







**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ & ΑΙΣΘΗΤΗΡΙΩΝ  
ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**ΜΕΛΕΤΗ ΔΥΣΤΡΟΦΙΩΝ ΤΟΥ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΥΣ  
ΣΤΗΝ ΠΕΡΙΟΧΗ ΤΗΣ ΗΠΕΙΡΟΥ**

**ΓΕΩΡΓΙΑ Γ. ΓΙΩΤΗ  
ΟΦΘΑΛΜΙΑΤΡΟΣ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2013**





Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος).



**Ημερομηνία αίτησης της κ. Γιώτη Γεωργίας: 12-6-2008**

**Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 642<sup>α</sup>/8-7-2008**

**Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:**

Επιβλέπουσα

Στεφανιώτου Μαρία Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Οφθαλμολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλη

Ασπιώτης Μιλτιάδης Αναπληρωτής Καθηγητής Οφθαλμολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Καλογερόπουλος Χρήστος Αναπληρωτής Καθηγητής Οφθαλμολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

**Ημερομηνία ορισμού θέματος: 24-10-2008**

«Μελέτη δυστροφιών του αμφιβληστροειδούς στην περιοχή της Ηπείρου»

**ΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ : 750<sup>α</sup>/12-3-2013**

<b>Ασπιώτης Μιλτιάδης</b>	Καθηγητής Οφθαλμολογίας, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
<b>Καλογερόπουλος Χρήστος</b>	Αναπληρωτής Καθηγητής Οφθαλμολογίας, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
<b>Καστανιουδάκης Ιωάννης</b>	Αναπληρωτής Καθηγητής Ωτορινολαρυγγολογίας, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
<b>Λαγός Γεώργιος</b>	Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
<b>Στεφανιώτου Μαρία</b>	Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Οφθαλμολογίας, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
<b>Σύρρου Μαρίκα</b>	Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Γενικής Βιολογίας-Ιατρικής Γενετικής, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
<b>Υφαντής Θωμάς</b>	Αναπληρωτής Καθηγητής Ψυχιατρικής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 25-4-2013

**ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ**

**Μαργαρίτα Τζαφλίδου**

Καθηγήτρια Ιατρικής Φυσικής



**Η Γραμματέας της Σχολής**

**ΜΑΡΙΑ ΚΑΠΙΤΟΠΟΥΛΟΥ**



*Στους γονείς μου*

*Στον Γρηγόρη*



## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να εκφράσω τις πιο θερμές μου ευχαριστίες προς την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Οφθαλμολογίας κ. Μαρία Στεφανιώτου για την εμπιστοσύνη που έδειξε στο πρόσωπό μου και την ανάθεση του θέματος της παρούσας διατριβής. Την ευχαριστώ για τη δυνατότητα που μου προσέφερε να ασχοληθώ με ένα εξαιρετικά ενδιαφέρον αντικείμενο καθώς και για τη διαρκή και ουσιαστική επίβλεψη της προσπάθειάς μου και την υποστήριξη, επιστημονική και ηθική. Ο ενθουσιασμός και το όραμά της για τη δημιουργία κέντρου αναφοράς για τις δυστροφίες του αμφιβληστροειδούς στη ΒΔ Ελλάδα αποτέλεσαν κίνητρο για την ολοκλήρωση της διδακτορικής μου διατριβής. Η ευγένεια και η εργατικότητα που την χαρακτηρίζουν αποτελούν πρότυπο για την περαιτέρω πορεία μου ως οφθαλμίατρο.

Ευχαριστώ θερμά τον Καθηγητή Οφθαλμολογίας κ. Μιλτιάδη Ασπιώτη για την ουσιαστική υποστήριξη και καθοδήγησή του καθ' όλη τη διάρκεια της παρούσας διατριβής και της ειδίκευσής μου στην Οφθαλμολογία. Η βοήθειά του υπήρξε καθοριστική για την επιτυχή ολοκλήρωση της προσπάθειάς μου.

Επίσης, ευχαριστώ θερμά τον Αναπληρωτή Καθηγητή Οφθαλμολογίας κ. Χρήστο Καλογερόπουλο, για την υποστήριξη και την επιστημονική του βοήθεια. Η επιμονή και η μεθοδικότητα που τον διακρίνουν ως επιστήμονα αποτέλεσαν πηγή έμπνευσης όσον αφορά στον τρόπο προσέγγισης ενός απαιτητικού θέματος.

Θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες προς την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Γενικής Βιολογίας-Ιατρικής Γενετικής κ. Μαρίκα Σύρρου, τον Αναπληρωτή Καθηγητή Ψυχιατρικής κ. Θωμά Υφαντή, τον Αναπληρωτή Καθηγητή Νευρολογίας κ. Γεώργιο Λαγό και τον Αναπληρωτή Καθηγητή ΩΡΛ κ. Ιωάννη Καστανιουδάκη, μέλη της επταμελούς εξεταστικής επιτροπής, για τις εποικοδομητικές παρατηρήσεις τους.

Ευχαριστώ το προσωπικό, ιατρικό και νοσηλευτικό, της Πανεπιστημιακής Οφθαλμολογικής Κλινικής για τη βοήθεια και την άψογη συνεργασία. Ιδιαίτερα θα ήθελα να ευχαριστήσω την επιμελήτρια Α΄ του ΕΣΥ κ. Χρυσσαυγή Παππά για τις πολύτιμες συμβουλές, την επιστημονική βοήθεια και την ηθική υποστήριξη.

Ευχαριστώ θερμά τους πάσχοντες από κληρονομικές δυστροφίες του αμφιβληστροειδούς που συμμετείχαν στην παρούσα μελέτη. Αποτέλεσμα της συναναστροφής μου μαζί τους ήταν η διεύρυνση των γνώσεών μου αλλά και ένα μάθημα ζωής. Ευχαριστώ επίσης τους ανθρώπους που δέχτηκαν να υποβληθούν σε εξετάσεις προκειμένου να δημιουργηθούν βάσεις φυσιολογικών δεδομένων.

Τέλος, οφείλω ένα μεγάλο ευχαριστώ στην οικογένειά μου και στο σύντροφό μου για το ότι μοιράστηκαν τον ενθουσιασμό μου για την εκπόνηση της συγκεκριμένης διατριβής και μου παρείχαν την αναγκαία ψυχολογική υποστήριξη.

Γεωργία Γ. Γιώτη,

Ιωάννινα, 2013





## **ΠΡΟΛΟΓΟΣ**

Οι εξελίξεις στον τομέα των γενετικών νοσημάτων του αμφιβληστροειδούς ήταν αλματώδεις τα τελευταία δεκαπέντε έτη. Στο διάστημα αυτό πραγματοποιήθηκαν και οι πρώτες απόπειρες θεραπευτικής παρέμβασης σε πάσχοντες από τα συγκεκριμένα νοσήματα, ορισμένες από τις οποίες ανέδειξαν ελπιδοφόρα αποτελέσματα (πχ. γονιδιακή θεραπεία για ασθενείς με συγγενή αμαύρωση του Leber).

Η πρόοδος στον τομέα της απεικόνισης του αμφιβληστροειδούς, με την εισαγωγή στην κλινική πράξη μεθόδων όπως η φασματική οπτική τομογραφία συνοχής και ο αυτοφθορισμός, συνέβαλε σημαντικά στην κατανόηση των μορφολογικών και δομικών αλλαγών που χαρακτηρίζουν τον πάσχοντα αμφιβληστροειδή. Παράλληλα, σημαντική είναι η πρόοδος όσον αφορά στην κατανόηση της διαταραχής σε μοριακό επίπεδο. Συνεχώς ανακαλύπτονται νέες μεταλλάξεις υπεύθυνες για τις διάφορες μορφές δυστροφίας. Τελευταία, το ενδιαφέρον των επιστημόνων με ερευνητικό αντικείμενο τις δυστροφίες του αμφιβληστροειδούς στρέφεται προς τις συσχετίσεις φαινότυπου-γονότυπου.

Η αντιστοίχιση γονότυπου-φαινότυπου των συγκεκριμένων ασθενών παρουσιάζει ιδιαίτερες δυσκολίες, καθώς οι νόσοι από τις οποίες πάσχουν εμφανίζουν τεράστια κλινική και γενετική ετερογένεια. Το γεγονός αυτό δεν έχει επιτρέψει την ταξινόμηση των δυστροφιών του αμφιβληστροειδούς με τρόπο καθολικά αποδεκτό και λειτουργικό. Καθώς οδηγούμαστε σταδιακά στην κατηγοριοποίηση των συγκεκριμένων παθήσεων με βάση τη μοριακή βλάβη, αποκτά ιδιαίτερη σημασία ο ακριβής και λεπτομερής προσδιορισμός του φαινότυπου των ασθενών.

Ο στόχος της παρούσας διατριβής ήταν ο προσδιορισμός του φαινότυπου για ένα σύνολο πασχόντων με κοινή προέλευση από την περιοχή της Ηπείρου και η εξαγωγή συμπερασμάτων που αφορούν στους ίδιους τους ασθενείς όσο και στις δυστροφίες του αμφιβληστροειδούς γενικότερα. Ιδιαίτερη βαρύτητα δόθηκε στον προσδιορισμό της ποιότητας της όρασης των ασθενών, στη μελέτη των μεταβολών στη δομή και κυρίως στη λειτουργία του πάσχοντος αμφιβληστροειδούς, όπως αυτή αποκαλύπτεται μέσω του ηλεκτροφυσιολογικού ελέγχου.



## ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

<b>ΠΡΟΛΟΓΟΣ</b> .....	1
<b><u>ΕΙΣΑΓΩΓΗ</u></b> .....	9
<b>1. ΒΑΣΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ - ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ</b>	
<b>ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΥΣ</b> .....	11
1.1. Βασική ανατομική αμφιβληστροειδούς .....	11
1.2. Η ωχρά κηλίδα .....	14
1.3. Οι φωτοϋποδοχείς .....	15
<b>2. ΔΥΣΤΡΟΦΙΕΣ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΥΣ</b> .....	18
<b>2.1. ΔΥΣΤΡΟΦΙΕΣ ΡΑΒΔΙΩΝ-ΚΩΝΙΩΝ</b> .....	18
2.1.1. Μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια .....	18
2.1.2. Συνδρομική μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια.....	26
2.1.3. Συγγενής αμαύρωση του Leber .....	29
2.1.4. Enhanced S-cone syndrome .....	31
2.1.5. Συγγενής μη προοδευτική νυκταλωπία.....	31
<b>2.2. ΔΥΣΤΡΟΦΙΕΣ ΚΩΝΙΩΝ - ΔΥΣΤΡΟΦΙΕΣ ΚΩΝΙΩΝ -</b> <b>ΡΑΒΔΙΩΝ</b> .....	32
2.2.1. Δυστροφίες κωνίων.....	32
2.2.2. Δυστροφίες κωνίων-ραβδίων .....	33
2.2.3. Σύνδρομα δυσλειτουργίας των κωνίων.....	35
<b>2.3. ΔΥΣΤΡΟΦΙΕΣ ΤΗΣ ΩΧΡΑΣ</b> .....	36
2.3.1. Νόσος του Stargardt-Κηλιδόστικτος βυθός .....	37
2.3.2. Δυστροφία της ωχράς τύπου Stargardt κληρονομούμενη με τον αυτοσωμικό επικρατή τρόπο .....	39
2.3.3. Pattern dystrophies.....	39
2.3.4. Λεκιθόμορφη δυστροφία του Best.....	41
2.3.5. Σπάνιες μορφές δυστροφίας της ωχράς .....	43
<b>3. ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΣΤΙΣ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΕΣ ΔΥΣΤΡΟΦΙΕΣ ΤΟΥ</b> <b>ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΥΣ</b> .....	46
3.1. Ευαισθησία στη φωτεινή αντίληψη .....	46
3.2. Χρωματική αντίληψη .....	48

3.3. Οπτικά πεδία .....	51
3.4. Αγγειογραφία με φλουορεσεΐνη .....	53
3.5. Οπτική τομογραφία συνοχής .....	55
3.6. Ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος.....	58
3.6.1. Ηλεκτροαμφιβληστροειδογράφημα .....	58
3.6.2. Pattern ηλεκτροαμφιβληστροειδογράφημα .....	63
3.6.3. Πολυεστιακό ηλεκτροαμφιβληστροειδογράφημα .....	65
3.6.4. Ηλεκτροοφθαλμογράφημα .....	68
3.6.5. Οπτικά προκλητά δυναμικά.....	69
<b>ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ .....</b>	<b>73</b>
<b><u>ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</u> .....</b>	<b>75</b>
<b>ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ.....</b>	<b>77</b>
1. Πληθυσμός της μελέτης - διαγνωστικά κριτήρια και κριτήρια αποκλεισμού .....	77
2. Κλινικό-ερευνητικό πρωτόκολλο .....	79
2.1. Ευαισθησία στη φωτεινή αντίθεση .....	80
2.2. Εξέταση της αντίληψης των χρωμάτων .....	81
2.3. Εξέταση οπτικών πεδίων.....	82
2.4. Φωτογραφία βυθού-φλουοροαγγειογραφία.....	83
2.5. Οπτική τομογραφία συνοχής .....	84
2.6. Ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος.....	89
2.6.1. Full field ηλεκτροαμφιβληστροειδογράφημα.....	90
2.6.2. Pattern ηλεκτροαμφιβληστροειδογράφημα .....	92
2.6.3. Multifocal ηλεκτροαμφιβληστροειδογράφημα .....	93
2.6.4. Ηλεκτροοφθαλμογράφημα .....	95
2.6.5. Προκλητά δυναμικά ινιακού λοβού.....	96
2.7. Μορφολογικές-λειτουργικές συσχετίσεις .....	96
3. Στατιστική επεξεργασία .....	98
<b>ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....</b>	<b>99</b>
1. Κατηγοριοποίηση ανάλογα με το είδος της δυστροφίας.....	99
2. Γενικά χαρακτηριστικά των ασθενών-Συστηματικό/οφθαλμολογικό ιστορικό.....	101

3. Οπτική οξύτητα.....	119
4. Ευαισθησία στη φωτεινή αντίθεση .....	120
5. Αντίληψη των χρωμάτων .....	124
6. Οπτικά πεδία .....	129
7. Οπτική τομογραφία συνοχής .....	137
8. Ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος.....	148
9. Μορφολογικές-λειτουργικές συσχετίσεις .....	176
<b>ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ .....</b>	<b>181</b>
<b><u>ΠΕΡΙΛΗΨΗ</u>.....</b>	<b>199</b>
<b><u>SUMMARY</u>.....</b>	<b>201</b>
<b><u>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ</u> .....</b>	<b>203</b>



**Συντομογραφίες (αλφαβητικά)**

**AVMD:** adult-onset vitelliform macular dystrophy (λεκιθόμορφη δυστροφία της ωχράς των ενηλίκων)

**B-Y:** blue-yellow (μπλε-κίτρινο: άξονας σύγχυσης στο Farnsworth-Munsell 100 Hue test)

**CAT:** cube average thickness

**CD:** cone dystrophy (δυστροφία κωνίων)

**CFT:** central foveal thickness

**cGMP:** cyclic guanosine monophosphate

**CRD:** cone-rod dystrophy (δυστροφία κωνίων-ραβδίων)

**CS:** contrast sensitivity (ευαισθησία στη φωτεινή αντίθεση)

**CST:** central subfield thickness

**CV:** cube volume

**EOG:** electrooculogram (ηλεκτροοφθαλμογράφημα, ΗΟΓ)

**ERG:** electroretinogram (ηλεκτροαμφιβληστροειδογράφημα, ΗΑΓ)

**ffERG:** full field electroretinogram

**FT:** foveal thickness

**IS/OS:** inner segment/outer segment (έσω/ έξω τμήμα των φωτοϋποδοχέων)

**LCA:** Leber congenital amaurosis (συγγενής αμαύρωση του Leber)

**mfERG:** multifocal ERG (πολυεστιακό ηλεκτροαμφιβληστροειδογράφημα)

**OCT:** optical coherence tomography (οπτική τομογραφία συνοχής)

**OPs:** oscillatory potentials (ταλαντωσικά δυναμικά)

**PERG:** pattern electroretinogram

**R-G:** red-green (κόκκινο-πράσινο: άξονας σύγχυσης στο Farnsworth-Munsell 100 Hue test)

**RP:** retinitis pigmentosa (μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια)

**SD-OCT:** spectral domain OCT

**STGD:** Stargardt's

**TD-OCT:** time domain OCT

**VA:** visual acuity (οπτική οξύτητα)

**VEP:** visual evoked potential (οπτικά προκλητά δυναμικά)





# **ΕΙΣΑΓΩΓΗ**



# 1. ΒΑΣΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ – ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΥΣ<sup>1-4</sup>

## 1.1 ΒΑΣΙΚΗ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΥΣ

Ο αμφιβληστροειδής χιτώνας αποτελεί το τμήμα εκείνο του οφθαλμού όπου το φωτεινό ερέθισμα μετατρέπεται σε νευρική ώση, υφίσταται μια πρώτης μορφής επεξεργασία και μεταβιβάζεται στο κεντρικό νευρικό σύστημα (οπτική οδός), για να καταλήξει στον οπτικό φλοιό του εγκεφάλου. Ο αμφιβληστροειδής περιβάλλει το οπίσθιο τμήμα της υαλοειδικής κοιλότητας. Εκτείνεται από τα όρια του οπτικού δίσκου προς τα εμπρός μέχρι την πριονωτή περιφέρεια, όπου μεταπίπτει στο ακτινωτό σώμα. Αποτελείται από δύο επιμέρους πέταλα: το μελάγχρουν επιθήλιο εξωτερικά και τον ιδίως αμφιβληστροειδή ή νευροεπιθήλιο προς τα έσω.

### **Το μελάγχρουν επιθήλιο**

Το μελάγχρουν επιθήλιο αποτελείται από ένα στίχο κυβοειδών κυττάρων, πλούσιων σε χρωστική (μελανίνη). Η βάση τους είναι στραμμένη προς το χοριοειδή χιτώνα και η κορυφή τους προς το νευροαμφιβληστροειδή. Τα κύτταρα του μελάγχρου επιθηλίου συνδέονται ισχυρά μεταξύ τους και με την υποκείμενη μεμβράνη του Bruch, ενώ η σύνδεσή τους με τον ιδίως αμφιβληστροειδή είναι σχετικά χαλαρή. Η έσω πλευρά του μελάγχρου επιθηλίου διαθέτει άφθονες μικρολάχνες, σχηματισμούς μεταξύ των οποίων εισχωρούν τα έξω τμήματα των φωτοϋποδοχέων.

Ο ρόλος του μελάγχρου επιθηλίου είναι ιδιαίτερα σημαντικός, καθώς: α) ελέγχει τη μεταφορά ουσιών από το χοριοειδή προς τον αμφιβληστροειδή (έξω αιματοαμφιβληστροειδικός φραγμός), β) καλύπτει τις μεταβολικές ανάγκες των φωτοϋποδοχέων και δέχεται τα παράγωγα του μεταβολισμού τους, γ) συμμετέχει στη φαγοκυττάρωση των έξω τμημάτων των φωτοϋποδοχέων, δ) συμμετέχει στον κύκλο των ρετινοειδών καθώς αποθηκεύεται σε αυτό μεγάλη ποσότητα ρετινάλης και ε) αποτρέπει φαινόμενα διάχυσης του φωτός που φτάνει στην περιοχή, μέσω της ικανής ποσότητας χρωστικής που περιέχει.

### **Ο ιδίως αμφιβληστροειδής**

Τα κυτταρικά στοιχεία που αποτελούν τον ιδίως αμφιβληστροειδή καθώς και οι μεταξύ τους συνδέσεις διατάσσονται σε στιβάδες, που από έξω προς τα έσω είναι συνοπτικά οι εξής:

i) Η **στιβάδα των φωτοϋποδοχέων**, που περιλαμβάνει τα έξω και τα έσω κύρια τμήματα των φωτοϋποδοχέων (ραβδίων και κωνίων).

ii) Η έξω κοκκώδης στιβάδα (**outer nuclear layer-ONL**), που αποτελείται από τα κυτταρικά σώματα των φωτοϋποδοχέων, τα οποία χωρίζονται από τα έξω και έσω τμήματα μέσω του έξω αφοριστικού υμένα (**external limiting membrane-ELM**).

iii) Η έξω δικτυωτή στιβάδα (**outer plexiform layer-OPL**), η οποία περιλαμβάνει τις συνδέσεις μεταξύ των φωτοϋποδοχέων και των νευρικών κυττάρων που βρίσκονται εσώτερα (δίπολα, οριζόντια, αμακρύνα).

iv) Η έσω κοκκώδης στιβάδα (**inner nuclear layer-INL**), που αποτελείται από τα σώματα των παραπάνω κυττάρων.

v) Η έσω δικτυωτή στιβάδα (**inner plexiform layer-IPL**), που περιλαμβάνει τις συνδέσεις των κυττάρων της INL με τα κύτταρα της στιβάδας των γαγγλιακών κυττάρων.

vi) Η στιβάδα των γαγγλιακών κυττάρων (**ganglion cell layer-GCL**). Η τελευταία εκτός από τα γαγγλιακά περιέχει και αμακρύνα κύτταρα. Οι νευρικές απολήξεις των γαγγλιακών κυττάρων αποτελούν τη στιβάδα των νευρικών ιών από τις οποίες σχηματίζεται το οπτικό νεύρο. Ο έσω αφοριστικός υμένας (**internal limiting membrane-ILM**) διαχωρίζει τη στιβάδα των νευρικών ιών από το υαλώδες σώμα.

Τα νευρικά κύτταρα του αμφιβληστροειδούς ανήκουν σε έξι κύριες ομάδες, καθεμιά από τις οποίες περιλαμβάνει κύτταρα που ομοιάζουν μορφολογικά, χρησιμοποιούν τους ίδιους νευροδιαβιβαστές και βρίσκονται σε ορισμένο βάθος μέσα στον αμφιβληστροειδή. Οι κύριες νευρωνικές τάξεις στον αμφιβληστροειδή είναι οι εξής:

i) **Οι φωτοϋποδοχείς**. Περιλαμβάνουν τα ραβδία, που είναι υπεύθυνα για την όραση στο λιγιστό φως, και τα κωνία, υπεύθυνα για την υψηλή οπτική οξύτητα και την αντίληψη των χρωμάτων. Στα έξω τμήματα των κυττάρων αυτών, όπου βρίσκονται οι φωτοευαίσθητες χρωστικές, απορροφάται το φως και μετατρέπεται σε νευρικό σήμα (**φωτομετατροπή-phototransduction**).

ii) **Τα δίπολα κύτταρα**. Αποτελούν το νευρώνα δεύτερης τάξης στον αμφιβληστροειδή. Δέχονται νευρικά ερεθίσματα από τα εξωτερικά τμήματα του αμφιβληστροειδούς (**outer retina**) και τα μεταβιβάζουν στις εσώτερες στιβάδες (**inner retina**). Διακρίνονται σε **OFF-δίπολα**, τα οποία οδηγούνται σε υπερπόλωση

με την επίδραση του φωτός, και σε **ON-δίπολα**, στα οποία το φως προκαλεί εκπόλωση. Η τελευταία αυτή διαδικασία έχει ως αποτέλεσμα την αναστροφή του σήματος (signal inversion).

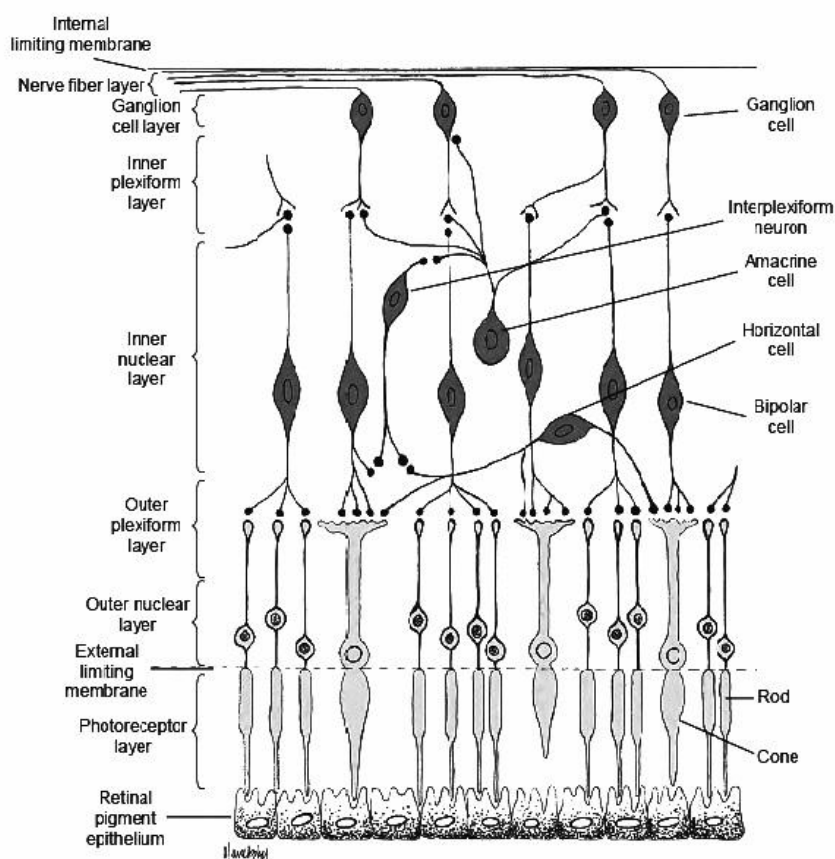
iii) **Τα οριζόντια κύτταρα.** Αποτελούν διάμεσους νευρώνες που βρίσκονται στα έξω τμήματα της INL, κοντά στην OPL, και εκτείνονται πλαγίως. Δέχονται ερεθίσματα από τους φωτοϋποδοχείς και μεταδίδουν ώσεις στα δίπολα κύτταρα αλλά και στους φωτοϋποδοχείς, στους οποίους δημιουργούν ένα ανάστροφο feedback. Η λειτουργία αυτή βοηθά τους φωτοϋποδοχείς να ανταποκριθούν στις μικρές αλλαγές φωτεινότητας που χαρακτηρίζουν τις λεπτομέρειες μιας εικόνας, καθώς αποσβένεται η μέση φωτεινότητα που τις περιβάλλει.

iv) **Τα αμακρύνα κύτταρα.** Πρόκειται για διάμεσους νευρώνες οι οποίοι βρίσκονται πιο εσωτερικά στην INL. Συνδέονται με τα γαγγλιακά και τα δίπολα κύτταρα. Έχουν ανασταλτικό κυρίως ρόλο ενώ παράλληλα συμβάλλουν στην επεξεργασία του σήματος που θα φτάσει στα γαγγλιακά κύτταρα.

v) **Τα γαγγλιακά κύτταρα.** Αποτελούν το νευρώνα τρίτης τάξης στον αμφιβληστροειδή. Υπάρχουν ON- και OFF- γαγγλιακά κύτταρα, που συνδέονται με τους αντίστοιχους τύπους δίπολων κυττάρων. Οι νευράξονες των γαγγλιακών κυττάρων σχηματίζουν το οπτικό νεύρο, με το οποίο η οπτική πληροφορία μεταφέρεται στα ανώτερα εγκεφαλικά κέντρα.

vi) Τα **interplexiform cells (IPCs)**,<sup>5</sup> που έχουν παρόμοιες ιδιότητες με τα αμακρύνα κύτταρα, ωστόσο μεταφέρουν πληροφορίες από τις έσω προς τις έξω στιβάδες του αμφιβληστροειδούς.

Ο αμφιβληστροειδής περιλαμβάνει επίσης άφθονα **κύτταρα γλοίας (κύτταρα του Müller, αστροκύτταρα και μικρογλοιακά κύτταρα)**, τα οποία διαδραματίζουν δομικό ρόλο και συμμετέχουν στο μεταβολισμό των νευρικών κυττάρων του αμφιβληστροειδούς.



**Εικόνα 1.1.** Βασικά κυτταρικά στοιχεία και συνάψεις του αμφιβληστροειδούς. Είναι εμφανείς οι αντίστοιχες στιβάδες.<sup>6</sup>

Η αιμάτωση των φωτοϋποδογέων και του μελάγχρου επιθηλίου προέρχεται από τα χοριοτριχοειδή, ενώ οι εσωτέρες στιβάδες του αμφιβληστροειδούς αιματώνονται από την κεντρική αρτηρία του αμφιβληστροειδούς.

## 1.2 Η ΩΧΡΑ ΚΗΛΙΔΑ

Η ωχρά κηλίδα (macula lutea) αποτελεί μία ωοειδή περιοχή στον οπίσθιο πόλο διαμέτρου περίπου 4.5mm, πλούσια σε κίτρινη χρωστική (ξανθοφύλλη). Στο κέντρο της ωχράς βρίσκεται, με τη μορφή εντυπώματος στην έσω επιφάνεια του αμφιβληστροειδούς, το βοθρίο (fovea centralis), διαμέτρου περίπου 1.5mm. Η κεντρική περιοχή της fovea, διαμέτρου 0.350mm, ονομάζεται κεντρικό βοθρίο (foveola).

Από το κεντρικό βοθρίο απουσιάζουν τα ραβδία, ενώ τα κωνία εμφανίζονται εκεί τη μέγιστη συγκέντρωση ( $\approx 200\ 000/\text{mm}^2$ ). Στο κεντρικό βοθρίο, κάθε κωνίο συνδέεται με ένα δίπολο κύτταρο και αυτό με ένα γαγγλιακό. Επιπλέον, απουσιάζουν

από την περιοχή τα σώματα των κυττάρων των έσω στιβάδων του αμφιβληστροειδούς, τα οποία βρίσκονται μετατοπισμένα προς τα πλάγια, ώστε το φως που φτάνει στα κεντρικά κωνία να έχει υποστεί προηγουμένως την ελάχιστη δυνατή παραμόρφωση. Στο κεντρικό βοθρίο δεν υπάρχουν s-κωνία (ευαίσθητα στο μπλε φως), επομένως απουσιάζει η χρωματική εκτροπή που χαρακτηρίζει το μπλε φάσμα της ορατής ακτινοβολίας. Όλα τα παραπάνω έχουν ως αποτέλεσμα να επιτυγχάνεται η μέγιστη δυνατή οπτική οξύτητα στη foveola.

Η περιοχή διαμέτρου περίπου 0.400mm που περιβάλλει το κεντρικό βοθρίο και στερείται τριχοειδών ονομάζεται ανάγγειος ζώνη (foveal avascular zone, FAV) και προσδιορίζεται με ακρίβεια μόνο με τη φλουοροαγγειογραφία.

### 1.3 ΟΙ ΦΩΤΟΪΠΟΔΟΧΕΙΣ

Ο αριθμός των ραβδίων στον αμφιβληστροειδή είναι  $>100 \times 10^6$ , πολύ μεγαλύτερος από ό,τι των κωνίων ( $\approx 5 \times 10^6$ ). Τα **ραβδία** βρίσκονται κυρίως στον περιφερικό αμφιβληστροειδή. Η μέγιστη πυκνότητά τους εντοπίζεται στις  $20^\circ$  περίπου από το κέντρο της ωχράς, ενώ στο κεντρικό βοθρίο δεν υπάρχουν ραβδία. Αντίθετα, τα **κωνία** εντοπίζονται κυρίως στην περιοχή της ωχράς και ιδιαίτερα στο βοθρίο, ενώ πιο περιφερικά ο αριθμός τους μειώνεται αισθητά.

Τα κωνία είναι υπεύθυνα για την ευκρινή όραση σε συνθήκες σχετικά έντονου φωτισμού (**φωτοπική όραση**) καθώς και για την αντίληψη των χρωμάτων. Τα ραβδία είναι πολύ πιο ευαίσθητα στο φως από ό,τι τα κωνία και είναι υπεύθυνα για την όραση σε συνθήκες αμυδρού φωτισμού/σκοτάδι (**σκοτοπική όραση**). Το σύστημα των ραβδίων εμφανίζει αξιοσημείωτη σύγκλιση: πολλά ραβδία μπορεί να συνάπτονται με ένα δίπολο κύτταρο και πολλά δίπολα με ένα γαγγλιακό, με αποτέλεσμα την αύξηση της ευαισθησίας στο φωτεινό ερέθισμα. Η σύγκλιση αυτή δεν παρατηρείται στα κωνία του κεντρικού βοθρίου, όπου η αναλογία κωνίο: δίπολο: γαγγλιακό κύτταρο είναι 1: 1: 1, γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα την υψηλή διακριτική ικανότητα. Ακόμη μία διαφορά μεταξύ των δύο τύπων φωτοϋποδοχέων συνίσταται στο ότι τα κωνία αποκρίνονται ταχύτερα σε σχέση με τα ραβδία σε ταχείες εναλλαγές φωτός.

Οι φωτοϋποδοχείς αποτελούνται από έξω προς τα έσω από τα εξής τμήματα:

α) το **εξωτερικό τμήμα (outer segment, OS)**, όπου συλλαμβάνονται τα φωτόνια και ξεκινά η διαδικασία της φωτομετατροπής. Το σχήμα του διαφέρει στα δύο είδη φωτοϋποδοχέων (κυλινδρικό στα ραβδία, κωνικό στα κωνία). Το έξω τμήμα

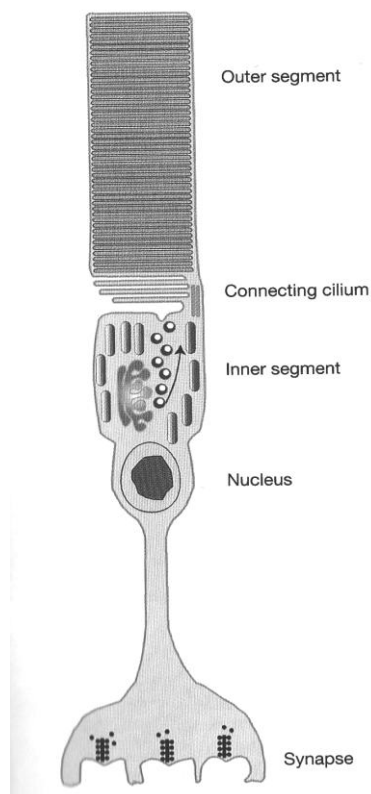
των φωτοϋποδοχέων περιλαμβάνει εκατοντάδες μεμβρανώδεις δίσκους που διατάσσονται σε στήλη και περιέχουν τις οπτικές χρωστικές. Οι τελευταίες αποτελούν συνδυασμό της 11-cis-ρετινάλης και μιας πρωτεΐνης (οψίνης). Η οπτική χρωστική των ραβδίων ονομάζεται ροδοψίνη, ενώ για τα κωνία υπάρχουν τρεις διαφορετικές χρωστικές, ευαίσθητες σε διαφορετικά μήκη κύματος.

β) τον συναπτικό κροσσό

γ) το **εσωτερικό τμήμα (inner segment, IS)**, που διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στον κυτταρικό μεταβολισμό. Διαιρείται στο ελλειψοειδές τμήμα (ellipsoid), προς τα έξω, το οποίο περιέχει άφθονα μιτοχόνδρια, και στο μυοειδές (myoid), προς τα έσω, όπου βρίσκεται το ενδοπλασματικό δίκτυο και η συσκευή Golgi. Μεμβρανώδεις δίσκοι παράγονται συνεχώς από τα οργανίδια του έσω τμήματος των φωτοϋποδοχέων, μεταφέρονται στο έξω τμήμα και τελικά αποπίπτουν, οπότε φαγοκυτταρώνονται από τα κύτταρα του μελάγχρου επιθηλίου.

δ) τον πυρήνα και

ε) τη συναπτική απόληξη, που διαφέρει μορφολογικά μεταξύ των ραβδίων και των κωνίων και ονομάζεται συναπτικό σφαιρίδιο και συναπτικός ποδίσκος αντίστοιχα.



**Εικόνα 1.2.** Βασική δομή του φωτοϋποδοχέα (ραβδίο).<sup>2</sup>



Οι φωτοϋποδοχείς δεν παρουσιάζουν δυναμικά ενεργείας ως απάντηση στο φωτεινό ερέθισμα αλλά μια διαβαθμισμένη (ανάλογη με το ερέθισμα) μεταβολή του δυναμικού της κυτταρικής μεμβράνης, που έχει ως αποτέλεσμα τη μεταβολή του ρυθμού με τον οποίο απελευθερώνεται η νευροδιαβιβαστική ουσία (γλουταμικό οξύ) από τη συναπτική απόληξη.

Ειδικότερα, στο σκοτάδι τα ραβδία βρίσκονται σε κατάσταση σχετικής εκπόλωσης και από τις νευρικές τους απολήξεις απελευθερώνεται σταθερή ποσότητα γλουταμικού οξέος. Με την επίδραση του φωτεινού ερεθίσματος, η ροδοψίνη αλλάζει τη διαμόρφωσή της και ενεργοποιεί έναν καταρράκτη αντιδράσεων που έχει ως τελικό αποτέλεσμα τη μετατροπή του φωτεινού ερεθίσματος σε νευρική ώση (φωτομετατροπή) καθώς και τη σημαντική ενίσχυση του αρχικού σήματος. Με τη διαδικασία της φωτομετατροπής, μειώνεται η συγκέντρωση cGMP στο κυτταρόπλασμα, με συνέπεια το κλείσιμο διαύλων μεταφοράς ιόντων (κυρίως  $\text{Na}^+$ ) που βρίσκονται στην κυτταρική μεμβράνη και τελικό αποτέλεσμα την υπερπόλωση του κυττάρου και τη μείωση της απελευθέρωσης γλουταμικού στη σύναψη. Με τον τρόπο αυτό, το ερέθισμα μεταβιβάζεται στα δίπολα ή οριζόντια κύτταρα. Τέλος, αναδραστικοί μηχανισμοί κινητοποιούνται ώστε ο φωτοϋποδοχέας να επανέρχεται στην αρχική κατάσταση σχετικής εκπόλωσης. Παρόμοιες διαδικασίες λαμβάνουν χώρα και στα κωνία.

## 2. ΔΥΣΤΡΟΦΙΕΣ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΥΣ

### 2.1 ΔΥΣΤΡΟΦΙΕΣ ΡΑΒΔΙΩΝ - ΚΩΝΙΩΝ (μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια και συναφείς δυστροφίες)

#### 2.1.1 Μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια (Retinitis pigmentosa, RP)

Ο όρος μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια (RP) χρησιμοποιείται για να περιγράψει μια ομάδα κληρονομούμενων οφθαλμικών διαταραχών που χαρακτηρίζονται από προοδευτική δυσλειτουργία και απώλεια των φωτουποδοχέων, πρωτίστως των ραβδίων. Ο όρος *retinitis pigmentosa* χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1855 από τον Donders,<sup>7</sup> ωστόσο δεν είναι ακριβής, διότι πρόκειται ουσιαστικά για γενετικά καθοριζόμενη εκφύλιση των φωτουποδοχέων (δυστροφία), παρά φλεγμονώδη πάθηση. Έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί οι ονομασίες *tapetoretinal degeneration*, *pigmentary retinal degeneration*, *pigmentary retinopathy* και άλλες, για να περιγράψουν το σύνολο των φαινοτύπων που αποτελούν τη μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια. Ο όρος *δυστροφία ραβδίων-κωνίων (rod-cone dystrophy)* χρησιμοποιήθηκε ευρέως, καθώς τονίζει το γεγονός ότι επηρεάζεται κυρίως η λειτουργία του συστήματος των ραβδίων στη συγκεκριμένη νόσο, σε αντιδιαστολή με τη δυστροφία κωνίων-ραβδίων.

Η RP μπορεί να συνοδεύεται από συστηματική (μη οφθαλμική) παθολογία (συνδρομική μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια, **syndromic RP**) ή και όχι (τυπική μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια, *isolated/non syndromic/typical RP*). Η συχνότητα της τυπικής RP σε παγκόσμιο επίπεδο είναι περίπου 1:5000.<sup>8</sup> Η υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης έχει περιγραφεί στους Navajo Indians (1:1878).

#### Κλινική εικόνα

##### *Ηλικία εμφάνισης*

Συνήθως τα συμπτώματα της νόσου εμφανίζονται κατά τη διάρκεια των τριών πρώτων δεκαετιών της ζωής (εφηβεία – πρώτα έτη της ενήλικης ζωής). Σπάνια η RP εμφανίζεται στα πρώτα δύο έτη της ζωής (*early-onset RP*), οπότε επιβάλλεται η διαφορική διάγνωση από τη συγγενή αμαύρωση του Leber (βλέπε ειδικό κεφάλαιο). Σε ορισμένες περιπτώσεις, τα συμπτώματα της νόσου εκδηλώνονται στη μέση ηλικία ή και αργότερα (*adult onset/ late onset RP*), οπότε πρέπει να γίνεται σχολαστική διαφορική διάγνωση από παθήσεις μη γενετικής αιτιολογίας που συνοδεύονται από παρόμοια συμπτώματα και σημεία.

### ***Τρόποι κληρονομικότητας***

Ακολουθεί σύντομη περιγραφή των τύπων κληρονομικότητας που απαντώνται τόσο στην RP όσο και στις υπόλοιπες δυστροφίες του αμφιβληστροειδούς, με σκοπό την καλύτερη κατανόηση των σχετικών αναφορών, οι οποίες αποτελούν βασικό κομμάτι της παρούσας εργασίας.

#### ***i) Αυτοσωμική επικρατής (autosomal dominant) κληρονομικότητα***

Στις περιπτώσεις αυτές, το μεταλλαγμένο αλληλόμορφο επικρατεί έναντι του φυσιολογικού στα ετερόζυγα άτομα. Συνήθως το άτομο που εκδηλώνει τη νόσο έχει έναν γονέα που επίσης νοσεί, ωστόσο είναι πιθανό να πρόκειται για νέα μετάλλαξη. Επιπλέον, παρατηρούνται πολλοί πάσχοντες και των δύο φύλων σε πολλές γενεές καθώς και περιπτώσεις μεταβίβασης από πατέρα σε γιο. Πρέπει εδώ να σημειωθεί ότι υπάρχουν γονότυποι με ατελή διεισδυτικότητα, που άλλοτε εμφανίζουν την κλινική εικόνα της νόσου και άλλοτε όχι.

#### ***ii) Αυτοσωμική υπολειπόμενη (autosomal recessive) κληρονομικότητα***

Στην περίπτωση αυτή, το άτομο πρέπει να είναι ομόζυγο για το μεταλλαγμένο αλληλόμορφο, ώστε να εκφραστούν τα κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου. Εάν οι δύο γονείς του είναι φορείς (ετερόζυγοι για το μεταλλαγμένο αλληλόμορφο), όπως συμβαίνει συνήθως, έχουν 25% πιθανότητα να αποκτήσουν απογόνους που θα εμφανίσουν τη νόσο. Τα αλληλόμορφα που ευθύνονται για τις δυστροφίες του αμφιβληστροειδούς συναντώνται σχετικά σπάνια στο γενικό πληθυσμό, οπότε είναι πιθανή η ύπαρξη γάμων μεταξύ ατόμων που συνδέονται με συγγενική σχέση στις περιπτώσεις αυτές.

#### ***iii) Κληρονομικότητα φυλοσύνδετη επικρατής στο X (X-linked dominant)***

Στην περίπτωση αυτή, που απαντάται σπάνια, οι πάσχοντες είναι συνήθως ετερόζυγοι για το μεταλλαγμένο αλληλόμορφο, το οποίο βρίσκεται στο X φυλετικό χρωμόσωμα. Άρρενες γονείς που εκδηλώνουν τη νόσο δεν μεταδίδουν ποτέ το μεταλλαγμένο αλληλόμορφο στα αρσενικά τέκνα, σε αντίθεση με τα θηλυκά, τα οποία λαμβάνουν πάντοτε το ένα X χρωμόσωμα από τον πατέρα, οπότε και θα εμφανίζουν τη νόσο. Έτσι, στατιστικά παρατηρείται μεγαλύτερος αριθμός θηλυκών πασχόντων.

**iv) Κληρονομικότητα φυλοσύνδετη υπολειπόμενη στο X (X-linked recessive)**

Αντίθετα με την προηγούμενη περίπτωση, εδώ κυριαρχούν αριθμητικά οι αρσενικοί πάσχοντες. Τα αρσενικά άτομα που φέρουν το παθολογικό αλληλόμορφο στο X χρωμόσωμα πάσχουν, ενώ τα θηλυκά εκδηλώνουν τη νόσο όταν φέρουν δύο μεταλλαγμένα αλληλόμορφα. Έτσι, όταν μόνον η μητέρα είναι φορέας της νόσου, έχει 50% πιθανότητα να μεταβιβάσει το παθολογικό αλληλόμορφο στους απογόνους: οι αντίστοιχοι θηλυκοί απόγονοι θα είναι φορείς, ενώ οι αρσενικοί θα νοσούν. Δεν είναι ποτέ δυνατή η μετάδοση του παθολογικού αλληλόμορφου από πατέρα σε γιο.

Σπάνια ένα ετερόζυγο θηλυκό άτομο, λόγω της ύπαρξης του φαινομένου της **τυχαίας αδρανοποίησης του X χρωμοσώματος** που παρατηρείται στα κύτταρά του, μπορεί να φέρει ικανό αριθμό κυττάρων όπου θα είναι ενεργό το X χρωμόσωμα που φέρει το μεταλλαγμένο αλληλόμορφο. Το άτομο αυτό μπορεί να εκδηλώνει κλινικά σημεία της νόσου, ορισμένες φορές ακριβώς όπως και οι αρσενικοί πάσχοντες.

**v) Διγονιδιακή κληρονομικότητα (digenic inheritance)**

Πρόκειται για την περίπτωση γνωρίσματος που καθορίζεται από την αθροιστική δράση των γονοτύπων σε δύο γενετικούς τόπους. Σε αντίθεση με τους προαναφερθέντες τύπους κληρονομικότητας, είναι απαραίτητη η συνύπαρξη δύο διαφορετικών μεταλλάξεων σε **δύο διαφορετικά γονίδια** για να εκδηλωθεί νόσος.

**vi) Μιτοχονδριακή κληρονομικότητα**

Εδώ η νόσος μεταβιβάζεται από γενεά σε γενεά μέσω των θηλυκών ατόμων, καθώς είναι γνωστό ότι το μιτοχονδριακό DNA ενός ατόμου προέρχεται αποκλειστικά από τη μητέρα του.

*Στην πλειοψηφία τους, οι δυστροφίες του αμφιβληστροειδούς χαρακτηρίζονται από κλινική αλλά και γενετική ετερογένεια. Αυτό σημαίνει ότι ο ίδιος φαινότυπος μπορεί να προκύπτει από μεταλλάξεις σε διαφορετικά γονίδια. Τα πράγματα περιπλέκονται ακόμη περισσότερο καθώς ο αριθμός των γονιδίων που εμπλέκονται στην παθογένεια των αμφιβληστροειδικών δυστροφιών είναι ιδιαίτερα μεγάλος. Επιπλέον χαρακτηριστικό των συγκεκριμένων γονιδίων είναι η **ποικίλη/μεταβλητή εκφραστικότητα (variable expressivity)**, η οποία έχει ως αποτέλεσμα μεταλλάξεις στο ίδιο γονίδιο να εκδηλώνονται διαφορετικά κλινικά, ακόμη και σε μέλη της ίδιας οικογένειας.*

### ***Κληρονομικότητα στη μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια***

Η τυπική RP κληρονομείται κατά τον αυτοσωμικό επικρατή και υπολειπόμενο τρόπο και σπανιότερα κατά το φυλοσύνδετο υπολειπόμενο και επικρατή τρόπο ενώ έχουν περιγραφεί (σπάνια) και περιπτώσεις διγονιδιακής κληρονομικότητας. Τα ακριβή ποσοστά που αντιστοιχούν σε κάθε έναν από τους παραπάνω τύπους κληρονομικότητας ποικίλλουν μεταξύ μελετών σε διαφορετικές πληθυσμιακές ομάδες.

Σε αρκετές περιπτώσεις δεν ανευρίσκονται πάσχοντα άτομα στο συγγενικό περιβάλλον των ασθενών, οι οποίοι τότε αναφέρονται ως «**simplex cases**». Το ποσοστό των τελευταίων κυμαίνεται από 15% έως και 63% στις διάφορες μελέτες.<sup>8</sup> Είναι πιθανό, σε πολλές μεμονωμένες περιπτώσεις, ο τύπος κληρονομικότητας να είναι στην πραγματικότητα ο αυτοσωμικός υπολειπόμενος. Ο τρόπος αυτός κληρονομικότητας φαίνεται γενικά να είναι ο πιο συχνός (20-30%), ακολουθούμενος από τον αυτοσωμικό επικρατή (15-20%) και το φυλοσύνδετο υπολειπόμενο τύπο (6-10%).<sup>9</sup>

### ***Στοιχεία μοριακής γενετικής***

Η γνώση της μοριακής βάσης των δυστροφιών του αμφιβληστροειδούς έχει αυξηθεί εντυπωσιακά, χάρη στην αλματώδη πρόοδο που έχει σημειωθεί τις τελευταίες δεκαετίες στον τομέα της μοριακής βιολογίας και γενετικής. Έτσι, μόνο για την RP έχουν ήδη αναγνωριστεί περισσότερα από 60 υπεύθυνα γονίδια και έπεται συνέχεια.

#### ***i) Autosomal dominant RP (ad RP)***

Μέχρι σήμερα έχουν ταυτοποιηθεί μεταλλάξεις σε 23 γονίδια που συσχετίζονται με adRP (πίνακας 2.1). Ειδικότερα, στο γονίδιο της ροδοψίνης (*Rho*), έχουν αναγνωριστεί περισσότερες από 100 διαφορετικές μεταλλάξεις οι οποίες ευθύνονται για 30% περίπου των περιπτώσεων adRP. Σε μικρότερες συχνότητες εμφανίζονται οι μεταλλάξεις στα γονίδια *PRPF31*, *RPI* και *PRPH2*. Το τελευταίο, γνωστό και ως *RDS* (retinal degeneration slow gene), κωδικοποιεί την πρωτεΐνη peripherin, η οποία συμμετέχει στη δομή των μεμβρανωδών δίσκων των έξω τμημάτων των φωτουποδοχέων (ραβδίων και κωνίων). Η peripherin σχηματίζει σύμπλοκο με την πρωτεΐνη ROM1: η μόνη περίπτωση διγονιδιακής κληρονομικότητας που έχει περιγραφεί στην RP αφορά την ταυτόχρονη παρουσία μετάλλαξης στο *RDS* (leu185pro) και στο *ROM1* γονίδιο (τρεις διαφορετικές μεταλλάξεις).<sup>10</sup>

Γενικά η adRP θεωρείται πιο ήπια σε σύγκριση με την αυτοσωμική υπολειπόμενη και τη φυλοσύνδετη μορφή της νόσου, ωστόσο φαίνεται πως η έναρξη των συμπτωμάτων και η εξέλιξή τους στην adRP εξαρτώνται ουσιαστικά από το είδος της υπεύθυνης μετάλλαξης, ακόμη και όταν πρόκειται για το αυτό γονίδιο.<sup>11</sup>

**ii) Autosomal recessive RP (arRP)**

Έχουν ταυτοποιηθεί 36 γονίδια υπεύθυνα για την arRP (πίνακας 2.1). Κάθε ένα από τα γονίδια αυτά είναι υπεύθυνο για ένα μικρό ποσοστό της νόσου, συνήθως <2%. Στα πιο συχνά απαντώμενα ανήκουν το *USH2A*, το *CRB1*, το *ABCA4* και το *RPE65*. Το τελευταίο εκφράζεται στο μελάγχρουν επιθήλιο και διαδραματίζει καταλυτικό ρόλο στην αναγέννηση των οπτικών χρωστικών που πραγματοποιείται εκεί. Έχουν βρεθεί >60 υπεύθυνες μεταλλάξεις στο συγκεκριμένο γονίδιο. Επίσης, τα γονίδια *PDE6A*, *PDE6B* και *PDE6G* κωδικοποιούν τις υπομονάδες της φωσφοδιεστεράσης η οποία παίζει καθοριστικό ρόλο στον καταρράκτη της φωτομετατροπής, και ευθύνονται συνολικά για το 8% περίπου των περιπτώσεων arRP.

Πρέπει να σημειωθεί ότι η πλειοψηφία των ασθενών με arRP είναι **σύνθετοι ετεροζυγώτες (compound heterozygotes)**, δηλαδή φέρουν 2 διαφορετικά μεταλλαγμένα αλληλία του ίδιου, ωστόσο, γονιδίου.

**iii) X-linked RP**

Θεωρείται ότι οι πάσχοντες από X-linked RP εκδηλώνουν νωρίτερα σοβαρά συμπτώματα της νόσου και έχουν δυσμενέστερη πρόγνωση σε σχέση με τους πάσχοντες από adRP ή και arRP. Αυτό αφορά κυρίως τους ημιζυγώτες αρσενικούς, καθώς τα ετερόζυγα θηλυκά άτομα μπορεί να εκδηλώνουν ποικίλη κλινική εικόνα.<sup>12</sup>

<sup>13</sup> Δύο γνωστά γονίδια, το *RPGR* και το *RP2*, ευθύνονται μαζί για τουλάχιστον 80% του συνόλου των περιπτώσεων X-linked RP (πίνακας 2.1).

**Πίνακας 2.1.** Γονίδια και γενετικοί τόποι οι μεταλλάξεις των οποίων προκαλούν μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια. Τα στοιχεία προέρχονται από το διαδικτυακό τόπο: <https://sph.uth.edu/retnet/>.

Νόσος	Ταυτοποιημένα γονίδια	Χαρτογραφημένοι γενετικοί τόποι
<b>RP: autosomal dominant</b>	BEST1, CA4, CRX, FSCN2, GUCA1B, IMPDH1, KLHL7, NR2E3, NRL, PRPF3, PRPF6, PRPF8, PRPF31, PRPH2, RDH12, RHO, ROM1, RP1, RP9, RPE65, SEMA4A, SNRNP200, TOPORS	RP63
<b>RP: autosomal recessive</b>	ABCA4, BEST1, C2ORF71, C8ORF37, CERKL, CLRN1, CNGA1, CNGB1, CRB1, DHDDS, EYS, FAM161A, IDH3B, IMPG2, LRAT, MAK, MERTK, NR2E3, NRL, PDE6A, PDE6B, PDE6G, PRCO, PROM1, RBP3, RGR, RHO, RLBP1, RP1, RPE65, SAG, SPATA7, TTC8, TULP1, USH2A, ZNF513	RP22, RP29, RP32
<b>RP: X-linked</b>	OFD1, RP2, RPGR	RP6, RP24, RP34

### **Συμπτώματα και σημεία**

Χαρακτηριστικό σύμπτωμα των ατόμων που πάσχουν από RP είναι η δυσκολία όρασης σε συνθήκες χαμηλού φωτισμού (**νυκταλωπία, night blindness**). Συνήθως οι ασθενείς εντοπίζουν την εμφάνιση της νυκταλωπίας στην πρώτη-δεύτερη δεκαετία της ζωής. Είναι όμως πιθανό αυτή να μη γίνεται αρχικά αντιληπτή, ιδιαίτερα από άτομα που ζουν σε περιβάλλον με επαρκή φωτισμό (πχ. αστικό περιβάλλον).

Συχνά οι ασθενείς με RP παρατηρούν διαταραχές στην περιφερική τους όραση, καθώς η νόσος συνδέεται με την **προοδευτική απώλεια του περιφερικού οπτικού πεδίου**. Οι πιο πρώιμες βλάβες συνίστανται σε σχετικά σκοτώματα που εντοπίζονται στη μέση περιφέρεια (περιοχή 30-50°), τα οποία μεγαλώνουν και συνενώνονται δημιουργώντας ένα **δακτυλιοειδές σκότωμα**. Αυτό βαθαίνει και

επεκτείνεται τόσο προς το κέντρο όσο και προς την περιφέρεια, με τελικό αποτέλεσμα την παραμονή ενός «σωληνοειδούς» οπτικού πεδίου.

Αρκετοί ασθενείς διατηρούν ικανοποιητική κεντρική όραση ακόμη και όταν το μεγαλύτερο μέρος του περιφερικού οπτικού πεδίου έχει χαθεί. Ο ρυθμός απώλειας της όρασης στην RP ποικίλλει, ωστόσο ο ασθενής είναι πιθανό να οδηγηθεί σταδιακά στην πλήρη τύφλωση. Σε ορισμένες περιπτώσεις, εκτός από την περιφερική, και η κεντρική όραση επηρεάζεται νωρίς στην πορεία της νόσου. Η παρουσία κυστικού οιδήματος ή ατροφικών αλλοιώσεων στην ωχρά των ασθενών επηρεάζει σημαντικά την κεντρική οπτική λειτουργία.

Σημαντικό ποσοστό ατόμων με RP αναφέρει φωτοψίες.<sup>14, 15</sup> Τα άτομα αυτά δεν βρίσκονται απαραίτητα σε προχωρημένο στάδιο της νόσου.<sup>14</sup> Ωστόσο, σε ασθενείς με προχωρημένη RP, οι φωτοψίες εντοπίζονται περισσότερο κεντρικά και καταλαμβάνουν μεγαλύτερη έκταση ενώ αφορούν και περιοχές όπου διατηρείται η οπτική λειτουργία.<sup>16</sup> Επίσης, φωτοφοβία μπορεί να υπάρχει σε ασθενείς με RP (συνήθως σε προχωρημένο στάδιο).

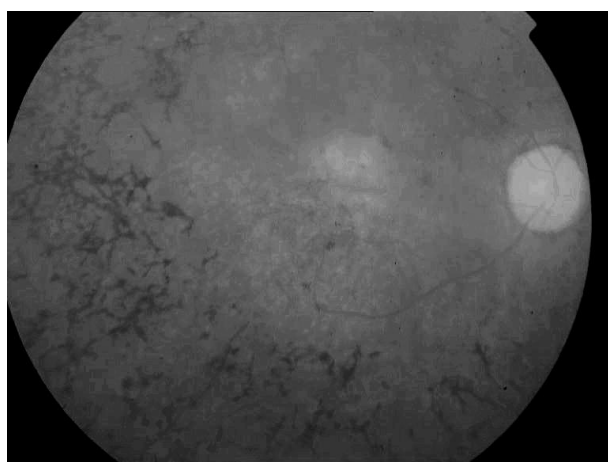
Ένα από τα πιο πρώιμα σημεία στο βυθό των πασχόντων από RP αποτελεί η **στένωση των αγγείων** του αμφιβληστροειδούς. Αρχικά παρατηρείται μέτριου βαθμού στένωση των αρτηριολίων η οποία προοδευτικά επιδεινώνεται, με αποτέλεσμα συχνά τα αγγεία να εμφανίζονται νηματοειδή σε προχωρημένη νόσο.

Επιπλέον, στην RP παρατηρούνται διαταραχές χρωστικής στο επίπεδο του μελάγχρου επιθηλίου, το οποίο αρχικά αποκτά κοκκιώδη εμφάνιση, στη μέση κυρίως περιφέρεια του αμφιβληστροειδούς. Σταδιακά, πραγματοποιείται μετακίνηση χρωστικής μέσα στον πάσχοντα αμφιβληστροειδή, από το εκφυλισμένο μελάγχρου επιθήλιο προς το διάμεσο χώρο που περιβάλλει τα αγγεία, κυρίως εκεί όπου υπάρχουν διακλαδώσεις. Έτσι, εμφανίζονται **εναποθέσεις χρωστικής**, οι οποίες συνήθως έχουν σχήμα οστεοβλάστης. Σε προχωρημένες περιπτώσεις, παρατηρείται εκτεταμένη **ατροφία** του αμφιβληστροειδούς, του μελάγχρου επιθηλίου και των χοριοτριχοειδών καθώς και πυκνές εναποθέσεις χρωστικής.

Η εμφάνιση της κεφαλής του οπτικού νεύρου στα πρώιμα στάδια της νόσου είναι συνήθως φυσιολογική. Αργότερα εμφανίζεται ωχρότητα του δίσκου και τελικά **κηρώδης ατροφία**, αποτέλεσμα της απώλειας νευρικών ινών και της ανάπτυξης γλοίας στην περιοχή. Σχετικά συχνή είναι η παρουσία drusen του οπτικού δίσκου στην RP,<sup>17</sup> ενώ έχουν περιγραφεί και περιπτώσεις με οίδημα του δίσκου.<sup>18</sup>



Η ωχρά διατηρεί συνήθως πιο φυσιολογική εμφάνιση σε σχέση με τον περιβάλλοντα αμφιβληστροειδή. Ωστόσο, αυτή μπορεί να εμφανίζει διαταραχές του μελάγχρου επιθηλίου, ωχροπάθεια δίκην οφθαλμού βοός, ρίκνωση της έσω αφοριστικής μεμβράνης, κυστικό οίδημα ή ατροφικές αλλοιώσεις. Σχετικά συχνή είναι η ανάπτυξη επαμφιβληστροειδικών μεμβρανών στην περιοχή. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η ωχρά μπορεί να εμφανίζει μία κιτρινόλευκη ταπητοειδή αντανάκλαση (*tapetal-like reflex*), κυρίως σε θηλυκά άτομα-φορείς της X-linked RP.



**Εικόνα 2.1.** Τυπική βυθοσκοπική εικόνα μελαγχρωστικής αμφιβληστροειδοπάθειας (στενά αγγεία, ατροφία του οπτικού νεύρου, αμφιβληστροειδική ατροφία, εναποθέσεις χρωστικής δίκην οστεοβλαστών).

Αρκετοί ασθενείς περνούν από ένα πρώιμο στάδιο όπου ο αμφιβληστροειδής εμφανίζεται φυσιολογικός ή σχεδόν φυσιολογικός ενώ παράλληλα υπάρχουν αλλοιώσεις στο οπτικό πεδίο ή κατά τον ηλεκτροφυσιολογικό έλεγχο. Το στάδιο αυτό, το οποίο στο παρελθόν θεωρήθηκε ξεχωριστή νοσολογική οντότητα, είναι γνωστό ως **RP sine pigmento**.

Ορισμένα άτομα εμφανίζουν μια εντοπισμένη μορφή της νόσου (**sector RP**), με ατροφικές αλλοιώσεις και εναποθέσεις χρωστικής σε 1-2 τεταρτημόρια του βυθού, συνήθως κάτω ή κάτω και ρινικά, και αντίστοιχες αλλοιώσεις στα οπτικά πεδία. Στην πραγματική sector RP, παρατηρείται ελάχιστη ή καθόλου επέκταση της προσβεβλημένης περιοχής με την πάροδο του χρόνου, επομένως η πρόγνωση για την κεντρική όραση είναι γενικά καλή. Ωστόσο, η τυπική, γενικευμένη RP μπορεί αρχικά να εμφανίζεται ως sector RP. Η διάγνωση της τελευταίας προϋποθέτει τη

μακροχρόνια (>10 έτη) παρακολούθηση του ασθενούς και τον έλεγχο των μελών της οικογένειάς του.

Σπάνια οι αλλοιώσεις της RP εντοπίζονται αποκλειστικά στον οπίσθιο πόλο (*central/pericentral/inverse RP*). Οι περιπτώσεις αυτές πρέπει να διακρίνονται από τις δυστροφίες κωνίων/κωνίων-ραβδίων, τις δυστροφίες της ωχράς και την RP με πρόωμη προσβολή της ωχράς. Επιπλέον, υπάρχουν σπάνιες μορφές της νόσου όπου μικρές, λευκωπές κηλίδες είναι ορατές στη μέση ή και την άκρα περιφέρεια (*retinitis punctata albescens*) καθώς και άλλες όπου το μελάγχρουν επιθήλιο διατηρείται σχετικά φυσιολογικό γύρω από τα αρτηριόλια<sup>19</sup> ή εμφανίζονται αλλοιώσεις του τύπου της νόσου του Coats.<sup>20</sup>

Το υαλώδες σώμα εμφανίζει εκφυλιστικές αλλοιώσεις νωρίτερα και πιο συχνά στους πάσχοντες από RP σε σχέση με τον υπόλοιπο πληθυσμό. Συχνή είναι η οπίσθια αποκόλληση του υαλοειδούς, η παρουσία κυττάρων, θολεροτήτων και συμπυκνώσεων μέσα σε αυτό, καθώς και νηματίων στο χώρο πίσω από τον υαλοειδικό φλοιό.<sup>21</sup>

Όσον αφορά στα πρόσθια μέρη, η εμφάνιση καταρράκτη είναι πιο συχνή στην RP από ό,τι στο γενικό πληθυσμό. Συνήθως πρόκειται για οπίσθιες υποκαμικές θολερότητες,<sup>22</sup> που μπορούν να μειώσουν σημαντικά την κεντρική όραση των ασθενών. Επίσης, στους πάσχοντες από RP είναι συχνή η παρουσία μυωπίας και αστιγματισμού.

**Τα συμπτώματα και σημεία της RP καθώς και των υπόλοιπων τύπων δυστροφίας αφορούν (σχεδόν) πάντοτε και τους δύο οφθαλμούς, η προσβολή των οποίων συχνά είναι συμμετρική.** Περιπτώσεις ετερόπλευρης προσβολής είναι σπάνιες και η ορθή διάγνωσή τους προϋποθέτει τον αποκλεισμό καταστάσεων όπως: οφθαλμική φλεγμονή, τραύμα, τοξική δράση φαρμάκων, αγγειακό επεισόδιο.<sup>23, 24</sup>

### **2.1.2 Συνδρομική μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια (syndromic RP)**

#### **Σύνδρομο Usher (USH)**

Αποτελεί **συνδυασμό μελαγχρωστικής αμφιβληστροειδοπάθειας με βαρηκοΐα** και είναι η πιο συχνή μορφή συνδρομικής RP. Η συχνότητά του στο γενικό πληθυσμό είναι περίπου 5/100000. Περισσότεροι από 50% των ανθρώπων που υποφέρουν από τυφλοκώφωση πάσχουν από το σύνδρομο Usher.

Το σύνδρομο Usher διαίρεται παραδοσιακά σε τρεις κλινικούς τύπους. Ο τύπος 1 χαρακτηρίζεται από βαριά, συγγενή, νευροαισθητήρια βαρηκοΐα, αιθουσαία

διαταραχή και RP. Συνέπεια της προγλωσσικής κώφωσης είναι η σοβαρή διαταραχή της ομιλίας ή η αλαλία. Επιπλέον, οι πάσχοντες εμφανίζουν καθυστέρηση στην έναρξη της βάδισης, κυρίως λόγω της αιθουσαίας διαταραχής. Αντίθετα, οι ασθενείς με τύπου 2 Usher έχουν φυσιολογική αιθουσαία λειτουργία και η αμφιβληστροειδοπάθεια εκδηλώνεται αργότερα (στην εφηβική ηλικία ή και αργότερα) σε σχέση με το USH1. Επίσης, η βαρηκοΐα, αν και συγγενής, είναι ηπιότερη. Στον τρίτο τύπο Usher, η εμφάνιση της βαρηκοΐας και της αμφιβληστροειδοπάθειας είναι πιο όψιμη ενώ μπορεί να συνυπάρχουν αιθουσαίες διαταραχές. Η κώφωση είναι προοδευτική, σε αντίθεση με τους δύο πρώτους τύπους όπου συνήθως δεν εξελίσσεται.

Ο τύπος 2 του συνδρόμου Usher είναι ο πιο συχνός (>50% των περιπτώσεων), ακολουθεί ο τύπος 1 (≈35%), ενώ ο τύπος 3 απαντάται σχετικά σπάνια, με εξαίρεση ορισμένους πληθυσμούς (Φινλανδούς, Ασκεναζί Εβραίους) όπου μπορεί να αποτελεί έως και 40% των περιπτώσεων. Αρκετές περιπτώσεις ασθενών παρουσιάζουν ενδιάμεσα χαρακτηριστικά και δεν εντάσσονται σε κανέναν από τους παραπάνω τύπους.

Το σύνδρομο Usher μεταβιβάζεται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο. Μέχρι σήμερα έχουν αναγνωριστεί δώδεκα γονίδια που συνδέονται με τη νόσο (πίνακας 2.2).

**Πίνακας 2.2.** Γονίδια που συνδέονται με το σύνδρομο Usher. Τα στοιχεία προέρχονται από το διαδικτυακό τόπο: <https://sph.uth.edu/retnet/>.

	Ταυτοποιημένα γονίδια	Χαρτογραφημένοι γενετικοί τόποι
<b>Σύνδρομο Usher (3 τύποι)</b>	ABHD12, CDH23, CIB2, CLRN1, DFNB31, GPR98, HARS, MYO7A, PCDH15, USH1C, USH1G, USH2A	USH1E, USH1H, USH1K

### **Σύνδρομο Bardet-Biedl (Bardet-Biedl syndrome, BBS)**

Οι κύριες εκδηλώσεις του συνδρόμου Bardet-Biedl περιλαμβάνουν α) RP, β) παχυσαρκία, γ) πολυδακτυλία/ συνδακτυλία/ βραχυδακτυλία, δ) υπογοναδισμό και ε) νοητική υστέρηση. Ωστόσο, σημαντικός αριθμός πασχόντων δεν εμφανίζει ένα ή περισσότερα από τα παραπάνω σημεία. Η αμφιβληστροειδοπάθεια στα πλαίσια του BBS εκδηλώνεται κατά την 1<sup>η</sup>-2<sup>η</sup> δεκαετία. Περισσότεροι από 85% των ασθενών

θεωρούνται νομικά τυφλοί στο 30ό έτος της ηλικίας τους. Η νόσος κληρονομείται κατά τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο και παρουσιάζει γενετική ετερογένεια (>15 υπεύθυνα γονίδια, βλέπε <https://sph.uth.edu/retnet/>).

#### **Σύνδρομο Refsum των ενηλίκων (adult Refsum disease)**

Χαρακτηρίζεται από την παρουσία RP και συνδυασμού των παρακάτω: ανοσμία, πολυνευροπάθεια, κώφωση, αταξία, ιχθύωση, σκελετικές ανωμαλίες, καρδιοπάθεια. Κληρονομείται κατά τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο. Μεταλλάξεις στα γονίδια *PAHX/PHYH* (phytanoyl-coenzyme A hydroxylase gene) και *PEX7* ευθύνονται για το 90% και 10% των περιπτώσεων αντίστοιχα και έχουν ως αποτέλεσμα τη σημαντική αύξηση της συγκέντρωσης του φυτανικού οξέος στο αίμα και τους ιστούς. Περιορισμός της πρόσληψης του λιπαρού αυτού οξέος από τη διαίτα μπορεί να συμβάλει στη βελτίωση ορισμένων από τις εκδηλώσεις της νόσου.

#### **Νόσος Batten (Batten disease/ neuronal ceroid lipofuscinosis)**

Πρόκειται για σύνολο καταστάσεων που χαρακτηρίζονται από τη συσσώρευση υλικού το οποίο αποτελείται κυρίως από λιποπρωτεΐνες στα λυσοσώματα των νευρικών και άλλων κυττάρων. Περιλαμβάνει 4 σύνδρομα, τα εξής: α) Haltia-Santavuori, β) Jansky-Bielschowsky, γ) Batten-Mayou ή Spielmeyer-Vogt και δ) (νόσος) Kufs των ενηλίκων. Όλες οι μορφές κληρονομούνται με τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο εκτός από τη νόσο Kufs, η οποία κληρονομείται και με τον επικρατή τρόπο. Η όραση στα παιδιά με νόσο Batten μειώνεται σημαντικά σε διάστημα λίγων ετών.

#### **Σύνδρομο Bassen-Kornzweig (αβηταλιποπρωτεΐναιμία)**

Αποτελεί σπάνια νόσο (συχνότητα <1/100000) η οποία οφείλεται σε μεταλλάξεις στο γονίδιο *MTP* (microsomal triglyceride transfer protein), που έχουν ως αποτέλεσμα την απουσία των apoB-λιποπρωτεϊνών στο πλάσμα των ασθενών.

Η νόσος μπορεί να εμφανιστεί από τα πρώτα χρόνια της ζωής με διάρροιες, στεατόρροια, μειωμένη ανάπτυξη, νευρολογικές διαταραχές και αμφιβληστροειδοπάθεια που μοιάζει με «άτυπη RP». Οι ασθενείς εμφανίζουν έλλειψη των λιποδιαλυτών βιταμινών και κυρίως της βιταμίνης E. Περιορισμός της πρόσληψης λίπους από τη διατροφή σε συνδυασμό με λήψη υψηλών δόσεων των βιταμινών E και A φαίνεται να περιορίζει την ανάπτυξη (όταν η έναρξη θεραπείας γίνεται νωρίς) ή την εξέλιξη των νευρολογικών και οφθαλμικών εκδηλώσεων της νόσου.

### **Σύνδρομο Cockayne**

Οι εκδηλώσεις του συνδρόμου Cockayne περιλαμβάνουν νοητική υστέρηση, μειωμένη ανάπτυξη και κοντό ανάστημα, νευρολογικές διαταραχές, RP, κώφωση, οδοντικές ανωμαλίες κ.ά. Κληρονομείται κατά τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο και οφείλεται σε μεταλλάξεις στα γονίδια *ERCC6* και *ERCC8*.

### **Σύνδρομο Cohen**

Εκδηλώνεται με νοητική υστέρηση, κεντρική παχυσαρκία, ανωμαλίες διάπλασης προσώπου/άκρων, μικροκεφαλία, υποτονία, RP. Οφείλεται σε μεταλλάξεις στο γονίδιο *VPS13B* και κληρονομείται με τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο.

### **Σύνδρομο Senior-Loken**

Αποτελεί συνδυασμό RP και νεανικής νεφρονόφθισης (χρόνια νεφρική νόσος). Κληρονομείται κατά τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο. Έχουν βρεθεί μεταλλάξεις σε επτά γονίδια (*NPHP1*, *INVS*, *NPHP3*, *NPHP4*, *IQCB1*, *CEP290*, *SDCCAG8*).

### **Σύνδρομο Kearns-Sayre**

Εμφανίζεται πριν την ηλικία των 20 ετών και περιλαμβάνει δυστροφία ραβδίων-κωνίων σε συνδυασμό με προοδευτική εξωτερική οφθαλμοπληγία και πιθανώς καρδιομυοπάθεια, παρεγκεφαλιδική αταξία κ.ά. Το υπεύθυνο γονίδιο είναι το *KSS*. Η κληρονομικότητα είναι μιτοχονδριακή.

### **Βλεννοπολυσακχαριδώσεις (mucopolysaccharidoses, MPSs)**

Πρόκειται για νόσους των λυσοσωμάτων, οι εκδηλώσεις των οποίων περιλαμβάνουν ανωμαλίες διάπλασης, καρδιοπάθεια, αναπνευστική νόσο, κώφωση, θολερότητες κερατοειδούς. Μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια μπορεί να εμφανιστεί σε συνδυασμό με MPS τύπου I, II και III.

### **Άλλα σύνδρομα**

Σύνδρομο Hallervorden–Spatz, σύνδρομο Laurence-Moon, σύνδρομο Zellweger κ.ά.

### **2.1.3 Συγγενής αμαύρωση του Leber (Leber's congenital amaurosis, LCA)**

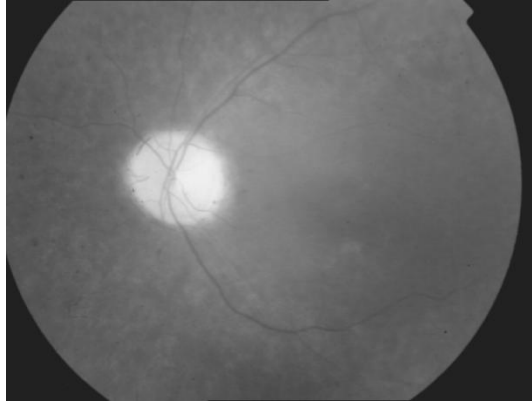
Η συγγενής αμαύρωση του Leber εμφανίζεται με συχνότητα που κυμαίνεται από 1/30000 έως 1/80000 και αποτελεί το 5% του συνόλου των κληρονομικών δυστροφιών του αμφιβληστροειδούς.<sup>25</sup> Οι πάσχοντες από τη δυστροφία αυτή εμφανίζουν σημαντικά μειωμένη οπτική λειτουργία από τη γέννηση ή τους πρώτους μήνες της ζωής. Συχνά συνυπάρχει νυσταγμός. Επιπλέον, οι ασθενείς μπορεί να

εμφανίζουν νωθρά ή απόντα κορικά αντανακλαστικά, φωτοφοβία ή νυκταλωπία, καθώς και το οφθαλμοδακτυλικό σημείο του Franceschetti (άσκηση πίεσης στους βολβούς με τα δάκτυλα ή τρίψιμο αυτών, με αποτέλεσμα την εμφάνιση ενόφθαλμου).

Η πλειοψηφία των ασθενών με LCA έχει οπτική οξύτητα  $\leq 0.05$ . Ορισμένοι διατηρούν σχετικά καλύτερη όραση που, σε εξαιρετικές περιπτώσεις, μπορεί να φτάσει το 0.1 ή και 0.4. Με την πάροδο των ετών, η οπτική λειτουργία παραμένει σταθερή στο 75% των ασθενών, επιδεινώνεται προοδευτικά στο 15%, ενώ στο 10% των ασθενών (που συνήθως φέρουν μεταλλάξεις στα γονίδια *CRBI* και *RPE65*) μπορεί να παρατηρηθεί βελτίωση της όρασης για ορισμένο χρονικό διάστημα.<sup>25</sup> Η LCA συχνά συνδυάζεται με την εμφάνιση υπερμετροπίας, κερατόκωνου καθώς και καταρράκτη.

Η εικόνα του βυθού στην LCA μπορεί να μοιάζει σχεδόν φυσιολογική (στο αρχικό συνήθως στάδιο της νόσου) ή να εμφανίζει ποικιλία αλλοιώσεων όπως στένωση των αγγείων, διαταραχές ή ατροφία του μελάγχρου επιθηλίου, χοριοαμφιβληστροειδική ατροφία, εναποθέσεις χρωστικής δίκην οστεοβλαστών, εικόνα «αλατοπίπερου», λευκωπές εναποθέσεις βαθιά στον αμφιβληστροειδή, εικόνα «ψευδο-οιδήματος» του οπτικού δίσκου, βλάβες που μοιάζουν με κολόβωμα της ωχράς. Η ορθή διάγνωση της νόσου στους ενήλικες συχνά αποτελεί πρόκληση, καθώς η βυθοσκοπική εικόνα είναι άτυπη και μπορεί να μοιάζει με εκείνη άλλων δυστροφιών, όπως η RP. Επιπλέον, προσοχή απαιτείται ώστε να μην συγχέεται η LCA με δυστροφίες που εμφανίζονται στα πρώτα χρόνια της ζωής, όπως η early-onset RP ή η severe early childhood onset retinal dystrophy (SECORD), που οφείλεται σε μεταλλάξεις στο γονίδιο *RPE65*.<sup>26</sup>

Η συγγενής αμαύρωση του Leber κληρονομείται συνήθως με τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο και σπάνια με τον επικρατή.<sup>27</sup> Μέχρι σήμερα έχουν ανακαλυφθεί 20 γονίδια οι μεταλλάξεις των οποίων ευθύνονται για τη νόσο στο 70% περίπου των ασθενών (βλέπε <https://sph.uth.edu/retnet/>).



**Εικόνα 2.2.** Εικόνα βυθού ασθενούς με συγγενή αμαύρωση του Leber.

#### **2.1.4 Enhanced S-cone syndrome (ESCS)**

Κληρονομείται με τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο και οφείλεται σε μεταλλάξεις στο γονίδιο *NR2E3*. Στους πάσχοντες απουσιάζει η λειτουργία των ραβδίων και υπολείπεται σημαντικά η λειτουργία των L- και M- κωνίων, ενώ κυριαρχεί ο πληθυσμός των S-κωνίων. Νυκταλωπία, μείωση της κεντρικής όρασης και διαταραχές των οπτικών πεδίων αποτελούν τις πιο συχνές εκδηλώσεις του συνδρόμου. Η τυπική βυθοσκοπική εικόνα χαρακτηρίζεται από την παρουσία πυκνών εναποθέσεων χρωστικής γύρω από τις αρκάδες σε συνδυασμό με κυστικές αλλοιώσεις στην ωχρά.

#### **2.1.5 Συγγενής μη προοδευτική νυκταλωπία (congenital stationary night blindness, CSNB)**

Οι πάσχοντες από CSNB εμφανίζουν δυσκολία στη νυχτερινή όραση από τη γέννηση. Η οπτική οξύτητα είναι συνήθως ελαττωμένη (κυμαίνεται από 1.0 έως 0.1) και μπορεί να συνυπάρχει νυσταγμός ή στραβισμός. Η βυθοσκοπική εικόνα συχνά είναι φυσιολογική. Η νόσος κληρονομείται κατά το φυλοσύνδετο υπολειπόμενο και κατά τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο ή επικρατή τρόπο.

Υπάρχουν δύο μορφές CSNB, η «πλήρης» (complete, cCSNB) και η «ατελής» (incomplete, iCSNB), οι οποίες έχουν διαφορετικό γενετικό υπόβαθρο. Γενικά η CSNB είναι νόσος μη εξελισσόμενη.

