



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ
ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ
‘ΟΠΤΙΚΗ & ΟΡΑΣΗ’

**‘Μεταβολές του μετρούμενου αξονικού μήκους του οφθαλμού σε παθήσεις της
ωχράς κηλίδας’**

ΑΠΟΣΤΟΛΙΔΗ Κ. ΙΩΑΝΝΑ

ΦΥΣΙΚΟΣ

Επιβλέπων

Κυμιωνής Γεώργιος

Επίκουρος Καθηγητής Οφθαλμολογίας

ΗΡΑΚΛΕΙΟ 2014

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ
ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ
‘ΟΠΤΙΚΗ & ΟΡΑΣΗ’

**‘Μεταβολές του μετρούμενου αξονικού μήκους του οφθαλμού σε παθήσεις της
ωχράς κηλίδας’**

ΑΠΟΣΤΟΛΙΔΗ Κ. ΙΩΑΝΝΑ

Επιβλέπων

Κυμιωνής Γεώργιος

Επίκουρος Καθηγητής Οφθαλμολογίας

Η παρούσα εργασία υπεβλήθη ως μέρος των υποχρεώσεων για την απονομή του μεταπτυχιακού διπλώματος ειδίκευσης του Διατμηματικού Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών <<Οπτική & Όραση>> και παρουσιάστηκε στην Τριμελή Επιτροπή αποτελούμενη από τους:

- 1. Κυμιωνής Γεώργιος, Επίκουρος Καθηγητής Οφθαλμολογίας**
- 2. Παλλήκαρης Ιωάννης, Καθηγητής Οφθαλμολογίας**
- 3. Τσιλιμπάρης Μιλτιάδης, Αναπληρωτής Καθηγητής Οφθαλμολογίας**

ΗΡΑΚΛΕΙΟ 2014

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΣΚΟΠΟΣ

Η αξιολόγηση των μεταβολών του μετρούμενου αξονικού μήκους του οφθαλμού σε ασθενείς που εμφανίζουν παθήσεις της ωχράς κηλίδας και υποβάλλονται σε ενδοϋαλοειδική anti-VEGF ενέσιμη θεραπεία, προκειμένου να εκτιμηθεί η ενδεχόμενη επιρροή στην ισχύ του τεχνητού ενδοφθάλμιου φακού που εφαρμόζεται στον οφθαλμό των ασθενών που υπόκεινται σε επέμβαση καταρράκτη.

ΜΕΘΟΔΟΙ

Στην προοπτική αυτή μελέτη 40 ασθενείς (40 οφθαλμοί) που έφεραν οίδημα στην περιοχή της ωχράς κηλίδας υποβλήθηκαν σε anti-VEGF ενδοϋαλοειδική ενέσιμη θεραπεία και επανεξετάστηκαν εντός ενός μέσου χρονικού διαστήματος 1.72 ± 0.57 μηνών. Ο οφθαλμός των ασθενών στον οποίο δε χορηγήθηκε anti-VEGF έγχυση εντάχθηκε στην ομάδα control (40 οφθαλμοί). Το κεντρικό πάχος αμφιβληστροειδούς μετρήθηκε με την Οπτική Τομογραφία Συνοχής (OCT) και το αξονικό μήκος του οφθαλμού υπολογίστηκε με το IOLMaster. Οι μεταβολές των δύο εξεταζόμενων παραμέτρων καθώς και η μεταξύ τους συσχέτιση αναλύθηκαν μέσω του στατιστικού πακέτου ανάλυσης δεδομένων SPSS 20 for Windows (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA). Οι μεταβλητές αναλύθηκαν και κατόπιν διαχωρισμού των ασθενών σε διαβητικούς και μη. Η ανάλυση επαναλήφθηκε και για την υποομάδα των εξεταζόμενων οι οποίοι παρουσίασαν διαφορά στις μετρήσεις της Οπτικής Τομογραφίας Συνοχής μεγαλύτερη από 40 μm .

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Το κεντρικό πάχος αμφιβληστροειδούς (CRT) των υπό έγχυση οφθαλμών μειώθηκε κατά $33.23 \pm 74.23 \mu\text{m}$, ενώ το αξονικό μήκος (AL) αυξήθηκε κατά $0.009 \pm 0.058 \text{ mm}$. Στην περίπτωση των control οφθαλμών, το CRT μειώθηκε κατά $16.63 \pm 75.67 \mu\text{m}$ και το AL αυξήθηκε κατά $0.022 \pm 0.139 \text{ mm}$. Οι διαβητικοί ασθενείς εμφάνισαν μείωση στο CRT ίση με $52.69 \pm 73.44 \mu\text{m}$ και αύξηση του AL ίση με $0.024 \pm 0.069 \text{ mm}$, ενώ στους μη διαβητικούς είχαμε μείωση του CRT κατά $23.85 \pm 74.14 \mu\text{m}$ και αύξηση του AL ίση με $0.002 \pm 0.051 \text{ mm}$. Οι control οφθαλμοί των διαβητικών ασθενών παρουσίασαν μείωση του CRT κατά $28.46 \pm 50.81 \mu\text{m}$ και αύξηση του AL κατά $0.049 \pm 0.188 \text{ mm}$, ενώ στους

μη διαβητικούς είχαμε μείωση του CRT κατά 10.93 ± 85.40 μm και αύξηση του AL ίση με 0.009 ± 0.110 mm.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η χορήγηση anti-VEGF ενδοϋαλοειδικής ενέσιμης θεραπείας επιδρά σημαντικά στην αντιμετώπιση του οιδήματος στην περιοχή της ωχράς κηλίδας και οδηγεί στη μείωση του κεντρικού πάχους αμφιβληστροειδούς. Ωστόσο, φαίνεται πως η θεραπεία αυτή δεν επηρεάζει εξίσου τη μεταβολή της βιομετρίας και τον καθορισμό της ισχύος του εφαρμοζόμενου ενδοφακού κατά την επέμβαση καταρράκτη, καθώς η μεταβολή του κεντρικού πάχους δε συσχετίζεται με τη μεταβολή του αξονικού μήκους.

ABSTRACT

PURPOSE

To evaluate the changes of the axial length in patients with macular disease over the course of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) treatment, in order to determine the potential impact on the power of the artificial intraocular lens implanted in the eye during cataract surgery.

METHODS

In this prospective study 40 patients (40 eyes) with macular edema underwent intravitreal anti-VEGF injection therapy and were followed for 2 months. The eyes without treatment were included as a control group (40eyes). The central retinal thickness was measured with optical coherence tomography (OCT) and the axial length on IOLMaster. The changes of the two test parameters and the correlation between them were analyzed with the statistical data analysis package SPSS 20 for Windows (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA). The variables were also analyzed separately for diabetic and non-diabetic patients. The reanalysis was performed for the subgroup of patients who displayed change in Optical Coherence Tomography greater than 40 μm .

RESULTS

Central retinal thickness (CRT) of the injected eyes decreased by $33.23 \pm 74.23 \mu\text{m}$, while axial length (AL) increased by $0.009 \pm 0.058 \text{ mm}$. In case of control eyes, CRT decreased by $16.63 \pm 75.67 \mu\text{m}$ and AL increased by $0.022 \pm 0.139 \text{ mm}$. Diabetics displayed decrease in CRT by $52.69 \pm 73.44 \mu\text{m}$ and increase in AL by $0.024 \pm 0.069 \text{ mm}$, while non-diabetics had decrease in CRT by $23.85 \pm 74.14 \mu\text{m}$ and increase in AL by $0.002 \pm 0.051 \text{ mm}$. Diabetic control eyes displayed decrease in CRT by $28.46 \pm 50.81 \mu\text{m}$ and increase in AL by $0.049 \pm 0.188 \text{ mm}$, while in non-diabetics we had decrease in CRT by $10.93 \pm 85.40 \mu\text{m}$ and increase in AL by $0.009 \pm 0.110 \text{ mm}$.

CONCLUSIONS

Administration of anti-VEGF intravitreal injection therapy affects significantly the treatment of macular edema and leads to the decrease of central retinal thickness. However, it appears that this treatment does not affect significantly the change of biometry and the determination of the power of the implantable intraocular lens during cataract surgery, as CRT change does not correlate with AL change.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	3
-----------------------	----------

ABSTRACT	5
-----------------------	----------

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ Ι ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΗΣ ΧΙΤΩΝΑΣ & ΥΑΛΟΕΙΔΗΣ ΘΑΛΑΜΟΣ

1.1 Βασικές αρχές ανατομίας – φυσιολογίας οφθαλμού	12
---	-----------

1.2 Αμφιβληστροειδής χιτώνας	14
---	-----------

1.2.1 Κεντρικός αμφιβληστροειδής.....	14
---------------------------------------	----

1.2.1.1 Ωχρά κηλίδα	14
---------------------------	----

1.2.1.2 Κεντρικό βοθρίο	16
-------------------------------	----

1.2.1.3 Βοθρίδιο	18
------------------------	----

1.2.1.4 Παραβοθρική και περιβοθρική περιοχή	18
---	----

1.2.2 Περιφερικός αμφιβληστροειδής	19
--	----

1.2.3 Αιμάτωση του αμφιβληστροειδούς χιτώνα	20
---	----

1.2.4 Αιματοαμφιβληστροειδικός φραγμός	20
--	----

1.3 Υαλοειδής θάλαμος	21
------------------------------------	-----------

1.3.1 Συμφύσεις του υαλοειδούς	22
--------------------------------------	----

1.3.2 Ζώνες του υαλοειδούς	23
----------------------------------	----

1.3.2.1 Υαλοειδής φλοιός	24
--------------------------------	----

1.3.2.2 Ενδιάμεση ζώνη	24
------------------------------	----

1.3.2.3 Κανάλι του Cloquet	24
----------------------------------	----

1.3.3 Σύσταση του υαλοειδούς	25
------------------------------------	----

1.3.3.1 Κολλαγόνο	26
-------------------------	----

1.3.3.2 Υαλουρονικό οξύ.....	26
------------------------------	----

1.3.3.3 Υαλοκύτταρα.....	26
--------------------------	----

1.3.4 Λειτουργία του υαλοειδούς	27
1.3.5 Ηλικιακές μεταβολές του υαλοειδούς	27

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΙΙ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΟΥ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΥΣ

2.1 Διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια.....	29
2.1.1 Επιβαρυντικοί παράγοντες	29
2.1.1.A Συστηματικοί.....	30
2.1.1.B Οφθαλμικοί	30
2.1.2 Παθογένεια - παθοφυσιολογία	31
2.1.3 Κλινικοπαθολογικά ευρήματα.....	32
2.1.4 Ταξινόμηση	34
2.1.5 Οίδημα ωχράς κηλίδας	36
2.2 Απόφραξη κεντρικής φλέβας αμφιβληστροειδούς	37
2.2.1 Παθογένεση.....	37
2.2.2 Ταξινόμηση	37
2.2.3 Κλινική εικόνα	38
2.3 Κλαδική απόφραξη αμφιβληστροειδικής φλέβας	39
2.3.1 Παθογένεση.....	39
2.3.2 Ταξινόμηση	40
2.3.3 Κλινική εικόνα	40
2.4 Ηλικιακή εκφύλιση ωχράς κηλίδας.....	41
2.4.1 Παθογένεση.....	41
2.4.2 Ταξινόμηση	41
2.4.3 Κλινική εικόνα	42

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΙΙΙ ΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΣΗ

3.1 Αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (Vascular Endothelial Growth Factor – VEGF).....	44
3.1.1 Δομές και μηχανισμός δράσης του VEGF	44
3.1.2 Λειτουργία VEGF	47
3.1.3 Κλινική σημασία του VEGF για τον οφθαλμό.....	47
3.2 Θεραπεία αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (anti– VEGF).....	48
3.2.1 Μηχανισμοί αναστολής της δράσης των VEGF	48
3.2.2 PEGAPTANIB	49
3.2.3 RANIBIZUMAB	50
3.2.4 BEVACIZUMAB.....	50
3.2.5 AFLIBERCEPT.....	51

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΙV ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΚΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ

4.1 ΟΠΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ ΣΥΝΟΧΗΣ (OCT).....	52
4.1.1 Αρχές λειτουργίας	53
4.1.2 Ερμηνεία.....	56
4.2 IOLMASTER - ΒΙΟΜΕΤΡΙΑ	57
4.2.1 Αρχές λειτουργίας	58
4.2.2 Ερμηνεία – Υπολογισμός αξονικού μήκους.....	59

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ V ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

5.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	63
5.2 ΣΚΟΠΟΣ	63
5.3 ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ	64

5.3.1 Επιλογή και έλεγχος ασθενών	64
5.3.2 Πρωτόκολλο anti-VEGF ενδοϋαλοειδικών εγχύσεων	64
5.3.3 Στατιστική ανάλυση	65
5.3.4 Αποτελέσματα	65
5.3.4.1 Δείγμα	65
5.3.4.2 Μεταβολές μετρήσιμων μεγεθών	66
5.3.4.3 Σύγκριση ζευγών δειγμάτων	67
5.3.4.4 Διαχωρισμός ασθενών σε διαβητικούς και μη	68
5.3.4.5 Μεταβολές μετρήσιμων μεγεθών διαβητικών και μη ασθενών	69
5.3.4.6 Έλεγχος συσχέτισης παραμέτρων	73
5.3.4.7 Μελέτη υποομάδας του δείγματος	73
5.3.4.8 Μεταβολές μετρήσιμων μεγεθών υποομάδας	74
5.3.4.9 Σύγκριση ζευγών δειγμάτων υποομάδας.....	75
5.3.4.10 Διαχωρισμός ασθενών υποομάδας σε διαβητικούς και μη	76
5.3.4.11 Μεταβολές μετρήσιμων μεγεθών υποομάδας διαβητικών και μη ασθενών	77
5.3.4.12 Έλεγχος συσχέτισης παραμέτρων υποομάδας	80

ΚΕΦΑΛΑΙΟ VI ΣΥΖΗΤΗΣΗ

6.1 ΕΡΜΗΝΕΙΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ - ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ.....	82
---	-----------

6.2 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	85
------------------------------	-----------

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	86
---------------------------	-----------

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ Ι

ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΗΣ ΧΙΤΩΝΑΣ & ΥΑΛΟΕΙΔΗΣ ΘΑΛΑΜΟΣ

1.1 ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΑΝΑΤΟΜΙΑΣ–ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ ΟΦΘΑΛΜΟΥ

Ο οφθαλμός είναι το αισθητήριο όργανο της όρασης μέσω του οποίου λαμβάνονται τα οπτικά ερεθίσματα. Αποτελείται από τρία βασικά στρώματα ή χιτώνες: το εξωτερικό ινώδες στρώμα του συνδετικού ιστού σχηματίζει τον κερατοειδή (cornea) και το σκληρό χιτώνα (sclera), το μέσο αγγειακό στρώμα αποτελείται από την ίριδα (iris), το ακτινωτό σώμα (ciliary body) και το χοριοειδή χιτώνα και το εσωτερικό νευρωνικό στρώμα συνθέτει τον αμφιβληστροειδή χιτώνα (choroid). Εντός του βολβού υπάρχουν τρεις χώροι: ο πρόσθιος θάλαμος (anterior chamber), ο οπίσθιος (posterior chamber) και το υαλοειδές σώμα (vitreous body). Ο κρυσταλλοειδής φακός (crystalline lens) βρίσκεται στην περιοχή του οπίσθιου θαλάμου.

Ο εξωτερικός πυκνός συνδετικός ιστός του οφθαλμού παρέχει προστασία για τις δομές εντός και διατηρεί το σχήμα του βολβού προβάλλοντας αντίσταση στην πίεση των ρευστών του εσωτερικού. Ο σκληρός χιτώνας είναι το αδιαφανές λευκό τμήμα και καλύπτεται από το διαφανή επιπεφυκότα. Ο κερατοειδής λόγω της διαφάνειάς του επιτρέπει στις ακτίνες φωτός να εισέλθουν στο βολβό και ως η κύρια διαθλαστική επιφάνεια του οφθαλμού συντελεί στο να εστιάσουν πάνω στον αμφιβληστροειδή (retina). Η μεταβατική περιοχή από τον κερατοειδή προς το σκληρό χιτώνα και τον επιπεφυκότα ονομάζεται σκληροκερατοειδικό όριο (limbus).

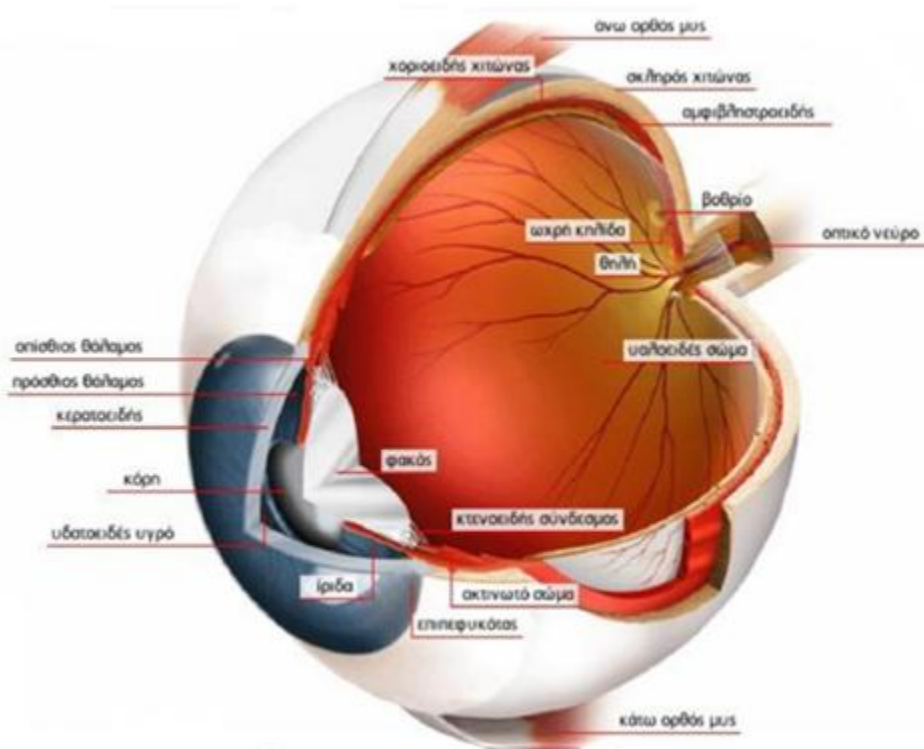
Η αγγειακή στιβάδα του οφθαλμού ονομάζεται ραγοειδής χιτώνας (uvea) και αποτελείται από τρεις αλληλένδετες δομές, καθεμιά από τις οποίες επιτελεί ξεχωριστή λειτουργία. Η ίριδα είναι η πιο πρόσθια δομή που λειτουργεί ως διάφραγμα ρυθμίζοντας την ποσότητα φωτός που εισέρχεται από την κόρη. Σε συνέχεια με την ίριδα βρίσκεται το ακτινωτό σώμα το οποίο παράγει τα συστατικά του υδατοειδούς υγρού και εμπεριέχει το μυο που ελέγχει το σχήμα του φακού. Το οπίσθιο τμήμα του ραγοειδούς, ο χοριοειδής χιτώνας, είναι ένα αναστοματικό δίκτυο αιμοφόρων αγγείων με πυκνό τριχοειδικό δίκτυο: περιβάλλει τον αμφιβληστροειδή και παρέχει θρεπτικές ουσίες στα εξωτερικά στρώματα του αμφιβληστροειδούς.

Ο νευρικός ιστός του αμφιβληστροειδούς, μέσω μιας σειράς πολύπλοκων βιοχημικών διαδικασιών, μετατρέπει τη φωτεινή ενέργεια σε σήμα το οποίο μπορεί να μεταφερθεί κατά μήκος μιας νευρικής οδού. Το σήμα διέρχεται μέσα από τον αμφιβληστροειδή,

εξέρχεται από τον οφθαλμό μέσω του οπτικού νεύρου (optic nerve) και μεταδίδεται σε διάφορα μέρη του εγκεφάλου για επιπλέον επεξεργασία.

Το εσωτερικό του οφθαλμού αποτελείται από τρεις θαλάμους. Ο πρόσθιος θάλαμος οριοθετείται μπροστά από τον κερατοειδή και οπίσθιας της ίριδας και της πρόσθιας επιφάνειας του φακού. Ο οπίσθιος θάλαμος εκτείνεται πίσω από την ίριδα και περιβάλλει τον ισημερινό του φακού, διαχωρίζοντάς τον από το ακτινωτό σώμα. Ο πρόσθιος και οπίσθιος θάλαμος ενώνονται μέσω της κόρης και περιέχουν και οι δύο υδατοειδές υγρό (aqueous humor) το οποίο παράγεται από το ακτινωτό σώμα. Ο θάλαμος του υαλοειδούς υγρού, μιας ζελατινώδους ουσίας, καλύπτει τον περισσότερο χώρο, κείται πλησίον του εσωτερικού στρώματος του αμφιβληστροειδούς και οριοθετείται μπροστά από το φακό.

Ο κρυσταλλοειδής φακός βρίσκεται στην περιοχή του οπίσθιου θαλάμου και παρέχει επιπρόσθετη διαθλαστική ισχύ για την ακριβή εστίαση των ειδώλων πάνω στον αμφιβληστροειδή.^[1]



ΕΙΚΟΝΑ 1.1 3-D Απεικόνιση Ανατομίας Οφθαλμού^[2]

1.2 ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΗΣ ΧΙΤΩΝΑΣ

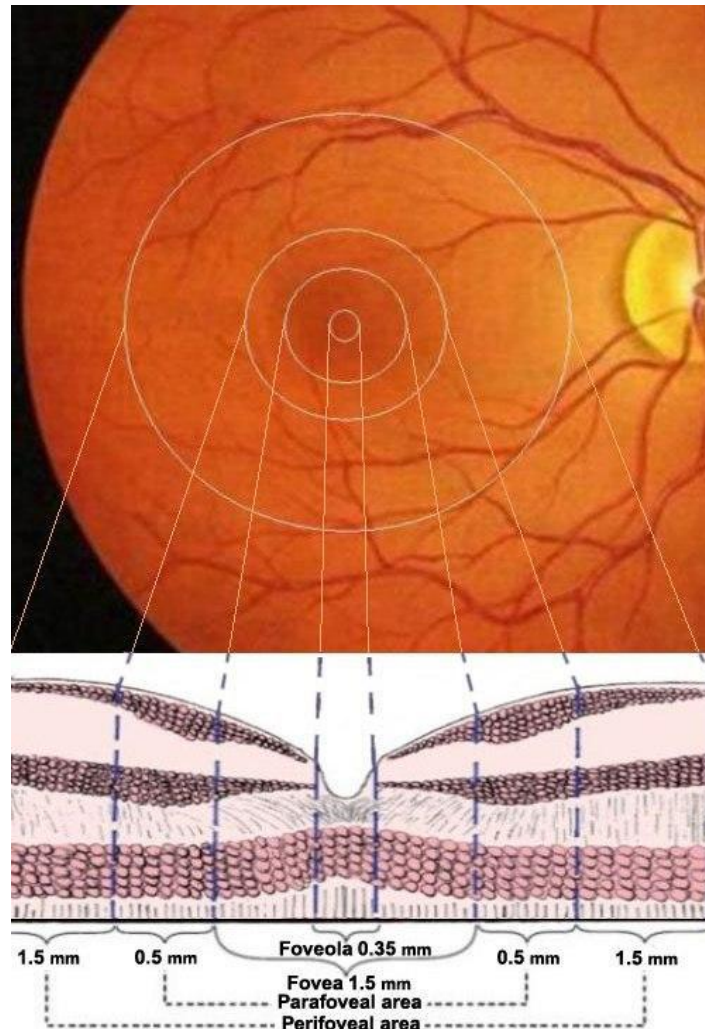
Ο εσώτατος χιτώνας του οφθαλμού είναι ένα νευρωνικό στρώμα, ο αμφιβληστροειδής, που βρίσκεται μεταξύ του χοριοειδούς χιτώνα και του υαλοειδούς. Ο αμφιβληστροειδής χιτώνας εκτείνεται από το κυκλικό χείλος του οπτικού δίσκου (optic disc), από όπου οι οπτικές ίνες εξέρχονται του οφθαλμού, προς την πριονωτή περιφέρεια (ora serrata), ενώ αποτελεί συνέχεια των επιθηλιακών στρωμάτων του ακτινωτού σώματος. Ο αμφιβληστροειδής αποτελείται από ένα εξωτερικό μελαγχρωστικό στρώμα το οποίο είναι σφιχτά προσκολλημένο στο χοριοειδή χιτώνα και το νευρωνικό αμφιβληστροειδή ο οποίος είναι συνδεδεμένος με το μελάγχρουν επιθήλιο (pigment epithelium) και άρα με το χοριοειδή μόνο σε ένα περιθηλαίο δακτύλιο γύρω από το δίσκο και στην πριονωτή περιφέρεια. Παρόλο που αποτελείται από εκατομμύρια κύτταρα τα οποία επιτελούν ποικίλες λειτουργίες, ο νευρωνικός αμφιβληστροειδής έχει τη μορφή λεπτής, διαφανούς μεμβράνης. Στον αμφιβληστροειδή πραγματοποιείται η μετατροπή της φωτεινής ενέργειας σε νευρωνικό σήμα. Περιέχει τα τρία πρώτα κύτταρα (φωτοϋποδοχείς, δίπολα και γαγγλιακά) στην οπτική οδό, τη διαδρομή μέσω της οποίας η οπτική πληροφορία από το περιβάλλον φτάνει στον εγκέφαλο για να αναγνωρισθεί. Οι φωτοϋποδοχείς μετατρέπουν τα φωτόνια φωτός σε νευρωνικό σήμα μέσω της διαδικασίας της φωτομετατροπής κι έπειτα το σήμα αυτό μεταβιβάζεται στα δίπολα κύτταρα, τα οποία με τη σειρά τους συνάπτονται με τα γαγγλιακά, τα οποία μεταδίδουν το σήμα από τον οφθαλμό. Τα υπόλοιπα κύτταρα του αμφιβληστροειδούς (οριζόντια, αμακρύινα) τροποποιούν και ολοκληρώνουν το σήμα πριν φύγει από τον οφθαλμό. Ο αμφιβληστροειδής διαιρείται σε κεντρικό και περιφερικό. Ο περιφερικός αμφιβληστροειδής συμμετέχει στην ανίχνευση της αδρής μορφής και της κίνησης, ενώ ο κεντρικός στην οπτική οξύτητα. Το μεγαλύτερο τμήμα του αμφιβληστροειδούς αποτελεί ο περιφερικός στον οποίο υπερτερούν τα ραβδία. Το κεντρικό τμήμα αποτελεί ένα σχετικά μικρό κομμάτι του συνολικού αμφιβληστροειδούς πλούσιο σε κωνία, ενώ χαρακτηρίζεται και από τη μέγιστη πυκνότητα γαγγλιακών κυττάρων. Η ωχρά κηλίδα (macula lutea) αποτελεί την περιοχή του οπίσθιου πόλου που συντελλεί στην εντονότερη οπτική οξύτητα και χρωματική όραση.^[1]

1.2.1 ΚΕΝΤΡΙΚΟΣ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΗΣ

1.2.1.1 ΩΧΡΑ ΚΗΛΙΔΑ

Η ωχρά κηλίδα εμφανίζεται ως μια σκούρα περιοχή στον κεντρικό αμφιβληστροειδή και φέρει μια κίτρινη απόχρωση εξαιτίας της ύπαρξης χρωστικών ξανθοφύλλης όπως η λουτεΐνη και η ζεαξανθίνη.^{[1],[3],[4]} Οι χρωστικές αυτές απαντούν σε όλη την έκταση του αμφιβληστροειδούς, εμφανίζουν όμως μέγιστη συγκέντρωση στην ωχρά κηλίδα. Κατά κύριο λόγο εμφανίζονται στις εσωτερικές ίνες των φωτοϋποδοχέων αλλά και στα εξωτερικά τμήματα των ραβδίων.^{[4],[5],[6]} Οι χρωστικές προσλαμβάνονται με τις τροφές και δρουν ως φίλτρα, απορροφώντας τα μικρού μήκους κύματα ορατού φωτός προκειμένου να περιορίζονται οι χρωματικές εκτροπές και επιπλέον ίσως να εμφανίζουν και αντιοξειδωτική δράση παίζοντας προστατευτικό ρόλο έναντι των επιπτώσεων της υπεριώδους ακτινοβολίας.^[4] Η ωχρά κηλίδα φέρει διάμετρο περί τα 5.5 mm με το κέντρο

της να βρίσκεται σε απόσταση περίπου 3.5 mm πλευρικά του ορίου του οπτικού δίσκου και 1 mm κάτωθεν του κέντρου του. Τα κύτταρα του μελαγχρόου επιθηλίου είναι ψηλότερα και περιέχουν περισσότερη χρωστική από τα κύτταρα σε οποιαδήποτε άλλη περιοχή του αμφιβληστροειδούς, συνεισφέροντας έτσι στη σκοτεινότητα αυτής της περιοχής. Ωστόσο, η πυκνότητα της χρωστικής ποικίλλει σημαντικά από άτομο σε άτομο. Το χοριοειδικό τριχοειδές στρώμα επίσης είναι παχύτερο στην ωχρά κηλίδα από οπουδήποτε αλλού. Στην έγχρωμη όραση συμμετέχει μια περιοχή διαμέτρου 9 mm περίπου, το κέντρο της οποίας είναι η ωχρά κηλίδα.^[7] Ολόκληρη η περιοχή της ωχράς κηλίδας απαρτίζεται από το κεντρικό βοθρίο (fovea), το βοθρίδιο (foveola), την παραβοθρική (parafoveal) και την περιβοθρική (perifoveal) περιοχή (εικόνα 1.2). Οι περιοχές αυτές περιγράφονται και οριοθετούνται βάσει ιστολογικών ευρημάτων, λαμβάνοντας υπ' όψιν τον αριθμό και τις σειρές των κυττάρων στις κοκκώδεις στιβάδες.^[1]

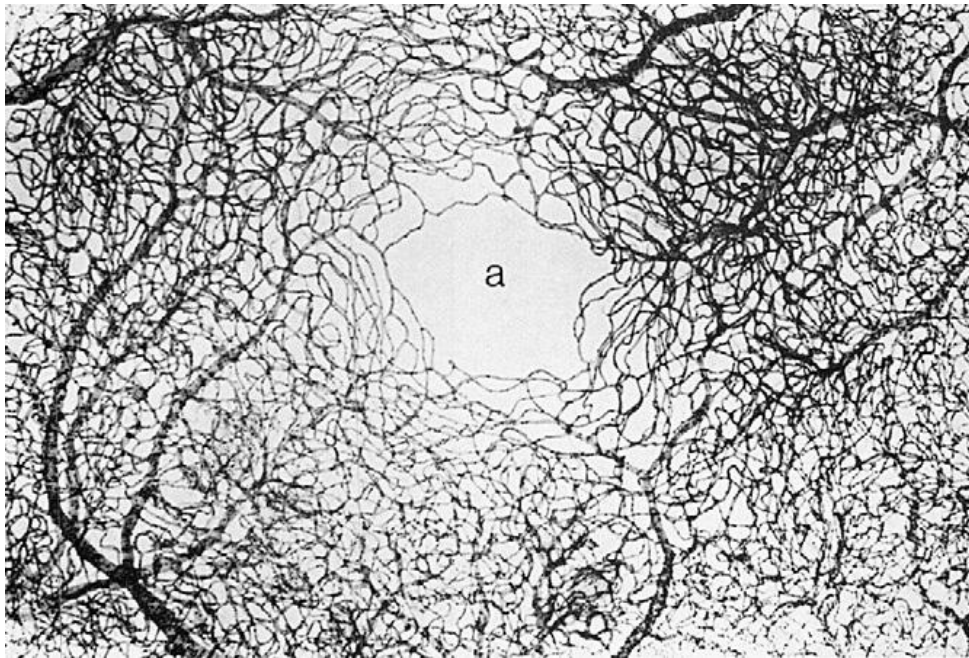


ΕΙΚΟΝΑ 1.2 Σχηματική απεικόνιση περιοχών του κεντρικού αμφιβληστροειδούς με την αντίστοιχη ιστολογική τους αρχιτεκτονική.

1.2.1.2 ΚΕΝΤΡΙΚΟ ΒΟΘΡΙΟ

Η ρηχή κοιλότητα, διαμέτρου 1.5 mm περίπου, στο κέντρο της ωχράς κηλίδας ονομάζεται κεντρικό βοθρίο.^[1] Ο σχηματισμός της οφείλεται στην εκτόπιση των νευρώνων του αμφιβληστροειδούς από το κέντρο και την παραμονή μόνο φωτοϋποδοχέων. Το κεντρικό βοθρίο είναι η περιοχή με τη μέγιστη πυκνότητα κωνίων στον αμφιβληστροειδή· υπολογίζεται ότι κυμαίνονται από 199.000-300.000 κωνία ανά τετραγωνικό χιλιοστό.^[9] Ο αριθμός των κωνίων μειώνεται ραγδαία καθώς απομακρυνόμαστε από το κεντρικό βοθρίο προς όλες τις κατευθύνσεις. Σε αυτή την περιοχή του αμφιβληστροειδούς, η οποία είναι υπεύθυνη για την ευκρινή και έγχρωμη όραση, η αναλογία κωνίων προς γαγγλιακά κύτταρα είναι 1:1.^[7]

Εντός του κεντρικού βοθρίου εμφανίζεται και μια ζώνη χωρίς τριχοειδή αγγεία διαμέτρου 0.4-0.5 mm (εικόνα 1.3).^[10] Η έλλειψη αιμοφόρων αγγείων σε αυτή την περιοχή επιτρέπει στο φως να περνάει ανεμπόδιστο στο εξωτερικό τμήμα των φωτοϋποδοχέων.



