

WAAA 1977

WAAA 1977

WAAA 1977

WAAA 1977

ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ



026000200304



A



1512

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΤΟΜΕΑΣ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΑΙΣΘΗΤΗΡΙΩΝ  
ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Διευθυντής: Αναπληρωτής Καθηγητής Μιλτιάδης Ασιώτης

**ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ  
ΤΗΣ ΗΛΙΚΙΑΚΗΣ ΕΚΦΥΛΙΣΗΣ ΤΗΣ ΩΧΡΑΣ ΚΗΛΙΔΟΣ**

**ΜΥΡΣΙΝΗΣ Κ. ΨΥΛΛΑ  
ΧΕΙΡΟΥΡΓΟΥ ΟΦΘΑΛΜΙΑΤΡΟΥ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2006



**«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου  
Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα»**

**(Ν. 5343/1932, άρθρο 202, §2. και Ν. 1268/82, άρθρο 50, §8)**



**ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΙΤΗΣΕΩΣ: 23-2-2001**

**ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΟΡΙΣΜΟΥ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ: ΣΥΝΕΔΡΙΑΣ**

**Η ΑΡΙΘΜ. 438α/5-4-2001**

**ΜΕΛΗ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ:**

**1. ΜΙΛΤΙΑΔΗΣ ΑΣΠΙΩΤΗΣ**

Αναπληρωτής Καθηγητής Οφθαλμολογίας  
Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Επιβλέπων

**2. ΜΑΡΙΑ ΣΤΕΦΑΝΙΩΤΟΥ**

Επίκουρη Καθηγήτρια Οφθαλμολογίας  
Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Μέλος

**3. ΧΡΗΣΤΟΣ ΚΑΛΟΓΕΡΟΠΟΥΛΟΣ**

Επίκουρος Καθηγητής Οφθαλμολογίας  
Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Μέλος

**ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΟΡΙΣΜΟΥ ΘΕΜΑΤΟΣ: 30-5-2001**

**ΟΝΟΜΑΤΑ ΜΕΛΩΝ 7ΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ:**

**1. ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΑΣΗΜΑΚΟΠΟΥΛΟΣ**

Καθηγητής Ωτορινολαρυγγολογίας  
Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

**2. ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ ΚΥΡΙΤΣΗΣ**

Καθηγητής Νευρολογίας  
Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

**3. ΜΙΛΤΙΑΔΗΣ ΑΣΠΙΩΤΗΣ**

Αναπληρωτής Καθηγητής Οφθαλμολογίας  
Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

**4. ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΕΞΑΡΧΑΚΟΣ**

Αναπληρωτής Καθηγητής Ωτορινολαρυγγολογίας  
Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

**5. ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΚΙΤΣΟΣ**

Αναπληρωτής Καθηγητής Οφθαλμολογίας  
Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

**6. ΜΑΡΙΑ ΣΤΕΦΑΝΙΩΤΟΥ**

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Οφθαλμολογίας  
Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

**7. ΧΡΗΣΤΟΣ ΚΑΛΟΓΕΡΟΠΟΥΛΟΣ**

Αναπληρωτής Καθηγητής Οφθαλμολογίας  
Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων



ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΚΑΤΑΘΕΣΗΣ ΤΗΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ: 17-5-2006

ΒΑΘΜΟΣ ΜΕ ΤΟΝ ΟΠΟΙΟ ΕΓΙΝΕ ΑΠΟΔΕΚΤΗ Η ΔΙΑΤΡΙΒΗ: ΑΡΙΣΤΑ

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ: ΕΠΑΜΕΙΝΩΝΔΑΣ ΤΣΙΑΝΟΣ, Καθηγητής  
Παθολογίας

Η Γραμματέας της Σχολής

ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ ΤΣΑΓΓΑΛΑ



Στην οικογένειά μου  
και στον ανιψιό μου Κωνσταντίνο



## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας αποτελεί την πρώτη αιτία νομικής τύφλωσης στον συνολικό πληθυσμό των ανεπτυγμένων χωρών.

Σήμερα στον εξιδρωματικό τύπο που αποτελεί και την σοβαρότερη κλινική μορφή της ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς νέες θεραπείες αρχίζουν να δίνουν καλύτερα αποτελέσματα.

Η φωτοδυναμική θεραπεία μόνη της ή σε συνδυασμό με άλλες θεραπείες έχουν δημιουργήσει την αίσθηση ότι μια νέα εποχή έχει ανατείλει για την αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση της νόσου αυτής.

Η παρούσα μελέτη ασχολείται με την εκτίμηση της σύγχρονης αντιμετώπισης της ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς με κεντρικό άξονα την φωτοδυναμική θεραπεία.

Στο σημείο αυτό θα ήθελα να ευχαριστήσω τα μέλη της Τριμελούς Επιτροπής για την επίβλεψη της διδακτορικής διατριβής κ.κ. Μιλτιάδη Ασπιώτη, Χρήστο Καλογερόπουλο και Μαρία Στεφανιώτου, Αναπληρωτές Καθηγητές της Οφθαλμολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων για την σημαντική τους βοήθεια και ιδιαίτερα τον Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Καλογερόπουλο για την σημαντική συμβολή του και υποστήριξη όλο αυτό το διάστημα της εκπόνησης της παρούσας διατριβής.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τον Καθηγητή της Οφθαλμολογίας κ. Κων/νο Ψύλλα για την συνολική του βοήθεια, που κατά την χρονική περίοδο όντας Διευθυντής της Πανεπιστημιακής Οφθαλμολογικής Κλινικής εκπονήθηκε η παρούσα διατριβή.

Θα ήταν παράλειψη να μην ευχαριστήσω τον Επίκουρο Καθηγητή της Υγιεινής-Επιδημιολογίας κ. Γιάννη Αλαμάνο για την πολύτιμη βοήθειά του στην στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων καθώς και την Μαθηματικό Αγγελική Νικολού για την συμβολή της στην τοπογραφική ανάλυση των αλλοιώσεων της ωχράς.

Τέλος ευχαριστώ θερμά την κ. Λίο Ζούμπα για την γραμματειακή υποστήριξη.

Ιωάννινα, Μάρτιος 2006

Μυρσίνη Ψύλλα





## ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

<b>ΕΙΣΑΓΩΓΗ</b> .....	<b>4</b>
<b>A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b> .....	<b>5</b>
1. Ανατομία – Ιστολογία .....	5
2. Αιμάτωση .....	7
3. Εξεταστικές μέθοδοι .....	8
α. Μέτρηση της οπτικής οξύτητας .....	9
β. Βυθοσκόπηση .....	9
γ. Εξέταση με τον πίνακα <i>Amsler</i> .....	9
δ. Εξέταση της αντίληψης χρωμάτων .....	9
ε. Μέτρηση της ευαισθησίας στην φωτεινή αντίθεση .....	10
στ. Αγγειογραφία του βυθού με φλουοροσκείνη .....	10
ζ. Αγγειογραφία του βυθού με ινδοκυανίνη .....	14
η. Οπτική τομογραφία συνοχής (OCT) .....	14
4. Μεταβολές στην περιοχή της ωχράς με την ηλικία .....	15
α. Μελάγχρουν επιθηλίο .....	15
β. Μembrάνη του <i>Bruch</i> .....	17
γ. Χοριοειδική κυκλοφορία .....	18
5. Ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς – Περιγραφή της νόσου .....	19
α. <i>Drusen</i> .....	21
i) Σκληρά .....	22
ii) Μαλακά .....	22
iii) Θεμέλια πολυστιβαδικά .....	23
iv) Θεμέλια γραμμοειδή .....	23
v) Δίκτυωτά .....	23
β. Διαταραχές της χρωστικής στην ωχρά .....	24
γ. Γεωγραφική ατροφία .....	24
δ. Χοριοειδική νεοαγγείωση .....	25
Αιτιολογία της χοριοειδικής νεοαγγείωσης .....	29
i) Γενετικοί παράγοντες .....	29
ii) "Γήρανση" .....	30
iii) Ισχαιμία .....	32
iv) Οξειδωτικό stress .....	33
ε. Αποκόλληση του μελαγχρόου επιθηλίου .....	34
στ. Ρήξεις του μελαγχρόου επιθηλίου .....	35



