ΗΕΩ<sup>146</sup>, τα μέχρι σήμερα αποτελέσματα δεν φαίνεται να είναι τελικά για να δικαιολογήσουν την συνταγογραφημένη χορήγηση αυτών των συμπληρωμάτων<sup>140,142,146</sup>, ενώ μπορεί να οφείλονται στην ταυτόχρονη ύπαρξη άλλων παραγόντων, όπως τα χαμηλά επίπεδα στους ασθενείς αυτούς των λιπιδίων του αίματος<sup>133</sup>.

Ένας σημαντικός παράγοντας όπου περιπλέκει και καθιστά δύσκολη την εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με την πιθανή προστατευτική δράση των διατροφικών συμπληρωμάτων είναι ότι στις σχετικές αυτές μελέτες δεν είναι δυνατόν να ελέγχουν μια σειρά από συμπαράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν τα αποτελέσματα αυτών των μελετών, οδηγώντας σε λανθασμένα συμπεράσματα. Με βάση και τις σχετικές αδυναμίες αυτών των μελετών θα πρέπει οι ασθενείς να μην οδηγηθούν στην μαζική κατανάλωση διατροφικών συμπληρωμάτων. Για παράδειγμα, σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε άντρες καπνιστές, η κατανάλωση συμπληρωμάτων με β-καροτένια αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα και την συνολική θνησιμότητα<sup>147,148</sup>, ενώ η υπερβολική κατανάλωση συμπληρωμάτων πολυβιταμινών αυξάνει την συνολική επίπτωση του καρκίνου<sup>149</sup>. Επίσης μεγάλη κατανάλωση συμπληρωμάτων ψευδαργύρου σχετίζεται με την εμφάνιση της ν. Alzheimer's<sup>150</sup>, αυξάνουν την απόπτωση στα κύτταρα του μελάγχρου επιθηλίου<sup>151</sup>, και απορυθμίζουν τον σακχαρώδη διαβήτη<sup>152,153</sup>.

Όσον αφορά την πιθανή προστατευτική δράση της ασπιρίνης για την εμφάνιση της HEΩ δεν έχει αποδεικτική μέχρι σήμερα συσχέτιση<sup>154</sup>. Παράλληλα η χρήση των αναστολέων του μετατροπικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης ή φαρμάκων που μειώνουν τα επίπεδα λιπιδίων στο αίμα συσχετίστηκαν με αυξημένη εμφάνιση της HEΩ<sup>100</sup>. Μια μικρή σχετικά μελέτη στο Ηνωμένο βασίλειο κατέδειξε ότι η χρήση στατίνων σε ηλικιωμένους ασθενείς μειώνει κατά πολύ τον κίνδυνο εμφάνισης της HEΩ<sup>155</sup>. Αυτό το αποτέλεσμα έρχεται σε αντίθεση με το γεγονός ότι οι στατίνες επάγουν την αγγειογένεση<sup>156</sup>. Ίσως η δράση των στατίνων στην HEΩ οφείλεται στην μείωση των λιπιδίων του αίματος, που μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη έκφραση της BlinD στην μεμβράνη του Bruch<sup>157</sup> ή ακόμα και μέσω της αντιφλεγμονώδους δράσης τους<sup>158</sup>. Παρόλα

αυτά τα αποτελέσματα αυτών των μελετών σε μικρό αριθμό ασθενών θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με επιφύλαξη<sup>159</sup>.

## 1.5 Αιτιολογικές θεωρίες

### 1.5.1 Γενετική

Υπάρχουν πολλά στοιχεία που ενισχύουν την γενετική προδιάθεση της ΗΕΩ. Γενετικές αναλύσεις συσχετίζουν την εμφάνιση της νόσου με την επίδραση διαφόρων γενετικών παραγόντων σε συνέργια με περιβαλλοντικές επιδράσεις. Επίσης η κλινική ταξινόμηση της ΗΕΩ σε διαφορετικά στάδια καθιστά δυσκολότερη την ανάλυση των πιθανών γενετικών αιτιολογικών παραγόντων της νόσου. Για παράδειγμα, σε μια μελέτη ο σχετικός κίνδυνος ανάπτυξης της νόσου σε ετεροθαλείς αδερφούς βρέθηκε 3.1 για την εξιδρωματική ΗΕΩ ενώ για την γεωγραφική ατροφία δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση (σχετικός κίνδυνος 1.5)<sup>160</sup>. Φαίνεται ότι διαφορετικοί γενετικοί αιτιολογικοί παράγοντες εμπλέκονται στην παθογένεια των διαφορετικών μορφών της νόσου.

Εντούτοις, η οικογενειακή προδιάθεση της ΗΕΩ έχει τεκμηριωθεί. Πρώτου βαθμού συγγενείς ασθενών με ΗΕΩ έχουν τρεις φορές μεγαλύτερες πιθανότητες ανάπτυξης εξιδρωματικής ΗΕΩ από τον φυσιολογικό πληθυσμό<sup>161</sup>. Επίσης στην ίδια μελέτη βρέθηκε ότι η πιθανότητα ανάπτυξης τελικού σταδίου ΗΕΩ συσχετίζεται με γενετικούς παράγοντες σε ποσοστό 20%. Επίσης σε μονοζυγωτικούς διδύμους βρέθηκε σύμπτωση στην πιθανότητα εμφάνισης ΗΕΩ σε ποσοστό μεγαλύτερο του 90%<sup>91,93,94</sup>. Σε αντίθεση με αυτές τις μελέτες, σε επιδημιολογικές μελέτες βρέθηκε συνύπαρξη της νόσου σε ποσοστό 37% σε μονοζυγωτικούς σε αντίθεση με 19% σε διγοζυγωτικούς διδύμους για τα αρχικά στάδια της ΗΕΩ<sup>92</sup>. Σε αυτή την μελέτη η συνολική κληρονομικότητα για τα αρχικά στάδια της νόσου ήταν 45%, με ιδιαίτερα αυξημένη



διείσδυση για ασθενείς με 20 ή περισσότερα σκληρά drusen (81%), με μεγάλα μαλακά drusen (>125µm) (57%), και αλλοιώσεις του μελάγχρουν επιθηλίου (46%)

Μελέτες σε οικογένειες με HEΩ κατέδειξαν ότι 55 έως 57% της ποικιλομορφίας στην εμφάνιση της HEΩ μπορεί να αποδοθεί σε μετάλλαξη μόνο ενός γονιδίου<sup>162</sup>. Είναι πιθανό ότι μόνο ένα γονίδιο είναι υπεύθυνο για την κληρονομικότητα της νόσου, παρόλο που πολλά άλλα μπορούν να επηρεάζουν τον φαινότυπο. Σε μια μεγάλη οικογένεια με 10 ασθενείς με HEΩ (κυρίως με ξηρά HEΩ) σε διάστημα 3 γενεών, βρέθηκαν μεταλλάξεις στην περιοχή του χρωμοσώματος 1q25-q31<sup>163</sup> ενώ σε άλλες μελέτες ενοχοποιήθηκε η περιοχή 17q25<sup>164</sup>.

Η παρουσία επίσης της αλληλουχίας της αποπρωτεΐνης E ε4 σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης της εξιδρωματικής HEΩ κατά 57% ενώ η παρουσία της αλληλουχίας ε2 σχετίζεται με μείωση του κινδύνου 50%<sup>165,166</sup>. Τα ευρήματα αυτά αναζωπυρώνουν το ενδιαφέρον για την ανοσοαντίδραση της αποπρωτεΐνης E και της παρουσίας των drusen και της BlamD<sup>66</sup>. Επίσης σε πειραματόζωα με έλλειψη της αποπρωτεΐνης E (apolipoprotein E deficient mice) παρατηρήθηκαν συγκεντρώσεις διαφόρων μεταβολικών παραγόντων ομοίων με την BlinD<sup>157</sup> και την BlamD<sup>167</sup> στην περιοχή της μεμβράνης του Bruch σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.

Η έρευνα για υποψήφια παθογόνα γονίδια έχει επίσης εστιαστεί και σε άλλες γενετικά προκαθορισμένες παθήσεις αμφιβληστροειδούς με φαινότυπο παρόμοιο με την HEΩ. Έτσι για την νόσο Stargardt, που χαρακτηρίζεται από την προοδευτική ατροφία του μελάγχρουν επιθηλίου και των υπερκείμενων φωτουποδοχέων στην περιοχή της ωχράς, ενοχοποιούνται μεταλλάξεις στο γονίδιο ABCR στην περιοχή 1p21<sup>168</sup>.

Οι Allikmets και συν.<sup>169</sup> βασιζόμενοι στο εύρημα ότι μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών με μη-νεοαγγειακή ΗΕΩ εμφάνιζαν μεταλλάξεις στο γονίδιο ABCR σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, συμπέραναν ότι το γονίδιο αυτό ίσως σχετίζεται με την ΗΕΩ. Παρόλα αυτά, η μελέτη αυτή τίθεται σε κριτική όσον αφορά τον σχεδιασμό της αλλά και το γεγονός ότι οι μεταλλάξεις που βρέθηκαν στους ασθενείς με ΗΕΩ δεν ήταν οι ίδιες σε όλους τους ασθενείς σε σχέση με την ομάδα ελέγχου<sup>170</sup>. Επίσης υποστηρίζεται ότι ίσως κάποιες από αυτές τις μεταλλάξεις μπορεί να οφείλονται σε πολυμορφισμό παρά σε αιτιοπαθογενετικές μεταλλάξεις της νόσου. Παράλληλα μια πρόσφατη πολυκεντρική μελέτη<sup>171</sup> καθώς και μια γερμανική μελέτη<sup>172</sup> έδειξαν ότι δεν υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές στο γονίδιο ABCR μεταξύ ασθενών με ή χωρίς ΗΕΩ. Φαίνεται τελικά ότι η τελική κατάδειξη αιτιοπαθογένειας μεταξύ υψηλού πολυμορφισμού γονιδίων όπως το ABCR και της ΗΕΩ είναι πολύ δύσκολη.

Άλλες γονιδιακές μελέτες έδειξαν ότι γονίδια που σχετίζονται με διάφορες ασθένειες όπως την αμφιβληστροειδική δυστροφία του Doyme (EFEMP1)<sup>173</sup>, την v. Best (dystrophin)<sup>174</sup>, και την αμφιβληστροειδική δυστροφία του Sorsby (TIMP-3)<sup>175</sup>, (όλες κληρονομικές δυστροφίες με φαινότυπο παρόμοιο της ΗΕΩ) δεν σχετίζονται με την ΗΕΩ. Επίσης μεταλλάξεις στο γονίδιο RDS, που σχετίζεται με διάφορες αμφιβληστροειδικές εκφυλίσεις, επίσης δεν βρέθηκε να σχετίζεται με την ΗΕΩ<sup>176</sup>. Όμως πρόσφατα βρέθηκε η ύπαρξη μετάλλαξης στο γονίδιο EFEMP1 στα κύτταρα του μελάγχρου επιθηλίου που βρίσκονται κάτω από τα drusen ασθενών με ΗΕΩ<sup>177</sup>.

#### 1.5.2. Υδροδυναμικές μεταβολές

Η μεμβράνη του Bruch βρίσκεται μεταξύ του σημαντικό για το μεταβολισμό του αμφιβληστροειδούς στιβάδα των χοριοτριχοειδών και της υψηλά μεταβολικά στιβάδας

του μελάγχρουν επιθηλίου. Έτσι οποιαδήποτε μηχανική ή λειτουργική βλάβη στην μεμβράνη αυτή θα έχει επιπτώσεις στην αμφιβληστροειδική λειτουργία. Με την πάροδο της ηλικία η μεμβράνη αυτή υφίσταται δομικές αλλαγές που επηρεάζουν την φυσιολογική λειτουργία της.

Η προοδευτική αύξηση στην περιεκτικότητα λιπιδίων της μεμβράνης αυτής λαμβάνει χώρα σε μεγαλύτερο βαθμό στην περιοχή της ωχράς από ότι στην περιφέρεια<sup>178</sup>. Αυτές οι λιπιδιακές εναποθέσεις διαφέρουν από τις αθηρωματικές βλάβες καθώς προέρχονται από κυτταρικά στοιχεία και όχι από το περιφερικό αίμα και περιέχουν χαμηλά ποσοστά εστέρων χοληστερόλης που είναι τα κυρίως λιπίδια του πλάσματος<sup>178-180</sup>. Πιστεύεται ότι η συνεχής συγκέντρωση εξωκυτταρικών προϊόντων μεταβολισμού που περιέχουν αυξημένα ποσοστά λιπιδίων, στην μεμβράνη του Bruch μπορεί να συμμετέχουν στην εμφάνιση της HEΩ μέσω του επηρεασμού της ικανότητας διάχυσης.

Η ηλικιακά σχετιζόμενη μείωση της λειτουργίας της μεμβράνης του Bruch είναι πιο μεγαλύτερη στην περιοχή της ωχράς και σχετίζεται με την περιεκτικότητα αυτής σε λιπίδια<sup>181,182</sup>. Η αντίσταση στην διάχυση μέσω της μεμβράνης του Bruch επηρεάζει την μεταβολική ανταλλαγή στοιχείων μεταξύ του χοριοειδούς και του αμφιβληστροειδούς<sup>181</sup>, και μειώνει την λειτουργία των φωτουποδοχέων<sup>183</sup>. Αυξημένες επίσης ποσότητες των AGE<sup>184</sup> και RAGE<sup>185</sup> έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με HEΩ. Η παρουσία του AGE μειώνει την λειτουργία και ικανότητα διάχυσης της μεμβράνης του Bruch<sup>186</sup>.

Με την ηλικία, το πάχος της μεμβράνης του Bruch αυξάνει (135% μέσα σε μια 10 δεκαετίες<sup>187</sup>), επηρεάζοντας έτσι (αυξάνοντας) την απόσταση διάχυσης. Η συνοδός 45% μείωση με την πάροδο της ηλικίας της πυκνότητας των χοριοτριχοειδών συμμετέχει

επίσης στην περαιτέρω μείωση της διαχυτικής ικανότητας από την μεμβράνη του Bruch<sup>188</sup>. Επίσης έχει αποδεικτική σε μεγάλης ηλικίας ασθενείς η ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ του πάχους της μεμβράνης του Bruch και του αυτοφθορισμού του μελάγχρουν επιθηλίου (ο οποίος αποτελεί δείκτη της συγκέντρωσης της λιποφουσκίνης)<sup>188</sup>. Επίσης σε διάστημα μεγαλύτερο των 9 δεκαετιών η διαπερατότητα της μεμβράνης του Bruch στις πρωτείνες του ορού μειώνεται κατά 90%<sup>189</sup>.

Η διαλυτότητα του κολλαγόνου της μεμβράνης του Bruch μειώνεται κατά 50–60% μετά από 9 δεκαετίες και ίσως συμμετέχει στην συσσώρευση προϊόντων μεταβολισμού στην μεμβράνη του Bruch<sup>190</sup>. Με την πάροδο της ηλικίας λαμβάνουν χώρα μεταβολές στην συγκέντρωση γλυκοζαμινογλυκανών στην μεμβράνη του Bruch (όπου αυξάνονται σε μέγεθος και σε συγκέντρωση θεικής ηπαρίνης), επηρεάζοντας έτσι την λειτουργία διήθησης της<sup>191</sup>. Επίσης η θεική ηπαρίνη επηρεάζει το VEGF<sup>165</sup>, που αποτελεί την πρόδρομη μορφή του ισομερούς VEGF στο μελάγχρουν επιθήλιο και ίσως συμμετέχει στην μείωση των χοριοτριχοειδών μέσω της μείωσης του VEGF, που αποτελεί με την σειρά του ένα παράγοντα της επιβίωσης των κυττάρων του ενδοθηλίου<sup>192</sup>.

Πιστεύεται ότι η αυξημένες ποσότητες εναπόθεσης μεταβολικών προϊόντων στην μεμβράνη του Bruch προέρχεται από το μελάγχρουν επιθήλιο. Έτσι οι φωτουποδοχείς που βρίσκονται σε αυξημένο επίπεδο μεταβολισμού αποβάλλουν τα εξωτερικά τμήματά τους τα οποία με την σειρά τους φαγοκυτταρώνονται από το μελάγχρουν επιθήλιο και τελικά διασπώνται από τα ένζυμα των λυσοσωματίων. Αν η αποβολή αυτών των προϊόντων στην μεμβράνη του Bruch δεν είναι φυσιολογική, σαν αποτέλεσμα της ελλιπούς φαγολυσσομοιακής αποδόμησής τους, εμποδίζουν περαιτέρω την λειτουργία

της διάχυσης. Επιπρόσθετα η λειτουργία λυποσωμικών ενζύμων στο μελάγχρουν επιθήλιο μειώνεται με την πάροδο της ηλικίας<sup>193,194</sup>.

Το παθολογικό υλικό (drusen) συγκεντρώνεται σαν εναποθέσεις στην εσωτερική πλευρά της μεμβράνης του Bruch μεταξύ της βασικής μεμβράνης του μελάγχρουν επιθηλίου και της έσω μεμβράνης του κολλαγόνου. Επιπρόσθετα, διάχυτες παχύνσεις της εσωτερικής πλευράς της μεμβράνης του Bruch (γραμμικές εναποθέσεις) παρουσιάζονται με την πάροδο της ηλικίας.

Η συγκέντρωση προϊόντων μεταβολισμού που προέρχονται από το μελάγχρουν επιθήλιο πιστεύεται ότι συμμετέχει και παίζει σημαντικό ρόλο στην δημιουργία αποκολλήσεων του μελάγχρουν επιθηλίου και στην δημιουργία νεοαγγείων υπό την μεμβράνη του Bruch. Επιπρόσθετα, παρατηρείται έντονος υπερφθορισμός στην περιοχή υδροφοβων drusen (που είναι επιρρεπή στην δημιουργία χοριοειδικής νεοαγγείωσης)<sup>195-197</sup>. Αυτή η παρατήρηση είναι συμβατή με την εντύπωση ότι το υπό του μελάγχρουν επιθηλίου υγρό προέρχεται από τα κύτταρα του μελάγχρουν επιθηλίου<sup>198</sup>, ενώ η αυξανόμενη υδροφοβικότητα της μεμβράνης του Bruch αυξάνει την αντίσταση στην μετακίνηση του υγρού από το μελάγχρουν επιθήλιο στον χοριοειδή, με τελικό αποτέλεσμα την αποκόλληση του μελάγχρουν. Ενισχυτικό της θεωρίας αυτής είναι η υπόθεση ότι η μεγάλη έκθεση σε αγγειογενετικούς παράγοντες πλάσματος δρουν ενισχυτικά της χοριοειδικής νεοαγγείωσης.

### 1.5.3. Ηλικιακές μεταβολές του μελάγχρουν επιθηλίου

Η γήρανση αναφέρετε στην απώλεια της ικανότητας κυτταρικής ανάπτυξης. Αυτή η αδυναμία των κυττάρων έγκειται στην μείωση της ικανότητας τους να προχωρήσουν σε κυτταρικό πολλαπλασιασμό μετά από μιτογόνα ερεθίσματα. Η κυτταρική γήρανση παρατηρείται σε διάφορες κυτταρικές σειρές και έχει ενοχοποιηθεί για την ανάπτυξη της ΗΕΩ. Δείκτες κυτταρικής γήρανσης, όπως γονιδιακές μεταλλάξεις και μείωση των χρωματοσωμιακών τελομερών έχουν βρεθεί σε καλλιέργειες των κυττάρων του μελάγχρου επιθηλίου που εκτέθηκαν σε AGE, το οποίο σχηματίζεται στην μεμβράνη του Bruch με την πάροδο της ηλικίας<sup>199</sup>. Τα κύτταρα του μελάγχρου επιθηλίου φαίνεται ότι μπαίνουν στην διαδικασία της γήρανσης ενωρίτερα από άλλους τύπους κυττάρων όπως για παράδειγμα οι ινοβλάστες<sup>200</sup>. Αυξανόμενης της ηλικίας, τα κύτταρα του μελάγχρου επιθηλίου στην περιοχή της ωχράς χάνουν το εξαγωνικό τους σχήμα και μειώνονται σε πυκνότητα συμβάλλοντας έτσι μέσω αυτού του μηχανισμού σε διάφορες ασθένειες που εμφανίζονται με την πάροδο της ηλικίας<sup>201,202</sup>.

Οι μεταβολές στην δραστηριότητα της β-γαλακτοσιδάσης (λυσσοσωμιακό ένζυμο) είναι επίσης ένας δείκτης γήρανσης του μελάγχρου επιθηλίου<sup>203,204</sup>. Με την καταγραφή αυτών των μεταβολών, έχει καταδεικτεί αυξημένη συγκέντρωση των γηρασμένων κυττάρων του μελάγχρου επιθηλίου σε ηλικιωμένους οφθαλμούς πιθήκων<sup>203,204</sup>. Παράλληλα υπάρχει μια ηλικιακά εξαρτώμενη συνεχώς αυξανόμενη άθροιση λιποφουσκίνης στα κύτταρα του μελαγχρολύν επιθηλίου με μια ταυτόχρονη μείωση στην δραστηριότητα των λυσοσωματίων<sup>205,206</sup>. Ένα από αυτά τα ένζυμα, η καθεψίνη D (CatD), είναι πολύ σημαντική για την διαδικασία της πρωτεόλυσης των προϊόντων μεταβολισμού<sup>207</sup>. Σε πειραματικά μοντέλα στα οποία υπάρχει αδρανοποίηση της CatD παρατηρήθηκαν κύτταρα του μελάγχρου επιθηλίου με αυτοφθορίζουσες

εναποθέσεις και προοδευτική εκφύλιση των φωτουποδοχέων<sup>207</sup>. Η συσχέτιση μετάλλαξης στην κυστατίνη C (cystatin C), ένα αναστολέα των καθεψίνων και της ύπαρξης ΗΕΩ βρίσκεται υπό μελέτη<sup>208</sup>.

Η έκθεση σε χαμηλή υπεριώδη ακτινοβολία μειώνει τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων του μελάγχρου επιθηλίου και τα επίπεδα της κυτταρικής μελανίνης ενώ αυξάνει την συγκέντρωση της λιποφουσκίνης<sup>209</sup>. Αυτά τα φαινόμενα περιορίζονται σε αναερόβιες συνθήκες. Τα εκτεθειμένα σε υπεριώδη ακτινοβολία κύτταρα του μελάγχρου επιθηλίου εκφράζουν σημαντικές λιγότερες ποσότητες του PEDF και αναστολέων των μεταλλοπρωτεασών-3 (TIMP-3) τα οποία αποτελούν νευροτροφικούς παράγοντες<sup>210</sup>. Με βάση τα ευρήματα αυτά φαίνεται ότι η φωτοτοξικότητα ίσως συμμετέχει στην ηλικιακές μεταβολές του μελάγχρου επιθηλίου.

#### 1.5.4. Αιμοδυναμικές μεταβολές

Υπάρχουν ενδείξεις ότι η χοριοειδική κυκλοφορία στους ασθενείς με ΗΕΩ είναι επηρεασμένη. Παρόλα αυτά δεν έχει γίνει δυνατή η πλήρη κατανόηση του φαινομένου. Η φλουοροαγγειογραφική απεικόνιση της χοριοειδικής κυκλοφορίας φαίνεται να μεταβάλλεται σε ασθενείς με ΗΕΩ<sup>211</sup>. Στο ένα τέταρτο των ασθενών με ΗΕΩ παρατηρείται μια παρατεταμένη και καθυστερημένη φάση πλήρωσης στο επίπεδο της μεμβράνης Bruch που ίσως οφείλεται σε διάχυτη πάχυνση αυτής. Επιπρόσθετα σε κλινικές μελέτες οφθαλμών με παρατεταμένη φάση χοριοειδικής πλήρωσης, παρατηρήθηκε αυξημένος ουδός προσαρμογής σε σκοτοπικές συνθήκες<sup>212-214</sup>.

Άλλες μελέτες με ψηφιακή αγγειογραφία πράσινου ινδοκυανίνης κατέδειξαν ότι η αιματική ροή στην περιοχή των χοριοτριχοειδών στην περιοχή της ωχράς είναι επηρεασμένη σε ασθενείς με ΗΕΩ<sup>215,216</sup>. Μελέτες με Laser Doppler ροής κατέδειξαν ότι

η μείωση αυτή της χοριοειδικής κυκλοφορίας οφείλεται σε μείωση του κυκλοφορούντος αίματος καθώς και σε μείωση στην πυκνότητα και διάμετρο των χοριοτριοειδών<sup>216</sup>, τα οποία επιβεβαιώθηκαν με ιστολογικές μελέτες<sup>217</sup>. Έτσι σε οφθαλμούς με ΗΕΩ παρατηρούνται περιοχές υποφθορισμού στην περιοχή της ωχράς. Είναι επίσης αξιοσημείωτο ότι η χοριοειδική νεοαγγείωση στα πλαίσια της ΗΕΩ αναπτύσσεται στις περιοχές αυτές<sup>218</sup>.

Ο Friedman πρότεινε ένα αιμοδυναμικό μοντέλο για την παθογένεση της ΗΕΩ προτείνοντας ότι η νόσος οφείλεται σε μείωση της διατασιμότητας του σκληρού και των χοριοειδικών αγγείων οδηγώντας σε αυξημένη αντίσταση της χοριοειδικής κυκλοφορίας<sup>110,111</sup> και σε διαχυτική δυσλειτουργία του μελάγχρουν επιθηλίου. Η μειωμένη διάχυση οδηγεί στον σχηματισμό drusen, στην ατροφία του μελάγχρουν επιθηλίου και σε λιποειδικές διηθήσεις της μεμβράνης του Bruch ενώ η αυξημένη ενδοαγγειακή πίεση πιστεύεται ότι σχετίζεται με αποκολλήσεις του μελάγχρουν επιθηλίου και την ανάπτυξη χοριοειδικής νεοαγγείωσης.

#### 1.5.5 Χοριοειδική νεοαγγείωση και αγγειογένεση

Η ανάπτυξη των νεοαγγειακών τριοειδών από τα προηγούμενα αγγειακά δίκτυο είναι ανεξάρτητη από την εμβρυϊκή και σωματική ανάπτυξη καθώς και την επαναδόμηση των ιστών. Πιστεύεται ότι μια σειρά μοριακών δεικτών εμπλέκονται στην δημιουργία νεοαγγείωσης και με βάση τη μέχρι σήμερα υπάρχουσα εμπειρία από την έρευνα στην ογκολογία γίνεται προσπάθεια ταυτοποίησης αυτών των μορίων.



