



***Παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία με
anti-VEGF ασθενών με αποκόλληση του μελαγχρόου
επιθηλίου και ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας
υγρού τύπου***

ΚΑΛΟΥΔΑ Γ. ΠΕΛΑΓΙΑ: ΙΑΤΡΟΣ

Επιβλέπων Καθηγητής
Μιλτιάδης Κ. Τσιλιμπάρης
Αναπληρωτής Καθηγητής Οφθαλμολογίας

Ακαδημαϊκό έτος 2010-2011



Παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία με anti-VEGF ασθενών με αποκόλληση του μελαγχρόου επιθηλίου και ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας υγρού τύπου

ΚΑΛΟΥΔΑ Γ. ΠΕΛΑΓΙΑ: ΙΑΤΡΟΣ

Επιβλέπων

Μιλτιάδης Κ. Τσιλιμπάρης

Αναπληρωτής Καθηγητής Οφθαλμολογίας

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

1. Μιλτιάδη Τσιλιμπάρη, Αναπληρωτή Καθηγητή Οφθαλμολογίας
2. Γεώργιο Κυμιωνή, Λέκτορα Οφθαλμολογίας
3. Χαράλαμπο Σιγανό, Επίκουρο Καθηγητή Οφθαλμολογίας

Ακαδημαϊκό έτος 2010-2011

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία με παράγοντες anti-VEGF ασθενών με αποκόλληση του μελαγχρόου επιθηλίου και ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας υγρού τύπου.

ΣΚΟΠΟΣ:

Σκοπός αυτής της εργασίας είναι η αναδρομική εκτίμηση των μορφολογικών μεταβολών του μεγέθους της αποκόλλησης του μελαγχρόου επιθηλίου (ΑΜΕ) με βάση την οπτική τομογραφία συνοχής (OCT), έπειτα από θεραπεία με ενδοφθάλμιες ενέσεις anti-VEGF σε οφθαλμούς με υγρού τύπου ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας (ΗΕΩ). Επιπλέον, θα εκτιμηθεί η ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ των μεταβολών της μορφολογίας της ΑΜΕ και των μεταβολών της οπτικής οξύτητας των ασθενών. Επιπρόσθετα, θα συγκριθούν η οπτική οξύτητα και ο αριθμός των ενέσεων με μια ομάδα ελέγχου.

ΜΕΘΟΔΟΣ:

Η αναδρομική αυτή μελέτη πραγματοποιήθηκε στο τμήμα Βυθού της Οφθαλμολογικής κλινικής του Περιφερειακού Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου Κρήτης, με σκοπό την εύρεση από τα αρχεία του τμήματος, οφθαλμών με υγρού τύπου ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας που να έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με ενέσεις anti-VEGF, οι οποίοι να έχουν συνοδό αποκόλληση του μελαγχρόου επιθηλίου (PED group). Σε δεύτερο χρόνο, αναζητήθηκε μια ομάδα ελέγχου (control group) με τα ίδια χαρακτηριστικά (ΗΕΩ υπό anti-VEGF), χωρίς αποκόλληση του μελαγχρόου επιθηλίου, για να συγκριθεί με την πρώτη ένας προς έναν (κατά ζεύγη). Σε κάθε ομάδα συμπεριλαμβάνονται 30 οφθαλμοί (συνολικά 60 οφθαλμοί, 58 ασθενών). Ο μέσος όρος του χρόνου παρακολούθησής τους είναι 19,8 μήνες ($\pm 10,7$ μήνες). Η μέση ηλικία των ατόμων με αποκόλληση του μελαγχρόου επιθηλίου (PED group) είναι 75,7 έτη ($\pm 5,8$ έτη), και των ατόμων δίχως αποκόλληση του μελαγχρόου επιθηλίου (control group) είναι 77,7 έτη ($\pm 6,2$ έτη). Οι μεταβολές στο μέγεθος της αποκόλλησης του μελαγχρόου επιθηλίου προσδιορίστηκαν

ποιοτικά από 3 ανεξάρτητους παρατηρητές ως εξής: καμία αλλαγή-αν το μέγεθος της AME στο τέλος του χρόνου παρακολούθησης εμφανιζόταν παρόμοιο με το μέγεθός της στο αρχικό OCT (baseline OCT), μείωση-αν εμφανιζόταν μικρότερο, μεγάλη μείωση-αν δε διακρινόταν η AME, και αύξηση-αν εμφανιζόταν μεγαλύτερο το μέγεθός της. Επιπλέον, καταγράφηκαν οι τιμές της οπτικής οξύτητας καθώς και ο αριθμός των ενέσεων ανά εξάμηνο από τα στοιχεία των ιστορικών των ασθενών.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:

Οι μεταβολές στη μορφολογία της αποκόλλησης του μελαγχρόου επιθηλίου αξιολογήθηκαν ως εξής: καμία αλλαγή 11 οφθαλμοί (36,7%), μείωση 12 οφθαλμοί (40%), μεγάλη μείωση 7 οφθαλμοί (23,3%) , αύξηση 0 οφθαλμοί (0%).

Η ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ μεταβολών του μεγέθους της AME και αλλαγών στις τιμές της οπτικής οξύτητας των ασθενών του PED group, δε φαίνεται να είναι στατιστικά σημαντική ($p=0,712$).

Συγκρίνοντας μεταξύ τους τις 2 ομάδες ως προς την οπτική οξύτητα (best corrected visual acuity-BCVA) παρατηρούμε πως αρχικά, είχαν μέση τιμή BCVA 0,47 logMAR ($\pm 0,26$ logMAR). Στο τέλος των χρόνων παρακολούθησης, το PED group είχε μέση BCVA 0,45 logMAR ($\pm 0,47$ logMAR) και το control group 0,53 logMAR ($\pm 0,42$ logMAR). Η μέση διαφορά στη σύγκριση κατά ζεύγη της οπτικής οξύτητας μεταξύ των 2 ομάδων ήταν $-0,08$ logMAR ($p=0,46$).

Επιπλέον, η μέση διαφορά στον αριθμό των ενέσεων μεταξύ των 2 ομάδων ήταν 2,1 ενέσεις ($p=0,04$).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:

Μετά από θεραπεία με ενδοφθάλμιες ενέσεις anti-VEGF σε ασθενείς με υγρού τύπου ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας και συνοδό αποκόλληση του μελαγχρόου επιθηλίου, ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών φαίνεται να εμφανίζει μείωση/μεγάλη μείωση του μεγέθους της αποκόλλησης του μελαγχρόου

επιθηλίου. Ωστόσο, αυτή η βελτίωση δε φαίνεται να συσχετίζεται με καλύτερες τιμές οπτικής οξύτητας. Ύστερα από σύγκριση κατά ζεύγη με μια ομάδα ελέγχου με υγρού τύπου ΗΕΩ υπό anti-VEGF, χωρίς αποκόλληση του μελαγχρόου επιθηλίου, δεν παρατηρούνται στατιστικά σημαντικές διαφορές ως προς την οπτική τους οξύτητα. Παρόλα αυτά, βρέθηκε στατιστικά σημαντική η απόδειξη ότι η ομάδα με την αποκόλληση του μελαγχρόου επιθηλίου χρειάστηκε περισσότερες ενέσεις από την ομάδα ελέγχου.

ABSTRACT

The effect of intravitreal injections of anti-VEGF on the pigment epithelial detachment (PED) in eyes with the exudative type of age related macular degeneration (AMD).

PURPOSE:

The aim of this retrospective study is to evaluate the morphological changes of the extent of the PED with optical coherence tomography (OCT), after treatment with intravitreal injections of anti-VEGF in eyes with the exudative type of AMD. It will also be determined whether there is any correlation between morphological alterations of the PED and improvement in visual acuity. Furthermore, visual acuity and number of injections will be compared in pairs to a control group.

METHODS:

In this retrospective chart review of patients with PED and exudative type of AMD treated with intravitreal injections of anti-VEGF, data were collected at the fundus Ophthalmology department of University Hospital of Heraklion, Crete. There was also a control group, matched in pairs to the PED group, with the same characteristics (AMD treated with anti-VEGF) with no PED component on the OCT examination. 30 eyes were included in each group (totally 60 eyes of 58 patients). Mean age of the PED group was 75.7 years (± 5.8 years), while the control group's was 77.7 years (± 6.2 years). Mean follow up period was 19.8 months (± 10.7 months). Alterations of the extent of the PED were defined by three independent investigators as: unchanged- if it appeared qualitatively similar to the baseline exam at the end of the follow up, reduced- if it appeared qualitatively smaller, significantly reduced- if no PED could be detected and increased- if it appeared qualitatively larger. Moreover, visual acuity and number of injections were recorded from patients' files.

RESULTS:

Changes of the PED morphology were found as follows: unchanged 11 eyes (36.7%), reduced 12 eyes (40%), significantly reduced 7 eyes (23.3%), increased 0 eyes (0%).

Correlation between morphological alterations of the PED and improvement in visual acuity of the PED group was not statistically significant ($p=0.712$).

Initially, the mean best corrected visual acuity (BCVA) of both the 2 groups was 0.47 logMAR (± 0.26 logMAR). At the end of the follow up, mean BCVA of the PED group was 0.45 logMAR (± 0.47 logMAR), whereas the control group's was 0.53 logMAR (± 0.42 logMAR). The mean paired difference in BCVA comparing the two groups was -0.08 logMAR ($p=0.46$).

Furthermore, the mean paired difference in the number of injections was 2.1 injections ($p=0.04$).

CONCLUSION:

After treatment with intravitreal injections of anti-VEGF in eyes with the exudative type of AMD and PED, a substantial number of the studied patients showed reduction/significant reduction of the extent of the PED. However, this improvement does not correlate to better visual acuity. Comparing in pairs to a control group with AMD treated with anti-VEGF but with no PED component, there were no statistically significant differences in visual acuity. However, it was statistically significant that the PED group required a greater number of injections compared to the control group.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες προς:

Τον επιστημονικό υπεύθυνο του μεταπτυχιακού προγράμματος Καθηγητή κ. Ιωάννη Παλλήκαρη για την ευκαιρία που μου προσέφερε στα πλαίσια του μεταπτυχιακού προγράμματος «Οπτική και Όραση», να αποκτήσω εξειδικευμένες γνώσεις στον τομέα της Οφθαλμολογίας, με τον οποίο ενδιαφέρομαι να ασχοληθώ.

Τον Αναπληρωτή Καθηγητή Οφθαλμολογίας κ. Μιλτιάδη Τσιλιμπάρη για την ανάθεση του θέματος, τις συμβουλές και την κριτική που μου άσκησε κατά τη διάρκεια της εκπόνησης της εργασίας και γενικότερα για τις εκπαιδευτικές ευκαιρίες που μου προσέφερε και τις γνώσεις που μου μετέφερε.

Τα μέλη της επιτροπής επίβλεψής μου κ. Κυμιωνή Γεώργιο, Λέκτορα Οφθαλμολογίας και κ. Σιγανό Χαράλαμπο, Επίκουρο Καθηγητή Οφθαλμολογίας για τις γνώσεις που μου μετέφεραν στα μαθήματα του μεταπτυχιακού προγράμματος και την προθυμία τους για βοήθεια.

Την κ. Ιωάννα Μοσχανδρέα, Επίκουρη Καθηγήτρια Βιοστατιστικής για την επιμέλεια της στατιστικής επεξεργασίας των αποτελεσμάτων της παρούσας εργασίας.

Τους διδάσκοντες στο μεταπτυχιακό πρόγραμμα «Οπτική και Όραση» για τις γνώσεις που μου προσέφεραν και για την προθυμία τους για βοήθεια.

Τα άτομα που εργάζονται στο τμήμα βυθού της Οφθαλμολογικής κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου για τις συμβουλές τους, την καθοδήγησή τους και τη φιλική τους στάση.

Τις συμφοιτήτριές μου για όλα όσα μου προσέφεραν και μου προσφέρουν.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....σελ.11	
1.1 ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΑΝΑΤΟΜΙΑΣ – ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ.....σελ.11	
1.2 ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΗΣ ΧΙΤΩΝΑΣ.....σελ.14	
1.2.1 ΜΕΛΑΓΧΡΟΥΝ ΕΠΙΘΗΛΙΟ.....σελ.15	
1.2.2. ΙΔΙΩΣ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΗΣ.....σελ.16	
1.2.3 ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΔΟΜΗ ΙΔΙΩΣ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΗ.....σελ.17	
1.2.4 ΑΓΓΕΙΩΣΗ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΗ –ΧΟΡΙΟΕΙΔΗ.....σελ.19	
1.2.5 ΑΙΜΑΤΟΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΙΚΟΣ ΦΡΑΓΜΟΣ.....σελ.21	
1.3 ΗΛΙΚΙΑΚΗ ΕΚΦΥΛΙΣΗ ΤΗΣ ΩΧΡΑΣ ΚΗΛΙΔΑΣ (ΗΕΩ).....σελ.22	
1.3.1 ΥΓΡΟΥ ΤΥΠΟΥ ΗΛΙΚΙΑΚΗ ΕΚΦΥΛΙΣΗ ΩΧΡΑΣ ΚΗΛΙΔΑΣ.....σελ.28	
1.4 ΑΠΟΚΟΛΛΗΣΗ ΤΟΥ ΜΕΛΑΓΧΡΟΥ ΕΠΙΘΗΛΙΟΥ (ΑΜΕ).....σελ.32	
1.4.1 ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΑΠΟΚΟΛΛΗΣΗΣ ΜΕΛΑΓΧΡΟΥ ΕΠΙΘΗΛΙΟΥ.....σελ.33	
1.4.2 ΚΛΙΝΙΚΑ ΚΑΙ ΑΓΓΕΙΟΓΡΑΦΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ.....σελ.37	
1.4.3 ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΩΝ ΑΠΟΚΟΛΛΗΣΕΩΝ ΤΟΥ ΜΕΛΑΓΧΡΟΥ ΕΠΙΘΗΛΙΟΥ.....σελ.43	
1.4.4 ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ.....σελ.45	
1.5 ΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΤΙΚΟΣ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΟΣ ΑΥΞΗΤΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ (vascular endothelial growth factor-VEGF).....σελ.48	
1.5.1 ΔΟΜΗ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ VEGF.....σελ.48	
1.5.2 ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ VEGF.....σελ.50	
1.5.3 ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ VEGF ΓΙΑ ΤΟΝ ΟΦΘΑΛΜΟ.....σελ.51	
1.6 ΑΝΤΙ-VEGF ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ.....σελ.53	
1.6.1 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΝΑΣΤΟΛΗΣ ΤΗΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ VEGFσελ.53	
1.6.2 PEGARTANIB.....σελ.54	
1.6.3 RANIBIZUMAB.....σελ.55	
1.6.4 BEVACIZUMAB.....σελ.55	

1.7 ΟΠΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ ΣΥΝΟΧΗΣ.....σελ.57
1.7.1 ΟΣΤ ΚΑΙ ΑΠΟΚΟΛΛΗΣΗ ΤΟΥ ΜΕΛΑΓΧΡΟΥ ΕΠΙΘΗΛΙΟΥ.....σελ.61
ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....σελ.64
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....σελ.65
2.1 ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ.....σελ.65
2.1.1 ΣΥΓΚΡΟΤΗΣΗ ΟΜΑΔΑΣ ΜΕ ΑΠΟΚΟΛΛΗΣΗ ΤΟΥ ΜΕΛΑΓΧΡΟΥ ΕΠΙΘΗΛΙΟΥ (PED GROUP).....σελ.65
2.1.2 ΣΥΚΡΟΤΗΣΗ ΟΜΑΔΑΣ ΕΛΕΓΧΟΥ (CONTROL GROUP).....σελ.66
2.1.3 ΧΡΟΝΟΣ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ.....σελ.67
2.1.4 ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΥΓΡΟΥ ΤΥΠΟΥ ΗΛΙΚΙΑΚΗ ΕΚΦΥΛΙΣΗ ΩΧΡΑΣ ΚΗΛΙΔΑΣ.....σελ.69
2.1.5 ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΕΝΕΣΕΩΝ ANTI-VEGF.....σελ.71
2.1.6 ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ-ΚΑΤΑΓΡΑΦΗΣ.....σελ.72
2.1.7 ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΟΠΤΙΚΗΣ ΟΞΥΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΑΡΙΘΜΟΥ ΕΝΕΣΕΩΝ.....σελ.74
2.2 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.....σελ.75
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....σελ.78
3.1 ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΑΠΟΚΟΛΛΗΣΗΣ ΜΕΛΑΓΧΡΟΥ ΕΠΙΘΗΛΙΟΥ.....σελ.78
3.2 ΣΧΕΣΗ ΜΕΤΑΞΥ ΤΗΣ ΒΕΛΤΙΩΣΗΣ ΤΗΣ ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑΣ ΤΗΣ ΑΠΟΚΟΛΛΗΣΗΣ ΤΟΥ ΜΕΛΑΓΧΡΟΥ ΕΠΙΘΗΛΙΟΥ ΚΑΙ ΤΗΣ ΒΕΛΤΙΩΣΗΣ ΤΗΣ ΟΠΤΙΚΗΣ ΟΞΥΤΗΤΑΣ.....σελ.82
3.3 ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΩΝ 2 ΟΜΑΔΩΝ ΩΣ ΠΡΟΣ ΤΗΝ ΟΠΤΙΚΗ ΟΞΥΤΗΤΑ (BCVA).....σελ.84
3.4 ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΩΝ 2 ΟΜΑΔΩΝ ΩΣ ΠΡΟΣ ΤΟΝ ΑΡΙΘΜΟ ΤΩΝ ΕΝΕΣΕΩΝ.....σελ.90
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....σελ.94
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....σελ.103
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 1.....σελ.109
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 2.....σελ.110

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο ΕΙΣΑΓΩΓΗ

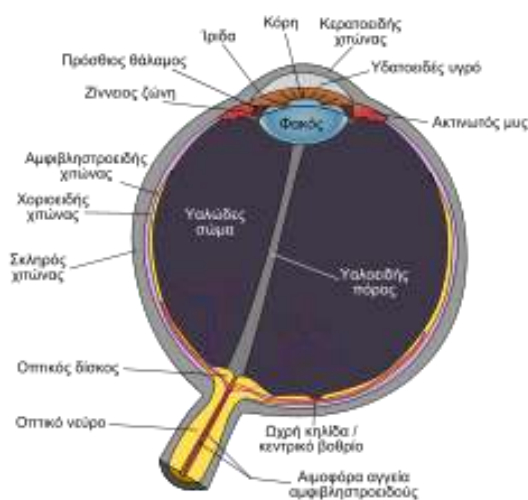
1.1 ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΑΝΑΤΟΜΙΑΣ – ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ

Ο λειτουργικός ρόλος των εσωτερικών δομών του οφθαλμού συνίσταται κυρίως στο φιλτράρισμα της εικόνας που μεταφέρεται και στη μετατροπή της φωτεινής ενέργειας μετά από φωτοχημική διεργασία σε νευρικό σήμα, για το σχηματισμό εικόνας στον εγκέφαλο.

Όταν ο οφθαλμός διατμηθεί κατά μήκος του μεσημβρινού επιπέδου (Εικ. 1), τότε βλέπουμε μέσα σε αυτόν δύο άνισους χώρους: έναν μεγαλύτερο, τον υαλοειδικό χώρο πίσω από το φακό και έναν μικρότερο, το χώρο του υδατοειδούς, ο οποίος βρίσκεται μπροστά από τον κρυσταλλοειδή φακό. Το διάφραγμα της ίριδας χωρίζει το χώρο του υδατοειδούς σε δύο θαλάμους:

Τον *πρόσθιο θάλαμο*, που περιέχει υδατοειδές υγρό και αφορίζεται από την οπίσθια επιφάνεια του κερατοειδούς προς τα μπροστά, την ίριδα και τον κρυσταλλοειδή φακό προς τα πίσω.

Τον *οπίσθιο θάλαμο*, που περιέχει υδατοειδές υγρό και σχηματίζεται από την οπίσθια επιφάνεια της ίριδας, το ακτινωτό σώμα, τις ίνες της Ζιννείου ζώνης και τον κρυσταλλοειδή φακό.



Εικόνα 1: Σχηματική αναπαράσταση ανθρώπινου οφθαλμού σε οβελιαία τομή

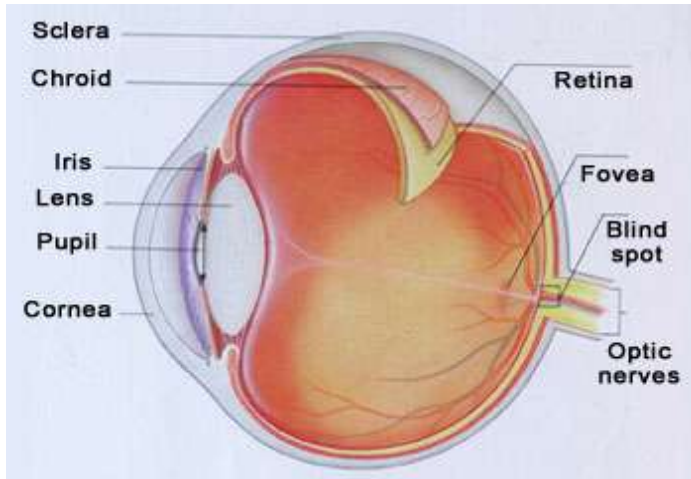
Οι χιτώνες του οπίσθιου ημιμορίου του οφθαλμού (Εικ. 2) από έξω προς τα έσω είναι:

Ο σκληρός χιτώνας (sclera), ο οποίος σχηματίζει τα πέντε έκτα του συνδετικού περιβλήματος του βολβού. Αποτελείται από πυκνό συνδετικό ιστό με κολλαγόνα ινίδια, τα οποία διαπλέκονται άναρχα και έχουν ποικίλη διάμετρο. Ο χιτώνας αυτός χρησιμεύει για να στηρίζει και να προστατεύει τους ενδοφθάλμιους ιστούς από τραύματα και μηχανικές παραμορφώσεις αλλά και για την πρόσφυση των βολβοκινητικών μυών.

Ο χοριοειδής χιτώνας (choroid), που αποτελεί μέρος του ραγοειδούς ή αγγειώδους χιτώνα. Εκτείνεται από την προιονωτή περιφέρεια μέχρι το οπτικό νεύρο, μεταξύ του σκληρού και του αμφιβληστροειδή, και χρησιμεύει κυρίως για τη θρέψη των εξωτερικών στιβάδων του αμφιβληστροειδή παρέχοντας αίμα, θρεπτικά συστατικά και οξυγόνο. Επιπλέον, περιέχει χρωστική που απορροφά το φως. Στον χοριοειδή διακρίνουμε τις παρακάτω στιβάδες:

- Το υπερχοριοειδικό πέταλο, που συνδέει χαλαρά το χοριοειδή με τον σκληρό.
- Τη στιβάδα αγγείων ή στρώμα.
- Τη στιβάδα των χοριοτριχοειδών.
- Τη μεμβράνη του Bruch.

Ο αμφιβληστροειδής χιτώνας (retina), είναι ο εσωτερικός αισθητηριακός χιτώνας του βολβού του οφθαλμού και βρίσκεται μεταξύ του χοριοειδή και του υαλώδους σώματος. Στο χιτώνα αυτόν τα οπτικά ερεθίσματα υφίστανται μια ιδιαίτερα πολύπλοκη πρώτη επεξεργασία, μετατρέπονται σε νευρικές ώσεις και στη συνέχεια μεταδίδονται προς το κεντρικό νευρικό σύστημα.

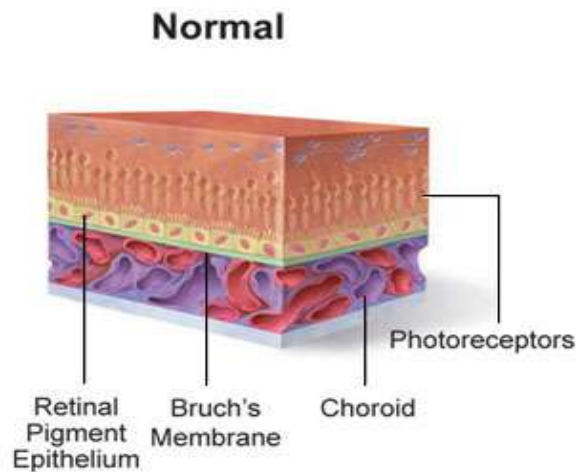


Εικόνα 2: Σχηματική απεικόνιση στιβάδων οπισθίου ημιμορίου του οφθαλμού

1.2 ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΗΣ ΧΙΤΩΝΑΣ^(1,2,3)

Ο αμφιβληστροειδής χιτώνας του ανθρώπινου οφθαλμού είναι νευροεκτοδερμικής προέλευσης και παρά την πολύπλοκη και ιδιαίτερα κυτταροβριθή οργάνωσή του, έχει την υφή λεπτού διαφανούς υμένα. Εκτείνεται από την κυκλική περιφέρεια της θηλής του οπτικού νεύρου μέχρι την πριονωτή περιφέρεια, όπου μεταπίπτει στις επιθηλιακές στιβάδες του ακτινωτού σώματος. Εμφανίζει μια έξω μελαγχρωματική μονόστιβη μοίρα, η οποία προέρχεται από την έξω στιβάδα του οφθαλμικού κυστιδίου και είναι το **μελάγχρουν επιθήλιο** (retinal pigment epithelium) του αμφιβληστροειδή και μια έσω νευρική πολύστιβη μοίρα, η οποία προέρχεται από την έσω στιβάδα του οφθαλμικού κυστιδίου και αποτελεί τον **ιδίως αμφιβληστροειδή** ή νευρικό (αισθητηριακό) αμφιβληστροειδή που περιέχει και τους φωτοϋποδοχείς (photoreceptors) (Εικ. 3).

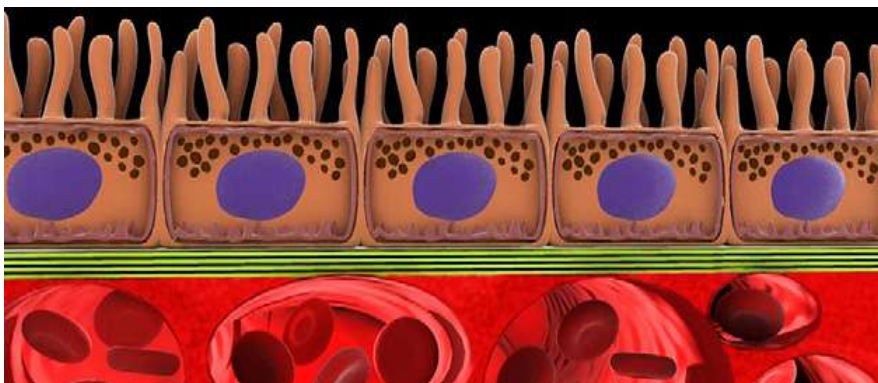
Το πάχος του ανέρχεται στο 0,4mm στον οπίσθιο πόλο και λεπτύνεται προς την περιφέρεια (0,2-0,1mm).



Εικόνα 3: Σχηματική αναπαράσταση των δύο διακριτών στιβάδων του αμφιβληστροειδή (το μελάγχρουν επιθήλιο προς τα έξω και ο ιδίως αμφιβληστροειδής προς τα έσω), της μεμβράνης του Bruch και του χοριοειδή.

1.2.1 ΜΕΛΑΓΧΡΟΥΝ ΕΠΙΘΗΛΙΟ^(1,2)

Το μελάγχρουν επιθήλιο (ΜΕ) είναι η εξωτερική στιβάδα του αμφιβληστροειδή και σχηματίζεται από ένα μόνο στίχο χρωστικοφόρων κυττάρων που εκτείνεται από το όριο της οπτικής θηλής ως το επιθήλιο του ακτινωτού σώματος (Εικ. 4). Τα κύτταρά του είναι κυβοειδή στην περιφέρεια του βυθού, γίνονται κυλινδρικά στον οπίσθιο πόλο και στην περιοχή της ωχράς πιο επιμήκη, πιο πυκνά και με πλουσιότερη μελάγχρωση. Η βασική (έξω) πλευρά τους παρουσιάζει πολύπλοκη πτύχωση με αποτέλεσμα να αυξάνεται η επιφάνεια επαφής τους με την παρακείμενη στιβάδα του Bruch, με την οποία συνδέονται πολύ ισχυρά. Στερεές συμφύσεις μεταξύ τους υπάρχουν μόνο στην περιοχή του οπτικού δίσκου και της πριονωτής περιφέρειας. Η κορυφή των κυττάρων (έσω πλευρά) φέρει πολλαπλές θηλώδεις προεκβολές (μικρολάχνες), οι οποίες υποδέχονται τα έξω τμήματα των φωτοϋποδοχέων (“interphotoreceptors matrix”), χωρίς να συνδέονται στερεά με αυτά. Υπάρχει δηλαδή ένα δυνητικό διάστημα, το υπαμφιβληστροειδικό διάστημα, που αποτελεί το υπόλειμμα του κενού που υπάρχει ανάμεσα στις δύο στιβάδες του οπτικού κυστιδίου κατά την εμβρυογένεση. Ένα από τα σημαντικότερα χαρακτηριστικά των κυττάρων του μελαγχρού επιθηλίου είναι η στενή σύνδεση που έχουν μεταξύ τους οι πλάγιες επιφάνειες τους συμβάλλοντας έτσι στη δημιουργία του έξω αιματοαμφιβληστροειδικού φραγμού.



Εικόνα 4: Σχηματική απεικόνιση μελαγχρού επιθηλίου (καφέ μονόστιχη στιβάδα) που επικάθεται στη μεμβράνη του Bruch (πράσινη στρώση).

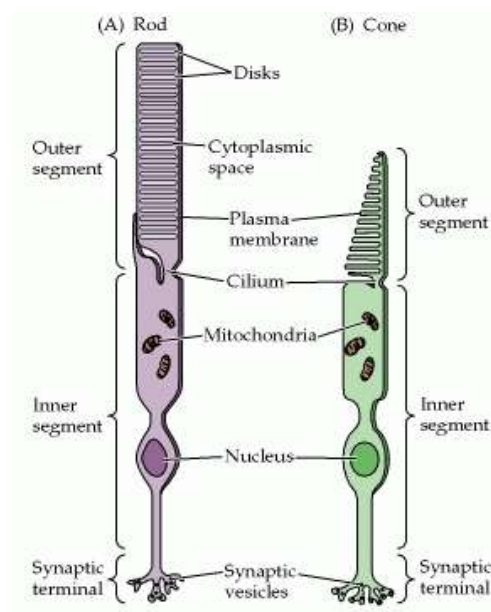
Τα κύτταρα του μελαγχρόου επιθηλίου επιτελούν διάφορες φυσιολογικές λειτουργίες. Πέραν του ότι αποτελούν τον έξω αιματοαμφιβληστροειδικό φραγμό συμμετέχουν στην ανακύκλωση των εξωτερικών τμημάτων των φωτοϋποδοχέων και στο σχηματισμό της ροδοψίνης και των χρωστικών των κωνίων, μέσω της αποθήκευσης κι απελευθέρωσης της βιταμίνης Α. Επίσης, περιέχουν μελανοσώματα και άλλα κοκκία χρωστικής, που συμβάλλουν στην απορρόφηση του φωτός που δε δεσμεύεται από τον αμφιβληστροειδή. Αυτό αποτρέπει την ανάκλαση του φωτός στο οπίσθιο τοίχωμα του βολβού και τη διάχυσή του εντός του οφθαλμού, γεγονός που θα αλλοίωνε την ποιότητα της εικόνας. Επιπρόσθετα, στα κύτταρα του μελαγχρόου επιθηλίου ανευρίσκονται κοκκία λιποφουσκίνης και άλλα στοιχεία φαγοκυττάρωσης.

1.2.2. ΙΔΙΩΣ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΗΣ

Ο ιδίως αμφιβληστροειδής είναι ένας οφθαλμοσκοπικά διαφανής, λεπτός υμένας. Εκτείνεται από την είσοδο του οπτικού νεύρου μέχρι την προιονωτή περιφέρεια και περιλαμβάνει πέντε μεγάλες κατηγορίες νευρώνων, εκ των έξω προς τα έσω: τους φωτοϋποδοχείς (ραβδία, κωνία), τα δίπολα, τα οριζόντια, τα αμακρόινα ή βραχύινα και τα γαγγλιακά κύτταρα. Τα κύτταρα αυτά συνδέονται μεν πολύπλοκα, αλλά με μια συστηματική στιβαδωτή ανατομική διάταξη.

Οι φωτοϋποδοχείς είναι τα ραβδία και τα κωνία, τα οποία είναι ειδικά αισθητηριακά κύτταρα που περιέχουν φωτοχρωστικές και απορροφούν τα φωτόνια της φωτεινής ακτινοβολίας.

Αποτελούνται από το εξωτερικό τμήμα, το συνδεσμικό βλεφαρίδιο, το εσωτερικό τμήμα, την έξω ίνα, το κυτταρικό σώμα και την έσω ίνα⁽¹⁾ (Εικ. 5). Έρχονται σε άμεση επαφή με το μελάγχρουν επιθήλιο, ενώ τα άλλα κύτταρα του ιδίως αμφιβληστροειδή είναι πλησιέστερα προς το



Εικόνα 5: Σχηματική αναπαράσταση φωτοϋποδοχέων.

φακό. Επομένως, το φως πρέπει να διέλθει πρώτα διαμέσου των στιβάδων των άλλων νευρώνων του αμφιβληστροειδή για να φτάσει στους φωτοϋποδοχείς. Για να γίνει αυτό χωρίς το φως να απορροφηθεί ή να διαχυθεί σε μεγάλο βαθμό, ώστε να μην αλλοιωθεί η εικόνα, οι εγγύς νευρικές ίνες του αμφιβληστροειδούς είναι αμύελες κι επομένως σχετικά διαφανείς. Επιπλέον, σε μια κεντρική περιοχή του αμφιβληστροειδή, το κεντρικό βοθρίο, τα κυτταρικά σώματα των εγγύς νευρώνων του αμφιβληστροειδή έχουν μετατοπιστεί προς τα πλάγια, επιτρέποντας στους φωτοϋποδοχείς της περιοχής να δεχθούν την οπτική εικόνα με την ελάχιστη δυνατή παραμόρφωση⁽⁴⁾.