ΕΙΚΟΝΑ 1.3 Στρώμα τριχοειδών αγγείων στην περιοχή της ωχράς κηλίδας, με μία ζώνη χωρίς τριχοειδή αγγεία (a) στο κέντρο του.^[11]

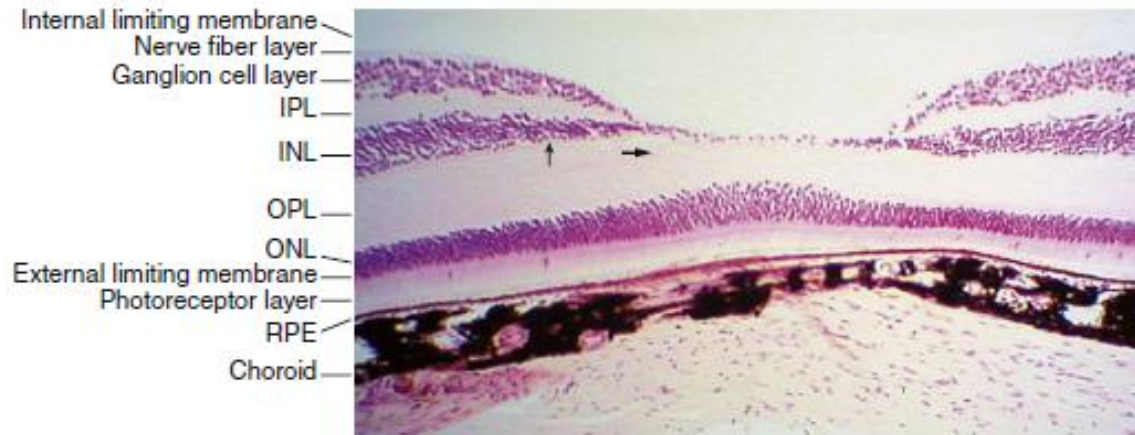
Οι μόνοι φωτοϋποδοχείς που απαντώνται στο κέντρο του κεντρικού βοθρίου είναι τα κωνία. Τα κωνία εμφανίζονται πυκνά διατεταγμένα, με εμφανώς επιμηκυμένα τα εξωτερικά τους τμήματα, φέρουν ραβδοειδές σχήμα και επιπλέον περιέχουν τις οπτικές χρωστικές. Η έξω αφοριστική μεμβράνη μετατοπίζεται στο υαλοειδές σώμα λόγω της

επιμήκυνσης των εξωτερικών τμημάτων. Η περιοχή αυτή, διαμέτρου 0.57 mm^[11] περίπου, δεν εμπεριέχει ραβδία και αντιπροσωπεύει σχεδόν γωνία 1° του οπτικού πεδίου.^[9] Τα περισσότερα από τα υπόλοιπα στοιχεία του αμφιβληστροειδούς έχουν εκτοπιστεί, επιτρέποντας στο φως να φτάσει στους φωτοϋποδοχείς απευθείας χωρίς παρεμβολές από άλλα αμφιβληστροειδικά κύτταρα (εικόνα 1.4).



ΕΙΚΟΝΑ 1.4 Φωτεινή μικρογραφία της περιοχής του κεντρικού βοθρίου. Η εσοχή που προκαλείται λόγω της απουσίας αρκετών αμφιβληστροειδικών στρωμάτων είναι εμφανής.^[11]

Τα κύτταρα της εσωτερικής πυρηνικής στιβάδας καθώς και η στιβάδα των γαγγλιακών κυττάρων μετατοπίζονται πλευρικά και συσσωρεύονται στα τοιχώματα του κεντρικού βοθρίου. Οι άξονες των φωτοϋποδοχέων επιμηκύνονται καθώς αποκλίνουν από το κέντρο, ενώ ακολουθούν μια λοξή πορεία προκειμένου να φτάσουν τα εκτοπισμένα δίπολα και οριζόντια κύτταρα (εικόνα 1.5). Οι αμφιβληστροειδικές στιβάδες και η εσοχή του κεντρικού βοθρίου είναι κλινικά εμφανείς μέσω της απεικόνισης του κεντρικού πάχους του αμφιβληστροειδούς (CRT). (εικόνα 1.6)



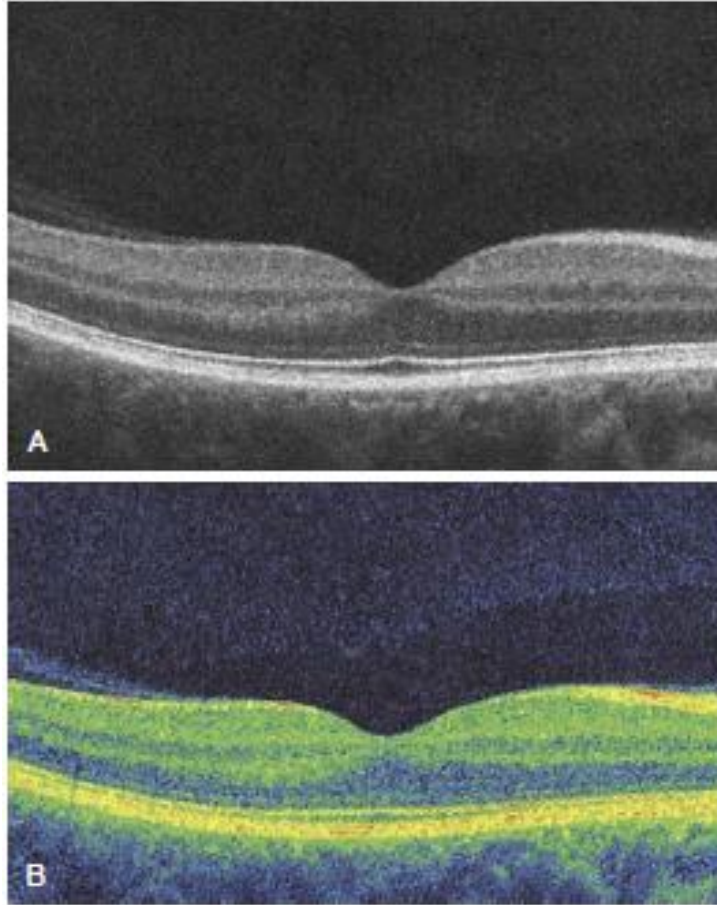
ΕΙΚΟΝΑ 1.5 Φωτεινή μικρογραφία της περιοχής του κεντρικού βοθρίου. Οι στιβάδες που απαντώνται στο κέντρο του κεντρικού βοθρίου είναι το μελάγχρουν επιθήλιο (RPE), η στιβάδα των φωτοϋποδοχέων, η έξω αφοριστική μεμβράνη, η εξωτερική πυρηνική στιβάδα, μερικοί διάσπαρτοι πυρήνες της εσωτερικής πυρηνικής στιβάδας και η έσω αφοριστική μεμβράνη. Το βέλος δείχνει τη μέση αφοριστική μεμβράνη εντός της εξωτερικής δικτυωτής στιβάδας.^[1]

1.2.1.3 ΒΟΘΡΙΔΙΟ

Το βοθρίδιο έχει διάμετρο περίπου 0.35 mm, ενώ ο αμφιβληστροειδής στην περιοχή αυτή έχει προσεγγιστικά πάχος 0.13 mm, συγκρινόμενος με τα 0.18 mm στον ισημερινό και τα 0.11 mm στην προιονωτή περιφέρεια.^[11] Στο βοθρίδιο παρατηρείται η μέγιστη συγκέντρωση κωνίων τα οποία έχουν τις μικρότερες διαμέτρους από όλους τους φωτοϋποδοχείς.^{[11],[7]}

1.2.1.4 ΠΑΡΑΒΟΘΡΙΚΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΒΟΘΡΙΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗ

Η δακτυλιοειδής ζώνη που περιβάλλει το κεντρικό βοθρίο μπορεί να διαιρεθεί σε μία εσωτερική παραβοθρική και μία εξωτερική περιβοθρική περιοχή (εικόνα 1.2). Η παραβοθρική περιοχή εμπεριέχει τη μέγιστη συγκέντρωση δίπολων και γαγγλιακών κυττάρων. Η εσωτερική πυρηνική στιβάδα μπορεί να έχει πάχος 12 κυττάρα και η στιβάδα των γαγγλιακών κυττάρων 7 κύτταρα.^{[3],[13]} Η παραβοθρική περιοχή έχει εύρος 0,5 mm και περιβάλλει το κεντρικό βοθρίο, ενώ η περιβοθρική με εύρος 1,5 mm περιβάλλει την παραβοθρική περιοχή.



ΕΙΚΟΝΑ 1.6 Οπτική τομογραφία συνοχής της περιοχής της ωχράς κηλίδας δεξιού οφθαλμού, με ευδιάκριτα τα αμφιβληστροειδικά στρώματα εσοχή κεντρικού βοθρίου εμφανής (A ασπρόμαυρη, B έγχρωμη).^[12]

1.2.2 ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟΣ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΗΣ

Προσεγγίζοντας την περιφέρεια του αμφιβληστροειδούς, τα ραβδία σχεδόν εξαφανίζονται και αντικαθιστώνται από δύσμορφα κωνία, οι κοκκώδεις στιβάδες συγχωνεύονται με τις δικτυωτές και τελικά, ο νευρωνικός αμφιβληστροειδής μετατρέπεται σε ένα ενιαίο στρώμα από άτακτα κυλινδρικά κύτταρα. Στον περιφερικό αμφιβληστροειδή απαντώνται και ορισμένα αιμοφόρα αγγεία.

Η πριονωτή περιφέρεια (ora serrata) αποτελεί την περιφερική κατάληξη του αμφιβληστροειδούς και κείται περίπου 5 mm προσθίως του ισημερινού του οφθαλμού,^[14] ενώ ο αμφιβληστροειδής επεκτείνεται επιπλέον προσθίως στη μέση πλευρά του οφθαλμού. Η πριονωτή περιοχή έχει πλάτος περίπου 2 mm και αποτελεί την περιοχή μετάβασης από το σύνθετο, πολυεπίπεδο νευρωνικό αμφιβληστροειδή στο ενιαίο, μη-μελαγχρωστικό στρώμα του ακτινωτού επιθηλίου.^[14] Μια σταθερή σύνδεση μεταξύ αμφιβληστροειδούς και υαλοειδούς σώματος, η υαλοειδής βάση, εκτείνεται αρκετά χιλιοστά οπισθίως της πριονωτής περιοχής.

1.2.3 ΑΙΜΑΤΩΣΗ ΤΟΥ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΥΣ ΧΙΤΩΝΑ

Οι εξωτερικές στιβάδες του αμφιβληστροειδούς λαμβάνουν τα απαραίτητα θρεπτικά συστατικά τους από το χοριοειδικό τριχοειδές στρώμα.^[1] Πιο συγκεκριμένα, οι μεταβολίτες διαχέονται μέσω της μεμβράνης του Bruch και του μελάγχρουν επιθηλίου εντός του νευρωνικού αμφιβληστροειδούς. Η κεντρική αρτηρία του αμφιβληστροειδούς παρέχει θρεπτικά συστατικά στις εσωτερικές στιβάδες του. Η αρτηρία εισέρχεται εντός του αμφιβληστροειδούς μέσω του οπτικού δίσκου, συνήθως ελαφρώς ρινικά του κέντρου, και διακλαδώνεται σε μια ανώτερη και μια κατώτερη αμφιβληστροειδική αρτηρία, καθεμιά από τις οποίες διαιρείται περαιτέρω σε ρινικούς και κροταφικούς κλάδους. Τα αγγεία αυτά συνεχίζουν να διακλαδώνονται. Οι ρινικοί κλάδοι διαγράφουν μια σχετικά ευθεία πορεία προς την προιονωτή περιφέρεια, ενώ τα κροταφικά αγγεία ακολουθούν τοξοειδή πορεία γύρω από την περιοχή της ωχράς κηλίδας προς την περιφέρεια. Τα αγγεία αυτά βρίσκονται στη στιβάδα των νευρικών ινών ακριβώς κάτω από τη διαφανή έσω αφοριστική μεμβράνη. Το ένα εκ των δύο τριχοειδικών δικτύων που σχηματίζονται, έγκειται στην εσωτερική πυρηνική στιβάδα κοντά στην εξωτερική δικτυωτή στιβάδα, ενώ το άλλο το επιφανειακό εντοπίζεται στη στιβάδα των νευρικών ινών ή των γαγγλιακών κυττάρων.^[13] Ο αμφιβληστροειδής εξωτερικά της έξω δικτυωτής στιβάδας είναι ανάγγειος, και η στιβάδα αυτή λαμβάνει τα απαραίτητα θρεπτικά συστατικά από τα αμφιβληστροειδικά και τα χοριοειδικά αγγεία. Η μέση αφοριστική μεμβράνη θεωρείται ως ο φυσικός φραγμός μεταξύ των αμφιβληστροειδικών και χοριοειδικών θρεπτικών συστατικών. Μια μη τριχοειδική ζώνη περιβάλλει άμεσα τα αμφιβληστροειδικά αγγεία, και στο κεντρικό βοθρίο μια περιοχή διαμέτρου περίπου 0.5 mm εμφανίζεται ανάγγεια.^[11] Τα αμφιβληστροειδικά αγγεία καταλήγουν 1 mm πριν από την προιονωτή περιφέρεια όπου σχηματίζονται τα τριχοειδή αγγεία. Τα αγγεία αυτά αποτελούνται από ένα ενιαίο στρώμα αδιάτρητου ενδοθηλίου το οποίο περιβάλλεται από μια βασική μεμβράνη κι ένα διακεκομμένο στρώμα περικυττάρων.^[13] Τα περικύτταρα χαρακτηρίζονται από τη συσταλτική τους λειτουργία η οποία διευκολύνει την αιματική ροή. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα αποτελούν μέρος του αιματοαμφιβληστροειδικού φραγμού γιατί συνδέονται μέσω των αποφρακτικών συνάψεων της Ζιννείου ζώνης. Ένα πυκνό περιθηλαίο δίκτυο τριχοειδών αγγείων, ακτινικά διατεταγμένων γύρω από την κεφαλή του οπτικού νεύρου, ακολουθεί την τοξοειδή πορεία των νευρικών ινών καθώς εισέρχονται στον οπτικό δίσκο. Η θηλοωχρική (cilioretinal) αρτηρία είναι ένα αγγείο το οποίο εισέρχεται στον αμφιβληστροειδή από το χείλος του οπτικού δίσκου αλλά προέρχεται από τη χοριοειδική αγγείωση. Ένα τέτοιο αγγείο, το οποίο τροφοδοτεί την περιοχή της ωχράς κηλίδας, βρίσκεται προσεγγιστικά στο 15% - 20% του πληθυσμού (εικόνα 1.7). Η θηλοωχρική αρτηρία μπορεί να διατηρήσει τη βιωσιμότητα της ωχράς κηλίδας σε περιπτώσεις εμφάνισης απόφραξης της κεντρικής αρτηρίας του αμφιβληστροειδούς. Μικρότερα, λιγότερο σημαντικά ακτινωτο-αμφιβληστροειδικά αγγεία μπορούν να εντοπιστούν στο 25% του πληθυσμού.

1.2.4 ΑΙΜΑΤΟΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΙΚΟΣ ΦΡΑΓΜΟΣ

Είναι σημαντικό ότι το φως που εισέρχεται στον οφθαλμό συναντά λίγα εμπόδια στην πορεία του προς τα εξωτερικά τμήματα των φωτοϋποδοχέων. Ο

αιματοαμφιβληστροειδικός φραγμός αποτρέπει τα συστατικά του πλάσματος του αίματος τα οποία πιθανόν να εμποδίζουν το φως να εισέλθει στον ιστό του αμφιβληστροειδούς. Υπάρχουν διάφοροι παράγοντες που λαμβάνονται υπόψη κατά τη λειτουργία αυτού του φραγμού. Πρώτον, τα χοριοειδικά τριχοειδή αγγεία είναι διάτρητα επιτρέποντας μεγάλα μόρια να εξέρχονται στον ιστό του χοριοειδούς. Τα μόρια αυτά μπορούν συνήθως να διέλθουν εύκολα μέσω της μεμβράνης του Bruch. Δεύτερον, οι αποφρακτικές συνάψεις της Ζιννείου ζώνης συνδεόμενες με τα κύτταρα του μελάγχρου επιθηλίου εμποδίζουν τέτοιου είδους μόρια να μετακινηθούν εντός του αμφιβληστροειδικού ιστού. Και τρίτον, τα τριχοειδή αγγεία του αμφιβληστροειδούς δεν είναι διάτρητα και το ενδοθήλιό τους περιέχει αποφρακτικές συνάψεις της Ζιννείου ζώνης οι οποίες εμποδίζουν τη μεγάλη έξοδο μορίων από τα αμφιβληστροειδικά αγγεία.



ΕΙΚΟΝΑ 1.7 Φωτογραφία βυθού δεξιού οφθαλμού. Μια ακτινωτο-αμφιβληστροειδική αρτηρία μπορεί να εντοπιστεί κάνοντας λούπινγκ εντός του αμφιβληστροειδούς στο κροταφικό άκρο του οπτικού δίσκου.^[1]

1.3 ΥΑΛΟΕΙΔΗΣ ΘΑΛΑΜΟΣ

Ο υαλοειδής θάλαμος είναι γεμάτος με το ζελατινώδες υαλοειδές σώμα και καταλαμβάνει το μεγαλύτερο τμήμα του βολβού. Οριοθετείται προσθίως της οπίσθιας επιφάνειας του κρυσταλλοειδούς φακού και του οπίσθιου τμήματος της Ζιννείου ζώνης στον οπίσθιο θάλαμο. Περιφερικά και οπισθίως, οριοθετείται από την επίπεδη μοίρα του ακτινωτού σώματος (pars plana), τον αμφιβληστροειδή χιτώνα και τον οπτικό δίσκο.^[1]

Το υαλοειδές σώμα, στο σύνολό του, περιβάλλεται από την πρόσθια και οπίσθια υαλοειδική μεμβράνη. Η πρόσθια υαλοειδική μεμβράνη περιβάλλει το υαλοειδές από εμπρός, έρχεται σε επαφή με το φακό και το κυκλικό σώμα και καταλήγει στην πριονωτή περιφέρεια. Η οπίσθια υαλοειδική μεμβράνη περιβάλλει το υαλοειδές σώμα από την

πριονωτή περιφέρεια και πίσω.^[15] Όλες οι επιφάνειες οι οποίες έρχονται σε διεπαφή με το υαλοειδές είναι βασικές μεμβράνες. Η εξέλιξη της υψής του υαλοειδούς δε σταματά με τη γέννηση του ατόμου αλλά συνεχίζεται μέχρι την ενηλικίωσή του.

1.3.1 ΣΥΜΦΥΣΕΙΣ ΤΟΥ ΥΑΛΟΕΙΔΟΥΣ

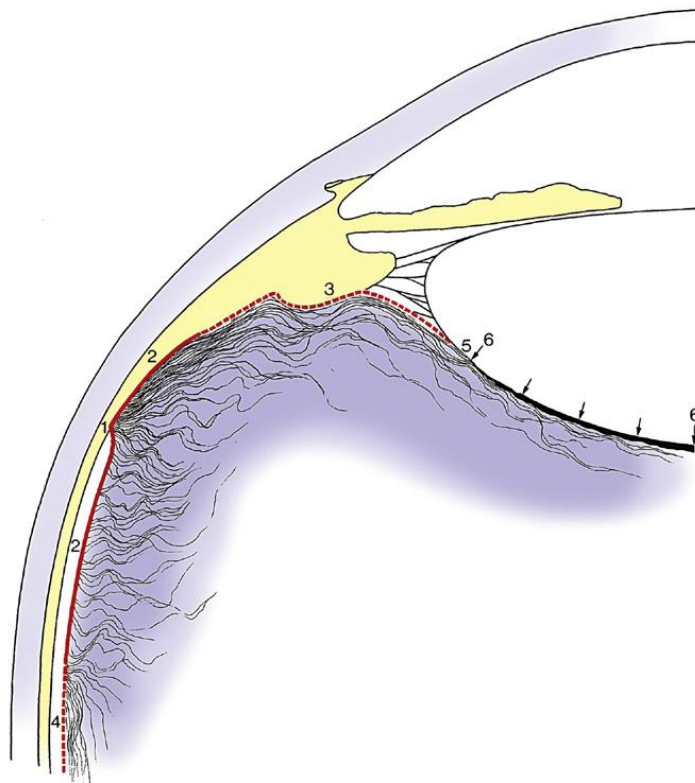
Το υαλοειδές σχηματίζει αρκετές συμφύσεις με τις περιβάλλουσες δομές. Η ισχυρότερη από αυτές είναι η υαλοειδική βάση η οποία βρίσκεται στην πριονωτή περιφέρεια. Οι υπόλοιπες συμφύσεις –με σειρά μειωμένης ισχύος- απαντώνται στον οπίσθιο φακό, τον οπτικό δίσκο, την ωχρά κηλίδα και τα αμφιβληστροειδικά αγγεία.^[11]

Η **υαλοειδική βάση**, η πιο εκτεταμένη πρόσφυση, εκτείνεται 1.5 έως 2 mm προσθίως της πριονωτής περιφέρειας, 1 έως 3 mm οπισθίως αυτής και αρκετά χιλιοστά εντός του υαλοειδούς ^{[11],[16]} (εικόνα 1.8). Οι υαλοειδικές ίνες οι οποίες σχηματίζουν τη βάση είναι σταθερά ενσωματωμένες στη βασική μεμβράνη του μη μελαγχρωστικού επιθηλίου του ακτινωτού σώματος και στην έσω αφοριστική μεμβράνη του περιφερικού αμφιβληστροειδούς.^{[17],[18]}

Ο **σύνδεσμος της υαλοειδικής κάψας (του Weiger)**, ή **οπισθοφακικός σύνδεσμος**, σχηματίζει μια δακτυλιοειδή σύμφυση πλάτους 1 έως 2 mm και διαμέτρου 8 έως 9 mm μεταξύ της οπίσθιας επιφάνειας του κρυσταλλοειδούς φακού και του πρόσθιου τμήματος του υαλοειδούς.^[16] Πρόκειται για μια περιοχή σταθερής σύνδεσης σε νεαρά άτομα η ισχύς της οποίας ελαττώνεται με το πέρασμα της ηλικίας. Εντός του δακτυλίου, ο οποίος σχηματίζεται από αυτό το σύνδεσμο, υπάρχει ένας δυνητικός χώρος, ο **οπισθοφακικός χώρος (του Berger)**, η εμφάνιση του οποίου οφείλεται στο ότι ο κρυσταλλοειδής φακός και το υαλοειδές αντιπαρατίθενται αλλά δε συνδέονται.^[11]

Η περιθηλαία πρόσφυση γύρω από το χείλος του οπτικού δίσκου ελαττώνεται επίσης με την πάροδο της ηλικίας. Ο κυκλικός δακτύλιος προσκόλλησης στην ωχρά κηλίδα φέρει διάμετρο 3 έως 4 mm.^[11]

Η προσκόλληση του υαλοειδούς στα αιμοφόρα αγγεία του αμφιβληστροειδούς αποτελείται από λεπτά νημάτια τα οποία εκτείνονται μέσω της έσω αφοριστικής μεμβράνης σε διακλαδώσεις και περιβάλλουν τα μεγαλύτερα αμφιβληστροειδικά αγγεία.^{[18],[19]} Αυτά τα νημάτια μπορεί να ευθύνονται για αιμορραγίες οι οποίες εμφανίζονται όταν υπάρχει υαλοειδική έλξη στον αμφιβληστροειδή. Η φύση της προσκόλλησης μεταξύ του υαλοειδούς και της έσω αφοριστικής μεμβράνης του αμφιβληστροειδούς καθ'όλο το υπόλοιπο του αμφιβληστροειδούς παραμένει αβέβαιη. Είναι απίθανο ότι τα νήματα από το οπίσθιο υαλοειδές ενθέτονται εντός της έσω αφοριστικής μεμβράνης, αλλά μάλλον η υαλοειδοαμφιβληστροειδική διεπαφή περιέχει μία 'μοριακή κόλλα' η οποία συνδέει το εξωτερικό τμήμα του φλοιού και το εσωτερικό μέρος της αφοριστικής μεμβράνης.^{[11],[22],[23]} Η περιοχή αυτή περιέχει εξωκυττάρια ύλη-μόρια, συμπεριλαμβανομένης της λαμινίνης και ινονεκτίνης, που χαρακτηρίζονται για τις συγκολλητικές τους ιδιότητες.



ΕΙΚΟΝΑ 1.8 Υαλοειδικές σχέσεις στον πρόσθιο οφθαλμό. Πριονωτή περιφέρεια (1) είναι η κατάληξη του αμφιβληστροειδούς. Η Υαλοειδική βάση (2) εκτείνεται προσθίως περίπου 2 mm πέραν του ακτινωτού σώματος και οπισθίως περίπου 4 mm πέραν του περιφερικού αμφιβληστροειδούς. Το κολλαγόνο σε αυτή την περιοχή προσανατολίζεται υπό γωνία κάθετη στην επιφάνεια του αμφιβληστροειδούς και του ακτινωτού σώματος, αλλά προσθίως πέραν της επίπεδης μοίρας του ακτινωτού σώματος, είναι περισσότερο παράλληλο στην εσωτερική περιφέρεια του ακτινωτού σώματος. Το οπίσθιο υαλοειδές (4) βρίσκεται σε συνέχεια με τον αμφιβληστροειδή και το πρόσθιο υαλοειδές (3) με τη Ζίνναιο ζώνη και τον κρυσταλλοειδή φακό. Επιπλέον απεικονίζονται ο σύνδεσμος της υαλοειδικής κάμας (5) και ο χώρος του Berger (6).^[11]

1.3.2 ΖΩΝΕΣ ΤΟΥ ΥΑΛΟΕΙΔΟΥΣ

Το υαλοειδές μπορεί να διαιρεθεί σε ζώνες οι οποίες διαφέρουν ως προς τη σχετική τους πυκνότητα. Η εξώτατη ζώνη είναι ο υαλοειδής φλοιός, η κεντρική ζώνη καταλαμβάνεται από το κανάλι του Cloquet και η ενδιάμεση ζώνη βρίσκεται στο εσωτερικό του φλοιού και περιβάλλει το κεντρικό κανάλι.^{[11],[15]}

1.3.2.1 ΥΑΛΟΕΙΔΗΣ ΦΛΟΙΟΣ

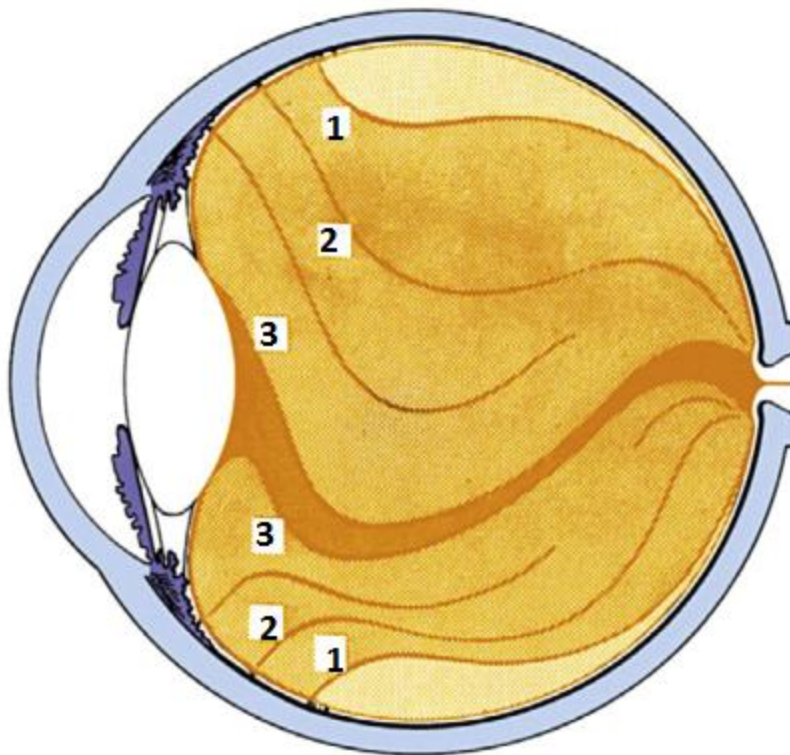
Ο *οπίσθιος φλοιός του υαλοειδούς*, που ονομάζεται επίσης και *υαλοειδική επιφάνεια*, αποτελεί το περιφερειακό του στρώμα, που έρχεται σε επαφή με τον αμφιβληστροειδή και φτάνει μέχρι την πριονωτή περιφέρεια.^{[1],[15]} Έχει πάχος 100 μm, και αποτελείται από σφικτά διατεταγμένα ινίδια κολλαγόνου, ορισμένα από τα οποία κινούνται παράλληλα και άλλα κάθετα προς την επιφάνεια του αμφιβληστροειδούς.^{[25],[26]} Ο πρόσθιος φλοιός κείται προσθίως της βάσης και είναι προσκείμενος στο ακτινωτό σώμα, τον οπίσθιο θάλαμο και τον κρυσταλλοειδή φακό. Ο οπίσθιος φλοιός εκτείνεται οπισθίως της βάσης και εφάπτεται με τον αμφιβληστροειδή. Περιέχει διαυαλοειδικά κανάλια τα οποία εμφανίζονται σαν ωπές – η *προθηλαία ωπή*, η *προωχρική ωπή* και οι *προαγγειακές ρωγμές*. Η προθηλαία ωπή μπορεί μερικές φορές να εντοπισθεί κλινικά όταν το οπίσθιο υαλοειδές αποκολλάται από τον αμφιβληστροειδή.^[16] Η προωχρική ωπή, μια αδύναμη περιοχή, μπορεί να είναι μια περιοχή μειωμένης πυκνότητας παρά μια πραγματική ωπή.^{[16],[26]} Οι προαγγειακές ρωγμές παρέχουν τη δίοδο μέσω της οποίας λεπτές ίνες εισέρχονται στον αμφιβληστροειδή και περικυκλώνουν τα αμφιβληστροειδικά αγγεία.^[18]

1.3.2.2 ΕΝΔΙΑΜΕΣΗ ΖΩΝΗ

Η *ενδιάμεση ζώνη*, ή αλλιώς *κεντρικό υαλοειδές*, βρίσκεται εσωτερικότερα κι έρχεται προς τα εμπρός σε επαφή με το κυκλικό σώμα και την πρόσθια υαλοειδική μεμβράνη.^{[1],[15]} Περιέχει λεπτές ίνες οι οποίες είναι συνεχείς και μη διακλαδισμένες και κινούνται προσθιοπισθίως.^{[16],[25],[27]} Οι ίνες αυτές αναπτύσσονται στην περιοχή της υαλοειδικής βάσης και εισέρχονται στον οπίσθιο φλοιό.^[28] Οι περιφερικές ίνες είναι παράλληλες στο φλοιό, ενώ οι πιο κεντρικές είναι παράλληλες στο κανάλι του Cloquet. Μεμβρανώδεις συμπυκνώσεις, γνωστές ως υαλοειδικές οδοί, διαφοροποιούνται ως περιοχές που φέρουν ίνες διαφορετικών πυκνοτήτων (εικόνα 1.9).^[26]

1.3.2.3 ΚΑΝΑΛΙ ΤΟΥ CLOQUET

Το *κανάλι του Cloquet*, γνωστό και ως *υαλοειδικό κανάλι* ή *οπισθοφακική οδός*, αποτελεί το κεντρικότερο τμήμα του υαλοειδούς.^{[1],[15]} Έχει σχήμα χωνοειδές, με πορεία σιγμοειδή, περιστρέφεται 90° με το κέντρο του να στρέφεται προς τα κάτω και είναι η πρώτη περιοχή του υαλοειδικού αρτηριακού συστήματος, η οποία σχηματίζεται κατά την εμβρυονική ανάπτυξη. Το πρόσθιο πλατύτερο τμήμα του, διαμέτρου 4 έως 5 mm, αναπτύσσεται στον οπισθοφακικό χώρο, το δε οπίσθιο στενότερο τμήμα στην οπτική θηλή. Το κανάλι του Cloquet καταλήγει στην περιοχή του Martegiani, ένα χωνοειδή χώρο στην κεφαλή του οπτικού νεύρου, που εκτείνεται προσθίως εντός του υαλοειδούς.^{[11],[16]}



ΕΙΚΟΝΑ 1.9 Ερμηνεία του Eisner's^[26] για τις δομές του υαλοειδούς (σύμφωνα με τις εξετάσεις με σχισμοειδή λυχνία οφθαλμών που λαμβάνονται κατά τη νεκροψία). Το υαλοειδές σώμα διαιρείται σε τρεις ζώνες. Εξωτερικά, καθόσον εκτείνεται ο αμφιβληστροειδής, υπάρχει ένας σχετικά παχύς υαλοειδικός φλοιός (ανοιχτό πορτοκαλί). Έχει σπές σε σε χαρακτηριστικές περιοχές: μπροστά από την οπτική θηλή (papilla), στην περιοχή του κεντρικού βοθρίου, μπροστά από τα αγγεία καθώς και μπροστά από ανωμαλίες της πριονωτής περιφέρειας (κλειστοί πριονωτοί κολπίσκοι, πτυχώσεις των μεσημβρινών). Η ενδιάμεση ζώνη (μέτριο πορτοκαλί) περιέχει υαλοειδικές οδούς (membranelles), οι οποίες σχηματίζουν χοάνες στιβαγμένες η μία μέσα στην άλλη και αποκλίνουν από την περιοχή της θηλής προσθίως. Το κεντρικό κανάλι (σκούρο πορτοκαλί) είναι ο χώρος που οριοθετείται από την υαλοειδική οδό. Προσθίως κλείνεται από το οπίσθιο τμήμα της μεμβράνης του πρόσθιου υαλοειδούς. Δεν περιέχει καμία τυπική οδό, αλλά μόνο ακανόνιστα διατεταγμένες υαλοειδικές ίνες, μέρος των οποίων αποτελούν υπολείμματα του καναλιού του Cloquet. Η εξώτατη υαλοειδική οδός, η προαμφιβληστροειδική οδός (1), διαχωρίζει την ενδιάμεση ουσία από τον υαλοειδικό φλοιό. Η εσώτατη οδός, η υαλοειδική οδός (3), εισχωρεί στο άκρο του φακού. Μεταξύ αυτών των οδών εκτείνεται η μέση οδός (2) ως το μέσο σύνδεσμο της επίπεδης μοίρας του ακτινωτού σώματος και η στεφανιαία οδός ως το στεφανιαίο σύνδεσμο.^[30]

1.3.3 ΣΥΣΤΑΣΗ ΤΟΥ ΥΑΛΟΕΙΔΟΥΣ

Το ιδιαίτερος διαφανές υαλοειδές είναι ένα αραιό διάλυμα αλάτων, διαλυτών πρωτεϊνών και υαλουρονικού οξέος που εμπεριέχεται εντός ενός πλέγματος αδιάλυτων πρωτεϊνών, του κολλαγόνου.^{[1],[15]} Το 98.5% έως 99.7% του υαλοειδούς αποτελείται από νερό και χαρακτηρίζεται ως εξωκυττάρια ύλη που έχει την κατάσταση του συνδετικού

ιστού.^{[26],[29]} Εξαιτίας της υψηλής περιεκτικότητάς του σε νερό, η μελέτη του υαλοειδούς είναι δύσκολη. Προσπάθειες σταθεροποίησης του ιστού συχνά έχουν αφυδατικά αποτελέσματα. Από έρευνες προκύπτει ότι το επιθήλιο της επίπεδης μοίρας του ακτινωτού σώματος έχει ένα σημαντικό ρόλο στην παραγωγή και έκκριση πολλών μακρομορίων του συνδετικού ιστού του υαλοειδούς σώματος.^[29]

1.3.3.1 ΚΟΛΛΑΓΟΝΟ

Η περιεκτικότητα σε κολλαγόνο του υαλοειδούς είναι υψηλότερη στην υαλοειδική βάση, η επόμενη υψηλότερη στον οπίσθιο φλοιό, αμέσως μετά στον πρόσθιο φλοιό και τέλος η χαμηλότερη ποσότητα κολλαγόνου απαντάται στο κέντρο.^{[1],[16]} Ένα λεπτό πλέγμα ομοιόμορφων ινιδίων κολλαγόνου, καθένα από αυτά διαμέτρου 8 έως 16 mm, είναι ορατό με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο και καλύπτει το υαλοειδές σώμα.^{[31],[32],[33],[34]} Τα επιμέρους ινίδια δεν είναι ορατά με τη σχισμοειδή λυχνία σε αντίθεση με το μοτίβο των διακυμάνσεων στην πυκνότητα και την κανονικότητά τους. Η πυκνότητα αυτού του δικτύου ινών κολλαγόνου διαφέρει καθόλη την έκταση του υαλοειδούς.^[35]

1.3.3.2 ΥΑΛΟΥΡΟΝΙΚΟ ΟΞΥ

Το δεύτερο κύριο συστατικό του υαλοειδούς, το υαλουρονικό οξύ (HA), μια γλυκοζαμινογλυκάνη, είναι ένα μακρύ μη διακλαδισμένο μόριο συσπειρωμένο σε ένα ελικοειδές δίκτυο.^[27] Αυτό το υδρόφιλο μακρομόριο βρίσκεται σε συγκεκριμένες θέσεις εντός του δικτύου των ινιδίων κολλαγόνου και πιστεύεται ότι διατηρεί τη μεγάλη απόσταση μεταξύ των ινιδίων.^[16] Η συγκέντρωση του υαλουρονικού οξέος είναι υψηλότερη στον οπίσθιο φλοιό και μειώνεται κεντρικά και προσθίως.^{[23],[36]} Η ζελατινώδης δομή είναι αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης του κολλαγόνου και του υαλουρονικού οξέος. Το υαλουρονικό οξύ σταθεροποιεί το δίκτυο που σχηματίζεται από τους κλώνους του κολλαγόνου.