<b>ζ. Επιδημιολογία της νόσου</b> -----	<b>35</b>
i) Επιπολασμός (Prevalence)-----	35
ii) Επίπτωση και αθροιστική επίπτωση (Incidence) -----	37
<b>η. Φυσική πορεία</b> -----	<b>37</b>
<b>θ. Παράγοντες επικινδυνότητας</b> -----	<b>38</b>
<b>ι. Θεραπεία</b> -----	<b>45</b>
i) Φωτοπηξία με Argon-green ή Krypton laser-----	45
ii) Φωτοδυναμική θεραπεία -----	46
- Παρακολούθηση των ασθενών -----	64
- Μακροπρόθεσμες επιπλοκές και αρνητική έκβαση-----	65
iii) Διακορική θερμοθεραπεία (TTT) -----	67
iv) Αντιαγγειογενετικές θεραπείες -----	68
v) Ενδοϋαλοειδική έγχυση Triamcinolone acetonide -----	69
vi) Η χρήση του στεροειδούς Anecortave acetate -----	71
vii) ΑΝΤΙ-VEGF θεραπείες-----	72
<b>Β. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b> -----	<b>78</b>
1. Σκοπός-----	78
2. Υλικό και μέθοδος-----	79
3. Αποτελέσματα -----	88
4. Συζήτηση -----	108
5. Συμπεράσματα-----	117
6. Περίληψη -----	118
7. Abstract-----	122
<b>Γ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ</b> -----	<b>125</b>



## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η σχετιζόμενη με την ηλικία εκφύλιση της ωχράς κηλίδας είναι μια προοδευτική διαταραχή της ωχράς, που προκαλεί μείωση της οπτικής οξύτητας και κεντρικό σκότωμα άλλοτε άλλου βαθμού σε άτομα άνω των 60 ετών και συχνότερα στις ηλικίες άνω των 75 περίπου ετών.

Η φυσική πορεία της νόσου χαρακτηρίζεται από μια προϊούσα επιδείνωση της λειτουργίας της ωχράς εφόσον δεν εφαρμοσθεί θεραπεία με τελικό αποτέλεσμα ένα απόλυτο κεντρικό σκότωμα στις περιπτώσεις που εμφανίζουν ιδιαίτερη βαρύτητα.

Η ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας διακρίνεται αδρά σε “ξηράς” μορφής και σε εξιδρωματική ή “υγρής” μορφής ωχροπάθεια. Στην δεύτερη κατηγορία μια χοριοειδική νεοαγγειακή μεμβράνη αναπτύσσεται στην περιοχή της ωχράς και η δυσμενέστερη πρόγνωση αφορά στην εντόπιση της μεμβράνης υπό το κεντρικό βοθρίο της ωχράς.

Οι θεραπείες που εφαρμόστηκαν μέχρι προ 5ετίας περίπου στην εξιδρωματική ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς δεν απέδωσαν.

Την τελευταία 5ετία εφαρμόζεται ευρέως μια νέα θεραπεία, η φωτοδυναμική, η οποία με τον μηχανισμό της φωτοθρόμβωσης των νεοαγγείων προκαλεί υποστροφή της αλλοίωσης.

Η εφαρμογή της φωτοδυναμικής θεραπείας μαζί με την χρήση αγγειοστατικών και αντι-αγγειογενετικών φαρμάκων, που από αυτά ορισμένα έχουν ήδη αρχίσει να χρησιμοποιούνται και άλλα βρίσκονται στο στάδιο των κλινικών δοκιμών, αναμφισβήτητα σηματοδοτούν την αρχή μιας νέας εποχής στον τρόπο αντιμετώπισης της ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς.



## Σύγχρονη θεραπευτική αντιμετώπιση της ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς κηλίδας

### A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

#### 1. Ανατομία – Ιστολογία

Η κεντρική περιοχή του αμφιβληστροειδούς ή ωχρά κηλίδα, αποτελείται από το κεντρικό βοθρίο και το βοθρίδιο, με τον παραβοθρικό και εξωβοθρικό δακτύλιο. Εντοπίζεται κροταφικά της οπτικής θηλής και οριοθετείται από τις άνω και κάτω αρκάδες των κροταφικών αμφιβληστροειδικών αγγείων. Έχει ελλειπτικό σχήμα σε οριζόντιο επίπεδο με διάμετρο περίπου 5,5 mm. Είναι υπεύθυνη για την ακριβή κεντρική όραση καθώς και την αντίληψη των χρωμάτων και αντιστοιχεί σε 15° του οπτικού πεδίου (1).

Στη κεντρική περιοχή της ωχράς βρίσκεται το κεντρικό βοθρίο (fovea). Έχει διάμετρο 1,85 mm, πάχος 0,25 mm και αντιστοιχεί σε 5° του οπτικού πεδίου. Εντοπίζεται 4 mm κροταφικά του κέντρου του οπτικού δίσκου και περίπου 0,8 mm κάτω από τον οριζόντιο μεσημβρινό.

Στο έδαφος του κεντρικού βοθρίου όπου ο αμφιβληστροειδής είναι λεπτότερος σχηματίζεται το βοθρίδιο (foveola). Έχει διάμετρο 0,35 mm και πάχος 0,13 mm. Αποτελεί την περιοχή μέγιστης οπτικής οξύτητας αν και αντιστοιχεί μόνο σε 1° του οπτικού πεδίου. Βυθοσκοπικά εμφανίζει βαθύτερο κόκκινο χρώμα λόγω της πλούσιας χοριοειδικής κυκλοφορίας των χοριοτριχοειδών που υποφαίνεται κάτω από τον λεπτό αμφιβληστροειδή. Το όριο που ο αμφιβληστροειδής συναντά το βοθρίδιο χαρακτηρίζεται από μία κλίση προς το έδαφος που ονομάζεται κλιύς (clivus).

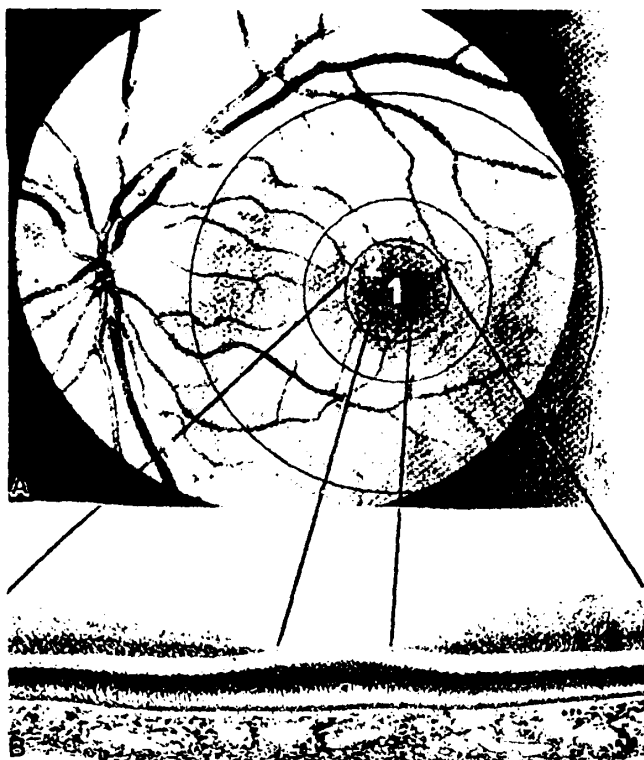
Η ανατομική ζώνη που περιβάλλει το κεντρικό βοθρίο έχει πλάτος 0,5 mm και ονομάζεται παραβοθρική περιοχή (parafoveal ring). Γύρω από την περιοχή αυτή βρίσκεται η περιβοθρική περιοχή (perifoveal ring), που έχει πλάτος 1,5 mm. Η κεντρική ανάγγειος ζώνη εντοπίζεται εντός του κεντρικού βοθρίου αλλά εκτός του βοθριδίου. Η ακριβής διάμετρός της διαφέρει και η εντόπισή της μπορεί να καθοριστεί με ακρίβεια μόνο με αγγειογραφία με φλουοροσκεϊνη (1) (Εικ.1,2).