1.2.3 ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΔΟΜΗ ΙΔΙΩΣ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΗ ^(1,2,3)

Κάτω από το απλό μικροσκόπιο ο ιδίως αμφιβληστροειδής φαίνεται να έχει μια κατασκευή από 9 κλασικές στιβάδες (Εικ. 6). Οι στιβάδες αυτές δεν αντιπροσωπεύουν η κάθε μια και άλλη κυτταρική σύνθεση και δεν είναι πραγματικές στιβάδες, αλλά σχηματίζονται από τα νευρωνικά κύτταρα του ιδίως αμφιβληστροειδή και τις μεταξύ τους προσεκβολές και συνάψεις. Εκ των έξω προς τα έσω οι στιβάδες είναι οι εξής:

Η στιβάδα των φωτοϋποδοχέων (photoreceptor layer): Σχηματίζεται από τα εξωτερικά τμήματα των ραβδίων και των κωνίων.

Ο έξω αφοριστικός υμένας (outer limiting membrane): Δεν πρόκειται για πραγματικό υμένα αλλά αποτελείται από τις διακυτταρικές συνδέσεις μεταξύ των κυττάρων του Müller (νευρογλοιακά κύτταρα του αμφιβληστροειδή) και των φωτοϋποδοχέων. Δρα ως φραγμός στη διέλευση μεγαλομοριακών ενώσεων.

Η έξω κοκκώδης στιβάδα (outer nuclear layer): Περιλαμβάνει τα κυτταρικά σώματα των ραβδίων και των κωνίων.

Η έξω δικτυωτή στιβάδα (outer plexiform layer): Σχηματίζεται από τις έσω ίνες των φωτοϋποδοχέων και από τις συνάψεις μεταξύ φωτοϋποδοχέων και κυττάρων της έσω κοκκώδους στιβάδας.

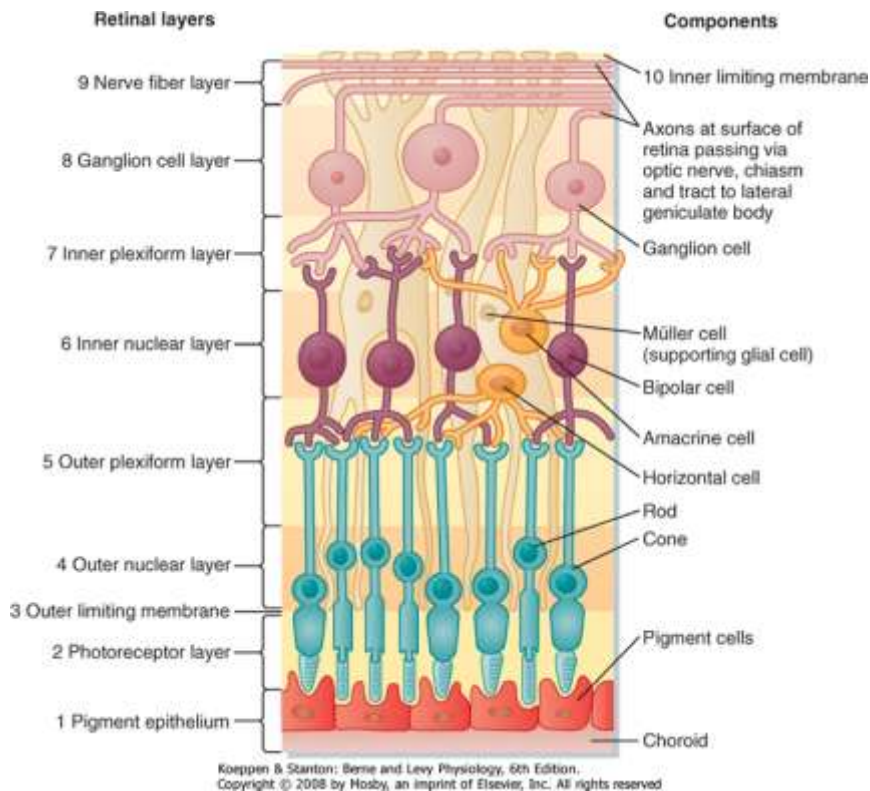
Η έσω κοκκώδης στιβάδα (inner nuclear layer): Αποτελείται από τα κυτταρικά σώματα των οριζοντίων, διπόλων, αμακρόϊνων κυττάρων, των κυττάρων του Müller και ορισμένων παρεκτοπισμένων γαγγλιακών.

Η έσω δικτυωτή στιβάδα (inner plexiform layer): Σχηματίζεται κυρίως από τις συναπτικές συνδέσεις μεταξύ των αξόνων των διπόλων κυττάρων και των δενδριτών των γαγγλιακών κυττάρων. Εδώ επίσης υπάρχουν και οι συνάψεις των αμακρόϊνων κυττάρων.

Η στιβάδα των γαγγλιακών κυττάρων (ganglion cell layer): Αποτελείται από ένα στίχο κυττάρων, εκτός από την περιοχή της ωχράς όπου μπορεί να έχει πάχος 8-10 κυττάρων και την κροταφική πλευρά της θηλής όπου έχει πάχος 2 κυττάρων. Προς την προιονωτή περιφέρεια τα γαγγλιακά κύτταρα αραιώνουν και η στιβάδα των νευρικών ινών λεπτύνεται.

Η στιβάδα των νευρικών ινών (nerve fiber layer): Σχηματίζεται από τους νευράξονες των γαγγλιακών κυττάρων, οι οποίοι διαδράμουν παράλληλα προς την επιφάνεια του αμφιβληστροειδή και κατευθύνονται προς τη θηλή, όπου στρέφουν κατά ορθή γωνία και εξέρχονται από τον οφθαλμό.

Ο έσω αφοριστικός υμένας (inner limiting membrane): Δεν αποτελεί γνήσια μεμβράνη αλλά σχηματίζεται από την πρόσφυση των απολήξεων των κυττάρων του Muller στην επιφάνεια των νευρικών ινών. Απουσιάζει από την περιοχή του κεντρικού βοθριδίου ("foveola"), από τα μεγάλα αμφιβληστροειδικά αγγεία και την κεφαλή του οπτικού νεύρου.



Εικόνα 6: Σχηματική αναπαράσταση των κυτταρικών στιβάδων του αμφιβληστροειδή

1.2.4 ΑΓΓΕΙΩΣΗ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΗ-ΧΟΡΙΟΕΙΔΗ^(2,5)

Η αγγείωση του αμφιβληστροειδή επιτελείται από δύο διαφορετικά αγγειακά συστήματα τα οποία προέρχονται από την οφθαλμική αρτηρία. Συγκεκριμένα, τα έσω 2/3 του ιδίως αμφιβληστροειδή τροφοδοτούνται αιματικά από το αμφιβληστροειδικό αγγειακό σύστημα της κεντρικής αρτηρίας του αμφιβληστροειδή, ενώ το μελάγχρουν επιθήλιο και το έξω 1/3 του ιδίως αμφιβληστροειδή είναι ανάγγεια και τροφοδοτούνται έμμεσα με διάχυση από το ραγοειδικό ή χοριοειδικό αγγειακό σύστημα των ακτινοειδών αρτηριών.

Μείζονες κλάδοι της οφθαλμικής αρτηρίας αποτελούν η κεντρική αρτηρία του αμφιβληστροειδή, οι οπίσθιες ακτινοειδείς αρτηρίες και οι μυϊκοί αγγειακοί κλάδοι που είναι υπεύθυνοι για την τροφοδοσία των οφθαλμοκινητικών μυών.

Η κεντρική αρτηρία του αμφιβληστροειδή αναδύεται από το οπτικό νεύρο και αμέσως διακλαδίζεται σε άνω και κάτω κλάδο, που με τη σειρά τους καθένας διακλαδίζεται σε 1 κροταφικό και 1 ρινικό κλάδο. Η άνω και η κάτω κροταφική

αρτηρία είναι μεγαλύτερες από τις αντίστοιχες ρινικές και με πιο τοξοειδή πορεία (αρκάδες). Η κεντρική αρτηρία του αμφιβληστροειδούς είναι τελική αρτηρία, που σημαίνει ότι δεν υπάρχουν αναστομώσεις μεταξύ των διαφόρων κλάδων, αλλά ούτε και με άλλα δίκτυα και ενδεχόμενη απόφραξη αυτής ή κλάδου της οδηγεί σε νέκρωση του αρδευόμενου αμφιβληστροειδούς. Υπάρχει μια νοητή οριζόντια γραμμή στον αμφιβληστροειδή που διαχωρίζει το τμήμα εκείνο που αρδεύεται από την άνω, από εκείνο που αρδεύεται από την κάτω αρκάδα. Στο 20-30% των ανθρώπων υπάρχει μια αρτηρία η οποία πορεύεται κροταφικά του οπτικού νεύρου προς το κεντρικό βοθρίο και προέρχεται απευθείας από τις ακτινοειδείς αρτηρίες (θηλωχρική αρτηρία).

Το αίμα, με διαρκώς μικρότερης διαμέτρου αρτηρίδια, καταλήγει σε τριχοειδή που αρδεύουν τις εσωτέρες στιβάδες του αμφιβληστροειδή, δηλαδή όλα τα κύτταρα, εκτός από τα κωνία και τα ραβδία.

Κατόπιν το αίμα συγκεντρώνεται σε φλέβες που ακολουθούν την πορεία των μεγάλων αρτηριών.

Τα αγγεία του χοριοειδή διατάσσονται σε τρεις χιτώνες, που από έξω προς τα μέσα είναι:

- Η έξω στιβάδα των μεγάλων αγγείων, όπου πορεύονται τα οπίσθια μακρά ακτινοειδή αγγεία και νεύρα.
- Η μέση στιβάδα, όπου βρίσκονται αρτηρίδια και φλεβίδια καθώς και άφθονα χρωστικά κύτταρα.
- Η έσω στιβάδα, όπου εντοπίζονται τα χοριοτριχοειδικά αγγεία που έρχονται σε επαφή, μέσω της μεμβράνης του Bruch, με το μελάγχρουν επιθήλιο του αμφιβληστροειδή και φέρουν ειδικά ανοίγματα (θυριδωτά) για τη διάχυση των θρεπτικών συστατικών και του O_2 για τη θρέψη των εξωτερικών στιβάδων του αμφιβληστροειδή.

1.2.5 ΑΙΜΑΤΟΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΙΚΟΣ ΦΡΑΓΜΟΣ^(2,6)

Ο αιματοαμφιβληστροειδικός φραγμός αποτελεί τμήμα του αιματοοφθαλμικού φραγμού που έχει ως σκοπό την εμπόδιση της διόδου ουσιών από την αιματική κυκλοφορία στον αμφιβληστροειδή. Διαχωρίζεται στον έξω και τον έσω αιματοαμφιβληστροειδικό φραγμό.

Κάτω από φυσιολογικές συνθήκες στο επίπεδο των αγγείων του αμφιβληστροειδή λειτουργεί ο έσω αιματοαμφιβληστροειδικός φραγμός. Ο φραγμός αυτός δημιουργείται από ισχυρές μεσοκυττάρειες συνδέσεις (“tight junctions”) που υπάρχουν ανάμεσα στα ενδοθηλιακά κύτταρα του τοιχώματος των αμφιβληστροειδικών αγγείων και δεν επιτρέπει τη διόδο ορωδών στοιχείων και άλλων μορίων από την κυκλοφορία στον ιδίως αμφιβληστροειδή. Για το λόγο αυτόν κατά τη φλουοροαγγειογραφία, η φλουοροσεΐνη (δεσμευμένη και ελεύθερη) παραμένει αυστηρά μέσα στα αγγεία του αμφιβληστροειδή και δε διαχέεται στο μεσοκυττάριο αμφιβληστροειδικό χώρο.

Από την άλλη πλευρά στο επίπεδο του μελαγχρόου επιθηλίου λειτουργεί ο έξω αιματοαμφιβληστροειδικός φραγμός που δρα σα στεγανό διάφραγμα. Σχηματίζεται ανατομικά από τις ισχυρές μεσοκυττάρειες συνδέσεις (“zonulae occludentes) που υπάρχουν ανάμεσα στα πλάγια τοιχώματα των κυττάρων του μελαγχρόου επιθηλίου. Ελέγχει εκλεκτικά τη μεταφορά ορωδών στοιχείων και άλλων ουσιών από το χοριοειδή προς τον αμφιβληστροειδή.

Ο αιματοαμφιβληστροειδικός φραγμός δεν αποτελεί αυστηρό εμπόδιο στη διόδο μορίων και υγρού από την κυκλοφορία στον αμφιβληστροειδή και αντίστροφα, αλλά λειτουργεί ως ένας εκλεκτικός ρυθμιστικός μηχανισμός. Η απομάκρυνση υγρού από τον ενδοαμφιβληστροειδικό χώρο εκτελείται κυρίως από τη λειτουργική αντλία του μελαγχρόου επιθηλίου.

1.3 ΗΛΙΚΙΑΚΗ ΕΚΦΥΛΙΣΗ ΤΗΣ ΩΧΡΑΣ ΚΗΛΙΔΑΣ (ΗΕΩ)

Η ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας (age-related macular degeneration, AMD) είναι η κύρια αιτία έκπτωσης της όρασης (κυρίως της κεντρικής) και τυφλότητας στον αναπτυγμένο κόσμο. Παρόλο που έχει επέλθει πρόοδος όσον αφορά την κατανόηση της παθογένειάς της, πολλά σημεία δεν έχουν αποσαφηνιστεί ακόμα.

Επιδημιολογία

Επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν ότι περίπου το 30% των ενηλίκων άνω των 75 ετών εμφανίζουν σημάδια της ΗΕΩ. Επιπλέον, ο αριθμός των ατόμων με ΗΕΩ αναμένεται να διπλασιαστεί στις επόμενες δεκαετίες, ως αποτέλεσμα της αύξησης του ορίου ηλικίας⁽⁷⁾. Η ασθένεια επηρεάζει την ποιότητα ζωής των ασθενών αφού συχνά δυσκολεύονται στις καθημερινές τους ασχολίες, με αποτέλεσμα να εμφανίζουν υψηλότερα ποσοστά κατάθλιψης από τους υγιείς συνομηλίκους τους.

Παράγοντες κινδύνου⁽⁸⁾

Κοινωνικοί-Δημογραφικοί Παράγοντες

Ηλικία: Σε όλες τις μελέτες που έχουν διεξαχθεί φαίνεται πως η προδιάθεση, ο επιπολασμός και η εξέλιξη για όλους τους τύπους της ΗΕΩ αυξάνονται απότομα με την αύξηση της ηλικίας.

Φύλο: Παρόλο που διάφορες μελέτες έδειξαν ότι δεν υπάρχει διαφορά στη συχνότητα εμφάνισης της ΗΕΩ μεταξύ των 2 φύλων, υπάρχει πληθώρα άλλων που καταδεικνύουν ότι το γυναικείο φύλο πάσχει συχνότερα, εμφανίζοντας έως και διπλάσια ποσοστά επιπολασμού από το αντρικό σε ηλικίες άνω των 75 ετών.

Κοινωνικοοικονομική κατάσταση: Παρόλο που το χαμηλό μορφωτικό επίπεδο και εισόδημα έχει αποδειχτεί ότι σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης

διαφόρων ασθενειών, κάτι τέτοιο δεν έχει αποδειχτεί να ισχύει στην περίπτωση της ΗΕΩ.

Φυλή: Θεωρείται ότι η πάθηση είναι πιο διαδεδομένη στην Καυκάσια φυλή⁽³⁾.

Παράγοντες κινδύνου από τον οφθαλμό

Διαθλαστικό σφάλμα: Ποικίλες μελέτες ασθενών μαρτύρων δείχνουν ότι υπάρχει κάποια σχέση μεταξύ υπερμετροπίας και ΗΕΩ.

Χρώμα της ίριδας: Τα υψηλά επίπεδα μελανίνης θα μπορούσαν να δρουν προστατευτικά για οξειδωτικές βλάβες του αμφιβληστροειδή λόγω του φωτός, αφού η μελανίνη μπορεί να απομακρύνει επιβλαβείς ουσίες και να έχει μια αντιαγγειογενετική λειτουργία. Ωστόσο, οι σκούρες ίριδες αποδείχτηκαν προστατευτικές για την ΗΕΩ σε κάποιες έρευνες, ενώ σε κάποιες άλλες όχι.

Θολρότητες του φακού, καταρράκτης και χειρουργεία καταρράκτη:

Τα στοιχεία για τη σχέση μεταξύ καταρράκτη και ΗΕΩ είναι αντιφατικά. Επιπλέον, παρά το γεγονός ότι ασθενείς με ΗΕΩ που υποβάλλονται σε χειρουργείο καταρράκτη αναφέρουν βελτίωση στην όραση και την ποιότητα ζωής τους, η ύπαρξη ενός τέτοιου χειρουργείου στο ιστορικό ενός ασθενούς σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για προχωρημένη ΗΕΩ.

Λόγος του εμβαδού κοίλανσης προς το εμβαδόν της θηλής του οπτικού νεύρου:

Υψηλές τιμές αυτού του λόγου φαίνεται να σχετίζονται με μειωμένο κίνδυνο για υγρού τύπου ΗΕΩ.

Περιβαλλοντικοί παράγοντες

Κάπνισμα: Αποτελεί τον σπουδαιότερο παράγοντα κινδύνου καθώς έχει αποδειχτεί ότι υπάρχει ισχυρή θετική σχέση μεταξύ καπνίσματος και ΗΕΩ τόσο υγρής όσο και ξηρής.

Αντιοξειδωτικές ουσίες, βιταμίνες, ιχνοστοιχεία: Έχει αποδειχτεί ότι μειώνουν τον κίνδυνο εξέλιξης της ΗΕΩ και απώλειας της όρασης.

Αλκοόλ: Δε φαίνεται να επηρεάζει σημαντικά την εξέλιξη της ΗΕΩ.

Παχυσαρκία: Φαίνεται να έχει κάποια αρνητική επίδραση στην εμφάνιση κι εξέλιξη της ΗΕΩ, όπως και η έλλειψη σωματικής άσκησης.

Έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία: Δεν υπάρχει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της υπερϊώδους ακτινοβολίας και του κινδύνου εμφάνισης ΗΕΩ. Ωστόσο, μελέτες έδειξαν πως η αύξηση του χρόνου έκθεσης στον ήλιο το καλοκαίρι συνδεόταν με διπλάσιο κίνδυνο ανάπτυξης προχωρημένης ΗΕΩ.

Λοιποί παράγοντες

Καρδιοαγγειακοί (Αθηροσκλήρωση, υπέρταση, υψηλά επίπεδα LDL στον ορό):

Φαίνεται να έχουν μια μέτρια σχέση με την ΗΕΩ.

Γενετικοί: Οι γενετικοί και οικογενειακοί παράγοντες φαίνεται να διαδραματίζουν κάποιο ρόλο όσον αφορά την αιτιολογία της ΗΕΩ.

Φλεγμονώδεις: Η φλεγμονή ενδέχεται να σχετίζεται με την παθογένεια των drusen και της ΗΕΩ.

Παθογένεια⁽⁹⁾

Οι αλλοιώσεις λόγω ηλικίας που προδιαθέτουν την ανάπτυξη της ΗΕΩ επισυμβαίνουν στον εξωτερικό αμφιβληστροειδή, και πιο συγκεκριμένα στην περιοχή που περιλαμβάνει τους φωτοϋποδοχείς, το μελάγχρουν επιθήλιο, τη μεμβράνη του Bruch και τα χοριοτριχοειδή.

Με την πάροδο της ηλικίας ο αυλός των χοριοτριχοειδών και το πάχος του χοριοειδή μειώνονται στο μισό, ενώ το πάχος της μεμβράνης του Bruch και η πολυπλοκότητά της αυξάνονται λόγω επαναδιάταξης της εξωκυττάριας ουσίας και εναποθέσεων κολλαγόνου, λιπιδίων και αποβλήτων. Μετά τη δεκαετία των 30, η περιεκτικότητα της μεμβράνης του Bruch σε λιπίδια αυξάνει, οπότε η διακίνηση υγρών και θρεπτικών στοιχείων μέσω αυτής μειώνεται. Επιπλέον, ο αριθμός των κυττάρων του μελαγχρόου επιθηλίου ελαττώνεται με την ηλικία. Αυτά που βρίσκονται κοντά στην ωχρά γίνονται πιο φαρδιά, πιο επίπεδα και αυξάνεται το ύψος τους με την πάροδο της ηλικίας. Ακόμη, σε κάθε κύτταρο του ΜΕ υπάρχει μια σταδιακή συσσώρευση λιποφουσκίνης με τα χρόνια. Το συνθετικό Α2Ε (N-retinylidene-N-retinylethanol-Amine) της λιποφουσκίνης επεμβαίνει στη λειτουργία των κυττάρων του ΜΕ, οδηγώντας τα σε απόπτωση και περαιτέρω σε γεωγραφική ατροφία. Τα κύτταρα αυτά αποκόπτονται από τη βασική τους μεμβράνη λόγω αποβλήτων που εναποτίθενται όπως κολλαγόνο και ινωδονεκτίνη και τελικά από βασικές στρωματικές εναποθέσεις. Αυτές έχουν ως σύνθεση κοκκώδες, κυστικό ή μεμβρανικό υλικό πλούσιο σε λιπίδια και μαζί με αλλαγές στο ΜΕ οδηγούν στη δημιουργία των drusen.

Τα drusen είναι τοπικές εναποθέσεις εξωκυττάριας υλικού που προέρχεται από το μελάγχρουν επιθήλιο και είναι αποτέλεσμα αδυναμίας αποβολής των προϊόντων του μεταβολισμού στην περιοχή αυτή. Ανευρίσκονται στο έσω τμήμα της μεμβράνης του Bruch, μεταξύ της βασικής μεμβράνης και της έσω κολλαγόνου στιβάδας της μεμβράνης του Bruch. Το βασικό τους τμήμα είναι γλυκοπρωτεΐνες, αλλά επίσης περιέχουν τεμάχια των κυττάρων του ΜΕ, τις δομικές πρωτεΐνες crystallins που φυσιολογικά βρίσκονται στο φακό, απολιποπρωτεΐνες Β και Ε και πρωτεΐνες που σχετίζονται με φλεγμονή όπως τα αμυλοειδή Ρ και Ι και τους παράγοντες C5 και C5b-9 του συμπληρώματος. Θεωρείται ότι τα λιποειδή που περιέχονται στα drusen και κατ' επέκταση στη μεμβράνη του Bruch καθορίζουν τη μετέπειτα εξέλιξή τους. Η μικροσκοπία με φλουοροσεΐνη τεκμηριώνει ότι το λιπιδικό περιεχόμενο των drusen μπορεί να αναγνωρισθεί από τη φλουοροαγγειογραφία. Αυτά τα ευρήματα είναι συμβατά με το σενάριο ότι, ιζήματα με κύριο περιεχόμενο ουδέτερα λιπίδια είναι υποφθορίζοντα στη

φλουροαγγειογραφία και χαρακτηρίζονται από υδροφοβία, ενώ η παρουσία πολικών φωσφολιπιδίων υποδηλώνεται κλινικά με υπερφθορισμό και αντιστοιχεί σε υδροφιλία.

Οι κυριότεροι τρεις τύποι drusen είναι οι ακόλουθοι:

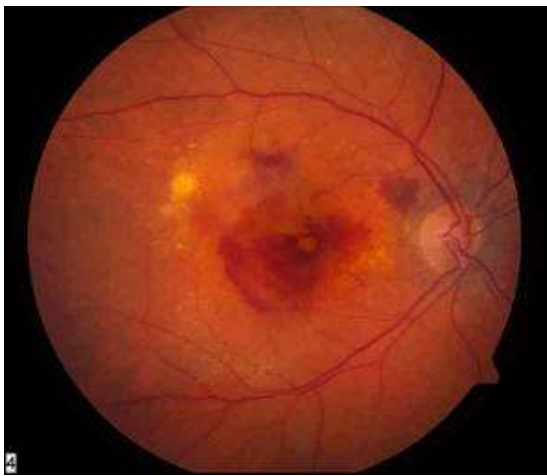
- Σκληρά drusen: Είναι μικρές, στρογγυλές, διακριτές, ωχροκίτρινες κηλίδες και σχετίζονται με εστιακή δυσλειτουργία του ΜΕ. Στην πλειονότητα των ασθενών είναι αβλαβή.
- Μαλακά drusen: Είναι μεγαλύτερα από τα σκληρά drusen και έχουν ασαφή όρια. Με τον χρόνο είναι δυνατόν να μεγεθυνθούν και να συρρεύσουν σχηματίζοντας μια συμπαγή αποκόλληση του ΜΕ. Η εμφάνιση μαλακών και συρρεόντων μαλακών ωχρικών drusen είναι συχνά πρόδρομος της ανάπτυξης τόσο της ατροφικής όσο και της εξιδρωματικής ΗΕΩ. Σε ορισμένες περιπτώσεις τα drusen δυνατόν να υποστούν δευτεροπαθή δυστροφική ασβεστοποίηση και να αποκτήσουν μια απαστράπτουσα εμφάνιση.
- Drusen του βασικού πετάλου (basal laminar drusen): Είναι αναρίθμητα, μικρά, ομοιόμορφα, στρογγυλά οζίδια υπό του ΜΕ. Εμφανίζονται σε νεότερους ασθενείς από ότι τα σκληρά ή μαλακά drusen και δυνατόν να συνδυάζονται με ψευδολεικιθόμορφη αποκόλληση του αισθητηριακού αμφιβληστροειδή, ή σπάνια με ΧΝΑ.

Μορφές

Η ΗΕΩ διακρίνεται σε 2 μεγάλες κατηγορίες: την ξηρά ή ατροφική μορφή και την υγρή ή εξιδρωματική μορφή.

Η ξηρά μορφή αποτελεί περίπου το 85% των περιπτώσεων και χαρακτηρίζεται από την παρουσία των drusen και από αλλαγές στο μελάγχρουν επιθήλιο (υπο- ή υπερμελάγχρωση) ή από ατροφικές περιοχές. Το βασικό κλινικό χαρακτηριστικό της προχωρημένης ξηρής μορφής ΗΕΩ είναι η γεωγραφική ατροφία.

Η υγρή μορφή, η οποία μας ενδιαφέρει περισσότερο στην παρούσα εργασία, είναι πιο προχωρημένη από την ξηρά και αποτελεί το υπόλοιπο 15% περίπου των περιπτώσεων. Χαρακτηρίζεται από χοριοειδική νεοαγγείωση (choroidal neovascularization - CNV), και/ ή συχνά από αποκολλήσεις του μελαγχρόου επιθηλίου. Η μορφή αυτή γενικά προκαλεί πιο σημαντικά προβλήματα στην όραση από την ξηρά (Εικ. 7).



Εικόνα 7: Εικόνα βυθοσκόπησης επάνω ξηράς και κάτω υγρής ΗΕΩ.

1.3.1 ΥΓΡΟΥ ΤΥΠΟΥ ΗΛΙΚΙΑΚΗ ΕΚΦΥΛΙΣΗ ΩΧΡΑΣ ΚΗΛΙΔΑΣ

Η υγρού τύπου ΗΕΩ χαρακτηρίζεται από χοριοειδική νεοαγγείωση (ΧΝΑ) που είναι η παθολογική ανάπτυξη νέων αγγείων από προϋπάρχοντα αγγεία του χοριοειδή, μέσω ρήξης της μεμβράνης του Bruch. Επιπλέον, μπορεί να περιλαμβάνει οντότητες όπως η αποκόλληση του μελαγχρόου επιθηλίου, η ρήξη του μελαγχρόου επιθηλίου, οι ινώδεις δισκοειδείς ουλές και η υαλοειδική αιμορραγία.

Παθογένεια

Η χοριοειδική νεοαγγείωση αρχικά επισυμβαίνει κάτω από το μελάγχρουν επιθήλιο⁽¹⁰⁾ και τελικά περνάει από αυτό⁽¹¹⁾, οδηγώντας στη συσσώρευση υγρού πλούσιου σε λιπίδια κάτω από το ΜΕ ή τον ιδίως αμφιβληστροειδή. Στις αιμορραγικές μορφές το αίμα περνάει μέσα από το ΜΕ στον υπαμφιβληστροειδικό χώρο, και μερικές φορές μέσω του αμφιβληστροειδή φτάνει στο υαλοειδές.

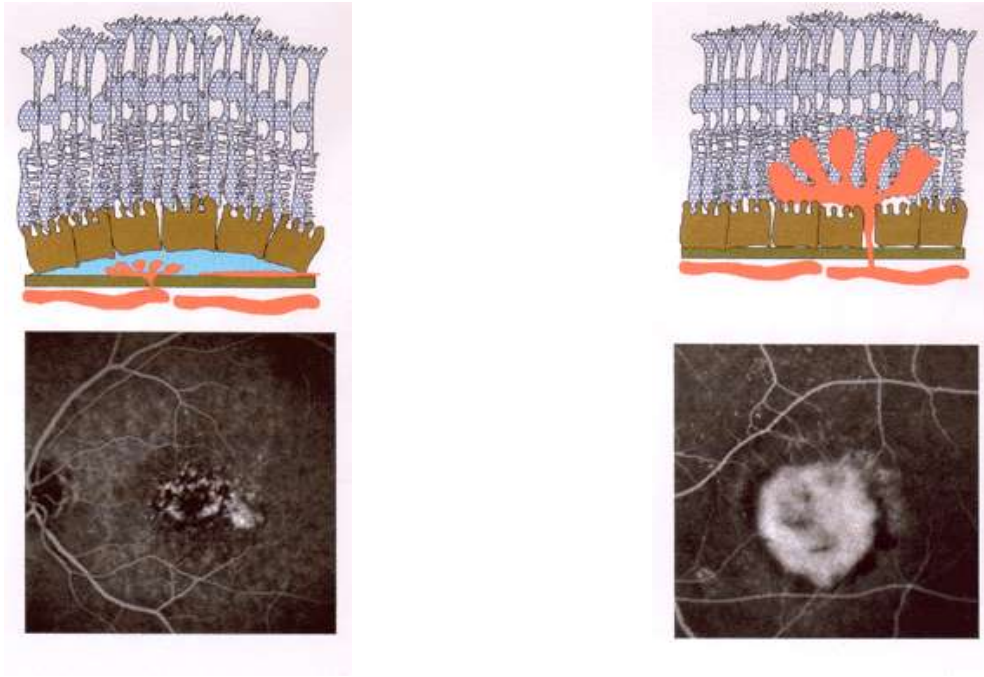
Στο στάδιο που η νεοαγγείωση βρίσκεται κάτω από το ΜΕ, η αιματική ροή του νεοαγγειακού δικτύου είναι αργή και υπάρχει μικρή ή καθόλου διαρροή. Αυτή είναι η περίοδος της κρύφιας νεοαγγείωσης και το υπερκείμενο ΜΕ καθώς και ο ιδίως αμφιβληστροειδής επηρεάζονται ελάχιστα.

Με την αύξηση της αιματικής ροής μέσα στο δίκτυο, το ενδοθήλιο αποσταθεροποιείται και η διαρροή επεκτείνεται στον χώρο κάτω από το ΜΕ οδηγώντας σε μερικές περιπτώσεις σε αποκολλήσεις του ΜΕ. Η διαρροή μπορεί να επεκταθεί και μέσω του ΜΕ και να αποκολλήσει τον υπερκείμενο αμφιβληστροειδή. Σε αυτόν τον τύπο νεοαγγείωσης (κλασσική) τα νέα αγγεία εκτείνονται από τον χοριοειδή μέσω ατελειών της μεμβράνης του Bruch στο χώρο μεταξύ του ΜΕ και των φωτοϋποδοχέων και αναπτύσσονται πλευρικά σε αυτό το υπαμφιβληστροειδικό διάστημα. Η κατάσταση αυτή συνοδεύεται από ποικίλες ποσότητες υπαμφιβληστροειδικών διαρροών και/ή αίματος.

Η διάκριση των 2 τύπων γίνεται με τη βοήθεια της φλουροαγγειογραφίας:

Η κρύφια ΧΝΑ είναι μια δυσκόλως αναγνωριζόμενη μεμβράνη με ασαφή χαρακτηριστικά στις πρώιμες φάσεις, που μπορεί να εμφανίζει διαρροή της χρωστικής στις όψιμες φάσεις (Εικ. 8). Διαχωρίζεται με τη σειρά της σε δυο υποκατηγορίες, τις ινοαγγειακές αποκολλήσεις του μελαγχρόου επιθηλίου (fibrovascular pigment epithelium detachments) και τις όψιμες διαρροές αδιευκρίνιστης αιτιολογίας (late leakage of undetermined source)⁽¹²⁾. Οι ινοαγγειακές αποκολλήσεις του μελαγχρόου επιθηλίου παρουσιάζουν στικτό υπερφθορισμό στα πρώτα 1-2 λεπτά της φλουροαγγειογραφίας με όψιμη διαρροή. Οι όψιμες διαρροές αδιευκρίνιστης αιτιολογίας παρουσιάζουν φλουροαγγειογραφικά διαρροή στο επίπεδο του μελαγχρόου επιθηλίου μόνο στους όψιμους χρόνους.