#### **Λευκόστικτος βυθός (fundus albipunctatus)**

Οι ασθενείς με λευκόστικτο βυθό εμφανίζουν πλήθος μικρών, λευκωπών αλλοιώσεων στο επίπεδο του μελάγχρου επιθηλίου. Χαρακτηριστικά, η προσαρμογή στο σκοτάδι πραγματοποιείται με σημαντική καθυστέρηση. Συνήθως η οπτική

οξύτητα είναι καλή και η νόσος δεν εξελίσσεται. Ωστόσο, έχουν περιγραφεί περιπτώσεις που παρουσιάζουν αλλοιώσεις στην ωχρά και προοδευτική μείωση της κεντρικής όρασης.<sup>28</sup> Η κληρονομικότητα γίνεται κατά τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο. Το υπεύθυνο γονίδιο είναι το *RDH5*.

Η εξαιρετικά σπάνια νόσος του **Oguchi**, που εμφανίζεται κυρίως στον ιαπωνικό πληθυσμό, χαρακτηρίζεται επίσης από συγγενή, μη προοδευτική νυκταλωπία. Όπως και στο λευκόστικτο βυθό, η προσαρμογή στο σκοτάδι αγγίζει τα φυσιολογικά επίπεδα έπειτα από διάστημα >2 ωρών. Επιπλέον, ο βυθός των ασθενών εμφανίζει ένα είδος γκριζόλευκου αποχρωματισμού, ο οποίος εξαφανίζεται μετά από παρατεταμένη προσαρμογή στο σκοτάδι (φαινόμενο Mizuo-Nakamura).

## 2.2 ΔΥΣΤΡΟΦΙΕΣ ΚΩΝΙΩΝ– ΔΥΣΤΡΟΦΙΕΣ ΚΩΝΙΩΝ-ΡΑΒΔΙΩΝ

### 2.2.1 Δυστροφίες κωνίων (cone dystrophies, CDs)

Οι δυστροφίες των κωνίων αποτελούν ένα σύνολο κληρονομικών παθήσεων που χαρακτηρίζονται από τα εξής συμπτώματα:

α) **Διαταραχή της αντίληψης των χρωμάτων**, η οποία είναι εμφανής ακόμη και πριν επέλθει σημαντική μείωση της οπτικής οξύτητας. Σταδιακά μπορεί να εκδηλωθεί πλήρης απώλεια της έγχρωμης όρασης.

β) Προοδευτική δυσκολία στην όραση σε συνθήκες φωτισμού ημέρας (**ημεραλωπία**) και προοδευτική **μείωση της οπτικής οξύτητας**, η οποία μπορεί να φτάσει έως 0.05 ή και λιγότερο.

γ) **Φωτοφοβία**.

δ) Νυσταγμός (πιο σπάνια).

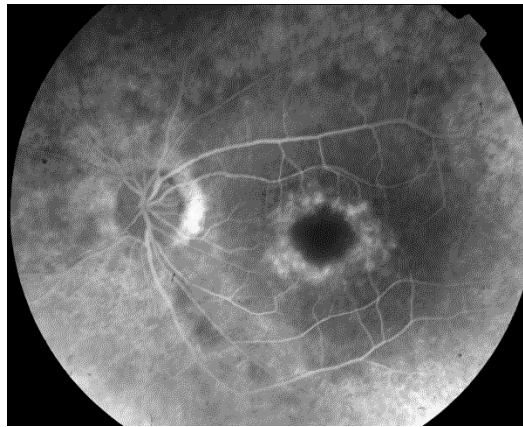
Η νόσος συνήθως εκδηλώνεται από την όψιμη παιδική ηλικία μέχρι την ενηλικίωση, ωστόσο μπορεί (σπάνια) να εμφανιστεί στην ενήλικη ζωή, ακόμη και σε ανθρώπους που διανύουν την έκτη δεκαετία της ζωής τους.<sup>29, 30</sup> Στις δυστροφίες κωνίων υπάρχει γενικευμένη, σοβαρή διαταραχή του συστήματος των κωνίων, ενώ δεν υπάρχει συμμετοχή των ραβδίων ή αυτή εμφανίζεται αργά στην πορεία της νόσου. Οι ασθενείς εμφανίζουν κεντρικά σκοτώματα, ενώ τα περιφερικά οπτικά πεδία παραμένουν ικανοποιητικά.

Κατά τη βυθοσκόπηση παρατηρούνται αλλοιώσεις στην περιοχή της ωχράς, οι οποίες μπορεί να έχουν ποικίλη εμφάνιση: από **ήπιες διαταραχές στο επίπεδο του**



μεγάλλου επιθηλίου έως την τυπική ωχροπάθεια δίκην οφθαλμού βοός (bull's eye maculopathy, BEM). Σε πρώιμα στάδια της νόσου ο βυθός μπορεί να μοιάζει φυσιολογικός, γεγονός που καθιστά δυσχερή την ορθή διάγνωση και απαιτεί υψηλό βαθμό κλινικής υποψίας από τον οφθαλμίατρο. Επιπλέον βυθοσκοπικό εύρημα της νόσου, μη ειδικό, αποτελεί η ωχρότητα του κροταφικού τμήματος του οπτικού δίσκου.

Η δυστροφία των κωνίων χαρακτηρίζεται από μεγάλη κλινική ετερογένεια και κληρονομείται κατά τον αυτοσωμικό επικρατή (πιο συχνά), τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο καθώς και το φυλοσύνδετο υπολειπόμενο τρόπο. Τα υπεύθυνα γονίδια παρουσιάζονται στον πίνακα 2.3.



**Εικόνα 2.3.** Εμφάνιση της ωχράς δίκην οφθαλμού βοός, σε ασθενή με δυστροφία.

### **2.2.2 Δυστροφίες κωνίων-ραβδίων (cone-rod dystrophies, CRDs)**

Πρόκειται για ομάδα δυστροφιών η οποία παρουσιάζει αρκετά κοινά χαρακτηριστικά με τις δυστροφίες των κωνίων (άλλωστε, στα τελικά στάδια της δυστροφίας κωνίων μπορεί να πάσχουν και τα ραβδία), ωστόσο πρόκειται για ξεχωριστές οντότητες.<sup>31</sup> Η πρόγνωση της CRD είναι συνήθως δυσμενέστερη από της δυστροφίας κωνίων.

Η συχνότητα της νόσου είναι περίπου 1:40000 άτομα. Εμφανίζεται συνήθως κατά την πρώτη έως και τρίτη δεκαετία της ζωής. Αρχικά παρουσιάζεται ως μία τυπική δυστροφία κωνίων με διαταραχή της έγχρωμης όρασης, μείωση της οπτικής οξύτητας και φωτοφοβία. Ωστόσο, **σχετικά νωρίς επηρεάζεται και το σύστημα των ραβδίων, σε πολύ μεγαλύτερο βαθμό από ό,τι στη δυστροφία κωνίων.** Έτσι, ο ασθενής αναφέρει προοδευτική δυσκολία και στη νυχτερινή όραση και/ή διαταραχές στο περιφερικό οπτικό πεδίο.

Η εξέταση οπτικών πεδίων συνήθως αποκαλύπτει κεντρικά σκοτώματα σε συνδυασμό με τμηματική απώλεια του περιφερικού πεδίου η οποία επιδεινώνεται με το χρόνο. Σε ορισμένες περιπτώσεις παρατηρείται γενικευμένη μείωση της ευαισθησίας ή δακτυλιοειδή σκοτώματα.

Βυθοσκοπικά, στα πρώιμα στάδια της νόσου, η περιοχή της ωχράς μπορεί να παρουσιάζει ήπιες διαταραχές χρωστικής. Σταδιακά όμως οι βλάβες εξελίσσονται σε μία bull's eye maculopathy ή σε ατροφία, συχνά με εναποθέσεις χρωστικής.<sup>32</sup> Ο οπτικός δίσκος αρχικά εμφανίζεται φυσιολογικός ή ωχρός κροταφικά, ωστόσο σε προχωρημένη νόσο συχνά εμφανίζει κηρώδη ατροφία. Επιπλέον, στο στάδιο αυτό μπορεί να υπάρχει σημαντική στένωση των αγγείων καθώς και ποικίλου βαθμού αμφιβληστροειδική ατροφία. Η εικόνα αυτή του βυθού μοιάζει αρκετά με εκείνη της RP ή ακόμη και των δυστροφιών της ωχράς (πχ. νόσου του Stargardt), όταν βρίσκονται σε προχωρημένο στάδιο.

Αξίζει να αναφερθεί μία ιδιαίτερη εμφάνιση του βυθού που μπορεί να παρατηρηθεί τόσο σε δυστροφίες κωνίων-ραβδίων όσο και σε τυπικές δυστροφίες κωνίων και συνδέεται με το φυλοσύνδετο τρόπο κληρονομικότητας. Σε ορισμένους άρρενες πάσχοντες παρατηρείται μία ταπητοειδής αντανάκλαση στο βυθό, η οποία εξαφανίζεται μετά από παρατεταμένη προσαρμογή στο σκοτάδι (φαινόμενο Mizuo-Nakamura).

Οι CRDs αποτελούν ετερογενή ομάδα παθήσεων, τόσο κλινικά όσο και γενετικά.<sup>32</sup> Κληρονομούνται με όλους τους γνωστούς τρόπους μεντελικής κληρονομικότητας, πιο συχνά με τον αυτοσωμικό επικρατή. Τα γονίδια στα οποία έχουν εντοπιστεί μεταλλάξεις υπεύθυνες για τη νόσο παρουσιάζονται στον πίνακα 2.3. Αρκετά από αυτά μπορεί να προκαλούν τόσο CRD όσο και CD.

**Πίνακας 2.3.** Γονίδια που συνδέονται με τις δυστροφίες κωνίων ή κωνίων-ραβδίων.

Νόσος	Ταυτοποιημένα γονίδια	Χαρτογραφημένοι γενετικοί τόποι
<b>CD/CRD autosomal dominant</b>	AIP1, CRX, GUCA1A, GUCY2D, PITPNM3, PROM1, PRPH2, RIMS1, SEMA4A, UNC119	CORD4, CORD17, RCD1, (- - -)*
<b>CD/CRD autosomal recessive</b>	ABCA4, ADAM9, C8ORF37, CACNA2D4, CDHR1, CERKL, CNGB3, CNNM4, KCNV2, PDE6C, PDE6H, RAX2, RDH5, RPGRIP1	CORD8
<b>CD/CRD X-linked</b>	CACNA1F, RPGR	COD2

\*locus 2q33.1-q24.2, dominant CRD<sup>33</sup>

### Συνδρομική δυστροφία κωνίων/κωνίων-ραβδίων

Συστηματικές κληρονομικές παθήσεις στις εκδηλώσεις των οποίων συμπεριλαμβάνεται αμφιβληστροειδοπάθεια του τύπου της δυστροφίας κωνίων-ραβδίων είναι οι εξής:

- α) Σύνδρομο Bardet-Biedl.
- β) Νωτιαιοπαρεγκεφαλιδική αταξία τύπου 7.
- γ) Εκτοδερμικές νόσοι όπως amelogenesis imperfecta, δυσμορφικά σύνδρομα και μεταβολικές διαταραχές (νόσος Refsum, σύνδρομο Alport).
- δ) Το σύνδρομο Alström (καρδιομυοπάθεια, βαρηκοΐα, διαβήτης, παχυσαρκία, ηπατική και νεφρική νόσος, πνευμονική νόσος).

### 2.2.3 Σύνδρομα δυσλειτουργίας των κωνίων (cone dysfunction syndromes)

Πρόκειται για συγγενείς παθήσεις που χαρακτηρίζονται από απώλεια της λειτουργίας των κωνίων η οποία συνήθως δεν είναι προοδευτική, σε αντίθεση με τις CD/CRDs.

i) **Πλήρης αχρωματοψία** (complete or typical achromatopsia/ rod monochromatism)

Οι πάσχοντες εμφανίζουν πλήρη απώλεια της λειτουργίας των κωνίων και της έγχρωμης όρασης ενώ διατηρείται φυσιολογική η λειτουργία των ραβδίων. Η όραση παρουσιάζεται μειωμένη από τη γέννηση, συνήθως στο επίπεδο του 0.1. Οι ασθενείς

εμφανίζουν φωτοφοβία και νυσταγμό, ο οποίος μπορεί σταδιακά να εξασθενήσει. Η εικόνα του βυθού συνήθως είναι φυσιολογική. Συχνά συνυπάρχει υπερμετροπία.

Η συχνότητα της νόσου είναι περίπου 1:30000 άτομα.<sup>34</sup> Κληρονομείται με τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο. Μεταλλάξεις στα γονίδια *CNGA3* και *CNGB3* ευθύνονται για 70% περίπου των περιπτώσεων.<sup>34</sup> Μεταλλάξεις στο γονίδιο *GNAT2* έχουν ενοχοποιηθεί για επιπλέον 2%.

ii) **Ατελής αχρωματοψία** (incomplete achromatopsia)

Οι εκδηλώσεις της νόσου είναι εκείνες της πλήρους αχρωματοψίας, σε ηπιότερη ωστόσο μορφή. Έτσι, οι πάσχοντες διατηρούν ορισμένου βαθμού έγχρωμη όραση και οπτική οξύτητα συνήθως 0.1-0.25.

iii) **Blue cone monochromatism.**

Απαντάται σε συχνότητα <1:100000 άτομα. Τα συμπτώματα της νόσου μοιάζουν με εκείνα της πλήρους αχρωματοψίας, όμως στον blue cone monochromatism υπάρχει λειτουργία των S-κωνίων. Η οπτική οξύτητα είναι συνήθως 0.1-0.25. Η νόσος κληρονομείται με το φυλοσύνδετο υπολειπόμενο τρόπο. Σε ορισμένους ασθενείς έχει παρατηρηθεί προοδευτική επιδείνωση της οπτικής λειτουργίας, όπως συμβαίνει στις τυπικές δυστροφίες των κωνίων.<sup>34, 35</sup>

iv) **Oligocone trichromacy**

Σπάνια μορφή. Χαρακτηρίζεται από μειωμένη οπτική οξύτητα και ήπια φωτοφοβία, ωστόσο η έγχρωμη όραση είναι σχεδόν φυσιολογική.

v) **Cone monochromatism**

Επίσης σπάνια μορφή. Οι πάσχοντες εμφανίζουν διαταραχές στην αντίληψη των χρωμάτων, ενώ η οπτική οξύτητα διατηρείται φυσιολογική.

vi) **Οφθαλμική νόσος του Bornholm**

Αποτελεί X-φυλοσύνδετο σύνδρομο δυσλειτουργίας των κωνίων που συνοδεύεται από μυωπία και δευτερανωπία.

### 2.3 ΔΥΣΤΡΟΦΙΕΣ ΤΗΣ ΩΧΡΑΣ (macular dystrophies)

Στην ενότητα αυτή θα περιγραφεί μία σειρά κληρονομικών διαταραχών οι οποίες επηρεάζουν κυρίως την περιοχή της ωχράς, μορφολογικά και λειτουργικά. Γενικευμένες διαταραχές των κωνίων (οι οποίες επηρεάζουν και την ωχρά όπου υπάρχει μεγαλύτερη συγκέντρωση κωνίων), όπως οι δυστροφίες κωνίων/ κωνίων-ραβδίων, αναπτύχθηκαν σε ειδικό κεφάλαιο.

### **2.3.1 Νόσος του Stargardt – Κηλιδόστικτος βυθός (Stargardt’s disease – Fundus Flavimaculatus, STGD-FFM)**

Η νόσος του Stargardt αποτελεί την πιο συχνή δυστροφία της ωχράς με επίπτωση περίπου 1:10000 στο γενικό πληθυσμό. Περιγράφηκε αρχικά το 1909 από τον Karl Stargardt<sup>36</sup> ως μία νεανική δυστροφία με ατροφικές αλλοιώσεις στην ωχρά, που περιβάλλονται από κιτρινωπές κηλίδες (flecks). Αργότερα, η ονομασία fundus flavimaculatus (FFM) χρησιμοποιήθηκε από τους Franceschetti και François<sup>37</sup> για την περιγραφή μιας οντότητας που χαρακτηριζόταν από την παρουσία κιτρινωπών κηλίδων σε όλο το βυθό.

Ωστόσο, έγινε γνωστό ότι οι δύο αυτές παθήσεις έχουν κοινό γενετικό υπόβαθρο, καθώς προκαλούνται από μεταλλάξεις στο ίδιο γονίδιο.<sup>38, 39</sup> Γενικά, ο όρος «νόσος του Stargardt» χρησιμοποιείται περισσότερο για τις περιπτώσεις όπου οι αλλοιώσεις στην ωχρά και η μείωση της όρασης εμφανίζονται κατά την πρώτη ή δεύτερη δεκαετία της ζωής και οι κιτρινωπές κηλίδες περιορίζονται στον οπίσθιο πόλο, ενώ ο όρος «fundus flavimaculatus» για τις περιπτώσεις που εμφανίζονται σε μεγαλύτερη ηλικία, διατηρούν σχετικά καλύτερη όραση και οι κηλίδες εντοπίζονται σε όλη την έκταση του βυθού.

Οι ασθενείς με νόσο του Stargardt παρουσιάζουν **αμφοτερόπλευρη, προοδευτική μείωση της όρασης** στην ηλικία 6-20 ετών. Η τελική οπτική οξύτητα μπορεί να είναι 0.05 ή και μικρότερη, με συνοδό κεντρικό σκότωμα.

**Στα αρχικά στάδια της νόσου ο βυθός μπορεί να εμφανίζεται φυσιολογικός**, ακόμη και όταν η οπτική οξύτητα είναι μειωμένη. Η εξαφάνιση της φυσιολογικής αντανάκλασης του κεντρικού βοθρίου αποτελεί το πιο πρώιμο βυθοσκοπικό σημείο της νόσου. Γενικά, **η ωχρά των ασθενών με νόσο του Stargardt μπορεί να παρουσιάζει ποικίλη εικόνα.**<sup>40</sup> Αρχικά παρουσιάζονται διαταραχές χρωστικής στο επίπεδο του μελάγχρου επιθηλίου. Το βοθρίο αποκτά κοκκιώδη εμφάνιση ή μοιάζει να καλύπτεται από «βλέννα σαλιγκαριού» (snail’s slime appearance). Αργότερα, γίνεται εμφανής μία ωσειδής περιοχή ατροφίας του μελάγχρου επιθηλίου μεγέθους περίπου 2 θηλαίων διαμέτρων οριζόντια και 1,5 θηλαίας διαμέτρου κάθετα, που έχει **όψη «σφυρηλατημένου χαλκού» (beaten bronze atrophy)**. Σε προχωρημένα στάδια, μπορεί να υπάρχει σημαντικού βαθμού χοριοαμφιβληστροειδική ατροφία στον οπίσθιο πόλο καθώς και εναποθέσεις χρωστικής.

Οι **χαρακτηριστικές κηλίδες κιτρινωπού χρώματος και ακανόνιστου σχήματος (flecks)** είναι συνήθως εμφανείς ήδη στα πρώιμα στάδια της νόσου. Εντοπίζονται στο επίπεδο του μελάγχρου επιθηλίου και περιβάλλουν τις αλλοιώσεις της ωχράς. Αργότερα μπορεί να εξαπλώνονται ως τη μέση περιφέρεια. Τα αγγεία και το οπτικό νεύρο συνήθως έχουν φυσιολογική εμφάνιση, ακόμη και σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο.

Η αγγειογραφία με φλουορεσεΐνη αναδεικνύει συνήθως μία κεντρική περιοχή με υπερφθορισμό, η οποία περιβάλλεται από κηλίδες που εμφανίζουν επίσης αυξημένο φθορισμό. Μέχρι και 86%<sup>41</sup> των ασθενών εμφανίζουν το σημείο της «**χοριοειδικής σιγής**» (**silent/dark choroid**): η συγκέντρωση λιποφουσκίνης στα κύτταρα του μελάγχρου επιθηλίου εμποδίζει το φυσιολογικό φθορισμό του χοριοειδούς, με αποτέλεσμα να προβάλλουν έντονα οι λεπτομέρειες των αμφιβληστροειδικών αγγείων επάνω στον «σκοτεινό» χοριοειδή.

Οι διαταραχές στην έγχρωμη όραση σε ασθενείς με νόσο Stargardt αντιστοιχούν στη μείωση της οπτικής οξύτητας και δεν έχουν τη βαρύτητα εκείνων που παρατηρούνται στις δυστροφίες κωνίων. Κεντρικά σκοτώματα είναι το πιο συχνό εύρημα κατά την εξέταση οπτικών πεδίων.

**Η νόσος κληρονομείται με τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο. Το υπεύθυνο γονίδιο είναι το ABCA4 (παλαιότερα ABCR), που βρίσκεται στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 1.** Το συγκεκριμένο γονίδιο κωδικοποιεί μία πρωτεΐνη των φωτοϋποδοχέων (ραβδίων και κωνίων), η οποία ανήκει στην οικογένεια των ABC (ATP-binding cassette) πρωτεϊνών-μεταφορέων και διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ανακύκλωση των ρετινοειδών μεταξύ των φωτοϋποδοχέων και του μελάγχρου επιθηλίου. Έλλειψη της πρωτεΐνης αυτής έχει ως αποτέλεσμα τη συγκέντρωση N-retinylidene-phosphatidylethanolamine (N-RPE) και τη μετατροπή της σε N-retinylidene-N-retinyl-ethanolamine (A2E), η οποία αποτελεί κύριο συστατικό της λιποφουσκίνης.<sup>42, 43</sup> Τα προϊόντα αυτά του μεταβολισμού είναι τοξικά για τα κύτταρα του μελάγχρου επιθηλίου, η εκφύλιση των οποίων έχει ως αποτέλεσμα την εκφύλιση-θάνατο και των φωτοϋποδοχέων.

Εκτός από τη νόσο του Stargardt, οι μεταλλάξεις στο ABCA4 γονίδιο έχουν συνδεθεί με την CRD<sup>44</sup> καθώς και την RP,<sup>45</sup> ενώ φαίνεται να υπάρχει σχέση και με την παθογένεια της ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς.<sup>46</sup>

### **2.3.2 Δυστροφία της ωχράς τύπου Stargardt κληρονομούμενη με τον αυτοσωμικό επικρατή τρόπο (STGD3, STGD4)**

Πρόκειται για νόσο με φαινότυπο ο οποίος δεν διαφέρει ιδιαίτερα από εκείνον της νόσου του Stargardt που κληρονομείται με τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο (γνωστή και ως Stargardt1, STGD1), ωστόσο μεταβιβάζεται κατά τον αυτοσωμικό επικρατή τρόπο (STGD3).<sup>47-49</sup> Το υπεύθυνο γονίδιο είναι το *ELOVL4* (Elongation of very long chain fatty acids), στο μακρύ σκέλος του χρωμοσώματος 6. Οι πάσχοντες παρουσιάζουν προοδευτική μείωση της όρασης από τη νεανική συνήθως ηλικία, συνοδευόμενη από ατροφικές αλλοιώσεις στην ωχρά με ή χωρίς κηλίδες. Η νόσος ωστόσο χαρακτηρίζεται από σημαντική κλινική ετερογένεια. Το σημείο της «χοριοειδικής σιγής» γενικά απουσιάζει από τη φλουοροαγγειογραφία.

Ακόμη μία κλινική οντότητα, κληρονομούμενη κατά τον επικρατή τρόπο αλλά με φαινοτυπικά χαρακτηριστικά όμοια με εκείνα της STGD1, έχει περιγραφεί και το υπεύθυνο γονίδιο έχει εντοπιστεί στο χρωμόσωμα 4 (*PROM1*, STGD4).<sup>50</sup> Γενικά, η αυτοσωμική επικρατής νόσος του Stargardt απαντάται σπάνια, καθώς η αυτοσωμική υπολειπόμενη μορφή που οφείλεται σε μεταλλάξεις στο *ABCA4* γονίδιο θεωρείται ότι αντιπροσωπεύει το 90-95% του συνόλου των περιπτώσεων.

### **2.3.3 Pattern Dystrophies**

Οι δυστροφίες τύπου pattern αποτελούν κλινικά ετερογενή ομάδα νόσων που χαρακτηρίζονται από εναποθέσεις χρωστικής στην περιοχή της ωχράς, κιτρινωπού ή γκριζού χρώματος, οι οποίες λαμβάνουν ποικίλα σχέδια και εντοπίζονται στο επίπεδο του μελάγχρου επιθηλίου. Οι pattern dystrophies εμφανίζονται συνήθως κατά την ενήλικη ζωή με ήπια μείωση της όρασης ή μεταμορφώσεις, πολλές φορές όμως οι ασθενείς παραμένουν ασυμπτωματικοί έως την πέμπτη δεκαετία ή και για πάντα.

Η οπτική οξύτητα συνήθως διατηρείται πολύ καλή για αρκετά έτη και οι δυστροφίες τύπου pattern θεωρούνται καλής σχετικά πρόγνωσης. Ωστόσο, οι επιπτώσεις στην όραση των ασθενών μπορεί να είναι αρκετά σοβαρές, σε προχωρημένα συνήθως στάδια, όπου μπορεί να υπάρχει σημαντικού βαθμού ατροφία στην ωχρά ή χοριοειδική νεοαγγείωση. Η διαφορική διάγνωση από την ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς είναι τότε δυσχερής.

Οι pattern dystrophies κληρονομούνται συνήθως με τον αυτοσωμικό επικρατή τρόπο. Οι υπεύθυνες μεταλλάξεις εντοπίζονται συχνά στο γονίδιο *RDS* (Retinal Degeneration Slow gene). Μεταλλάξεις στο συγκεκριμένο γονίδιο, στο χρωμόσωμα

6, έχουν βρεθεί επίσης σε πάσχοντες από RP, CD/CRD καθώς και δυστροφίες της ωχράς που δεν ανήκουν στην ομάδα των pattern dystrophies.<sup>51</sup>

Οι κυριότερες μορφές της δυστροφίας τύπου pattern είναι οι εξής:

α) **Δυστροφία τύπου πεταλούδας (butterfly-shaped pattern dystrophy)**. Οι εναποθέσεις συνήθως έχουν σχήμα που θυμίζει πεταλούδα. Διακρίνονται ευκολότερα με τη βοήθεια της φλουροαγγειογραφίας, καθώς οι ίδιες δεν φθορίζουν, προβάλλουν όμως έντονα επάνω στον φθορισμό του υποκείμενου χοριοειδούς. Συχνά η κεντρική βλάβη περιβάλλεται από ορισμένου βαθμού υπερφθορισμό. Η νόσος μεταβιβάζεται με τον αυτοσωμικό επικρατή τρόπο. Το υπεύθυνο γονίδιο είναι το *RDS*.

β) **Δικτυωτή δυστροφία του μελάγχρου επιθηλίου του Sjögren (Sjögren's reticular dystrophy of the retinal pigment epithelium)**. Σπάνια μορφή στην οποία οι εναποθέσεις χρωστικής στο μελάγχρου επιθήλιο σχηματίζουν ένα δίκτυο γραμμών που καλύπτει τον οπίσθιο πόλο. Στις διασταυρώσεις των γραμμών αυτών υπάρχουν σημεία με περισσότερη χρωστική, με αποτέλεσμα ολόκληρος ο σχηματισμός να θυμίζει δίχτυ ψαρέματος. Η εικόνα αυτή είναι ιδιαίτερα εμφανής στην αγγειογραφία με φλουροσεΐνη. Η νόσος κληρονομείται με τον υπολειπόμενο ή τον επικρατή τρόπο.

γ) **Λεκιθόμορφη δυστροφία των ενηλίκων (adult onset foveomacular vitelliform dystrophy, AFVD)**. Εμφανίζεται σε άτομα ηλικίας 30-50 ετών. Η τυπική βυθοσκοπική εικόνα περιλαμβάνει αμφοτερόπλευρες, γκριζοκίτρινες, κυκλικού ή οβάλ σχήματος αλλοιώσεις στην περιοχή της ωχράς, μεγέθους 1/3-1/2 της θηλαίας διαμέτρου.<sup>52</sup> Στο κέντρο τους μπορεί να υπάρχει μία μικρή, κυκλική εναπόθεση χρωστικής. Οι λεκιθόμορφες αυτές βλάβες θυμίζουν τις αντίστοιχες της νόσου του Best. Σε προχωρημένα στάδια της νόσου, μπορεί να υπάρχει σημαντικού βαθμού ατροφία ή και χοριοειδική νεοαγγείωση (σπάνια), εικόνα που ομοιάζει με την ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς.

Η λεκιθόμορφη δυστροφία των ενηλίκων θεωρείται ότι κληρονομείται με τον αυτοσωμικό επικρατή τύπο. Έχουν ενοχοποιηθεί μεταλλάξεις στα γονίδια *RDS* και *VMD2*, ωστόσο το γενετικό υπόβαθρο της νόσου παραμένει σε μεγάλο ποσοστό άγνωστο.

δ) **Multifocal pattern dystrophy simulating fundus flavimaculatus**. Η βυθοσκοπική εικόνα περιλαμβάνει αλλοιώσεις στην ωχρά που συνήθως είναι τυπικές της pattern dystrophy, σε συνδυασμό με κηλίδες όμοιες με εκείνες του κηλιδόστικτου



βυθού στον οπίσθιο πόλο.<sup>53</sup> Σε αντίθεση με τη STGD1-FFM, δεν παρατηρείται το σημείο της «χοριοειδικής σιγής» στη φλουροαγγειογραφία.

ε) **Fundus pulverulentus**. Πιθανώς η πιο σπάνια μορφή. Χαρακτηρίζεται από την κοκκιώδη εμφάνιση της περιοχής της ωχράς κηλίδας (το μελάγχρουν επιθήλιο αποκτά στικτή εμφάνιση, με ποικίλου μεγέθους στίγματα).

Αξίζει να σημειωθεί ότι η παραπάνω κατηγοριοποίηση των δυστροφιών τύπου pattern στηρίζεται κυρίως στο σχήμα των εναποθέσεων χρωστικής, επομένως δεν είναι απολύτως δόκιμη. Έτσι, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις διαφορετικών τύπων pattern dystrophy σε μέλη της ίδιας οικογένειας που φέρουν την ίδια μετάλλαξη.<sup>54, 55</sup>

#### ***Pattern dystrophy σε συνδυασμό με συστηματική νόσο***

Αλλοιώσεις της ωχράς τύπου pattern δυστροφίας έχουν περιγραφεί σε συνδυασμό με το ελαστικό ψευδοξάνθωμα,<sup>56</sup> τη μυτοτονική δυστροφία,<sup>57</sup> το σύνδρομο MIDD (Maternally Inherited Diabetes and Deafness),<sup>58</sup> τη νόσο Crohn,<sup>59</sup> τη νόσο του McArdle<sup>60</sup> κ.ά.

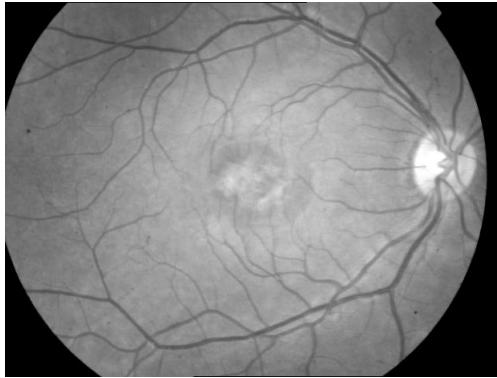
#### **2.3.4 Λεκιθόμορφη δυστροφία του Best (νόσος του Best)**

Πρόκειται για νόσο που κληρονομείται κατά τον αυτοσωμικό επικρατή τρόπο, με ποικίλη διεισδυτικότητα και εκφραστικότητα. Το υπεύθυνο γονίδιο (**BEST1**, παλαιότερα γνωστό ως **VMD2**) εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 11q13 και κωδικοποιεί την πρωτεΐνη bestrophin. Η τελευταία εκφράζεται στο μελάγχρουν επιθήλιο και θεωρείται ότι ρυθμίζει τη μεταφορά ιόντων, κυρίως Cl<sup>-</sup> και Ca<sup>++</sup>. Μεταλλάξεις στο γονίδιο της bestrophin έχουν ως αποτέλεσμα τη διαταραχή της φυσιολογικής λειτουργίας του μελάγχρου επιθηλίου και τη συσσώρευση προϊόντων του μεταβολισμού (λιποφουσκίνης) των έξω τμημάτων των φωτοϋποδοχέων, με αποτέλεσμα τη δημιουργία των χαρακτηριστικών αλλοιώσεων της νόσου του Best στον οπίσθιο πόλο.

Η νόσος του Best εκδηλώνεται με μείωση ή θόλωση της όρασης ή/και μεταμορφώσεις και εμφανίζεται συνήθως κατά την παιδική ή εφηβική ηλικία. Ωστόσο, οι ασθενείς μπορεί να είναι ασυμπτωματικοί για μεγάλο χρονικό διάστημα, έως και μετά την έβδομη δεκαετία της ζωής.<sup>61</sup> Αν και η οπτική οξύτητα διατηρείται καλή στα αρχικά στάδια της νόσου, το 74% των ασθενών >30 ετών έχει οπτική οξύτητα ≤0.2, στον έναν τουλάχιστον οφθαλμό.<sup>62</sup>

Η νόσος περιλαμβάνει πέντε διακριτά στάδια. Αρχικά, η ωχρά εμφανίζεται φυσιολογική ή παρουσιάζει ήπιες διαταραχές στο μελάγχρουν επιθήλιο

(previtelliform stage). Στο λεκιθόμορφο στάδιο (vitelliform stage), εμφανίζεται κυκλική, καλά περιγεγραμμένη, πορτοκαλί χρώματος, ομοιογενής αλλοίωση στο κέντρο της ωχράς η οποία μοιάζει με τον κρόκο αυγού (από όπου η ονομασία λεκιθόμορφη). Στο επόμενο στάδιο (vitelliruptive stage), τα συστατικά της βλάβης γίνονται λιγότερο ομοιογενή και η αρχική αλλοίωση αποκτά όψη που θυμίζει «ομελέτα». Αργότερα, η βλάβη λαμβάνει τη μορφή ψευδοϋπόπτου (pseudohypopyon stage), καθώς το λεκιθόμορφο υλικό συγκεντρώνεται στο κάτω μέρος της. Στο τελικό στάδιο η ωχρά εμφανίζεται ατροφική. Μπορεί να συνυπάρχει ανάπτυξη ινώδους ιστού (σχηματισμός ουλής) ή/και χοριοειδική νεοαγγείωση. Ο χρόνος που απαιτείται για τη μετάβαση από ένα στάδιο σε επόμενο ποικίλλει. Επιπλέον, έχει εκφραστεί η άποψη ότι το στάδιο του ψευδοϋπόπτου προηγείται του vitelliruptive σταδίου.<sup>63</sup>



**Εικόνα 2.4.** Φωτογραφία βυθού ασθενούς με νόσο του Best (vitelliruptive στάδιο).

Αν και η τυπική νόσος του Best θεωρείται ότι οφείλεται αποκλειστικά σε μεταλλάξεις στο *BEST1* γονίδιο, το ίδιο έχει βρεθεί ότι συνδέεται με περισσότερες οφθαλμικές παθήσεις: adult onset foveomacular vitelliform dystrophy (AFVD), autosomal dominant vitreoretinopathopathy (ADVIRC), autosomal dominant microcornea, rod-cone dystrophy, early-onset cataract and posterior staphyloma (AD MRCS), RP, autosomal recessive bestrophinopathy (ARB). Τα πράγματα περιπλέκονται ακόμη περισσότερο, καθώς έχουν περιγραφεί περιπτώσεις ασθενών με την τυπική κλινική εικόνα της δυστροφίας του Best, όπου η νόσος φαίνεται να μεταβιβάζεται με τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο.<sup>64, 65</sup>

### **2.3.5 Σπάνιες μορφές δυστροφίας της ωχράς**

#### **Κυστεοειδής δυστροφία της ωχράς κληρονομούμενη με τον αυτοσωμικό επικρατή τρόπο (dominant cystoid macular dystrophy)**

Εκδηλώνεται στην ενήλικη ζωή με μείωση της κεντρικής όρασης. Η βυθοσκοπική εικόνα και τα ευρήματα στη φλουροαγγειογραφία είναι αυτά του τυπικού κυστικού οιδήματος της ωχράς. Με την πάροδο των ετών η ωχρά εμφανίζει ατροφία ενώ μπορεί να υπάρχουν και εναποθέσεις χρωστικής. Το υπεύθυνο γονίδιο βρίσκεται στην περιοχή p15-p21 στο χρωμόσωμα 7.

#### **Dominant drusen**

Η νόσος εκδηλώνεται με την εμφάνιση μικρών, κυκλικών, καλά περιγεγραμμένων drusen στον οπίσθιο πόλο, σε άτομα 20-30 ετών ή και νεότερα. Τα drusen προοδευτικά αυξάνονται σε αριθμό ή/και μέγεθος και μπορεί να συρρέουν. Το μελάγχρουν επιθήλιο εμφανίζει ποικίλου βαθμού ατροφία. Σε προχωρημένη νόσο υπάρχει χοριοαμφιβληστροειδική ατροφία, που μπορεί να συνοδεύεται από εναποθέσεις χρωστικής ή/και χοριοειδική νεοαγγείωση, ενώ τα drusen συχνά δεν είναι πια εμφανή.

Η νόσος εμφανίζει σημαντική κλινική ετερογένεια. Έτσι, παλαιότερα είχαν χρησιμοποιηθεί οι ονομασίες Hutchinson–Tay choroiditis, Holthouse-Batten superficial chorioretinitis, Doyne’s honeycomb dystrophy, Malattia Leventinese για την περιγραφή των διάφορων φαινοτύπων των «οικογενών» drusen.

Τα «οικογενή» drusen κληρονομούνται με τον αυτοσωμικό επικρατή τρόπο. Σημαντικός αριθμός οικογενειών βρέθηκε να φέρει τη μετάλλαξη Arg345Trp στο *EFEMP1* [epithelial growth factor (EGF), containing fibrillinlike extracellular matrix protein] γονίδιο στο χρωμόσωμα 2.

#### **Καλοήθης συγκεντρική δακτυλιοειδής δυστροφία της ωχράς (Benign concentric annular macular dystrophy-BCAMD)**

Περιγράφηκε αρχικά ως δυστροφία με αλλοιώσεις στην ωχρά του τύπου της bull’s eye maculopathy σε συνδυασμό με ασυνήθιστα καλή οπτική οξύτητα, ακόμη και σε ηλικιωμένους ασθενείς. Ωστόσο, η πολυετής παρακολούθηση των πασχόντων ανέδειξε το γεγονός ότι η νόσος εξελίσσεται σε μία τυπική δυστροφία ραβδίων-κωνίων.<sup>66</sup> Ο τρόπος κληρονομικότητας είναι ο αυτοσωμικός επικρατής και το υπεύθυνο γονίδιο εντοπίζεται στην περιοχή 6p12.3-q16.<sup>66</sup>

### **Fenestrated sheen macular dystrophy**

Πρόκειται για εξαιρετικά σπάνια οντότητα που κληρονομείται κατά τον αυτοσωμικό επικρατή τρόπο. Χαρακτηρίζεται από την παρουσία μίας κιτρινωπής αντανάκλασης στην ωχρά σε συνδυασμό με ερυθρές ενδοαμφιβληστροειδικές αλλοιώσεις. Μείωση της οπτικής οξύτητας παρουσιάζεται μετά την τρίτη δεκαετία και έχει βραδεία εξέλιξη.

### **Occult macular dystrophy**

Αποτελεί σπάνια μορφή δυστροφίας η οποία κληρονομείται κατά τον αυτοσωμικό επικρατή τρόπο. Σε ορισμένες οικογένειες πασχόντων βρέθηκαν μεταλλάξεις στο γονίδιο *RP11*. Η occult macular dystrophy χαρακτηρίζεται από αμφοτερόπλευρη, προοδευτική μείωση της οπτικής οξύτητας, που εκδηλώνεται συνήθως κατά την ενήλικη ζωή ενώ παράλληλα η βυθοσκοπική εικόνα, η φλουοροαγγειογραφία και το ηλεκτροαμφιβληστροειδογράφημα παραμένουν φυσιολογικά.

### **Δυστροφία της ωχράς τύπου Βόρειας Καρολίνας (North Carolina macular dystrophy)**

Εκδηλώνεται στα πρώτα χρόνια της ζωής και πιθανώς αποτελεί συγγενή νόσο. Κληρονομείται με τον αυτοσωμικό επικρατή τρόπο. Η βυθοσκοπική εικόνα των ασθενών παρουσιάζει αρκετά κοινά σημεία με την ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς. Ειδικότερα, οι πάσχοντες μπορεί να εμφανίζουν αλλοιώσεις τύπου drusen στην ωχρά, ποικίλου βαθμού ατροφία του μελάγχρου επιθηλίου, χοριοαμφιβληστροειδική ατροφία ή βλάβες που θυμίζουν σταφύλωμα/κολόβωμα της ωχράς. Η οπτική οξύτητα είναι συνήθως καλύτερη από ό,τι θα περίμενε κανείς να αντιστοιχεί στην εικόνα του βυθού. Συνήθως η κλινική εικόνα των ασθενών παραμένει σταθερή για μεγάλο χρονικό διάστημα.

Οι μεταλλάξεις που ευθύνονται για τη νόσο εντοπίζονται στο μακρό σκέλος του χρωμοσώματος 6, στην περιοχή που είναι γνωστή ως “MCDR1” .

### **Δυστροφία της ωχράς τύπου Sorsby**

Η δυστροφία του Sorsby αποτελεί οντότητα η οποία επίσης παρουσιάζει ομοιότητες με την ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας. Εμφανίζεται μετά την τρίτη δεκαετία της ζωής με σημαντική μείωση της κεντρικής όρασης που οφείλεται συνήθως στην παρουσία υποβοθρικής χοριοειδικής νεοαγγείωσης. Η τελευταία συνοδεύεται από προοδευτική, περιφερική χοριοαμφιβληστροειδική ατροφία. Συχνά οι ασθενείς αναφέρουν επιπλέον δυσκολία στη νυχτερινή όραση, η οποία μπορεί να

αποτελεί την πρώτη εκδήλωση της νόσου. Η νόσος κληρονομείται κατά τον αυτοσωμικό επικρατή τρόπο και το υπεύθυνο γονίδιο είναι το *TIMP3* (tissue inhibitor of metalloproteinase 3).

### **3. ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΣΤΙΣ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΕΣ ΔΥΣΤΡΟΦΙΕΣ ΤΟΥ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΥΣ**

Η προσέγγιση του ασθενούς που πάσχει από γενετικό νόσημα του αμφιβληστροειδούς παρουσιάζει ιδιαίτερες απαιτήσεις, λόγω της μεγάλης κλινικής ετερογένειας που χαρακτηρίζει την κατηγορία αυτή παθήσεων. Ξεκινά με τη λήψη λεπτομερούς ατομικού και οικογενειακού ιστορικού και τη σχολαστική εξέταση προσθίου και οπισθίου ημιμορίου στη σχισμοειδή λυχνία.

Μαζί με την οφθαλμοσκόπηση, ο **ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος** αποτελεί το βασικό κορμό της κλινικής εξέτασης του πάσχοντος από αμφιβληστροειδική δυστροφία. Μία σειρά επιπλέον εξετάσεων μπορεί να εφαρμοστεί στην κατηγορία αυτή των ασθενών, με σκοπό την προσέγγιση της υπολειπόμενης αμφιβληστροειδικής λειτουργίας και την κατανόηση των δομικών και λειτουργικών μεταβολών που χαρακτηρίζουν τον πάσχοντα αμφιβληστροειδή. Οι εξετάσεις αυτού του τύπου που πραγματοποιήθηκαν στους ασθενείς που συμμετείχαν στην παρούσα μελέτη αφορούσαν: **την ευαισθησία στη φωτεινή αντίθεση, την έγχρωμη όραση, τα οπτικά πεδία, την οπτική τομογραφία συνοχής, τη φωτογράφιση του βυθού και τη φλουροαγγειογραφία.**

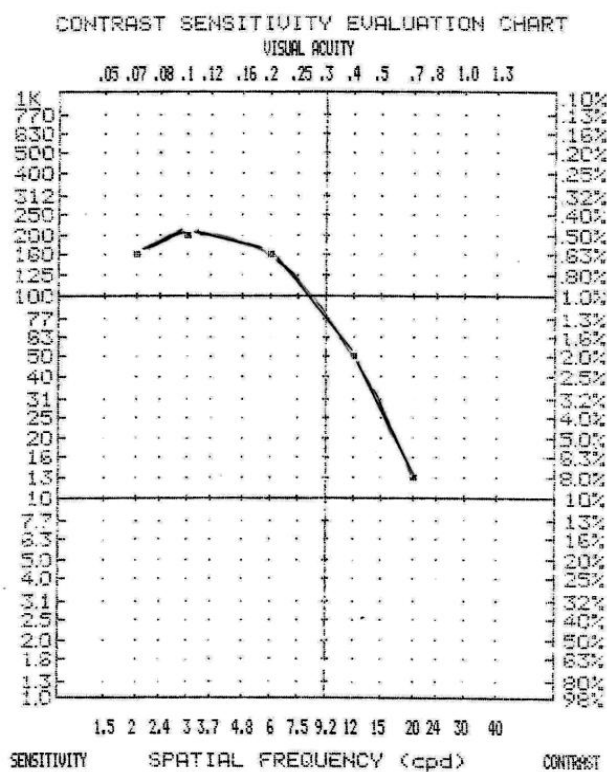
#### **3.1 ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ ΣΤΗ ΦΩΤΕΙΝΗ ΑΝΤΙΘΕΣΗ (CONTRAST SENSITIVITY, CS)**

Είναι γεγονός ότι ο προσδιορισμός της οπτικής λειτουργίας γίνεται στην κλινική πράξη κυρίως με τη μέτρηση της οπτικής οξύτητας. Για την τελευταία χρησιμοποιούνται ειδικά οπτότυπα τα οποία αποτελούνται από σειρές συμβόλων που βρίσκονται σε έντονη αντίθεση με τον περιβάλλοντα φωτισμό. Ωστόσο, στην καθημερινή ζωή τα άτομα καλούνται να διακρίνουν αντικείμενα που διαφέρουν ως προς το σχήμα, το μέγεθος ή το contrast (φωτεινή αντίθεση). Για τον έλεγχο των παραμέτρων αυτών της οπτικής λειτουργίας, δημιουργήθηκαν ειδικές δοκιμασίες, όπως η μέτρηση της ευαισθησίας στη φωτεινή αντίθεση (CS).

Η CS προσδιορίζεται με την προβολή στον εξεταζόμενο συμβόλων που διαφέρουν ως προς το contrast. Ισούται με το αντίστροφο της ελάχιστης αντίθεσης (μεταξύ ερεθίσματος και περιβάλλοντος) για την οποία το ερέθισμα είναι ορατό από τον ασθενή. **Συνήθως χρησιμοποιούνται ερεθίσματα μεταβλητής χωρικής συχνότητας, με αποτέλεσμα να προκύπτει η τυπική καμπύλη CS (contrast**

**sensitivity function)** για ένα φάσμα χωρικών συχνοτήτων 0.5-20 cycles per degree (cpd) (εικόνα 3.1). Η μέγιστη CS παρατηρείται στις συχνότητες 3-5cpd.

Για τη μέτρηση της CS χρησιμοποιούνται ειδικά οπτότυπα (πχ. Pelli-Robson) καθώς και συσκευές που περιλαμβάνουν σύστημα CRT οθόνης και ηλεκτρονικού υπολογιστή, όπως το B-VAT II-SG Mentor Video Acuity Tester, που χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα εργασία.



**Εικόνα 3.1.** Καμπύλη της contrast sensitivity ατόμου με φυσιολογική οπτική λειτουργία που εξετάστηκε με το B-VAT II-SG Mentor Video Acuity Tester.

Η CS συνδέεται με την ποιότητα της όρασης. Με τα αντίστοιχα test, λαμβάνουμε πληροφορίες που αφορούν τη λειτουργική όραση των ασθενών. Σε ασθενείς με κληρονομικές δυστροφίες του αμφιβληστροειδούς, η CS δεν συσχετίζεται πάντοτε με την οπτική οξύτητα. Έτσι, άτομα που πάσχουν από RP και έχουν φυσιολογική οπτική οξύτητα μπορεί να εμφανίζουν μειωμένη CS σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό.<sup>67</sup> Στη συγκεκριμένη μελέτη, η CS χρησιμοποιήθηκε σε συνδυασμό με την οπτική οξύτητα και τη χρωματική αντίληψη για τον ακριβέστερο προσδιορισμό της οπτικής λειτουργίας των ασθενών.

### **3.2 ΧΡΩΜΑΤΙΚΗ ΑΝΤΙΛΗΨΗ**

Είναι γνωστό ότι η έγχρωμη όραση στον άνθρωπο επιτυγχάνεται μέσω τριών τύπων κωνίων, που είναι ευαίσθητα σε διαφορετικά φάσματα συχνοτήτων. Πρόκειται για τα short-, medium- και long-wavelength sensitive cones, που εμφανίζουν μεγαλύτερη ευαισθησία περίπου στα 445nm, 543nm και 566nm αντίστοιχα.

Σύμφωνα με την **τριχρωματική θεωρία της έγχρωμης όρασης**, γνωστή από τον 19<sup>ο</sup> αιώνα, όλα τα χρώματα μπορούν να προκύψουν από την ανάμειξη τριών βασικών χρωμάτων: κόκκινου, πράσινου και μπλε. Το 1878 προτάθηκε από τον Hering μία θεωρία που έμοιαζε διαφορετική, σύμφωνα με την οποία υπάρχουν τρία ανταγωνιστικά ζεύγη χρωμάτων: κόκκινο-πράσινο, μπλε-κίτρινο και μαύρο-άσπρο. (**θεωρία της χρωματικής ανταγωνιστικότητας**). Σήμερα είναι αποδεκτό ότι η τριχρωματική θεωρία εξηγεί την επεξεργασία των χρωμάτων στο επίπεδο των φωτοϋποδοχέων (τρεις τύποι κωνίων), ενώ η θεωρία της ανταγωνιστικότητας έχει εφαρμογή στην επιπλέον επεξεργασία του σήματος που πραγματοποιείται στα γαγγλιακά κύτταρα και στον έξω γονατώδη πυρήνα. Η διεργασία αυτές ολοκληρώνονται με πολύπλοκο τρόπο στον οπτικό φλοιό.

Κάθε χρώμα προσδιορίζεται πλήρως με βάση τρία χαρακτηριστικά:

α) **την απόχρωση (hue)** που αντιστοιχεί στο κυρίαρχο μήκος κύματος του χρώματος

β) **τη φωτεινότητα (value)** που αφορά την ένταση του χρώματος

γ) **τον κορεσμό (saturation)** που καθορίζεται από την πρόσμιξη λευκού χρώματος.

**Οι διαταραχές της έγχρωμης όρασης διακρίνονται σε συγγενείς και επίκτητες.** Οι πρώτες περιλαμβάνουν τις εξής διαταραχές:

- 1) **Συγγενείς δυσχρωματοψίες.** Παρατηρείται πλήρης έλλειψη μιας εκ των τριών φωτοχρωστικών των κωνίων ή αντικατάσταση αυτής από μία «υβριδική» χρωστική με διαφορετική φασματική ευαισθησία. Στην πρώτη περίπτωση μιλάμε για πρωτανωπία (έλλειψη της χρωστικής των L-κωνίων), δευτερανωπία (έλλειψη της χρωστικής των M-κωνίων) ή τριτανωπία (έλλειψη της χρωστικής των S-κωνίων). Στη δεύτερη περίπτωση μιλάμε αντίστοιχα για πρωτανωμαλία, δευτερανωμαλία ή τριτανωμαλία. Οι διαταραχές των L και M χρωστικών κληρονομούνται κατά το φυλοσύνδετο υπολειπόμενο τρόπο (είναι πιο συχνές στους



άντρες), ενώ οι διαταραχές στην S χρωστική κληρονομούνται με τον αυτοσωμικό επικρατή τρόπο και είναι γενικά πιο σπάνιες.

- 2) **Συγγενείς διαταραχές των κωνίων**, που συνοδεύονται από μειωμένη οπτική οξύτητα και χαρακτηριστικές διαταραχές στο ηλεκτροαμφιβληστροειδογράφημα. Περιγράφονται στην ενότητα των δυστροφιών των κωνίων.

Οι **επίκτητες διαταραχές της έγχρωμης όρασης** μπορούν να είναι το αποτέλεσμα της τοξικής δράσης φαρμακευτικών ουσιών (εθαμβουτόλη, δακτυλίτιδα), συστηματικών παθήσεων (σακχαρώδης διαβήτης), παθήσεων του οπτικού νεύρου (οπτικές νευρίτιδες), νόσων του χοριο-αμφιβληστροειδούς και της ωχράς κηλίδας (ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς, φλεγμονές, κληρονομικές δυστροφίες).

Η διαταραχή της λειτουργίας της έγχρωμης όρασης αποτελεί συχνό εύρημα στις κληρονομικές δυστροφίες του αμφιβληστροειδούς. Ειδικότερα, στις δυστροφίες κωνίων ή κωνίων-ραβδίων αποτελεί ένα από τα κυριότερα και πιο πρώιμα συμπτώματα, η αναγνώριση του οποίου συμβάλλει καθοριστικά στην ορθή διάγνωση. **Ανεξάρτητα από το αν η δυστροφία προσβάλλει περισσότερο τα ραβδία ή τα κωνία, τον κεντρικό ή περιφερικό αμφιβληστροειδή, η ύπαρξη διαταραχής της χρωματικής αντίληψης αναδεικνύει τη διαταραχή της λειτουργίας του συστήματος των κωνίων.**

Για την ανίχνευση και τον προσδιορισμό των διαταραχών της αντίληψης των χρωμάτων χρησιμοποιούνται κυρίως τρεις κατηγορίες εξετάσεων:

α) **Test με ψευδοϊσοχρωματικούς πίνακες** (π.χ. Ishihara).

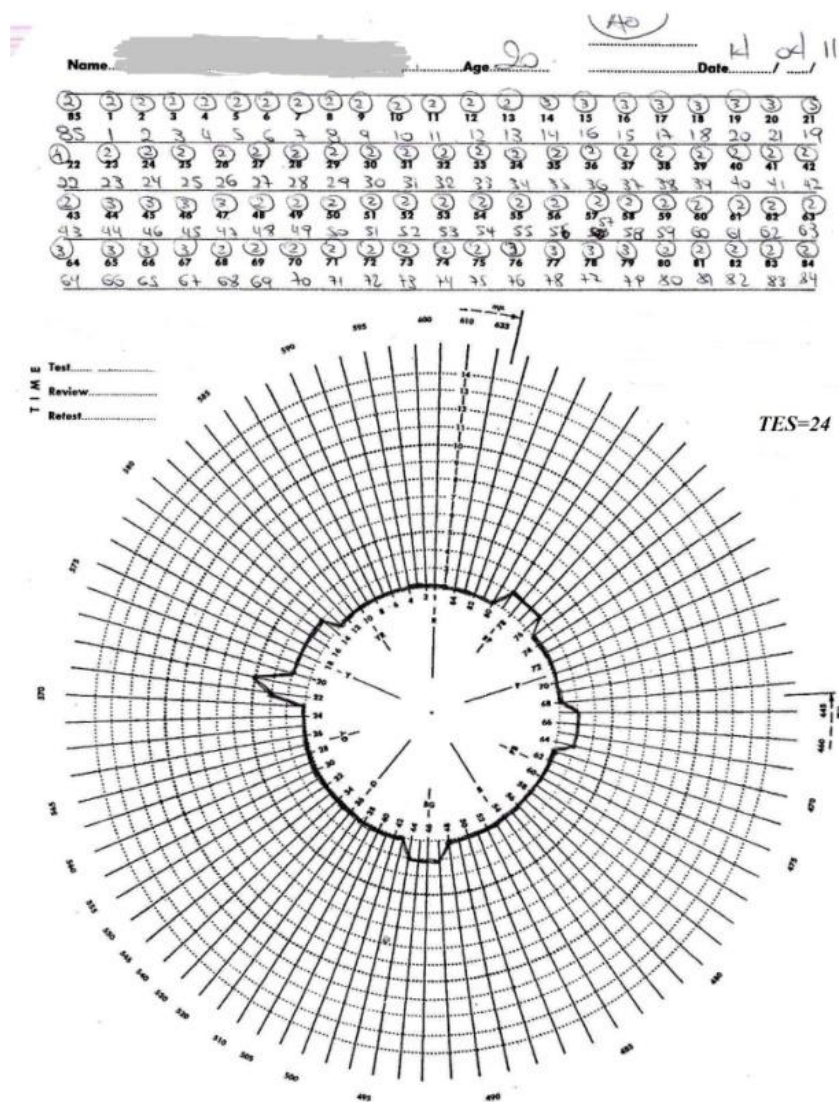
β) **Color matching tests**, που στηρίζονται στην τριχρωματική θεωρία.

γ) **Chromatic discrimination tests**, που εξετάζουν την ικανότητα του ατόμου να διακρίνει ότι δύο χρώματα διαφέρουν μεταξύ τους, π.χ. ως προς την απόχρωση ή τον κορεσμό. Στην κατηγορία αυτή ανήκει το **Farnsworth-Munsell 100 Hue (F-M 100) test**, το οποίο χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα διατριβή.

Περιγράφηκε το 1947 από τον Farnsworth. Αποτελείται από 85 χρωματιστούς πεσσούς (4 σειρές των 21 ή 22 πεσσών), τους οποίους ο εξεταζόμενος καλείται να τοποθετήσει κατά σειρά διαδοχικών αποχρώσεων (hues). Οι αποχρώσεις αυτές καλύπτουν ολόκληρο το χρωματικό κύκλο καθώς και το μη φασματικό χάσμα που αντιστοιχεί στην περιοχή 400-700nm (ιώδες). Το test πρέπει να πραγματοποιείται σε συγκεκριμένες συνθήκες φωτισμού (ιδανικά φωτισμός τύπου C,  $\approx 6740^\circ\text{K}$ ). Οι δύο

οφθαλμοί εξετάζονται χωριστά και ο εξεταζόμενος καλείται να ολοκληρώσει την τοποθέτηση καθεμιάς από τις 4 σειρές πεσσών σε χρόνο 2 περίπου λεπτών.

Κατά την αξιολόγηση του test, λαμβάνεται υπόψη το κατά πόσο διαφέρει η σειρά τοποθέτησης των πεσσών από τον εξεταζόμενο σε σχέση με τη φυσιολογική ακολουθία των αποχρώσεων. Υπολογίζεται με ειδικό τρόπο ένα αριθμητικό αποτέλεσμα βασισμένο στο συνολικό αριθμό των σφαλμάτων που πραγματοποίησε ο εξεταζόμενος (Total Error Score, TES) και σχεδιάζεται το αντίστοιχο πολικό διάγραμμα (εικόνα 3.2).



Εικόνα 3.2. Πολικό διάγραμμα ατόμου με φυσιολογικό F-M 100 hue test.

Τα φυσιολογικά άτομα συνήθως έχουν ικανοποιητική ικανότητα διάκρισης των χρωμάτων, που αναδεικνύεται με ένα σχετικά χαμηλό αριθμό σφαλμάτων στο

F-M 100 Hue test. Ωστόσο, ορισμένοι άνθρωποι εμφανίζουν μειωμένη απόδοση στο F-M 100 δίχως να πάσχουν από κάποια διαταραχή της έγχρωμης όρασης. Τα άτομα αυτά πραγματοποιούν μία σειρά λαθών που κατανέμεται διάχυτα στο πολικό διάγραμμα και θεωρούνται ότι έχουν **χαμηλή ικανότητα διάκρισης των χρωμάτων**. Αντίθετα, οι πάσχοντες από συγγενείς δυσχρωματοψίες εμφανίζουν χαρακτηριστικές αλλοιώσεις στο F-M 100 test, που αφορούν συγκεκριμένες περιοχές του χρωματικού φάσματος.

**Η κυριότερη εφαρμογή του F-M 100 test αφορά στον έλεγχο των επίκτητων διαταραχών της έγχρωμης όρασης.** Η εξέταση είναι αρκετά ευαίσθητη ώστε να ανιχνεύει ήπιες διαταραχές που, με τη χρήση άλλων test, μπορεί να διέφευγαν της προσοχής. Οι ασθενείς με επίκτητες διαταραχές της χρωματικής αντίληψης, συμπεριλαμβανομένων των δυστροφιών του αμφιβληστροειδούς, εμφανίζουν ποικιλία αλλοιώσεων στο F-M 100 test. Ωστόσο, είναι πολλές φορές δυνατό, παρατηρώντας την περιοχή του χρωματικού κύκλου όπου εντοπίζονται τα περισσότερα και σοβαρότερα σφάλματα, να εξάγουμε συμπεράσματα για τη φύση της διαταραχής, εάν δηλαδή αυτή αφορά το ερυθρό-πράσινο ή το μπλε-κίτρινο.

### **3.3 ΟΠΤΙΚΑ ΠΕΔΙΑ**

Σύμφωνα με την περιγραφή του Traquair, το οπτικό πεδίο αποτελεί μία «νησίδα όρασης» που περιβάλλεται από «θάλασσα σκότους». Πρόκειται για τρισδιάστατη δομή, που εκτείνεται κατά περίπου 60° ρινικά, 50° άνω, 70-75° κάτω και 90-100° κροταφικά. Καθώς απομακρυνόμαστε από την κορυφή του «λόφου της όρασης» προς την περιφέρεια, μειώνεται αντίστοιχα η ευαισθησία του οπτικού πεδίου.

**Ο προσδιορισμός του οπτικού πεδίου πραγματοποιείται με δύο βασικές μεθόδους: της κινητικής και της στατικής περιμετρίας.** Κατά την πρώτη, ο στόχος κινείται από τη μη ορατή περιοχή προς τη θεωρητικά ορατή, ώσπου να γίνει αντιληπτός από τον εξεταζόμενο. Στη στατική περιμετρία, ο στόχος προβάλλεται εντός του θεωρητικά ορατού πεδίου και μεταβάλλεται σε μέγεθος ή/και ένταση ώσπου να γίνει αντιληπτός. Μέχρι σήμερα έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορες χειροκίνητες ή αυτόματες συσκευές για τον έλεγχο του οπτικού πεδίου, βασιζόμενες στη στατική ή την κινητική περιμετρία.

Οι κληρονομικές δυστροφίες του αμφιβληστροειδούς συνοδεύονται τις περισσότερες φορές από αλλοιώσεις των οπτικών πεδίων, η βαρύτητα και τα χαρακτηριστικά των οποίων διαφέρουν ανάλογα με το είδος και τη διάρκεια της νόσου. Η εξέταση των οπτικών πεδίων στους συγκεκριμένους ασθενείς αναδεικνύει τη λειτουργική διαταραχή που αντιστοιχεί στις βυθοσκοπικές αλλοιώσεις. Σε ορισμένες μάλιστα περιπτώσεις, οι αλλοιώσεις στα οπτικά πεδία είναι δυσανάλογες με την εικόνα του βυθού. Έτσι, ασθενείς με εικόνα δυστροφίας εντοπισμένης στην ωχρά μπορεί να εμφανίζουν σοβαρές διαταραχές στο περιφερικό οπτικό πεδίο, αναδεικνύοντας την ύπαρξη διάχυτης νόσου (π.χ. δυστροφία κωνίων-ραβδίων).

Στην παρούσα μελέτη, ο έλεγχος των οπτικών πεδίων των ασθενών πραγματοποιήθηκε με τη μέθοδο της στατικής περιμετρίας και, σε ορισμένες περιπτώσεις, με τη μέθοδο της κινητικής περιμετρίας. Για τη στατική περιμετρία χρησιμοποιήθηκε αυτόματο περίμετρο τύπου Humphrey.

Κατά την εξέταση με το περίμετρο **Humphrey Field Analyzer** προβάλλονται φωτεινοί στόχοι διαφορετικού μεγέθους και έντασης σε προκαθορισμένα σημεία μιας φωτεινής ημισφαιρικής θόλου. Ο εξεταζόμενος καλείται να απαντά κάθε φορά που αντιλαμβάνεται το φωτεινό στόχο. Έτσι, προσδιορίζεται η ουδός ευαισθησίας του εξεταζομένου σε συγκεκριμένα σημεία του οπτικού πεδίου. Με τη βοήθεια ηλεκτρονικού υπολογιστή, γίνεται τελικά η χαρτογράφηση της ευαισθησίας των περιοχών του αμφιβληστροειδούς που επιθυμούμε να ελέγξουμε. Συνήθως χρησιμοποιούνται προγράμματα που ελέγχουν τις κεντρικές 24-30°.

Η ανάλυση των αποτελεσμάτων παρουσιάζεται ως γραφική απεικόνιση που χρησιμοποιεί αριθμητικές τιμές ή την κλίμακα του γκρι. Υπολογίζονται:

- i) η ουδός ευαισθησίας (σε dB) του αμφιβληστροειδούς σε κάθε σημείο του οπτικού πεδίου που ελέγχθηκε
- ii) η απόκλιση του αποτελέσματος του ασθενούς από το αντίστοιχο υγιών ατόμων ίδιας ηλικίας για κάθε σημείο (total deviation)
- iii) η ολική απόκλιση προσαρμοσμένη για κάθε γενικευμένη μείωση της ευαισθησίας (pattern deviation) σε όλη την έκταση του πεδίου.

Επίσης, υπολογίζονται η **mean deviation, MD**, που εκφράζει την απόκλιση του συνόλου του οπτικού πεδίου από το φυσιολογικό πεδίο αναφοράς, και η **pattern standard deviation, PSD**, που εκφράζει την απόκλιση του σχήματος του οπτικού πεδίου από το φυσιολογικό. Για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων

χρησιμοποιούνται **δείκτες αξιοπιστίας** που αφορούν το ποσοστό των ψευδώς θετικών και ψευδώς αρνητικών απαντήσεων καθώς και τα σφάλματα προσήλωσης.

Στις περιπτώσεις όπου πραγματοποιήθηκε κινητική περιμετρία, χρησιμοποιήθηκε το **περίμετρο Goldmann**. Το τελευταίο αποτελείται από μία ημισφαιρική θόλο που φωτίζεται ομοιόμορφα, επάνω στην οποία κινείται φωτεινός στόχος μεταβλητού μεγέθους και έντασης, από την περιφέρεια προς το σημείο προσήλωσης του εξεταζομένου, σε διάφορους μεσημβρινούς της θόλου. Ο εξεταστής σημειώνει σε ειδικά διαμορφωμένο έντυπο τη θέση όπου ο ασθενής πρωτοαντιλαμβάνεται την κίνηση του στόχου. Με τη χρήση στόχων διαφόρου μεγέθους και φωτεινότητας, σχηματίζεται ένα σύνολο από διαφορετικά ισόπτερα (σημεία που έχουν την ίδια ευαισθησία) του οπτικού πεδίου του ασθενούς.

Το **περίμετρο Goldmann** αποτελεί ένα πολύ καλό μέσο για την ανίχνευση τυχόν περιφερικής απώλειας πεδίου και την παρακολούθηση της εξέλιξής της. Χρησιμοποιήθηκε ευρέως στο παρελθόν για τον έλεγχο ασθενών με γενικευμένες δυστροφίες του τύπου της RP, όπου κυριαρχούν οι αλλοιώσεις στα περιφερικά οπτικά πεδία. Παρά την ευρεία διάδοση της αυτοματοποιημένης στατικής περιμετρίας στις μέρες μας, η εξέταση με το περίμετρο Goldmann θεωρείται από αρκετούς ερευνητές ως gold standard για τους πάσχοντες από RP. Στην παρούσα μελέτη, χρησιμοποιήθηκε σε ασθενείς με RP, ιδιαίτερα σε ασθενείς με χαμηλή όραση όπου υπήρχε η ανάγκη γρήγορου και αξιόπιστου ελέγχου του περιφερικού πεδίου. Επίσης, χρησιμοποιήθηκε σε περιπτώσεις ασθενών με βυθοσκοπικές αλλοιώσεις του κεντρικού αμφιβληστροειδούς, οι οποίοι ωστόσο ανέφεραν απώλεια του περιφερικού τους πεδίου.

### **3.4 ΑΓΓΕΙΟΓΡΑΦΙΑ ΜΕ ΦΛΟΥΟΡΕΣΕΪΝΗ (fluorescein angiography, FA)**

Η αγγειογραφία με φλουορεσεΐνη αποτελεί εξέταση καθιερωμένη στην οφθαλμολογική κλινική πράξη, καθώς **απεικονίζει άριστα την αμφιβληστροειδική κυκλοφορία και έμμεσα παρέχει πληροφορίες για άλλα στοιχεία του οπισθίου ημιμορίου όπως το μελάγχρουν επιθήλιο και ο χοριοειδής.**

Στηρίζεται στην ιδιότητα του μορίου της φλουορεσεΐνης να φθορίζει όταν διεγείρεται από φως συγκεκριμένου μήκους κύματος. Η χρωστική, που φθάνει στα αμφιβληστροειδικά αγγεία μέσω της συστηματικής φλεβικής κυκλοφορίας, δέχεται το κυανό φως (490 nm) που εκπέμπεται από τη συσκευή της φλουοροαγγειογραφίας

προς τον οφθαλμό και εκπέμπει με τη σειρά της πράσινο φως (530 nm) το οποίο επιστρέφει στη συσκευή, όπου απομονώνεται με ειδικό φίλτρο.

Το τοίχωμα των αγγείων του αμφιβληστροειδούς (έσω αιματοαμφιβληστροειδικός φραγμός) και των μεγάλων αγγείων του χοριοειδούς δεν είναι διαπερατό από τη φλουορεσεΐνη. Αντίθετα, η χρωστική εξαγγειώνεται από το δίκτυο των χοριοτριχοειδών και διαχέεται στο γύρω χοριοειδή. Η στιβάδα του μελάγχρου επιθηλίου εμποδίζει τότε τη διόδο της φλουορεσεΐνης προς τον αμφιβληστροειδή (έξω αιματοαμφιβληστροειδικός φραγμός). Η συμπεριφορά αυτή της φλουορεσεΐνης την καθιστά άριστο μέσο απεικόνισης της αμφιβληστροειδικής κυκλοφορίας.

Συνήθως πραγματοποιείται ταχεία έγχυση **5ml διαλύματος 10% sodium fluorescein** στη συστηματική φλεβική κυκλοφορία. Διακρίνουμε έπειτα τις εξής διαδοχικές φάσεις της αγγειογραφίας:

α) προαρτηριακή φάση. Περίπου 10 sec μετά την έγχυση, η χρωστική εισέρχεται στη χοριοειδική κυκλοφορία, διέρχεται το τοίχωμα των χοριοτριχοειδών και διαχέεται στο χοριοειδή (χοριοειδικός φθορισμός).

β) αρτηριακή φάση. Ένα δευτερόλεπτο περίπου μετά την είσοδό της στη χοριοειδική κυκλοφορία, η φλουορεσεΐνη εισέρχεται στο σύστημα των αρτηριών του αμφιβληστροειδούς.

γ) αρτηριοφλεβική (τριχοειδική φάση). Έχει ολοκληρωθεί η πλήρωση των αρτηριών και των τριχοειδών.

δ) φλεβική φάση (διακρίνεται σε πρώιμη, μέση και όψιμη), κατά την οποία ολοκληρώνεται σταδιακά η πλήρωση και του φλεβικού αμφιβληστροειδικού δικτύου, 25 περίπου sec μετά την έγχυση της ουσίας. Έπειτα πραγματοποιείται συνεχής επανακυκλοφορία και αραίωση της χρωστικής (10-15min).

Σε νόσους του οπισθίου ημιμορίου μπορεί να παρατηρηθεί αύξηση ή ελάττωση του φυσιολογικού φθορισμού στην αγγειογραφία. Στις κληρονομικές δυστροφίες του αμφιβληστροειδούς, η φλουοροαγγειογραφική εικόνα ποικίλλει και εξαρτάται από το είδος της δυστροφίας (εάν προσβάλλει την ωχρά ή διάχυτα τον αμφιβληστροειδή), την κατάσταση του μελάγχρου επιθηλίου και των χοριοτριχοειδών, την ύπαρξη ατροφίας ή επιπλοκών όπως το κυστικό οίδημα της ωχράς και η χοριοειδική νεοαγγείωση κ.ά. Στη νόσο του Stargardt παρατηρείται συχνά το φαινόμενο της «χοριοειδικής σιγής», το οποίο μπορεί να συμβάλει στη διάγνωση. Επιπλέον, στις δυστροφίες τύπου pattern, η χαρακτηριστική εμφάνιση των

αλλοιώσεων διακρίνεται καλύτερα με τη φλουροαγγειογραφία από ό,τι με την απλή βυθοσκόπηση, καθώς αυτές προβάλλουν έντονα επάνω στο φθορισμό του χοριοειδούς.

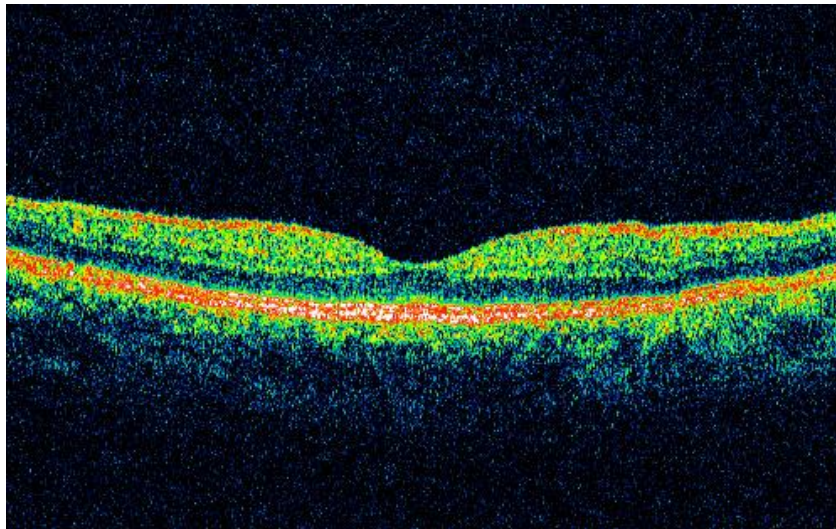
### **3.5 ΟΠΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ ΣΥΝΟΧΗΣ (optical coherence tomography, OCT)**

Η οπτική τομογραφία συνοχής (OCT) αποτελεί αντικειμενική, γρήγορη και μη επεμβατική μέθοδο διαστρωματικής απεικόνισης των οφθαλμικών ιστών. Η αρχή λειτουργίας του OCT είναι παρόμοια με εκείνη της Β-υπερηχογραφίας, με τη διαφορά ότι στο πρώτο χρησιμοποιείται το ταχύτερο φως αντί του ήχου, με αποτέλεσμα την πολύ υψηλή ανάλυση. **Η εξέταση με OCT στηρίζεται στον υπολογισμό της έντασης και του χρόνου καθυστέρησης του φωτός που ανακλάται ή διαχέεται από δομές του οφθαλμού με διαφορετικές οπτικές ιδιότητες.**<sup>68-70</sup>

Ειδικότερα, η λειτουργία του OCT στηρίζεται στο συμβολόμετρο (interferometer) του Michelson και στην αρχή της συμβολομετρίας (interferometry) χαμηλής συνοχής. Σύμφωνα με αυτή, μία υπέρυθη δέσμη μερικώς σύμφωνου φωτός, μήκους κύματος περίπου 820-830nm, κατευθύνεται προς ένα σύστημα κατόπτρων διάσπασης ακτίνας (beam splitter) όπου διασπάται σε δύο δέσμες: η πρώτη (δέσμη αναφοράς) κατευθύνεται προς ένα κάτοπτρο το οποίο βρίσκεται σε γνωστή απόσταση, από όπου και ανακλάται, ενώ η δεύτερη δέσμη κατευθύνεται στον οφθαλμό, όπου συναντά ιστούς με διαφορετικές οπτικές ιδιότητες, από τους οποίους ανακλάται και διαχέεται. Οι δύο δέσμες επιστρέφουν στο αρχικό σύστημα διάσπασης ακτίνας και καταλήγουν σε έναν ειδικό ανιχνευτή. Ο τελευταίος καταγράφει την αλληλεπίδραση των δύο κυμάτων και παράγει ηλεκτρικό σήμα ανάλογο με την έντασή τους. Μεταβάλλοντας την απόσταση του κατόπτρου αναφοράς και συγκρίνοντας την ακτίνα αναφοράς με τις ακτίνες που φτάνουν κάθε φορά από τον οφθαλμό, λαμβάνουμε σημαντικές πληροφορίες για την ένταση του σήματος από σημεία που βρίσκονται σε διαφορετικό βάθος μέσα στον αμφιβληστροειδή. Έτσι, γίνεται γνωστή η απόσταση μεταξύ των διάφορων ιστών καθώς και το πάχος τους.

Η δισδιάστατη απεικόνιση του αμφιβληστροειδούς στο OCT αποτελείται από πολλαπλές (128-768) αξονικές λήψεις που πραγματοποιούνται κατά μήκος της σάρωσης, σε βάθος ιστού 2mm. Σε κάθε αξονική λήψη αντιστοιχούν 1024 σημειακές

μετρήσεις. Η αξονική διακριτική ικανότητα της οπτικής τομογραφίας συνοχής είναι  $\leq 10\mu\text{m}$ . Η εικόνα που προκύπτει είναι ψευδοχρωματική, όπου τα διάφορα χρώματα αντιστοιχούν σε περιοχές του αμφιβληστροειδούς με διαφορετικές οπτικές ιδιότητες (εικόνα 3.3). Δομές του αμφιβληστροειδούς με υψηλή ανακλαστικότητα εμφανίζονται ερυθρές ή λευκές, εκείνες με ενδιάμεση εμφανίζονται κίτρινες ή πράσινες και εκείνες με χαμηλή μπλε, ενώ το μαύρο χρώμα σημαίνει την απουσία ανακλώμενου σήματος.



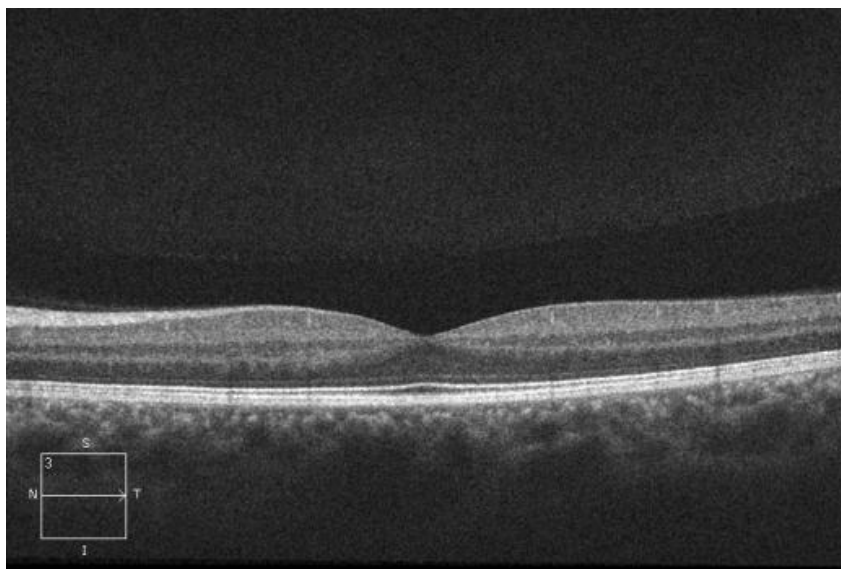
**Εικόνα 3.3.** Οπτική τομογραφία συνοχής: τομή φυσιολογικής ωχράς.

Τα παραπάνω αφορούν την **οπτική τομογραφία συνοχής που χρησιμοποιεί το πεδίο του χρόνου (time-domain OCT)**, κύριο μειονέκτημα της οποίας είναι ο σχετικά μεγάλος χρόνος που απαιτείται για τη μηχανική μετατόπιση του κατόπτρου αναφοράς και τη σάρωση του προς εξέταση ιστού. Το πρόβλημα αυτό αντιμετωπίστηκε σε μεγάλο βαθμό με τις νεότερης γενιάς συσκευές **OCT, που στηρίζονται στην ανίχνευση των διαφορετικών συχνοτήτων που συνθέτουν το σήμα**. Ειδικότερα, στο **φασματικό (spectral domain, SD) OCT**, αντί για ενιαίο φωτοανιχνευτή, χρησιμοποιείται ένα πρίσμα το οποίο διαχωρίζει το φως σε δέσμες ανάλογα με το μήκος κύματος και έπειτα αυτό ανιχνεύεται από ένα γραμμικό ανιχνευτή. Η συμβολή μετριέται τώρα όχι στο χρόνο αλλά στο πεδίο συχνοτήτων και η πληροφορία για το βάθος των ιστών προκύπτει μετά την εφαρμογή του μετασχηματισμού κατά Fourier.<sup>71</sup>

Με την παραπάνω μέθοδο, βελτιώνεται σημαντικά ο λόγος σήματος προς θόρυβο. Επιπλέον, η ταχύτητα σάρωσης αυξάνεται, σε βαθμό ώστε να λαμβάνονται



τουλάχιστον 20000 αξονικές τομές το δευτερόλεπτο, σε σύγκριση με τις περίπου 400 που αντιστοιχούν στο time domain OCT. Έτσι, σε σύντομο χρόνο σαρώνεται μεγαλύτερη έκταση ιστού και παράλληλα επιτυγχάνεται αξονική διακριτική ικανότητα της τάξης των 5μm.