Κεντρικό ρόλο στην αγγειογένεση αυτή φαίνεται ότι έχει ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας [Vascular endothelial growth factor (VEGF)] που απομονώθηκε αρχικά σαν ένα πεπτίδιο που εκκρίνεται από τα καρκινικά κύτταρα το οποίο βοηθάει στην δημιουργία νεοαγγείων απαραίτητων για την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων<sup>219</sup>. Αργότερα απομονώθηκε σαν αγγειογενετικός παράγοντας στα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα<sup>220,221</sup>. Ο VEGF είναι ίσως ο πιο χαρακτηριστικός αγγειογενετικός παράγοντας λόγω των παρακάτω ιδιοτήτων του:

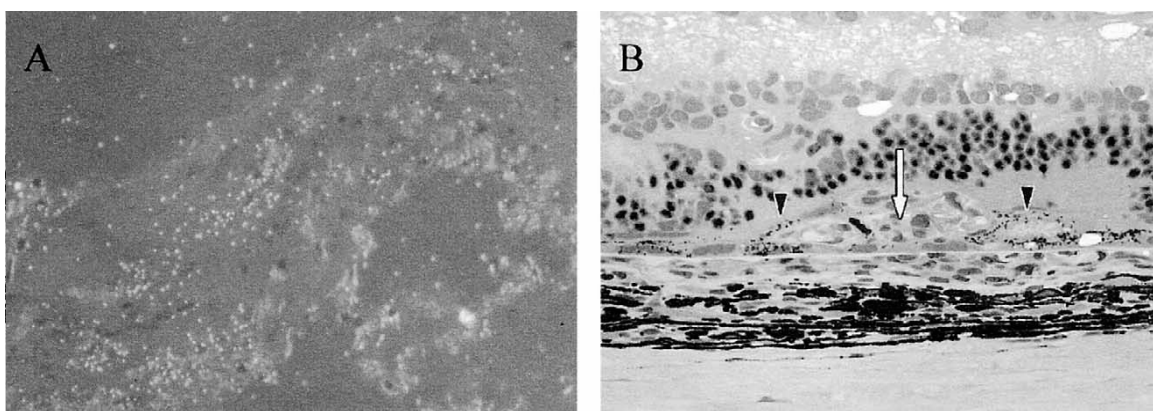
- Έχει μεγάλη ειδικότητα όσον αφορά την δράση του στα ενδοθηλιακά κύτταρα
- Συμμετέχει αμφίδρομα στην ρύθμιση της οξυγόνωσης των ιστών: η υποξία επάγει την σύνθεση του VEGF<sup>222</sup> ενώ η υποξία την αναστέλνει<sup>223-225</sup>
- Ο VEGF μπορεί να διαχυθεί εύκολα στην περιοχή στόχο διότι περιέχει μια αλληλουχία μορίων για εξωκυτταρική έκκριση
- Πολλαπλά στάδια της διαδικασίας αγγειογένεσης (ο ενδοθηλιακός πολλαπλασιασμός, η επιβίωση και η μετανάστευση) καθώς και η διαπερατότητα των αγγείων μπορεί να επηρεαστούν από τον VEGF

Μια σειρά από μελέτες τοποθετούν τον VEGF σε ένα κεντρικό ρόλο για την ανάπτυξη της οφθαλμικής νεοαγγείωσης. Έτσι έχει αποδειχθεί ότι είναι αναγκαία<sup>226</sup> αλλά και ικανή συνθήκη<sup>227</sup> για την ανάπτυξη της αμφιβληστροειδικής και ιριδικής νεοαγγείωσης<sup>228-231</sup> σε πειραματικά μοντέλα. Επίσης εμπλέκεται στην ανάπτυξη αμφιβληστροειδικής και ιριδικής νεοαγγείωσης σε ισχαιμικές παθήσεις όπως η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια<sup>232</sup>, η θρόμβωση αμφιβληστροειδικής φλέβας<sup>233</sup>, στην

αμφιβληστροειδοπάθεια προωρότητας<sup>234</sup>, και στο νεοαγγειακό γλαύκωμα<sup>233</sup>. Τελευταία έχει εμπλακεί και στην δημιουργία χοριοειδικής νεοαγγείωσης στα πλαίσια της ΗΕΩ.

Ο VEGF ανευρίσκεται σε αυξημένες ποσότητες στα κύτταρα του μελάγχρου επιθηλίου από ασθενείς με ΗΕΩ σε νεκροτομικές μελέτες καθώς και σε χοριοειδική νεοαγγείωση που έχει εξαιρεθεί χειρουργικός από ασθενείς με ΗΕΩ (Εικ.5)<sup>73,235</sup>.

Επιπρόσθετα η ενδοουλοειδική χορήγηση VEGF προκάλεσε σε πειραματόζωα πολλαπλασιασμό των χοριοειδικών ενδοθηλιακών κυττάρων<sup>227</sup>. Έτσι η επαναλαμβανόμενη χορήγηση ενδοουλοειδικών εγχύσεων του rhuFabV2, ένα ενεργό τμήμα του ανασυνδυασμένου μονοκλωνικού αντισώματος, προκάλεσε την αναστολή της ανάπτυξης πειραματικής χοριοειδικής νεοαγγείωσης μετά από laser<sup>236</sup>. Επίσης η επιμόλυνση με αδενοϊούς μεταφορείς του γονιδίου του VEGF σε κύτταρα μελάγχρου επιθηλίου πειραματόζωων προκάλεσε την δημιουργία χοριοειδικής νεοαγγείωσης με έντονη διαρροή στην φλουοροαγγειογραφία μιμούμενη πλήρως την χοριοειδική νεοαγγείωση της ΗΕΩ (Εικ.5B)<sup>237,238</sup>.



**Εικόνα 5.** *A:* In situ υβριδισμός χειρουργικά αφαιρεθέντος χοριοειδικής νεοαγγείωσης από ασθενή με ΗΕΩ όπου διακρίνεται VEGF mRNA εντοπιζόμενο κυρίως στα κύτταρα του μελαγχρόου επιθηλίου. *B:* Εικόνα αμφιβληστροειδούς 4 εβδομάδες μετά την υποαμφιβληστροειδική έγχυση αδενοϊού μεταφορέα του VEGF όπου διακρίνεται η ανάπτυξη χοριοειδικής νεοαγγείωσης (άσπρα βέλη) καθώς και η μετανάστευση και εκφύλιση των κυττάρων του μελαγχρόου επιθηλίου (μαύρα βέλη)

## 1.6. Θεραπευτικές προσεγγίσεις

Παρόλο που μία σειρά αιτιολογικών παραγόντων έχουν ενοχοποιηθεί μετά από επιδημιολογικές μελέτες, ο ρόλος τους στην εξέλιξη της νόσου παραμένει αδιευκρίνιστος. Μερικές πρόσφατες μελέτες συνέβαλλαν στην κατανόηση των παθογενετικών μηχανισμών κατανόησης της νόσου παρόλα αυτά όμως λόγω της πολυπλοκότητας των μηχανισμών αυτών δεν κατέστη δυνατόν η πλήρης διεκρύνηση της. Με την μερική κατανόηση της αιτιοπαθογένειας της νόσου σήμερα υπάρχουν θεραπευτικές προσεγγίσεις πέρα από την εφαρμογή Laser φωτοπηξίας που μέχρι πρότινος ήταν η μοναδική θεραπεία της νόσου. Έτσι άλλες θεραπείες βασισόμενες στην κατανόηση των παθογενετικών μηχανισμών της νόσου έχουν σήμερα ελπιδοφόρα αποτελέσματα. Μερικές από αυτές συζητούνται στην συνέχεια..

### 1.6.1. Αντί-αγγειογενετική θεραπεία

Η θεραπεία αυτή στοχεύει στους αγγειογενετικούς μηχανισμούς που συμμετέχουν στην δημιουργία της χοριοειδικής νεοαγγείωσης. Η ενδεχομένως επιτυχής αντι-αγγειογενετική θεραπεία της χοριοειδικής νεοαγγείωσης όχι μόνο μπορεί να σταματήσει την εξέλιξη και να υποστρέψει την νεοαγγείωση αλλά και να αποτελέσει και θεραπεία πρόληψης και αποφυγής υποτροπών της νόσου. Έτσι αντι-αγγειογενετικές θεραπευτικές παρεμβάσεις έναντι κάποιων μορίων (VEGF) που συμμετέχουν στην εξέλιξη της νόσου μπορεί να αποτελούν αποτελεσματικές και ασφαλείς θεραπευτικές παρεμβάσεις. Παρόλα αυτά δεν αποκλείεται η ύπαρξη και πιο πολύπλοκων παθογενετικών μηχανισμών στην διαδικασία της νεοαγγείωσης καθιστώντας αυτές τις μονοθεραπείες λιγότερο αποτελεσματικές. Επιπρόσθετα η παράλληλη θεραπεία νευροπροστασίας ίσως αποδεικτική ιδιαίτερα χρήσιμη

αν λειτουργεί προστατευτικά για τον νευροαμφιβληστροειδή ο οποίος σε περιπτώσεις χοριοειδικής νεοαγγείωσης είναι εκτεθειμένος στο επιβλαβές για αυτόν μικροπεριβάλλον της νεοαγγείωσης.

## 1. Στεροειδή

Η χρήση των στεροειδών μέσω της δράσης τους καταστολής της φλεγμονής μπορεί να έχουν και αντιαγγειογενετική δράση. Η δημιουργία χοριοειδικής νεοαγγείωσης μετά από πειραματική βλάβη με laser σε πειραματόζωα αναστάλθηκε με την συστηματική χορήγηση δεξαμεθαζόνης<sup>239</sup> ή την ενδοουλοειδικής χορήγησης τριαμισολόνης<sup>240</sup>. Σε μια επίσης μη συγκριτική μελέτη παρατηρήθηκε ότι μια εφαρμογή ενδοουλοειδικής χορήγησης τριαμισολόνης μπορεί να σταθεροποιήσει την όραση σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα μετά από laser για εξωβοθριακή υποβοθριακή χοριοειδική νεοαγγείωση<sup>241</sup>. Η αναστολή της χοριοειδικής νεοαγγείωσης με την χρήση στεροειδών σχετίζεται με την ανασταλτική τους δράση στις κυταροκίνες. Συγκεκριμένα η τριαμισυλολόνη μειώνει την παραγωγή του ICAM-1 στα επιθηλιακά κύτταρα<sup>242</sup>, ενώ η πρεδνιζολόνη αναστέλνει τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων του μελάγχρουν επιθηλίου που προάγετε από τον αυξητικό παράγοντα των αιμοπεταλίων (VEGF) και τον FGF2<sup>55,243</sup>. Η χρήση όμως των στεροειδών έχει και διάφορες ανεπιθύμητες δράσεις όπως η δυσλειτουργία του μελάγχρουν επιθηλίου<sup>244</sup>.

### 1.6.2 Μοριακές θεραπείες

Ο VEGF είναι ένας ελκυστικός στόχος αντί-CNV θεραπείας λόγω της σημαντικής του συμμετοχής στην εξέλιξη της νόσου. Η ενδοουλοειδική έκχυση ολιγονουκλεοτιδίων

έναντι του VEGF αναστέλνει σε πειραματικά μοντέλα την πρόκληση νεοαγγείωσης μετά από εφαρμογή laser<sup>245</sup>. Ακολουθώντας την μελέτη όπου η ενδοαλοειδική εφαρμογή rhu-FabV2 (το ενεργό τμήμα του μονοκλωνικού αντισώματος του VEGF) αναστέλνει την ανάπτυξη νεοαγγείωσης μετά από εφαρμογή laser σε πειραματόζωα<sup>246</sup>, βρίσκεται υπό μελέτη φάση I αυτού του φαρμάκου (με ή χωρίς συνδυασμό φωτοδυναμικής θεραπείας με Visudyne). Προκαταρκτικά αποτελέσματα αυτής της μελέτης συνιστούν την μηνιαία εφαρμογή ενδοαλοειδικών εγχύσεων του αντισώματος αυτού με βελτίωση της όρασης σε ποσοστό 26% των ασθενών κατά την διάρκεια της τρίμηνης μελέτης<sup>247</sup>. Στην φάση αυτή οργανώνεται η φάση III το πρωτοκόλλου.

Μια επίσης εξέλιξη είναι η ανάπτυξη ενός απταμερούς του VEGF το οποίο αναστέλνει την δράση του εξωκυττάριου VEGF. Η φάση IB των μελετών έδειξε ότι η μηνιαία ενδοαλοειδική χορήγηση αυτού του απταμερούς σταθεροποιεί την όραση σε ποσοστό 83% των ασθενών με υποβοθηριακή CNV και βελτιώνει την όραση από 3 ή περισσότερες γραμμές σε ποσοστό 26% των οφθαλμών<sup>248</sup>. Όταν η θεραπεία συνδυάζεται με την εφαρμογή φωτοδυναμικής θεραπείας με Visudyne, βελτίωση της οπτικής οξύτητας από 3 ή περισσότερες γραμμές εμφάνισε το 60% των ασθενών, ενώ το ποσοστό των ασθενών που χρειάστηκε συμπληρωματική θεραπεία με Visudyne ήταν 40% συγκρινόμενο με 93% στην πρωταρχική TAP μελέτη. Μια κλινική μελέτη φάση III είναι ήδη υπό εξέλιξη με ή χωρίς την εφαρμογή της φωτοδυναμικής θεραπεία με Visudyne<sup>249</sup>.

Στην περιοχή της γονιδιακής θεραπείας, η υποαμφιβληστροειδική εφαρμογή αδενοϊών για την μεταφορά φαρμάκων ή γονιδίων στο επίπεδο του μελάγχρου επιθηλίου έχει επιτευχθεί σε πειραματικά μοντέλα με χοριοειδική νεοαγγείωση. Η

μεταφορά φαρμάκων με αυτό το μοντέλο, όπως η αγγειοστατίνη<sup>250</sup> και οι αναστολείς ιστικών μεταλλοπρωτεασών [tissue inhibitor of metalloproteinases-3 (TIMP-3)] αναστέλλει την ανάπτυξη χοριοειδικής νεοαγγείωσης σε πειραματικά μοντέλα<sup>251</sup>, όπως επίσης και για το PEDF<sup>252,253</sup>. Η συστηματική χορήγηση μεταφορέων αδενιοών που εκφράζουν την εκκρινόμενη ενδογενή ενδοστατίνη<sup>254</sup> ή ανταγωνιστών της Ang<sup>255</sup> αναστέλλουν την ανάπτυξη χοριοειδικής νεοαγγείωσης σε πειραματικά μοντέλα<sup>255</sup>.

### 1.6.3 Χειρουργικές θεραπείες

Η χειρουργική αφαίρεση της υποβοθριακής χοριοειδικής νεοαγγείωσης έχει αποδεικτική ωφέλιμη σε άλλες περιπτώσεις εκτός της ΗΕΩ όπως στην υψηλή μυωπία και στο σύνδρομο οφθαλμικής ιστοπλάσμωσης<sup>256</sup>. Τα όχι τόσο εντυπωσιακά αποτελέσματα στις περιπτώσεις της ΗΕΩ ίσως οφείλονται στην συνάφεια μεταξύ του μελάχρου επιθηλίου και της χοριοειδικής νεοαγγείωσης που έχει σαν αποτέλεσμα την ταυτόχρονη αφαίρεση και των δύο αυτών δομών σε περίπτωση προσπάθειας χειρουργικής αφαίρεσης της χοριοειδικής νεοαγγειακής μεμβράνης το οποίο με την σειρά του οδηγεί στην απώλεια και των υποκείμενων χοριοτριχοειδών<sup>257</sup>. Τα συνεχιζόμενα πρωτόκολλα χειρουργικής της ωχράς αναφέρουν ότι τα αποτελέσματα της χειρουργικής εξαίρεσης υποτροπιάζουσας υποβοθριακής χοριοειδικής νεοαγγείωσης σε ασθενείς με προηγούμενη laser φωτοπηξία έξω- ή παραβοθριακή χοριοειδική νεοαγγείωση δεν ήταν καλύτερα από την laser φωτοπηξία τόσο όσον αφορά την τελική οπτική οξύτητα όσο και την ποιότητα ζωής των ασθενών<sup>258,259</sup>. Είναι όμως πιθανόν ο συνδυασμός της παραπάνω θεραπευτικής προσέγγισης με την μεταμόσχευση μελάχρου επιθηλίου αμφιβληστροειδούς ή ίριδος να μπορεί να βελτιώσει το τελικό αποτέλεσμα<sup>260-263</sup>.

Η μετάθεση του νευροαμφιβληστροειδούς παρουσιάζει αξιόλογη βραχυπρόθεσμη βελτίωση της οπτικής οξύτητας σε μερικούς ασθενείς<sup>264-274</sup>. Δυστυχώς, τα αποτελέσματα της μεθόδου αυτής είναι μη προβλέψιμα και η μακροπρόθεσμη πρόγνωση είναι αβέβαιη. Παράλληλα πολλοί από τους ασθενείς παρουσιάζουν παραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια με αποκόλληση αμφιβληστροειδούς και απώλεια της όρασης καθώς επίσης και υποτροπή της νεοαγγείωσης. Ίσως η βελτίωση της τεχνικής και η καλύτερη επιλογή των ασθενών που θα υποβληθούν σε αυτή την επέμβαση βελτιώσουν τα αποτελέσματα αυτής της μεθόδου.

#### **1.6.4 Άλλες θεραπευτικές προσεγγίσεις- σύνοψη θεραπευτικών αποτελεσμάτων**

Καθώς η ιονίζουσα ακτινοβολία προκαλεί αλλοιώσεις ιδιαίτερα σε ταχέως αναπτυσσόμενους ιστούς, έχει προταθεί για την θεραπεία της χοριοειδικής νεοαγγείωσης. Δυστυχώς αυτό το πεδίο έρευνας έχει αντικρουόμενα αποτελέσματα ανεξάρτητα τον τύπο και την δόση της ακτινοβολίας. Παρόλα αυτά μερικές μελέτες έχουν δείξει ενθαρρυντικά αποτελέσματα<sup>275-278</sup> ενώ άλλες δεν έδειξαν να επιβεβαιώνεται η ασφάλεια της μεθόδου<sup>279-282</sup>. Επιπρόσθετα, ενώ δεν υπάρχουν μελέτες που να έχουν σημαντικές παρενέργειες σε ασθενείς με ΗΕΩ, σε μερικούς ασθενείς η εφαρμογή ακτινοβολίας σε ΗΕΩ οδήγησε σε αύξηση του μεγέθους της νεοαγγειακής μεμβράνης προκαλώντας μεγαλύτερη βλάβη<sup>283</sup>. Μια κλινική τυχαίοποιημένη προοπτική μελέτη (Age-Related Macular Degeneration Radiotherapy Trial) για την αποτελεσματικότητα της ακτινοθεραπείας έναντι της παρακολούθησης για την θεραπεία της νέας ή

υποτροπιάζουσας θεραπείας της χοριοειδικής νεοαγγείωσης σε ΗΕΩ είναι ήδη υπό εξέλιξη<sup>284</sup>.

Πιλοτικές μελέτες σε ασθενείς με Drusen όπου έγινε εφαρμογή Laser με μικρές ενέργειες έδειξαν ενθαρρυντικά αποτελέσματα<sup>285-287</sup>. Παρόλο που η κυρίως κλινική μελέτη σε αυτούς τους ασθενείς έδειξε βελτίωση στην οπτική οξύτητα και την ευαισθησία αντίθεσης σε ένα χρόνο<sup>288</sup> η εφαρμογή Laser στο ακόλουθο οφθαλμό αυτών των ασθενών δεν είχε τα αναμενόμενα αποτελέσματα λόγω αυξημένης επίπτωσης της χοριοειδικής νεοαγγείωσης (15% έναντι 3%)<sup>289</sup>. Επιπρόσθετα σε άλλη μελέτη σε ασθενείς με Drusen και νεοαγγείωση η εφαρμογή της Laser φωτοπηξίας δεν είχε τα αναμενόμενα αποτελέσματα (δεν παρουσίασαν βελτίωση της οπτικής οξύτητας)<sup>290</sup> ενώ οι ασθενείς αυτοί παρουσίασαν αυξημένα ποσοστά νεοαγγείωσης (18% έναντι 10%) και χειρότερη οπτική οξύτητα<sup>291</sup>. Και η δύο προαναφερθέντες μελέτες συνεχίζονται.

Η μείωση των drusen μετά από laser φωτοπηξία ίσως οφείλεται στην δραστηριοποίηση των μακροφάγων από τα τριχοειδή<sup>292</sup>. Αυτό σχετίζεται με επέκταση της ανάπτυξης των ενδοθηλιακών κυττάρων των χοριοτριχοειδών μέσα στην μεμβράνη του Bruch το οποίο ίσως αποτελεί ένα αρχικό στάδιο στην εξέλιξη της αγγειογένεσης<sup>293</sup>, εξηγώντας έτσι κατά ένα τρόπο τα αυξημένα ποσοστά εμφάνισης νεοαγγείωσης σε αυτούς τους ασθενείς.

Μια σειρά από θεραπείες οι οποίες στις αρχικές πιλοτικές μελέτες είχαν ελπιδοφόρα αποτελέσματα στην συνέχεια αποδείχτηκαν ανεπαρκείς. Ένα παράδειγμα αποτελεί η θεραπεία με την ιντερφερόνη-α που ενώ σε αρχικές μη τυχαιοποιημένες μελέτες είχε ενθαρρυντικά αποτελέσματα<sup>294</sup> στην συνέχεια σε τυχαιοποιημένες κλινικές



μελέτες αποδείχτηκε ότι δεν έχει κανένα θεραπευτικό αποτέλεσμα, ενώ σε μεγάλες δόσεις είχε χειρότερα αποτελέσματα από ότι η ομάδα ελέγχου<sup>295</sup>.

Άλλη μια κλινικά αποτυχημένη προσπάθεια ήταν η εφαρμογή της θαλιδομίδης η οποία τα τελευταία χρόνια έχει βρει εφαρμογή στην ογκολογία λόγω της αντιαγγειογεννητικής της δράσης. Η θαλιδομίδη αναστέλνει την αγγειογένεση στον κερατοειδή σε πειραματικά μοντέλα<sup>296,297</sup>, καθώς και τον πολλαπλασιασμό του μελάγχρου επιθηλίου που επάγεται από την ύπαρξη του αυξητικού παράγοντα των αιμοπεταλίων και των ινοβλαστών (PDGF or FGF2)<sup>243</sup>. Παρόλα αυτά, η κλινική εφαρμογή της σε περιπτώσεις υποβοθριακής χοριοειδικής νεοαγγείωσης δεν απέδωσε τα αναμενόμενα λόγω των πολύ σοβαρών παρενεργειών του φαρμάκου<sup>298</sup>. Επιπρόσθετα στην ομάδα των ασθενών όπου δοκιμάστηκε χωρίς σημαντικές παρενέργειες δεν είχε αντιαγγειογεννητικό αποτέλεσμα. Την ίδια κατάληξη είχε και η κλινική εφαρμογή του αναστολέα των μεταλοπρωτεάσεων (Prinomastat).

Η ΗΕΩ θα αποτελέσει μελλοντικά μια συνεχιζόμενη απειλή για την όραση των ασθενών για τις επόμενες δεκαετίες. Παρόλες τις πρόσφατες θεραπευτικές εξελίξεις στην αντιμετώπιση της φαίνεται ότι ακόμη δεν έχει βρεθεί η ιδανική θεραπεία για την ίαση της νόσου. Οι καινούργιες εξελίξεις στην κατανόηση των μοριακών μηχανισμών της νόσου θα οδηγήσουν στην πιο αποτελεσματική θεραπεία αυτής. Με την πλήρη κατανόηση των μοριακών μηχανισμών παθογένεσης της νόσου και με την συμβολή της μοριακής βιολογίας οι οφθαλμίατροι καθώς και όσοι ασχολούνται με αυτή την νόσο θα οδηγήσουν στην επίλυση αυτού του προβλήματος για την διατήρηση της όρασης των ασθενών με ΗΕΩ.

Η επιθυμία για εφαρμογή αποτελεσματικών θεραπειών θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με όχι υπέρμετρο ενθουσιασμό. Για παράδειγμα, η μεγάλη ποικιλία παραμέτρων και η εξέλιξη της οπτικής οξύτητας σε ασθενείς με ΗΕΩ<sup>299</sup> μας καθιστά ιδιαίτερα σκεπτικούς με τα αποτελέσματα κλινικών μελετών που έχουν μικρή διάρκεια, είναι μη τυχαιοποιημένες ή βασίζονται σε αναδρομική ανάλυση αποτελεσμάτων. Η διερεύνηση διαφόρων θεραπειών (όπως η εφαρμογή υψηλών δόσεων συμπληρωμάτων διατροφής ή ανταγωνιστών παραγόντων αγγειογένεσης) είναι σημαντική για την πιθανή εξήγηση της πολυπαραγοντικού μηχανισμού της νόσου.

## **2. Ελαστικότητα οφθαλμού**

### **2.1 Γενικά**

Η οφθαλμική ελαστικότητα είναι μια μετρήσιμη παράμετρος του οφθαλμού η οποία εκφράζει τις ελαστικές ιδιότητες του οφθαλμού. Το 1937, ο Friedenward<sup>300</sup> περιέγραψε το συντελεστή ελαστικότητας-ακαμψίας σαν «την μέτρηση της αντίστασης την οποία προβάλλει ένας οφθαλμός στις δυνάμεις εκτάνυσης αυτού» και παράλληλα ανέπτυξε μια εξίσωση για τον υπολογισμό αυτής.

Η εξίσωση του Friedenwald's ήταν η πρώτη προσπάθεια για τον προσδιορισμό ποσοτικοποίησης της οφθαλμικής ελαστικότητας και προκύπτει από την συσχέτιση της πίεσης-όγκου μετρούμενη για ένα μεγάλο τμήμα πιέσεων. Ένα σημαντικό μειονέκτημα της εξίσωσης του Friedenwald's είναι ότι οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν σε οφθαλμούς μετά από εξόρυξη. Επιπρόσθετα, όταν η εξίσωση του Friedenwald's χρησιμοποιείται για κλινικές εφαρμογές, ο υπολογισμός του συντελεστή της οφθαλμικής ακαμψίας γίνεται έμμεσα με βάση την ένδειξη δύο μετρήσεων της ενδοφθάλμιας πίεσης,

με την χρησιμοποίηση τονομέτρων επιπέδωσης. Άλλοι ερευνητές που πραγματοποίησαν άμεσες μανομετρικές μετρήσεις υπολογισμού της ελαστικότητας του οφθαλμού, βρήκαν ότι η ευενδοτότητα του οφθαλμού αυξάνει αυξανόμενης της ενδοφθάλμιας πίεσης και ανέπτυξαν εναλλακτικές εξισώσεις για την περιγραφή αυτής της μεταβλητής σε σχέση με την ενδοφθάλμια πίεση<sup>301-304</sup>. Παρόλο που αυτές οι εξισώσεις είναι πιο ακριβείς στον προσδιορισμό του συντελεστή οφθαλμικής ακαμψίας, έχουν το μειονέκτημα ότι είναι πολύ περίπλοκες και παρουσιάζουν δυσκολίες στην εφαρμογή τους στην κλινική πράξη.