Η κλασσική ΧΝΑ χαρακτηρίζεται από μιας καλώς αφοριζόμενη μεμβράνη η οποία πληρούται με χρωστική κατά την πρώιμη φάση διόδου της φλουροσεΐνης και φθορίζει έντονα κατά τη μέγιστη δίοδο αυτής δια των αγγείων. Πρώιμα, η νεοαγγειακή μεμβράνη εμφανίζει δαντελωτό σχήμα. Κατόπιν άρχεται η διαρροή της χρωστικής από τη νεοαγγείωση εντός του υπαμφιβληστροειδικού χώρου, καθώς επίσης και πέριξ της νεοαγγείωσης που ολοκληρώνεται εντός ενός ή δύο λεπτών.



Εικόνα 8: Σχηματική αναπαράσταση και φλουροαγγειογραφία αριστερά κρύφιας και δεξιά κλασσικής χοριοειδικής νεοαγγείωσης.

Οι επικρατούσες κλασσικές χοριοειδικές νεοαγγειώσεις αποτελούνται περισσότερο από 50% από κλασσική ΧΝΑ και προκαλούν πιο σοβαρή και απότομη απώλεια της όρασης. Οι κρύφιας ΧΝΑ κι αυτές που αποτελούνται λιγότερο από 50% από κλασσική ΧΝΑ προκαλούν σχετικά πιο βαθμιαία απώλεια της όρασης⁽¹³⁾.

Ο ρόλος των μακροφάγων έχει τεκμηριωθεί τόσο μορφολογικά όσο και λειτουργικά στην υγρού τύπου ΗΕΩ. Ενεργοποιημένα μακροφάγα και μικρογλοία μπορεί να εκκρίνουν κυτοκίνες και χημειοκίνες που προωθούν την κυτταρική βλάβη και την αγγειογένεση⁽⁹⁾.

Ο σχηματισμός της νεοαγγείωσης συνδέεται με τη δημιουργία υπαμφιβληστροειδικής ουλής, αντιδραστική υπερπλασία του ΜΕ και/ή ατροφία, και μπορεί μερικά ή ολικά να αντικαταστήσει τον ιδίως αμφιβληστροειδή.

Συμπτωματολογία

Αιφνίδια ελάττωση της οπτικής οξύτητας (σε αντίθεση με την ξηρού τύπου που η ελάττωση είναι βαθμιαία)

Μεταμορφώσεις

Μικροψία

Κεντρικό σκότωμα

Αχρωματοψία

Θεραπεία

Επί του παρόντος 3 τύποι θεραπείας εγκρίνονται για τη θεραπεία της υγρής μορφής της ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς κηλίδας: η laser φωτοπηξία, η φωτοδυναμική θεραπεία με verteporfin και οι ενδοϋαλοειδικές ενέσεις με αντιαγγειογενετικούς παράγοντες (anti-VEGF). Άλλου είδους θεραπευτικές προσεγγίσεις αποδείχτηκαν αναποτελεσματικές όπως η ακτινοθεραπευτική μέθοδος, η χειρουργική αφαίρεση των υποωχρικών μεμβρανών, η χειρουργική μετακίνηση της ωχράς σε παρακείμενη θέση, η α-2 ιντερφερόνη κτλ.

Η φωτοπηξία με laser και οι χειρουργικές προσεγγίσεις ήταν ο μοναδικός τρόπος αντιμετώπισης της υγρής ΗΕΩ τον προηγούμενο αιώνα, αλλά περιελάμβαναν κάποιο βαθμό κινδύνου για τον υποκείμενο αμφιβληστροειδή.

Ωστόσο, ένα σπουδαίο βήμα για τη θεραπεία της πάθησης αυτής επιτεύχθηκε με την έγκριση της φωτοδυναμικής θεραπείας με verteporfin το 2000. Αυτή η θεραπεία αποδείχτηκε 2 φορές πιο αποτελεσματική από τη φωτοπηξία, και διπλασίασε τα ποσοστά σταθεροποίησης της οπτικής οξύτητας των ασθενών.

Ακόμη κι έτσι τα αποτελέσματα δεν ήταν ικανοποιητικά και η έρευνα για την ανάδειξη καλύτερων θεραπευτικών προσεγγίσεων έφερε στο προσκήνιο τις ενδοϋαλοειδικές ενέσεις με αντιαγγειογενετικούς παράγοντες (anti-VEGF).

Στη συνέχεια θα αναφερθούμε εκτενέστερα στις anti-VEGF θεραπείες.

1.4 ΑΠΟΚΟΛΛΗΣΗ ΤΟΥ ΜΕΛΑΓΧΡΟΥ ΕΠΙΘΗΛΙΟΥ (ΑΜΕ) ^(14, 15)

Η αποκόλληση του μελαγχρόου επιθηλίου (pigment epithelial detachment, PED) δημιουργείται λόγω του διαχωρισμού της βασικής μεμβράνης των κυττάρων του μελαγχρόου επιθηλίου από την έσω κολλαγόνο στιβάδα της μεμβράνης του Bruch, λόγω της παρουσίας υλικού κάτω από το μελάγχρουν επιθήλιο. Περίπου οι μισοί από τους ασθενείς με πρόσφατα διαγνωσμένη αποκόλληση του μελαγχρόου επιθηλίου εμφανίζουν μείωση της οπτικής τους οξύτητας μεγαλύτερη από 3 γραμμές σε πίνακες ETDRS κατά τον πρώτο χρόνο παρακολούθησης.

Η αποκόλληση του μελαγχρόου επιθηλίου (ΑΜΕ) είναι ένα χαρακτηριστικό που ανευρίσκεται σε ποικίλες χοριοειδικές και αμφιβληστροειδικές παθήσεις, με πιο διαδεδομένη την ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας. Η ΑΜΕ είναι, επίσης, ένα χαρακτηριστικό της αμφιβληστροειδικής αγγειωμάτωσης (retinal angiomatous proliferation), μιας μορφής προχωρημένης ηλικιακής βλάβης της ωχράς, στην οποία η εισβολή αγγείων στον εξωτερικό αμφιβληστροειδή συνοδεύεται από χοριοειδική νεοαγγείωση. Επιπρόσθετα, το οίδημα της ωχράς κηλίδας μπορεί να προκαλέσει αυξημένη μετακίνηση νερού προς τα έξω από το μελάγχρουν επιθήλιο. Η αποκόλληση του μελαγχρόου επιθηλίου συναντάται επίσης συχνά σε πολυποειδική χοριοειδική αγγειοπάθεια. Σε αυτήν την περίπτωση δεν υπάρχουν στοιχεία ότι οι μεταβολές στη μεμβράνη του Bruch σχετίζονται απόλυτα με αυτή τη διαταραχή. Είναι πιθανό ότι η μαζική έκχυση από τα αγγειακά σύμπλοκα μπορεί να προκαλεί τη βλάβη.

Ωστόσο, η ακριβής ερμηνεία των κλινικών και αγγειογραφικών ευρημάτων των αποκολλήσεων του μελαγχρόου επιθηλίου θεωρείται δύσκολη ακόμη και για έμπειρους στον τομέα αυτό. Η ανάπτυξη χοριοειδικής νεοαγγείωσης (ΧΝΑ) έχει συνδεθεί με ΑΜΕ μακράς διάρκειας, και καθώς εμπεριέχει αυξημένο κίνδυνο σοβαρής απώλειας της όρασης, είναι πολύ σημαντική η αναγνώριση της παρουσίας και του μεγέθους της. Μέχρι στιγμής δεν υπάρχουν καθιερωμένες υποδείξεις για τη θεραπεία των ΑΜΕ, είτε σχετίζονται με ΧΝΑ είτε όχι, ωστόσο, η εύρεση μιας αποκόλλησης του μελαγχρόου επιθηλίου μπορεί να επηρεάσει τους θεραπευτικούς χειρισμούς και ενδέχεται να έχει απώτερη προγνωστική αξία.

1.4.1 ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΑΠΟΚΟΛΛΗΣΗΣ ΜΕΛΑΓΧΡΟΥ ΕΠΙΘΗΛΙΟΥ

Οι δυνάμεις που διατηρούν τη φυσιολογική προσκόλληση μεταξύ του μελαγχρόου επιθηλίου και της μεμβράνης του Bruch δεν είναι πλήρως κατανοητές. Σε φυσιολογικές συνθήκες υπάρχει μαζική μετακίνηση υγρού από το υαλώδες σώμα προς το χοριοειδή, λόγω υδροστατικών και ωσμωτικών δυνάμεων μεταξύ των δυο σωμάτων. Τόσο το μελάγχρουν επιθήλιο όσο και ο αμφιβληστροειδής προβάλλουν αντίσταση στη ροή του υγρού. Το μελάγχρουν επιθήλιο, όμως, έχει περιορισμένη υδραυλική αγωγιμότητα οπότε προβάλλει μεγαλύτερη αντίσταση στη ροή του υγρού κι επομένως δημιουργείται μια ανυσματική δύναμη που συνωθεί το υγρό εναντίον της μεμβράνης του Bruch⁽¹⁶⁾. Η προσκόλληση της βασικής μεμβράνης των κυττάρων του μελαγχρόου επιθηλίου στη μεμβράνη του Bruch πιθανώς ενισχύεται από ημιδεσμοσώματα που περιέχουν λαμινίνη, πρωτεογλυκάνες και κολλαγόνο τύπου IV και V. Επιπρόσθετα, έχει προταθεί ότι το υγρό στο χώρο κάτω από το μελάγχρουν επιθήλιο μπορεί να προέρχεται, τουλάχιστον εν μέρει, από το μελάγχρουν επιθήλιο παρά από τον χοριοειδή⁽¹⁷⁾.

Η αποκόλληση του μελαγχρόου επιθηλίου επισυμβαίνει μεταξύ της βασικής μεμβράνης των κυττάρων του και της έσω κολλαγόνου στιβάδας της μεμβράνης του Bruch. Η αιτιολογία των PEDs μπορεί να διακριθεί σε 4 μεγάλες κατηγορίες: **φλεγμονώδης, ισχαιμική, ιδιοπαθής και εκφυλιστική**. Φλεγμονώδης αποκόλληση του μελαγχρόου επιθηλίου επισυμβαίνει όταν φλεγμονή στον χοριοειδή προκαλεί αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα και βλάβη στον έξω αιματοαμφιβληστροειδικό φραγμό, με διαδοχική συσσώρευση υγρού πλούσιου σε πρωτεΐνες κάτω από το μελάγχρουν επιθήλιο. Σε πολλές παθολογικές καταστάσεις, όπως η κακοήθης υπέρταση και η εκλαμψία, η ισχαιμία των αμφιβληστροειδικών και χοριοειδικών αγγειακών τοιχωμάτων ως αποτέλεσμα της ενδοαγγειακής βλάβης θεωρείται ως πιθανή αιτία βλάβης του αιματοαμφιβληστροειδικού φραγμού που οδηγεί σε διαρροή και συσσώρευση υγρού κάτω και από αυτά τα δυο στρώματα, και δημιουργία ισχαιμικής αποκόλλησης του μελαγχρόου επιθηλίου. Το υπόδειγμα ιδιοπαθούς αποκόλλησης του μελαγχρόου επιθηλίου είναι η Κεντρική Ορώδης Χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια, στην οποία η χοριοειδική δυσλειτουργία προκαλεί πολλαπλή υπερδιαπερατότητα. Αυτό σε συνδυασμό με ελαττώματα στο φραγμό

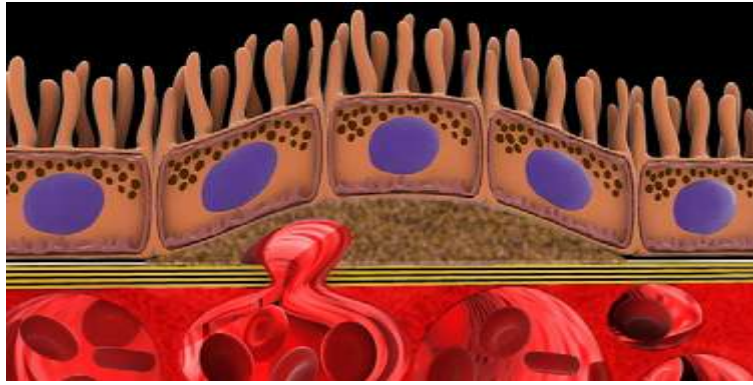
του μελαγχρόου επιθηλίου προκαλεί διαρροή υγρού και πρωτεϊνών στον υπαμφιβληστροειδικό χώρο και στον χώρο κάτω από το μελάγχρουν επιθήλιο.

Σε αυτήν την εργασία θα εστιάσουμε περισσότερο στις εκφυλιστικής φύσης ΑΜΕ, που είναι και αυτά που σχετίζονται με την ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας.

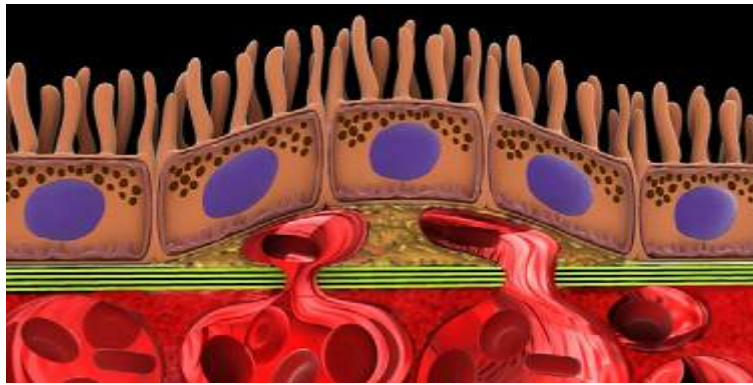
Παθοφυσιολογία Εκφυλιστικών Αποκόλλσεων του Μελαγχρόου Επιθηλίου

Παρόλο που η αποκόλληση του μελαγχρόου επιθηλίου μπορεί να συμβεί κάτω από διάφορες συνθήκες που σχετίζονται με την ΗΕΩ, οι ακριβείς διαφορές στην παθογένεια των ποικίλων κλινικών οντοτήτων, που θα περιγραφούν στη συνέχεια, δεν είναι πλήρως κατανοητές. Η παθογένεια των ΑΜΕ στην ΗΕΩ σχετίζεται με τις εκφυλιστικές αλλαγές που λαμβάνουν χώρα με την πάροδο της ηλικίας στη μεμβράνη του Bruch, και τη δημιουργία χοριοειδικής νεοαγγείωσης. Γενικά, θεωρείται μέγιστης σημασίας η δημιουργία υδροφοβικού φραγμού στη μεμβράνη του Bruch από την εναπόθεση ουδέτερα φορτισμένων λιπιδίων στην εσωτερική επιφάνεια της, ως αποτέλεσμα αλλαγών του πρωτοπλάσματος που συμβαίνουν με την αύξηση της ηλικίας. Επιπλέον, υπάρχουν αναφορές πως η μεμβράνη του Bruch αυξάνεται σε πάχος με την πάροδο της ηλικίας. Η πάχυνση αυτή είναι αποτέλεσμα συσσώρευσης υπολειμμάτων, όπως υλικό φαγοκυττάρωσης από τα κύτταρα του μελαγχρόου επιθηλίου, καθώς και εναπόθεσης λιπιδίων στη μεμβράνη του Bruch, αλλά και αύξησης της περιεκτικότητας της σε κολλαγόνο. Η ανάπτυξη των drusen θεωρείται ένας ακόμη παράγοντας που συμβάλλει στη παθολογική διάχυση υγρού και τη δημιουργία στρώματος υπολειμμάτων.

Άλλο ένα κλινικό χαρακτηριστικό της ΗΕΩ είναι η ΑΜΕ που σχετίζεται με ΧΝΑ, η ακριβής παθογένεια του οποίου δεν είναι ακόμη ξεκάθαρη. Μια θεωρία συσχετίζει την ανάπτυξη νέων αγγείων με διαρροή μέσα από τη μεμβράνη του Bruch στο χώρο κάτω από το μελάγχρουν επιθήλιο προκαλώντας αύξηση της υδροστατικής πίεσης και αποκόλληση του μελαγχρόου επιθηλίου, ορώδη ή αιμορραγική (Εικ. 9, 10).



Εικόνα 9 : Σχηματική αναπαράσταση της ανάπτυξης χοριοειδικής νεοαγγείωσης που διαπερνά τη μεμβράνη του Bruch, με διαρροή υγρού κάτω από το μελάγχρουν επιθήλιο που προκαλεί ορώδη αποκόλληση του και απόσπασή του από την έσω κολλαγόνο στιβάδα της μεμβράνης του Bruch.



Εικόνα 10: Σχηματική αναπαράσταση ινοαγγειακής αποκόλλησης του μελαγχρόου επιθηλίου (fibrovascular PED). Η χοριοειδική νεοαγγείωση διαπερνώντας τη μεμβράνη του Bruch προκαλεί ανύψωση του μελαγχρόου επιθηλίου.

Μια άλλη θεωρία που έχει προταθεί ισχυρίζεται πως η πεπαχυμένη μεμβράνη του Bruch και η AME προϋπάρχουν κι έπεται η εισβολή της ΧΝΑ, σαν παρενέργεια της AME. Πιθανώς, η AME εμποδίζει τη φυσιολογική λειτουργία του κολλαγόνου τύπου IV που βρίσκεται φυσιολογικά στη μεμβράνη του Bruch. Για αυτόν το λόγο επιτρέπεται η μετανάστευση ενδοθηλιακών κυττάρων στις κολλαγόνους στιβάδες της μεμβράνης του Bruch και χάνεται η φυσιολογική παρεμπόδιση της ανάπτυξης ΧΝΑ. Αυτό δεν ακυρώνει την ενδεχόμενη σημασία της χοριοειδικής νεοαγγείωσης ως καθοριστικό παράγοντα στη συμπεριφορά της αποκόλλησης και της ρήξης του μελαγχρόου επιθηλίου, αλλά αμφισβητεί ότι είναι ο πρωταρχικός παθογενετικός

μηχανισμός για αυτές τις βλάβες. Ακόμη κι αν αγγεία κάτω από το μελάγχρουν επιθήλιο συνεισφέρουν στην αποκόλληση, είναι υπό αμφισβήτηση ότι δε θα συνέβαινε αυτό, εκτός αν η μεμβράνη του Bruch γινόταν υδροφοβική.

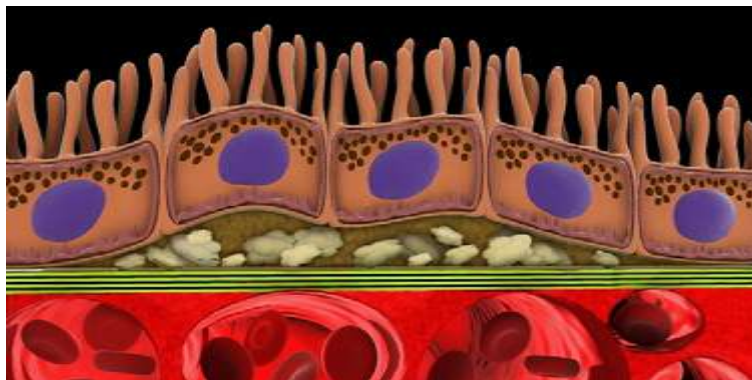
Υπάρχουν περιστασιακά πειστήρια ότι η συμπεριφορά των χοριοτριχοειδών καθορίζεται από το μελάγχρουν επιθήλιο, κι έχει προταθεί ότι οι παράγοντες διάχυσης από το μελάγχρουν επιθήλιο διαμορφώνουν την αγγείωση του χοριοειδή. Οι λειτουργικές διαταραχές υποδεικνύουν ότι δεν επηρεάζεται μόνο η μετακίνηση νερού, αλλά υπάρχει μια μαζικότερη μείωση στη μεταβολική ανταλλαγή μεταξύ μελαγχρού επιθηλίου και χοριοτριχοειδών.

Μια σημαντική συνεισφορά στις γνώσεις μας για την παθογένεια της νεοαγγείωσης και τη δημιουργία αγγειακών AME, ήταν η εισήγηση της θεωρίας της δημιουργίας αναστομών μεταξύ της αμφιβληστροειδικής και της χοριοειδικής κυκλοφορίας. Η εύρεση AME που σχετίζονταν με αγγειωμάτωδες περιοχές του αμφιβληστροειδή (retinal angiomatous lesions) ενίσχυσε την υπόθεση ότι η αυτή η αγγειακή ανωμαλία του αμφιβληστροειδή οδηγεί στη δημιουργία των χοριοαμφιβληστροειδικών αναστομών. Αν και η παθογένεια αυτών των περιοχών είναι άγνωστη, έχει προταθεί ότι η απώλεια της πολικότητας του μελαγχρού επιθηλίου επιτρέπει στα νεοαγγειακά συμπλέγματα του αμφιβληστροειδή να εισβάλλουν στο μελάγχρουν επιθήλιο και να γίνουν παρόμοια με τη χοριοειδική αγγείωση (αμφιβληστροειδική αγγειωμάτωση).

Παθοφυσιολογία Drusenoid Αποκολλήσεων του Μελαγχρού Επιθηλίου

Οι drusenoid αποκολλήσεις του μελαγχρού επιθηλίου (drusenoid PEDs) είναι ακόμη μια μορφή αποκολλήσεων του μελαγχρού επιθηλίου που σχετίζεται με την ΗΕΩ. Έχει ήδη γίνει αναφορά στα drusen, στο κεφάλαιο της ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς κηλίδας. Συρροή μαλακών drusen, μεγαλύτερη από 63 μm, συνήθως στην περιοχή της ωχράς, πιθανώς προδιαθέτει στη δημιουργία της drusenoid αποκόλλησης του μελαγχρού επιθηλίου^(18, 19). Ο όρος drusenoid AME συνήθως αναφέρεται σε περιοχές έκτασης μεγαλύτερης από 1.000 μm σε μέγιστο μήκος, αν και το τυπικό μέγεθος είναι λιγότερο από μια θηλαία διάμετρο. Έχει προταθεί ότι η συσσώρευση υγρού, λόγω της υδροφοβικότητας της μεμβράνης του Bruch από την

εναπόθεση λιπιδίων σε αυτήν, μπορεί να συμβάλλει σε αύξηση του μεγέθους της αποκόλλησης του μελαγχρόου επιθηλίου (Εικ. 11).



Εικόνα 11: Σχηματική αναπαράσταση της παθογένειας της drusenoid αποκόλλησης του ΜΕ. Συρροή μαλακών drusen με δευτερογενή συλλογή υγρού κάτω από το ΜΕ λόγω της υδροφοβικότητας της μεμβράνης του Bruch από εναπόθεση λιπιδίων σε αυτήν προκαλούν ανύψωση του ΜΕ.

1.4.2 ΚΛΙΝΙΚΑ ΚΑΙ ΑΓΓΕΙΟΓΡΑΦΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Οι διαφορετικές κλινικές οντότητες των διαφόρων τύπων αποκόλλησης του μελαγχρόου επιθηλίου που σχετίζονται με την ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας μπορεί να είναι ευδιάκριτες, αλλά έχουν πολλά κοινά βασικά σημεία. Στις περισσότερες περιπτώσεις οι αποκολλήσεις του ΜΕ είναι ασυμπτωματικές, αλλά αν συμπεριλαμβάνεται και η περιοχή της ωχράς τότε οι ασθενείς μπορεί να αναφέρουν θολή όραση, μεταμορφοψία ή μικροψία. Η πρόκληση υπερμετρωπίας είναι ένα ακόμη πιθανό σύμπτωμα. Η αποκόλληση του μελαγχρόου επιθηλίου στην κλινική εξέταση είναι ανιχνεύσιμη ως ένας ή πολλαπλοί λοφίσκοι. Το μέγεθος της μπορεί να ποικίλει από ανιχνεύσιμο μικροσκοπικά ως έκτασης πολλαπλών θηλαίων διαμέτρων.

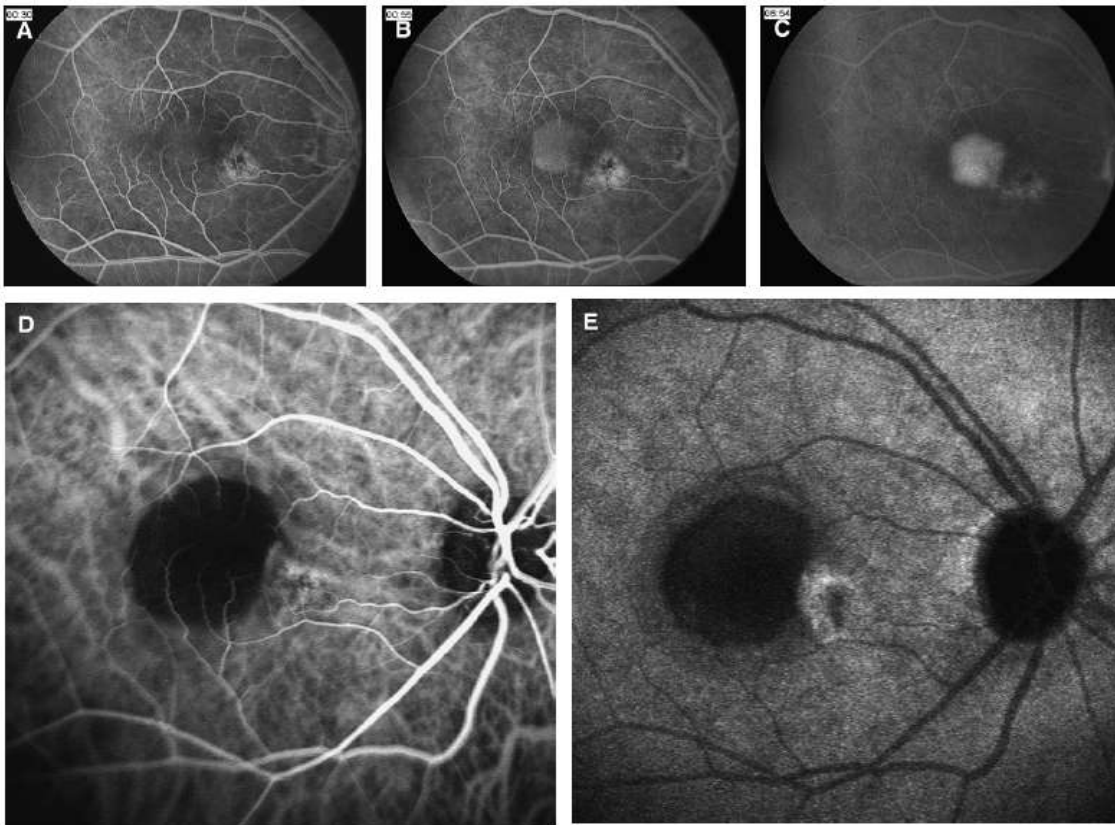
Συχνά, αλλά όχι πάντα, η αποκόλληση του μελαγχρόου επιθηλίου συνοδεύει μια υποκείμενη χοριοειδική νεοαγγείωση. Ένα στοιχείο που μπορεί να συνηγορεί υπέρ αυτού είναι μια υπερκείμενη ορώδης αποκόλληση του αμφιβληστροειδή, που προέκυψε ως αποτέλεσμα της διάσπασης των δεσμών μεταξύ παρακείμενων

κυττάρων του μελαγχρόου επιθηλίου. Βέβαια, μια χαμηλή ορώδης αποκόλληση του αμφιβληστροειδή μπορεί να βρίσκεται πάνω από μια αποκόλληση του μελαγχρόου επιθηλίου, χωρίς να συνυπάρχει χοριοειδική νεοαγγείωση, αλλά αυτό δεν είναι συχνό φαινόμενο. Άλλα στοιχεία που υποδηλώνουν την παρουσία χοριοειδικής νεοαγγείωσης κάτω από την αποκόλληση του ΜΕ είναι η παρουσία λιπιδίων κι αίματος.

Λόγω της παρόμοιας οφθαλμοσκοπικής τους εικόνας, η σημασία της φλουοροαγγειογραφίας για την πιο ακριβή εκτίμηση φαινομενικά όμοιων μορφών αποκόλλησης του ΜΕ και για την ορθή αναγνώριση συνυπάρχουσας χοριοειδικής νεοαγγείωσης είναι πολύ σημαντική.

Ορώδης Αποκόλληση του Μελαγχρόου Επιθηλίου (Serous PED)

Η ορώδης αποκόλληση του ΜΕ είναι μια καλά οριοθετημένη, θολωτή περιοχή με ομαλή ανύψωση του ΜΕ, συχνά πορτοκαλο-κίτρινου χρώματος με κοκκινωπή άλω υπαμφιβληστροειδικού υγρού. Έχει χαρακτηριστικά αυστηρά απεικονιστικά όρια, λόγω των σταθερών προσκολλήσεων του ΜΕ στη μεμβράνη του Bruch. Η διάγνωση γίνεται με τη φλουοροαγγειογραφία, στην οποία η είσοδος της φλουοροσεΐνης εντός της κοιλότητας της αποκόλλησης του ΜΕ γίνεται ταχέως κι ομοιόμορφα σε ολόκληρη την έκτασή της. Τα όρια της αποκόλλησης καθίστανται εμφανή, διότι στην περιοχή αυτή, η πρόσφυση του μελαγχρόου επιθηλίου με τη μεμβράνη του Bruch σχηματίζει ευρεία γωνία, γεγονός που επιτρέπει την ελεύθερη είσοδο της χρωστικής εντός της γωνίας αυτής. Ο υπερφθορισμός της κοιλότητας της αποκόλλησης του ΜΕ αυξάνει βαθμιαία σε ένταση και παραμένει περιγεγραμμένος κι ομοιόμορφος σε όψιμες φάσεις της αγγειογραφίας. Ο φθορισμός αυτός καθίσταται ορατός κι έντονος, επειδή τα κύτταρα του ΜΕ στην περιοχή αυτή έχουν λεπτυνθεί κι έχουν απολέσει τη χρωστική τους. Η αγγειογραφία με πράσινο της ινδοκυανίνης (ICG) προσφέρει καλύτερες πληροφορίες για τη μελέτη των αποκολλήσεων του μελαγχρόου επιθηλίου, καθώς απεικονίζει καλύτερα τη χοριοειδική νεοαγγείωση κάτω από μια αποκόλληση του ΜΕ⁽²⁰⁾ (Εικ. 12).



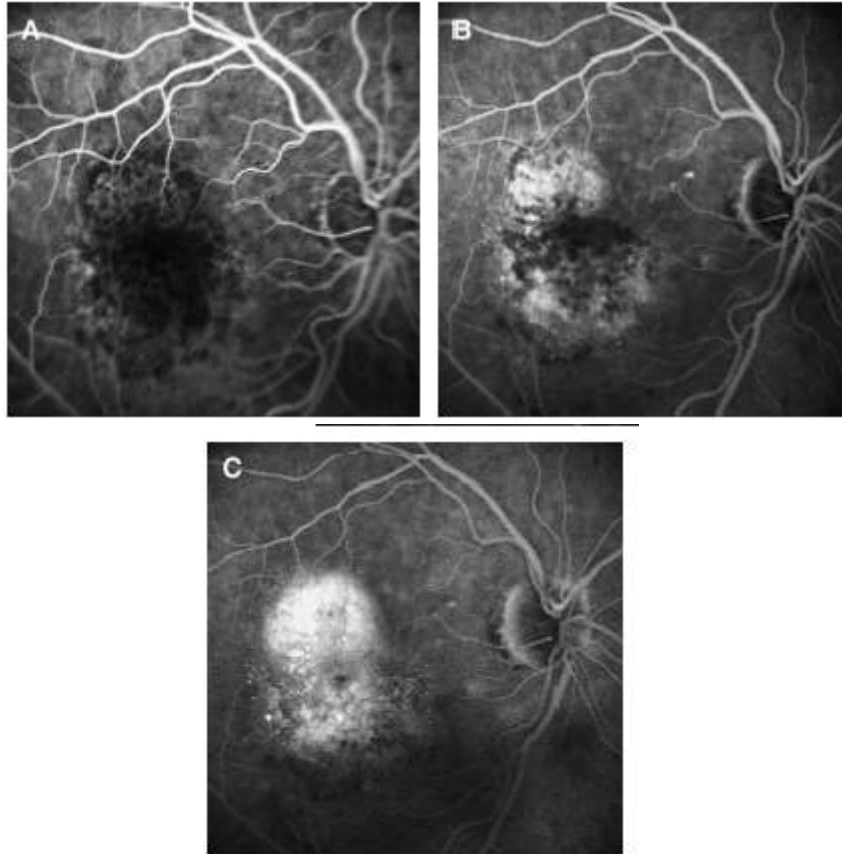
Εικόνα 12: Α: Φλουοροαγγειογραφία δεξιού οφθαλμού που δείχνει έναν πρώιμο υπερφθορισμό και μια γειτονική υπερφθορίζουσα περιοχή. Β: Ενδιάμεση χρονικά φλουοροαγγειογραφική εικόνα που καταδεικνύει την ομοιόμορφη πλήρωση της αποκόλλησης του ΜΕ, με εμφανή όρια. Γ: Όψιμη εικόνα φλουοροαγγειογραφίας που απεικονίζει τον ομοιογενή υπερφθορισμό μιας ορώδους αποκόλλησης του ΜΕ. Μια παρακείμενη υπερφθορίζουσα περιοχή αποτελεί υπαμφιβληστροειδική νεοαγγείωση που σχετίζεται με την αποκόλληση του ΜΕ. Δ: Πρώιμη εικόνα ICG-αγγειογραφίας του ίδιου οφθαλμού που δείχνει μια υποφθορίζουσα στρογγυλή περιοχή με καθαρά όρια, τυπική ορώδους αποκόλλησης του ΜΕ. Ρινικά, ένας εστιακός υπερφθορισμός συνηγορεί υπέρ χοριοειδικής νεοαγγείωσης. Ε: Όψιμη ICG-αγγειογραφία του ίδιου οφθαλμού. Η ένταση της χοριοειδικής νεοαγγείωσης αυξήθηκε.