**Εικόνα 3.4.** Διαστρωματική απεικόνιση φυσιολογικής ωχράς, όπως φαίνεται με το SD-OCT.

Οι συσκευές OCT (TD ή SD) διαθέτουν διαφορετικά πρωτόκολλα σάρωσης καθώς και λογισμικό με το οποίο επιτυγχάνονται μετρήσεις του πάχους και του όγκου του αμφιβληστροειδούς, συγκρίσεις με προηγούμενες μετρήσεις κ.ά. Χάρη στην υψηλή διακριτική ικανότητα των SD-OCT, μπορούμε να μελετήσουμε in vivo δομές του αμφιβληστροειδούς εξαιρετικά μικρού μεγέθους. Λαμβάνουμε έτσι πληροφορίες που συμβάλλουν ουσιαστικά στη διάγνωση των παθήσεων του κεντρικού αμφιβληστροειδούς και των διαταραχών της υαλοαμφιβληστροειδικής επιφάνειας, στην παρακολούθηση της εξέλιξής τους και της ανταπόκρισης σε θεραπευτικές παρεμβάσεις.

Ιδιαίτερα όσον αφορά στις κληρονομικές δυστροφίες της ωχράς, η εξέταση με OCT συντελεί στην κατανόηση του μορφολογικού υποστρώματος της νόσου.<sup>72, 73</sup> Είναι δυνατή η ανακάλυψη δομικών-λειτουργικών συσχετίσεων, που συμβάλλει στην παρακολούθηση και στην πρόγνωση της εξέλιξης της νόσου.<sup>72, 74, 75</sup> Επιπλέον, με το OCT, προσδιορίζεται καλύτερα η φύση και η ακριβής εντόπιση μέσα στον αμφιβληστροειδή των αλλοιώσεων που είναι ορατές κατά τη βυθοσκόπηση.<sup>76</sup> Σε

ορισμένες περιπτώσεις, το OCT και ιδιαίτερα το φασματικό, μπορεί να παρουσιάζει χαρακτηριστικές αλλοιώσεις που προηγούνται της εμφάνισης συμπτωμάτων ή βυθοσκοπικών σημείων.<sup>77</sup> Σε πάσχοντες από δυστροφίες της ωχράς που παρουσιάζουν χοριοειδική νεοαγγείωση, το OCT συμβάλλει στην αναγνώριση της βλάβης και στην παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία.<sup>78</sup>

Όσον αφορά στις δυστροφίες που προσβάλλουν διάχυτα τον αμφιβληστροειδή, το OCT συμβάλλει στην ανίχνευση ποικίλων διαταραχών στην περιοχή της ωχράς, οι οποίες επηρεάζουν την κεντρική όραση.<sup>79, 80</sup> Ειδικότερα, το OCT φαίνεται να είναι πιο ευαίσθητο μέσο για την αναγνώριση κυστικών αλλοιώσεων στην ωχρά ασθενών με RP σε σύγκριση με τη βυθοσκόπηση<sup>81</sup> ή τη φλουροαγγειογραφία.<sup>82</sup> Επίσης, αποτελεί πολύ καλό μέσο παρακολούθησης των ασθενών με κυστικό οίδημα που βρίσκονται σε θεραπεία.<sup>81</sup>

## **3.6 ΗΛΕΚΤΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ**

### **3.6.1 Ηλεκτροαμφιβληστροειδογράφημα, ΗΑΓ (electroretinogram, ERG)**

Το ηλεκτροαμφιβληστροειδογράφημα (ΗΑΓ) αποτελεί καταγραφή της ηλεκτρικής δραστηριότητας του αμφιβληστροειδούς η οποία προκύπτει μετά από διέγερση με σύντομο φωτεινό ερέθισμα. Τα δυναμικά πεδίου, που προέρχονται από την αλληλεπίδραση των μεταβολών στο δυναμικό του εξωκυττάρου χώρου γύρω από τους διεγερμένους νευρώνες με τα κύτταρα γλοίας, διαδίδονται μέσω του υαλώδους και του προσθίου θαλάμου και φτάνουν στον κερατοειδή. Εκεί ανιχνεύονται με ειδικά ηλεκτρόδια και προκύπτει έτσι η κυματομορφή του ΗΑΓ.

Στο **full field** ή **Ganzfeld** ΗΑΓ επιτυγχάνεται ταυτόχρονη και ομοιόμορφη διέγερση ολόκληρης της επιφάνειας του αμφιβληστροειδούς, με τη βοήθεια μίας ειδικής σφαίρας (Ganzfeld dome) όπου παράγεται το φωτεινό ερέθισμα. Στο εξής, **με τον όρο «ΗΑΓ» θα εννοείται το full field ΗΑΓ.**

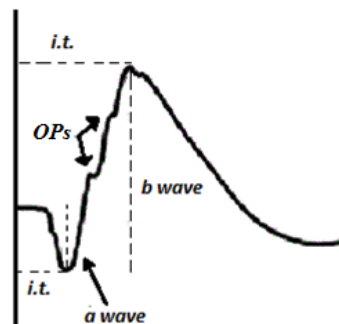
Το ΗΑΓ αντανακλά την ηλεκτρική δραστηριότητα ομάδων αμφιβληστροειδικών κυττάρων οι απολήξεις των οποίων έχουν ακτινωτό προσανατολισμό (φωτοϋποδοχείς, δίπολα κύτταρα, κύτταρα Müller). Η δραστηριότητα των κυττάρων με απολήξεις που έχουν περισσότερο κατ' εφαπτομένη προσανατολισμό δεν είναι γενικά εμφανής στην κυματομορφή του ΗΑΓ. Έτσι, ένα φυσιολογικό ΗΑΓ δεν αποκλείει την ύπαρξη ατροφίας του οπτικού νεύρου.

Στην κυματομορφή του ΗΑΓ διακρίνουμε τα εξής βασικά χαρακτηριστικά:

- α) **το κύμα a**, που αποτελεί την πρώτη αρνητική απόκλιση και προέρχεται κυρίως από τη δραστηριότητα των φωτοϋποδοχέων,
- β) **το κύμα b**, που αποτελεί την επόμενη θετική απόκλιση και προέρχεται από τη δραστηριότητα των ON-δίπολων και άλλων κυττάρων της έσω κοκκώδους στιβάδας,
- γ) **τα δυναμικά ταλάντωσης (oscillatory potentials, OPs)**, μικρά κυματοειδή δυναμικά που φαίνονται επάνω στο ανιόν σκέλος του b κύματος και προκύπτουν από τη δραστηριότητα των αμακρύνων κυττάρων.

Υπό ειδικές συνθήκες καταγραφής, γίνονται εμφανή επιπλέον στοιχεία όπως το κύμα c (θετική απόκλιση που αντανακλά τη δραστηριότητα του μελάγχρου επιθηλίου), το κύμα d (οφείλεται κυρίως στα OFF-δίπολα κύτταρα) και το scotopic threshold response, STR (προκύπτει από τη δραστηριότητα των κυττάρων των έσω στιβάδων του αμφιβληστροειδούς).

Στην κλινική πράξη, αξιολογούμε τα χαρακτηριστικά του a και του b κύματος. Ειδικότερα, υπολογίζουμε το **χρόνο από την προβολή του ερεθίσματος μέχρι την κορυφή του a ή b κύματος (implicit time, I.T.)** καθώς και το **εύρος (amplitude)** του κύματος (εικόνα 3.5). Το εύρος του κύματος a μετρείται από την ισοηλεκτρική γραμμή ως το σημείο όπου το κύμα λαμβάνει την ελάχιστη τιμή του. Το εύρος του κύματος b μετρείται από το κατώτερο σημείο του επάρματος a ως την κορυφή του b. Σπάνια χρησιμοποιείται και ο παλαιότερος όρος «latency» για το a ή b κύμα, ο οποίος περιγράφει το χρόνο από την προβολή του ερεθίσματος ως την έναρξη του αντίστοιχου επάρματος. Επιπλέον, αξιολογούνται τα γενικά χαρακτηριστικά των OPs, τα οποία παρέχουν πληροφορίες για τη λειτουργία των εσώτερων στιβάδων του αμφιβληστροειδούς.



**Εικόνα 3.5.** Κυματομορφή ΗΑΓ, όπου απεικονίζονται τα κύματα a και b και οι χρόνοι μέγιστης ανάπτυξης αυτών (*i.t.*: *implicit time*) καθώς και τα δυναμικά ταλάντωσης (*oscillatory potentials, OPs*) επάνω στο ανιόν σκέλος του b κύματος.

Εκμεταλλεζόμενοι τις διαφορετικές ιδιότητες των κυττάρων του αμφιβληστροειδούς και τροποποιώντας ανάλογα τις παραμέτρους καταγραφής του ΗΑΓ, μπορούμε να λάβουμε απαντήσεις που αντανακλούν τη λειτουργία συγκεκριμένων κυτταρικών ομάδων. Έτσι, τα διαφορετικά χαρακτηριστικά των ραβδίων και των κωνίων αποτελούν τη βάση για την ανάπτυξη τεχνικών που διεγείρουν μόνο τα ραβδία (σκοτοπικές συνθήκες), τα ραβδία και τα κωνία (μεσοπικές) ή μόνο τα κωνία (φωτοπικές).

Η **International Society of Clinical Electrophysiology of Vision (I.S.C.E.V)** έχει δημοσιεύσει **πρότυπα (standards)** που αφορούν τον τρόπο διεξαγωγής των ηλεκτροφυσιολογικών εξετάσεων, ώστε τα αποτελέσματα διαφορετικών εργαστηρίων να είναι μεταξύ τους συγκρίσιμα. Τα πρότυπα αυτά επαναξιολογούνται και τροποποιούνται ανάλογα σε διαστήματα λίγων ετών. Σύμφωνα με την I.S.C.E.V (2008 standard),<sup>83</sup> ένα full field ΗΑΓ πρέπει να περιλαμβάνει τουλάχιστον 5 απαντήσεις:

- i) **Dark-adapted 0.01 ERG** (πρώην «rod response»). Της καταγραφής προηγείται προσαρμογή του ασθενούς στο σκοτάδι διάρκειας τουλάχιστον 20 λεπτών. Το προβαλλόμενο ερέθισμα έχει ένταση  $0.01 \text{ cd.s.m}^{-2}$ .
- ii) **Dark-adapted 3.0 ERG** (πρώην «maximal/standard response»). Η ένταση του ερεθίσματος είναι ίση με  $3.0 \text{ cd.s.m}^{-2}$ , σταθερή και για τις επόμενες τρεις απαντήσεις.
- iii) **Dark-adapted 3.0 OPs**. Καταγραφή των ταλαντωσικών δυναμικών. Μπορεί να πραγματοποιηθεί και σε φωτοπικές συνθήκες.
- iv) **Light-adapted 3.0 ERG** (πρώην «single flash cone response»). Προηγείται προσαρμογή στο φως (σταθερός, ομοιόμορφος, περιβάλλον φωτισμός  $30 \text{ cd.s.m}^{-2}$ ) διάρκειας τουλάχιστον 10 λεπτών.
- v) **Light-adapted 3.0 flicker ERG** (πρώην «30Hz flicker»). Το φωτεινό ερέθισμα προβάλλεται με ρυθμό 30 περίπου ερεθίσματα το δευτερόλεπτο (30Hz).

Η I.S.C.E.V συνιστά επίσης τη διενέργεια του **dark-adapted 10.0** ή dark-adapted 30.0 ERG, κατά το οποίο προβάλλεται φωτεινό ερέθισμα μεγαλύτερης έντασης σε οφθαλμό που έχει υποστεί προσαρμογή στο σκοτάδι.

Γενικά, **απώλεια της λειτουργίας μιας περιοχής του αμφιβληστροειδούς έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση του εύρους των επαρμάτων ενώ δεν επηρεάζει**

**ιδιαίτερα την κυματομορφή του ΗΑΓ. Παθήσεις των φωτοϋποδοχέων οδηγούν σε καθυστέρηση του χρόνου μέγιστης ανάπτυξης του a ή/και b κύματος καθώς και σε μείωση του εύρους τους.** Όταν πάσχουν κυρίως τα ραβδία, επηρεάζονται περισσότερο οι σκοτοπικές απαντήσεις στο ΗΑΓ, ενώ σε διαταραχές του συστήματος των κωνίων επηρεάζονται οι φωτοπικές απαντήσεις. Νόσοι που αφορούν κυρίως τις έσω στιβάδες του αμφιβληστροειδούς επηρεάζουν σημαντικά το b κύμα και τα OPs.

Τα ηλεκτρόδια που χρησιμοποιούνται για την καταγραφή του ΗΑΓ τοποθετούνται ώστε να βρίσκονται σε επαφή με τον κερατοειδή ή τον παρακείμενο βολβικό επιπεφυκότα. Χρησιμοποιούνται ηλεκτρόδια τύπου φακού επαφής, αγωγίμες μεταλλικές ίνες, conjunctival loops, corneal wicks κ.ά. Τα χαρακτηριστικά των κυματομορφών που προκύπτουν με τη χρήση των παραπάνω τύπων ηλεκτροδίων διαφέρουν σημαντικά. Επομένως, είναι απαραίτητο κάθε εργαστήριο ηλεκτροφυσιολογίας να ορίζει το δικό του εύρος φυσιολογικών τιμών για το ΗΑΓ, που θα ανταποκρίνεται στο είδος των ηλεκτροδίων, στις λοιπές τεχνικές παραμέτρους και στο ακριβές κλινικό πρωτόκολλο που χρησιμοποιεί.

**Όσον αφορά στις κληρονομικές δυστροφίες του αμφιβληστροειδούς, το ΗΑΓ αποτελεί σχεδόν πάντοτε αναπόσπαστο κομμάτι του ελέγχου των ασθενών.** Το ΗΑΓ επιβεβαιώνει τη διάγνωση σε περιπτώσεις όπου η κλινική εικόνα μοιάζει να είναι τυπική μιας δυστροφίας. Ωστόσο, ο ρόλος της συγκεκριμένης εξέτασης είναι καθοριστικός στη διαγνωστική προσέγγιση **ασθενών με άτυπα βυθοσκοπικά ευρήματα ή φυσιολογικό βυθό.** Τέτοιες περιπτώσεις αποτελούν η RP στο sine pigmento στάδιο, η συγγενής αμαύρωση του Leber, το enhanced S-cone syndrome κ.ά.

**Το ΗΑΓ συμβάλλει ουσιαστικά στη διαφορική διάγνωση των δυστροφιών.** Έτσι, μπορούμε να διακρίνουμε μία δυστροφία ραβδίων-κωνίων από μία κωνίων-ραβδίων. Στην πρώτη περίπτωση, τυπικό παράδειγμα της οποίας αποτελεί η RP, οι απαντήσεις που αφορούν κυρίως τα ραβδία επηρεάζονται σε μεγαλύτερο βαθμό από εκείνες που προέρχονται κυρίως από τα κωνία. Ειδικότερα, παρατηρείται σημαντική μείωση ή εξαφάνιση του b κύματος στην απάντηση που απομονώνει τη λειτουργία των ραβδίων (rod response). Επιπλέον, στη μεσοπική απάντηση (maximal response) παρατηρείται σημαντική μείωση ή εξαφάνιση του a κύματος ενώ παράλληλα μπορεί να είναι μειωμένο και το b κύμα. Οι χρόνοι μέγιστης ανάπτυξης των a και b κυμάτων παρουσιάζουν σημαντική καθυστέρηση. Οι φωτοπικές απαντήσεις συνήθως εμφανίζουν ηπιότερες διαταραχές. Ωστόσο, σε αρκετές

περιπτώσεις δυστροφίας ραβδίων-κωνίων επηρεάζονται στον ίδιο περίπου βαθμό οι απαντήσεις ραβδίων και κωνίων.<sup>84</sup> Συχνά η ηλεκτρική απάντηση είναι τόσο μικρού μεγέθους (<10μV), ώστε δεν διακρίνεται από το θόρυβο και μοιάζει πρακτικά σβησμένη.

Αντίστοιχες αλλοιώσεις είναι εμφανείς στο ΗΑΓ ασθενών με συνδρομική RP, αν και σε ορισμένες περιπτώσεις πχ. συνδρόμου Bardet-Biedl μπορεί ο ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος να αναδεικνύει την παρουσία δυστροφίας κωνίων-ραβδίων και όχι ραβδίων-κωνίων.<sup>85</sup> Στο σύνδρομο Usher, οι απαντήσεις στο ΗΑΓ είναι σημαντικά μειωμένες, συμβατές με δυστροφία ραβδίων-κωνίων.<sup>86, 87</sup>

Στη συγγενή αμαύρωση του Leber, το ΗΑΓ είναι συνήθως καταργημένο ή σοβαρά επηρεασμένο.<sup>87</sup> Στο ESCS, το ΗΑΓ συμβάλλει καθοριστικά στη διάγνωση: οι σκοτοπικές και φωτοπικές απαντήσεις σε ερέθισμα ίσης έντασης εμφανίζουν χαρακτηριστικά παρόμοια μορφολογία.<sup>88</sup>

Επιπλέον, στα θηλυκά άτομα-φορείς της X-linked RP, το ΗΑΓ είναι συνήθως παθολογικό ακόμη και όταν ο βυθός δεν παρουσιάζει ιδιαίτερες αλλοιώσεις, συμβάλλοντας έτσι στην επιβεβαίωση του φυλοσύνδετου τρόπου κληρονομικότητας.<sup>89</sup>

Στις περισσότερες περιπτώσεις πλήρους αλλά και ατελούς CSNB, παρατηρείται το «**ηλεκτροαρνητικό ΗΑΓ**», δηλαδή **εκλεκτική μείωση του b κύματος ενώ το a διατηρείται φυσιολογικό/ σχεδόν φυσιολογικό, η οποία είναι εμφανής στη maximal response και συνδέεται με βλάβη μετά τη φωτομετατροπή.**<sup>90</sup> Ωστόσο, στην πλήρη μορφή CSNB, το σκοτοπικό ΗΑΓ που απομονώνει την απάντηση των ραβδίων είναι σχεδόν καταργημένο, ενώ στην ατελή εμφανίζει ηπιότερες αλλοιώσεις.<sup>91</sup> Επιπλέον, οι φωτοπικές απαντήσεις είναι πιο επηρεασμένες στην ατελή από ό,τι στην πλήρη CSNB.<sup>91</sup> Στον κηλιδόστικτο βυθό, οι σκοτοπικές απαντήσεις στο ΗΑΓ μπορεί να προσεγγίσουν τις φυσιολογικές, εφόσον προηγηθεί παραμονή του ασθενούς στο σκοτάδι διάρκειας 2-3 ωρών.

Στις γενικευμένες δυστροφίες των κωνίων, οι φωτοπικές απαντήσεις στο ΗΑΓ παρουσιάζονται σημαντικά επηρεασμένες, σε αντίθεση με τις σκοτοπικές οι οποίες διατηρούνται φυσιολογικές. Ωστόσο, σε προχωρημένη νόσο, μπορεί να είναι εμφανείς αλλοιώσεις και στις απαντήσεις που αφορούν το σύστημα των ραβδίων. Επίσης, έχει περιγραφεί μία μορφή δυστροφίας κωνίων όπου το b κύμα στο rod ERG εμφανίζεται μειωμένο σε χαμηλής έντασης φωτεινό ερέθισμα, ενώ λαμβάνει χαρακτηριστικά υψηλές τιμές σε έντονο φως. Και στις δύο περιπτώσεις ο χρόνος

μέγιστης ανάπτυξης του κύματος εμφανίζει σημαντική καθυστέρηση. Η νόσος είναι γνωστή ως “cone dystrophy with supernormal ERG” και οφείλεται σε μεταλλάξεις στο γονίδιο *KCNV2*.<sup>92, 93</sup>

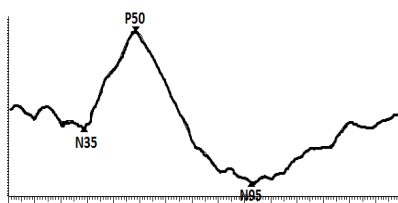
Στις δυστροφίες κωνίων-ραβδίων, ο ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος αναδεικνύει την παθολογία και των δύο συστημάτων, με τις διαταραχές ωστόσο των φωτοπικών απαντήσεων να είναι περισσότερο εμφανείς σε σχέση με εκείνες των σκοτοπικών.<sup>94</sup> Οι διαταραχές αυτές αφορούν πρωτίστως το εύρος του a κύματος, γεγονός συμβατό με νόσο των φωτοϋποδοχέων, καθώς και τους χρόνους μέγιστης ανάπτυξης των a και b κυμάτων.

Είναι γνωστό ότι το μέγεθος της ηλεκτρικής απάντησης στο ΗΑΓ αντικατοπτρίζει αδρά την έκταση του λειτουργικά ακέραιου αμφιβληστροειδούς. Επομένως, η συμμετοχή μίας σχετικά μικρής περιοχής του αμφιβληστροειδούς, όπως η ωχρά κηλίδα, στην κυματομορφή του ΗΑΓ θα είναι αντίστοιχα μικρή. Η φυσιολογική λειτουργία της ωχράς, όταν αυτή περιβάλλεται από μη λειτουργικό αμφιβληστροειδή, μπορεί να μην ανιχνεύεται στο ΗΑΓ. Τυπικό παράδειγμα αποτελούν ασθενείς με RP, στο ΗΑΓ των οποίων σχεδόν δεν καταγράφεται ηλεκτρική δραστηριότητα, όμως οι ίδιοι διατηρούν ικανοποιητική ωχρική λειτουργία και οπτική οξύτητα. Αντίστροφα, βλάβες που αφορούν αποκλειστικά την περιοχή της ωχράς συνήθως δεν είναι εμφανείς στο ΗΑΓ, που εμφανίζεται φυσιολογικό. Στην κατηγορία αυτή ανήκουν οι δυστροφίες της ωχράς (Stargardt’s, Best’s κ.ά.). Για την ακριβέστερη εκτίμηση της λειτουργίας του κεντρικού αμφιβληστροειδούς χρησιμοποιούνται ειδικές μορφές ΗΑΓ και κυρίως το pattern και το multifocal ΗΑΓ. Σε ασθενή με εικόνα sector RP, το ΗΑΓ μπορεί να επιβεβαιώσει την παρουσία εστιακής διαταραχής ή να αναδείξει την ύπαρξη διάχυτης νόσου του αμφιβληστροειδούς, που έχει δυσμενέστερη πρόγνωση.

### **3.6.2 Pattern ηλεκτροαμφιβληστροειδογράφημα (pattern electroretinogram, PERG)**

Το pattern ERG αποτελεί την ηλεκτρική απάντηση που προκύπτει μετά από ερεθισμό του κεντρικού αμφιβληστροειδούς με ένα εναλλασσόμενο ασπρόμαυρο σχέδιο (συνήθως σκακιέρα), με τρόπο ώστε η μέση φωτεινότητα να παραμένει σταθερή. Η κυματομορφή του PERG περιλαμβάνει μία μικρή αρνητική απόκλιση στα 35 msec περίπου (N35), η οποία ακολουθείται από μία θετική απόκλιση στα 50 msec περίπου (N50) και μία δεύτερη αρνητική στα 95 msec περίπου (N95). Σημαντική

είναι η μέτρηση του εύρους και του χρόνου μέγιστης ανάπτυξης του επάρματος P50, καθώς και το εύρος του N95. Το εύρος του P50 μετριέται από το κατώτερο σημείο του N35 ως την κορυφή του P50 και το εύρος του N95 μετριέται από την κορυφή του P50 μέχρι το κατώτερο σημείο του N95 (εικόνα 3.6).



**Εικόνα 3.6.** Κυματομορφή pattern ERG.

Το PERG αποτελεί πολύ μικρή απάντηση (συνήθως 2-8μν) και η καταγραφή του είναι τεχνικά απαιτητική. Ο εξεταζόμενος είναι απαραίτητο να φορά την καλύτερη διαθλαστική διόρθωση για τη δεδομένη απόσταση και να διατηρεί άριστη προσήλωση σε όλη τη διάρκεια της εξέτασης. Είναι προτιμότερο η εξέταση να πραγματοποιείται διόφθαλμα, ώστε ο οφθαλμός με την καλύτερη οπτική οξύτητα να διατηρεί την προσήλωση, εκτός αν υπάρχει στραβισμός. Δεν απαιτείται μυδρίαση.

Η I.S.C.E.V έχει δημοσιεύσει πρότυπα, για την καταγραφή τεχνικά ικανοποιητικών και συγκρίσιμων PERGs.<sup>95</sup> Σύμφωνα με αυτά, τα ηλεκτρόδια τύπου φακού επαφής είναι ακατάλληλα για τη λήψη PERG (επηρεάζουν την οπτική του οφθαλμού και θολώνουν την εικόνα), ενώ μπορούν να χρησιμοποιηθούν ηλεκτρόδια τύπου H-K loop, DTL-fibers ή gold foils. Επιπλέον, το ηλεκτρόδιο αναφοράς πρέπει να βρίσκεται κοντά στον ομόπλευρο έξω κανθό και όχι στο μέτωπο ή το λοβίο του ωτός, καθότι στις δύο αυτές θέσεις η καταγραφή επηρεάζεται από τα φλοιικά προκλητά δυναμικά.

**Το PERG θεωρείται ότι προκύπτει από τη δραστηριότητα των έσω αμφιβληστροειδικών στιβάδων, κυρίως των γαγγλιακών κυττάρων. Το P50 στοιχείο αντανακλά τη λειτουργία της ωχράς. Σε παθήσεις της ωχράς, παρατηρείται μείωση έως πλήρη κατάργηση του P50. Συνήθως συνυπάρχει μείωση και του εύρους του N95 στοιχείου, οπότε ο λόγος N95/P50 παραμένει σταθερός. Πιο σπάνια, σε περιπτώσεις οιδήματος ή ορώδους αποκόλλησης στην περιοχή της ωχράς, παρατηρείται καθυστέρηση και στο χρόνο μέγιστης ανάπτυξης του P50.<sup>96</sup>**



Στην κλινική πράξη, ενδιαφέρει συνήθως ο **συνδυασμός του PERG με το full field ERG**. Σημαντικά επηρεασμένο έπαρμα P50 στο PERG σε συνδυασμό με φυσιολογικό ΗΑΓ σημαίνει την παρουσία νόσου εντοπισμένης στην ωχρά. Τα ευρήματα αυτά παρατηρούνται συχνά σε ασθενείς με δυστροφία Stargardt-FFM. Στη νόσο αυτή, το PERG εμφανίζεται σοβαρά επηρεασμένο, ακόμη και σε άτομα που διατηρούν ικανοποιητική οπτική οξύτητα, γεγονός που αναδεικνύει την ευαισθησία του ως δείκτη της ωχρικής λειτουργίας. Παράλληλα, το full-field ERG μπορεί να είναι φυσιολογικό (>60% των περιπτώσεων) ή να εμφανίζει διαταραχές στο φωτοπικό ή και στο σκοτοπικό σκέλος.<sup>97</sup> Γενικά, το PERG μπορεί να είναι παθολογικό πριν την εμφάνιση συμπτωμάτων ή σημείων που να υποδηλώνουν παθολογία της ωχράς.

Σε περιπτώσεις διάχυτων διαταραχών των φωτοϋποδοχέων που αφορούν και την περιοχή της ωχράς (π.χ. RP, δυστροφίες κωνίων ή κωνίων-ραβδίων), το ΗΑΓ εμφανίζει αλλοιώσεις που αφορούν το a ή και το b κύμα και το PERG είναι επίσης παθολογικό.<sup>96</sup> Εάν στις παραπάνω διάχυτες αμφιβληστροειδικές νόσους διατηρείται φυσιολογική η ωχρική λειτουργία, έχουμε το συνδυασμό παθολογικού ΗΑΓ και φυσιολογικού PERG.

Στις παθήσεις του οπτικού νεύρου το PERG μπορεί να είναι φυσιολογικό ή να εμφανίζει αλλοιώσεις κυρίως του N95 επάρματος. Στις νόσους των γαγγλιακών κυττάρων του αμφιβληστροειδούς, όπως η κληρονομική οπτική ατροφία του Leber και η επικρατής οπτική ατροφία, παρατηρείται σημαντική ελάττωση του εύρους του N95 στοιχείου. Το P50 δεν επηρεάζεται ή, σε σοβαρή νόσο, μπορεί να εμφανίζει μείωση του εύρους του, ποτέ όμως στο βαθμό που χαρακτηρίζει τις πρωτοπαθείς νόσους της ωχράς.<sup>96</sup> Οι βλάβες του οπτικού νεύρου και των γαγγλιακών κυττάρων επηρεάζουν σημαντικά το pattern VEP, όπως θα αναλυθεί παρακάτω. Ο συνδυασμός pattern ERG και pattern VEP συμβάλλει ουσιαστικά στη διάκριση μεταξύ παθολογίας του οπτικού νεύρου και δυστροφίας του αμφιβληστροειδούς.

### **3.6.3 Πολυεστιακό ηλεκτροαμφιβληστροειδογράφημα (multifocal electroretinogram, mfERG)**

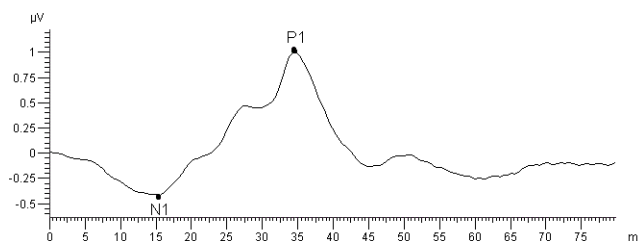
Το mfERG αποτελεί τεχνική που ανακαλύφθηκε στα μέσα της δεκαετίας του '90<sup>98</sup>, σε μια προσπάθεια να προσδιοριστεί τοπογραφικά η ηλεκτροφυσιολογική δραστηριότητα του αμφιβληστροειδούς. Περιλαμβάνει ένα σύνολο «τοπικών»

απαντήσεων από διαφορετικές αμφιβληστροειδικές περιοχές, οι οποίες ανιχνεύονται με ηλεκτρόδια ακριβώς όπως το full field ERG.

Το οπτικό ερέθισμα που προβάλλεται στον εξεταζόμενο είναι ένα σχέδιο που αποτελείται από πλήθος (συνήθως 61 ή 103) εξαγωνικών στοιχείων, καθένα από τα οποία φωτίζεται ακολουθώντας μία συγκεκριμένη m-ακολουθία. Με την εφαρμογή μαθηματικών υπολογισμών, εξάγεται το σήμα-κυματομορφή που αντιστοιχεί σε κάθε εξαγωνικό στοιχείο. Επομένως, **η κυματομορφή του mfERG δεν αποτελεί απευθείας καταγραφή του ηλεκτρικού δυναμικού που παράγεται σε μία περιοχή του αμφιβληστροειδούς αλλά μαθηματική εξαγωγή του σήματος.**

Η I.S.C.E.V συνιστά η εξέταση να πραγματοποιείται ξεχωριστά για κάθε οφθαλμό, ο οποίος πρέπει να βρίσκεται σε πλήρη μυδρίαση.<sup>99</sup> Ο εξεταζόμενος συνιστάται να φορά την απαραίτητη διαθλαστική διόρθωση, αν και διαθλαστικές ανωμαλίες μέχρι  $\pm 3D$  δεν φαίνεται να επηρεάζουν σημαντικά την ποιότητα της καταγραφής. Η απόσταση του ασθενούς από την οθόνη ρυθμίζεται ανάλογα με τις διαστάσεις της και την έκταση του οπτικού πεδίου που επιθυμούμε να ελέγξουμε. Η ακριβής και σταθερή προσήλωση του εξεταζομένου είναι εξαιρετικής σημασίας για την καταγραφή αξιόπιστων mfERGs. Έλλειψη επαρκούς προσήλωσης, λόγω πολύ χαμηλής όρασης ή διάσπασης της προσοχής του ατόμου, οδηγεί στη λήψη χαμηλής ποιότητας σήματος.

Η τυπική κυματομορφή της βασικής απάντησης στο mfERG (απάντηση 1<sup>ης</sup> τάξης Kernel) περιλαμβάνει μία αρνητική απόκλιση N1, που ακολουθείται από μία θετική P1, ενώ συνήθως είναι εμφανής και μία δεύτερη αρνητική απάντηση N2 (εικόνα 3.7). Μετρούμε συνήθως το εύρος και το χρόνο μέγιστης ανάπτυξης του P1.

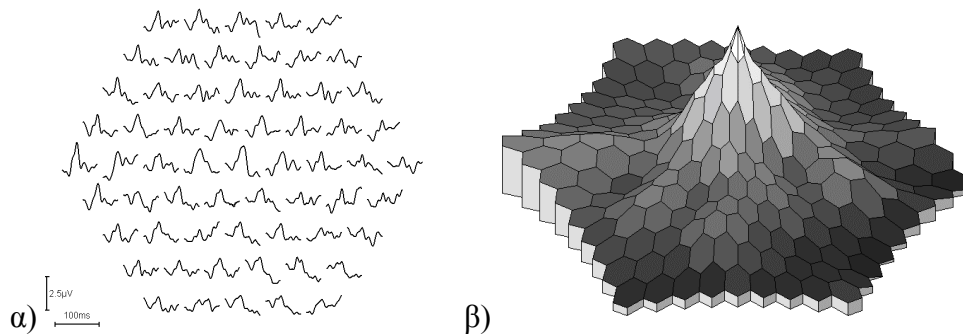


**Εικόνα 3.7.** Κυματομορφή mfERG που ανήκει σε φυσιολογικό οφθαλμό.

Το μέγεθος των εξαγωνικών στοιχείων διαφέρει κατά τρόπο ώστε τελικά να προκύπτουν απαντήσεις ίσου περίπου μεγέθους από ολόκληρο τον αμφιβληστροειδή (τα εξάγωνα που εντοπίζονται κεντρικά είναι μικρότερα από εκείνα που βρίσκονται

πιο περιφερικά). Έτσι, προκύπτει ένα σχήμα που περιλαμβάνει το σύνολο των 61/103 κυματομορφών (trace array, Εικόνα 3.8α).

Μελετώντας τη μορφή των επιμέρους απαντήσεων στο trace array, μπορούμε να ανακαλύψουμε περιοχές του αμφιβληστροειδούς με μειωμένη λειτουργία. Το λογισμικό των συσκευών καταγραφής παρέχει επιπλέον δυνατότητες ανάλυσης, όπως η εξαγωγή αριθμητικών δεδομένων που αφορούν συγκεκριμένα τμήματα της περιοχής που καλύπτει το mfERG. Επιπλέον, είναι δυνατή η τρισδιάστατη απεικόνιση των απαντήσεων, που προκύπτει από την αναγωγή του εύρους κάθε σήματος στη μονάδα αμφιβληστροειδικής επιφάνειας (εικόνα 3.8β). Ωστόσο, η ερμηνεία του τρισδιάστατου σχήματος δεν πρέπει να αντικαθιστά ποτέ το trace array και την προσεκτική μελέτη των επιμέρους κυματομορφών του.



**Εικόνα 3.8.** α) Τοπογραφικός χάρτης των απαντήσεων στο mfERG, β) τρισδιάστατη απεικόνιση.

Στην κλινική πράξη, το mfERG παρέχει σημαντικές πληροφορίες για τη λειτουργική ακεραιότητα του κεντρικού αμφιβληστροειδούς. Συμβάλλει έτσι στην ακριβή εντόπιση της βλάβης σε άτομα με απώλεια όρασης, σε συνδυασμό με άλλες ηλεκτροφυσιολογικές εξετάσεις. Επιπλέον, συντελεί στη διάγνωση των διάφορων παθήσεων της ωχράς, συμπεριλαμβανομένων των δυστροφιών, στην παρακολούθηση της εξέλιξής τους και της ανταπόκρισης σε θεραπευτικές παρεμβάσεις.<sup>100</sup>

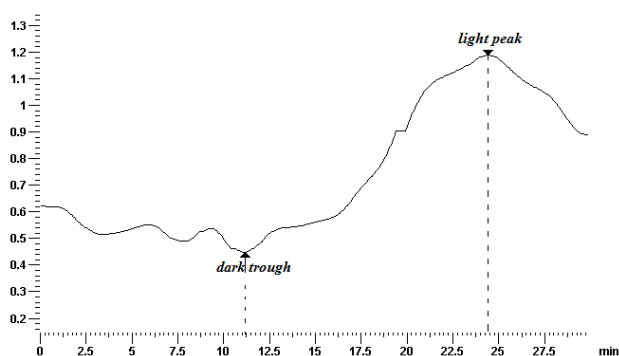
Στις κληρονομικές δυστροφίες της ωχράς, το mfERG αναδεικνύει την πραγματική έκταση και βαρύτητα της βλάβης, που συχνά ξεπερνά τις εκτιμήσεις με βάση τη βυθοσκοπική εικόνα και το full field ERG.<sup>101</sup> Σε γενικευμένες δυστροφίες, όπως η RP, το mfERG παρέχει τη δυνατότητα ανίχνευσης και παρακολούθησης της υπολειπόμενης λειτουργίας του κεντρικού αμφιβληστροειδούς, όταν συνήθως το full field ERG είναι καταργημένο.<sup>102</sup>

### 3.6.4 Ηλεκτροοφθαλμογράφημα, ΗΟΓ (electrooculogram, EOG)

Η τεχνική του ηλεκτροοφθαλμογραφήματος (ΗΟΓ) στηρίζεται στις μεταβολές που συμβαίνουν στο δυναμικό ηρεμίας του οφθαλμού, ανάλογα με το φωτισμό. Δυναμικό ηρεμίας (standing/ resting potential) ονομάζεται η διαφορά στο δυναμικό μεταξύ πρόσθιου και οπίσθιου τμήματος του οφθαλμού. Το δυναμικό ηρεμίας ελαττώνεται κατά την παραμονή στο σκοτάδι και αποκτά μία ελάχιστη τιμή μετά από περίπου 10 min. Εάν ακολουθήσει παραμονή σε φωτεινές συνθήκες, το δυναμικό σταδιακά αυξάνεται και λαμβάνει μία μέγιστη τιμή, συνήθως σε 10-14 min.

Κατά την πραγματοποίηση ΗΟΓ σύμφωνα με τα πρότυπα της I.S.C.E.V,<sup>103</sup> τοποθετούνται δερματικά ηλεκτρόδια κοντά στον έσω και τον έξω κανθό. Οι δύο οφθαλμοί εξετάζονται ταυτόχρονα. Ο εξεταζόμενος τοποθετείται σε μία σφαίρα τύπου Ganzfeld και δίνονται σε αυτόν οδηγίες να στρέφει διαρκώς το βλέμμα του μεταξύ δύο φωτεινών στόχων που χωρίζονται από γωνία 30°. Η διαδικασία αυτή πραγματοποιείται στο σκοτάδι για 15 min και έπειτα σε περιβάλλοντα φωτισμό της τάξεως των 100 cd.m<sup>2</sup> για ακόμη 15 min. Η εναλλαγή των στόχων διαρκεί περίπου 10 δευτερόλεπτα σε κάθε λεπτό. Οι κόρες πρέπει να βρίσκονται σε πλήρη μυδρίαση.

Το αποτέλεσμα των μεταβολών του δυναμικού ηρεμίας εκφράζεται με μία κυματομορφή (εικόνα 3.9). Ενδιαφέρει κυρίως ο λόγος της μέγιστης τιμής του δυναμικού, η οποία παρατηρείται στο φως, προς την ελάχιστη τιμή, που παρατηρείται στο σκοτάδι. Ο λόγος αυτός είναι γνωστός ως **λόγος ή δείκτης του Arden**. Συνήθως, φυσιολογικές θεωρούνται τιμές >2.00, τιμές <1.50 θεωρούνται παθολογικές, ενώ ενδιάμεσες τιμές είναι μάλλον αμφίβολες.<sup>104</sup>



Εικόνα 3.9. Κυματομορφή ΗΟΓ.

Η μέγιστη τιμή του δυναμικού ηρεμίας κατά την παραμονή του ατόμου στο φως φαίνεται πως αντανακλά μεταβολές στο ηλεκτρικό φορτίο της βασικής

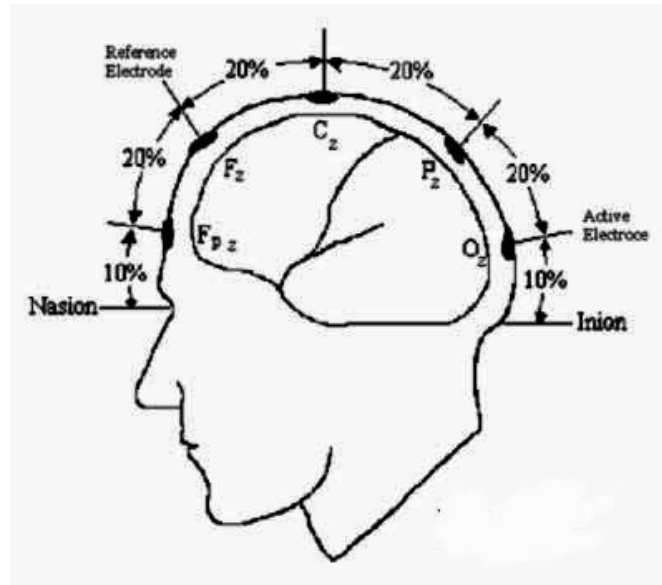
μεμβράνης των κυττάρων του μελάγχρου επιθηλίου. Το ΗΟΓ αντικατοπτρίζει τη λειτουργική ακεραιότητα του μελάγχρου επιθηλίου και των φωτοϋποδοχέων. Έτσι, επηρεάζεται σε διάχυτες παθήσεις που αφορούν το μελάγχρου επιθήλιο ή/και τους φωτοϋποδοχείς, όπως RP, δυστροφίες κωνίων/κωνίων-ραβδίων αλλά και φλεγμονές, χοριοαμφιβληστροειδική ατροφία, στο χοριοειδικό μελάνωμα κ.α.<sup>105</sup> Στις κληρονομικές δυστροφίες που προσβάλλουν διάχυτα τον αμφιβληστροειδή, παρατηρούνται συνήθως διαταραχές και στο ΗΑΓ.

Η κυριότερη, ωστόσο, εφαρμογή του ΗΟΓ στην κλινική πράξη είναι στη διάγνωση των οντοτήτων που συνδέονται με μεταλλάξεις στο γονίδιο της bestrophin: νόσος του Best, autosomal recessive bestrophinopathy (ARB), adult-onset foveomacular vitelliform dystrophy (AFVD). Ιδιαίτερα όσον αφορά στη νόσο του Best, παρατηρείται ο συνδυασμός φυσιολογικού ΗΑΓ και σαφώς παθολογικού ΗΟΓ, με το λόγο του Arden σχεδόν πάντοτε  $<1.5$ . Το ΗΟΓ μπορεί να είναι παθολογικό ακόμη και κατά το προ-λεκιθόμορφο στάδιο, όταν η ωχρά είναι φυσιολογική, καθώς και σε άτομα που φέρουν την υπεύθυνη μετάλλαξη χωρίς ποτέ να εμφανίζουν την κλινική εικόνα της νόσου (φορείς της νόσου του Best).<sup>106</sup>

Στις δυστροφίες τύπου pattern, το ΗΑΓ συνήθως είναι φυσιολογικό (τουλάχιστον στα αρχικά στάδια), ενώ ο λόγος Arden στο ΗΟΓ μπορεί να εμφανίζεται μειωμένος, αποκαλύπτοντας γενικευμένη διαταραχή της λειτουργίας του μελάγχρου επιθηλίου.<sup>107</sup> Οι διαταραχές του ΗΟΓ που παρατηρούνται στις pattern dystrophies δεν είναι σχεδόν ποτέ της ίδιας βαρύτητας με εκείνες της νόσου του Best. Έτσι, ο δείκτης Arden συνήθως είναι φυσιολογικός ή ελαφρά μειωμένος στη λεκιθόμορφη δυστροφία των ενηλίκων, σε αντίθεση με τη νόσο του Best όπου λαμβάνει τιμές πλησίον του 1.0.

### **3.6.5 Οπτικά προκλητά δυναμικά, ΟΠΔ (visual evoked response, VER/ visual evoked potential, VEP)**

Τα οπτικά προκλητά δυναμικά αποτελούν καταγραφή της ηλεκτρικής δραστηριότητας που παράγεται στον οπτικό φλοιό ως απάντηση σε οπτικό ερέθισμα. Το ηλεκτρικό αυτό σήμα ανιχνεύεται μέσω δερματικών ηλεκτροδίων που τοποθετούνται στο τριχωτό της κεφαλής. Το ενεργό ηλεκτρόδιο και το ηλεκτρόδιο αναφοράς τοποθετούνται στη μέση γραμμή, το πρώτο επάνω από τον οπτικό φλοιό στη θέση Oz και το δεύτερο στη θέση Fz, όπως αυτές καθορίζονται από το διεθνές 10/20 σύστημα (εικόνα 3.10).



**Εικόνα 3.10.** Θέσεις τοποθέτησης των ηλεκτροδίων για την καταγραφή VEP.<sup>108</sup>

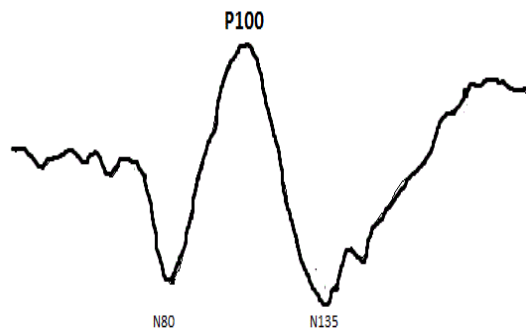
Σύμφωνα με την I.S.C.E.V,<sup>108</sup> μια καταγραφή VEP πρέπει να περιλαμβάνει τουλάχιστον ένα από τα παρακάτω πρωτόκολλα:

- 1) **Pattern-reversal VEP:** το οπτικό ερέθισμα συνήθως έχει τη μορφή σκακιέρας με ασπρόμαυρα τετράγωνα τα οποία μεταβάλλονται (μαύρο προς άσπρο και αντίστροφα) ταυτόχρονα και κατ' επανάληψη. Χρησιμοποιούνται δύο μεγέθη τετραγώνων:  $1^\circ$  και  $0.25^\circ$ .
- 2) **Pattern onset/offset VEP:** το οπτικό ερέθισμα που έχει τη μορφή σχεδίου (σκακιέρας) προβάλλεται και εξαφανίζεται κατ' επανάληψη.
- 3) **Flash VEP:** χρησιμοποιείται διάχυτο φως αντί του σχεδίου.

Η τεχνική με Pattern-reversal παρέχει απαντήσεις οι οποίες είναι σταθερές στον πληθυσμό σε σχέση με τις άλλες δύο τεχνικές και χρησιμοποιείται πιο συχνά στην κλινική πράξη. Ωστόσο, για τη λήψη τεχνικά ικανοποιητικών καταγραφών, είναι απαραίτητη η καλή και σταθερή προσήλωση του εξεταζομένου και η διόρθωση κάθε διαθλαστικού σφάλματος. Τα Pattern onset/offset και Flash VEPs είναι λιγότερο απαιτητικά από τεχνικής άποψης. Έτσι, το Pattern onset/offset πρωτόκολλο ενδείκνυται σε περιπτώσεις όπου υπάρχει νυσταγμός ή υποψία προσποίησης εκ μέρους του ασθενούς. Το Flash VEP εφαρμόζεται σε περιπτώσεις ύπαρξης αδιαφανών διαθλαστικών μέσων ή ανεπαρκούς συνεργασίας του εξεταζομένου.

Η καταγραφή VEPs πραγματοποιείται ξεχωριστά για κάθε οφθαλμό (δεν πρέπει να εισέρχεται φως στον οφθαλμό που δεν εξετάζεται), χωρίς να προηγηθεί μυδρίαση. Στην παρούσα εργασία εφαρμόστηκε η τεχνική Pattern-reversal.

Στην κυματομορφή του Pattern-reversal VEP εμφανίζεται μία αρνητική απόκλιση στα 75 msec περίπου (N75), ακολουθεί θετική απόκλιση στα 100 msec περίπου (P100) και δεύτερη αρνητική απόκλιση στα 135 msec περίπου (N135) (εικόνα 3.11). **Η P100 διακρίνεται εύκολα και τα χαρακτηριστικά της παραμένουν γενικά σταθερά μεταξύ διαδοχικών μετρήσεων στο ίδιο άτομο, μεταξύ διαφορετικών ατόμων καθώς και μεταξύ δεξιού και αριστερού οφθαλμού.** Σε όλα τα πρωτόκολλα VEP, το εύρος κάθε επάρματος μετρείται από την κορυφή του προηγούμενου επάρματος.



**Εικόνα 3.11.** Φυσιολογική κυματομορφή VEP με pattern reversal.

**Βλάβες σε οποιοδήποτε σημείο της οπτικής οδού, από τα γαγγλιακά κύτταρα του αμφιβληστροειδούς έως και τον οπτικό φλοιό, μπορεί να οδηγήσουν σε διαταραχή της τυπικής κυματομορφής του VEP.** Ωστόσο, διαταραχή στο VEP δε σημαίνει απαραίτητα ότι η βλάβη εντοπίζεται στο οπτικό νεύρο. Ο οπτικός φλοιός ενεργοποιείται κυρίως από το κεντρικό οπτικό πεδίο, επομένως **τα VEP εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από την ακεραιότητα της κεντρικής όρασης.** Μια πρωτοπαθής νόσος της ωχράς ή διάχυτη νόσος με συμμετοχή και του κεντρικού αμφιβληστροειδούς μπορεί να οδηγήσει στην καταγραφή παθολογικών VEP. Στις περιπτώσεις αυτές, τα ευρήματα από τα VEP πρέπει να συναξιολογούνται με εκείνα του pattern ή του multifocal ERG, ώστε να είναι δυνατή η διάκριση πιθανής αμφιβληστροειδικής παθολογίας από νόσο του οπτικού νεύρου. Εφόσον πρόκειται για

διαταραχή που αφορά τον αμφιβληστροειδή, η διενέργεια έπειτα ενός full field ERG μπορεί να αναδείξει μια διάχυτη ή μη νόσο.

Όσον αφορά στις δυστροφίες του αμφιβληστροειδούς, ο κύριος ρόλος του VEP είναι ακριβώς αυτός: να **συμβάλει στη διάκριση μεταξύ μιας δυστροφίας της ωχράς ή διάχυτης από νόσο του οπτικού νεύρου**. Ιδιαίτερα όταν η ωχρά έχει σχεδόν φυσιολογική εμφάνιση, όπως συμβαίνει συχνά στη δυστροφία κωνίων (όπου μπορεί να συνυπάρχει και οπτική ατροφία), η συμβολή του σωστού συνδυασμού ηλεκτροφυσιολογικών εξετάσεων -συμπεριλαμβανομένου του VEP- είναι καθοριστική για τη διάγνωση.



## **ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ**

Κατά την εκπόνηση της παρούσας διατριβής μελετήθηκαν πάσχοντες από κληρονομικές δυστροφίες του αμφιβληστροειδούς στην περιοχή της Ηπείρου με σκοπό: α) τον ακριβή προσδιορισμό του είδους της δυστροφίας από την οποία κάθε άτομο/οικογένεια πάσχει, β) τον λεπτομερή προσδιορισμό των μορφολογικών, δομικών και λειτουργικών παραμέτρων της νόσου (του κλινικού profile κάθε ασθενούς) και την εξαγωγή συμπερασμάτων που αφορούν τους διάφορους τύπους δυστροφιών.



# **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**



## ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

### **1. ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ – ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΚΑΙ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ**

Πρόκειται για προοπτική, μονοκεντρική μελέτη. Αρχικά εξετάστηκαν οι ασθενείς που παραπέμφθηκαν στην Οφθαλμολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων με συμπτωματολογία συμβατή με εκείνη των κληρονομικών δυστροφιών του αμφιβληστροειδούς, καθώς και οι ασθενείς οι οποίοι παρακολουθούνταν συστηματικά στο τακτικό οφθαλμολογικό εξωτερικό ιατρείο ή στα ειδικά ιατρεία Βυθού και Γλαυκώματος και στους οποίους α) είχε τεθεί στο παρελθόν η διάγνωση κληρονομικής δυστροφίας είτε β) θεωρήθηκε πιθανή κατά την παρακολούθησή τους. Η συλλογή του υλικού για την παρούσα μελέτη πραγματοποιήθηκε στο διάστημα από τον Νοέμβριο του 2008 έως και τον Νοέμβριο του 2012.

Από το σύνολο των ασθενών με πιθανή διάγνωση δυστροφίας του αμφιβληστροειδούς επιλέχθηκαν μόνον εκείνοι που κατάγονταν από την Ήπειρο. Η επιλογή αυτή έγινε με βάση το γεγονός ότι πρόκειται για γενετικά προσδιοριζόμενες νόσους, οπότε είναι πιθανό να υπάρχουν διαφορές στα χαρακτηριστικά τους μεταξύ πληθυσμών διαφορετικής γενετικής προέλευσης. Η περιοχή της Ηπείρου ήταν για αιώνες σχετικά απομονωμένη γεωγραφικά, κυρίως λόγω των ορεινών όγκων που την περιβάλλουν. Επομένως, είναι πιθανό ο αντίστοιχος πληθυσμός να είναι σχετικά ομοιογενής γενετικά, με χαρακτηριστικά που μπορεί να διαφέρουν από τα αντίστοιχα πληθυσμών που προέρχονται πχ. από τα Ιόνια νησιά ή τη Μακεδονία. Έτσι, από τον αρχικό αριθμό των 87 ασθενών, αποκλείστηκαν από τη μελέτη 16 άτομα, που η καταγωγή τους ήταν από άλλες περιοχές της Ελλάδας πλην της Ηπείρου ή χώρες του Εξωτερικού (Αλβανία, Πακιστάν).

Από τα 71 άτομα που κατάγονταν από την Ήπειρο, αποκλείστηκαν κατά τη διενέργεια του ελέγχου 6 ακόμη τα οποία βρέθηκε να πάσχουν από άλλη νόσο πχ. φλεγμονώδη, οφθαλμικό τραύμα, καθώς και 2 ασθενείς που βρέθηκαν να πάσχουν από δυστροφίες του χοριοειδούς (χοριοειδερεμία) ή υαλοαμφιβληστροειδικά σύνδρομα (παρέμειναν δηλαδή 63 άτομα).

Τέλος, από την πρώτη επαφή με τους ασθενείς, ζητήθηκε να προσέλθουν για να εξεταστούν τόσο τα μέλη της οικογένειάς τους όσο και άτομα του συγγενικού

περιβάλλοντος, ανεξάρτητα από το εάν θεωρείται ότι πάσχουν ή έχουν φυσιολογική οπτική λειτουργία. Έτσι, εξετάστηκαν 67 επιπλέον άτομα, μεταξύ των οποίων ανευρέθηκαν 20 πάσχοντες. Επομένως, τελικά έγιναν δεκτοί στη μελέτη 83 ασθενείς με δυστροφίες του αμφιβληστροειδούς, με καταγωγή από την Ήπειρο.

Γενικά, έγιναν αποδεκτά άτομα όλων των ηλικιών, ανεξαρτήτως φύλου. Ο έλεγχος πραγματοποιήθηκε στους χώρους της Πανεπιστημιακής Οφθαλμολογικής Κλινικής Ιωαννίνων.

## 2. ΚΛΙΝΙΚΟ-ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ

Ελήφθη από τους ασθενείς λεπτομερές ιστορικό, οφθαλμολογικό και συστηματικό. Ιδιαίτερη έμφαση δόθηκε στη συμπτωματολογία του ατόμου (κατά την εμφάνιση και εξέλιξη της δυστροφίας) καθώς και στο χρόνο εκδήλωσης της νόσου. Τα παραπάνω στοιχεία συμβάλλουν ουσιαστικά στον καθορισμό του τύπου της δυστροφίας από την οποία το άτομο πάσχει. Επιπλέον, ζητήθηκαν και αξιολογήθηκαν τυχόν παλαιότερες γνωματεύσεις και εξετάσεις από το προσωπικό αρχείο των ασθενών, σε μια προσπάθεια κατανόησης της εξέλιξης της νόσου τους. Όσον αφορά στο συστηματικό ιστορικό, δόθηκε ξεχωριστή σημασία στην παρουσία συμπτωμάτων και σημείων που παραπέμπουν σε συνδρομική νόσο, όπως βαρηκοΐα (σύνδρομο Usher και άλλες μορφές συνδρομικής RP), νεφρική νόσος, δυσπλασίες (πχ. των δακτύλων σε σύνδρομο Bardet-Biedl).

Ελήφθη το οικογενειακό ιστορικό κάθε ασθενούς με έμφαση στις οφθαλμικές παθήσεις και δημιουργήθηκε λεπτομερές γενεαλογικό δέντρο. Το τελευταίο συμβάλλει στην ανακάλυψη του τρόπου με τον οποίο κληρονομείται η δυστροφία, γεγονός που συντελεί στην ακριβή διάγνωση (ορισμένες δυστροφίες κληρονομούνται με συγκεκριμένο τρόπο) και στην παροχή γενετικής συμβουλής. Από τους ασθενείς ζητήθηκε να εξεταστούν όσα μέλη της οικογένειας ή του συγγενικού περιβάλλοντος το επιθυμούσαν, είτε θεωρούνταν πάσχοντες είτε όχι, ώστε να εξακριβωθεί ποιοι από αυτούς νοσούν και να επιβεβαιωθούν κατά το δυνατόν οι πληροφορίες του γενεαλογικού δέντρου. Επιπλέον, είναι γνωστό ότι ο φαινότυπος της δυστροφίας μπορεί να διαφέρει ακόμη και μεταξύ μελών της ίδιας οικογένειας, επομένως η εξέταση επιπλέον ατόμων που πάσχουν μπορεί να είναι ιδιαίτερα χρήσιμη για την ακριβή διάγνωση.

Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε πλήρη οφθαλμολογικό έλεγχο που περιλάμβανε:

- α) μέτρηση της οπτικής οξύτητας με τα οπτότυπα Snellen,
- β) εξέταση των προσθίων μορίων με τη σχισμοειδή λυχνία, με ιδιαίτερη έμφαση στην αναγνώριση θολεροτήτων του κρυσταλλοειδούς φακού (είδος-εντόπιση),
- γ) μέτρηση της ενδοφθάλμιας πίεσης με τονόμετρο επιπέδωσης Goldmann,
- δ) βυθοσκόπηση με φακό non-contact +75D (Volk) και τρικατοπτρικό φακό επαφής Goldmann. Οι ασθενείς είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε μυδρίαση με ενστάλαξη κολλυρίων: τροπικαμίδης 0,5% και υδροχλωρικής φαινυλεφρίνης 5% (δύο

φορές με διάστημα 10 λεπτών μεταξύ τους). Δόθηκε ιδιαίτερη έμφαση στην εξέταση του υαλώδους σώματος (συχνά παρουσιάζει εκφυλιστικές αλλοιώσεις στους πάσχοντες από δυστροφίες αλλά και στα υαλοαμφιβληστροειδικά σύνδρομα), της ωχράς κηλίδας και της περιφέρειας του αμφιβληστροειδούς, του οπτικού νεύρου καθώς και των αμφιβληστροειδικών αγγείων (παρουσία ή μη στένωσης).

Η διάγνωση της δυστροφίας από την οποία έπασχαν οι ασθενείς έγινε με βάση: το ιστορικό, τα ευρήματα της βυθοσκόπησης, τα ευρήματα από τον ηλεκτροφυσιολογικό έλεγχο και εκείνα από τις λοιπές εξετάσεις (OCT, FA κλπ.). Για την περαιτέρω μελέτη των ατόμων αυτών χρησιμοποιήθηκε η ταξινόμηση των δυστροφιών (βλέπε γενικό μέρος) σε: α) δυστροφίες ραβδίων-κωνίων (RP), β) δυστροφίες κωνίων και κωνίων-ραβδίων, γ) δυστροφίες της ωχράς.

Η κατηγοριοποίηση αυτή των δυστροφιών στηρίζεται σε μεγάλο βαθμό στην ηλεκτροφυσιολογία και διαχωρίζει τις νόσους ανάλογα με το αν η λειτουργική διαταραχή είναι εντοπισμένη ή διάχυτη καθώς και ανάλογα με το σύστημα των φωτοϋποδοχέων που κυρίως πάσχει. Το γεγονός ότι η παραπάνω ταξινόμηση είναι ουσιαστικά λειτουργική ήταν ιδιαίτερα χρήσιμο για την παρούσα μελέτη, η οποία αποσκοπεί στην ενδελεχή προσέγγιση λειτουργικών παραμέτρων των ασθενών.

Ακολουθεί αναλυτική περιγραφή των εξειδικευμένων κλινικών εξετάσεων στις οποίες υποβλήθηκαν οι συμμετέχοντες στη μελέτη καθώς και του τρόπου επεξεργασίας των αποτελεσμάτων.

## **2.1 Ευαισθησία στη φωτεινή αντίθεση**

Η μέτρηση της CS πραγματοποιήθηκε με τη συσκευή **Mentor B-Vat II-SG** Video Acuity Tester (Mentor O&O. Inc., Norwell, MA, USA), με την οποία σχήματα διαφορετικών χωρικών συχνοτήτων και διαφορετικού contrast απεικονίζονται σε μία CRT (cathode ray tube) οθόνη μέσης φωτεινότητας ίσης με  $85 \text{ cd/m}^2$ . Η διαγώνιος της οθόνης ισούται με 28cm. Στην παρούσα μελέτη, οι ασθενείς έβλεπαν το ερέθισμα από απόσταση 3 m, επομένως αυτό καταλάμβανε περίπου  $5,3^\circ$  στο βυθό του οφθαλμού.

**Η ουδός ευαισθησίας στη φωτεινή αντίθεση μετρήθηκε σε πέντε χωρικές συχνότητες: 2, 3, 6, 12 and 20 cpd** (cycles per degree of visual angle). Ο προσδιορισμός της ουδού πραγματοποιήθηκε με την τεχνική της επιβεβλημένης επιλογής. Ζητήθηκε από τους ασθενείς να αναγνωρίσουν τον προσανατολισμό κάθε σχήματος, που μπορεί να είναι κάθετος ή πλάγιος. Η αντίθεση του προβαλλόμενου



ερεθίσματος μειωνόταν έπειτα από δύο σωστές απαντήσεις και αυξανόταν έπειτα από μία λάθος απάντηση. Είκοσι επίπεδα αντίθεσης, τα οποία κυμαίνονταν μεταξύ 0.10% και 98%, ήταν διαθέσιμα για κάθε χωρική συχνότητα. Έτσι, για κάθε οφθαλμό προέκυψε η καμπύλη της ευαισθησίας στη φωτεινή αντίθεση (CSF).

Από την επεξεργασία των αποτελεσμάτων της CS αποκλείστηκαν ασθενείς με κυστικό οίδημα ή ατροφικές αλλοιώσεις της ωχράς ή επιαμφιβληστροειδικές μεμβράνες που επηρεάζουν την ωχρά. Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν μόνον ασθενείς χωρίς θολερότητες του κρυσταλλοειδούς φακού ή με θολερότητες που δε θα επηρέαζαν σημαντικά την εξέταση. Επιπλέον, τα αποτελέσματα αφορούσαν ασθενείς που διατηρούσαν σχετικά καλή όραση, συγκεκριμένα BCVA > 0.5. Δεν συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με οπτική οξύτητα  $\leq 0.5$ , γιατί πιθανώς θα διέθεταν κάποιες από τις προαναφερθείσες ωχρικές βλάβες και επιπλέον η χαμηλή όραση θα επηρέαζε ουσιαστικά τα αποτελέσματα της CS. Επίσης, απορρίφθηκαν οι οφθαλμοί εκείνοι με διαθλαστική ανωμαλία που υπερέβαινε τις  $\pm 4.0D$  σφαίρωμα ή τις  $\pm 2.0D$  κύλινδρο. Ασθενείς που εμφάνιζαν άλλες νόσους του αμφιβληστροειδούς (πχ. διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια) αποκλείστηκαν από τις μετρήσεις. Έτσι, τα αποτελέσματα της CS αφορούσαν 42 οφθαλμούς.

Οι ασθενείς φορούσαν την κατάλληλη διαθλαστική διόρθωση για την απόσταση των 3 m. Η εξέταση πραγματοποιήθηκε σε μεσοπικές συνθήκες. Κάθε οφθαλμός εξεταζόταν ξεχωριστά και ο δεξιός οφθαλμός πάντοτε πρώτος. Τα ευρήματα από τους πάσχοντες οφθαλμούς συγκρίθηκαν με εκείνα από 34 οφθαλμούς 17 ατόμων (10 άνδρες και 7 γυναίκες) με ελεύθερο οφθαλμολογικό ιστορικό και BCVA  $\geq 0.9$ . Η μέση ηλικία της ομάδας ελέγχου ήταν 36 έτη (εύρος: 19-66). Κανείς από τους συμμετέχοντες δεν είχε υποβληθεί στη συγκεκριμένη διαδικασία στο παρελθόν.

## **2.2 Εξέταση της αντίληψης των χρωμάτων**

Ο έλεγχος της έγχρωμης όρασης πραγματοποιήθηκε με το **Farnsworth-Munsell (F-M) 100-Hue Test**, (Luneau Ophtalmologie, Paris). Κάθε οφθαλμός εξεταζόταν ξεχωριστά και ο δεξιός οφθαλμός εξεταζόταν κάθε φορά πρώτος. Οι τέσσερις ομάδες χρωματιστών πεσσών που περιλαμβάνει το test παρουσιάζονταν πάντοτε με την ίδια σειρά στους ασθενείς. Οι τελευταίοι έβλεπαν τους πεσσούς από απόσταση περίπου 40cm, φορώντας την κατάλληλη διαθλαστική διόρθωση. Κάθε

πεσσός καταλάμβανε γωνία 3,4° περίπου στο βυθό του οφθαλμού. Χρησιμοποιήθηκε λάμπα τύπου C που παρείχε φωτισμό ίσο με 1700 lx περίπου.

Η διαδικασία του test εξηγήθηκε σε κάθε ασθενή και πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τις οδηγίες του Farnsworth.<sup>109</sup> Έτσι, εξηγήθηκε ότι η τοποθέτηση κάθε σειράς πεσσών πρέπει να ολοκληρώνεται σε χρόνο 2 περίπου λεπτών. Ωστόσο, σε ασθενείς που αδυνατούσαν να τηρήσουν το συγκεκριμένο χρόνο, δόθηκε η δυνατότητα να ολοκληρώσουν την εξέταση σε όσο χρόνο χρειαζόταν σε κάθε περίπτωση. Ο αυξημένος αυτός χρόνος εξέτασης καταγραφόταν κάθε φορά από τον εξεταστή.

Ο συνολικός αριθμός των λαθών (**Total Error Score, TES**) υπολογίστηκε σύμφωνα με τις οδηγίες του Farnsworth.<sup>109</sup> Σχηματίστηκε για κάθε οφθαλμό το αντίστοιχο **πολικό διάγραμμα** και ο **άξονας σύγχυσης** προσδιορίστηκε μετά από επισκόπηση του διαγράμματος. Το TES κάθε οφθαλμού θεωρήθηκε φυσιολογικό ή μη, με βάση το φυσιολογικό εύρος τιμών που έχει προταθεί από τον Verriest,<sup>110</sup> το οποίο λαμβάνει υπόψη την ηλικία του εξεταζομένου.

Από την επεξεργασία των αποτελεσμάτων του test αποκλείστηκαν ασθενείς οι οποίοι: α) είχαν ιδιαίτερα χαμηλή οπτική οξύτητα (<0.05), β) αδυνατούσαν να ανταπεξέλθουν στις απαιτήσεις της εξέτασης πχ. λόγω πολύ μικρής (<10 ετών) ή μεγάλης (>80 ετών) ηλικίας, γ) εμφάνιζαν κυστικό οίδημα ή επιαμφιβληστροειδική μεμβράνη που επηρέαζε την ωχρά, δ) έπασχαν από άλλη νόσο του αμφιβληστροειδούς, ε) εμφάνιζαν καταρράκτη που θα μπορούσε να επηρεάσει σημαντικά την εξέταση. Κανείς από τους συμμετέχοντες δεν ήταν εξοικειωμένος με τη διαδικασία της εξέτασης στο παρελθόν.

### **2.3 Εξέταση οπτικών πεδίων**

Η εξέταση των οπτικών πεδίων πραγματοποιήθηκε με το αυτόματο περίμετρο **Humphrey Field Analyzer** (Carl Zeiss Ophthalmic Systems Inc., Dublin, CA, USA). Ο εξεταστής εξηγούσε πάντοτε αναλυτικά και με τον ίδιο τρόπο τη διαδικασία στους ασθενείς. Κάθε οφθαλμός εξεταζόταν ξεχωριστά και ο δεξιός οφθαλμός πάντοτε πρώτος. Οι ασθενείς φορούσαν την κατάλληλη διαθλαστική διόρθωση. Χρησιμοποιήθηκε η τεχνική SITA-Standard και λευκός στόχος μεγέθους III.

Επιλέχθηκε το πρόγραμμα **Central 30-2** για ένα πρώτο screening των ασθενών. Στο εκτυπωμένο αποτέλεσμα μελετήθηκαν οι τιμές της ευαισθησίας σε dB, η total και η pattern deviation, οι δείκτες MD και PSD, καθώς και οι δείκτες

αξιοπιστίας της εξέτασης (ψευδώς αρνητικά και ψευδώς θετικά αποτελέσματα, απώλεια προσήλωσης). Οπτικά πεδία με >10% ψευδώς αρνητικές απαντήσεις ή >20% ψευδώς θετικές ή απώλεια προσήλωσης >20% θεωρήθηκαν μη αξιόπιστα και δεν συμπεριλήφθηκαν στην επεξεργασία των αποτελεσμάτων. Οφθαλμοί με οπτική οξύτητα <0.025 δεν υποβλήθηκαν σε εξέταση οπτικών πεδίων με το περίμετρο Humphrey. Επίσης, στην παρούσα εργασία δεν συμπεριλαμβάνονται τα οπτικά πεδία ατόμων με καταρράκτη που θα μπορούσε να επηρεάσει σημαντικά την εξέταση.

Ασθενείς που παρουσίαζαν αλλοιώσεις κεντρικά στο οπτικό πεδίο με το 30-2 πρόγραμμα καθώς και εκείνοι με κλινική εικόνα συμβατή με δυστροφία της ωχράς, υποβάλλονταν σε εξέταση και με το **Central 10-2** πρόγραμμα. Έτσι, καθορίζονταν με μεγαλύτερη ακρίβεια οι μεταβολές στην ευαισθησία του αμφιβληστροειδούς στην περιοχή της ωχράς.

Άτομα με πιθανή γενικευμένη δυστροφία (πχ. RP) ή αλλοιώσεις που εντοπίζονταν περιφερικά στο πρόγραμμα 30-2, υποβάλλονταν σε εξέταση και με το **Peripheral 60-4** πρόγραμμα. Σε κάθε περίπτωση ασθενούς που εξετάζονταν με περισσότερα του ενός προγράμματα, οι εξετάσεις πραγματοποιούνταν σε διαφορετικές επισκέψεις ή κατά την ίδια επίσκεψη, με διαλείμματα τουλάχιστον 10 λεπτών. Άτομα τα οποία αδυνατούσαν να διατηρήσουν σταθερή προσήλωση (εμφάνιζαν fixation losses >20% στο πρόγραμμα 30-2) δεν υποβάλλονταν σε εξετάσεις με επιπλέον προγράμματα.

Σε ορισμένες περιπτώσεις όπου ήταν επιθυμητός ο έλεγχος ολόκληρου του περιφερικού πεδίου με τρόπο γρήγορο και αποτελεσματικό (μη ικανοποιητική συνεργασία/χαμηλή όραση) πραγματοποιήθηκε κινητική περιμετρία με το περίμετρο **Goldmann**. Συνήθως επρόκειτο για ασθενείς με RP, όπου οι αλλοιώσεις μπορεί να αφορούν οποιοδήποτε τμήμα του περιφερικού πεδίου. Χρησιμοποιήθηκαν οι στόχοι: V<sub>4e</sub>, III<sub>4e</sub>, II<sub>4e</sub>, I<sub>4e</sub> και I<sub>2e</sub>.

#### **2.4 Φωτογραφία βυθού - Φλουροαγγειογραφία**

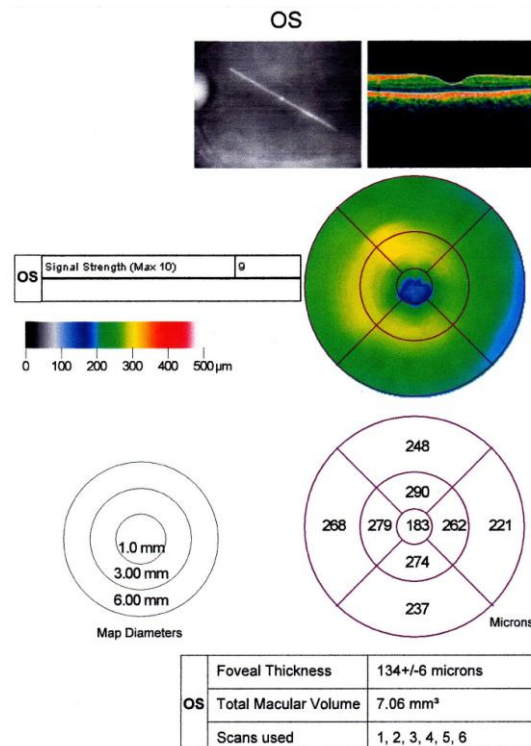
Η φωτογράφιση του βυθού των ασθενών και η φλουροαγγειογραφία πραγματοποιήθηκαν με την κάμερα βυθού Topcon TRC-50IX (Topcon Corporation, Tokyo, Japan). Ελήφθησαν φωτογραφίες έγχρωμες καθώς και ανέρυθρες (πράσινο φως). Χρησιμοποιήθηκε γωνία σάρωσης 30° σε όλες τις περιπτώσεις και, σε περιπτώσεις δυστροφιών της ωχράς, επιπλέον γωνία 15°.

Αγγειογραφία με ενδοφλέβια έγχυση 5ml διαλύματος 10% sodium fluorescein πραγματοποιήθηκε στους ασθενείς με πιθανή διάγνωση δυστροφίας της ωχράς ή δυστροφίας κωνίων/κωνίων – ραβδίων καθώς και σε ορισμένα άτομα με RP στα οποία ήταν εμφανής πρόιμη προσβολή της ωχράς.

## **2.5 Οπτική τομογραφία συνοχής**

Στους ασθενείς πραγματοποιήθηκε σάρωση της περιοχής της ωχράς με το **Stratus OCT 3000** (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA). Χρησιμοποιήθηκε το πρωτόκολλο **Macular Thickness Map**, το οποίο περιλαμβάνει έξι διαδοχικές σαρώσεις μήκους 6mm η καθεμιά, που διέρχονται από το κεντρικό βοθρίο. Οι σαρώσεις διατάσσονται ακτινωτά με κέντρο το κεντρικό βοθρίο, απέχοντας 30° μεταξύ τους.

Για την ανάλυση των αποτελεσμάτων χρησιμοποιήθηκε το πρωτόκολλο **Retinal Thickness/Volume**, με το οποίο υπολογίζεται αυτόματα το μέσο πάχος του αμφιβληστροειδούς σε 9 περιοχές: έναν κεντρικό κύκλο διαμέτρου 1mm το κέντρο του οποίου συμπίπτει με το σημείο όπου συναντώνται οι 6 τομές (**Foveal thickness, FT**), και 8 πιο περιφερικές περιοχές που βρίσκονται εντός δύο κύκλων ομόκεντρων με τον κεντρικό (Εικ.2.5.1). Επίσης, υπολογίζεται το μέσο πάχος του αμφιβληστροειδούς στο σημείο που αποτελεί το κέντρο των τριών κύκλων (**Central Foveal Thickness, CFT**). Τα αποτελέσματα για κάθε οφθαλμό αξιολογήθηκαν σύμφωνα με τη βάση φυσιολογικών δεδομένων που διαθέτει η Carl Zeiss για το συγκεκριμένο μηχάνημα (Stratus software version 5.0).



**Εικόνα 2.5.1.** Πρωτόκολλο ανάλυσης Retinal Thickness Volume του Stratus OCT.

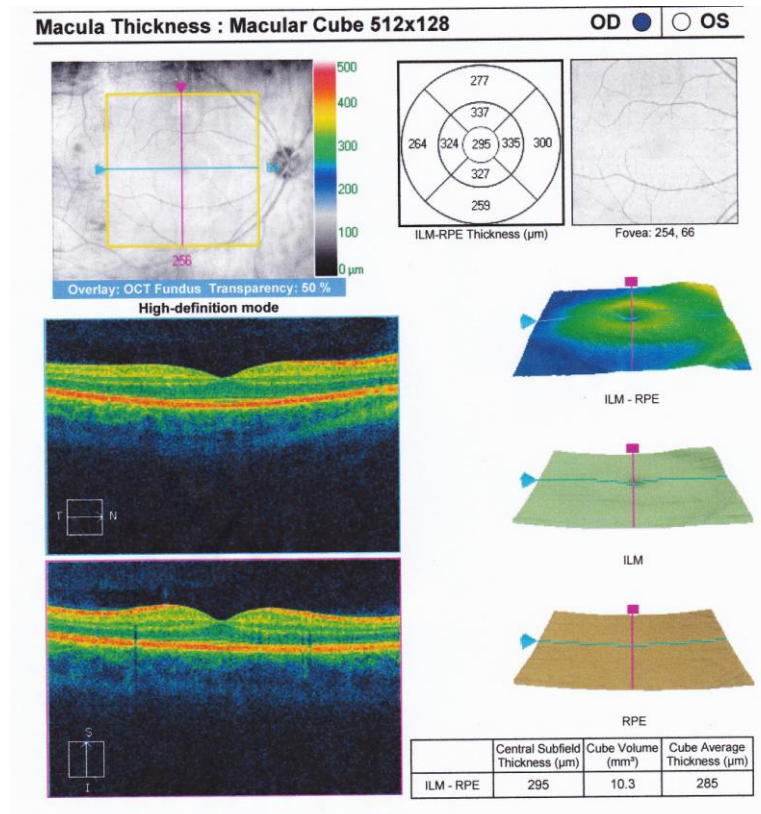
Από το 2010 και έπειτα οι ασθενείς εξετάστηκαν και/με spectral domain OCT, και συγκεκριμένα με τη συσκευή **Cirrus HD-OCT 4000** (Carl Zeiss Meditec, Dublin, California, USA) που έχει αξονική διακριτική ικανότητα της τάξης των 5 $\mu$ m. Χρησιμοποιήθηκαν δύο πρωτόκολλα σάρωσης (εικόνες 2.5.2, 2.5.3):

α) το **Macular Cube 512 x 128**, όπου μία περιοχή 6 $\times$ 6 mm<sup>2</sup> αμφιβληστροειδούς σαρώνεται με 128 οριζόντιες τομές, καθεμιά από τις οποίες αποτελείται από 512 σαρώσεις τύπου A,

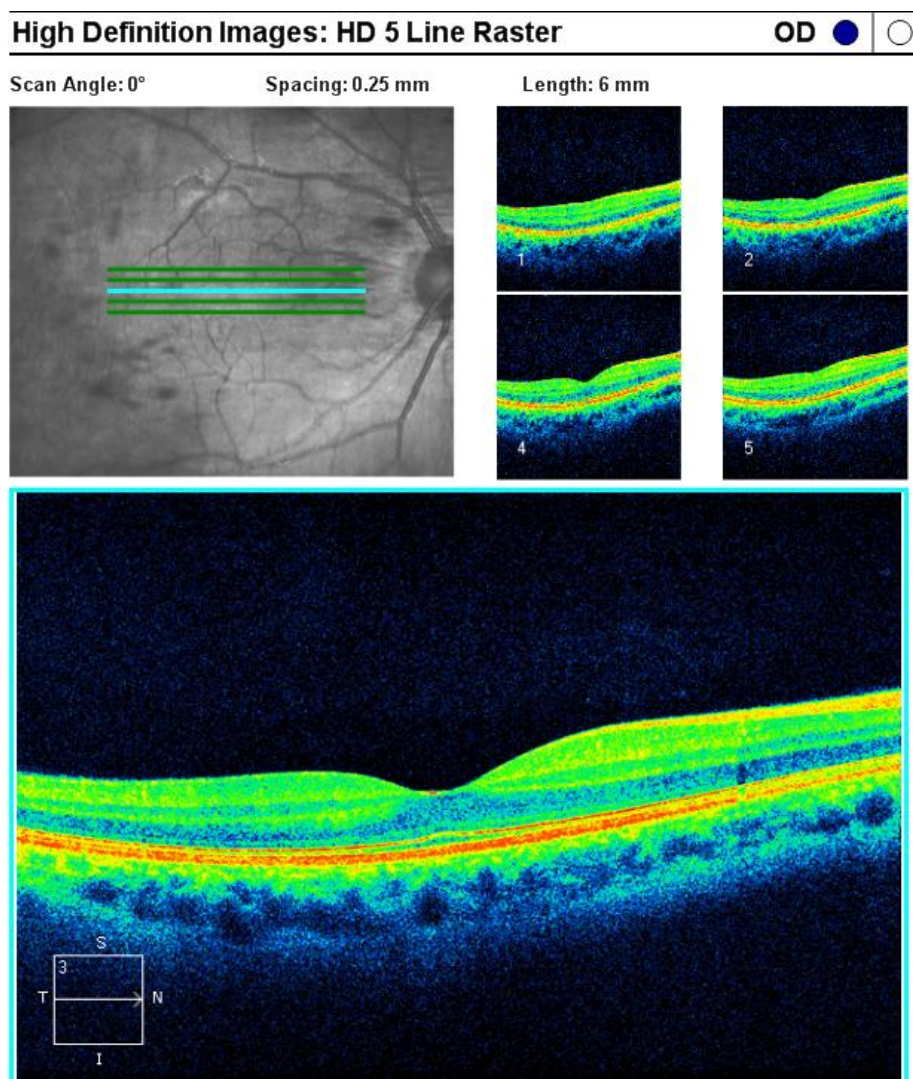
β) το **HD 5-Line Raster** πρωτόκολλο, που παρέχει ακόμη καλύτερη ανάλυση (αποτελείται από 5 τομές, καθεμιά από τις οποίες περιλαμβάνει 4096 A-scans), βελτιώνοντας έτσι την απεικόνιση των στιβάδων του αμφιβληστροειδούς.