Ιστολογικά, στο κεντρικό βοθρίο, τα μόνα στρώματα του αμφιβληστροειδούς που είναι παρόντα είναι τα ακόλουθα:

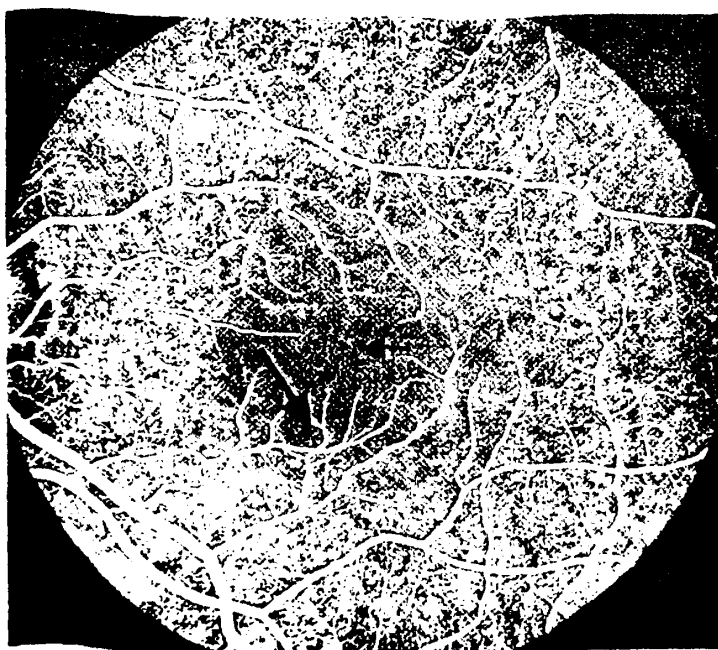
- Μεγάγχρουν επιθήλιο
- Στιβάδα των φωτουποδοχέων ( μόνο κωνία )
- Έξω αφοριστική μεμβράνη
- Έξω κοκκώδης στιβάδα ( πυρήνες μόνο κωνίων )



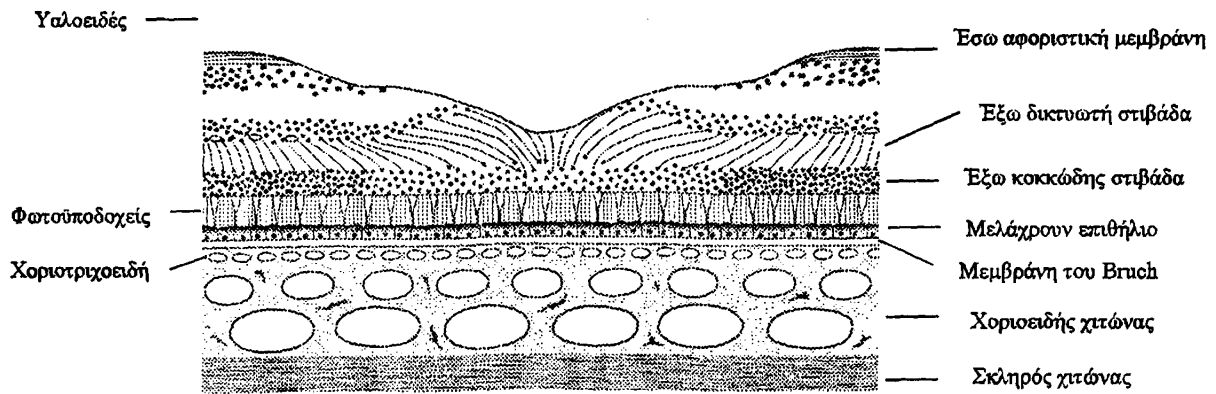
- Έσω ινίδια των φωτουποδοχέων (σπβάδα του Henle)
- Έσω αφοριστική μεμβράνη (Εικ. 3)



Εικ. 1. Φωτογραφία βυθού του οφθαλμού που δείχνει την περιοχή της ωχράς και την αντιστοιχία με την ιστολογική δομή της ίδιας περιοχής (1.Βοθρίδιο, 2.Κεντρικό βοθρίο, 3.Κεντρική περιοχή ωχράς ή ωχρά, 4.Ωχρά κηλίδα ή οπίσθιος πόλος).



Εικ. 2. Φλουροαγγειογραφία στην οποία διακρίνεται το περιωχρικό αγγειακό δίκτυο (μεγάλο βέλος) και η κεντρική ανάγγειος ζώνη (μικρό βέλος) της ωχράς.



Εικ. 3. Σχηματική απεικόνιση της ιστολογίας της περιοχής της ωχράς

Το μελάγχρουν επιθήλιο του αμφιβληστροειδούς (ΜΕΑ) αποτελείται από μία μονή στιβάδα εξαγωνικών κυττάρων, οι κορυφές των οποίων περιέχουν λαχνωτές προεξοχές που τυλίγουν τα εξωτερικά τμήματα των φωτοϋποδοχέων. Τα κύτταρα του ΜΕΑ στο κεντρικό βοθρίο είναι ψηλότερα, λεπτότερα και περιέχουν περισσότερα και μεγαλύτερα μελανοσώματα από οπουδήποτε αλλού στο βυθό.

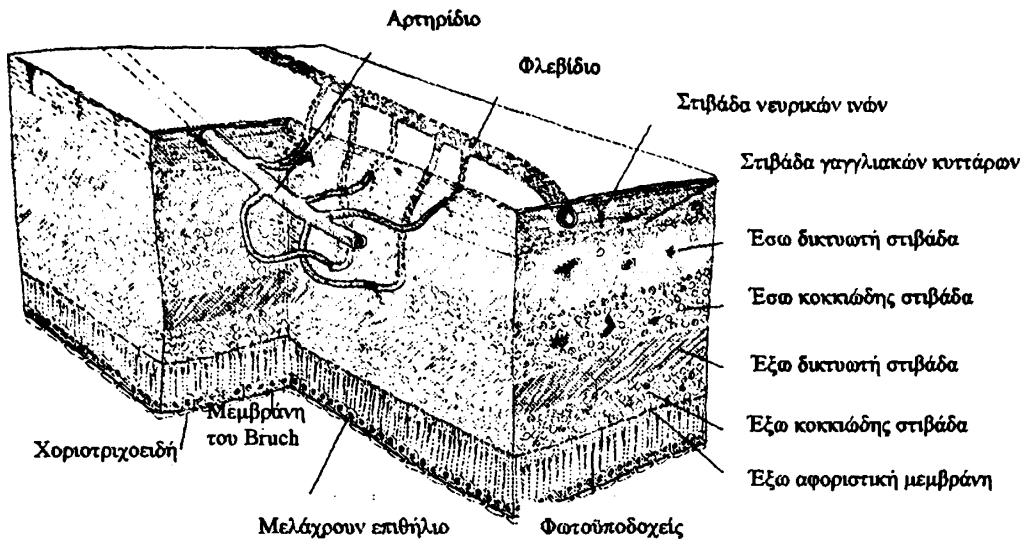
Μεταξύ των κυττάρων του μελαγχρόου επιθηλίου και της χοριοτριχοειδικής στιβάδος του χοριοειδούς υπάρχει η μεμβράνη του Bruch.

Η σύνδεση μεταξύ του ΜΕΑ και του λοιπού αμφιβληστροειδούς (αισθητηριακού ή νευροαμφιβληστροειδούς), είναι ασθενέστερη από εκείνη μεταξύ ΜΕΑ και μεμβράνης του Bruch. Ο δυνητικός χώρος μεταξύ νευροαμφιβληστροειδούς και ΜΕΑ ονομάζεται υπαμφιβληστροειδικός χώρος και σε περίπτωση του μεταξύ τους διαχωρισμού συγκεντρώνεται υγρό που ονομάζεται υπαμφιβληστροειδικό υγρό (1).

## 2. Αιμάτωση

Η περιοχή της ωχράς όπως και ο υπόλοιπος αμφιβληστροειδής αιματώνεται από δύο ανεξάρτητα μεταξύ τους αγγειακά δίκτυα. Οι εσωτερικές στιβάδες του αμφιβληστροειδούς μέχρι το επίπεδο της έξω δικτυωτής στιβάδας αιματώνονται από τους κλάδους των κεντρικών αγγείων του αμφιβληστροειδούς που προέρχονται από την κεντρική αρτηρία και αναδύονται από την οπτική θηλή. Οι εξωτερικές στιβάδες του αμφιβληστροειδούς πέρα της έξω δικτυωτής στιβάδας τρέφονται από την χοριοτριχοειδική στιβάδα του χοριοειδούς, χωρίς να εισέρχονται τριχοειδή στο αμφιβληστροειδή, δια μέσου πολύπλοκων μηχανισμών διαπίδυσης (Εικ. 4). Το κεντρικό βοθρίο τρέφεται μόνο από τη χοριοτριχοειδική στιβάδα του χοριοειδούς (2).