Κατά βάση η αποκόλληση του μελαγχρόου επιθηλίου στην ICG-αγγειογραφία είναι υποφθορίζουσα σε όλες τις φάσεις. Ο Yannuzzi όρισε την εμφάνιση μιας υπερφθορίζουσας περιοχής στις αρχικές φάσεις της ICG-αγγειογραφίας με διαρροή στις τελικές φάσεις ως αγγειωματούδης αποκόλληση του ΜΕ (vascularized PED) που συνδέεται με χοριοειδική νεοαγγείωση⁽²¹⁾. Υπέδειξε ως μη-αγγειωματούδη αποκόλληση του ΜΕ (non-vascularized PED) τη στρογγυλή υποφθορίζουσα περιοχή χωρίς διάστικτη διαρροή, που υποδηλώνει την απουσία συνυπάρχουσας χοριοειδικής νεοαγγείωσης. Σε διάφορες μελέτες με ασθενείς με ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας και χοριοειδική νεοαγγείωση με συνυπάρχουσα ορώδη αποκόλληση του ΜΕ βρέθηκαν ανωμαλίες στα αγγεία του αμφιβληστροειδή, όπως

αναστομώσεις με τη χοριοειδική νεοαγγείωση. Η ανάπτυξη χοριοειδικής νεοαγγείωσης σε έδαφος ορώδους αποκόλλησης του ΜΕ σχετίζεται με τιμές οπτικής οξύτητας 20/200 ή και λιγότερο.

Ινοαγγειακή Αποκόλληση του Μελαγχρόου Επιθηλίου (Fibrovascular PED)

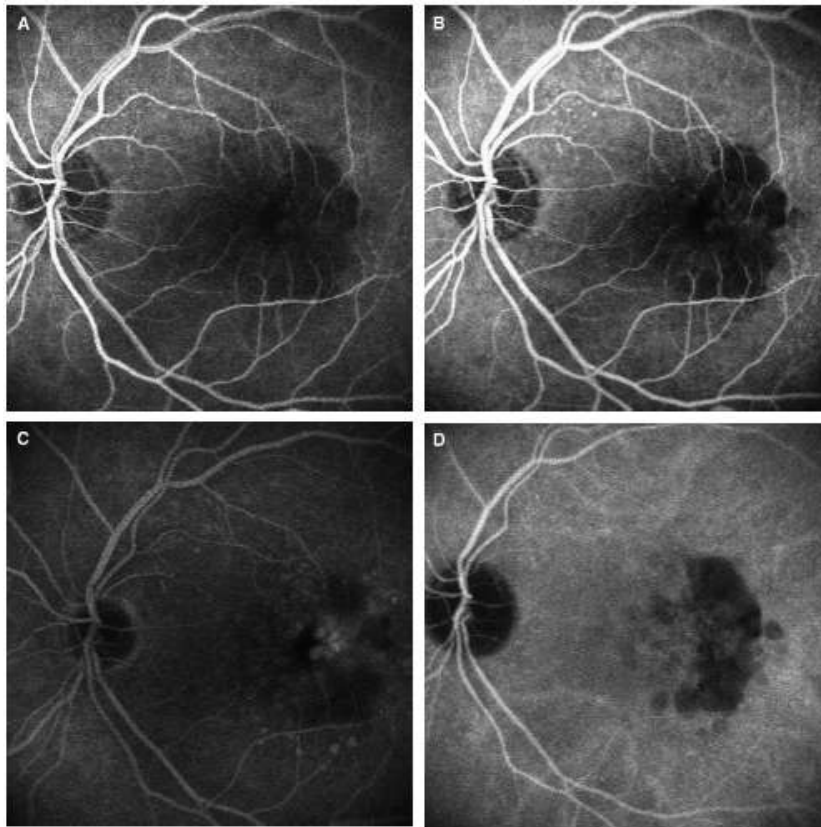
Η ινοαγγειακή αποκόλληση του ΜΕ θεωρείται υποσύνολο της κρύφιας χοριοειδικής νεοαγγείωσης. Ορίζεται ως μια περιοχή ανώμαλης ανύψωσης του ΜΕ, σε αντίθεση με την ομαλή επιφάνεια της ορώδους αποκόλλησης του ΜΕ. Στην φλουοροαγγειογραφία η ανώμαλη ανύψωση αντιστοιχεί σε μια στικτή ή κοκκώδη υπερφθορίζουσα περιοχή, εμφανίζεται 1-2 λεπτά μετά την ένεση της φλουοροσεΐνης και μπορεί να έχει όψιμη διαρροή (Εικ. 13). Άλλα φλουοροαγγειογραφικά ευρήματα της ινοαγγειακής αποκόλλησης του ΜΕ είναι μικρά, εστιακά, υπερφθορίζοντα στίγματα στο επίπεδο του ΜΕ, που εμφανίζονται στις ενδιάμεσες κι όψιμες φάσεις και γίνονται ελαφρώς πιο φωτεινά και μεγάλα στις τελικές φάσεις. Σε πολλές μελέτες κρύφιων χοριοειδικών νεοαγγειώσεων με ICG-αγγειογραφίες, αποκολλήσεις του ΜΕ με ανώμαλο υποφθορισμό, ή με εστιακό υπερφθορισμό συσχετιζόνταν στενά με τη χοριοειδική νεοαγγείωση. Η χοριοειδική νεοαγγείωση μπορεί να είναι εστιακή ή όχι, κοντά στην ωχρά ή όχι.



Εικόνα 13: Α: Φλουοροαγγειογραφία δεξιού οφθαλμού με ινοαγγειακή αποκόλληση του ΜΕ που απεικονίζει έναν κοκκώδη υπερφθορισμό που εμφανίζεται στα 30 δευτερόλεπτα από την ένεση της φλουοροσεΐνης. Β: Ενδιάμεση φάση, όπου κι εντείνεται ο κοκκώδης υπερφθορισμός. Γ: Όψιμη φάση, που απεικονίζει ένταση του υπερφθορισμού και διαρροή πέραν των ορίων του αρχικού υπερφθορισμού.

Drusenoid Αποκόλληση του Μελαγχρόου Επιθηλίου (Drusenoid PED)⁽²²⁾

Η drusenoid αποκόλληση του ΜΕ έχει οδοντωτά (scalloped) όρια κι ανώμαλη επιφάνεια και συχνά μια υπερκείμενη ακτινωτή περιοχή υπερμελάγχρωσης. Συνήθως είναι μικρότερη από μια ινοαγγειακή αποκόλληση του ΜΕ. Στη φλουοροαγγειογραφία γεμίζει αργά και σταδιακά με τη χρώση (υπερφθορίζουσα), χωρίς διαρροή (Εικ. 14). Εναποθέσεις από το ΜΕ είναι συχνές σε αυτές τις αποκολλήσεις δημιουργώντας γεωμετρικά σχήματα. Στην ICG-αγγειογραφία η αποκόλληση παραμένει υποφθορίζουσα ως τις τελικές φάσεις.



Εικόνα 14: Α: Πρώιμη φάση φλουοροαγγειογραφίας που δείχνει μια υποφθορίζουσα περιοχή με οδοντωτά όρια, και κεντρικά υπερφθορίζοντα στοιχεία. Β: Σε ενδιάμεσες φάσεις, παρατηρείται σταδιακή χρώση του χώρου κάτω από το ΜΕ. Γ: Καθυστερημένη χρώση χωρίς διαρροή ενδεικτική drusenoid αποκόλλησης ΜΕ. Δ: ICG-αγγειογραφία με υποφθορίζουσα περιοχή.

Αιμορραγική Αποκόλληση του Μελαγχρόου επιθηλίου (Hemorrhagic PED)

Επιπλέον, σύμφωνα με άλλες κατηγοριοποιήσεις⁽¹⁵⁾ υπάρχει και ο τύπος των αιμορραγικών αποκολλήσεων του μελαγχρόου επιθηλίου, όταν μια χοριοειδική μεμβράνη αιμορραγεί στο χώρο κάτω από το μελάγχρουν επιθήλιο, ή ως αποτέλεσμα ρήξης του μελαγχρόου επιθηλίου. Η αιμορραγία μπορεί να εισβάλλει στον υπαμφιβληστροειδικό χώρο, με το αίμα κάτω από το μελάγχρουν επιθήλιο να έχει πιο σκούρα εμφάνιση από το υπαμφιβληστροειδικό. Αυτές οι αποκολλήσεις έχουν παρόμοια οφθαλμοσκοπική εικόνα με τις ορώδεις, με ομαλή θολωτή καλά αφορισμένη υπέγερση, μα με σκούρα γκρι ή μαύρη απόχρωση που υποδηλώνει την παρουσία του αίματος. Σε αντίθεση με άλλους τύπους ΑΜΕ, η φλουοροαγγειογραφία θα δείξει φθορισμό της κοιλότητας σε όλες τις φάσεις. Αν

υπάρχει κάποια χοριοειδική νεοαγγείωση κάτω από το αίμα, ενδεχομένως να μην εμφανιστεί στη φλουροαγγειογραφία.

1.4.3 ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΩΝ ΑΠΟΚΟΛΛΗΣΕΩΝ ΤΟΥ ΜΕΛΑΓΧΡΟΥ ΕΠΙΘΗΛΙΟΥ

Παρόλο που θεωρείται ότι η φυσική εξέλιξη είναι διαφορετική για κάθε είδος αποκόλλησης του ΜΕ, υπάρχουν κάποια κοινά στοιχεία.

Ορώδης αποκόλληση του ΜΕ

Κατά τη φυσική πορεία μιας ορώδους αποκόλλησης του ΜΕ, διάφορες εκδοχές μπορεί να συμβούν, όπως να παραμείνει η αποκόλληση ή να υποχωρήσει αυτόματα και να γίνει λιγότερο ομαλή, με πολυλοβωτή εμφάνιση και κυματοειδή όρια. Ακόμη, μπορεί να δημιουργηθεί ινοποίηση της κοιλότητας και σχηματισμός ουλής.

Η πρόγνωση για αυτές τις αποκολλήσεις σχετίζεται με την ύπαρξη χοριοειδικής νεοαγγείωσης και την ηλικία του ασθενή. Αναγνωρισμένοι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη χοριοειδικής νεοαγγείωσης σε έδαφος ορώδους αποκόλλησης του ΜΕ είναι:

- ηλικία άνω των 60 ετών,
- μέγεθος της αποκόλλησης μεγαλύτερο από μια θηλαία διάμετρο,
- ωχρική εντόπιση της αποκόλλησης,
- υπερκείμενη αποκόλληση του αμφιβληστροειδή που δε βελτιώνεται,
- ανώμαλη πλήρωση της κοιλότητας της αποκόλλησης στην ICG-αγγειογραφία.

Επιπλέον, σε μια μελέτη του Pauleikhoff για τις ορώδεις αποκολλήσεις του ΜΕ, το συμπέρασμα ήταν πως ανεξάρτητα από τον τύπο της ορώδους αποκόλλησης (αγγειωματώδης, μη-αγγειωματώδεις, σχετιζόμενες με πολυποειδική χοριοειδική αγγειοπάθεια) είχαν ίδια κλινική πορεία όσον αφορά την απώλεια όρασης και τη μεταβολή του μεγέθους τους⁽²³⁾.

Η ρήξη του ΜΕ (RPE tear) είναι μια απειλητική για την όραση επιπλοκή της αποκόλλησης του ΜΕ, που συναντάται σε ένα 10% των ορωδών αποκολλήσεων του ΜΕ με συνυπάρχουσα ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας⁽¹⁹⁾. Συμβαίνει είτε αυθόρμητα, είτε μετά από laser φωτοπηξία ή φωτοδυναμική θεραπεία. Συνήθως λαμβάνει χώρα αντίστοιχα στο σημείο της ένωσης μεταξύ υγιούς κι αποκολλημένου ΜΕ. Το σχισμένο επιθήλιο αναδιπλώνεται προς το κέντρο αφήνοντας απογυμνωμένη τη μεμβράνη του Bruch. Η παρουσία χοριοειδικής νεοαγγείωσης θεωρείται ένας από τους παράγοντες κινδύνου για να επισυμβεί η ρήξη. Τον υψηλότερο κίνδυνο για εμφάνιση ρήξης έχουν οι μεγάλες ινοαγγειακές αποκολλήσεις του ΜΕ. Είναι πιθανή η δημιουργία αποκόλλησης του αισθητηριακού αμφιβληστροειδή, λόγω της διαρροής υγρού από τα εκτεθειμένα χοριοτριχοειδή. Πιστεύεται ότι οι αποκολλήσεις του μελαγχρόου επιθηλίου που πρόκειται να εμφανίσουν ρήξη, τείνουν να μεγαλώνουν προοδευτικά και να αποκολλώνται περισσότερο, κι ως εκ τούτου δημιουργούν ικανή επαπτόμενη τάση στους αποκολλημένους ιστούς. Έγινε γνωστό ότι αν επέλθει σχίσσιμο στο μελάγχρουν επιθήλιο στον ένα οφθαλμό, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος να συμβεί το ίδιο στον άλλο οφθαλμό. Απώλεια της όρασης συνοδευόμενη από αυθόρμητη λύση της αποκόλλησης μπορεί να αποδοθεί σε μεταβολική ανεπάρκεια του μελαγχρόου επιθηλίου και είναι μεγαλύτερη όταν εμπλέκεται η περιοχή της ωχράς κηλίδας. Έχουν αναγνωριστεί χαρακτηριστικές αγγειογραφικές αλλαγές που προηγούνται της ρήξης του ΜΕ, όπως η ανομοιογενής πλήρωση της κοιλότητας της αποκόλλησης του ΜΕ, η ύπαρξη υποφθορίζουσας κεντρικής περιοχής που παραμένει έτσι ως τις τελικές φάσεις κ.ά.

Επιπρόσθετα, έχουν αναφερθεί ρήξεις του ΜΕ έπειτα από θεραπεία με παράγοντες anti-VEGF σε έδαφος ΧΝΑ. Αυτές οι ρήξεις μπορεί να οφείλεται σε συστολή της ΧΝΑ που βρίσκεται προσκολλημένη στην κάτω επιφάνεια του αποκολλημένου ΜΕ, και προάγει την ανάπτυξη μιας μηχανικής δύναμης, ικανής να διαχωρίσει το ΜΕ στο όριο της αποκόλλησης⁽¹⁵⁾.

Ινοαγγειακή αποκόλληση του ΜΕ

Όπως αναφέρθηκε η ινοαγγειακή αποκόλληση του ΜΕ είναι μια μορφή κρύφιας χοριοειδικής νεοαγγείωσης. Για αυτόν το λόγο, αναμένεται φτωχή η φυσική εξέλιξη της και η έκβαση της όρασης, λόγω της πιθανότητας ανάπτυξης κλασικής χοριοειδικής νεοαγγείωσης και τελικά δημιουργία ουλής ή ρήξης του ΜΕ. Υπάρχει, βέβαια πάντα και το ενδεχόμενο της αυτόματης υποχώρησης.

Drusenoid αποκόλληση του ΜΕ

Αυτή η κατηγορία των αποκολλήσεων θεωρείται ότι έχει καλύτερα οπτικά αποτελέσματα από τις άλλες που σχετίζονται με χοριοειδική νεοαγγείωση. Σχετίζονται με καλή όραση, ειδικά στα αρχικά στάδια. Πιθανά εξελικτικά σενάρια είναι η επιτέδωση της αποκόλλησης, η παραμονή της χωρίς αλλαγές, η δημιουργία γεωγραφικής ατροφίας και σπανιότερα η ανάπτυξη χοριοειδικής νεοαγγείωσης.

Αιμορραγικές αποκολλήσεις μελαγχρόου επιθηλίου

Η πρόγνωση αυτού του τύπου είναι φτωχή για την οπτική οξύτητα σε σχέση με τους άλλους τύπους. Αυτό οφείλεται στην καταστρεπτική εισβολή τους αίματος ανάμεσα στο μελάγχρουν επιθήλιο και τους φωτοϋποδοχείς, και στην επικείμενη δημιουργία ουλής.

1.4.4 ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ

Η συλλογή υγρού στην κοιλότητα κάτω από την αποκόλληση του ΜΕ είναι πολύ πιο ανθεκτική στις διάφορες θεραπείες από την συσσώρευση υγρού υπαμφιβληστροειδικά ή ενδοαμφιβληστροειδικά⁽²²⁾.

Ορώδης αποκόλληση του ΜΕ

Στο παρελθόν τρεις θεραπευτικές επιλογές με laser χρησιμοποιήθηκαν για την ορώδη αποκόλληση του ΜΕ.

- Η grid φωτοπηξία με laser επιχειρήθηκε σε περιπτώσεις μη υποχώρησης της αποκόλλησης με σχετική πτώση της όρασης και απουσία χοριοειδικής νεοαγγείωσης.
- Σε υποψία χοριοειδικής νεοαγγείωσης, η επιλογή ήταν ολική φωτοπηξία της αποκόλλησης, με προφύλαξη της ωχράς.
- Επιπλέον, φωτοπηξία της χοριοειδικής νεοαγγείωσης εκτός ωχράς, κάτω από ή στα όρια μιας αποκόλλησης του ΜΕ, θεωρήθηκε ότι θα μείωνε τη διαρροή και θα σταθεροποιούσε ή θα βελτίωνε την όραση.

Ωστόσο, επί του παρόντος παρόλο που διάφορες μελέτες με laser αργού ή κρυπτού έδειξαν ανατομική υποχώρηση της ορώδους αποκόλλησης του ΜΕ που σχετίζεται με χοριοειδική νεοαγγείωση, καμιά θεραπεία δε θεωρείται αρκετά αποτελεσματική, ούτε έχουν προταθεί διεθνείς κατευθυντήριες θεραπευτικές οδηγίες.

Ινοαγγειακή αποκόλληση του ΜΕ

Για τον τύπο αυτό χρησιμοποιήθηκε η φωτοδυναμική θεραπεία με σχετικά καλά αποτελέσματα, καθώς θεωρήθηκε ότι μειώνει τον κίνδυνο μέτριας και σοβαρής βλάβης της όρασης σε ασθενείς με υποωχρική χοριοειδική νεοαγγείωση.

Τελευταία, μελετάται η δράση των παραγόντων anti-VEGF στην ινοαγγειακή και ορώδη αποκόλληση του μελαγχρόου επιθηλίου με σχετικά ενθαρρυντικά αποτελέσματα⁽¹⁵⁾.

Drusenoid αποκόλληση του ΜΕ

Πρόσφατα έχουν δοκιμαστεί η φωτοδυναμική θεραπεία, και οι παράγοντες anti-VEGF για τη θεραπεία της drusenoid αποκόλλησης του μελαγχρόου επιθηλίου χωρίς να έχει προταθεί κάποια για την αντιμετώπισή της. Επιπρόσθετα και η χρήση φωτοπηξίας με laser δεν επέφερε ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Ωστόσο, ο ρόλος της έγκαιρης διάγνωσης της νεοαγγειακής ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς κηλίδας είναι πολύ σημαντικός στην αποφυγή σημαντικής απώλειας της όρασης.

Αιμορραγική αποκόλληση του ΜΕ

Η πρόκληση στη θεραπεία αυτής της μορφής ΑΜΕ είναι ότι η χοριοειδική νεοαγγείωση δεν είναι άμεσα ορατή λόγω της υπερκείμενης αιμορραγίας. Μια προσέγγιση είναι η παρατήρηση και αναμονή για υποχώρηση του αίματος αλλά ενέχει τον κίνδυνο δημιουργίας ουλής. Σε περιπτώσεις μαζικής αιμορραγίας ή εισβολής της υπαμφιβληστροειδικά μπορεί να επιχειρηθεί συντηρητική ή χειρουργική θεραπεία⁽²⁴⁾. Τελευταία επιχειρήθηκε η θεραπεία με παράγοντες anti-VEGF σε συνδυασμό με χειρουργική παρέμβαση.

1.5 ΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΤΙΚΟΣ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΟΣ ΑΥΞΗΤΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ (vascular endothelial growth factor-VEGF)

Η φυσιολογική αγγειογένεση είναι στενά συνδεδεμένη με μια ισορροπία στην έκφραση αγγειογενετικών και αντιαγγειογενετικών παραγόντων⁽²⁵⁾. Διαταραχές στην έκφραση αυτών των παραγόντων και συνηθέστερα υπερέκκριση των αγγειογενετικών, συνοδεύονται από παθολογία. Οι νεότερες θεραπείες στοχεύουν κατά αυτών των παραγόντων. Με τον όρο anti-VEGF αναφέρονται οι θεραπείες κατά του αγγειογενετικού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF). Σε γενικές γραμμές κατέχουν εξέχουσα θέση στην αντιμετώπιση συγκεκριμένων κακοηθών νεοπλασιών καθώς και της ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς κηλίδας υγρού τύπου.

Πριν προχωρήσουμε σε αυτές θα ήταν σκόπιμο να αναφέρουμε κάποια στοιχεία για τον αγγειογενετικό ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα.

Ο αγγειογενετικός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (vascular endothelial growth factor, VEGF) είναι μια κυτοκίνη με ποικίλες λειτουργίες που συμβάλλει στην αγγειογένεση τόσο με άμεσους όσο και έμμεσους μηχανισμούς⁽²⁶⁾. Οι κυτοκίνες είναι μικρά σηματοδοτικά πρωτεϊνικά μόρια που παράγονται από διάφορους κυτταρικούς τύπους και χρησιμεύουν στην επικοινωνία μεταξύ των κυττάρων. Ο VEGF είναι μέρος του μηχανισμού που αποκαθιστά την παροχή οξυγόνου σε ιστούς όταν δεν επαρκεί η αιματική κυκλοφορία⁽²⁷⁾.

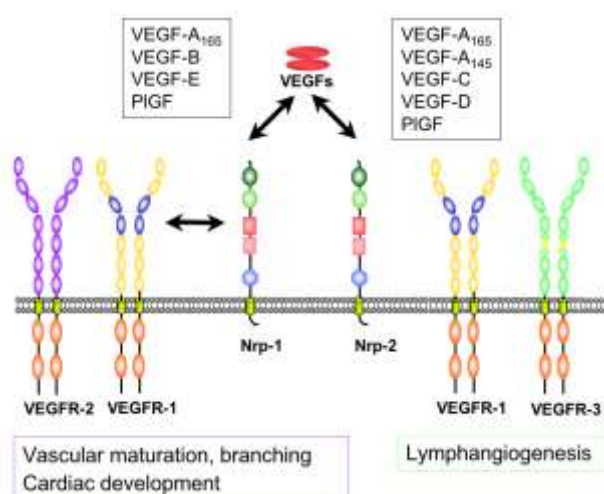
1.5.1 ΔΟΜΗ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ VEGF

Η οικογένεια των VEGF αποτελείται από 7 μέλη: τον VEGF-A ως τον VEGF-F και τον αυξητικό παράγοντα του πλακούντα (PlGF). Όλα τα μέλη έχουν ένα κοινό τμήμα που αποτελείται επαναλαμβανόμενα μόρια κυστεΐνης συνδεδεμένα με δισουλφιδικούς δεσμούς⁽²⁸⁾.

Το πιο σημαντικό μέλος της οικογένειας είναι ο ενδοθηλιακός αυξητικός αγγειογενετικός παράγοντας A (VEGF-A). Τα τελευταία μέλη ταυτοποιήθηκαν μετά

τον VEGF-A, κι ως τότε αυτός καλούνταν απλά VEGF. Από όλους τους ισότυπους VEGF, ο VEGF-165 φαίνεται να είναι ο πιο παθογόνος.

Όλα τα μέλη της οικογένειας των αγγειογενετικών παραγόντων πυροδοτούν κυτταρικές αποκρίσεις, αφού δεσμευτούν σε υποδοχείς (VEGFRs) που βρίσκονται στην κυτταρική επιφάνεια (Εικ. 15) προκαλώντας τους διμερισμό κι ενεργοποίηση διαφόρων βαθμών μέσω τρανσφωσφορυλίωσης. 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)⁽²⁹⁾. Οι υποδοχείς των VEGF έχουν ένα εξωκυττάριο τμήμα που αποτελείται από 7 δομές τύπου ανοσοαιμοσφαιρίνης, μια διαμεμβρανική συνδετική περιοχή, κι ένα ενδοκυττάριο τμήμα που 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⁽³⁰⁾ και να είναι ο σημαντικότερος υποδοχέας όσον αφορά την επερχόμενη μιτωτική δραστηριότητα και αγγειακή διαπερατότητα. Η λειτουργία του VEGFR-1 είναι λιγότερο διευκρινισμένη, αλλά πιστεύεται ότι διαμορφώνει το σήμα από το VEGFR-2. Ο VEGF-C κι ο VEGF-D, αλλά όχι ο VEGF-A, προσδέονται και σε έναν άλλον υποδοχέα (VEGFR-3), ο οποίος είναι μεσολαβητής της λεμφαγγειογένεσης.



Εικόνα 15: Τύποι των VEGF και οι υποδοχείς τους

1.5.2 ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ VEGF

Από τη μια, ο VEGF διεγείρει την ραγδαία ανάπτυξη, λόγω αυξημένης μιτωτικής δραστηριότητας, των ενδοθηλιακών κυττάρων που βρίσκονται κοντά σε μικροαγγεία, τη μετανάστευσή τους και την αλλαγή της γενετικής τους έκφρασης. Από την άλλη, καθιστά αυτά τα ενδοθηλιακά κύτταρα υπερδιαπερατά, με αποτέλεσμα να διαχέονται πρωτεΐνες του πλάσματος στον εξωαγγειακό χώρο, γεγονός που δημιουργεί μεταβολές στη μεσοκυττάρια ουσία (matrix) οι οποίες ευνοούν την αγγειογένεση. Η δραστηριότητα του αγγειογενετικού παράγοντα A (VEGF-A) μελετήθηκε κυρίως σε ενδοθηλιακά κύτταρα αγγείων, παρόλο που έχει επίδραση και σε άλλους τύπους κυττάρων (π.χ. διέγερση της μετανάστευσης των μονοκυττάρων/μακροφάγων, νευρώνες, καρκινικά κύτταρα, επιθηλιακά νεφρικά κύτταρα). Οι λειτουργίες διάφορων μελών της οικογένειας των VEGF φαίνονται στον Πίνακα 1.

Τύπος	Λειτουργία
VEGF-A	Αγγειογένεση (αύξηση της μετανάστευσης και της μίτωσης των ενδοθηλιακών κυττάρων, αύξηση της δραστηριότητας της μεθανικής μονοοξυγενάσης, συμβολή στη δημιουργία της αγγειακής κοιλότητας), χημειοτακτική δράση για τα μακροφάγα και τα κοκκώδη κύτταρα, αγγειοδιαστολή (έμμεσα)
VEGF-B	Εμβρυϊκή αγγειογένεση
VEGF-C	Λεμφαγγειογένεση
VEGF-D	Ανάπτυξη λεμφαγγειακού δικτύου γύρω από τα αναπνευστικά βρογχιόλια
PlGF	Εμβρυϊκή αγγειογένεση, αγγειογένεση λόγω ισχαιμίας, φλεγμονής, επούλωση τραύματος και κακοήθειας

Πίνακας 1: Οι λειτουργίες των διαφόρων τύπων των VEGF.

Τελευταία ερευνάται κι ο ρόλος του αυξητικού παράγοντα του πλακούντα (PIGF) στην ανάπτυξη χοριοειδικής νεοαγγείωσης⁽³¹⁾.

Η φυσιολογική λειτουργία του αγγειογενετικού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα είναι η δημιουργία νέων αγγείων κατά την εμβρυϊκή ανάπτυξη, μετά από τραυματισμό, μετά από καταπόνηση λόγω άσκησης καθώς και η δημιουργία παράπλευρης κυκλοφορίας σε περιπτώσεις που η κανονική έχει μπλοκαριστεί (π.χ. λόγω θρόμβου).

Η υπερέκκριση του αγγειογενετικού αυξητικού παράγοντα μπορεί να συμβάλλει στη δημιουργία παθολογικής κατάστασης. Οι κακοήθεις όγκοι δεν μπορούν να επεκταθούν πέραν κάποιου μεγέθους χωρίς την απαραίτητη αιματική παροχή. Επομένως, αυτοί που μπορούν να εκφράσουν τον αγγειογενετικό αυξητικό παράγοντα μπορούν να αναπτυχθούν και να δώσουν μεταστάσεις. Ακόμη, η υπερπαραγωγή αυτού του παράγοντα μπορεί να δημιουργήσει βλάβη αγγειακής φύσης στον αμφιβληστροειδή χιτώνα του οφθαλμού, καθώς και σε άλλες περιοχές του σώματος.

1.5.3 ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ VEGF ΓΙΑ ΤΟΝ ΟΦΘΑΛΜΟ

Ο VEGF-A έχει ενοχοποιηθεί τα τελευταία χρόνια ως ο κυριότερος αγγειογενετικός αυξητικός παράγοντας που ευθύνεται για τη χοριοειδική νεοαγγείωση και οφθαλμικές παθήσεις που χαρακτηρίζονται από έκκριση ορωδών 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 σακχαρώδη διαβήτη. Τα προβλήματα της μικροαγγειακής κυκλοφορίας του αμφιβληστροειδή σε διαβητικούς ασθενείς μπορεί να προκαλέσουν αμφιβληστροειδική ισχαιμία, με αποτέλεσμα την έκκριση VEGF. Ο αγγειογενετικός παράγοντας μπορεί να συμβάλλει στη δημιουργία νέων αγγείων στον

αμφιβληστροειδή και σε άλλες περιοχές στον οφθαλμό, απειλώντας την όραση του ασθενή.

Ακόμα, αυξημένη έκφραση του VEGF-A έχει ανευρεθεί σε περιπτώσεις οιδήματος της ωχράς κηλίδας λόγω κλαδικής ή κεντρικής απόφραξης φλέβας του αμφιβληστροειδή (BRVO, CRVO)⁽³²⁾, σε νεοαγγείωση της ίριδας, σε αποκόλληση του αμφιβληστροειδή και σε αμφιβληστροειδοπάθεια λόγω προωρότητας⁽⁹⁾.

Επιπρόσθετα, αφού ο VEGF διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της χοριοειδικής νεοαγγείωσης, σχετίζεται με την υγρού τύπου ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς κηλίδας (AMD)⁽³³⁾. Γενετικές μελέτες ασθενών μαρτύρων (case-control studies) έδειξαν ότι η τάση ενός ατόμου να αναπτύξει AMD μπορεί να επηρεαστεί από τη γενετική έκφραση του VEGF^(34,35).

1.6 ANTI-VEGF ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

Πρόσφατα, η κυριότερη πρόοδος που έχει επιτευχθεί όσον αφορά τη θεραπεία της υγρού τύπου ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς κηλίδας, είναι η ανάπτυξη των παραγόντων κατά του VEGF (anti-VEGF), οι οποίοι διατηρούν και βελτιώνουν την οπτική οξύτητα, σταματώντας την αύξηση των χοριοειδικών νεοαγγείων και μειώνοντας την αγγειακή διαπερατότητα.

1.6.1 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΝΑΣΤΟΛΗΣ ΤΗΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ VEGF

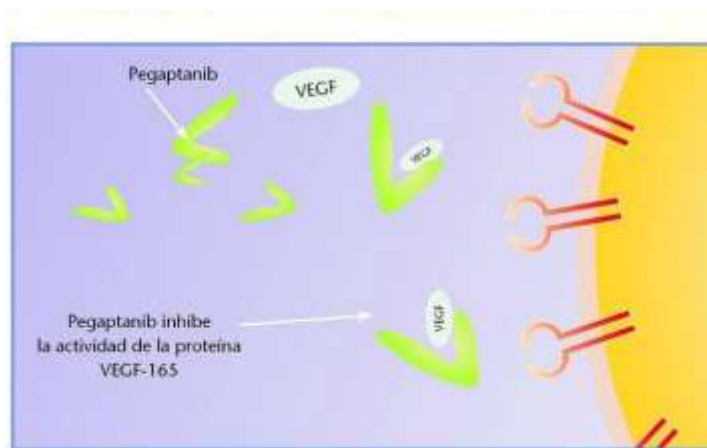
Η αναστολή του οφθαλμικού VEGF μπορεί να επιτευχθεί σε διάφορα επίπεδα της σηματοδοτικής του πορείας⁽³⁶⁾:

1. Η μεταγραφή του γονιδίου του VEGF σε mRNA επιτελείται πρώτα μέσα στα κύτταρα του μελαγχρόου επιθηλίου. Αυτό το στάδιο μπορεί να εμποδιστεί με διάσπαση του mRNA μέσω παρεμβολής του RNA.
2. Αφού γίνει η μετάφραση, η πρωτεΐνη VEGF εγκαταλείπει το κύτταρο του μελαγχρόου επιθηλίου και μεταναστεύει μέσω της μεμβράνης του Bruch (το όριο μεταξύ αμφιβληστροειδή και χοριοειδή) στα υποκείμενα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων του χοριοειδή. Αυτό το στάδιο μπορεί να εμποδιστεί 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 αγγείων του χοριοειδή. Αυτό το στάδιο μπορεί να εμποδιστεί μπλοκάροντας τον VEGFR-2 με anti-VEGFR αντισώματα.
4. Η ενεργοποίηση των VEGFR δραστηριοποιεί το ενδοκυττάριο σηματοδοτικό μονοπάτι της τυροσινικής κινάσης μέσα στα ενδοθηλιακά κύτταρα των χοριοειδικών αγγείων. Αυτό οδηγεί σε νεοαγγείωση ως αποτέλεσμα της

εξάπλωσης, μετανάστευσης κι επιβίωσης των ενδοθηλιακών κυττάρων. Αυτό το στάδιο μπορεί να διακοπεί μέσω αναστολής των διαδοχικών ενδοκυττάρων σημάτων που προκαλεί η τυροσινική κινάση (π.χ. semaxanib).