Το Macular Cube 512 x 128 πρωτόκολλο παρέχει τη δυνατότητα αυτόματου υπολογισμού του μέσου πάχους του αμφιβληστροειδούς σε 9 διαφορετικές περιοχές, συμπεριλαμβανομένης μίας κεντρικής που αποτελεί κύκλο διαμέτρου 1mm [central Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) subfield: **Central Subfield Thickness, (CST)**]. Οι υπόλοιπες 8 περιοχές ανήκουν σε δύο κύκλους ομόκεντρους με τον κεντρικό. Επιπλέον, με το συγκεκριμένο πρωτόκολλο, υπολογίζονται αυτόματα ο μέσος όγκος του αμφιβληστροειδούς στην περιοχή των 6 $\times$ 6 mm<sup>2</sup> που

καταλαμβάνει η σάρωση (**Cube Volume, CV**) και το μέσο πάχος του αμφιβληστροειδούς στην ίδια περιοχή (**Cube Average Thickness, CAT**).



**Εικόνα 2.5.2.** Ανάλυση σάρωσης που πραγματοποιήθηκε με το Macular Cube 512 x 128 πρωτόκολλο του Cirrus SD-OCT. Περιλαμβάνονται οι τιμές CST, CV και CAT.

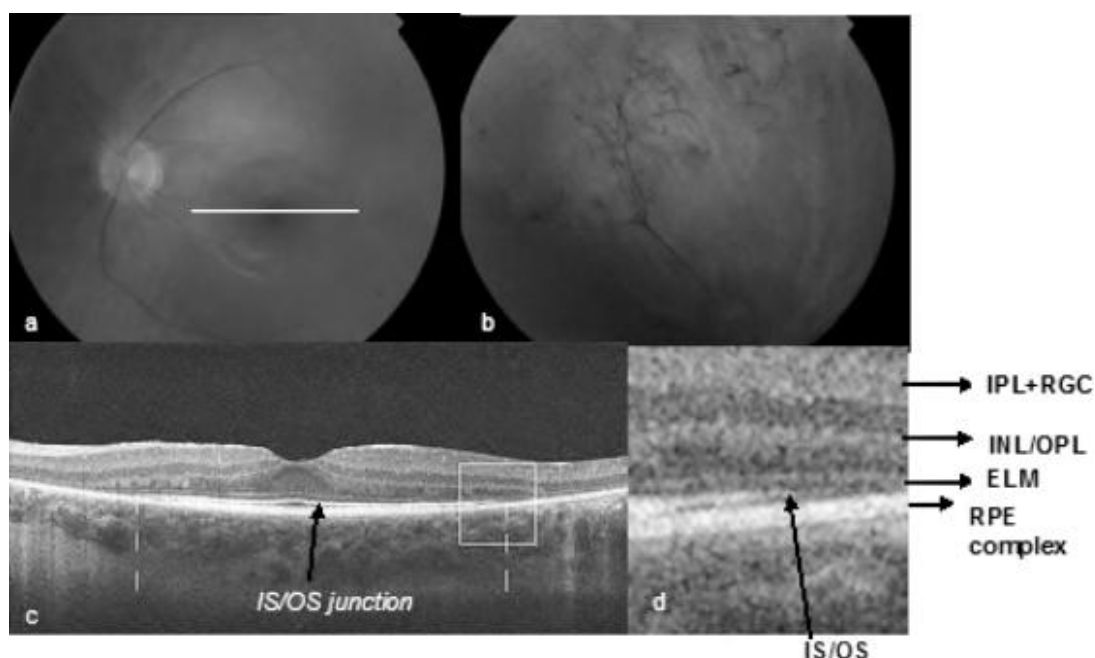


**Εικόνα 2.5.3.** Ανάλυση σάρωσης που πραγματοποιήθηκε με το HD 5-line raster πρωτόκολλο. Από τις 5 τομές που περιλαμβάνει κάθε φορά το συγκεκριμένο πρωτόκολλο, χρησιμοποιήθηκε για τις περεταίρω μετρήσεις εκείνη που διέρχεται από το κέντρο του βοθρίου (σε μεγέθυνση).

Το πρωτόκολλο HD Five Line Raster χρησιμοποιήθηκε για να μελετηθεί η μορφολογία των στιβάδων του αμφιβληστροειδούς, ιδιαίτερα των εξωτερικών. Με το συγκεκριμένο πρωτόκολλο, αναγνωρίζεται με σχετική ευκολία η υπερανακλαστική γραμμή που θεωρείται ότι αντιστοιχεί στην ένωση του έσω με το έξω τμήμα των φωτούποδοχέων, γνωστή ως **inner segment/outer segment (IS/OS) junction**. Πρόσφατες μελέτες συνδέουν την ακεραιότητα της IS/OS junction με τη λειτουργία του κεντρικού αμφιβληστροειδούς, στις δυστροφίες και σε άλλες νόσους που αφορούν κυρίως την περιοχή της ωχράς.<sup>72, 111-113</sup>



Σε ασθενείς με RP, η γραμμή αυτή συνήθως φαίνεται σχεδόν φυσιολογική στο κέντρο της ωχράς, ενώ διακόπτεται ή εξαφανίζεται πιο περιφερικά.<sup>114, 115</sup> Στην παρούσα μελέτη, σε όσους ασθενείς με RP η IS/OS junction line φαινόταν ακέραια στο κέντρο της ωχράς, μετρήθηκε το οριζόντιο μήκος της (απόσταση από το ρινικό ως το κροταφικό όριο) με τη βοήθεια κέρσορα που διαθέτει το λογισμικό του OCT. Σε ασθενείς με δυστροφίες της ωχράς/CD/CRD, η IS/OS συνήθως φαίνεται να λείπει στο κέντρο ή σε ολόκληρη την περιοχή της ωχράς.<sup>72, 116, 117</sup> Στην παρούσα μελέτη, υπολογίστηκε το οριζόντιο μήκος της κεντρικής περιοχής όπου λείπει η IS/OS στην κατηγορία αυτή παθήσεων. Για την καλύτερη αναγνώριση της IS/OS, χρησιμοποιήθηκαν εικόνες στην κλίμακα του γκρι.<sup>118</sup>



**Εικόνα 2.5.4.** Φωτογραφίες βυθού (a και b) του AO ασθενούς με RP. Τομή που ελήφθη με το Spectral-domain OCT (c) και αντιστοιχεί στη λευκή γραμμή που φαίνεται στο εικονίδιο a. Μετρήθηκε το μήκος της γραμμής της IS/OS junction στην περιοχή που ορίζεται από τις διακεκομμένες γραμμές. Εικόνα σε μεγέθυνση (d) του σημείου όπου η IS/OS junction line παύει να είναι ορατή. **IPL**: inner plexiform layer, **RGC**: retinal ganglion cells, **INL**: inner nuclear layer, **OPL**: outer plexiform layer, **ELM**: external limiting membrane, **IS/OS**: inner segment/outer segment junction, **RPE**: retinal pigment epithelium.



Και στα δύο πρωτόκολλα η σάρωση έγινε με οριζόντιες τομές που διέρχονταν από το κέντρο της ωχράς. Για κάθε οφθαλμό επιλέχθηκε μία τομή από κάθε πρωτόκολλο, εκείνη που ήταν καλύτερα εστιασμένη στο κέντρο της ωχράς και παράλληλα είχε ικανοποιητική ποιότητα σήματος (>7).

Οι μετρήσεις του πάχους του αμφιβληστροειδούς των ασθενών με το SD-OCT συγκρίθηκαν με εκείνες 62 οφθαλμών από 31 υγιή άτομα, 17 γυναίκες και 14 άντρες, ηλικίας 11-77 ετών (median: 58 έτη).

## **2.6 Ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος**

Στους ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη διενεργήθηκε ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος με τη συσκευή **EP-1000 Pro & Multifocal**, 3.0.2 version, (TOMEY GmbH, Erlangen, Germany) (εικόνα 2.6.1). Η τελευταία είναι εναρμονισμένη με τα πρότυπα της **I.S.C.E.V** και περιλαμβάνει:

- α) θόλο τύπου Ganzfeld, όπου προβάλλεται το οπτικό ερέθισμα,
- β) εξωτερική οθόνη CRT 21" για την καταγραφή VEP / multifocal ERG,
- γ) ενισχυτή σήματος P2CH (2 κανάλια),
- δ) ηλεκτρονικό υπολογιστή, στην οθόνη του οποίου προβάλλεται η κυματομορφή του καταγραφόμενου σήματος. Το λογισμικό της συσκευής παρέχει τη δυνατότητα περαιτέρω ανάλυσης του σήματος.

Οι εξετάσεις πραγματοποιήθηκαν σε ειδικά διαμορφωμένο χώρο, σκοτεινό και ηλεκτρικά μονωμένο.



**Εικόνα 2.6.** Η συσκευή ηλεκτροφυσιολογίας EP-1000 Pro & Multifocal (TOMEY, Germany).

### 2.6.1. Full-field ΗΑΓ

Η εξέταση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τα πρότυπα της I.S.C.E.V (2008).<sup>83</sup> Χρησιμοποιήθηκε σύστημα ηλεκτροδίων καταγραφής τύπου **DTL** (TE-1000 electrode, TOMÉY, Germany)(εικόνα 2.6.1). Κάθε τέτοιο ηλεκτρόδιο περιλαμβάνει αγωγίμη ίνα συνολικού μήκους 80m περίπου, από την οποία λίγα cm χρησιμοποιούνται για κάθε εξέταση. Το τμήμα αυτό της ίνας τέμνεται και απορρίπτεται μετά το τέλος της διαδικασίας.

Τα ηλεκτρόδια καταγραφής, ένα για κάθε οφθαλμό, τοποθετούνταν σε επαφή με το βολβικό επιπεφυκότα, όσο το δυνατόν πιο κοντά στον κερατοειδή. Ο τύπος αυτός ηλεκτροδίων γίνεται πολύ καλά ανεκτός από τον εξεταζόμενο, χωρίς να είναι απαραίτητη η χρήση τοπικού αναισθητικού. Επιπλέον, όταν τοποθετηθούν σωστά, τα συγκεκριμένα ηλεκτρόδια χαρακτηρίζονται από χαμηλές ηλεκτρικές αντιστάσεις.

Τα ηλεκτρόδια αναφοράς τοποθετούνταν κροταφικά κάθε οφθαλμού, κοντά στο έξω όριο του κόγχου, σε επαφή με το δέρμα, το οποίο προηγουμένως είχε καθαριστεί με ειδικό gel απολέπισης (Nuprep Skin Prep Gel, Weaver and co., CO, USA). Στη μεταλλική επιφάνεια του ηλεκτροδίου, η οποία ερχόταν σε επαφή με το δέρμα, τοποθετούνταν ποσότητα ειδικής πάστας που αυξάνει την αγωγιμότητα (Ten20 conductive paste, Weaver and co., CO, USA).

Τέλος, το ηλεκτρόδιο της γείωσης τοποθετούνταν στο λοβίο του δεξιού/αριστερού ωτός, μετά από κατάλληλο καθαρισμό του δέρματος και εφαρμογή αγωγίμης πάστας.



**Εικόνα 2.6.1.** Το σύστημα ηλεκτροδίων τύπου DTL που χρησιμοποιήθηκε για την καταγραφή full field ERG, pattern ERG και multifocal ERG.

Απαραίτητη προϋπόθεση για την καταγραφή ΗΑΓ ήταν η επίτευξη σταθερών αντιστάσεων όλων των ηλεκτροδίων, μεγέθους  $\leq 5\text{K}\Omega$ . Οι κόρες του εξεταζομένου ήταν απαραίτητο να βρίσκονται σε πλήρη μυδρίαση. Αμέσως μετά την τοποθέτηση των ηλεκτροδίων, ακολουθούσε παραμονή του ασθενούς σε σκοτεινό χώρο για τουλάχιστον 30min. Στην περίπτωση που κάποιος ασθενής είχε υποβληθεί προηγουμένως σε παρατεταμένη έκθεση σε δυνατό φως (πχ. φωτογραφία βυθού), το ΗΑΓ πραγματοποιούνταν τουλάχιστον 2 ώρες αργότερα.

Η διέγερση του αμφιβληστροειδούς γινόταν με full field (Ganzfeld) τρόπο, με τη βοήθεια της σφαίρας τύπου Ganzfeld της συσκευής καταγραφής. **Το ΗΑΓ περιλάμβανε 6 διαδοχικές απαντήσεις:** α) dark-adapted 0.01 ERG, β) dark-adapted 3.0 ERG, γ) dark-adapted 10.0 ERG, δ) dark-adapted 3.0 OPs, ε) light-adapted 3.0 ERG [προηγήθηκε προσαρμογή στο φως ( $30\text{ cd}\cdot\text{m}^{-2}$ ) διάρκειας 10 λεπτών], στ) light-adapted 3.0 flicker ERG.

Τα μεταλλικά τμήματα των ηλεκτροδίων, τα οποία έρχονται σε επαφή με το δέρμα, απολυμαίνονταν κάθε φορά με διάλυμα αιθανόλης. Επιπλέον, για την αποφυγή τυχόν μολύνσεων, γινόταν εφάπαξ ενστάλαξη κολλυρίου tobramycin 3mg/g, μετά το τέλος κάθε εξέτασης.

Σε κάθε καταγραφή ΗΑΓ υπολογίστηκαν, με τη βοήθεια του λογισμικού της συσκευής, το εύρος και ο χρόνος μέγιστης ανάπτυξης του κύματος α και του κύματος β, για όλες τις απαντήσεις εκτός των Oscillatory potentials. Όσον αφορά τα τελευταία, μετρήθηκαν α) το άθροισμα του εύρους των τριών μεγαλύτερων θετικών επαυμάτων P1, P2 και P3 και β) ο χρόνος από την προβολή του ερεθίσματος έως την κορυφή του P1. Το εύρος κάθε επάυματος μετρήθηκε από την προηγούμενη αρνητική κορυφή. Τα αποτελέσματα των ασθενών αξιολογήθηκαν με βάση τις αντίστοιχες τιμές που προέκυψαν από την εξέταση 15 φυσιολογικών ατόμων (9 γυναίκες και 6 άντρες, ηλικίας 10-66 ετών, μέσος όρος: 45 έτη).

Ο ρόλος του ffERG στη διάγνωση και κατηγοριοποίηση των δυστροφιών στην παρούσα εργασία ήταν καθοριστικός. Περιπτώσεις όπου υπήρχε καθυστέρηση στο α κύμα ή στο α και β κύμα στο ffERG θεωρήθηκαν ότι αντιστοιχούν σε δυστροφία που προσβάλλει διάχυτα τους φωτούποδοχείς. Όταν οι αλλοιώσεις επηρέαζαν περισσότερο τις απαντήσεις όπου κυριαρχούν τα ραβδία (dark-adapted 0.01 και dark-adapted 3.0 ERGs) σε σχέση με εκείνες όπου κυριαρχεί το σύστημα των κωνίων (light-adapted 3.0 ERG), τέθηκε η διάγνωση της δυστροφίας ραβδίων-

κωνίων. Στην αντίστροφη περίπτωση όπου οι αλλοιώσεις στο ffERG ήταν περισσότερο εμφανείς στο light-adapted 3.0 ERG, τέθηκε η διάγνωση της δυστροφίας κωνίων-ραβδίων. Στις περιπτώσεις όπου οι απαντήσεις των κωνίων ήταν σαφώς παθολογικές, ενώ εκείνες των ραβδίων ήταν φυσιολογικές ή σχεδόν φυσιολογικές, τέθηκε η διάγνωση της αμιγούς (διάχυτης) δυστροφίας κωνίων.

Σε ασθενείς όπου το ffERG ήταν φυσιολογικό ή εμφάνιζε διαταραχή που αφορούσε περισσότερο το εύρος των κυμάτων και όχι τους χρόνους μέγιστης ανάπτυξης, τέθηκε η διάγνωση δυστροφίας που προσβάλλει (τουλάχιστον τη στιγμή της εξέτασης) μία εντοπισμένη περιοχή -συνήθως την ωχρά- και όχι διάχυτα τον αμφιβληστροειδή. Στους ασθενείς αυτούς, η διάγνωση στοιχειοθετήθηκε περαιτέρω με τη βοήθεια του pattern ή/και του multifocal ERG.

Τέλος, στους ασθενείς εκείνους όπου οι σκοτοπικές απαντήσεις επηρεάζονταν στον ίδιο βαθμό με τις φωτοπικές ή και οι δύο κατηγορίες ήταν εξαιρετικά μειωμένες έως σβησμένες, η διαφορική διάγνωση μεταξύ της διάχυτης δυστροφίας ραβδίων-κωνίων και της δυστροφίας κωνίων-ραβδίων στηρίχθηκε σε μεγάλο βαθμό στο ατομικό και οικογενειακό ιστορικό του ασθενούς, στα ευρήματα των λοιπών ηλεκτροφυσιολογικών και άλλων εξετάσεων καθώς και στα ευρήματα από την εξέταση συγγενών οι οποίοι επίσης εμφάνιζαν τη νόσο.

### **2.6.2. Pattern HAIΓ**

Η καταγραφή pattern ERG (PERG) έγινε σύμφωνα με τις οδηγίες της I.S.C.E.V (2007).<sup>95</sup> Χρησιμοποιήθηκε ο ίδιος τύπος ηλεκτροδίων όπως στο full field ERG (τα ηλεκτρόδια αυτά δεν αλλοιώνουν την ποιότητα της εικόνας) και η τοποθέτησή τους στους ασθενείς έγινε κατά τον ίδιο ακριβώς τρόπο.

Η εξέταση πραγματοποιήθηκε χωρίς μυδρίαση. Οι ασθενείς, όταν ήταν απαραίτητο, φορούσαν την κοντινή τους διόρθωση (η οθόνη προβολής του ερεθίσματος απέχει 30cm από τους οφθαλμούς). Η πραγματοποίηση του PERG έγινε διόφθαλμα, εκτός από τις περιπτώσεις όπου υπήρχε στραβισμός ή φορία (οπότε κάθε οφθαλμός εξετάστηκε ξεχωριστά).

Πριν την πραγματοποίηση του PERG, ο εξεταστής εξηγούσε στους ασθενείς ότι πρέπει να διατηρούν σταθερή προσήλωση, αποφεύγοντας τους συχνούς βλεφαρισμούς. Επειδή το PERG είναι ένα πολύ μικρό σήμα της τάξεως των 2-8μV και η καταγραφή του είναι τεχνικά απαιτητική, πραγματοποιήθηκαν 2-3 επαναλήψεις για κάθε εξέταση, ώστε να επιβεβαιωθεί η εγκυρότητα του αποτελέσματος.

Η εξέταση πραγματοποιήθηκε με pattern reversal ερέθισμα. Χρησιμοποιήθηκε ασπρόμαυρη σκακιέρα διαστάσεων 14,5 x 19,3cm σε απόσταση 30cm, η οποία καταλαμβάνει περίπου 13,6° του οπτικού πεδίου. Το μέγεθος των τετραγώνων της σκακιέρας ήταν 0.76°. Το contrast του ερεθίσματος ήταν 100%.

Για κάθε καταγραφή υπολογίστηκαν, με τη βοήθεια του λογισμικού του μηχανήματος, το εύρος και ο χρόνος μέγιστης ανάπτυξης των επαρμάτων N35, P50 και N95. Η εξέταση με PERG έγινε στους ασθενείς με πιθανή διάγνωση δυστροφίας της ωχράς. Εξαιρέθηκαν τα άτομα με οπτική οξύτητα <0.05, τα οποία αδυνατούσαν να αναγνωρίσουν το σημείο προσήλωσης. Τα αποτελέσματα των ασθενών συγκρίθηκαν με εκείνα 10 φυσιολογικών ατόμων που υποβλήθηκαν στην ίδια εξέταση. Επρόκειτο για 6 γυναίκες και 4 άντρες, ηλικίας 10-66 ετών (μέσος όρος: 44 έτη).

### **2.6.3. Multifocal ERG**

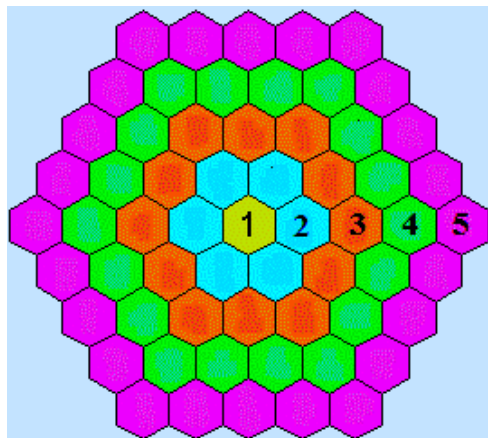
Η λήψη πολυεστιακών ΗΑΓ έγινε σύμφωνα με τα πρότυπα της I.S.C.E.V (2007).<sup>119</sup> Το είδος των ηλεκτροδίων που χρησιμοποιήθηκαν και ο τρόπος τοποθέτησής τους ήταν όμοια όπως στο full field και στο pattern ERG. Οι εξεταζόμενοι είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε ενστάλαξη μυδριατικών κολλυρίων, με σκοπό την επίτευξη μέγιστης μυδρίασης. Επιπλέον, παρέμεναν σε συνήθη φωτισμό δωματίου για τουλάχιστον 15min πριν την εξέταση (60min στις περιπτώσεις όπου είχε προηγηθεί έκθεση σε έντονο φως).

Κατά τη διάρκεια της εξέτασης, οι ασθενείς φορούσαν την απαραίτητη διαθλαστική διόρθωση. Το ερέθισμα προβαλλόταν σε εξωτερική οθόνη τύπου CRT με συχνότητα 63Hz και αποτελούνταν από 61 εξαγωνικά σχήματα. Η απόσταση της οθόνης από τους οφθαλμούς ήταν 28.6cm, επομένως το ερέθισμα καταλάμβανε συνολικά 27.7° οπτικού πεδίου. Η εξέταση πραγματοποιήθηκε ξεχωριστά για κάθε οφθαλμό, ξεκινώντας πάντοτε από το δεξιό. Κατά την καταγραφή του mfERG, ο περιβάλλον φωτισμός ήταν περίπου 40 Lux.

Ο συνολικός χρόνος καταγραφής διαιρέθηκε σε μικρότερα τμήματα (επαναλήψεις) διάρκειας περίπου 35sec, ώστε να δίνεται η δυνατότητα στους ασθενείς να αναπαύονται έως την επανεκκίνηση της καταγραφής. Επιπλέον, στα μεσοδιαστήματα αυτά, ο εξεταστής μπορούσε να ελέγξει την ποιότητα της τελευταίας καταγραφής και να την απορρίψει σε περίπτωση που το έκρινε απαραίτητο. Το σύνολο των επαναλήψεων ήταν τουλάχιστον 8 για κάθε οφθαλμό.

Η διατήρηση ικανοποιητικής και σταθερής προσήλωσης από τον εξεταζόμενο είναι καθοριστικής σημασίας για τη λήψη αξιόπιστων mfERG. Για το λόγο αυτό, εξηγήθηκε στους συμμετέχοντες η σπουδαιότητα της σταθερής προσήλωσης και ο εξεταστής παρατηρούσε τον ασθενή καθ' όλη τη διάρκεια της καταγραφής, προκειμένου να βεβαιωθεί για την ποιότητα της προσήλωσης.

Αξιολογήθηκε το σύνολο των κυματομορφών που προέκυψαν από κάθε οφθαλμό, ώστε να εντοπιστούν περιοχές του κεντρικού αμφιβληστροειδούς με μειωμένη λειτουργία. Με τη βοήθεια του λογισμικού του μηχανήματος, υπολογίστηκαν το εύρος και ο χρόνος μέγιστης ανάπτυξης των επαρμάτων N1 και P1 για κάθε επιμέρους εξαγωνική περιοχή καθώς και ο μέσος όρος αυτών, που αντιστοιχεί στην περιοχή που καταλαμβάνουν συνολικά τα 61 σχήματα. Επιπλέον, τα αποτελέσματα ομαδοποιήθηκαν σε πέντε περιοχές: μία κεντρική και τέσσερις ομόκεντρους δακτυλίους οι οποίοι την περιβάλλουν (εικόνα 2.6.2). Για κάθε μία από τις περιοχές αυτές, υπολογίστηκε ο μέσος όρος του χρόνου εμφάνισης και του εύρους της P1. Το τελευταίο, όταν διαιρείται με την επιφάνεια από την οποία προέρχεται, προκύπτει ένα νέο μέγεθος που αντιπροσωπεύει την πυκνότητα των απαντήσεων (response density), μετριέται σε  $nV/deg^2$  και χρησιμοποιείται ευρέως στην κλινική ηλεκτροφυσιολογία.



**Εικόνα 2.6.2.** Το λογισμικό του μηχανήματος παρέχει τη δυνατότητα διαίρεσης της συνολικής περιοχής που καταλαμβάνει το mfERG (30° περίπου) σε 5 επιμέρους περιοχές: μία κεντρική και 4 δακτυλίους (αριθμοί 1 έως 5 - διαφορετικά χρώματα στο σχήμα). Οι απαντήσεις που προέρχονται από κάθε περιοχή αναλύονται ξεχωριστά.

Σε εξέταση με πολυεστιακό ΗΑΓ υποβλήθηκαν:

α) πάσχοντες από διάχυτες δυστροφίες του αμφιβληστροειδούς, ώστε να εξακριβωθεί η συμμετοχή του κεντρικού αμφιβληστροειδούς,

β) πάσχοντες από δυστροφίες της ωχράς, για την ακριβέστερη, τοπογραφική μελέτη της λειτουργίας της ωχράς και

γ) άτομα με οπτική οξύτητα  $\geq 0.05$ , τα οποία είχαν τη δυνατότητα προσήλωσης στον αντίστοιχο στόχο.

Τα αποτελέσματα συγκρίθηκαν με τα αντίστοιχα 10 φυσιολογικών ατόμων (5 άντρες και 5 γυναίκες ηλικίας 31-73 ετών, μέσος όρος: 45 έτη).

#### **2.6.4. Ηλεκτροοφθαλμογράφημα**

Η εξέταση με ΗΟΓ πραγματοποιήθηκε κυρίως σε περιπτώσεις υποψίας νόσου του Best ή λεκιθόμορφης δυστροφίας των ενηλίκων, σύμφωνα με τα standards της I.S.C.E.V (2006).<sup>104</sup> Χρησιμοποιήθηκαν δερματικά ηλεκτρόδια όπως και κατά την εξέταση με VEP (εικόνα 2.6.3). Το ηλεκτρόδιο καταγραφής τοποθετούνταν κοντά στον έσω κανθό κάθε οφθαλμού και το ηλεκτρόδιο αναφοράς κοντά στον αντίστοιχο έξω κανθό. Το ηλεκτρόδιο της γείωσης τοποθετούνταν στο λοβίο ενός εκ των ώτων.



**Εικόνα 2.6.3.** Τα δερματικά ηλεκτρόδια που χρησιμοποιήθηκαν για την καταγραφή ΗΟΓ και VEP.

Οι ασθενείς παρέμεναν σε συνήθη φωτισμό δωματίου για διάστημα περίπου μίας ώρας πριν την εξέταση. Οι δύο οφθαλμοί εξετάζονταν ταυτόχρονα. Οι κόρες

βρίσκονταν στη μέγιστη δυνατή μυδρίαση. Μετά το τέλος της εξέτασης, γινόταν προσεκτική επισκόπηση της κυματομορφής και τροποποίηση (όταν κρινόταν απαραίτητο) της θέσης όπου είχαν αυτόματα εντοπισθεί από τον ηλεκτρονικό υπολογιστή το light peak και το dark trough (ώστε να αποφευχθεί εσφαλμένος υπολογισμός του δείκτη Arden). Έπειτα, υπολογιζόταν ο δείκτης Arden για κάθε οφθαλμό με τη βοήθεια του λογισμικού του μηχανήματος. Γενικά, τιμές  $>2.0$  θεωρήθηκαν φυσιολογικές, τιμές  $<1.5$  παθολογικές, ενώ ενδιάμεσες τιμές θεωρήθηκαν οριακές-αμφίβολες.<sup>104</sup>

#### **2.6.5. Προκλητά δυναμικά ινιακού λοβού**

Η εξέταση με προκλητά δυναμικά πραγματοποιήθηκε στις περιπτώσεις όπου η διαφορική διάγνωση περιλάμβανε τις νόσους του οπτικού νεύρου, σύμφωνα με τις οδηγίες της I.S.C.E.V (2009).<sup>108</sup> Χρησιμοποιήθηκαν δερματικά ηλεκτρόδια, τα οποία τοποθετήθηκαν σε καθαρό δέρμα (προηγήθηκε προετοιμασία με gel απολέπισης Nuprep), αφού εφαρμόστηκε σε αυτά ειδική αγώγιμη πάστα (Ten20). Η τοποθέτηση των ηλεκτροδίων καταγραφής και αναφοράς έγινε σύμφωνα με το Διεθνές 10/20 σύστημα (βλέπε εισαγωγή). Το ηλεκτρόδιο της γείωσης τοποθετήθηκε στο λοβίο ενός εκ των ώτων.

Το ερέθισμα προβαλλόταν σε εξωτερική οθόνη CRT διαστάσεων 30 x 40 cm, την οποία ο ασθενής έβλεπε από απόσταση 80cm (καταλάμβανε  $10.6^\circ$  οπτικού πεδίου). Κατά την καταγραφή VEP με pattern reversal, το προβαλλόμενο ερέθισμα είχε τη μορφή ασπρόμαυρης σκακιέρας, τα τετράγωνα της οποίας είχαν μέγεθος α)  $1^\circ$  και β)  $0.3^\circ$ . Κάθε οφθαλμός εξεταζόταν ξεχωριστά και ο δεξιός οφθαλμός πάντοτε πρώτος. Δε χρησιμοποιήθηκε μυδρίαση. Οι ασθενείς φορούσαν την καλύτερη διαθλαστική διόρθωση για τη δεδομένη απόσταση.

Τα αποτελέσματα της εξέτασης των ασθενών με προκλητά δυναμικά αξιολογήθηκαν με βάση τα αντίστοιχα 10 φυσιολογικών ατόμων (η αυτή ομάδα ατόμων που υποβλήθηκε σε PERG).

### **2.7 Μορφολογικές-λειτουργικές συσχετίσεις**

Μελετήθηκε η σχέση μορφολογικών χαρακτηριστικών της περιοχής της ωχράς με λειτουργικά. Ειδικότερα, διερευνήθηκαν πιθανές συσχετίσεις μεταξύ των ευρημάτων από το OCT και:

- α) της οπτικής οξύτητας,



β) του εύρους του κύματος α στο **light-adapted 3.0 ERG**, στο οποίο συμμετέχουν σε μεγάλο βαθμό οι φωτοϋποδοχείς (κωνία),

γ) του εύρους του **30 Hz flicker ERG**, που αντανακλά τη λειτουργία των κωνίων,

δ) του ύψους της **P50 κορυφής στο pattern ERG**, που αντανακλά τη λειτουργία της ωχράς και

ε) της **πυκνότητας των απαντήσεων P1 στο mfERG**, συγκεκριμένα: α) στις περιοχές 1, 2 και 3 στο mfERG, οι οποίες αντιστοιχούν αδρά στην κεντρική περιοχή, στον έσω δακτύλιο και στον έξω δακτύλιο του OCT, και β) σε ολόκληρη την περιοχή που καταλαμβάνει το mfERG.

Όσον αφορά στις παραμέτρους του OCT, επιλέχθηκαν εκείνες που προέκυψαν από το SD-OCT, επειδή: α) η μέτρηση του πάχους του αμφιβληστροειδούς περιλαμβάνει και το έξω τμήμα των φωτοϋποδοχέων και β) είναι δυνατή η επισκόπηση της IS/OS. Τα χαρακτηριστικά αυτά των μετρήσεων με το SD-OCT είναι ιδιαίτερα χρήσιμα όταν πρόκειται για νόσους που αφορούν πρωτίστως τη στιβάδα των φωτοϋποδοχέων. Οι παράμετροι που χρησιμοποιήθηκαν για τη μελέτη συσχετίσεων δομής-λειτουργίας ήταν οι εξής: CST, CAT, CV, το μήκος της γραμμής της IS/OS ή η οριζόντια έκταση της περιοχής όπου αυτή λείπει.

Για τις συσχετίσεις που αφορούσαν το OCT και το mfERG, υπολογίστηκε το μέσο αμφιβληστροειδικό πάχος σε κάθε έναν από τους δύο ομόκεντρους δακτυλίους του OCT που περιβάλλουν την κεντρική περιοχή του ETDRS. Το πάχος σε κάθε δακτύλιο προέκυψε από τις τιμές πάχους για τις 4 επιμέρους περιοχές στις οποίες αυτός διαιρείται, οι οποίες παρέχονται από το πρωτόκολλο macular cube 512x128.

Για τη διερεύνηση πιθανών συσχετίσεων χρησιμοποιήθηκε ένας οφθαλμός από κάθε ασθενή, ώστε αυτή να μην επηρεάζεται από τυχόν συσχέτιση μεταξύ των ευρημάτων αριστερού και δεξιού οφθαλμού. Επιλέχθηκε ο δεξιός οφθαλμός και, σε περιπτώσεις όπου αυτός δεν πληρούσε τα κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη, χρησιμοποιήθηκε ο αριστερός οφθαλμός.

### 3. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ

Τα δεδομένα που ακολουθούν κατανομή η οποία προσεγγίζει την κανονική παρουσιάζονται ως μέση τιμή  $\pm$  σταθερή απόκλιση (mean $\pm$ standard deviation, SD). Τα δεδομένα των οποίων η κατανομή δεν προσεγγίζει την κανονική παρουσιάζονται ως median και interquartile range (IQR). Για την σύγκριση τέτοιων δεδομένων μεταξύ διαφορετικών ομάδων ατόμων, χρησιμοποιήθηκαν μη παραμετρικές δοκιμασίες και ειδικότερα το Mann-Whitney U test. Όσον αφορά στις συσχετίσεις (correlations) μεταξύ δύο σειρών από δεδομένα, προηγήθηκε επισκόπηση των αντίστοιχων διαγραμμάτων διασποράς (scatter-plots) και ανάλογα υπολογίστηκε το Spearman's rank correlation coefficient. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε ως  $P \leq 0.05$  (εκτός εάν εξηγείται ότι έγινε διαφορετικά). Η επεξεργασία των δεδομένων πραγματοποιήθηκε με το πρόγραμμα Predictive Analytics Software (PASW) Statistics 18.0, (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

## **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ**

Ογδόντα τρεις (83) ασθενείς (166 οφθαλμοί) οι οποίοι πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη εξετάστηκαν σύμφωνα με το πρωτόκολλο. Η κατανομή των πασχόντων με βάση τον τόπο καταγωγής τους ήταν η εξής: 56 άτομα (67.5%) από τον νομό Ιωαννίνων, 12 (14.5%) από τον νομό Θεσπρωτίας, 8 (9.6%) από τον νομό Άρτας και 7 (8.4%) από τον νομό Πρέβεζας. Οι ασθενείς ανήκαν σε 59 διαφορετικές οικογένειες.

Από το σύνολο των 83 ασθενών, 25 (30%) είχαν οπτική οξύτητα (στον καλύτερο οφθαλμό)  $<0.05$  και 18 (22%) είχαν οπτική οξύτητα  $<0.025$ , δηλαδή πρόκειται για άτομα τυφλά, σύμφωνα με την ισχύουσα νομοθεσία. Οι ασθενείς με σημαντικά μειωμένη οπτική οξύτητα αδυνατούσαν να ανταπεξέλθουν σε όλες τις εξετάσεις που προέβλεπε το πρωτόκολλο, με αποτέλεσμα μικρότερος αριθμός ασθενών να συμπεριλαμβάνεται στα τελικά αποτελέσματα.

### **1. ΚΑΤΗΓΟΡΙΟΠΟΙΗΣΗ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΟ ΕΙΔΟΣ ΤΗΣ ΔΥΣΤΡΟΦΙΑΣ**

Στην παρούσα μελέτη, **34 ασθενείς (41%) βρέθηκαν να πάσχουν από μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια και «συναφείς» δυστροφίες (δυστροφίες ραβδίων-κωνίων), 25 (30%) από δυστροφίες κωνίων ή κωνίων-ραβδίων και 24 (29%) από δυστροφίες της ωχράς.** Η γενική αυτή ταξινόμηση των ασθενών καθώς και η επιμέρους κατηγοριοποίηση ανάλογα με την ακριβή δυστροφία από την οποία βρέθηκαν να πάσχουν παρουσιάζονται στον πίνακα 1.

**Πίνακας 1.** Ταξινόμηση των ασθενών ανάλογα με το είδος της δυστροφίας.**A. Δυστροφίες ραβδίων-κωνίων**

<b>ΔΥΣΤΡΟΦΙΑ</b>	<b>Ασθενείς</b>	<b>%</b>
<b>Σύνολο</b>	34	100%
Τυπική RP	15	44%
Άτυπη RP	7	21%
Σύνδρομο Usher	8	23%
Άλλες μορφές συνδρομικής RP	3	9%
Συγγενής αμαύρωση του Leber	1	3%

**B. Δυστροφίες κωνίων ή κωνίων-ραβδίων**

<b>ΔΥΣΤΡΟΦΙΑ</b>	<b>Ασθενείς</b>	<b>%</b>
<b>Σύνολο</b>	25	100%
Δυστροφία κωνίων	3	12%
Σύνδρομο δυσλειτουργίας κωνίων	1	4%
Δυστροφία κωνίων-ραβδίων	21	84%

**Γ. Δυστροφίες της ωχράς**

<b>ΔΥΣΤΡΟΦΙΑ</b>	<b>Ασθενείς</b>	<b>%</b>
<b>Σύνολο</b>	24	100%
Τυπική νόσος Stargardt	3	13%
Δυστροφία Pattern	6	25%
Νόσος του Best	1	4%
Δυστροφία τύπου Stargardt	14	58%

Με τον όρο «άτυπη RP» περιγράφονται περιπτώσεις όπου η κλινική εικόνα διέφερε από την κλασική της μελαγχρωστικής αμφιβληστροειδοπάθειας, ωστόσο ο ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος ανέδειξε διαταραχή του τύπου ραβδίων-κωνίων και

παράλληλα το ιστορικό του ασθενούς απέκλειε άλλες οφθαλμικές διαταραχές (εκτός της δυστροφίας).

Σε μόλις 3 άτομα τέθηκε η διάγνωση της «τυπικής» νόσου του Stargardt, που κληρονομείται κατά τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς με δυστροφία της ωχράς έπασχαν από νόσο «τύπου Stargardt» (Stargardt-like dystrophy). Στην παρούσα εργασία, ο όρος αυτός περιλαμβάνει περιπτώσεις νόσου εντοπισμένης στην ωχρά, η οποία παρουσιάζει ομοιότητες αλλά και σημαντικές διαφορές από την «τυπική» νόσο του Stargardt, ενώ παράλληλα η βυθοσκοπική εικόνα διαφέρει και από την pattern dystrophy. Πρόκειται πιθανώς για οντότητες στις οποίες έχουν αποδοθεί οι εξής χαρακτηρισμοί στη βιβλιογραφία: dominant Stargardt's dystrophy, chromosome 6 maculopathy, atrophic macular dystrophy, bull's eye maculopathy, Stargardt-like dystrophy κ.α.

## **2. ΓΕΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ – ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟ/ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ**

Η μέση ηλικία των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη ήταν:  $43 \pm 20$  έτη (εύρος 9 έως 85 έτη). Από αυτούς 40 (48%) ήταν άντρες και 43 (52%) γυναίκες. Όσον αφορά τη γενική κατάσταση της υγείας τους, 31 άτομα (37.3%) είχαν ελεύθερο ατομικό αναμνηστικό. Η βαρηκοΐα ήταν το πιο σοβαρό πρόβλημα υγείας για το 8.4% και ακολουθούσαν: κεφαλαλγία-ημικρανίες (4.8%), ιστορικό αλλεργιών (4.8%), αρτηριακή υπέρταση (4.8%), αυτοάνοσα νοσήματα (3.6%), καρκίνος (3.6%), θυρεοειδική νόσος (1.2%), νεφρική ανεπάρκεια (1.2%).

Ποσοστό 14.5% των ασθενών παρουσίαζε μικρού ή μεγαλύτερου βαθμού βαρηκοΐα. Συγκεκριμένα, 9 άτομα (10.8%) εμφάνιζαν ήπιας έως μέτριας βαρύτητας απώλεια ακοής, ενώ 3 άτομα (3.6%) έπασχαν από βαριά κώφωση. Από το σύνολο των ατόμων με πρόβλημα ακοής (12), 9 είχαν σύνδρομο Usher, 2 RP και 1 CRD.

Όσον αφορά το οφθαλμολογικό αναμνηστικό, αυτό ήταν ελεύθερο για το 85% των οφθαλμών (141 σε σύνολο 166). Για το υπόλοιπο 15%, το πιο συχνό οφθαλμολογικό πρόβλημα ήταν το γλαύκωμα (3.6%). Ακολουθούσαν ο στραβισμός (2.4%) (δε συμπεριλαμβάνονται εδώ οι ασθενείς με αποκλίνοντα στραβισμό εξαιτίας της απώλειας της όρασης στα πλαίσια της δυστροφίας), η υψηλή μυωπία >6D (1.2%), η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια (1.2%), το οφθαλμικό τραύμα (1.2%), το

ιστορικό αλλεργικών επιπεφυκίτιδων (1.2%). Ένας ασθενής είχε φωτοπηχθείσα ρήξη αμφιβληστροειδούς ΑΟ και ένας δεύτερος ασθενής είχε χειρουργηθεί λόγω ρηγματογενούς αποκόλλησης αμφιβληστροειδούς ΔΟ.

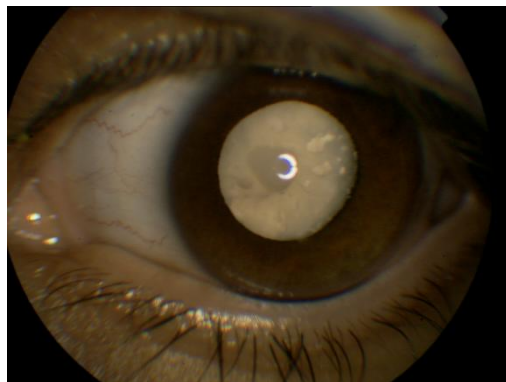
Η πιο συχνή διαθλαστική ανωμαλία στο σύνολο των ασθενών ήταν ο σύνθετος μυωπικός αστιγματισμός (39% των ασθενών) και ακολουθούσαν ο απλός μυωπικός (20%), ο απλός υπερμετροπικός (13%), η μυωπία (11%) και η υπερμετροπία (2%). Ο σύνθετος μυωπικός αστιγματισμός παρέμενε η πιο συχνή διαταραχή και σε όλα τα επιμέρους είδη των δυστροφιών.

Η μέση τιμή της ενδοφθάλμιας πίεσης ήταν  $13.3 \pm 2$  mmHg (εύρος 9-21) για το σύνολο των ασθενών. Θετικό ιστορικό γλαυκώματος είχαν 10 ασθενείς (9 οφθαλμοί, 5.4%). Οι συγκεκριμένοι ασθενείς έπασχαν από δυστροφίες ραβδίων-κωνίων: RP, σύνδρομο Usher και συγγενή αμαύρωση του Leber.

Επιπλέον, 65 οφθαλμοί (42%) εμφάνιζαν **καταρράκτη** ή είχαν ήδη υποβληθεί σε επέμβαση αφαίρεσής του και έφεραν ενδοφακό. Η συχνότητα του καταρράκτη στα άτομα ηλικίας <45 ετών άγγιζε το 19.5%. Η παρουσία πρώιμου καταρράκτη φαίνεται να είναι συχνή στις δυστροφίες ραβδίων-κωνίων, σε αντίθεση με τις δυστροφίες που εντοπίζονται στην ωχρά (πίνακας 2.1). Επιπλέον, συχνή είναι η παρουσία καταρράκτη σε νεαρά άτομα με δυστροφία κωνίων-ραβδίων, ενώ δε φαίνεται να ισχύει το ίδιο για τις αμιγείς δυστροφίες κωνίων. Στο σύνολο των ασθενών ηλικίας <45 χρόνων, ο πιο συχνός τύπος καταρράκτη ήταν ο οπίσθιος πολικός (>10%).

**Πίνακας 2.1.** Ποσοστό εμφάνισης καταρράκτη σε ασθενείς <45 ετών, για κάθε είδος δυστροφίας.

	<b>RP</b>	<b>Usher</b>	<b>CD</b>	<b>CRD</b>	<b>STGD/STGD-like dystrophy</b>	<b>Pattern dystrophy</b>
<b>Οφθαλμοί με καταρράκτη (% ποσοστό)</b>	33%	20%	0%	18%	11%	0%



**Εικόνα 2.1.** Περίπτωση παραμελημένου καταρράκτη σε ασθενή με LCA.

### **Τρόπος με τον οποίο κληρονομείται η δυστροφία**

Με βάση τις πληροφορίες από το γενεαλογικό δέντρο καθώς και τα ευρήματα από την εξέταση μελών της οικογένειας και συγγενών, προσδιορίστηκε ο τρόπος με τον οποίο κληρονομείται η δυστροφία για κάθε ασθενή ξεχωριστά (πίνακας 2.2). Ωστόσο, επειδή η μελέτη περιλάμβανε και ασθενείς - μέλη του ίδιου γενεαλογικού δέντρου, είναι πιο αντικειμενική η περιγραφή του τρόπου κληρονομικότητας ανά οικογένεια και όχι ανά άτομο (δεξιά στήλη του πίνακα 2.2). Έτσι, φαίνεται ότι ο αυτοσωμικός επικρατής τρόπος κληρονομικότητας δεν είναι στην πραγματικότητα τόσο συχνός όσο έμοιαζε να είναι όταν οι υπολογισμοί αφορούσαν κάθε άτομο ξεχωριστά.

**Πίνακας 2.2.** Κατανομή των διάφορων τρόπων κληρονομικότητας της νόσου, για το σύνολο των ασθενών.

<b>Τρόπος κληρονομικότητας</b>	<b>Αριθμός ασθενών (%) (σύνολο 83, 100%)</b>	<b>Αριθμός οικογενειών (%) (σύνολο 59, 100%)</b>
Αυτοσωμικός υπολειπόμενος	11 (13.3%)	9 (15.2%)
Αυτοσωμικός επικρατής	30 (36.1%)	9 (15.2%)
Φυλοσύνδετος υπολειπόμενος	1 (1.2%)	1 (1.7%)
Μεμονωμένες περιπτώσεις	19 (22.9%)	19 (32.2%)
Άγνωστος	22 (26.5%)	21 (35.6%)

Αξίζει εδώ να τονιστεί το **σημαντικό ποσοστό μεμονωμένων περιπτώσεων** (simplex cases), δηλαδή ατόμων στα οποία η λήψη λεπτομερούς ιστορικού και η εξέταση των συγγενών δεν ανέδειξαν άλλους πάσχοντες από τη νόσο. Το ποσοστό αυτό διαχωρίζεται από το εξίσου υψηλό ποσοστό ασθενών όπου ο τρόπος κληρονομικότητας της νόσου δεν δύναται να προσδιοριστεί, είτε γιατί οι πληροφορίες από το ιστορικό είναι ασαφείς, είτε γιατί δεν προσήλθαν για έλεγχο μέλη του συγγενικού περιβάλλοντος που είναι πιθανόν ακόμη και να νοσούν.

Ο τρόπος κληρονομικότητας για κάθε κατηγορία δυστροφιών ξεχωριστά παρουσιάζεται στον πίνακα 2.3.

**Πίνακας 2.3.** Τρόποι κληρονομικότητας για τις τρεις κύριες κατηγορίες δυστροφιών (δίδεται ο αριθμός οικογενειών).

Τύπος κληρονομικότητας	Δυστροφίες ραβδίων-κωνίων	Δυστροφίες κωνίων/κωνίων-ραβδίων	Δυστροφίες της ωχράς
Αυτοσωμικός υπολειπόμενος	7	0	2
Αυτοσωμικός επικρατής	3	4	2
Φυλοσύνδετος	1	0	0
Μεμονωμένες περιπτώσεις	14	3	2
Άγνωστος	4	6	11

### Ηλικία εμφάνισης της νόσου

Η μέση ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων της νόσου για το σύνολο των ασθενών ήταν: (median, IQR) 14.5 έτη, εύρος 8-29 έτη, φαίνεται να ποικίλλει όμως σημαντικά ανάλογα με την επιμέρους δυστροφία. Ειδικότερα, η μέση ηλικία εμφάνισης της δυστροφίας ραβδίων-κωνίων ήταν 17 έτη (12-28), ενώ για τις δυστροφίες κωνίων και κωνίων-ραβδίων ήταν μόλις 9.5 έτη (6-16). Τέλος, όσον αφορά τις δυστροφίες της ωχράς, η ηλικία εμφάνισης της pattern dystrophy ήταν κατά μέσο όρο 40 έτη (35-64), ενώ της Stargardt/τύπου Stargardt 14 έτη (10-28).



### Συμπτώματα και σημεία

Όταν οι ασθενείς ρωτήθηκαν για το σύμπτωμα με το οποίο εμφανίστηκε η νόσος (συνήθως συμπίπτει με το σύμπτωμα που θεωρούν σημαντικότερο και αναφέρουν πρώτο) προέκυψαν οι εξής απαντήσεις (πίνακας 2.4):

α) **Μείωση της κεντρικής όρασης:** 34 άτομα (41%)

β) **Νυκταλωπία:** 28 (33.7%)

γ) **Θόλωση της όρασης:** 11 (13.3%)

δ) **Απώλεια τμήματος του οπτικού πεδίου:** 4 (4.8%)

ε) **Νυσταγμός:** 1 άτομο (1.2%)

Επιπλέον, 5 ασθενείς (6%) δεν ανέφεραν κανένα σύμπτωμα: η νόσος ανακαλύφθηκε σε τυχαία οφθαλμολογική εξέταση ή σε προγραμματισμένο έλεγχο του συγγενικού περιβάλλοντος ενός γνωστού ασθενούς.

**Πίνακας 2.4.** Κυρίαρχο σύμπτωμα κατά την εμφάνιση της νόσου, για τους κυριότερους τύπους δυστροφίας.

Σύμπτωμα με το οποίο εμφανίστηκε η νόσος	Δυστροφία ραβδίων-κωνίων (ασθενείς,%)	Δυστροφία κωνίων-ραβδίων/κωνίων (ασθενείς,%)	Δυστροφία ωχράς (ασθενείς,%)
<b>Μείωση όρασης</b>	3 (8.8%)	17 (68%)	14 (58.3%)
<b>Νυκταλωπία</b>	26 (76.5%)	1 (4%)	1 (4.2%)
<b>Θόλωση όρασης</b>	1 (2.9%)	4 (16%)	6 (25%)
<b>Απώλεια οπτικού πεδίου</b>	4 (11.8%)	0 (0%)	0 (0%)
<b>Νυσταγμός</b>	0 (0%)	1 (4%)	0 (0%)
<b>Κανένα σύμπτωμα</b>	0 (0%)	2 (8%)	3 (12.5%)
<b>Σύνολο</b>	34 (100%)	25 (100%)	24 (100%)

Παρατηρεί κανείς ότι στην πλειοψηφία (>75%) των ασθενών με δυστροφία ραβδίων-κωνίων η νόσος εκδηλώνεται αρχικά με δυσκολία στη νυχτερινή όραση.

Ωστόσο, υπάρχει ένα ποσοστό >10% των ασθενών, στους οποίους φαίνεται να προσβάλλεται η κεντρική όραση χωρίς στην πορεία της νόσου.

Στους ασθενείς με δυστροφίες που αφορούν διάχυτα το σύστημα των κωνίων (και λιγότερο ή καθόλου εκείνο των ραβδίων) καθώς και σε εκείνους με δυστροφίες της ωχράς, προεξάρχουν τα συμπτώματα από την κεντρική όραση. Ωστόσο κανείς από τους ασθενείς αυτούς δεν αναφέρει τη δυσκολία στην έγχρωμη όραση ή τη φωτοφοβία ως πρώτο σύμπτωμα.

Η **νυκταλωπία** ως σύμπτωμα μιας κληρονομικής δυστροφίας του αμφιβληστροειδούς εμφανίζεται μάλλον συχνά: 59% του συνόλου των ασθενών της μελέτης αναφέρει δυσκολία στη νυχτερινή όραση σε κάποια φάση της ζωής του. Αν και η παρουσία της νυκταλωπίας στους πάσχοντες από RP είναι καθολική, ενδιαφέρον είναι ότι 13% των ασθενών που πάσχουν από κάποια άλλη μορφή δυστροφίας εμφανίζουν επίσης νυκταλωπία. Επομένως, δυσκολία στην όραση σε συνθήκες χαμηλού φωτισμού δε σημαίνει απαραίτητα την ύπαρξη δυστροφίας που αφορά κυρίως τα ραβδία. Επίσης, το σύμπτωμα που εμφανίζεται πρώτο χρονικά δεν αποκαλύπτει πάντοτε την πραγματική φύση της νόσου.

Ποσοστό 13.3% (11 άτομα) ανέφερε κατά την πρώτη επίσκεψη **φωτοψίες**. Οι ασθενείς αυτοί παρουσίαζαν εκφύλιση του υαλώδους σώματος μη συμβατή με την ηλικία τους και/ή PVD. Σε κανέναν ωστόσο δεν βρέθηκε πρόσφατη ρήξη ή αποκόλληση αμφιβληστροειδούς. Τρεις από τους ασθενείς αυτούς είχαν οπτική οξύτητα ίση με αντίληψη κινουμένης χειρός. Πρέπει να σημειωθεί ότι ποσοστό >50% του συνόλου των ασθενών ανέφερε την παρουσία φωτοψιών σε κάποια στιγμή της ζωής του. Το σύμπτωμα αυτό ήταν ιδιαίτερα συχνό μεταξύ ατόμων με πολύ χαμηλή όραση και προχωρημένη νόσο.

### **Βυθοσκοπική εικόνα-φωτογραφία βυθού/ φλοουοροαγγειογραφία**

Ποικίλου βαθμού και έκτασης αμφιβληστροειδική ατροφία ήταν εμφανής στους περισσότερους οφθαλμούς. Αυτή αφορούσε κυρίως την ωχρά στις δυστροφίες της ωχράς και στα αρχικά τουλάχιστον στάδια των δυστροφιών των κωνίων. Στην κατηγορία της RP, η ατροφία αρχικά ήταν εμφανής στη μέση περιφέρεια. Σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο καταλάμβανε μεγάλο μέρος του βυθού, καθιστώντας συχνά εμφανή τα μεγάλα αγγεία του χοριοειδούς.

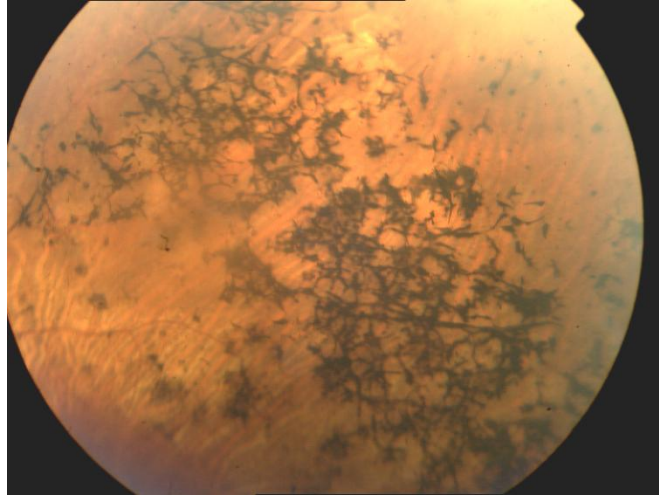
Η πλειοψηφία των ασθενών, ιδιαίτερα εκείνων με διάγνωση RP, παρουσίαζε ενδοαμφιβληστροειδικές **εναποθέσεις χρωστικής** (πίνακας 2.5). Ορισμένοι

εμφάνιζαν πυκνές εναποθέσεις που καταλάμβαναν το μεγαλύτερο μέρος του βυθού. Η εικόνα αυτή φαίνεται πως μπορεί να ανήκει τόσο σε πάσχοντες από RP όσο και σε πάσχοντες από CRD, ακόμη και σε πάσχοντες από δυστροφία της ωχράς και συνδέεται με μεγάλη διάρκεια της νόσου.

**Πίνακας 2.5.** Εντόπιση των εναποθέσεων χρωστικής στο βυθό, στις διάφορες δυστροφίες.

		<b>Δυστροφίες ραβδίων- κωνίων (%)</b>	<b>Δυστροφίες κωνίων/ κωνίων- ραβδίων (%)</b>	<b>Δυστροφίες ωχράς (%)</b>
<b>Ποσοστό οφθαλμών που φέρει εναποθέσεις χρωστικής</b>		66/68 (97%)	31/50 (62%)	12/48 (25%)
<b>Κύρια εντόπιση των εναποθέσεων χρωστικής</b>	<b>Ωχρά</b>	0	18 (58%)	10 (83%)
	<b>Μέση περιφέρεια</b>	51 (77%)	0	0
	<b>Περιφέρεια</b>	8 (12%)	5 (16%)	0
	<b>Σε ολόκληρο το βυθό</b>	7 (11%)	8 (26%)	2 (17%)

Οι εναποθέσεις χρωστικής είχαν τη μορφή οστεοβλαστών στο 74% των περιπτώσεων δυστροφίας ραβδίων-κωνίων και μόνο στο 17% των δυστροφιών κωνίων-ραβδίων. Οι περισσότεροι ασθενείς (48%) με δυστροφία κωνίων-ραβδίων καθώς και όλοι εκείνοι με δυστροφία της ωχράς εμφάνιζαν κυκλικές-οβάλ ή άτυπες εναποθέσεις χρωστικής. Στη φλουροαγγειογραφία, οι εναποθέσεις χρωστικής δεν παρουσίαζαν φθορισμό, εμφανίζονταν επομένως σκοτεινές.

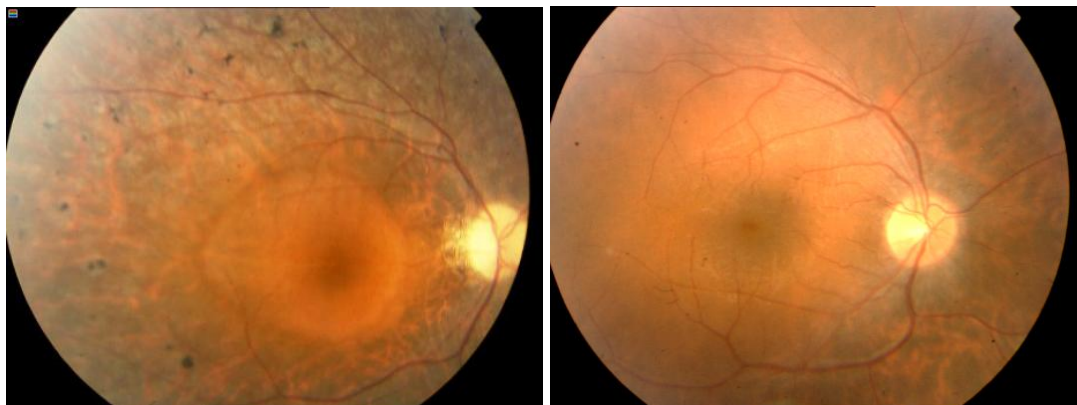


**Εικόνα 2.2.** Ενδοαμφιβληστροειδικές εναποθέσεις «δίκην οστεοβλαστών» σε ασθενή με σύνδρομο Usher. Συνυπάρχει αμφιβληστροειδική ατροφία.

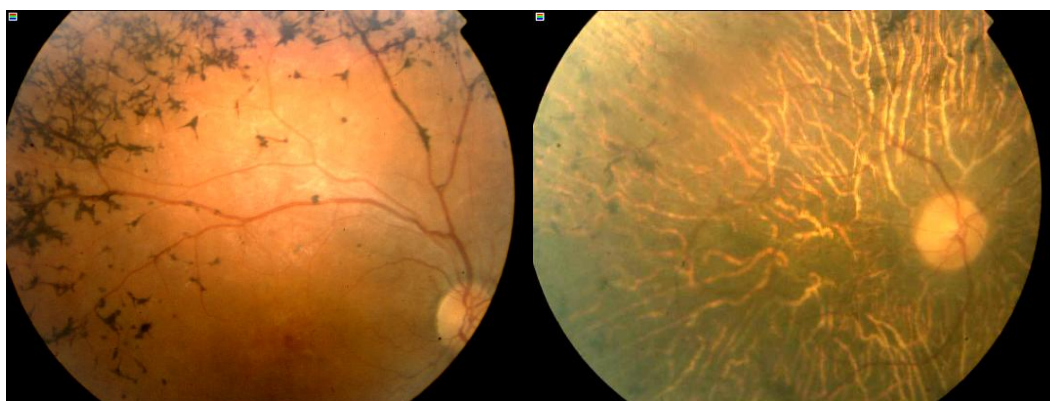
Επιπλέον, η βυθοσκόπηση ανέδειξε ποικίλου βαθμού **στένωση των αγγείων** περίπου στους μισούς ασθενείς: 42 ασθενείς (84 οφθαλμοί, 50.6%). Η παρουσία στενών αγγείων ήταν ιδιαίτερα συχνή μεταξύ των πασχόντων από RP (89%). Ωστόσο, 42% των ασθενών με δυστροφίες κωνίων ή κωνίων-ραβδίων εμφάνιζε επίσης στένωση των αγγείων. Αντίθετα, οι πάσχοντες από δυστροφίες της ωχράς είχαν φυσιολογικά αγγεία σε ποσοστό >95%.

Η προσεκτική βυθοσκόπηση σε συνδυασμό με τη φλουροαγγειογραφία ανέδειξε την παρουσία κιτρινόλευκων εναποθέσεων (**fundus flecks**) σε 7 ασθενείς (14 οφθαλμούς, 8.5%). Η εντόπιση των εναποθέσεων αυτών αφορούσε την περιοχή της ωχράς (4 ασθενείς) ή και ευρύτερα τον οπίσθιο πόλο (3 ασθενείς). Η κλινική διάγνωση για τα 7 άτομα που εμφάνιζαν flecks ήταν: i) τυπική, αυτοσωμική υπολειπόμενη νόσος του Stargardt (3 ασθενείς), ii) νόσος με τα τυπικά χαρακτηριστικά της Stargardt, η οποία όμως φαίνεται να μεταβιβάζεται κατά τον αυτοσωμικό επικρατή τρόπο (2 άτομα) και iii) νόσος που εμφανίζει (βυθοσκοπικά) στοιχεία της νόσου του Stargardt, αλλά το ΗΑΓ παρουσιάζεται σχεδόν σβησμένο από τα αρχικά στάδια (2 άτομα, εικόνα 2.18 αριστερά).

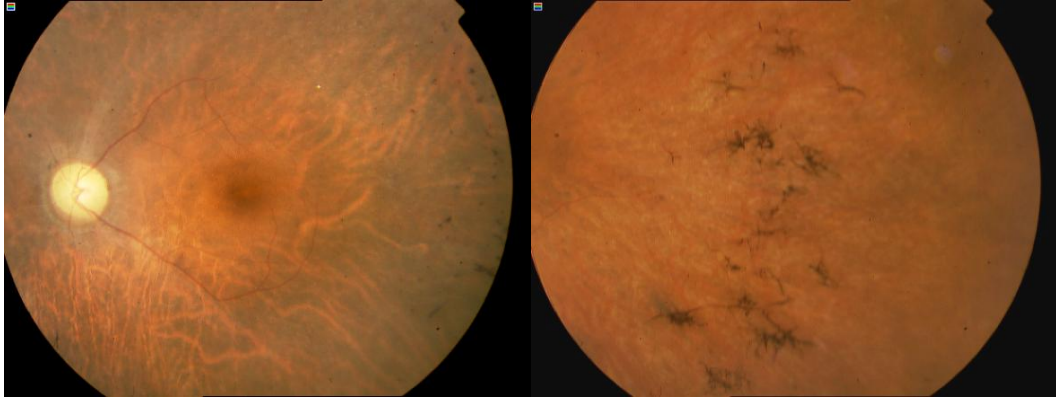
Ο οπτικός δίσκος παρουσίαζε ατροφία στο 28% των οφθαλμών. Σε έναν ασθενή η εικόνα έμοιαζε με αυτή του οιδήματος του οπτικού δίσκου, δεν επιβεβαιώθηκε όμως με τη φλουροαγγειογραφία.



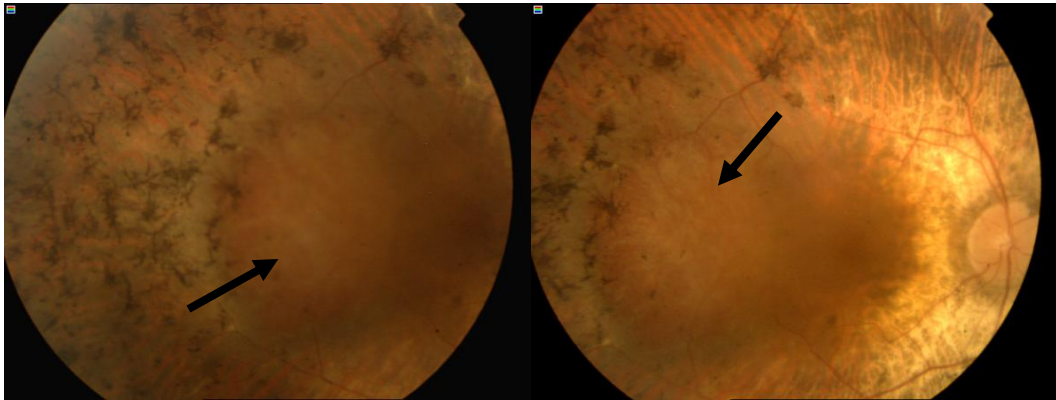
**Εικόνα 2.3. Αριστερά:** Γυναίκα 36 ετών με RP. Παρατηρούνται ατροφία και εναποθέσεις χρωστικής στη μέση περιφέρεια, ενώ κεντρικά υπάρχει νησίδα σχετικά φυσιολογικού αμφιβληστροειδούς. Τα αγγεία εμφανίζονται στενά. VA=1.0. **Δεξιά:** Ασθενής 23 ετών με RP: στα αρχικά στάδια της νόσου ο οπίσθιος πόλος παρουσιάζει καλύτερη εικόνα, ενώ απουσιάζουν οι εναποθέσεις χρωστικής. VA=1.0.



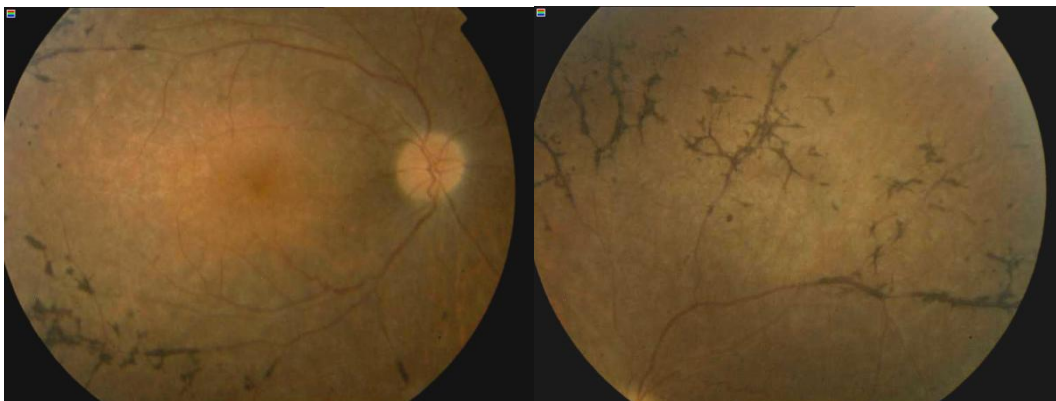
**Εικόνα 2.4. Αριστερά:** Αγόρι 14 ετών με RP και VA:0.7. Εναποθέσεις χρωστικής που λαμβάνουν τη χαρακτηριστική μορφή οστεοβλαστών. Η ωχρά συμμετέχει στην παθολογία. **Δεξιά:** Γυναίκα 64 ετών με RP και VA= αντίληψη φωτός. Διάχυτη ατροφία αμφιβληστροειδούς, μελάγχρου επιθηλίου και χοριοτριχοειδών, που καθιστά εμφανή τα μεγάλα χοριοειδικά αγγεία.



**Εικόνα 2.5.** Ασθενής 53 ετών με RP. VA=0.3.

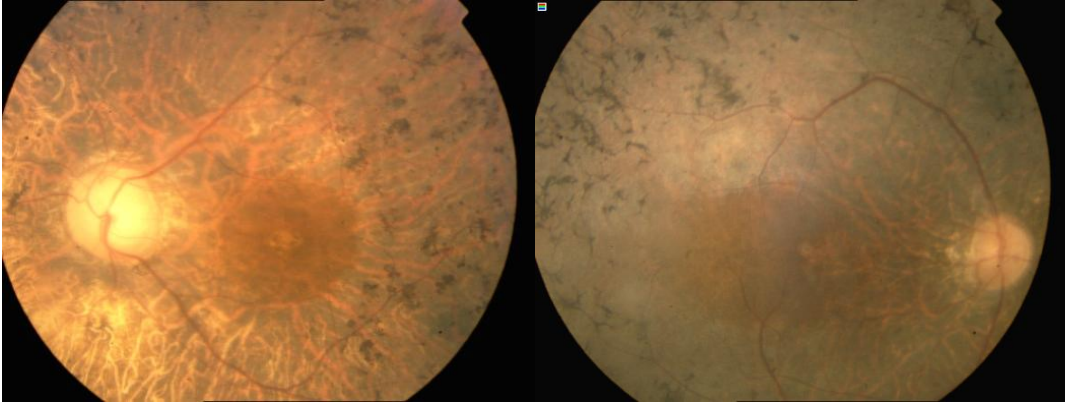


**Εικόνα 2.6.** Σπάνια περίπτωση συνύπαρξης αγγειακού όγκου του χοριοειδούς (βέλος) με RP στον ίδιο ασθενή.

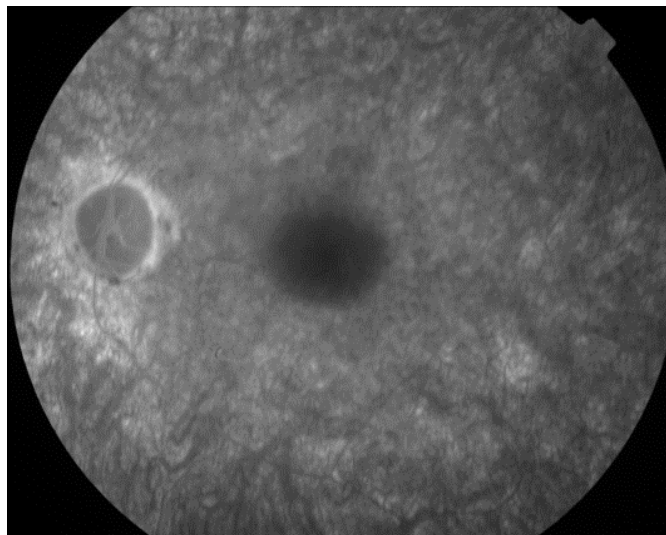
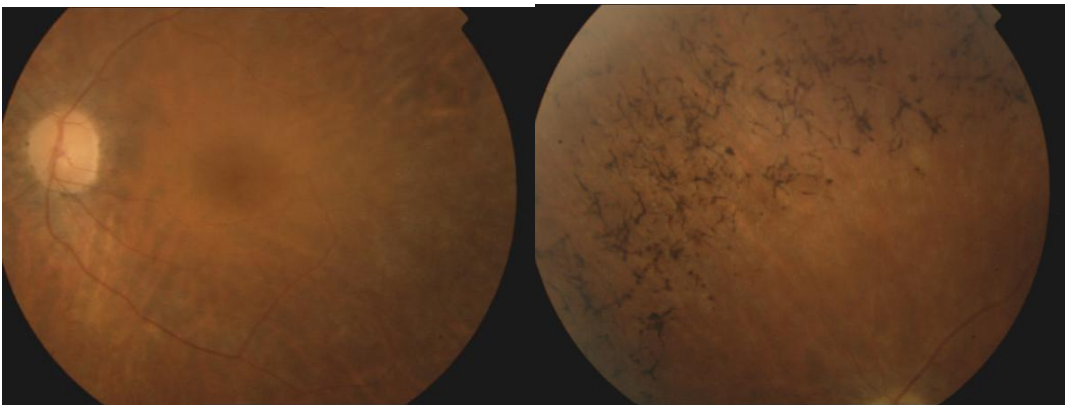


**Εικόνα 2.7.** Ασθενής 32 ετών με σύνδρομο Usher. VA=0.7. Η εικόνα ομοιάζει με της τυπικής RP. Οι εναποθέσεις χρωστικής λαμβάνουν περιαγγειακή κατανομή.

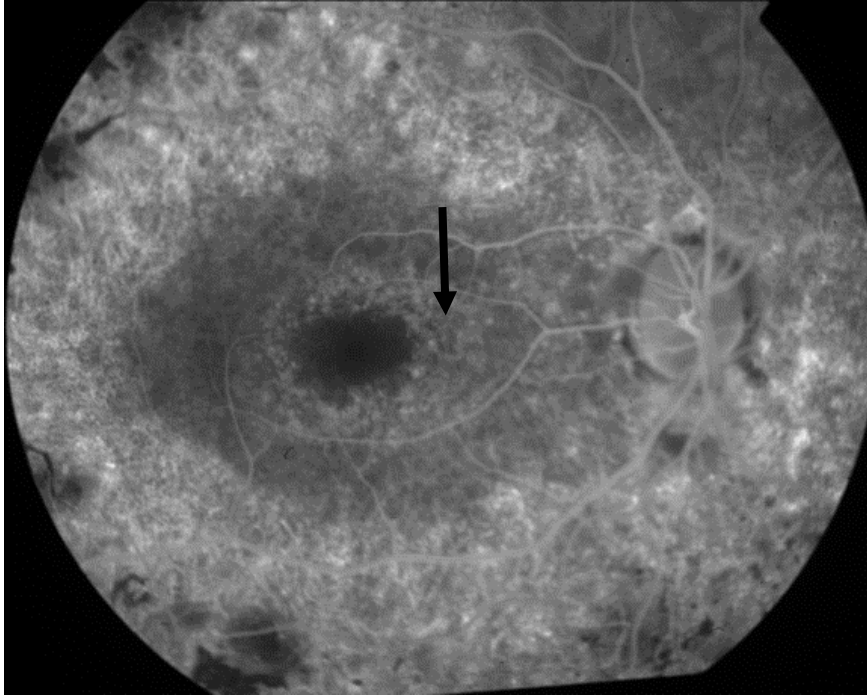




**Εικόνα 2.8.** Ασθενής 47 ετών (**αριστερά**) με σύνδρομο Usher, ο οποίος πάσχει και από χρόνια απλό γλαύκωμα. Ασθενής με σύνδρομο Bassen-Kornzweig (**δεξιά**). Η εικόνα του βυθού είναι αυτή της τυπικής RP.

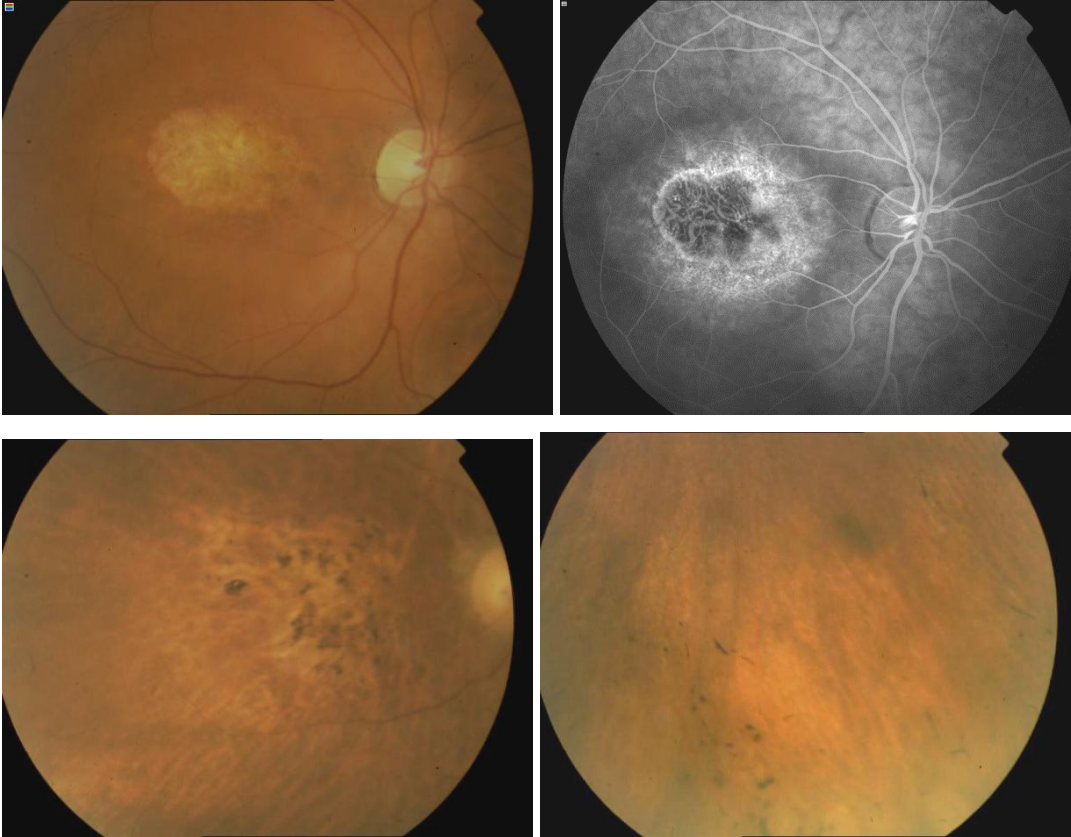


**Εικόνα 2.9. Επάνω:** Ασθενής 34 ετών με σύνδρομο Usher. Η φλουροαγγειογραφία (**κάτω**) δεν έχει ουσιαστικό διαγνωστικό ρόλο. Αναδεικνύει τη στένωση των αγγείων και τις διαταραχές του μελάγχρου επιθηλίου.

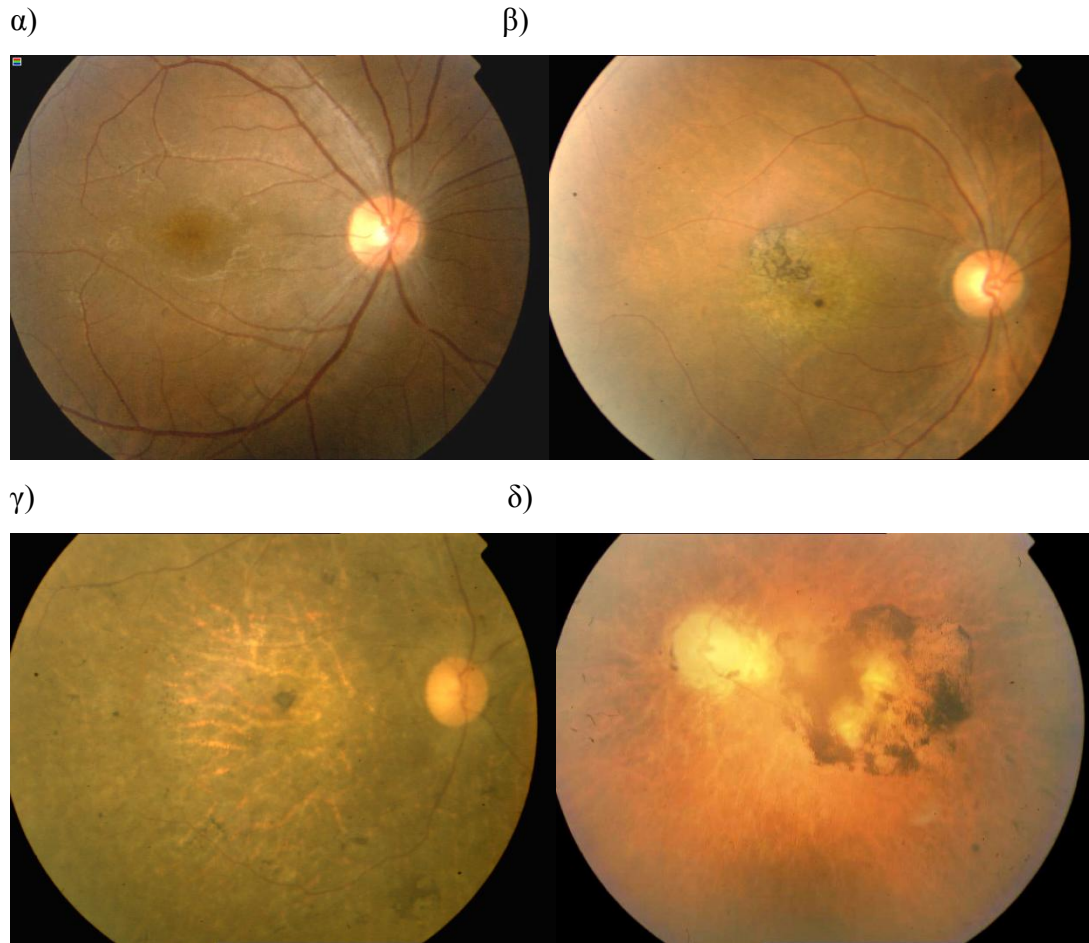


**Εικόνα 2.10.** Ασθενής 40 ετών με δυστροφία ραβδίων-κωνίων. Δακτύλιος ατροφικού μελάγχρου επιθηλίου περιβάλλει το βοθρίο (βέλος). Γύρω του υπάρχει περιοχή με καλύτερα διατηρημένο μελάγχρουν επιθήλιο, ενώ ακόμη πιο έξω παρατηρείται ατροφία και εναποθέσεις χρωστικής (μαύρου χρώματος στο αγγειογράφημα).