**Εικ. 4.** Σχηματική απεικόνιση της διπλής αιμάτωσης του αμφ/δούς κατά στιβάδες (εξωτερικές στιβάδες μέσω διάχυσης από το χοριοτριχοειδικό δίκτυο και εσωτερικές στιβάδες από τα ίδια αγγεία του αμφ/δούς).

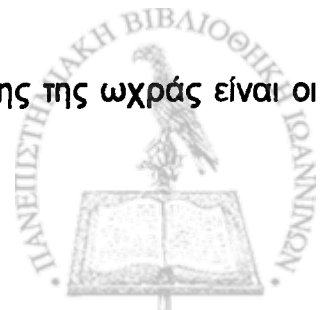
Ο αμφιβληστροειδής καταναλώνει περισσότερο οξυγόνο από κάθε άλλο ιστό του σώματος. Η “στεγανότητα” του επιτυγχάνεται από την καλή λειτουργία δύο αιματοαμφιβληστροειδικών φραγμών, του έσω και του έξω. Ο έσω αποτελείται από τις στεγανές συνδέσεις των ενδοθηλιακών κυττάρων των τριχοειδών του αμφιβληστροειδούς, ενώ τον έξω αποτελεί το ΜΕΑ και τα στεγανά συμπλέγματα που ονομάζονται δεσμοσώματα (zonula occludents) και εντοπίζονται μεταξύ παρακείμενων κυττάρων του ΜΕΑ.

Οι φυσιολογικές λειτουργίες του ΜΕΑ, εκτός από το να αποτελεί τον έξω αιματοαμφιβληστροειδικό φραγμό και που η αναφορά στις οποίες θα μας βοηθήσει εν μέρει στην κατανόηση της παθολογίας της ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς, είναι οι ακόλουθες:

- Απορρόφηση μεγάλου μέρους της φωτεινής ενέργειας που εισέρχεται στον οφθαλμό
- Σχηματισμός ροδοψίνης και ιωδοψινών μέσω της αποθήκευσης και απελευθέρωσης βιταμίνης Α
- Ανακύκλωση των εξωτερικών τμημάτων ραβδίων και κωνίων
- Αντλεί ενεργά ιόντα και νερό εκτός του υπαμφιβληστροειδικού χώρου
- Διατήρηση της σταθερότητας των χοριοτριχοειδών
- Σχηματισμός ουλώδους ιστού

### 3. Εξεταστικές μέθοδοι

Οι κυριότερες εξεταστικές μέθοδοι της λειτουργίας και επισκόπησης της ωχράς είναι οι ακόλουθες:



### α. Μέτρηση της οπτικής οξύτητας

Η μέτρηση της οπτικής οξύτητας για μακριά γίνεται με δύο τρόπους.

A) Με τη βοήθεια των οπτοτύπων ή πινάκων του Snellen. Τα εν λόγω οπτότυπα αποτελούνται από σειρές συμβόλων (αριθμοί ή γράμματα), που τοποθετούνται σε ορισμένη θέση από τον εξεταζόμενο.

B) Με ειδικούς πίνακες της ομάδας έρευνας για τη θεραπεία της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας (ETDRS). Οι πίνακες αυτοί φωτίζονται εκ των όπισθεν, τοποθετούνται σε ορισμένη απόσταση από τον εξεταζόμενο και ζητείται από αυτόν να αναγνωρίσει όσο δυνατόν περισσότερα σύμβολα από αυτά που εμπεριέχονται (3).

### β. Βυθοσκόπηση με άμεσο οφθαλμοσκόπιο ή με τη βοήθεια μιας σχισμοειδούς

λυχνίας και τη χρήση ειδικών, για τον οπίσθιο πόλο και την ωχρά, φακών που τοποθετούνται μπροστά ή επί του κερατοειδούς.

Η εξέταση μιας ωχράς με μια παραπάνω μεθόδους καθώς και τη χρησιμοποίηση μονοχρωματικού φωτός (ανέρυθρο), μιας βοηθά στην εντόπιση επιφανειακών αλλοιώσεων στην ωχρά οι οποίες αλλιώς μπορούν να παραβλεφθούν.

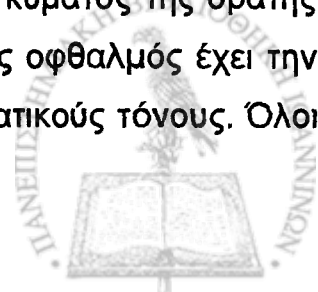
### γ. Εξέταση με τον πίνακα του Amsler

Εκτιμά το οπτικό πεδίο  $10^\circ$  γύρω από το σημείο προσήλωσης.

Πρόκειται για πίνακες οι οποίοι περιλαμβάνουν ένα τετράγωνο πλευράς 10 cm το οποίο είναι χωρισμένο σε μικρότερα τετράγωνα πλευράς 5 mm. Όταν ελέγχεται από απόσταση ενός τρίτου του μέτρου κάθε μικρό τετράγωνο υποδηλώνει γωνία  $1^\circ$ . Από τον ασθενή, καλύπτοντας διαδοχικά τον κάθε οφθαλμό, και με την καλύτερη δυνατή διόρθωση εφόσον αυτή χρειάζεται, ζητείται να προσηλώσει ακριβώς στην κεντρική κουκίδα. Σε περίπτωση αρχόμενης νόσου της ωχράς ο ασθενής θα αναφέρει κυματισμό των γραμμών περίξ της κεντρικής κουκίδας (4).

### δ. Εξέταση της αντίληψης των χρωμάτων

Η αντίληψη των χρωμάτων των αντικειμένων αποτελεί αποκλειστική λειτουργία των κωνίων. Είναι γνωστό από τη φυσική ότι κάθε χρώμα ή απόχρωση χρώματος, αντιστοιχεί σε ένα ορισμένο μήκος κύματος της ορατής από τον οφθαλμό φωτεινής ακτινοβολίας. Ο φυσιολογικός οφθαλμός έχει την ικανότητα να ξεχωρίζει 150 περίπου διαφορετικούς χρωματικούς τόνους. Όλοι





αυτοί οι χρωματικοί τόνοι μπορούν να δημιουργηθούν από τη μείξη των τριών βασικών χρωμάτων (κόκκινο, πράσινο, μπλε).

Για τον έλεγχο της αντίληψης των χρωμάτων χρησιμοποιούνται πολλές μέθοδοι, από της οποίες οι πλέον χρησιμοποιούμενες στη κλινική πράξη είναι οι ψευδοισοχρωματικοί πίνακες Ishihara και η δοκιμασία κατά Farnsworth.

Οι διαταραχές της αντίληψης των χρωμάτων είναι συχνές και διακρίνονται σε συγγενείς και επίκτητες. Οι επίκτητες οφείλονται σε ποικίλα αίτια μεταξύ αυτών και σε βλάβη της ωχράς (5).

#### *ε. Μέτρηση της ευαισθησίας στην φωτεινή αντίθεση (contrast sensitivity)*

Η ευαισθησία στην φωτεινή αντίθεση είναι η ικανότητα του οφθαλμού να διακρίνει πολύ μικρού βαθμού φωτεινές αντιθέσεις.

Η εξέταση της εν λόγω λειτουργίας της όρασης στηρίζεται στην αρχή της μεταβολής της φωτεινής αντίθεσης μεταξύ ενός αντικειμένου και του περιβάλλοντος, έως ότου το αντικείμενο παύει να είναι αντιληπτό από τον εξεταζόμενο.

Η εξέταση αυτή είναι χρήσιμη για την ανίχνευση πρώιμων εκδηλώσεων σε παθήσεις της ωχράς και του οπτικού νεύρου, πολύ πριν από την μείωση της οπτικής οξύτητας και την εμφάνιση ελλειμμάτων στα οπτικά πεδία (6).