1.6.2 PEGAPTANIB

Το Pegaptanib (Macugen®) είναι ένα RNA απταμερές (aptamer). Τα απταμερή, είναι μια σχετικά νέα κατηγορία φαρμάκων. Πρόκειται για RNA ή DNA ολιγονουκλεοτίδια που επιλέχτηκαν για την ιδιότητά τους να προσδένονται πολύ ισχυρά και με μεγάλη εξειδίκευση με πρωτεΐνες⁽³⁷⁾. Ήταν το πρώτο φάρμακο με δράση anti-VEGF που εγκρίθηκε από τον οργανισμό φαρμάκων των Ηνωμένων Πολιτειών (FDA) το Δεκέμβριο του 2004, με τη μορφή ενδοφθάλμιας ένεσης για τη θεραπεία της υγρού τύπου AMD⁽³⁸⁾. Αυτό το φάρμακο στοχεύει και μπλοκάρει μόνο έναν ισότυπο του VEGF (VEGF-165) (Εικ. 16), και αποτελέσματα από κλινικές μελέτες έδειξαν ότι παρόλο που σημείωσε κάποια πρόοδο στη θεραπεία της υγρού τύπου AMD, είχε περιορισμένη θεραπευτική ισχύ. Η μέτρια απόδοση και το υψηλό κόστος αυτού του φαρμάκου, μαζί με τα νεότερα δημοσιευμένα ελπιδοφόρα αποτελέσματα της δράσης του ranibizumab, μείωσαν τον ενθουσιασμό που αρχικά προκάλεσε η χρήση του pegaptanib.



Εικόνα 16: Το pegaptanib μπλοκάρει το VEGF-165.

1.6.3 RANIBIZUMAB

Η μεγαλύτερη πρόοδος στη διαχείριση της νεοαγγειακής ΗΕΩ αυτή τη στιγμή είναι το νέο φάρμακο ranibizumab (Lucentis®), το οποίο φαίνεται να έχει τη μεγαλύτερη ισχύ από κάθε άλλη θεραπευτική προσέγγιση ως τώρα. Το ranibizumab, παλιότερα γνωστό ως RhuFab V2, είναι ένα γενετικά ανασυνδυασμένο εξανθρωπισμένο τμήμα μονοκλωνικού αντισώματος IgG1 κ-ισοτύπου. Εξουδετερώνει όλες τις μορφές του VEGF-A, σε αντίθεση με το pegaptanib που στρέφεται μόνο κατά του VEGF-165. Το μοριακό του βάρος είναι περίπου 48 kDa. Παράγεται σε ένα σύστημα έκφρασης της *Escherichia coli* και σχεδιάστηκε για ενδοφθάλμια χρήση. Εγκρίθηκε από τον FDA το 2006 για τη θεραπεία όλων των αγγειογραφικών τύπων της υποωχρικής νεοαγγειακής ΗΕΩ^(39,40). Ένα αποτελεσματικό πρωτόκολλο χρήσης του είναι αρχικά 3 ενέσεις ranibizumab (0,5 mg) σε μηνιαία βάση. Έπειτα επανάληψη της δόσης αν παρατηρηθεί κάτι από τα εξής στις επόμενες επισκέψεις: απώλεια 5 γραμμάτων σε ETDRS charts συνυπάρχουσα με υγρό στην ωχρά σύμφωνα με το OCT, αύξηση του πάχους του κεντρικού αμφιβληστροειδή πάνω από 100 μm στο OCT, νέα κλασική CNV, νέα αιμορραγία στην ωχρά, επίμονο υγρό στην ωχρά ανιχνεύσιμο από το OCT τουλάχιστον ένα μήνα μετά την προηγούμενη ένεση ranibizumab⁽⁴¹⁾.

1.6.4 BEVACIZUMAB

Το Bevacizumab (Avastin®) είναι ένα γενετικά ανασυνδυασμένο εξανθρωπισμένο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG1, μοριακού βάρους 149 kDa⁽⁴²⁾. Παράγεται από σύστημα έκφρασης σε κύτταρα ωθήκης Ιαπωνικού χάμστερ. Αρχικά σχεδιάστηκε ως ένα ενδοφλέβιο φάρμακο για την αντιμετώπιση του μεταστατικού καρκίνου του κόλου του εντέρου σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία. Αυτό το anti-VEGF αντίσωμα, με παρόμοιες ικανότητες πρόσδεσης με αυτές του ranibizumab, μελετήθηκε πρόσφατα ως μη εγκεκριμένη θεραπεία για την υγρού τύπου AMD, καθώς είναι χαμηλού κόστους. Παρόλο που το ranibizumab έχει μικρότερο μοριακό βάρος, ισχυρότερη ικανότητα πρόσδεσης στο VEGF και μπορεί να διεισδύει καλύτερα στον αμφιβληστροειδή^(43, 44), υπάρχει ακόμη κάποιος ενθουσιασμός από τα

αποτελέσματα μελετών σχετικά με τη θεραπευτική ισχύ του bevacizumab. Όπως και το ranibizumab, έτσι και το bevacizumab συνδέεται και παρεμποδίζει όλους τους τύπους του VEGF-A και προέρχεται από το ίδιο μονοκλωνικό αντίσωμα. Ωστόσο, το ranibizumab είναι γενετικά σχεδιασμένο με ειδικό τρόπο ώστε να αυξάνεται η ικανότητα σύνδεσης και παρεμπόδισης του αυξητικού παράγοντα. Στο ranibizumab το τμήμα του αντισώματος που συνδέεται (Fab) διαφέρει από το bevacizumab κατά 6 αμινοξέα, 5 στη βαρέα αλυσίδα και 1 στην ελαφριά⁽⁴²⁾.

Τελειώνοντας με τις anti-VEGF θεραπείες για τον οφθαλμό θα ήταν χρήσιμο να σημειωθεί πως υπάρχει ένα νέο και υποσχόμενο φάρμακο, το aflibercept (VEGF Trap-Eye). Πρόκειται για μια πρωτεΐνη που μπλοκάρει όλους τους τύπους του VEGF-A και τους PlGF-1 και 2⁽⁴⁵⁾

1.7 ΟΠΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ ΣΥΝΟΧΗΣ (OCT)^(12, 22)

Η οπτική τομογραφία συνοχής (Optical Coherence Tomography-OCT) είναι μια σχετικά νέα τεχνική που αναπτύχθηκε το 1991 και από τότε χρησιμοποιείται στην ιατρική πράξη με ολοένα αυξανόμενο ρυθμό καθώς πρόκειται για μία μη επεμβατική μέθοδο που επιτυγχάνει in vivo απεικόνιση ιστών, χωρίς να είναι απαραίτητη η λήψη ιστολογικού δείγματος (βιοψία) και η ιστοπαθολογική εξέταση με συνήθεις μεθόδους (επίστρωση δείγματος, χρώση και εξέταση με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο).

Η οπτική τομογραφία συνοχής είναι η πιο ακριβής και ευαίσθητη μέθοδος για τη μέτρηση του πάχους του αμφιβληστροειδή in vivo.

Έχει τη δυνατότητα να πραγματοποιεί σαρώσεις υψηλής διακριτικής ικανότητας, της τάξης των 1-15μm, ανάλυση η οποία είναι 1 με 2 τάξης μεγέθους μεγαλύτερη από απεικονιστικές μεθόδους, όπως υπερηχογραφία, μαγνητική τομογραφία ή υπολογιστική τομογραφία και σε αντίθεση με άλλες μεθόδους η τεχνική της οπτικής τομογραφίας συνοχής είναι σε θέση να διεισδύει σημαντικά βαθύτερα στους υπό εξέταση ιστούς π.χ. το βάθος εξέτασης είναι 3 φορές μεγαλύτερο συγκριτικά με τον μεγαλύτερο ανταγωνιστή του το ομοεστιακό μικροσκόπιο. Επίσης, επιτυγχάνει διαστρωματική (cross-sectional), δισδιάστατη ή τρισδιάστατη απεικόνιση των εσωτερικών μικροδομών των βιολογικών ιστών υπολογίζοντας τον χρόνο καθυστέρησης του ανακλώμενου ή διαχεόμενου φωτός. Ο όλη εξέταση ολοκληρώνεται σε μικρό χρόνο, γεγονός πολύ σημαντικό για την καθημερινή ιατρική πράξη.

Ερμηνεία

Η απεικόνιση στην οπτική τομογραφία συνοχής καθορίζεται από τις οπτικές ιδιότητες του αμφιβληστροειδή και αποτελεί καταγραφή του ανακλώμενου φωτός. Έτσι, λοιπόν, το σήμα που λαμβάνουμε από διαφορετικές στιβάδες είναι

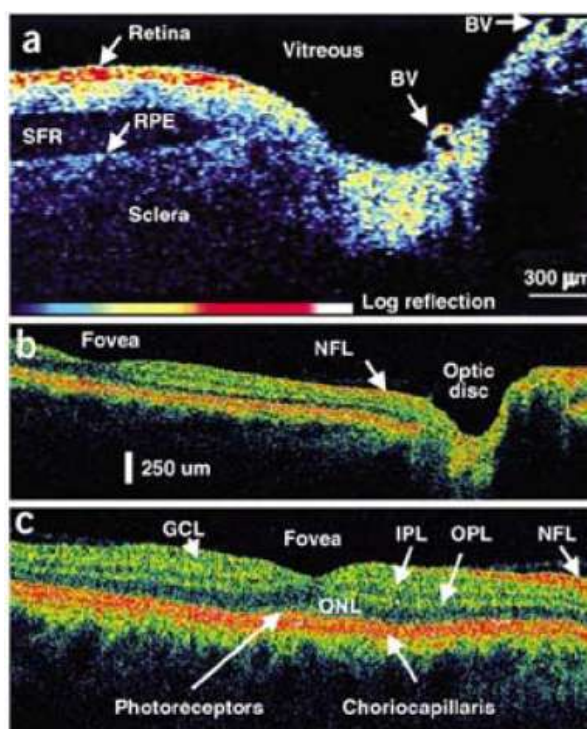
αποτέλεσμα της διαφοράς τους στο μέσο δείκτη διάθλασης. Καθοριστική παράμετρος στην ερμηνεία της εξέτασης είναι η εξασθένηση του φωτός κατά τη διαδρομή του προς και από το σημείο ανάκλασης. Η ένταση του καταγραφμένου σήματος εξαρτάται από το ποσοστό ανάκλασης στο σημείο, αλλά και από το ποσοστό του φωτός που απορροφήθηκε, ανακλάστηκε ή σκεδάστηκε σε άλλες κατευθύνσεις κατά τη διαδρομή.

Οι εικόνες στην οπτική τομογραφία συνοχής (Εικ. 17) βρίσκονται σε πλήρη συμφωνία με τη μορφολογία του αμφιβληστροειδή, όπως έχει διαπιστωθεί σε ιστολογικές μελέτες.

Η πρώτη, κυμαινόμενου πάχους, κόκκινη στιβάδα στην εσωτερική επιφάνεια του αμφιβληστροειδή με υψηλή ανακλαστικότητα είναι η *στιβάδα των νευρικών ινών* (*nerve fiber layer, NFL*), η οποία είναι παχύτερη κοντά στην οπτική θηλή και λεπτότερη προς την ωχρά.

Με μαύρο και μπλε χρώμα λόγω χαμηλής ανακλαστικότητας απεικονίζονται η *στιβάδα των γαγγλιακών κυττάρων* (*ganglion cell layer, GCL*), η *έσω και η έξω κοκκώδης στιβάδα* (*inner, outer nuclear layer, INL, ONL*).

Η *έσω δικτυωτή στιβάδα* έχει ελαφρώς μεγαλύτερη ανακλαστικότητα (*inner plexiform layer, IPL*), ενώ η *έξω δικτυωτή στιβάδα* (*outer plexiform layer, OPL*) έχει αυξημένη ανακλαστικότητα.



Εικόνα 17: Διαστρωματική απεικόνιση του αμφιβληστροειδή (a) στην περιοχή του οπτικού νεύρου (b) και στην περιοχή της ωχράς (c).

Το όριο μεταξύ *έσω και έξω τμήματος των φωτοϋποδοχέων* καταγράφεται ως μια λεπτή κόκκινη γραμμή υψηλής ανακλαστικότητας ακριβώς πάνω από το μελάγχρουν επιθήλιο, πιθανώς λόγω της διαφορετικής διάθλασης μεταξύ του έσω τμήματος και του καλά οργανωμένου με πολλαπλούς δίσκους πλούσιους σε ροδοψίνη έξω τμήματος. Το ύψος της γραμμής αυτής αυξάνεται στο κεντρικό βοθρίο λόγω της αύξησης του μήκους του έξω τμήματος των κωνίων στην περιοχή αυτή.

Μερικές φορές πάνω από το μελάγχρουν επιθήλιο καταγράφεται λεπτή γραμμή ελαφρά αυξημένης ανακλαστικότητας, αλλά σε σαφώς μικρότερο βαθμό από αυτήν το φωτοϋποδοχέων, που αντιστοιχεί στην *έξω αφοριστική μεμβράνη*.

Η παχιά κόκκινη επιφάνεια υψηλής ανακλαστικότητας, που είναι εμφανής κάτω από τη στιβάδα των φωτοϋποδοχέων, καταγράφει το **μελάγχρουν επιθήλιο** και τα *χοριοτριχοειδή*. Τα κοκκία μελανίνης τα οποία περιέχονται στα κύτταρα του μελαγχρόου επιθηλίου σκεδάζουν έντονα το φως. Για το λόγο αυτό το μελάγχρουν επιθήλιο εμφανίζει υψηλής έντασης σήμα και προκαλεί ισχυρή εξασθένηση του φωτός που προέρχεται από τα υποκείμενα στρώματα. Λόγω της γεινίασης του μελαγχρόου επιθηλίου με τα χοριοτριχοειδή, συχνά δεν είναι δυνατόν να διαχωριστούν τα δύο αυτά διαφορετικά ανατομικά στοιχεία.

Κάτω από τη στιβάδα των χοριοτριχοειδών καταγράφονται αδύναμα σήματα μαύρου και μπλε χρώματος (λόγω εξασθένησης του οπτικού σήματος) που αντιστοιχούν στον *χοριοειδή*. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι η διείσδυση του φωτός κάτω από το επίπεδο του μελαγχρόου επιθηλίου είναι περιορισμένη.

Το *κεντρικό βοθρίο* καταγράφεται χαρακτηριστικά με λεπτότερο πάχος *αμφιβληστροειδή* και αυξημένη στιβάδα φωτοϋποδοχέων. Τα *αιμοφόρα αγγεία του αμφιβληστροειδή* προκαλούν έντονη αντανάκλαση του φωτός και σκίαση των βαθύτερων στιβάδων.

Με τη χρήση της οπτικής τομογραφίας συνοχής είμαστε σε θέση να αναγνωρίσουμε διάφορες παθολογικές καταστάσεις του αμφιβληστροειδή.

Οι χοριοειδικές νεοαγγειακές μεμβράνες κλασσικού τύπου στην Οπτική Τομογραφία Συνοχής απεικονίζονται ως ανώμαλες, ατρακτοειδείς ή οζώδεις παχύνσεις του συμπλέγματος μελαγχρόου επιθηλίου-μεμβράνης Bruch-χοριοτριχοειδών με σχετικά σαφή άκρα που υποδηλώνουν τα όρια τους.

Οι χοριοειδικές νεοαγγειακές μεμβράνες κρύφιου τύπου, όπως αναφέρθηκε, διακρίνονται στις ινοαγγειακές αποκολλήσεις του μελαγχρόου επιθηλίου και στις όψιμες διαρροές αδιευκρίνιστης αιτιολογίας. Οι πρώτες στην Οπτική Τομογραφία Συνοχής απεικονίζονται ως υπεγέρσεις του συμπλέγματος μελαγχρόου επιθηλίου-μεμβράνης του Bruch-χοριοτριχοειδών με ήπια αντανάκλαση προς τις χοριοειδικές στιβάδες. Ορισμένες φορές η κρύφια νεοαγγείωση απεικονίζεται στα όρια του υπεγεργμένου μελαγχρόου επιθηλίου. (Αναλύονται καλύτερα στη συνέχεια.) Οι όψιμες διαρροές αδιευκρίνιστης αιτιολογίας δεν παρουσιάζουν τυπική εικόνα στο OCT. Απεικονίζονται ως διάχυτες, ανώμαλες παχύνσεις του συμπλέγματος μελαγχρόου επιθηλίου-μεμβράνης Bruch-χοριοτριχοειδών. Ενίοτε αποκαλύπτονται μικρές αποκολλήσεις του μελαγχρόου επιθηλίου που δεν ήταν αντιληπτές στη φλουοροαγγειογραφία.

Η ύπαρξη χοριοειδικών νεοαγγειακών μεμβρανών στην ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας υγρού τύπου συνοδεύεται από δευτερογενή ευρήματα από τον αμφιβληστροειδή. Η ορώδης διαρροή από τις χοριοειδικές νεοαγγειακές μεμβράνες προκαλεί συσσώρευση υγρού είτε υπαμφιβληστροειδικά είτε ενδοαμφιβληστροειδικά.

Το υπαμφιβληστροειδικό υγρό απεικονίζεται ως ένα οπτικά κενός χώρος μεταξύ του μεταξύ των αμφιβληστροειδικών στιβάδων και του συμπλέγματος μελαγχρόου επιθηλίου-μεμβράνης Bruch-χοριοτριχοειδών.

Το ενδοαμφιβληστροειδικό υγρό μπορεί να είναι είτε διάχυτο, οπότε απεικονίζεται ως αύξηση του πάχους των στιβάδων του αμφιβληστροειδούς, είτε κυστοειδές με τη μορφή στρογγυλών οπτικά κενών χώρων (κύστεων) μέσα στις αμφιβληστροειδικές στιβάδες.

Η αρχιτεκτονική των αμφιβληστροειδικών στιβάδων και το φυσιολογικό εντύπωμα της ωχράς κηλίδας μπορούν επίσης να διαταραχθούν από την ύπαρξη χοριοειδικών νεοαγγειακών μεμβρανών.

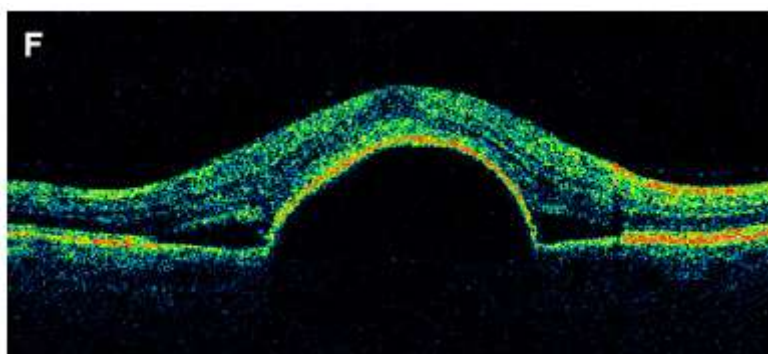
Οι αιμορραγίες είναι ένα ακόμη σύνηθες εύρημα στην εξιδρωματική μορφή της ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς κηλίδας. Αυτές μπορεί να βρίσκονται είτε υπό το μελάγχρουν επιθήλιο, είτε υπό τον αμφιβληστροειδή. Στην πρώτη περίπτωση, το μεν μελάγχρουν επιθήλιο απεικονίζεται υπερυψωμένο αλλά φυσιολογικού πάχους με παρουσία υποκείμενης εστίας υψηλής ανακλαστικότητας που υποδηλώνει την αιμορραγία. Λόγω της σκίασης προς τους αμέσως υποκείμενους ιστούς, το σήμα του χοριοειδούς εμφανίζεται μειωμένο. Στη δεύτερη περίπτωση, η αιμορραγία απεικονίζεται ως εστία υψηλής ανακλαστικότητας μεταξύ των επηρμένων αμφιβληστροειδικών στιβάδων και του μελαγχρόου επιθηλίου, το οποίο, λόγω της σκίασης από το έντονο σήμα της αιμορραγίας, εμφανίζεται λεπτυσμένο.

Ο ινώδης ιστός, ο οποίος αποτελεί συστατικό του νεοαγγειακού σχηματισμού, με διαφορετικό ποσοστό συμμετοχής ανάλογα με το στάδιο της νόσου, απεικονίζεται ως υψηλής ανακλαστικότητας πάχυνση του συμπλέγματος μελαγχρόου επιθηλίου-μεμβράνης Bruch- χοριοτριχοειδών.

1.7.1 ΟΣΤ ΚΑΙ ΑΠΟΚΟΛΛΗΣΗ ΤΟΥ ΜΕΛΑΓΧΡΟΥ ΕΠΙΘΗΛΙΟΥ

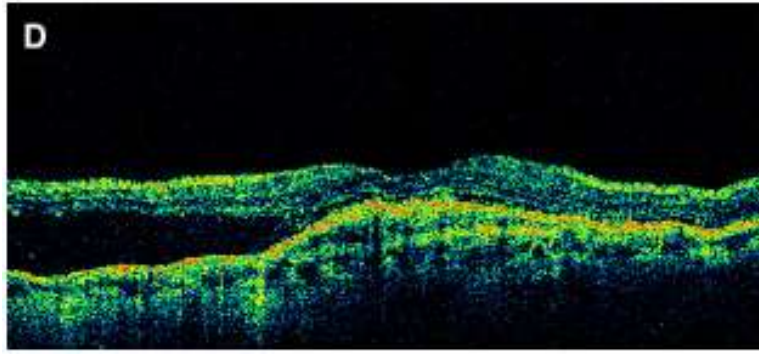
Η *ορώδης αποκόλληση του ΜΕ* σε έδαφος ΗΕΩ απεικονίζεται ως ομαλή, θολωτή υπέγερση του μελαγχρόου επιθηλίου που εμφανίζεται εντελώς κενή οπτικά (Εικ. 18). Τα χαρακτηριστικά των βαθύτερων στιβάδων του χοριοειδούς σκιαγραφούνται καλά, σε αντίθεση με την *αιμορραγική αποκόλληση του μελαγχρόου επιθηλίου*,

όπου η απεικόνισή τους είναι δυσχερής λόγω της διάσπασης του φωτεινού σήματος από τη συλλογή υπαμφιβληστροειδικού αίματος. Σε περίπτωση που συνυπάρχει χοριοειδική νεοαγγείωση κάτω από την ορώδη αποκόλληση του ΜΕ, είναι δύσκολα ή και σπανίως ορατή στο OCT.



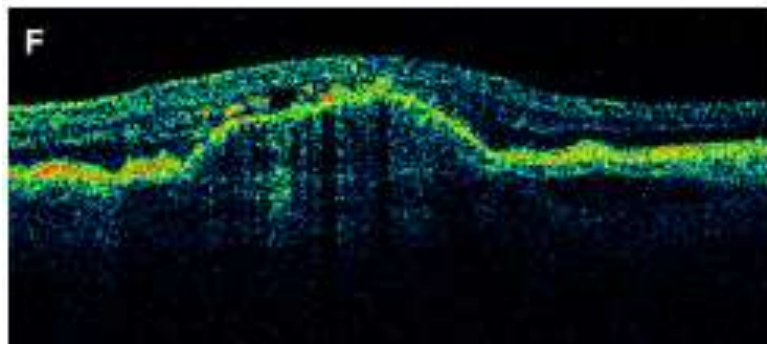
Εικόνα 18: Οπτική τομογραφία Συνοχής 90°, που αποκαλύπτει μια μεγάλη υποωχρική ορώδη αποκόλληση του ΜΕ. (Συνυπάρχει μικρή αποκόλληση του αμφιβληστροειδή).

Η *ινοαγγειακή αποκόλληση του ΜΕ* απεικονίζεται ως μια καλά ορισμένη ανύψωση του ΜΕ, με την κοιλότητα κάτω από την αποκόλληση να είναι υψηλής ανακλαστικότητας κι ετερογενής, λόγω του ινώδους σχηματισμού (Εικ.19). Μόνο μέρος της κοιλότητας φαίνεται οπτικά κενό και γεμάτο με υγρό. Η υψηλή ανακλαστικότητα συνήθως περιορίζεται σε μια μικρή ζώνη κάτω από το ΜΕ, αλλά μπορεί και να γεμίσει ολόκληρη την κοιλότητα. Η χοριοειδική νεοαγγείωση στις ινοαγγειακές αποκολλήσεις του ΜΕ είναι σπάνια ορατή στο OCT, σε αντίθεση με την ICG-αγγειογραφία. Σημεία ενεργητικότητας στο OCT είναι υπερανακλαστικές κηλίδες, πυκνές ζώνες κι αλλαγές σε εξωτερικές στιβάδες του αμφιβληστροειδή. Συχνά, όπως και οι ορώδεις αποκολλήσεις με αγγειωμάτωση μπορεί να εκλάβει πολυλοβωτή εμφάνιση με κυματοειδή επιφάνεια και πιο επίπεδο προφίλ.



Εικόνα 19: Οπτική τομογραφία συνοχής. Ινοαγγειακή αποκόλληση του ΜΕ με πάχυνση του ΜΕ και διακοπές τις συνέχειάς του που αναπαριστούν τη χοριοειδική νεοαγγείωση. Μεγάλη συσσώρευση υπαμφιβληστροειδικού κι ενδοαμφιβληστροειδικού υγρού περιφερικά της αποκόλλησης του ΜΕ.

Στην *drusenoid* αποκόλληση του ΜΕ, το ανυψωμένο ΜΕ μπορεί να παραμένει φυσιολογικό κι ομοιογενές ή και να παχαίνει και να εμφανίζει ανωμαλίες στο OCT (Εικ. 20). Εμφανίζονται πολλά drusen κοντά στο ΜΕ. Η κοιλότητα της αποκόλλησης δεν είναι κενή οπτικά, αλλά έχει σχετικά υψηλή ανακλαστικότητα, όπως αυτή των μαλακών drusen, αφήνοντας εμφανή τη μεμβράνη του Bruch. Μπορεί να υπάρχουν μικρά φαινόμενα σκιάς.



Εικόνα 20: Οβελιαία τομή Οπτικής Τομογραφίας Συνοχής. Μικρές ανυψώσεις του ΜΕ περιβάλλουν μια μεγάλη κεντρική drusenoid αποκόλληση του ΜΕ. Οι ανυψώσεις του ΜΕ έχουν στερεό υλικό υψηλής ανακλαστικότητας. Μικρές υπερμελαγχρωματικές περιοχές πάνω από τις ανυψώσεις του ΜΕ προκαλούν φαινόμενα σκιάς. Απουσία υπαμφιβληστροειδικού υγρού.

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Σκοπός αυτής της εργασίας είναι η αναδρομική εκτίμηση των μορφολογικών μεταβολών του μεγέθους της αποκόλλησης του μελαγχρόου επιθηλίου (PED) με βάση την οπτική τομογραφία συνοχής (OCT). Η μελέτη αυτή αφορά ασθενείς με υγρού τύπου ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με ενδοφθάλμιες ενέσεις anti-VEGF.

Επιπλέον, θα εκτιμηθεί η ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ των μεταβολών της μορφολογίας του PED και των μεταβολών της οπτικής οξύτητας (BCVA) των ασθενών.

Επιπρόσθετα, θα συγκριθούν κατά ζεύγη η οπτική οξύτητα και ο αριθμός των ενέσεων με μια ομάδα ασθενών (ομάδα ελέγχου), οι οποίοι εμφανίζουν υγρού τύπου ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας, έχουν λάβει θεραπεία με ενδοφθάλμιες ενέσεις anti-VEGF, αλλά δεν εμφανίζουν αποκόλληση του μελαγχρόου επιθηλίου στην Οπτική Τομογραφία Συνοχής (OCT).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

2.1 ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Στη μελέτη αυτή συμμετείχαν συνολικά 60 οφθαλμοί, 58 ασθενών (12 άντρες και 46 γυναίκες), ταξινομημένοι σε 2 ομάδες των 30 οφθαλμών η κάθε μια. Οι ασθενείς αυτοί είχαν υποβληθεί σε ενδοφθάλμιες ενέσεις παραγόντων anti-VEGF λόγω υγρού τύπου ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς κηλίδας, στην Οφθαλμολογική κλινική του Περιφερειακού Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου Κρήτης κατά το χρονικό διάστημα Φεβρουάριος 2007 έως Μάιος 2011.

Πρόκειται για αναδρομική διαχρονική μελέτη παρατήρησης η οποία πραγματοποιήθηκε στο τμήμα Βυθού της Οφθαλμολογικής κλινικής του Περιφερειακού Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου Κρήτης και διήρκεσε 6 μήνες (Δεκέμβριος 2010-Μάιος 2011). Μελετήθηκαν συνολικά 459 ιστορικά ασθενών από τα αρχεία του τμήματος με σκοπό την εύρεση των ασθενών που πληρούσαν τα απαραίτητα κριτήρια.

2.1.1 ΣΥΓΚΡΟΤΗΣΗ ΟΜΑΔΑΣ ΜΕ ΑΠΟΚΟΛΛΗΣΗ ΤΟΥ ΜΕΛΑΓΧΡΟΥΟΥ ΕΠΙΘΗΛΙΟΥ (PED GROUP)

Σε πρώτο χρόνο αναζητήθηκαν ασθενείς με αποκόλληση του μελαγχρόου επιθηλίου τους (PED group). Ανευρέθηκαν 30 οφθαλμοί, 28 ασθενών (6 άντρες και 22 γυναίκες), που πληρούσαν τα παρακάτω κριτήρια.

Κριτήρια συμμετοχής στη μελέτη για το PED group:

1. Ασθενείς με υγρού τύπου ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας.
2. Θεραπεία με ενδοφθάλμιες ενέσεις anti-VEGF.
3. Εμφανής αποκόλληση του μελαγχρόου επιθηλίου στην Οπτική Τομογραφία Συνοχής (OCT) πριν την έναρξη της θεραπείας με anti-VEGF.

Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη για το PED group:

1. Επιπλοκές μετά την ένεση.
2. Άλλη παθολογία από τον οφθαλμό που θα μπορούσε να επηρεάσει τη μελέτη.
3. Χειρουργείο καταρράκτη ή οποιαδήποτε χειρουργική παρέμβαση θα μπορούσε να επηρεάσει την οπτική οξύτητα των ασθενών κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης.
4. Απουσία Οπτικής Τομογραφίας Συνοχής (OCT) πριν την έναρξη της θεραπείας με ενδοφθάλμιες ενέσεις anti-VEGF.
5. Κακής ποιότητας OCT.
6. Ελλιπή στοιχεία από τα ιστορικά των ασθενών όσον αφορά την οπτική οξύτητα και τον αριθμό των ενδοφθάλμιων ενέσεων anti-VEGF.
7. Ελλιπή στοιχεία από τα αρχεία του OCT.
8. Χρόνος παρακολούθησης μικρότερος από 6 μήνες.

2.1.2 ΣΥΚΡΟΤΗΣΗ ΟΜΑΔΑΣ ΕΛΕΓΧΟΥ (CONTROL GROUP)

Σε δεύτερο χρόνο, αναζητήθηκε μια ομάδα ελέγχου (control group) που να μην εμφάνιζε αποκόλληση του μελαγχρόου επιθηλίου στο OCT. Ανευρέθησαν 30 οφθαλμοί (30 ασθενών, 6 άντρες και 24 γυναίκες) και πάλι από τα αρχεία των ιστορικών του τμήματος, οι οποίοι αντιστοιχίστηκαν ένας προς έναν με την ομάδα με την αποκόλληση του μελαγχρόου επιθηλίου (PED group). Συγκεκριμένα η ομάδα ελέγχου πληρούσε τα εξής κριτήρια:

Κριτήρια συμμετοχής για την ομάδα ελέγχου:

1. Ασθενείς με υγρού τύπου ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας.
2. Θεραπεία με ενδοφθάλμιες ενέσεις anti-VEGF.
3. Πλήρωση κριτηρίων αντιστοίχισης με το PED group.

Κριτήρια αποκλεισμού για το control group:

1. Ίδια με του PED group

2. Εμφάνιση αποκόλλησης του μελαγχρόου επιθηλίου στο OCT όχι μόνο πριν την έναρξη της θεραπείας με ενδοφθάλμιες ενέσεις anti-VEGF αλλά και κατά τη διάρκεια του χρόνου παρακολούθησης.

Κριτήρια αντιστοίχισης με το PED group:

1. ίδιο φύλο
2. ίδια βέλτιστα διορθωμένη οπτική οξύτητα (BCVA) πριν την πρώτη ένεση anti-VEGF ($\pm 0.1 \log\text{MAR}$)
3. παρόμοια ηλικία (± 10 έτη)

2.1.3 ΧΡΟΝΟΣ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ

Όπως είναι λογικό οι ασθενείς που συμμετείχαν στην αναδρομική αυτή μελέτη δεν είχαν όλοι κοινό χρονικό διάστημα που επισκέπτονταν το τμήμα βυθού. Όταν έγινε ο σχηματισμός των 2 αυτών ομάδων, αντιστοιχίστηκαν έναν προς έναν οι ασθενείς της ομάδας με την αποκόλληση του μελαγχρόου επιθηλίου (PED group) με τους ασθενείς της ομάδας ελέγχου (control group). Κάθε ζευγάρι αντιστοίχισης αποτελείται από 2 άτομα, ένα από κάθε ομάδα. Η σύγκριση στις μεταβολές της οπτικής οξύτητας και στον αριθμό των ενέσεων μεταξύ των 2 ομάδων έγινε κατά ζεύγη, στον κοινό χρόνο παρακολούθησης του (follow up, FU) κάθε ζεύγους. Στα ίδια χρονικά διαστήματα εξετάστηκαν και οι μεταβολές της μορφολογίας της αποκόλλησης του μελαγχρόου επιθηλίου του PED group.