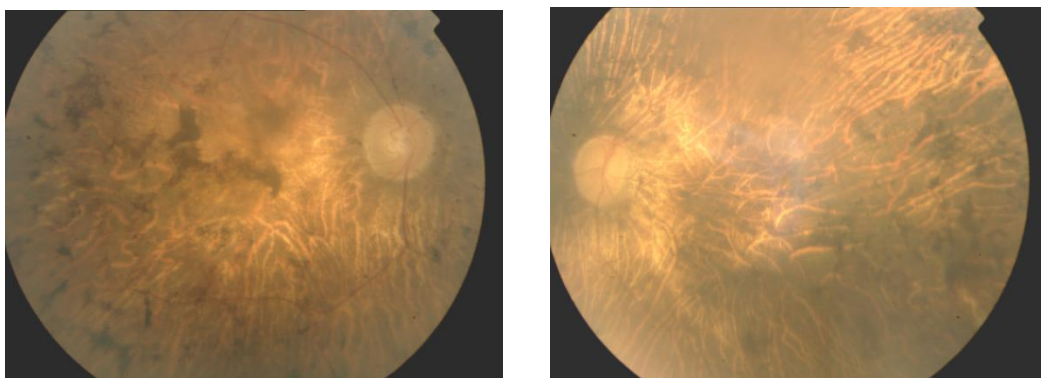




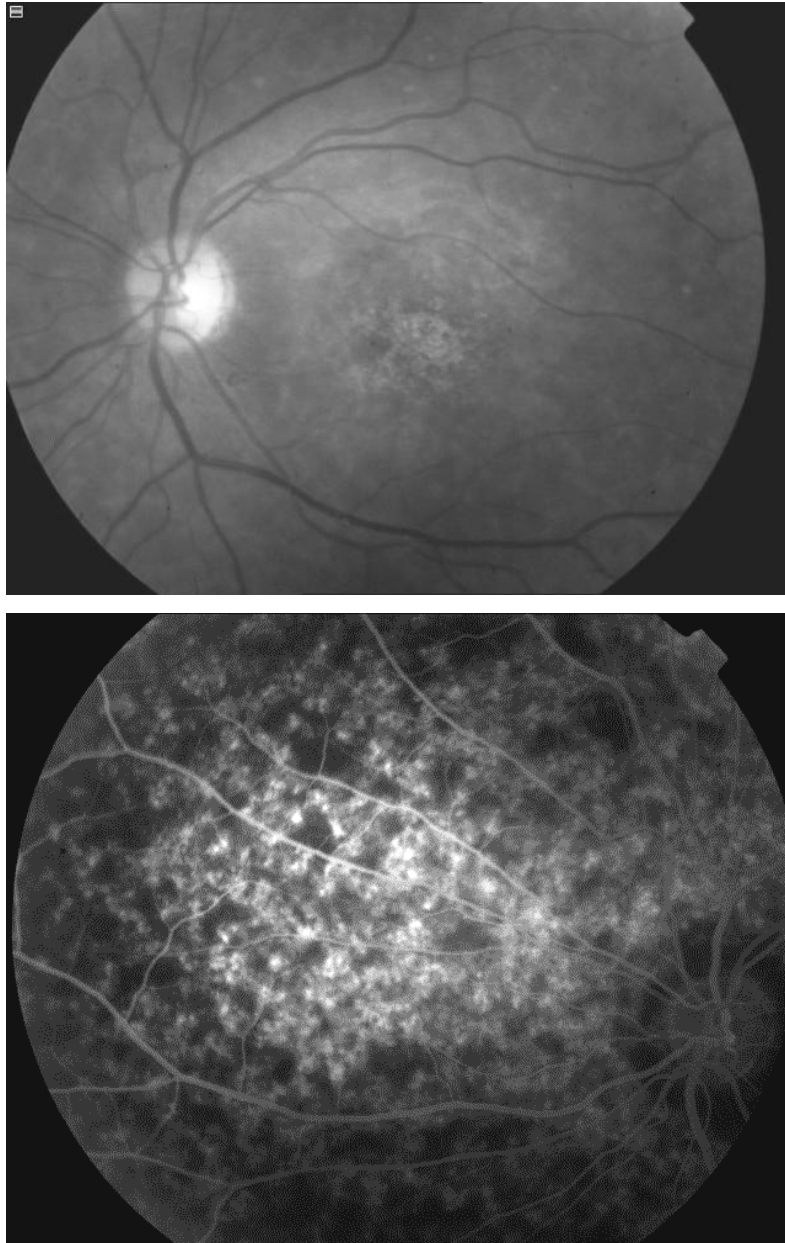
**Εικόνα 2.11. Επάνω:** Φωτογραφία βυθού και φλουοροαγγειογραφία ασθενούς 41 ετών με CRD και VA<0.05. **Κάτω:** Φωτογραφίες βυθού της μητέρας της ασθενούς, 60 ετών, που επίσης πάσχει από CRD. Παρατηρείται διάχυτη ατροφία, στένωση των αγγείων, εναποθέσεις χρωστικής στην ωχρά αλλά και την περιφέρεια.



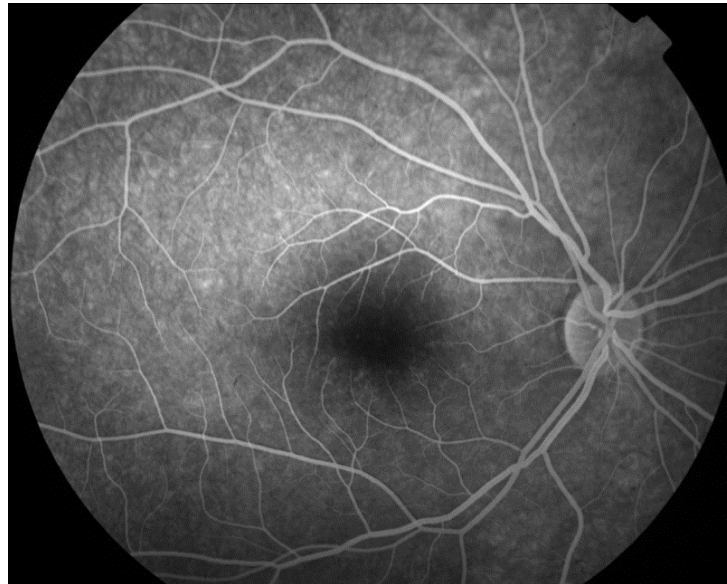
**Εικόνα 2.12.** α) Ασθενής 24 ετών με dominant CRD και διαταραχές μελάγχρου επιθηλίου στην ωχρά. β) Ο πατέρας του ασθενούς, 49 ετών και γ) η μητέρα του δεύτερου, 85 ετών, έχουν οπτική οξύτητα  $<0.05$  και περισσότερα ευρήματα στο βυθό. δ) Συγγενής των προηγούμενων, 61 ετών.



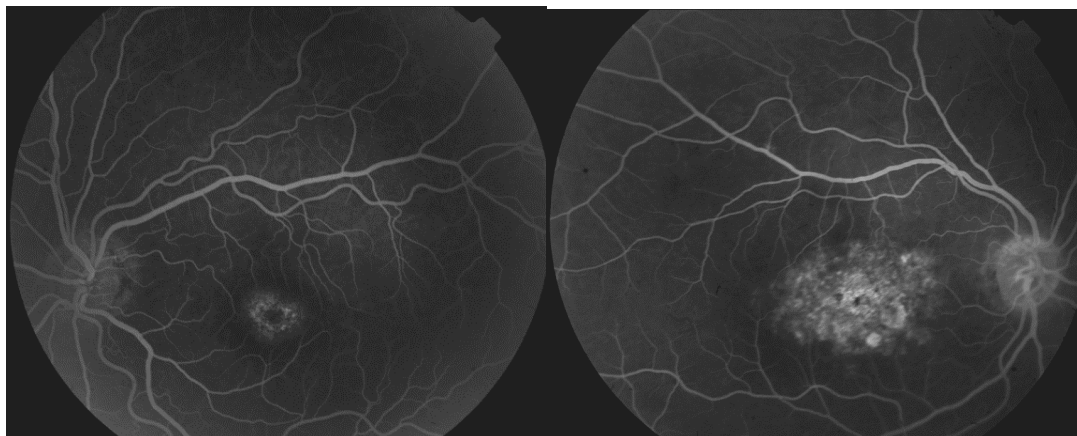
**Εικόνα 2.13.** Εκτεταμένη αμφιβληστροειδική ατροφία, στενά αγγεία, πυκνές εναποθέσεις χρωστικής και ωχρότητα του οπτικού δίσκου σε δύο ασθενείς με προχωρημένου σταδίου CRD. Η εικόνα πρακτικά δεν διακρίνεται από της προχωρημένης RP.



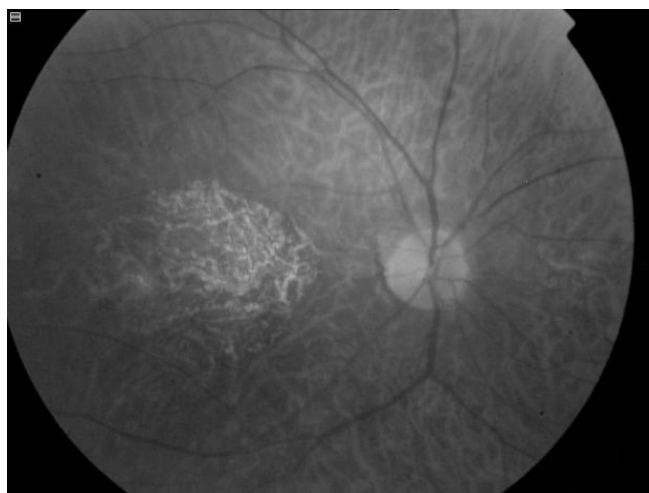
**Εικόνα 2.14.** Ασθενής 28 ετών με νόσο STGD-FFM. Στη φλουοροαγγειογραφία αναδεικνύεται η παρουσία των χαρακτηριστικών flecks. Παρά τον μεγάλο αριθμό των τελευταίων, μπορεί κανείς να παρατηρήσει το σημείο της «χοριοειδικής σιγής» στη μέση περιφέρεια καθώς και γύρω από τον οπτικό δίσκο.



**Εικόνα 2.15.** Φωτογραφία βυθού και φλουοροαγγειογραφία ασθενούς 19 ετών με dominant macular dystrophy. Παρατηρείται ήπια διαταραχή στο επίπεδο του μελάγχρου επιθηλίου, εντοπιζόμενη κυρίως στο κέντρο του βοθρίου. VA=0.9.

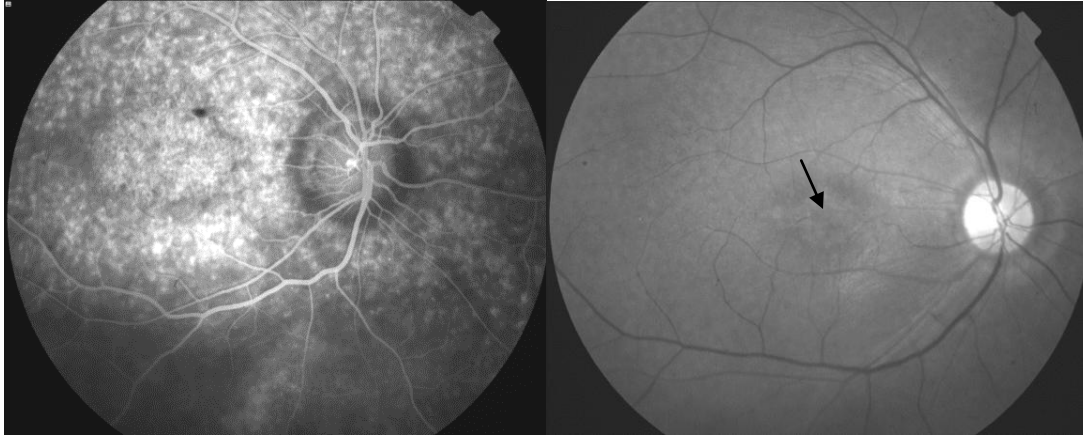


**Εικόνα 2.16.** **Αριστερά:** Φλουοροαγγειογραφία ασθενούς 27 ετών με dominant macular dystrophy και VA=0.4. **Δεξιά:** Φλουοροαγγειογραφία της μητέρας του ασθενούς, 52 ετών, VA=0.05. Και στις δύο περιπτώσεις είναι εμφανές το σημείο του «σκοτεινού χοριοειδούς», που καθιστά έντονα εμφανή τα φυσιολογικού μεγέθους αμφιβληστροειδικά αγγεία.

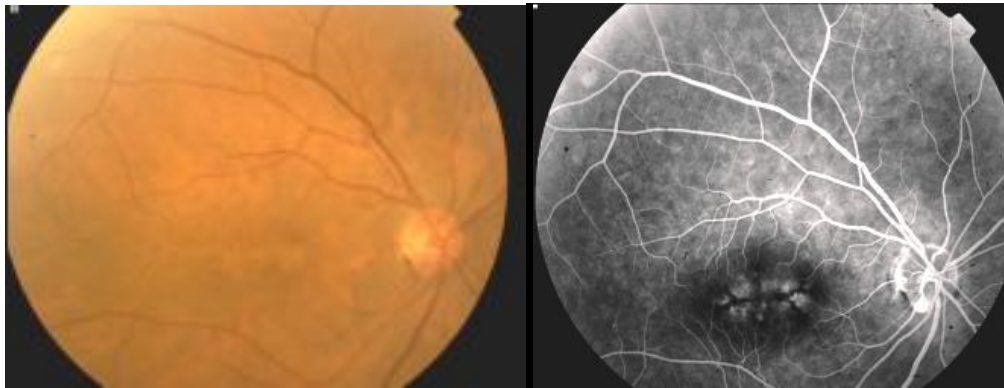


**Εικόνα 2.17.** Ασθενής 61 ετών με διάγνωση dominant macular dystrophy. Η τελευταία, σε προχωρημένα στάδια, μπορεί, εκτός από την ωχρά (όπου παρατηρείται πλήρης αμφιβληστροειδική ατροφία), να αφορά και τον γύρω αμφιβληστροειδή. Η διάγνωση τίθεται με βάση το ιστορικό, το ΗΑΓ και την εξέταση των συγγενών του ασθενούς.

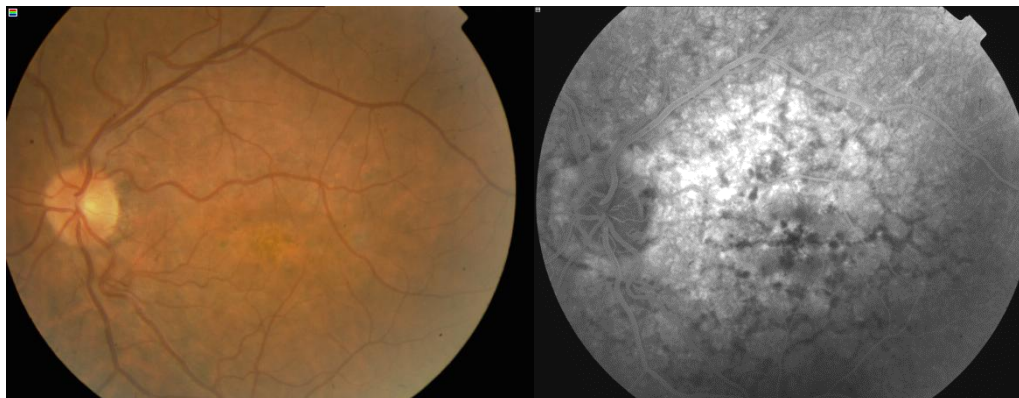




**Εικόνα 2.18.** Η βυθοσκοπική εικόνα από μόνη της δεν αρκεί για να τεθεί ακριβής διάγνωση της δυστροφίας. **Αριστερά:** Ασθενής 22 ετών. Στην αγγειογραφία με φλουορεσεΐνη είναι εμφανής η διαταραχή του μελάγχρου επιθηλίου στην ωχρά και τα άφθονα flecks που την περιβάλλουν. Ωστόσο, οι απαντήσεις στο ΗΑΓ ήταν σχεδόν καταργημένες, συμβατές με CRD. **Δεξιά:** Ανέρυθρη φωτογραφία ασθενούς 33 ετών. Το βέλος δείχνει την ατροφία του μελάγχρου επιθηλίου στην ωχρά. Ο ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος ήταν συμβατός με δυστροφία ραβδίων-κωνίων. Πιθανώς πρόκειται για RP με πρόωμη προσβολή της περιοχής της ωχράς.



**Εικόνα 2.19.** Ασθενής 64 ετών με pattern dystrophy. Οι χαρακτηριστικές εναποθέσεις χρωστικής στο επίπεδο του μελάγχρου επιθηλίου που εντοπίζονται στην ωχρά είναι περισσότερο εμφανείς στη φλουοροαγγειογραφία.



**Εικόνα 2.20.** Ασθενής 39 ετών με reticular dystrophy. Οι εναποθέσεις χρωστικής στον κεντρικό αμφιβληστροειδή λαμβάνουν μορφή που θυμίζει δίκτυο και απεικονίζονται σαφώς στην αγγειογραφία. VA=0.9.

### **3. ΟΠΤΙΚΗ ΟΞΥΤΗΤΑ**

Δεκαέξι οφθαλμοί είχαν όραση που περιγράφεται ως αντίληψη φωτός ή ούτε αντίληψη φωτός. Για τους υπόλοιπους 150 οφθαλμούς που διατηρούσαν καλύτερη όραση, ικανή να περιγραφεί με το δεκαδικό σύστημα,<sup>120</sup> η μέση τιμή της οπτικής οξύτητας ήταν: (median, IQR) 0.5 (0.05-0.8) ή, στην κλίμακα logMAR, 0.3 (0.1-1.3). Η μέση οπτική οξύτητα για τους κυριότερους τύπους δυστροφιών ξεχωριστά παρουσιάζεται στον πίνακα 3.1. *Λόγω του εξαιρετικά μικρού δείγματος ασθενών με συγγενή αμάρωση του Leber ή νόσο του Best, τα αριθμητικά αποτελέσματα (VA, CS, FM-100 Hue κλπ.) για τις κατηγορίες αυτές στερούνται στατιστικής δύναμης και δε συμπεριλαμβάνονται στους αντίστοιχους πίνακες. Αντίθετα, οι ασθενείς με διάγνωση pattern dystrophy συγκροτούσαν ικανό δείγμα και τα αντίστοιχα αποτελέσματα συχνά παρατίθενται ξεχωριστά για την ιδιαίτερη αυτή κατηγορία δυστροφιών.*

**Πίνακας 3.1.** Οπτική οξύτητα σε διάφορους τύπους δυστροφίας.

	<b>Typical RP (n=24)</b>	<b>Usher (n=14)</b>	<b>CRD (n=37)</b>	<b>CD (n=8)</b>	<b>Typical STGD (n=6)</b>	<b>STGD-like (n=28)</b>	<b>Pattern dystrophy (n=12)</b>
<b>VA decimal</b> (median, IQR)	0.55 (0.06-0.95)	0.7 (0.15-0.9)	0.05 (0.005-0.25)	0.065 (0.031-0.68)	0.04 (0.029-0.8)	0.55 (0.05-0.8)	0.7 (0.575-0.9)
<b>logMAR</b> (median, IQR)	0.25 (0.03-1.23)	0.15 (0.05-2.3)	1.3 (0.6-2.3)	1.2 (0.2-1.53)	1.4 (1.1-1.525)	0.25 (0.1-1.3)	0.15 (0.05-0.225)

Καλύτερη οπτική οξύτητα παρουσίαζαν κατά μέσο όρο οι πάσχοντες από δυστροφίες του τύπου της RP καθώς και εκείνοι με δυστροφία τύπου Stargardt και pattern δυστροφία της ωχράς.

#### **4. ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ ΣΤΗ ΦΩΤΕΙΝΗ ΑΝΤΙΘΕΣΗ**

Η μέση ηλικία των ασθενών που συμμετείχαν στη μέτρηση της CS ήταν 32 έτη (IQR=25-46) και των ατόμων της ομάδας ελέγχου 32 έτη (IQR=30-39). Η μεταξύ τους διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική (Mann-Whitney U test:  $Z=-0.805$ ,  $p=0.421, >0.05$ ). Η μέση οπτική οξύτητα των ασθενών ήταν 0.8 (IQR=0.7-0.9) και των controls 1.0 (1.0-1.0). Η οπτική οξύτητα διέφερε σημαντικά στις δύο ομάδες ( $Z=-6.188$ ,  $p<0.001$ ). Στον πίνακα 4.1 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα των μετρήσεων της CS για τους οφθαλμούς των ασθενών (n=42) και εκείνους της ομάδας ελέγχου.



**Πίνακας 4.1.** Log contrast sensitivity των ασθενών (VA>0.5) και της ομάδας ελέγχου για πέντε χωρικές συχνότητες (2, 3, 6, 12 και 20 cpd).

		2 cpd	3 cpd	6cpd	12 cpd	20 cpd
<b>Log contrast sensitivity (median, IQR)</b>	<b>Eyes with dystrophy (n=42)</b>	1.80 (1.49-1.89)	1.80 (1.60-1.89)	1.70 (1.40-1.80)	1.20 (0.80-1.49)	0.40 (0.18-0.49)
	<b>Eyes with rod-cone dystrophy (n=27)</b>	1.80 (1.49-1.89)	1.80 (1.60-1.89)	1.70 (1.40-1.80)	1.20 (0.80-1.49)	0.40 (0.11-0.49)
	<b>Eyes with macular dystrophy (n=15)</b>	1.80 (1.60-1.89)	1.80 (1.60-1.89)	1.60 (1.30-1.80)	1.20 (0.60-1.49)	0.40 (0.20-0.70)
	<b>Normal eyes (n=34)</b>	2.0 (1.89-2.10)	2.1 (2.10-2.20)	2.1 (2.00-2.20)	1.8 (1.60-1.82)	1.4 (1.09-1.49)

*IQR: interquartile range*

\* Δεν βρέθηκαν ασθενείς με δυστροφία κωνίων/κωνίων-ραβδίων που να πληρούν τα κριτήρια εισόδου στο συγκεκριμένο στάδιο της μελέτης.

Η CS των ασθενών συγκρίθηκε με την αντίστοιχη της ομάδας ελέγχου για κάθε χωρική συχνότητα ξεχωριστά (πίνακας 4.2). **Οι πάσχοντες από δυστροφίες του αμφιβληστροειδούς βρέθηκαν να έχουν σημαντικά μειωμένη CS σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, σε όλο το φάσμα χωρικών συχνοτήτων που μελετήθηκε, ιδιαίτερα στις μεσαίες συχνότητες (6cpd).**

**Πίνακας 4.2.** Σύγκριση της ευαισθησίας στη φωτεινή αντίθεση των πασχόντων από δυστροφίες (με VA>0.5) με την ομάδα ελέγχου (Mann-Whitney U test).

<b>Patients vs. controls</b>	2 cpd	3 cpd	6 cpd	12 cpd	20 cpd
<b>Z</b>	-5.967	-6.418	-7.055	-6.382	-6.659
<b>p</b>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

Επιπλέον, διερευνήθηκε εάν η μείωση της CS εξαρτάται από το είδος της δυστροφίας. Τόσο στους ασθενείς με δυστροφία ραβδίων-κωνίων όσο και σε εκείνους με δυστροφία της ωχράς, η CS βρέθηκε σημαντικά ελαττωμένη σε σχέση με την αντίστοιχη των υγιών ατόμων, σε όλες τις χωρικές συχνότητες. Ωστόσο, στους ασθενείς με δυστροφία ραβδίων-κωνίων, η μείωση αφορούσε κυρίως τις συχνότητες 6 και 20 cpd (πίνακας 4.3), ενώ στους πάσχοντες από δυστροφίες της ωχράς τις συχνότητες 3 και 6 cpd (πίνακας 4.4).

**Πίνακας 4.3.** Σύγκριση της CS των ασθενών με δυστροφία ραβδίων-κωνίων με την ομάδα ελέγχου (Mann-Whitney U test).

<b>Rod-cone dystrophy vs. controls</b>	<b>2 cpd</b>	<b>3 cpd</b>	<b>6 cpd</b>	<b>12 cpd</b>	<b>20 cpd</b>
<b>Z</b>	-5.414	-5.355	-6.283	-5.601	-6.095
<b>p</b>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

**Πίνακας 4.4.** Σύγκριση της CS των ασθενών με δυστροφίες της ωχράς με την ομάδα ελέγχου (Mann-Whitney U test).

<b>Macular dystrophy vs. controls</b>	<b>2 cpd</b>	<b>3 cpd</b>	<b>6 cpd</b>	<b>12 cpd</b>	<b>20 cpd</b>
<b>Z</b>	-4.323	-5.406	-5.325	-4.911	-4.731
<b>p</b>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

Από το αρχικό σύνολο των 42 οφθαλμών με BCVA>0.5 επιλέχθηκαν μόνον όσοι είχαν BCVA>0.9 (9 οφθαλμοί) και συγκρίθηκαν με τους οφθαλμούς της ομάδας ελέγχου που είχαν την ίδια όραση (32 οφθαλμοί), ώστε να διερευνηθεί εάν σε πάσχοντες με φυσιολογική οπτική οξύτητα η CS εξακολουθεί να παρουσιάζει διαφορές από το φυσιολογικό. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον πίνακα 4.5.

**Πίνακας 4.5.** Τιμές της Log contrast sensitivity για τους ασθενείς με οπτική οξύτητα >0.9 και για τα άτομα της ομάδας ελέγχου με την ίδια οπτική οξύτητα.

		2 cpd	3 cpd	6cpd	12 cpd	20 cpd
<b>Log contrast sensitivity (median, IQR)</b>	<b>Eyes with dystrophy (n=9)</b>	2.00 (1.89-2.10)	2.10 (2.00-2.20)	2.00 (1.89-2.15)	1.70 (1.60-1.80)	1.30 (0.95-1.49)
	<b>Eyes with rod-cone dystrophy (n=5)</b>	1.89 (1.80-2.00)	2.08 (1.94-2.15)	1.80 (1.75-1.95)	1.60 (1.55-1.65)	1.11 (0.55-1.21)
	<b>Eyes with macular dystrophy (n=4)</b>	1.95 (1.82-2.00)	1.95 (1.89-2.00)	1.85 (1.65-1.89)	1.55 (1.12-1.60)	0.91 (0.33-1.33)
	<b>Normal eyes (n=32)</b>	2.0 (2.00-2.10)	2.10 (2.10-2.20)	2.10 (2.00-2.20)	1.8 (1.62-1.80)	1.4 (1.03-1.49)

Παρά τη φυσιολογική οπτική οξύτητα, οι ασθενείς με δυστροφίες παρουσίαζαν ελαττωμένη CS σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (πίνακας 4.6). Η μεταξύ των δύο ομάδων διαφορά ήταν στατιστικά σημαντική και αφορούσε ένα ευρύ φάσμα συχνοτήτων, ωστόσο ήταν περισσότερο εμφανής στις μεσαίες συχνότητες.

**Πίνακας 4.6.** Σύγκριση της CS των ασθενών με BCVA>0.9 με την ομάδα ελέγχου (Mann-Whitney U test).

<b>Patients vs. controls</b>	2 cpd	3 cpd	6 cpd	12 cpd	20 cpd
<b>Z</b>	-2.592	-2.803	-3.905	-2.784	-2.625
<b>P</b>	0.01	0.005	<0.001	0.005	0.009

Εξετάστηκε ξεχωριστά η CS των ασθενών με δυστροφία ραβδίων-κωνίων και οπτική οξύτητα >0.9 (5 οφθαλμοί) και συγκρίθηκε με την ομάδα ελέγχου. Βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά για τις συχνότητες 2, 20 και, κυρίως, 6 cpd (πίνακας 4.7).

**Πίνακας 4.7.** Η CS των ασθενών με δυστροφία ραβδίων-κωνίων και όραση >0.9 σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (Mann-Whitney U test).

<b>Rod-cone dystrophy vs. controls</b>	<b>2 cpd</b>	<b>3 cpd</b>	<b>6 cpd</b>	<b>12 cpd</b>	<b>20 cpd</b>
<b>Z</b>	-2.144	-1.404	-3.011	-1.821	-2.144
<b>P</b>	0.032	0.160	0.003	0.069	0.032

Όταν η ίδια διαδικασία πραγματοποιήθηκε για τους οφθαλμούς με δυστροφία της ωχράς και όραση >0.9 (4 οφθαλμοί), βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά για τις συχνότητες 3 και 6 cpd και λιγότερο για τα 12 cpd (πίνακας 4.8).

**Πίνακας 4.8.** Η CS των ασθενών με δυστροφίες της ωχράς και όραση >0.9 σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (Mann-Whitney U test).

<b>Macular dystrophy vs. controls</b>	<b>2 cpd</b>	<b>3 cpd</b>	<b>6 cpd</b>	<b>12 cpd</b>	<b>20 cpd</b>
<b>Z</b>	-1.709	-2.917	-2.865	-2.395	-1.771
<b>P</b>	0.087	0.004	0.004	0.017	0.076

## **5. ΑΝΤΙΑΗΨΗ ΤΩΝ ΧΡΩΜΑΤΩΝ**

Το μέσο άθροισμα των λαθών για το σύνολο των οφθαλμών που εξετάστηκαν με το F-M 100 Hue test (N=75), ήταν: TES median (IQR)= 238 (168-353). Όταν αντί του TES χρησιμοποιήθηκε το  $\sqrt{\text{TES}}$ , τα δεδομένα αποκτούσαν κατανομή που προσέγγιζε την κανονική και ήταν:  $\sqrt{\text{TES}}$  (mean±SD)= 15.78±5.19. Το TES δε διέφερε σημαντικά μεταξύ δεξιών και αριστερών οφθαλμών (M-W U p=0.755).

Για τους οφθαλμούς με **δυστροφία ραβδίων-κωνίων** (n=33) ήταν: TES (median, IQR)= 262, 194-352 (εύρος: 36-622). Φυσιολογικό TES είχαν 10 οφθαλμοί (28.6%) με RP, ενώ 25 οφθαλμοί (**71.4%**) είχαν **παθολογικό-αυξημένο TES**.

Ο αριθμός των οφθαλμών με **CRD/CD** που πληρούσε τα κριτήρια εισαγωγής στο συγκεκριμένο στάδιο της μελέτης (n=13) ήταν μικρός σε σχέση με τις υπόλοιπες κατηγορίες. Για τους συγκεκριμένους οφθαλμούς ήταν: TES (median, IQR)= 256, 140-771 (εύρος: 114-974). Δέκα οφθαλμοί (**76.9%**) είχαν **παθολογικό TES**, ενώ 3 οφθαλμοί (23.1%) είχαν φυσιολογικό TES: επρόκειτο για 2 νεαρούς ασθενείς με

σημαντικά μειωμένες φωτοπικές και σκοτοπικές απαντήσεις στο ΗΑΓ ήδη από τα αρχικά στάδια της νόσου.

Για τους οφθαλμούς με **δυστροφία της ωχράς** (n=27) ήταν: TES (median, IQR)= 192, 101-300 (εύρος: 48-456). Δώδεκα οφθαλμοί (**44.4%**) είχαν φυσιολογικό TES, ενώ 15 οφθαλμοί (55.6%) είχαν παθολογικό.

Για τους οφθαλμούς που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη δεν βρέθηκε ισχυρή συσχέτιση μεταξύ του TES και α) της ηλικίας των ασθενών (Spearman  $r=0.301$ ,  $p=0.009$ ), β) της διάρκειας της νόσου ( $r=0.392$ ,  $p=0.001$ ). Ομοίως, δεν βρέθηκε ισχυρή συσχέτιση μεταξύ του TES και της οπτικής οξύτητας ( $r=-0.319$ ,  $p=0.005$ ).

Η κατανομή των λαθών σε συγκεκριμένο άξονα σύγκυσης που προέκυψε μετά από σχολαστική επισκόπηση των πολικών διαγραμμάτων των παθολογικών test παρουσιάζεται στον πίνακα 5.1.

**Πίνακας 5.1.** Άξονας σύγκυσης στα πολικά διαγράμματα των παθολογικών F-M 100 test για κάθε κατηγορία δυστροφιών ξεχωριστά.

		RP N (%)	CRD/CD N (%)	Macular N (%)
<b>ΑΞΟΝΑΣ ΣΥΓΧΥΣΗΣ</b>	<b>BLUE-YELLOW</b>	16 (45.7)	0 (0.0)	5 (18.5)
	<b>RED-GREEN</b>	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.4)
	<b>NO AXIS</b>	9 (25.7)	10 (76.9)	8 (29.6)
	<b>NORMAL*</b>	10 (28.6)	3 (23.1)	12 (44.4)
	<b>Σύνολο</b>	35 (100.0)	13 (100.0)	27 (100.0)

*\*Περιλαμβάνει και φυσιολογικά με μειωμένη διακριτική ικανότητα άτομα.*

Περίπου ένας στους δύο οφθαλμούς με δυστροφία ραβδίων-κωνίων εμφάνιζε κατανομή των λαθών στον B-Y άξονα σύγκυσης. Στη συντριπτική πλειοψηφία των πασχόντων από CD/CRD δεν ήταν δυνατός ο προσδιορισμός σαφή άξονα. Ο R-G άξονας ήταν εμφανής μόνο σε περιπτώσεις δυστροφίας της ωχράς, ωστόσο, στους περισσότερους οφθαλμούς της κατηγορίας αυτής δεν υπήρχε σαφής άξονας πολικότητας.

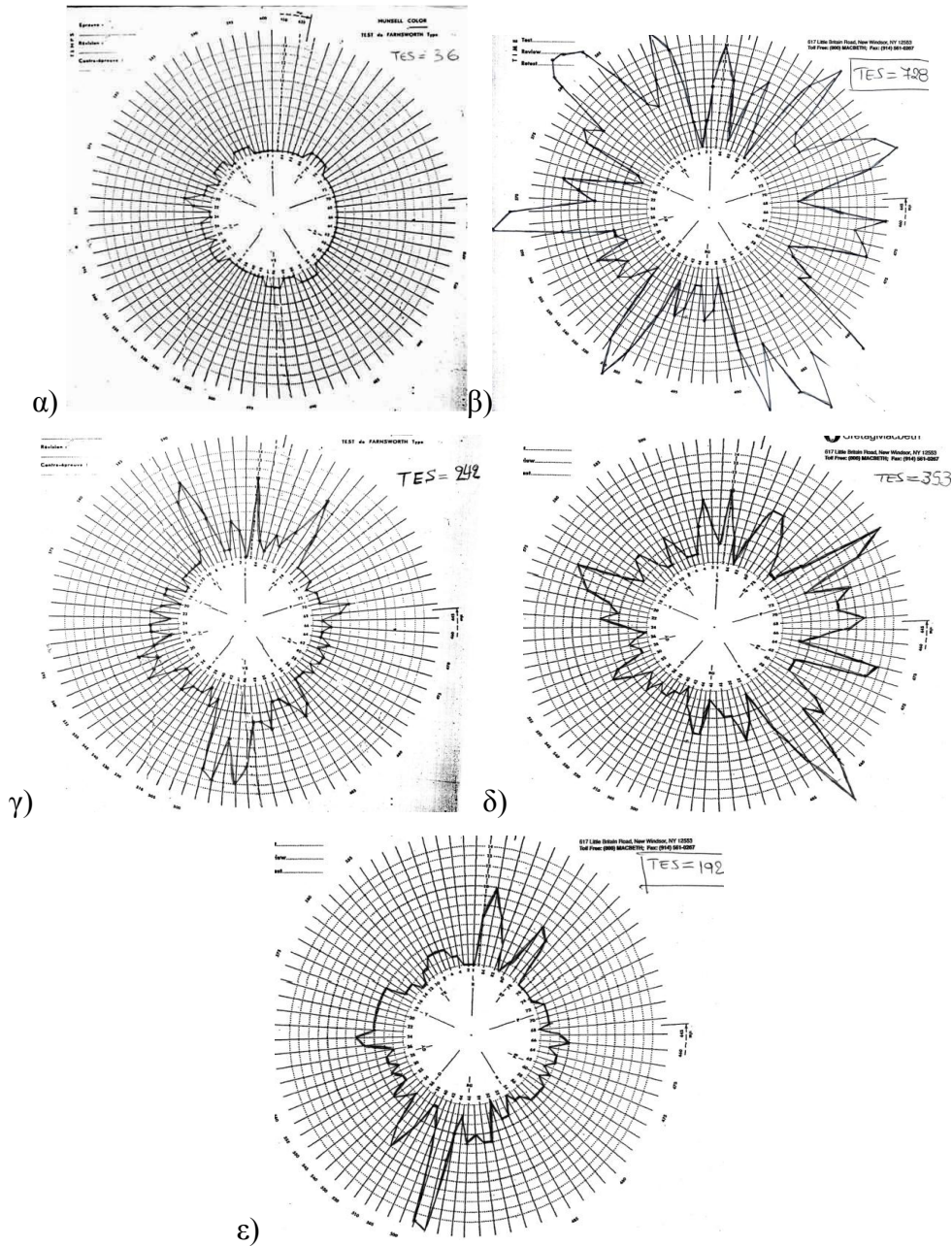
Το είδος του άξονα σύγκυσης στα διαγράμματα των οφθαλμών με σχετικά καλή οπτική οξύτητα (>0.5) παρουσιάζεται στον πίνακα 5.2.

**Πίνακας 5.2.** Άξονας σύγχυσης στα πολικά διαγράμματα των ασθενών με VA>0.5.

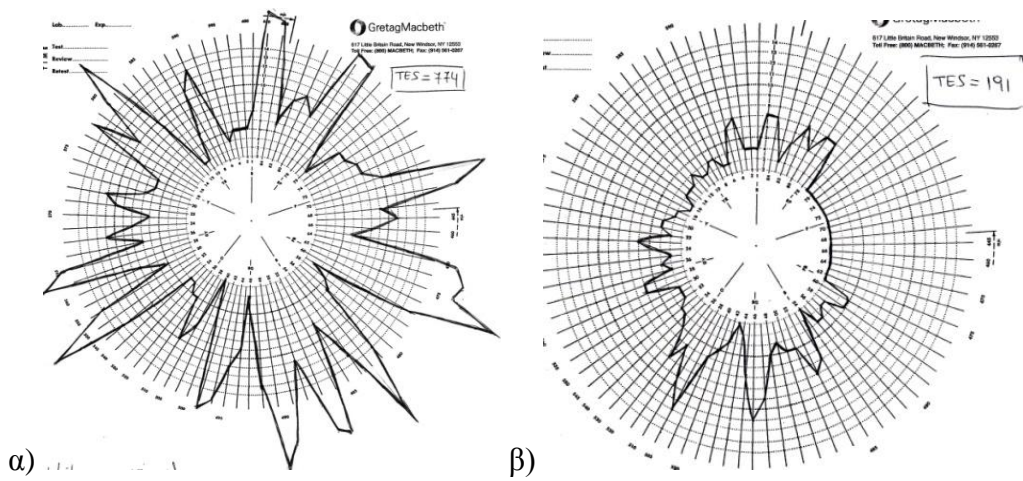
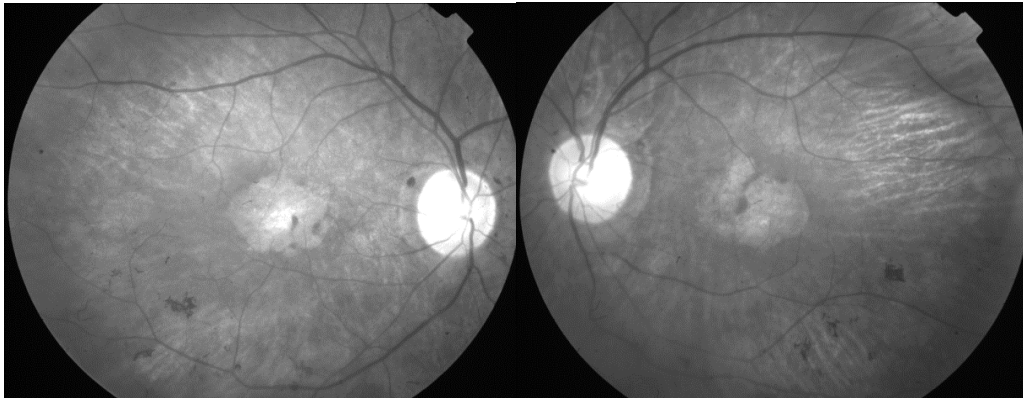
		<b>RP</b>	<b>Macular</b>
		<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>
<b>ΑΞΟΝΑΣ ΣΥΓΧΥΣΗΣ</b>	<b>BLUE-YELLOW</b>	16 (55.2)	3 (20.0)
	<b>RED-GREEN</b>	0 (0.0)	0 (0.0)
	<b>NO AXIS</b>	4 (13.8)	3 (20.0)
	<b>NORMAL</b>	9 (31.0)	9 (40.0)
	<b>Σύνολο</b>	29 (100.0)	15 (100.0)

\* Δεν βρέθηκαν ασθενείς με δυστροφία κωνίων/κωνίων-ραβδίων και οπτική οξύτητα >0.5.

Το ποσοστό εμφάνισης του άξονα B-Y είναι μεγαλύτερο μεταξύ των οφθαλμών οι οποίοι διατηρούν σχετικά καλή οπτική οξύτητα, ενώ αντίθετα ελαττώνεται το ποσοστό όπου δεν αναγνωρίζεται σαφής άξονας. Τέλος, κανένας οφθαλμός με VA>0.5 δεν εμφάνιζε βλάβη που να εντοπίζεται στον άξονα R-G.



**Εικόνα 5.1.** α) Φυσιολογικό διάγραμμα που ανήκει σε οφθαλμό με RP και  $VA=0.9$ .  $TES=36$ . β) Οφθαλμός με δυστροφία κωνίων και  $VA=0.08$ . Η διαταραχή αφορά ολόκληρο το χρωματικό κύκλο, ίσως περισσότερο τον R-G άξονα, δίνοντας ένα πολύ υψηλό TES (728). γ) Περίπτωση συνδρόμου Usher: η βλάβη αφορά τον B-Y άξονα.  $VA=0.9$ ,  $TES=242$ . δ) Ασθενής με dominant macular dystrophy.  $VA=0.4$ .  $TES=353$ . Η βλάβη εντοπίζεται στον R-G άξονα. ε) Pattern δυστροφία.  $VA=0.9$ . Σχετικά ήπια βλάβη ( $TES=192$ ), στον B-Y άξονα. Η παρουσία συγκεκριμένου άξονα σύγχυσης στο διάγραμμα δεν είναι σε καμία περίπτωση ειδική για τη νόσο.



**Εικόνα 5.2. Επάνω:** Φωτογραφίες βυθού ασθενούς με δυστροφία-ραβδίων κωνίων και ατροφικές αλλοιώσεις στην περιοχή της ωχράς. **Κάτω: α)** Διάγραμμα που αντιστοιχεί στον ΔΟ ( $VA=0.3$ ). Η διαταραχή αφορά σχεδόν ολόκληρο το χρωματικό κύκλο και το TES είναι ιδιαίτερα υψηλό (774). **β)** Για τον ΑΟ ( $VA=0.7$ ), το TES είναι μόλις 191 και η διαταραχή εντοπίζεται στον άξονα Β-Υ. Η ασυμμετρία μεταξύ των δύο οφθαλμών είναι αποτέλεσμα διαφορετικής κατανομής των αλλοιώσεων στην ωχρά.



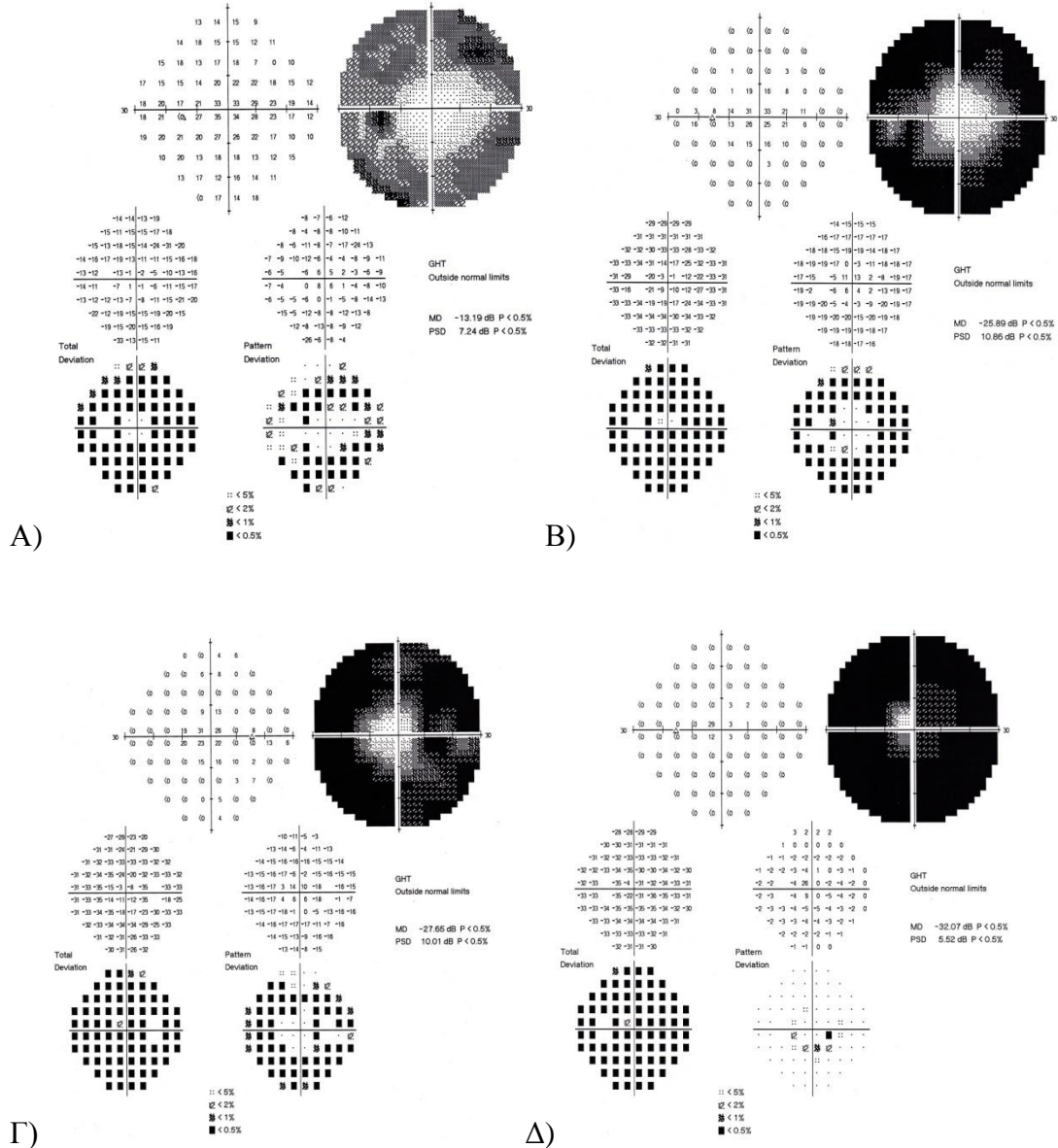
## **6. ΟΠΤΙΚΑ ΠΕΔΙΑ**

### **6.1. Humphrey 30-2.**

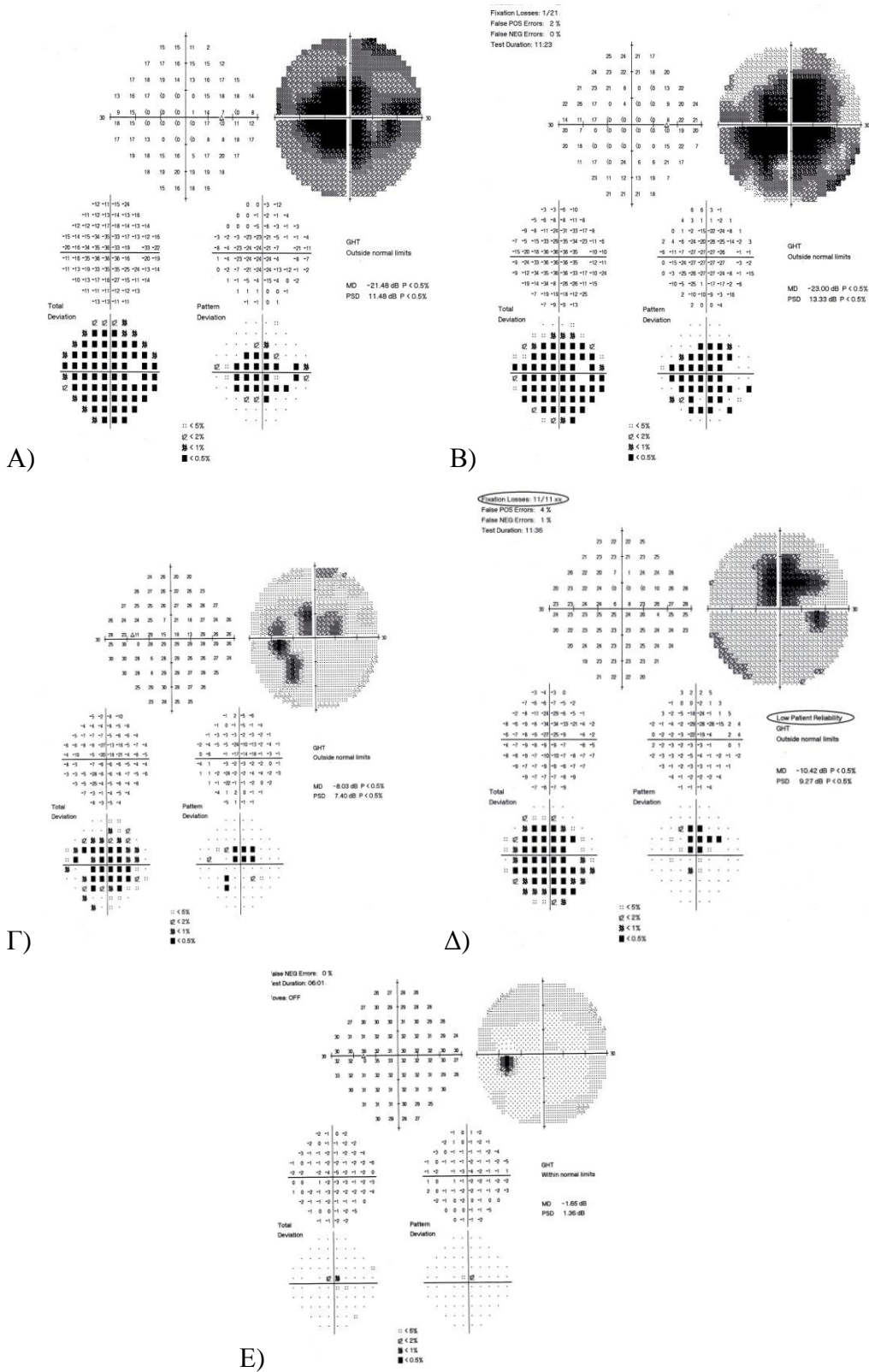
Στην επεξεργασία των αποτελεσμάτων των οπτικών πεδίων με το πρόγραμμα 30-2 συμπεριλήφθηκαν 75 οφθαλμοί. **Οι ασθενείς με δυστροφίες ραβδίων-κωνίων εμφάνιζαν στην πλειοψηφία τους μείωση της ευαισθησίας στην περιοχή μεταξύ 10° και 30°.** Τα σκοτώματα που υπήρχαν στην περιοχή αυτή συχνά λάμβαναν τη μορφή ενιαίου δακτυλίου που καταλάμβανε μεγάλο τμήμα του κεντρικού οπτικού πεδίου, γύρω από μία περιοχή <10° η οποία διατηρούσε σχετικά καλύτερη ευαισθησία (σωληνοειδές οπτικό πεδίο). Οι ασθενείς με RP οι οποίοι εμφάνιζαν προσβολή της ωχράς στη βυθοσκόπηση, παρουσίαζαν αλλοιώσεις (μείωση της ευαισθησίας ή κεντρικά σκοτώματα) και στις κεντρικές 10° του οπτικού πεδίου.

**Το οπτικό πεδίο των ασθενών με δυστροφίες κωνίων/κωνίων-ραβδίων χαρακτηριζόταν από κεντρικά ή/και παρακεντρικά σκοτώματα καθώς και γενικευμένη μείωση της ευαισθησίας. Οι ασθενείς με δυστροφίες της ωχράς παρουσίαζαν κεντρικά σκοτώματα μικρότερης συνήθως έκτασης σε σχέση με τους πάσχοντες από γενικευμένες διαταραχές των κωνίων, ενώ η ευαισθησία του υπόλοιπου κεντρικού αμφιβληστροειδούς συχνά προσέγγιζε το φυσιολογικό.**

Αρκετοί πάσχοντες από CRD, CD ή δυστροφίες της ωχράς, ιδιαίτερα άτομα με BCVA<0.1, αδυνατούσαν να διατηρήσουν σταθερή την προσήλωση με συνέπεια τα οπτικά πεδία που προέκυψαν να στερούνται αξιοπιστίας. Τα πεδία αυτά αποκλείστηκαν από τη στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων.



**Εικόνα 6.1.1.** Α) Οπτικό πεδίο ΑΟ ασθενούς με RP και VA=1.0. Παρατηρείται μείωση της ευαισθησίας του αμφιβληστροειδούς κυρίως στην περιοχή 15-30°. Β) Ασθενής με RP (ΑΟ) και VA=1.0 (ίση με την προηγούμενη περίπτωση): πλήρης απώλεια του οπτικού πεδίου έξω από τις 15-20°. Γ) ΔΟ ασθενούς με σύνδρομο Usher (VA=0.9): διατηρείται το οπτικό πεδίο στις κεντρικές 10° καθώς και νησίδες (μειωμένης ευαισθησίας) κροταφικά. Δ) ΑΟ ασθενούς με σύνδρομο Usher (VA=0.5): σωληνοειδές οπτικό πεδίο.



**Εικόνα 6.1.2.** Α) Οπτικό πεδίο ΔΟ ασθενούς με δυστροφία ραβδίων-κωνίων, με πρώτη προσβολή της ωχράς. VA=0.7: παρουσία κεντρικού σκοτώματος σε συνδυασμό με σημαντικά μειωμένη ευαισθησία και μικρότερης έκτασης σκοτώματα πιο περιφερικά. Β) Ασθενής με δυστροφία κωνίων: ΔΟ, VA<0.1. Εκτεταμένο

κεντρικό σκότωμα. Οι διαταραχές αφορούν ολόκληρη την περιοχή των 30°. Γ) Κεντρικό και παρακεντρικά σκοτώματα καθώς και γενικευμένη μείωση της ευαισθησίας στον ΑΟ ασθενούς 9 ετών με CRD (VA=0.1). Δ) Οπτικό πεδίο ασθενούς με δυστροφία της ωχράς (VA=0.05), η οποία αδυνατεί να διατηρήσει κεντρική προσήλωση, σε αντίθεση με τις περιπτώσεις Β και Γ. Η εξέταση δεν συμπεριλήφθηκε στη στατιστική επεξεργασία. Ε) Ήπιες διαταραχές του οπτικού πεδίου ΑΟ ασθενούς με pattern dystrophy και VA=0.8.

Στον πίνακα 6.1 παρουσιάζονται οι τιμές των σφαιρικών δεικτών MD και PSD για τους οφθαλμούς που εξετάστηκαν με το πρόγραμμα 30-2. Τα οπτικά πεδία 30-2 παρουσιάζουν σχετικά καλύτερη εικόνα στους ασθενείς με δυστροφίες της ωχράς σε σύγκριση με εκείνους που πάσχουν από CD/CRD.

**Πίνακας 6.1.** Mean Deviation (MD) και Pattern Standard Deviation (PSD) για τους οφθαλμούς με δυστροφίες.

	<b>RP</b> (39 eyes)	<b>CRD</b> (10 eyes)	<b>CD</b> (6 eyes)	<b>STGD/ STGD- like</b> (8 eyes)	<b>Pattern</b> (12 eyes)
<b>MD</b> (median, IQR)	-24.25 [-28.99-(-15.74)]	-10.88 [-22.03-(-4.53)]	-20.5 [-23.09-(-16.62)]	-4.62 [-8.55-(-3.04)]	-1.75 [-2.65-(-1.59)]
<b>PSD</b> (median, IQR)	8.04 (6.56-10.63)	7.72 (5.88-11.29)	8.28 (7.23-13.08)	2.67 (1.68-9.57)	2.06 (1.67-2.75)

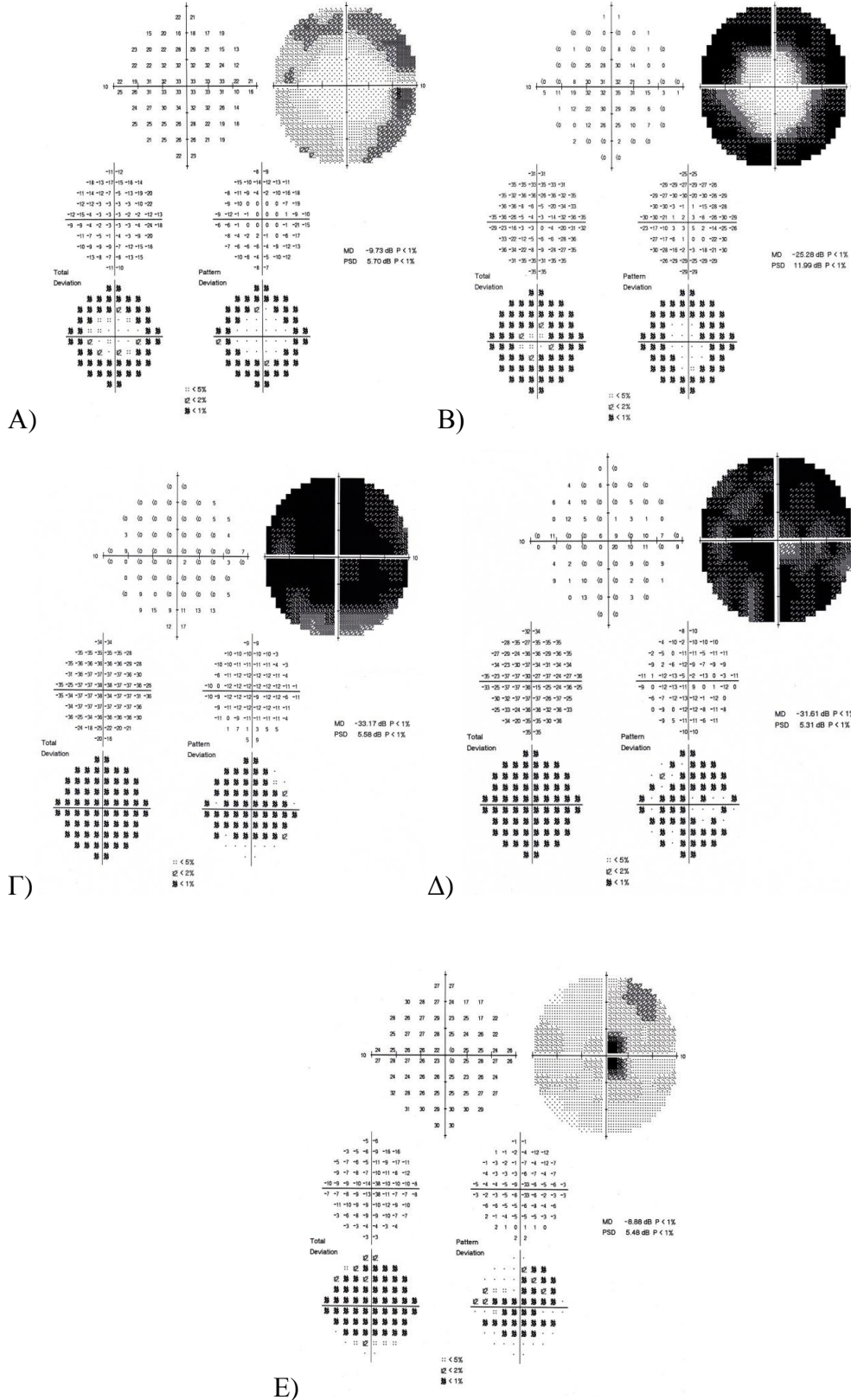
Διερευνήθηκε πιθανή συσχέτιση μεταξύ της MD και α) της ηλικίας των ασθενών, β) της διάρκειας των συμπτωμάτων της νόσου. Η MD δεν βρέθηκε να σχετίζεται με την ηλικία ( $r_s=-0.252$ ,  $p=0.117$ ). Ωστόσο, βρέθηκε **μέτρια, στατιστικά σημαντική συσχέτιση της MD με τη διάρκεια της νόσου** ( $r_s=-0.623$ ,  $p<0.001$ ). Η συσχέτιση αυτή εξακολουθούσε να ισχύει όταν εξετάστηκαν ξεχωριστά τα αποτελέσματα για την **RP** ( $r_s=-0.586$ ,  $p=0.005$ ), σε αντίθεση με τις δυστροφίες κωνίων ( $r_s=-0.167$ ,  $p=0.667$ ) ή τύπου Stargardt ( $r_s=-0.632$ ,  $p=0.368$ ).

## 6.2. Humphrey 10-2.

Η ευαισθησία στις κεντρικές 10° του αμφιβληστροειδούς παρουσιάζεται σημαντικά μειωμένη στους ασθενείς με CD/CRD, ακολουθούν εκείνοι με RP και έπειτα όσοι πάσχουν από δυστροφίες της ωχράς. Από τους τελευταίους, εκείνοι με δυστροφία Stargardt/ τύπου Stargardt παρουσιάζουν πιο επηρεασμένα τα κεντρικά πεδία σε σχέση με όσους πάσχουν από pattern δυστροφία (πίνακας 6.2).

**Πίνακας 6.2.** Δείκτες MD και PSD των οπτικών πεδίων Humphrey 10-2 σε διάφορους τύπους δυστροφιών.

	<b>RP</b> <b>(28 eyes)</b>	<b>CRD</b> <b>(2 eyes)</b>	<b>CD</b> <b>(4 eyes)</b>	<b>STGD/ STGD-like</b> <b>(8 eyes)</b>	<b>Pattern</b> <b>(6 eyes)</b>
<b>MD</b> (median, IQR)	-19.19 [-26.76-(-9.70)]	-31.4 [-31.75-(-31.05)]	-21.2 [-32.21-(-11.25)]	-6.43 [-11.93-(-1.11)]	-2.81 [-7.44-(-2.20)]
<b>PSD</b> (median, IQR)	5.87 (2.85-10.33)	5.53 (5.26-5.79)	7.26 (5.89-7.90)	3.33 (1.02-6.61)	1.35 (0.96-9.03)

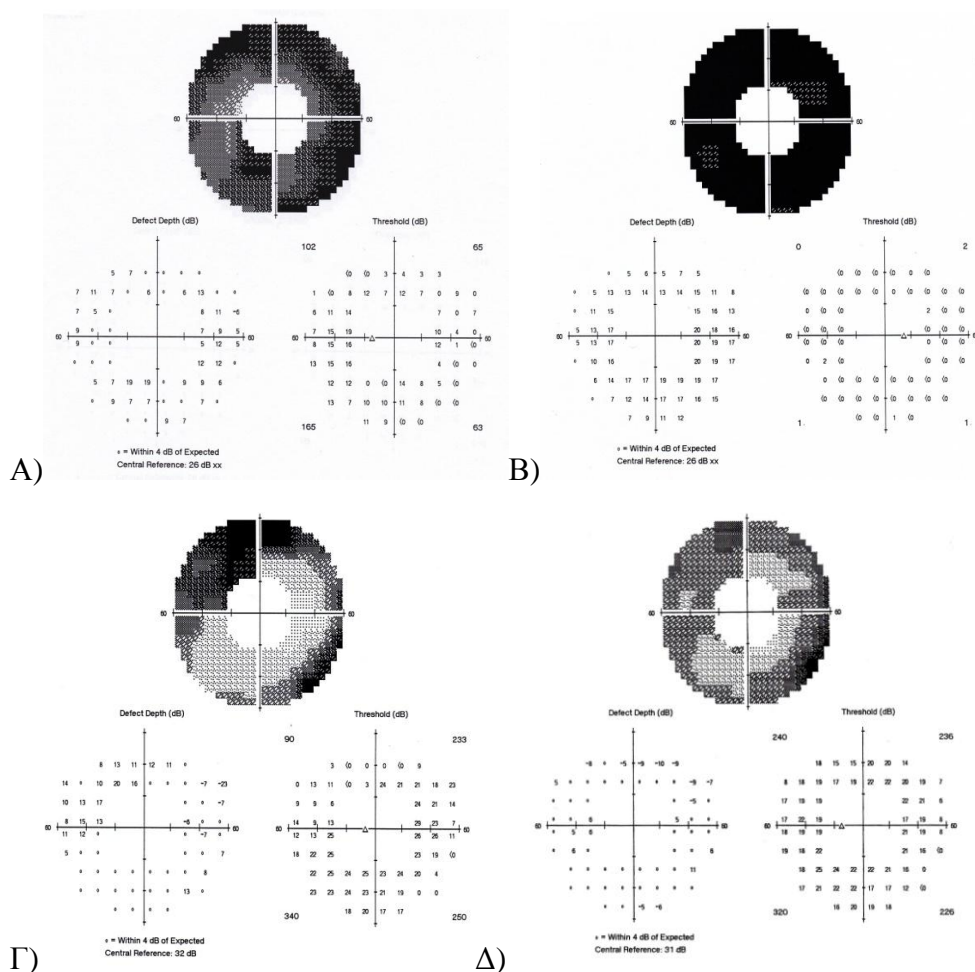


**Εικόνα 6.2.** Α) Οπτικό πεδίο ΔΟ με RP (VA=0.9). Η συγκεντρική μείωση της ευαισθησίας είναι εμφανής και στις κεντρικές 10°. Β) Περισσότερο εμφανείς βλάβες στο οπτικό πεδίο ΔΟ ασθενούς με σύνδρομο Usher και VA=0.6. Γ) ΑΟ ασθενούς με CD (VA=0.1). Παρατηρείται βαθύ και εκτεταμένο κεντρικό σκότωμα. Δ) ΑΟ

ασθενούς με νόσο του Stargardt (VA=0.6). Γενικευμένη μείωση της ευαισθησίας και σημαντικά σκοτώματα. **Ε)** ΔΟ ασθενούς με dominant macular dystrophy (VA=0.9): υπάρχει κεντρικό σκότωμα, ενώ ολόκληρη η περιοχή των 10 ° εμφανίζει αλλοιώσεις.

### 6.3. Humphrey 60-4.

Με τη βοήθεια του συγκεκριμένου προγράμματος στατικής περιμετρίας αποκαλύφθηκε η κατάσταση του περιφερικού οπτικού πεδίου, σε περιπτώσεις υποψίας αλλοιώσεων σε αυτό. Ειδικότερα, στις δυστροφίες ραβδίων-κωνίων αναδείχθηκε η έκταση και η βαρύτητα των αλλοιώσεων στο περιφερικό οπτικό πεδίο. Σε αρκετές περιπτώσεις υπήρξε πλήρης απώλεια αυτού ή παραμονή μικρών νησίδων μειωμένης ευαισθησίας. Ποικίλης βαρύτητας βλάβες αποκαλύφθηκαν σε ασθενείς με δυστροφίες κωνίων-ραβδίων, επιβεβαιώνοντας τη διάγνωση.



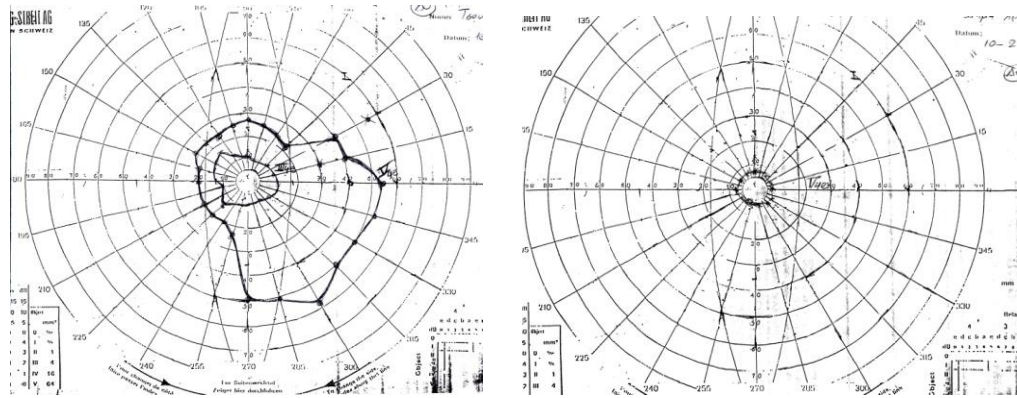
**Εικόνα 6.3.** **Α)** Οπτικό πεδίο 60-4 ΑΟ ασθενούς με RP (VA=1.0. **Β)** ΑΟ ασθενούς με RP και VA=0.6: σχεδόν πλήρης απώλεια του περιφερικού οπτικού πεδίου, χαρακτηριστική στην RP. **Γ)** και **Δ)** Ασθενείς με CRD και οπτική οξύτητα 0.1 και



0.025 αντίστοιχα, των οποίων το περιφερικό οπτικό πεδίο παρουσιάζει εκτεταμένες αλλοιώσεις.

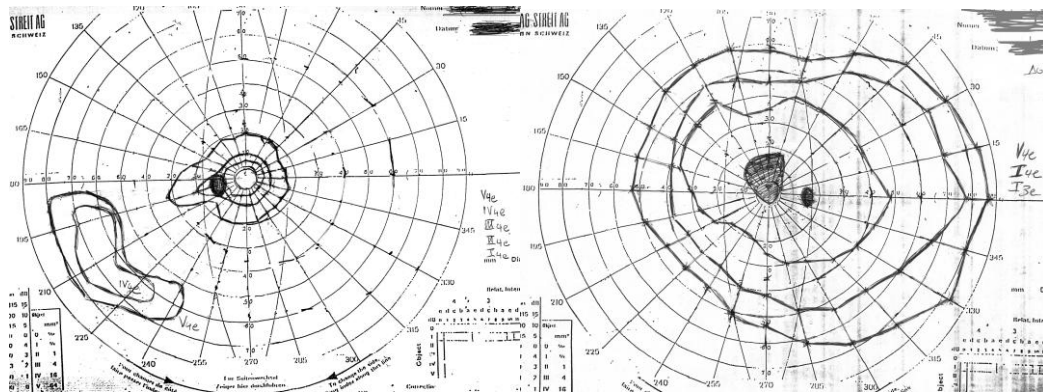
#### 6.4. Οπτικά πεδία Goldmann.

Εξέταση με το περίμετρο Goldmann πραγματοποιήθηκε σε 33 οφθαλμούς, η πλειοψηφία των οποίων έπασχε από δυστροφία ραβδίων-κωνίων. Στους συγκεκριμένους οφθαλμούς, ήταν εμφανής χαρακτηριστική στένωση που αφορούσε όλα τα ισόπερα, ενώ αναδείχθηκαν και περιπτώσεις όπου το εναπομείναν κεντρικό πεδίο δεν ξεπερνούσε τις  $10^\circ$ .



**Εικόνα 6.4.1. Αριστερά:** Οπτικό πεδίο Goldmann ΔΟ ασθενούς με σύνδρομο Usher.

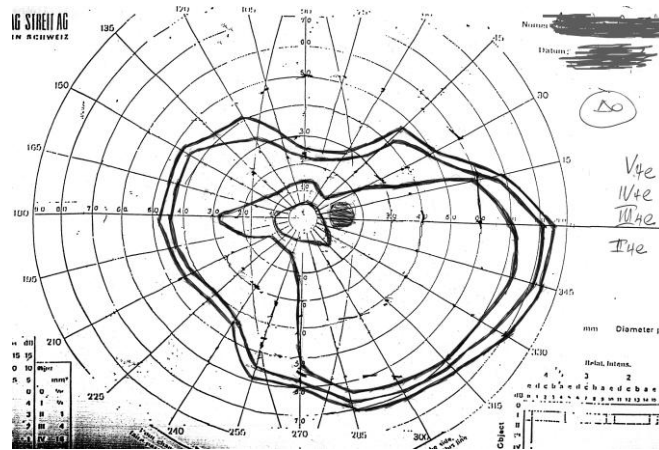
**Δεξιά:** Σωληνοειδές οπτικό πεδίο ΔΟ ασθενούς με προχωρημένου σταδίου RP.



**Εικόνα 6.4.2. Αριστερά:** Οπτικό πεδίο ΑΟ ασθενούς με RP: παραμένουν μία νησίδα

κεντρικής όρασης και μία κροταφικού οπτικού πεδίου. **Δεξιά:** Οπτικό πεδίο ΔΟ ασθενούς με CD: βαθύ κεντρικό σκότωμα.





**Εικόνα 6.4.3.** ΔΟ ασθενούς με σύνδρομο Usher: παρατηρείται στένωση σε όλα τα ισόπερα, περισσότερο εμφανής άνω και ρινικά.

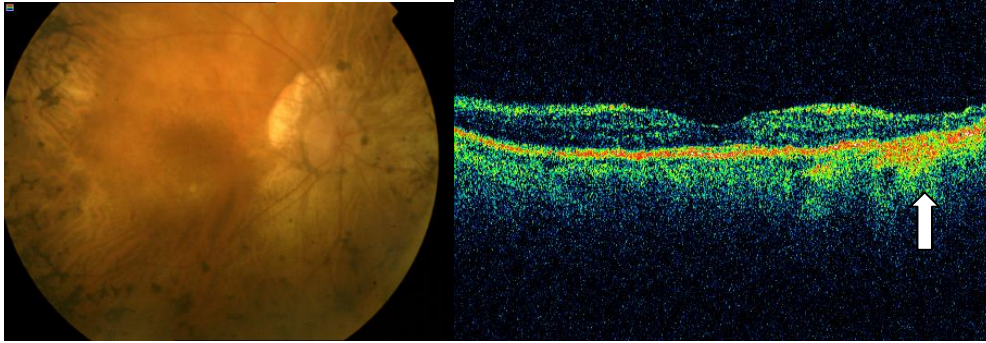
## **7. ΟΠΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ ΣΥΝΟΧΗΣ**

Η προσεκτική επισκόπηση των εικόνων που ελήφθησαν με την οπτική τομογραφία συνοχής ανέδειξε την παρουσία σημαντικών μορφολογικών και δομικών διαταραχών στον κεντρικό αμφιβληστροειδή των ασθενών με δυστροφίες.

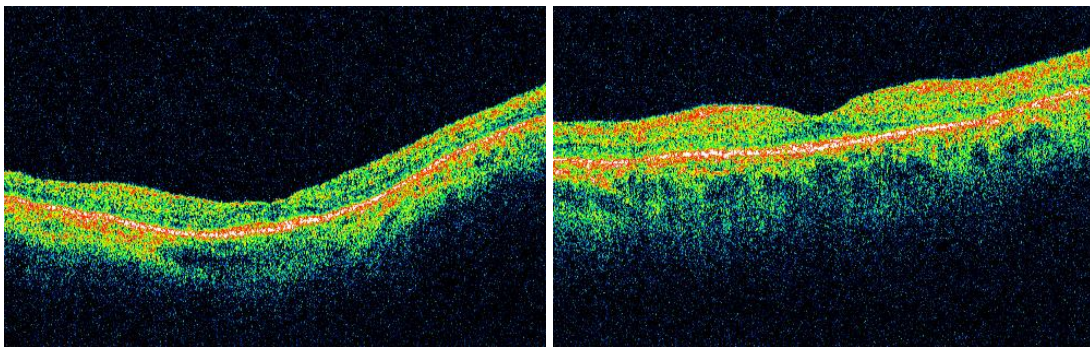
### ***Time Domain OCT***

#### **A) Δυστροφίες ραβδίων-κωνίων**

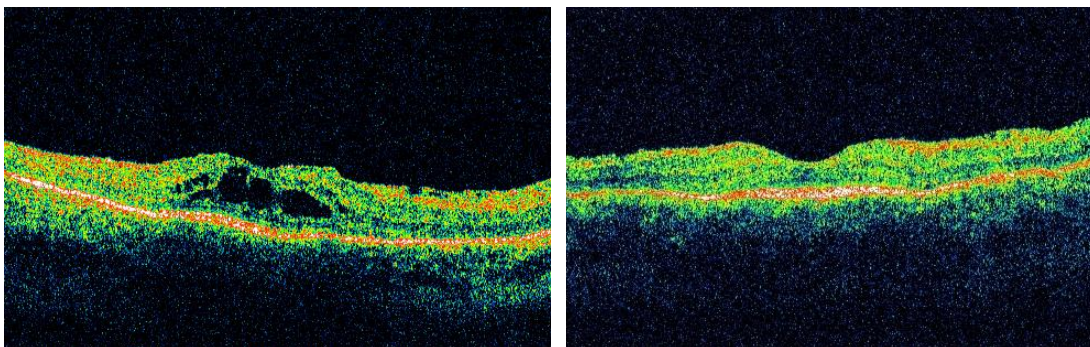
Γενικά, στους ασθενείς με δυστροφίες ραβδίων-κωνίων παρατηρήθηκε λέπτυνση των αμφιβληστροειδικών στιβάδων στο OCT. Συνήθως η λέπτυνση αυτή αφορούσε κυρίως την περιοχή κοντά στα όρια της τομής (και πιο περιφερικά), ενώ το κέντρο της ωχράς έμοιαζε περισσότερο προς το φυσιολογικό. Η εντόπιση των αλλοιώσεων στο OCT αντιστοιχούσε στη βυθοσκοπική εικόνα. Σε περιπτώσεις με προχωρημένη νόσο, η λέπτυνση του αμφιβληστροειδούς ήταν σημαντική και αφορούσε και το βοθρίο. Επιπλέον, σε ορισμένους οφθαλμούς, το OCT ανέδειξε την παρουσία κυστικών αλλοιώσεων ή επιωχρικών μεμβρανών.



**Εικόνα 7.1.** Στο OCT (δεξιά) φαίνεται η λέπτυνση του αμφιβληστροειδούς, περισσότερο έντονη καθώς απομακρυνόμαστε από το βοθρίο. Το φως απορροφάται σε μικρότερο βαθμό από τον ατροφικό αμφιβληστροειδή, με αποτέλεσμα να φαίνεται πιο ανακλαστικός ο υποκείμενος χοριοειδής (λευκό βέλος). Η εικόνα στο OCT αντιστοιχεί στη βυθοσκοπική εικόνα (αριστερά).



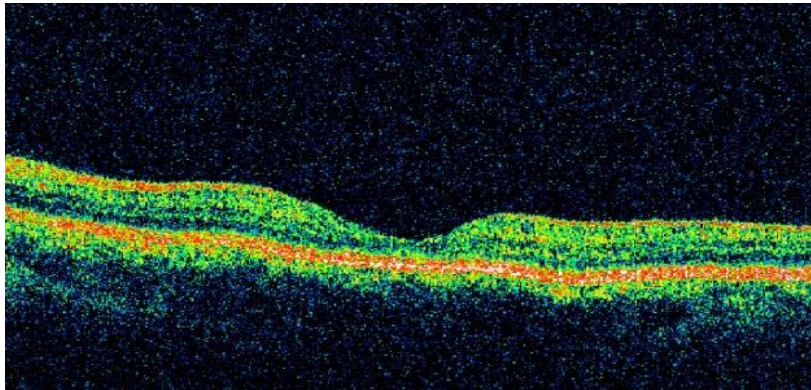
**Εικόνα 7.2.** **Αριστερά:** Σημαντική λέπτυνση των στιβάδων του κεντρικού αμφιβληστροειδούς στον ΔΟ γυναίκας με RP. **Δεξιά:** Η τομογραφική εικόνα της ωχράς ασθενούς με σύνδρομο Usher θυμίζει περισσότερο την αντίστοιχη φυσιολογική. VA=0.7.