## 2.2 Συντελεστής οφθαλμικής ακαμψίας

Ο συντελεστής οφθαλμικής ακαμψίας συσχετίζει τη μεταβολή της πίεσης με τη μεταβολή του όγκου μέσα στον οφθαλμό. Η παράμετρος της οφθαλμικής ελαστικότητας -ακαμψίας φαίνεται ότι σχετίζεται με διάφορες παθήσεις, γι αυτό καθιστάτε αναγκαίος ο μαθηματικός προσδιορισμός της. Δυστυχώς οι μηχανικές λειτουργίες του ματιού είναι μη-γραμμικές και ελαστικές. Γι αυτό είναι απαραίτητος ένας εμπειρικός τύπος. Ο μαθηματικός τύπος που είναι σήμερα αποδεκτός για τον προσδιορισμό του συντελεστή ακαμψίας του οφθαλμού αναπτύχθηκε από τον Friedenwald .Ο Friedenwald<sup>300</sup> παρατήρησε ότι η κλίση της καμπύλης πίεσης-όγκου, τόσο στη δική του έρευνα όσο και σε προηγούμενες, είναι ανάλογη της ενδοφθάλμιας πίεσης , δηλαδή

$$dP / dV = aP$$

το οποίο μετά την μαθηματική μετατροπή γίνεται

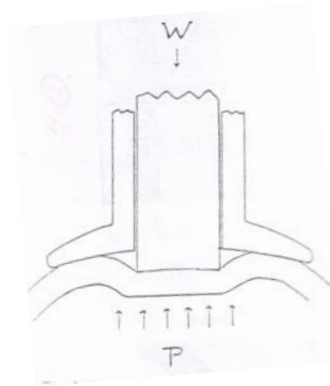
$$\Delta V = 1/a \ln (P_2/P_1) = 1/ MK \ln (P_2/P_1) = 1/K \log ( P_2/P_1)$$

όπου  $P_1$  η αρχική ενδοφθάλμια πίεση και  $P_2$  η ενδοφθάλμια πίεση μετά από μια μεταβολή  $\Delta V$  του ενδοφθάλμιου όγκου και  $M=2.303$  ο παράγοντας που μετατρέπει τους νεπέριους λογαρίθμους με βάση το  $e$  σε λογαρίθμους με βάση το 10. Ο αναλογικός

παράγοντας  $K$  αποκαλείται ως ο *συντελεστής οφθαλμικής ακαμψίας* (ocular rigidity) του Friedenwald και πάντα υπολογίζεται με τη χρήση λογαρίθμων με βάση το 10.

Η έρευνά του ήταν η πρώτη απόπειρα ανάλυσης των μετρήσεων του τονομέτρου σε σχέση με τις μεταβολές που προκαλεί στην ενδοφθάλμια πίεση και περιλαμβάνει τη θεωρητική ανάλυση των παραγόντων που επηρεάζουν το τονόμετρο, τη μαθηματική συσχέτιση πίεσης – όγκου καθώς και τη στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων.

Όταν το τονόμετρο του Schiøtz (εικ.6) τοποθετείται πάνω στο μάτι έρχεται σε επαφή με τον κερατοειδή επιπεδώνοντας τον.

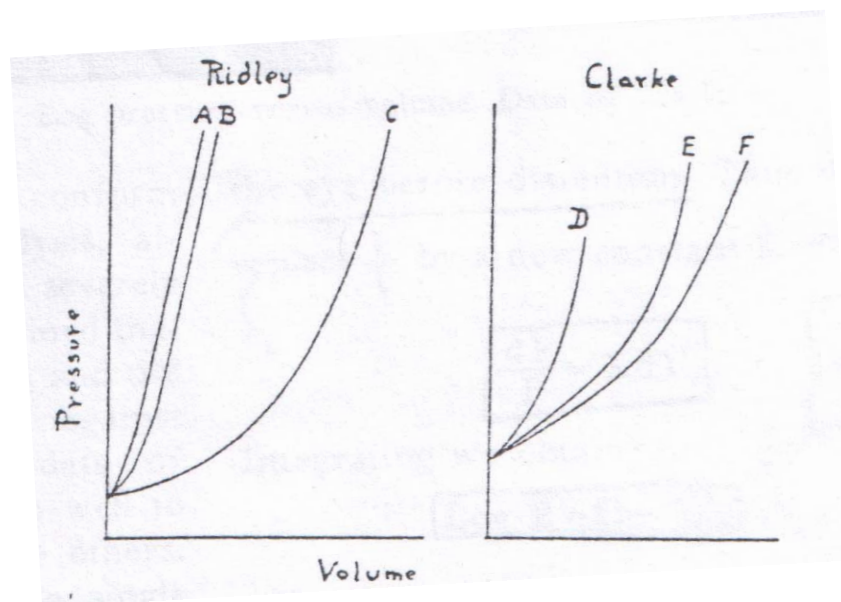


**Εικόνα 6.** Τονόμετρο Schiøtz

Οι πρώτες προσπάθειες για τη μελέτη της οφθαλμικής ακαμψίας-ελαστικότητας έγιναν από τους Weber το 1887<sup>305</sup> και ολοκληρώθηκαν από τους Ridley και Clark<sup>306</sup>

Η τεχνική την οποία ακολούθησαν ήταν η εξής:

Το εσωτερικό του ματιού συνδέθηκε με μια κάνουλα, η οποία ήταν συνδεδεμένη με ένα δοχείο που περιείχε διάλυμα. Καθώς το δοχείο ανυψωνόταν, ο οφθαλμός διογκωνόταν ενώ ταυτόχρονα μετρούνταν ο όγκος του εισερχόμενου υγρού.



**Εικόνα 7.** Πειραματικές μετρήσεις των Ridley, Clark . A: φυσιολογικός οφθαλμός (μετά από έκθεση σε υψηλές πιέσεις), B: γλαυκωματικός ασθενής, C: φυσιολογικός οφθαλμός σε χαμηλή πίεση, D: πίθηκος, E: γάτα, F: σκύλος

Οι καμπύλες που προέκυψαν από τη γραφική απόδοση των αποτελεσμάτων αυτών μελετών, είχαν την ίδια μορφή, δηλαδή καμπύλη κοίλη προς τα πάνω με απότομη κλίση στις υψηλές πιέσεις (εικ.7). Επίσης παρατηρήθηκε ότι στις χαμηλές πιέσεις τα μάτια είναι πολύ διασταλτά και μάλιστα γίνονται λιγότερα διασταλτά όσο διατείνονταν (όπου και γίνεται πιο απότομη η κλίση της καμπύλης λόγω της λογαριθμικής μορφής όπως θα αποδειχθεί πιο κάτω).

Ο μαθηματικός τύπος που προκύπτει από τη γραφική ανάλυση είναι

$$dP/dV = kP$$

όπου με την βοήθεια των παραγώγων παίρνουμε

$$\log P = C + Kv$$

με  $K = \kappa/V_0$  ( $V_0$  = όγκος ματιού πριν την έγχυση του ενδοφθάλμιου υγρού).

Η τιμή του K εκφράζει την αντίσταση του ματιού στις δυνάμεις που τείνουν να προκαλέσουν εκτάνυση και ποικίλει από οφθαλμό σε οφθαλμό. Στον τύπο η κλίση της καμπύλης ισούται με το K (συντελεστής οφθαλμικής ακαμψίας).

Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν με το τονόμετρο και ο υπολογισμός της πίεσης έγινε με χρήση του τύπου  $W=AP$ . Για τον υπολογισμό της οφθαλμικής ελαστικότητας έγιναν 2 μετρήσεις. Ωστόσο αυτό που μετράμε με το τονόμετρο δεν είναι το εμβαδόν του κοιλώματος, αλλά το βάθος του. Παρόλα αυτά η συσχέτιση του βάθους με το εμβαδόν και τον όγκο του κοιλώματος γίνεται είτε με την απλοποίηση κάποιων υποθέσεων (π.χ. σχήμα ματιού = σφαίρα) είτε με τον ευθύ υπολογισμό των τιμών αυτών από πειραματικές μετρήσεις. Μια σύγκριση αυτών των αποτελεσμάτων μας βοηθά να κατανοήσουμε καλύτερα τι συμβαίνει όταν το τονόμετρο εφαρμόζει στο μάτι. Η πιο απλή σχέση που συνδέει το βάθος με το εμβαδόν του κοιλώματος είναι

$$R = a + bD$$

(η ακτίνα της περιοχής είναι γραμμική συνάρτηση του βάθους)

όπου R η ακτίνα, D το βάθος του κοιλώματος και a και b σταθερές των οποίων οι τιμές είναι ακόμα άγνωστες. Ωστόσο με τη χρήση των αποτελεσμάτων του Schiotz βρίσκουμε

$$a = 1,62 \pm ,02 \text{ mm}$$

Ο υπολογισμός του b είναι πιο πολύπλοκος, αλλά τελικά καταλήγουμε στο συμπέρασμα ότι το b τείνει στο 1 (γωνία  $45^\circ$ ). Χαρακτηριστικά όσο μεγαλύτερη αντίσταση έχει ο κερατοειδής όταν τον κυρτώνουμε τόσο μεγαλύτερη η τιμή του b.

Οπότε και καταλήγουμε στον εξής τύπο

$$P = W / \pi (1.62 + 0.05d)^2$$

Όπου d = μέτρηση τονομέτρου.

Μια δεύτερη πειραματική προσέγγιση προτάθηκε από τον Schiøtz . Η πειραματική τεχνική που ακολούθησε ο Schiøtz είναι η εξής :

Συνέδεσε το μάτι με ένα μανόμετρο, έχοντας πάνω στον κερατοειδή ένα τονόμετρο, με το οποίο συνέλεξε τις μετρήσεις των συνεχώς μεταβαλλόμενων ενδοφθάλμιων πιέσεων ακολουθώντας 2 διαφορετικές διαδικασίες . Σε κάθε περίπτωση πραγματοποιήθηκαν 2 μετρήσεις. Στην πρώτη η σύνδεση μανομέτρου – οφθαλμού ήταν ανοικτή με συνεχή ροή υγρού . Στη δεύτερη η ενδοφθάλμια πίεση αρχικά σταθεροποιήθηκε σε ένα επίπεδο και έπειτα διεκόπη η σύνδεση με το μανόμετρο. Ωστόσο η ανάλυση των αποτελεσμάτων έδειξε ότι καλύτερη κλινική εφαρμογή είχε ο δεύτερος τρόπος μέτρησης. Βέβαια παρατηρήθηκε το φαινόμενο ότι το πειραματικό λάθος της δεύτερης διαδικασίας ήταν κατά πολύ μεγαλύτερο από το αντίστοιχο της πρώτης διαδικασίας. Αποτέλεσμα αυτού ήταν τα αποτελέσματα της πρώτης διαδικασίας να χρησιμοποιηθούν για τη διόρθωση των αποτελεσμάτων της δεύτερης.

Ο Schiøtz παρέστησε γραφικά τα αποτελέσματα της έρευνας (τονομέτρου έναντι μανόμετρου) όπου το γράφημα είχε τη μορφή υπερβολής και προέκυψε ο εξής τύπος

$$P = W/(a+bD) \quad \Rightarrow \quad a+bD=W/P$$

Από την έρευνα του Friedenwald προέκυψε ο εξής τύπος

$$P=W/\pi(a+bD)^2 \quad \Rightarrow \quad a+bD=(W/P)^{1/2}/\pi^{1/2}$$

Εύλογα λοιπόν δημιουργήθηκε το ερώτημα για το ποια από τις 2 εξισώσεις μας δίνει τα σωστά αποτελέσματα. Έπειτα από τη μελέτη των μετρήσεων παρατηρήθηκε το εξής: στις μικρές μετρήσεις ταιριάζει ο τύπος του Schiøtz, ενώ για μετρήσεις μεγαλύτερες του 5 ο

τύπος του Friedenwald . Συμπερασματικά μπορούμε να πούμε ότι ο συνδυασμός και των δύο τύπων μας δίνει ακριβέστερα αποτελέσματα.

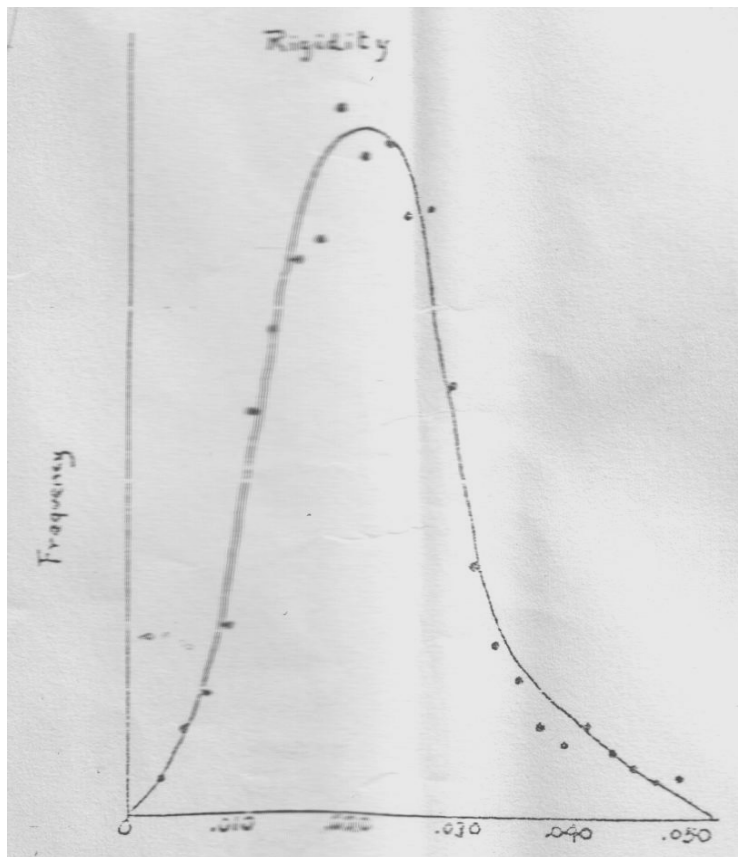
### 2.3 Υπολογισμός του συντελεστή οφθαλμικής ακαμψίας

Οι πρώτες και βασικότερες προσπάθειες για τον προσδιορισμό της οφθαλμικής ελαστικότητας και μέτρησης αυτής με τον προσδιορισμό του συντελεστή οφθαλμικής ακαμψίας έγιναν από τον Friedenwald. Στο πρώτο μέρος της έρευνας έγινε ανάλυση του τρόπου υπολογισμού της ελαστικότητας από μια σειρά μετρήσεων σε ένα οφθαλμό με τη χρήση 2 ή περισσότερων διαφορετικών τονομετρικών βαρών. Επίσης αναφέρθηκε πως από το ίδιο σετ μετρήσεων μπορεί να υπολογιστεί η ενδοφθάλμια πίεση. Στο δεύτερο μέρος έγινε ανάλυση της αξιοπιστίας των αποτελεσμάτων της μεθόδου και το κατά πόσο είναι οι παρεκκλίσεις των τιμών του συντελεστή οφθαλμικής ακαμψίας και της ενδοφθάλμιας πίεσης, που υπολογίστηκαν πειραματικά, με τις όντως πραγματικές.

Το όργανο που χρησιμοποιήθηκε από τον Friedenwald ήταν το τονόμετρο του Schiotz ελαφρά διαφοροποιημένο στο βάρος. Το τονόμετρο, χωρίς να συμπεριλαμβάνεται το βάρος του εμβόλου, ζύγιζε 13 γραμμάρια σε αντίθεση με το πρωτότυπο τονόμετρο του Schiotz το οποίο είχε βάρος 12. Κατ 'επέκταση λοιπόν έγινε μετατροπή των αποτελεσμάτων του Schiotz και δημιουργήθηκε ένα νέο διάγραμμα. Ωστόσο σε κάποιες μετρήσεις χρησιμοποιήθηκαν και τα 2 όργανα , όπου παρατηρήθηκε απόλυτη ταύτιση των αποτελεσμάτων (εικ.8).

Στις μετρήσεις ο ασθενής ήταν ξαπλωμένος και μετά από την ενστάλαξη διαλύματος αναισθητικού πραγματοποιήθηκαν 2 μετρήσεις σε κάθε μάτι για κάθε βάρος ξεχωριστά. Ως ένδειξη για κάθε βάρος θεωρήθηκε ο μέσος όρος των ζευγών που συλλέχθηκαν.





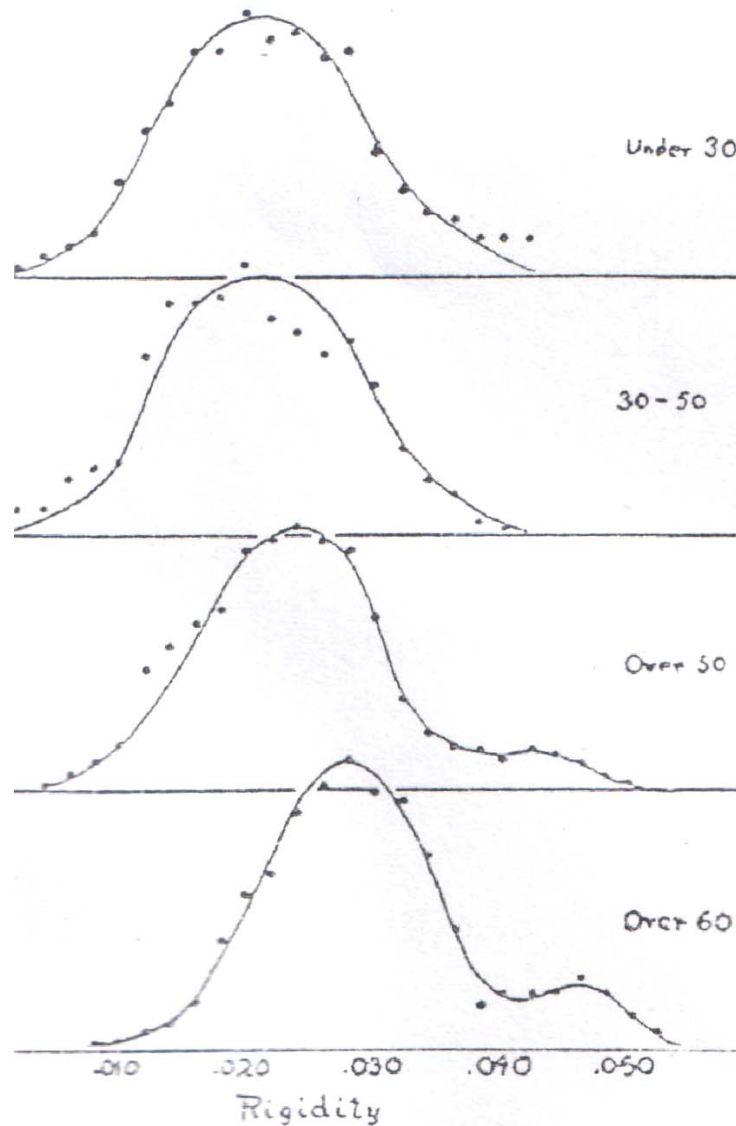
**Εικόνα 8** . Συχνότητα κατανομής διαφόρων τιμών ocular rigidity

Σημαντικά είναι τα αποτελέσματα της έρευνας σχετικά με την συσχέτιση του συντελεστή οφθαλμικής ακαμψίας και

- της ηλικίας
- της διάθλασης
- της καμπυλότητας του κερατοειδή

- **Σχέση ηλικίας με συντελεστή οφθαλμικής ακαμψίας**

Δημιουργήθηκαν 4 ομάδες και από τη γραφική απεικόνιση των μετρήσεων ανά ομάδα προέκυψαν οι κάτωθι γραφικές παραστάσεις .



**Εικόνα 9.** Γραφήματα τιμών της οφθαλμικής ελαστικότητας-ακαμψίας σε 4 ηλικιακές ομάδες

Με την παρατήρηση των γραφικών παραστάσεων καταλήγουμε στα εξής :

ακολουθούν κανονική κατανομή και οι γραφικές των 2 πρώτων ομάδων είναι συμμετρικές και σχεδόν ταυτίζονται, ενώ οι γραφικές των 2 τελευταίων ομάδων παρουσιάζουν ασυμμετρία, όπου και οι τιμές του συντελεστή οφθαλμικής ακαμψίας είναι ιδιαίτερα αυξημένες. Σε νεότερες έρευνες που έγιναν βρέθηκε να υπάρχει ισχυρή θετική συσχέτιση της ηλικίας και της οφθαλμικής ευενοδοτότητας. Συγκεκριμένα με την αύξηση

της ηλικίας ο σκληρός γίνεται πιο δύσκαμπτος και αυξάνεται και η τιμή του συντελεστή οφθαλμικής ακαμψίας.

- **Επίδραση της αξονικής διάθλασης στις μετρήσεις του συντελεστή οφθαλμικής ακαμψίας**

Παρατηρήθηκε ότι οι τιμές του συντελεστή οφθαλμικής ακαμψίας είναι μεγαλύτερες στα υπερμετροπικά μάτια από ότι στα εμμετροπικά καθώς και στα μυωπικά. Πιο συγκεκριμένα η οφθαλμική ακαμψία ακολουθεί την εξής κατανομή

$$\text{υπερμετροπικά} > \text{εμμετροπικά} > \text{μυωπικά}$$

Δηλαδή η τιμή της οφθαλμικής ακαμψίας είναι αντιστρόφως ανάλογη του όγκου του οφθαλμού και τα μυωπικά μάτια είναι λιγότερο διασταλτά από ότι αναμένεται

- **Επίδραση της καμπυλότητας του κερατοειδή**

Για τη μέτρηση χρησιμοποιήθηκε κερατόμετρο και έγινε σύγκριση των δεδομένων σχετικά με τον κερατοειδικό αστιγματισμό και την ακτίνα καμπυλότητας . Δεν βρέθηκε σχέση μεταξύ αστιγματισμού και του συντελεστή οφθαλμικής ακαμψίας (η ελαστικότητα δεν παίζει ρόλο στις τονομετρικές μετρήσεις), σε αντίθεση με την ακτίνα καμπυλότητας με την οποία σχετίζονται ισχυρά (αρνητική συσχέτιση) .

Σημαντικό είναι το γεγονός ότι η τιμή της οφθαλμικής ελαστικότητας είναι μεγάλη σε μάτια με μικρή ακτίνα καμπυλότητας. Επομένως τα μάτια με επίπεδο κερατοειδή είναι περισσότερο διασταλτά ( μεγάλη ακτίνα καμπυλότητας -> μικρή τιμή rigidity).

## 2.4 Νεότερες έρευνες

Μετά την παρουσίαση της έρευνας του Friedenwald αρκετοί ερευνητές ασχολήθηκαν με τον υπολογισμό και τις κλινικές εφαρμογές της οφθαλμικής ακαμψίας<sup>305-308</sup>.

Η πειραματική μέθοδος η οποία ακολουθήθηκε είναι η κάτωθι:

- Εισαγωγή υγρού στον πρόσθιο θάλαμο του οφθαλμού
- Μέτρηση ενδοφθάλμιας πίεσης
- Συσχετισμός της μετρούμενης ενδοφθάλμιας πίεσης και του εισερχόμενου υγρού.

Με βάση την εξίσωση του Friedenwald  $\Delta V = 1/K \log(P_2/P_1)$ ,  $K=0.0215$ ), έγινε και η εξαγωγή των νέων εξισώσεων. Σε αντίθεση με τον Friedenwald, ο οποίος υποστήριζε ότι η τιμή του  $K$  (συντελεστής οφθαλμικής ακαμψίας) είναι σταθερή, από τις νέες μελέτες προέκυψε ότι το  $K$  είναι κυμαινόμενο και συγκεκριμένα μειώνεται όσο αυξάνεται η ενδοφθάλμια πίεση. Τελευταία το ερευνητικό ενδιαφέρον για την οφθαλμική ελαστικότητα έχει αναθερμανθεί διότι υπάρχουν ερευνητικές ενδείξεις ότι η οφθαλμική ελαστικότητα σχετίζεται με κλινικές εφαρμογές, όπως η παθολογική μυωπία (μεταβολές στις ελαστικές μηχανικές ιδιότητες του σκληρού), το γλαύκωμα, η διαθλαστική χειρουργική, μεταβολές στις αιμοδυναμικές ιδιότητες (ocular blood flow) του οφθαλμού και διάφορες σχετιζόμενες παθολογικές καταστάσεις<sup>307-310</sup>.

## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## 1. Σκοπός

Λαμβάνοντας υπόψιν την κλινική σημασία για διάφορες οφθαλμικές παθήσεις που μπορεί να έχει η οφθαλμική ελαστικότητα και ο συντελεστής οφθαλμικής ακαμψίας, στην παρούσα διδακτορική διατριβή έγινε προσπάθεια δημιουργίας μιας επεμβατικής συσκευής προσδιορισμού της οφθαλμικής ελαστικότητας σε μια μεγάλη σειρά ασθενών σε κλινικά μετρήσιμες μεταβολές της ενδοφθάλμιας πίεσης και η συσχέτιση της οφθαλμικής ελαστικότητας με άλλες παραμέτρους όπως η ηλικία του ασθενούς, διαφόρων μεταβλητών του οφθαλμού (όπως το αξονικό μήκος και πάχος κερατοειδούς) καθώς και με την ύπαρξη ηλικιακής εκφύλισης ωχράς.

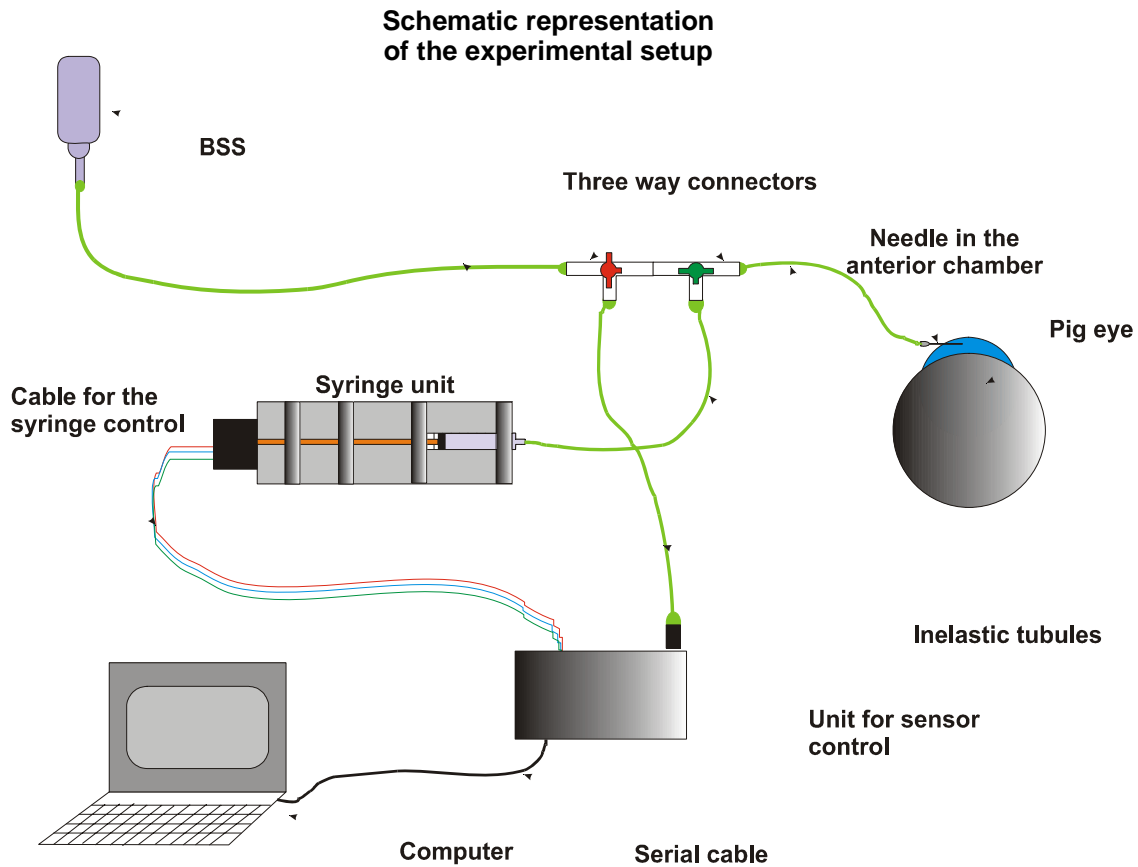
## 2. Υλικό και μέθοδος

### *Περιγραφή συσκευής μέτρησης*

Η φαινόμενη ελαστικότητα του οφθαλμού για κάθε τιμή ενδοφθάλμιας πίεσης μπορεί να οριστεί ως το αντίστροφο της κλίσης της καμπύλης πίεσης –όγκου του δεδομένου βολβού (αντίστροφο του συντελεστή οφθαλμικής ελαστικότητας). Η μεθοδολογία που χρησιμοποιήθηκε για τον προσδιορισμό του συντελεστή οφθαλμικής ακαμψίας (και κατ' επέκταση της οφθαλμικής ελαστικότητας) περιλαμβάνει την ελεγχόμενη, δοσομετρική ενδοβόλβια έγχυση μη συμπιεστού υγρού με ταυτόχρονη μέτρηση της ενδοφθάλμιας πίεσης.