Οι χρόνοι παρακολούθησης μεταξύ των ζευγαριών ποίκιλλαν, έχοντας ως ελάχιστο όριο τους 6 μήνες παρακολούθησης, αυξανόμενοι κατά εξάμηνα. Ο μέσος όρος του χρόνου παρακολούθησης ήταν 19,8 μήνες με τυπική απόκλιση 10,7 μήνες. Στον Πίνακα 2 παρατίθενται αναλυτικά τα στοιχεία σχετικά με το χρόνο παρακολούθησης.

Μήνες παρακολούθησης	Αριθμός ζευγών
6	4
12	8
18	7
24	4
30	2
36	3
42	2
Σύνολο ζευγών:	30
Μ.Ο. χρόνου παρακολούθησης (FU): 19,8 μήνες (± 10,7 μήνες)	

Πίνακας 2: Αριθμός των ζευγών ασθενών με τον αντίστοιχο χρόνο παρακολούθησής τους. Παρατηρούμε πως όλα τα ζεύγη δεν είχαν το ίδιο follow up.

Συνοψίζοντας, στον Πίνακα 3 παρατίθενται κάποια στοιχεία για τις 2 ομάδες.

Groups	n (οφθαλμοί)	Mean FU (μήνες)	Min FU (μήνες)	Max FU (μήνες)	Mean age (έτη)
PED	30	19.8 (sd: ±10,7)	6	42	75,7 (sd: ±5,8)
Control	30	ίδιο	ίδιο	ίδιο	77,7 (sd: ±6,2)

Πίνακας 3: Χαρακτηριστικά των 2 ομάδων (PED και control). (n: αριθμός οφθαλμών, Mean FU: μέσος χρόνος παρακολούθησης, Min FU: ελάχιστος χρόνος παρακολούθησης, Max FU: μέγιστος χρόνος παρακολούθησης, Mean age: μέσος όρος ηλικίας).

2.1.4 ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΥΓΡΟΥ ΤΥΠΟΥ ΗΛΙΚΙΑΚΗ ΕΚΦΥΛΙΣΗ ΩΧΡΑΣ ΚΗΛΙΔΑΣ

- Επισκόπηση του οφθαλμού και των εξαρτημάτων του.
- Εκτίμηση της βέλטיστα διορθωμένης οπτικής οξύτητας (best corrected visual acuity-BCVA) πρώτα χωρίς pinhole κι έπειτα με pinhole.

Τα οπτότυπα που χρησιμοποιούνται είναι οι τροποποιημένοι ETDRS πίνακες του Πανεπιστημίου Κρήτης (Εικ. 21) και τοποθετούνται σε απόσταση 4 μέτρων από τον εξεταζόμενο. Τα γράμματα των πινάκων απαντώνται τόσο στο λατινικό όσο και στο ελληνικό αλφάβητο, κι έτσι η χρήση τους δε δυσκολεύει τους εξεταζόμενους. Η καταγραφή στα ιστορικά των ασθενών της οπτικής οξύτητα γίνεται σε κλίμακα Snellen (ft).



Εικόνα 21: Τροποποιημένοι ETDRS πίνακες Πανεπιστημίου Κρήτης

- Εξέταση στη σχισμοειδή λυχνία, η αποτελεί το κυριότερο όργανο εξέτασης των προσθίων μορίων του οφθαλμού.
- Εξέταση με Οπτική Τομογραφία Συνοχής (OCT).

Οι ασθενείς με ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας υγρού τύπου υπό anti-VEGF, υποβάλλονται σε εξέταση με Οπτική Τομογραφία Συνοχής σε κάθε τους εξέταση/επανεξέταση στο τμήμα βυθού του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου, για την παρακολούθηση της πορείας της νόσου τους και την εκτίμηση της αναγκαιότητας για νέα ένεση anti-VEGF. Για την πραγματοποίηση της εξέτασης (OCT) σε κάθε περίπτωση οι κόρες των ασθενών ήταν μυδριασμένες. Κατά κανόνα για τη μυδρίαση χρησιμοποιούνται τροπικαμίδη (tropical 0,5%) και φαινυλεφρίνη (phenylephrine 5%). Ο τύπος του μηχανήματος που χρησιμοποιήθηκε ήταν OCT3 (Stratus OCT, Carl Zeiss Ophthalmic Systems, Inc. Humphrey Division, Dublin, CA, USA)^(46, 47). Το πρωτόκολλο “macular thickness scan” επιλέχθηκε για να επιτευχθούν έξι σαρώσεις εστιασμένες στο κεντρικό βοθρίο της ωχράς. Η κάθε μια από αυτές έχει μήκος 6,0 mm και είναι ακτινοειδώς διατεταγμένες σε ίσες γωνίες (30°) με κέντρο το κεντρικό βοθρίο. Για να επιτευχθούν σωστά εστιασμένες σαρώσεις, η ικανότητα των ασθενών να εστιάζουν αλλά και του χειριστή να αναγνωρίζει ανατομικά οδηγιά σημεία της ωχράς είναι απαραίτητες.

- Βυθοσκόπηση, η οποία περιλαμβάνει την εξέταση του υαλοειδούς, του αμφιβληστροειδή με τις αρτηρίες και φλέβες, του οπτικού νεύρου και του χοριοειδή.

Για τη λήψη επαρκών πληροφοριών είναι απαραίτητη η μυδρίαση της κόρης με μυδριατικά βραχείας δράσης, όπως αυτά που αναφέρθηκαν.

2.1.5 ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΕΝΕΣΕΩΝ ANTI-VEGF

Όλοι οι ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη είχαν λάβει θεραπεία σε παλαιότερο χρόνο με ενδοφθάλμιες ενέσεις anti-VEGF. Ο anti-VEGF παράγοντας που χρησιμοποιείται κατά βάση στο τμήμα βυθού της Οφθαλμολογικής κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου είναι το ranibizumab (Lucentis®). Η ποσότητα του φαρμάκου που ενίεται είναι 0,05 mL. Η διαδικασία της ένεσης περιλαμβάνει την ενστάλαξη τοπικά ωδιούχου ποβιδόνης 5%, τοπικών αναισθητικών (τετρακαΐνη), την εφαρμογή αποστειρωμένου βλεφαροδιαστολέα και οφθαλμικού διαβήτη, τη χρήση αποστειρωμένων γαντιών και την ενστάλαξη τοπικών αντιβιοτικών μετά την ένεση (τομπραμυκίνη).

Το πρωτόκολλο χρήσης των anti-VEGF για την υγρού τύπου ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας που εφαρμόζεται στο τμήμα βυθού της Οφθαλμολογικής κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου έχει ως εξής:

- αρχικά: 3 ενέσεις σε μηνιαία βάση (1 το μήνα).
Επανάληψη της ένεσης εφ' όσον συμβεί κάτι από τα παρακάτω:
- απώλεια 5 γραμμάτων σε ETDRS πίνακα συνυπάρχουσα με υγρό στην ωχρά σύμφωνα με το OCT
- αύξηση του πάχους του κεντρικού αμφιβληστροειδή πάνω από 100 μm στο OCT
- εμφάνιση νέας κλασσικής χοριοειδικής νεοαγγείωσης
- εμφάνιση νέας αιμορραγίας στην ωχρά
- επίμονο υγρό στην ωχρά ανιχνεύσιμο από το OCT τουλάχιστον ένα μήνα μετά την προηγούμενη ένεση

2.1.6 ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ-ΚΑΤΑΓΡΑΦΗΣ

Όπως ήδη αναφέρθηκε, πρόκειται για αναδρομική μελέτη η οποία βασίστηκε στη συλλογή δεδομένων από τα αρχεία των ιστορικών των ασθενών και τα αρχεία των Οπτικών Τομογραφιών Συνοχής (OCT).

Όσον αφορά την ομάδα με την αποκόλληση του μελαγχρόου επιθηλίου (PED group), οι μεταβολές της μορφολογίας του μεγέθους της αποκόλλησης του μελαγχρόου επιθηλίου εκτιμήθηκαν ποιοτικά από 3 ανεξάρτητους παρατηρητές με τη βοήθεια των αρχείων του OCT stratus του τμήματος, αφού εξετάστηκαν όλες οι τομές σε κάθε λήψη. Οι 3 παρατηρητές μελέτησαν το αρχείο των Οπτικών Τομογραφιών Συνοχής των ασθενών του PED group, σε διαφορετικούς χρόνους, χωρίς να γνωρίζουν τα αποτελέσματα της αξιολόγησης των υπολοίπων παρατηρητών. Τα αποτελέσματα και των 3 συμφωνούσαν μεταξύ τους.

Συμπληρωματικά όπου χρειάστηκε μελετήθηκε και το αρχείο των φλουοροαγγειογραφιών του τμήματος, αλλά πάντα το βασικό σημείο αναφοράς ήταν η Οπτική Τομογραφία Συνοχής (OCT).

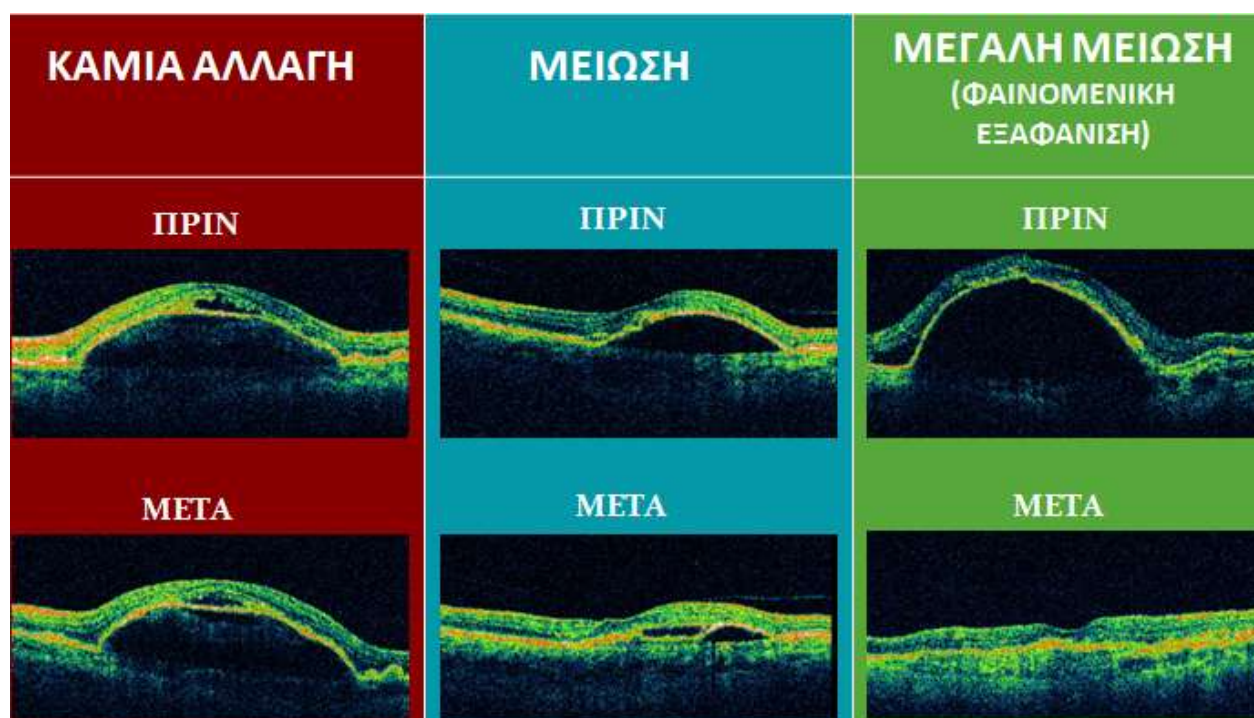
Οι μεταβολές του μεγέθους της αποκόλλησης του μελαγχρόου επιθηλίου ταξινομήθηκαν ποιοτικά σε 4 κατηγορίες, συγκρίνοντας το μέγεθος της αποκόλλησης του μελαγχρόου επιθηλίου στο τέλος του χρόνου παρακολούθησης με το αντίστοιχο μέγεθος στο πρώτο OCT, πριν την πρώτη ένεση anti-VEGF. Οι κατηγορίες που εντάχθηκαν οι μεταβολές ήταν οι εξής (Εικ. 22):

Αύξηση: Αν το μέγεθος της αποκόλλησης του μελαγχρόου επιθηλίου φαινόταν να έχει αυξηθεί.

Καμία αλλαγή: Αν το μέγεθος της αποκόλλησης του μελαγχρόου επιθηλίου φαινόταν να μην έχει αλλάξει.

Μείωση: Αν το μέγεθος της αποκόλλησης του μελαγχρόου επιθηλίου φαινόταν να έχει μειωθεί.

Μεγάλη μείωση (φαινομενική εξαφάνιση): Αν δεν ήταν εμφανής η αποκόλληση του μελαγχρόου επιθηλίου.



Εικόνα 22: Αναπαρίσταται ο τρόπος με τον οποίο εκτιμήθηκαν ποιοτικά οι μεταβολές του μεγέθους της αποκόλλησης του μελαγχρόου επιθηλίου με βάση την Οπτική Τομογραφία Συνοχής (OCT) στους ασθενείς του PED group. Δεν αναπαρίσταται η κατηγορία καμία αύξηση γιατί δεν προέκυψε τέτοιο αποτέλεσμα.

Δεν εφαρμόστηκε ποσοτική εκτίμηση των μεταβολών του μεγέθους της αποκόλλησης του μελαγχρόου επιθηλίου, παρόλο που έγινε μια απόπειρα, διότι το OCT stratus που χρησιμοποιείται στο τμήμα βυθού της Οφθαλμολογικής κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου δε λαμβάνει τομές ακριβώς από τις ίδιες αμφιβληστροειδικές τοποθεσίες ενός ασθενή σε κάθε εξέταση, οπότε ενδεχομένως να συγκρίνονταν ποσοτικά διαφορετικές περιοχές του αμφιβληστροειδή.

Επιπλέον, για τον ίδιο λόγο σε περίπτωση που δεν ήταν εμφανής στο τέλος του χρόνου παρακολούθησης μια αποκόλληση του μελαγχρόου επιθηλίου δεν δόθηκε ο χαρακτηρισμός εξαφάνιση ή υποχώρηση, αλλά μεγάλη μείωση (φαινομενική εξαφάνιση), γιατί ενδεχομένως θα μπορούσε να υπάρχει μια μικρού μεγέθους

αποκόλληση του μελαγχρόου επιθηλίου που δεν αποκαλύφθηκε σε κάποια από τις τομές του OCT.

Επιπρόσθετα, εκτιμήθηκαν οι μεταβολές του μεγέθους της αποκόλλησης του μελαγχρόου επιθηλίου ανά εξάμηνο από τα αρχεία του OCT.

2.1.7 ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΟΠΤΙΚΗΣ ΟΞΥΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΑΡΙΘΜΟΥ ΕΝΕΣΕΩΝ

Καταγράφηκαν οι τιμές της οπτικής οξύτητας από τους φακέλους των ιστορικών των ασθενών και των 2 ομάδων (PED group και control group). Συγκεκριμένα, αφού ελέγχθηκε από τα ιστορικά πότε είχε πραγματοποιηθεί η πρώτη ένεση για κάθε ασθενή, σημειώθηκε ως αρχική οπτική οξύτητα (baseline BCVA) η τιμή της οπτικής οξύτητας που υπήρχε σημειωμένη στο ιστορικό την ημέρα της πρώτης ένεσης πριν την εφαρμογή αυτής (η τελευταία τιμή οπτικής οξύτητας πριν την πρώτη ένεση). Επιπρόσθετα καταγράφηκαν οι τιμές της οπτικής οξύτητας για κάθε εξάμηνο από την αρχή των ενέσεων μέχρι το τέλος του χρόνου παρακολούθησης.

Οι τιμές οπτικής οξύτητας που καταγράφηκαν αντιστοιχούσαν στη βέλτιστα διορθωμένη οπτική οξύτητα με pinhole. Η μέτρησή της κατά την κλινική εξέταση είχε γίνει σε κλίμακα Snellen (ft). Για την ορθή στατιστική ανάλυση των τιμών της οπτικής οξύτητας έγινε μετατροπή σε κλίμακα logMAR (λογάριθμος της ελάχιστης γωνίας ευκρίνειας)⁽⁴⁸⁾.

Επιπρόσθετα, και πάλι από τους φακέλους των ασθενών έγινε καταγραφή του αριθμού των ενέσεων που έλαβαν οι ασθενείς ανά εξάμηνο.

2.2 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ^(49, 50)

Στην παρούσα μελέτη υπήρξε συλλογή τόσο ποιοτικών, όσο και ποσοτικών δεδομένων. Ποιοτικά δεδομένα αποτελούν οι αξιολογήσεις των μορφολογικών μεταβολών της αποκόλλησης του μελαγχρόου επιθηλίου. Τα ποσοτικά δεδομένα περιλαμβάνουν τις τιμές της οπτικής οξύτητας και τον αριθμό των ενδοφθάλμιων ενέσεων anti-VEGF.

Σε πρώτο βήμα, αποδόθηκαν οι συχνότητες των διαφόρων κατηγοριών στις οποίες ταξινομήθηκαν οι μορφολογικές μεταβολές της αποκόλλησης του μελαγχρόου επιθηλίου σε μορφή διαγράμματος πίτας (σφαιρικού διαγράμματος).

Σε δεύτερο στάδιο, επιχειρήθηκε η εξακρίβωση ύπαρξης σχέσης μεταξύ της βελτίωσης της μορφολογίας της αποκόλλησης του μελαγχρόου επιθηλίου και της βελτίωσης της οπτικής οξύτητας των ασθενών με αποκόλληση του μελαγχρόου επιθηλίου (PED group). Αν θέλουμε να συγκρίνουμε δυο ή περισσότερες ομάδες ατόμων όσον αφορά ένα ποιοτικό χαρακτηριστικό τους μπορούμε να δημιουργήσουμε έναν πίνακα συχνοτήτων, όπου το κάθε κελί του πίνακα αντιστοιχεί σε έναν ορισμένο συνδυασμό των χαρακτηριστικών που είναι υπό μελέτη. Οι πίνακες συχνοτήτων ονομάζονται και «πίνακες συνάφειας» (contingency tables). Στην περίπτωσή μας υπάρχουν δύο ποιοτικές μεταβλητές, οπότε δημιουργήσαμε διαζωνικό πίνακα (two-way table). Η κάθε μεταβλητή είναι δυαδική, οπότε υπάρχουν 4 κελιά και ο πίνακας λέγεται τετράπτυχος ή 2 επί 2 πίνακας (2 by 2 table).

Υπάρχουν δύο ανεξάρτητες ομάδες αυτοί που είχαν βελτίωση στην οπτική τους οξύτητα στο τέλος του χρόνου παρακολούθησης κι αυτοί που δεν είχαν. Η βελτίωση στην οπτική οξύτητα ορίστηκε ως εξής: Καλύτερη τιμή οπτικής οξύτητας στο τέλος του χρόνου παρακολούθησης από την αρχική οπτική οξύτητα (baseline BCVA). Επειδή πρόκειται για τιμές logMAR, οι μικρότερες αριθμητικά τιμές αντιστοιχούν σε καλύτερη οπτική οξύτητα.

Σκοπός είναι να εξετασθεί εάν η αναλογία των ατόμων με βελτίωση της αποκόλλησης του μελαγχρόου επιθηλίου είναι ίδια σε κάθε ομάδα. Η σύγκριση δύο

αναλογιών μπορεί να γίνει χρησιμοποιώντας τον έλεγχο χ^2 (chi-squared test). Γενικότερα, ο έλεγχος χ^2 εφαρμόζεται όταν ο σκοπός είναι να ερευνηθεί η πιθανή σχέση μεταξύ δύο ποιοτικών μεταβλητών.

Προϋπόθεση για να ισχύει ο έλεγχος χ^2 είναι ότι δεν υπάρχει κάποιο κελί που έχει αναμενόμενη συχνότητα μικρότερη του 5 (αναμενόμενη συχνότητα: η συχνότητα εάν η H_0 ισχύει) (λέγεται «κανόνας του Cochran»). Όταν υπάρχει αναμενόμενη συχνότητα <5 , τότε πρέπει να εφαρμοστεί ο ακριβής έλεγχος του Fisher. Επειδή στον πίνακά μας ένα κελί είχε αναμενόμενη συχνότητα <5 εφαρμόστηκε ο ακριβής έλεγχος του Fisher (**Fisher's exact test**).

Η μηδενική υπόθεση είναι H_0 : Δεν υπάρχει διαφορά μεταξύ της αναλογίας των ατόμων που είχαν βελτίωση στην BCVA και βελτιώθηκε η μορφολογία της αποκόλλησης του μελαγχρόου επιθηλίου τους και της αντίστοιχης αναλογίας που είχαν βελτίωση στη BCVA αλλά δε βελτιώθηκε η μορφολογία της AME τους.

Το επόμενο κομμάτι της μελέτης μας ήταν η σύγκριση μεταξύ των 2 ομάδων (PED group- control group) όσον αφορά την οπτική τους οξύτητα. Επειδή πρόκειται για ποσοτικά δεδομένα έπρεπε κατ' αρχήν να ελεγχθεί η ύπαρξη κανονικότητας. Η κανονικότητα είναι μια σημαντική συνθήκη για τα δεδομένα κάθε έρευνας που θα πρέπει να εξεταστεί προσεκτικά για να γίνει εν συνεχεία εφαρμογή κατάλληλων στατιστικών παραμετρικών ή μη παραμετρικών κριτηρίων για τις μεταξύ τους συγκρίσεις. Πραγματοποιήθηκε έλεγχος της κανονικότητας της κατανομής των διαφορών μεταξύ των παρατηρήσεων με τη μελέτη του γραφήματος μίσχου φύλλου, του ιστογράμματος, του γραφήματος ποσοστημορίων (Q-Q plot) και των τεστ κανονικότητας Kolmogorov-Smirnov και Shapiro Wilk.

Τα δεδομένα των 2 αυτών ομάδων έχουν αντιστοιχηθεί κατά ζεύγη (ένα προς ένα). Το πλεονέκτημα του να έχουμε παρατηρήσεις κατά ζεύγη είναι ότι μπορούμε να κάνουμε τις συγκρίσεις που ενδιαφέρουν εξετάζοντας μόνο τις διαφορές εντός ατόμων και αγνοώντας τη μεταβλητότητα μεταξύ ατόμων.

Ένας κατάλληλος παραμετρικός έλεγχος όταν πρόκειται για παρατηρήσεις κατά ζεύγη ονομάζεται έλεγχος t για παρατηρήσεις κατά ζεύγη (**paired t-test**). Η προϋπόθεση για την εφαρμογή του ελέγχου είναι ότι οι διαφορές μεταξύ των παρατηρήσεων έχουν κανονική κατανομή. Σημειώνεται ότι δεν είναι απαραίτητο η κατανομή της μεταβλητής να είναι κανονική για να έχουν περίπου κανονική κατανομή οι διαφορές. Η μηδενική υπόθεση είναι ότι η μέση διαφορά μεταξύ των δύο μετρήσεων είναι μηδέν.

Η ίδια ακριβώς στατιστική ανάλυση με τις τιμές της οπτικής οξύτητας ακολουθήθηκε και για τη σύγκριση του αριθμού των ενέσεων μεταξύ των 2 ομάδων.

Για τη στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πακέτο SPSS 19 για Windows. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας που ορίστηκε είναι $\alpha=0,05$ δηλαδή θεωρείται πως σε εκάστοτε έλεγχο στατιστικής σημαντικότητας, η μηδενική υπόθεση απορρίπτεται όταν η τιμή p είναι μικρότερη από 0,05.

Η τιμή p (p value) είναι η πιθανότητα ότι θα βρούμε τα παρατηρούμενα αποτελέσματα (τη διαφορά, τη συσχέτιση κ.τ.λ.), ή πιο ακραία αποτελέσματα (μεγαλύτερη διαφορά, πιο στενή συσχέτιση), εφ' όσον ισχύει η H_0 . Η τιμή p αντανakλά το μέγεθος της απόδειξης εναντίον της H_0 . Όσο μικρότερη είναι η τιμή p, τόσο περισσότερη απόδειξη υπάρχει εναντίον της H_0 .

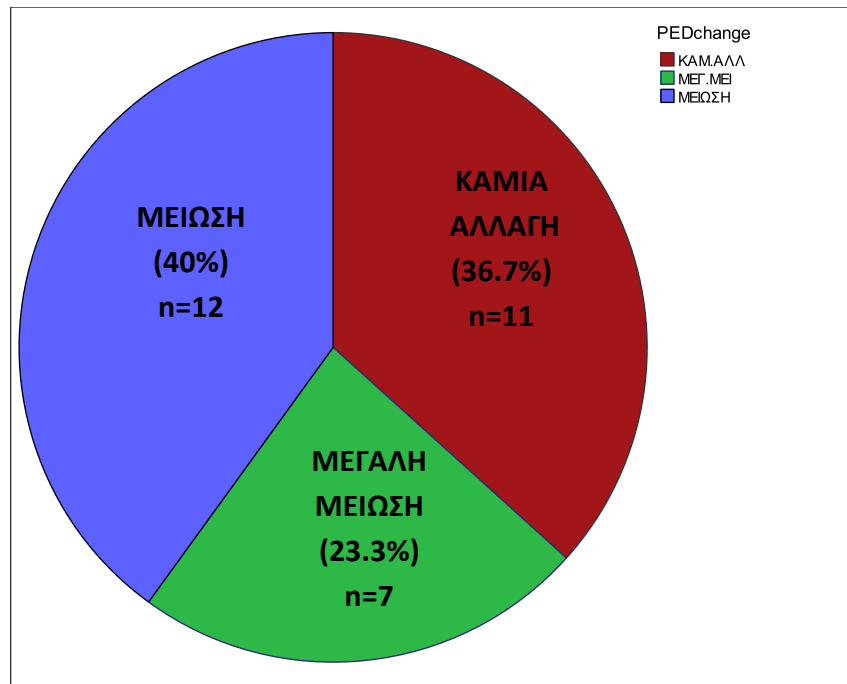
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

3.1 ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΑΠΟΚΟΛΛΗΣΗΣ ΜΕΛΑΓΧΡΟΥ ΕΠΙΘΗΛΙΟΥ

Όπως προέκυψε από την ανάλυση των δεδομένων, σε ένα σύνολο 30 οφθαλμών που περιλαμβάνονται στην ομάδα με την αποκόλληση του μελαγχρόου επιθηλίου (PED group) παρατηρήθηκαν τα εξής: σε 11 οφθαλμούς (36,7%) δεν παρατηρήθηκε κάποια αλλαγή στο μέγεθος της αποκόλλησης του μελαγχρόου επιθηλίου (καμία αλλαγή), σε 12 οφθαλμούς (40%) εμφανίστηκε μειωμένο το μέγεθος της αποκόλλησης του μελαγχρόου επιθηλίου (μείωση), σε 7 οφθαλμούς (23,3%) δεν ήταν εμφανής η αποκόλληση του μελαγχρόου επιθηλίου στο τέλος του χρόνου παρακολούθησης (μεγάλη μείωση), ενώ σε κανέναν οφθαλμό (0%) δεν παρατηρήθηκε κάποια αύξηση του μεγέθους της αποκόλλησης. Ο Πίνακας 4 που ακολουθεί καθώς και το Γράφημα 1 μας δίνουν αυτές τις πληροφορίες.

PEDchange					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	KAM.ΑΛΛ	11	36,7	36,7	36,7
	ΜΕΓ.ΜΕΙ	7	23,3	23,3	60,0
	ΜΕΙΩΣΗ	12	40,0	40,0	100,0
	Total	30	100,0	100,0	

Πίνακας 4: Συχνότητες και ποσοστά των κατηγοριών στις οποίες ταξινομήθηκαν οι μορφολογικές μεταβολές της αποκόλλησης του μελαγχρόου επιθηλίου.



Γράφημα 1: Διάγραμμα πίτας που αναπαριστά τα ποσοστά των κατηγοριών που χωρίστηκαν οι μορφολογικές μεταβολές της αποκόλλησης του ΜΕ.

Πέρα από το ότι συγκρίναμε τα αρχικά μεγέθη των αποκολλήσεων με τα μεγέθη τους στο τέλος των χρόνων παρακολούθησης, έγινε και μια εκτίμηση των αλλαγών των μεγεθών των αποκολλήσεων ανά εξάμηνο. Τα αποτελέσματά της φαίνονται στον Πίνακα 5.

Αριθμός ασθενή	Χρόνος παρακολούθησης						
	6 μήνες	12 μήνες	18 μήνες	24 μήνες	30 μήνες	36 μήνες	42 μήνες
1	μείωση	μείωση	μείωση	μείωση	-	-	-
2	μείωση	μείωση	μείωση	-	-	-	-
3	μείωση	μείωση	μείωση	μείωση	μείωση	μείωση	μείωση
4	μείωση	-	-	-	-	-	-
5	μείωση	μείωση	μείωση	μείωση	μείωση	μείωση	μείωση
6	μείωση	-	-	-	-	-	-

7	μείωση	-	-	-	-	-	-
8	καμία αλλαγή	καμία αλλαγή	-	-	-	-	-
9	μείωση	μείωση	μείωση	μεγάλη μείωση	-	-	-
10	καμία αλλαγή	καμία αλλαγή	καμία αλλαγή	καμία αλλαγή	-	-	-
11	μείωση	-	-	-	-	-	-
12	μείωση	μείωση	μεγάλη μείωση	-	-	-	-
13	μείωση	μείωση	-	-	-	-	-
14	καμία αλλαγή	καμία αλλαγή	καμία αλλαγή	καμία αλλαγή	καμία αλλαγή	-	-
15	καμία αλλαγή	καμία αλλαγή	-	-	-	-	-
16	μείωση	μείωση	μείωση	μείωση	μείωση	-	-
17	μείωση	καμία αλλαγή	καμία αλλαγή	-	-	-	-
18	μείωση	μεγάλη μείωση	-	-	-	-	-
19	καμία αλλαγή	καμία αλλαγή	καμία αλλαγή	-	-	-	-
20	μείωση	μείωση	μεγάλη μείωση	-	-	-	-
21	μείωση	μείωση	μείωση	μεγάλη μείωση	μεγάλη μείωση	μεγάλη μείωση	-
22	καμία αλλαγή	μείωση	μεγάλη μείωση	-	-	-	-
23	καμία αλλαγή	μεγάλη μείωση	-	-	-	-	-
	καμία	καμία	καμία	καμία			

24	αλλαγή	αλλαγή	αλλαγή	αλλαγή	-	-	-
25	καμία αλλαγή	καμία αλλαγή	καμία αλλαγή	καμία αλλαγή	καμία αλλαγή	καμία αλλαγή	-
26	καμία αλλαγή	καμία αλλαγή	-	-	-	-	-
27	μείωση	μείωση	μείωση	μείωση	μείωση	μείωση	-
28	μείωση	μείωση	-	-	-	-	-
29	καμία αλλαγή	καμία αλλαγή	καμία αλλαγή	-	-	-	-
30	καμία αλλαγή	καμία αλλαγή	-	-	-	-	-

Πίνακας 5: Στα κελιά εμφανίζεται ο τύπος της μορφολογικής μεταβολής του μεγέθους της αποκόλλησης του μελαγχρόου επιθηλίου ανά εξάμηνο, για κάθε έναν από τους ασθενείς του PED group.

Όπως παρατηρείται από τη μελέτη της μορφολογίας των αποκολλήσεων του μελαγχρόου επιθηλίου ανά εξάμηνο, από το πρώτο κιάλας εξάμηνο 26 στους 30 οφθαλμούς δείχνουν την τάση τους να μειωθεί το μέγεθος της αποκόλλησης.

Εξαιρέσεις:

- ασθενής 9: εμφάνισε αρχικά μια μείωση του μεγέθους της αποκόλλησης στους 6 μήνες, μια αύξηση στους 12 μήνες (χωρίς να φτάσει το αρχικό μέγεθος), για να συνεχίσει τη μείωση στους 18 μήνες και να μην είναι πλέον εμφανής η αποκόλληση ως τους 24 μήνες
- ασθενής 17: εμφάνισε αρχικά μια μικρή μείωση στους 6 μήνες, αλλά από τους 12 μήνες κι έπειτα η αποκόλληση επανήλθε στο αρχικό της μέγεθος
- ασθενής 22: στους πρώτους 6 μήνες δεν είχε καμία αλλαγή στη μορφολογία της αποκόλλησης και η μείωση ξεκίνησε από τους 12 μήνες για να εξελιχθεί σε μεγάλη μείωση στους 18 μήνες
- ασθενής 23: δεν εμφάνισε καμία αλλαγή του μεγέθους της αποκόλλησης στο εξάμηνο, για να καταλήξει σε μείωση στους 12 μήνες

3.2 ΣΧΕΣΗ ΜΕΤΑΞΥ ΤΗΣ ΒΕΛΤΙΩΣΗΣ ΤΗΣ ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑΣ ΤΗΣ ΑΠΟΚΟΛΛΗΣΗΣ ΤΟΥ ΜΕΛΑΓΧΡΟΟΥ ΕΠΙΘΗΛΙΟΥ ΚΑΙ ΤΗΣ ΒΕΛΤΙΩΣΗΣ ΤΗΣ ΟΠΤΙΚΗΣ ΟΞΥΤΗΤΑΣ

Από τα δεδομένα μας προέκυψε ότι από τους 19 οφθαλμούς που εμφάνισαν βελτίωση στη μορφολογία του μεγέθους της αποκόλλησης του μελαγχρόου επιθηλίου (βελτίωση PED), οι 12 εμφάνισαν και βελτίωση στην οπτική τους οξύτητα (βελτίωση BCVA), ενώ οι 7 όχι. Αντίστοιχα, από τους 11 οφθαλμούς που δεν εμφάνισαν καμία αλλαγή στο μέγεθος της αποκόλλησης του μελαγχρόου επιθηλίου τους (δεν είχαν βελτίωση του PED), οι 6 εμφάνισαν βελτιωμένη οπτική οξύτητα στο τέλος του χρόνου παρακολούθησης, ενώ οι 5 όχι. Τα στοιχεία αυτά παρατίθενται στο 2x2 πίνακα που ακολουθεί (Πίν. 6).