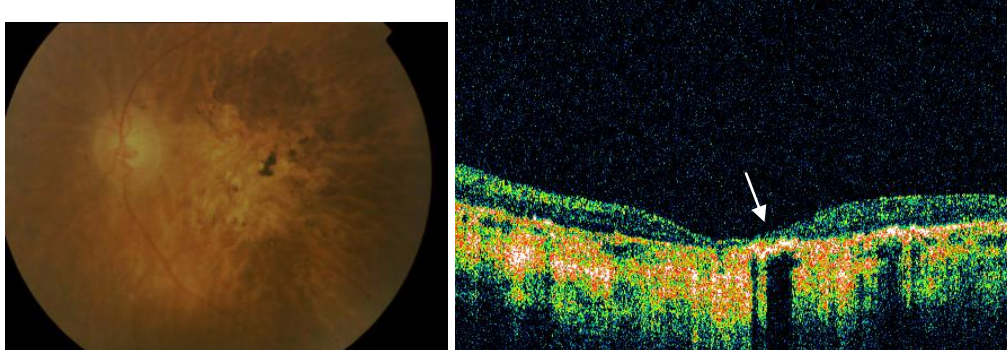
**Εικόνα 7.3.** Κυστικό οίδημα της ωχράς σε οφθαλμό με RP (αριστερά). Στο OCT βασίστηκε η παρακολούθηση της ασθενούς, η οποία ανταποκρίθηκε θετικά στη θεραπεία με Acetazolamide per os (δεξιά).

### **B) Δυστροφία κωνίων/ κωνίων-ραβδίων**

Στους ασθενείς με CD/CRD, η οπτική τομογραφία συνοχής ανέδειξε διάχυτη λέπτυνση του κεντρικού αμφιβληστροειδούς. Το κεντρικό βοθρίο μπορεί να παρουσιάζει σημαντική λέπτυνση ακόμη και στα πρώιμα στάδια της νόσου, ενώ σε προχωρημένες περιπτώσεις παρατηρείται πλήρης ατροφία στην περιοχή.



**Εικόνα 7.4.** Λέπτυνση του κεντρικού αμφιβληστροειδούς (και του κεντρικού βοθρίου) στον αριστερό οφθαλμό ασθενούς 17 ετών με CRD και VA:0.8.



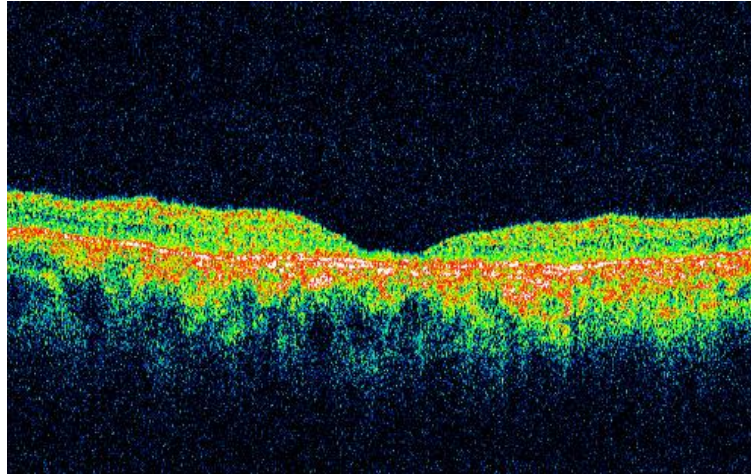
**Εικόνα 7.5.** Φωτογραφία βυθού και OCT ασθενούς 56 ετών με CRD. Ο αμφιβληστροειδής εμφανίζει εκτεταμένη ατροφία. Η εστία υψηλής ανακλαστικότητας (βέλος) αντιστοιχεί σε εναπόθεση χρωστικής που εντοπίζεται στο επίπεδο του μελάγχρου επιθηλίου.

### **Γ) Δυστροφίες της ωχράς**

Η εικόνα στη δυστροφία της ωχράς Stargardt/ τύπου Stargardt πολλές φορές μοιάζει με εκείνη της δυστροφίας κωνίων/κωνίων ραβδίων, ώστε να μην είναι δυνατή η διάκριση των δύο οντοτήτων με βάση το OCT. Ειδικότερα, παρατηρούνται

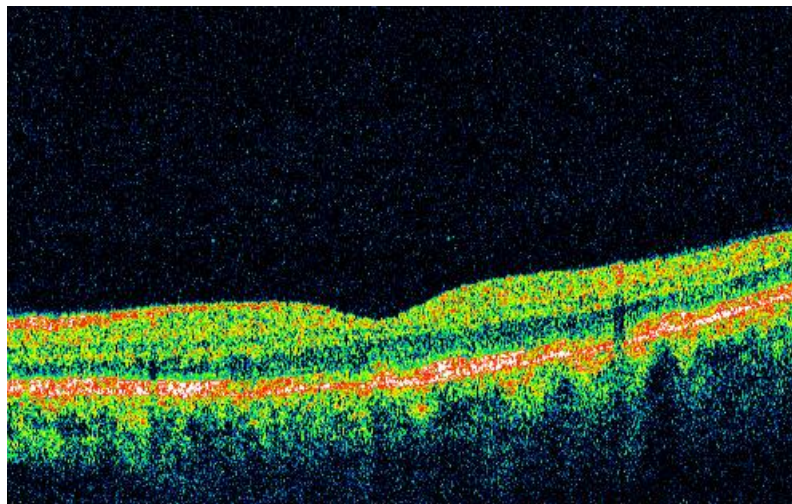


δομικές μεταβολές στον κεντρικό αμφιβληστροειδή, λέπτυνση του κεντρικού βοθρίου έως και πλήρης αποδιοργάνωση της δομής της ωχράς.



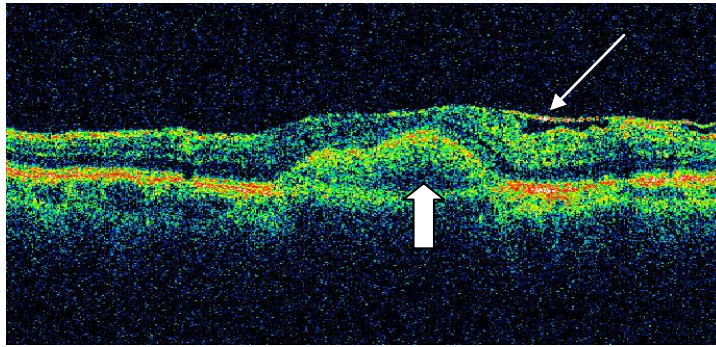
**Εικόνα 7.6.** OCT ασθενούς με νόσο του Stargardt.

Στη δυστροφία τύπου pattern, τα ευρήματα στο OCT ποικίλλουν ανάλογα με τη βαρύτητα της νόσου και τη μορφή και κατανομή των αλλοιώσεων στην περιοχή της ωχράς. Συνήθως είναι εμφανείς διαταραχές που αφορούν τη στιβάδα μελάγχρου επιθηλίου-φωτοϋποδοχέων.



**Εικόνα 7.7.** OCT ασθενούς 37 ετών με pattern (reticular) δυστροφία. Παρατηρείται διαταραχή της δομής του συμπλέγματος μελάγχρου επιθηλίου-φωτοϋποδοχέων.

Στις λεκιθόμορφες δυστροφίες, το OCT συμβάλλει ουσιαστικά στη διάγνωση, αναδεικνύοντας την παρουσία του λεκιθόμορφου υλικού.



**Εικόνα 7.8.** Γυναίκα 85 ετών με λεκιθόμορφη δυστροφία των ενηλίκων. Η λεκιθόμορφη βλάβη (παχύ βέλος) προκαλεί ανύψωση του υπερκείμενου αμφιβληστροειδούς και διαταραχή της μορφής του βοθρίου. Επίσης, είναι εμφανής η λέπτυνση της στιβάδας μελάγχρου επιθηλίου-φωτούποδοχέων. Το λεπτό βέλος αντιστοιχεί σε επιαμφιβληστροειδική μεμβράνη.

Στους πίνακες 7.1 και 7.2 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα των μετρήσεων του πάχους του κεντρικού αμφιβληστροειδούς που προέκυψαν από την εξέταση με time-domain OCT.

**Πίνακας 7.1.** Το πάχος του αμφιβληστροειδούς στον κεντρικό τομέα του ETDRS (FT) και στο σημείο όπου συναντώνται οι 6 οριζόντιες τομές (CFT). Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως *medians (IQR)*.

	<b>Foveal Thickness, FT (<math>\mu\text{m}</math>)</b>	<b>Thickness at the center of the fovea, CFT (<math>\mu\text{m}</math>)</b>
<b>Dystrophy, total</b> (106 eyes)	179 (148.8-206)	160 (132.8-186.3)
<b>RP</b> (44 eyes)	190 (165.8-206)	167.5 (141.8-187.5)
<b>CRD</b> (22 eyes)	151.5 (135.8-183.3)	148 (126.8-172)
<b>CD</b> (6 eyes)	173 (128-189)	164.5 (95.5-172.8)
<b>STGD/ STGD-like</b> (16 eyes)	154.5 (144.3-203.8)	147.5 (115-185)
<b>Pattern</b> (16 eyes)	190.5 (156.8-230.8)	174.5 (137.5-201)

**Πίνακας 7.2.** Απεικόνιση του αριθμού των οφθαλμών με φυσιολογικές ή μη μετρήσεις πάχους αμφιβληστροειδούς, για κάθε τύπο δυστροφίας ξεχωριστά.

	<b>RP</b>	<b>CRD</b>	<b>CD</b>	<b>STGD/ STGD-like</b>	<b>Pattern</b>
<b>Normal FT</b>	31 (70.5%)	7 (31.8%)	3 (50%)	7 (43.8%)	10 (62.5%)
<b>Decreased FT</b>	11 (25%)	13 (59.1%)	3 (50%)	9 (56.3%)	6 (37.5%)
<b>Increased FT</b>	2 (4.5%)	2 (9.1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
<b>Normal CFT</b>	33 (75%)	12 (54.5%)	4 (66.7%)	9 (56.3%)	12 (75%)
<b>Decreased CFT</b>	9 (20.5%)	8 (36.4%)	2 (33.3%)	7 (43.8%)	3 (18.8%)
<b>Increased CFT</b>	2 (4.5%)	2 (9.1%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6.3%)

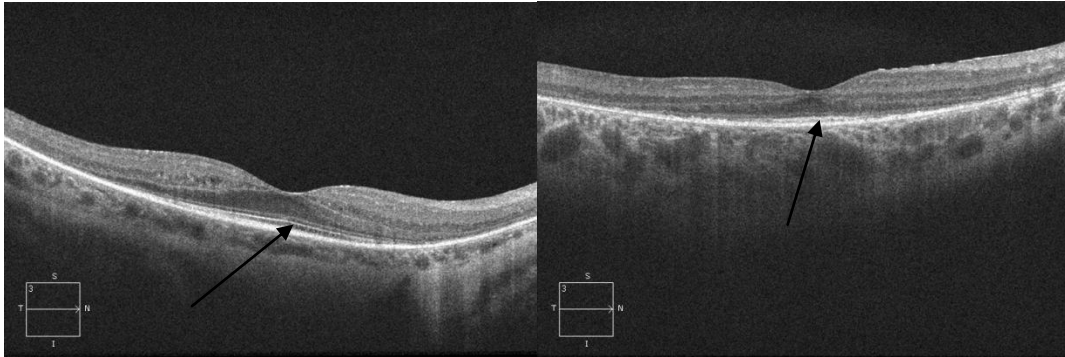
*\*FT: foveal thickness, CFT: central foveal thickness*

### ***Spectral Domain OCT***

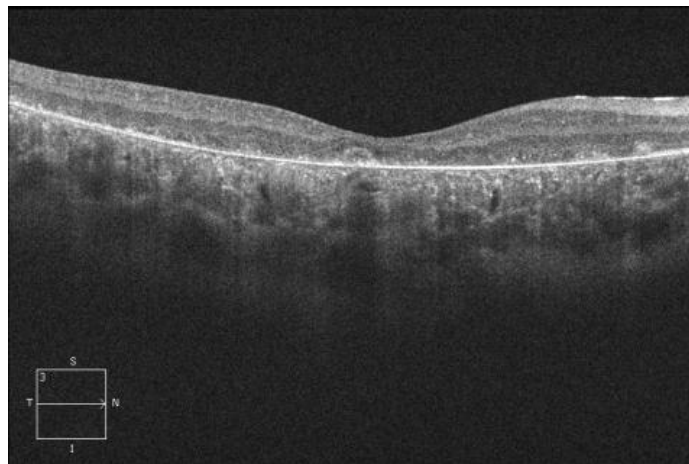
Με το SD-OCT ήταν δυνατή η λεπτομερής απεικόνιση των στιβάδων του αμφιβληστροειδούς, συμπεριλαμβανομένης εκείνης των φωτοϋποδοχέων. **Το σύνολο των οφθαλμών που μελετήθηκε εμφάνιζε διαταραχές στη μορφή της υπερανακλαστικής γραμμής που αντιστοιχεί στην ένωση του έσω με το έξω τμήμα των φωτοϋποδοχέων (IS/OS junction).**

Ειδικότερα, στους οφθαλμούς με RP, η IS/OS έμοιαζε να είναι συνεχής και να διατηρεί πιο φυσιολογική δομή στο κέντρο της ωχράς, ενώ περιφερικότερα εμφανιζόταν διακεκομμένη και τελικά έπαυε να είναι ορατή (εικόνα 7.9). Το οριζόντιο μήκος της «συνεχούς IS/OS» διέφερε από οφθαλμό σε οφθαλμό και ήταν για το σύνολο των 28 οφθαλμών με RP: IS/OS length (median, IQR)=1064  $\mu$ m (640-1635). Κανείς από τους οφθαλμούς με RP δεν εμφάνιζε συνεχή την IS/OS σε όλο το μήκος της τομής. Αντίθετα, σε 4 οφθαλμούς, η ακεραιότητα της IS/OS ήταν

διαταραγμένη σε όλο το μήκος της τομής, συμπεριλαμβανομένου του κεντρικού βοθρίου (εικόνα 7.10). Οι οφθαλμοί αυτοί διατηρούσαν οπτική οξύτητα 0.4 έως 0.9.



**Εικόνα 7.9.** Στην RP η IS/OS (βέλη) απεικονίζεται ως συνεχής υπερανακλαστική γραμμή σε μία κεντρική περιοχή άλλοτε άλλης έκτασης.

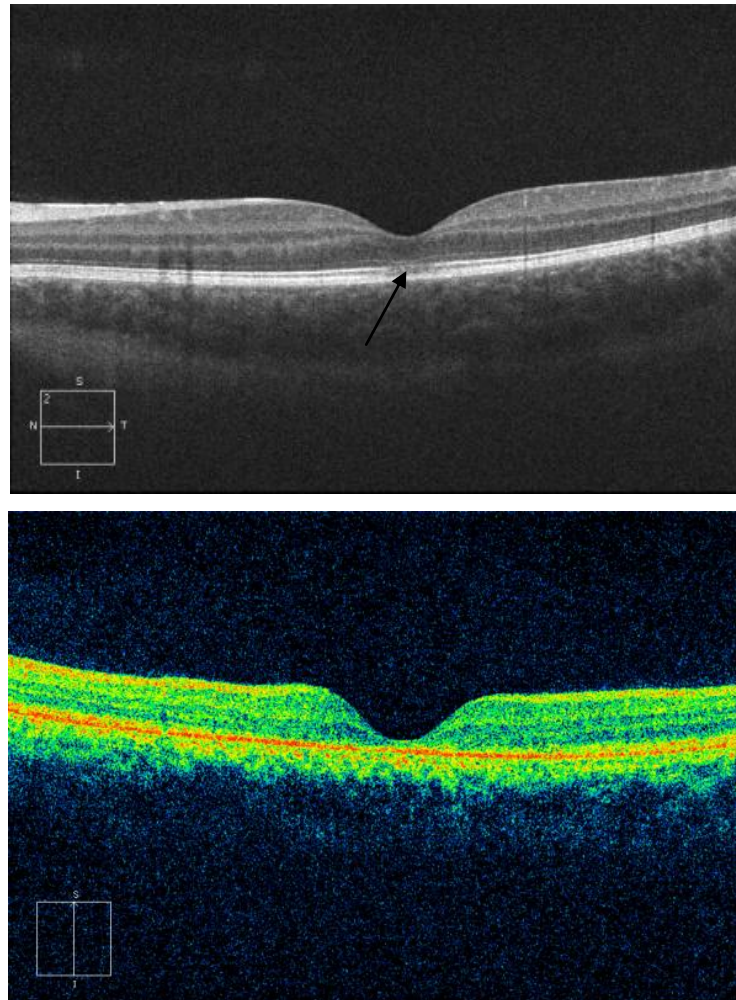


**Εικόνα 7.10.** Οφθαλμός με RP, όπου η γραμμή της IS/OS φαίνεται να λείπει εντελώς στην περιοχή της ωχράς.

Στην πλειοψηφία των οφθαλμών με CRD, CD ή δυστροφία της ωχράς η IS/OS φαινόταν διακεκομμένη ή έλειπε εντελώς από το κέντρο της ωχράς, ενώ πιο περιφερικά η εμφάνισή της προσέγγιζε περισσότερο το φυσιολογικό. Η οριζόντια έκταση της κεντρικής περιοχής όπου έλειπε η συνεχής υπερανακλαστική γραμμή της IS/OS ήταν κατά μέσο όρο (median, IQR): 3388  $\mu\text{m}$  (2660-3867) για τους 14 οφθαλμούς με CRD/CD. Ξεχωριστά, για τους 10 οφθαλμούς με CRD ήταν 3749  $\mu\text{m}$  (3334-4158), ενώ για τους 4 οφθαλμούς με CD: 2400  $\mu\text{m}$  (2124-2660). Για τους ασθενείς με δυστροφία Stargardt/ τύπου Stargardt ήταν: 1009  $\mu\text{m}$  (462-1474), ενώ για εκείνους με pattern δυστροφία: 389  $\mu\text{m}$  (150-3090).

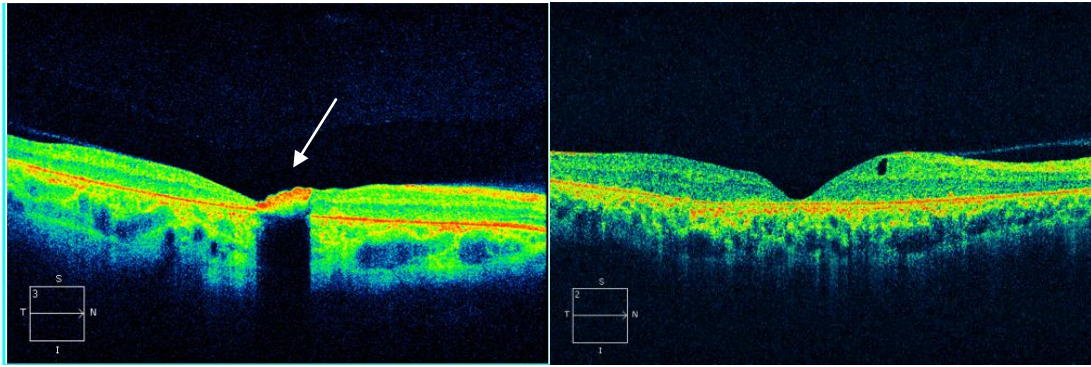


Οκτώ οφθαλμοί με CRD και 4 οφθαλμοί με νόσο του Stargardt εμφάνιζαν απώλεια της γραμμής της IS/OS σε όλο το μήκος της τομής. Η διάρκεια της νόσου για τους συγκεκριμένους ασθενείς ξεπερνούσε τα 20 έτη. Δεν υπήρχαν ασθενείς με pattern δυστροφία και πλήρη απώλεια της IS/OS στην περιοχή της τομής.

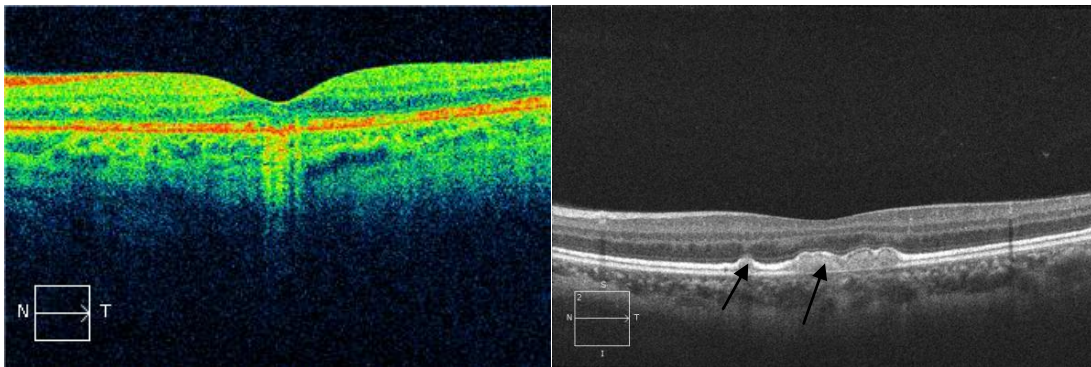


**Εικόνα 7.11. Επάνω:** Η συνέχεια της γραμμής που αντιστοιχεί στην IS/OS (βέλος) διακόπτεται στην περιοχή κάτω από το κεντρικό βοθρίο, στον ΑΟ ασθενούς 9 ετών με CD. **Κάτω:** Ασθενής 28 ετών με CRD. Παρατηρείται σοβαρή λέπτυνση του κεντρικού βοθρίου, ενώ η IS/OS είναι εμφανής (διακεκομμένη) μόνο κοντά στα όρια της τομής.





**Εικόνα 7.12.** Διαταραχή της δομής του βοθρίου και πλήρης έλλειψη της IS/OS, σε ασθενή με νόσο Stargardt (**αριστερά**). Η υπερανακλαστική αλλοίωση (βέλος) αντιστοιχεί σε εναπόθεση χρωστικής. Ασθενής 58 ετών με CRD: πλήρης έλλειψη της IS/OS και σημαντική ατροφία του κεντρικού βοθρίου (**δεξιά**).



**Εικόνα 7.13.** Δικτυωτή δυστροφία του Sjögren (**αριστερά**): οι αλλοιώσεις αφορούν τη στιβάδα των φωτοϋποδοχέων και το μελάγχρουν επιθήλιο, σε όλη την έκταση της τομής. Στις λεκιθόμορφες δυστροφίες (**δεξιά**), φαίνεται καθαρά η εντόπιση των βλαβών (βέλη) μεταξύ της IS/OS και του μελάγχρου επιθηλίου.

Τα αποτελέσματα των μετρήσεων του μέσου πάχους του αμφιβληστροειδούς στο βοθρίο και στην ευρύτερη περιοχή της ωχράς καθώς και του μέσου όγκου στην ωχρά παρουσιάζονται στον πίνακα 7.3.

**Πίνακας 7.3.** Τιμές central subfield thickness (CST), cube average thickness (CAT) και cube volume (CV), για το σύνολο των ασθενών και για κάθε κατηγορία δυστροφίας ξεχωριστά. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως *medians, IQR*.

	<b>CST</b> <b>(<math>\mu\text{m}</math>)</b>	<b>CAT</b> <b>(<math>\mu\text{m}</math>)</b>	<b>CV</b> <b>(<math>\text{mm}^3</math>)</b>
<b>Retinal dystrophy</b> (78 eyes)	181 (144.3-217.3)	235 (215.8-251.8)	8.5 (7.7-9.13)
<b>RP</b> (32 eyes)	215.5 (189.8-233.5)	235 (218.8-248)	8.5 (7.9-8.9)
<b>CRD/CD</b> (28 eyes)	143.5 (120.5-155.8)	230 (197.8-248)	8.25 (7.08-8.78)
<b>STGD/ STGD-like</b> (10 eyes)	196 (153-243.5)	250.5 (208.5-276.3)	9.05 (7.48-9.93)
<b>Pattern</b> (8 eyes)	188 (104.3-210)	263 (242.3-272.8)	9.45 (8.73-9.68)
<b>Controls</b> (62 eyes)	257 (240.5-275.3)	280 (265.8-289.5)	10.1 (9.58-10.43)

Η διαφορά στις τιμές του CST, του CAT και του CV μεταξύ των οφθαλμών με δυστροφία και των φυσιολογικών οφθαλμών βρέθηκε να είναι **στατιστικά σημαντική**. Η διαφορά αυτή ήταν στατιστικά σημαντική και όταν εξετάστηκαν ξεχωριστά οι διάφοροι τύποι δυστροφίας (πίνακες 7.4-6).

**Πίνακας 7.4.** Σύγκριση CST μεταξύ των ασθενών με δυστροφίες και της ομάδας ελέγχου (Mann-Whitney U test).

<b>CST</b>	<b>Z</b>	<b>P</b>
<i>Patients vs. Controls</i>	-7.906	<0.001
<i>RP vs. controls</i>	-4.656	<0.001
<i>CRD/CD vs. controls</i>	-7.531	<0.001
<i>Stargardt vs. controls</i>	-3.543	0.001
<i>Pattern vs. controls</i>	-3.871	<0.001

**Πίνακας 7.5.** Σύγκριση CAT μεταξύ των ασθενών με δυστροφίες και της ομάδας ελέγχου (Mann-Whitney U test).

<b>CAT</b>	<b>Z</b>	<b>P</b>
<i>Patients vs. Controls</i>	-8.780	<0.001
<i>RP vs. controls</i>	-7.456	<0.001
<i>CRD/CD vs. controls</i>	-7.166	<0.001
<i>Stargardt vs. controls</i>	-3.119	0.002
<i>Pattern vs. controls</i>	-2.931	0.003

**Πίνακας 7.6.** Σύγκριση CV μεταξύ των ασθενών με δυστροφίες και της ομάδας ελέγχου (Mann-Whitney U test).

<b>CV</b>	<b>Z</b>	<b>P</b>
<i>Patients vs. Controls</i>	-8.675	<0.001
<i>RP vs. controls</i>	-7.439	<0.001
<i>CRD/CD vs. controls</i>	-6.947	<0.001
<i>Stargardt vs. controls</i>	-3.074	0.002
<i>Pattern vs. controls</i>	-2.914	0.004

## 8. ΗΛΕΚΤΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

### Full field ERG

#### i) Δυστροφίες ραβδίων-κωνίων

Όσον αφορά στους ασθενείς με δυστροφία ραβδίων-κωνίων, το dark-adapted 0.01 ERG δεν ήταν μετρήσιμο σε ποσοστό 67.9% (36/53 οφθαλμούς). Σε όλους τους υπόλοιπους οφθαλμούς, παρουσίαζε διαταραχές-αποκλίσεις από το φυσιολογικό (πίνακας 8.1) οι οποίες, στη συντριπτική τους πλειοψηφία (86.8%), αφορούσαν τόσο το χρόνο μέγιστης ανάπτυξης του β κύματος όσο και το εύρος του.

Ποσοστό 54.7% των πασχόντων από δυστροφία ραβδίων-κωνίων παρουσίαζε καταργημένη την απάντηση στο dark-adapted 3.0 ERG. Επιπλέον, 51% των ασθενών εμφάνιζε μη μετρήσιμη απάντηση στο light-adapted 3.0 ERG. Σε όλα τα επιμέρους ερεθίσματα παρατηρήθηκε καθυστέρηση του χρόνου μέγιστης ανάπτυξης του α και β κύματος και μείωση του εύρους τους. Η ελάττωση του εύρους αφορούσε περισσότερο το α κύμα, στο dark-adapted 3.0 και dark-adapted 10.0 ERG.

**Πίνακας 8.1.** Αποτελέσματα του ΗΑΓ για τους ασθενείς με δυστροφία ραβδίων-κωνίων που εμφάνιζαν μετρήσιμες απαντήσεις. (Τα OPs και το 30Hz ERG παρουσιάζονται ξεχωριστά). Οι τιμές παρουσιάζονται ως *medians, IQR*. Στις παρενθέσεις με έντονη γραμματοσειρά σημειώνεται το ποσοστό της μέσης φυσιολογικής τιμής στο οποίο αντιστοιχεί κάθε median value. Ο χρόνος μετριέται σε msec και το δυναμικό σε  $\mu V$ .

	N (eyes)	a-wave IT	a-wave amplitude	b-wave IT	b-wave amplitude
<b>Dark-adapted 0.01 ERG</b>	17	*	*	95 ( <b>117%</b> ) (84.3-110.65)	40.8 ( <b>21%</b> ) (29.2-59.15)
<b>Dark-adapted 3.0 ERG</b>	24	23.5 ( <b>102%</b> ) (21.4-26.4)	-23.7 ( <b>11%</b> ) [-59.1-(-6.9)]	51 ( <b>100%</b> ) (41.8-62.6)	53.3 ( <b>16%</b> ) (16.9-109.8)
<b>Dark-adapted 10.0 ERG</b>	18	22.8 ( <b>152%</b> ) (20.9-24.1)	-34.7 ( <b>13%</b> ) [-94.5-(-9.7)]	53.3 ( <b>108%</b> ) (35.8-58.8)	53.8 ( <b>14%</b> ) (16.3-158.3)
<b>Light-adapted 3.0 ERG</b>	26	16.5 ( <b>107%</b> ) (16-19.5)	-9.9 ( <b>29%</b> ) [-15.3-(-7.2)]	36.5 ( <b>122%</b> ) (32-41.5)	27.2 ( <b>18%</b> ) (14.9-52.6)

\* Το dark-adapted 0.01 ERG δεν περιλαμβάνει διακριτό α κύμα. Όπου IT= implicit time.

ii) **Δυστροφίες κωνίων-ραβδίων**

Ποσοστό 27.5% των οφθαλμών με CRD παρουσίαζε καταργημένο το dark-adapted 0.01 ERG. Τα αντίστοιχα ποσοστά για το dark-adapted 3.0 ERG και το light-adapted 3.0 ERG ήταν 25% και 25%. Τα αποτελέσματα για τους οφθαλμούς με CRD που παρείχαν μετρήσιμες απαντήσεις παρουσιάζονται στον πίνακα 8.2. Αντίστοιχα προς τις δυστροφίες ραβδίων-κωνίων, οι διαταραχές στις CRD αφορούσαν και τις τέσσερις απαντήσεις. Το εύρος των κυμάτων ήταν περισσότερο μειωμένο στο light-adapted 3.0 από ό,τι στο dark-adapted 3.0 ERG.

**Πίνακας 8.2.** Αποτελέσματα ffERG για τους ασθενείς με CRD. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως medians, IQR. Στις παρενθέσεις με *bold* γραμματοσειρά σημειώνεται το ποσοστό της μέσης φυσιολογικής τιμής στο οποίο αντιστοιχεί κάθε median value. Ο χρόνος μετρείται σε msec και το δυναμικό σε  $\mu V$ .

	N (eyes)	a-wave IT	a-wave amplitude	b-wave IT	b-wave amplitude
<b>Dark-adapted 0.01 ERG</b>	29	*	*	100.4 ( <b>124%</b> ) (95.2-108.8)	85.8 ( <b>44%</b> ) (50.5-128)
<b>Dark-adapted 3.0 ERG</b>	30	22.5 ( <b>98%</b> ) (19.5-27.5)	-104 ( <b>49%</b> ) [-138.7-(-63)]	63.5 ( <b>125%</b> ) (57.3-69)	202.3 ( <b>61%</b> ) (125.9-240.2)
<b>Dark-adapted 10.0 ERG</b>	25	16.5 ( <b>110%</b> ) (15.3-17.5)	-105 ( <b>38%</b> ) [-154.8-(-61)]	64 ( <b>129%</b> ) (58.7-69.8)	180.1 ( <b>40%</b> ) (95.4-216)
<b>Light-adapted 3.0 ERG</b>	30	17.3 ( <b>112%</b> ) (16-22.4)	-14.1 ( <b>41%</b> ) [-23.3-(-8.2)]	32.5 ( <b>108%</b> ) (30.5-38.5)	55.4 ( <b>37%</b> ) (25.9-75.3)

iii) **Δυστροφίες κωνίων**

Από τους 8 οφθαλμούς με δυστροφία κωνίων 2 εμφάνιζαν καταργημένο το light-adapted 3.0 ERG. Τα αποτελέσματα των οφθαλμών με CD καταγράφονται στον πίνακα 8.3. Το light-adapted 3.0 ERG παρουσίαζε σημαντικά μειωμένα α και β κύματα. Ο μέσος όρος των σκοτοπικών απαντήσεων παρουσίαζε αποκλίσεις από το φυσιολογικό, σε πολύ μικρότερο βαθμό σε σχέση με τις φωτοπικές. Πρέπει να

σημειωθεί ότι η διάρκεια της νόσου για τους συγκεκριμένους ασθενείς ξεπερνούσε κατά μέσο όρο τα 24 έτη.

**Πίνακας 8.3.** Αποτελέσματα του ΗΑΓ για τους ασθενείς με CD. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως *medians, IQR*. Στις παρενθέσεις με *bold* γραμματοσειρά σημειώνεται το ποσοστό της μέσης φυσιολογικής τιμής στο οποίο αντιστοιχεί κάθε *median value*. Ο χρόνος μετρείται σε msec και το δυναμικό σε  $\mu V$ .

	N (eyes)	a-wave IT	a-wave amplitude	b-wave IT	b-wave amplitude
<b>Dark-adapted 0.01 ERG</b>	8	*	*	105.3 <b>(129%)</b> (95.3-110.9)	138.4 <b>(72%)</b> (71-529.83)
<b>Dark-adapted 3.0 ERG</b>	8	22.3 <b>(97%)</b> (29.7-27)	-135.1 <b>(64%)</b> [-220.1-(-110)]	57 <b>(112%)</b> (41.7-68.6)	239.3 <b>(72%)</b> (220.8-278.3)
<b>Dark-adapted 10.0 ERG</b>	8	16.8 <b>(112%)</b> (15.8-20.3)	-208.5 <b>(75%)</b> [-377.9-(-149)]	63.2 <b>(128%)</b> (50.6-65.4)	284.8 <b>(73%)</b> (260.3-348.6)
<b>Light-adapted 3.0 ERG</b>	6	15.5 <b>(100%)</b> (15.3-27.7)	-6.1 <b>(18%)</b> (-35.1-1.1)	29.5 <b>(98%)</b> (18.2-31.5)	18.3 <b>(12%)</b> (13.8-118.7)

iv) **Δυστροφίες της ωχράς**

α) Δυστροφία Stargardt ή τύπου Stargardt

Κανείς από τους οφθαλμούς με δυστροφία Stargardt ή τύπου Stargardt δεν εμφάνιζε καταργημένες απαντήσεις στο ΗΑΓ. Τα αντίστοιχα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον πίνακα 8.4. Γενικά οι ασθενείς με **δυστροφία της ωχράς παρουσίαζαν διαταραχές στις επιμέρους απαντήσεις του ffERG, οι οποίες ήταν πολύ ηπιότερες εκείνων που παρατηρήθηκαν σε πάσχοντες από γενικευμένες δυστροφίες.**

**Πίνακας 8.4.** Αποτελέσματα του ΗΑΓ για τους ασθενείς με Stargardt/Stargardt-like νόσο. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως *medians, IQR*. Στις παρενθέσεις με *bold*

γραμματοσειρά σημειώνεται το ποσοστό της μέσης φυσιολογικής τιμής στο οποίο αντιστοιχεί κάθε median value. Ο χρόνος μετριέται σε msec και το δυναμικό σε  $\mu V$ .

	N (eyes)	a-wave IT	a-wave amplitude	b-wave IT	b-wave amplitude
<b>Dark- adapted 0.01 ERG</b>	18	*	*	91.8 (113%) (88.6-100.0)	130.7 (68%) (98.9-190.7)
<b>Dark- adapted 3.0 ERG</b>	18	23.5 (102%) (21.9-24.1)	-158.0 (74%) [-191.5-(-142.3)]	54.8 (108%) (52.6-60.0)	247.1 (74%) (217.0-307.0)
<b>Dark- adapted 10.0 ERG</b>	18	15.5 (103%) (14.9-16.1)	-182.5 (66%) [-226.7-(-129.9)]	55.0 (111%) (53.5-60)	260.3 (67%) (226.0-364.0)
<b>Light- adapted 3.0 ERG</b>	18	16.5 (106%) (15.4-17.0)	-22.0 (64%) [-28.5-(-13.3)]	31.3 (104%) (31-31.6)	89.6 (60%) (72.6-110.6)

### β) Δυστροφία pattern

Τα αποτελέσματα των ασθενών με pattern δυστροφία απεικονίζονται στον πίνακα 8.5. Όλες οι κυματομορφές για τους συγκεκριμένους οφθαλμούς ήταν μετρήσιμες. Τα αποτελέσματα των ασθενών με pattern δυστροφίες προσέγγιζαν περισσότερο τις φυσιολογικές τιμές, σε σύγκριση με όλες τις προηγούμενες κατηγορίες δυστροφιών.

**Πίνακας 8.5.** Αποτελέσματα του ΗΑΓ για τους ασθενείς με pattern dystrophy. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως medians, IQR. Στις παρενθέσεις με έντονη γραμματοσειρά σημειώνεται το ποσοστό της μέσης φυσιολογικής τιμής στο οποίο αντιστοιχεί κάθε median value. Ο χρόνος μετριέται σε msec και το δυναμικό σε  $\mu V$ .

	N (eyes)	a-wave IT	a-wave amplitude	b-wave IT	b-wave amplitude
<b>Dark- adapted 0.01 ERG</b>	12	*	*	95.2 ( <b>117%</b> ) (85.3-99.4)	155.4 ( <b>80%</b> ) (126.2-238.8)
<b>Dark- adapted 3.0 ERG</b>	12	23.6 ( <b>103%</b> ) (22.6-24)	-193.8 ( <b>91%</b> ) [-294.2-(-172.2)]	50.2 ( <b>99%</b> ) (48.8-52.5)	328.4 ( <b>99%</b> ) (291.4-465.1)
<b>Dark- adapted 10.0 ERG</b>	12	15.5 ( <b>103%</b> ) (14.6-16)	-232.5 ( <b>84%</b> ) [-263-(-204.5)]	54.9 ( <b>111%</b> ) (43.4-58)	366.4 ( <b>94%</b> ) (331.6-427.8)
<b>Light- adapted 3.0 ERG</b>	12	16.1 ( <b>104%</b> ) (15.5-16.5)	-26.4 ( <b>77%</b> ) [-32.3-(-23)]	31 ( <b>103%</b> ) (30-31.5)	123.8 ( <b>83%</b> ) (109.1-133.3)

**Πίνακας 8.6.** Τα χαρακτηριστικά του α και β κύματος στο ΗΑΓ (medians, IQR), για την ομάδα ελέγχου.

	a-wave IT (msec)	a-wave amplitude ( $\mu V$ )	b-wave IT (msec)	b-wave amplitude ( $\mu V$ )
<b>Dark- adapted 0.01 ERG</b>	*	*	81.3 (78.6-90.0)	193.1 (154.0-244.7)
<b>Dark- adapted 3.0 ERG</b>	23.0 (19.3-23.9)	-212.3 [-296.0-(-176.2)]	50.9 (49-53.3)	332.9 (307.3-402.7)
<b>Dark- adapted 10.0 ERG</b>	15.0 (14.5-15.6)	-277.1 [-305.0-(-248.8)]	49.5 (42.4-53)	391.2 (349.7-449.5)
<b>Light- adapted 3.0 ERG</b>	15.5 (14.5-16.1)	-34.2 [-42.4-(-27)]	30 (29.5-31)	149.2 (126.4-165.6)



### **Oscillatory Potentials**

37/68 οφθαλμοί (54%) με RP και 13/42 (31%) οφθαλμοί με CRD εμφάνιζαν μη μετρήσιμα δυναμικά ταλάντωσης (δεν ήταν διακριτά από το επίπεδο του θορύβου). Τα τελευταία ήταν μετρήσιμα σε όλους τους ασθενείς με δυστροφία κωνίων ή δυστροφία της ωχράς. Τα αντίστοιχα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον πίνακα 8.7. Δεν συμπεριλαμβάνονται οφθαλμοί με καταργημένα δυναμικά ταλάντωσης. Για την ομάδα ελέγχου ήταν: OPs time= 19.8 msec (19.4-20.5) και OPs amplitude=132.5  $\mu$ V (118.8-167.5).

**Στις γενικευμένες δυστροφίες, τα δυναμικά ταλάντωσης (dark-adapted) παρουσιάζονταν σημαντικά επηρεασμένα ή και καταργημένα, σε αντίθεση με τις δυστροφίες που αφορούσαν κυρίως την περιοχή της ωχράς. Η διαταραχή αφορούσε τόσο το χρόνο εμφάνισης (καθυστέρηση) όσο και το μέγεθος του κύματος, το οποίο ήταν ιδιαίτερα μειωμένο στους ασθενείς με RP.**

**Πίνακας 8.7.** Ο χρόνος ανάπτυξης και το μέγεθος των ταλαντωσικών δυναμικών (OPs) για κάθε τύπο δυστροφίας. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως medians, IQR. Στις παρενθέσεις με *bold* σημειώνεται το ποσοστό της μέσης φυσιολογικής τιμής στο οποίο αντιστοιχεί κάθε median value. Ο χρόνος μετριέται σε msec και το δυναμικό σε  $\mu$ V.

	<b>RP</b> (16 eyes)	<b>CRD</b> (19 eyes)	<b>CD</b> (8 eyes)	<b>STGD/ STGD-like</b> (18 eyes)	<b>Pattern dystrophy</b> (12 eyes)
<b>OPs: time</b>	31.5 ( <b>158%</b> ) (27.6-55.4)	21 ( <b>105%</b> ) (20-28)	33.5 ( <b>168%</b> ) (22.3-41.5)	20 ( <b>100%</b> ) (19.5-20)	20 ( <b>100%</b> ) (19.5-20.4)
<b>OPs: ampl.</b>	21.6 ( <b>16%</b> ) (12.9-45.5)	30.2 ( <b>22%</b> ) (13-49)	48.3 ( <b>35%</b> ) (15.3-124.6)	104.5 ( <b>76%</b> ) (77.6-149.6)	98.3 ( <b>71%</b> ) (75-156.4)

\*OPs= *oscillatory potentials* (δυναμικά ταλάντωσης), *ampl.*=*amplitude* (εύρος).

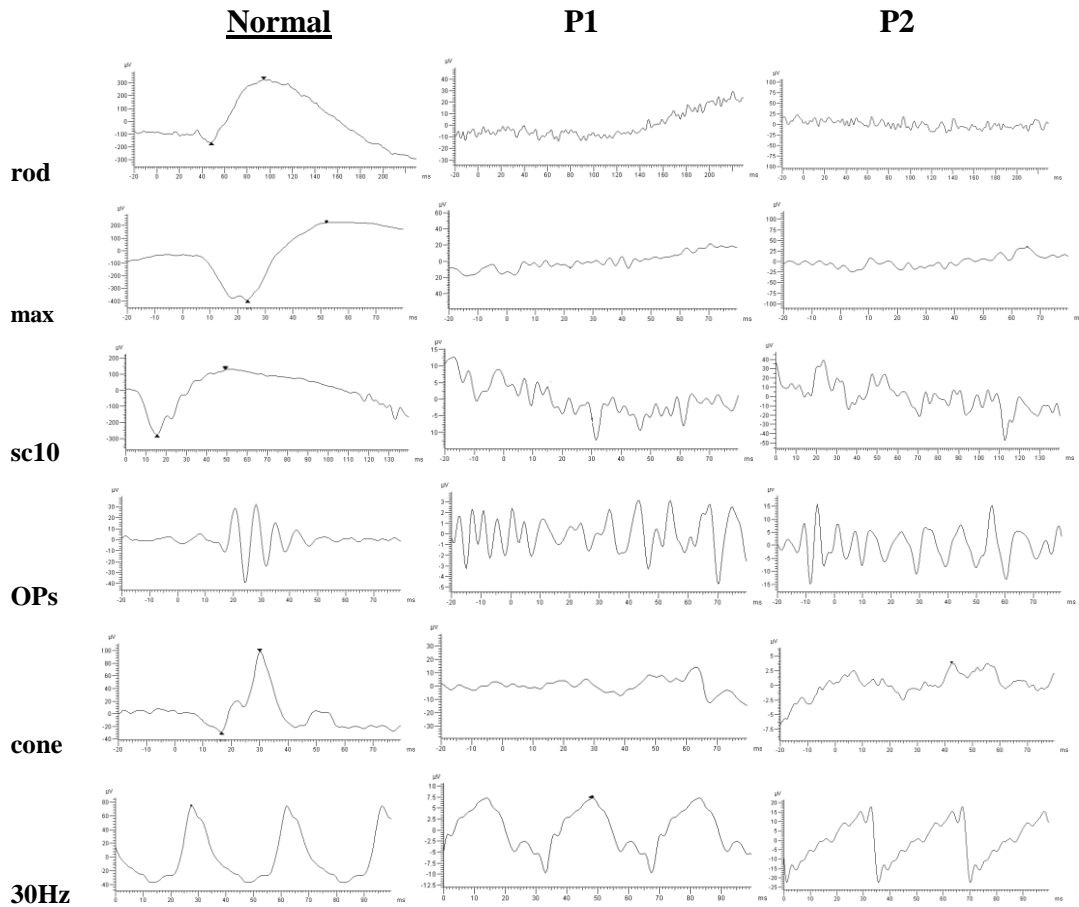
### **30 Hz flicker ERG**

Στο 30 Hz ERG, παρατηρήθηκε σημαντική παράταση του χρόνου εμφάνισης της κορυφής του κύματος  $\beta$  καθώς και μείωση του εύρους του στις γενικευμένες δυστροφίες, ιδιαίτερα στην RP. Αντίθετα, τα χαρακτηριστικά του κύματος διατηρήθηκαν περισσότερο στις δυστροφίες της ωχράς και κυρίως στη

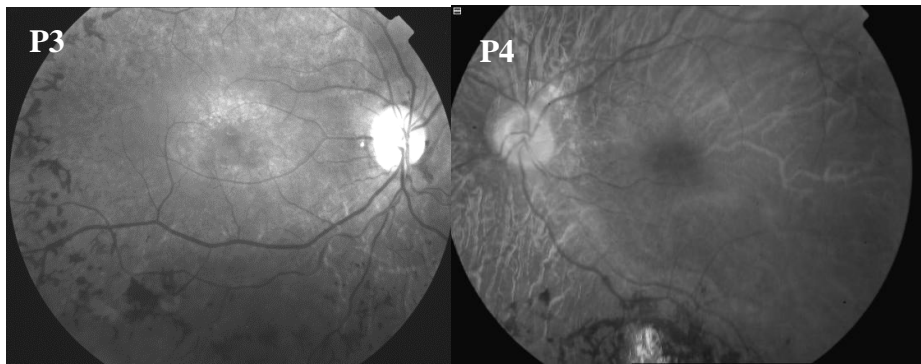
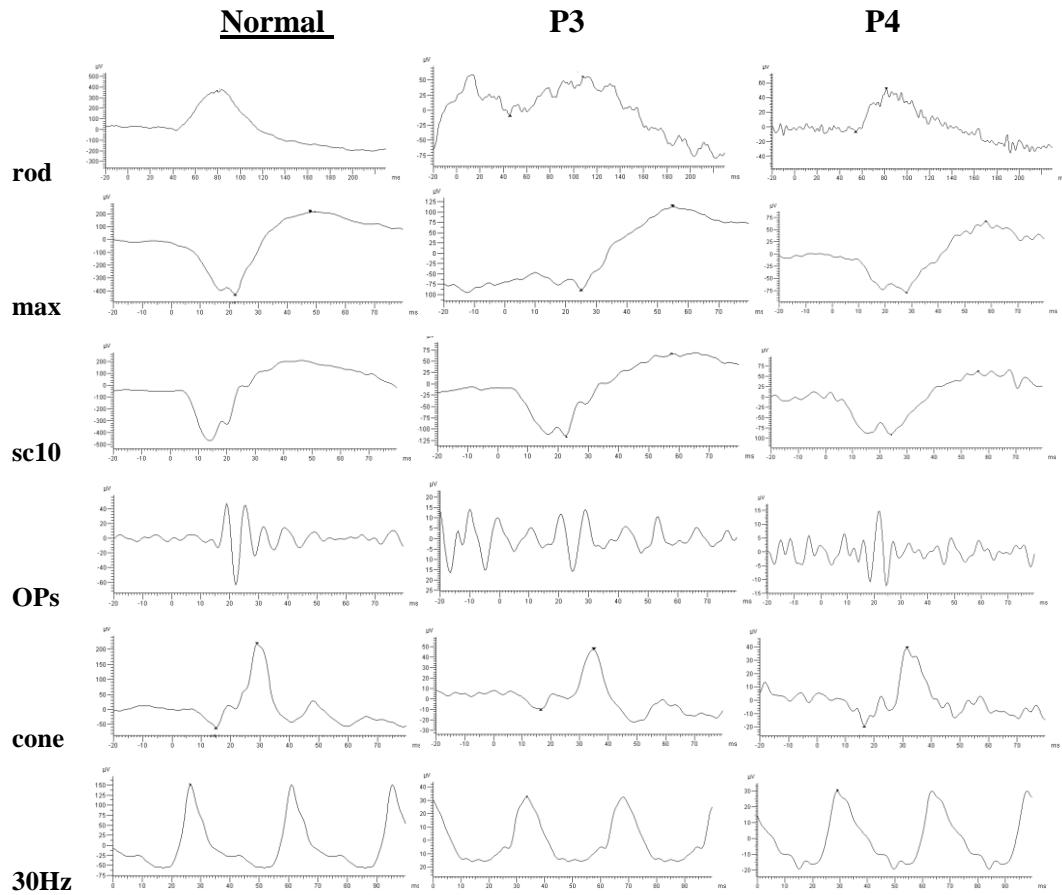
δυστροφία τύπου pattern. Για τους υγιείς οφθαλμούς ο χρόνος εμφάνισης του P1 ήταν: 27.2 msec (26.9-27.5) και το εύρος: 118  $\mu$ V (102.8-132.5).

**Πίνακας 8.8.** Τα χαρακτηριστικά του 30Hz flicker ERG (καθυστέρηση, εύρος) για το σύνολο των οφθαλμών και για κάθε δυστροφία ξεχωριστά. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως *medians, IQR*. Στις παρενθέσεις με *bold* σημειώνεται το ποσοστό της μέσης φυσιολογικής τιμής στο οποίο αντιστοιχεί κάθε *median value*. Ο χρόνος μετριέται σε msec και το δυναμικό σε  $\mu$ V.

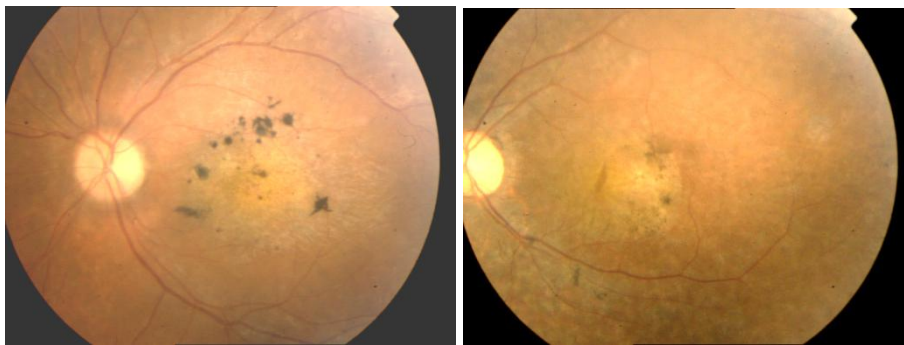
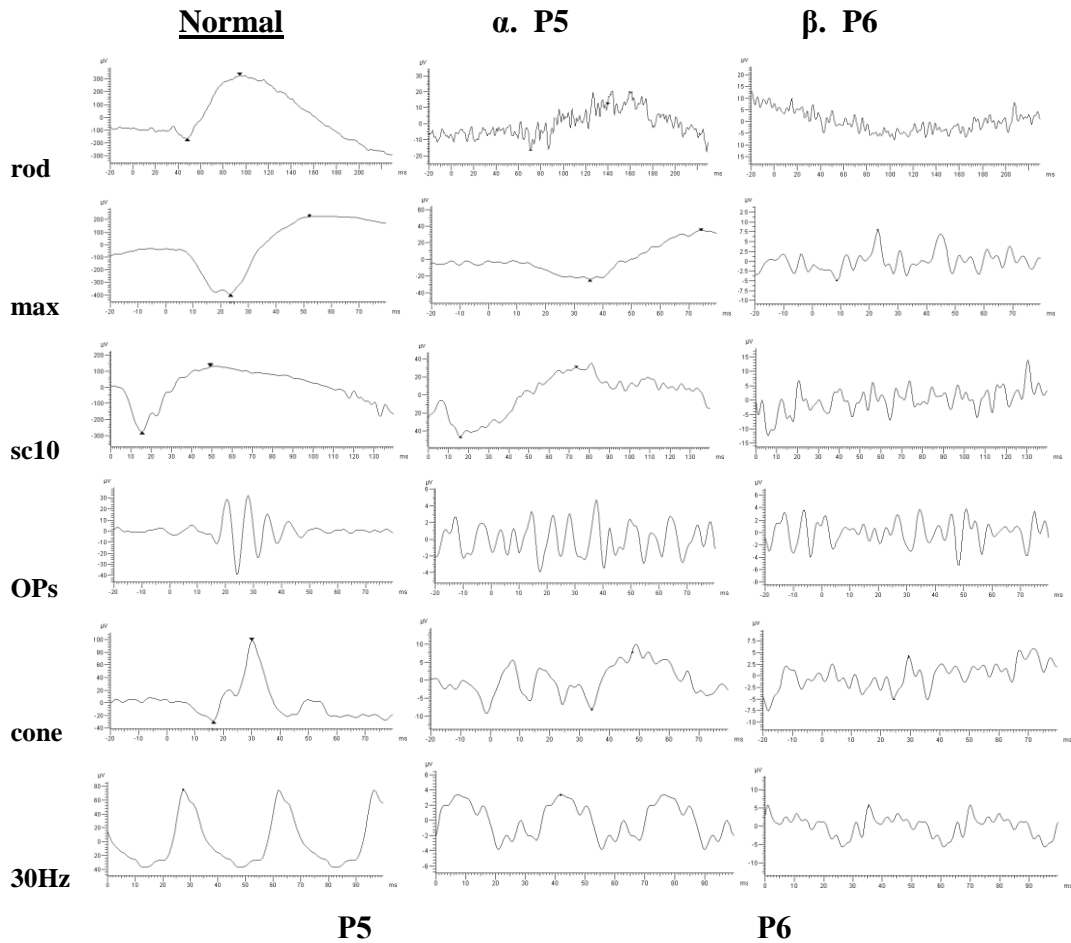
	<b>RP</b> (46 eyes)	<b>CRD</b> (30 eyes)	<b>CD</b> (8 eyes)	<b>STGD/ STGD-like</b> (18 eyes)	<b>Pattern dystrophy</b> (12 eyes)
<b>30Hz:</b>	32.8 ( <b>121%</b> )	33.9 ( <b>125%</b> )	30 ( <b>110%</b> )	28.5 ( <b>105%</b> )	27.2 ( <b>100%</b> )
<b>IT</b>	(30.8-43.2)	(29.4-40)	(26.1-32.5)	(28-28.5)	(26.7-28)
<b>30Hz:</b>	12.9 ( <b>11%</b> )	40 ( <b>34%</b> )	16.2 ( <b>14%</b> )	67.5 ( <b>57%</b> )	87.5 ( <b>74%</b> )
<b>ampl.</b>	(8.2-28.1)	(20.5-58.8)	(5.6-81.1)	(55.4-104)	(83.3-97.1)



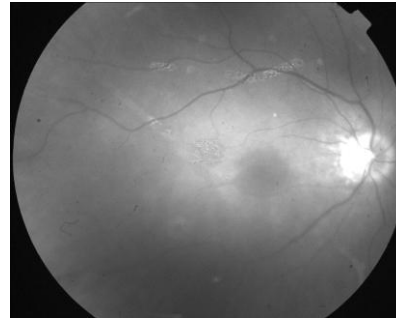
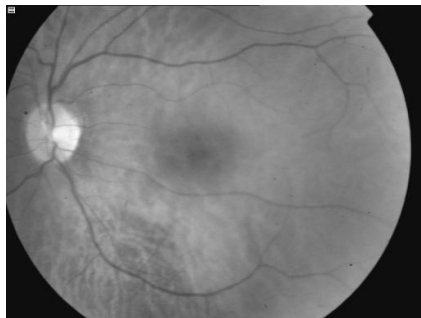
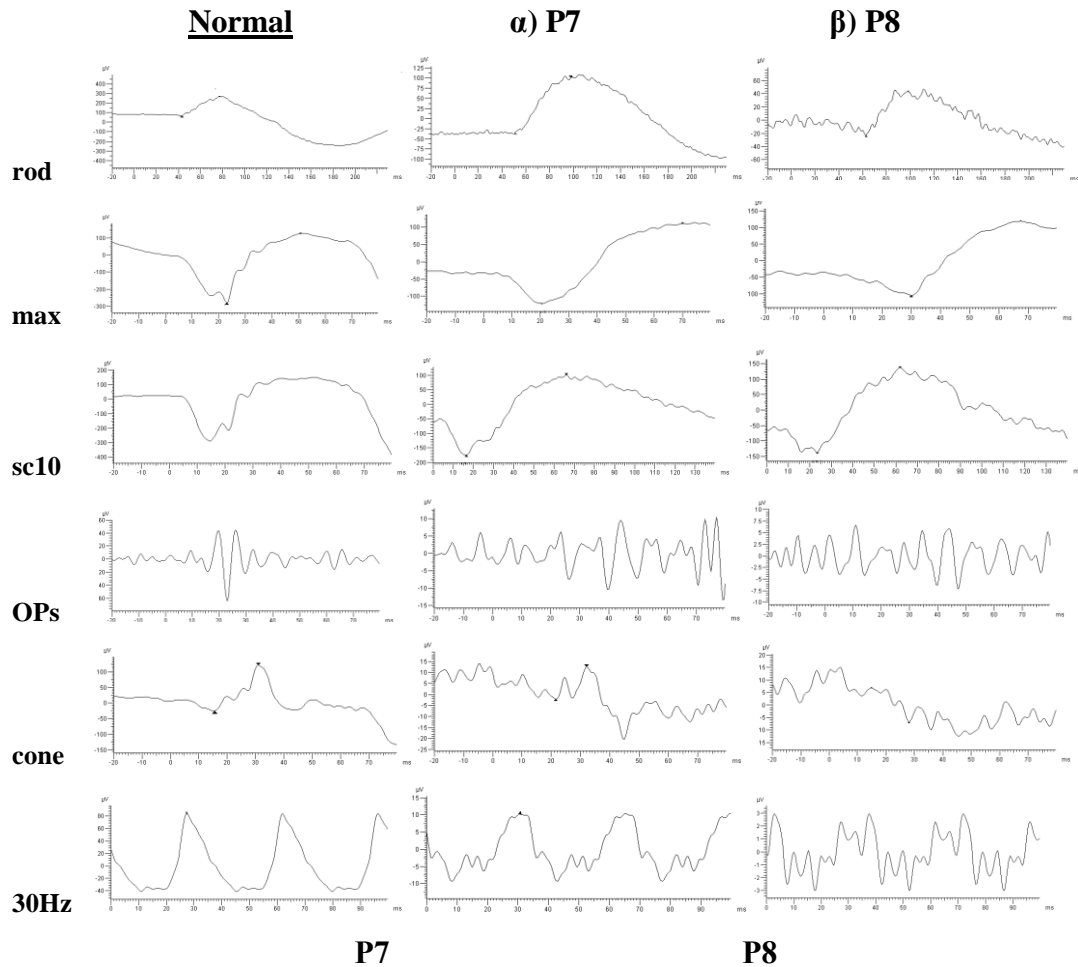
**Εικόνα 8.1.** Ευρήματα από τις έξι επιμέρους απαντήσεις του ffERG σε φυσιολογικό οφθαλμό (normal), ασθενή (P1) με δυστροφία ραβδίων-κωνίων (RP) και ασθενή (P2) με σύνδρομο Usher. Οι 5 πρώτες απαντήσεις σχεδόν δεν καταγράφονται, ενώ και στο 30 Hz flicker ERG παρατηρούνται εξαιρετικά μειωμένα δυναμικά και σημαντική καθυστέρηση του κύματος. **Προσοχή!** Η κλίμακα χρόνου και δυναμικού μπορεί να διαφέρει στα διάφορα διαγράμματα.



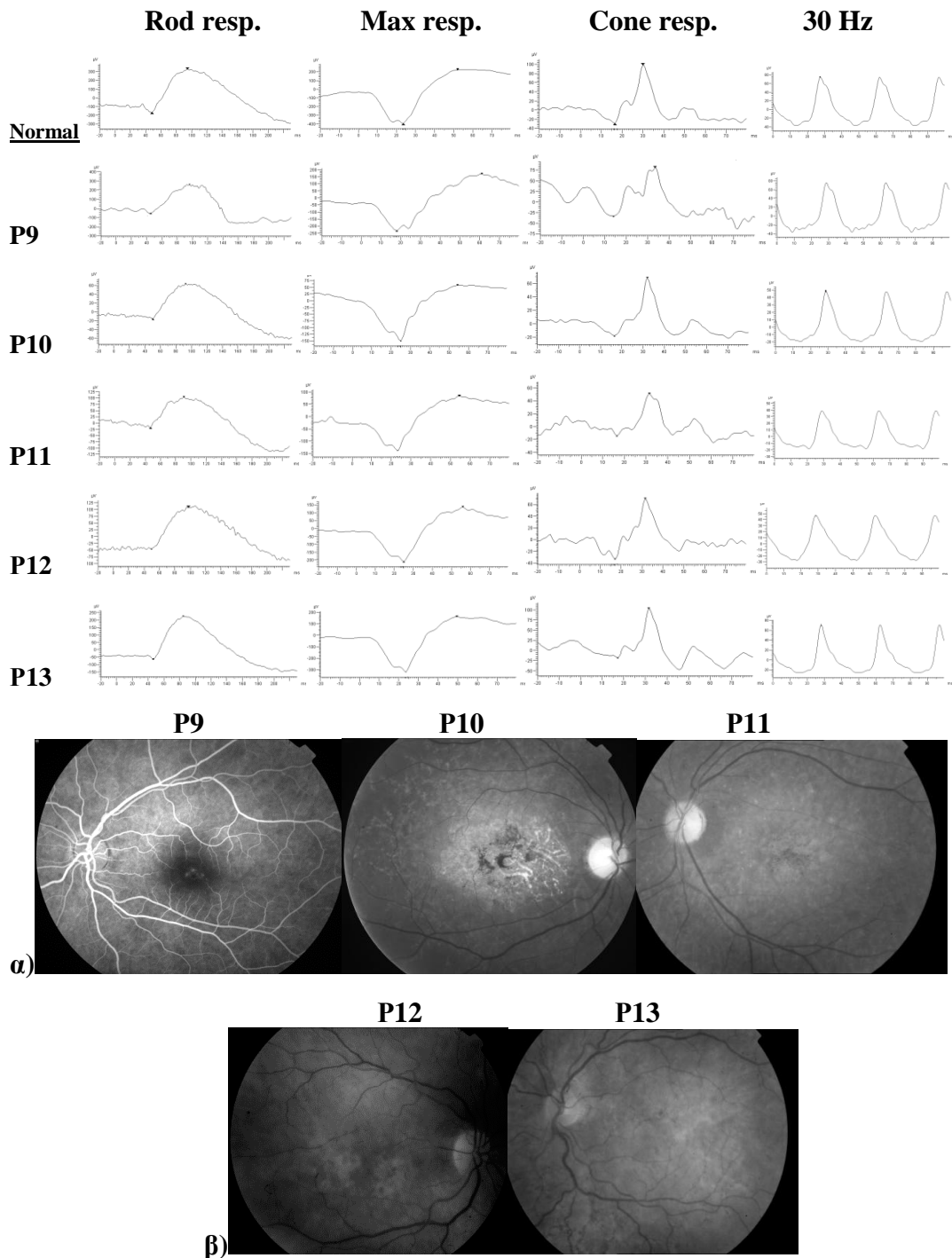
**Εικόνα 8.2.** Επάνω: φυσιολογικό ffERG (normal) και τυπικά ευρήματα σε 2 ασθενείς (P3 και P4) με δυστροφία ραβδίων-κωνίων. Οι απαντήσεις καταγράφονται σαφώς, ωστόσο παρατηρείται καθυστέρηση και μειωμένα δυναμικά τόσο στο α όσο και στο β κύμα. Οι διαταραχές αυτές αφορούν περισσότερο τις σκοτοπικές απαντήσεις από ό,τι τις φωτοπικές. Κάτω: Φωτογραφίες βυθού των 2 ασθενών.



**Εικόνα 8.3. Επάνω αριστερά:** φυσιολογικό ΗΑΓ. **α)** ΗΑΓ σε οφθαλμό (P5) με CRD. Οι διαταραχές αφορούν κυρίως το  $\alpha$  κύμα (αλλά και το  $\beta$ ) και είναι περισσότερο εμφανείς στις φωτοπικές απαντήσεις. **β)** Οφθαλμός (P6) με CRD. Οι απαντήσεις στα 5 πρώτα ερεθίσματα σχεδόν δεν καταγράφονται, ενώ το 30 Hz ERG εμφανίζει σημαντική καθυστέρηση και μειωμένα δυναμικά (όπως και στον P5). Στην περίπτωση αυτή, η διάκριση από τη δυστροφία ραβδίων- κωνίων δεν μπορεί να γίνει μόνο με το ΗΑΓ. **Κάτω:** Φωτογραφίες βυθού των δύο ασθενών.

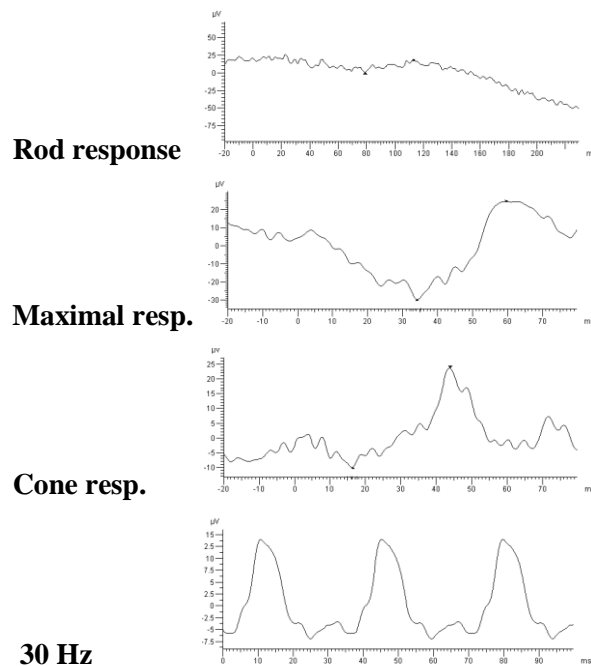
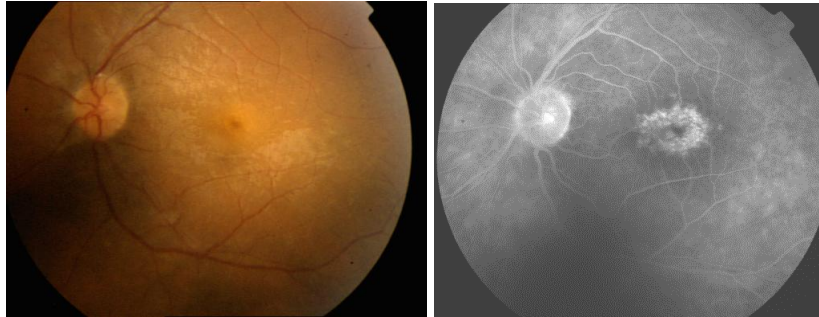


**Εικόνα 8.4.** α) Ασθενής με δυστροφία κωνίων (P7). Το Cone 3.0 ERG και το 30 Hz flicker ERG είναι σημαντικά μειωμένα, ενώ οι σκοτοπικές απαντήσεις διατηρούνται σε μεγάλο βαθμό, σε σύγκριση πάντοτε με το φυσιολογικό ERG (αριστερά). β) Ασθενής με συγγενή αχρωματοψία (P8). Το Cone 3.0 ERG δεν καταγράφεται, ενώ σχεδόν καταργημένο εμφανίζεται και το 30 Hz flicker ERG. γ) Η βυθοσκοπική εικόνα δεν συμβαδίζει με τη σοβαρή διαταραχή που αποκαλύπτει το ERG, γεγονός όχι σπάνιο στις δυστροφίες (ιδιαίτερα στα αρχικά στάδια) και τα σύνδρομα δυσλειτουργίας των κωνίων.



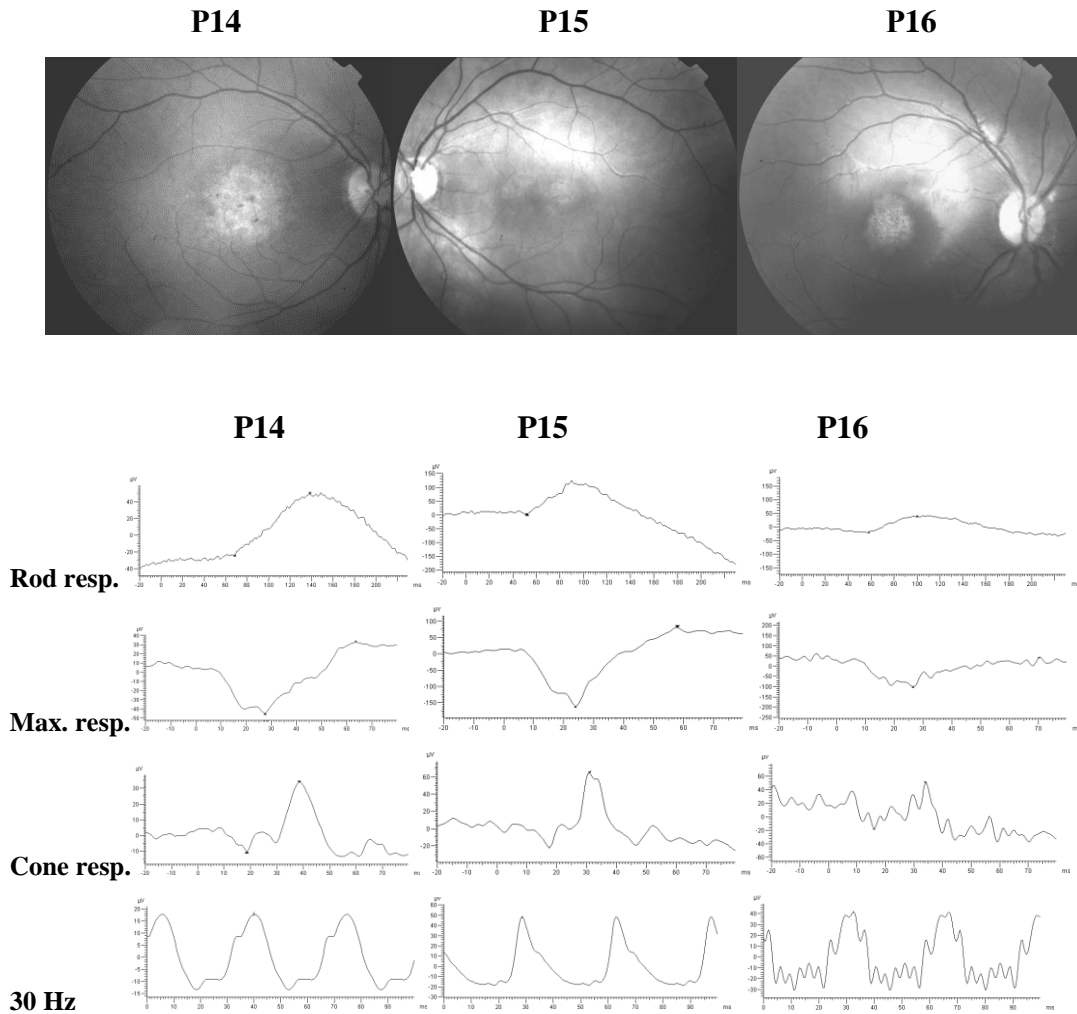
**Εικόνα 8.5. Επάνω:** P9, P10 και P11: ασθενείς με δυστροφία της ωχράς. Οι απαντήσεις που προέρχονται κυρίως από το σύστημα των ραβδίων είναι φυσιολογικές. Το Cone 3.0 ERG είναι στα κατώτερα φυσιολογικά όρια (P9) ή παρουσιάζει μειωμένα δυναμικά (P10, P11), όχι όμως στο βαθμό που παρατηρείται στις δυστροφίες κωνίων. Επιπλέον, οι χρόνοι εμφάνισης του α και β κύματος στο Cone 3.0 ERG παραμένουν φυσιολογικοί. Φυσιολογικό είναι και το 30 Hz ERG. Παρόμοια εικόνα παρουσιάζει το ffERG για τις περιπτώσεις pattern δυστροφίας (P12 και P13).

**Φωτογραφίες: σειρές α, β.** Τα παραπάνω ERGs αντιστοιχούν σε διαφορετικά βυθοσκοπικά ευρήματα. Στην περίπτωση του P9 πρόκειται για autosomal dominant macular dystrophy, οι P10 και P11 πάσχουν από την τυπική νόσο του Stargardt, ενώ οι P12 και P13 πάσχουν από δυστροφία τύπου pattern.



**Εικόνα 8.6. Επάνω:** Σε ασθενή 23 ετών, με VA=0.9 ΔΑΟ και αναφερόμενη ήπια, αμφοτερόπλευρη θόλωση της όρασης, προεξάρχουν τα ευρήματα από την περιοχή της ωχράς, κατά τη βυθοσκόπηση και τη φλουροαγγειογραφία. Ωστόσο, το ΗΑΓ αναδεικνύει την παρουσία διάχυτης διαταραχής, που επηρεάζει σημαντικά το σύστημα των κωνίων αλλά και εκείνο των ραβδίων.





**Εικόνα 8.7. P14:** ασθενής 31 ετών με VA = 0.05 ΔΟ και 0.025 ΑΟ. **P15:** ασθενής 29 ετών, με VA=0.063 ΔΟ και 0.05 ΑΟ, αδερφή της P14. **P16:** ασθενής 9 ετών, τέκνο της P14, με VA=0.05 ΔΟ και 0.025 ΑΟ. Τα ευρήματα στο ΗΑΓ και των τριών αφορούν τις σκοτοπικές, μεσοπικές και φωτοπικές απαντήσεις. Είναι ηπιότερα για την ασθενή P15, ενώ το ΗΑΓ του P16 είναι, παρά το νεαρό της ηλικίας του, περισσότερο επηρεασμένο, συμβατό με γενικευμένη δυστροφία των φωτοϋποδοχέων. Σταθερό εύρημα στους 3 ασθενείς αποτελεί επίσης η σημαντική καθυστέρηση στο 30 Hz flicker ERG.

**Pattern ERG**

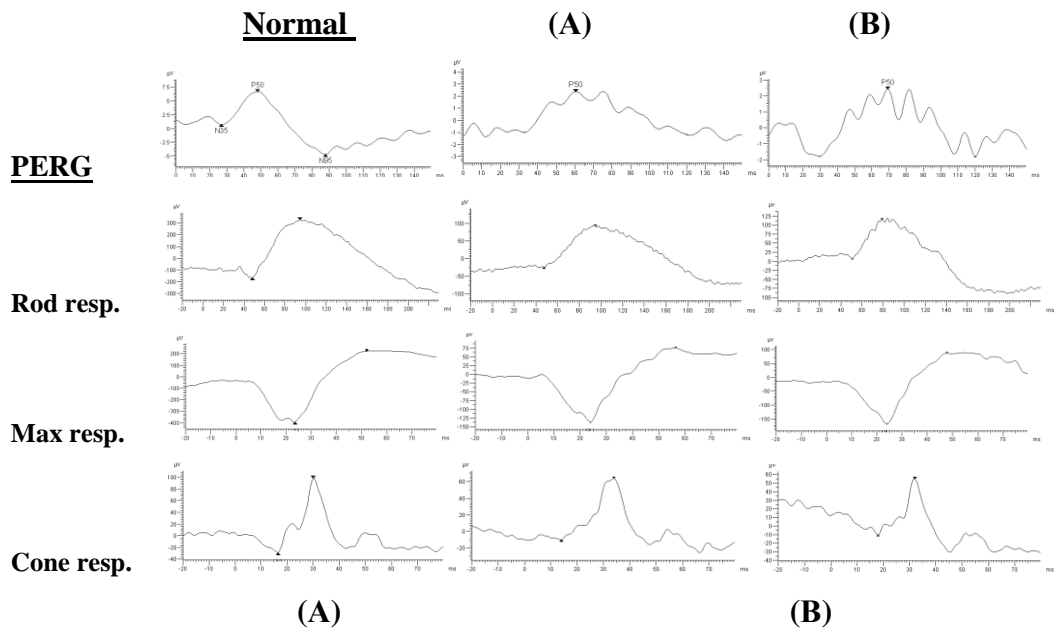
Εξέταση με PERG πραγματοποιήθηκε σε 32 οφθαλμούς, από τους οποίους 6 (18.8%) εμφάνιζαν καταργημένη την απάντηση. Ειδικότερα, το σχεδόν σβησμένο PERG αντιστοιχούσε σε 5 οφθαλμούς με CRD/CD και έναν οφθαλμό με δυστροφία ραβδίων-κωνίων. Τα αποτελέσματα για τους οφθαλμούς οι οποίοι εμφάνιζαν μετρήσιμο PERG, για κάθε είδος δυστροφίας ξεχωριστά, φαίνονται στον πίνακα 8.9.

**Πίνακας 8.9.** Χρόνος μέγιστης ανάπτυξης και εύρος των στοιχείων P50 και N95 στο pattern ERG. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως *medians, IQR*. Στις παρενθέσεις με *bold* σημειώνεται το ποσοστό της μέσης φυσιολογικής τιμής στο οποίο αντιστοιχεί κάθε *median value*. Ο χρόνος μετριέται σε msec και το δυναμικό σε  $\mu V$ .

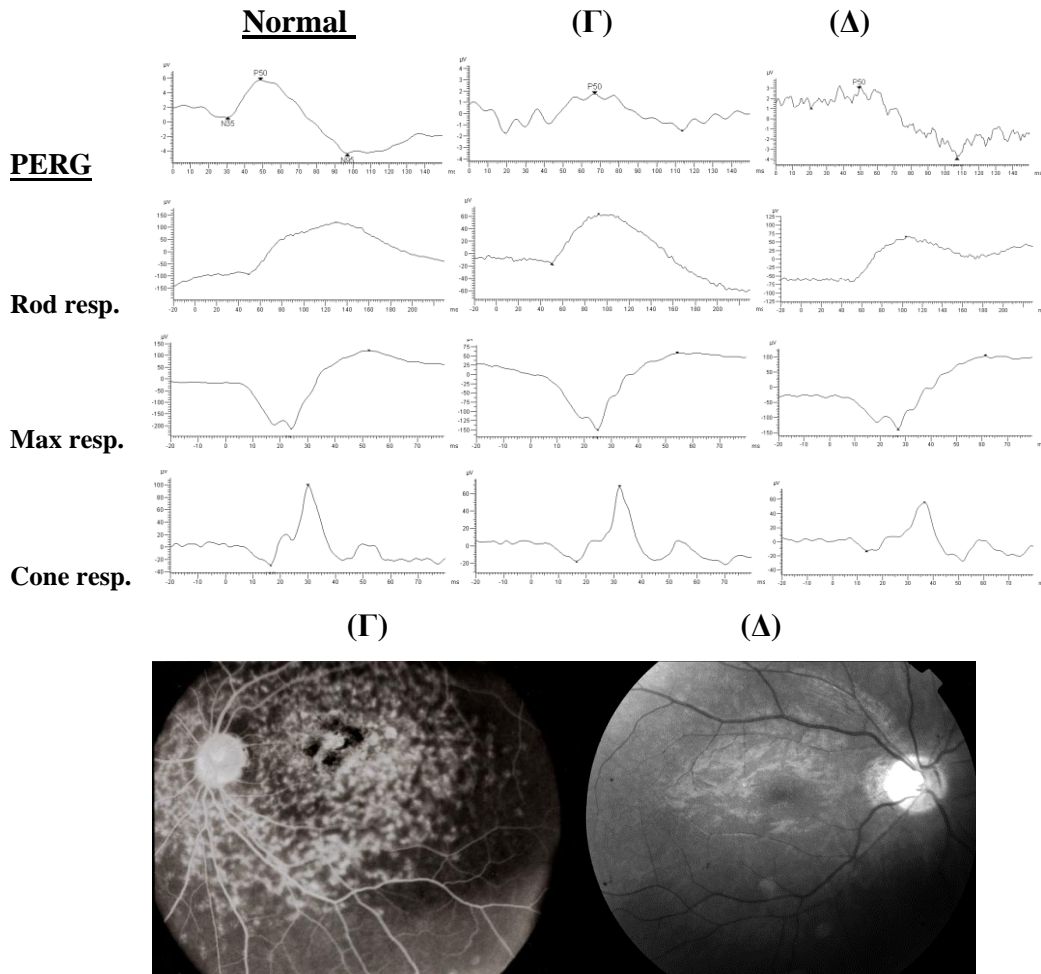
	<b>P50 IT</b>	<b>P50 amplitude</b>	<b>N95 IT</b>	<b>N95 amplitude</b>
<b>CRD/CD</b> (7 eyes)	54.6 ( <b>115%</b> ) (51.1-65.4)	3.4 ( <b>53%</b> ) (1.8-6.0)	89.9 ( <b>90%</b> ) (88-115.8)	4.2 ( <b>40%</b> ) (2.9-9.3)
<b>STGD/ STGD-like dystrophy</b> (12 eyes)	55.3 ( <b>117%</b> ) (51.5-61.9)	4.2 ( <b>66%</b> ) (3.6-4.8)	101.6 ( <b>102%</b> ) (88.5-113.2)	4.7 ( <b>44%</b> ) (2.8-7.1)
<b>Pattern dystrophy</b> (6 eyes)	49.4 ( <b>104%</b> ) (47.1-50.7)	5.2 ( <b>81%</b> ) (4.1-6.3)	111.6 ( <b>112%</b> ) (106.3-115.2)	8.6 ( <b>81%</b> ) (5.9-16.1)
<b>Controls</b> (20 eyes)	47.5 (46.4-49.1)	6.4 (4.2-7.9)	99.7 (91-102.5)	10.6 (8.1-12)

*\*IT: implicit time*

Παρατηρήθηκε σημαντική μείωση του εύρους της P50 κορυφής και καθυστέρηση στο χρόνο εμφάνισης της στους ασθενείς με γενικευμένες δυστροφίες των κωνίων ή ωχροπάθεια τύπου Stargardt. Το γεγονός αυτό αναδεικνύει την έκταση της προσβολής της ωχράς στις συγκεκριμένες νόσους. Στους ασθενείς με pattern δυστροφία, τα χαρακτηριστικά του PERG προσέγγιζαν περισσότερο τα φυσιολογικά.