1.3.3.3 ΥΑΛΟΚΥΤΤΑΡΑ

Τα υαλοειδικά κύτταρα, ή υαλοκύτταρα, βρίσκονται σε ένα ενιαίο, ευρέως διατεταγμένο στρώμα στο φλοιό κοντά στην υαλοειδική επιφάνεια και παράλληλα σε αυτήν.^{[16],[27]} Σε αυτά τα κύτταρα έχουν αποδοθεί διάφορες λειτουργίες. Κάποιοι ερευνητές έχουν καταλήξει στο συμπέρασμα ότι τα υαλοκύτταρα συνθέτουν το υαλουρονικό οξύ.^{[37],[38]} Άλλοι έχουν ανακαλύψει στοιχεία που αποδεικνύουν ότι τα υαλοκύτταρα συνθέτουν γλυκοπρωτεΐνες για τα ινίδια κολλαγόνου.^{[16],[39]} Επιπλέον άλλοι αναφέρουν ότι τα υαλοκύτταρα έχουν φαγοκυτταρικές ιδιότητες.^{[27],[38],[40]} Φαινομενικά, τα υαλοκύτταρα μπορούν να έχουν διαφορετικές εμφανίσεις ανάλογα με τη λειτουργία τους σε μια δεδομένη χρονική στιγμή.^[16] Τα κύτταρα που βρίσκονται στην υαλοειδική βάση διαχωρίζονται σε ινοβλάστες προσθίως της πριονωτής περιφέρειας και σε μακροφάγα

οπισθίως αυτής.^[41] Οι ινοβλάστες που απαντώνται στο υαλοειδές βρίσκονται στην υαλοειδική βάση κοντά στο ακτινωτό σώμα και κοντά στον οπτικό δίσκο. Μολονότι συνθέτουν λιγότερο από το 10% του κυτταρικού πληθυσμού, οι ινοβλάστες συγχέονταν με τα υαλοκύτταρα στο παρελθόν. Πιστεύεται ότι οι ινοβλάστες συνθέτουν τα ινίδια κολλαγόνου που κινούνται προσθιοπισθίως και ενεργοποιούνται σε παθολογικές καταστάσεις.^[16] Τα μακροφάγα πιθανόν προέρχονται από τα κοντινά αμφιβληστροειδικά αιμοφόρα αγγεία.^{[11],[26]}

1.3.4 ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΟΥ ΥΑΛΟΕΙΔΟΥΣ

Το υαλοειδές σώμα παρέχει υλική υποστήριξη κρατώντας τον αμφιβληστροειδή δίπλα στο χοριοειδή χιτώνα, εξασφαλίζοντας την παροχή αίματος στον εξωτερικό αμφιβληστροειδή. (Ο νευρωνικός αμφιβληστροειδής και ο χοριοειδής συνδέονται μεταξύ τους μόνο στο δίσκο και την πριονωτή περιφέρεια.) Το υαλοειδές είναι ένας αποθηκευτικός χώρος για τους μεταβολίτες του αμφιβληστροειδούς και του φακού και παρέχει μια δίοδο για την κυκλοφορία αυτών των ουσιών εντός του οφθαλμού.^[42] Το υαλοειδές, εξαιτίας των ιξωδοελαστικών του ιδιοτήτων, ενεργεί ως ένας 'αποσβετήρας κραδασμών-αμορτισέρ', προστατεύοντας τον εύθραυστο αμφιβληστροειδικό ιστό κατά τη διάρκεια των ταχέων οφθαλμικών κινήσεων και της έντονης σωματικής δραστηριότητας.^{[11],[26]} Το υαλοειδές μεταδίδει και διαθλά το φως, συμβάλλοντας στην εστίαση των ακτίνων πάνω στον αμφιβληστροειδή. Στο υαλοειδές εμφανίζεται ελάχιστη σκέδαση φωτός λόγω της εξαιρετικά χαμηλής συγκέντρωσης σωματιδίων και της ινιδικής απόστασης που εξασφαλίζεται από το σύμπλοκο υαλουρονικού οξέος-κολλαγόνου.

1.3.5 ΗΛΙΚΙΑΚΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΤΟΥ ΥΑΛΟΕΙΔΟΥΣ

Στα βρέφη το υαλοειδές είναι ένα πολύ ομοιογενές, ζελατινώδες σώμα. Με την ωρίμανση, παρατηρούνται αλλαγές κατά τις οποίες ο όγκος της γέλης μειώνεται, ενώ αυξάνεται ο όγκος του υγρού, κάτι το οποίο ονομάζεται υαλοειδική υγροποίηση ή υαλοειδική συναίρεση.^[16] Μετά την ηλικία των 40 ετών, το υαλοειδές αποτελείται από 80% γέλη και 20% υγρό, και μετά την ηλικία των 70 ετών το 50% της σύστασής του είναι υγρό,^[25] με την περισσότερη υγροποίηση να παρατηρείται στο κεντρικό υαλοειδές.^[26] Τόσο το υαλουρονικό οξύ όσο και το κολλαγόνο μπορούν να επηρεαστούν δυσμενώς από τις ελεύθερες ρίζες οι οποίες προκαλούν διαμορφωτικές αλλαγές στα μόρια του υαλουρονικού οξέος και διασπάσεις στις σταυροειδείς διασυνδέσεις του κολλαγόνου. Μεταγενέστερη μετατόπιση του κολλαγόνου από το δίκτυο υαλουρονικού οξέος-κολλαγόνου επηρεάζει τη μεταβολή από γέλη σε υγρό.^{[43],[44],[45]} Καθώς εμφανίζεται η κατάλυση του συμπλόκου υαλουρονικού οξέος-κολλαγόνου, το

μακρομόριο κινείται εκτός του δικτύου κολλαγόνου και ως εκ τούτου τα ινίδια συμφύονται σε ίνες και στη συνέχεια σε ινιδικές ζώνες.^{[45],[46]} Η ανακατανομή του κολλαγόνου δημιουργεί κενά (lacunae) παρακείμενα σε αυτές τις δέσμες, επιτρέποντας τη συνένωση του υαλοειδικού υγρού.^{[46],[47],[48]}

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΙΙ

ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΟΥ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΥΣ

2.1 ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΠΑΘΕΙΑ

Η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια αποτελεί σοβαρή επιπλοκή του σακχαρώδους διαβήτη η οποία εμφανίζεται με χαρακτηριστικά ευρήματα στο βυθό λόγω προσβολής των αμφιβληστροειδικών αγγείων. Στα αρχικά της στάδια, η πάθηση χαρακτηρίζεται από αυξημένη διαπερατότητα των αγγείων του αμφιβληστροειδούς με αποτέλεσμα την ανάπτυξη εξιδρωματικών αλλοιώσεων στον οπίσθιο πόλο και την ωχρά κηλίδα (διαβητική ωχροπάθεια). Στις πιο προχωρημένες περιπτώσεις, η απόφραξη των αμφιβληστροειδικών αγγείων (αμφιβληστροειδική ισχαιμία) οδηγεί στην ανάπτυξη αμφιβληστροειδικής νεοαγγείωσης, υποτροπιαζουσών υαλοειδικών αιμορραγιών, ή ακόμη και δευτεροπαθούς αποκόλλησης του αμφιβληστροειδούς από έλξη.^[49]

Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί παγκοσμίως μείζονα αιτία νοσηρότητας και διακρίνεται σε δύο μορφές: α) *Ινσουλινοεξαρτώμενος* ή *τύπου 1* που διαγιγνώσκεται σε ηλικία μικρότερη των 30 ετών και απαντά περίπου στο 15% του συνόλου του διαβητικού πληθυσμού, και β) *Μη ινσουλινοεξαρτώμενος* ή *τύπου 2* που διαγιγνώσκεται σε μεγαλύτερες ηλικίες και αφορά το υπόλοιπο 85% των περιπτώσεων. Ο πρώτος τύπος συνοδεύεται από μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης βαριάς διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας (παραγωγικής νόσου). Ο δεύτερος προκαλεί σπανιότερα την ανάπτυξη παραγωγικών στοιχείων, αλλά, λόγω του ότι είναι συχνότερος, αφορά την πλειονότητα των διαβητικών με οφθαλμικές επιπλοκές. Ανεξάρτητα από τον τύπο του σακχαρώδους διαβήτη, οι διαβητικοί ασθενείς εμφανίζουν 25 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο τύφλωσης από τους μη διαβητικούς.

2.1.1 ΕΠΙΒΑΡΥΝΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Από τη μεγάλη **επιδημιολογική μελέτη του Wisconsin** (διεθνώς **WESDR** από τα αρχικά των λέξεων ‘Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy’) έχουν αναγνωριστεί διάφοροι συστηματικοί ή οφθαλμικοί παράγοντες, οι οποίοι σχετίζονται σημαντικά με την ανάπτυξη ή την επιδείνωση της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας. Οι παράγοντες αυτοί είναι οι ακόλουθοι:

A. ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΙ

1. *Ηλικία ατόμου:* Η νεότερη ηλικία κατά τη διάγνωση της πάθησης αποτελεί επιβαρυντικό παράγοντα για τη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια. Ιδιαίτερα η είσοδος στην εφηβεία επηρεάζει δυσμενώς την ανάπτυξη και την εξέλιξη της πάθησης λόγω των σημαντικών ορμονικών μεταβολών που συντελούνται κατά την περίοδο αυτή, όπως είναι η αύξηση των επιπέδων του 'insulin-like' αυξητικού παράγοντα I.
2. *Διάρκεια διαβήτη:* Όσο μεγαλύτερη είναι η διάρκεια του σακχαρώδους διαβήτη, τόσο μεγαλύτερος είναι ο κίνδυνος για την ανάπτυξη της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας.
3. *Εξάρτηση από ινσουλίνη:* Αποτελεί σαφή επιβαρυντικό παράγοντα για όλους τους ασθενείς, με διαβήτη τύπου 1, αλλά και για τους ινσουλινοεξαρτώμενους ασθενείς με διαβήτη τύπου 2.
4. *Μεταβολικός έλεγχος:* Σήμερα θεωρείται ότι η μακροπρόθεσμη αυστηρή ρύθμιση του σακχάρου του αίματος των διαβητικών ασθενών σε ικανοποιητικά επίπεδα επιβραδύνει την εμφάνιση της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας και επηρεάζει θετικά την εξέλιξή της.
5. *Υπέρταση:* Αποτελεί έναν από τους πιο σημαντικούς αναγνωρισμένους επιβαρυντικούς παράγοντες, ιδιαίτερα για τη διαβητική ωχροπάθεια. Υποστηρίζεται ότι στο διαβήτη τύπου 1 η συστολική υπέρταση σχετίζεται με την πρόιμη εμφάνιση της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας, ενώ η διαστολική με την επιδείνωσή της.
6. *Νεφροπάθεια – Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια:* Η παρουσία μικροαλβουμινουρίας ή πρωτεϊνουρίας πιστεύεται ότι επηρεάζει δυσμενώς τη φυσική πορεία της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας.
7. *Κύηση:* Αποτελεί έναν από τους πιο σημαντικούς αναγνωρισμένους επιβαρυντικούς παράγοντες για την εξέλιξη της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας.
8. *Άλλοι:* Αναιμία, κάπνισμα, παχυσαρκία, χρήση αντιπηκτικών, κ.ά.

B. ΟΦΘΑΛΜΙΚΟΙ

1. *Αποκόλληση υαλοειδούς:* Η παρουσία μερικής οπίσθιας αποκόλλησης του υαλοειδούς πιστεύεται ότι σχετίζεται με την ανάπτυξη παραγωγικής αμφιβληστροειδοπάθειας και την επιμονή του διαβητικού οιδήματος της ωχράς.
2. *Επέμβαση καταρράκτη:* Τα στοιχεία που υπάρχουν από εκτεταμένες σχετικές έρευνες οδηγούν στο συμπέρασμα ότι σε ένα μη αμελητέο ποσοστό ασθενών η επέμβαση

καταρράκτη προκαλεί επιδείνωση της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας ακόμη και όταν γίνεται χωρίς καμία διεγχειρητική ή μετεγχειρητική επιπλοκή.

3. *Διαθλαστικές ανωμαλίες*: Η μυωπία θεωρείται ότι ασκεί κάποια ανασταλτική επίδραση στην εμφάνιση και την εξέλιξη της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας.^[49]

2.1.2 ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ – ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Η υπεργλυκαιμία, η οποία αποτελεί την κύρια παθολογική διαταραχή του σακχαρώδους διαβήτη σε επίπεδο μεταβολισμού, στο μικροπεριβάλλον των ιστών κινητοποιεί διάφορους ενδοκυττάριους μηχανισμούς με στόχο τη χρησιμοποίηση της περίσσειας της γλυκόζης και των μεταβολιτών της. Με βάση τα σύγχρονα δεδομένα της μοριακής βιολογίας, οι κυριότεροι από τους μηχανισμούς αυτούς, οι οποίοι εμπλέκονται στην παθογένεια της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας, είναι οι ακόλουθοι:

A. ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗ ΟΔΟΣ ΠΟΛΥΟΛΩΝ: Το ένζυμο κλειδί σε αυτή τη μεταβολική οδό είναι η αναγωγή των αλδοζών που μετατρέπει τη γλυκόζη στην αντίστοιχη αλκοόλη της και στη συνέχεια με τη βοήθεια της αφυδρογονάσης της σορβιτόλης σε σορβιτόλη. Η τελευταία δε διαπερνά τις κυτταρικές μεμβράνες και αθροίζεται στα κύτταρα με αποτέλεσμα την ωσμωτική τους εξοίδηση.

Στον οφθαλμό, η οδός αυτή ενοχοποιείται για τη δυσλειτουργία των περικυττάρων του τοιχώματος των αμφιβληστροειδικών αγγείων, τα οποία περιέχουν την αναγωγή των αλδοζών σε μεγάλες ποσότητες. Επίσης, η ίδια οδός θεωρείται υπεύθυνη για τις μεταβολές της διαθλαστικής δύναμης του φακού που παρατηρούνται συχνά στους διαβητικούς ασθενείς.

B. ΜΗ ENZYMIΚΗ ΓΛΥΚΟΖΥΛΙΩΣΗ: Σε επίπεδα υπεργλυκαιμίας η γλυκόζη συνδέεται ομοιοπολικά με αμινοομάδες πρωτεϊνών και πιθανώς νουκλεϊκών οξέων. Οι ουσίες οι οποίες δημιουργούνται από τη σύνδεση αυτή υπόκεινται αυτομάτως σε μη αναστρέψιμες μοριακές μεταβολές και μετατρέπονται σε τελικά προϊόντα προηγμένης γλυκοζυλίωσης. Τα τελευταία έχουν ποικίλες επιδράσεις στην αγγειορύθμιση και φαίνεται ότι συμμετέχουν στην ανάπτυξη της βασικής παθολογοανατομικής διαταραχής του σακχαρώδους διαβήτη που είναι η πάχυνση των βασικών μεμβρανών μέσω γλυκοζυλίωσης του κολλαγόνου.

Γ. ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗ ΟΔΟΣ ΔΙΑΚΥΛΟΓΛΥΚΕΡΟΛΗΣ / ΠΡΩΤΕΪΝΙΚΗΣ ΚΙΝΑΣΗΣ C: Η οδός αυτή χρησιμοποιείται από διάφορους παράγοντες που επιδρούν στην κυτταρική ανάπτυξη, τη διαφοροποίηση, τη μορφολογία, τη συστατικότητα και τη διαπερατότητα των κυτταρικών μεμβρανών, καθώς και στην τροποποίηση υποδοχέων ορμονών ή αυξητικών παραγόντων. Μεγάλο ενδιαφέρον έχει προκαλέσει και η ερευνούμενη σχέση

του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (*vascular endothelial growth factor* – *VEGF*) με την οδό αυτή, δεδομένου ότι οι υποδοχείς του ανήκουν στην κατηγορία των κινασών τυροσίνης.

Δ. ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΕΝΔΟΚΥΤΤΑΡΙΟΥ ΟΞΕΙΔΟΑΝΑΓΩΓΙΚΟΥ ΔΥΝΑΜΙΚΟΥ: Ο μεταβολισμός της περίσσειας της γλυκόζης μέσω της γλυκολυτικής οδού και της οδού των πολυολών προκαλεί αύξηση του πηλίκου NADH/NAD^+ με αποτέλεσμα τη διαταραχή του ενδοκυττάρου οξειδοαναγωγικού δυναμικού. Αυτό έχει σα συνέπεια την ανάπτυξη σοβαρών διαταραχών στα επίπεδα των αγγειοδραστικών παραγόντων, οι οποίοι δρουν αγγειορυθμιστικά στο επίπεδο της μικροκυκλοφορίας.^[49]

Οι διαταραχές των αγγειοδραστικών παραγόντων στα διαβητικά άτομα, σε συνδυασμό με την υφιστάμενη για τους ίδιους λόγους διαταραχή του συστήματος πήξης-ινωδόλυσης, προκαλούν μείωση της ταχύτητας της αιματικής ροής στη μικροκυκλοφορία δημιουργώντας συνθήκες ιστικής υποξίας. Ο αμφιβληστροειδής αποτελεί ένα από τα κύρια σημεία ανάπτυξης αυτών των διαταραχών της αιματικής κυκλοφορίας.

Έχει διαπιστωθεί ότι σε περιβάλλον ιστικής υποξίας ευνοείται η ανάπτυξη παθολογικής νεοαγγείωσης. Σε παθήσεις, όπως η αμφιβληστροειδοπάθεια της προωρότητας, η ισχαιμικού τύπου απόφραξη της κεντρικής φλέβας του αμφιβληστροειδούς, και βέβαια η παραγωγική διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, η έκταση της αμφιβληστροειδικής ισχαιμίας σχετίζεται ευθέως με τον κίνδυνο ανάπτυξης αμφιβληστροειδικής νεοαγγείωσης.

Ο παράγοντας που θεωρείται αποδεκτός σαν κύριος μεσολαβητής για την ανάπτυξη της αμφιβληστροειδικής νεοαγγείωσης, όπως επίσης και της παθολογικής νεοαγγείωσης στο πρόσθιο ημιμόριο, είναι ο *αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας* (διεθνώς *VEGF* από τα αρχικά των λέξεων *vascular endothelial growth factor*).

2.1.3 ΚΛΙΝΙΚΟΠΑΘΟΛΟΓΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Οι δύο κύριες παθολογοανατομικές διαταραχές που παρατηρούνται στο σακχαρώδη διαβήτη και πιστεύεται ότι διαδραματίζουν κομβικό ρόλο στην ανάπτυξη και την εξέλιξη της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας είναι η *πάχυνση των βασικών μεμβρανών* και η *μικροαγγειοπάθεια*. Οι κλινικοπαθολογικές αλλοιώσεις της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας εκδηλώνονται σε κάθε ασθενή ανάλογα με τη βαρύτητα των υφιστάμενων παθοφυσιολογικών διαταραχών με τα ακόλουθα ευρήματα:

ΔΙΑΤΑΣΗ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΙΚΩΝ ΑΓΓΕΙΩΝ: Αποτελεί το πιο πρώιμο εύρημα της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας και οφείλεται στην προσπάθεια των αμφιβληστροειδικών αγγείων να αντιροπήσουν τις συνθήκες ιστικής υποξίας μέσω αύξησης της αιματικής παροχής.

ΔΙΑΣΠΑΣΗ ΕΣΩ ΑΙΜΑΤΟΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΙΚΟΥ ΦΡΑΓΜΟΥ: Αποτελεί μια από τις πλέον βασικές κλινικοπαθολογικές διαταραχές της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας στην οποία οφείλεται η ανάπτυξη του οιδήματος της ωχράς και των σκληρών εξιδρωμάτων.

ΜΙΚΡΟΑΝΕΥΡΥΣΜΑΤΙΑ: Τα μικροανευρυσμάτια αποτελούν οφθαλμοσκοπικά ένα από τα πιο πρώιμα ευρήματα της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας και παριστούν τοπικές διατάσεις του αγγειακού τοιχώματος σε θέσεις μηχανικής εξασθένησής του λόγω της απώλειας των περικυττάρων.

ΕΝΔΟΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΙΚΕΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΕΣ: Οι ενδοαμφιβληστροειδικές αιμορραγίες που απαντώνται στους διαβητικούς ασθενείς μπορεί να είναι *επιπολής (φλογοειδείς)* όταν εντοπίζονται στο επίπεδο των οπτικών ινών και *εν τω βάθει (στικτές)* όταν εντοπίζονται στις βαθύτερες στιβάδες του αμφιβληστροειδούς.

ΟΙΔΗΜΑ ΩΧΡΑΣ: Η διάσπαση του έσω αιματοαμφιβληστροειδικού φραγμού οδηγεί σε εξίδρωση λιποπρωτεϊνών και άλλων ορωδών στοιχείων του πλάσματος στον ιδίως αμφιβληστροειδή (νευροεπιθήλιο) με αποτέλεσμα την ανάπτυξη αμφιβληστροειδικού οιδήματος. Η πιο συνηθισμένη θέση εντόπισής του είναι η περιοχή της ωχράς. Η ανάπτυξη οιδήματος στην περιοχή αυτή αποτελεί το πιο συχνό αίτιο μείωσης της οπτικής οξύτητας στους ασθενείς με μη παραγωγική διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια. Η παράταση του οιδήματος της ωχράς επί μακρόν οδηγεί κατά κανόνα σε μόνιμες εκφυλιστικές αλλοιώσεις (κυστοειδής εκφύλιση ωχράς) με αποτέλεσμα τη σοβαρή μη αναστρέψιμη λειτουργική έκπτωση του πάσχοντος οφθαλμού.

ΣΚΛΗΡΑ ΕΞΙΔΡΩΜΑΤΑ: Προϋπόθεση για την ανάπτυξη σκληρών εξιδρωμάτων αποτελεί η διάσπαση του έσω αιματοαμφιβληστροειδικού φραγμού και η ανάπτυξη χρονίου αμφιβληστροειδικού οιδήματος. Ιστολογικά εντοπίζονται μεταξύ της έσω δικτυωτής και της έσω κοκκώδους στιβάδας.

ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΙΚΗ ΙΣΧΑΙΜΙΑ: Οφείλεται σε απόφραξη αμφιβληστροειδικών τριχοειδών ή/και αρτηριολίων.

ΒΑΜΒΑΚΟΜΟΡΦΕΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ: Οφείλονται σε σύστοιχη αμφιβληστροειδική ισχαιμία, η οποία οδηγεί σε διακοπή της αξοπλασμικής ροής και επομένως σε εντοπισμένη εξοίδηση των νευραξόνων των γαγγλιακών κυττάρων. Το ισχαιμικό οίδημα που αναπτύσσεται με αυτό το μηχανισμό προκαλεί την αδιαφάνεια των οπτικών ινών του αμφιβληστροειδούς και ευθύνεται για τη λευκάζουσα απόχρωση των βαμβακόμορφων αλλοιώσεων.

ΚΟΜΒΟΛΟΓΙΟΕΙΔΕΙΣ ΦΛΕΒΕΣ: Πολύ σημαντικές αλλοιώσεις θεωρούνται οι μορφολογικές διαταραχές που αναπτύσσονται στις πιο προχωρημένες μορφές της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας στο φλεβικό δίκτυο του αμφιβληστροειδούς και

συγκεκριμένα οι εστιακές διατάξεις με συνοδό λέπτυνση του αγγειακού τοιχώματος που δημιουργούν τις αποκαλούμενες *κομβολογιοειδείς φλέβες*.

ΕΝΔΟΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΙΚΕΣ ΜΙΚΡΟΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ (διεθνώς **IRMA** από τα αρχικά των λέξεων *Intraretinal Microvascular Abnormalities*): Πρόκειται για ανώμαλες τηλαγγειεκτασικές διατάξεις του τριχοειδικού δικτύου οι οποίες αναπτύσσονται πάντοτε γύρω από περιοχές αμφιβληστροειδικής ισχαιμίας.

ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΙΚΗ ΝΕΟΑΓΓΕΙΩΣΗ: Η ανάπτυξη αμφιβληστροειδικής νεοαγγείωσης χαρακτηρίζει τη μετάπτωση της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας στο παραγωγικό στάδιο. Τα νεοαγγεία μπορεί να εντοπίζονται επί της οπτικής θηλής, σε άλλα σημεία του οπισθίου πόλου, ή στη μέση περιφέρεια του βυθού (ισημερινός). Στις περιπτώσεις αμφιβληστροειδικής νεοαγγείωσης εκτός της οπτικής θηλής, τα αμφιβληστροειδικά νεοαγγεία εντοπίζονται κατά κανόνα στα όρια των ισχαιμικών με τις μη ισχαιμικές περιοχές του αμφιβληστροειδούς.

ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ ΥΑΛΟΕΙΔΟΥΣ: Τα αμφιβληστροειδικά νεοαγγεία από μόνα τους συνήθως δεν προκαλούν μείωση της όρασης. Το συχνότερο αίτιο σοβαρής μείωσης της όρασης στους ασθενείς με παραγωγική διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια αποτελούν οι προαμφιβληστροειδικές αιμορραγίες, οι οποίες κατά κανόνα διαχέονται στην υαλοειδική κοιλότητα. Οι αιμορραγίες αυτές οφείλονται στη σαθρότητα του τοιχώματος των νεοαγγείων σε συνδυασμό με την τάση ρίκνωσης που εμφανίζουν οι υφιστάμενοι ινοαγγειακοί υαλοαμφιβληστροειδικοί σχηματισμοί.

ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ (ΕΛΚΤΙΚΗ) ΑΠΟΚΟΛΛΗΣΗ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΥΣ: Η έντονη τάση ρίκνωσης που παρουσιάζουν οι υφιστάμενοι ινοαγγειακοί υαλοαμφιβληστροειδικοί σχηματισμοί οδηγούν στην ανάπτυξη ισχυρών υαλοαμφιβληστροειδικών έλξεων με αποτέλεσμα τη δευτεροπαθή (ελκτική) αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς, η οποία αποτελεί την πλέον δυσμενή τελική φυσική εξέλιξη της παραγωγικής διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας.^[49]

2.1.4 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια εκδηλώνεται με ευρύ φάσμα αλλοιώσεων οι οποίες έχουν διαφορετική πρόγνωση αλλά και διαφορετική στρατηγική προσέγγισης στη θεραπευτική τους αντιμετώπιση. Για λόγους καθαρά σχηματικής ταξινόμησης, η πάθηση διακρίνεται σε **μη παραγωγική** ή **διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια του υποστρώματος** και σε **παραγωγική**. Βασικό διαφορικό διαγνωστικό σημείο ανάμεσα στις δυο αυτές μορφές αποτελεί η ανάπτυξη αμφιβληστροειδικής νεοαγγείωσης, η οποία σηματοδοτεί τη μετάπτωση στην παραγωγική φάση της νόσου. Κλασικά οι αλλοιώσεις

που εμφανίζονται στα πλαίσια της φυσικής εξέλιξης της πάθησης ακολουθούν εξελικτική πορεία από το μη παραγωγικό προς το παραγωγικό στάδιο.^[49]

A. ΜΗ ΠΑΡΑΓΩΓΙΚΗ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΠΑΘΕΙΑ

Στη μορφή αυτή της πάθησης, η οποία είναι γνωστή και σα *διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια του υποστρώματος*, οι αλλοιώσεις περιορίζονται αυστηρά ενδοαμφιβληστροειδικά και είναι απόρροια είτε αυξημένης αγγειακής διαπερατότητας είτε απόφραξης τριχοειδών ή/και αρτηριολίων (αμφιβληστροειδική ισχαιμία).

Η μεγάλη πολυνοσοκομειακή *Μελέτη για την Πρόιμη Θεραπεία της Διαβητικής Αμφιβληστροειδοπάθειας*, διεθνώς γνωστή σαν *‘ETDRS’* από τα αρχικά των λέξεων *‘Early Treatment Diabetic Retinopathy Study’*, διακρίνει περαιτέρω τη μη παραγωγική διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια ανάλογα με τη βαρύτητά της στις ακόλουθες τέσσερις μορφές:

A. ΗΠΙΑ (‘MILD’): Χαρακτηρίζεται από την παρουσία μεμονωμένων ενδοαμφιβληστροειδικών αιμορραγιών ή/και μικροανευρυσματίων σε ένα έως τρία τεταρτημόρια του βυθού χωρίς άλλες συνοδές αλλοιώσεις.

B. ΜΕΤΡΙΑ (‘MODERATE’): Χαρακτηρίζεται από την παρουσία πολυάριθμων μικροανευρυσματίων ή/και ενδοαμφιβληστροειδικών αιμορραγιών σε ένα έως τρία τεταρτημόρια του βυθού, καθώς και από την εμφάνιση άλλων συνοδών αλλοιώσεων, οι οποίες όμως είναι πολύ λίγες σε αριθμό, ιδιαίτερα μικρές σε μέγεθος, και περιορίζονται σε ένα μόνο τεταρτημόριο του βυθού.

Γ. ΒΑΡΙΑ (‘SEVERE’): Το πέραςμα στη μορφή αυτή χαρακτηρίζεται από την παρουσία ενός μόνο από τα ακόλουθα: α) Πολυάριθμες ενδοαμφιβληστροειδικές αιμορραγίες ή/και μικροανευρυσμάτια και στα 4 τεταρτημόρια του βυθού. β) Κομβολογιοειδής πορεία των αμφιβληστροειδικών φλεβιδίων σε 2 ή περισσότερα τεταρτημόρια. γ) Σοβαρές ενδοαμφιβληστροειδικές μικροαγγειακές ανωμαλίες σε ένα τουλάχιστον τεταρτημόριο. Τα σημεία αυτά αποτελούν τον **κανόνα ‘4-2-1’** ο οποίος χαρακτηρίζει το στάδιο της βαριάς μη παραγωγικής αμφιβληστροειδοπάθειας.

Δ. ΠΟΛΥ ΒΑΡΙΑ (‘VERY SEVERE’): Χαρακτηρίζεται από την παρουσία τουλάχιστον των δύο, ή και των τριών, από τα στοιχεία της βαριάς μη παραγωγικής διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας τα οποία αναφέρθηκαν πιο πάνω.

B. ΠΑΡΑΓΩΓΙΚΗ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΠΑΘΕΙΑ

Η μετάπτωση της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας στο παραγωγικό στάδιο σηματοδοτείται από την ανάπτυξη ενδοαμφιβληστροειδικής νεοαγγείωσης, η οποία

προδιαθέτει στην πρόκληση υποτροπιαζουσών προαμφιβληστροειδικών αιμορραγιών. Οι υαλοειδικές αιμορραγίες αποτελούν το συχνότερο αίτιο σοβαρής μείωσης της όρασης στους ασθενείς με παραγωγική διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια. Τέλος, η ανάπτυξη ινώδους συνδετικού ιστού (γλοίας) που περιβάλλει τα νεοαγγεία και η βαθμιαία επέκταση των ινοαγγειακών υαλοειδοαμφιβληστροειδικών σχηματισμών στην υαλοειδική κοιλότητα οδηγεί σε δευτεροπαθή (ελκτική) αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς.