#### *στ. Αγγειογραφία του βυθού με φλουοροσκεΐνη*

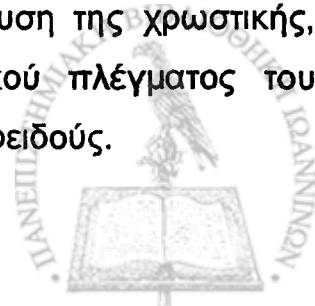
Η αγγειογραφία με φλουοροσκεΐνη αποτελεί το θεμέλιο λίθο στη διάγνωση παθήσεων τόσο της ωχράς όσο και του λοιπού αμφιβληστροειδή. Η συγκεκριμένη χρωστική ενίεται ενδοφλέβια (σε ένα κλάδο της βασιλικής φλέβας, συνήθως στη μεσοβασιλική) στον ασθενή και έχει ιδιότητες που είναι σημαντικές για την εξέταση. Τα μόριά της δεσμεύονται σε ποσοστό 70-80% με πρωτεΐνες του ορού κατά την είσοδό τους στην κυκλοφορία (δεσμευμένη φλουοροσκεΐνη), ενώ τα υπόλοιπα μόρια της φλουοροσεΐνης παραμένουν αδέσμευτα (ελεύθερη φλουοροσκεΐνη). Τα μεγάλα χοριοειδικά αγγεία είναι αδιαπέραστα τόσο για τα δεσμευμένα όσο και για τα ελεύθερα μόρια φλουοροσκεΐνης. Αντίθετα, τα τοιχώματα των χοριοτριχοειδών είναι εξαιρετικά λεπτά και φέρουν πολλαπλούς πόρους διαμέσου των οποίων τα μόρια της ελεύθερης φλουοροσκεΐνης μπορούν και διαφεύγουν προς τον εξωαγγειακό χώρο καθώς επίσης και διαμέσου της μεμβράνης του Bruch. Ο έξω αιματοαμφιβληστροειδικός φραγμός όμως φυσιολογικά δεν επιτρέπει το πέρασμα των ελεύθερων μορίων της χρωστικής στον αμφιβληστροειδή.

Επιπρόσθετα ο έσω αιματοαμφιβληστροειδικός φραγμός, σε φυσιολογικές συνθήκες, δεν επιτρέπει ούτε σε δεσμευμένα ούτε σε ελεύθερα μόρια φλουοροσκεΐνης να τον διαπεράσουν. Σε παθολογικές όμως καταστάσεις όπως η αύξηση της αγγειακής διαπερατότητας εξαιτίας μεταβολών της ενδοαγγειακής ή ιστικής υδροστατικής πίεσης ή οι αλλοιώσεις αυτών καθαυτών των τοιχωμάτων των τριχοειδών, επιτρέπει τη διαρροή δεσμευμένων και αδέσμευτων μορίων χρωστικής στον εξωαγγειακό χώρο.

Μία άλλη ιδιότητα της φλουοροσκεΐνης που την καθιστά κατάλληλη για την αγγειογραφία του βυθού είναι ο φθορισμός. Φθορισμός είναι η ικανότητα ορισμένων μορίων να εκπέμπουν φωτεινή ενέργεια σε μεγαλύτερο μήκος κύματος όταν διεγείρονται από φως μικρότερου μήκους κύματος. Η περιοχή μέγιστης διέγερσης για τα μόρια φλουοροσκεΐνης είναι περίπου 490 nm (κυανό τμήμα του φάσματος). Στη συνέχεια τα μόρια αυτά μεταπηδούν σε ένα υψηλότερο επίπεδο ενέργειας και εκπέμπουν φως μεγαλύτερου μήκους κύματος, το οποίο βρίσκεται στο πράσινο τμήμα του φάσματος, περίπου 530 nm, με τη βοήθεια ειδικών φίλτρων.

Η φλουοροσκεΐνη εισέρχεται στον οφθαλμό από την οφθαλμική αρτηρία, περνά στη χοριοειδική κυκλοφορία μέσω των οπίσθιων ακτινοειδών αρτηριών και στην αμφιβληστροειδική κυκλοφορία μέσω της κεντρικής αρτηρίας του αμφιβληστροειδούς. Η όλη πορεία της φλουοροσκεΐνης διαμέσου του χοριοειδικού και αμφιβληστροειδικού αγγειακού δικτύου περιγραφικά διαιρείται σε φάσεις που ονομάζονται αγγειογραφικές φάσεις (7,8,9) (Εικ 5) :

1. Η χοριοειδική ή προ-αρτηριακή φάση: εμφανίζεται περίπου μεταξύ 8-12 δευτερόλεπτα από την έγχυση της χρωστικής. Παρατηρείται πρώιμη τμηματική πλήρωση της χοριοτριχοειδικής κυκλοφορίας λόγω διαφυγής των μορίων της ελεύθερης φλουοροσκεΐνης μέσω των πόρων των τοιχωμάτων των χοριοτριχοειδών. Η θηλωχρική αρτηρία, όταν υπάρχει, πληρώνεται επίσης κατά τη φάση αυτή, διότι προέρχεται από τις οπίσθιες ακτινοειδείς αρτηρίες.
2. Η αρτηριακή φάση: 11 δευτερόλεπτα από την έγχυση της χρωστικής, κατά την οποία εμφανίζεται πλήρωση του αρτηριακού πλέγματος του αμφιβληστροειδούς και συνέχιση της πλήρωσης του χοριοειδούς.



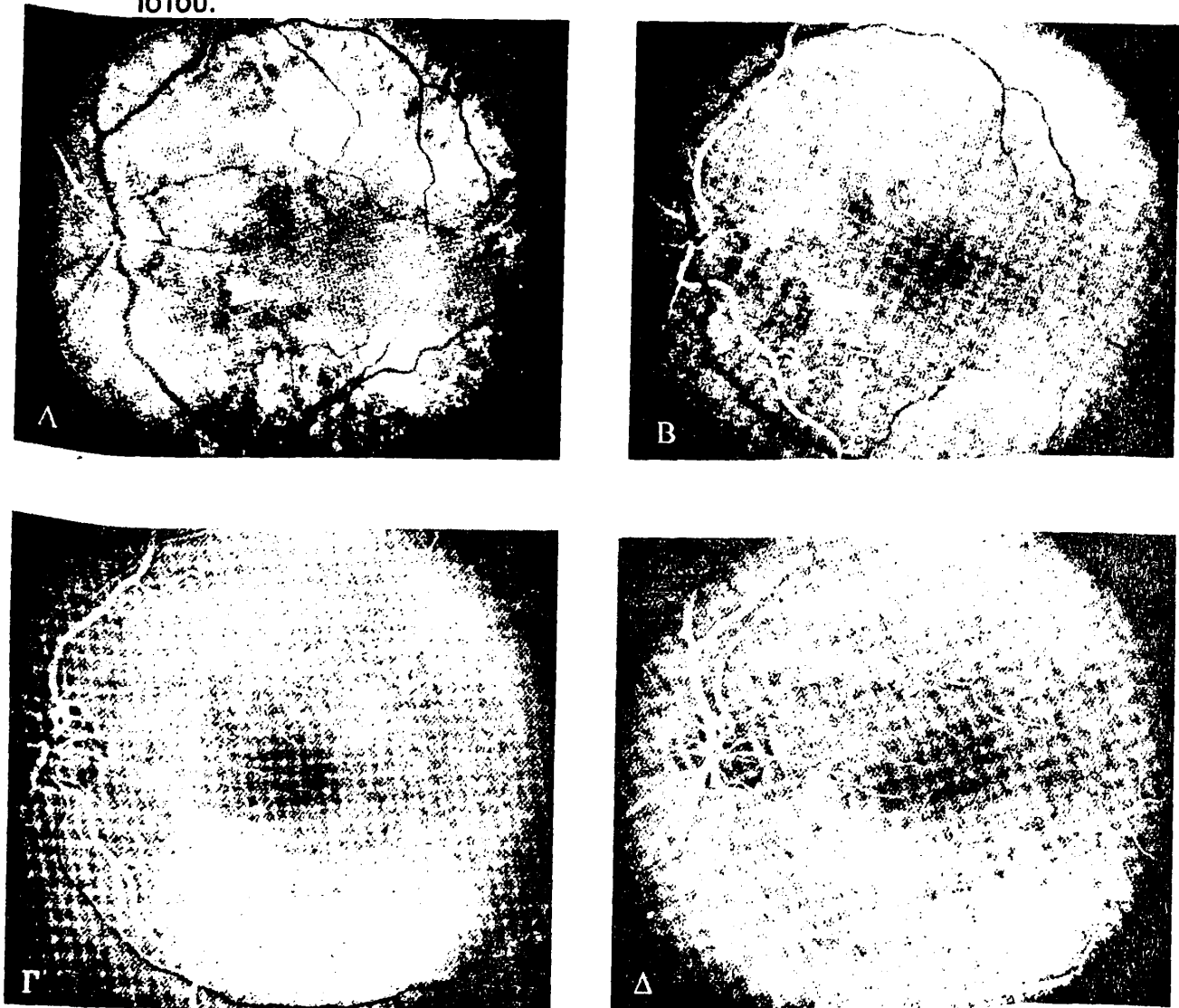
3. Η **αρτηριοφλεβική ή τριχοειδική φάση**: 12,5 δευτερόλεπτα μετά την έγχυση, κατά την οποία παρατηρείται πλήρωση των αρτηριδίων και των τριχοειδών του αμφιβληστροειδούς και αρχόμενη φλεβική τοιχωματική ροή κατά την οποία είναι εμφανής η χρωστική στο τοίχωμα των φλεβών. Η πλήρωση του χοριοειδούς συνεχίζεται και ο υποκείμενος χοριοειδικός φθορισμός αυξάνεται καθώς περισσότερα μόρια ελεύθερης φλουοροσκεΐνης διαρρέουν από τα χοριοτριχοειδή στον εξωαγγειακό χώρο.
4. Η **πρώιμη φλεβική φάση**: 14 δευτερόλεπτα μετά την έγχυση, δείχνει πληρότητα αρτηριδίων και τριχοειδών και εντονότερη φλεβική τοιχωματική ροή.
5. Η **μέση φλεβική φάση**: 17 δευτερόλεπτα από την έγχυση, εμφανίζει μεγαλύτερη πληρότητα των φλεβών με ελάχιστη τοιχωματική ροή όσον αφορά τη χρωστική.
6. Η **όψιμη φλεβική φάση**: 5 λεπτά και 30 δευτερόλεπτα από την έγχυση, κατά την οποία παρατηρείται πληρότητα των φλεβών με ελάττωση της συγκέντρωσης της χρωστικής στις αρτηρίες του αμφιβληστροειδούς.
7. Τέλος, κατά την **όψιμη φάση** της φλουοροαγγειογραφίας ή **φάση απομάκρυνσης** της χρωστικής, παρατηρούμε τα αποτελέσματα της συνεχούς επανακυκλοφορίας της δια του αγγειακού δικτύου του αμφιβληστροειδούς και του χοριοειδούς καθώς και την προοδευτική αραίωση και εξαφάνισή της. Κατά την όψιμη φάση ο φθορισμός της οπτικής θηλής είναι φυσιολογικό εύρημα.