Η συσκευή μέτρησης που χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα μελέτη αποτελείται από 3 βασικά μέρη (Εικ.10,11):

1. Τη συσκευή αυτόματης προώθησης σύριγγας μέσω βηματικού συστήματος που ελέγχεται από ηλεκτρονικό υπολογιστή
2. Την ηλεκτρονική συσκευή που συμπεριλαμβάνει ειδικό διαφορικό αισθητήρα πίεσης που ελέγχεται από μικροεπεξεργαστή που συμπεριλαμβάνεται στο ηλεκτρονικό κύκλωμα
3. Το ηλεκτρονικό υπολογιστή και το αντίστοιχο λογισμικό που ελέγχει τις μετρήσεις του αισθητήρα της πίεσης και την κίνηση της δοσομετρικής συσκευής.



**Εικόνα 10.** Σχηματική απεικόνιση της συσκευής μέτρησης της οφθαλμικής ελαστικότητας

Συγκεκριμένα μερικά από τα βασικά χαρακτηριστικά του συστήματος είναι:

**Όρια Διακύμανσης Πίεσης :** 0 – 5 bar

**Όρια Διακύμανσης Όγκου :** 0 – 500 μl

**Ευαισθησία Πίεσης :** 0,52 μm Hg

**Ευαισθησία Όγκου :** 0,08 μl/step

**Χρόνος ανταπόκρισης του αισθητήρα :** 1 msec

Μέσω του λογισμικού μπορεί να ελεγχθεί : α) η συνολική ποσότητα σε μl του εκχυόμενου υγρού στον οφθαλμό, β) ο αριθμός των μετρήσεων που θα ληφθούν.

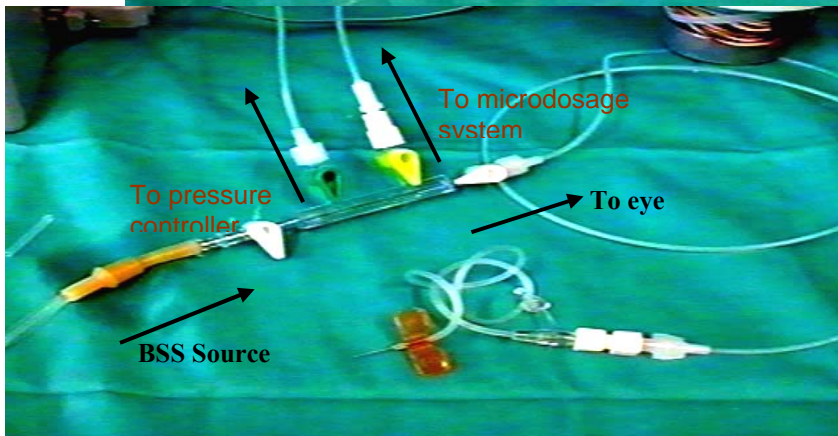
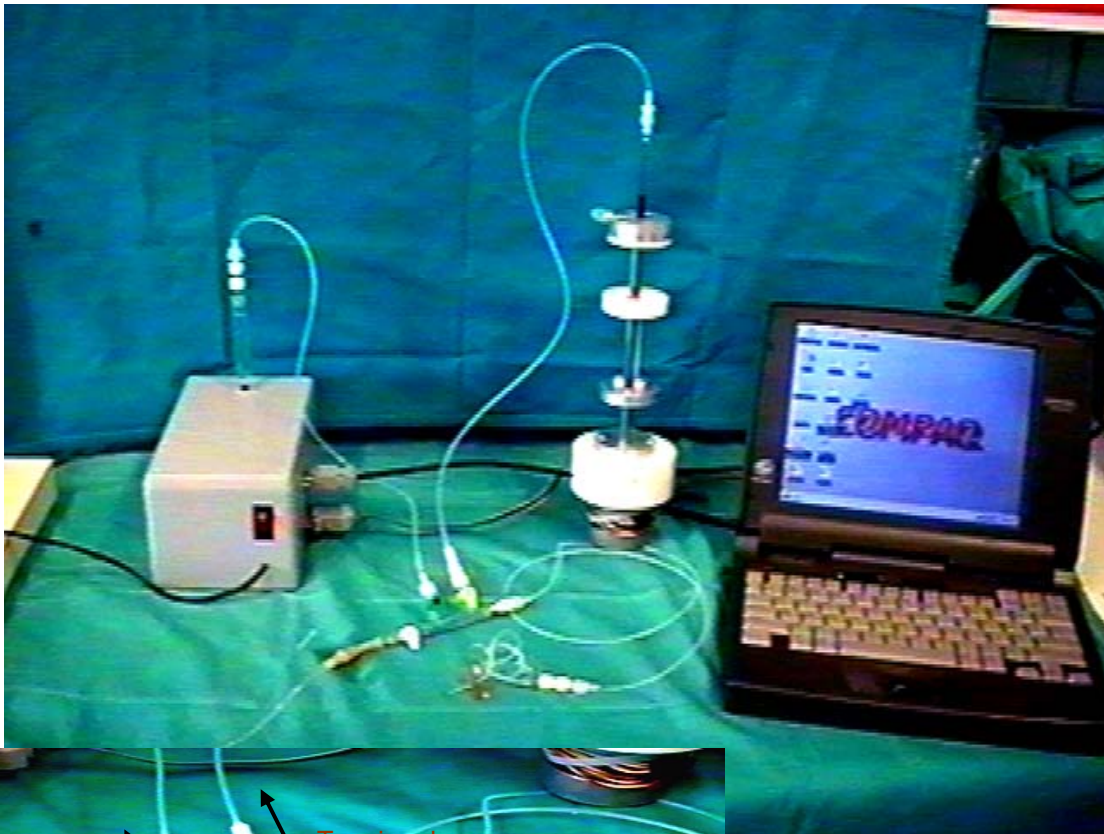


Οι υπολογισμοί για τις ποσότητες του εκχυόμενου υγρού για κάθε μέτρηση έγιναν αυτόματα από το σύστημα με ταυτόχρονη σύνδεση στη συσκευή αυτόματης προώθησης σύριγγας. Οι μετρήσεις εισάγονταν σε αρχείο όπου καταγράφονταν οι αντίστοιχοι εκχυόμενοι όγκοι και οι πιέσεις στους συγκεκριμένους όγκους.

Ένα εξειδικευμένο πρόγραμμα υπολογισμού (Quick-Basic 5.0;Microsoft, Redmond, WA) αναπτύχθηκε για τον έλεγχο του μηχανικού δοσομετρικού συστήματος και την καταγραφή των μετρήσεων. Ο μετατροπέας της διαφορικής πίεσης (0-5 psi, 1-ms χρόνος ανταπόκρισης, μοντέλο 286-686omponents, Ltd., Ταίπει) κατασκευάστηκε μαζί με ένα ηλεκτρονικό ενισχυτή καθώς και ένα 12-bit A/D μετατροπέα όπου επικοινωνούσε με την υπολογιστική μονάδα μέσω ενός συνδέσμου μεταφοράς δεδομένων (RS-232; RS Components, Ltd.). Το δοσομετρικό σύστημα αποτελούταν από ένα μηχανισμό με διαβαθμίσεις σταθερών δόσεων (1.8° βήμα γωνίωσης, μοντέλο 440-420; RS Components, Ltd.) και μια σύριγγα χωρητικότητας 1-mL (all borosilicate glass insulin syringe; Vygon, Ecouen, France). Ο δοσομετρικός μηχανισμός, ελεγχόμενος από τον υπολογιστή, μετακινούσε την σύριγγα μέσω μιας βίδας μεγέθους 6χιλ. Η ευαισθησία του μηχανισμού μέτρησης-καταγραφής της πίεσης καθώς υπολογίστηκε από τον μετατροπέα A/D σε ένα δυναμικό εύρος σε σχέση με το συνολικό εύρος πίεσης, ήταν 0.015 mmHg. Ο συνδυασμός των παραπάνω μηχανισμών είχε σαν αποτέλεσμα την ανάλυση όγκων 0.08μL.

Το σύστημα κατανομής υγρών αποτελούνταν από δύο στρόφιγγες και τρεις μη διαστελόμενους σωλήνες των 50cm μήκους (1mm διαμέτρου, αντίστασης έως 40kg/cm<sup>2</sup>; Lectro-Cath 1155.05;Vygon). Οι σωλήνες ήταν συνδεδεμένες με τις στρόφιγγες-καταναμητές και σχημάτιζαν ένα κλειστό σύστημα που περιλάμβανε τον μετατροπέα της

πίεσης, την σύριγγα, τον δοχείο συλλογής του ισότονου διαλύματος και τον εξεταζόμενο οφθαλμό. Ιδιαίτερη φροντίδα λαμβάνονταν για τον αποκλεισμό οποιασδήποτε διαρροής υδατοειδούς υγρού από το σύστημα. Το ισότονο διάλυμα εισέρχονταν στον πρόσθιο θάλαμο του οφθαλμού από ένα καθετήρα 22-g (φλεβοκαθετήρας-Vygon).



**Εικόνα 11.** Απεικόνιση του συστήματος μέτρησης. Η μονάδα του υπολογιστή, το μικρο-δοσομετρικό σύστημα και ο ρυθμιστής πίεσης φαίνονται στην εικόνα. Το σύστημα κυκλοφορίας απεικονίζεται στην κάτω αριστερή φωτογραφία

Ο καταγραφέας πίεσης βαθμονομήθηκε μετά από μέτρηση της πίεσης με την βοήθεια στήλης απεσταγμένου νερού ενώ γινόταν αυτόματα η μετατροπή των mm στήλης νερού σε mm στήλης Hg (76 mmHg ισοδυναμούν με 10600 mm νερού). Πριν από κάθε μέτρηση, ο καταγραφέας-μετατροπέας βαθμονομούταν με κλειστή έξοδο για την ανίχνευση πιθανών διαρροών από το σύστημα κατανομής των υγρών.

Για τον έλεγχο της επαναληψιμότητας των μετρήσεων και για τον έλεγχο της πιθανότητας η προσωρινή αύξηση της ενδοφθάλμιας πίεσης από την πρώτη μέτρηση να επηρεάσει τα αποτελέσματα της δεύτερης μέτρησης, πραγματοποιήθηκαν για κάθε οφθαλμό δύο μετρήσεις. Η επαναληψιμότητα της μεθόδου ορίστηκε σαν δύο φορές το εύρος διακύμανσης της διαφοράς των δύο μετρήσεων. Η γραφική παράσταση των διαφορών των δύο μετρήσεων σε σχέση με την μέση τιμή του συντελεστή οφθαλμική ευενδοτότητας υποδηλώνει οποιαδήποτε συσχέτιση μεταξύ του σφάλματος της μέτρησης και της μέσης τιμής των μετρήσεων.

#### *Ασθενείς*

- *Προσδιορισμός επαναληψιμότητας της μεθόδου-αρχικές μετρήσεις*

Ο συντελεστής οφθαλμικής ακαμψίας υπολογίστηκε καταρχήν σε 79 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ενδοφθάλμια επέμβαση αφαίρεσης καταρράκτη υπό οπισθοσβόλβια αναισθησία, μετά από ενδοφθάλμια εγχυση 200μL ισότονου διαλύματος (σε βήματα των 4.5μL; BSS, Alcon Laboratories, Fort Worth, TX) μέσω του σκληροκερατοειδούς ορίου στον πρόσθιο θάλαμο. Ένας οφθαλμός από κάθε ασθενή περιλήφθηκε στην μελέτη (79 οφθαλμοί). Ο απαιτούμενος αριθμός ασθενών που συμπεριλήφθηκαν σε αυτή την φάση της μελέτης υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας τις σταθερές  $\alpha=0.05$  και  $\beta=0.20$  και την

υπολογιζόμενη μεταβολή από την βιβλιογραφία του συντελεστή οφθαλμικής ακαμψίας<sup>300</sup>. Από το σύνολο των ασθενών 42 ήταν άντρες (53%).

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τις αρχές της διακήρυξης του Ελσίνκι. Όλοι οι ασθενείς ήταν ενημερωμένοι για την συμμετοχή τους στο ερευνητικό πρωτόκολλο και τους σκοπούς και τις μεθόδους της μελέτης και όλοι έδωσαν την έγγραφη συγκατάθεση τους.

Για την ελαχιστοποίηση των πιθανών επιδράσεων των μεταβολών στην παραγωγή και αποχέτευση του υδατοειδούς υγρού (που μπορεί να επηρεάσει τις μετρήσεις της οφθαλμικής ευενδοτότητας), κριτήρια αποκλεισμού των ασθενών από την παρούσα φάση της μελέτης ήταν η ύπαρξη γλαυκώματος, η οφθαλμική υπερτονία και η προηγούμενη οφθαλμική επέμβαση.

Το κεντρικό πάχος του κερατοειδούς μετρήθηκε σε 51 ασθενείς με παχυμετρία υπερήχων (50 M-Hz; Corneo-GAGE; Sonogage Inc., Cleveland, OH). Το κεντρικό πάχος του κερατοειδούς δεν υπολογίστηκε σαν μετρούμενη παράμετρος στον αρχικό σχεδιασμό της μελέτης. Παρόλα αυτά, και λόγω του αυξημένου επιστημονικού ενδιαφέροντος στην πρόσφατη βιβλιογραφία, ο υπολογισμός και αυτής της παραμέτρου στην παρούσα μελέτη κρίθηκε αναγκαίος και όλοι οι ασθενείς ανακλήθηκαν για μέτρηση του κεντρικού πάχους του κερατοειδούς. 51 ασθενείς από τους 79 ανταποκρίθηκαν στην πρόσκληση.

Όλες οι μετρήσεις έγιναν υπό οπισθοβόλβια αναισθησία (1:1 ξυλοκαΐνη-μαρκαΐνη σε μείγμα όγκου 5mL). Η επέμβαση-μέτρηση άρχισε περίπου 15 λεπτά μετά την οπισθοβόλβια ένεση. Πραγματοποιήθηκε σε συνθήκες αντισηψίας και όλα τα υλικά που χρησιμοποιήθηκαν (σωληνώσεις, βελόνες και σύριγγες) αποστειρώθηκαν σε αέριο αποστείρωσης. Μετά την ένεση της βελόνας στον πρόσθιο θάλαμο η ενδοφθάλμια

πίεση ρυθμίστηκε στο 10mmHg μετά από ανταλλαγή υδατοειδούς-φυσιολογικού ορού. Κατά την μέτρηση επιπρόσθετες ποσότητες ισότονου διαλύματος ενέθηκαν στον πρόσθιο θάλαμο σε βήματα των 4.5μL, ακολουθούμενα από διαλύματα των 1 sec για την επίτευξη ισορροπίας του συστήματος (μεταξύ του προσθίου θαλάμου-των σωλήνων παροχέτευσης). Το χρονικό αυτό διάστημα καθυστέρησης-ισορροπίας του συστήματος επιλέχθηκε μετά από αποτελέσματα σε πειραματικά μοντέλα (κουνέλια). Οι γραφικές παραστάσεις από τα αποτελέσματα που προέκυψαν όταν η καθυστέρηση στις μετρήσεις ρυθμίστηκε στο ένα δευτερόλεπτο ήταν επαρκώς ομαλές επιβεβαιώνοντας ότι το σύστημα βρισκόταν κατά την διάρκεια της μέτρησης σε ισορροπία. Επιπρόσθετα, ο αυξημένος ρυθμός έγχυσης συγκρινόμενος με τον θεωρητικό χρόνο παραγωγής και αποχέτευσης του υδατοειδούς υγρού (264 μL/min έναντι 4.1 μL/min, αντίστοιχα) και ο αποκλεισμός των οφθαλμών με διάφορες παθολογικές καταστάσεις (όπως οφθαλμοί που είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη επέμβαση ή γλαυκωματικοί οφθαλμοί) ελαχιστοποίησε την πιθανότητα του πιθανού επηρεασμού των αποτελεσμάτων από τις διακυμάνσεις του υδατοειδούς υγρού. Μετά από κάθε έγχυση υγρού, η ενδοφθάλμια πίεση μετρήθηκε δύο φορές, και καταγράφηκε η μέση πίεση, καθώς και η αντίστοιχη εκγχεόμενη ποσότητα υγρού. Η μέτρηση συνεχίστηκε έως η τελική ενδοφθάλμια πίεση έφτασε στην τιμή των 60mmHg ή ο συνολικά εκγχεόμενος όγκος 200μL (όποιο έφτανε πρώτο). Το σύστημα τότε ρυθμίστηκε ξανά στην ενδοφθάλμια πίεση των 10mmHg, και η μέτρηση επαναλήφθηκε.

Όλες οι μετρήσεις έγιναν κάτω από συνεχή παρακολούθηση με μικροσκόπιο για την αποφυγή διαρροής υδατοειδούς από το σύστημα συνδέσεων.

- *Μελέτη του συντελεστή οφθαλμικής ακαμψίας σε ασθενείς με ΗΕΩ*

Μετά το υπολογισμό της οφθαλμικής ελαστικότητας και του συντελεστή οφθαλμικής ακαμψίας σε ένα μεγάλο αριθμό ασθενών (όπου πιστοποιήθηκε και η επαναληψιμότητα της μεθόδου), η σχέση πίεσης-όγκου και ο συντελεστής οφθαλμικής ακαμψίας συγκρίθηκε μεταξύ ασθενών με ηλικιακή εκφύλιση ωχράς και ασθενών παρόμοιας ηλικιακής κατανομής (ομάδα ελέγχου) που χειρουργήθηκαν για καταρράκτη. Για την επίτευξη στατιστικής σημαντικότητας σε επίπεδο σημαντικότητας 0.80 με πιθανότητα Type II στατιστικού λάθους  $\beta = 0.20$  με πιθανότητα διακύμανσης της οφθαλμικής ελαστικότητας  $6.09 \cdot 10^{-5}$  απαιτήθηκε για αυτή τη φάση της μελέτης ένα δείγμα ασθενών τουλάχιστον 16 για κάθε από τα τρεις ομάδες ασθενών (ομάδα ελέγχου, νεοαγγειακή ή μη-νεοαγγειακή μορφή της ΗΕΩ). Έτσι εξετάστηκαν 16 ασθενείς με ΗΕΩ νεοαγγειακού και 16 με μη-νεοαγγειακού τύπου καθώς και 44 ασθενείς σαν ομάδα ελέγχου. Η σχέση πίεσης-όγκου μελετήθηκε ακριβώς με το προηγούμενο σύστημα και διαδικασία. Ένας οφθαλμός από κάθε ασθενή συμμετείχε στην μελέτη.

Μετά από έγγραφη συναίνεση των ασθενών ως προς την συμμετοχής τους στο πρωτόκολλο οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε πλήρη οφθαλμολογική εξέταση. Στην οφθαλμολογική εξέταση συμπεριλαμβάνονταν η οπτική οξύτητα, η εξέταση στην σχισμοειδή λυχνία, η μέτρηση της ενδοφθάλμιου πίεσεως, η άμεση οφθαλμοσκόπηση και φωτογραφίες βυθού. Για την ελαχιστοποίηση του επηρεασμού των αποτελεσμάτων από τις πιθανές μεταβολές στην παραγωγή και απαγωγή του υδατοειδούς υγρού (που μπορεί να μεταβάλλει τις μετρήσεις της οφθαλμικής ευενδοτότητας) ίσχυσαν τα ίδια κριτήρια αποκλεισμού ασθενών με την πρώτη φάση της μελέτης (εκτός από την περίπτωση της φωτοδυναμικής θεραπείας στους ασθενείς με χοριοειδική νεοαγγείωση). Η ομάδα

ελέγχου αποτελούνταν από ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επέμβαση αφαίρεσης καταρράκτη χωρίς καμία ένδειξη ΗΕΩ (αρχόμενης ή προχωρημένου σταδίου της νόσου).

Οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν ως έχων ΗΕΩ με βάση τα ευρήματα της κλινικής εξέτασης και της φλουοροαγγειογραφίας. Η ΗΕΩ κατηγοριοποιήθηκε ως νεοαγγειακή (υγρή) ή μη-νεοαγγειακή (ξηρή). Η νεοαγγειακή μορφή περιελάμβανε την ορώδη ή αιμορραγική αποκόλληση του μελάγχροου επιθηλίου ή του νευροαμφιβληστροειδούς, ενδο- και υπο-αμφιβληστροειδικές ή υπο του μελάγχρου επιθηλίου αιμορραγίες ή υποαμφιβληστροειδικές ινώδης ουλές ή συνδυασμό αυτών. Η μη νεοαγγειακές ΗΕΩ περιελάμβαναν την παρουσία ενός από τα παρακάτω: περιοχές με υπερ- ή υπο-μελαχρωστικές περιοχές σε συνδυασμό με την ύπαρξη drusen ή την παρουσία μιας κεντρικής περιοχής ατροφίας του μελαγχρόου επιθηλίου με εμφανή τα χοριοειδικά αγγεία χωρίς όμως σημεία νεοαγγειακής ΗΕΩ στο ίδιο οφθαλμό. Όλοι οι ασθενείς με νεοαγγειακή ΗΕΩ είχαν υποβληθεί σε θεραπεία (φωτοδυναμική θεραπεία) για την χοριοειδική νεοαγγείωση. Αλλοιώσεις οι οποίες θεωρήθηκε ότι αποτελούν αποτέλεσμα μιας γενικότερης συστηματικής νόσου όπως διαβήτης, χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια, υψηλή μυωπία, τραύμα και συγγενείς παθήσεις εξαιρέθηκαν από την μελέτη.

- *Στατιστική ανάλυση*

Τα αποτελέσματα μας εκφράστηκαν με την μορφή μέσος όρος±απόκλιση (εύρος) με 95% διάστημα αξιοπιστίας. Το ανεξάρτητο-δειγμάτων t-test χρησιμοποιήθηκε για τον συσχετισμό της παραμέτρου του συντελεστή οφθαλμικής ακαμψίας με τις αντίστοιχους ποιοτικές παραμέτρους όπως η παρουσία σακχαρώδη διαβήτη, αρτηριακής υπέρτασης, ενώ η γραμμική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε για τον έλεγχο συνεχών μεταβλητών όπως η

ηλικία των ασθενών, το οφθαλμικό αξονικό μήκος και το πάχος του κερατοειδούς. Πολυπαραγοντική γραμμική ανάλυση έγινε για τον έλεγχο ανεξάρτητων μεταβλητών που συσχετίζονται με την οφθαλμική ελαστικότητα (όλες οι παράμετροι ελέγχθηκαν ταυτόχρονα).

Για την μελέτη και σύγκριση των μέσων τιμών της οφθαλμικής ελαστικότητας για τους ασθενείς με ΗΕΩ και την ομάδα ελέγχου, χρησιμοποιήθηκε η ανεξάρτητη δειγμάτων δοκιμασία t (independent sample t-test). Για την σύγκριση των δύο υποομάδων της ΗΕΩ και της ομάδας ελέγχου, χρησιμοποιήθηκαν η μη παραμετρική μέθοδος των Kruskal-Wallis (εξαιτίας της ετερογένειας του δείγματος) και το Mann-Whitney. Το επίπεδο σημαντικότητας καθορίστηκε στο 5%.

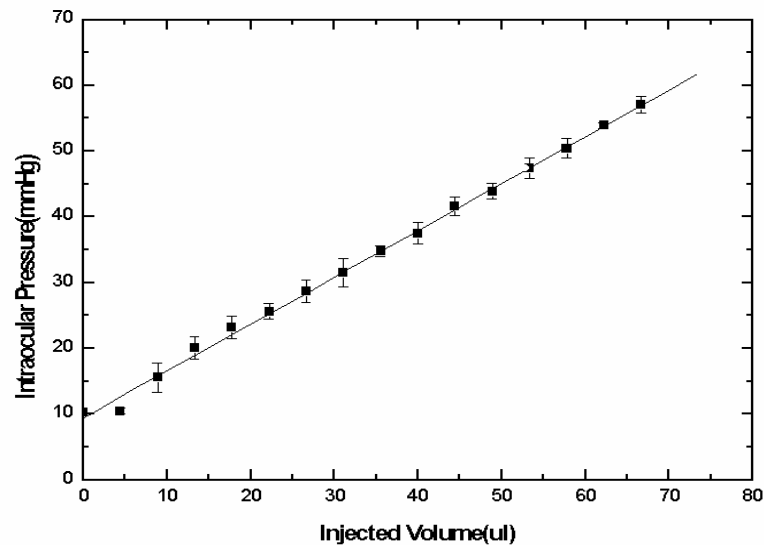


### 3. Αποτελέσματα

#### Προσδιορισμός του συντελεστή οφθαλμικής ακαμψίας-έλεγχος της επαναληψιμότητας της συσκευής

Η κλίση της καμπύλης πίεσης-όγκου από τις μετρήσεις χρησιμοποιήθηκε για το διάστημα πιέσεων μεταξύ 10 έως 60 mmHg χρησιμοποιώντας την γραμμική ανάλυση (μέθοδος των ελάχιστων τετραγώνων)

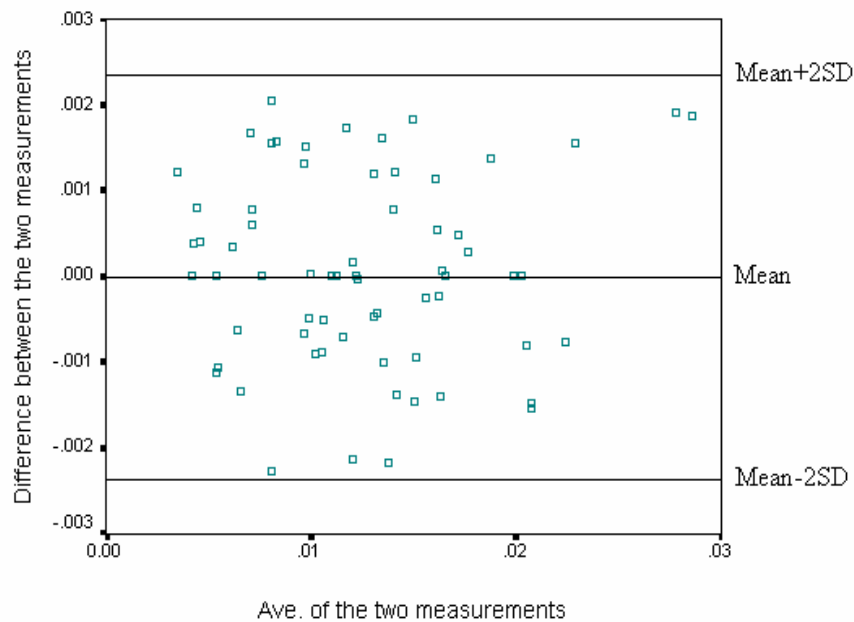
Κανένας από τους εξεταζόμενους ασθενείς δεν παρουσίασε κάποια διεγχειρητική ή μετεγχειρητική επιπλοκή. Στην εικόνα 12 παρουσιάζονται οι μετρήσεις της πίεσης σε σχέση με τον εκχεόμενου όγκου μέσα στον οφθαλμό. Δύο συνεχόμενες μετρήσεις για τον κάθε οφθαλμό πραγματοποιήθηκαν, και ο μέσος όρος±εύρος διακύμανσης παρουσιάστηκε σε κάθε σημειακή μέτρηση. Ο μέσος όρος των μετρήσεων χρησιμοποιήθηκε για τον υπολογισμό της κλίσης της καμπύλης για τον υπολογισμό της οφθαλμικής ελαστικότητας.