Μεγάλη σημασία για την εκτίμηση της βαρύτητας της παραγωγικής διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας έχει η παρουσία των λεγομένων *επιβαρυντικών παραγόντων* (**‘risk factors’**). Οι παράγοντες αυτοί, οι οποίοι έχουν περιγραφεί από τη μεγάλη πολυνοσοκομειακή *Μελέτη για τη Διαβητική Αμφιβληστροειδοπάθεια*, διεθνώς γνωστή σα **‘DRS’** από τα αρχικά των λέξεων *‘Diabetic Retinopathy Study’* είναι οι ακόλουθοι:

1. *Παρουσία αμφιβληστροειδικής νεοαγγείωσης* (ανεξάρτητα από το μέγεθος και την εντόπισή της).
2. *Εντόπιση της νεοαγγείωσης επί της οπτικής θηλής ή πλησίον αυτής* (σε απόσταση μικρότερη της μιας θηλαίας διαμέτρου).
3. *Μεγάλη έκταση της νεοαγγείωσης* (για νεοαγγειώσεις της οπτικής θηλής να καταλαμβάνουν τουλάχιστον ένα τεταρτημόριό της και για νεοαγγειώσεις οι οποίες εντοπίζονται σε άλλα σημεία του βυθού να είναι μεγαλύτερες από μισή θηλαία διάμετρο).
4. *Παρουσία προαμφιβληστροειδικής ή υαλοειδικής αιμορραγίας.*

Σύμφωνα με τα κριτήρια της DRS, ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν **τρεις ή τέσσερις επιβαρυντικούς παράγοντες** κατατάσσονται στην ομάδα των ασθενών με **παραγωγική διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια υψηλού κινδύνου** (**‘high risk PDR’**). Τέλος, όσοι δεν πληρούν τα πιο πάνω κριτήρια, δηλαδή εμφανίζουν **μόνο έναν ή το πολύ δύο επιβαρυντικούς παράγοντες**, κατατάσσονται στην ομάδα των ασθενών με **πρώιμη παραγωγική διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια** (**‘early PDR’**).

2.1.5 ΟΙΔΗΜΑ ΩΧΡΑΣ ΚΗΛΙΔΑΣ

Το οίδημα της ωχράς στους ασθενείς με διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια οφείλεται στη διάσπαση του έσω αιματοαμφιβληστροειδικού φραγμού και αποτελεί την κυριότερη αιτία μείωσης της οπτικής οξύτητας, τόσο στη μη παραγωγική, όσο και στην παραγωγική μορφή της πάθησης. Η παράταση του οιδήματος της ωχράς επί μακρόν οδηγεί σε μόνιμες εκφυλιστικές αλλοιώσεις μέσα στην ανάγεια ζώνη του κεντρικού βοθρίου (κυστεοειδής εκφύλιση ωχράς) με αποτέλεσμα τη σοβαρή μη αναστρέψιμη λειτουργική έκπτωση του πάσχοντος οφθαλμού. Συγκεκριμένα, οίδημα ωχράς χαρακτηρίζεται η πάχυνση του νευροεπιθηλίου η οποία είναι ορατή κατά τη βιομικροσκόπηση ή στη στερεοσκοπική

φωτογράφιση του βυθού και εντοπίζεται σε απόσταση μιας θηλαίας διαμέτρου από το κέντρο της ανάγγειας ζώνης του κεντρικού βοθρίου.^[49]

2.2 ΑΠΟΦΡΑΞΗ ΚΕΝΤΡΙΚΗΣ ΦΛΕΒΑΣ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΥΣ

Η απόφραξη της κεντρικής φλέβας του αμφιβληστροειδούς αποτελεί την τρίτη σε συχνότητα αμφιβληστροειδική αγγειακή πάθηση μετά τη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια και την κλαδική απόφραξη αμφιβληστροειδικής φλέβας. Παθολογοανατομικά έχει αποδειχθεί ότι οφείλεται στην ανάπτυξη θρόμβου στην κεντρική φλέβα του αμφιβληστροειδούς στην περιοχή του ηθμοειδούς πετάλου (lamina cribrosa) της κεφαλής του οπτικού νεύρου. Η πάθηση είναι κατά κανόνα ετερόπλευρη και προσβάλλει, περίπου στο 90% των περιπτώσεων, άτομα ηλικίας άνω των 50 ετών.

2.2.1 ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ

Περίπου το 75% των ασθενών με απόφραξη της κεντρικής φλέβας πάσχουν από καρδιαγγειακά νοσήματα, το 55% από υπέρταση, και το 35% από σακχαρώδη διαβήτη. Άλλοι παράγοντες οι οποίοι θεωρούνται επιβαρυντικοί για την ανάπτυξη κεντρικής φλεβικής αμφιβληστροειδικής απόφραξης είναι η παρουσία αυξημένης γλοιότητας του αίματος λόγω αιματολογικών διαταραχών, καθώς και η χρόνια χρήση διουρητικών λόγω της προκαλούμενης από αυτήν αιμοσυμπύκνωσης. Επιπλέον η αύξηση της ενδοφθάλμιας πίεσης αποτελεί σημαντικό προδιαθεσικό παράγοντα για την ανάπτυξη απόφραξης της κεντρικής φλέβας του αμφιβληστροειδούς. Υποστηρίζεται ότι η οφθαλμική υπέρταση επιδρά εκ των έξω στο αγγειακό τοίχωμα προκαλώντας μείωση του μεγέθους του αυλού της κεντρικής φλέβας, με αποτέλεσμα την αύξηση των τοπικών αντιστάσεων στη ροή του αίματος και τη δημιουργία ευνοϊκών συνθηκών για την ανάπτυξη ενδοαγγειακού θρόμβου.^[49]

2.2.2 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Η απόφραξη της κεντρικής φλέβας του αμφιβληστροειδούς εμφανίζεται με δύο μορφές οι οποίες παρουσιάζουν μεταξύ τους σοβαρότατες διαφορές από πλευράς κλινικής εικόνας, φυσικής πορείας, πρόγνωσης και θεραπευτικής αντιμετώπισης. Η μεγάλη ποικιλία των όρων που χρησιμοποιούνται στη διεθνή βιβλιογραφία για την ονοματολογία των μορφών αυτών έχει δημιουργήσει αρκετή σύγχυση ανάμεσα στους οφθαλμιάτρους. Συγκεκριμένα, η ελαφρότερη μορφή αναφέρεται σα ‘μη ισχαιμική’ (‘nonischemic’, ‘perfused’, ‘hyperpermeable’), ή ‘ατελής’ (‘incomplete’), ή ‘μερική’ (‘partial’), ή ‘επαπειλούμενη’ (‘impending’) απόφραξη της κεντρικής φλέβας, ή ακόμη και σαν

‘αμφιβληστροειδοπάθεια από φλεβική στάση’ (‘venous stasis retinopathy’), ενώ η βαρύτερη σαν ‘**ισχαιμική**’ (‘ischemic’, ‘nonperfused’, ‘nonhyperpermeable’), ή ‘τελεία’ (‘complete’), ή ‘πλήρης’ (‘total’), ή και σαν ‘αιμορραγική αμφιβληστροειδοπάθεια’ (‘hemorrhagic retinopathy’). Η βασική διαφορά ανάμεσα στις μορφές με τις οποίες παρουσιάζεται –και εκείνη ασφαλώς που καθορίζει τη φυσική της πορεία- είναι η παρουσία ή μη αμφιβληστροειδικής ισχαιμίας.^[49]

2.2.3 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Η κλινική εικόνα της απόφραξης της κεντρικής φλέβας του αμφιβληστροειδούς ποικίλλει ευρύτατα ανάλογα με τη βαρύτητα και το χρόνο που έχει παρέλθει από την εμφάνιση της πάθησης. Στις πρόσφατες αποφράξεις η εικόνα είναι τόσο τυπική, ώστε σπάνια δημιουργούνται προβλήματα διαφορικής διαγνωστικής. Οι ασθενείς προσέρχονται συνήθως παραπονούμενοι για αιφνίδια μείωση της οπτικής τους οξύτητας. Οφθαλμοσκοπικά παρουσιάζουν διάταση και ελίκωση των αμφιβληστροειδικών φλεβιδίων, ενδοαμφιβληστροειδικές αιμορραγίες διάσπαρτες και στα τέσσερα τεταρτημόρια του βυθού από τον οπίσθιο πόλο μέχρι την περιφέρεια, καθώς και υπεραιμία με ασάφεια των ορίων της οπτικής θηλής. Αρκετά συχνά εμφανίζουν επίσης βαμβακόμορφες αλλοιώσεις και αμφιβληστροειδικό οίδημα στην περιοχή της ωχράς.

Η βαρύτητα των αλλοιώσεων διαφέρει σημαντικά από ασθενή σε ασθενή ανάλογα με τον τύπο της πάθησης. Συγκεκριμένα, στη **μη ισχαιμική απόφραξη** η οπτική οξύτητα παρουσιάζει κατά κανόνα μικρή μείωση ή μπορεί να είναι ακόμη και φυσιολογική. Οι αμφιβληστροειδικές αιμορραγίες είναι συνήθως πολύ περιορισμένες σε αριθμό και σε έκταση, και η οπτική θηλή δεν εμφανίζει συνήθως σοβαρές διαταραχές. Οίδημα στην περιοχή της ωχράς παρατηρείται αρκετά συχνά, αλλά στην πλειονότητα των περιπτώσεων είναι ήπιο.

Αντίθετα με τις ήπιες αλλοιώσεις της μη ισχαιμικής μορφής, οι ασθενείς με **ισχαιμικού τύπου απόφραξη** παρουσιάζουν κατά κανόνα πολύ βαριά κλινική εικόνα που χαρακτηρίζεται από εκσεσημασμένη μείωση της οπτικής οξύτητας του προσβεβλημένου οφθαλμού (μικρότερη από 1/10), μεγάλη διάταση και ελίκωση των αμφιβληστροειδικών φλεβιδίων, εκτεταμένες αμφιβληστροειδικές αιμορραγίες οι οποίες καταλαμβάνουν σχεδόν ολόκληρο τον οπίσθιο πόλο, αρκετές βαμβακόμορφες αλλοιώσεις, εικόνα οιδήματος της οπτικής θηλής, και έντονο οίδημα του αμφιβληστροειδούς στην περιοχή του οπίσθιου πόλου και της ωχράς.

Με την πάροδο του χρόνου, ανεξάρτητα από τη μορφή της πάθησης, παρατηρείται προοδευτική βελτίωση της κλινικής εικόνας με βαθμιαία απορρόφηση των αμφιβληστροειδικών αιμορραγιών, εξαφάνιση των βαμβακόμορφων αλλοιώσεων και υποχώρηση των μορφολογικών διαταραχών των αμφιβληστροειδικών φλεβιδίων. Στις

περιπτώσεις αυτές τα σημεία που δημιουργούν υπόνοιες για την πάθηση που προηγήθηκε είναι η μείωση της οπτικής οξύτητας, σε συνδυασμό με την πιθανή παρουσία λεπτών περιχειρίδων στις φλέβες του οπισθίου πόλου, αλλοιώσεων ποικίλης βαρύτητας στην περιοχή της ωχράς και κυρίως η διαπίστωση ωχρότητας και παράπλευρης κυκλοφορίας στην οπτική θηλή.^[49]

2.3 ΚΛΑΔΙΚΗ ΑΠΟΦΡΑΞΗ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΙΚΗΣ ΦΛΕΒΑΣ

Η κλαδική απόφραξη αμφιβληστροειδικής φλέβας αποτελεί τη δεύτερη σε συχνότητα αγγειακή πάθηση του αμφιβληστροειδούς μετά τη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια. Στη μεγάλη πλειονότητα των περιπτώσεων είναι ετερόπλευρη και προσβάλλει άτομα ηλικίας άνω των 50 ετών.

Η πάθηση οφείλεται σε θρόμβωση η οποία συμβαίνει κατά κανόνα σε σημείο αρτηριοφλεβικής διασταύρωσης, όπου η αρτηρία και η φλέβα περιβάλλονται από κοινό έλυτρο και ο αρτηριακός κλάδος εντοπίζεται πάνω από το φλεβικό (προς το υαλοειδές) στο 70-85% των περιπτώσεων. Πιθανολογείται ότι η σκλήρυνση της αμφιβληστροειδικής αρτηρίας, η οποία αναπτύσσεται σε περιπτώσεις αρτηριακής υπέρτασης ή γενικότερων αρτηριοσκληρυντικών διαταραχών, προκαλεί μηχανική πίεση εκ των έξω και τοπική σύσφιξη στη σύστοιχη φλέβα στο σημείο διασταύρωσης των δύο αγγείων, με αποτέλεσμα την πυροδότηση του παθοφυσιολογικού μηχανισμού που οδηγεί τελικά στη φλεβική θρόμβωση.^[49]

2.3.1 ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ

Περίπου το 70% των ασθενών με απόφραξη κλάδου της κεντρικής φλέβας του αμφιβληστροειδούς πάσχουν από **υπέρταση**, ενώ αρκετοί από αυτούς εμφανίζουν καρδιαγγειακά νοσήματα, σακχαρώδη διαβήτη και διαταραχές στα επίπεδα της χοληστερίνης. Η παθογενετική συσχέτιση της θρομβοφιλίας με τις φλεβικές (κεντρική ή κλαδική) αμφιβληστροειδικές αποφράξεις αποτελεί σημείο διχογνωμίας και έρευνας. Αρκετοί ερευνητές υποστηρίζουν ότι η θρόμβωση των εν τω βάθει φλεβών σε διάφορα μέρη του σώματος αποτελεί τελείως διαφορετική πάθηση από την απόφραξη της κεντρικής φλέβας του αμφιβληστροειδούς και επομένως ότι οι διαταραχές οι οποίες σχετίζονται παθογενετικά με γενικότερα θρομβοεμβολικά επεισόδια δεν έχουν καμία συσχέτιση με τις φλεβικές αμφιβληστροειδικές αποφράξεις. Ωστόσο, υπάρχουν και στοιχεία που δείχνουν ότι η συχνότητα ορισμένων διαταραχών αυξημένης πηκτικότητας του αίματος που σχετίζονται με την εμφάνιση θρομβοεμβολικών επεισοδίων στον οργανισμό είναι ιδιαίτερα υψηλή, για να θεωρηθεί εντελώς τυχαία, σε ασθενείς με οφθαλμικές αμφιβληστροειδικές ή/και χοριοειδικές αγγειακές αποφράξεις,

συμπεριλαμβανομένης και της απόφραξης κλάδου της κεντρικής φλέβας του αμφιβληστροειδούς, ιδιαίτερα όταν υπάρχει ιστορικό προσβολής διαφορετικών φλεβικών κλάδων στον ίδιο ή στον άλλο οφθαλμό ταυτόχρονα ή σε διαφορετικούς χρόνους.^[49]

2.3.2 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Ανάλογα με το μέγεθος του απεφραγμένου φλεβικού κλάδου, η κλαδική απόφραξη αμφιβληστροειδικής φλέβας μπορεί να διακριθεί σε *ημικεντρική* (*'hemicentral'* ή *'hemispheric'*), σε απόφραξη *μεγάλου φλεβικού κλάδου* (*'major-BRVO'*), και σε απόφραξη *ωχρικού φλεβικού κλάδου* (*'macular-BRVO'*). Στην ημικεντρική απόφραξη, η θρόμβωση συμβαίνει στην κεφαλή του οπτικού νεύρου και αφορά τον ένα από τους δύο (άνω ή κάτω) βραχείς φλεβικούς κλάδους, οι οποίοι δημιουργούνται από τη συνένωση της άνω ρινικής με την άνω κροταφική ή της κάτω ρινικής με την κάτω κροταφική αμφιβληστροειδική φλέβα αντίστοιχα.^[49]

2.3.3 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Η συμπτωματολογία των ασθενών με κλαδική απόφραξη αμφιβληστροειδικής φλέβας ποικίλλει ευρύτατα ανάλογα με το φλεβικό κλαδο που έχει αποφραχθεί, αλλά και με την προσβολή ή όχι της περιοχής της ωχράς. Οι περισσότεροι από τους ασθενείς με απόφραξη ρινικού φλεβικού κλάδου είναι ασυμπτωματικοί ή παρουσιάζουν ασαφή συμπτωματολογία σκοτώματος στο κροταφικό τμήμα του οπτικού τους πεδίου. Αντίθετα, στις αποφράξεις οι οποίες αφορούν κροταφικούς φλεβικούς κλάδους, η συμπτωματολογία είναι πιο θορυβώδης λόγω της συχνής ανάπτυξης διαταραχών στην περιοχή της ωχράς με αποτέλεσμα τη μείωση της οπτικής οξύτητας του προσβεβλημένου οφθαλμού.

Η οφθαλμοσκοπική εικόνα των ασθενών με πρόσφατη κλαδική απόφραξη αμφιβληστροειδικής φλέβας είναι συνήθως τόσο τυπική, ώστε σπάνια δημιουργεί προβλήματα διαφορικής διαγνωστικής. Οφθαλμοσκοπικά παρατηρούνται επιτολής και εν τω βάθει ενδοαμφιβληστροειδικές αιμορραγίες στην περιοχή κατανομής του απεφραγμένου φλεβικού κλάδου. Αρκετά συχνά μπορεί να παρατηρηθούν βαμβακόμορφες αλλοιώσεις και οίδημα του αμφιβληστροειδούς στην ίδια περιοχή.

Με την πάροδο του χρόνου (3-6 μήνες από την εμφάνιση της πάθησης) παρατηρείται συνήθως προοδευτική βελτίωση της κλινικής εικόνας λόγω της ανάπτυξης αντιρροπιστικής παράπλευρης κυκλοφορίας, η οποία οδηγεί στην άρση των υφιστάμενων αιμοδυναμικών διαταραχών. Οφθαλμοσκοπικά, κατά τη φάση αυτή, παρατηρείται

βαθμιαία απορρόφηση του οιδήματος και των αιμορραγιών του αμφιβληστροειδούς και υποστροφή των βαμβακόμορφων αλλοιώσεων.

Η κλινική εικόνα των ασθενών με παλαιά κλαδική απόφραξη αμφιβληστροειδικής φλέβας (1-2 έτη μετά την εμφάνιση της πάθησης) εξαρτάται από την ανάπτυξη ή μη σοβαρών επιπλοκών. Ωστόσο, σε αρκετές περιπτώσεις, η οφθαλμοσκοπική εικόνα είναι σχεδόν φυσιολογική. Τα μόνα σημεία τα οποία υποδηλώνουν την πάθηση που προηγήθηκε είναι η παρουσία παράπλευρων αγγείων και η πιθανή εμφάνιση του απεφραγμένου φλεβικού κλάδου σα λευκή γραμμή στο βυθό του οφθαλμού περιφερικότερα από το σημείο απόφραξης.^[49]

2.4 ΗΛΙΚΙΑΚΗ ΕΚΦΥΛΙΣΗ ΩΧΡΑΣ ΚΗΛΙΔΑΣ^{[50],[51]}

Η ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς (ΗΕΩ / ‘Age-related Macular Degeneration’ – AMD) κηλίδας είναι η κύρια αιτία τύφλωσης σε ηλικίες άνω των 65 ετών. Είναι κυρίως διαδεδομένη στους Καυκάσιους και εμφανίζεται ελαφρώς περισσότερο στο γυναικείο φύλο. Περίπου το 10% των ασθενών με ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας εμφανίζουν την εξιδρωματική μορφή της πάθησης, η οποία είναι και υπεύθυνη για την πλειοψηφία των περιπτώσεων σημαντικής απώλειας της όρασης. Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της ηλικιακής εκφύλισης αποτελούν η προχωρημένη ηλικία (άνω των 75 ετών), το θετικό οικογενειακό ιστορικό, το κάπνισμα, η υπερμετρωπία, το ανοιχτό χρώμα της ίριδας, η υπέρταση, τα αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης, το γυναικείο φύλο, γενετικοί παράγοντες καθώς και οι καρδιαγγειακές παθήσεις.^{[50],[51]}

2.4.1 ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ

Οι διαταραχές που εμφανίζονται στο σύμπλοκο μελαγχρόου επιθηλίου / μεμβράνης του Bruch επιτρέπουν στα τριχοειδή αγγεία από τη χοριοειδική κυκλοφορία να αποκτήσουν πρόσβαση στο υπο-μελάγχρουν επιθήλιο και στο υπονευροαισθητικό αμφιβληστροειδικό χώρο. Η νεοαγγειακή διάδοση σχετίζεται με τη συσσώρευση υποαμφιβληστροειδικού υγρού, αίματος και εξιδρώματος –οδηγώντας τελικά σε ινοαγγειακή ουλοποίηση.

2.4.2 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Η εκφύλιση της ωχράς κηλίδας είναι είτε **ξηρού τύπου** (μη-νεοαγγειακή – μη-εξιδρωματική), είτε **υγρού τύπου** (νεοαγγειακή - εξιδρωματική). Η ξηρού τύπου είναι πιο συχνή καθώς αφορά το 90% των περιπτώσεων ασθενών που πάσχουν από ηλικιακή

εκφύλιση της ωχράς. Η υγρής μορφής συνήθως οδηγεί σε σοβαρότερη απώλεια της όρασης.

Η ξηρού τύπου εκφύλιση της ωχράς κηλίδας είναι ένα πρώιμο στάδιο της πάθησης και μπορεί να προκύψει από τη γήρανση και λέπτυνση των ιστών της ωχράς κηλίδας, την εναπόθεση χρωστικής στην περιοχή της ωχράς ή από το συνδυασμό και των δύο περιπτώσεων. Η διάγνωσή της μπορεί να γίνει όταν κιτρινωπές κηλίδες γνωστές ως drusen αρχίζουν να συσσωρεύονται εντός και περιφερικά της περιοχής της ωχράς. Πιστεύεται ότι αυτές οι κηλίδες είναι εναποθέσεις ή υπολείμματα από την επιδείνωση του ιστού. Η ξηρού τύπου ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση σταδιακής απώλειας της κεντρικής όρασης, αλλά συνήθως δεν είναι τόσο σοβαρή όσο στις περιπτώσεις της υγρής μορφής. Ωστόσο, με την πάροδο του χρόνου η πάθηση μπορεί σιγά-σιγά να εξελιχθεί σε όψιμο στάδιο γεωγραφικής ατροφίας – σταδιακή αποδόμηση των αμφιβληστροειδικών κυττάρων που μπορεί επίσης να προκαλέσει σοβαρή απώλεια της όρασης.

Η υγρού τύπου ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας αφορά το υπόλοιπο 10% των περιπτώσεων και εξελίσσεται στην πιο προχωρημένη και επιζήμια μορφή οφθαλμικής πάθησης. Με την υγρή εκφύλιση της ωχράς, νέα αιμοφόρα αγγεία αναπτύσσονται κάτω από τον αμφιβληστροειδή αφήνοντας να διαρρεύσει αίμα και υγρό. Αυτή η διαρροή προκαλεί μόνιμη βλάβη στα φωτοευαίσθητα αμφιβληστροειδικά κύτταρα, τα οποία αποπίπτουν δημιουργώντας τυφλά σημεία στην κεντρική όραση. Η χοριοειδική νεοαγγείωση, η βασική διαδικασία πρόκλησης υγρής εκφύλισης της ωχράς και μη φυσιολογικής ανάπτυξης των αιμοφόρων αγγείων, είναι ο εσφαλμένος τρόπος που ακολουθεί το σώμα στην προσπάθειά του να δημιουργήσει ένα νέο δίκτυο αιμοφόρων αγγείων για την παροχή περισσότερων θρεπτικών συστατικών και οξυγόνου στον αμφιβληστροειδή. Αντ' αυτού η διαδικασία δημιουργεί ουλές, οδηγώντας μερικές φορές σε σοβαρή απώλεια της κεντρικής όρασης.

2.4.3 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Ασθενείς οι οποίοι προσβάλλονται από ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας αναφέρουν ξαφνική εκδήλωση μειωμένης όρασης, μεταμορφοψία, μικροψία, φωτοψία και παρακεντρικά σκοτώματα. Τα πρόωρα αυτά ευρήματα συχνά συνοδεύονται από ταχεία και μόνιμη απώλεια της κεντρικής όρασης. Το χαρακτηριστικό γνώρισμα της νεοαγγειακής ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς είναι η παρουσία χοριοειδικής νεοαγγείωσης ('Choroidal Neovascularization' – CNV). Ενδείξεις εξιδρωματικής ηλικιακής εκφύλισης συμπεριλαμβάνουν και την εμφάνιση χοριοειδικής νεοαγγειακής μεμβράνης πρασινογκρί απόχρωσης, λιπιδικών εξιδρωμάτων, υποαμφιβληστροειδικής ή ενδοαμφιβληστροειδικής αιμορραγίας / υγρού, αποκόλλησης του μελαγχρόου επιθηλίου

(‘Pigment Epithelial Detachment’ – PED) και σε τελικά στάδια την παρουσία
ινοαγγειακής δισκόμορφης ουλής.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΙΙΙ

ΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΣΗ

3.1 ΑΓΓΕΙΑΚΟΣ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΟΣ ΑΥΞΗΤΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ (Vascular Endothelial Growth Factor – VEGF)

Η φυσιολογική αγγειογένεση ελέγχεται στενά από μια ισορροπία στην έκφραση των αγγειογενετικών και αντιαγγειογενετικών παραγόντων. Διαταραχές στην έκφραση αυτών των παραγόντων και συνηθέστερα υπερέκκριση των αγγειογενετικών, συνοδεύονται από παθολογία. Παρόλο που ο υποκείμενος μηχανισμός της οφθαλμικής νεοαγγείωσης είναι αρκετά πολύπλοκος, κατά κύριο λόγο αποδίδεται σε μια διαταραχή αυτής της ισορροπίας. Ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (VEGF) έχει ουσιαστικό ρόλο στη δημιουργία νεοαγγειώσεων ως ένας από τους πιο δραστικούς αγγειογενετικούς διεγέρτες και αγγειοδιαπερατούς παράγοντες.^[52] Οι νεότερες θεραπείες στοχεύουν κατά αυτών των παραγόντων και οι anti-VEGF θεραπείες πιο συγκεκριμένα, δρουν κατά του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF). Οι αντι-αγγειογενετικές θεραπείες στοχεύουν κατά κύριο λόγο στην αντιμετώπιση κακοηθών νεοπλασιών καθώς και της ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς κηλίδας υγρού τύπου.

Πριν αναφερθούμε εκτενέστερα σε αυτές στις θεραπείες θα ήταν σκόπιμο να παρεμβάλουμε κάποια στοιχεία που αφορούν τον αγγειογενετικό ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα (VEGF).

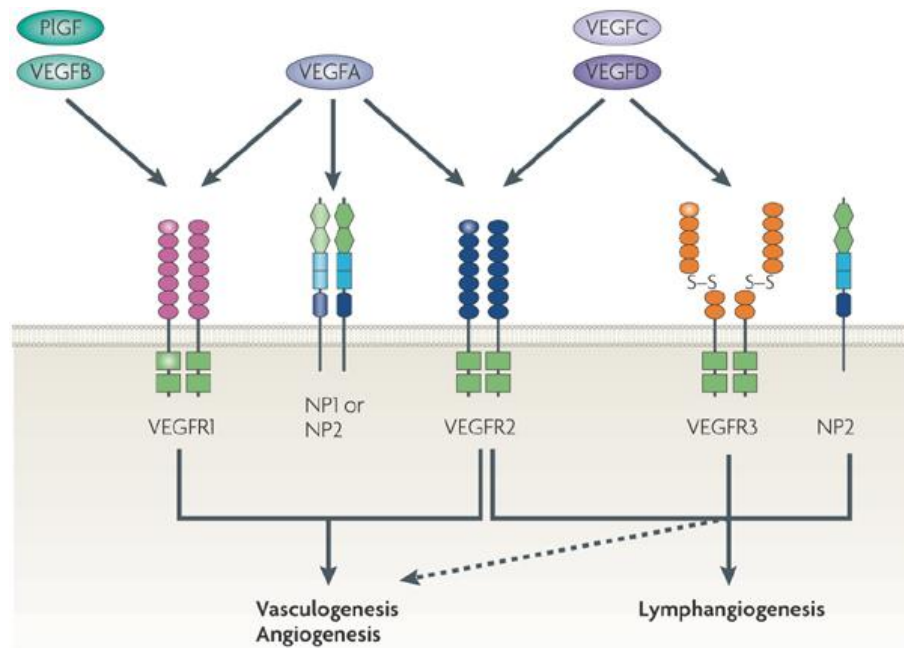
Ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (VEGF) είναι μια κυτοκίνη με ποικίλες λειτουργίες που συμβάλλει στην αγγειογένεση τόσο με άμεσους όσο και έμμεσους μηχανισμούς.^[53] Οι κυτοκίνες είναι μικρά σηματοδοτικά πρωτεϊνικά μόρια που παράγονται από διάφορους κυτταρικούς τύπους και συνεισφέρουν στην κυτταρική επικοινωνία. Ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (VEGF) αποτελεί μέρος του μηχανισμού που αποκαθιστά την παροχή οξυγόνου σε ιστούς όταν δεν επαρκεί η αιματική κυκλοφορία.^[54]

3.1.1 ΔΟΜΕΣ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΟΥ VEGF

Η οικογένεια των αγγειακών ενδοθηλιακών αυξητικών παραγόντων (VEGF) σήμερα αποτελείται από επτά μέλη: τον VEGF-A, τον VEGF-B, τον VEGF-C, τον VEGF-D, τον VEGF-E, τον VEGF-F και τέλος τον αυξητικό παράγοντα του πλακούντα PlGF. Όλα τα μέλη έχουν μια κοινή ομόλογη περιοχή η οποία αποτελείται επαναλαμβανόμενα μόρια

κυστεΐνης συνδεδεμένα με διαμοριακούς δισουλφιδικούς δεσμούς.^[55] Ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας Α (VEGF-A) έχει χαρακτηριστεί ως το σημαντικότερο μέλος της οικογένειας και μέχρι την ταυτοποίηση των υπόλοιπων μελών ήταν γνωστός απλά ως VEGF. Το γονίδιο του VEGF-A αποτελείται από οκτώ εξόνια τα οποία σχηματίζουν επτά ισότοπα με τον VEGF-A₁₆₅ να θεωρείται ο πιο παθογόνος.

Όλα τα μέλη αγγειακών παραγόντων πυροδοτούν κυτταρικές αποκρίσεις, αφού δεσμευτούν σε υποδοχείς (VEGFRs) που βρίσκονται στην κυτταρική επιφάνεια προκαλώντας τους διμερισμό και ενεργοποίηση διαφόρων βαθμών μέσω τρανσφωσφορυλίωσης (εικόνα 3.1). Οι υποδοχείς των VEGF διακρίνονται σε υποδοχείς τυροσινικής κινάσης (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3) και σε μη πρωτεϊνικούς συνυποδοχείς κινάσης (neuropilin-1, neuropilin-2).^[56] Οι υποδοχείς των VEGF έχουν ένα



Nature Reviews | Cancer

EΙΚΟΝΑ 3.1 Τύποι των VEGF και οι υποδοχείς τους.^[57]

ένα εξωκυττάριο τμήμα αποτελούμενο από επτά δομές τύπου ανοσοαιμοσφαιρίνης, μια διαμεμβρανική συνδετική περιοχή κι ένα ενδοκυττάριο τμήμα το οποίο περιέχει μια δομή

(αλληλουχία) τυροσινικής κινάσης. Ο VEGF-A συνδέεται στο VEGFR-1 (Flt-1) και στο VEGFR-2 (KDR/Flk-1). Ο VEGFR-2 φαίνεται να μεσολαβεί σε όλες τις γνωστές κυτταρικές αποκρίσεις των VEGF και να είναι ο σημαντικότερος υποδοχέας όσον αφορά την επερχόμενη μιτωτική δραστηριότητα και αγγειακή διαπερατότητα.^[58] Η λειτουργία του VEGFR-1 είναι λιγότερο διευκρινισμένη, αλλά πιστεύεται ότι διαμορφώνει το σήμα από το VEGFR-2. Ο VEGF-C και ο VEGF-D, αλλά όχι ο VEGF-A, προσδένονται και σε έναν άλλο υποδοχέα (VEGFR-3), ο οποίος είναι μεσολαβητής της λεμφαγγειογένεσης.^[59]

Στην ακόλουθη εικόνα (εικόνα 3.2) φαίνονται συγκεντρωτικά τα μέλη της οικογένειας των VEGF με τους αντίστοιχους υποδοχείς και τις λειτουργίες τους.

VEGF family members	Receptors	Functions
VEGF-A	VEGFR-1 VEGFR-2 Neuropilin-1	Angiogenesis Vasodilatation Chemotactic (macrophages and granulocytes)
VEGF-B ¹	VEGFR-1	Embryonic angiogenesis
VEGF-C ³	VEGFR-2 VEGFR-3	Lymphangiogenesis
VEGF-D	VEGFR-2 VEGFR-3	Lymphangiogenesis
VEGF-E(viral factor)	VEGFR-2	Angiogenesis
PlGF	VEGFR-1 Neuropilin	Vasculogenesis inflammation

EΙΚΟΝΑ 3.2 Ταξινόμηση των VEGF.^[59]

3.1.2 ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ VEGF

Ο αγγειακός ενδοθηλιακός παράγοντας (VEGF) παίζει καθοριστικό ρόλο στη ρύθμιση της αγγειακής λειτουργίας. Κατά κύριο λόγο, και λόγω αυξημένης μιτωτικής δραστηριότητας, ο VEGF διεγείρει την ταχεία ανάπτυξη των ενδοθηλιακών κυττάρων που εντοπίζονται κοντά σε μικροαγγεία και ευνοεί τη μετανάστευσή τους καθώς και τη μεταβολή της γενετικής τους έκφρασης. Επιπλέον, λόγω της υπερδιαπερατότητας των ενδοθηλιακών κυττάρων που εξασφαλίζεται από τη δράση του αγγειακού ενδοθηλιακού παράγοντα, πρωτεΐνες του πλάσματος διαχέονται στον εξωαγγειακό χώρο, προκαλώντας έτσι μεταβολές στη μεσοκυττάρια ουσία (matrix), οι οποίες με τη σειρά τους ευνοούν την αγγειογένεση.

Η φυσιολογική λειτουργία του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα τον καθιστά ως κύριο ρυθμιστή για την ανάπτυξη του αγγειακού και λεμφικού συστήματος κατά την εμβρυογένεση και τη διατήρηση της αγγειακής ομοιόστασης. Επιπροσθέτως, συντελεί στη δημιουργία νέων αγγείων στους ενήλικες σε περιπτώσεις τραυματισμού είτε μετά από καταπόνηση λόγω άσκησης καθώς και στη δημιουργία παράπλευρης κυκλοφορίας όταν η κανονική έχει μπλοκαριστεί (π.χ. λόγω θρόμβου).