Η ωχρά εμφανίζεται σκοτεινή εξαιτίας της έλλειψης αγγείων στην ανάγγειο ζώνη, της αυξημένης πυκνότητας μιας χρωστικής, της ξανθοφύλλης και της ιδιαιτερότητας των κυττάρων του MEA στην περιοχή αυτή που είναι μεγαλύτερα και περιέχουν περισσότερη μελανίνη με αποτέλεσμα την κάλυψη του φθορισμού που προέρχεται από τον χοριοειδή.

Σε παθολογικές καταστάσεις είναι δυνατόν να παρατηρήσουμε είτε αύξηση της χρωστικής (υπερφθορισμό) είτε μείωση αυτής (υποφθορισμό).

Υπερφθορισμός, μπορεί να υπάρξει σε περίπτωση ατροφίας ή απουσίας του MEA, (φθορισμός εκ διαφάνειας - window defect), ο οποίος εμφανίζεται πρώιμα και στη συνέχεια αυξάνεται για να ελαττωθεί στις όψιμες φάσεις. Ακόμα υπερφθορισμό θα έχουμε σε περίπτωση λίμνασης (pooling) της χρωστικής σε ένα ανατομικό χώρο, όπως στον υπαμφιβληστροειδικό ή

στο χώρο υπό το ΜΕΑ, εξαιτίας διάσπασης του έσω ή/και του έξω αιματοαμφιβληστροειδικού φραγμού. Επίσης υπερφθορισμό έχουμε σε περίπτωση διαρροής (leakage) της χρωστικής από ανώμαλα χοριοειδικά ή αμφιβληστροειδικά αγγεία (νεοαγγεία) ή ακόμα από διάσπαση του έσω αιματοαμφιβληστροειδικού φραγμού όπως συμβαίνει σε περίπτωση οιδήματος. Τέλος, υπερφθορισμό με τη μορφή χρώσης ιστού (staining), έχουμε σε παρατεταμένη κατακράτηση της χρωστικής από τους ιστούς που εμφανίζεται στις όψιμες φάσεις, όπως για παράδειγμα η χρώση ουλώδους ιστού.



Εικ. 5. Φάσεις φλουοροαγγειογραφίας.

Α. Χοριοειδική ή προ-αρτηριακή φάση, Β. Αρτηριακή φάση,  
Γ. Πρώιμη φλεβική φάση, Δ. Όψιμη φλεβική φάση

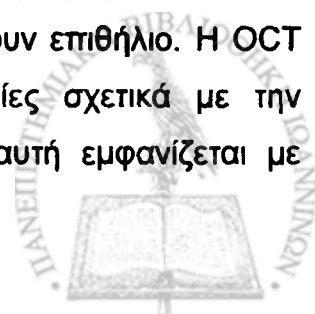
Υποφθορισμός, είναι η ελάττωση ή απουσία του φυσιολογικού φθορισμού. Ελάττωση του φθορισμού μπορεί να έχουμε σε περιπτώσεις προ, ένδο, ή υποαμφιβληστροειδικών βλαβών, όπως, αιμορραγίες, εξιδρώματα, αυξημένη πυκνότητα του ΜΕΑ ή σπίλοι. Απουσία ή έλλειμμα πλήρωσης μπορεί να υπάρξει σε αγγειακή απόφραξη που εμποδίζει την είσοδο χρωστικής σε ορισμένο τμήμα του αγγειακού δικτύου ή σε απώλεια αγγειακού ιστού του χοριοειδούς, όπως σε βαριά μυωπική εκφύλιση.

#### ζ. Αγγειογραφία του βυθού με ινδοκυανίνη

Η αγγειογραφία με ινδοκυανίνη, αποτελεί συμπληρωματικό διαγνωστικό μέσο στη μελέτη του βυθού, προσφέροντας περισσότερες πληροφορίες για την χοριοειδική κυκλοφορία. Μετά την ενδοφλέβια χορήγησή της, το 98% των μορίων δεσμεύονται σε πρωτεΐνες του ορού (κυρίως την λευκωματίνη), γεγονός που περιορίζει σε μεγάλο βαθμό τη δίοδο της ινδοκυανίνης από τους πόρους των χοριοτριχοειδών. Απορροφά ακτινοβολία σε μήκος κύματος 800810 nm, ενώ φθορίζει σε μήκος κύματος 835 nm, που εντάσσονται στην υπέρυθη ακτινοβολία, διαπερνώντας στοιχεία όπως εξιδρώματα ή λεπτά στρώματα υποαμφιβληστροειδικής αιμορραγίας. Στους όψιμες φάσεις της αγγειογραφίας η ινδοκυανίνη παραμένει στους νεοαγγειακούς ιστούς αφού διαφύγει από την αμφιβληστροειδική και χοριοειδική κυκλοφορία. Τελευταία, χρησιμοποιείται συμπληρωματικά και η ICG-video αγγειογραφία που περιλαμβάνει υψηλής ανάλυσης ψηφιακή κάμερα βυθού (10).

#### η. Οπτική τομογραφία συνοχής (OCT)

Παράλληλη διαγνωστική μέθοδο αποτελεί και η οπτική τομογραφία. Πρόκειται για μία μη επεμβατική μέθοδο αντικειμενικής εκτίμησης του πάχους αμφιβληστροειδούς και χοριοειδούς, η οποία χρησιμοποιώντας φωτεινή ακτινοβολία δίνει εγκάρσιες τομές του βυθού με μεγάλη διαχωριστική ικανότητα (150μ), δέκα φορές μεγαλύτερη από αυτή της β-υπερηχογραφίας. Κάθε ιστός ανάλογα με την πυκνότητά του δίνει σήμα διαφορετικής έντασης που απεικονίζεται με διαφορετικό χρώμα. Ένα ιδιαίτερο πλεονέκτημα της μεθόδου αυτής είναι ο εντοπισμός, η ανίχνευση και η μέτρηση αμφιβληστροειδικού υγρού είτε αυτό βρίσκεται ενδοαμφιβληστροειδικά, είτε υποαμφιβληστροειδικά, ή ακόμα κάτω από το μελάγχρουν επιθήλιο. Η OCT μπορεί να μας παρέχει κλινικά χρήσιμες πληροφορίες σχετικά με την εξιδρωματική ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς, εφόσον αυτή εμφανίζεται με



μεταβολές του πάχους του αμφιβληστροειδούς στην περιοχή της ωχράς ή της συγκέντρωσης υγρού. Επίσης έχει χρησιμότητα στην εκτίμηση του αποτελέσματος της φωτοδυναμικής θεραπείας και στην ανάγκη επανάληψης της θεραπείας (11).