**Εικόνα 12.** Γραφική απεικόνιση των μετρήσεων της συσχέτισης ενδοφθάλμιου πίεσης και εκχυόμενου όγκου

Η γραμμική ανάλυση (linear regression) χρησιμοποιήθηκε για τον υπολογισμό της οφθαλμικής διατασιμότητας στο σύνολο των 79 οφθαλμών. Ο μέσος όρος  $R^2$  συντελεστής για όλες τις γραμμικές αναλύσεις ήταν  $0.9203 \pm 0.0049$ . Το επίπεδο του  $R^2$  δικαιολογεί την γραμμική προσέγγιση για το εύρος πίεσης το οποίο χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα ανάλυση.

Ο συντελεστής οφθαλμικής ακαμψίας ( $k=dP/dV$  σε mmHg] υπολογίστηκε από την κλίση της γραφικής παράστασης πίεση προς εκχεόμενο όγκο για το εύρος πιέσεων (10-35 mmHg) στο οποίο έγινε η ανάλυση και βρέθηκε  $0.0126$  mmHg/ $\mu$ L (95% εύρος αξιοπιστίας : 0.0112-0.0149). Ο συντελεστής επαναληψιμότητας (ΣΕ; το διπλάσιο του εύρος διακύμανσης του μέσου όρου των διαφορών μεταξύ των δύο μετρήσεων) ήταν 0.0023 (Εικ. 13).

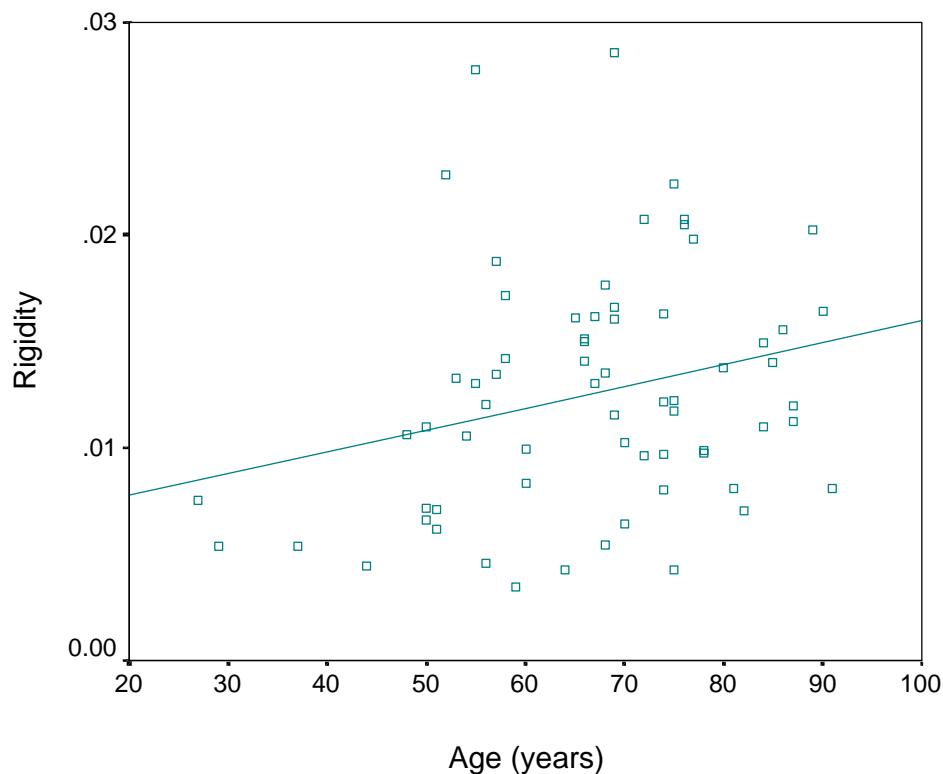


**Εικόνα 13.** Συσχέτιση της διαφοράς μεταξύ των δύο συνεχόμενων μετρήσεων έναντι του μέσου όρου των δύο μετρήσεων (συντελεστής επαναληψιμότητας)

*Οφθαλμική ελαστικότητα σε σχέση με την ηλικία, αξονικό μήκος του οφθαλμού,*

*σακχαρώδη διαβήτη, Αρτηριακή υπέρταση*

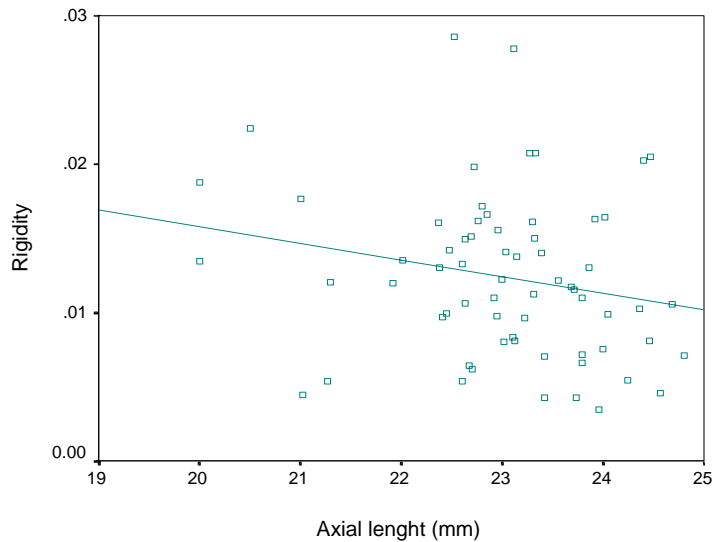
Ο μέσος όρος ηλικίας των ασθενών ήταν  $65 \pm 13.9$  χρονών (εύρος, 27-91). Ο μέσος όρος του αξονικού μήκους ήταν  $22.9 \pm 1.1$  mm (εύρος, 20.0-24.8), και ο μέσος όρος του κεντρικού πάχους του κερατοειδούς ήταν  $531.6 \pm 20.9 \mu\text{m}$  (εύρος, 487-576). Είκοσι-πέντε (31.6%) από τους 79 ασθενείς είχαν αρτηριακή υπέρταση, 14 (17.7%) είχαν σακχαρώδη διαβήτη.



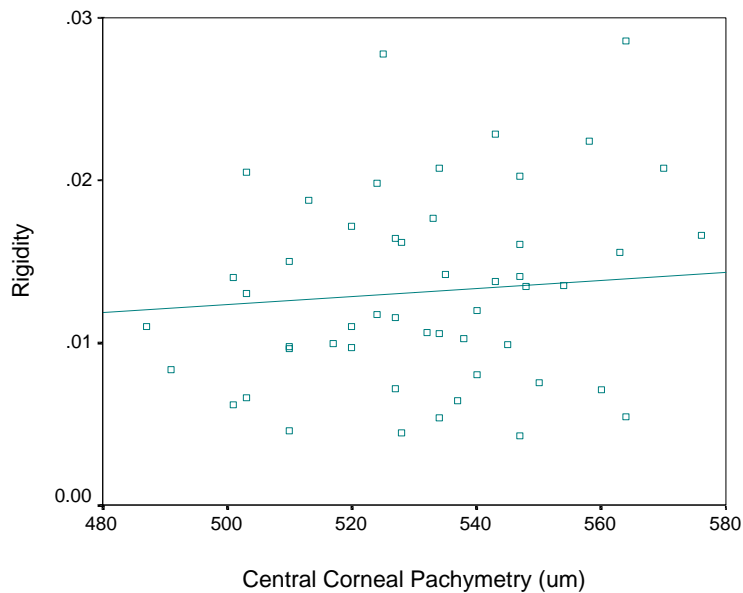
**Εικόνα 14.** Συσχέτιση του συντελεστή οφθαλμικής ακαμψίας και της ηλικίας των ασθενών ( $r=0.27$ ,  $p=0.02$ )

Βρέθηκε στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ του συντελεστή οφθαλμικής ακαμψίας και της ηλικίας των ασθενών ( $r=0.27$ ,  $P=0.02$ ; εικ.14).

Επιπρόσθετα βρέθηκε μια τάση για μειωμένη οφθαλμική ελαστικότητα σε σχέση με το αξονικό μήκος των οφθαλμών ( $r=-0.24$ ,  $P=0.09$ ) (εικ.15), ενώ δεν παρατηρήθηκε στατικά σημαντική συσχέτιση με το κεντρικό πάχος του κερατοειδούς ( $r=0.22$ ,  $P=0.12$ , type II error=0.64; εικ.16).



**Εικόνα 15.** Συσχέτιση του συντελεστή οφθαλμικής ακαμψίας και του αξονικού μήκους των μελετηθέντων οφθαλμών ( $r=-0.24$ ,  $p=0.09$ )



**Εικόνα 16.** Συσχέτιση του συντελεστή οφθαλμικής ακαμψίας και του πάχους του κερατοειδούς ( $r=0.22$ ,  $p=0.12$ )

Παράλληλα, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του συντελεστή οφθαλμικής ακαμψίας και της παρουσίας σακχαρώδη διαβήτη ( $p=0.39$ ), και αρτηριακής υπέρτασης ( $p=0.45$ ). Στην πολυπαραγοντική ανάλυση, κανένας από τους εξεταζόμενους παραμέτρους δεν βρέθηκε να συσχετίζεται με την οφθαλμική ελαστικότητα.

#### Συσχέτιση της οφθαλμικής ελαστικότητας και της ΗΕΩ

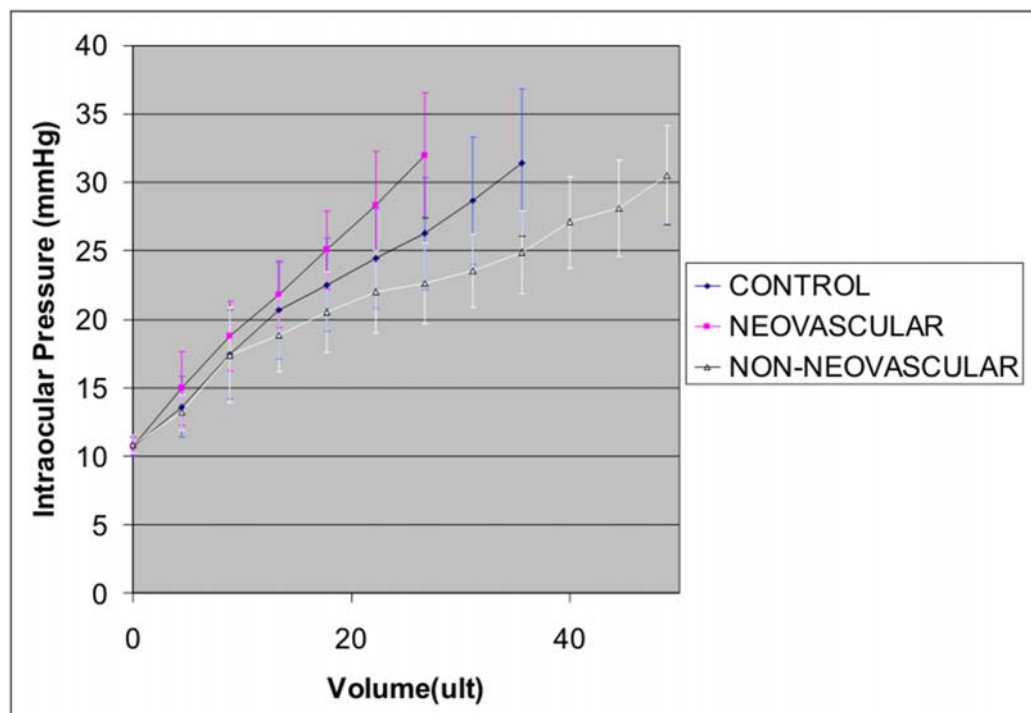
Σε αυτή τη φάση της μελέτης η μέση ηλικία (ΗΕΩ:  $69.89 \pm 15.92$  έναντι ομάδα ελέγχου:  $65.28 \pm 12.34$  έτη,  $p=0.195$ ) – φύλλο (ΗΕΩ: 13 γυναίκες, 40.6% έναντι ομάδα ελέγχου: 17 γυναίκες, 38.6%,  $p=0.513$ ) – αξονικό μήκος οφθαλμού (ΗΕΩ:  $23.14 \pm 0.75$  mm έναντι ομάδα ελέγχου:  $23.04 \pm 1.16$ ,  $p=0.725$ ) των ασθενών με ΗΕΩ και της ομάδας ελέγχου ήταν συγκρίσιμα (Πίνακας 2).

Χαρακτηριστικά	ΗΕΩ ομάδα	Ομάδα ελέγχου	τιμή p
Ηλικία, mean $\pm$ (SD) (χρόνια)	$69.89 \pm 15.92$	$65.28 \pm 12.34$	0.195
Φύλλο (γυναίκες), No (%)	13 (41%)	17 (39%)	0.513
Αξονικό μήκος, mean $\pm$ (SD) (mm)	$23.14 \pm 0.75$	$23.04 \pm 1.16$	0.725

**Πίνακας 2.** Συσχέτιση της ηλικίας, φύλλου και αξονικού μήκους των ασθενών με ΗΕΩ και της ομάδας ελέγχου

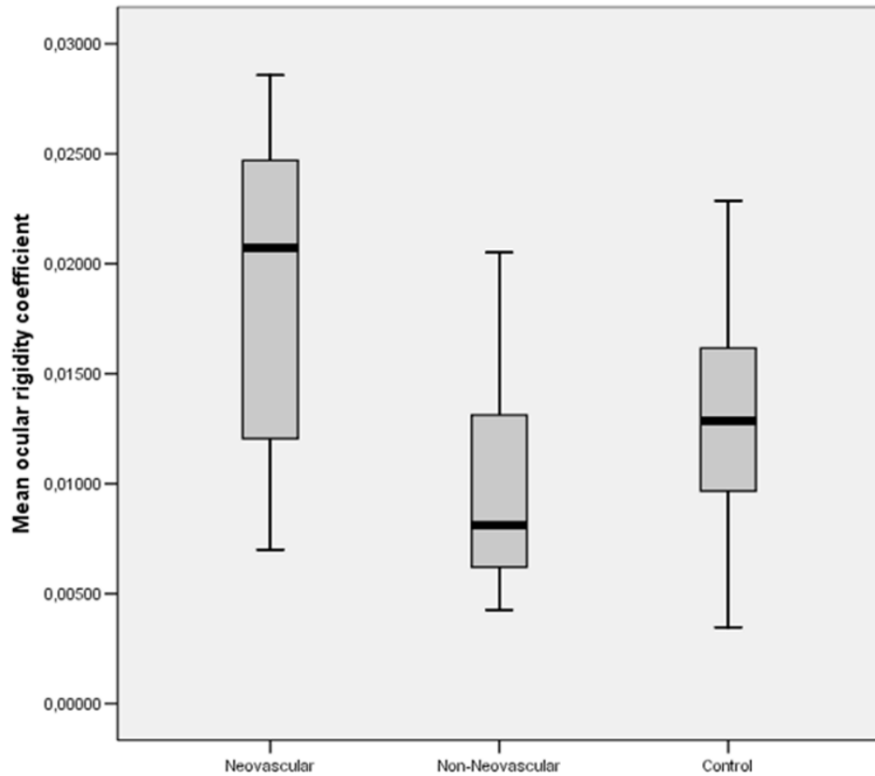
- **Μετρήσεις της συσχέτισης πίεσης-όγκου**

Κανένας από τους εξεταζόμενους ασθενείς δεν παρουσίασε καμία διεγχειρητική ή μετεγχειρητική επιπλοκή. Ο συντελεστής οφθαλμικής ακαμψίας ( $K=dP/dV$  [mmHg.μl<sup>-1</sup>]) υπολογίστηκε από την κλίση της καμπύλης πίεσης σε σχέση με τον όγκο για το μελετούμενο εύρος διακύμανσης ενδοφθάλμιας πίεσης (10 έως 30 mmHg). Η εικόνα 17 καταγράφει τις μετρήσεις της ενδοφθάλμιας πίεσης σε σχέση με τον εκχεόμενο όγκο ισότονου διαλύματος για κάθε οφθαλμό κάθε ομάδας (ομάδα ελέγχου-νεοαγγειακή-μη νεοαγγειακή). Δύο συνεχόμενες μετρήσεις για κάθε οφθαλμό πραγματοποιήθηκαν και η μέση τιμή αυτών υπολογίστηκε για κάθε ασθενή.



**Εικόνα 17.** Μετρήσεις οφθαλμικής ελαστικότητας σε ασθενείς με ΗΕΩ (16 με νεοαγγειακή και 16 με μη-νεοαγγειακή μορφή) και στην ομάδα ελέγχου (44 άτομα)

Στην εικόνα 20 εμφανίζεται το διάγραμμα καταγραφής της οφθαλμικής ακαμψίας για κάθε ένα από τις μελετούμενες ομάδες ασθενών.



**Εικόνα 18.** Μέσες τιμές του συντελεστή οφθαλμικής ακαμψίας σε ασθενείς με ΗΕΩ (16 με νεοαγγειακή και 16 με μη-νεοαγγειακή μορφή) και στην ομάδα ελέγχου (44 άτομα)

Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές μεταβολές στις μετρήσεις του συντελεστή οφθαλμικής ακαμψίας μεταξύ των ασθενών με ΗΕΩ και την ομάδα ελέγχου (ΗΕΩ:  $0.0142 \pm 0.0077$  έναντι της ομάδας ελέγχου:  $0.0125 \pm 0.0049$ ,  $p=0.255$ , ανεξάρτητο t-test). Όταν εξετάστηκαν ανεξάρτητα οι δύο υποομάδες ασθενών με ΗΕΩ (νεοαγγειακή και μη-νεοαγγειακή) και η ομάδα ελέγχου παρατηρήθηκε μια στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ αυτών των υποομάδων (Kruskall-Wallis,  $p=0.008$ ). Η μέση τιμή του συντελεστή οφθαλμικής ακαμψίας ήταν μεγαλύτερη στους ασθενείς με νεοαγγειακή ΗΕΩ έναντι της ομάδας ελέγχου (Νεοαγγειακή ΗΕΩ:  $0.0186 \pm 0.0078$  έναντι ομάδας ελέγχου:  $0.0125 \pm 0.0048$ ,  $p=0.014$ , Mann-Whitney) και ασθενών με μη-νεοαγγειακή ΗΕΩ (νεοαγγειακή ΗΕΩ:  $0.0186 \pm 0.0078$  έναντι μη νεοαγγειακής ΗΕΩ:  $0.0104 \pm 0.0053$ ,

$p=0.004$ , Mann-Whitney) ενώ παρόμοια αποτελέσματα δεν παρατηρήθηκαν μεταξύ της ομάδας ελέγχου και των ασθενών με μη νεοαγγειακή ΗΕΩ (Ομάδα ελέγχου:  $0.0125 \pm 0.0048$  έναντι μη-νεοαγγειακής ΗΕΩ:  $0.0104 \pm 0.0053$ ,  $p=0.130$ , Mann-Whitney).



## 4. Συζήτηση

Μέχρι τώρα, η πιο συνήθης χρησιμοποιούμενη συσχέτιση πίεσης-όγκου ήταν αυτή του Friedenwald's<sup>300</sup>. Η εξίσωση αυτή έχει αμφισβητηθεί λόγω του ότι τα χρησιμοποιούμενα στοιχεία για τον υπολογισμό της ήταν από οφθαλμούς που πρόκειται να υποστούν εξόρυξη. Λόγω των μεταθανάτιων μεταβολών (όπως το οίδημα, η ενεργός αιματική ροή, η δράση των εξοφθάλμιων μυών και η αγγειακή ελαστικότητα σε ένα ζωντανό οφθαλμό) σημαντικές διαφορές έχουν παρατηρηθεί όταν η οφθαλμική ελαστικότητα μετριέται σε ένα ζωντανό οφθαλμό σε σχέση με ένα οφθαλμό που έχει υποστεί εξόρυξη<sup>302,311-313</sup>.

Πολλοί ερευνητές προσπάθησαν να χρησιμοποιήσουν απευθείας μανομετρικές μετρήσεις σε ζώντες οφθαλμούς με σκοπό τον ακριβή προσδιορισμό της οφθαλμικής ελαστικότητας<sup>302,312</sup>. Παρόλα αυτά, ο αριθμός των χρησιμοποιηθέντων οφθαλμών που μετρήθηκαν ήταν αρκετά μικρός και σε όλες των περιπτώσεων οι συγκεκριμένοι οφθαλμοί είχαν σοβαρές παθολογικές καταστάσεις και προγραμματιζόταν για εξόρυξη. Πρόσφατα, οι Silver και Geyer<sup>314</sup> σε μία προσπάθεια τους να αναπτύξουν μια εξίσωση για τον υπολογισμό της οφθαλμικής ελαστικότητας, συγκέντρωσαν όλα τα στοιχεία της βιβλιογραφίας που έγιναν με απευθείας μανομετρικές μετρήσεις σε ζώντες οφθαλμούς. Βασιζόμενοι σε αυτά τα στοιχεία, περιέγραψαν μια νέα εξίσωση που προσαρμόζεται καλύτερα στα μέχρις στιγμής συγκεντρωμένα δεδομένα<sup>314</sup>. Επιπρόσθετα παρατήρησαν ότι χρειάζεται μεγαλύτερος όγκος για την δεδομένη αύξηση της πίεσης από αυτή που δίνεται από την εξίσωση του Friedenwald. Ο κυρίως περιορισμός αυτής της μελέτης

είναι ότι βασίζεται σε συλλεγόμενα στοιχεία από διαφορετικά πειράματα σε ένα σχετικά μικρό αριθμό παθολογικών οφθαλμών (21 οφθαλμοί).

Οι δικές μας απευθείας μανομετρικές μετρήσεις της οφθαλμικής ελαστικότητας δεν δικαιολογεί την χρησιμοποίηση πολύπλοκων εξισώσεων για την περιγραφή της συσχέτισης πίεσης-όγκου μέσα στις κλινικά σημαντικές εύρους πιέσεις. Η καλύτερη δυνατή συσχέτιση των πειραματικών δεδομένων μας επιτεύχθηκε με την γραμμική ανάλυση. Η επιλογή του εύρους πιέσεων μεταξύ των τιμών 10 έως 35 mmHg επιλέχθηκε λόγω του ότι είναι καθοριστικής κλινικής σημασίας μιας και εκεί κυμαίνεται το εύρος των κλινικά σημαντικών ενδοφθάλμιων πιέσεων που συναντάμε στην κλινική πράξη. Επειδή άλλοι ερευνητές έχουν πιστοποιήσει την συσχέτιση μεταξύ της ενδοφθάλμιου πίεσεως και της οφθαλμικής ακαμψίας, χρησιμοποιήσαμε την πίεση των 10mmHg σαν το κοινό σημείο αναφοράς που θα αρχίζαμε την μέτρηση. Παράλληλα, ένα αυτοματοποιημένο σύστημα που πρόσθετε ή αφαιρούσε υγρό από τον πρόσθιο θάλαμο χρησιμοποιήθηκε για την ρύθμιση της ενδοφθάλμιας πίεσης. Έτσι οι μετρούμενες τιμές της οφθαλμικής ελαστικότητας ήταν μέσα στο επιθυμητό κλινικά σημαντικό εύρος των μετρήσεων.

Ένας σημαντικός παράγοντας που δυνητικά θα μπορούσε να επηρεάσει τις μετρήσεις μας και την μετρούμενη οφθαλμική ελαστικότητα σε αυτή την μελέτη ήταν η χρησιμοποίηση της οπισθοβόλβιας αναισθησίας. Η οπισθοβόλβια αναισθησία θα μπορούσε να επηρεάσει την μετρούμενη οφθαλμική ελαστικότητα αυξάνοντας την ενδοφθάλμια πίεση κατά την διάρκεια των μετρήσεων ή αλλάζοντας το σχήμα του οφθαλμού. Ο χρόνος μεταξύ της οπισθοβόλβιας αναισθησίας και την πραγματοποιούμενης μέτρησης (15 λεπτά), καθώς και το γεγονός ότι πριν από τις

μετρήσεις η αρχική πίεση ρυθμίστηκε στο επίπεδο των 10mmHg σε όλους τους οφθαλμούς με την κατάλληλη πλύση/αναρρόφηση υγρού, ελαχιστοποίησε τα πιθανά σφάλματα της μέτρησης. Παράλληλα, η εναλλακτική χρησιμοποίηση των τοπικών σταγόνων μπορεί επίσης να επηρεάσει την μέτρηση των αποτελεσμάτων λόγω των οφθαλμικών κινήσεων και της μη καλής συνεργασίας των ασθενών, αυξάνοντας έτσι την πιθανότητα για διεγχειρητικές επιπλοκές.