Η υπερέκκριση του αγγειακού αυξητικού παράγοντα μπορεί να συμβάλλει στη δημιουργία παθολογικής κατάστασης. Η μετάβαση από τη φυσιολογική κατάσταση των αγγείων προς την αγγειογένεση επάγεται μέσω της απελευθέρωσης του VEGF, κυρίως από ενδοθηλιακά και αιμοποιητικά κύτταρα και κύτταρα του στρώματος. Ο VEGF κατέχει σημαντική θέση στην ανάπτυξη μιας κακοήθειας καθώς και στην εμφάνιση μεταστατικών βλαβών. Οι κακοήθεις όγκοι δεν μπορούν να επεκταθούν πέραν κάποιου μεγέθους χωρίς την απαραίτητη αιματική παροχή. Επομένως, αυτοί που μπορούν να εκφράσουν τον αγγειακό αυξητικό παράγοντα μπορούν να αναπτυχθούν και να δώσουν μεταστάσεις. Για την ανάπτυξη ενός συμπαγούς όγκου από διάμετρο 1mm σε 2mm απαιτείται νέο ανεξάρτητο αγγειακό δίκτυο που έχει σαν αποτέλεσμα την υπερέκφραση του VEGF. Ο παράγοντας λοιπόν αυτός σχετίζεται με την εγκατάσταση, την ανάπτυξη και την επιβίωση των καρκινικών αγγείων που οδηγούν σε ανάπτυξη και μετάσταση του όγκου. Επιπλέον, η υπερπαραγωγή αυτού του παράγοντα μπορεί να προκαλέσει βλάβη αγγειακής φύσης στον αμφιβληστροειδή χιτώνα του οφθαλμού, καθώς και σε άλλα μέρη του σώματος.

Αξίζει να σημειωθεί ότι από όλα τα μέλη της οικογένειας των VEGF ο παράγοντας VEGF-A είναι ο κύριος υπεύθυνος για τη δημιουργία αγγειογένεσης, ενώ τα τελευταία χρόνια ερευνάται και ο ρόλος του αυξητικού παράγοντα του πλακούντα (PlGF) στην ανάπτυξη χοριοειδικής νεοαγγείωσης.^[60]

3.1.3 ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΟΥ VEGF ΓΙΑ ΤΟΝ ΟΦΘΑΛΜΟ

Ο VEGF-A έχει χαρακτηριστεί τα τελευταία χρόνια ως ο κυριότερος αγγειογενετικός αυξητικός παράγοντας που ευθύνεται για τη χοριοειδική νεοαγγείωση και άλλες παθήσεις του οφθαλμού που χαρακτηρίζονται από έκκριση ορώδων στοιχείων.

Η αναγνώριση των μοριακών και κυτταρικών διεργασιών που σχετίζονται με την αγγειακή αύξηση και διαπερατότητα οδήγησε στο συμπέρασμα ότι ο VEGF διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στις μικροαγγειακής φύσης διαταραχές του σακχαρώδους διαβήτη. Τα προβλήματα της αμφιβληστροειδικής μικροαγγειακής κυκλοφορίας που εμφανίζονται σε διαβητικούς ασθενείς μπορεί να προκαλέσουν αμφιβληστροειδική ισχαιμία, και ως εκ τούτου την έκκριση αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα. Ο VEGF μπορεί να συμβάλλει στη δημιουργία νέων αγγείων στον αμφιβληστροειδή, καθώς και σε άλλες περιοχές του οφθαλμού, αποτελώντας έτσι σημαντική απειλή για την όραση του ασθενούς.

Επιπροσθέτως, υπερέκφραση του VEGF-A έχει παρατηρηθεί σε περιπτώσεις οιδήματος της ωχράς κηλίδας λόγω κλαδικής (BRVO) ή κεντρικής (CRVO) απόφραξης αμφιβληστροειδικής φλέβας,^[61] σε αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς καθώς και σε αμφιβληστροειδοπάθεια λόγω προωρότητας. Στις καταστάσεις αυτές η υποξία (χαμηλή οξυγόνωση ιστού) που δημιουργείται και τα αυξημένα επίπεδα NO οδηγούν στην υπερέκφραση του VEGF δημιουργώντας νέα παθολογικά αγγεία και αυξημένη διαπερατότητα των αγγείων. Η αγγειογένεση αυτή του αμφιβληστροειδούς και το οίδημα μειώνουν την οπτική οξύτητα και καταλήγουν σε απώλεια όρασης και τύφλωση.

Τέλος, δεδομένου του ότι ο VEGF διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της χοριοειδικής νεοαγγείωσης, έχει και άμεση συσχέτιση με την υγρού τύπου ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας (AMD).^[62] Γενετικές μελέτες ασθενών μαρτύρων (case – control studies) έδειξαν ότι η τάση ενός ατόμου να αναπτύξει υγρού τύπου ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς μπορεί να επηρεαστεί από τη γενετική έκφραση του VEGF.^{[63],[64]}

3.2 ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΟΥ ΑΥΞΗΤΙΚΟΥ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ (Anti-VEGF)

Προκειμένου να καταπολεμηθεί η εξελικτική διαδικασία της αγγειογένεσης ανακαλύφθηκαν θεραπείες που στοχεύουν τη δέσμευση του VEGF. Η κυριότερη πρόοδος που έχει επιτευχθεί όσον αφορά τη θεραπεία της υγρού τύπου ηλικιακής εκφύλισης καθώς και των άλλων παθήσεων της ωχράς κηλίδας, είναι η ανάπτυξη των παραγόντων κατά του VEGF (anti-VEGF), οι οποίοι διατηρούν και βελτιώνουν την οπτική οξύτητα, αναστέλλοντας την αύξηση των χοριοειδικών νεοαγγείων και μειώνοντας την αγγειακή διαπερατότητα.

3.2.1 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΝΑΣΤΟΛΗΣ ΤΗΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ VEGF

Η αναστολή του οφθαλμικού VEGF μπορεί να επιτευχθεί σε διάφορα επίπεδα της σηματοδοτικής του πορείας:^[65]

1. Η μεταγραφή του γονιδίου του VEGF σε mRNA επιτελείται πρώτα μέσα στα κύτταρα του μελαγχρόου επιθηλίου. Το στάδιο αυτό μπορεί να παρεμποδιστεί με διάσπαση του mRNA μέσω παρεμβολής του RNA.
2. Αφού ολοκληρωθεί η μετάφραση, η πρωτεΐνη VEGF εγκαταλείπει το κύτταρο του μελαγχρόου επιθηλίου και μεταναστεύει μέσω της μεμβράνης του Bruch (το όριο μεταξύ αμφιβληστροειδούς και χοριοειδούς) στα υποκείμενα ενδοθηλιακά κύτταρα των χοριοειδικών αγγείων. Το στάδιο αυτό μπορεί να παρεμποδιστεί από anti-VEGF απταμερή (π.χ. pegaptanib), από anti-VEGF μονόκλινα αντισώματα (π.χ. ranibizumab και bevacizumab), ή από διαλυτά ανάλογα των υποδοχέων των VEGF (VEGFR).
3. Η πρωτεΐνη VEGF συνδέεται με τον υποδοχέα VEGFR των ενδοθηλιακών κυττάρων των χοριοειδικών αγγείων. Το στάδιο αυτό μπορεί να παρεμποδιστεί μπλοκάροντας τον VEGFR-2 με anti-VEGF αντισώματα.
4. Η ενεργοποίηση των VEGFR δραστηριοποιεί το ενδοκυττάριο σηματοδοτικό μονοπάτι της τυροσινικής κινάσης μέσα στα ενδοθηλιακά κύτταρα των χοριοειδικών αγγείων. Έτσι λόγω της εξάπλωσης, της μετανάστευσης και της επιβίωσης των ενδοθηλιακών κυττάρων εμφανίζονται νεοαγγειώσεις. Αυτό το στάδιο μπορεί να διακοπεί μέσω αναστολής των διαδοχικών ενδοκυττάρων σημάτων που προκαλεί η τυροσινική κινάση (π.χ. semaxanib).

3.2.2 PEGAPTANIB

Το Pegaptanib (Macugen; Eyetech Pharmaceuticals/Pfizer) είναι ένα RNA απταμερές. Τα απταμερή είναι μια κατηγορία φαρμάκων που κυκλοφορούν στην αγορά την τελευταία δεκαετία και πρόκειται για RNA ή DNA ολιγονουκλεοτίδια τα οποία επιλέχθηκαν για την υψηλής συνάφειας πρόσδεσή τους με μοριακούς στόχους.^[66] Το Pegaptanib είναι το πρώτο φάρμακο με anti-VEGF δράση που εγκρίθηκε από τον οργανισμό φαρμάκων των Ηνωμένων Πολιτειών (FDA) το Δεκέμβριο του 2004, με τη μορφή ενδοφθάλμιας ένεσης για τη θεραπεία της νεοαγγειακής ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς κηλίδας.^[67] Το απταμερές αυτό στοχεύει και μπλοκάρει μόνο μια ισομορφή του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα, το VEGF-165, το οποίο είναι το κυρίως υπεύθυνο για την ανάπτυξη παθολογικής οφθαλμικής νεοαγγείωσης. Αποτελέσματα από κλινικές μελέτες έδειξαν ότι παρόλο που σημείωσε κάποια πρόοδο στη θεραπεία της νεοαγγειακής ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς κηλίδας, το Pegaptanib είχε περιορισμένη θεραπευτική ισχύ. Η μέτρια απόδοση και το υψηλό κόστος αυτού του φαρμάκου, σε συνδυασμό με τα νεότερα δημοσιευμένα ελπιδοφόρα αποτελέσματα της δράσης του Ranibizumab, περιόρισαν τον ενθουσιασμό που αρχικά προκάλεσε η χρήση του Pegaptanib.

3.2.3 RANIBIZUMAB

Η ουσιαστικότερη πρόοδος, όσον αφορά την αντιμετώπιση της νεοαγγειακής ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς κηλίδας, έχει επέλθει με την ανακάλυψη του φαρμάκου Ranibizumab, το οποίο φαίνεται να έχει την ισχυρότερη δράση από κάθε άλλη θεραπευτική προσέγγιση ως τώρα. Τον Ιούνιο του 2006, ο οργανισμός φαρμάκων των Ηνωμένων Πολιτειών (FDA) ενέκρινε το Ranibizumab – το οποίο παρασκευάζεται από την Genentech και διατίθεται στο εμπόριο ως Lucentis – για τη θεραπεία της νεοαγγειακής ΗΕΩ. Το Ranibizumab, παλιότερα γνωστό ως RhuFab V2, είναι ένα τμήμα ενός γενετικά ανασυνδυασμένου μονοκλωνικού αντισώματος IgG1 κ-ισομορφής, το οποίο συνδέεται με όλες τις βιολογικές δραστικές μορφές του VEGF-A τις οποίες και αναστέλλει, σε αντίθεση με το Pegaptanib το οποίο στρέφεται μόνο κατά του VEGF-165. Έχει μοριακό βάρος 48 kD, παράγεται σε ένα σύστημα έκφρασης της Escherichia coli και χορηγείται μέσω έγχυσης εντός της κοιλότητας του υαλοειδούς.^{[68],[69]} Βάσει μιας διετούς μελέτης, ένα πρωτόκολλο αποτελεσματικής χορήγησης του Ranibizumab, ορίζει αρχικά τρεις συνεχείς μηνιαίες ενδοϋαλοειδικές εγχύσεις (0.5 mg). Ακολούθως, η επανάληψη της θεραπείας διεξάγεται σε περιπτώσεις, όπου στις επόμενες επισκέψεις, παρατηρείται απώλεια πέντε γραμμάτων σε ETDRS διαγράμματα σε συνδυασμό με την ανίχνευση υγρού στην ωχρά κηλίδα με το OCT, αύξηση του κεντρικού πάχους του αμφιβληστροειδούς τουλάχιστον 100 μm, νέα εμφάνιση κλασικής χοριοειδικής νεοαγγείωσης, νέα αιμορραγία στην περιοχή της ωχράς κηλίδας ή παρουσία υγρού που επιμένει από την έναρξη της θεραπείας.^[70]

3.2.4 BEVACIZUMAB

Πριν την έγκριση του Ranibizumab από τον FDA, κάποιοι οφθαλμίατροι χρησιμοποιούσαν ένα άλλο μονοκλωνικό αντίσωμα, το Bevacizumab, το οποίο σχετίζεται στενά με το Ranibizumab για τη θεραπεία της νεοαγγειακής ΗΕΩ ή άλλων χοριοαμφιβληστροειδικών ασθενειών που προκαλούνται από τον αγγειακό ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα.^[69] Γνωστό στο εμπόριο ως Avastin και παρασκευαζόμενο κι αυτό από την Genentech, το Bevacizumab είναι ένα πλήρους μήκους ανασυνδυασμένο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG1 το οποίο προέρχεται από το ίδιο πρόδρομο μονοκλωνικό αντίσωμα ποντικών με το Ranibizumab, έχει μοριακό βάρος 149 kD εξουδετερώνει τον VEGF και κοστίζει σημαντικά λιγότερο από το Ranibizumab όταν χορηγείται με ενδοφθάλμια έγχυση. Το Φεβρουάριο του 2004, ο FDA ενέκρινε το Bevacizumab για τη θεραπεία του μεταστατικού καρκίνου του παχέος εντέρου σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία. Παρόλο που το Ranibizumab έχει μικρότερο μοριακό βάρος,

ισχυρότερη ικανότητα πρόσδεσης στον VEGF και μεγαλύτερη ικανότητα διείσδυσης στον αμφιβληστροειδή, ^{[71],[72]} υπάρχει ακόμη κάποιος ενθουσιασμός όσον αφορά τα αποτελέσματα μελετών σχετικά με τη θεραπευτική ισχύ του Bevacizumab.

3.2.5 AFLIBERCEPT

Το Aflibercept (VEGF Trap-Eye) - γνωστό στο εμπόριο ως Eylea – παρασκευάζεται από τις Regeneron Pharmaceuticals και Bayer HealthCare και το 2011 εγκρίθηκε από τον FDA για τη θεραπεία της υγρού τύπου ΗΕΩ. Πρόκειται για ένα πολλά υποσχόμενο φάρμακο το οποίο περιέχει μια ανασυνδυασμένη πρωτεΐνη σύντηξης η οποία αποκλείει όλες τις isoμορφές του VEGF-A καθώς και τους αυξητικούς παράγοντες -1 και -2 του πλακούντα (PlGF-1 και PlGF-2) που προάγουν την ανάπτυξη των μη φυσιολογικών αμφιβληστροειδικών αιμοφόρων αγγείων τα οποία βλάπτουν την ωχρά κηλίδα.^[73] Το Eylea είναι η μόνη Anti-VEGF εγκεκριμένη θεραπεία για την ΗΕΩ με μια δυναμική προσέγγιση θεραπείας -και- επέκτασης της δόσολογίας, χωρίς την ανάγκη για ενδιάμεση παρακολούθηση του ασθενούς.^[74] Αποτελέσματα κλινικών δοκιμών έχουν δείξει την ασφάλεια, την ανεκτικότητα και την αποτελεσματικότητα του Eylea όσον αφορά τη θεραπεία της νεοαγγειακής ΗΕΩ.^[73] Υπάρχει η πεποίθηση ότι το Aflibercept θα προτιμηθεί από τους κλινικούς καθώς ενδέχεται να παρέχει αμεσότερα αποτελέσματα με λιγότερο αριθμό εγχύσεων από τις άλλες anti-VEGF θεραπείες.^[75] Παρόλα αυτά, κι ενώ η παρατεταμένη αναστολή του VEGF επιβεβαιώνει την αποτελεσματικότητά του, παράλληλα το Aflibercept αυξάνει τις ανησυχίες σχετικά με τις πιθανές παρενέργειες της ενδεχόμενης μακροχρόνιας χρήσης.^[76]

ΚΕΦΑΛΑΙΟ IV

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΚΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ

4.1 ΟΠΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ ΣΥΝΟΧΗΣ (OCT)

Η Οπτική Τομογραφία Συνοχής (Optical Coherence Tomography – OCT, Heidelberg Engineering, Spectralis) (εικόνα 4.1) είναι μια απεικονιστική και διαγνωστική μέθοδος του οφθαλμού. Επιτυγχάνει τομογραφική απεικόνιση των εσωτερικών δομών στους βιολογικούς ιστούς, υπολογίζοντας την ένταση και το χρόνο καθυστέρησης του ανακλώμενου ή διαχεόμενου φωτός. Έχει τη δυνατότητα να πραγματοποιήσει σαρώσεις υψηλής διακριτικής ικανότητας, της τάξης των 1-15 μm , ανάλυση η οποία είναι 1 με 2 τάξεις μεγέθους μεγαλύτερη από απεικονιστικές μεθόδους, όπως υπερηχογραφία, μαγνητική τομογραφία ή υπολογιστική τομογραφία. Η κύρια εφαρμογή της Οπτικής Τομογραφίας Συνοχής μέχρι σήμερα είναι η απεικόνιση του αμφιβληστροειδούς στην Οφθαλμολογία. Η Οπτική Τομογραφία Συνοχής επιτρέπει την ιστολογική απεικόνιση των ιστών σε πραγματικό χρόνο χωρίς να χρειαστεί βιοψία και ιστολογική εξέταση, κάτι που αποτελεί μοναδικό πλεονέκτημα αυτής της εξεταστικής μεθόδου.



EΙΚΟΝΑ 4.1 Heidelberg Engineering Spectralis Spectral-Domain OCT. ^[77]

Η εφαρμογή της Οπτικής Τομογραφίας Συνοχής στην Οφθαλμολογία είναι ιδιαίτερα σημαντική, καθώς ο οφθαλμός προσφέρεται, λόγω κατασκευής, στη μελέτη με φως. Η Οπτική Τομογραφία Συνοχής επιτυγχάνει διαστρωματικές (cross-sectional) υψηλής ανάλυσης εικόνες του αμφιβληστροειδούς του οφθαλμού, σε πραγματικό χρόνο και χωρίς να έρθει σε επαφή με τον οφθαλμό. Είναι έτσι σε θέση να βοηθήσει σημαντικά τις άλλες μεθόδους απεικόνισης του βυθού του οφθαλμού, όπως τη φωτογραφία βυθού και την αγγειογραφία με φλουοροσεΐνη. Μπορεί να απεικονίσει δομές του αμφιβληστροειδούς όπως η ωχρά κηλίδα και η οπτική θηλή, καθώς και την εσωτερική μορφολογία του (στιβάδα νευρικών ινών, γαγγλιακών κυττάρων, φωτοϋποδοχέων κ.ά.). Επιπλέον μας επιτρέπει να διαγνώσουμε και να παρακολουθήσουμε μια μεγάλη ποικιλία παθήσεων της ωχράς κηλίδας (οίδημα της ωχράς, κεντρική ορώδης χοριοειδοαμφιβληστροειδοπάθεια, ηλικιακή εκφύλιση ωχράς κ.ά.), καθώς και να εκτελέσουμε ποσοτικούς και μορφολογικούς υπολογισμούς στον αμφιβληστροειδή. Επίσης είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στη διάγνωση και παρακολούθηση ασθενών με οίδημα ωχράς σε έδαφος διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας, γιατί μπορεί να υπολογίσει ποσοτικά την εξέλιξη της ασθένειας. Οι εικόνες μπορούν να αναλυθούν ποσοτικά με ειδικούς αλγορίθμους, ώστε αυτόματα να εξαχθούν συμπεράσματα σχετικά με το πάχος του αμφιβληστροειδούς ή της στιβάδας των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδούς, καθώς και να γίνει χαρτογράφηση της κεφαλής του οπτικού νεύρου χωρίς επέμβαση από την πλευρά του εξεταστή. Τέλος, η Οπτική Τομογραφία Συνοχής συμβάλλει σημαντικά στην αξιολόγηση της εφαρμοζόμενης εκάστοτε θεραπείας.

4.1.1 ΑΡΧΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ

Η λειτουργία της Οπτικής Τομογραφίας Συνοχής επιτυγχάνει διαστρωματικές εικόνες, υπολογίζοντας την ένταση και το χρόνο καθυστέρησης του ανακλώμενου ή διαχεόμενου φωτός από την εσωτερική δομή των ιστών. Οι εικόνες που παίρνουμε είναι δύο ή τριών διαστάσεων και αναπαριστούν διαφορές στην οπτική ανάκλαση ή διάχυση από διατομές ιστού.^[78]

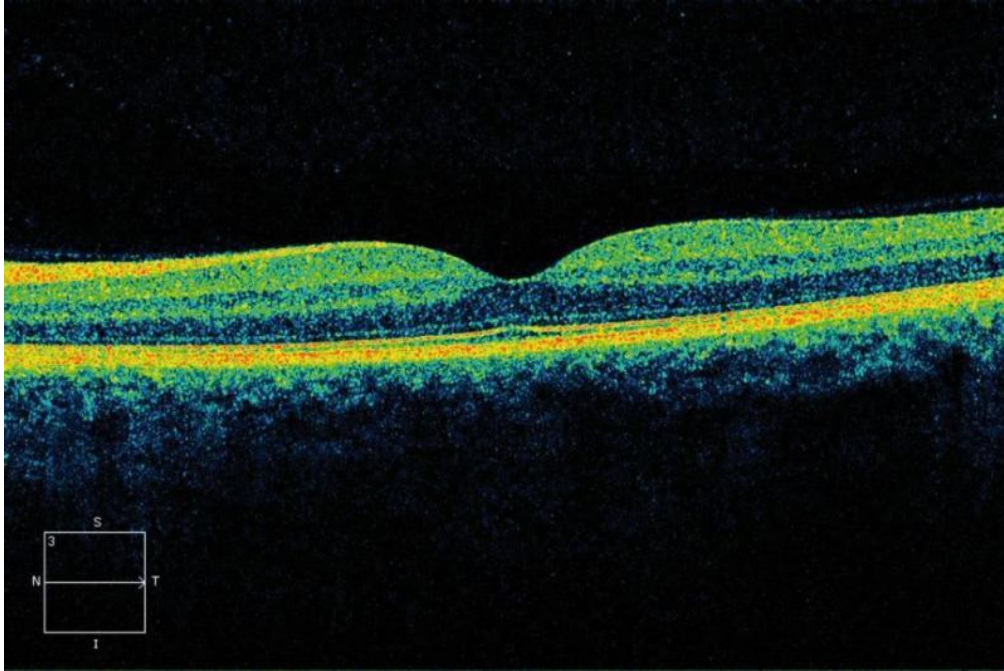
Η εφαρμογή της Οπτικής Τομογραφίας Συνοχής έχει το μειονέκτημα ότι περιορίζεται σε ιστούς που είναι προσιτοί στο φως, κάτι που την κάνει ιδανική εξεταστική μέθοδο στην Οφθαλμολογία. Όμως, δεν απαιτεί άμεση επαφή του μηχανήματος με τον εξεταζόμενο οφθαλμό και η χρήση του φωτός επιτρέπει στην Οπτική Τομογραφία Συνοχής πολύ μεγαλύτερη διακριτική ικανότητα από αυτήν που επιτυγχάνεται με τους υπερήχους. Το OCT έχει αξονική (κατά τον προσθιοπίσθιο άξονα) διακριτική ικανότητα περίπου 10 μm, καθιστώντας έτσι δυνατή την απεικόνιση των στιβάδων του αμφιβληστροειδούς.

Κατά την εξέταση με την Οπτική Τομογραφία Συνοχής, αρχικά γίνεται η μέτρηση της αξονικής απόστασης μέσα στον προς εξέταση ιστό. Αυτό επιτυγχάνεται στέλνοντας φως,

με τη μορφή ακτίνας συνεχούς φωτός χαμηλής συνοχής, μέσα στον οφθαλμό και μετρώντας την καθυστέρηση και ένταση της ανάκλασης ή διάχυσής του από τις διάφορες στιβάδες του οφθαλμού. Τα όρια και οι διαφορετικές οπτικές ιδιότητες των διαφόρων ιστών του οφθαλμού ανακλούν ή διαχέουν το φως με διαφορετικό τρόπο και ένταση, με αποτέλεσμα η μέτρηση του φωτός που επιστρέφει στο μηχάνημα να μας δίνει πληροφορίες σχετικά με τις αποστάσεις και διαστάσεις των ιστών.

Η λειτουργία της Οπτικής Τομογραφίας Συνοχής βασίζεται σε μια μέθοδο οπτικής μέτρησης που λέγεται συμβολομετρία (interferometry) χαμηλής συνοχής. Με το συμβολόμετρο (interferometer) συγκρίνεται η προς εξέταση οπτική ίνα ή κύμα φωτός με μια άλλη οπτική ακτίνα ή κύμα φωτός αναφοράς. Αυτό επιτυγχάνεται κατευθύνοντας τη φωτεινή δέσμη σε ένα σύστημα καθρεπτών διάσπασης ακτίνας (beam-splitter) που τη διασπούν σε δύο μέρη εκ των οποίων το ένα μεταδίδεται και το άλλο ανακλάται. Το πρώτο μέρος της ακτίνας που μεταδίδεται πηγαίνει στον οφθαλμό, από όπου ανακλάται από τις διαφορετικές δομές. Το δεύτερο μέρος της ακτίνας στέλνεται σε έναν καθρέπτη αναφοράς τοποθετημένο σε καθορισμένη απόσταση, από όπου ανακλάται. Και οι δύο ακτίνες –η προερχόμενη από τον οφθαλμό και αυτή από τον καθρέπτη αναφοράς- επιστρέφουν στο αρχικό σύστημα καθρεπτών διάσπασης ακτίνας, όπου και συναντώνται μόνο αν φτάσουν την ίδια ακριβώς χρονική στιγμή. Αυτό συμβαίνει μόνο όταν η απόσταση του καθρέπτη αναφοράς είναι η ίδια με αυτήν του εξεταζόμενου ιστού. Τότε δημιουργείται ένα φαινόμενο, γνωστό ως συμβολή (interference), το οποίο μπορεί να μετρηθεί από ένα φωτοευαίσθητο ανιχνευτή. Αυξομειώνοντας την απόσταση του καθρέπτη αναφοράς και συγκρίνοντας τις ανακλώμενες φωτεινές ακτίνες με αυτές που προέρχονται από τον οφθαλμό, μπορούμε να μετρήσουμε με ακρίβεια την απόσταση και το πάχος των διαφορετικών οφθαλμικών ιστών.

Με τον απλούστερο τύπο μέτρησης που μπορεί να μας δώσει η Οπτική Τομογραφία Συνοχής ανιχνεύουμε το προερχόμενο από τον εξεταζόμενο ιστό σήμα με το συμβολόμετρο, το επεξεργαζόμαστε ηλεκτρονικά (με βάση το διαφορετικό δείκτη διάθλασης του κάθε ιστού στο φως) και το προβάλλουμε σε έναν ηλεκτρονικό υπολογιστή, λαμβάνοντας έτσι πληροφορίες σχετικά με την απόσταση ή το πάχος του ιστού. Μόλις πραγματοποιηθεί η πρώτη αξονική μέτρηση, τότε η οπτική δέσμη μετακινείται εγκάρσια, εκτελώντας διαδοχικές γρήγορες αξονικές μετρήσεις και η σχετική θέση των εξεταζόμενων ιστών μπορεί να μετρηθεί με ακρίβεια. Το σύνολο των μετρήσεων αυτών αποτελεί μια διαστρωματική εικόνα του οφθαλμικού ιστού. (εικόνα 4.2)

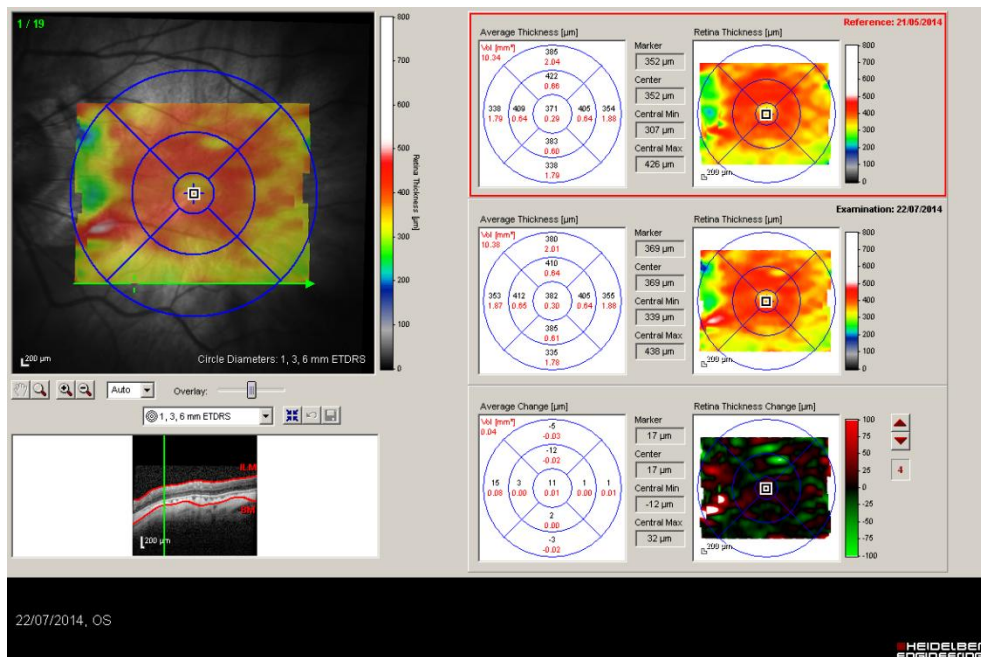


ΕΙΚΟΝΑ 4.2 Η διαστρωματική εικόνα του αμφιβληστροειδούς στην περιοχή της ωχράς, όπως εμφανίζεται με την Οπτική Τομογραφία Συνοχής.^[79]

Υπάρχουν 18 πρωτόκολλα εξέτασης για τις αντίστοιχες παθήσεις του αμφιβληστροειδούς. Τα πρωτόκολλα εξέτασης κυμαίνονται από απλές γραμμικές σαρώσεις μέχρι ομάδες παράλληλων, ορθογώνιων, ακτινοειδών και κυκλικών σαρώσεων. Στα ταχεία πρωτόκολλα (fast) μειώνεται η ποιότητα της εικόνας αλλά και ο χρόνος όλων των σαρώσεων, με αποτέλεσμα να είναι πιο ακριβής η επικέντρωση όλων των σαρώσεων στο σημείο προσήλωσης, παρέχοντας έτσι πιο αξιόπιστα αποτελέσματα κατά την ανάλυσή τους.

Το λογισμικό του μηχανήματος παρέχει 18 πρωτόκολλα ανάλυσης των σαρώσεων. Υπάρχει η δυνατότητα χαρτογράφησης της ωχράς με καταγραφή του πάχους και του όγκου του αμφιβληστροειδούς και η σύγκρισή του με προηγούμενες εξετάσεις, ώστε να απεικονισθεί η εξέλιξη της πάθησης (εικόνα 4.3).

Οι εικόνες που μας δίνει η Οπτική Τομογραφία Συνοχής μπορούν να αποδοθούν σε τόνους του γκριζού ή με ψευδή χρώματα (εικόνα 4.3). Στην απεικόνιση σε τόνους του γκριζού, το λευκό χρώμα αντιστοιχεί στο ισχυρότερο και το μαύρο χρώμα στο ασθενέστερο σήμα που προέρχεται από τους ιστούς. Η χρήση χρώματος στις εικόνες της Οπτικής Τομογραφίας Συνοχής μπορεί να αυξήσει τη διακριτική ικανότητα μεταξύ παρεμφερών ιστικών δομών. Το λευκό και κόκκινο χρώμα αντιστοιχεί στο ισχυρότερο (-50 dB) και το μαύρο και μπλε χρώμα στο ασθενέστερο (-95 dB) προερχόμενο από τους ιστούς οπτικό σήμα. Ιστοί με διαφορετικές οπτικές ιδιότητες απεικονίζονται με διαφορετικά χρώματα.



EIKONA 4.3 Το πρωτόκολλο χαρτογράφησης της ωχράς όπου καταγράφεται το πάχος του αμφιβληστροειδούς σε μm στα 8 τεταρτημόρια, καθώς και στον κεντρικό κύκλο διαμέτρου 1 mm που αντιστοιχεί στο κεντρικό βοθρίδιο. Καταγράφεται ακόμα το πάχος του αμφιβληστροειδούς στο κέντρο του βοθριδίου, υπολογίζεται ο συνολικός όγκος του αμφιβληστροειδούς στην ωχρά και αποδίδεται ο τοπογραφικός χάρτης της ωχράς. [79]

4.1.2 ΕΡΜΗΝΕΙΑ

Το φως πέφτοντας πάνω σε έναν ιστό μπορεί να υποστεί αντανάκλαση, μετάδοση, απορρόφηση ή διάχυση. Το μεταδιδόμενο φως μπορεί ελεύθερα να προχωρήσει στις βαθύτερες στιβάδες του ιστού. Το φως που απορροφάται ουσιαστικά αφαιρείται από την προσπίπτουσα φωτεινή δέσμη. Η απορρόφηση λαμβάνει χώρα συνήθως από ιστούς με χρωστική, όπως αιμοσφαιρίνη ή μελανίνη με φάσμα απορρόφησης κοντά στην ενέργεια του προσπίπτοντος φωτός. Η οπτική διάχυση συμβαίνει όταν έχουμε ετερογενή υλικά, και οφείλεται στους διαφορετικούς δείκτες διάθλασης των συστατικών του υπό εξέταση ιστού, όπως κυτταρικοί πυρήνες, κυτταρικές μεμβράνες, νευρικές ίνες, αιμοφόρα αγγεία κ.ά. Όταν η φωτεινή ακτίνα της Οπτικής Τομογραφίας Συνοχής πέφτει πάνω στον υπό εξέταση ιστό, αρχικά χάνει μέρος της έντασής της λόγω απορρόφησης και διάχυσης, καθώς διασχίζει τον ιστό. Κατόπιν, ανακλάται από δομές σε διαφορετικά βάρη ιστού. Τέλος, το φως χάνει πάλι μέρος της έντασής του, καθώς διασχίζει τον ιστό, επιστρέφοντας στο μηχανισμό ανίχνευσης της OCT. Όταν συμβαίνει ισχυρή απορρόφηση ή διάχυση του φωτός από τον ιστό, όπως σε αιμορραγίες, τότε το φως χάνει μέρος της έντασής του και παρατηρούμε το φαινόμενο της σκίασης των υποκείμενων ιστών.