**Εικόνα 8.8.** Στις περιπτώσεις A και B, το Pattern ERG παρουσιάζει μείωση και καθυστέρηση του P50 στοιχείου, αποκαλύπτοντας σημαντική διαταραχή της λειτουργίας της ωχράς. Το γεγονός αυτό συνάδει με τη βυθοσκοπική εικόνα και τη μειωμένη οπτική οξύτητα: 0.2 (A ασθενής) και 0.1 (B ασθενής). Στο ffERG της A καθώς και της B ασθενούς είναι μειωμένες οι απαντήσεις και από τα δύο συστήματα φωτοϋποδοχέων. Η κληρονομικότητα γίνεται κατά τον αυτοσωμικό επικρατή τρόπο.



**Εικόνα 8.9.** Περιπτώσεις νόσου του Stargardt (αυτοσωμική υπολειπόμενη). Στην ασθενή Γ το PERG είναι σαφώς παθολογικό, ενώ στον ασθενή Δ η P50 σχεδόν λείπει. Η ασθενής Γ, 52 ετών, έχει οπτική οξύτητα 0.05 στον ΑΟ, ενώ ο Δ, 27 ετών, διατηρεί καλύτερη όραση (ΔΟ: 0.6). Η μορφή του PERG δεν αντανακλά πάντοτε την οπτική οξύτητα. Επιπλέον, και οι δύο ασθενείς παρουσιάζουν διαταραχές στο ffERG.

### Multifocal ERG

Ο χρόνος εμφάνισης και το εύρος της κορυφής P1 για το σύνολο των απαντήσεων που αντιστοιχούν στις 61 επιμέρους περιοχές που καλύπτει το mfERG ήταν (median, IGR): 39.4ms (34.6-54.3) και 0.2μV (0.1-0.6), για το σύνολο των 61 οφθαλμών που υποβλήθηκαν στην εξέταση. Ο χρόνος ανάπτυξης της P1 των πασχόντων από δυστροφίες αντιστοιχεί στο 112.3% της μέσης τιμής του αντίστοιχου χρόνου των φυσιολογικών οφθαλμών. Επιπλέον, το εύρος της P1 στους ασθενείς ισοδυναμεί με το 18.2% του εύρους της όταν πρόκειται για υγιείς οφθαλμούς.

**Πίνακας 8.10.** Χρόνος εμφάνισης και εύρος των N1 και P1 στοιχείων του mfERG, για τους διαφορετικούς τύπους δυστροφίας. Σε παρένθεση παρατίθεται η σχέση τους με τις αντίστοιχες φυσιολογικές τιμές. Οι τιμές αντιστοιχούν σε *medians*, *IQR*.

	<b>N1 IT</b> <b>(ms)</b>	<b>N1 ampl.</b> <b>(<math>\mu</math>V)</b>	<b>P1 IT</b> <b>(ms)</b>	<b>P1 ampl.</b> <b>(<math>\mu</math>V)</b>	<b>P1 ampl.</b> <b>(nV/deg<sup>2</sup>)</b>
<b>RP</b> <b>(31 eyes)</b>	22.7 <b>(155%)</b> 17.7-28.8	0.0 <b>(0%)</b> -0.1-0.0	39.4 <b>(113%)</b> 35.3-50.2	0.1 <b>(11%)</b> 0.1-0.1	2.0 <b>(7%)</b> 1.0-4.0
<b>CRD</b> <b>(6 eyes)</b>	27.5 <b>(188%)</b> 16.5-31.3	-0.1 <b>(25%)</b> -0.13-(-0.08)	56.6 <b>(163%)</b> 44.5-61.3	0.2 <b>(21%)</b> 0.15-0.28	6.0 <b>(21%)</b> 4.8-8.5
<b>CD</b> <b>(4 eyes)</b>	40.5 <b>(277%)</b> 39.5-43.0	-0.25 <b>(63%)</b> -0.38-(-0.13)	57.1 <b>(164%)</b> 54.5-59.2	0.75 <b>(79%)</b> 0.63-0.80	21.5 <b>(77%)</b> 17.8-23.8
<b>STGD/ STGD- like</b> <b>(10 eyes)</b>	16.8 <b>(115%)</b> 15-19.3	0.2 <b>(50%)</b> -0.2-(-0.2)	53 <b>(152%)</b> 34.2-55.5	0.5 <b>(53%)</b> 0.4-0.6	14.5 <b>(52%)</b> 12.5-16.3
<b>Pattern</b> <b>(10 eyes)</b>	16.2 <b>(111%)</b> 13.6-17.7	-0.3 <b>(75%)</b> -0.4-(-0.3)	37.2 <b>(107%)</b> 36.1-40.4	0.85 <b>(89%)</b> 0.68-1.0	24.5 <b>(88%)</b> 18.8-28.8

\*IT: *implicit time*, *ampl.*: *amplitude*

Στον πίνακα 8.11 παρουσιάζονται οι μέσες τιμές του χρόνου εμφάνισης και του εύρους της P1 σε πέντε περιοχές (βλέπε μέθοδος) που συνολικά καλύπτουν περίπου 30° οπτικού πεδίου.

**Πίνακας 8.11.** Η καθυστέρηση και το εύρος του P1 στοιχείου (medians, IQR), που αντιστοιχούν σε 5 διαφορετικές περιοχές-δακτυλίου, στις οποίες χωρίστηκε ο κεντρικός αμφιβληστροειδής. Σε παρένθεση: το ποσοστό της φυσιολογικής μέσης τιμής στο οποίο αντιστοιχεί η αντίστοιχη απάντηση των πασχόντων.

**A. Στην κεντρική περιοχή (ring1)**

		<b>Patients Total (61 eyes)</b>	<b>RP (31 eyes)</b>	<b>CRD/CD (10 eyes)</b>	<b>STGD/ STGD- like (10 eyes)</b>	<b>Pattern (10 eyes)</b>	<b>Controls (20 eyes)</b>
<b>RING 1</b>	<b>P1 time (ms)</b>	42 <b>(104%)</b> (36.8-49.8)	40.1 <b>(99%)</b> (35.8-44.1)	53.5 <b>(132%)</b> (48.6-59.9)	38.4 <b>(95%)</b> (34.2-51.4)	40.2 <b>(100%)</b> (37.3-46.3)	40.4 (39.4- 42.3)
	<b>P1 ampl. (nV/deg<sup>2</sup>)</b>	29 <b>(20%)</b> (15-57.5)	31 <b>(21%)</b> (15-59)	13 <b>(9%)</b> (5-28)	18.5 <b>(13%)</b> (9.5-27.5)	78.5 <b>(53%)</b> (39.3-112.3)	147 (105.8- 153.8)

**B. Στον 2ο δακτύλιο (ring2)**

		<b>Patients Total (61 eyes)</b>	<b>RP (31 eyes)</b>	<b>CRD/CD (10 eyes)</b>	<b>STGD/ STGD- like (10 eyes)</b>	<b>Pattern (10 eyes)</b>	<b>Controls (20 eyes)</b>
<b>RING 2</b>	<b>P1 time (ms)</b>	40.4 <b>(102%)</b> (35.1-49.8)	38.4 <b>(97%)</b> (33.3-41.9)	56.6 <b>(143%)</b> (50.8-59.9)	44.4 <b>(112%)</b> (34.2-55)	40.2 <b>(101%)</b> (36.9-45.4)	39.7 (37.1-40.7)
	<b>P1 ampl. (nV/deg<sup>2</sup>)</b>	17 <b>(24%)</b> (8-30.5)	9 <b>(13%)</b> (7-17)	23.5 <b>(33%)</b> (4.3-35.3)	24 <b>(34%)</b> (15.5-29.5)	42.5 <b>(60%)</b> (29.3-70.5)	71 (47.5-84)

**Γ. Στον 3ο δακτύλιο (ring3)**

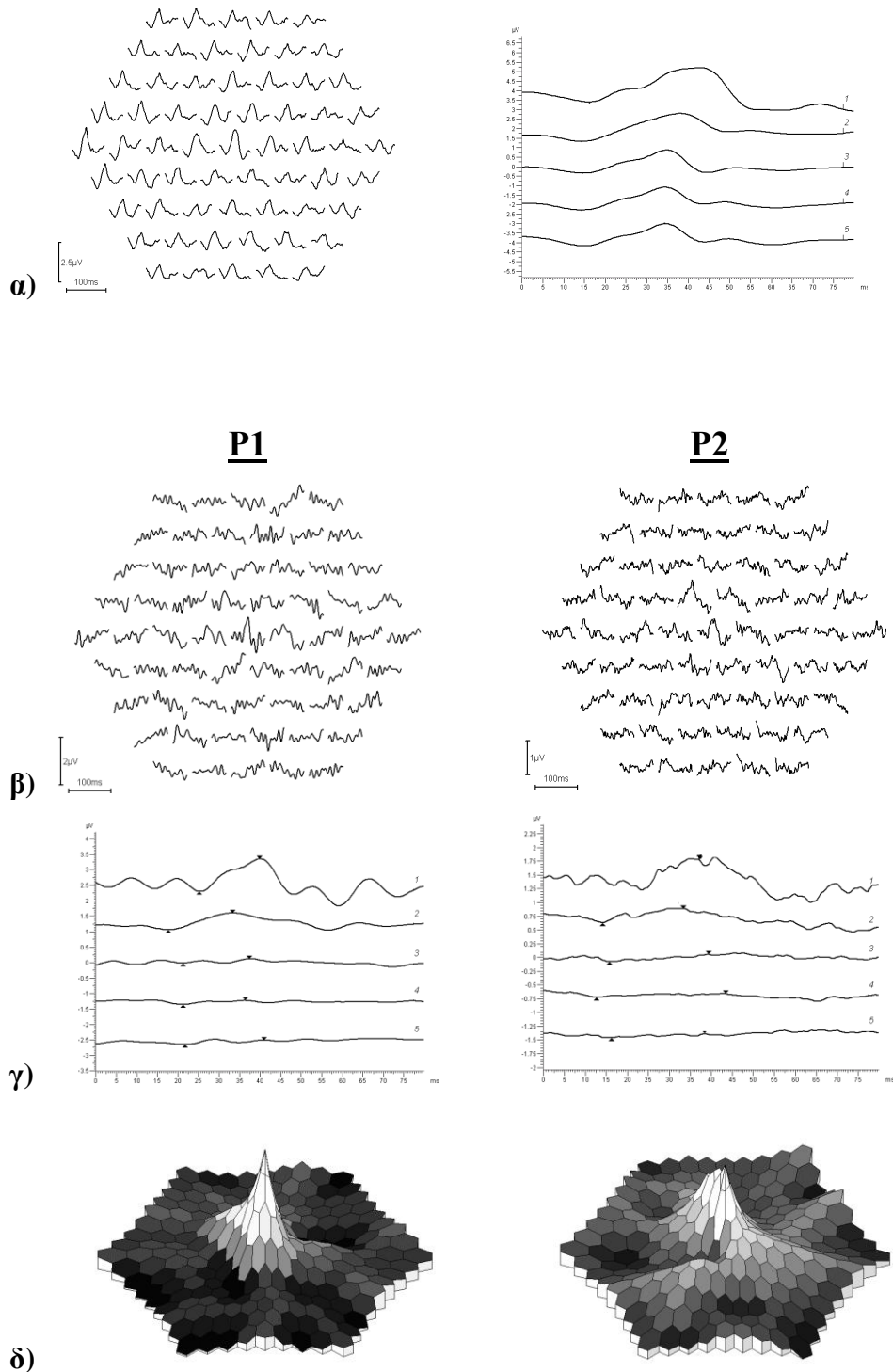
		<b>Patients Total (61 eyes)</b>	<b>RP (31 eyes)</b>	<b>CRD/CD (10 eyes)</b>	<b>STGD/ STGD- like (10 eyes)</b>	<b>Pattern (10 eyes)</b>	<b>Controls (20 eyes)</b>
<b>RING 3</b>	<b>P1 time (ms)</b>	39.9 (110%) (34.3-52)	38.3 (105%) (0-42.6)	55 (151%) (52.4-60.7)	45.2 (124%) (33.7-54)	37.4 (103%) (36.4-50.9)	36.4 (35.2-39.9)
	<b>P1 ampl. (nV/deg<sup>2</sup>)</b>	8 (17%) (3.5-21.5)	4 (9%) (0-5)	20 (43%) (9-23.5)	18.5 (40%) (13.5-22)	33.5 (73%) (24.8-39.3)	46 (33.5-51.3)

**Δ. Στον 4ο δακτύλιο (ring4)**

		<b>Patients Total (61 eyes )</b>	<b>RP (31 eyes)</b>	<b>CRD/CD (10 eyes)</b>	<b>STGD/ STGD- like (10 eyes)</b>	<b>Pattern (10 eyes )</b>	<b>Controls (20 eyes)</b>
<b>RING 4</b>	<b>P1 time (ms)</b>	36.4 (105%) (0-53.3)	0 (0.0%) (0-39.9)	56.8 (163%) (53-60.1)	45.4 (130%) (34.6-55.9)	36.7 (105%) (36-49.6)	34.8 (34.7-38.8)
	<b>P1 ampl. (nV/deg<sup>2</sup>)</b>	6 (20%) (0-18)	0 (0%) (0-2)	16 (54%) (6.8-23.8)	16 (54%) (11.8-18)	24.5 (83%) (21.8-27.5)	29.5 (16.8-36.5)

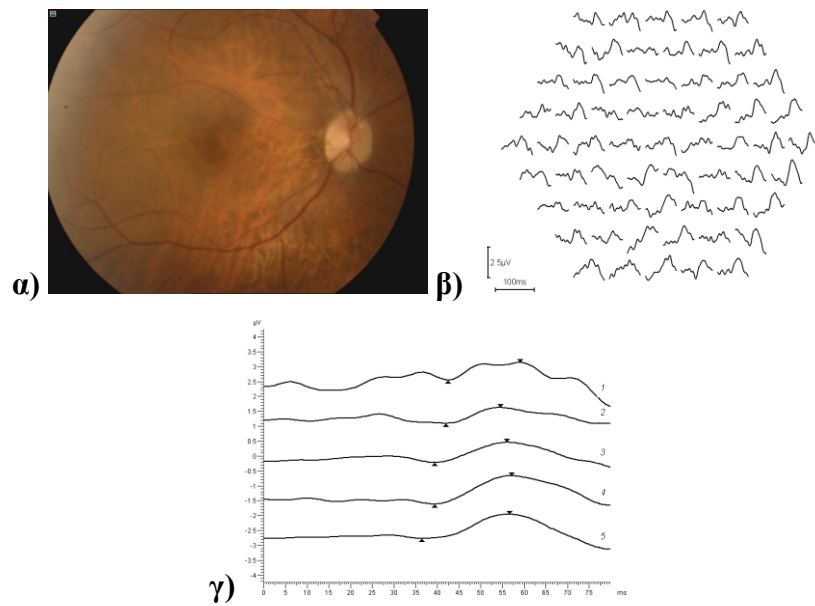
**Ε. Στον 5ο δακτύλιο (ring5)**

		<b>Patients Total (61 eyes)</b>	<b>RP (31 eyes)</b>	<b>CRD/CD (10 eyes)</b>	<b>STGD/ STGD-like (10 eyes)</b>	<b>Pattern (10 eyes)</b>	<b>Controls (20 eyes)</b>
<b>RING 5</b>	<b>P1 time (ms)</b>	36.9 (107%) (0-53.5)	0 (0%) (0-38.9)	58.1 (168%) (56.3-61.1)	38.8 (112%) (34.4-54.6)	37.4 (108%) (35.6-50.6)	34.6 (34.3-39.5)
	<b>P1 ampl. (nV/deg<sup>2</sup>)</b>	5 (21%) (0-14.5)	0 (0%) (0-2)	12 (50%) (5.8-16.8)	12.5 (52%) (10.8-16)	21.5 (90%) (16.5-24.3)	24 (14.8-26.3)

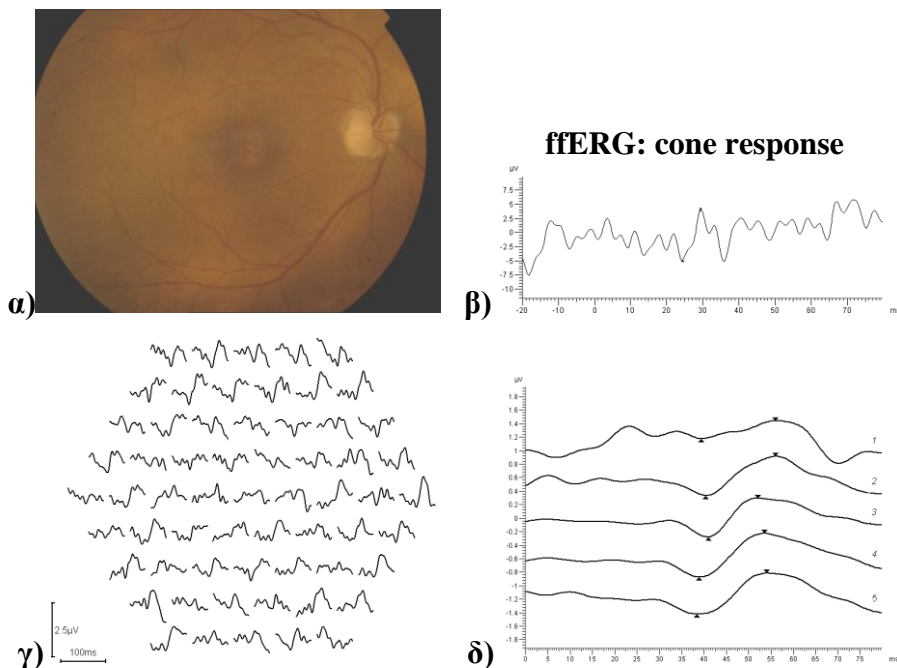


**Εικόνα 8.10. α)** mfERG φυσιολογικού ατόμου: trace array και κυματομορφές που αντιστοιχούν στις πέντε περιοχές (rings 1-5). Σε δύο ασθενείς (αδέρφια) με RP και σχεδόν σβησμένες απαντήσεις στο ffERG, το mfERG (**β**) αναδεικνύει την ύπαρξη υπολειπόμενης λειτουργίας σε ορισμένες περιοχές, στις κεντρικές  $10^\circ$ . **γ)** Κυματομορφές για τους 4 ομόκεντρους δακτυλίους και τον κεντρικό τομέα. Η εξαιρετικά μειωμένη λειτουργικότητα των περιφερικών περιοχών σε σχέση με την κεντρική φαίνεται και στον τρισδιάστατο τοπογραφικό χάρτη (**δ**).

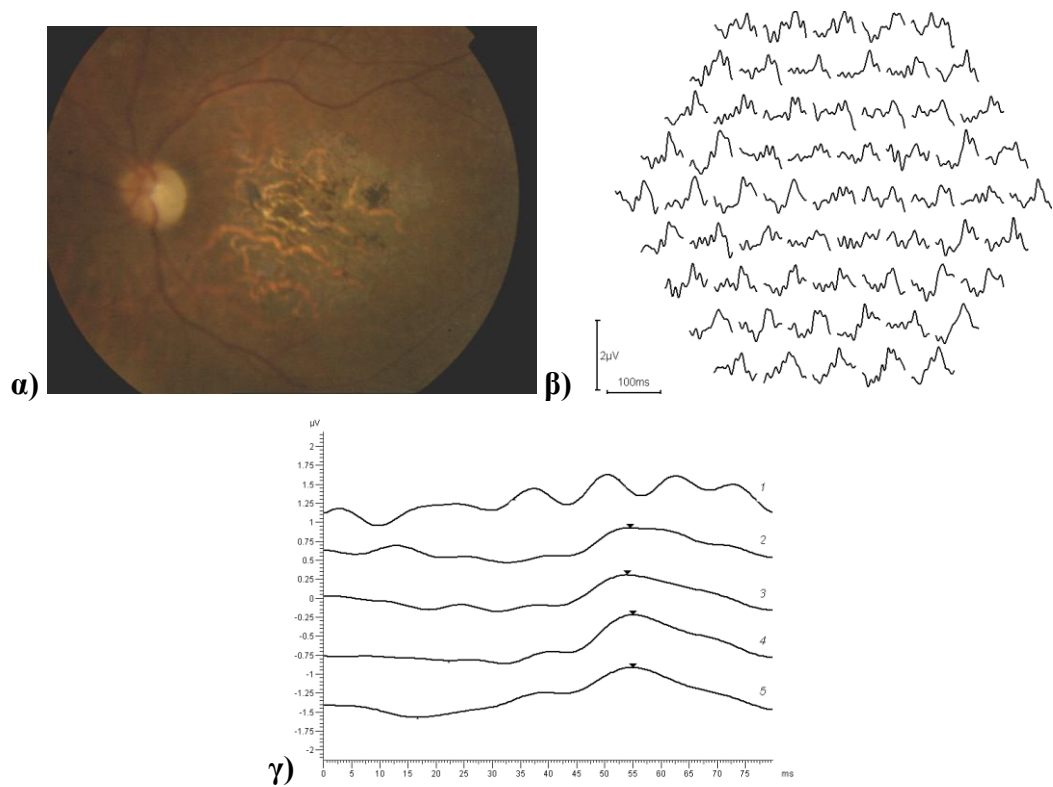




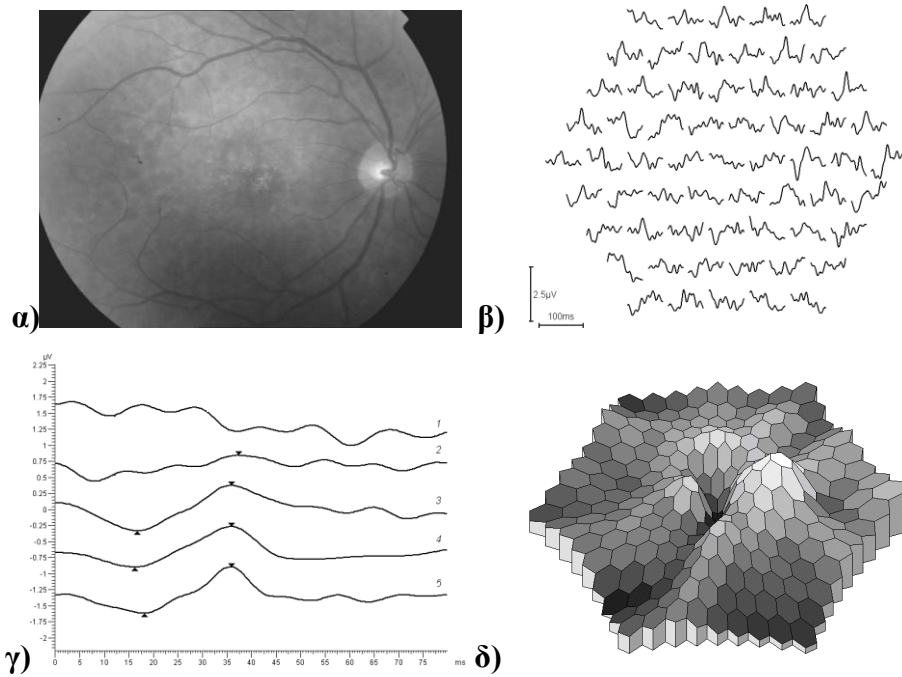
**Εικόνα 8.11.** Ασθενής με δυστροφία κωνίων. Η εικόνα της ωχράς προσεγγίζει το φυσιολογικό (α). Το mfERG χαρακτηρίζεται από ελαττωμένο εύρος του P1 στοιχείου, κυρίως στην κεντρική περιοχή (γ). Πιο περιφερικά, τα δυναμικά διατηρούνται υψηλότερα, όμως σε όλη την περιοχή που καλύπτεται από το mfERG, η κορυφή P1 εμφανίζει χαρακτηριστική καθυστέρηση.



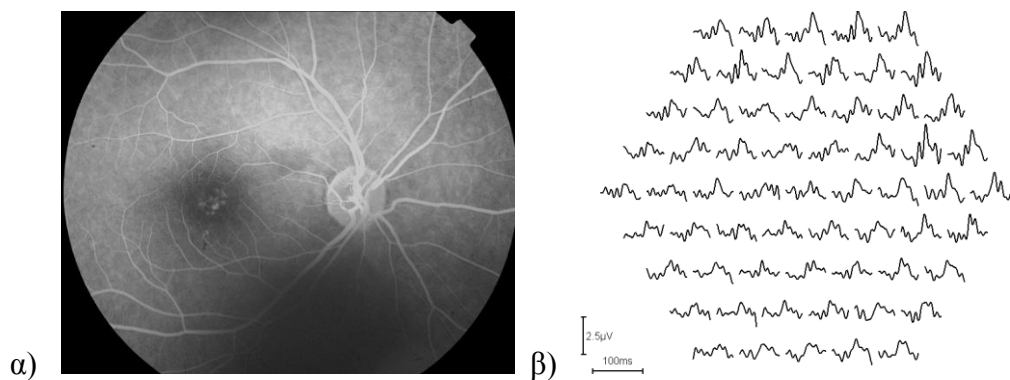
**Εικόνα 8.12.** Ασθενής με δυστροφία κωνίων. Τα ευρήματα είναι αντίστοιχα με την προηγούμενη περίπτωση.



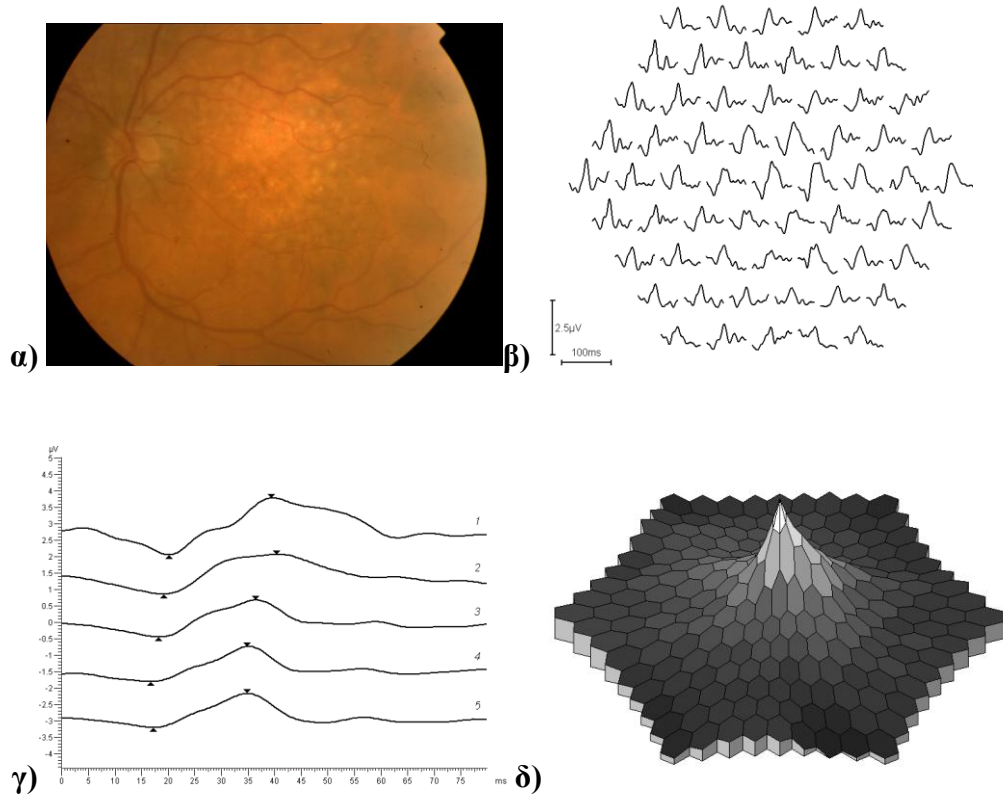
**Εικόνα 8.13.** Ασθενής με νόσο του Stargardt, σε προχωρημένο στάδιο (**α**). Στην κεντρική περιοχή στο mfERG οι απαντήσεις σχεδόν δεν καταγράφονται (κεντρικός τομέας), ωστόσο γύρω από αυτή, αναδεικνύεται η ύπαρξη σημαντικής υπολειπόμενης λειτουργίας των κωνίων (**β**). Επιπλέον, υπάρχει σημαντική καθυστέρηση στο χρόνο εμφάνισης της P1 κορυφής, σε όλους τους δακτυλίους (**γ**).



**Εικόνα 8.14.** Ασθενής με νόσο του Stargardt (**α**). Στην κεντρική περιοχή, έως και τα όρια του πρώτου δακτυλίου, σχεδόν δεν καταγράφεται η λειτουργία των κωνίων (**β**). Πιο περιφερικά αυτή διατηρείται, σε ορισμένο βαθμό. Ειδικότερα, ο χρόνος εμφάνισης του P1 στοιχείου είναι φυσιολογικός, ενώ το εύρος του είναι σημαντικά ελαττωμένο (**γ**). Έτσι, η τρισδιάστατη απεικόνιση (**δ**) περιλαμβάνει έναν κεντρικό «κρατήρα», που περιβάλλεται από περιοχές όπου διατηρείται καλύτερα η αμφιβληστροειδική λειτουργία.



**Εικόνα 8.15.** Ασθενής με δυστροφία της ωχράς που κληρονομείται κατά τον αυτοσωμικό επικρατή τρόπο. Το mfERG αποκαλύπτει ότι η έκταση της βλάβης είναι μεγαλύτερη από ό,τι θα υπέθετε κανείς με γνώμονα μόνο τη βυθοσκόπηση.



**Εικόνα 8.16.** Περίπτωση ασθενούς 75 ετών με AVMD. Τα ευρήματα από το mfERG προσεγγίζουν σε μεγάλο βαθμό τα φυσιολογικά. Στην κεντρική περιοχή υπάρχει ήπια καθυστέρηση του κύματος, ενώ πιο περιφερικά παρατηρούνται ελαφρώς μειωμένα δυναμικά.

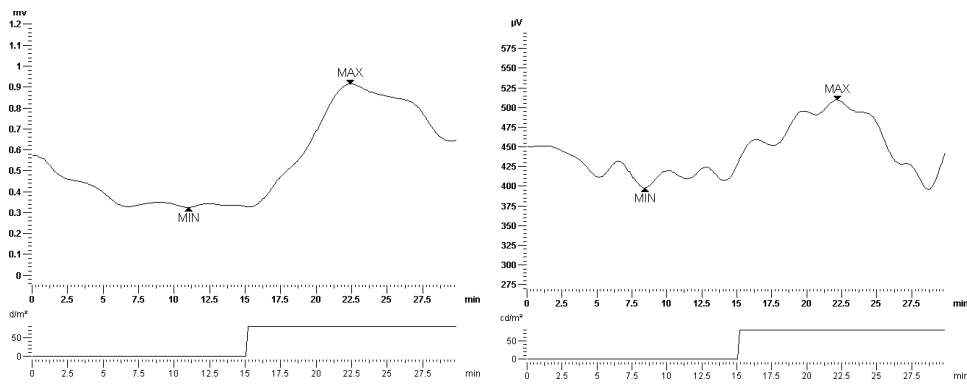
### Ηλεκτροοφθαλμογράφημα

Ηλεκτροοφθαλμογράφημα πραγματοποιήθηκε σε 22 οφθαλμούς, οι οποίοι εμφάνιζαν βυθοσκοπικές αλλοιώσεις κυρίως στην περιοχή της ωχράς (πίνακας 8.12).

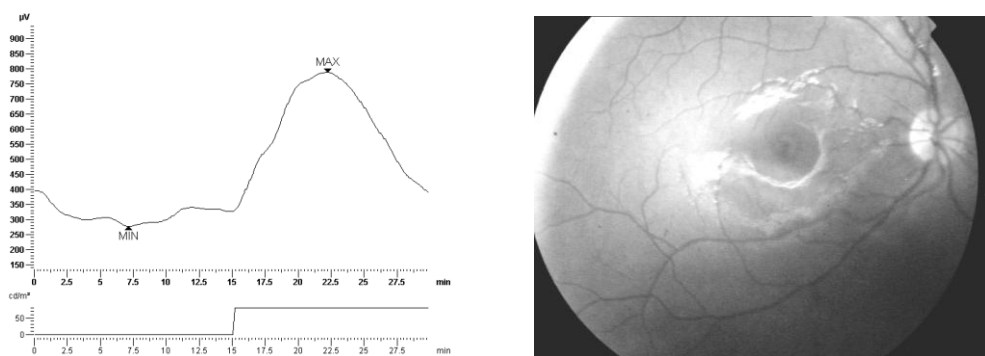
**Πίνακας 8.12.** Τιμές του δείκτη Arden για 11 ασθενείς (22 οφθαλμούς). Παράλληλα αναφέρεται η τελική διάγνωση του τύπου δυστροφίας από τον οποίο πάσχουν.

Ασθενής	Διάγνωση	Arden ratio (OD)	Arden ratio (OS)
1	Pattern	2.66	2.71
2	Pattern	3.02	2.82
3	Pattern	2.27	2.45
4	Cone-rod	2.15	1.97
5	Stargardt's	1.55	1.99
6	Macular	2.26	2.85
7	Best's	1.87	1.87
8	Rod-cone	1.28	1.46
9	Rod-cone	1.28	1.44
10	RP	1.35	1.08
11	Usher	1.15	1.16

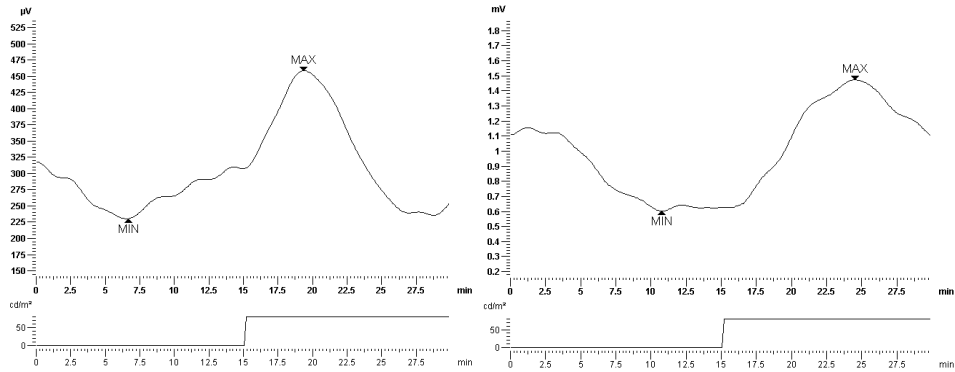
Στις περιπτώσεις pattern δυστροφίας (συμπεριλαμβανομένης της AVMD) οι τιμές του δείκτη Arden ήταν φυσιολογικές (>2.20). Στους οφθαλμούς με δυστροφίες της ωχράς (εκτός της pattern) ή CRD το ΗΟΓ ήταν αμφίβολο ή φυσιολογικό. Στις περιπτώσεις αυτές συμπεριλαμβάνεται και μία ασθενής με κλινική εικόνα νόσου του Best (και λεκιθόμορφες αλλοιώσεις στο OCT). Τέλος, στους ασθενείς με γενικευμένες δυστροφίες ραβδίων-κωνίων το ΗΟΓ ήταν σαφώς παθολογικό.



**Εικόνα 8.17. Αριστερά:** Καταγραφή ΗΟΓ ΑΟ ασθενούς με AVMD. Arden ratio=2.82. **Δεξιά:** Παθολογικό ΗΟΓ ΔΟ ασθενούς με δυστροφία ραβδίων-κωνίων. Arden ratio=1.28.



**Εικόνα 8.18. Αριστερά:** Φυσιολογικό ΗΟΓ ΔΟ ασθενούς με δυστροφία της ωχράς. Arden ratio=2.26. Την κυριότερη ίσως ένδειξη πραγματοποίησης ΗΟΓ αποτελεί η διερεύνηση νεανικής ωχροπάθειας, στη διαφορική διάγνωση της οποίας περιλαμβάνεται η νόσος του Best. **Δεξιά:** Η φωτογραφία βυθού που αντιστοιχεί στο παραπάνω ΗΟΓ.



**Εικόνα 8.19.** Αριστερά: ΗΟΓ ΑΟ νεαρού ασθενούς με νόσο Stargardt. Arden ratio=1.99. Δεξιά: ΗΟΓ ΑΟ ασθενούς με pattern dystrophy. Arden ratio=2.45.

### Οπτικά προκλητά δυναμικά

Καταγραφή VEPs (pattern reversal ή/και flash) πραγματοποιήθηκε σε 5 ασθενείς (πίνακας 8.13). Οι φυσιολογικές τιμές για το pattern reversal VEP είναι: P100 implicit time=103.3 ms (98-105.8) και P100 amplitude=17.1  $\mu$ V (14.3-22.6).

**Πίνακας 8.13.** Χρόνος εμφάνισης και εύρος του P100 στοιχείου στο pattern reversal VEP ασθενών στους οποίους η τελική διάγνωση ήταν αυτή της δυστροφίας αμφιβληστροειδούς.

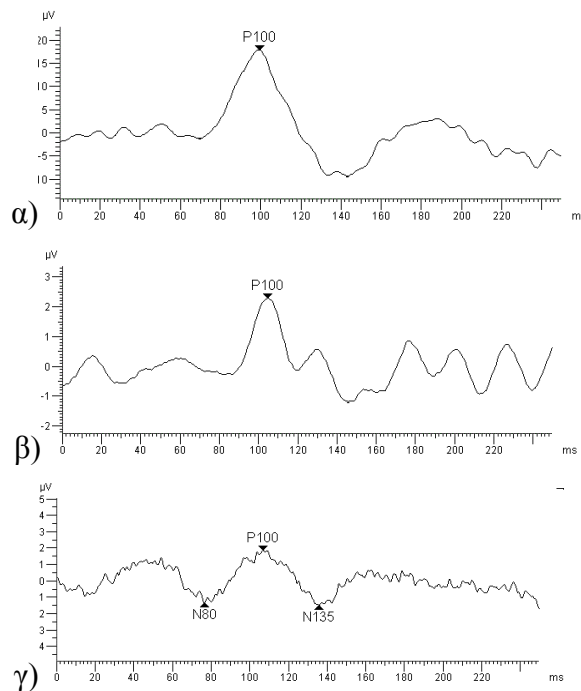
Ασθενής	Διάγνωση	P100 IT (OD)	P100 IT (OS)	P100 ampl. (OD)	P100 ampl. (OS)
1	RP	111.3	100.5	7.0	7.8
2	Usher	-----*	-----	-----	-----
3	LCA	89.3	111.2	7.4	5.9
4	CD	107.7	97.9	4.8	7.1
5	CD	-----	-----	-----	-----

\*Όπου το σημείο ----- σημαίνει πρακτικά σβησμένη απάντηση, μη διακριτή από το επίπεδο του θορύβου

IT: implicit time, ampl.: amplitude

Η διαταραχή αφορούσε περισσότερο το εύρος παρά το χρόνο μέγιστης ανάπτυξης της P100. Σε δύο περιπτώσεις, το μέγεθος του σήματος βρισκόταν στο επίπεδο του θορύβου, δηλαδή πρακτικά ήταν καταργημένο.

Πρέπει να σημειωθεί ότι οι περιπτώσεις δυστροφίας κωνίων, όταν δε συνοδεύονται από ιδιαίτερα βυθοσκοπικά ευρήματα, μπορεί να θεωρηθούν εσφαλμένα ως παθήσεις του οπτικού νεύρου. Αποτελούν έτσι «τυπικές» περιπτώσεις όπου μπορεί να αναζητηθεί η συμβολή του VEP.



**Εικόνα 8.20. α)** Φυσιολογική καταγραφή VEP με pattern reversal. **β)** Pattern reversal VEP ασθενούς με δυστροφία κωνίων: αν και μειωμένη, η P100 διακρίνεται. Ο χρόνος εμφάνισής της είναι στα ανώτερα φυσιολογικά όρια. **γ)** Καταγραφή pattern reversal VEP σε ασθενή που βρέθηκε τελικά να πάσχει από δυστροφία κωνίων. Και εδώ η διαταραχή αφορά περισσότερο το εύρος του κύματος παρά το χρόνο εμφάνισής του.

## 9. ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΕΣ-ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΕΣ ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ

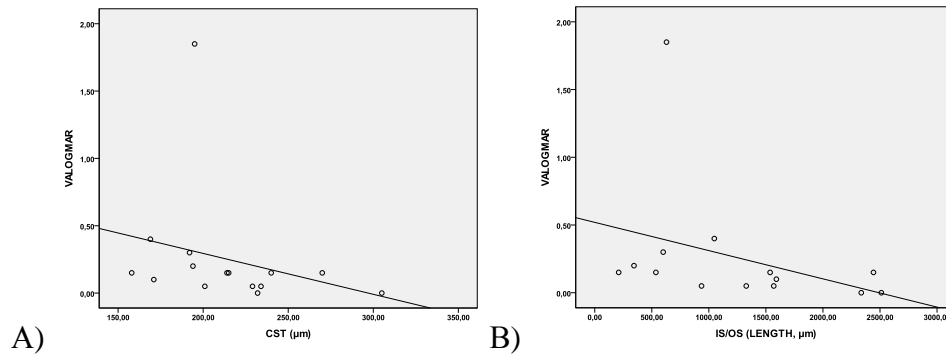
Δεν βρέθηκε σχέση μεταξύ των παραμέτρων CAT, CV, CST, IS/OS (length/loss) και των ηλεκτροφυσιολογικών εξετάσεων, συγκεκριμένα: της P50 κορυφής στο PERG, του α κύματος στο cone ERG και του 30 Hz flicker ERG, για καμία από τις τρεις κατηγορίες δυστροφιών (ραβδίων- κωνίων, κωνίων/ κωνίων-ραβδίων, ωχράς).

Ωστόσο, υπήρξαν συσχετίσεις των μετρήσεων στο OCT με τη logMAR. Ειδικότερα:



### 1) Σε οφθαλμούς με RP

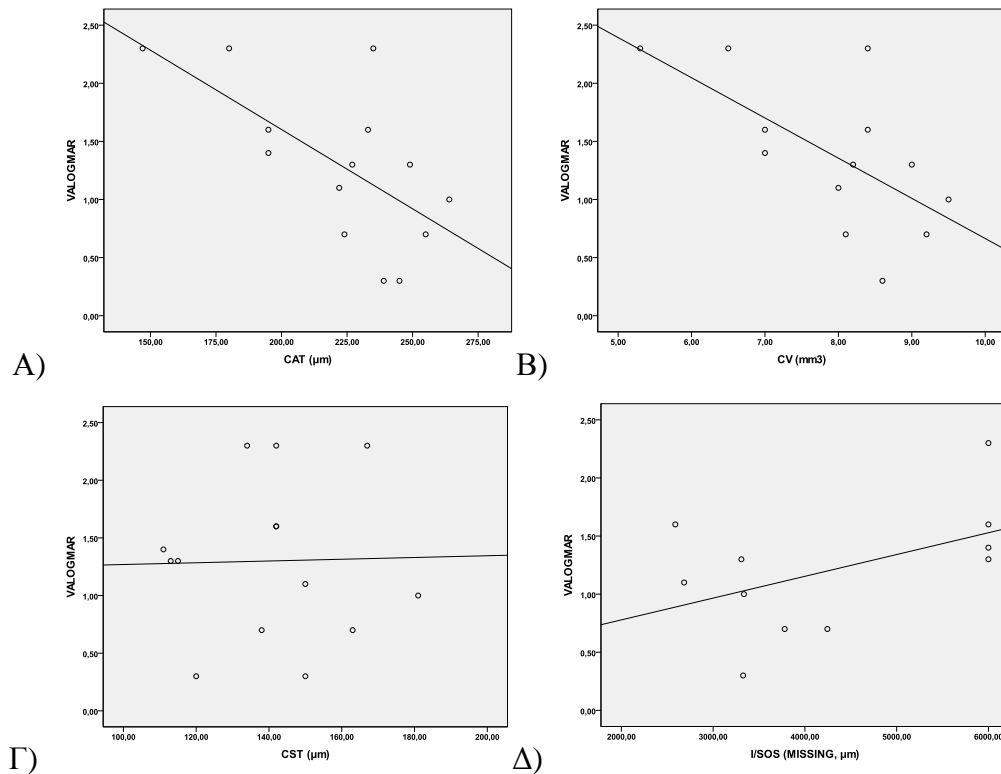
Μετρίου βαθμού, στατιστικά σημαντική, αρνητική συσχέτιση βρέθηκε μεταξύ της logMAR και των: α) CST ( $r_{sp}=-0.555$ ,  $p=0.032$ ), β) IS/OS length ( $r_{sp}=-0.601$ ,  $p=0.023$ ). Δεν ίσχυε το ίδιο για το CAT ( $r_{sp}=-0.420$ ,  $p=0.119$ ) ή το CV ( $r_{sp}=-0.412$ ,  $p=0.127$ ).



**Εικόνα 9.1.** Διαγράμματα διασποράς (scatter-plots) όπου φαίνεται η σχέση μεταξύ των τιμών CST (A), IS/OS (B) και της logMAR σε ασθενείς με RP. Η τιμή που εμφανίζει σημαντική απόκλιση από τις υπόλοιπες ανήκει σε ασθενή με σύνδρομο Bassen-Kornzweig.

## 2) Σε οφθαλμούς με CRD/CD

Μέτρια, στατιστικά σημαντική, αρνητική συσχέτιση βρέθηκε μεταξύ της logMAR και των: α) CAT ( $r_{sp}=-0.616$ ,  $p=0.019$ ), β) CV ( $r_{sp}=-0.601$ ,  $p=0.030$ ). Δεν βρέθηκε σχέση με την περιοχή όπου λείπει η IS/OS ( $r_{sp}=0.300$ ,  $p=0.370$ ), ούτε με το CST ( $r_{sp}=-0.077$ ,  $p=0.794$ ).

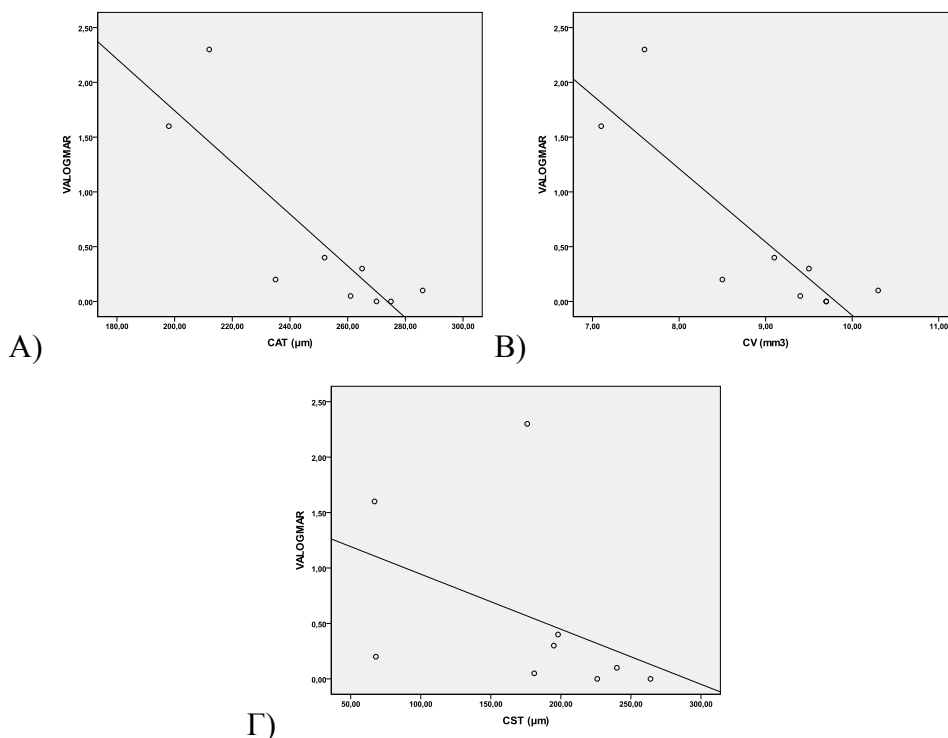


**Εικόνα 9.2.** Διαγράμματα διασποράς όπου φαίνεται η σχέση μεταξύ των τιμών CAT (A), CV (B), CST (Γ), IS/OS – απώλεια (Δ) και της logMAR σε ασθενείς με CD/CRD.

## 3) Σε οφθαλμούς με δυστροφίες ωγράς

Ισχυρή, στατιστικά σημαντική, αρνητική συσχέτιση βρέθηκε μεταξύ της logMAR και των: α) CAT ( $r_{sp}=-0.778$ ,  $p=0.014$ ), β) CV ( $r_{sp}=-0.782$ ,  $p=0.013$ ) και λιγότερο του CST ( $r_{sp}=-0.669$ ,  $p=0.049$ ). Αντίθετα, δεν βρέθηκε σχέση με την περιοχή όπου λείπει η IS/OS ( $r_{sp}=0.521$ ,  $p=0.150$ ). **Ωστόσο, στα αντίστοιχα διαγράμματα διασποράς, είναι εμφανείς δύο περιπτώσεις οφθαλμών με χαμηλή όραση ( $\log\text{MAR}>1.5$ ) και χαμηλές τιμές πάχους/όγκου στο OCT, οι οποίες επηρεάζουν σημαντικά το στατιστικό αποτέλεσμα. Το τελευταίο, επομένως,**

πρέπει να γίνει αποδεκτό με επιφύλαξη. Επιπλέον, είναι πιθανό το μικρό δείγμα οφθαλμών να μην επιτρέπει την αποκάλυψη μιας ισχυρής σχέσης μεταξύ των τιμών στα αντίστοιχα διαγράμματα.

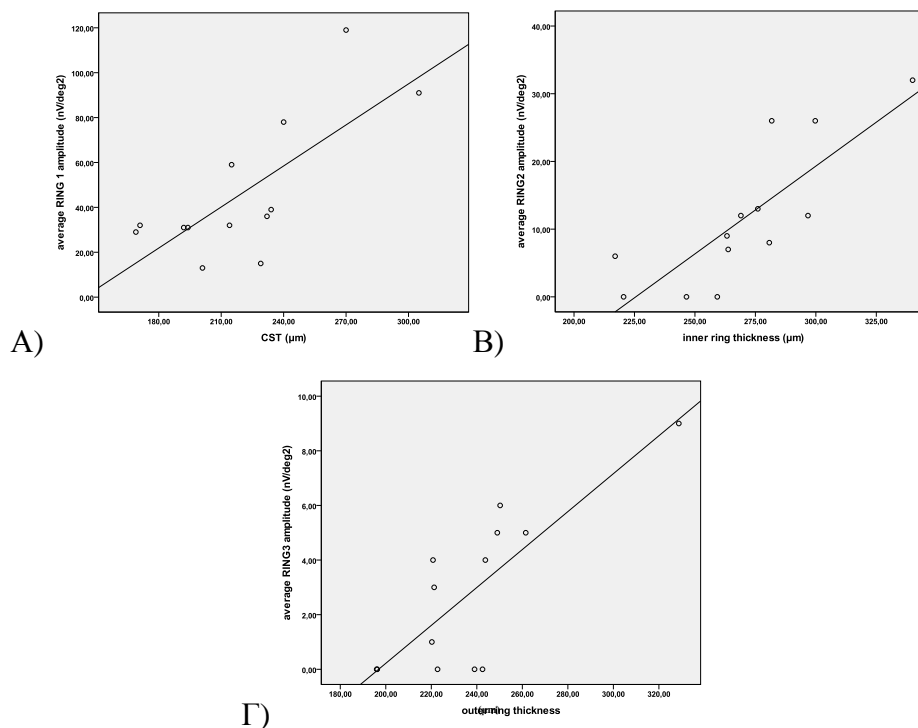


**Εικόνα 9.3.** Διαγράμματα διασποράς όπου φαίνεται η σχέση μεταξύ των τιμών CAT (A), CV (B), CST (Γ) και της logMAR σε ασθενείς με δυστροφία της ωχράς.

### Συσχετίσεις που αφορούν το mfERG

Δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ του πάχους του αμφιβληστροειδούς στο OCT και της απάντησης στο mfERG, για τους οφθαλμούς με CD/CRD ή δυστροφία της ωχράς. Αντίθετα, για τους οφθαλμούς με RP, η μέση απάντηση (N1P1) ανά μονάδα επιφάνειας στο mfERG, στις τρεις επιμέρους περιοχές που ελέγχθηκαν (περιοχές 1, 2, 3), βρέθηκε να σχετίζεται ισχυρά με το αντίστοιχο πάχος του αμφιβληστροειδούς, όπως αυτό υπολογίζεται με το SD-OCT. Ειδικότερα, το μέγεθος της απάντησης στην περιοχή 1 (κεντρική) του mfERG βρέθηκε να σχετίζεται ισχυρά με το πάχος του αμφιβληστροειδούς CST:  $r_{sp}=0.747$ ,  $p=0.003$ . Ομοίως, ισχυρή θετική συσχέτιση βρέθηκε μεταξύ του εύρους της απάντησης στην περιοχή 2 στο mfERG και του αντίστοιχου πάχους του αμφιβληστροειδούς

( $r_{sp}=0.881$ ,  $p<0.001$ ) καθώς και μεταξύ του εύρους της απάντησης στην περιοχή 3 και του αντίστοιχου πάχους του αμφιβληστροειδούς ( $r_{sp}=0.740$ ,  $p=0.004$ ).



**Εικόνα 9.4.** Στους πάσχοντες από RP, μεγαλύτερο πάχος του αμφιβληστροειδούς στην περιοχή της ωχράς (τρεις επιμέρους περιοχές) βρέθηκε να συνδέεται με καλύτερη αμφιβληστροειδική λειτουργία. Στην εικόνα παρουσιάζονται τα αντίστοιχα διαγράμματα διασποράς για κάθε περιοχή: A: κεντρική περιοχή, B: πρώτος περιβάλλον δακτύλιος (ring 2), Γ: δεύτερος περιβάλλον δακτύλιος (ring 3).

Τέλος, όσον αφορά στη σχέση μεταξύ της μέσης απάντησης στο mfERG (σε ολόκληρη την περιοχή που αυτό καταλαμβάνει) και του μήκους της IS/OS (ή της περιοχής όπου η IS/OS λείπει, αν πρόκειται για CD/CRD/δυστροφία ωχράς), αυτή δεν βρέθηκε να είναι στατιστικά σημαντική για καμία από τις τρεις κατηγορίες δυστροφιών:  $r_{sp}=-0.300$ ,  $p=0.624$  (δυστροφίες ωχράς),  $r_{sp}=0.011$ ,  $p=0.971$  (RP) και  $r_{sp}=-0.872$ ,  $p=0.054$  (CD/CRD).

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

### 1. Ευαισθησία στη φωτεινή αντίθεση

Στην παρούσα μελέτη, η CS των οφθαλμών με δυστροφία και σχετικά καλή οπτική οξύτητα ( $>0.5$ ) βρέθηκε σημαντικά μειωμένη σε σχέση με εκείνη των φυσιολογικών οφθαλμών: η διαφορά αφορούσε ολόκληρο το φάσμα των χωρικών συχνοτήτων. Ακόμη και όταν ελέγχθηκαν ξεχωριστά οι οφθαλμοί με φυσιολογική οπτική οξύτητα ( $>0.9$ ), η CS εξακολουθούσε να εμφανίζει διαταραχές.

Η διαπίστωση ότι οι ασθενείς με RP και σχετικά καλή οπτική οξύτητα εμφανίζουν σημαντική μείωση της CS σε ένα ευρύ φάσμα χωρικών συχνοτήτων έρχεται σε συμφωνία με τα ευρήματα προηγούμενων μελετών.<sup>67, 121, 122</sup> Ορισμένοι ερευνητές εντόπισαν διαταραχή της CS ακόμη και σε ασθενείς με φυσιολογική οπτική οξύτητα,<sup>123,121,67</sup> γεγονός που επιβεβαιώνεται από την παρούσα μελέτη. *[Πρέπει να σημειωθεί ότι από τη συγκεκριμένη μελέτη αποκλείστηκαν άτομα με LCA ή μορφές συνδρομικής RP εκτός του συνδρόμου Usher, λόγω της χαμηλής όρασης ( $\leq 0.5$ ). Έτσι, τα αποτελέσματα είναι συγκρίσιμα με εκείνα των προηγούμενων ερευνών, όπου χρησιμοποιήθηκαν άτομα με RP ή με RP και σύνδρομο Usher.]*

Στην παρούσα εργασία, για τους ασθενείς με  $Va > 0.5$ , η διαταραχή αφορούσε τις συχνότητες  $\geq 6$  cpd. Η διαταραχή της CS των οφθαλμών με RP εντοπίστηκε περισσότερο στις υψηλές συχνότητες από ορισμένες μελέτες,<sup>67, 121</sup> ενώ σε άλλες τονίστηκε η παρουσία σημαντικής διαταραχής στις μεσαίες ή/ και χαμηλές συχνότητες.<sup>124-126</sup>

Στους οφθαλμούς με RP και  $VA > 0.9$ , η CS βρέθηκε περισσότερο επηρεασμένη στις μεσαίες συχνότητες. Το γεγονός αυτό μπορεί να οφείλεται εν μέρει στο ότι η έκταση των βλαβών στα κεντρικά οπτικά πεδία διέφερε μεταξύ των ασθενών: η απώλεια τμήματος του κεντρικού οπτικού πεδίου είναι πιθανό να επηρεάζει σημαντικά την CS, περισσότερο ακόμη από την οπτική οξύτητα.<sup>67</sup> Επιπλέον, η ομάδα με οπτική οξύτητα  $> 0.9$  περιλάμβανε εξαιρετικά μικρό αριθμό οφθαλμών, συνεπώς τα αντίστοιχα αποτελέσματα θα πρέπει να αξιολογηθούν με προσοχή.

Στους ασθενείς με δυστροφίες της ωχράς, η διαταραχή της CS εντοπίστηκε τόσο στις χαμηλές<sup>121</sup> όσο και στις υψηλές συχνότητες<sup>127</sup> από παλαιότερες μελέτες, ενώ σε άλλες βρέθηκε ότι η βλάβη αφορά κυρίως τις χαμηλές συχνότητες όταν η

οπτική οξύτητα είναι χαμηλή και τις υψηλές όταν η οπτική οξύτητα διατηρείται ικανοποιητική.<sup>128</sup> Στην παρούσα εργασία, η διαταραχή αφορούσε όλες τις χωρικές συχνότητες, κυρίως όμως τις μεσαίες και μεσαίες προς χαμηλές συχνότητες. Πρέπει εδώ να ληφθεί υπόψη ότι η ομάδα των δυστροφιών της ωχράς είναι εξαιρετικά ετερογενής, επομένως η σύσταση των ομάδων των πάσχοντων από δυστροφίες που αφορούν κυρίως την ωχρά μπορεί να διαφέρει σημαντικά από μελέτη σε μελέτη. Επιπλέον, στη συγκεκριμένη έρευνα μελετήθηκαν μόνον ασθενείς με καλή ή άριστη οπτική οξύτητα, γεγονός που δεν ίσχυε για τις προηγούμενες μελέτες.

Ανεξάρτητα από τη χωρική συχνότητα όπου εντοπίζεται περισσότερο η βλάβη, η παρούσα εργασία επιβεβαιώνει το γεγονός ότι οι πάσχοντες από δυστροφίες εμφανίζουν σημαντικά επηρεασμένη CS, ακόμη και όταν η οπτική τους οξύτητα προσεγγίζει το φυσιολογικό. Η μείωση της CS μπορεί να επηρεάζει σημαντικά την ικανότητα των ασθενών να ανταπεξέλθουν στις απαιτήσεις της καθημερινότητας (κίνηση, εργασία).<sup>129, 130</sup>

Το γεγονός ότι η CS είναι μειωμένη σε πάσχοντες με οπτική οξύτητα ίση με 1.0, υποδεικνύει την παρουσία οργανικής βλάβης η οποία δεν έχει ακόμα επηρεάσει την οπτική οξύτητα. Επομένως, μόνη η οπτική οξύτητα φαίνεται να μην επαρκεί για τον πλήρη έλεγχο της οπτικής λειτουργίας στους συγκεκριμένους ασθενείς.

Ο έλεγχος της CS πιθανώς έχει μεγαλύτερη αξία όταν πραγματοποιείται σε ασθενείς με σχεδόν φυσιολογική οπτική οξύτητα. Σε αυτούς δεν ανήκουν μόνον οι πάσχοντες από δυστροφία ραβδίων-κωνίων, αλλά και εκείνοι με αρχικού σταδίου δυστροφία της ωχράς ή γενικευμένη δυστροφία του συστήματος των κωνίων. Τα άτομα αυτά μπορεί να διατηρούν καλή οπτική οξύτητα και οι αλλοιώσεις στο βυθό ή τα οπτικά πεδία να είναι ήπιες. Ο έλεγχος της CS μπορεί να συμβάλει στην ολοκληρωμένη προσέγγιση των συγκεκριμένων ασθενών και στην κατανόηση υποκειμενικών συμπτωμάτων που μπορεί να μη συνάδουν πάντοτε με τα αντικειμενικά ευρήματα.

## **2. Έγχρωμη όραση**

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης, το 67% περίπου των οφθαλμών που μπορούσαν να ανταπεξέλθουν στις απαιτήσεις του F-M 100 Hue test, εμφάνιζε διαταραχή της αντίληψης των χρωμάτων. Η έγχρωμη όραση ήταν φυσιολογική περίπου στο 50% των οφθαλμών με δυστροφία της ωχράς. Το αντίστοιχο ποσοστό δεν ξεπερνούσε το 30% στην RP, ενώ ήταν ακόμη πιο χαμηλό

για τις CD/CRD. Στην πλειοψηφία τους τα πολικά διαγράμματα των οφθαλμών με RP ή δυστροφία της ωχράς εμφάνιζαν σαφή άξονα σύγχυσης, συνήθως B-Y. Στα διαγράμματα των ατόμων με CD/CRD η κατανομή των λαθών συνήθως αφορούσε ολόκληρο το χρωματικό κύκλο.

Η διαπίστωση ότι οι διαταραχές της έγχρωμης όρασης αποτελούν μάλλον κοινό εύρημα στην RP βρίσκεται σε συμφωνία με μία σειρά προηγούμενων μελετών.<sup>131-133</sup> Χρησιμοποιώντας το F-M 100 Hue test, οι Fishman και συνεργάτες<sup>131</sup> βρήκαν ότι η χρωματική αντίληψη επηρεάζεται σημαντικά στους πάσχοντες από RP όταν η οπτική οξύτητα είναι <20/30 ή/και όταν είναι εμφανείς ατροφικές βλάβες στην περιοχή της ωχράς. Επιπλέον, η παρουσία του αυτοσωμικού επικρατούς τύπου κληρονομικότητας βρέθηκε να συνδέεται με καλύτερη επίδοση των ασθενών στο συγκεκριμένο test.<sup>131, 133</sup>

Σε οφθαλμούς με RP και σχετικά καλή οπτική οξύτητα, η διαταραχή στο πολικό διάγραμμα φαίνεται να αφορά περισσότερο τον B-Y άξονα σύγχυσης, ενώ σε εκείνους με χαμηλή όραση η βλάβη εντοπίζεται συχνά και στον R-G άξονα.<sup>133, 134</sup> Στην παρούσα εργασία, δεν βρέθηκαν οφθαλμοί με R-G άξονα σύγχυσης. Ωστόσο, όταν αξιολογήθηκαν μόνο τα αποτελέσματα των ασθενών με Va>0.5, αυξήθηκε η παρουσία του B-Y άξονα και παράλληλα ελαττώθηκε ο αριθμός των διαγραμμάτων όπου η βλάβη καταλάμβανε το μεγαλύτερο μέρος του φασματικού κύκλου, χωρίς να είναι δυνατή η εντόπιση συγκεκριμένου άξονα σύγχυσης.

Στις γενικευμένες δυστροφίες των κωνίων(-ραβδίων), συνήθως προσβάλλονται και τα τρία είδη κωνίων, επομένως οι διαταραχές στο F-M 100 test μπορεί να αφορούν και τους τρεις χρωματικούς άξονες. Σπανιότερα μπορεί να παρατηρηθεί μεγαλύτερη εμπλοκή των S- ή των L-κωνίων,<sup>135-137</sup> με αποτέλεσμα την εμφάνιση αντίστοιχων φαινοτύπων. Στην παρούσα εργασία, δεν εντοπίστηκαν παρόμοιες περιπτώσεις.

Τρεις οφθαλμοί (2 ασθενείς) με CRD είχαν φυσιολογικό TES, παρά το σοβαρά επηρεασμένο cone ERG. Στα αντίστοιχα πολικά διαγράμματα ήταν εμφανής η παρουσία χαμηλής διακριτικής ικανότητας των χρωμάτων, παρά το φυσιολογικό TES. Επιπλέον, η διάρκεια της νόσου ήταν 4 και 7 έτη για τους δύο ασθενείς και είναι γνωστό ότι, στα αρχικά στάδια της CRD –αν και σπάνια- η διαταραχή της χρωματικής αντίληψης μπορεί να είναι ήπια ή σχεδόν μηδαμινή.<sup>31, 138</sup> Ωστόσο, στους περισσότερους ασθενείς με γενικευμένες δυστροφίες των κωνίων, η έγχρωμη όραση προοδευτικά επιδεινώνεται μέχρι πλήρους απώλειας.<sup>31</sup>

Στη νόσο του Stargardt, η βλάβη αρχικά φαίνεται να είναι ήπια και να αφορά τον R-G άξονα, αργότερα ωστόσο μπορεί να αφορά το R-G ή τον B-Y άξονα στο F-M 100 Hue test ή διάχυτα το φασματικό κύκλο.<sup>127, 139</sup> Γενικά το σύνολο των λαθών στο F-M 100 test συνήθως είναι <400, σε αντίθεση με τις γενικευμένες δυστροφίες των κωνίων.<sup>127</sup> Στην παρούσα εργασία, ο άξονας του B-Y ήταν πιο συχνός από τον R-G στους πάσχοντες από δυστροφία της ωχράς. Το άθροισμα των λαθών ήταν <400 για όλους τους ασθενείς εκτός από μία γυναίκα με τυπική νόσο του Stargardt, για την οποία ήταν TES ΔΟ=456 και TES ΑΟ=428. Ο μέσος όρος των τιμών του TES ήταν μικρότερος ακόμη και από τον αντίστοιχο για τους οφθαλμούς με RP, γεγονός που μπορεί εν μέρει να οφείλεται στο ότι η ομάδα των δυστροφιών της ωχράς ήταν ετερογενής και περιλάμβανε μεταξύ άλλων άτομα με pattern dystrophy, τα οποία συχνά εμφανίζουν ήπιες μόνο διαταραχές της αντίληψης των χρωμάτων.<sup>140</sup>

Δεν βρέθηκε σημαντική σχέση του TES με την ηλικία των ασθενών, τη διάρκεια της νόσου ή την οπτική οξύτητα. Είναι πιθανό τα ευρήματα στο F-M 100 Hue test να εξαρτώνται περισσότερο από τις παρούσες μεταλλάξεις, που καθορίζουν σε κάθε περίπτωση τον τρόπο και το χρόνο προσβολής των κωνίων στον κεντρικό αμφιβληστροειδή.

### 3. Οπτικά πεδία

Στους ασθενείς με RP, η επιδείνωση του δείκτη MD στα οπτικά πεδία με το πρόγραμμα Humphrey 30-2 βρέθηκε να σχετίζεται με τη διάρκεια της νόσου. Σύμφωνα με εργασία που βασίστηκε στην κινητική περιμετρία, οι ασθενείς με RP χάνουν κάθε χρόνο το 4.6% του οπτικού τους πεδίου.<sup>141</sup> Επιπλέον, έχει βρεθεί ότι και το κεντρικό οπτικό πεδίο, όπως προσδιορίζεται με το Humphrey 10-2 πρόγραμμα, επιδεινώνεται σημαντικά στον έναν ή και τους δύο οφθαλμούς των πασχόντων από RP, σε διάστημα 5 ετών.<sup>142</sup>

Δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ του οπτικού πεδίου και της ηλικίας των ασθενών με RP που συμμετείχαν στην παρούσα μελέτη, γεγονός που μπορεί να οφείλεται στο ότι η ηλικία εμφάνισης της νόσου ποικίλλει σημαντικά καθώς και στην κλινική και γενετική ετερογένεια που χαρακτηρίζει την RP. Η σημαντική ετερογένεια μπορεί να ευθύνεται κυρίως και για το ότι δεν βρέθηκαν συσχετίσεις του οπτικού πεδίου με την ηλικία ή τη διάρκεια της νόσου, για τους πάσχοντες από δυστροφίες κωνίων/ωχράς.



Οι διαταραχές του οπτικού πεδίου στους ασθενείς της παρούσας μελέτης διέφεραν γενικά ανάλογα με τον αν επρόκειτο για γενικευμένη ή εντοπισμένη στην ωχρά νόσο, για διαταραχή που επηρέαζε κυρίως το σύστημα των ραβδίων ή αυτό των κωνίων. Ωστόσο, υπήρχε και αλληλοεπικάλυψη μεταξύ των παραπάνω περιπτώσεων. Την καλύτερη εικόνα παρουσίαζαν τα οπτικά πεδία στην pattern dystrophy.

Στο σύνολο των ασθενών, δεν υπήρξαν άτομα με εντελώς φυσιολογικά κεντρικά και περιφερικά πεδία, ακόμη και όταν η οπτική οξύτητα ήταν φυσιολογική. Το γεγονός αυτό, σε συνδυασμό με τις παρατηρήσεις που αφορούσαν την CS και την έγχρωμη όραση, φανερώνει ότι οι ασθενείς με δυστροφίες μπορεί να παρουσιάζουν μείωση της λειτουργικής όρασης, ακόμη και όταν η οπτική οξύτητα διατηρείται φυσιολογική.

#### **4. Οπτική τομογραφία συνοχής**

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα του ελέγχου με OCT (κυρίως spectral domain), οι οφθαλμοί με δυστροφίες εμφανίζουν σημαντική μείωση του πάχους του αμφιβληστροειδούς στο κεντρικό βοθρίο και στην ευρύτερη περιοχή της ωχράς, σε σύγκριση με φυσιολογικούς οφθαλμούς. Οι πάσχοντες οφθαλμοί παρουσιάζουν σημαντική μείωση και του όγκου του κεντρικού αμφιβληστροειδούς. Οι αποκλίσεις από το φυσιολογικό ήταν περισσότερο εμφανείς στις γενικευμένες δυστροφίες (ραβδίων-κωνίων ή κωνίων-ραβδίων). Οι οφθαλμοί με pattern dystrophy παρουσίαζαν σχετικά καλύτερα αποτελέσματα. Επιπλέον, παρατηρήθηκαν σημαντικές δομικές-μορφολογικές διαταραχές στους πάσχοντες οφθαλμούς, που αφορούσαν κυρίως τη στιβάδα των φωτοϋποδοχέων και ειδικότερα την IS/OS junction.

Τα αποτελέσματα που αφορούν το μέσο πάχος στο βοθρίο καθώς και το μέσο πάχος στην ωχρά επιβεβαιώνουν εκείνα παλαιότερης έρευνας που πραγματοποιήθηκε σε οφθαλμούς με διάφορα είδη δυστροφίας, με χρήση Fourier-domain OCT.<sup>143</sup> Επιπλέον, σημαντικές αλλοιώσεις στην IS/OS έχουν περιγραφεί σε όλες σχεδόν τις κατηγορίες δυστροφιών που αφορούν πρωτοπαθώς το σύμπλεγμα μελάγχρου επιθηλίου-φωτοϋποδοχέων.<sup>72, 113, 116</sup>

##### **A) OCT και RP**

Στους οφθαλμούς με RP, οι αποκλίσεις από το φυσιολογικό ήταν ελαφρώς μεγαλύτερες για τις παραμέτρους που αφορούσαν την ευρύτερη περιοχή της ωχράς (CAT, CV), σε σχέση με τις τιμές που αφορούσαν το βοθρίο (CST). Στη

συγκεκριμένη κατηγορία δυστροφιών, ο περιφερικός αμφιβληστροειδής συνήθως προσβάλλεται νωρίς στην πορεία της νόσου και οι αλλοιώσεις προοδευτικά επεκτείνονται προς την περιοχή της ωχράς. Επομένως, τουλάχιστον στα αρχικά στάδια, η απώλεια ιστού αναμένεται να είναι μεγαλύτερη όσο αυξάνεται η απόσταση από το κεντρικό βοθρίο, επηρεάζοντας αντίστοιχα τις μετρήσεις που αφορούν μεγαλύτερη έκταση κεντρικού αμφιβληστροειδούς.

Σύμφωνα με τα ευρήματα του ελέγχου με TD-OCT, το μέσο πάχος του αμφιβληστροειδούς στον κεντρικό τομέα του ETDRS (FT) καθώς και το μέσο πάχος στο κέντρο του βοθρίου (CFT) ήταν φυσιολογικά στην πλειονότητα των οφθαλμών με RP (συνδρομική και μη).

Είναι γνωστό ότι ο τρόπος με τον οποίο υπολογίζεται το πάχος του αμφιβληστροειδούς με τα δύο είδη OCT διαφέρει σημαντικά. Με το TD-OCT το πάχος μετρείται από την ILM μέχρι το έσω όριο της IS/OS, ενώ με το SD-OCT υπολογίζεται από την ILM μέχρι το έσω όριο του μελάγχρου επιθηλίου. Η διαφορά αυτή έχει ως συνέπεια μεγαλύτερες τιμές, όταν οι μετρήσεις γίνονται με SD-OCT. Έχει βρεθεί ότι οι τιμές του πάχους στον κεντρικό τομέα του ETDRS διαφέρουν κατά μέσο όρο κατά 58.91 $\mu\text{m}$  μεταξύ των δύο οργάνων.<sup>144</sup> Ο μαθηματικός τρόπος μετατροπής των τιμών του SD-OCT σε τιμές TD-OCT που έχει προταθεί,<sup>144</sup> αφορά φυσιολογικούς οφθαλμούς και για το λόγο αυτό δε θεωρήθηκε σκόπιμη η εφαρμογή του στην παρούσα μελέτη.

Όπως προκύπτει από ιστοπαθολογικές μελέτες, τα έξω τμήματα των φωτουπόδοχέων είναι εκείνα που κατά κύριο λόγο προσβάλλονται στην RP, ήδη από τα αρχικά στάδια της νόσου.<sup>145</sup> Ωστόσο, ο τρόπος υπολογισμού του μέσου πάχους στο βοθρίο ή στο κέντρο της ωχράς με το TD-OCT ουσιαστικά αποκλείει τα έξω τμήματα των φωτουπόδοχέων. Στην παράμετρο αυτή μπορεί να οφείλεται εν μέρει το γεγονός ότι η πλειοψηφία των οφθαλμών με RP βρέθηκε να έχει φυσιολογικό πάχος με το TD-OCT στην παρούσα μελέτη. Αντίστροφα, το γεγονός ότι το πάχος στο βοθρίο, όπως μετρήθηκε με το SD-OCT, βρέθηκε σημαντικά μειωμένο στους πάσχοντες από RP, πιθανώς οφείλεται στις βλάβες-απώλεια ιστού που εντοπίζονται κατά κύριο λόγο στη στιβάδα των φωτουπόδοχέων, ιδίως στο έξω τμήμα τους. Οι ομάδες οφθαλμών που μελετήθηκαν με τα δύο OCT δεν αλληλοεπικαλύπτονται πλήρως, επομένως η άμεση σύγκριση των αποτελεσμάτων δεν είναι δυνατή.

Επιπλέον, έχει αποδειχτεί ότι υπάρχουν οφθαλμοί με RP που διατηρούν φυσιολογική δομή και λειτουργία στον κεντρικό αμφιβληστροειδή.<sup>146</sup> Το γεγονός ότι

ορισμένοι οφθαλμοί βρέθηκαν να έχουν αυξημένο πάχος στο κεντρικό βοθρίο αποδίδεται κατά κύριο λόγο στην παρουσία αμφιβληστροειδικού οιδήματος το οποίο δεν ήταν ορατό κατά τη βυθοσκόπηση. Πράγματι, το 32% των ασθενών με RP οι οποίοι δεν εμφανίζουν κυστικές αλλοιώσεις κατά τη βυθοσκόπηση, έχει κυστικό οίδημα εμφανές στο OCT στον έναν οφθαλμό και το 18% έχει οίδημα και στους δύο οφθαλμούς.<sup>82</sup>

Σημαντικό ενδιαφέρον έχει εκδηλωθεί τα τελευταία έτη για την ύπαρξη σχέσης μεταξύ του αμφιβληστροειδικού πάχους ή της μορφής της IS/OS στην ωχρά με λειτουργικές παραμέτρους. Σχετική αναφορά γίνεται στο κεφάλαιο της συζήτησης για τις μορφολογικές-λειτουργικές συσχετίσεις.

### **B) OCT και CD/CRD**

Η σημαντική μείωση του πάχους του αμφιβληστροειδούς στο κεντρικό βοθρίο αλλά και στην ευρύτερη περιοχή της ωχράς που βρέθηκε στους οφθαλμούς με CRD/CD βρίσκεται σε συμφωνία με προηγούμενες μελέτες.<sup>116, 147</sup> Σε ορισμένους ασθενείς, η εικόνα στα πιο περιφερικά τμήματα της ωχράς μπορεί να μοιάζει καλύτερη σε σχέση με το κεντρικό βοθρίο, ενώ σε άλλους ολόκληρη η περιοχή της τομής εμφανίζεται ατροφική.<sup>147</sup> Επιπλέον, σε ασθενείς με CRD έχουν διαπιστωθεί εκτεταμένη αναδιαμόρφωση των αμφιβληστροειδικών στιβάδων (retinal remodeling), αυξημένη συγκέντρωση debris καθώς και παρουσία κυστικών σχηματισμών στην ωχρά.<sup>148, 149</sup> Οι δύο πρώτοι παράγοντες πιθανώς ευθύνονται εν μέρει για το γεγονός ότι, στη συγκεκριμένη εργασία, βρέθηκαν οφθαλμοί με CRD και αυξημένες τιμές FT, CFT στο TD-OCT. Πρόκειται για δύο οφθαλμούς ενός από τους πάσχοντες, στο OCT του οποίου δεν ήταν εμφανείς κυστικοί μηχανισμοί.

Στην παρούσα μελέτη, το ποσοστό οφθαλμών με φυσιολογικές τιμές CFT, FT ήταν μεγαλύτερο για τις δυστροφίες ραβδίων-κωνίων σε σχέση με τις δυστροφίες κωνίων. Ωστόσο, το μέγεθος του δείγματος για τις CD (6 οφθαλμοί) δεν επιτρέπει την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων για τυχόν γενικές διαφορές μεταξύ των δύο κατηγοριών.