#### 4. Μεταβολές στην περιοχή της ωχράς με την ηλικία

Με την πάροδο του χρόνου, συμβαίνουν διάφορες εκφυλιστικές αλλοιώσεις που αφορούν στο μελάγχρουν επιθήλιο, στη μεμβράνη του Bruch, στο νευροαμφιβληστροειδή και στον χοριοειδή.

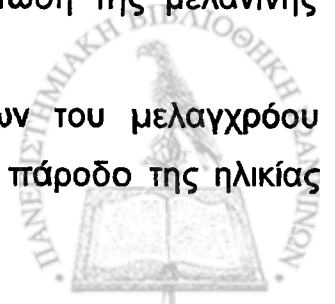
##### α. Μελάγχρουν επιθήλιο

Με την πάροδο της ηλικίας, παρατηρούνται μεταβολές τόσο στον αριθμό, όσο και στην μορφολογία και λειτουργικότητα των κυττάρων του ΜΕΑ. Γενικά στον οργανισμό δύο μηχανισμοί είναι υπεύθυνοι για τον θάνατο των κυττάρων, η νέκρωση και η απόπτωση. Στην απόπτωση ο κυτταρικός θάνατος είναι γενετικά προγραμματισμένος και θεωρείται υπεύθυνος για την σταδιακή απώλεια των κυττάρων του μελαγχρόου επιθηλίου.

Κάτω από φυσιολογικές συνθήκες, τα κύτταρα του ΜΕΑ που είναι μεταμιτωτικά κύτταρα, παραμένουν τα ίδια σε όλη τη διάρκεια της ζωής χωρίς να πολλαπλασιάζονται. Μιτωτική δραστηριότητα μπορεί να εμφανιστεί μόνο υπό την επίδραση παθολογικών ερεθισμάτων, όπως για παράδειγμα αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς ή χοριοειδική νεοαγγείωση. Παρόλα αυτά ακόμα και αυτή η μικρή ικανότητα πολλαπλασιασμού των κυττάρων του μελαγχρόου επιθηλίου ελαττώνεται με την ηλικία, αφήνοντας πλέον μεγαλύτερο μεταβολικό φορτίο στα παραμένοντα κύτταρα (12,13).

Μία επιπρόσθετη αλλαγή που συμβαίνει στα κύτταρα του μελαγχρόου επιθηλίου με την ηλικία, είναι η μείωση των κοκκίων μελανίνης που περιέχουν. Τις πρώτες δύο δεκαετίες της ζωής καταλαμβάνουν το 8% του κυτταροπλάσματος, τις επόμενες δύο το 6% ενώ ακολούθως καταλαμβάνουν μόνο το 3,5% του κυτταροπλάσματος. Η μελανίνη στα κύτταρα του μελαγχρόου επιθηλίου δεν είναι μόνο υπεύθυνη για την απορρόφηση της φωτεινής ακτινοβολίας, αλλά παράλληλα κατέχει σημαντικό προστατευτικό ρόλο στην απομάκρυνση των βλαβερών ελεύθερων ριζών. Έτσι ελάττωση της μελανίνης επιδρά αρνητικά στους μηχανισμούς προφύλαξης (14).

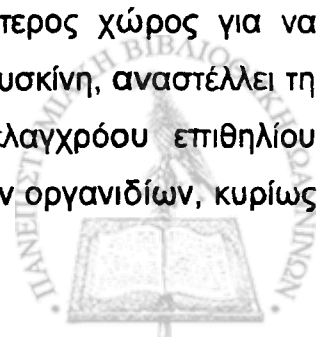
Εκτός από τον αριθμό και τη μορφολογία των κυττάρων του μελαγχρόου επιθηλίου, μία άλλη σημαντική παράμετρος που πλήττεται με την πάροδο της ηλικίας



είναι η λειτουργικότητά τους. Όπως αναφέραμε νωρίτερα, μία από τις σημαντικές λειτουργίες των κυττάρων του ΜΕΑ είναι η αποδόμηση και κάθαρση των εξωτερικών τμημάτων των φωτουποδοχέων. Τα τμήματα αυτά αποτελούνται από 600-1000 δίσκους παράλληλα διατεταγμένους, που περιβάλλονται από κυτταρική μεμβράνη. Οι δίσκοι που βρίσκονται στην κορυφή των φωτουποδοχέων φαγοκυτταρώνονται από τα κύτταρα του μελαγχρόου επιθηλίου και αντικαθίστανται συνεχώς από νέους δίσκους. Κάθε κύτταρο του μελαγχρόου επιθηλίου φαγοκυτταρώνει χιλιάδες μεμβρανώδεις δίσκους που αποβάλλονται από τα εξωτερικά τμήματα των φωτουποδοχέων. Στη συνέχεια το υλικό αυτό πλούσιο σε λιπίδια εισέρχεται στα λυσοσώματα των κυττάρων του ΜΕΑ, που περιέχουν σαράντα είδη ενζύμων για περαιτέρω αποδόμηση. Σε φυσιολογικές συνθήκες, το αποδομημένο υλικό αποβάλλεται προς τη βασική πλευρά των κυττάρων του μελαγχρόου επιθηλίου, διαχέεται μέσα από τη μεμβράνη του Brush, και απομακρύνεται με τα χοριοτριχοειδή προς την γενική κυκλοφορία.

Ωστόσο με το χρόνο, λόγω της μειωμένης λειτουργικότητας των κυττάρων του μελαγχρόου επιθηλίου, γίνεται ελλιπής αποδόμηση των μεμβρανωδών δίσκων, με αποτέλεσμα να σχηματίζονται παραπροϊόντα με τη μορφή λιποφουσκίνης. Η λιποφουσκίνη με την πάροδο του χρόνου συγκεντρώνεται όχι μόνο στα κύτταρα του μελαγχρόου επιθηλίου, αλλά σε πολλά άλλα ευκαρυωτικά κύτταρα, όπως ηπατικά, νευρικά και κύτταρα του καρδιακού μυός, αποτελώντας βιολογικό δείκτη "γήρανσης" και οξειδωτικής βλάβης. Έχει τη μορφή καφεοειδών κοκκίων με λιποειδείς μεμβράνες, που έχουν την ιδιότητα αυτοφθορισμού. Μέτρηση της πυκνότητας και τοπογραφία της κατανομής του αυτοφθορισμού μπορεί να γίνει οφθαλμοσκοπικά με ειδικά συνεστιακά laser σάρωσης και να αποτυπωθεί σε ψηφιακές εικόνες (15). Όπως φαίνεται, η πυκνότητα της λιποφουσκίνης αυξάνεται από την περιφέρεια προς την ωχρά, ενώ μειωμένη εμφανίζεται στο κεντρικό βοθρίο (16). Όσο περισσότερη λιποφουσκίνη ανιχνεύεται με τη μέθοδο αυτή, τόσο "μεγαλύτερης ηλικίας" είναι τα κύτταρα. Η ικανότητα αυτοφθορισμού οφείλεται στην περιεκτικότητα της λιποφουσκίνης σε τουλάχιστον δέκα διαφορετικά είδη fluorophores (φθορίζουσα ομάδα ατόμων σε ένα μόριο) (17).

Καθώς με την ηλικία όλο και μεγαλύτερο μέρος των κυττάρων του μελαγχρόου επιθηλίου καταλαμβάνεται από λιποφουσκίνη, υπολείπεται λιγότερος χώρος για να επιτελέσουν τις φυσιολογικές λειτουργίες τους. Επιπλέον η λιποφουσκίνη, αναστέλλει τη λειτουργία των λυσοσωμικών ενζύμων των κυττάρων του μελαγχρόου επιθηλίου αλλάζοντας το pH, ενώ αποσυνθέτει τις μεμβράνες των κυτταρικών οργανιδίων, κυρίως



μιτοχονδρίων και λυσοσωμάτων και διαθέτει φωτοτοξικές ιδιότητες. Αποτέλεσμα της προκαλούμενης αυτής αποδιοργάνωσης είναι η απόπτωση των κυττάρων του μελαγχρόου επιθηλίου (18).