4.2 IOLMASTER - ΒΙΟΜΕΤΡΙΑ

Το IOLMaster (Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Germany) (εικόνα 4.4) εγκρίθηκε από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) των ΗΠΑ το Μάρτιο του 2000. Πρόκειται για μία μη-επαφής οπτική συσκευή βιομετρίας η οποία μετρά το αξονικό μήκος (Axial Length ή AL) του οφθαλμού, την απόσταση δηλαδή από την κορυφή του κερατοειδούς μέχρι το μελάγχρουν επιθήλιο στον αμφιβληστροειδή, μέσω της συμβολομετρίας μερικής συνοχής (Partial Coherence Interferometry ή PCI). Η τεχνολογία αυτή χαρακτηρίζεται από συστηματική συνέπεια και αξιοπιστία, τόσο εντός όσο και μεταξύ παρατηρητών (intraobserver and interobserver reliability), καθώς και από εξαιρετικά υψηλή ακρίβεια εντός του ορίου των ± 0.02 mm.^[81] Το IOLMaster είναι η πρώτη συσκευή με αυτά τα χαρακτηριστικά που χρησιμοποιείται ευρέως στην κλινική Οφθαλμολογία. Βαθμονομημένος έναντι του υπερ-υψηλής ανάλυσης 40 MHz συστήματος βιομετρίας Grieshaber, ένας εσωτερικός αλγόριθμος προσεγγίζει την απόσταση μέχρι την υαλοειδοαμφιβληστροειδική διεπαφή, για το ισοδύναμο της A-scan υπερηχητικής τεχνικής εμβύθισης αξονικό μήκος. Λαμβάνοντας υπόψη το γεγονός ότι οι μετρήσεις του αξονικού μήκος με την A-scan υπερηχογραφία (χρησιμοποιώντας έναν τυποποιημένο μετατροπέα 10-MHz) έχουν μια τυπική ανάλυση της τάξεως του 0.10 mm έως 0.12 mm, οι μετρήσεις του αξονικού μήκους μέσω του IOLMaster εμφανίζουν μια πενταπλάσια αύξηση στην ακρίβεια. Επιπροσθέτως, το IOLMaster επιτρέπει την άμεση, γρήγορη και ακριβή μέτρηση της καμπυλότητας των επιφανειών (K's), απαραίτητη για την επέμβαση καταρράκτη. Το IOLMaster είναι το πλέον αποτελεσματικό επειδή επιτρέπει οι μετρήσεις να λαμβάνονται με πλήρη εμπιστοσύνη στην ακρίβεια των αποτελεσμάτων. Επιπλέον, επειδή η συσκευή είναι μη-επαφής, δεν υπάρχει ανάγκη αναισθησίας του οφθαλμού αλλά ούτε και ενδεχόμενος κίνδυνος εξάπλωσης πιθανών μολύνσεων στον υπό εξέταση οφθαλμό.^[80]

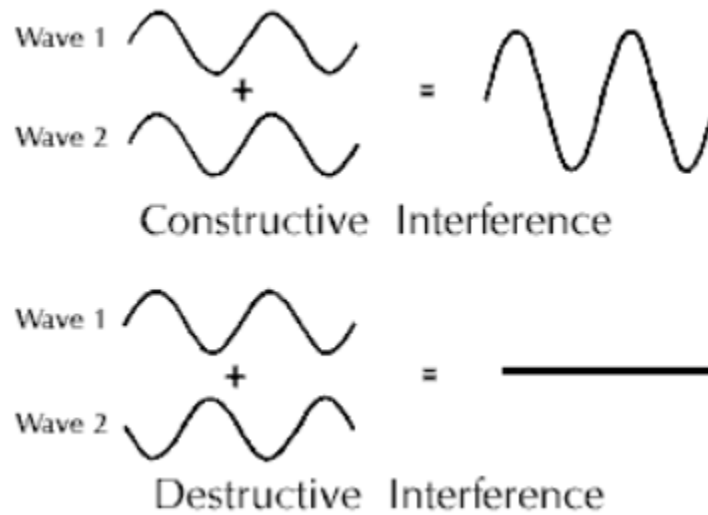


EIKONA 4.4 Carl Zeiss Meditec IOLMaster. ^[82]

4.2.1 ΑΡΧΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ

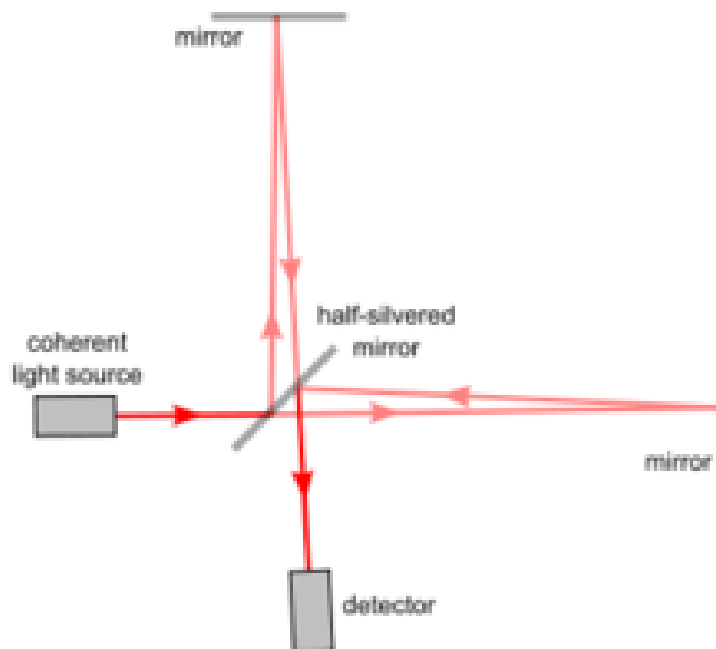
Το IOLMaster αναπτύχθηκε ως ένα παρακλάδι της τεχνολογίας που εφαρμόστηκε από τη Zeiss στην Οπτική Τομογραφία Συνοχής (OCT). Χρησιμοποιεί μια τεχνική ανάλογη της B-scan υπερηχογραφίας, αλλά με τη χρήση φωτός. Η ανάλυση του IOLMaster είναι δεκαπλάσια της αντίστοιχης των υπερήχων, αλλά ο χρόνος καθυστέρησης είναι πολύ μικρός περί τα 30 fs (30×10^{-15} s). Η λειτουργία του μηχανήματος βασίζεται στη συμβολομετρία μερικής συνοχής προκειμένου να καθορίσει το βάθος του υπό εξέταση ιστού, και στην προκειμένη του οφθαλμού. Η συμβολομετρία συγκρίνει το μήκος μια δέσμης φωτός με μία δέσμη αναφοράς.

Το πείραμα της διπλής σχισμής του Young επιδεικνύει την αρχή της συμβολομετρίας. Μια δέσμη μονοχρωματικού φωτός προσπίπτει σε δύο σχισμές μιας πλάκας και οι σχισμές τότε συμπεριφέρονται ως δύο νέες πηγές συνδετικών δεσμών φωτός οι οποίες με τη σειρά τους προσπίπτουν σε μια οθόνη. Το φως προσπίπτει στην οθόνη σε τέτοιο σημείο έτσι ώστε η διαφορά στην απόσταση που διανύθηκε από κάθε δέσμη να είναι ακέραιος αριθμός μηκών κύματος ($n\lambda$), τα κύματα φτάνουν σε φάση και αλληλεπιδρούν για να δημιουργήσουν ενισχυτική συμβολή, σχηματίζοντας μια ζώνη φωτός στην οθόνη. Αντιστρόφως, αν η διαφορά της διαδρομής των δύο δεσμών είναι πολλαπλάσιο μισού μήκους κύματος ($n\lambda/2$), τα κύματα φτάνουν με διαφορά φάσης, αλληλοεξουδετερώνονται λόγω καταστρεπτικής συμβολής, και μια σκοτεινή ζώνη εμφανίζεται στην οθόνη (εικόνα 4.5).



ΕΙΚΟΝΑ 4.5 Ενισχυτική (πάνω) και καταστρεπτική (κάτω) συμβολή.

Το IOLMaster χρησιμοποιεί χαμηλής συνοχής εγγύς-υπέρυθρο φως στα 820 nm, λόγω του ότι με χαμηλής συνοχής φως, η ενισχυτική συμβολή εμφανίζεται μόνο όταν τα μήκη των διαδρομών των δύο κυμάτων είναι πανομοιότυπα. Έτσι παρέχει έναν πολύ ακριβή τρόπο σύγκρισης του μήκους διαδρομής των δύο δεσμών (εικόνα 4.6).



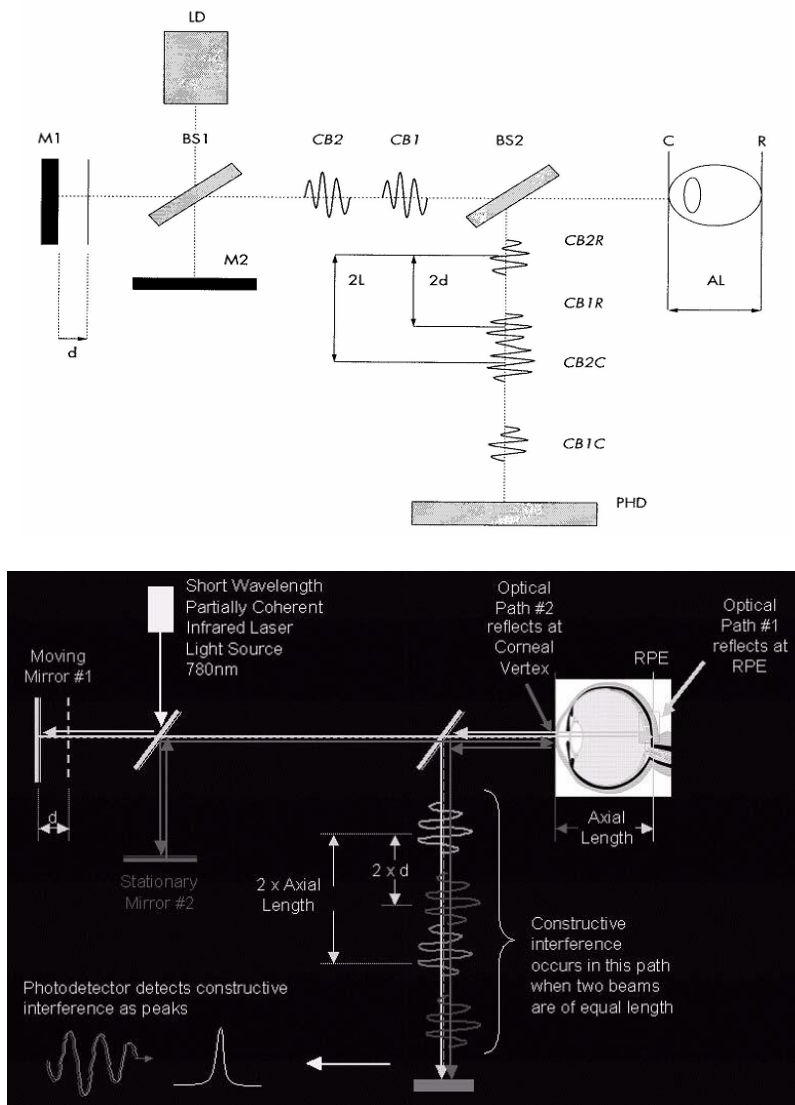
EIKONA 4.6 Συμβολόμετρο Michelson.

Το φως (coherent light source) προσπίπτει πάνω σε ένα ημιεπάργυρο κάτοπτρο (half-silvered mirror). Κατά το ήμισυ ανακλάται στο κινούμενο κάτοπτρο αναφοράς (mirror άνω) και κατόπιν κατευθύνεται προς τον ανιχνευτή (detector), όπως φαίνεται στην εικόνα. Το άλλο μισό της δέσμης διαδίδεται στον οφθαλμό (mirror δεξιά), όπου και ανακλάται προς το ημιεπάργυρο κάτοπτρο και από εκεί προς τον ανιχνευτή. Το κάτοπτρο αναφοράς κινείται έως ότου το μήκος της διαδρομής από αυτό μέχρι τον ανιχνευτή γίνει ίδιο με την απόσταση από τον οφθαλμό μέχρι τον ανιχνευτή. Μόνο τότε εμφανίζεται η ενισχυτική συμβολή, έχοντας ως αποτέλεσμα την καταγραφή μιας μέγιστης έντασης από τον ανιχνευτή.^[83]

4.2.2 ΕΡΜΗΝΕΙΑ – ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ ΑΞΟΝΙΚΟΥ ΜΗΚΟΥΣ

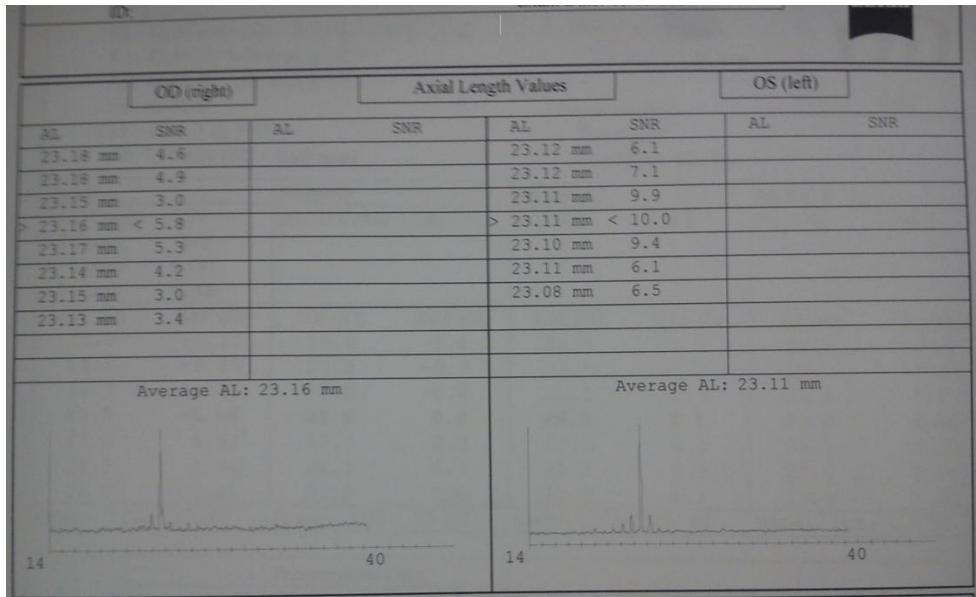
Προκειμένου να υπολογιστεί το αξονικό μήκος του υπό εξέταση οφθαλμού, αρχικά το διοδικό laser (LD) της συσκευής παράγει υπέρυθρο φως μήκους κύματος $\lambda=780$ nm μικρού μήκους συνοχής, της τάξεως των 160 μm (που συμπίπτει περίπου με την αξονική ανάλυση του συστήματος). Αυτό σημαίνει πως η συμβολή θα επιτυγχάνεται, μόνο εφόσον οι καθυστερήσεις στο μήκος της διαδρομής του συμβολόμετρου εναρμονίζονται μέσα στο χρονικό διάστημα συνοχής της φωτεινής πηγής. Η παραπάνω ιδιότητα καθιστά τη συμβολομετρία μερικής συνοχής την πιο κατάλληλη μέθοδο για την περιγραφή διαβαθμιζόμενων ή ανώμαλων επιφανειών. Αφού λοιπόν χωριστεί σε δύο ομοαξονικές ακτίνες CB_1 και CB_2 από το διαχωριστή δέσμης BS_1 , το φως ανακλάται μέσα στον οφθαλμό από τα κάτοπτρα M_1 και M_2 . Η απόσταση που θα χωρίζει τις δύο ακτίνες θα ισούται με δύο φορές τη μετατόπιση του κατόπτρου M_1 (d). Και οι δύο ομοαξονικές

ακτίνες εισέρχονται στον οφθαλμό, με αποτέλεσμα να έχουμε ανακλάσεις τόσο στην επιφάνεια του κερατοειδούς (C), όσο και στο μελάγχρον επιθήλιο του αμφιβληστροειδούς (R). Η διαφορά των συχνοτήτων μεταξύ των ομοαξονικών ακτίνων που εξέρχονται από τον οφθαλμό (αφού περάσουν από ένα δεύτερο διαχωριστή δέσμης BS₂) ανιχνεύεται από το φωτοανιχνευτή (PHD). Κατά τη διάρκεια της μέτρησης, το κάτοπτρο M₁ κινείται με σταθερή ταχύτητα, προκαλώντας αλλαγή της συχνότητας του ανακλώμενου ομοαξονικού φωτός που ανιχνεύεται στο φωτοανιχνευτή λόγω φαινομένου Doppler. Η μετατόπιση d του κατόπτρου M₁ μπορεί να προσδιοριστεί με μεγάλη ακρίβεια και να συσχετισθεί με τα ανακλώμενα σήματα που ανιχνεύονται στο φωτοανιχνευτή, επιτρέποντας έτσι ακριβείς μετρήσεις του αξονικού μήκους (AL) του οφθαλμού (εικόνα 4.7).^{[84],[85]}



ΕΙΚΟΝΑ 4.7 Αρχή λειτουργίας του IOLMaster για τη μέτρηση του αξονικού μήκους του οφθαλμού.

Για τον προσδιορισμό του αξονικού μήκους του οφθαλμού, απαιτείται η λήψη τουλάχιστον πέντε μετρήσεων (Signal to Noise Ratio – SNR > 2.0) από τις οποίες υπολογίζεται η μέση τιμή, εφόσον δε διαφέρουν μεταξύ τους πάνω από 0.05 mm. Σε αντίθετη περίπτωση, οι αποκλίνουσες μετρήσεις θα πρέπει να επαναληφθούν έτσι ώστε να υπολογιστεί επακριβώς το αξονικό μήκος. Ο SNR υποδεικνύει το ύψος της υψηλότερης κορυφής από τη βασική γραμμή και ως εκ τούτου αποτελεί ένα μέτρο της ποιότητας σάρωσης (εικόνα 4.8). Τέλος, αξίζει να αναφερθεί πως η Zeiss συνιστά να μην πραγματοποιούνται περισσότερες από είκοσι μετρήσεις αξονικού μήκους σε κάθε οφθαλμό ανά ημέρα για λόγους ασφαλείας καθώς και να αποφεύγονται μετρήσεις σε οφθαλμούς που έχουν υποστεί αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς.



ΕΙΚΟΝΑ 4.8 Εκτύπωση μετρήσεων αξονικού μήκους με το IOLMaster.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ V

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

5.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι εκφυλιστικές παθήσεις της ωχράς κηλίδας αποτελούν την κυριότερη αιτία σημαντικής ή ακόμα και ολικής απώλειας της όρασης σε ηλικιωμένα άτομα. Σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη των περιπτώσεων αυτών φαίνεται να παίζει ο ενδοφθάλμιος αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (VEGF), η υπερέκκριση του οποίου ευνοεί την αγγειογένεση και ως εκ τούτου την ανάπτυξη οιδήματος στην περιοχή της ωχράς κηλίδας. Προκειμένου να καταπολεμηθεί η εξελικτική διαδικασία της αγγειογένεσης επιδιώκεται η δέσμευση του VEGF με τη διενέργεια ενδοϋαλοειδικών αντιαγγειογενετικών (anti-VEGF) εγχύσεων. Η παρακολούθηση και ο ποσοτικός υπολογισμός της εξέλιξης του οιδήματος στην ωχρά κηλίδα καθώς και η αξιολόγηση της εφαρμοζόμενης ενέσιμης θεραπείας πραγματοποιούνται με την εφαρμογή της Οπτικής Τομογραφίας Συνοχής (OCT). Δεδομένης της προχωρημένης ηλικίας των ασθενών οι οποίοι εμφανίζουν οίδημα στην ωχρά κηλίδα, θα πρέπει να λαμβάνουμε υπόψιν μας και την εμφάνιση του καταρράκτη στην πλειοψηφία των περιπτώσεων. Ως εκ τούτου προκύπτει η ανάγκη μελέτης και της μεταβολής της βιομετρίας των ασθενών που ακολουθούν αντιαγγειογενετική θεραπεία, προκειμένου να εξασφαλιστεί ο σωστός καθορισμός επιλογής της ισχύος του τεχνητού ενδοφθάλμιου φακού που εφαρμόζεται στον οφθαλμό των ασθενών που υπόκεινται σε επέμβαση καταρράκτη. Η πραγματοποίηση της βιομετρίας επιτυγχάνεται με το IOLMaster.

5.2 ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της μελέτης είναι η προοπτική αξιολόγηση των μεταβολών του μετρούμενου αξονικού μήκους του οφθαλμού σε ασθενείς που εμφανίζουν παθήσεις της ωχράς κηλίδας και υποβάλλονται σε Anti-VEGF ενέσιμη θεραπεία προκειμένου να διαπιστωθεί η ενδεχόμενη επιρροή που μπορεί να υπάρξει στον καθορισμό της δύναμης του ενδοφθάλμιου φακού που εφαρμόζεται κατά την επέμβαση καταρράκτη. Επιπλέον θα μελετηθεί και η μεταβολή του κεντρικού πάχους του αμφιβληστροειδούς καθώς και η ύπαρξη τυχόν συσχέτισης μεταξύ της μεταβολής αυτής και της αντίστοιχης μεταβολής του αξονικού μήκους.

5.3 ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

5.3.1 ΕΠΙΛΟΓΗ ΚΑΙ ΕΛΕΓΧΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ

Στη μελέτη αυτή συμπεριλήφθησαν συνολικά 40 ασθενείς (80 οφθαλμοί) εκ των οποίων οι 19 ήταν άνδρες και οι 21 γυναίκες. Τα κριτήρια ένταξης του δείγματος στη μελέτη αφορούσαν ασθενείς που εμφάνιζαν οποιαδήποτε πάθηση του αμφιβληστροειδούς, έφεραν οίδημα στην περιοχή της ωχράς κηλίδας και υποβάλλονταν σε anti-VEGF ενδοϋαλοειδική ενέσιμη θεραπεία (Ranibizumab και Aflibercept). Βάσει κριτηρίων αποκλεισμού, δε συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη ασθενείς με αρκετό ώριμο καταρράκτη ο οποίος καθιστούσε αδύνατη την πραγματοποίηση βιομετρίας μέσω του IOLMaster, ασθενείς οι οποίοι δεν προσήλθαν για δεύτερη επανεξέταση (Follow-up) στα χρονικά πλαίσια της μελέτης καθώς και η απουσία οπτικής τομογραφίας συνοχής οριζόντιων σαρώσεων που παρέχει υπολογισμούς κεντρικής παχυμετρίας. Στην ομάδα ασθενών εντάξαμε τον οφθαλμό εκείνον που υπεβλήθει σε anti-VEGF έγχυση καθενός από τους εξεταζόμενους, ενώ στην ομάδα μαρτύρων εισήχθη ο άλλος οφθαλμός που έφερε όμοια κλινικά χαρακτηριστικά αλλά δεν έφερε την ανάγκη ενέσιμης θεραπείας. Οι ασθενείς προσέρχονταν στο Τμήμα Βυθού του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου Κρήτης, στο χρονικό διάστημα μεταξύ Ιανουαρίου και Αυγούστου 2014 προκειμένου να επανεξεταστούν και να εκτιμηθεί η κλινική τους εικόνα και η ανάγκη υποβολής σε anti-VEGF θεραπεία.

Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν και τις δύο φορές σε πλήρη οφθαλμολογικό έλεγχο με εκτίμηση της καλύτερα διορθωμένης οπτικής οξύτητας (BCVA), μέτρηση της ενδοφθάλμιας πίεσης με τονόμετρο Goldmann, βιομικροσκόπηση του προσθίου και οπισθίου ημιμορίου του οφθαλμού στη σχισμοειδή λυχνία, οπτική τομογραφία συνοχής (OCT) και βιομετρία μέσω του IOLMaster. Η οπτική τομογραφία συνοχής και η βυθοσκόπηση πραγματοποιήθηκαν έπειτα από μυδρίαση όλων των ασθενών με ενστάλαξη οφθαλμικών σταγόνων τροπικαμίδης 0.5% (Tropicinal) και φαινυλεφρίνης 5% (phenylephrine). Κατά την επανεξέταση της οπτικής τομογραφίας συνοχής διεξήχθη μέτρηση follow-up, βάσει της οποίας υπάρχει δυνατότητα από το μηχάνημα άμεσης σύγκρισης των αποτελεσμάτων με τις προϋπάρχουσες καταγραφές του εκάστοτε εξεταζόμενου. Να σημειωθεί ότι η βιομετρία με το IOLMaster πραγματοποιήθηκε στο Βαρδινογιάννειο Εργαστήριο Μεταμοσχεύσεων και Μικροχειρουργικής του Οφθαλμού.

5.3.2 ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ANTI-VEGF ENΔOΨAΛOEIDIKΩN EΓXVΣEΩN

Όλοι οι ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη υποβλήθηκαν σε anti-VEGF ενδοϋαλοειδική ενέσιμη θεραπεία. Ο αντιαγγειογενετικός παράγοντας που χρησιμοποιείται κατά βάση στο τμήμα βυθού της Οφθαλμολογικής Κλινικής του

Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου είναι το Ranibizumab (Lucentis®). Στη συγκεκριμένη μελέτη τέσσερις εκ των περιπτώσεων έλαβαν Aflibercept (Eylea). Η ποσότητα του φαρμάκου που εγχύεται είναι ίση με 0.05 mL και η έγχυση γίνεται σε απόσταση 3.8 mm από το σκληροκερατοειδικό όριο για τους έμφακους και 3.5 mm για τους ψευδόφακους ασθενείς. Η διαδικασία της ενέσιμης θεραπείας περιλαμβάνει την ενστάλλαξη τοπικά ιωδιούχου ποβιδόνης 5%, τοπικών αναισθητικών (τετρακαΐνη), την εφαρμογή αποστειρωμένου βλεφαροδιαστολέα και οφθαλμικού διαβήτη, τη χρήση αποστειρωμένων γαντιών μιας χρήσης καθώς και την ενστάλλαξη τοπικών αντιβιοτικών μετά την έγχυση (τομπραμυκίνη).

5.3.3 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Τα αποτελέσματα των μετρήσεων της οπτικής τομογραφίας συνοχής και της βιομετρίας επεξεργάστηκαν με το στατιστικό πακέτο ανάλυσης δεδομένων SPSS 20 for Windows (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA). Πραγματοποιώντας το Kolmogorov-Smirnov Test διαπιστώσαμε ότι τα δεδομένα μας δεν ακολουθούν κανονική κατανομή και για το λόγο αυτό προβήκαμε στη διεξαγωγή μη παραμετρικού ελέγχου. Ως μέτρο συσχέτισης των μεταβλητών μας, θεωρήσαμε το συντελεστή συσχέτισης Spearman. Προκειμένου να γίνει σύγκριση μεταξύ των μετρήσεων του κεντρικού πάχους του αμφιβληστροειδούς και του αξονικού μήκους πριν και μετά την ενδοϋαλοειδική έγχυση ακολουθήσαμε έλεγχο Wilcoxon Signed Ranks Test. Ο έλεγχος στατιστικά σημαντικών διαφορών μεταξύ των οφθαλμών που υποβλήθηκαν σε anti-VEGF θεραπεία και των αντίστοιχων control διεξήχθη μέσω του Mann-Whitney Test. Τέλος, διερευνήθηκε η ύπαρξη τυχόν συσχέτισης μεταξύ της μεταβολής του κεντρικού πάχους αμφιβληστροειδούς και της μεταβολής του αξονικού μήκους των οφθαλμών στους οποίους χορηγήθηκε anti-VEGF θεραπεία. Για όλες τις στατιστικές δοκιμασίες, τέθηκε συμβατικά, ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας το 5%.

5.3.4 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

5.3.4.1 ΔΕΙΓΜΑ

Στη μελέτη συμπεριλήφθησαν συνολικά 40 ασθενείς (80 οφθαλμοί, 40 cases και 40 control) εκ των οποίων οι 19 ήταν άνδρες και οι 21 γυναίκες. Η μέση ηλικία όλων των εξεταζόμενων ήταν 67.98 ± 10.80 έτη (εύρος: 33-84 έτη) και ο μέσος χρόνος επανεξέτασης (follow-up) ήταν 1.72 ± 0.57 μήνες. Τα αντίστοιχα στατιστικά στοιχεία συγκεντρώνονται στον ακόλουθο πίνακα (Πίνακας 5.1)

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ	ΟΦΘΑΛΜΟΙ ΥΠΟ ΕΓΧΥΣΗ	ΟΦΘΑΛΜΟΙ CONTROL
ΕΞΕΤΑΖΟΜΕΝΟΙ (v)	40	40
ΜΕΣΗ ΗΛΙΚΙΑ (έτη)	67.98±10.80	67.98±10.80
ΦΥΛΟ (Α/Γ)	19/21	19/21
ΟΦΘΑΛΜΟΣ (Δ/Α)	13/27	27/13
ΠΕΡΙΟΔΟΣ FOLLOW-UP (μήνες)	1.72±0.57	1.72±0.57

Πίνακας 5.1 Δημογραφικά στοιχεία εξεταζόμενου δείγματος.

5.3.4.2 ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΜΕΤΡΗΣΙΜΩΝ ΜΕΓΕΘΩΝ

Μετά από τη μέτρηση του κεντρικού πάχους αμφιβληστροειδούς πριν από την πρώτη ενδοϋαλοειδική έγχυση (CRT1) και πριν από τη δεύτερη (follow-up) ενδοϋαλοειδική έγχυση (CRT2) διαπιστώσαμε την ύπαρξη μιας μέσης μείωσης (DCRT) ίσης με $33.23 \pm 74.23 \mu\text{m}$. Αντιστοίχως, μετά από την αρχική μέτρηση του αξονικού μήκους του οφθαλμού (AL1) και τη δεύτερη (follow-up) μέτρηση (AL2) παρατηρήσαμε μια μέση αύξηση (DAL) ίση με $0.009 \pm 0.058 \text{ mm}$.

Ομοίως, στην περίπτωση των οφθαλμών που δεν υποβλήθηκαν σε ενέσιμη θεραπεία (control) διαπιστώσαμε μια μέση μείωση του κεντρικού πάχους αμφιβληστροειδούς ίση με $16.63 \pm 75.67 \mu\text{m}$ καθώς και μια μέση αύξηση του αξονικού μήκους του οφθαλμού ίση με $0.022 \pm 0.139 \text{ mm}$ (Πίνακας 5.2).

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ	ΟΦΘΑΛΜΟΙ ΥΠΟ ΕΓΧΥΣΗ (μέση τιμή ± τυπ. απόκλιση)	ΟΦΘΑΛΜΟΙ CONTROL (μέση τιμή ± τυπ. απόκλιση)
CRT1 (μm)	411.10 ± 129.03	364.08 ± 143.89
CRT2 (μm)	377.88 ± 115.08	347.45 ± 101.63
DCRT (μm)	-33.23 ± 74.23	-16.63 ± 75.67
AL1 (mm)	23.867 ± 2.186	23.960 ± 2.489
AL2 (mm)	23.876 ± 2.178	23.982 ± 2.458
DAL (mm)	0.009 ± 0.058	0.022 ± 0.139

Πίνακας 5.2 Παράθεση των μέσων τιμών και των αποκλίσεων του κεντρικού πάχους αμφιβληστροειδούς και του αξονικού μήκους πριν και μετά την anti-VEGF ενδοϋαλοειδική ενέσιμη θεραπεία και των αντίστοιχων μεταβολών των παραμέτρων αυτών, για τους οφθαλμούς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία και για τους αντίστοιχους control.

5.3.4.3 ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΖΕΥΓΩΝ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ

Πραγματοποιώντας μη παραμετρικό έλεγχο Wilcoxon Signed Ranks Test διαπιστώσαμε ότι το αρχικό κεντρικό πάχος αμφιβληστροειδούς CRT1 των οφθαλμών όλων των ασθενών που υποβλήθηκαν σε anti-VEGF ενέσιμη θεραπεία διαφέρει στατιστικά σημαντικά από το follow-up κεντρικό πάχος αμφιβληστροειδούς CRT2 ($p=0.003 < 0.05$). Το αντίστοιχο αρχικό αξονικό μήκος AL1 των οφθαλμών αυτών δε διαφέρει στατιστικά σημαντικά από το follow-up αξονικό μήκος AL2 ($p=0.560 > 0.05$). Επιπροσθέτως, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στα αντίστοιχα μετρήσιμα μεγέθη των οφθαλμών που δεν υποβλήθηκαν σε ενδοϋαλοειδική έγχυση (control – CG), αλλά ούτε και μεταξύ της μεταβολής του κεντρικού πάχους αμφιβληστροειδούς των υπό έγχυση οφθαλμών DCRT και της αντίστοιχης τιμής των control οφθαλμών GCDCRT, καθώς και ούτε μεταξύ των αντίστοιχων μεταβολών του αξονικού μήκους DAL και CGDAL (Πίνακας 5.3)

	CRT2 – CRT1	CGCRT2 - CGCRT1	CGDCRT - DCRT
P	0.003	0.563	0.330

	AL2 – AL1	CGAL2 - CGAL1	CGDAL – DAL
P	0.560	0.736	0.788

Πίνακας 5.3 Σύγκριση ζευγών μετρήσιμων μεγεθών δείγματος.

5.3.4.4 ΔΙΑΧΩΡΙΣΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΣΕ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥΣ ΚΑΙ ΜΗ

Από τους 40 ασθενείς που έλαβαν συνολικά μέρος στη μελέτη, οι 13 εμφάνιζαν διαβήτη ενώ οι 27 όχι. Από τους 27 διαβητικούς ασθενείς οι 13 ήταν άνδρες και οι 14 γυναίκες, μέσης ηλικίας 65.81 ± 11.67 ετών. Οι 6 εκ των μη διαβητικών ασθενών ήταν άνδρες και οι 7 γυναίκες, μέσης ηλικίας 72.46 ± 7.17 ετών. Ο μέσος χρόνος επανεξέτασης (follow-up) ήταν 1.76 ± 0.70 μήνες. Παρατηρήσαμε ότι δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στα βασικά χαρακτηριστικά των διαβητικών και μη ασθενών που υποβλήθηκαν σε anti-VEGF θεραπεία, εκτός από την ηλικία ($p = 0.041$) (Πίνακας 5.4).

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ	ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΙ Ένεση / Control	ΜΗ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΙ Ένεση / Control	P value +
ΕΞΕΤΑΖΟΜΕΝΟΙ (v)	13 / 13	27 / 27	
ΜΕΣΗ ΗΛΙΚΙΑ (έτη)	72.46 / 72.46	65.81 / 65.81	0.041
ΦΥΛΟ (Α/Γ)	6/7 / 6/7	13/14 / 13/14	0.907
ΟΦΘΑΛΜΟΣ (Δ/Α)	5/8 / 8/5	8/19 / 19/8	0.576
ΠΕΡΙΟΔΟΣ FOLLOW-UP (μήνες)	1.76 / 1.76	1.76 / 1.76	0.735

+ P value των δύο ομάδων ασθενών που υποβλήθηκαν σε anti-VEGF θεραπεία (ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΙ, ΜΗ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΙ)

Πίνακας 5.4 Δημογραφικά στοιχεία των δύο υποομάδων (διαβητικοί και μη ασθενείς) του δείγματος και έλεγχος σημαντικότητας των στοιχείων αυτών μεταξύ των ασθενών που υποβλήθηκαν σε anti-VEGF θεραπεία.