ΒΕΛΤΙΩΣΗ_BCVA * ΒΕΛΤΙΩΣΗ_PED Crosstabulation				
Count				
		ΒΕΛΤΙΩΣΗ_PED		Total
		ΝΑΙ	ΟΧΙ	
ΒΕΛΤΙΩΣΗ_BCVA	ΝΑΙ	12	6	18
	ΟΧΙ	7	5	12
Total		19	11	30

Πίνακας 6: Πίνακας συχνοτήτων ατόμων με βελτίωση ή όχι της BCVA συσχετίζοντας τη βελτίωση στο PED με βελτίωση ή όχι της BCVA.

Έχοντας ως σκοπό να εξετάσουμε εάν η αναλογία των ατόμων με βελτίωση της αποκόλλησης του μελαγχρόου επιθηλίου είναι ίδια σε αυτούς με βελτίωση της οπτικής οξύτητας και σε αυτούς που δε βελτιώθηκε η οπτική οξύτητα, επιδιώξαμε την εφαρμογή του ελέγχου χ^2 (chi-squared test). Η υπόθεση μηδέν (H_0) ήταν: Δεν υπάρχει διαφορά μεταξύ της αναλογίας των ατόμων που είχαν βελτίωση στην οπτική οξύτητα και βελτιώθηκε η μορφολογία της αποκόλλησης του μελαγχρόου

επιθηλίου τους και της αντίστοιχης αναλογίας που είχαν βελτίωση στη οπτική οξύτητα αλλά δε βελτιώθηκε η μορφολογία της AME τους. Το SPSS 19 μας έδωσε τα παρακάτω αποτελέσματα του Πίνακα 7.

Chi-Square Tests					
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,215 ^a	1	,643		
Continuity Correction ^b	,006	1	,938		
Likelihood Ratio	,214	1	,643		
Fisher's Exact Test				,712	,466
Linear-by-Linear Association	,208	1	,648		
N of Valid Cases	30				
a. 1 cells (25,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 4,40.					
b. Computed only for a 2x2 table					

Πίνακας 7: Αποτελέσματα SPSS σε εφαρμογή ελέγχου χ^2 για το αν η βελτίωση στην BCVA σχετίζεται με τη βελτίωση στη μορφολογία του PED .

Επειδή στον πίνακά μας ένα κελί είχε αναμενόμενη συχνότητα $4,40 < 5$ εφαρμόστηκε ο ακριβής έλεγχος του Fisher (Fisher's exact test). Η τιμή $p=0,712 > 0,05$.

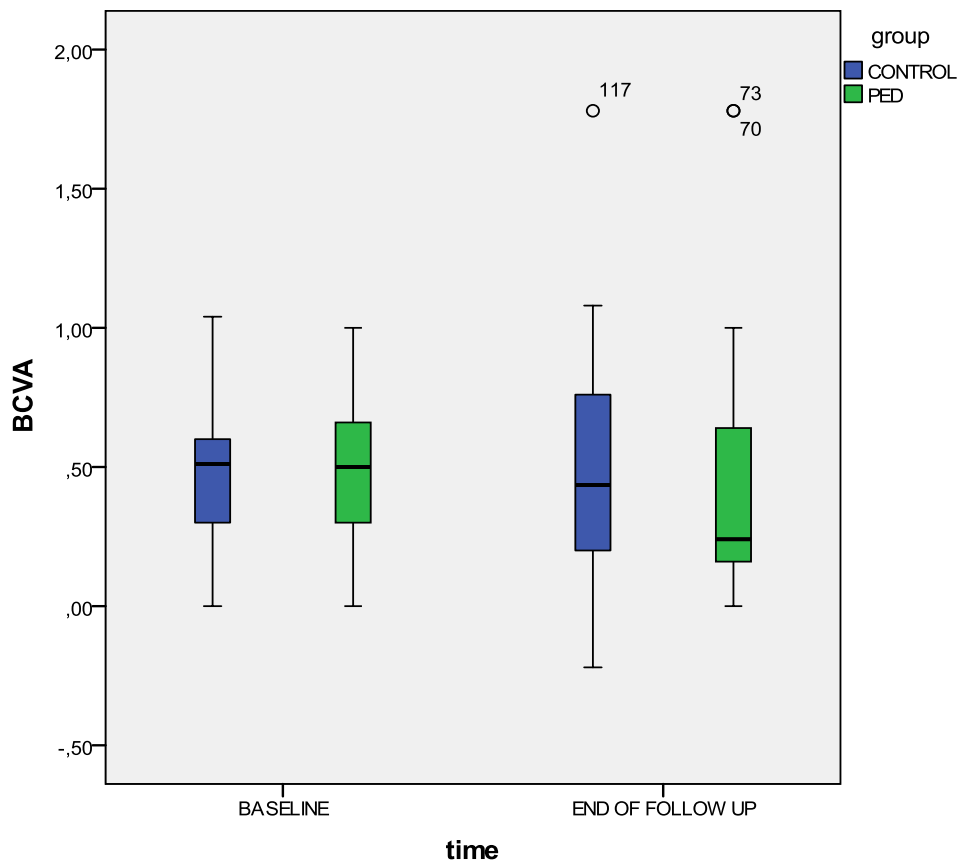
Επομένως, δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική απόδειξη ότι υπάρχει σχέση μεταξύ της βελτίωσης της μορφολογίας της AME και της βελτίωσης της οπτικής οξύτητας των ασθενών.

3.3 ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΩΝ 2 ΟΜΑΔΩΝ ΩΣ ΠΡΟΣ ΤΗΝ ΟΠΤΙΚΗ ΟΞΥΤΗΤΑ (BCVA)

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 8, η μέση τιμή της οπτικής οξύτητας πριν την έναρξη των ενέσεων anti-VEGF ήταν 0,47 logMAR και για τις 2 ομάδες, ενώ στο τέλος των χρόνων παρακολούθησης ήταν 0,45 logMAR για την ομάδα με την αποκόλληση του μελαγχρόου επιθηλίου και 0,53 logMAR για την ομάδα ελέγχου. Το PED group, δηλαδή, είχε κατά μέσο όρο μια πολύ μικρή βελτίωση στην οπτική του οξύτητα της τάξης των 0,02 logMAR, ενώ η ομάδα ελέγχου εμφάνισε μια πολύ μικρή επιδείνωση στην οπτική της οξύτητα της τάξης των 0,06 logMAR (Γράφημα 2). (Τα δεδομένα της οπτικής οξύτητας των 2 ομάδων δίνονται στο παράρτημα 1).

Group	BCVA at baseline	BCVA at the end of the fu
PED	0.47 logMAR (sd: ±0.26 logMAR)	0.45 logMAR (sd: ±0.47 logMAR)
Control	same	0.53 logMAR (sd: ±0.42 logMAR)

Πίνακας 8: Μέσες τιμές BCVA για τις 2 ομάδες, πριν την έναρξη της θεραπείας (baseline) και στο τέλος του χρόνου παρακολούθησης (at the end of the fu).



Γράφημα 2: Διάγραμμα Πλαισίου και Απολήξεων (Box-plot). (Κάθε πλαίσιο – κουτί απεικονίζει το 1ο τεταρτημόριο, τη διάμεσο και το 3^ο τεταρτημόριο. Οι απολήξεις υποδεικνύουν τα όρια των ακραίων τιμών. Οι τιμές εκτός των φραγμάτων των απολήξεων θεωρούνται ακραίες και υποδεικνύονται στο γράφημα με ξεχωριστά σημεία.) Απεικονίζεται η BCVA και των 2 ομάδων τόσο στην αρχή (baseline) όσο και στο τέλος του χρόνου παρακολούθησης (end of follow up).

Προχωρώντας στη σύγκριση της οπτικής οξύτητας μεταξύ των 2 ομάδων, ως πρώτο βήμα του ελέγχου της στατιστικής υπόθεσης διατυπώνουμε την υπόθεση μηδέν. Η υπόθεση μηδέν είναι (H_0): Η μέση διαφορά στην οπτική οξύτητα μεταξύ των 2 ομάδων (PED, control) είναι 0. (Δηλαδή δε διαφέρουν οι 2 ομάδες ως προς την οπτική τους οξύτητα).

Ο έλεγχος της κανονικότητας της κατανομής συχνοτήτων επικυρώνεται με το γράφημα μίσχου φύλλου, τους ελέγχους κανονικότητας (Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk), το γράφημα ποσοστημορίων (Q-Q plot) και το ιστόγραμμα.

ΔΙΑΦΟΡΑ_BCVA Stem-and-Leaf Plot

Frequency Stem & Leaf

```

1,00  -1 . 1
6,00  -0 . 688899
8,00  -0 . 01122344
11,00  0 . 01111111222
2,00   0 . 58
1,00   1 . 0
1,00  Extremes  (>=1,6)
    
```

Stem width: 1,00

Each leaf: 1 case(s)

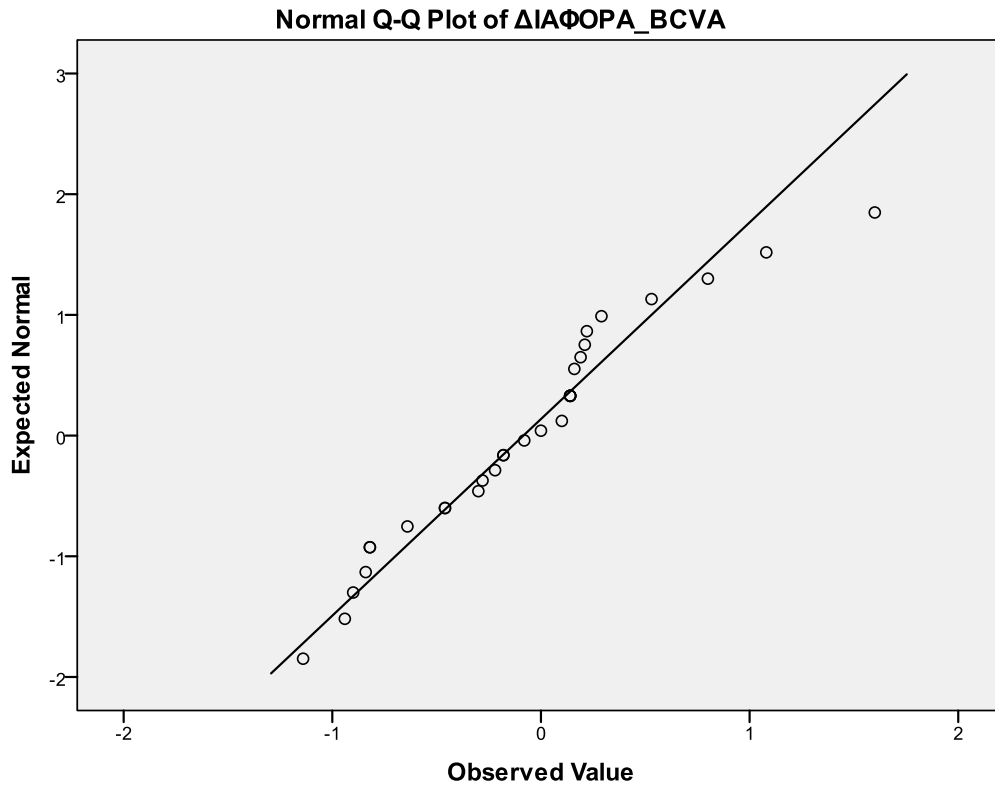
Γράφημα 3: Γράφημα μίσχου-φύλλου

Tests of Normality

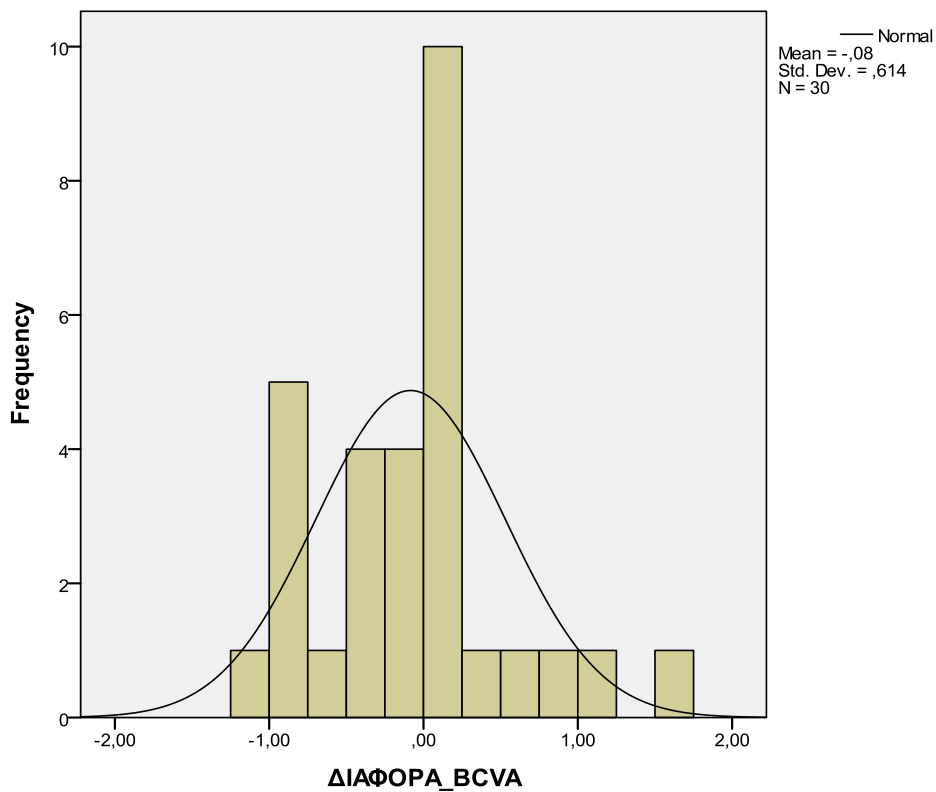
	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
ΔΙΑΦΟΡΑ_BCVA	,144	30	,117	,951	30	,182

a. Lilliefors Significance Correction

Τεστ κανονικότητας. H_0 : Η κατανομή των δεδομένων δε διαφέρει από την κανονική κατανομή. $P > 0,05$.



Γράφημα 4: Γράφημα ποσοστημορίων (Q-Q plot). Όσο τα σημεία φαίνεται να βρίσκονται πάνω σε ευθεία γραμμή, τόσο προσεγγίζεται η κανονική κατανομή.



Γράφημα 5: Ιστόγραμμα που αξιολογείται κατά πόσο προσεγγίζεται η κανονική κατανομή.

Η κατανομή των διαφορών φαίνεται περίπου κανονική οπότε χρησιμοποιήσαμε για τη σύγκριση το t-test κατά ζεύγη (paired).

T-Test

Paired Samples Statistics

	Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1 BCVA_PED	0,4453	30	0,46909	0,08564
BCVA_control	0,5293	30	0,41736	0,07620

Paired Samples Correlations

	N	Correlation	Sig.
Pair 1 BCVA_PED & BCVA_control	30	0,045	0,815

Paired Samples Test

	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
				Lower	Upper			
Pair 1 BCVA_PED - BCVA_control	-0,084	0,61383	0,11207	-0,31321	0,14521	-0,75	29	0,460

Η μέση διαφορά στην οπτική οξύτητα (BCVA) στο τέλος του follow up μεταξύ των ζευγών του PED group και του control group είναι -0,08 logMAR, αλλά δεν είναι στατιστικά σημαντική, διότι $p=0,46 > 0,05$.

Επιπλέον, συγκρίθηκαν οι 2 ομάδες ως προς την οπτική οξύτητα ανά εξάμηνο και τα αποτελέσματα παρατίθενται στον παρακάτω πίνακα. Για κάθε εξάμηνο ακολουθήθηκε η ίδια διαδικασία που αναφέρθηκε (έλεγχος κανονικότητας, t-tests κατά ζεύγη). Στον ελάχιστο χρόνο παρακολούθησης (6 μήνες) περιλαμβάνονται και

τα 30 ζεύγη από τις 2 ομάδες. Ωστόσο, σε χρόνο παρακολούθησης 12 μηνών περιλαμβάνονται μόνο 26 ζεύγη (τα υπόλοιπα 4 είχαν χρόνο παρακολούθησης 6 μηνών, δηλαδή δε συμπλήρωσαν 12 μήνες παρακολούθησης). Δεν πραγματοποιήθηκαν συγκρίσεις στη οπτική οξύτητα πέραν των 12 μηνών γιατί ήταν μικρός ο αριθμός των ζευγών ($n \leq 18$), που είχαν τόσο μεγάλο follow up.

Χρόνος	n	Μέση BCVA PED group (logMAR)	Μέση BCVA control group (logMAR)	Μέση διαφορά BCVA (logMAR)	p value
6 μήνες	30	0,342 ($\pm 0,305$)	0,416 ($\pm 0,266$)	-0,075	0,265
12 μήνες	26	0,381 ($\pm 0,379$)	0,445 ($\pm 0,345$)	-0,063	0,450

Πίνακας 9: Σύγκριση μέσων τιμών BCVA των 2 ομάδων για τα 2 πρώτα εξάμηνα παρακολούθησης (6 μήνες, 12 μήνες).

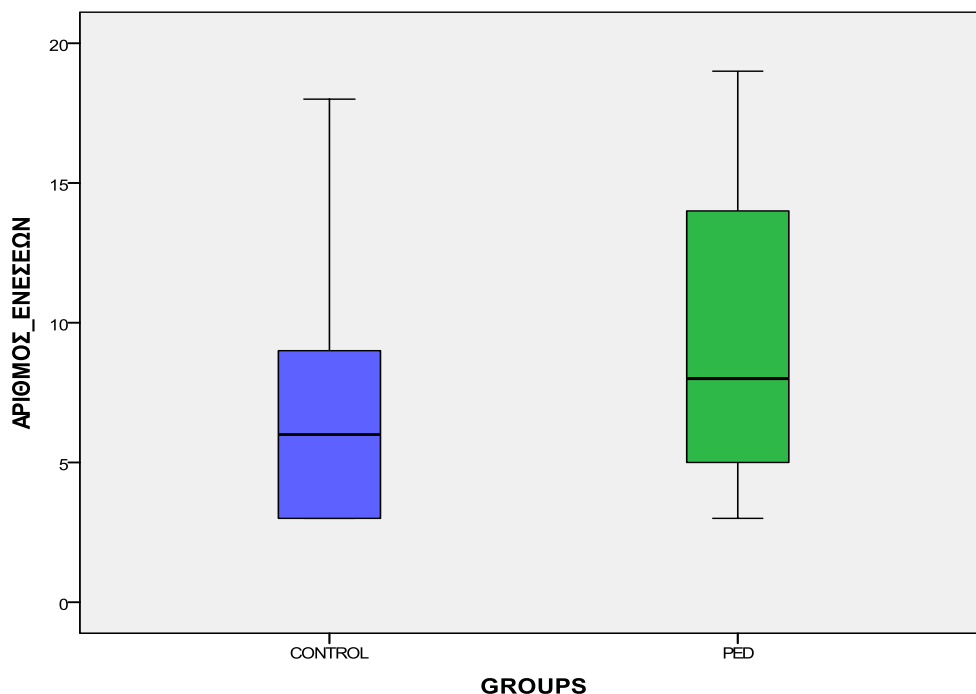
Παρατηρούμε πως τόσο στους 6 όσο και στους 12 μήνες η ομάδα με την αποκόλληση του μελαγχρόου επιθηλίου εμφανίζει ελαφρώς καλύτερες τιμές οπτικής οξύτητας, με διαφορά της τάξης του 0,075 logMAR για το πρώτο εξάμηνο και 0,063 logMAR για τους 12 μήνες. Ωστόσο αυτές οι διαφορές δεν είναι στατιστικά σημαντικές αφού για τους 6 μήνες $p=0,265$ και για τους 12 μήνες $p=0,450$.

3.4 ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΩΝ 2 ΟΜΑΔΩΝ ΩΣ ΠΡΟΣ ΤΟΝ ΑΡΙΘΜΟ ΤΩΝ ΕΝΕΣΕΩΝ

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 10, η μέση τιμή του αριθμού των ενέσεων στο τέλος των χρόνων παρακολούθησης ήταν 9,2 ενέσεις για το PED group και 7,1 ενέσεις για το control group. (Τα δεδομένα του αριθμού των ενέσεων των 2 ομάδων δίνονται στο παράρτημα 2).

Group	No of injections
PED	9.2 inj (sd: ±5.4 inj)
Control	7.1 inj (sd: ±4.2 inj)

Πίνακας 10: Συνολικός αριθμός ενέσεων anti-VEGF κάθε ομάδας στο τέλος του follow up.



Γράφημα 6: Διάγραμμα Πλαισίου και Απολήξεων (Box-plot) με τον αριθμό των ενέσεων κάθε ομάδας στο τέλος του follow up. Το PED group φαίνεται να έχει λάβει περισσότερες ενέσεις.

Για να προχωρήσουμε στη σύγκριση των 2 ομάδων διατυπώνουμε την υπόθεση μηδέν. Η υπόθεση μηδέν είναι (H0): Η μέση διαφορά στον αριθμό των ενέσεων anti-VEGF μεταξύ των 2 ομάδων (PED, control) είναι 0. (Δηλαδή δε διαφέρουν οι 2 ομάδες ως προς τον αριθμό των ενέσεων).

Ο έλεγχος της κανονικότητας της κατανομής συχνοτήτων επικυρώθηκε με τον ίδιο τρόπο όπως αναλύσαμε πριν για την οπτική οξύτητα (γράφημα μίσχου φύλλου, ελέγχους κανονικότητας (Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk), γράφημα ποσοστημορίων (Q-Q plot) και ιστόγραμμα).

Η κατανομή των διαφορών φαινόταν περίπου κανονική οπότε χρησιμοποιήσαμε για τη σύγκριση το t-test κατά ζεύγη (paired).

T-Test

Paired Samples Statistics

	Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1 INJ_PED	9,17	30	5,446	0,994
INL_control	7,07	30	4,234	0,773

Paired Samples Correlations

	N	Correlation	Sig.
Pair 1 INJ_PED & INL_control	30	0,384	0,036

Paired Samples Test

	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
				Lower	Upper			
Pair 1 INJ_PED - INL_control	2,100	5,467	0,998	0,059	4,141	2,104	29	0,044

Η μέση διαφορά στον αριθμό των ενέσεων στο τέλος του follow up μεταξύ των ζευγών του PED group και του control group είναι 2,1 ενέσεις και είναι στατιστικά σημαντική $p=0,04 < 0,05$. Δηλαδή, οι ασθενείς με την αποκόλληση του μελαγχρόου επιθηλίου χρειάστηκαν κατά μέσο όρο 2,1 περισσότερες ενέσεις.

Επιπλέον, συγκρίθηκαν οι 2 ομάδες ως προς τον αριθμό των ενέσεων ανά εξάμηνο. Πληροφορίες αυτών των συγκρίσεων λαμβάνουμε από τον παρακάτω πίνακα. Για κάθε εξάμηνο ακολουθήθηκε η ίδια διαδικασία που αναφέρθηκε (έλεγχος κανονικότητας, Wilcoxon Signed Ranks Test για τους 6 μήνες γιατί η κατανομή δεν ήταν κανονική, t-tests κατά ζεύγη για τους 12 μήνες). Στον ελάχιστο χρόνο παρακολούθησης (6 μήνες) περιλαμβάνονται και τα 30 ζεύγη από τις 2 ομάδες. Ωστόσο, σε χρόνο παρακολούθησης 12 μηνών περιλαμβάνονται μόνο 26 ζεύγη (τα υπόλοιπα 4 είχαν χρόνο παρακολούθησης 6 μηνών, δηλαδή δε συμπλήρωσαν 12 μήνες παρακολούθησης). Δεν πραγματοποιήθηκαν συγκρίσεις στον αριθμό των ενέσεων πέραν των 12 μηνών γιατί ήταν μικρός ο αριθμός των ζευγών ($n \leq 18$), που είχαν τόσο μεγάλο follow up.

Χρόνος	n	Μέσος αριθμός ενέσεων PED group	Μέσος αριθμός ενέσεων control group	Μέση διαφορά αριθμού ενέσεων	p value
6 μήνες	30	4,1(±1,19)	3,7 (1,12)	0,4	0,350
12 μήνες	26	6,27 (±2,2)	5,19 (±2,3)	1,1	0,096

Πίνακας 11: Σύγκριση αριθμού ενέσεων anti-VEGF των 2 ομάδων για τα 2 πρώτα εξάμηνα παρακολούθησης (6 μήνες, 12 μήνες).

Παρατηρούμε πως τόσο στους 6 όσο και στους 12 μήνες η ομάδα με την αποκόλληση του μελαγχρόου επιθηλίου έλαβε περισσότερες ενέσεις, με διαφορά

της τάξης των 0,4 ενέσεων για το πρώτο εξάμηνο και 1,1 ένεσης για τους 12 μήνες. Ωστόσο αυτές οι διαφορές δεν είναι στατιστικά σημαντικές αφού για τους 6 μήνες $p=0,350>0,05$ και για τους 12 μήνες $p=0,096>0,05$.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η αποκόλληση του μελαγχρόου επιθηλίου (pigment epithelial detachment, PED) δημιουργείται λόγω του διαχωρισμού του μελαγχρόου επιθηλίου από τη μεμβράνη του Bruch, λόγω της παρουσίας κάτω από το μελαγχρόον επιθήλιο υγρού, αίματος, ινοαγγειακής μεμβράνης ή drusen. Περίπου οι μισοί από τους ασθενείς με πρόσφατα διαγνωσμένα αποκόλληση του μελαγχρόου επιθηλίου εμφανίζουν μείωση της οπτικής τους οξύτητας μεγαλύτερη από 3 γραμμές σε πίνακες ETDRS κατά τον πρώτο χρόνο παρακολούθησης⁽¹⁵⁾.

Η ανάπτυξη και η φυσική εξέλιξη των αποκολλήσεων του μελαγχρόου επιθηλίου σε έδαφος ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς κηλίδας (age-related macular degeneration, AMD) δεν έχουν διευκρινιστεί πλήρως. Πιθανώς να είναι το αποτέλεσμα εκφυλιστικών αλλαγών που επισυμβαίνουν μετά τη συσσώρευση “αποβλήτων” και την εναπόθεση λιπιδίων στη μεμβράνη του Bruch, ενώ σημαντικός είναι και ο ρόλος της χοριοειδικής νεοαγγείωσης εφ’ όσον υπάρχει, η οποία όμως ενδέχεται να μην είναι ο πρωταρχικός μηχανισμός. Μια ευρέως αποδεκτή υπόθεση σχετικά με την παθογένεια των αποκολλήσεων του μελαγχρόου επιθηλίου είναι η μειωμένη υδραυλική αγωγιμότητα της μεμβράνης του Bruch σε ύπαρξη ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς κηλίδας, οπότε προβάλλεται αντίσταση στη ροή του υγρού μεταξύ μελαγχρόου επιθηλίου και χοριοειδή. Επιπλέον, διάφορες μελέτες υποδεικνύουν την ύπαρξη φλεγμονωδών μηχανισμών που ενδέχεται να συνεισφέρουν στην αλλοίωση του εκφυλισμένου μελαγχρόου επιθηλίου και της μεμβράνης του Bruch.

Τα τελευταία χρόνια, η απεικόνιση του αμφιβληστροειδή με την οπτική τομογραφία συνοχής (OCT) έχει καθιερωθεί ως η μη επεμβατική εναλλακτική της φλουοροαγγειογραφίας για τη διάγνωση παθολογικών καταστάσεων της περιοχής. Η οπτική τομογραφία συνοχής είναι μια μέθοδος απεικόνισης του αμφιβληστροειδή, με την οποία επιτυγχάνονται υψηλής ανάλυσης εικόνες, μετά από διαδοχικές σαρώσεις, παρέχοντας πληροφορίες για τη μορφολογία του αμφιβληστροειδή. Στις διάφορες μελέτες των αποκολλήσεων του μελαγχρόου

επιθηλίου χρησιμοποιείται το OCT για την εκτίμηση των μορφολογικών μεταβολών του μεγέθους των αποκολλήσεων.

Διάφορα είδη θεραπείας έχουν δοκιμαστεί για τις αποκολλήσεις του μελαγχρόου επιθηλίου, συχνά με βάση τον τύπο της αποκόλλησης, που οδήγησαν σε μη ικανοποιητικά ή αντιφατικά αποτελέσματα⁽¹⁴⁾. Επί του παρόντος, παρόλο που σε διάφορες μελέτες που έχει δοκιμαστεί η φωτοπηξία με laser αργού ή κρυπτού, αποκαλύφθηκε ανατομική υποχώρηση της ορώδους αποκόλλησης του ΜΕ που σχετίζεται με χοριοειδική νεοαγγείωση, καμιά θεραπεία δε θεωρείται αρκετά αποτελεσματική, ούτε έχουν προταθεί διεθνείς κατευθυντήριες θεραπευτικές οδηγίες. Από την άλλη η ινοαγγειακή αποκόλληση του μελαγχρόου επιθηλίου είναι μια μορφή κρύφιας χοριοειδικής νεοαγγείωσης, στην οποία χρησιμοποιήθηκε η φωτοδυναμική θεραπεία με σχετικά καλά αποτελέσματα, καθώς θεωρήθηκε ότι μειώνει τον κίνδυνο μέτριας και σοβαρής βλάβης της όρασης σε ασθενείς με υποωχρική χοριοειδική νεοαγγείωση. Στην drusenoid αποκόλληση του ΜΕ η χρήση φωτοπηξίας με laser δεν επέφερε ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Πρόσφατα έχουν δοκιμαστεί η φωτοδυναμική θεραπεία, και οι παράγοντες anti-VEGF για τη θεραπεία αυτής της μορφής χωρίς να έχει προταθεί κάποια για την αντιμετώπισή της. Όσο για τις αιμορραγικές αποκολλήσεις του μελαγχρόου επιθηλίου, έχει ακολουθηθεί τόσο συντηρητική όσο και χειρουργική θεραπεία. Πρόσφατα επιχειρήθηκε η θεραπεία με παράγοντες anti-VEGF σε συνδυασμό με χειρουργική παρέμβαση.

Τα τελευταία χρόνια, έχουν δοκιμαστεί θεραπείες κατά του αγγειογενετικού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (anti-VEGF) για τις αποκολλήσεις του μελαγχρόου επιθηλίου σε οφθαλμούς με υγρού τύπου ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας με ποικίλα αποτελέσματα. Παραδείγματα τέτοιων παραγόντων είναι το pegaptanib, ένα RNA ολιγονουκλεοτίδιο που επιλέχτηκε για την ιδιότητά του να προσδέεται πολύ ισχυρά και με μεγάλη εξειδίκευση με πρωτεΐνες, το ranibizumab, που είναι ένα γενετικά ανασυνδυασμένο εξανθρωπισμένο τμήμα μονοκλωνικού αντισώματος και το bevacizumab, ένα γενετικά ανασυνδυασμένο εξανθρωπισμένο μονοκλωνικό αντίσωμα. Υπάρχει η υπόθεση ότι οι βελτιώσεις στην οπτική οξύτητα που παρατηρούνται με τη χρήση αυτών των παραγόντων οφείλονται κυρίως στην

υποχώρηση του ενδο- ή υπαμφιβληστροειδικού υγρού λόγω της νεοαγγείωσης, κι όχι στην επιπέδωση της αποκόλλησης του μελαγχρόου επιθηλίου. Αυτό υποδηλώνει ότι πιθανώς υπάρχουν μη αναγνωρισμένοι κι ενδεχομένως ανεξάρτητοι από τον VEGF μηχανισμοί που οδηγούν στην ανάπτυξη και επιμονή των αποκολλήσεων.

Οι ασθενείς της παρούσας αναδρομικής μελέτης είχαν λάβει κατά κανόνα τον anti-VEGF παράγοντα ranibizumab για τη θεραπεία της υγρού τύπου ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς κηλίδας με βάση το πρωτόκολλο που χρησιμοποιείται στο τμήμα βυθού της Οφθαλμολογικής κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου. Στην ομάδα με την αποκόλληση του μελαγχρόου επιθηλίου (PED group) εκτιμήθηκαν ποιοτικά οι μορφολογικές μεταβολές του μεγέθους της αποκόλλησης με το OCT stratus από 3 ανεξάρτητους παρατηρητές.

Τόσο στο PED group όσο και στην ομάδα ελέγχου (control group) που χαρακτηρίζεται από υγρού τύπου ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας χωρίς αποκόλληση του μελαγχρόου επιθηλίου στο OCT, καταγράφηκαν οι τιμές της οπτικής οξύτητας και ο αριθμός των ενέσεων ανά εξάμηνο κατά τη διάρκεια του χρόνου παρακολούθησης. Πρόκειται για τη μόνη μελέτη που συγκρίνει τιμές οπτικής οξύτητας και αριθμό ενέσεων ασθενών με αποκόλληση του ME και υγρού τύπου HEΩ με ομάδα ελέγχου.

Από την ανάλυση της μελέτης τα συμπεράσματα που προκύπτουν συνοψίζονται στα εξής:

- Ένα σημαντικό ποσοστό των υπό μελέτη ασθενών εμφάνισε μείωση/μεγάλη μείωση του μεγέθους της αποκόλλησης του μελαγχρόου επιθηλίου(63.3%).
- Δεν προέκυψε στατιστικά σημαντική απόδειξη για την ύπαρξη σχέσης μεταξύ της βελτίωσης της μορφολογίας της αποκόλλησης του μελαγχρόου επιθηλίου και της βελτίωσης της οπτικής οξύτητας των ασθενών.
- Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στην οπτική οξύτητα μεταξύ των 2 ομάδων (PED group-control group).