Ο μέσος όρος της του συντελεστή οφθαλμικής ακαμψίας ήταν 0.0126mmHg/μL. Στην αρχική του εργασία ο Friedenward<sup>300</sup> παρουσίασε μέσο όρο συντελεστή οφθαλμικής ακαμψίας 0.021 mmHg/μL. Η διαφορά στα αποτελέσματα αυτά μπορεί να οφείλεται στις διαφορές στον υπολογισμό και στην μετρούμενη μεθοδολογία καθώς και στο μετρούμενο δείγμα και στον σχεδιασμό. Οι ερευνητές που χρησιμοποίησαν απευθείας μανομετρικές μετρήσεις παρουσίασαν παρόμοια αποτελέσματα με τα δικά μας<sup>302,314</sup>. Επιπρόσθετα στην παρούσα μελέτη, παρατηρήθηκε μια στατιστικά σημαντική μείωση στην μετρούμενη οφθαλμική ελαστικότητα (αύξηση του συντελεστή οφθαλμικής ακαμψίας) σε σχέση με την ηλικία των ασθενών. Αυτή η αύξηση μπορεί να οφείλεται σε διαφορετικές παραμέτρους όπως στις ηλικιακές μεταβολές των βιομηχανικών ιδιοτήτων του οφθαλμικού υλικού (σκληρός, κερατοειδής και χοριοειδής). Σύμφωνα με την θεωρία του Friedman<sup>110,111</sup> ο σκληρός γίνεται πιο ανελαστικός και μη διατάσιμος με την ηλικία λόγω της γήρανσης. Ένας μη ελαστικός σκληρός περιορίζει την πλήρωση των περιδίνητων φλεβών με συνέπεια να αυξάνει την αντίσταση της φλεβικής απαγωγής. Η σχετική παρεμπόδιση αναπόφευκτα οδηγεί σε διάταση και αποσυμπίεση του χοριοειδικού φλεβικού συστήματος στον οπίσθιο πόλο, καταπονώντας την μεμβράνη του Bruch, των χοριοτριχοειδών, και του αμφιβληστροειδικού μελάχρουσιν επιθηλίου στην

περιοχή της ωχράς. Αυτή η διαδικασία της γήρανσης ίσως είναι πρωταρχικός παράγοντας για την εξήγηση της ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς<sup>110,111</sup>.

Η οφθαλμική ελαστικότητα δεν συσχετίστηκε με άλλους παθολογικές παραμέτρους όπως ο σακχαρώδης διαβήτης και η αρτηριακή υπέρταση. Παρατηρήθηκε μια τάση για αυξημένη οφθαλμική ακαμψία σε ασθενείς με μικρό αξονικό μήκος (οι υπερμετρωπικοί οφθαλμοί ήταν λιγότερο ελαστικοί από τους μυωπικούς) αλλά αυτή η συσχέτιση δεν ήταν στο επίπεδο του στατιστικά σημαντικού επιπέδου.

Άλλη μια σημαντική παράμετρος που μπορεί να επηρεάσει την μέτρηση του συντελεστή οφθαλμικής ακαμψίας ήταν η παχυμετρία του κερατοειδούς. Πολλές μελέτες έχουν συσχετίσει το πάχος του κερατοειδούς με την μετρούμενη ενδοφθάλμια πίεση και την πιθανή επίδραση αυτής στην οφθαλμική ελαστικότητα<sup>315,316</sup>. Στην παρούσα μελέτη, δεν παρατηρήσαμε κάποια στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του συντελεστή οφθαλμικής ακαμψίας και του κεντρικού πάχους του κερατοειδούς. Φαίνεται ότι οι διαφορές στο πάχος του κερατοειδούς στην περιοχή επιπέδωσης (3.06 mm σε διάμετρο για το τονόμετρο του Goldmann) μπορεί να έχουν ένα αυξημένο αποτέλεσμα στις μετρήσεις της ενδοφθάλμιου πίεσεως μέσω τοπικών μεταβολών στην τοπική κερατοειδική ελαστικότητα και στις ελαστικές ιδιότητες του κερατοειδούς, αλλά ίσως επηρεάζουν σε μικρότερο βαθμό την οφθαλμική ελαστικότητα (στο σύνολο του οφθαλμού) η οποία μετρήθηκε στην παρούσα μελέτη. Παρόλα αυτά, τα συμπεράσματα αυτά δεν μπορούν να θεωρηθούν τελικά μιας και η δύναμη της παρούσης συσχέτισης ήταν χαμηλή (type II error=0.64). Περισσότερες μελέτες (που θα συμπεριλάβουν περισσότερους ασθενείς στους οποίους η μέτρηση του κερατοειδικού πάχους θα γίνει

προοπτικά) χρειάζονται για να διερευνηθεί η πιθανή συσχέτιση του κερατοειδούς πάχους και της οφθαλμικής ελαστικότητας.

Επιπρόσθετες παράμετροι του οφθαλμικού σκληρού μπορεί να επηρεάσουν την οφθαλμική ελαστικότητα. Οι Friberg και Fouppan<sup>317</sup> παρατήρησαν ότι οι μεταβολές στο σχήμα και στην κατανομή των ελαστικών δυνάμεων στο κέλυφος του σκληρού είναι οι κυριότερες παράμετροι που συμμετέχουν στην μετρούμενη μειωμένη οφθαλμική ελαστικότητα μετά από επέμβαση περιβροχισμού. Στην παρούσα μελέτη η μετρούμενη οφθαλμική ελαστικότητα περιγράφει την συνολική ανταπόκριση του συστήματος του οφθαλμού χωρίς να ξεχωρίζει τους δύο σημαντικούς συμμετοχικούς παράγοντες: μορφολογικούς και μηχανικούς (υλικούς). Παρόλο που η ανάπτυξη ενός παρόμοιου μοντέλου όπου θα μελετά ξεχωριστά αυτές τις παραμέτρους θα ήταν πολύ πιο λεπτομερές, απαιτούνται πολύπλοκοι υπολογισμοί οι οποίοι μπορεί να αποδεικτούν λιγότερο λειτουργικοί.

Στην συνέχεια της παρούσης μελέτης έγινε προσπάθεια διερεύνησης της πιθανής συσχέτισης της ΗΕΩ με την οφθαλμική ελαστικότητα. Διάφορες οφθαλμικές παράμετροι (όπως η αφαίρεση του καταρρακτικού κρυσταλλοειδούς φακού, το χρώμα της ίριδος και το διαθλαστικό σφάλμα) επιπρόσθετα του καπνίσματος, αθηροσκλήρωσης και γενετικών παραγόντων έχουν ενοχοποιηθεί στην ανάπτυξη της ΗΕΩ<sup>76,93,131,216,318-320</sup>. Το 1989, οι Friedman και συν<sup>321</sup> αναφέρουν ότι η μειωμένη οφθαλμική ελαστικότητα ίσως αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη της ΗΕΩ. Ο πιθανός παθοφυσιολογικός μηχανισμός ο οποίος έχει προταθεί για την πιθανή εξήγηση της πιθανής συσχέτισης είναι ότι ο σκληρός στους οφθαλμούς με ΗΕΩ γίνεται προοδευτικά λιγότερος ελαστικός και μη ευένδοτος, αυξάνοντας έτσι την αντίσταση της φλεβικής κυκλοφορίας και μειώνοντας

έτσι την χοριοειδική κυκλοφορία. Η υπόθεση αυτή επιβεβαιώνεται από άλλες μελέτες όπου καταδεικνύεται μια θετική συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας μειωμένης οφθαλμικής ροής και αγγείωσης στους ασθενείς με εξιδρωματική ΗΕΩ<sup>322</sup>. Επιπρόσθετα, χρησιμοποιώντας έγχρωμο υπέρηχο Doppler, οι Friedman και συν<sup>323</sup> βρήκαν μειωμένη ταχύτητα κίνησης και αυξημένο παλμό στις οφθαλμικές αρτηρίες στους ασθενείς με ΗΕΩ, συμπεραίνοντας ότι η κυκλοφορία του αίματος στις βραχείς οπίσθιες ακτινοειδείς αρτηρίες είναι μικρότερες στους ασθενείς με ΗΕΩ<sup>324</sup>.

Στην δική μας μελέτη, σε αντίθεση με τα αποτελέσματα των Friedman και συν.<sup>321</sup>, δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις μετρήσεις της οφθαλμικής ελαστικότητας (του συντελεστή οφθαλμικής ακαμψίας) μεταξύ της ομάδας ελέγχου και των ασθενών με ΗΕΩ. Παρόλα αυτά, βρέθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση του συντελεστή οφθαλμικής ακαμψίας στους ασθενείς με νεοαγγειακή ΗΕΩ σε σχέση με τους ασθενείς με μη-νεοαγγειακή μορφή ΗΕΩ και της ομάδας ελέγχου. Οι διαφορές αυτές μεταξύ των δύο αυτών μελετών οφείλονται πιθανώς στον διαφορετικό τρόπο της πειραματικής μεθοδολογίας (έμμεση μη επεμβατική έναντι άμεσης επεμβατικής μανομετρικής μεθόδου) και την πιθανότητα της ύπαρξης αυξημένου αριθμού ασθενών με νεοαγγειακή μορφή στο δείγμα των ασθενών με ΗΕΩ (δεν αναφέρεται στην προκειμένη μελέτη η διάκριση μεταξύ νεοαγγειακής και μη-νεοαγγειακής μορφής ΗΕΩ).

Επιπρόσθετα δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές των μετρήσεων της οφθαλμικής ελαστικότητας μεταξύ των ασθενών με μη-νεοαγγειακή μορφή ΗΕΩ και τους ηλικιακά αντίστοιχους ασθενείς της ομάδας ελέγχου. Οι Grunwald και συν<sup>216</sup> αναφέρουν ότι η χοριοειδική κυκλοφορία στην περιοχή της ωχράς παρουσιάζεται μικρότερη στους ασθενείς με μη-εξιδρωματική ΗΕΩ σε σύγκριση με την ομάδα

ελέγχου. Είναι πιθανόν ότι η χοριοειδική κυκλοφορία στην περιοχή της ωχράς μπορεί να μειωθεί σε αυτούς τους ασθενείς λόγω διαφόρων παραγόντων ανεξάρτητων από την οφθαλμική ελαστικότητα. Επιπρόσθετα, οι διαφορές στις μετρήσεις του συντελεστή οφθαλμικής ακαμψίας μεταξύ των ασθενών με μη-νεοαγγειακή και νεοαγγειακή ΗΕΩ μπορεί να υποδεικνύουν ένα διαφορετικό παθοφυσιολογικό μηχανισμό μεταξύ των δύο μορφών της ΗΕΩ.

Τα αποτελέσματα μας υποστηρίζουν την θεωρία του Friedman για την ΗΕΩ τουλάχιστον όσον αφορά την νεοαγγειακή της μορφή<sup>321</sup>. Σύμφωνα με αυτή τη θεωρία η μειωμένη οφθαλμική ελαστικότητα (αύξηση του συντελεστή οφθαλμικής ακαμψίας) έχει σαν αποτέλεσμα την μειωμένη ευενδοτότητα του σκληρού και των χοριοειδικών αγγείων. Καθώς ο σκληρός γίνεται περισσότερο άκαμπτος και ανένδοτος, η πλήρωση των περιδίνητων φλεβών μειώνεται ενώ η αντίσταση των χοριοειδικών αγγείων αυξάνεται, προκαλώντας αλλοιώσεις στην μεμβράνη του Bruch ιδιαίτερα στην περιοχή της ωχράς με τελικό αποτέλεσμα την χοριοειδική νεοαγγείωση (μηχανική θεωρία). Ομοίως, άλλες επιδημιολογικές μελέτες καταδεικνύουν άλλους παράγοντες κινδύνου όπως η αθηροσκλήρωση και η συστηματική υπέρταση μέσω του προαναφερθέντος παθοφυσιολογικού μηχανισμού.

Ένας άλλος πιθανός παθοφυσιολογικός μηχανισμός (επιπρόσθετα της μηχανικής θεωρίας) μέσω του οποίου η αυξημένη οφθαλμική ακαμψία συμμετέχει στην ανάπτυξη της χοριοειδικής νεοαγγείωσης, είναι η προκαλούμενη υποξία (ισχαιμική θεωρία) που προκαλείται από την μειωμένη χοριοειδική κυκλοφορία επηρεάζοντας έτσι και την φυσιολογική λειτουργία του μελάγχρου επιθηλίου. Αυτή η υποξία μπορεί να προκαλεί την έκκριση από το μελάγχρου επιθήλιο αγγειογενετικών παραγόντων όπως ο αγγειακός

ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας και ο αυξητικός παράγοντας ινοβλαστών<sup>325,326</sup> με τελικό αποτέλεσμα την ανάπτυξη της χοριοειδικής νεοαγγείωσης.

Δυο σημαντικές παραμέτροι που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τα αποτελέσματα μας είναι το αξονικό μήκος και η ηλικία των ασθενών καθώς και οι δύο αυτοί παράμετροι έχουν σχετιστεί με την οφθαλμική ελαστικότητα<sup>327,328</sup>. Και οι δύο αυτές παράμετροι ήταν συγκρίσιμες μεταξύ των μελετούμενων ομάδων ασθενών.

Στην παρούσα μελέτη υπάρχουν και μερικοί περιορισμοί. Έτσι το μικρό δείγμα ασθενών και η φωτοδυναμική θεραπεία στους ασθενείς με νεοαγγειακού τύπου ΗΕΩ που μπορεί δυνητικά να επηρεάσει τις μετρήσεις της οφθαλμικής ελαστικότητας είναι ίσως οι κυριότεροι περιορισμοί της μελέτης. Επιπλέον, ένας ακόμα περιοριστικός παράγοντας είναι η πιθανότητα η μειωμένη ελαστικότητα στους ασθενείς με νεοαγγειακή ΗΕΩ να είναι ένα επιφαινόμενο της ύπαρξης της ΗΕΩ και όχι ο πρωταρχικός αιτιολογικός παράγοντας. Έτσι είναι δυνατόν οι αυξημένες μετρήσεις της οφθαλμικής ακαμψίας στους ασθενείς με νεοαγγειακού τύπου ΗΕΩ να είναι το τελικό αποτέλεσμα της χοριοειδικής νεοαγγείωσης και όχι ο πρωταρχικός αιτιολογικός παράγοντας. Για επιβεβαίωση των παραπάνω αποτελεσμάτων χρειάζονται περισσότερες προοπτικές μελέτες που να συμπεριλαμβάνουν περισσότερους ασθενείς έτσι ώστε να υπερκεράσουν τους προαναφερθέντες περιοριστικούς παράγοντες της παρούσης μελέτης.

Συμπερασματικά, στην παρούσα μελέτη βρέθηκε ότι οι ασθενείς με νεοαγγειακού τύπου μορφή ΗΕΩ έχουν μειωμένη οφθαλμική ελαστικότητα σε σχέση με τους ασθενείς με μη-νεοαγγειακού τύπου ΗΕΩ και της ομάδας ελέγχου. Φαίνεται ότι η αυξημένη οφθαλμική ακαμψία μπορεί να αποτελεί ένα σημαντικό στοιχείο του παθοφυσιολογικού μηχανισμού της νεοαγγειακή μορφής ΗΕΩ. Παρόλα αυτά παραμένει να διευκρινιστεί αν



η επηρεασμένη οφθαλμική ελαστικότητα είναι το πρωταρχικός αιτιολογικός παράγοντας ή είναι δευτερογενές αποτέλεσμα της αυξανόμενη ηλικίας που ίσως επιδεινώνεται με την ύπαρξη της ΗΕΩ. Περισσότερες μελέτες είναι απαραίτητες για να διευκρινισθεί η πιθανή συσχέτιση της οφθαλμικής ελαστικότητας και της ΗΕΩ. Αν αυτή η συσχέτιση επιβεβαιωθεί και από άλλες μελέτες (με περισσότερους ασθενείς) ίσως ανοίξει ο δρόμος για την εφαρμογή θεραπευτικών προσεγγίσεων που θα επηρεάσουν την οφθαλμική ελαστικότητα.

## **5. Συμπεράσματα**

Η παρούσα μελέτη παρέχει ποσοτικά στοιχεία που αφορούν την σχέση της πίεσης-όγκου σε ζωντανά ανθρώπινους οφθαλμούς. Είναι η μεγαλύτερη σειρά ασθενών στην βιβλιογραφία όπου μελετήθηκε η οφθαλμική ελαστικότητα με απευθείας μανομετρικές μετρήσεις. Βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της ηλικίας των ασθενών και της οφθαλμικής ελαστικότητας ενώ παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς με νεοαγγειακή μορφή ΗΕΩ είχαν αυξημένο σε στατιστικά σημαντικό βαθμό συντελεστή οφθαλμικής ακαμψίας σε σχέση με την ομάδα ελέγχου αλλά και τους ασθενείς με ΗΕΩ μη-νεοαγγειακού τύπου. Ίσως τα αποτελέσματα αυτά υποδηλώνουν ένα διαφορετικό αιτιοπαθογενετικό μηχανισμό μεταξύ των δύο μορφών της ΗΕΩ που μπορεί να οδηγήσει και σε μια διαφορετικού τύπου θεραπευτική προσέγγιση.

Παράλληλα, η οφθαλμική ελαστικότητα μπορεί να αποτελεί μια παράμετρο με ιδιαίτερα κλινική σημασία καθώς φαίνεται ότι επηρεάζει διάφορες παραμέτρους όπως η ενδοφθάλμια πίεση και η χοριοειδική κυκλοφορία. Περισσότερες μελλοντικές μελέτες χρειάζονται για την διερεύνηση της κλινικής σημασίας της οφθαλμικής ελαστικότητας. Επιπρόσθετα, η δυνατότητα των απευθείας μανομετρικών μετρήσεων με το παρόν σύστημα μπορεί να αποτελέσει στο μέλλον ένα παγκόσμιο σύστημα αναφοράς για την βαθμονόμηση άλλων συστημάτων μη επεμβατικών μεθόδων μέτρησης της οφθαλμικής ελαστικότητας.

## **Περίληψη**

**Σκοπός-** Η ανάπτυξη ενός συστήματος μέτρησης της οφθαλμικής ελαστικότητας (μετρήσεων της σχέσης μεταβολής ενδοφθάλμιου πίεσης-όγκου) και η σύγκριση αυτής μεταξύ ασθενών με ηλικιακή εκφύλιση ωχράς (HEΩ) και της αντίστοιχης ηλικιακά ομάδας ελέγχου.

**Σχεδιασμός-** Προοπτική συγκριτική κλινική μελέτη

**Μέθοδος-** Στην πρώτη φάση της μελέτης έγινε μελέτη-καταγραφή της επαναληψιμότητας μέτρησης της οφθαλμικής ελαστικότητας μέσω ενός επεμβατικού συστήματος μέτρησης της ενδοφθάλμιου πίεσης-όγκου σε 79 ασθενείς που χειρουργήθηκαν για καταρράκτη. Στην συνέχεια η σχέση ενδοφθάλμιου πίεσης-όγκου και ο συντελεστής οφθαλμικής ακαμψίας συγκρίθηκαν μεταξύ 32 ασθενών με HEΩ (Ομάδα HEΩ: 16 με νεοαγγειακού τύπου και 16 με μη-νεοαγγειακού τύπου HEΩ) και 44 ηλικιακά σχετιζόμενους οφθαλμούς (ομάδα ελέγχου) που υποβλήθηκαν σε επέμβαση αφαίρεσης καταρράκτη. Κατά την διάρκεια των μετρήσεων 200μl ισότονου διαλύματος (σε βήματα των 4.5 μl) ενέθηκαν στον πρόσθιο θάλαμο μέσω του σκληροκερατοειδούς ορίου ενώ υπήρχε συνεχής καταγραφή της ενδοφθάλμιου πίεσης μέσω ενός αισθητήρα πίεσεως.

**Αποτελέσματα-** Ο συντελεστής οφθαλμικής ακαμψίας ( $k=dP/dV$  σε mmHg] υπολογίστηκε από την κλίση της γραφικής παράστασης πίεσης προς εκχεόμενο όγκο και βρέθηκε 0.0126 mmHg/μL (95% εύρος αξιοπιστίας : 0.0112-0.0149). Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ του συντελεστή οφθαλμικής ακαμψίας μεταξύ του συνόλου των ασθενών με HEΩ και της ομάδας ελέγχου (HEΩ:  $0.0142 \pm 0.0077$  έναντι της ομάδας ελέγχου:  $0.0125 \pm 0.0049$ ,  $p=0.255$ ). Στην συνέχεια

εξετάσθηκαν χωριστά οι δύο ομάδες ασθενών με ΗΕΩ (νεοαγγειακού και μη-νεοαγγειακού τύπου) και βρέθηκε ότι ο συντελεστής οφθαλμικής ακαμψίας ήταν αυξημένος σε στατιστικά σημαντικό βαθμό στους ασθενείς με νεοαγγειακού τύπου ΗΕΩ έναντι της ομάδας ελέγχου αλλά και των ασθενών με μη-νεοαγγειακού τύπου ΗΕΩ (νεοαγγειακού τύπου ΗΕΩ:  $0.0186 \pm 0.0078$  έναντι Ομάδας ελέγχου:  $0.0125 \pm 0.0048$ ,  $p=0.014$ ; έναντι μη-νεοαγγειακού τύπου ΗΕΩ:  $0.0104 \pm 0.0053$ ,  $p=0.004$ ).

**Συμπεράσματα**-Παρόλους τους περιορισμούς της παρούσης μελέτης (λόγω του μικρού αριθμού μελετούμενων ασθενών και της υποβολής σε φωτοδυναμική θεραπεία των ασθενών με νεοαγγειακού τύπου ΗΕΩ), φαίνεται ότι οι ασθενείς με νεοαγγειακού τύπου ΗΕΩ παρουσιάζουν αυξημένες τιμές του συντελεστή οφθαλμικής ακαμψίας (μειωμένη οφθαλμική ελαστικότητα) σε σχέση με τους ασθενείς με ΗΕΩ μη-νεοαγγειακού τύπου και της ομάδας ελέγχου. Η παράμετρος της οφθαλμικής ελαστικότητας ίσως στον μέλλον αποδεικτεί ότι κατέχει κεντρικό ρόλο στην ανάπτυξη χοριοειδικής νεοαγγείωσης σε ασθενείς με ΗΕΩ.

## **Summary**

**Purpose-**To develop, an in vivo measurement device of ocular rigidity and compare the ocular rigidity of patients with age-related macular degeneration (AMD) and control subjects

**Design-**Prospective comparative clinical study

**Methods-** In the first part of the current study, the pressure-volume relation and the ocular rigidity coefficient was determined in 79 patients operated for cataract. In the second part, ocular rigidity was compared among thirty-two patients with AMD (AMD group: 16 with neovascular and 16 with non-neovascular AMD) and 44 age matched control patients (control group), operated for cataract. This was achieved by injecting 200  $\mu$ l of a balanced salt solution (in steps of 4.5  $\mu$ l) through the limbus in the anterior chamber, while monitoring continually the intraocular pressure with a transducer.

**Results-** The mean ocular rigidity coefficient ( $k=dP/dV$   $\sigma$  mmHg] was found 0.0126 mmHg/ $\mu$ L (95% CI : 0.0112-0.0149). No statistically significant difference in ocular rigidity measurements between patients with AMD and control subjects (AMD:  $0.0142\pm 0.0077$  vs Control:  $0.0125\pm 0.0049$ ,  $p=0.255$ ) was found. When we examined separately the two subgroups of AMD patients (neovascular and non-neovascular AMD), the average ocular rigidity measurements were higher in patients with neovascular AMD versus both control subjects and patients with non-neovascular AMD (neovascular AMD:  $0.0186\pm 0.0078$  vs Control:  $0.0125\pm 0.0048$ ,  $p=0.014$ ; vs non-neovascular AMD:  $0.0104\pm 0.0053$ ,  $p=0.004$ ).

**Conclusions-**Despite the limitations placed by the small sample of the examined cases, treated (with photodynamic therapy) patients with neovascular AMD have increased

ocular rigidity measurements compared with non-neovascular AMD and control patients.

Increased ocular rigidity may have a role in the development of choroidal

neovascularisation in AMD.

## **Βιβλιογραφία**

1. Evans J. Causes of blindness and partial sight in England and Wales. 1990–1991  
London, Her's Majesty's Stationery Office, 1995
2. R. Klein, B.E. Klein and K.L. Linton, Prevalence of age-related maculopathy. The  
Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992;99:933–943
3. P. Mitchell, W. Smith, K. Attebo and J.J. Wang, Prevalence of age-related  
maculopathy in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*  
1995;102:1450–1460
4. J.D. Gass, Drusen and disciform macular detachment and degeneration. *Trans Am  
Ophthalmol Soc* 1972;70:409–436
5. S.H. Sarks, J.J. Arnold, M.C. Killingsworth and J.P. Sarks, Early drusen  
formation in the normal and aging eye and their relation to age related maculopathy: a  
clinicopathological study. *Br J Ophthalmol* 1999;83:358–368
6. Macular Photocoagulation Study Group, Risk factors for choroidal  
neovascularization in the second eye of patients with juxtafoveal or subfoveal choroidal  
neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*  
1997;115:741–747.
7. J.P. Sarks, S.H. Sarks and M.C. Killingsworth, Evolution of soft drusen in age-  
related macular degeneration. *Eye* 1994;8:269–283
8. J.J. Arnold, M. Quaranta, G. Soubrane, S.H. Sarks and G. Coscas, Indocyanine  
green angiography of drusen. *Am J Ophthalmol* 1997;124:344–356
9. C. Frennesson, U.L. Nilsson and S.E. Nilsson, Colour contrast sensitivity in  
patients with soft drusen, an early stage of ARM. *Doc Ophthalmol* 1995;90:377–386

10. E. Midena, C. Degli Angeli, M.C. Blarzino et al., Macular function impairment in eyes with early age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:469–477
11. E. Midena, T. Segato, M.C. Blarzino and C. Degli Angeli, Macular drusen and the sensitivity of the central visual field. *Doc Ophthalmol* 1994;88:179–185
12. N. Stangos, S. Voutas, F. Topouzis and V. Karampatakis, Contrast sensitivity evaluation in eyes predisposed to age-related macular degeneration and presenting normal visual acuity. *Ophthalmologica* 1995;209:194–198
13. J.S. Sunness, M.A. Johnson, R.W. Massof and S. Marcus, Retinal sensitivity over drusen and nondrusen areas. A study using fundus perimetry. *Arch Ophthalmol* 1988;106:1081–1084
14. M.J. Tolentino, S. Miller, A.R. Gaudio and M.A. Sandberg, Visual field deficits in early age-related macular degeneration. *Vision Res* 1994;34:409–413
15. D. Sarraf, T. Gin, F. Yu *et al.*, Long-term drusen study. *Retina* **19** (1999), pp. 513–519.
16. F.G. Holz, T.J. Wolfensberger, B. Piguet et al., Bilateral macular drusen in age-related macular degeneration. Prognosis and risk factors. *Ophthalmology* 1994;101:1522–1528
17. W.E. Smiddy and S.L. Fine, Prognosis of patients with bilateral macular drusen. *Ophthalmology* 1984;91:271–277
18. N.M. Bressler, B. Munoz, M.G. Maguire et al., Five-year incidence and disappearance of drusen and retinal pigment epithelial abnormalities. Waterman study. *Arch Ophthalmol* 1995;113:301–308



19. S.B. Bressler, M.G. Maguire, N.M. Bressler and S.L. Fine, Relationship of drusen and abnormalities of the retinal pigment epithelium to the prognosis of neovascular macular degeneration. The Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol* 1990;108:1442–1447
20. H. Lewis, B.R. Straatsma and R.Y. Foos, Chorioretinal juncture. Multiple extramacular drusen. *Ophthalmology* 1986;93:1098–1112
21. J.J. Arnold, S.H. Sarks, M.C. Killingsworth and J.P. Sarks, Reticular pseudodrusen. A risk factor in age-related maculopathy. *Retina* 1995;15:183–191
22. W.R. Green and S.N. Key, 3rd, Senile macular degeneration: a histopathologic study. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1977;75:180–254
23. J.D. Gass, Drusen and disciform macular detachment and degeneration. *Arch Ophthalmol* 1973;90:206–217
24. P. Maguire and A.K. Vine, Geographic atrophy of the retinal pigment epithelium. *Am J Ophthalmol* 1986;102:621–625.
25. H. Schatz and H.R. McDonald, Atrophic macular degeneration. Rate of spread of geographic atrophy and visual loss. *Ophthalmology* 1989;96:1541–1551
26. J.W. Potter and J.M. Thallemer, Geographic atrophy of the retinal pigment epithelium: diagnosis and vision rehabilitation. *J Am Optom Assoc* 1981;52:503–508
27. D.S. McLeod, M. Taomoto, T. Otsuji et al., Quantifying changes in RPE and choroidal vasculature in eyes with age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:1986–1993

28. R.S. Ramrattan, T.L. van der Schaft, C.M. Mooy et al., Morphometric analysis of Bruch's membrane, the choriocapillaris, and the choroid in aging. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:2857–2864
29. F.G. Holz, C. Bellman, S. Staudt et al., Fundus autofluorescence and development of geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:1051–1056
30. W.R. Green and C. Enger, Age-related macular degeneration histopathologic studies. The 1992 Lorenz E. Zimmerman Lecture. *Ophthalmology* 1993;100:1519–1535.
31. F.G. Holz, T.J. Wolfensberger, B. Piguet et al., Bilateral macular drusen in age-related macular degeneration. Prognosis and risk factors. *Ophthalmology* 1994;101:1522–1528
32. R. Klein, B.E. Klein, S.C. Jensen and S.M. Meuer, The five-year incidence and progression of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1997;104:7–21
33. J.S. Sunness, J. Gonzalez-Baron, N.M. Bressler et al., The development of choroidal neovascularization in eyes with the geographic atrophy form of age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1999;106:910–919
34. J.L. Dunaief, T. Dentchev, G.-S. Ying and A.H. Milam, The role of apoptosis in age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2002;120:1435–1442
35. J.D. Benner, J.S. Sunness, M.D. Ziegler and J. Soltanian, Limited macular translocation for atrophic maculopathy. *Arch Ophthalmol* 2002;120:586–591
36. J.S. Sunness, R.W. Massof, M.A. Johnson et al., Peripheral retinal function in age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1985;103:811–816.