5.3.4.5 ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΜΕΤΡΗΣΙΜΩΝ ΜΕΓΕΘΩΝ ΔΙΑΒΗΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΜΗ ΑΣΘΕΝΩΝ

Μετά από τη μέτρηση του κεντρικού πάχους αμφιβληστροειδούς πριν από την πρώτη ενδοϋαλοειδική έγχυση (CRT1) και πριν από τη δεύτερη (follow-up) ενδοϋαλοειδική έγχυση (CRT2) διαπιστώσαμε την ύπαρξη μιας μέσης μείωσης (DCRT) ίσης με 52.69 ± 73.44 μm , όσον αφορά την υποομάδα των διαβητικών ασθενών. Αντιστοίχως, μετά από την αρχική μέτρηση του αξονικού μήκους του οφθαλμού (AL1) και τη δεύτερη (follow-up) μέτρηση (AL2) παρατηρήσαμε μια μέση αύξηση (DAL) ίση με 0.024 ± 0.069 mm.

Στους αντίστοιχους control οφθαλμούς των ασθενών αυτών παρατηρήθηκε μείωση του κεντρικού πάχους αμφιβληστροειδούς (DCRT) ίση με 28.46 ± 50.81 μm και αύξηση του αξονικού μήκους του οφθαλμού (DAL) ίση με 0.049 ± 0.188 mm.

Όσον αφορά την υποομάδα των μη διαβητικών ασθενών, διαπιστώσαμε μείωση του κεντρικού πάχους αμφιβληστροειδούς (DCRT) των οφθαλμών που υποβλήθηκαν σε ενέσιμη θεραπεία, ίση με 23.85 ± 74.14 μm και αύξηση του αξονικού μήκους του οφθαλμού (DAL) ίση με 0.002 ± 0.051 mm.

Οι αντίστοιχοι control οφθαλμοί των μη διαβητικών ασθενών παρουσίασαν μείωση του κεντρικού πάχους αμφιβληστροειδούς (DCRT) ίση με $10.93 \pm 85.40 \mu\text{m}$ και αύξηση του αξονικού μήκους του οφθαλμού (DAL) ίση με $0.009 \pm 0.110 \text{ mm}$.

Ελέγχοντας τη σημαντικότητα των παραμέτρων που εξετάσαμε μεταξύ των υπό έγχυση και control οφθαλμών, τόσο στους διαβητικούς όσο και στους μη διαβητικούς ασθενείς, διαπιστώσαμε ότι δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των παραμέτρων αυτών σε καμία εκ των περιπτώσεων καθώς όλα τα $p^* > 0.05$ (Πίνακας 5.5). Επιπλέον, δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στα βασικά χαρακτηριστικά των διαβητικών και μη ασθενών που υποβλήθηκαν σε anti-VEGF θεραπεία καθώς όλα τα $p+ > 0.05$.

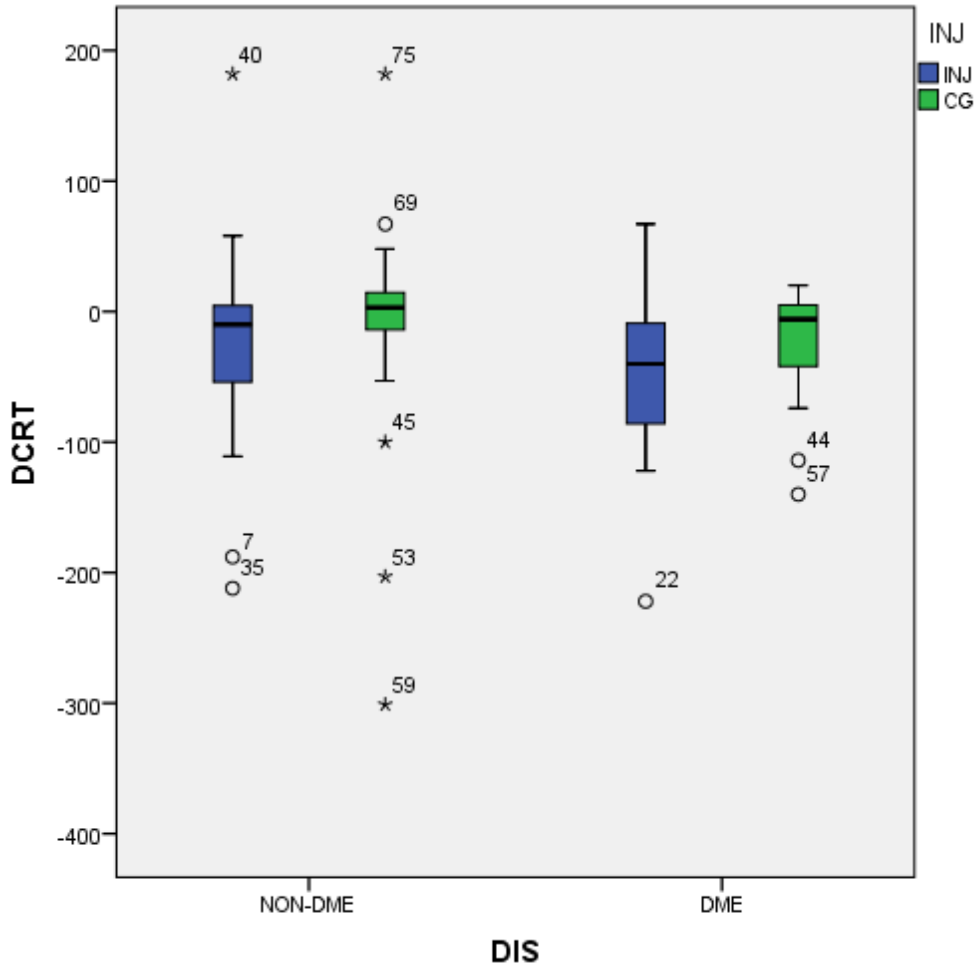
ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ	ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΙ Ένεση / Control (P*)	ΜΗ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΙ Ένεση / Control (P*)	P value +
CRT1 (μm)	395.69/330.31 (0.101)	418.52/380.33 (0.113)	0.665
CRT2 (μm)	343.00/301.85 (0.218)	394.67/369.41 (0.467)	0.209
DCRT (μm)	-52.69/-28.46 (0.293)	-23.85/-10.93 (0.141)	0.194
AL1 (mm)	23.415/23.386 (0.898)	24.085/24.237 (0.952)	0.829
AL2 (mm)	23.438/23.436 (0.959)	24.087/24.246 (0.924)	0.942
DAL (mm)	0.024/0.049 (0.436)	0.002/0.009 (0.965)	0.345

* P value μεταξύ υπό έγχυση και control οφθαλμού σε διαβητικούς και μη ασθενείς

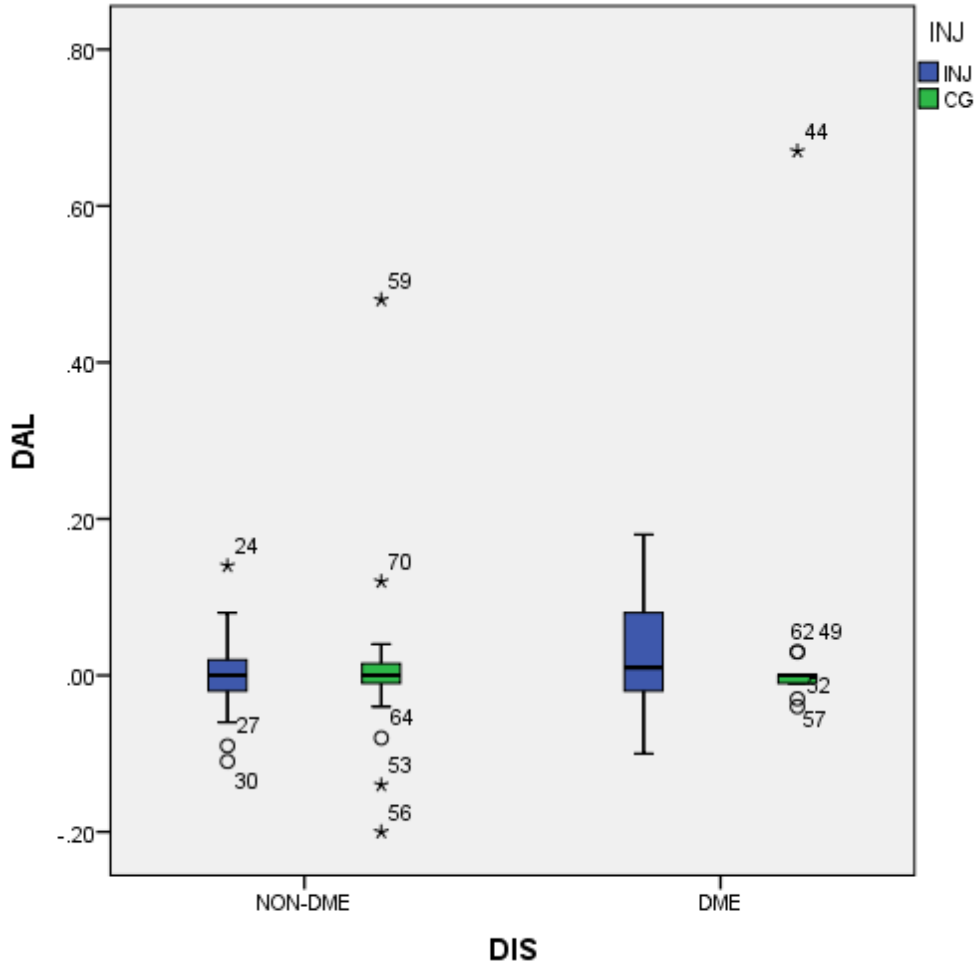
+ P value των δύο ομάδων ασθενών που υποβλήθηκαν σε anti-VEGF θεραπεία (ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΙ, ΜΗ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΙ)

Πίνακας 5.5 Παράθεση των μέσων τιμών του κεντρικού πάχους αμφιβληστροειδούς και του αξονικού μήκους πριν και μετά την anti-VEGF ενδοϋαλοειδική ενέσιμη θεραπεία και των αντίστοιχων μεταβολών των παραμέτρων αυτών, για τους οφθαλμούς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία και για τους αντίστοιχους control για τις δύο υποομάδες διαβητικών και μη ασθενών καθώς και έλεγχος σημαντικότητας μεταξύ των παραμέτρων αυτών.

Στα θηκογράμματα (ως προς την παρουσία διαβητικού οιδήματος – DME ή μη – NON-DME) που ακολουθούν παρουσιάζονται οι μέσες μεταβολές του κεντρικού πάχους αμφιβληστροειδούς (DCRT) (Εικόνα 5.1) και του αξονικού μήκους (DAL) (Εικόνα 5.2).



Εικόνα 5.1 Θηκόγραμμα (ως προς την παρουσία διαβητικού οιδήματος – DME) της μεταβολής του κεντρικού πάχους αμφιβληστροειδούς των υπό θεραπεία (INJ) και των control (CG) οφθαλμών.

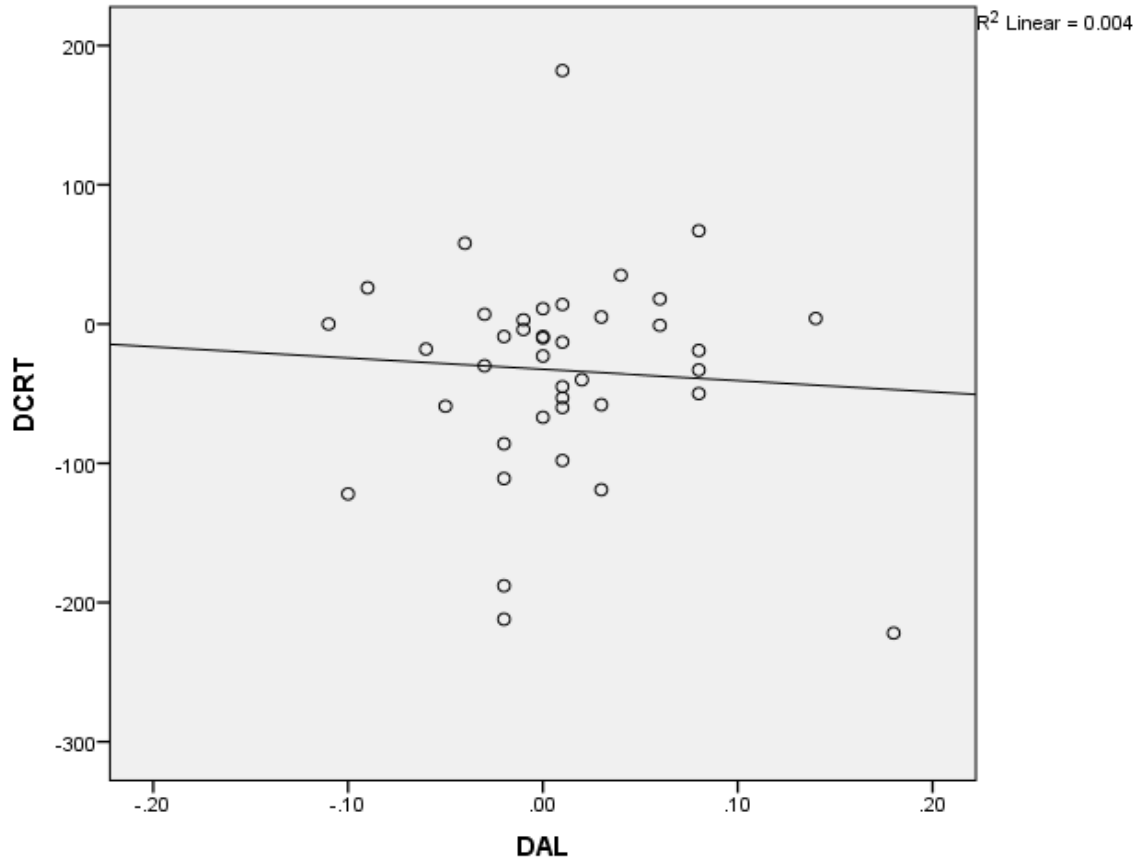


Εικόνα 5.2 Θηκόγραμμα (ως προς την παρουσία διαβητικού οιδήματος – DME) της μεταβολής του αξονικού μήκους των υπό θεραπεία (INJ) και των control (CG) οφθαλμών.

Διαπιστώνουμε λοιπόν, ότι οι διαβητικοί ασθενείς εμφάνισαν μεγαλύτερη μεταβολή στο κεντρικό πάχος του αμφιβληστροειδούς σε σχέση με τους μη διαβητικούς μετά από την εφαρμογή ενέσιμης anti-VEGF θεραπείας (Εικόνα 5.1). Ελαφρώς μεγαλύτερη ήταν και η μεταβολή του αξονικού μήκους του οφθαλμού των διαβητικών ασθενών σε σύγκριση με τη μεταβολή που εμφάνισαν οι μη διαβητικοί (Εικόνα 5.2).

5.3.4.6 ΕΛΕΓΧΟΣ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ

Ακολουθώντας μη παραμετρικό έλεγχο συσχέτισης μεταξύ της μέσης μεταβολής του κεντρικού πάχους αμφιβληστροειδούς DCRT και της μέσης μεταβολής του αξονικού μήκους DAL των οφθαλμών που δέχτηκαν ενέσιμη θεραπεία, υπολογίσαμε το συντελεστή συσχέτισης του Spearman $\rho_s = 0.063$ και το αντίστοιχο $p = 0.700$, γεγονός που υποδεικνύει την ύπαρξη ασθενούς γραμμικής εξάρτησης ($0 < \rho_s < 0.3$), μη στατιστικά σημαντικής, μεταξύ των δύο αυτών παραμέτρων (Εικόνα 5.1).



Εικόνα 5.3 Διάγραμμα διασποράς των μεταβολών κεντρικού πάχους αμφιβληστροειδούς DCRT και αξονικού μήκους DAL των υπό anti-VEGF θεραπεία οφθαλμών.

5.3.4.7 ΜΕΛΕΤΗ ΥΠΟΟΜΑΔΑΣ ΤΟΥ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ

Η μελέτη επαναλήφθηκε για την υποομάδα των ασθενών που υποβλήθηκαν σε anti-VEGF θεραπεία και παρουσίασαν μεταβολή στο κεντρικό πάχος του αμφιβληστροειδούς του υπό έγχυση οφθαλμού μεγαλύτερη από 40 μm ($\text{DCRT} > 40 \mu\text{m}$).

Στην υποομάδα συμπεριλήφθησαν συνολικά 19 ασθενείς (38 οφθαλμοί, 19 cases και 19 control) εκ των οποίων οι 9 ήταν άνδρες και οι 10 γυναίκες. Η μέση ηλικία όλων των εξεταζόμενων ήταν 69.11 ± 7.33 έτη (εύρος: 54-81 έτη) και ο μέσος χρόνος επανεξέτασης (follow-up) ήταν 1.72 ± 0.57 μήνες. Τα αντίστοιχα στατιστικά στοιχεία συγκεντρώνονται στον ακόλουθο πίνακα (Πίνακας 5.6).

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ	ΟΦΘΑΛΜΟΙ ΥΠΟ ΕΓΧΥΣΗ	ΟΦΘΑΛΜΟΙ CONTROL
ΕΞΕΤΑΖΟΜΕΝΟΙ (v)	19	19
ΜΕΣΗ ΗΛΙΚΙΑ (έτη)	69.11 ± 7.33	69.11 ± 7.33
ΦΥΛΟ (Α/Γ)	9/10	9/10
ΟΦΘΑΛΜΟΣ (Δ/Α)	7/12	12/7
ΠΕΡΙΟΔΟΣ FOLLOW-UP (μήνες)	1.73 ± 0.62	1.73 ± 0.62

Πίνακας 5.6 Δημογραφικά στοιχεία εξεταζόμενης υποομάδας του δείγματος.

5.3.4.8 ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΜΕΤΡΗΣΙΜΩΝ ΜΕΓΕΘΩΝ ΥΠΟΟΜΑΔΑΣ

Μετά από τη μέτρηση του κεντρικού πάχους αμφιβληστροειδούς πριν από την πρώτη ενδοϋαλοειδική έγχυση (CRT1) και πριν από τη δεύτερη (follow-up) ενδοϋαλοειδική έγχυση (CRT2) διαπιστώσαμε την ύπαρξη μιας μέσης μείωσης (DCRT) ίσης με 67.53 ± 96.08 μm . Αντιστοίχως, μετά από την αρχική μέτρηση του αξονικού μήκους του οφθαλμού (AL1) και τη δεύτερη (follow-up) μέτρηση (AL2) παρατηρήσαμε μια μέση αύξηση (DAL) ίση με 0.011 ± 0.058 mm.

Ομοίως, στην περίπτωση των οφθαλμών που δεν υποβλήθηκαν σε ενέσιμη θεραπεία (control) διαπιστώσαμε μια μέση μείωση του κεντρικού πάχους αμφιβληστροειδούς ίση με 25.21 ± 97.35 μm καθώς και μια μέση αύξηση του αξονικού μήκους του οφθαλμού ίση με 0.061 ± 0.185 mm (Πίνακας 5.7).

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ	ΟΦΘΑΛΜΟΙ ΥΠΟ ΕΓΧΥΣΗ (μέση τιμή ± τυπ. απόκλιση)	ΟΦΘΑΛΜΟΙ CONTROL (μέση τιμή ± τυπ. απόκλιση)
CRT1 (μm)	464.63 ± 138.14	386.26 ± 185.35
CRT2 (μm)	397.11 ± 130.14	361.05 ± 129.14
DCRT (μm)	-67.53 ± 96.08	-25.21 ± 97.35
AL1 (mm)	23.240 ± 0.962	23.198 ± 0.952
AL2 (mm)	23.249 ± 0.947	23.260 ± 0.927
DAL (mm)	0.011 ± 0.058	0.061 ± 0.185

Πίνακας 5.7 Παράθεση των μέσων τιμών και των αποκλίσεων του κεντρικού πάχους αμφιβληστροειδούς και του αξονικού μήκους πριν και μετά την anti-VEGF ενδοϋαλοειδική ενέσιμη θεραπεία και των αντίστοιχων μεταβολών των παραμέτρων αυτών, για τους οφθαλμούς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία και για τους αντίστοιχους control.

5.3.4.9 ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΖΕΥΓΩΝ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ ΥΠΟΟΜΑΔΑΣ

Πραγματοποιώντας μη παραμετρικό έλεγχο Wilcoxon Signed Ranks Test διαπιστώσαμε ότι το αρχικό κεντρικό πάχος αμφιβληστροειδούς CRT1 των οφθαλμών όλων των ασθενών που υποβλήθηκαν σε anti-VEGF ενέσιμη θεραπεία διαφέρει στατιστικά σημαντικά από το follow-up κεντρικό πάχος αμφιβληστροειδούς CRT2 ($p=0.010 < 0.05$). Το αντίστοιχο αρχικό αξονικό μήκος AL1 των οφθαλμών αυτών δε διαφέρει στατιστικά σημαντικά από το follow-up αξονικό μήκος AL2 ($p=0.794 > 0.05$). Επιπροσθέτως, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στα αντίστοιχα μετρήσιμα μεγέθη των οφθαλμών που δεν υποβλήθηκαν σε ενδοϋαλοειδική έγχυση (control – CG), αλλά ούτε και μεταξύ της μεταβολής του κεντρικού πάχους αμφιβληστροειδούς των υπό έγχυση οφθαλμών DCRT και της αντίστοιχης τιμής των control οφθαλμών GCDCRT, καθώς και ούτε μεταξύ των αντίστοιχων μεταβολών του αξονικού μήκους DAL και CGDAL (Πίνακας 5.8)

	CRT2 – CRT1	CGCRT2 - CGCRT1	CGDCRT - DCRT
P	0.010	0.295	0.235

	AL2 – AL1	CGAL2 - CGAL1	CGDAL - DAL
P	0.794	0.276	0.844

Πίνακας 5.8 Σύγκριση ζευγών μετρήσιμων μεγεθών δείγματος υποομάδας.

5.3.4.10 ΔΙΑΧΩΡΙΣΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΥΠΟΟΜΑΔΑΣ ΣΕ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥΣ ΚΑΙ ΜΗ

Από τους 19 ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στην υποομάδα, οι 8 εμφάνιζαν διαβήτη ενώ οι 11 όχι. Από τους 8 διαβητικούς ασθενείς οι 3 ήταν άνδρες και οι 5 γυναίκες, μέσης ηλικίας 71.75 ± 8.66 ετών. Οι 6 εκ των μη διαβητικών ασθενών ήταν άνδρες και οι 5 γυναίκες, μέσης ηλικίας 67.18 ± 5.88 ετών. Ο μέσος χρόνος επανεξέτασης (follow-up) ήταν 1.94 ± 0.86 μήνες στους διαβητικούς και 1.57 ± 0.35 μήνες στους μη διαβητικούς. Παρατηρήσαμε ότι δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στα βασικά χαρακτηριστικά των διαβητικών και μη ασθενών της υποομάδας που υποβλήθηκαν σε anti-VEGF θεραπεία ($p > 0.05$) (Πίνακας 5.9)

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ	ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΙ Ένεση / Control	ΜΗ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΙ Ένεση / Control	P value +
ΕΞΕΤΑΖΟΜΕΝΟΙ (ν)	8 / 8	11 / 11	
ΜΕΣΗ ΗΛΙΚΙΑ (έτη)	71.75 / 71.75	67.18 / 67.18	0.370
ΦΥΛΟ (Α/Γ)	3/5 / 3/5	6/5 / 6/5	0.068
ΟΦΘΑΛΜΟΣ (Δ/Α)	3/5 / 5/3	4/7 / 7/4	0.418
ΠΕΡΙΟΔΟΣ FOLLOW-UP (μήνες)	1.94 / 1.94	1.57 / 1.57	0.366

+ P value των δύο ομάδων ασθενών που υποβλήθηκαν σε anti-VEGF θεραπεία (ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΙ, ΜΗ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΙ)

Πίνακας 5.9 Δημογραφικά στοιχεία των δύο υποομάδων (διαβητικοί και μη ασθενείς) της υποομάδας του δείγματος και έλεγχος σημαντικότητας των στοιχείων αυτών μεταξύ των ασθενών που υποβλήθηκαν σε anti-VEGF θεραπεία.

5.3.4.11 ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΜΕΤΡΗΣΙΜΩΝ ΜΕΓΕΘΩΝ ΥΠΟΟΜΑΔΑΣ ΔΙΑΒΗΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΜΗ ΑΣΘΕΝΩΝ

Όσον αφορά την εξεταζόμενη υποομάδα του δείγματος, μετά από τη μέτρηση του κεντρικού πάχους αμφιβληστροειδούς πριν από την πρώτη ενδοϋαλοειδική έγχυση (CRT1) και πριν από τη δεύτερη (follow-up) ενδοϋαλοειδική έγχυση (CRT2) διαπιστώσαμε την ύπαρξη μιας μέσης μείωσης (DCRT) ίσης με $80.25 \pm 82.46 \mu\text{m}$, στην υποομάδα των διαβητικών ασθενών. Αντιστοίχως, μετά από την αρχική μέτρηση του αξονικού μήκους του οφθαλμού (AL1) και τη δεύτερη (follow-up) μέτρηση (AL2) παρατηρήσαμε μια μέση αύξηση (DAL) ίση με $0.025 \pm 0.081 \text{ mm}$.

Στους αντίστοιχους control οφθαλμούς των ασθενών αυτών παρατηρήθηκε μείωση του κεντρικού πάχους αμφιβληστροειδούς (DCRT) ίση με $47.13 \pm 56.29 \mu\text{m}$ και αύξηση του αξονικού μήκους του οφθαλμού (DAL) ίση με $0.085 \pm 0.237 \text{ mm}$.

Όσον αφορά την υποομάδα των μη διαβητικών ασθενών, διαπιστώσαμε μείωση του κεντρικού πάχους αμφιβληστροειδούς (DCRT) των οφθαλμών που υποβλήθηκαν σε ενέσιμη θεραπεία, ίση με $58.27 \pm 107.85 \mu\text{m}$ και αύξηση του αξονικού μήκους του οφθαλμού (DAL) ίση με $0.000 \pm 0.036 \text{ mm}$.

Οι αντίστοιχοι control οφθαλμοί των μη διαβητικών ασθενών παρουσίασαν μείωση του κεντρικού πάχους αμφιβληστροειδούς (DCRT) ίση με $9.27 \pm 119.06 \mu\text{m}$ και αύξηση του αξονικού μήκους του οφθαλμού (DAL) ίση με $0.043 \pm 0.146 \text{ mm}$.

Ελέγχοντας τη σημαντικότητα των παραμέτρων που εξετάσαμε μεταξύ των υπό έγχυση και control οφθαλμών, τόσο στους διαβητικούς όσο και στους μη διαβητικούς ασθενείς, διαπιστώσαμε ότι δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των παραμέτρων αυτών σε καμία εκ των περιπτώσεων καθώς όλα τα $p^* > 0.05$ (Πίνακας 5.10). Επιπλέον, δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στα βασικά χαρακτηριστικά των διαβητικών και μη ασθενών που υποβλήθηκαν σε anti-VEGF θεραπεία καθώς όλα τα $p^+ > 0.05$, πλην της αρχικής μέτρησης του κεντρικού πάχους αμφιβληστροειδούς μεταξύ υπό έγχυση και control οφθαλμών των μη διαβητικών ($p^*=0.030$).

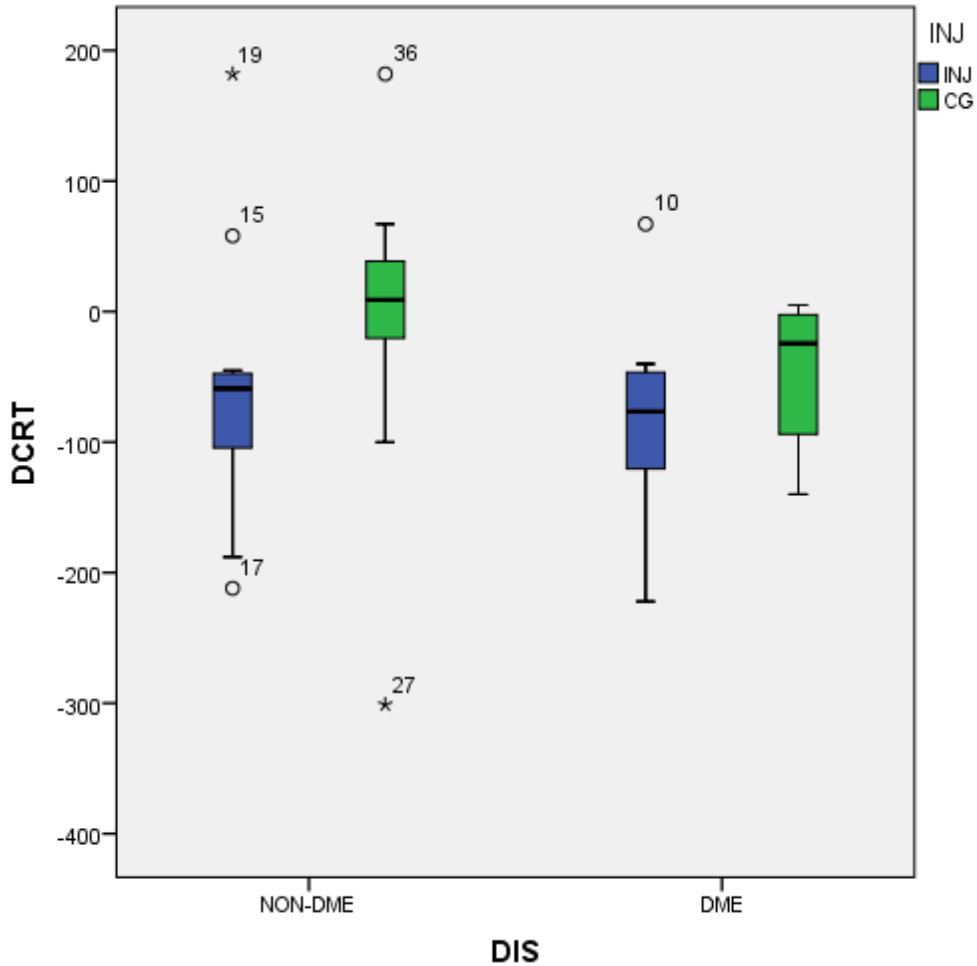
ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ	ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΙ Ένεση / Control (P*)	ΜΗ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΙ Ένεση / Control (P*)	P value +
CRT1 (μm)	434.00/349.88 (0.172)	486.91/412.73 (0.030)	0.505
CRT2 (μm)	353.75/302.75 (0.294)	428.64/403.45 (0.533)	0.059
DCRT (μm)	-80.25/-47.13 (0.294)	-58.27/-9.27 (0.088)	0.071
AL1 (mm)	23.337/23.244 (0.916)	23.168/23.164 (0.922)	0.437
AL2 (mm)	23.360/23.331 (0.958)	23.168/23.207 (0.974)	0.505
DAL (mm)	0.025/0.085 (0.751)	0.000/0.043 (0.690)	0.537

* P value μεταξύ υπό έγχυση και control οφθαλμού σε διαβητικούς και μη ασθενείς

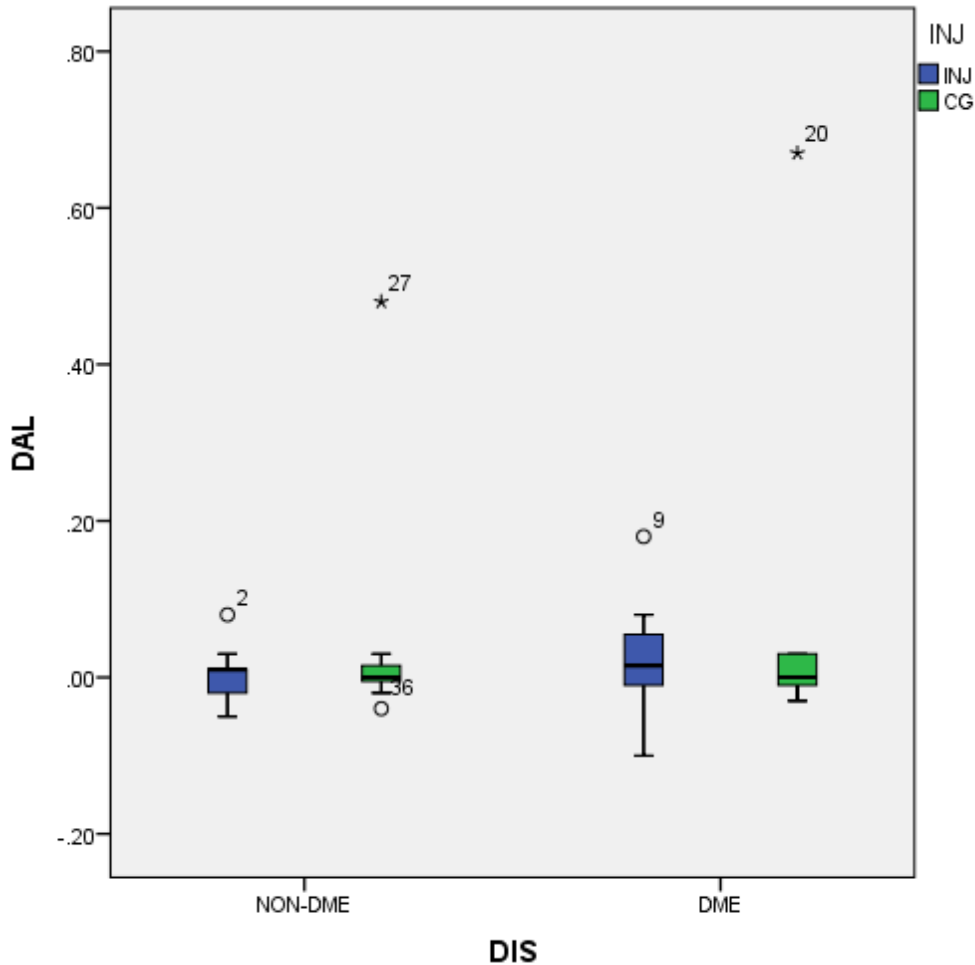
+ P value των δύο ομάδων ασθενών που υποβλήθηκαν σε anti-VEGF θεραπεία (ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΙ, ΜΗ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΙ)

Πίνακας 5.10 Παράθεση των μέσων τιμών του κεντρικού πάχους αμφιβληστροειδούς και του αξονικού μήκους πριν και μετά την anti-VEGF ενδοϋαλοειδική ενέσιμη θεραπεία και των αντίστοιχων μεταβολών των παραμέτρων αυτών, για τους οφθαλμούς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία και για τους αντίστοιχους control για τις δύο υποομάδες διαβητικών και μη ασθενών καθώς και έλεγχος σημαντικότητας μεταξύ των παραμέτρων αυτών στην εξεταζόμενη υποομάδα.