- Η ομάδα με την αποκόλληση του μελαγχρόου επιθηλίου (PED group) χρειάστηκε κατά μέσο όρο 2,1 περισσότερες ενέσεις anti-VEGF συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου (control group).

Παρόλο που εξετάστηκαν από τα αρχεία και οι φλουοροαγγειογραφίες των ασθενών, η έλλειψη πλήρους αρχείου αγγειογραφιών με πράσινο της ινδοκυανίνης απέτρεψε την ταξινόμηση των αποκολλήσεων του μελαγχρόου επιθηλίου στους διάφορους τύπους τους, καθώς η τελευταία εξέταση (ICG) απεικονίζει καλύτερα τη χοριοειδική νεοαγγείωση κάτω από μια αποκόλληση του ΜΕ. Βέβαια, δεν είναι πάντα εφικτή η διευκρίνιση της μορφής μιας αποκόλλησης του μελαγχρόου επιθηλίου (ΑΜΕ). Ωστόσο, υπάρχουν μελέτες που δεν έδειξαν διαφορές στην απόκριση των αποκολλήσεων διαφορετικών τύπων μετά από θεραπεία με ranibizumab. Συγκεκριμένα, στην αναδρομική μελέτη των Arora et al.⁽⁵¹⁾ εξετάστηκαν 19 οφθαλμοί 19 ασθενών με ορώδη αποκόλληση του μελαγχρόου επιθηλίου και ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας που έλαβαν θεραπεία με ranibizumab. Η παρακολούθηση διήρκεσε 12 μήνες και μελετήθηκαν τόσο το OCT όσο και η οπτική οξύτητα των ασθενών. Οι 3 πρώτες ενέσεις έγιναν σε μηνιαία βάση κι επαναλαμβάνονταν με βάση την εξέλιξη της οπτικής οξύτητας και των ευρημάτων του OCT. Σε 18/19 οφθαλμούς αποφεύχθηκε μέτρια μείωση της οπτικής οξύτητας ενώ σε 12 οφθαλμούς βελτιώθηκε η οπτική οξύτητα. Υπήρχε τάση για μείωση του μεγέθους των αποκολλήσεων αλλά καμία δεν υποχώρησε πλήρως. Δεν υπήρξε διαφορά μεταξύ των αποκολλήσεων που συνοδεύονταν από χοριοειδική νεοαγγείωση κι αυτών που δε συνοδεύονταν από χοριοειδική νεοαγγείωση, όσον αφορά τις μορφολογικές και λειτουργικές μεταβολές.

Συνεχίζοντας, υπάρχουν μελέτες που ναι μεν μειώθηκε το μέγεθος της αποκόλλησης του μελαγχρόου επιθηλίου μετά από θεραπεία με anti-VEGF, αλλά το αποτέλεσμα αυτό δεν είχε μεγάλη διάρκεια. Για παράδειγμα, οι Ritter et al.⁽⁵²⁾ επιχείρησαν να εξετάσουν τις μορφολογικές (spectral domain OCT) και λειτουργικές μεταβολές (BCVA) σε μη αγγειωματοώδεις (non-vascularized) αποκολλήσεις του μελαγχρόου επιθηλίου (ορώδεις και drusenoid) σε έδαφος ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς κηλίδας, έπειτα από ενδοφθάλμιες ενέσεις ranibizumab. Η μελέτη απαρτίστηκε από 2 ομάδες ασθενών, η κάθε μια μεγέθους 6 ατόμων, όπου η μια

έλαβε συνολικά 3 ενέσεις ενώ η άλλη 6 ενέσεις σε μηνιαία βάση. Παρατηρήθηκε μείωση του μεγέθους των αποκολλήσεων, αποτέλεσμα που δε διατηρήθηκε με το πέρας του ενός χρόνου παρακολούθησης. Ωστόσο, το γεγονός αυτό υποδηλώνει ανάμιξη του VEGF στην αποκόλληση του ΜΕ ακόμη και σε περιπτώσεις που δε συνυπάρχει χοριοειδική νεοαγγείωση. Αυτή η μείωση του μεγέθους της ΑΜΕ μπορεί να σχετίζεται με τη δράση του ranibizumab έναντι της αυξημένης αγγειακής διαπερατότητας και των πιθανών φλεγμονωδών μηχανισμών που προάγει ο VEGF, και αν και είναι μικρότερη η επίδραση του ranibizumab σε απουσία χοριοειδικής νεοαγγείωσης από ότι σε παρουσία αυτής, είναι σημαντική. Επιπρόσθετα, δε σημειώθηκε βελτίωση στην οπτική οξύτητα, γεγονός που συμφωνεί με τη δική μας μελέτη. Επιπλέον, δεν υπήρξε διαφορά μεταξύ της ομάδας που έλαβε 3 κι αυτής που έλαβε 6 ενέσεις, ούτε μεταξύ της ορώδους και drusenoid ΑΜΕ, γεγονός που ισχυροποιεί το προαναφερθέν σχόλιο ότι οι διαφορετικοί τύποι αποκολλήσεων φαίνεται να έχουν κοινή απόκριση στη θεραπεία με anti-VEGF.

Στη συνέχεια, μεγάλη μείωση (φαινομενική εξαφάνιση) της αποκόλλησης του ΜΕ μετά από ranibizumab πέρα από την παρούσα μελέτη, παρουσιάστηκε και στους Khetpal et al.⁽⁵³⁾, οι οποίοι ανέφεραν την υποχώρηση της αποκόλλησης του μελαγχρόου επιθηλίου σύμφωνα με το OCT και στους 2 οφθαλμούς ασθενή με χοριοειδική νεοαγγείωση σε έδαφος ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς υγρού τύπου. Προηγούμενη θεραπεία με pegartanib (6 ενδοφθάλμιες ενέσεις στο δεξιό οφθαλμό και 1 στον αριστερό) δεν είχε αποδειχτεί αποτελεσματική. Η ασθενής έλαβε 2 ενδοφθάλμιες ενέσεις ranibizumab στο δεξιό οφθαλμό (1 ανά μήνα) και 3 ενδοφθάλμιες ενέσεις ranibizumab στον αριστερό (1 ανά μήνα). 3 μήνες μετά την πρώτη ένεση σε κάθε οφθαλμό υπήρξε βελτίωση της οπτικής οξύτητας κατά 0,5 (Snellen BCVA) και υποχώρηση των αποκολλήσεων. Παρόμοιο αποτέλεσμα είχαν οι Loukianou et al.⁽⁵⁴⁾ όταν χορήγησαν 1 ενδοφθάλμια ένεση ranibizumab στον αριστερό οφθαλμό ασθενή με μια γιγάντια αποκόλληση του ΜΕ συνοδευόμενη από υγρού τύπου ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας. 4 εβδομάδες μετά την ένεση σημειώθηκε βελτίωση της οπτικής οξύτητας σε 6/7.5 από 6/15 και υποχώρηση της αποκόλλησης όπως φάνηκε από το OCT.

Επιπλέον, υπάρχουν μελέτες που σύγκριναν διάφορες θεραπείες για την αποκόλληση του ΜΕ. Στην αναδρομική μελέτη των Lommatzch et al.⁽⁵⁵⁾ συμπεριλήφθηκαν 328 οφθαλμοί ισάριθμων ασθενών με ορώδη αποκόλληση του μελαγχρόου επιθηλίου σε έδαφος ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς κηλίδας, που είχαν λάβει θεραπεία ως εξής: bevacizumab 86 οφθαλμοί, ranibizumab 128 οφθαλμοί, regartanib 60 οφθαλμοί, φωτοδυναμική θεραπεία με ενδοφθάλμια στεροειδή 54 οφθαλμοί. Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 42,4 εβδομάδες, το ranibizumab χορηγούνταν ανά 4 εβδομάδες ενώ το bevacizumab και το regartanib ανά 6 εβδομάδες. Το μέγιστο ύψος των αποκολλήσεων του μελαγχρόου επιθηλίου, όπως μετρήθηκε με το OCT, μειώθηκε σε όλες τις ομάδες που έλαβαν τις διάφορες θεραπείες, αλλά πιο σημαντική στατιστικά βελτίωση σημειώθηκε σε αυτούς που είχαν λάβει ranibizumab και bevacizumab. Η βελτίωση της οπτικής οξύτητας συσχετίστηκε με την αποκατάσταση του φυσιολογικού κεντρικού πάχους του αμφιβληστροειδή παρά με την υποχώρηση των αποκολλήσεων του μελαγχρόου επιθηλίου.

Επιπρόσθετα, πληθώρα μελετών εξέτασαν τη δράση του bevacizumab στις αποκολλήσεις του ΜΕ, το οποίο φαίνεται να είναι εξίσου αποτελεσματικό με το ranibizumab. Οι Chen et al.⁽⁵⁶⁾ διεξήγαγαν μια αναδρομική μελέτη στην οποία εξέτασαν 10 οφθαλμούς 10 ασθενών με ινοαγγειακές αποκολλήσεις του μελαγχρόου επιθηλίου που ήταν ανθεκτικές σε προηγούμενες θεραπείες (φωτοδυναμική θεραπεία, φωτοπηξία με laser, ενδοφθάλμια regartanib). Οι ασθενείς είχαν λάβει μηνιαία ενδοφθάλμιες ενέσεις bevacizumab για διάστημα 4-12 μηνών. Η παρακολούθηση περιελάμβανε κλινική εξέταση, αγγειογραφία και OCT. Παρόλο που παρέμειναν οι αποκολλήσεις του μελαγχρόου επιθηλίου, παρατηρήθηκε βελτίωση της οπτικής οξύτητας, η οποία αποδόθηκε στην υποχώρηση του ενδο- και υπαμφιβληστροειδικού υγρού. Οι Aggio et al.⁽⁵⁷⁾ διαπίστωσαν βελτίωση της οπτικής οξύτητας (20/50 από 20/80) και μείωση του μεγέθους της αποκόλλησης του μελαγχρόου επιθηλίου ύστερα από 2 ενδοφθάλμιες ενέσεις bevacizumab με χρονική διαφορά μεταξύ των ενέσεων ενός μήνα. Τα αποτελέσματα εκτιμήθηκαν ένα μήνα και 6 μήνες μετά την τελευταία ένεση και έμειναν τα ίδια. Ακόμη, οι Ach et al.⁽⁵⁸⁾ στην αναδρομική μελέτη τους εξέτασαν 28

οφθαλμούς 26 ασθενών με ινοαγγειακές αποκολλήσεις του μελαγχρόου επιθηλίου για ένα χρονικό διάστημα παρακολούθησης $37,9 \pm 18,3$ εβδομάδων. Η θεραπεία που δόθηκε ήταν ενδοφθάλμιες ενέσεις bevacizumab κάθε 6-8 εβδομάδες εφ' όσον επέμενε το ενδο- υπαμφιβληστροειδικό υγρό, ή αυξανόταν το μέγεθος της αποκόλλησης σύμφωνα με το OCT. Σε 14 οφθαλμούς (53,8%) το ύψος της AME μειώθηκε (από $372 \pm 150,5$ μm σε $290,3 \pm 189\mu\text{m}$), αλλά κατά μέσο όρο η οπτική οξύτητα παρέμεινε σταθερή. Σε έναν ασθενή η αποκόλληση επιπεδώθηκε εντελώς, αλλά σε δυο άλλους ασθενείς παρουσιάστηκαν επιπλοκές όπως ρήξη του μελαγχρόου επιθηλίου (6 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας) και υπαμφιβληστροειδική αιμορραγία (μετά από 2 ενέσεις). Επιπλέον, αναζήτησαν την ύπαρξη κάποιου προγνωστικού παράγοντα για την απόκριση των αποκολλήσεων στη θεραπεία, αλλά ούτε το αρχικό μέγεθος των αποκολλήσεων πριν τη θεραπεία ούτε η αρχική ή η τελική οπτική οξύτητα δε φάνηκε να είναι τέτοιοι παράγοντες.

Αντιθέτως, οι Bolz et al.⁽⁵⁹⁾ εκτίμησαν ότι το μεγάλο μέγεθος μιας αποκόλλησης του μελαγχρόου επιθηλίου πριν την έναρξη της θεραπείας είναι ένας αρνητικός προγνωστικός παράγοντας για την πορεία της οπτικής οξύτητας. Όσον αφορά τη μελέτη τους περιλάμβανε 9 οφθαλμούς (9 ασθενών) με αποκόλληση του μελαγχρόου επιθηλίου και ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας που έλαβαν 3 ενέσεις bevacizumab με μεσοδιαστήματα 2 εβδομάδων κι εκτιμήθηκαν 1,2,4,6 εβδομάδες και 3 μήνες μετά με OCT και μέτρηση της οπτικής οξύτητας. Στους 3 μήνες 2 αποκολλήσεις υποχώρησαν πλήρως και σημειώθηκε μείωση του μέσου μεγέθους των αποκολλήσεων της τάξης του 39%, ενώ η οπτική οξύτητα βελτιώθηκε κατά 12,7 γράμματα σε πίνακες ETDRS.

Στις συγκρίσεις μεταξύ regartanib και bevacizumab έχουν προκύψει αντιφατικά αποτελέσματα από μελέτες. Συγκεκριμένα, στην προοπτική μελέτη των Arias et al.⁽⁶⁰⁾ 7 ασθενείς έλαβαν ενδοφθάλμια regartanib ενώ 8 έλαβαν ενδοφθάλμια bevacizumab ως θεραπεία για την αποκόλληση του μελαγχρόου επιθηλίου τους συνοδευόμενη από χοριοειδική νεοαγγείωση λόγω ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς κηλίδας. Παρακολουθήθηκαν οι αλλαγές στην οπτική οξύτητα και στο πάχος της ωχράς κηλίδας κάθε 4-6 εβδομάδες για 6 μήνες. Επανάληψη των ενέσεων γινόταν εφ' όσον επέμενε το ενδο- υπαμφιβληστροειδικό υγρό, ή αυξανόταν το μέγεθος

της αποκόλλησης στο OCT. Και οι δυο παράγοντες αποδείχτηκαν αποτελεσματικοί τόσο για τη βελτίωση της οπτικής οξύτητας όσο και για τη μείωση του πάχους της ωχράς. Δεν παρατηρήθηκε κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των 2 παραγόντων, αλλά πρέπει να ληφθεί υπ' όψη ότι το δείγμα ήταν μικρό. Αντιθέτως, οι Joeres et al.⁽⁶¹⁾ συγκρίνοντας το pegartanib (18 οφθαλμοί) με το bevacizumab (35 οφθαλμοί) για τη θεραπεία της υγρού τύπου ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς κηλίδας δε βρήκαν ισοδύναμο αποτέλεσμα για τις αποκολλήσεις του μελαγχρόου επιθηλίου. Συγκεκριμένα, βρέθηκε ότι το bevacizumab είχε στατιστικά σημαντική ικανότητα να μειώσει το μέγεθος της αποκόλλησης σε χρονικό διάστημα παρακολούθησης 3 μηνών, ενώ το pegartanib όχι.

Θετικά αποτελέσματα έχουν προκύψει και από συνδυαστικές θεραπείες που εμπλέκονται οι anti-VEGF παράγοντες, όπως από τη μελέτη των Matri et al.⁽⁶²⁾ που χρησιμοποιήθηκε συνδυαστική θεραπεία με ενδοφθάλμια στεροειδή (triamcinolone acetonide) και bevacizumab. Το δείγμα αποτελούνταν από 7 οφθαλμούς 5 ασθενών με χοριοειδική νεοαγγείωση και μεγάλες αποκολλήσεις του μελαγχρόου επιθηλίου σε έδαφος ΗΕΩ. Η μέση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 11 μήνες. Παρουσιάστηκε βελτίωση της οπτικής οξύτητας από 20/125 σε 20/80 στο τέλος της παρακολούθησης. Η αποκόλληση υποχώρησε πλήρως σε 4 οφθαλμούς, και μειώθηκε το μέγεθός της στους υπόλοιπους 3.

Πληθώρα μελετών έχουν συσχετίσει τη δημιουργία ρήξεων του μελαγχρόου επιθηλίου με τη θεραπεία με anti-VEGF παράγοντες σε ασθενείς με αποκόλληση του μελαγχρόου επιθηλίου και ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας⁽⁶³⁻⁶⁸⁾. Το αποτέλεσμα στην οπτική οξύτητα εξαρτάται από τη θέση του σχισίματος σε σχέση με το κέντρο της ωχράς, αν και γενικά η πρόγνωση της οπτικής οξύτητας δεν είναι καλή. Έχει αναζητηθεί η ύπαρξη προγνωστικών παραγόντων για τη δημιουργία ρήξης του μελαγχρόου επιθηλίου. Οι Chan et al.⁽⁶³⁾ συγκεκριμένα, αναφέρουν ότι ύψος AME > 400 μm (με χοριοειδική νεοαγγείωση) ενέχει αυξημένο κίνδυνο για ρήξη του μελαγχρόου επιθηλίου. Κατά βάση οι ρήξεις παρατηρούνται σε μεγάλες ανώμαλες αποκολλήσεις του ME που συνοδεύονται από χοριοειδική νεοαγγείωση, καθιστώντας αυτές τις περιοχές αυξημένου κινδύνου. Πιθανοί ενδεχόμενοι μηχανισμοί που έχουν προταθεί είναι η συστολή της χοριοειδικής νεοαγγείωσης

που βρίσκεται προσκολλημένη στην κάτω επιφάνεια του αποκολλημένου ΜΕ λόγω των anti-VEGF, και η ανάπτυξη μιας μηχανικής ελκτικής δύναμης, ικανής να διαχωρίσει το ΜΕ στο όριο της αποκόλλησης καθώς κι έντονες διακυμάνσεις της ενδοφθάλμιας πίεσης λόγω των ενέσεων. Τα ποσοστά εμφάνισης ρήξεων του μελαγχρόου επιθηλίου μετά από anti-VEGF θεραπεία ποικίλουν μεταξύ 12-15%, ενώ οι αυθόρμητες ρήξεις του ΜΕ επισυμβαίνουν με συχνότητα 10%⁽⁶⁹⁾.

Συνοψίζοντας, λοιπόν, μπορούμε να πούμε ότι οι αποκολλήσεις του μελαγχρόου επιθηλίου σε έδαφος υγρού τύπου ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς κηλίδας εμφάνισαν καλή απόκριση στη θεραπεία με anti-VEGF (ranibizumab) στην παρούσα μελέτη. Ωστόσο δε παρατηρήθηκε βελτίωση στην οπτική οξύτητα στους ασθενείς που μελετήθηκαν. Αυτό μπορεί να ερμηνευτεί με την υπόθεση ότι οι αποκολλήσεις του μελαγχρόου επιθηλίου με μεγάλη χρονική διάρκεια προκαλούν βλάβες στη θρέψη του μελαγχρόου επιθηλίου και των φωτοϋποδοχέων που είναι πλέον ανεπανόρθωτες. Από την πλειοψηφία των μελετών, είναι εμφανής η ευεργετική δράση των anti-VEGF στις αποκολλήσεις του μελαγχρόου επιθηλίου σε έδαφος υγρού τύπου ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς κηλίδας, παρόλο που όπως φαίνεται από κάποιες έρευνες ενέχεται ο κίνδυνος ρήξης του μελαγχρόου επιθηλίου, αποτέλεσμα που δεν καταγράφηκε στην παρούσα μελέτη. Το θέμα αυτό παραμένει αμφιλεγόμενο μεταξύ των ερευνητών και περαιτέρω διερεύνηση κρίνεται απαραίτητη.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1) Στάγκος Ν.Τ. Κλινική Οφθαλμολογία, University Studio Press, Έτος Έκδοσης 2002
- 2) Λαδάς Δ.Ι. Αγγειακές παθήσεις Αμφιβληστροειδή, Ιατρικές εκδόσεις Πασχαλίδη, Έτος έκδοσης 2005
- 3) Kanski Jack J, Clinical Ophthalmology, A systemic Approach, 6th Ed Elsevier, 2007
- 4) Πλαΐνης Σ. Νευροφυσιολογία, Σημ. Μαθήμ. «Εισαγωγή στις Επιστήμες της όρασης» του ΔΜΠ «Οπτική και Όραση» του ΠΚ, 2010
- 5) Κρικώνης Θ., Οπίσθια μόρια οφθαλμού, Σημ. Μαθήμ. «Εισαγωγή στις Επιστήμες της όρασης» του ΔΜΠ «Οπτική και Όραση» του ΠΚ, 2010
- 6) Quillen AD, Clinical Retinal , Copyrighted Material, 2002
- 7) Friedman DS, O'Colmain BJ, Munoz B, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. Arch Ophthalmol 2004 Apr; 122 (4): 564-72
- 8) Steven J. Ryan. Retina, Fourth edition, Volume II, 2006
- 9) Francesco Badello, Age-Related Macular Degeneration, 1st edition June 2010
- 10) Sarks JP, Sarks SH, Killingsworth MC. Morphology of early choroidal neovascularisation in age-related macular degeneration: correlation with activity. Eye (Lond) 1997; 11 (Pt 4): 515-522.
- 11) Grossniklaus HE, Green WR. Choroidal neovascularization. Am J Ophthalmol 2004; 137 (3): 496-503.
- 12) Θεοδοσιάδης Π.Γ, Οπτική τομογραφία συνοχής (OCT), Ιατρικές εκδόσεις Μασσανιώτης, Έτος έκδοσης 2000
- 13) Pauleikhoff D. Neovascular age-related macular degeneration: natural history and treatment outcomes. Retina 2005 Dec; 25 (8): 1065-84
- 14) Shiri Zayit-Soudry, Iris Moroz, Anat Loewenstein. Retinal Pigment Epithelial Detachment. Major Review. Survey Of Ophthalmology 2007 May-June; 52:227-243
- 15) Pepple K., Mruthyunjaya P: Retinal Pigment Epithelial Detachments in Age-Related Macular Degeneration: Classification and Therapeutic Options. Seminars in Ophthalmology 26(3), 198-208, 2011
- 16) Kirchhof B, Ryan SJ: Differential permeance of retina and retinal pigment epithelium to water: implications for retinal adhesion. Int Ophthalmol 17:19-22, 1993
- 17) Steven J. Ryan. Retina, Fourth edition, Volume II, 2006

- 18) Bressler NM, Silva JC, Bressler SB, et al: Clinicopathologic correlation of drusen and retinal pigment epithelial abnormalities in age-related macular degeneration. *Retina* 14:130-42, 1994
- 19) Casswell AG, Kowen D, Bird AC: Retinal pigment epithelial detachment in the elderly: classification and outcome. *Br J Ophthalmol* 69:397-403, 1985
- 20) Παπαστρατηγάκης Ν. Β., Σημειολογία Φλουοροαγγειογραφίας-Άτλας παθήσεων του βυθού του οφθαλμού, Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιάνου
- 21) Yanuzzi LA, Slakter JS, Sorenson JA, et al: Digital Indocyanine green videoangiography and choroidal neovascularization. *Retina* 12:191-223, 1992
- 22) Gabriel COSCAS, Optical Coherence Tomography in Age-Related Macular Degeneration, 2009
- 23) Pauleikhoff D, Löffert D, Spital G, et al: Pigment epithelial detachment in the elderly. Clinical differentiation, natural course and pathogenetic implications. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 240:533-8, 2002
- 24) Hauptert CL, McCuen BW 2nd, Jaffe GJ, et al. Pars plana vitrectomy, subretinal injection of tissue plasminogen activator, and fluid-gas exchange for displacement of thick submacular hemorrhage in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*.Feb 2001;131(2):208-215
- 25) Tong JP, Yao YF. Contribution of VEGF and PEDF to choroidal angiogenesis: a need for balanced expressions. *Clin Biochem*. 2006 Mar;39(3):267-76. Epub 2006 Jan 10.
- 26) 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. *EXS*. 1997;79:233-69.
- 27) Χαρσούλης Φ, Βακάλης Δ., Παθολογική Φυσιολογία, University Studio Press, Έτος Έκδοσης 2004
- 28) Hoeben A, Landuyt B, Highley MS, et al. Vascular endothelial growth factor and angiogenesis. *Pharmacol Rev* 2004 Dec; 56 (4): 549-80
- 29) Robert Roskoski Jr. VEGF receptor protein-tyrosine kinases: Structure and regulation. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 375 (2008) 287–291
- 30) 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

- 31) 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
- 32) 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.
- 33) 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
- 34) 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.
- 35) 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.
- 36) van Wijngaarden P, Coster DJ, Williams KA. Inhibitors of ocular neovascularization: promises and potential problems. *JAMA* 2005 Mar 23;293 (12):1509-13
- 37) Ng EW, 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.
- 38) 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
- 39) 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
- 40) 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
- 41) 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, April
- 42) 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.

- 43) Ferrara N, Damico L, Shams N, et al. Development of ranibizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antigen binding fragment, as therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2006 Oct; 26 (8): 859-70
- 44) 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
- 45) 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.
- 46) Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. *Science* 1991;254:1178-81
- 47) OCT III. Dublin, CA: Zeiss-Humphrey Systems; 2004
- 48) Holladay J., Guest editorial: Visual acuity measurements, *J Cataract Refract Surg*, Vol 30, February 2004
- 49) Μοσχανδρέα Ι., Τεχνικές Ανάλυσης Ποσοτικών Δεδομένων, Σημ. Μαθήμ. «Βιοστατιστική» του ΔΜΠ «Οπτική και Όραση» του ΠΚ, 2010
- 50) Μοσχανδρέα Ι., Τεχνικές Ανάλυσης Ποιοτικών Δεδομένων, Σημ. Μαθήμ. «Βιοστατιστική» του ΔΜΠ «Οπτική και Όραση» του ΠΚ, 2010
- 51) Arora S, McKibbin M. One-year outcome after intravitreal ranibizumab for large, serous pigment epithelial detachment secondary to age-related macular degeneration. *Eye* 2011;25:1034-1038
- 52) Ritter M, Bolz M et al, Effect of intravitreal ranibizumab in avascular pigment epithelial detachment, *Eye* (2010) 24, 962-968
- 53) Khetpal V, Heimmell MR, Rao S, Scott I, Greenberg P. Resolution of retinal pigment epithelial detachment associated with exudative age-related macular degeneration following intravitreal ranibizumab therapy. *Acta Ophthalmologica* 2009 Feb;87(1):115-6
- 54) Loukianou E, Kisma N, Hamilton R. Complete resolution of a giant pigment epithelial detachment secondary to exudative age-related macular degeneration after a single intravitreal ranibizumab injection: Results documented by OCT. *Ophthalmology* 2010;1:110-113
- 55) Lommatzsch A, Heimes B, Gutfleisch M, Spital G, Zeimer M, Pauleikhoff D. Serous pigment epithelial detachment in age-related macular degeneration: comparison of different treatments. *Eye* 2009; 23:2163-2168

- 56) Chen E, Kaiser RS, Vander JF. Intravitreal bevacizumab for refractory pigment epithelial detachment with occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Retina* 2007;27(4):445-450
- 57) Aggio FB, Farah ME, Melo GB. Intravitreal bevacizumab for occult choroidal neovascularization with pigment epithelium detachment in age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmologica Scandinavica* 2006 Oct;84(5):713-4
- 58) Ach T, Hoeh AE, Ruppenstein M, Kretz FT, Dithmar S. Intravitreal bevacizumab in vascular pigment epithelium detachment as a result of subfoveal occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Retina*. Oct 2010; 4:30(9):1420-1425
- 59) Bolz M, Michels S, Geitzenauer W, Prager F, Schmidt-Erfurth Ursula. Effect of systemic bevacizumab therapy on retinal pigment epithelial detachment. *Br J Ophthalmol* 2007;91:785-789
- 60) Arias L. Treatment of retinal pigment epithelial detachment with antiangiogenic therapy. *Clinical Ophthalmology*. 2010;4:369-374
- 61) Joeres S, Kaplowitz K, Brubaker JW et al. Quantitative comparison of optical coherence tomography after pegaptanib or bevacizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. Feb 2008;115(2):347-354e342
- 62) Matri L, Chebil A, Kort F et al. Intravitreal injection of triamcinolone combined with bevacizumab for choroidal neovascularization associated with large pigment epithelial detachment in age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* (2010) 248:779-784
- 63) Chan C, Abraham P, Meyer C et al. Optical Coherence Tomography-Measured Pigment epithelial detachment height as a predictor for retinal pigment epithelial tears associated with intravitreal bevacizumab injections. *RETINA* 30:203–211, 2010
- 64) Chiang A, Chang L, Yu F et al. Predictors of anti-VEGF associated retinal pigment epithelial tear using FA and OCT analysis. *Retina* 2008; 28:1265–1269
- 65) Carvounis PE, Kopel AC, Benz MS. Retinal pigment epithelium tears following ranibizumab for exudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2007;143:504 –505.
- 66) Bakri SJ, Kitzmann AS. Retinal pigment epithelial tear after intravitreal ranibizumab. *Am J Ophthalmol* 2007;143:505–507.
- 67) Lee GKY, Lai TYY, Chan WM, Lam DSC. Retinal pigment epithelial tear following intravitreal ranibizumab injections for neovascular age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007; electronic publication.
- 68) Chuang LK, Sarraf D. Tears of the retina pigment epithelium: an old problem in a new era. *Retina* 2007;27:523–534.

69) Gutfleisch M, Heimes B, Schumacher M. et al. Long-term visual outcome of pigment epithelial tears in association with anti-VEGF therapy of pigment epithelial detachment in AMD. *Eye* 2011;25:1181-1186

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 1

Παρατίθενται οι τιμές της οπτικής οξύτητας (BCVA) σε logMAR των 2 ομάδων (PED, control group) πριν την έναρξη των ενέσεων anti-VEGF (baseline), στο τέλος του χρόνου παρακολούθησης (final), τους πρώτους 6 μήνες μετά την έναρξη των ενέσεων (6m) και 12 μήνες μετά την έναρξη των ενέσεων (12m).

N	baseline PED	baseline control	final PED	final control	6m PED	6m control	12m PED	12m control
1	0,49	0,51	0,00	0,18	0,04	0,04	0,00	0,00
2	0,51	0,55	0,44	0,30	0,51	0,78	0,34	0,20
3	0,44	0,50	0,18	1,08	0,68	0,49	0,60	1,06
4	1,00	1,04	0,22	1,06	0,22	1,06	0,51	1,06
5	0,53	0,58	0,40	0,30	0,51	0,58	0,10	0,32
6	0,18	0,18	0,22	0,30	0,22	0,30	0,30	0,14
7	0,84	0,76	1,00	0,47	1,00	0,47	0,47	0,06
8	0,22	0,18	0,10	0,32	0,20	0,28	0,26	0,36
9	0,55	0,55	0,51	0,30	0,40	0,12	1,78	0,70
10	0,98	1,00	1,78	0,18	0,49	0,36	0,40	0,34
11	0,53	0,51	0,94	0,14	0,94	0,14	0,90	0,76
12	0,18	0,18	0,12	0,40	0,00	0,18	0,70	0,44
13	0,70	0,64	1,78	0,70	0,90	0,60	0,14	0,30
14	0,70	0,70	0,26	0,90	0,50	0,44	0,90	0,76
15	0,30	0,30	0,90	0,76	0,56	0,80	0,00	-0,02
16	0,51	0,51	0,80	0,51	0,47	0,30	0,06	0,56
17	0,30	0,36	0,20	0,20	0,12	0,30	0,30	0,60
18	0,40	0,50	0,90	0,76	0,80	0,60	0,38	0,30
19	0,00	0,00	0,00	-0,22	0,00	0,00	0,51	0,32
20	0,66	0,60	0,12	0,58	0,00	0,51	0,18	0,47
21	0,60	0,60	0,20	1,02	0,22	0,53	0,18	1,08
22	0,58	0,56	0,30	0,60	0,51	0,32	0,26	0,10
23	0,30	0,20	0,51	0,32	0,36	0,20	0,06	0,51

24	0,38	0,32	0,16	0,62	0,00	0,49	0,06	1,00
25	0,40	0,40	0,18	1,00	0,22	0,70	0,34	0,10
26	0,00	0,02	0,26	0,10	0,06	0,10	0,18	0,04
27	0,70	0,70	0,64	1,78	0,22	0,76	-	-
28	0,70	0,70	0,06	1,00	0,00	0,76	-	-
29	0,30	0,30	0,00	0,18	0,02	0,18	-	-
30	0,12	0,14	0,18	0,04	0,08	0,10	-	-

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 2

Στα κελιά ανευρίσκονται οι αριθμοί των ενέσεων anti-VEGF των 2 ομάδων (PED, control group) στο τέλος του χρόνου παρακολούθησης (final), τους πρώτους 6 μήνες της θεραπείας (6m) και 12 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας (12m).

N	final inj PED	final inj control	6m inj PED	6m inj control	12m inj PED	12m inj control
1	10	6	3	3	6	6
2	15	9	4	4	10	7
3	19	3	3	3	4	3
4	3	6	3	6	8	3
5	19	6	4	3	3	6
6	3	5	3	5	6	3
7	5	3	5	3	10	7
8	3	6	3	4	5	8
9	6	5	6	3	9	7
10	17	13	6	3	4	11
11	3	3	3	3	9	7
12	8	11	3	3	6	7
13	9	7	6	3	5	6

14	4	17	3	5	5	8
15	9	7	6	4	3	6
16	16	15	4	4	6	3
17	5	6	5	4	9	3
18	5	8	3	6	8	3
19	3	6	3	6	6	3
20	6	3	6	3	6	3
21	18	11	4	2	3	3
22	12	6	4	3	7	3
23	6	3	4	3	6	7
24	12	4	5	3	3	3
25	14	6	3	3	8	6
26	7	3	5	3	8	3
27	17	18	3	6	-	-
28	3	3	3	3	-	-
29	10	10	4	4	-	-
30	8	3	6	3	-	-