37. J.S. Sunness, G.S. Rubin, C.A. Applegate et al., Visual function abnormalities and prognosis in eyes with age-related geographic atrophy of the macula and good visual acuity. *Ophthalmology* 1997;104:1677–1691
38. F.L. Ferris, 3rd, S.L. Fine and L. Hyman, Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1984;102:1640–1642
39. Macular Photocoagulation Study Group, Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. Five-year results from randomized clinical trials. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1109–1114
40. Macular Photocoagulation Study Group, Laser photocoagulation for juxtafoveal choroidal neovascularization. Five-year results from randomized clinical trials. *Arch Ophthalmol* 1994;112:500–509
41. Macular Photocoagulation Study Group, Visual outcome after laser photocoagulation for subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. The influence of initial lesion size and initial visual acuity. *Arch Ophthalmol* 1994;112:480–488
42. K.B. Freund, L.A. Yannuzzi and J.A. Sorenson, Age-related macular degeneration and choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 1993;115:786–791
43. Treatment of age related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) Study Group, Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical trials-TAP report. *Arch Ophthalmol* 1999;117:1329–1345.
44. Treatment of age related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) Study Group, Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-

related macular degeneration with verteporfin—two-year results of 2 randomized clinical trials—TAP Report 2. *Arch Ophthalmol* 2001;119:198–207

45. J. Bermig, H. Tylla, C. Jochmann et al., Angiographic findings in patients with exudative age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002;240:169–175

46. M.E. Hartnett, J.J. Weiter, A. Garsd and A.E. Jalkh, Classification of retinal pigment epithelial detachments associated with drusen. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1992;230:11–19.

47. M.E. Hartnett, J.J. Weiter, G. Staurenghi and A.E. Elsner, Deep retinal vascular anomalous complexes in advanced age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1996;103:2042–2053.

48. D. Kuhn, I. Meunier, G. Soubrane and G. Coscas, Imaging of chorioretinal anastomoses in vascularized retinal pigment epithelium detachments. *Arch Ophthalmol* 1995;113:1392–1398

49. J.S. Slakter, L.A. Yannuzzi, U. Schneider et al., Retinal choroidal anastomoses and occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2000;107:742–753

50. L.A. Yannuzzi, S. Negrao, T. Iida et al., Retinal angiomatous proliferation in age-related macular degeneration. *Retina* 2001;21:416–434

51. B.A. Lafaut, S. Aisenbrey, C. Vanden Broecke and K.U. Bartz-Schmidt, Clinicopathological correlation of deep retinal vascular anomalous complex in age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2000;84:1269–1274

52. H. Rodriguez-Coleman, R.F. Spaide and L.A. Yannuzzi, Treatment of angiomatous lesions of the retina with photodynamic therapy. *Retina* 2002;22:228–232
53. A.G. Casswell, D. Kohen and A.C. Bird, Retinal pigment epithelial detachments in the elderly: classification and outcome. *Br J Ophthalmol* 1985;69:397–403
54. M.J. Elman, S.L. Fine, R.P. Murphy et al., The natural history of serous retinal pigment epithelium detachment in patients with age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1986;93:224–230
55. H. Miller, B. Miller and S.J. Ryan, The role of retinal pigment epithelium in the involution of subretinal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1986;27:1644–1652
56. W.R. Green, Histopathology of age-related macular degeneration. *Mol Vis* 1999;5:27.
57. W.R. Green and C. Enger, Age-related macular degeneration histopathologic studies. The 1992 Lorenz E. Zimmerman Lecture. *Ophthalmology* 1993;100:1519–1535.
58. W.R. Green and S.N. Key, 3rd, Senile macular degeneration: a histopathologic study. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1977;75:180–254
59. C.A. Curcio and C.L. Millican, Basal linear deposit and large drusen are specific for early age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1999;117:329–339
60. D.H. Anderson, S. Ozaki, M. Nealon et al., Local cellular sources of apolipoprotein E in the human retina and retinal pigmented epithelium: implications for the process of drusen formation. *Am J Ophthalmol* 2001;131:767–781
61. G.S. Hageman and R.F. Mullins, Molecular composition of drusen as related to substructural phenotype. *Mol Vis* 1999;5:28

62. G.S. Hageman, R.F. Mullins, S.R. Russell et al., Vitronectin is a constituent of ocular drusen and the vitronectin gene is expressed in human retinal pigmented epithelial cells. *FASEB J* 1999;13:477–484
63. L.V. Johnson, S. Ozaki, M.K. Staples et al., A potential role for immune complex pathogenesis in drusen formation. *Exp Eye Res* 2000;70:441–449
64. K.U. Loffler and W.R. Lee, Basal linear deposit in the human macula. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1986;224:493–501
65. G. Malek, C.M. Li, C. Guidry et al., Apolipoprotein B in cholesterol-containing drusen and basal deposits of human eyes with age-related maculopathy. *Am J Pathol* 2003;162:413–425
66. R.F. Mullins, S.R. Russell, D.H. Anderson and G.S. Hageman, Drusen associated with aging and age-related macular degeneration contain proteins common to extracellular deposits associated with atherosclerosis, elastosis, amyloidosis, and dense deposit disease. *FASEB J* 2000;14:835–846
67. G.S. Hageman, P.J. Luthert, N.H. Victor Chong et al., An integrated hypothesis that considers drusen as biomarkers of immune-mediated processes at the rpe-bruch's membrane interface in aging and age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res* 2001;20:705–732
68. S. Schneider, C.M. Greven and W.R. Green, Photocoagulation of well-defined choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: clinicopathologic correlation. *Retina* 1998;18:242–250
69. Hageman GS: Topographical differences in the structure and composition of Bruch's membrane may help explain the predilection of the macula for degeneration in

age-related macular degeneration. Association for Research in Vision and Ophthalmology Annual Meeting, Abstract 1988, 2002

70. M.C. Killingsworth, J.P. Sarks and S.H. Sarks, Macrophages related to Bruch's membrane in age-related macular degeneration. *Eye* 1990;4:613–621
71. P.L. Penfold, M.C. Killingsworth and S.H. Sarks, Senile macular degeneration: the involvement of immunocompetent cells. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1985;23:69–76
72. T.L. van der Schaft, C.M. Mooy, W.C. de Bruijn and P.T. de Jong, Early stages of age-related macular degeneration: an immunofluorescence and electron microscopy study. *Br J Ophthalmol* 1993;77:657–661
73. R.N. Frank, R.H. Amin, D. Elliott et al., Basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor are present in epiretinal and choroidal neovascular membranes. *Am J Ophthalmol* 1996;122:393–403
74. H.E. Grossniklaus, J.A. Martinez, V.B. Brown et al., Immunohistochemical and histochemical properties of surgically excised subretinal neovascular membranes in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1992;114:464–472
75. N.M. Bressler, J.C. Silva, S.B. Bressler et al., Clinicopathologic correlation of drusen and retinal pigment epithelial abnormalities in age-related macular degeneration. *Retina* 1994;14:130–142
76. W. Smith, J. Assink, R. Klein et al., Risk factors for age-related macular degeneration: pooled findings from three continents. *Ophthalmology* 2001;108:697–704

77. D.G. Espinosa-Heidmann, I. Suner, E.P. Hernandez et al., Age as an independent risk factor for severity of experimental choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:1567–1573
78. R. Evans, Risk factors for age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res* 2001;20:227–253
79. P. Mitchell, J.J. Wang, S. Foran and W. Smith, Five-year incidence of age-related maculopathy lesions: The Blue Mountains eye study. *Ophthalmology* 2002;109:1092–1097
80. M. Tanemura, N. Miyamoto, M. Mandai and Y. Honda, Estrogen may enhance VEGFR-2 expression in the process of laser-induced CNV formation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:S96
81. I. Suzuma, M. Mandai, H. Takagi et al., 17 $\beta$ -estradiol increases VEGF receptor-2 and promotes DNA synthesis in retinal microvascular endothelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:2122–2129
82. D.S. Friedman, J. Katz, N.M. Bressler et al., Racial differences in the prevalence of age-related macular degeneration: the Baltimore Eye Survey. *Ophthalmology* 1999;106:1049–1055
83. R. Klein, B.E. Klein, E.K. Marino et al., Early age-related maculopathy in the cardiovascular health study. *Ophthalmology* 2003;110:25–33
84. D.J. Pieramici, N.M. Bressler, S.B. Bressler and A.P. Schachat, Choroidal neovascularization in black patients. *Arch Ophthalmol* 1994;112:1043–1046
85. R.M. Rohan, A. Fernandez, T. Udagawa et al., Genetic heterogeneity of angiogenesis in mice. *FASEB J* 2000;14:871–876



86. P. Kayatz, G. Thumann, T.T. Luther et al., Oxidation causes melanin fluorescence. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:241–246
87. S.P. Sundelin, S.E. Nilsson and U.T. Brunk, Lipofuscin-formation in cultured retinal pigment epithelial cells is related to their melanin content. *Free Radic Biol Med* 2001;30:74–81
88. L.G. Hyman, A.M. Lilienfeld, F.L. Ferris, 3rd and S.L. Fine, Senile macular degeneration: a case-control study. *Am J Epidemiol* 1983;118:213–227
89. P. Mitchell, W. Smith and J.J. Wang, Iris color, skin sun sensitivity, and age-related maculopathy. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 1998;105:1359–1363.
90. J.J. Weiter, F.C. Delori, G.L. Wing and K.A. Fitch, Relationship of senile macular degeneration to ocular pigmentation. *Am J Ophthalmol* 1985;99:185–187
91. M.S. Gottfredsdottir, T. Sverrisson, D.C. Musch and E. Stefansson, Age related macular degeneration in monozygotic twins and their spouses in Iceland. *Acta Ophthalmol Scand* 1999;77:422–425
92. C.J. Hammond, A.R. Webster, H. Snieder et al., Genetic influence on early age-related maculopathy: a twin study. *Ophthalmology* 2002;109:730–736
93. M.L. Klein, W.M. Mauldin and V.D. Stoumbos, Heredity and age-related macular degeneration. Observations in monozygotic twins. *Arch Ophthalmol* 1994;112:932–937
94. S.M. Meyers, T. Greene and F.A. Gutman, A twin study of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1995;120:757–766
95. B.R. Hammond, Jr., K. Fuld and J. Curran-Celentano, Macular pigment density in monozygotic twins. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36:2531–2541

96. T.T. Berendschot, J.J. Willemsse-Assink, M. Bastiaanse et al., Macular pigment and melanin in age-related maculopathy in a general population. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:1928–1932
97. Age-Related Eye Disease Study Research Group, Risk factors associated with age-related macular degeneration. A case-control study in the age-related eye disease study: age-related eye disease study report number 3. *Ophthalmology* 2000;107:2224–2232.
98. C. Delcourt, J.L. Diaz, A. Ponton-Sanchez and L. Papoz, Smoking and age-related macular degeneration. The POLA Study. *Pathologies Oculaires Liees a l'Age. Arch Ophthalmol* 1998;116:1031–1035
99. R. Klein, B.E. Klein and S.E. Moss, Relation of smoking to the incidence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Am J Epidemiol* 1998;147:103–110.
100. C.A. McCarty, B.N. Mukesh, C.L. Fu et al., Risk factors for age-related maculopathy: the Visual Impairment Project. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1455–1462.
101. P. Mitchell, J.J. Wang, W. Smith and S.R. Leeder, Smoking and the 5-year incidence of age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* 2002;120:1357–1363
102. J.R. Vingerling, A. Hofman, D.E. Grobbee and P.T. de Jong, Age-related macular degeneration and smoking. The Rotterdam Study. *Arch Ophthalmol* 1996;114:1193–1196
103. W. Smith, P. Mitchell and S.R. Leeder, Smoking and age-related maculopathy. The Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* 1996;114:1518–1523
104. The Eye Disease Case Control Study Group, Risk factors for neovascular age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1992;110:1701–1708

105. Cote J, Rosner B, Seddon JM: Smoking and AMD: results from a prospective study of men and women. Association for Research in Vision and Ophthalmology Annual Meeting, Abstract 4391, 2002
106. Age-Related Eye Disease Study Research Group, A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. Arch Ophthalmol 2001;119:1417–1436
107. Macular Photocoagulation Study Group, Recurrent choroidal neovascularization after argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. Arch Ophthalmol 1986;104:503–512
108. C. Heeschen, J.J. Jang, M. Weis et al., Nicotine stimulates angiogenesis and promotes tumor growth and atherosclerosis. Nat Med 2001;7:833–839.
109. Suner IJ, Tafur CM, Espinosa-Heidmann DG, et al: Nicotine increases severity of choroidal neovascularization. Association for Research in Vision and Ophthalmology Annual Meeting, Abstract 1292, 2002
110. E. Friedman, A hemodynamic model of the pathogenesis of age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol 1997;124:677–682.
111. E. Friedman, The role of the atherosclerotic process in the pathogenesis of age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol 2000;130:658–663
112. J.R. Vingerling, I. Dielemans, M.L. Bots et al., Age-related macular degeneration is associated with atherosclerosis. The Rotterdam Study. Am J Epidemiol 1995;142:404–409

113. L. Hyman, A.P. Schachat, Q. He and M.C. Leske, Hypertension, cardiovascular disease, and age-related macular degeneration. Age-related macular degeneration risk factors study group. *Arch Ophthalmol* 2000;118:351–358
114. R. Klein, L. Clegg, L.S. Cooper et al., Prevalence of age-related maculopathy in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Arch Ophthalmol* 1999;117:1203–1210.
115. R. Klein, B.E. Klein and S.C. Jensen, The relation of cardiovascular disease and its risk factors to the 5-year incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1997;104:1804–1812
116. R.D. Sperduto and R. Hiller, Systemic hypertension and age-related maculopathy in the Framingham Study. *Arch Ophthalmol* 1986;104:216–219
117. M. Lonchampt, L. Pennel and J. Duhault, Hyperoxia/normoxia-driven retinal angiogenesis in mice: a role for angiotensin II. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:429–432
118. C.J. Moravski, D.J. Kelly, M.E. Cooper et al., Retinal neovascularization is prevented by blockade of the renin-angiotensin system. *Hypertension* 2000;36:1099–1104
119. R.E. Gilbert, D.J. Kelly, A.J. Cox et al., Angiotensin converting enzyme inhibition reduces retinal overexpression of vascular endothelial growth factor and hyperpermeability in experimental diabetes. *Diabetologia* 2000;43:1360–1367
120. S. Fujiyama, H. Matsubara, Y. Nozawa et al., Angiotensin AT(1) and AT(2) receptors differentially regulate angiopoietin-2 and vascular endothelial growth factor expression and angiogenesis by modulating heparin binding-epidermal growth factor (EGF)-mediated EGF receptor transactivation. *Circ Res* 2001;88:22–29

121. A. Otani, H. Takagi, H. Oh et al., Angiotensin II induces expression of the Tie2 receptor ligand, angiopoietin-2, in bovine retinal endothelial cells. *Diabetes* 2001;50:867–875
122. T. Hikichi, F. Mori, A. Takamiya et al., Inhibitory effect of losartan on laser-induced choroidal neovascularization in rats. *Am J Ophthalmol* 2001;132:587–589
123. M.S. Blumenkranz, S.R. Russell, M.G. Robey et al., Risk factors in age-related maculopathy complicated by choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 1986;93:552–558.
124. K.J. Cruickshanks, R. Klein and B.E. Klein, Sunlight and age-related macular degeneration. The Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol* 1993;111:514–518
125. P. Darzins, P. Mitchell and R.F. Heller, Sun exposure and age-related macular degeneration. An Australian case-control study. *Ophthalmology* 1997;104:770–776
126. H.R. Taylor, B. Munoz, S. West et al., Visible light and risk of age-related macular degeneration. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1990;88:163–173
127. S.K. West, F.S. Rosenthal, N.M. Bressler et al., Exposure to sunlight and other risk factors for age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1989;107:875–879
128. J.D. Gottsch, L.A. Bynoe, J.B. Harlan et al., Light-induced deposits in Bruch's membrane of protoporphyrin mice. *Arch Ophthalmol* 1993;111:126–129
129. E. Cho, S. Hung, W.C. Willett et al., Prospective study of dietary fat and the risk of age-related macular degeneration. *Am J Clin Nutr* 2001;73:209–218
130. W. Smith, P. Mitchell and S.R. Leeder, Dietary fat and fish intake and age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol* 2000;118:401–404

131. J.M. Seddon, B. Rosner, R.D. Sperduto et al., Dietary fat and risk for advanced age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1191–1199
132. R.A. Heuberger, J.A. Mares-Perlman, R. Klein et al., Relationship of dietary fat to age-related maculopathy in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1833–1838
133. J.A. Mares-Perlman, W.E. Brady, R. Klein et al., Dietary fat and age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1995;113:743–748
134. D.A. Schaumberg, W.G. Christen, S.E. Hankinson and R.J. Glynn, Body mass index and the incidence of visually significant age-related maculopathy in men. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1259–1265
135. W. Smith, P. Mitchell, S.R. Leeder and J.J. Wang, Plasma fibrinogen levels, other cardiovascular risk factors, and age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* 1998;116:583–587
136. E. Cho, S.E. Hankinson, W.C. Willett et al., Prospective study of alcohol consumption and the risk of age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2000;118:681–688
137. S.C. Tomany, R. Klein and B.E. Klein, The relation of coffee and caffeine to the 5-year incidence of early age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Am J Ophthalmol* 2001;132:271–273
138. Eye Disease Case Control Study Group, Antioxidant status and neovascular age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1993;111:104–109.
139. The Eye Disease Case Control Study Group, Risk factors for neovascular age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1992;110:1701–1708

140. G.M. VandenLangenberg, J.A. Mares-Perlman, R. Klein et al., Associations between antioxidant and zinc intake and the 5-year incidence of early age-related maculopathy in the Beaver Dam Eye Study. *Am J Epidemiol* 1998;148:204–214
141. E. Cho, M.J. Stampfer, J.M. Seddon et al., Prospective study of zinc intake and the risk of age-related macular degeneration. *Ann Epidemiol* 2001;11:328–336
142. H.R. Taylor, G. Tikellis, L.D. Robman et al., Vitamin E supplementation and macular degeneration: randomised controlled trial. *BMJ* 2002;325:11.
143. D.H. Abramson and H.S. Abramson, High-dose supplements for age-related macular degeneration: Did you leave out Centrum? *Arch Ophthalmol* 2002;120:1602
144. J. Ambati and B.K. Ambati, Age-related eye disease study caveats. *Arch Ophthalmol* 2002;120:997–999
145. D. Seigel, AREDS investigators distort findings. *Arch Ophthalmol* 2002;120:100–101
146. S. West, S. Vitale, J. Hallfrisch et al., Are antioxidants or supplements protective for age-related macular degeneration? *Arch Ophthalmol* 1994;112:222–227
147. G.S. Omenn, G.E. Goodman, M.D. Thornquist et al., Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996;334:1150–1155
148. The Alpha-Tocopherol Beta Carotene Cancer Prevention Study Group, The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med* 1994;330:1029–1035
149. M.L. Watkins, J.D. Erickson, M.J. Thun et al., Multivitamin use and mortality in a large prospective study. *Am J Epidemiol* 2000;152:149–162

150. L.L. Rulon, J.D. Robertson, M.A. Lovell et al., Serum zinc levels and Alzheimer's disease. *Biol Trace Elem Res* 2000;75:79–85
151. J.P. Wood and N.N. Osborne, The influence of zinc on caspase-3 and DNA breakdown in cultured human retinal pigment epithelial cells. *Arch Ophthalmol* 2001;119:81–88
152. J.J. Cunningham, A. Fu, P.L. Mearkle and R.G. Brown, Hyperzincuria in individuals with insulin-dependent diabetes mellitus: concurrent zinc status and the effect of high-dose zinc supplementation. *Metabolism* 1994;43:1558–1562
153. I. Raz, D. Karsai and M. Katz, The influence of zinc supplementation on glucose homeostasis in NIDDM. *Diabetes Res* 1989;11:73–79
154. W.G. Christen, R.J. Glynn, U.A. Ajani et al., Age-related maculopathy in a randomized trial of low-dose aspirin among US physicians. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1143–1149
155. N.F. Hall, C.R. Gale, H. Syddall et al., Risk of macular degeneration in users of statins: cross sectional study. *Br Med J* 2001;323:375–376
156. Y. Kureishi, Z. Luo, I. Shiojima et al., The HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin activates the protein kinase Akt and promotes angiogenesis in normocholesterolemic animals. *Nat Med* 2000;6:1004–1010
157. S. Dithmar, C.A. Curcio, N.A. Le et al., Ultrastructural changes in Bruch's membrane of apolipoprotein E-deficient mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:2035–2042



158. C.P. Sparrow, C.A. Burton, M. Hernandez et al., Simvastatin has anti-inflammatory and antiatherosclerotic activities independent of plasma cholesterol lowering. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:115–121
159. R. van Leeuwen, J.R. Vingerling and P.T. de Jong, Risk of macular degeneration with statin use should be interpreted with caution. *BMJ* 2001;323:1308
160. J.M. Seddon, U.A. Ajani and B.D. Mitchell, Familial aggregation of age-related maculopathy. *Am J Ophthalmol* 1997;123:199–206
161. C.C. Klaver, R.C. Wolfs, J.J. Assink et al., Genetic risk of age-related maculopathy. Population-based familial aggregation study. *Arch Ophthalmol* 1998;116:1646–1651
162. I.M. Heiba, R.C. Elston, B.E. Klein and R. Klein, Sibling correlations and segregation analysis of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Genet Epidemiol* 1994;11:51–67
163. M.L. Klein, D.W. Schultz, A. Edwards et al., Age-related macular degeneration. Clinical features in a large family and linkage to chromosome 1q. *Arch Ophthalmol* 1998;116:1082–1088
164. D.E. Weeks, Y.P. Conley, H. Tsai et al., Age-related maculopathy: an expanded genome-wide scan with evidence of susceptibility loci within the 1q31 and 17q25 regions. *Am J Ophthalmol* 2001;132:682–692
165. C.C. Klaver, M. Kliffen, C.M. van Duijn et al., Genetic association of apolipoprotein E with age-related macular degeneration. *Am J Hum Genet* 1998;63:200–206

166. E.H. Souied, P. Benlian, P. Amouyel et al., The e4 allele of the apolipoprotein E gene as a potential protective factor for exudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1998;125:353–359
167. M. Kliffen, E. Lutgens, M.J. Daemen et al., The APO(\*)E3-Leiden mouse as an animal model for basal laminar deposit. *Br J Ophthalmol* 2000;84:1415–1419
168. R. Allikmets, N. Singh, H. Sun et al., A photoreceptor cell-specific ATP-binding transporter gene (ABCR) is mutated in recessive Stargardt macular dystrophy. *Nat Genet* 1997;15:236–246
169. R. Allikmets, N.F. Shroyer, N. Singh et al., Mutation of the Stargardt disease gene (ABCR) in age-related macular degeneration. *Science* 1997;277:1805–1807
170. M.A. De La Paz, V.K. Guy, S. Abou-Donia et al., Analysis of the Stargardt disease gene (ABCR) in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1999;106:1531–1536
171. A.R. Webster, E. Heon, A.J. Lotery et al., An analysis of allelic variation in the ABCA4 gene. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:1179–1189
172. A. Rivera, K. White, H. Stohr et al., A comprehensive survey of sequence variation in the ABCA4 (ABCR) gene in Stargardt disease and age-related macular degeneration. *Am J Hum Genet* 2000;67:800–813
173. E.M. Stone, A.J. Lotery, F.L. Munier et al., A single EFEMP1 mutation associated with both Malattia Leventinese and Doyme honeycomb retinal dystrophy. *Nat Genet* 1999;22:199–202

174. R. Allikmets, J.M. Seddon, P.S. Bernstein et al., Evaluation of the Best disease gene in patients with age-related macular degeneration and other maculopathies. *Hum Genet* 1999;104:449–453
175. M.A. De La Paz, M.A. Pericak-Vance, F. Lennon, J.L. Haines and J.M. Seddon, Exclusion of TIMP3 as a candidate locus in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:1060–1065
176. B.S. Shastry and M.T. Trese, Evaluation of the peripherin/RDS gene as a candidate gene in families with age-related macular degeneration. *Ophthalmologica* 1999;213:165–170
177. L.Y. Marmorstein, F.L. Munier, Y. Arsenijevic et al., Aberrant accumulation of EFEMP1 underlies drusen formation in Malattia Leventinese and age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:13067–13072
178. F.G. Holz, G. Sheraidah, D. Pauleikhoff and A.C. Bird, Analysis of lipid deposits extracted from human macular and peripheral Bruch's membrane. *Arch Ophthalmol* 1994;112:402–406
179. H.E. Bazan, N.G. Bazan, L. Feeney-Burns and E.R. Berman, Lipids in human lipofuscin-enriched subcellular fractions of two age populations. Comparison with rod outer segments and neural retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990; 31:1433–1443.
180. G. Sheraidah, R. Steinmetz, J. Maguire et al., Correlation between lipids extracted from Bruch's membrane and age. *Ophthalmology* 1993;100:47–51
181. R.F. Fisher, The influence of age on some ocular basement membranes. *Eye* 1987;1:184–189