Στα θηκόγραμματα (ως προς την παρουσία διαβητικού οιδήματος – DME ή μη – NON-DME) που ακολουθούν παρουσιάζονται οι μέσες μεταβολές του κεντρικού πάχους αμφιβληστροειδούς (DCRT) (Εικόνα 5.4) και του αξονικού μήκους (DAL) (Εικόνα 5.5).



Εικόνα 5.4 Θηκόγραμμα (ως προς την παρουσία διαβητικού οιδήματος – DME) της μεταβολής του κεντρικού πάχους αμφιβληστροειδούς των υπό θεραπεία (INJ) και των control (CG) οφθαλμών της εξεταζόμενης υποομάδας.



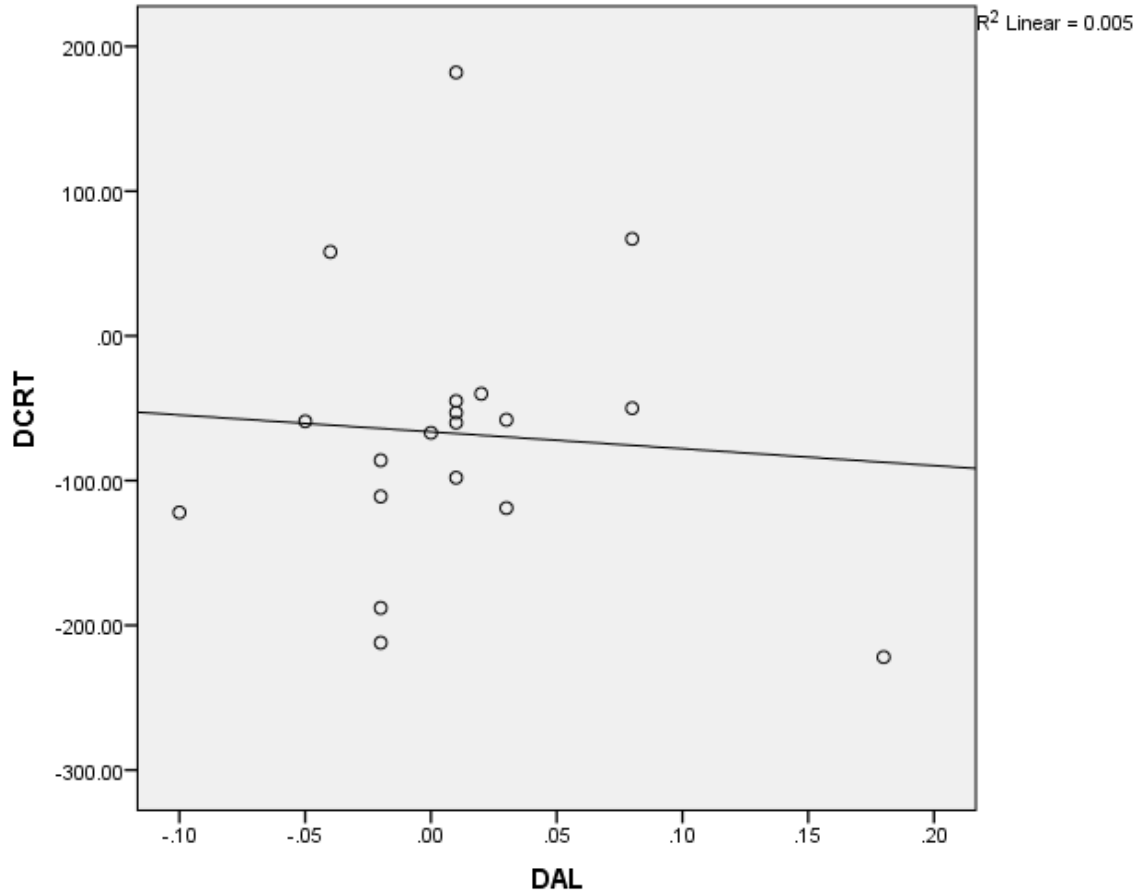
Εικόνα 5.5 Θηκόγραμμα (ως προς την παρουσία διαβητικού οιδήματος – DME) της μεταβολής του αξονικού μήκους των υπό θεραπεία (INJ) και των control (CG) οφθαλμών της εξεταζόμενης υποομάδας.

Διαπιστώνουμε λοιπόν, ότι οι διαβητικοί ασθενείς εμφάνισαν μεγαλύτερη μεταβολή στο κεντρικό πάχος του αμφιβληστροειδούς σε σχέση με τους μη διαβητικούς μετά από την εφαρμογή ενέσιμης anti-VEGF θεραπείας (Εικόνα 5.4). Ελαφρώς μεγαλύτερη ήταν και η μεταβολή του αξονικού μήκους του οφθαλμού των διαβητικών ασθενών σε σύγκριση με τη μεταβολή που εμφάνισαν οι μη διαβητικοί (Εικόνα 5.5).

5.3.4.12 ΕΛΕΓΧΟΣ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ ΥΠΟΟΜΑΔΑΣ

Ακολουθώντας μη παραμετρικό έλεγχο συσχέτισης μεταξύ της μέσης μεταβολής του κεντρικού πάχους αμφιβληστροειδούς DCRT και της μέσης μεταβολής του αξονικού

μήκους DAL των οφθαλμών που δέχτηκαν ενέσιμη θεραπεία, υπολογίσαμε το συντελεστή συχέτισης του Spearman $\rho_{0.5} = 0.221$ και το αντίστοιχο $p = 0.364$, γεγονός που υποδεικνύει την ύπαρξη ασθενούς γραμμικής εξάρτησης ($0 < \rho_{0.5} < 0.3$), μη στατιστικά σημαντικής, μεταξύ των δύο αυτών παραμέτρων (Εικόνα 5.6).



Εικόνα 5.6 Διάγραμμα διασποράς των μεταβολών κεντρικού πάχους αμφιβληστροειδούς DCRT και αξονικού μήκους DAL των υπό anti-VEGF θεραπεία οφθαλμών της εξεταζόμενης υποομάδας.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ VI

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

6.1 ΕΡΜΗΝΕΙΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ - ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ

Σύμφωνα με την ήδη υπάρχουσα βιβλιογραφία, δεν έχει προηγηθεί κάποια αντίστοιχη μελέτη που να παρέχει δεδομένα σχετικά με τη μεταβολή του αξονικού μήκους του οφθαλμού, ασθενών που φέρουν οίδημα στην περιοχή της ωχράς κηλίδας και υποβάλλονται σε anti-VEGF ενδοϋαλοειδική ενέσιμη θεραπεία. Οι ασθενείς που έλαβαν μέρος στη συγκεκριμένη μελέτη παρακολούθησης (follow-up study) εξετάστηκαν προοπτικά ως προς το κεντρικό πάχος αμφιβληστροειδούς και το αξονικό μήκος του οφθαλμού, πριν από τη χορήγηση της θεραπείας και κατόπιν εντός ενός χρονικού διαστήματος των δύο μηνών. Οι αρχικές μετρήσεις της Οπτικής Τομογραφίας Συνοχής (OCT) καθώς και οι αντίστοιχες βιομετρίες του IOLMaster συγκρίθηκαν με τις επαναληπτικές μετρήσεις σχεδόν δύο μήνες μετά τη χορήγηση της πρώτης ενδοϋαλοειδικής έγχυσης. Διαπιστώσαμε μια στατιστικά σημαντική μείωση του κεντρικού πάχους αμφιβληστροειδούς, ενώ το αξονικό μήκος εμφάνισε μια μη σημαντική ελάχιστη αύξηση, όσον αφορά τους οφθαλμούς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία. Η μείωση του κεντρικού πάχους αμφιβληστροειδούς μετά από χορήγηση anti-VEGF ενδοϋαλοειδικής έγχυσης επιβεβαιώνεται και από προηγούμενη έρευνα του Lukas Reznicek και των συνεργατών του^[86], υποδεικνύοντας έτσι την αποτελεσματικότητα της εν λόγω θεραπείας στην αντιμετώπιση του οιδήματος στην περιοχή της ωχράς κηλίδας. Επιπροσθέτως, η αύξηση του αξονικού μήκους, έστω και πολύ μικρή, θα μπορούσαμε να παραδεχτούμε ότι επιβεβαιώνει την υποχώρηση του οιδήματος από την περιοχή του αμφιβληστροειδούς. Στην περίπτωση των control οφθαλμών, παρατηρήσαμε μη στατιστικά σημαντική μείωση του κεντρικού πάχους αμφιβληστροειδούς καθώς και μια μη σημαντική αύξηση του αξονικού μήκους του οφθαλμού. Η εμφάνιση αυτών των μεταβολών στους οφθαλμούς που δεν ακολούθησαν θεραπεία πιθανόν να υποδηλώνει την επίδραση του εγχυόμενου αντιαγγειογενετικού παράγοντα και στον άλλο οφθαλμό πλην αυτού στον οποίο χορηγείται. Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ της μεταβολής του κεντρικού πάχους αμφιβληστροειδούς των υπό έγχυση οφθαλμών και της αντίστοιχης τιμής των control οφθαλμών, καθώς και ούτε μεταξύ των αντίστοιχων μεταβολών του αξονικού μήκους.

Ο διαχωρισμός των εξεταζόμενων σε διαβητικούς και μη ασθενείς, υπέδειξε μεγαλύτερη αριθμητική μείωση του κεντρικού πάχους αμφιβληστροειδούς στην περίπτωση παρουσίας διαβητικού οιδήματος, ενώ στην αντίθετη περίπτωση η μείωση ήταν μικρότερη. Ομοίως, οι διαβητικοί ασθενείς παρουσίασαν μεγαλύτερη αύξηση του

αξονικού μήκους του υπό έγχυση οφθαλμού, σε σχέση με τους μη διαβητικούς. Μεγαλύτερη ήταν και η μείωση του κεντρικού πάχους αμφιβληστροειδούς στους control οφθαλμούς των διαβητικών ασθενών, συγκρινόμενη με την αντίστοιχη μείωση των μη διαβητικών. Αντιστοίχως, διαπιστώσαμε μεγαλύτερη αύξηση του αξονικού μήκους των control οφθαλμών των διαβητικών ασθενών, έναντι της υποομάδας των μη διαβητικών των οποίων το αξονικό μήκος των control οφθαλμών τους αυξήθηκε λιγότερο. Καμία στατιστικά σημαντική μεταβολή δεν παρατηρήθηκε μεταξύ των εξεταζόμενων παραμέτρων των δύο ομάδων ασθενών (διαβητικοί και μη) που υποβλήθηκαν σε anti-VEGF θεραπεία. Επιπλέον, κανένα στοιχείο στατιστικά σημαντικών μεταβολών δεν προέκυψε ούτε μεταξύ υπό έγχυση και control οφθαλμού σε διαβητικούς και μη ασθενείς. Όσον αφορά την παρουσία συσχέτισης μεταξύ της μέσης μεταβολής του κεντρικού πάχους αμφιβληστροειδούς και της μέσης μεταβολής του αξονικού μήκους των οφθαλμών που υποβλήθηκαν σε ενέσιμη θεραπεία, η μελέτη μας υποδεικνύει την ύπαρξη ασθενούς γραμμικής εξάρτησης, μη στατιστικά σημαντικής, μεταξύ των δύο αυτών παραμέτρων.

Το σχετικά μικρό πλήθος του εξεταζόμενου δείγματος, που ήταν και ο βασικός περιορισμός της μελέτης μας, σε συνδυασμό με την εμφάνιση υπερβολικά μικρών μεταβολών του αξονικού μήκους των οφθαλμών και την απουσία στατιστικής σημαντικότητας μας οδήγησε στην επανάληψη της στατιστικής ανάλυσης των μετρήσεών μας. Πιο συγκεκριμένα, το κριτήριο επιλογής του νέου δείγματος ήταν η μεγαλύτερη από 40 μm μεταβολή του κεντρικού πάχους αμφιβληστροειδούς των οφθαλμών που υποβλήθηκαν σε anti-VEGF ενέσιμη θεραπεία. Έτσι αποκλείσαμε από το αρχικό μας δείγμα τους εξεταζόμενους εκείνους που παρουσίασαν σχετικά μικρές μεταβολές στο κεντρικό πάχος αμφιβληστροειδούς (<40 μm) και επαναλάβαμε ακριβώς τον ίδιο στατιστικό έλεγχο παραμέτρων. Και πάλι διαπιστώσαμε μια στατιστικά σημαντική μείωση του κεντρικού πάχους αμφιβληστροειδούς, ενώ το αξονικό μήκος εμφάνισε μια μη σημαντική ελάχιστη αύξηση, όσον αφορά τους οφθαλμούς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία. Στην περίπτωση των control οφθαλμών, παρατηρήσαμε μη στατιστικά σημαντική μείωση του κεντρικού πάχους αμφιβληστροειδούς καθώς και μια μη σημαντική αύξηση του αξονικού μήκους του οφθαλμού. Επιπλέον, ούτε στη μελέτη αυτής της υποομάδας παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ της μεταβολής του κεντρικού πάχους αμφιβληστροειδούς των υπό έγχυση οφθαλμών και της αντίστοιχης τιμής των control οφθαλμών, καθώς και ούτε μεταξύ των αντίστοιχων μεταβολών του αξονικού μήκους.

Ο διαχωρισμός και των εξεταζόμενων αυτής της υποομάδας σε διαβητικούς και μη, υπέδειξε επίσης μεγαλύτερη αριθμητική μείωση του κεντρικού πάχους αμφιβληστροειδούς στην περίπτωση παρουσίας διαβητικού οιδήματος, ενώ στην αντίθετη περίπτωση η μείωση ήταν μικρότερη. Ομοίως, οι διαβητικοί ασθενείς παρουσίασαν μεγαλύτερη αύξηση του αξονικού μήκους του υπό έγχυση οφθαλμού, σε

σχέση με τους μη διαβητικούς στους οποίους το αξονικό μήκος διατηρήθηκε σταθερό. Μεγαλύτερη ήταν και η μείωση του κεντρικού πάχους αμφιβληστροειδούς στους control οφθαλμούς των διαβητικών ασθενών, συγκρινόμενη με την αντίστοιχη μείωση των μη διαβητικών. Αντιστοίχως, διαπιστώσαμε μεγαλύτερη αύξηση του αξονικού μήκους των control οφθαλμών των διαβητικών ασθενών, έναντι της υποομάδας των μη διαβητικών των οποίων το αξονικό μήκος των control οφθαλμών τους αυξήθηκε λιγότερο. Ούτε σε αυτή την υποομάδα δεν παρατηρήθηκε κάποια στατιστικά σημαντική μεταβολή μεταξύ των εξετιζόμενων παραμέτρων των δύο ομάδων ασθενών (διαβητικοί και μη) που υποβλήθηκαν σε anti-VEGF θεραπεία. Επιπροσθέτως, κανένα στοιχείο στατιστικά σημαντικών μεταβολών δεν προέκυψε ούτε μεταξύ υπό έγχυση και control οφθαλμού σε διαβητικούς και μη ασθενείς, πλην της αρχικής μέτρησης του κεντρικού πάχους αμφιβληστροειδούς των μη διαβητικών. Τέλος, όσον αφορά την παρουσία συσχέτισης μεταξύ της μέσης μεταβολής του κεντρικού πάχους αμφιβληστροειδούς και της μέσης μεταβολής του αξονικού μήκους των οφθαλμών που υποβλήθηκαν σε ενέσιμη θεραπεία, η ανάλυση μας υποδεικνύει την ύπαρξη ασθενούς γραμμικής εξάρτησης, μη στατιστικά σημαντικής, μεταξύ των δύο αυτών παραμέτρων.

Λαμβάνοντας λοιπόν υπόψιν τα αποτελέσματα της στατιστικής ανάλυσης, τόσο ολόκληρου του δείγματος αρχικά, όσο και της υποομάδας στη συνέχεια, διαπιστώνουμε ότι δεν παρατηρούνται στατιστικά σημαντικές μεταβολές του κεντρικού πάχους αμφιβληστροειδούς και του αξονικού μήκους των οφθαλμών που υποβλήθηκαν σε anti-VEGF ενέσιμη θεραπεία. Και στις δύο περιπτώσεις παρατηρήθηκε μείωση του κεντρικού πάχους αμφιβληστροειδούς και αύξηση του αξονικού μήκους των εξετιζόμενων οφθαλμών. Στην περίπτωση δε του δεύτερου στατιστικού ελέγχου, όπου και μελετήθηκαν οι οφθαλμοί που εμφάνισαν σχετικά μεγαλύτερες μεταβολές στις μετρήσεις της Οπτικής Τομογραφίας Συνοχής (OCT), παρατηρήθηκαν μεγαλύτερες μεταβολές τόσο του κεντρικού πάχους αμφιβληστροειδούς όσο και του αξονικού μήκους σε σχέση με τη μελέτη του αρχικού ολικού δείγματος. Το γεγονός αυτό θα μπορούσε να ερμηνευθεί βάσει του ότι στις περιπτώσεις εμφάνισης μεγαλύτερης μείωσης του κεντρικού πάχους αμφιβληστροειδούς είναι μεγαλύτερη και η αποτελεσματικότητα της θεραπείας, οδηγώντας έτσι και στον περιορισμό του οιδήματος στην περιοχή της ωχράς κηλίδας.

Γνωρίζοντας ότι στον καθορισμό ενός θεωρητικού μοντέλου οφθαλμού, μια μεταβολή του αξονικού μήκους ίση με 1 mm αντιστοιχεί σε μεταβολή 3 διοπτριών στη διάθλαση^[87], μπορούμε να ισχυριστούμε βάσει των αποτελεσμάτων της παρούσας μελέτης που αφορούν τις μεταβολές του αξονικού μήκους, ότι μετά από χορήγηση anti-VEGF ενδοϋαλοειδικής ενέσιμης θεραπείας δεν αναμένουμε να επηρεαστεί η διαθλαστική δύναμη του οφθαλμού. Επομένως, ασθενείς που υποβάλλονται σε anti-VEGF θεραπεία δεν εμφανίζουν σημαντική μεταβολή στη βιομετρία τους και ως εκ τούτου δεν επηρεάζεται και ο υπολογισμός της ισχύος του εκάστοτε ενδοφακού που έχει

καθοριστεί ως ο κατάλληλος για εφαρμογή κατά την πραγματοποίηση επέμβασης καταρράκτη στους εν λόγω ασθενείς.

6.2 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συνοψίζοντας, η χορήγηση anti-VEGF ενδοϋαλοειδικής ενέσιμης θεραπείας επιδρά σημαντικά στην αντιμετώπιση του οιδήματος στην περιοχή της ωχράς κηλίδας και οδηγεί στη μείωση του κεντρικού πάχους αμφιβληστροειδούς. Ωστόσο, φαίνεται πως η θεραπεία αυτή δεν επηρεάζει εξίσου τη μεταβολή της βιομετρίας και τον καθορισμό της ισχύος του εφαρμοζόμενου ενδοφακού κατά την επέμβαση καταρράκτη. Λόγω της απουσίας συσχέτισης μεταξύ της μέσης μεταβολής του κεντρικού πάχους αμφιβληστροειδούς και του αξονικού μήκους θα μπορούσε να προταθεί η επανάληψη της έρευνας αντικαθιστώντας την πραγματοποίηση βιομετρίας μέσω IOLMaster με χρήση υπερηχογραφίας. Περαιτέρω έρευνες με διευρυμένο εξεταζόμενο δείγμα και περισσότερες επανεξετάσεις (follow-up) των ασθενών που υποβάλλονται σε anti-VEGF θεραπεία συνιστώνται για πιο αξιόπιστες και τεκμηριωμένες εκτιμήσεις.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Lee Ann Remington: Clinical Anatomy and Physiology of the Visual System, Third Edition, 2012, Elsevier.
2. <http://vision-optometry.blogspot.gr>.
3. Park SS, Sigelman J, Gragoudas ES: The anatomy and cell biology of the retina. In Tasman W, Jaeger EA, editors: *Duane's foundations of clinical ophthalmology*, vol 1, Philadelphia, 1994, Lippincott.
4. Rapp LM, Maple SS, Choi JH: Lutein and zeaxanthin concentrations in rod outers segment membranes from perifoveal and peripheral human retina, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41:1200, 2000.
5. La Cour M, Ehinger B: The Retina. *The biology of the eye*, Fischbarg J, ed. Amsterdam, the Netherlands, 2006, Elsevier, pp 195-252.
6. Nussbaum JJ, Pruett RC, Delori FC: Historic perspectives. Macular yellow pigment. The first years, *Retina* 1(14):296, 1981.
7. Cohen AI: The retina. In Hart MJ Jr, editor: *Adler's physiology of the eye*, ed 9, St Louis, 1992, Mosby, p 579.
8. <http://www.forbestvision.com/retina-macula-fovea-foveola/>.
9. Ahnelt PK: The photoreceptor mosaic, *Eye* 12:531, 1998.
10. Yamada E: Some structural features of the fovea centralis in the human retina, *Arch Ophthalmol* 82:151, 1969
11. Hogan MJ, Alvarado JA, Weddell JE: *Histology of the human eye*, Philadelphia, 1971, Saunders.
12. Courtesy of Ami Halvorson, O.D., Pacific University Family Vision Center, Forest Grove, Ore.
13. Warwick R: The eyeball. In Warwick R, editor: *Eugene Wolff's anatomy of the eye and orbit*, ed 7, Philadelphia, 1976, Saunders, p 99.
14. Pei TF, Smelser GK: Some fine structural features of the ora serrata region in primate eyes, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 7:672, 1968.
15. Κωνσταντίνος Γ Ψύλλας: Εισαγωγή στην Οφθαλμολογία και στη Νευροοφθαλμολογία, Α' Ανατύπωση, 1996.
16. Sebag J: The vitreous. In Hart WM Jr, editor: *Adler's physiology of the eye*, ed 9, St Louis, 1992, Mosby, p 268.
17. Dvorak-Theobald G: Schlemm's canal: its anastomosis and anatomic relations, *Trans Am Ophthalmol Soc* 32:574, 1934.
18. Mutlu F, Leopold IH: Structure of the human retinal vascular system, *Arch Ophthalmol* 71:93, 1964.
19. Wolter JR: Pores in the internal limiting membrane of the human retina, *Arch Ophthalmol* 49:971, 1964.

20. Gaertner J: Vitreous electron microscopic studies on the fine structure of the normal and pathologically changed vitreoretinal limiting membrane, *Sury Ophthalmol* 9:219, 1964.
21. Malecaze F, Caratero A, et al: Some ultrastructural aspects of the vitreoretinal juncture, *Ophthalmologica* 191:22, 1985.
22. Russell SR, Shepherd JD, Hageman GS: Distribution of glycoconjugates in the human retinal internal limiting membrane, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 32(7):1986, 1991.
23. La Goff MM, Bishop PN: *Adult vitreous structure and postnatal changes*, *Eye* 22:1214-1222, 2008.
24. Lund-Andersen H, Sebag J, Sander B, et al: The vitreous. In Fischbarg J, editor: *The biology of the eye*, Amsterdam, 2006, Elsevier, pp 181–194.
25. Balazs EA: Functional anatomy of the vitreous. In Tasman W, Jaeger EA, editors: *Duane's foundations of clinical ophthalmology*, vol 1, Philadelphia, 1994, Lippincott.
26. Eisner G: Clinical anatomy of the vitreous. In Tasman W, Jaeger EA, editors: *Duane's foundations of clinical ophthalmology*, vol 1, Philadelphia, 1994, Lippincott.
27. Balazs EA, Toth LZ, Eckl EA, et al: Studies on the structure of the vitreous body. XII. Cytological and histochemical studies on the cortical tissue layer, *Exp Eye Res* 3:57, 1964.
28. Sebag J, Balazs EA: Morphology and ultrastructure of human vitreous fibers, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 30:1867, 1989.
29. Bishop PN, Takanosu M, Le Goff M, et al: The role of the posterior ciliary body in the biosynthesis of vitreous humour, *Eye* 16:454, 2002.
30. Sebag J: The vitreous. In Hart WM Jr, editor: *Adler's physiology of the eye*, ed 9, St Louis, 1992, Mosby.
31. Schwarz W: Electron microscopic observations on the human vitreous body. In Smelser GK, editor: *Structure of the eye*, New York, 1961, Academic Press, p 283.

32. Pirie A, Schmidt G, Waters JW: Ox vitreous humor. I. The residual protein, *Br J Ophthalmol* 32:321, 1948.
33. Matoltsy AG: A study on the structural protein of the vitreous body (vitrosin), *J Gen Physiol* 36:29, 1952.
34. Gross J, Matoltsy AG, Cohen C: Vitrosin: a member of the collagen class, *J Biophys Biochem Cytol* 1:215, 1955.
35. Selbach JM, Gottanka J, Wittmann M, et al: Efferent and afferent innervation of primate trabecular meshwork and scleral spur, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41(8):2184, 2000.
36. Bembridge BA, Crawford CN, Pirie A: Phase-contrast microscopy of the animal vitreous body, *Br J Ophthalmol* 36:131, 1952.
37. Osterlin SE: The synthesis of hyaluronic acid in the vitreous. IV. Regeneration in the owl monkey, *Exp Eye Res* 7:524, 1968.
38. Freeman MI, Jacobson B, Balazs EA: The chemical composition of vitreous hyalocyte granules, *Exp Eye Res* 29:479, 1979.
39. Ayad S, Weiss JB: A new look at vitreous-humor collagen, *Biochem J* 218:835, 1984.
40. Szirmai JA, Balazs EA: Studies on the structure of the vitreous body. Cells in the cortical layer, *Arch Ophthalmol* 59:34, 1958.
41. Gaertner J: Vitreous electron microscopic studies on the fine structure of the normal and pathologically changed vitreoretinal limiting membrane, *Surv Ophthalmol* 9:219, 1964.
42. Ascher KW: Aqueous veins: preliminary notes, *Am J Ophthalmol* 25:31, 1942.
43. Lund-Andersen H, Sander B: The vitreous. In Kaufman PL, Alm A, editors: *Adler's physiology of the eye*, ed 10, St Louis, 2003, Mosby p 293.
44. Armand G, Chakrabarti B: Conformational differences between hyaluronates of gel and liquid human vitreous: fractionation and circular dichroism studies, *Curr Eye Res* 6:445, 1987.
45. Ponsioen TL, Deemter M, Bank RA, et al: Mature enzymatic collagen cross-links, hydroxylslypyridinoline and lysylpyridinoline, in the aging human vitreous, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 50:1041– 1046, 2009.

46. Sebag J: Age-related differences in the human vitreoretinal interface, *Arch Ophthalmol* 109(7):966, 1991.
47. La Goff MM, Bishop PN: Adult vitreous structure and postnatal changes, *Eye* 22:1214–1222, 2008.
48. Kishi S, Shimizu K: Posterior precortical vitreous pocket, *Arch Ophthalmol* 108:979, 1990.
49. Ιωάννης Δ. Λαδάς: Αγγειακές Παθήσεις Αμφιβληστροειδούς, Αθήνα, 2005, Ιατρικές Εκδόσεις Π. Χ. Πασχαλίδης.
50. David A. Quillen, Barbara A. Blodi: Clinical Retina, AMA Presss, USA, 4:90, 2002.
51. David Huang, Peter K. Kaiser, Careen Y. Lowder, Elias I. Traboulsi: Retinal Imaging, Elsevier, Philadelphia, 12:152, 2006.
52. Jian-Ping Tong, Yu-Feng Yao: Contribution of VEGF and PEDF to choroidal angiogenesis: A need for balanced expressions. *Clinical Biochemistry*. 2006 Mar;39(3):267-76. Epub 2006 Jan 10.
53. Brown LF, Detmar M, Claffey K, Nagy JA, Feng D, Dvorak AM, Dvorak HF: Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: : a multifunctional angiogenic cytokine. 1997;79:233-69.
54. Χαρσούλης Φ., Βακάλης Δ.: Παθολογική Φυσιολογία. *University Studio Press*, Έτος Έκδοσης 2004.
55. Hoeben A, Landuyt B, Highley MS, et al.: Vascular Endothelial Growth Factor and Angiogenesis. *Pharmacol Rev* 2004 Dec; 56 (4): 549-80.
56. Robert Roskoski Jr.: VEGF receptor protein–tyrosine kinases: Structure and regulation. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 375 (2008) 287-291.
57. http://emediprolhpshygeias.blogspot.gr/2013_08_06_archive.html.
58. Holmes, Katherine; Roberts, Owain LI; Thomas, Angharad M.; Cross, Michael J. (2007): "Vascular endothelial growth factor receptor-2: Structure, function, intracellular signalling and therapeutic inhibition". *Cellular Signalling* 19 (10):2003–12.

59. Achyut N. Pandey: Role of anti vascular endothelial growth factor (VEGF) in ophthalmology, *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology*, Nov-Dec 2013; 2(6):688.
60. Rakic JM, Lambert V, Devy L, et al.: Placental Growth Factor, a Member of the VEGF Family, Contributes to the Development of Choroidal Neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003 Jul; 44 (7): 3186-93.
61. Campochiaro PA, Hafiz G, Channa R, Shah SM, Nguyen QD, Ying H, Do DV, Zimmer-Galler I, Solomon SD, Sung JU, Syed B. Antagonism of Vascular Endothelial Growth Factor for Macular Edema Caused by Retinal Vein Occlusions: Two-Year Outcomes. *Ophthalmology*, 2010 Dec;117(12):2387-2394.e1-5. *Epub* 2010 Jul 13.
62. Michael Waisbourd, Anat Loewenstein, Michaella Goldstein, Igal Leibovitch. Targeting Vascular Endothelial Growth Factor. A Promising Strategy for Treating Age- Related Macular Degeneration. *Drugs Aging* 2007,-24(6): 643-662.
63.) Haines JL, Schnetz-Boutaud N, Schmidt S, et al. Functional candidate genes in age-related macular degeneration: significant association with VEGF, VLDLR, and LRP6. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47:329–335.
64. Churchill AJ, Carter JG, Lovell HC, et al. VEGF Polymorphisms are Associated with Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Hum Mol Genet* 2006;15:2955-2961.
65. van Wijngaarden P, Coster DJ, Williams KA. Inhibitors of ocular neovascularization: Promises and Potential Problems. *JAMA* 2005 Mar 23;293(12):1509-13.
66. Eugene W. M. Ng, Shima DT, Calias P, Cunningham ET Jr, Guyer DR, Adamis AP. Pegaptanib, a targeted anti-VEGF aptamer for ocular vascular disease. *Nat Rev Drug Discov.* 2006 Feb;5(2):123-32.
67. Kourlas H, Schiller DS. Pegaptanib sodium for the treatment of neovascular age-related macular degeneration: A review. *Clin Ther* 2006 Jan; 28 (1): 36-44.
68. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *N Engl J Med* 2006 Oct 5; 355 (14): 1419-31.

69. Steinbrook R, The price of Sight: Ranibizumab, Bevacizumab, and the Treatment of Macular Degeneration, *N Engl J Med* 2006 Oct 5; 355 (14): 1409-12.
70. Anne E. Fung, Geeta A. Lalwani, Philip J. Rosenfeld, Sander R. Dubovy, Stephan Michels, William J. Feuer, Carmen A. Puliafito, Janet L. Davis, Harry W. Flynn Jr, Maria Esquiabro. An Optical Coherence Tomography-Guided, Variable Dosing Regimen with Intravitreal Ranibizumab (Lucentis) for Neovascular Age-related Macular Degeneration. *American Journal of Ophthalmology*. Volume 143, Issue 4, 2007 April.
71. Ferrara N, Damico L, Shams N, et al. Development of ranibizumab, an antivascular endothelial growth factor antigen binding fragment, as therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2006 Oct; 26 (8): 859-70.
72. Mordenti J, Cuthbertson RA, Ferrara N, et al. Comparisons of the intraocular tissue distribution, pharmacokinetics, and safety of 125I-labeled full-length and Fab antibodies in rhesus monkeys following intravitreal administration, *Toxicol Pathol* 1999 Sep-Oct; 27 (5): 536-44.
73. Dixon JA, Oliver SC, Olson JL, Mandava N. VEGF Trap-Eye for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Expert Opin Investig Drugs*. 2009 Oct;18(10):1573-80.
74. <http://www.eylea.com/en/about-eylea-/index.php>.
75. Ford JA, Shyangdan D, Uthman OA, Lois N, Waugh N. Drug treatment of macular oedema secondary to central retinal vein occlusion: a network meta-analysis. *BMJ Open*. 2014 Jul 23;4(7):e005292.
76. Klettner A, Recber M, Roider J. Comparison of the efficacy of aflibercept, ranibizumab, and bevacizumab in RPE/choroid organ culture. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014 Jul 22.
77. <http://www.optometricmanagement.com/>.
78. Θεοδοσιάδης Π. Γ., Οπτική Τομογραφία Συνοχής (OCT) Αμφιβληστροειδής - Γλαύκωμα, *Εξειδικευμένες Ιατρικές Εκδόσεις Α. Ν. Μασσανιώτης*, Αθήνα, 2007.
79. Προσωπικό αρχείο από μετρήσεις OCT, ΠΙΑΓΝΗ, Κρήτη, 2014.
80. Carl Zeiss Meditec IOLMaster. http://www.doctor-hill.com/iol-master/iolmaster_main.htm.

81. Epitropoulos A. Axial length measurement acquisition rates of two optical biometers in cataractous eyes. *Clin Ophthalmol*. 2014 Jul 22; 8: 1369–1376.
82. Joel H. Emerson, Kelly Tompkins. IOLMaster, A Practical Operation Guide. Carl Zeiss Meditec.
83. B. James, L. Benjamin. Ophthalmology Investigation and Examination Techniques. *Butterworth Heinemann Elsevier*. China, 2007.
84. Santodomingo-Rubido, J., et al. A new non-contact device for ocular biometry. *Br J Ophthalmol*, 2002; 86(4): 458-62.
85. Olsen, T. and M. Thorwest. Calibration of axial length measurements with the Zeiss IOLMaster. *J Cataract Refract Surg*, 2005; 31(7): 1345-50.
86. Reznicek L., et al. Functional and morphological changes in diabetic macular edema over the course of anti-vascular endothelial growth factor treatment. *Acta Ophthalmol*. 2013 Nov;91(7):e529-36.
87. Deák GG., et al. Refractive changes after pharmacologic resolution of diabetic macular edema. *Ophthalmol*. 2014 May;121(5):1054-8.