### **Γ) OCT και δυστροφίες της ωχράς**

Οι τιμές CST, CAT και CV των οφθαλμών με Stargardt ή τύπου Stargardt δυστροφία βρέθηκαν σημαντικά μειωμένες σε σύγκριση με τους φυσιολογικούς οφθαλμούς. Όσον αφορά στην τυπική (υπολειπόμενη) νόσο του Stargardt, παλαιότερες μελέτες έχουν δείξει ότι το πάχος του αμφιβληστροειδούς στο κεντρικό

βοθρίο καθώς και ο όγκος του αμφιβληστροειδούς στην ευρύτερη περιοχή της ωχράς είναι σημαντικά μειωμένα σε σχέση με τους φυσιολογικούς οφθαλμούς.<sup>72, 74, 150-152</sup>

Επιπλέον, έχει περιγραφεί διαταραχή της δομής ή πλήρης απώλεια της IS/OS στο κεντρικό βοθρίο σε οφθαλμούς με νόσο του Stargardt.<sup>72, 153</sup> Το μέσο εύρος της περιοχής όπου έλειπε η IS/OS κυμαινόταν μεταξύ 2853 και 4390μm στις διάφορες μελέτες.<sup>72, 153</sup> Σε ορισμένες περιπτώσεις, η έκταση αυτή ξεπερνούσε εκείνη της τομής.<sup>153</sup> Στην παρούσα μελέτη, 4 οφθαλμοί παρουσίαζαν απώλεια της IS/OS σε όλο το μήκος της τομής, ενώ δεν υπήρξαν οφθαλμοί που να παρουσιάζουν μόνο διαταραχή και όχι –μικρή έστω- απώλεια της IS/OS. Επιπλέον, η μέση έκταση της περιοχής όπου έλειπε η IS/OS ήταν μικρότερη (1009μm). Οι επιμέρους διαφορές μεταξύ των ερευνών πιθανώς οφείλονται εν μέρει στο μικρό δείγμα (<15) ασθενών που χρησιμοποιήθηκε στις μελέτες αυτές, καθώς και στην κλινική ετερογένεια της νόσου, που μπορεί να εμφανίζεται με ποικίλες αλλοιώσεις στην ωχρά και αντίστοιχες διαταραχές στη μικρο-ανατομία της περιοχής. Άλλωστε, σε πρόσφατη έρευνα που αφορούσε ικανό αριθμό ασθενών με νόσο (υπολειπόμενη) του Stargardt, βρέθηκε απώλεια της IS/OS στο βοθρίο στο 45.1%, εκτεταμένη απώλεια (έκτασης >1 θηλαίας διαμέτρου) στο 47.1% και μόνο στο 7.8% βρέθηκε αποδιοργάνωση και όχι απώλεια της IS/OS<sup>152</sup>. Πιθανώς το μικρό δείγμα της παρούσας μελέτης να μην ήταν ικανό ώστε να αποκαλυφθούν περιπτώσεις που ανήκουν στην τελευταία κατηγορία.

Στην παρούσα διατριβή, ο όρος Stargardt-like dystrophy περιλαμβάνει όλες εκείνες τις περιπτώσεις δυστροφίας όπου το ffERG προσεγγίζει το φυσιολογικό και οι οποίες δεν μπορούν να ενταχθούν σε κατηγορίες εύκολα διακριτές από τη νόσο του Stargardt, όπως πχ. pattern, vitelliform, central areolar dystrophy. Είναι πιθανό να πρόκειται για περιπτώσεις αυτοσωμικής επικρατούς νόσου του Stargardt, δυστροφίες του χρωμοσώματος 6, bull's eye maculopathy (BEM) με φυσιολογικό ERG κ.ά. Όσον αφορά την περίπτωση της αυτοσωμικής υπολειπόμενης BEM με φυσιολογικό ffERG, τα ευρήματα στο SD-OCT μπορεί να περιλαμβάνουν αποδιοργάνωση των έξω τμημάτων των φωτοϋποδοχέων, λέπτυνση της ONL, ατροφία του μελάγχρου επιθηλίου.<sup>154</sup> Επίσης, στην αυτοσωμική επικρατή BEM, στο SD-OCT μπορεί να υπάρχει μείωση του πάχους του αμφιβληστροειδούς στην ωχρά, της ONL, των έξω τμημάτων των φωτοϋποδοχέων, καθώς και ελάττωση της ανακλαστικότητας της στιβάδας των φωτοϋποδοχέων.<sup>155</sup> Η ανάλυση των αποτελεσμάτων του OCT στην παρούσα διατριβή περιλάμβανε παρόμοιες περιπτώσεις, γεγονός στο οποίο μπορούν να αποδοθούν διαφορές σε σύγκριση με προηγούμενες μελέτες.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα του Stratus OCT, ορισμένοι οφθαλμοί με δυστροφία της ωχράς Stargardt/Stargardt-like είχαν φυσιολογικές τιμές CFT και FT. Πρόκειται για άτομα που βρίσκονται στα αρχικά στάδια της νόσου, στα οποία οι βλάβες στο OCT μπορεί να περιορίζονται ακόμη και μόνο σε πάχυνση της ELM.<sup>156</sup>

Όσον αφορά στις χαρακτηριστικές εναποθέσεις στον αμφιβληστροειδή των ασθενών με STGD-FFM, αυτές παρατηρήθηκαν μόνο σε 8 οφθαλμούς με δυστροφία της ωχράς, στη συγκεκριμένη μελέτη. Έχει διατυπωθεί η άποψη (βασισμένη σε μελέτες με OCT) ότι οι εναποθέσεις είναι πέντε τύπων, ανάλογα με τη μορφή και την ακριβή τους εντόπιση μέσα στις αμφιβληστροειδικές στιβάδες.<sup>157</sup>

Στις δυστροφίες τύπου pattern, συμπεριλαμβανομένης της AVMD, η δομή των στιβάδων του αμφιβληστροειδούς στο OCT συχνά διατηρείται σε ικανοποιητικό βαθμό, ιδίως στις περιοχές γύρω από το βοθρίο.<sup>158, 159</sup> Ωστόσο, μπορεί να υπάρχουν διαταραχές της IS/OS<sup>159</sup> ή πάχυνση της στιβάδας μελάγχρου επιθηλίου-χοριοτριχοειδών.<sup>158</sup> Ειδικότερα, στην AVMD, συνήθως είναι εμφανής η παρουσία λεκιθόμορφου υλικού, το οποίο μπορεί να προκαλεί ανύψωση των υπερκείμενων αμφιβληστροειδικών στιβάδων.<sup>160</sup> Με βάση τα παραπάνω, μπορεί να εξηγηθεί το γεγονός ότι οι μετρήσεις στο OCT ήταν σχετικά καλύτερες για τη συγκεκριμένη κατηγορία δυστροφιών.

## 5. Ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος

### 1. Full-field ERG

#### α) Δυστροφίες ραβδίων-κωνίων

Περισσότεροι από τους μισούς οφθαλμούς με δυστροφία ραβδίων-κωνίων που συμμετείχαν στη μελέτη εμφάνιζαν σχεδόν καταργημένες απαντήσεις στο ffERG, ενώ οι υπόλοιποι παρουσίαζαν σημαντικές διαταραχές στο α και στο β κύμα. Συχνά στους ασθενείς με RP δεν καταγράφονται μετρήσιμες απαντήσεις στο ffERG, ενώ, όταν καταγράφονται, παρατηρείται μείωση του εύρους των α και β κυμάτων, γεγονός που αναδεικνύει την ύπαρξη διαταραχής στο επίπεδο των φωτοϋποδοχέων.<sup>161</sup> Η διαταραχή αφορά εκτός από το εύρος και τους χρόνους μέγιστης ανάπτυξης των κυμάτων και μπορεί να είναι εμφανής τόσο στις απαντήσεις που απομονώνουν τη λειτουργία των ραβδίων<sup>162</sup> όσο και σε εκείνες όπου κυριαρχούν τα κωνία.<sup>163 161</sup> Έχει διαπιστωθεί ότι τα ευρήματα από το ffERG μπορεί να διαφέρουν μεταξύ των γενετικών κατηγοριών της RP.<sup>162</sup>

Οι διαφορές στο ffERG μεταξύ των οφθαλμών που συμμετείχαν στην παρούσα μελέτη μπορούν να αποδοθούν στο διαφορετικό στάδιο της νόσου, στην παρουσία διαφορετικών μεταλλάξεων στους ασθενείς με RP καθώς και στην παρουσία ικανού αριθμού ατόμων με διαφορετικές μορφές δυστροφίας ραβδίων-κωνίων, κυρίως σύνδρομο Usher. Στο τελευταίο, όπως και στην RP, οι αλλαγές στο ERG μπορεί να προηγούνται των συμπτωμάτων από την όραση και των βυθοσκοπικών ευρημάτων, συμβάλλοντας στην έγκαιρη διάγνωση.<sup>164</sup>

### **β) Δυστροφίες κωνίων-ραβδίων/ δυστροφίες κωνίων**

Περίπου ένας στους τέσσερις οφθαλμούς με CRD εμφάνιζε καταργημένες τις απαντήσεις στο ffERG, ενώ οι υπόλοιποι παρουσίαζαν παθολογικά δυναμικά και χρόνους ανάπτυξης του α και β κύματος. Το α κύμα ήταν περισσότερο μειωμένο στις φωτοπικές από ό,τι στις σκοτοπικές απαντήσεις. Τα ευρήματα αυτά βρίσκονται σε συμφωνία με παλαιότερες μελέτες σε οφθαλμούς με CRDs, όπου οι αλλοιώσεις στο ffERG κυμαίνονταν από ήπια ελάττωση των δυναμικών μέχρι σχεδόν σβησμένες απαντήσεις και αφορούσαν άλλοτε εξίσου τους δύο τύπους φωτοϋποδοχέων και άλλοτε περισσότερο τα κωνία.<sup>94, 165, 166</sup> Σε πρόσφατη έρευνα, οι σκοτοπικές και μεσοπικές απαντήσεις των ασθενών με RP βρέθηκαν να υπολείπονται σημαντικά των αντίστοιχων απαντήσεων σε άτομα με CRD, ενώ οι διαφορές στις φωτοπικές απαντήσεις δεν ήταν στατιστικά σημαντικές.<sup>116</sup>

Τα παραπάνω καθιστούν εμφανή τη φύση της CRD ως δυστροφίας που επηρεάζει σημαντικά και τα δύο είδη φωτοϋποδοχέων. Αντίθετα, στη δυστροφία κωνίων, οι απαντήσεις που εξαρτώνται κυρίως από το σύστημα των κωνίων είναι συνήθως σημαντικά μειωμένες ή δεν καταγράφονται ενώ, τουλάχιστον στα αρχικά στάδια, οι απαντήσεις των ραβδίων είναι (σχεδόν) φυσιολογικές.<sup>167, 168</sup> Η διαπίστωση αυτή ήταν εμφανής και στην παρούσα εργασία, παρά τον μικρό αριθμό οφθαλμών που βρέθηκαν να έχουν τη νόσο. Οι σημαντικά επηρεασμένες φωτοπικές απαντήσεις σε συνδυασμό με τις καλύτερα διατηρημένες σκοτοπικές, καθιστούν το ffERG διαγνωστικό για τη δυστροφία κωνίων, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις με καλή οπτική οξύτητα και ελάχιστα ή καθόλου ευρήματα από το βυθό. Τέτοιες περιπτώσεις αναγνωρίστηκαν στην παρούσα εργασία (δύο ασθενείς).

### **γ) Δυστροφίες της ωχράς**

Στο σύνολό τους οι οφθαλμοί με νόσο Stargardt ή τύπου Stargardt εμφάνιζαν καλύτερα διατηρημένες τις απαντήσεις στο ffERG σε σύγκριση με τους οφθαλμούς με RP, CD ή CRD. Ωστόσο, ο μέσος όρος των απαντήσεων παρουσίαζε αποκλίσεις

από το φυσιολογικό, που αφορούσαν κυρίως το εύρος και πολύ λιγότερο το χρόνο εμφάνισης των κυμάτων α και β. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα των μελετών που αφορούν την τυπική νόσο STGD-FFM, το ffERG μπορεί να είναι φυσιολογικό ή να παρουσιάζει διαταραχές, σπάνια όμως της βαρύτητας που χαρακτηρίζει την RP ή τις CRD/CDs.<sup>169-171</sup> Ο Bird και οι συνεργάτες του διέκριναν τρεις ομάδες ασθενών ανάλογα με τις αλλοιώσεις στο ffERG: I) ασθενείς με φυσιολογικό ERG, II) ασθενείς με φυσιολογικές σκοτοπικές απαντήσεις αλλά μειωμένο το εύρος του β κύματος στις φωτοπικές απαντήσεις και III) άτομα με διαταραχές στις απαντήσεις των κωνίων αλλά και των ραβδίων.<sup>97</sup> Οι φαινότυποι αυτοί δεν αντιστοιχούσαν στη βυθοσκοπική εικόνα, ούτε σχετίζονταν με τη διάρκεια ή την ηλικία έναρξης της νόσου.

Όσον αφορά στην autosomal dominant Stargardt (STGD3, STGD4) δεν υπάρχουν ικανοποιητικά στοιχεία από τη βιβλιογραφία για το ακριβές ηλεκτροφυσιολογικό προφίλ των πασχόντων. Το ffERG μπορεί να είναι φυσιολογικό ή να παρουσιάζει ήπιες διαταραχές.<sup>50, 172</sup> Επιπλέον, στις περιπτώσεις bull's eye maculopathy, το ERG μπορεί να εμφανίζεται φυσιολογικό ή με αλλοιώσεις ποικίλης βαρύτητας και εντόπισης.<sup>155</sup> Ομοίως, οι περιπτώσεις «νόσου τύπου Stargardt» που περιλαμβάνονται στο στάδιο αυτό της μελέτης εμφανίζουν φυσιολογικό ή επηρεασμένο το ERG, συμβάλλοντας στη συνολική εικόνα των αποτελεσμάτων που αφορούν τη Stargardt ή Stargardt-like ωχροπάθεια.

Τέλος, στις δυστροφίες τύπου pattern (συμπεριλαμβανομένης της AVMD), το ffERG συνήθως είναι φυσιολογικό ή παρουσιάζει σχετικά ήπιες αλλοιώσεις,<sup>55, 173, 174</sup> γεγονός που δικαιολογεί εν μέρει την καλύτερη γενική εικόνα των απαντήσεων των ασθενών της συγκεκριμένης μελέτης.

### **Oscillatory potentials**

Σημαντικό ποσοστό των οφθαλμών με γενικευμένες δυστροφίες ραβδίων και κωνίων παρουσίαζε σχεδόν καταργημένα OPs, ενώ οι υπόλοιποι εμφάνιζαν σημαντικά μειωμένο το συνολικό εύρος των τριών μεγάλων επαρμάτων. Ιδιαίτερα όσον αφορά στην RP, διαταραχές στα OPs (φωτοπικά ή σκοτοπικά) έχουν περιγραφεί σε προηγούμενες μελέτες,<sup>175, 176</sup> αναδεικνύοντας τη συμμετοχή στην παθολογική διαδικασία και των εσώτερων στιβάδων του αμφιβληστροειδούς.

Στους οφθαλμούς με δυστροφίες της ωχράς, τα OPs δεν ήταν ποτέ καταργημένα, παρουσίαζαν όμως αποκλίσεις από τις φυσιολογικές τιμές, οι οποίες ήταν πολύ ηπιότερες από εκείνες των γενικευμένων δυστροφιών. Το γεγονός αυτό

επιβεβαιώνει την σχετικά πιο περιορισμένη έκταση της αμφιβληστροειδικής βλάβης στις δυστροφίες της ωχράς.

Τέλος, παρατηρήθηκε σημαντική καθυστέρηση του χρόνου εμφάνισης του P1 επάρματος στις δυστροφίες κωνίων, πολύ μεγαλύτερη από ό,τι στις δυστροφίες κωνίων-ραβδίων. Το γεγονός αυτό μπορεί να οφείλεται στο μέγεθος του δείγματος των CD (μόνον 8 οφθαλμοί) ή να είναι ενδεικτικό της διαφορετικής φύσης των CDs και CRDs. Επιπλέον πληροφορίες μπορεί να προκύψουν από τη μελέτη κάθε επάρματος των OPs ξεχωριστά και από τη μελέτη των αναλογιών μεταξύ των επαρμάτων.

### **30 Hz flicker ERG**

Το 30 Hz flicker ERG παρουσίαζε διαταραχές στους οφθαλμούς με CRD/CD, γεγονός που επιβεβαιώνει προηγούμενες μελέτες<sup>177, 178</sup> και είναι μάλλον αναμενόμενο σε νόσους όπου διαταράσσονται σημαντικά οι λειτουργίες των κωνίων. Σημαντικές αποκλίσεις από το φυσιολογικό παρατηρήθηκαν και στους οφθαλμούς με RP, που αφορούσαν τόσο στο εύρος όσο και στο χρόνο ανάπτυξης της P1 κορυφής. Η καθυστέρηση αυτή του κύματος στην RP φαίνεται να είναι το αποτέλεσμα της μειωμένης ευαισθησίας των κωνίων σε συνδυασμό με την καθυστερημένη απάντηση του inner retina στο ερέθισμα.<sup>179</sup> Τα χαρακτηριστικά του 30 Hz ERG στην παρούσα εργασία ήταν επηρεασμένα στην RP στον ίδιο και ίσως σε μεγαλύτερο βαθμό από ό,τι στην CRD. Σε πρόσφατη έρευνα, το εύρος στο 30 Hz ERG σε ασθενείς με RP ή CRD βρέθηκε να υπολείπεται σημαντικά του φυσιολογικού, ωστόσο δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων.<sup>116</sup> Το γεγονός αυτό αναδεικνύει τη φύση της RP ως διάχυτης νόσου του αμφιβληστροειδούς, οι συνέπειες της οποίας δεν περιορίζονται μόνο στο σύστημα των ραβδίων.

Στους οφθαλμούς με νόσο Stargardt/ τύπου Stargardt, οι διαταραχές στο 30 Hz ERG αφορούσαν περισσότερο το ύψος του κύματος και λιγότερο το χρόνο εμφάνισης του P1. Στη νόσο STGD-FFM, η μείωση του εύρους στο 30 Hz ERG φαίνεται να απαντάται περισσότερο συχνά από ό,τι η παράταση του χρόνου εμφάνισης του P1. Επιπλέον, ο μέσος όρος του εύρους του β κύματος υπολείπεται σημαντικά του φυσιολογικού, χωρίς ωστόσο να διαφέρει μεταξύ των περιπτώσεων με ή χωρίς flecks.<sup>170</sup>

### **2. Pattern ERG**

Το εύρος της P50 κορυφής στο PERG ήταν κατά μέσο όρο μειωμένο στους ασθενείς με CD/CRD καθώς και σε εκείνους με δυστροφία Stargardt/ τύπου



Stargardt, γεγονός συμβατό με τη σοβαρή διαταραχή της ωχρικής λειτουργίας που χαρακτηρίζει γενικά τις συγκεκριμένες οντότητες, ήδη από τα πρώιμα στάδια. Το εύρος της P50 ήταν υψηλότερο στους οφθαλμούς με pattern dystrophy, χωρίς αυτό να συνεπάγεται απαραίτητα ότι η κατηγορία αυτή συνδέεται με τη διατήρηση καλύτερης ωχρικής λειτουργίας. Το δείγμα που χρησιμοποιήθηκε στο στάδιο αυτό της μελέτης ήταν σχετικά μικρό, επομένως η γενίκευση των αποτελεσμάτων καλό είναι να αποφευχθεί. Άλλωστε, είναι γνωστό ότι το P50 και στους τρεις παραπάνω τύπους δυστροφιών μπορεί να είναι φυσιολογικό, μειωμένο ή καταργημένο, χωρίς να αντικατοπτρίζει πάντοτε την οπτική οξύτητα. Ιδιαίτερα στη νόσο του Stargardt, είναι χαρακτηριστική η σημαντική μείωση της P50 κορυφής ή και η πλήρης εξαφάνισή της, ενώ η οπτική οξύτητα διατηρείται ικανοποιητική. Στη συγκεκριμένη μελέτη, δεν υπήρξαν περιπτώσεις πλήρους εξαφάνισης της P50 σε οφθαλμούς με δυστροφίες της ωχράς. Ωστόσο, η ομάδα των δυστροφιών της ωχράς αποτελούνταν κυρίως από περιπτώσεις που δεν μπορούν να θεωρηθούν τυπική STGD-FFM<sup>96</sup> και πιθανώς έχουν διαφορετικό γενετικό υπόβαθρο.

### 3. Multifocal ERG

Στους οφθαλμούς με RP, συνήθως καταγράφονταν απαντήσεις στην κεντρική περιοχή και στον πρώτο δακτύλιο, το εύρος των οποίων ήταν σημαντικά ελαττωμένο. Στον δεύτερο δακτύλιο, αυτό γινόταν ακόμη πιο χαμηλό, ενώ υπήρχε και καθυστέρηση του κύματος. Πιο περιφερικά, στους περισσότερους οφθαλμούς, δεν καταγράφονταν απαντήσεις. Επιπλέον, σε ορισμένους οφθαλμούς δεν καταγράφονταν απαντήσεις διακριτές από το θόρυβο σε ολόκληρη την έκταση που καταλαμβάνει το mfERG. Τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώνουν προηγούμενες μελέτες.<sup>180, 181</sup>

Στις CRD/CD το ύψος των απαντήσεων στο mfERG ήταν σημαντικά μειωμένο σε όλη την περιοχή των 30° περίπου: το χαμηλότερο δυναμικό καταγράφηκε στο κέντρο και αυξανόταν όσο μεγάλωνε η απόσταση από αυτό. Στις CRDs, η παρουσία εξαιρετικά μειωμένων απαντήσεων στο mfERG αναδεικνύει τη διάχυτη μείωση της λειτουργίας των κωνίων στην κεντρική περιοχή.<sup>182</sup> Στις CRD και CD, οι απαντήσεις μπορεί να μην καταγράφονται σε ολόκληρη την περιοχή που καταλαμβάνει το mfERG,<sup>183, 184</sup> γεγονός που δεν ήταν ο κανόνας στη συγκεκριμένη μελέτη, καθώς οι οφθαλμοί που εξετάστηκαν διατηρούσαν οπτική οξύτητα τέτοια που να επιτρέπει τη σταθερή, κεντρική προσήλωση. Το γεγονός αυτό ίσως εξηγεί και τα σχετικά υψηλά δυναμικά της συνολικής απάντησης στο mfERG που εμφάνιζαν οι τέσσερις οφθαλμοί με CD.

Στους ασθενείς με νόσο Stargardt/ τύπου Stargardt, η ηλεκτρική δραστηριότητα ήταν ιδιαίτερα μειωμένη στην κεντρική περιοχή. Όσο μεγάλωνε η απόσταση από το κέντρο της ωχράς, αυξανόταν το εύρος του κύματος που ωστόσο παρέμενε κατώτερο του φυσιολογικού. Τα ευρήματα αυτά βρίσκονται σε συμφωνία με προηγούμενες έρευνες,<sup>101, 185</sup> μία από τις οποίες περιλάμβανε και περιστατικά επικρατούς νόσου του Stargardt.<sup>101</sup> Τα αποτελέσματα που αφορούν την καθυστέρηση του κύματος διαφέρουν μεταξύ εργασιών: έχει διατυπωθεί η άποψη ότι το κύμα δεν καθυστερεί σημαντικά<sup>101</sup>, ότι παρουσιάζει μέτρια καθυστέρηση μόνο σε περιπτώσεις προχωρημένης νόσου<sup>184</sup> καθώς και ότι η καθυστέρηση είναι ιδιαίτερα εμφανής στους πιο περιφερικούς δακτυλίους του mfERG.<sup>127</sup> Με την τελευταία αυτή άποψη συμφωνούν τα αποτελέσματα της παρούσας εργασίας. Οι παρατηρούμενες διαφορές πιθανώς οφείλονται στη διαφορετική επιλογή των ασθενών, που βρίσκονται σε διαφορετικά στάδια της νόσου και φέρουν ποικίλες μεταλλάξεις, καθεμιά από τις οποίες μπορεί να επιδρά με διαφορετικό τρόπο στη λειτουργία των κωνίων και του inner retina.

Στους οφθαλμούς με δυστροφία pattern (συμπεριλαμβανομένης της AVMD), το ύψος του κύματος στο mfERG ήταν >50% του φυσιολογικού μέσου όρου στην κεντρική περιοχή και λάμβανε υψηλότερες τιμές προς την περιφέρεια, με αποτέλεσμα στον εξωτερικό δακτύλιο να είναι περίπου 90% του φυσιολογικού. Οι αντίστοιχοι χρόνοι δεν εμφάνιζαν σημαντικές καθυστερήσεις. Ειδικότερα όσον αφορά στην AVMD, έχει διατυπωθεί η άποψη ότι το εύρος του P1 είναι μειωμένο σε ολόκληρη την περιοχή που καταλαμβάνει το mfERG<sup>186</sup> καθώς και η άποψη ότι συνήθως είναι μειωμένο στο κέντρο της ωχράς και φυσιολογικό στους περιφερικούς δακτυλίους.<sup>174</sup> Στην παρούσα εργασία υπήρχαν περιπτώσεις που αντιστοιχούν και στις δύο κατηγορίες.

## **6. Μορφολογικές-λειτουργικές συσχετίσεις**

Στην παρούσα εργασία, δεν βρέθηκε σχέση μεταξύ των παραμέτρων του OCT και του PERG ή του ffERG. Το γεγονός αυτό μπορεί να οφείλεται εν μέρει στο μικρό μέγεθος του δείγματος, ωστόσο αποτελεί αφορμή για ορισμένους συλλογισμούς. Στην RP, το flicker ERG έχει αποδειχτεί ότι σχετίζεται με το μέγεθος του οπτικού πεδίου.<sup>187</sup> Επίσης, το εύρος της P50 κορυφής στο PERG φαίνεται πως σχετίζεται με το μέγεθος του δακτυλίου υπερφθορισμού που είναι ορατός με τη μέθοδο του αυτοφθορισμού (fundus autofluorescence, FAF) τόσο στην RP όσο και στη

CD/CRD.<sup>188, 189</sup> Το PERG αντιστοιχεί στην περιοχή του βοθρίου, οπότε θα περίμενε κανείς να συνδέεται περισσότερο με το CST. Είναι πιθανό η λειτουργία του βοθρίου να επηρεάζεται κυρίως από το πάχος και την κατάσταση της στιβάδας των φωτοϋποδοχέων και όχι από το ολικό πάχος του αμφιβληστροειδούς στην περιοχή.

Το εύρος του α κύματος στο cone ERG καθώς και το 30Hz ERG καθορίζονται σε σημαντικό βαθμό από τη συμμετοχή του συστήματος των κωνίων, μέρος του οποίου βρίσκεται στην περιοχή που καλύπτει η τομή του OCT. Η λειτουργικότητα των κωνίων, όπως εκφράζεται στις ηλεκτροφυσιολογικές αυτές εξετάσεις, είναι πιθανό να συνδέεται περισσότερο με τα χαρακτηριστικά της στιβάδας των κωνίων και όχι με το πάχος του αμφιβληστροειδούς. Επιπλέον, η εμφάνιση της IS/OS εξαρτάται τόσο από τα κωνία όσο και τα ραβδία,<sup>117</sup> γεγονός που μπορεί εν μέρει να ευθύνεται για την έλλειψη σχέσης μεταξύ της IS/OS και των απαντήσεων των κωνίων στο ΗΑΓ.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης, όσο μεγαλύτερες είναι οι τιμές CST και IS/OS length, τόσο καλύτερη είναι η οπτική οξύτητα στους ασθενείς με RP. Η θετική συσχέτιση μεταξύ CST και BCVA επιβεβαιώνει τα αποτελέσματα προηγούμενης έρευνας που βασίστηκε στο time-domain OCT.<sup>190</sup> Σε άλλη μελέτη με ultra-high resolution OCT, δεν βρέθηκε σχέση της BCVA με το ολικό πάχος του αμφιβληστροειδούς στο κέντρο του βοθρίου αλλά με το πάχος μεταξύ του έσω ορίου της IS/OS και του έξω ορίου του μελάγχρου επιθηλίου στο ίδιο κεντρικό σημείο.<sup>191</sup>

Σε πρόσφατη έρευνα όπου χρησιμοποιήθηκε SD-OCT, η BCVA βρέθηκε να σχετίζεται με το πάχος στον εσωτερικό δακτύλιο που καταλαμβάνει 1-3mm από το κέντρο της ωχράς καθώς και με τα CFT και CV, ενώ δε βρέθηκε σχέση με το CAT ή το πάχος στον εξωτερικό δακτύλιο (3-6mm).<sup>192</sup> Η συσχέτιση της BCVA με το πάχος στην κεντρική περιοχή (μέχρι και τον έσω δακτύλιο) και όχι με το ολικό πάχος στην τομή αποδίδεται στο ότι η κεντρική περιοχή περιλαμβάνει δίπολα και γαγγλιακά κύτταρα που επικοινωνούν με τους φωτοϋποδοχείς του κεντρικού βοθρίου, επομένως είναι σημαντικά για τη διατήρηση καλής οπτικής οξύτητας.

Η σχέση της μορφολογίας της IS/OS με τη λειτουργία του κεντρικού αμφιβληστροειδούς στην RP έχει προσελκύσει το ενδιαφέρον των επιστημόνων τα τελευταία χρόνια. Η μορφολογία-δομή της IS/OS στο κεντρικό βοθρίο βρέθηκε να σχετίζεται με την οπτική οξύτητα, με την τελευταία να είναι καλύτερη όταν η IS/OS απεικονίζεται συνεχής-φυσιολογική.<sup>113, 190-192</sup> Επίσης, έχει διατυπωθεί η άποψη ότι η BCVA είναι χαμηλότερη όταν η IS/OS δεν είναι ορατή στην ωχρά και καλύτερη όταν

η IS/OS είναι ορατή, ανεξάρτητα από το αν το μήκος της είναι  $\leq 2$  ή  $> 2$  mm.<sup>114</sup> Τα κριτήρια σύμφωνα με τα οποία πραγματοποιήθηκε ο διαχωρισμός των ασθενών σε κατηγορίες ανάλογα με την κατάσταση της IS/OS διέφεραν μεταξύ των μελετών (συμπεριλαμβανομένης της παρούσας), γεγονός που μπορεί να ευθύνεται για τις παρατηρούμενες διαφορές στα αποτελέσματα.

Άλλωστε, το μήκος της IS/OS junction (ή ISe junction, όπως αναφέρεται σε πρόσφατες μελέτες,<sup>193</sup> από το inner segment ellipsoid) στην RP έχει βρεθεί να σχετίζεται με τη διάμετρο φυσιολογικού αυτοφθορισμού που περιβάλλεται από έναν χαρακτηριστικό δακτύλιο υπερφθορισμού, εμφανή στους περισσότερους οφθαλμούς με τη νόσο καθώς και με την υπολειπόμενη κεντρική αμφιβληστροειδική λειτουργία.<sup>194-196</sup>

Όσον αφορά στους ασθενείς με CRD, έχει βρεθεί πρόσφατα στατιστικά σημαντική, θετική συσχέτιση μεταξύ της BCVA και του πάχους στο κέντρο του βοθρίου.<sup>116</sup> Στην παρούσα μελέτη, η BCVA βρέθηκε να σχετίζεται με τον όγκο και το πάχος του αμφιβληστροειδούς στην ευρύτερη περιοχή της ωχράς. Στις CD/CRD το βοθρίο μπορεί να εμφανίζει λέπτυνση από τα αρχικά στάδια της νόσου, όταν ακόμη η οπτική οξύτητα διατηρείται σχετικά καλή. Με την πάροδο του χρόνου, η διαταραχή της δομής του βοθρίου είναι ήδη σημαντική, με αποτέλεσμα η υπολειπόμενη όραση να περιγράφεται καλύτερα από την έκταση/βαρύτητα των αλλοιώσεων στην ευρύτερη περιοχή της ωχράς (CV, CAT) και όχι στο βοθρίο (CST). Επιπλέον, στις CD/CRD τα κεντρικά κωνία πάσχουν από νωρίς, με αποτέλεσμα η έκταση της περιοχής όπου λείπει η IS/OS να μη συμβαδίζει με την περαιτέρω μείωση της οπτικής οξύτητας.

Στους ασθενείς με νόσο Stargardt, έχει βρεθεί συσχέτιση μεταξύ της οπτικής οξύτητας και α) της ακεραιότητας της IS/OS,<sup>72, 152, 197</sup> β) του πάχους στο βοθρίο<sup>150, 151</sup>, γ) του όγκου του αμφιβληστροειδούς στην ωχρά<sup>150</sup>. Στην παρούσα εργασία, δεν αποδείχτηκε με βεβαιότητα η συσχέτιση μεταξύ της BCVA και των μετρήσεων στο OCT, γεγονός που οφείλεται στο μικρό δείγμα ή και στο ότι αυτό δεν περιλάμβανε αποκλειστικά οφθαλμούς με νόσο του Stargardt.

Στη συγκεκριμένη μελέτη, βρέθηκαν σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ του πάχους του αμφιβληστροειδούς και του μεγέθους της απάντησης στο mfERG, στους ασθενείς με RP, επιβεβαιώνοντας πρόσφατη έρευνα που αφορούσε άτομα με «προχωρημένη RP», δηλαδή καταργημένες τις απαντήσεις στο ffERG και οπτικό πεδίο  $< 20^\circ$ .<sup>198</sup> Μελέτες σε ασθενείς με καλή οπτική οξύτητα και οπτικό πεδίο  $> 10^\circ$ ,<sup>199, 200</sup> ανέδειξαν συσχετίσεις του mfERG με το πάχος των εξωτερικών στιβάδων

του αμφιβληστροειδούς και όχι το ολικό πάχος. Όλες οι παραπάνω μελέτες περιλαμβάνουν μικρά δείγματα ασθενών, που πάσχουν από διαφορετικούς γενετικούς τύπους της RP και βρίσκονται σε διαφορετικά στάδια της νόσου, γεγονός που μπορεί να ευθύνεται για τις διαφορές μεταξύ των ερευνών. Τα αποτελέσματα των τελευταίων είναι ωστόσο ενδεικτικά της ύπαρξης αντιστοιχίας μεταξύ του εύρους της δομής του κεντρικού αμφιβληστροειδούς, όπως φαίνεται στο OCT, και της υπολειπόμενης λειτουργίας, όπως καταγράφεται στο mfERG.

Πρόσφατα διατυπώθηκε η άποψη ότι η κατάσταση της IS/OS σε άτομα με νόσο του Stargardt συνδέεται με την απάντηση στο mfERG. Στην παρούσα μελέτη, δεν βρέθηκαν αντίστοιχες συσχετίσεις για τις δυστροφίες της ωχράς, ούτε για τις RP, CD/CRD.

### **Γενικό συμπέρασμα**

Στην παρούσα διατριβή, μελετήθηκαν διεξοδικά τα χαρακτηριστικά ασθενών με δυστροφίες του αμφιβληστροειδούς, οι οποίοι κατάγονται από την περιοχή της Ηπείρου. Για τα άτομα αυτά, τέθηκε η κλινική διάγνωση της δυστροφίας τους και μελετήθηκαν οι επιπτώσεις της νόσου στην αμφιβληστροειδική δομή και λειτουργία.

Η ακριβής κλινική διάγνωση αποτελεί τη βάση για την πραγματοποίηση, σε δεύτερο χρόνο, ενός σωστά προσανατολισμένου, επομένως και αποτελεσματικού γενετικού ελέγχου. Ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της κοόρτης που μελετήθηκε, όπως η σχετικά συχνή παρουσία δυστροφιών της ωχράς κληρονομούμενων με τον αυτοσωμικό επικρατή τρόπο, καθιστούν πιθανή την ύπαρξη διαφορετικού γενετικού υπόβαθρου για τα νοσήματα αυτά στην περιοχή. Επίσης, η παρακολούθηση της εξέλιξης των φαινοτύπων που αναγνωρίστηκαν στην Ήπειρο αποκτά ιδιαίτερο ενδιαφέρον. Πρόκειται άλλωστε για μία ομάδα ασθενών λεπτομερώς προσδιορισμένη κλινικά, που μπορεί να αποτελέσει το υλικό για τη μελέτη επιπλέον πτυχών της νόσου.

Η ενδεδειγμένη μελέτη και διάγνωση των δυστροφιών στους συγκεκριμένους ασθενείς συμβάλλει ουσιαστικά στην εξαγωγή συμπερασμάτων που αφορούν την πρόγνωση της νόσου τους, στην παροχή συμβουλής (και γενετικής) στους ίδιους και τις οικογένειές τους και στην καθοδήγησή τους προς συγκεκριμένες θεραπευτικές παρεμβάσεις που μπορεί να είναι διαθέσιμες στο μέλλον.

Οι δυστροφίες του αμφιβληστροειδούς παρουσιάζουν αξιοσημείωτη κλινική ετερογένεια. Ο ενδεδειγμένος κλινικός έλεγχος των ασθενών και ο προσδιορισμός της διαταραχής στο επίπεδο της δομής αλλά και της λειτουργίας του αμφιβληστροειδούς για κάθε περίπτωση ξεχωριστά, ουσιαστικά προάγουν την κατανόηση της παθοφυσιολογίας και της εξέλιξης της νόσου καθώς και την ανακάλυψη νέων υπεύθυνων μεταλλάξεων.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Εισαγωγή:** Οι κληρονομικές δυστροφίες του αμφιβληστροειδούς χαρακτηρίζονται από εξαιρετική κλινική ετερογένεια. Ο ενδεδειγμένος κλινικός έλεγχος αποτελεί τη βάση για την αποτελεσματική αντιμετώπιση των ασθενών και την κατανόηση των διάφορων φαινοτύπων της νόσου.

**Σκοπός:** Η μελέτη πασχόντων από δυστροφίες του αμφιβληστροειδούς με προέλευση από την περιοχή της Ηπείρου. Ο προσδιορισμός του τύπου της δυστροφίας για κάθε ασθενή και η εξαγωγή συμπερασμάτων για το μορφολογικό και λειτουργικό υπόβαθρο της νόσου.

**Υλικό και μέθοδος:** Μελετήθηκαν 83 ασθενείς (166 οφθαλμοί) με δυστροφία του αμφιβληστροειδούς. Ελήφθη λεπτομερές ατομικό και οικογενειακό ιστορικό και πραγματοποιήθηκε πλήρης οφθαλμολογική εξέταση. Επιπλέον, πραγματοποιήθηκαν: έλεγχος της ευαισθησίας στη φωτεινή αντίθεση και της αντίληψης των χρωμάτων, εξέταση των οπτικών πεδίων, φωτογραφία βυθού και φλουοροαγγειογραφία, οπτική τομογραφία συνοχής, λεπτομερής ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος. Τα αποτελέσματα των ασθενών αξιολογήθηκαν με βάση τα αντίστοιχα άτομων με φυσιολογική οπτική λειτουργία. Διερευνήθηκαν οι διαταραχές στη δομή και τη λειτουργία του αμφιβληστροειδούς που χαρακτηρίζουν τις διάφορες μορφές δυστροφίας και αναζητήθηκαν μορφολογικές-λειτουργικές συσχετίσεις.

**Αποτελέσματα:** 34 ασθενείς (41%) έπασχαν από δυστροφία ραβδίων-κωνίων, 25 (30%) από δυστροφία κωνίων-ραβδίων ή κωνίων, 24 (29%) από δυστροφία της ωχράς. Ανεξάρτητα από τον τύπο της δυστροφίας, οι ασθενείς παρουσίαζαν σημαντικά μειωμένη ευαισθησία στη φωτεινή αντίθεση, ακόμη και όταν η οπτική οξύτητα ήταν σχεδόν φυσιολογική. Επιπλέον, οι περισσότεροι εμφάνιζαν διαταραχές της αντίληψης των χρωμάτων, το είδος των οποίων διέφερε ανάλογα με τη μορφή της δυστροφίας. Στο σύνολό τους οι ασθενείς παρουσίαζαν αλλοιώσεις στο κεντρικό ή/και το περιφερικό οπτικό πεδίο. Τα ευρήματα από τη βυθοσκόπηση και τη φλουοροαγγειογραφία χαρακτηρίζονταν από εξαιρετική ποικιλία και δεν ήταν πάντοτε ενδεικτικά της τελικής διάγνωσης. Η οπτική τομογραφία συνοχής ανέδειξε μείωση του πάχους και του όγκου του κεντρικού αμφιβληστροειδούς καθώς και διαταραχές της δομής του που αφορούσαν κυρίως τη στιβάδα των φωτοϋποδοχέων.

Ο ρόλος του ηλεκτροφυσιολογικού ελέγχου στη διαγνωστική προσέγγιση των ασθενών ήταν καθοριστικός. Με την εφαρμογή του κατάλληλου συνδυασμού εξετάσεων σε κάθε άτομο, προσδιορίστηκε η φύση και η έκταση της διαταραχής της αμφιβληστροειδικής λειτουργίας. Το πολυεστιακό ηλεκτροαμφιβληστροειδογράφημα ανέδειξε την παρουσία λειτουργικών διαταραχών στον κεντρικό αμφιβληστροειδή των πασχόντων. Παράμετροι της οπτικής τομογραφίας συνοχής βρέθηκαν να συσχετίζονται με την οπτική οξύτητα στα άτομα με γενικευμένες δυστροφίες, καθώς και με την απάντηση στο πολυεστιακό αμφιβληστροειδογράφημα στους ασθενείς με μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια.

**Συμπέρασμα:** Ο λεπτομερής προσδιορισμός του κλινικού προφίλ της συγκεκριμένης ομάδας ασθενών αποτελεί τη βάση για την αποτελεσματικότερη αντιμετώπισή τους, τη γονοτύπηση και την κατεύθυνσή τους προς μελλοντικές θεραπευτικές παρεμβάσεις. Γενικότερα, τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης θα μπορούσαν να συμβάλουν στην κατανόηση της μορφής και λειτουργίας του πάσχοντος αμφιβληστροειδούς των ασθενών με δυστροφίες.



## **SUMMARY**

### **STUDY OF RETINAL DYSTROPHIES IN THE REGION OF EPIRUS**

**Georgia G. Yioti**

**Introduction:** Hereditary retinal dystrophies are characterized by extreme clinical heterogeneity. A thorough clinical examination forms the basis for effective patient management and understanding of the different phenotypes of the disease.

**Purpose:** To study patients with retinal dystrophies with origin from the region of Epirus. To determine the type of dystrophy for each individual and draw conclusions about the morphological and functional background of the disease.

**Material and Methods:** 83 patients (166 eyes) with retinal dystrophy were studied. A detailed personal and family history was received and complete eye examination performed. In addition, the patients underwent the following tests: contrast sensitivity, color perception, visual field examination, fundus photography and fluorescein angiography, optical coherence tomography, detailed electrophysiological examination. The results were compared to those of subjects with normal visual function. Disturbances in the structure and function of the retina that characterize the various forms of dystrophy were investigated and morphological-functional correlations assessed.

**Results:** 34 patients (41%) had cone-rod dystrophy, 25 (30%) cone-rod or cone dystrophy, 24 (29%) macular dystrophy. Regardless of the type of dystrophy, patients had significantly reduced contrast sensitivity, even when visual acuity was almost normal. Furthermore, most patients showed disturbances of color perception, whose type varied depending on the form of dystrophy. Almost all patients had lesions in the central and/ or peripheral visual field. The findings of fundoscopy and fluorescein angiography exhibited great variety and were not always indicative of the final diagnosis. Optical coherence tomography showed reduction in the thickness and volume of the central retina, as well as structural changes which mainly affected the photoreceptor layer.

The role of electrophysiologic examination in the diagnostic approach of the patients was decisive. By applying the appropriate combination of tests in each individual, the nature and extent of the disruption of retinal function were determined.

The multifocal electroretinogram revealed the presence of functional disorders of the central retina. Optical coherence tomography measurements correlated with visual acuity in individuals with generalized dystrophies and multifocal electroretinographic response in patients with retinitis pigmentosa.

**Conclusion:** The detailed determination of the clinical profile of this group forms the basis for effective patient monitoring, genotyping and directing for future therapeutic interventions. Generally, the results of this study may contribute to the understanding of the form and function of the affected retina of patients with dystrophies.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Massey SC. Functional anatomy of the mammalian retina. In: Ryan S, editor. *Retina*. 4th ed. Los Angeles, CA, USA: Mosby; 2006. p. 43-79.
2. Chen J, Geller S, Flannery J. Structure and function of rod photoreceptors. In: Ryan SJ, editor. *Retina*. 4th ed. Los Angeles, CA, USA: Mosby; 2006. p. 153-66.
3. Marmor MF. Retinal pigment epithelium. In: Yanoff M, Duker JS, editors. *Ophthalmology*. 3rd ed: Mosby; 2009. p. 515-7.
4. Ψύλλας ΚΓ. Εισαγωγή στην Οφθαλμολογία και στη Νευροοφθαλμολογία. Θεσσαλονίκη: University Studio Press; 1996. p. 221-6, 43-44.
5. Linberg KA, Fisher SK. An ultrastructural study of interplexiform cell synapses in the human retina. *J Comp Neurol*. 1986;243(4):561-76.
6. Reimington L. *Clinical anatomy and physiology of the visual system*. 3rd ed. USA: Elsevier; 2012. p. 71.
7. Donders FC. Torpeur de la rétine congénitale et héréditaire. *Ann Ocul (Paris)*. 1855;34:270-3.
8. Weleber RG, Gregory-Evans K. Retinitis pigmentosa and allied disorders. In: Ryan SJ, editor. *Retina*. 4th ed. Los Angeles, CA, USA: Mosby; 2006 p. 395-480.
9. Shintani K, Shechtman DL, Gurwood AS. Review and update: current treatment trends for patients with retinitis pigmentosa. *Optometry*. 2009;80(7):384-401.
10. Dryja TP, Hahn LB, Kajiwara K, et al. Dominant and digenic mutations in the peripherin/RDS and ROM1 genes in retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1997;38(10):1972-82.
11. Sandberg MA, Weigel-DiFranco C, Dryja TP, et al. Clinical expression correlates with location of rhodopsin mutation in dominant retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1995;36(9):1934-42.
12. Carr RE, Heckenlively JR. Hereditary pigmentary degenerations of the retina. In: Duane TD, Jaeger EA, editors. *Clinical ophthalmology*. Philadelphia: JB Lippincott; 1987. p. 1-27.
13. Merin S. X-chromosome linked RP. *Inherited eye diseases, diagnosis and management*. 2nd ed. FL,USA: Taylor & Francis Group; 2005. p. 306-9.
14. Bittner AK, Diener-West M, Dagnelie G. A survey of photopsias in self-reported retinitis pigmentosa: location of photopsias is related to disease severity. *Retina*. 2009;29(10):1513-21.
15. Heckenlively JR, Yoser SL, Friedman LH, et al. Clinical findings and common symptoms in retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol*. 1988;105:504-11.
16. Bittner AK, Diener-West M, Dagnelie G. Characteristics and possible visual consequences of photopsias as vision measures are reduced in retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(9):6370-6.
17. Grover S, Fishman GA, Brown JJ. Frequency of optic disc or parapapillary nerve fiber layer drusen in retinitis pigmentosa. *Ophthalmology*. 1997;104(2):295-8.
18. Villa AM, Anderson SF, Abundo RE. Bilateral disc edema in retinitis pigmentosa. *Optom Vis Sci*. 1997;74(3):132-7.
19. van den Born LI, van Soest S, van Schooneveld MJ, et al. Autosomal recessive retinitis pigmentosa with preserved para-arteriolar retinal pigment epithelium. *Am J Ophthalmol*. 1994;118(4):430-9.
20. Khan JA, Ide CH, Strickland MP. Coats'-type retinitis pigmentosa. *Surv Ophthalmol*. 1988;32(5):317-32.

21. Pruett RC. Retinitis pigmentosa: clinical observations and correlations. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1983;81:693-735.
22. Fishman GA, Anderson RJ, Lourenco P. Prevalence of posterior subcapsular lens opacities in patients with retinitis pigmentosa. *Br J Ophthalmol.* 1985;69(4):263-6.
23. Farrell DF. Unilateral retinitis pigmentosa and cone-rod dystrophy. *Clin Ophthalmol.* 2009;3:263-70.
24. Marsiglia M, Duncker T, Peiretti E, et al. Unilateral retinitis pigmentosa: a proposal of genetic pathogenic mechanisms. *Eur J Ophthalmol.* 2012;22(4):654-60.
25. den Hollander AI, Roepman R, Koenekoop RK, et al. Leber congenital amaurosis: genes, proteins and disease mechanisms. *Prog Retin Eye Res.* 2008;27(4):391-419.
26. Weleber RG, Michaelides M, Trzuppek KM, et al. The phenotype of Severe Early Childhood Onset Retinal Dystrophy (SECORD) from mutation of RPE65 and differentiation from Leber congenital amaurosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(1):292-302.
27. Nichols LLn, Alur RP, Boobalan E, et al. Two novel CRX mutant proteins causing autosomal dominant Leber congenital amaurosis interact differently with NRL. *Hum Mutat.* 2010;31(6):1472-83.
28. Nakamura M, Hotta Y, Tanikawa A, et al. A high association with cone dystrophy in Fundus albipunctatus caused by mutations of the RDH5 gene. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41(12):3925-32.
29. Langwińska-Wośko E, Szulborski K, Broniek-Kowalik K. Late onset cone dystrophy. *Doc Ophthalmol.* 2010;120(3):215-8.
30. Rowe SE, Trobe JD, Sieving P. Idiopathic photoreceptor dysfunction causes unexplained visual acuity loss in later adulthood. *Ophthalmology.* 1990;97(12):1632-7.
31. Thiadens AA, Phan TM, Zekveld-Vroon RC, et al. Clinical course, genetic etiology, and visual outcome in cone and cone-rod dystrophy. *Ophthalmology.* 2012;119(4):819-26.
32. Michaelides M, Hardcastle AJ, Hunt DM, et al. Progressive cone and cone-rod dystrophies: phenotypes and underlying molecular genetic basis. *Surv Ophthalmol.* 2006;51(3):232-58.
33. Manes G, Hebrard M, Bocquet B, et al. A novel locus (CORD12) for autosomal dominant cone-rod dystrophy on chromosome 2q24.2-2q33.1. *BMC Med Genet.* 2011;12:54.
34. Michaelides M, Hunt DM, Moore AT. The cone dysfunction syndromes. *Br J Ophthalmol.* 2004;88(2):291-7.
35. Michaelides M, Johnson S, Simunovic MP, et al. Blue cone monochromatism: a phenotype and genotype assessment with evidence of progressive loss of cone function in older individuals. *Eye (Lond).* 2005;19(1):2-10.
36. Stargardt K, Albrecht V. Ueber familiäre progressive degeneration in der makulagegend des Auges. *Graefes Arch Ophthalmol.* 1909;71:534-50.
37. Franceschetti A, Francois J. Fundus flavimaculatus. *Arch Ophthalmol.* 1965;25:505.
38. Kaplan J, Gerber S, Larget-Piet D, et al. A gene for Stargardt's disease (fundus flavimaculatus) maps to the short arm of chromosome 1. *Nat Genet.* 1993;5(3):308-11.

39. Gerber S, Rozet JM, Bonneau D, et al. A gene for late-onset fundus flavimaculatus with macular dystrophy maps to chromosome 1p13. *Am J Hum Genet.* 1995;56(2):396-9.
40. Bloome MA, Garcia CA. Retinal pigment epithelium dystrophies. *Manual of retinal and choroidal dystrophies.* New York, US: Appleton-Century-Crofts; 1982. p. 77-80.
41. Fishman GA, Farber M, Patel BS, et al. Visual acuity loss in patients with Stargardt's macular dystrophy. *Ophthalmology.* 1987;94(7):809-14.
42. Tsybovsky Y, Molday RS, Palczewski K. The ATP-binding cassette transporter ABCA4: structural and functional properties and role in retinal disease. *Adv Exp Med Biol.* 2010;703:105-25.
43. Molday RS, Zhong M, Quazi F. The role of the photoreceptor ABC transporter ABCA4 in lipid transport and Stargardt macular degeneration. *Biochim Biophys Acta.* 2009;1791(7):573-83.
44. Maugeri A, Klevering BJ, Rohrschneider K, et al. Mutations in the ABCA4 (ABCR) gene are the major cause of autosomal recessive cone-rod dystrophy. *Am J Hum Genet.* 2000;67(4):960-6.
45. Martínez-Mir A, Paloma E, Allikmets R, et al. Retinitis pigmentosa caused by a homozygous mutation in the Stargardt disease gene ABCR. *Nat Genet.* 1998;18(1):11-2.
46. Allikmets R, Shroyer NF, Singh N, et al. Mutation of the Stargardt disease gene (ABCR) in age-related macular degeneration. *Science.* 1997;277(5333):1805-7.
47. Vrabec TR, Tantri A, Edwards A, et al. Autosomal dominant Stargardt-like macular dystrophy: identification of a new family with a mutation in the ELOVL4 gene. *Am J Ophthalmol.* 2003;136(3):542-5.
48. Bernstein PS, Tammur J, Singh N, et al. Diverse macular dystrophy phenotype caused by a novel complex mutation in the ELOVL4 gene. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001;42(13):3331-6.
49. Lagali PS, MacDonald IM, Griesinger IB, et al. Autosomal dominant Stargardt-like macular dystrophy segregating in a large Canadian family. *Can J Ophthalmol.* 2000;35(6):315-24.
50. Kniazeva M, Chiang MF, Morgan B, et al. A new locus for autosomal dominant stargardt-like disease maps to chromosome 4. *Am J Hum Genet.* 1999;64(5):1394-9.
51. Boon CJ, den Hollander AI, Hoyng CB, et al. The spectrum of retinal dystrophies caused by mutations in the peripherin/RDS gene. *Prog Retin Eye Res.* 2008;27(2):213-35.
52. Do P, Ferrucci S. Adult-onset foveomacular vitelliform dystrophy. *Optometry.* 2006;77(4):156-66.
53. Boon CJ, van Schooneveld MJ, den Hollander AI, et al. Mutations in the peripherin/RDS gene are an important cause of multifocal pattern dystrophy simulating STGD1/fundus flavimaculatus. *Br J Ophthalmol.* 2007;91(11):1504-11.
54. de Jong PT, Delleman JW. Pigment epithelial pattern dystrophy. Four different manifestations in a family. *Arch Ophthalmol.* 1982;100(9):1416-21.
55. Vaclavik V, Tran HV, Gaillard MC, et al. Pattern dystrophy with high intrafamilial variability associated with Y141C mutation in the peripherin/RDS gene and successful treatment of subfoveal CNV related to multifocal pattern type with anti-VEGF (ranibizumab) intravitreal injections. *Retina.* 2012;32(9):1942-9.
56. Trélohan A, Martin L, Milea D, et al. Retinal lesions in pseudoxanthoma elasticum: 51 patients. *J Fr Ophtalmol.* 2011;34(7):456-67.

57. Kimizuka Y, Kiyosawa M, Tamai M, et al. Retinal changes in myotonic dystrophy. Clinical and follow-up evaluation. *Retina*. 1993;13(2):129-35.
58. Massin P, Virally-Monod M, Vialettes B, et al. Prevalence of macular pattern dystrophy in maternally inherited diabetes and deafness. GEDIAM Group. *Ophthalmology*. 1999;106(9):1821-7.
59. De Franceschi P, Costagliola C, Soreca E, et al. Pattern dystrophy of the retinal pigment epithelium in Crohn's disease. A case report. *Ophthalmologica*. 2000;214(6):441-6.
60. Leonardy NJ, Harbin RL, Sternberg PJ. Pattern dystrophy of the retinal pigment epithelium in a patient with McArdle's disease. *Am J Ophthalmol*. 1988;106(6):741-2.
61. Renner AB, Tillack H, Kraus H, et al. Late onset is common in best macular dystrophy associated with VMD2 gene mutations. *Ophthalmology*. 2005;112(4):586-92.
62. Fishman GA, Baca W, Alexander KR, et al. Visual acuity in patients with best vitelliform macular dystrophy. *Ophthalmology*. 1993;100(11):1665-70.
63. Gass JD. Heredodystrophic disorders affecting the pigment epithelium and retina. In: Gass JD, editor. *Stereoscopic Atlas of Macular Diseases: Diagnosis and Treatment*. St. Louis: C.V. Mosby; 1997. p. 304-25.
64. Bitner H, Mizrahi-Meissonnier L, Griefner G, et al. A homozygous frameshift mutation in BEST1 causes the classical form of Best disease in an autosomal recessive mode. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(8):5332-8.
65. Iannaccone A, Kerr NC, Kinnick TR, et al. Autosomal recessive best vitelliform macular dystrophy: report of a family and management of early-onset neovascular complications. *Arch Ophthalmol*. 2011;129(2):211-7.
66. van Lith-Verhoeven JJ, Hoyng CB, van den Helm B, et al. The benign concentric annular macular dystrophy locus maps to 6p12.3-q16. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45(1):30-5.
67. Lindberg CR, Fishman GA, Anderson RJ, et al. Contrast sensitivity in retinitis pigmentosa. *Br J Ophthalmol*. 1981;65(12):855-8.
68. Γρηγορόπουλος Β. Αρχές λειτουργίας. In: Θεοδοσιάδης ΓΠ, editor. *Οπτική Τομογραφία Συνοχής (OCT) Αμφιβληστροειδής-Γλαύκωμα*. Αθήνα: Ματσανιώτης, Α Ν.; 2007. p. 2-9.
69. Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. *Science*. 1991;254(5035):1178-81.
70. Hee MR, Izatt JA, Swanson EA, et al. Optical coherence tomography of the human retina. *Arch Ophthalmol*. 1995;113(3):325-32.
71. Yaqoob Z, Wu J, Yang C. Spectral domain optical coherence tomography: a better OCT imaging strategy. *Biotechniques*. 2005;39(6 Suppl):S6-13.
72. Ergun E, Hermann B, Wirtitsch M, et al. Assessment of central visual function in Stargardt's disease/fundus flavimaculatus with ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46(1):310-6.
73. Chen Y, Roorda A, Duncan JL. Advances in imaging of Stargardt disease. *Adv Exp Med Biol*. 2010;664:333-40.
74. Querques G, Prato R, Iaculli C, et al. Correlation of visual function impairment and OCT findings in patients with Stargardt disease and fundus flavimaculatus. *Eur J Ophthalmol*. 2008;18(2):239-47.
75. Vedantham V, K. R. Optical coherence tomography in Best's disease: an observational case report. *Am J Ophthalmol*. 2005;139(2):351-3.

76. Querques G, Leveziel N, Benhamou N, et al. Analysis of retinal flecks in fundus flavimaculatus using optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol.* 2006;90(9):1157-62.
77. Querques G, Zerbib J, Santacroce R, et al. The spectrum of subclinical Best vitelliform macular dystrophy in subjects with mutations in BEST1 gene. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(7):4678-84.
78. Querques G, Bocco MC, Soubrane G, et al. Intravitreal ranibizumab (Lucentis) for choroidal neovascularization associated with Stargardt's disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2008;246(2):319-21.
79. Hagiwara A, Yamamoto S, Ogata K, et al. Macular abnormalities in patients with retinitis pigmentosa: prevalence on OCT examination and outcomes of vitreoretinal surgery. *Acta Ophthalmol.* 2011;89(2):e122-5.
80. Hajali M, Fishman GA, Anderson RJ. The prevalence of cystoid macular oedema in retinitis pigmentosa patients determined by optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol.* 2008;92(8):1065-8.
81. Apushkin MA, Fishman GA, Janowicz MJ. Monitoring cystoid macular edema by optical coherence tomography in patients with retinitis pigmentosa. *Ophthalmology.* 2004;111(10):1899-904.
82. Hajali M, Fishman GA. The prevalence of cystoid macular oedema on optical coherence tomography in retinitis pigmentosa patients without cystic changes on fundus examination. *Eye (Lond).* 2009;23(4):915-9.
83. Marmor MF, Fulton AB, Holder GE, et al. ISCEV Standard for full-field clinical electroretinography (2008 update). *Doc Ophthalmol.* 2009;118(1):69-77.
84. Massof RW, Finkelstein D. Two forms of autosomal dominant primary retinitis pigmentosa. *Doc Ophthalmol.* 1981;51(4):289-346.
85. Iannaccone A, Vingolo EM, Rispoli E, et al. Electroretinographic alterations in the Laurence-Moon-Bardet-Biedl phenotype. *Acta Ophthalmol Scand.* 1996;74(1):8-13.
86. Fishman GA, Kumar A, Joseph ME, et al. Usher's syndrome. Ophthalmic and neuro-otologic findings suggesting genetic heterogeneity. *Arch Ophthalmol.* 1983;101(9):1367-74.
87. De Laey JJ. Leber's congenital amaurosis. *Bull Soc Belge Ophthalmol.* 1991;241:41-50.
88. Vincent A, Robson AG, Holder GE. Pathognomonic (diagnostic) ERGs. A review and update. *Retina.* 2013;33(1):5-12.
89. Berson EL, Rosen JB, Simonoff EA. Electroretinographic testing as an aid in detection of carriers of X-chromosome-linked retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol.* 1979;87(4):460-8.
90. Weleber RG, Francis P. Differential diagnosis of the electronegative electroretinogram. In: Heckenlively JR, Arden JB, editors. *Principles and practice of clinical electrophysiology of vision.* 2nd ed. Massachusetts: Mosby Year Book; 2006. p. 809-20.
91. Miyake Y. Complete and incomplete types of CSNB. *Electrodiagnosis of retinal diseases.* Tokyo: Springer-Verlag.; 2006. p. 95.
92. Gouras P, Eggers HM, MacKay CJ. Cone dystrophy, nyctalopia, and supernormal rod responses. A new retinal degeneration. *Arch Ophthalmol.* 1983;101(5):718-24.
93. Wissinger B, Dangel S, Jägle H, et al. Cone dystrophy with supernormal rod response is strictly associated with mutations in KCNV2. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49(2):751-7.

94. Yagasaki K, Jacobson SG. Cone-rod dystrophy. Phenotypic diversity by retinal function testing. *Arch Ophthalmol*. 1989;107(5):701-8.
95. Holder GE, Brigell MG, Hawlina M, et al. ISCEV standard for clinical pattern electroretinography--2007 update. *Doc Ophthalmol*. 2007;114(3):111-6.
96. Holder GE. Pattern electroretinography (PERG) and an integrated approach to visual pathway diagnosis. *Prog Retin Eye Res*. 2001;20(4):531-61.
97. Lois N, Holder GE, Bunce C, et al. Phenotypic subtypes of Stargardt macular dystrophy-fundus flavimaculatus. *Arch Ophthalmol*. 2001;119(3):359-69.
98. Bearnse MAJr, Sutter EE. Imaging localized retinal dysfunction with the multifocal electroretinogram. *J Opt Soc Am A*. 1996;13(3):634-40.
99. Hood DC, Bach M, Brigell M, et al. ISCEV standard for clinical multifocal electroretinography (mfERG) (2011 edition). *Doc Ophthalmol*. 2012;124(1):1-13.
100. Lai TY, Chan WM, Lai RY, et al. The clinical applications of multifocal electroretinography: a systematic review. *Surv Ophthalmol*. 2007;52(1):61-96.
101. Kretschmann U, Seeliger MW, Ruether K, et al. Multifocal electroretinography in patients with Stargardt's macular dystrophy. *Br J Ophthalmol*. 1998;82(3):267-75.
102. Nagy D, Schönfisch B, Zrenner E, et al. Long-term follow-up of retinitis pigmentosa patients with multifocal electroretinography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(10):4664-71.
103. Marmor MF, Brigell MG, McCulloch DL, et al. ISCEV standard for clinical electro-oculography (2010 update). *Doc Ophthalmol*. 2011;122(1):1-7.
104. Brown M, Marmor M, Vaegan, et al. ISCEV Standard for Clinical Electro-oculography (EOG) 2006. *Doc Ophthalmol*. 2006;113(3):205-12.
105. Arden GB. Origin and significance of the electro-oculogram. In: Heckenlively JR, Arden GB, editors. *Principles and practice of clinical electrophysiology of vision*. 2nd ed. Massachusetts: Mosby Year Book; 2006. p. 134-5.
106. Fishman GA. Best Vitelliform Macular Dystrophy. In: Heckenlively JR, Arden GB, editors. *Principles and practice of clinical electrophysiology of vision*, 2nd edition. Massachusetts: Mosby Year Book; 2006. p. 763-5.
107. Marmor MF. Pattern Dystrophies. In: Heckenlively JR, Arden GB, editors. *Principles and practice of clinical electrophysiology of vision*, 2nd edition. Massachusetts: Mosby Year Book; 2006. p. 757-61.
108. Odom JV, Bach M, Brigell M, et al. ISCEV standard for clinical visual evoked potentials (2009 update). *Doc Ophthalmol*. 2010;120(1):111-9.
109. Farnsworth D. The Farnsworth-Munsell 100-Hue Test for the examination of color discrimination. Revised 1957.
110. Verriest G, Van Laethem J, Uvijls A. A new assessment of the normal ranges of the Farnsworth-Munsell 100-hue test scores. *Am J Ophthalmol*. 1982;93:635-42.
111. Grigoropoulos VG, Theodossiadis GP, Theodossiadis PG. Association of the preoperative photoreceptor layer defect as assessed by optical coherence tomography with the functional outcome after macular hole closure: a long follow-up study. *Ophthalmologica*. 2011;225(1):47-54.
112. Oster SF, Mojana F, Brar M, et al. Disruption of the photoreceptor inner segment/outer segment layer on spectral domain-optical coherence tomography is a predictor of poor visual acuity in patients with epiretinal membranes. *Retina*. 2010;30(5):713-8.
113. Aizawa S, Mitamura Y, Baba T, et al. Correlation between visual function and photoreceptor inner/outer segment junction in patients with retinitis pigmentosa. *Eye (Lond)*. 2009;23(2):304-8.



114. Oishi A, Nakamura H, Tatsumi I, et al. Optical coherence tomographic pattern and focal electroretinogram in patients with retinitis pigmentosa. *Eye (Lond)*. 2009;23(2):299-303.
115. Srinivasan VJ, Monson BK, Wojtkowski M, et al. Characterization of outer retinal morphology with high-speed, ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(4):1571-9.
116. Yokochi M, Li D, Horiguchi M, et al. Inverse pattern of photoreceptor abnormalities in retinitis pigmentosa and cone-rod dystrophy. *Documenta ophthalmologica Advances in ophthalmology*. 2012;125(3):211-8.
117. Hood DC, Zhang X, Ramachandran R, et al. The inner segment/outer segment border seen on optical coherence tomography is less intense in patients with diminished cone function. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(13):9703-9.
118. Pons ME, Garcia-Valenzuela E. Redefining the limit of the outer retina in optical coherence tomography scans. *Ophthalmology*. 2005;112(6):1079-85.
119. Hood DC, Bach M, Brigell M, et al. ISCEV guidelines for clinical multifocal electroretinography (2007 edition). *Doc Ophthalmol*. 2008;116(1):1-11.
120. Schulze-Bonsel K, Feltgen N, Burau H, et al. Visual acuities "hand motion" and "counting fingers" can be quantified with the freiburg visual acuity test. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47(3):1236-40.
121. Wolkstein M, Atkin A, Bodis-Wollner I. Contrast sensitivity in retinal disease. *Ophthalmology*. 1980;87(11):1140-9.
122. Alexander KR, Derlacki DJ, Fishman GA. Contrast thresholds for letter identification in retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1992;33(6):1846-52.
123. Marmor MF. Contrast sensitivity versus visual acuity in retinal disease. *Br J Ophthalmol*. 1986;70(7):553-9.
124. Hyvärinen L. Contrast sensitivity in visually impaired children. *Acta Ophthalmol Suppl*. 1983;157:58-62.
125. Spellman DC, Alexander KR, Fishman GA, et al. Letter contrast sensitivity in retinitis pigmentosa patients assessed by Regan charts. *Retina*. 1989;9(4):287-91.
126. Alexander KR, Derlacki DJ, Fishman GA. Visual acuity vs letter contrast sensitivity in retinitis pigmentosa. *Vision Res*. 1995;35(10):1495-9.
127. Maia-Lopes S, Silva ED, Silva MF, et al. Evidence of widespread retinal dysfunction in patients with stargardt disease and morphologically unaffected carrier relatives. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(3):1191-9.
128. Marmor MF. Contrast sensitivity and retinal disease. *Ann Ophthalmol*. 1981;13(9):1069-71.
129. Haymes S, Guest D, Heyes A, et al. Mobility of people with retinitis pigmentosa as a function of vision and psychological variables. *Optom Vis Sci*. 1996;73(10):621-37.
130. Turano KA, Geruschat DR, Stahl JW. Mental effort required for walking: effects of retinitis pigmentosa. *Optom Vis Sci*. 1998;75(12):879-86.
131. Fishman GA, Young RS, Vasquez V, et al. Color vision defects in retinitis pigmentosa. *Ann Ophthalmol*. 1981;13(5):609-18.
132. Young RS, Fishman GA. Color matches of patients with retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1980;19(8):967-72.
133. Hammerstein W, Mecklenbeck W. Examinations of color vision in the differentiation of retinopathia pigmentosa. *Klin Monbl Augenheilkd*. 1983;182(1):51-3.
134. Pinckers A, van Aarem A, Keunen JE. Colour vision in retinitis pigmentosa. Influence of cystoid macular edema. *Int Ophthalmol*. 1993;17(3):143-6.

135. Went LN, van Schooneveld MJ, Oosterhuis JA. Late onset dominant cone dystrophy with early blue cone involvement. *J Med Genet.* 1992;29(5):295-8.
136. Kellner U, Sadowski B, Zrenner E, et al. Selective cone dystrophy with protan genotype. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1995;36(12):2381-7.
137. Reichel E, Bruce AM, Sandberg MA, et al. An electroretinographic and molecular genetic study of X-linked cone degeneration. *Am J Ophthalmol.* 1989;108(5):540-7.
138. Simunovic MP, Moore AT. The cone dystrophies. *Eye (Lond).* 1998;12:553-65.
139. Mäntyjärvi M, Tuppurainen K. Color vision in Stargardt's disease. *Int Ophthalmol.* 1992;16(6):423-8.
140. Duinkerke-Eerola KU, Pinckers A, Cruysberg JR. Pattern dystrophy of the retinal pigment epithelium. *Int Ophthalmol.* 1987;11(2):65-72.
141. Berson EL, Sandberg MA, Rosner B, et al. Natural course of retinitis pigmentosa over a three-year interval. *Am J Ophthalmol.* 1985;99(3):240-51.
142. Hirakawa H, Iijima H, Gohdo T, et al. Progression of defects in the central 10-degree visual field of patients with retinitis pigmentosa and choroideremia. *Am J Ophthalmol.* 1999;127(4):436-42.
143. Lim JJ, Tan O, Fawzi AA, et al. A pilot study of Fourier-domain optical coherence tomography of retinal dystrophy patients. *Am J Ophthalmol.* 2008;146(3):417-26.
144. Abedi G, Patal P, Doros G, et al. Transitioning from stratus OCT to cirrus OCT: a comparison and a proposed equation to convert central subfield macular thickness measurements in healthy subjects. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2011;249(9):1353-7.
145. Milam AH, Li ZY, Fariss RN. Histopathology of the human retina in retinitis pigmentosa. *Prog Retin Eye Res.* 1998;17(2):175-205.
146. Jacobson SG, Roman AJ, Aleman TS, et al. Normal central retinal function and structure preserved in retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51(2):1079-85.
147. Reinis A, Golovleva I, Köhn L, et al. Ocular phenotype of *CORD5*, an autosomal dominant retinal dystrophy associated with *PITPNM3* p.Q626H mutation. *Acta Ophthalmol.* 2013;Epub 2012 Mar 9.:doi:10.1111/j.1755-3768.2011.02381.x.
148. Littink KW, Koenekoop RK, van den Born LI, et al. Homozygosity mapping in patients with cone-rod dystrophy: novel mutations and clinical characterizations. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51(11):5943-51.
149. Emfietzoglou I, Grigoropoulos V, Nikolaidis P, et al. Optical coherence tomography findings in a case of cone-rod dystrophy. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2010;1(41):online:e1-3.
150. Hargitai J, Zernant J, Somfai GM, et al. Correlation of clinical and genetic findings in Hungarian patients with Stargardt disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46(12):4402-8.
151. Berisha F, Feke GT, Aliyeva S, et al. Evaluation of macular abnormalities in Stargardt's disease using optical coherence tomography and scanning laser ophthalmoscope microperimetry. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2009;247(3):303-9.
152. Testa F, Rossi S, Sodi A, et al. Correlation between photoreceptor layer integrity and visual function in patients with Stargardt disease: implications for gene therapy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(8):4409-15.

153. Gomes NL, Greenstein VC, Carlson JN, et al. A comparison of fundus autofluorescence and retinal structure in patients with Stargardt disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50(8):3953-9.
154. Cella W, Greenstein VC, Zernant-Rajang J, et al. G1961E mutant allele in the Stargardt disease gene ABCA4 causes bull's eye maculopathy. *Exp Eye Res.* 2009;89(1):16-24.
155. Michaelides M, Gaillard MC, Escher P, et al. The PROM1 mutation p.R373C causes an autosomal dominant bull's eye maculopathy associated with rod, rod-cone, and macular dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51(9):4771-80.
156. Burke TR, Yzer S, Zernant J, et al. Abnormality in the external limiting membrane in early Stargardt Disease. *Ophthalmic Genet.* 2012;Epub 2012 Aug 7.:doi: 10.3109/13816810.2012.707271.
157. Voigt M, Querques G, Atmani K, et al. Analysis of retinal flecks in fundus flavimaculatus using high-definition spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2010;150(3):330-7.
158. Isaac DL, Santos RA, Avila M. Butterfly-shaped pattern dystrophy: case report. *Arq Bras Oftalmol.* 2007;70(1):129-32.
159. Wirtitsch MG, Ergun E, Hermann B, et al. Ultrahigh resolution optical coherence tomography in macular dystrophy. *Am J Ophthalmol.* 2005;140(6):976-83.
160. Querques G, Forte R, Querques L, et al. Natural course of adult-onset foveomacular vitelliform dystrophy: a spectral-domain optical coherence tomography analysis. *Am J Ophthalmol.* 2011;152(2):304-13.
161. Miyake Y. Hereditary retinal and allied diseases. In: Springer-Verlag., editor. *Electrodiagnosis of retinal diseases.* Tokyo.2006. p. 45-6.
162. Birch DG, Fish GE. Rod ERGs in retinitis pigmentosa and cone-rod degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1987;28(1):140-50.
163. Berson EL, Gouras P, Gunkel RD, et al. Dominant retinitis pigmentosa with reduced penetrance. *Arch Ophthalmol.* 1969;81(2):226-34.
164. Young NM, Mets MB, Hain TC. Early diagnosis of Usher syndrome in infants and children. *Am J Otol.* 1996;17(1):30-4.
165. Szlyk JP, Fishman GA, Alexander KR, et al. Clinical subtypes of cone-rod dystrophy. *Arch Ophthalmol* 1993;111(6):781-8.
166. Klevering BJ, Blankenagel A, Maugeri A, et al. Phenotypic spectrum of autosomal recessive cone-rod dystrophies caused by mutations in the ABCA4 (ABCR) gene. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002;43(6):1980-5.
167. Ripps H, Noble KG, Greenstein VC, et al. Progressive cone dystrophy. *Ophthalmology.* 1987;94(11):1401-9.
168. Kellner U, Kellner S. Clinical findings and diagnostics of cone dystrophy. *Ophthalmologie.* 2009;106(2):99-108.
169. Armstrong JD, Meyer D, Xu S, et al. Long-term follow-up of Stargardt's disease and fundus flavimaculatus. *Ophthalmology.* 1998;105(3):448-57.
170. Stavrou P, Good PA, Misson GP, et al. Electrophysiological findings in Stargardt's-fundus flavimaculatus disease. *Eye (Lond).* 1998;12(Pt 6):953-8.
171. Oh KT, Weleber RG, Stone EM, et al. Electroretinographic findings in patients with Stargardt disease and fundus flavimaculatus. *Retina.* 2004;24(6):920-8.
172. Edwards AO, Miedziak A, Vrabec T, et al. Autosomal dominant Stargardt-like macular dystrophy: I. Clinical characterization, longitudinal follow-up, and evidence for a common ancestry in families linked to chromosome 6q14. *Am J Ophthalmol.* 1999;127(4):426-35.

173. van Lith-Verhoeven JJ, Cremers FP, van den Helm B, et al. Genetic heterogeneity of butterfly-shaped pigment dystrophy of the fovea. *Mol Vis*. 2003;24(9):138-43.
174. Renner AB, Tillack H, Kraus H, et al. Morphology and functional characteristics in adult vitelliform macular dystrophy. *Retina*. 2004;24(6):929-39.
175. Ponte F, Anastasi M, Lauricella MR. Retinitis pigmentosa and inner retina. Functional study by means of oscillatory potentials of the electroretinogram. *Doc Ophthalmol*. 1989;73(4):337-46.
176. Cideciyan AV, Jacobson SG. Negative electroretinograms in retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1993;34(12):3253-63.
177. Kellner U, Kleine-Hartlage P, Foerster MH. Cone dystrophies: clinical and electrophysiological findings. *Ger J Ophthalmol*. 1992;1(2):105-9.
178. Horiguchi M, Miyake Y, Yagasaki K, et al. Temporal aspects of the electroretinogram in cone-rod dystrophy. *Doc Ophthalmol*. 1985;60(2):219-27.
179. Hood DC, Birch DG. Abnormalities of the retinal cone system in retinitis pigmentosa. *Vision Res*. 1996;36(11):1699-709.
180. Seeliger M, Kretschmann U, Apfelstedt-Sylla E, et al. Multifocal electroretinography in retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol*. 1998;125(2):214-26.
181. Gränse L, Ponjavic V, Andréasson S. Full-field ERG, multifocal ERG and multifocal VEP in patients with retinitis pigmentosa and residual central visual fields. *Acta Ophthalmol Scand*. 2004;82(6):701-6.
182. Choi SS, Doble N, Hardy JL, et al. In vivo imaging of the photoreceptor mosaic in retinal dystrophies and correlations with visual function. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47(5):2080-92.
183. Wolfing JI, Chung M, Carroll J, et al. High-resolution retinal imaging of cone-rod dystrophy. *Ophthalmology*. 2006;113(6):1019.e1.
184. Kretschmann U, Seeliger M, Ruether K, et al. Spatial cone activity distribution in diseases of the posterior pole determined by multifocal electroretinography. *Vision Res*. 1998;38(23):3817-28.
185. Gerth C, Andrassi-Darida M, Bock M, et al. Phenotypes of 16 Stargardt macular dystrophy/fundus flavimaculatus patients with known ABCA4 mutations and evaluation of genotype-phenotype correlation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2002;240(8):628-38.
186. Saito W, Yamamoto S, Hayashi M, et al. Morphological and functional analyses of adult onset vitelliform macular dystrophy. *Br J Ophthalmol*. 2003;87(6):758-62.
187. Sandberg MA, Weigel-DiFranco C, Rosner B, et al. The relationship between visual field size and electroretinogram amplitude in retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1996;37(8):1693-8.
188. Robson AG, Michaelides M, Luong VA, et al. Functional correlates of fundus autofluorescence abnormalities in patients with RPGR or RIMS1 mutations causing cone or cone rod dystrophy. *Br J Ophthalmol*. 2008;92(1):95-102.
189. Robson AG, El-Amir A, Bailey C, et al. Pattern ERG correlates of abnormal fundus autofluorescence in patients with retinitis pigmentosa and normal visual acuity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44(8):3544-50.
190. Sandberg MA, Brockhurst RJ, Gaudio AR, et al. The association between visual acuity and central retinal thickness in retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46(9):3349-54.

191. Witkin AJ, Ko TH, Fujimoto JG, et al. Ultra-high resolution optical coherence tomography assessment of photoreceptors in retinitis pigmentosa and related diseases. *Am J Ophthalmol*. 2006;142(6):945-52.
192. Tamaki M, Matsuo T. Optical coherence tomographic parameters as objective signs for visual acuity in patients with retinitis pigmentosa, future candidates for retinal prostheses. *J Artif Organs*. 2011;14(2):140-50.
193. Spaide RF, Curcio CA. Anatomical correlates to the bands seen in the outer retina by optical coherence tomography: literature review and model. *Retina*. 2011;31(8):1609-19.
194. Murakami T, Akimoto M, Ooto S, et al. Association between abnormal autofluorescence and photoreceptor disorganization in retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol*. 2008;145(4):687-94.
195. Wakabayashi T, Sawa M, Gomi F, et al. Correlation of fundus autofluorescence with photoreceptor morphology and functional changes in eyes with retinitis pigmentosa. *Acta Ophthalmol*. 2010;88(5):e177-83.
196. Iriyama A, Yanagi Y. Fundus autofluorescence and retinal structure as determined by spectral domain optical coherence tomography, and retinal function in retinitis pigmentosa. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2012;250(3):333-9.
197. Querques G, Prato R, Coscas G, et al. In vivo visualization of photoreceptor layer and lipofuscin accumulation in stargardt's disease and fundus flavimaculatus by high resolution spectral-domain optical coherence tomography. *Clin Ophthalmol*. 2009;3:693-9.
198. Moon CH, Park TK, Ohn YH. Association between multifocal electroretinograms, optical coherence tomography and central visual sensitivity in advanced retinitis pigmentosa. *Doc Ophthalmol*. 2012;125(2):113-22.
199. Wolsley CJ, Silvestri G, O'Neill J, et al. The association between multifocal electroretinograms and OCT retinal thickness in retinitis pigmentosa patients with good visual acuity. *Eye (Lond)*. 2009;23(7):1524-31.
200. Wen Y, Klein M, Hood DC, et al. Relationships among multifocal electroretinogram amplitude, visual field sensitivity, and SD-OCT receptor layer thicknesses in patients with retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(2):833-40.