182. D.J. Moore, A.A. Hussain and J. Marshall, Age-related variation in the hydraulic conductivity of Bruch's membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36:1290–1297
183. D. Bok, Retinal photoreceptor-pigment epithelium interactions. Friedenwald lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985;26:1659–1694
184. T. Ishibashi, T. Murata, M. Hangai et al., Advanced glycation end products in age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1998;116:1629–1632
185. H.P. Hammes, H. Hoerauf, A. Alt et al., N<sup>ε</sup> (carboxymethyl)lysine and the AGE receptor RAGE colocalize in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:1855–1859
186. A.A. Hussain, C. Starita and J. Marshall, A new drug-based strategy for intervention in age-related macular degeneration (AMD). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:S223.
187. R.S. Ramrattan, T.L. van der Schaft, C.M. Mooy et al., Morphometric analysis of Bruch's membrane, the choriocapillaris, and the choroid in aging. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:2857–2864
188. A. Okubo, R.H. Rosa, Jr., C.V. Bunce et al., The relationships of age changes in retinal pigment epithelium and Bruch's membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:443–449
189. D.J. Moore and G.M. Clover, The effect of age on the macro-molecular permeability of human Bruch's membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:2970–2975

190. W.S. Karwatowski, T.E. Jeffries, V.C. Duance et al., Preparation of Bruch's membrane and analysis of the age-related changes in the structural collagens. *Br J Ophthalmol* 1995;79:944–952
191. A.T. Hewitt, K. Nakazawa and D.A. Newsome, Analysis of newly synthesized Bruch's membrane proteoglycans. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989;30:478–486
192. T. Alon, I. Hemo, A. Itin, J. Pe'er, J. Stone and E. Keshet, Vascular endothelial growth factor acts as a survival factor for newly formed retinal vessels and has implications for retinopathy of prematurity. *Nat Med* 1 1995:1024–1028
193. M. Boulton, P. Moriarty, J. Jarvis-Evans and B. Marcyniuk, Regional variation and age-related changes of lysosomal enzymes in the human retinal pigment epithelium. *Br J Ophthalmol* 1994;78:125–129
194. K.A. Cingle, R.S. Kalski, W.E. Bruner et al., Age-related changes of glycosidases in human retinal pigment epithelium. *Curr Eye Res* 1996;15:433–438
195. E.L. Chuang and A.C. Bird, The pathogenesis of tears of the retinal pigment epithelium. *Am J Ophthalmol* 1988;105:285–290
196. D. Pauleikhoff, S. Zuels, G.S. Sheridah et al., Correlation between biochemical composition and fluorescein binding of deposits in Bruch's membrane. *Ophthalmology* 1992;99:1548–1553
197. G. Schoepner, E.L. Chuang and A.C. Bird, The risk of fellow eye visual loss with unilateral retinal pigment epithelial tears. *Am J Ophthalmol* 1989;108:683–685
198. A.C. Bird and J. Marshall, Retinal pigment epithelial detachments in the elderly. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1986;105:674–682

199. J.T. Handa, N. Verzijl, H. Matsunaga et al., Increase in the advanced glycation end product pentosidine in Bruch's membrane with age. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:775–779
200. V. Rawes, D. Kipling, I.R. Kill and R.G. Faragher, The kinetics of senescence in retinal pigmented epithelial cells: a test for the telomere hypothesis of ageing? *Biochemistry (Mosc)* 1997;62:1291–1295
201. C.K. Dorey, G. Wu, D. Ebenstein et al., Cell loss in the aging retina. Relationship to lipofuscin accumulation and macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989;30:1691–1699
202. R.C. Watzke, J.D. Soldevilla and D.R. Trune, Morphometric analysis of human retinal pigment epithelium: correlation with age and location. *Curr Eye Res* 1993;12:133–142
203. H. Matsunaga, J.T. Handa, A. Aotaki-Keen *et al.*,  $\beta$ -galactosidase histochemistry and telomere loss in senescent retinal pigment epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:197–202
204. K. Mishima, J.T. Handa, A. Aotaki-Keen et al., Senescence-associated  $\beta$ -galactosidase histochemistry for the primate eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:1590–1593
205. D.K. Wilcox, Vectorial accumulation of cathepsin D in retinal pigmented epithelium: effects of age. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988;29:1205–1212
206. R.E. Wyszynski, W.E. Bruner, D.B. Cano et al., A donor-age-dependent change in the activity of  $\alpha$ -mannosidase in human cultured RPE cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989;30:2341–2347

207. P.E. Rakoczy, C.M. Lai, M. Baines et al., Modulation of cathepsin D activity in retinal pigment epithelial cells. *Biochem J* 1997;324:935–940
208. J. Zurdel, U. Finckh, G. Menzer et al., CST3 genotype associated with exudative age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2002;86:214–219
209. W. Li, M. Yanoff, Y. Li and Z. He, Artificial senescence of bovine retinal pigment epithelial cells induced by near-ultraviolet in vitro. *Mech Ageing Dev* 1999;110:137–155
210. S.P. Becerra, I. Palmer, A. Kumar et al., Overexpression of fetal human pigment epithelium-derived factor in *Escherichia coli*. A functionally active neurotrophic factor. *J Biol Chem* 1993;268:23148–23156
211. D. Pauleikhoff, G. Spital, M. Radermacher et al., A fluorescein and indocyanine green angiographic study of choriocapillaris in age-related macular disease. *Arch Ophthalmol* 1999;117:1353–1358
212. R. Haimovici, S.L. Owens, F.W. Fitzke and A.C. Bird, Dark adaptation in age-related macular degeneration: relationship to the fellow eye. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002;240:90–95
213. R.L. Steinmetz, R. Haimovici, C. Jubb et al., Symptomatic abnormalities of dark adaptation in patients with age-related Bruch's membrane change. *Br J Ophthalmol* 1993;77:549–554
214. J.C. Chen, F.W. Fitzke, D. Pauleikhoff and A.C. Bird, Functional loss in age-related Bruch's membrane change with choroidal perfusion defect. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33:334–340.

215. J.E. Grunwald, S.M. Hariprasad and J. DuPont, Effect of aging on foveolar choroidal circulation. *Arch Ophthalmol* 1998;116:150–154.
216. J.E. Grunwald, S.M. Hariprasad, J. DuPont et al., Foveolar choroidal blood flow in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39:385–390
217. S.H. Sarks, Ageing and degeneration in the macular region: a clinico-pathological study. *Br J Ophthalmol* 1976;60:324–341
218. R.D. Ross, J.M. Barofsky, G. Cohen et al., Presumed macular choroidal watershed vascular filling, choroidal neovascularization, and systemic vascular disease in patients with age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1998;125:71–80
219. D.R. Senger, S.J. Galli, A.M. Dvorak et al., Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science* 1983;219:983–985
220. P.J. Keck, S.D. Hauser, G. Krivi et al., Vascular permeability factor, an endothelial cell mitogen related to PDGF. *Science* 1989;246:1309–1312
221. D.W. Leung, G. Cachianes, W.J. Kuang et al., Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science* 1989;246:1306–1309
222. D. Shweiki, A. Itin, D. Soffer and E. Keshet, Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis. *Nature* 1992;359:843–845.
223. E.A. Pierce, E.D. Foley and L.E. Smith, Regulation of vascular endothelial growth factor by oxygen in a model of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1996;114:1219–1228



224. C.J. Pournaras, J.W. Miller, E.S. Gragoudas et al., Systemic hyperoxia decreases vascular endothelial growth factor gene expression in ischemic primate retina. *Arch Ophthalmol* 1997;115:1553–1558
225. H. Yamada, E. Yamada, S.F. Hackett et al., Hyperoxia causes decreased expression of vascular endothelial growth factor and endothelial cell apoptosis in adult retina. *J Cell Physiol* 1999;179:149–156
226. L.P. Aiello, E.A. Pierce, E.D. Foley et al., Suppression of retinal neovascularization in vivo by inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) using soluble VEGF-receptor chimeric proteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:10457–10461
227. M.J. Tolentino, J.W. Miller, E.S. Gragoudas et al., Intravitreal injections of vascular endothelial growth factor produce retinal ischemia and microangiopathy in an adult primate. *Ophthalmology* 1996;103:1820–1828
228. A.P. Adamis, D.T. Shima, M.J. Tolentino et al., Inhibition of vascular endothelial growth factor prevents retinal ischemia-associated iris neovascularization in a nonhuman primate. *Arch Ophthalmol* 1996;114:66–71
229. S. Amano, R. Rohan, M. Kuroki, M. Tolentino and A.P. Adamis, Requirement for vascular endothelial growth factor in wound- and inflammation-related corneal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39:18–22
230. N. Ferrara and W.J. Henzel, Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1989;161:851–858

231. J.W. Miller, A.P. Adamis, D.T. Shima et al., Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor is temporally and spatially correlated with ocular angiogenesis in a primate model. *Am J Pathol* 1994;145:574–584
232. A.P. Adamis, J.W. Miller, M.T. Bernal et al., Increased vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1994;118:445–450
233. R.C. Tripathi, J. Li, B.J. Tripathi et al., Increased level of vascular endothelial growth factor in aqueous humor of patients with neovascular glaucoma. *Ophthalmology* 1998;105:232–237
234. T.L. Young, D.C. Anthony, E. Pierce *et al.*, Histopathology and vascular endothelial growth factor in untreated and diode laser-treated retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 1997;105–110
235. P.F. Lopez, B.D. Sippy, H.M. Lambert et al., Transdifferentiated retinal pigment epithelial cells are immunoreactive for vascular endothelial growth factor in surgically excised age-related macular degeneration-related choroidal neovascular membranes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37:855–868
236. M.G. Krzystolik, M.A. Afshari, A.P. Adamis et al., Prevention of experimental choroidal neovascularization with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor antibody fragment. *Arch Ophthalmol* 2002;120:338–346
237. J. Baffi, G. Byrnes, C.C. Chan and K.G. Csaky, Choroidal neovascularization in the rat induced by adenovirus mediated expression of vascular endothelial growth factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:3582–3589

238. K. Spilsbury, K.L. Garrett, W.Y. Shen et al., Overexpression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in the retinal pigment epithelium leads to the development of choroidal neovascularization. *Am J Pathol* 2000;157:135–144
239. J.L. Edelman and M.R. Castro, Quantitative image analysis of laser-induced choroidal neovascularization in rat. *Exp Eye Res* 2000;71:523–533
240. T.A. Ciulla, M.H. Criswell, R.P. Danis and T.E. Hill, Intravitreal triamcinolone acetonide inhibits choroidal neovascularization in a laser-treated rat model. *Arch Ophthalmol* 2001;119:399–404.
241. N.T. Ranson, R.P. Danis, T.A. Ciulla and L. Pratt, Intravitreal triamcinolone in subfoveal recurrence of choroidal neovascularisation after laser treatment in macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2002;86:527–529
242. P.L. Penfold, L. Wen, M.C. Madigan et al., Triamcinolone acetonide modulates permeability and intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression of the ECV304 cell line: implications for macular degeneration. *Clin Exp Immunol* 2000;121:458–465
243. C. Kaven, C.W. Spraul, N. Zavazava et al., Thalidomide and prednisolone inhibit growth factor-induced human retinal pigment epithelium cell proliferation in vitro. *Ophthalmologica* 2001;215:284–289
244. B.C. Polak, G.S. Baarsma and B. Snyers, Diffuse retinal pigment epitheliopathy complicating systemic corticosteroid treatment. *Br J Ophthalmol* 1995;79:922–925
245. K.L. Garrett, W.Y. Shen and P.E. Rakoczy, In vivo use of oligonucleotides to inhibit choroidal neovascularisation in the eye. *J Gene Med* 2001;3:373–383

246. M.G. Krzystolik, M.A. Afshari, A.P. Adamis et al., Prevention of experimental choroidal neovascularization with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor antibody fragment. *Arch Ophthalmol* 2002;120:338–346
247. Heier JS, Greene WL, rhuFabV2 Study Group: rhuFabV2 (an anti-VEGF antibody fragment) in neovascular AMD: safety and tolerability of multiple intravitreal injections. Association for Research in Vision and Ophthalmology Annual Meeting, Abstract 2520, 2002
248. Singerman LJ, EyeTech Study Group: Anti-VEGF therapy for subfoveal choroidal neovascularization to age-related macular degeneration: Phase IB results. Association for Research in Vision and Ophthalmology Annual Meeting, Abstract 2908, 2002
249. The Eyetech Study Group, Preclinical and Phase 1a clinical evaluation of an anti-VEGF pegylated aptamer (EYE001) for the treatment of exudative age-related macular degeneration. *Retina* 2002;22:143–152
250. C.C. Lai, W.C. Wu, S.L. Chen et al., Suppression of choroidal neovascularization by adeno-associated virus vector expressing angiostatin. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:2401–2407
251. T. Takahashi, T. Nakamura, A. Hayashi et al., Inhibition of experimental choroidal neovascularization by overexpression of tissue inhibitor of metalloproteinases-3 in retinal pigment epithelium cells. *Am J Ophthalmol* 2000;130:774–781
252. K. Mori, E. Duh, P. Gehlbach et al., Pigment epithelium-derived factor inhibits retinal and choroidal neovascularization. *J Cell Physiol* 2001;188:253–263.

253. K. Mori, P. Gehlbach, S. Yamamoto et al., AAV-mediated gene transfer of pigment epithelium-derived factor inhibits choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43:1994–2000.
254. K. Mori, A. Ando, P. Gehlbach et al., Inhibition of choroidal neovascularization by intravenous injection of adenoviral vectors expressing secreted endostatin. *Am J Pathol* 2001;159:313–320
255. M. Hangai, Y.S. Moon, N. Kitaya et al., Systemically expressed soluble tie2 inhibits intraocular neovascularization. *Hum Gene Ther* 2001;12:1311–1321
256. M.A. Thomas, J.D. Dickinson, N.S. Melberg et al., Visual results after surgical removal of subfoveal choroidal neovascular membranes. *Ophthalmology* 1994;101:1384–1396
257. A.B. Thach, J.L. Marx, D.A. Frambach et al., Choroidal hypoperfusion after surgical excision of subfoveal neovascular membranes in age-related macular degeneration. *Int Ophthalmol* 1996;20:205–213
258. Submacular Surgery Trials Pilot Study Investigators, Submacular surgery trials randomized pilot trial of laser photo-coagulation versus surgery for recurrent choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration:: I. Ophthalmic outcomes submacular surgery trials pilot study report number 1. *Am J Ophthalmol* 2000; 130:387–407.
259. Submacular Surgery Trials Pilot Study Investigators, Submacular surgery trials randomized pilot trial of laser photo-coagulation versus surgery for recurrent choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration:: II. Quality of life

- outcomes submacular surgery trials pilot study report number 2. *Am J Ophthalmol* 2000;130:408–418
260. P.V. Algvere, L. Berglin, P. Gouras and Y. Sheng, Transplantation of fetal retinal pigment epithelium in age-related macular degeneration with subfoveal neovascularization. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1994;232:707–716.
261. P.V. Algvere, L. Berglin, P. Gouras, Y. Sheng and E.D. Kopp, Transplantation of RPE in age-related macular degeneration: observations in disciform lesions and dry RPE atrophy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1997;235:149–158
262. A. Lappas, A.W. Weinberger, A.M. Foerster et al., Iris pigment epithelial cell translocation in exudative age-related macular degeneration. A pilot study in patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2000;238:631–641
263. G. Thumann, S. Aisenbrey, U. Schraermeyer et al., Transplantation of autologous iris pigment epithelium after removal of choroidal neovascular membranes. *Arch Ophthalmol* 2000;118:1350–1355
264. S. Aisenbrey, B.A. Lafaut, P. Szurman et al., Macular translocation with 360 degrees retinotomy for exudative age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2002;120:451–459.
265. L. Akduman, M.P. Karavellas, J.C. MacDonald, R.J. Olk and W.R. Freeman, Macular translocation with retinotomy and retinal rotation for exudative age-related macular degeneration. *Retina* 1999;19:418–423
266. C. Eckardt, U. Eckardt and H.G. Conrad, Macular rotation with and without counter-rotation of the globe in patients with age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1999;237:313–325

267. G.Y. Fujii, E. Juan, D.J. Pieramici et al., Inferior limited macular translocation for subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: 1-year visual outcome and recurrence report (1). *Am J Ophthalmol* 2002;134:69–74.
268. G.Y. Fujii, D.J. Pieramici, M.S. Humayun et al., Complications associated with limited macular translocation. *Am J Ophthalmol* 2000;130:751–762
269. A. Glacet-Bernard, P. Simon, N. Hamelin et al., Translocation of the macula for management of subfoveal choroidal neovascularization: comparison of results in age-related macular degeneration and degenerative myopia. *Am J Ophthalmol* 2001;131:78–89.
270. H. Lewis, P.K. Kaiser, S. Lewis and M. Estafanous, Macular translocation for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: a prospective study. *Am J Ophthalmol* 1999;128:135–146
271. Y. Ninomiya, J.M. Lewis, T. Hasegawa and Y. Tano, Retinotomy and foveal translocation for surgical management of subfoveal choroidal neovascular membranes. *Am J Ophthalmol* 1996;122:613–621
272. D.J. Pieramici, E. De Juan, Jr., G.Y. Fujii et al., Limited inferior macular translocation for the treatment of subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2000;130:419–428
273. J.H. Seaber and R. Machemer, Adaptation to monocular torsion after macular translocation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1997;235:76–81
274. C.A. Toth and S.F. Freedman, Macular translocation with 360-degree peripheral retinectomy impact of technique and surgical experience on visual outcomes. *Retina* 2001;21:293–303

275. G.J. Bergink, C.B. Hoyng, R.W. van der Maazen. A randomized controlled clinical trial on the efficacy of radiation therapy in the control of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: radiation versus observation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1998;236:321–325
276. D.H. Char, A.I. Irvine, M.D. Posner et al., Randomized trial of radiation for age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1999;127:574–578
277. P.T. Finger, U. Chakravarthy and J.J. Augsburger, Radiotherapy and the treatment of age-related macular degeneration. External beam radiation therapy is effective in the treatment of age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1998;116:1507–1511
278. M. Mandai, M. Takahashi, H. Miyamoto et al., Long-term outcome after radiation therapy for subfoveal choroidal neovascularization associated with age-related macular degeneration. *Jpn J Ophthalmol* 2000;44:530–537
279. R. Krott, S. Staar, R.P. Muller et al., External beam radiation in patients suffering from exudative age-related macular degeneration. A matched-pairs study and 1-year clinical follow-up. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1998;236:916–921
280. Radiation Therapy for Age-related Macular Degeneration: A prospective, randomized, double-masked trial on radiation therapy for neovascular age-related macular degeneration (RAD Study). *Ophthalmology* 1999;106:2239–2247
281. R.F. Spaide, D.R. Guyer, B. McCormick et al., External beam radiation therapy for choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 1998;105:24–30
282. C. Valmaggia, G. Ries and P. Ballinari, A 5-year follow-up study for distance visual acuity after low dose radiation on subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Doc Ophthalmol* 2001;103:201–209



283. A. Haas, U. Prettenhofer, M. Stur et al., Morphologic characteristics of disciform scarring after radiation treatment for age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2000;107:1358–1363
284. Marcus DM, Maguire MG, Maguire AM, Fine SL: The age-related macular degeneration radiotherapy trial: baseline characteristics. Association for Research in Vision and Ophthalmology Annual Meeting, Abstract 1207, 2002
285. M.S. Figueroa, A. Regueras, J. Bertrand et al., Laser photo-coagulation for macular soft drusen. Updated results. *Retina* 1997;17:378–384
286. I.C. Frennesson and S.E. Nilsson, Laser photocoagulation of soft drusen in early age-related maculopathy (ARM). The one-year results of a prospective, randomised trial. *Eur J Ophthalmol* 1996;6:307–314
287. H.L. Little, J.M. Showman and B.W. Brown, A pilot randomized controlled study on the effect of laser photocoagulation of confluent soft macular drusen. *Ophthalmology* 1997;104:623–631
288. A.C. Ho, M.G. Maguire, J. Yoken et al., Laser-induced drusen reduction improves visual function at 1 year. *Ophthalmology* 1999;106:1367–1373
289. Choroidal Neovascularization Prevention Trial Research Group, Laser treatment in eyes with large drusen. Short-term effects seen in a pilot randomized clinical trial. *Ophthalmology* 1998;105:11–23
290. N. Rodanant, T.R. Friberg, L. Cheng et al., Predictors of drusen reduction after subthreshold infrared (810 nm) diode laser macular grid photocoagulation for nonexudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2002;134: 577–585

291. Friberg TR, Musch D, PTAMD Study Group: Prophylactic treatment of age-related macular degeneration (PTAMD): update on the clinical trial. Association for Research in Vision and Ophthalmology Annual Meeting, Abstract 2904, 2002
292. J. Duvall and M.O. Tso, Cellular mechanisms of resolution of drusen after laser coagulation. An experimental study. *Arch Ophthalmol* 1985;103:694–703
293. R.H. Guymer, G.S. Hageman and A.C. Bird, Influence of laser photocoagulation on choroidal capillary cytoarchitecture. *Br J Ophthalmol* 2001;85:40–46
294. W.E. Fung, Interferon alpha 2a for treatment of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1991;112:349–350
295. Pharmacological Therapy for Macular Degeneration Study Group, Interferon alfa-2a is ineffective for patients with choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. Results of a prospective randomized placebo-controlled clinical trial. *Arch Ophthalmol* 1997;115: 865–872
296. R.J. D'Amato, M.S. Loughnan, E. Flynn and J. Folkman, Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:4082–4085
297. F.E. Kruse, A.M. Joussen, K. Rohrschneider et al., Thalidomide inhibits corneal angiogenesis induced by vascular endothelial growth factor. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1998;236:461–466
298. M.G. Maguire, S.L. Fine, A.M. Maguire et al., Results of the age-related macular degeneration and thalidomide study (AMDATS). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42: S233

299. J.S. Sunness, C.A. Applegate and J. Gonzalez-Baron, Improvement of visual acuity over time in patients with bilateral geographic atrophy from age-related macular degeneration. *Retina* 2000;20:162–169
300. JS Friedenwald. Contribution to the theory and practice of tonometry. *Am J Ophthalmol* 1937; 20:985
301. TJ Van der Werff, D Phil. A new single parameter ocular rigidity function. *Am J Ophthalmol*. 1981;92:391-395
302. JE Eisenlohr, ME Langham, AE Maumenee. Manometric studies of the pressure-volume relationship in living and enucleated eyes of individual human subjects. *Brit J Ophthalmol* 1962;46:536-548
303. C Edmund. Corneal elasticity and ocular rigidity. *Acta Ophthalmologica* 1988;66:134-140
304. DM Silver, O Geyer. Pressure-volume relation for the living eye. *Current Eye Research* 2000;20(2):115-120
305. W Weber. Ocular rigidity measurements. *Arch f Ophthalmol* 1887;23(1):23
306. G Ridley. Experimental ocular rigidity evaluation. *Brit J Exp Med*;1930;22:217
307. MI Kaiser-Kupfer, L McCain, JR Shapiro, et al. Low ocular rigidity in patients with osteogenesis imperfecta. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1981; 120:807
308. SM Drance. The coefficient of scleral rigidity in normal and glaucomatous eyes. *Arch Ophthalmol* 1960; 63:668
309. MW Johnson, DP Han, KE Hoffman. The effect of scleral buckling on ocular rigidity. *Ophthalmology* 1990; 97:190

310. JN Simone, MM Whitacre. The effect of intraocular gas and fluid volumes on intraocular pressure. *Ophthalmology* 1990; 97:238
311. WK McEwen, St Helen. Rheology of the human sclera: unifying formulation of ocular rigidity. *Ophthalmologica* 1965;105:321-346
312. J Ytteborg. The role of intraocular blood volume in rigidity measurements on human eyes. *Acta Ophthalmol* 1960;38:410-436
313. AKC Lam, STC Chan, H Chan, B Chan. The effect of age on ocular blood supply determined by pulsatile ocular blood flow and color Doppler ultrasonography. *Optom Vis Sci* 2003;8-:304-311
314. DM Silver, O Geyer. Pressure-volume relation for the living human eye. *Curr Eye Res* 2000;20:115-120
315. A Bhan, AC Browning, S Shah, et al. Effect of corneal thickness on intraocular pressure measurements with the pneumotonometer, Goldmann applanation tonometer, and Tono-pen. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:1389-1392
316. LW Herndon, JS Weizer, SS Stinnett. Central corneal thickness as a risk factor for advance glaucoma damage. *Arch Ophthalmol* 2004;122:17-21
317. TR Friberg, SB Fourman. Scleral buckling and ocular rigidity: clinical ramifications. *Acrh Ophthalmol* 1990;108:1622-1627
318. R Allikmets, N Shroyer, N Singh, et al. Mutation of the Stargardt disease gene (ABCR) in age-related macular degeneration. *Science* 1997; 277:1805-1807
319. BE Klein, R Klein, KE Lee. Cardiovascular disease, selected cardiovascular disease risk factors, and age-related cataracts: The Beaver Dam Eye Study. *Am J Ophthalmol.* 1997;123:338-346

320. MK Ikram, R van Leeuwen, JR Vingerling, et al. Relationship between refraction and prevalent as well as incident age-related maculopathy: the Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44:3778-3782
321. E Friedman, M Ivry, E Ebert, et al. Increased scleral rigidity with age related macular degeneration. *Ophthalmology* 1989; 96:104
322. Mori F, Konno S, Hikichi T, Yamaguchi Y, Ishiko S, Yoshida A. Pulsatile ocular blood flow study: decreases in exudative age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2001;85:531-533
323. E Friedman, S Krupsky, AM Lane, et al. Ocular blood flow velocity in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1995;102:640-646
324. TA Ciulla, A Harris, HS Chung, et al. Color Doppler imaging discloses reduced ocular blood flow velocities in nonexudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1999;128:75-80
325. Amin R, Puklin JE, Frank RN. Growth factor localization in choroidal neovascular membranes of age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:3178-3188
326. Hera R, Keramidas M, Peoc'h M, et al. Expression of VEGF and angiopoietins in subfoveal membranes from patients with age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2005; 139(4): 589-96
327. Sandberg MA, Tolentino MJ, Miller S, et al. Hyperopia and neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1993;100(7):1009-13
328. Goldberg J, Flowerdew G, Smith E, et al. Factors associated with age-related macular degeneration. *Am J Epidemiol* 1988;128:700-10