Η λιποφουσκίνη τέλος, απομακρύνεται από τα κύτταρα του μελαγχρόου επιθηλίου είτε τμηματοποιημένη σε υπολειμματικά σωμάτια, είτε μέσω εξωκύτωσης στην μεμβράνη του Bruch. Στη συνέχεια, διαπερνά στη χοριοτριχοειδική κυκλοφορία ή παραμένει μεταβάλλοντας τη δομή της υπάρχουσας μεσοκυττάριας ουσίας.

### β. Μembrάνη του Bruch

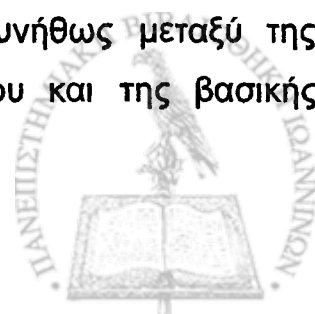
Όπως αναφέρθηκε ήδη, η μεμβράνη του Bruch βρίσκεται ανάμεσα στο ΜΕΑ και τον χοριοειδή. Αποτελείται από πέντε στιβάδες :

- Βασική μεμβράνη του ΜΕΑ
- Έσω κολλαγόνος στιβάδα
- Παχύτερη ζώνη ελαστικών ινών
- Εξωτερική κολλαγόνος στιβάδα
- Βασική στιβάδα του εξωτερικού τμήματος των χοριοτριχοειδών

Η αρχιτεκτονική της δομή επιτρέπει υγρό και προϊόντα μεταβολισμού του αμφιβληστροειδούς να περνούν στο χοριοειδή και θρεπτικά συστατικά προερχόμενα από τον χοριοειδή να εισέρχονται στον αμφιβληστροειδή. Όπως και οι υπόλοιποι σχηματισμοί έτσι και η μεμβράνη του Bruch, με την πάροδο του χρόνου, παρουσιάζει μεταβολές τόσο στη δομή όσο και στη χημική της σύσταση, που παίζουν σημαντικό ρόλο σε πολλές διαταραχές της ωχράς (19).

Αρχικά, παρατηρείται αύξηση του πάχους της μεμβράνης. Καθώς η λειτουργία των κυττάρων του μελαγχρόου επιθηλίου βλάπτεται μερικώς με την ηλικία, λιποφουσκίνη και άλλα μεμβρανώδη υπολείμματα συγκεντρώνονται στη βάση των κυττάρων του μελαγχρόου επιθηλίου ή εναποτίθενται ως θεμέλια ουσία σε στιβάδες κατά μήκος της μεμβράνης του Bruch. Το εναποτιθέμενο αυτό υλικό ανάλογα με τη μορφή του ονομάζεται θεμέλιες πολυστιβαδικές εναποθέσεις (Basal lamina deposits) ή θεμέλιες γραμμοειδείς εναποθέσεις (Basal linear deposits) και αποτελούνται από κολλαγόνο IV, λαμινίνη, κυστικές άμορφες δομές και φιμπρονεκτίνη (20,21).

Οι θεμέλιες πολυστιβαδικές εναποθέσεις, εντοπίζονται συνήθως μεταξύ της κυτταρικής μεμβράνης των κυττάρων του μελαγχρόου επιθηλίου και της βασικής





μεμβράνης τους, ενώ κύριο συστατικό τους είναι το κολλαγόνο IV. Η εμφάνισή τους δεν συνδέεται συνήθως με την ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς.

Οι θεμέλιες γραμμοειδείς εναποθέσεις, εντοπίζονται έξω από τη βασική μεμβράνη του ΜΕΑ, στην έσω κολλαγόνο στιβάδα της μεμβράνης του Bruch. Έχουν τη τάση να προκαλούν διάσταση (αποκόλληση) μεταξύ αυτών και του υπολοίπου της μεμβράνης και όταν η διάσταση αυτή είναι διάχυτη και εκτεταμένη τότε αντιστοιχεί κλινικά στην αποκόλληση του μελαγχρόου επιθηλίου.

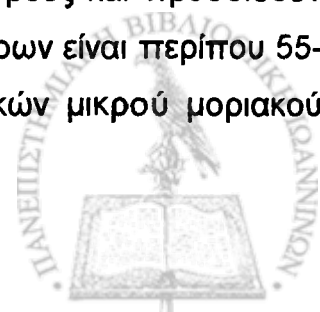
Χημικές μεταβολές και εκφυλιστικές αλλοιώσεις των κολλαγόνων ινών έχουν παρατηρηθεί ως αποτέλεσμα των δομικών μεταβολών της μεμβράνης του Bruch (22). Έτσι η προϊούσα γλυκοζυλίωση με τα προϊόντα της προωθεί την δημιουργία “σταυροσυνδέσεων” (cross-linking), με συνέπεια την ελάττωση του μεγέθους των πόρων της εξωκυττάριας ουσίας και κατ’ επέκταση της διαπερατότητάς της.

Επιπλέον, ιστολογική ανάλυση της μεμβράνης του Bruch έδειξε αύξηση της εναπόθεσης λιπιδίων με την πάροδο της ηλικίας, ιδίως αντίστοιχα προς τον οπίσθιο πόλο και λιγότερο στην περιφέρεια. Το είδος των λιπιδίων που παρατηρήθηκε ήταν κυρίως ουδέτερα λιπίδια με αυξημένη αναλογία φωσφολιπιδίων, ενώ η προέλευσή τους αποδείχθηκε ότι ήταν κυτταρική και συγκεκριμένα από τα κύτταρα του μελαγχρόου επιθηλίου, και όχι από την αιματική κυκλοφορία. Η αύξηση των λιπιδίων στη μεμβράνη του Bruch έχει ως αποτέλεσμα το σχηματισμό ενός υδρόφοβου φραγμού που εμποδίζει τη διέλευση υγρού από τον αμφιβληστροειδή στο χοριοειδή, προκαλώντας αποκόλληση του μελαγχρόου επιθηλίου. Επιπλέον, η υδρόφοβη πλέον μεμβράνη του Bruch εμποδίζει και την διέλευση θρεπτικών συστατικών από τη χοριοειδική κυκλοφορία στο μελάγχρουν επιθήλιο και τον αμφιβληστροειδή σχηματίζοντας φραγμό.

Μία επιπρόσθετη μεταβολή που συμβαίνει στη μεμβράνη του Bruch με την ηλικία είναι η ασβεστοποίηση. Αυτή αφορά κυρίως το ελαστικό πέταλο της μεμβράνης, καθιστώντας την λιγότερο εύκαμπτη και επιρρεπή σε ρήξεις.

#### γ. Χοριοειδική κυκλοφορία

Ο χοριοειδής αποτελεί ένα πολύπλοκο σύστημα αγγείων σε υπόβαθρο συνδετικού ιστού. Το πάχος του κυμαίνεται από 0,1 σε 0,3 χιλιοστά. Στο εσώτερο τμήμα αυτού βρίσκονται τα χοριοτριχοειδή, που φέρουν πολλαπλούς πόρους και προσδίδουν στο επίπεδο αυτό μία λοβώδη αρχιτεκτονική. Η διάμετρος των πόρων είναι περίπου 55-60nm και επιτρέπει την παθητική διέλευση υγρού και συστατικών μικρού μοριακού βάρους.



Όπως και τα υπόλοιπα στοιχεία έτσι και ο χοριοειδής υπόκειται σε αλλαγές με την πάροδο της ηλικίας. Έτσι με το γήρας παρατηρείται ελάττωση του αριθμού και της πυκνότητας των χοριοτριχοειδών με συνοδό αύξηση των μεταξύ τους διαστημάτων. Τα διαστήματα αυτά από 25% του χώρου που καταλαμβάνουν σε νεαρή ηλικία ανέρχονται στο 60% με το γήρας (23).

Επιπρόσθετα, με το χρόνο, παρατηρείται στένωση του αυλού των χοριοτριχοειδών, γεγονός που συμβάλλει στην επερχόμενη δυσλειτουργία του μελαγχρόου επιθηλίου λόγω μειωμένης αιμάτωσης.

Όλες οι παραπάνω μεταβολές που προκύπτουν με την ηλικία καθιστούν το σύμπλεγμα μελάγχρουν επιθήλιο-μεμβράνη του Bruch-χοριοτριχοειδή πιο ευάλωτο στην πρόκληση παθήσεων με σημαντικότερη την ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς που είναι το αντικείμενο της μελέτης μας.

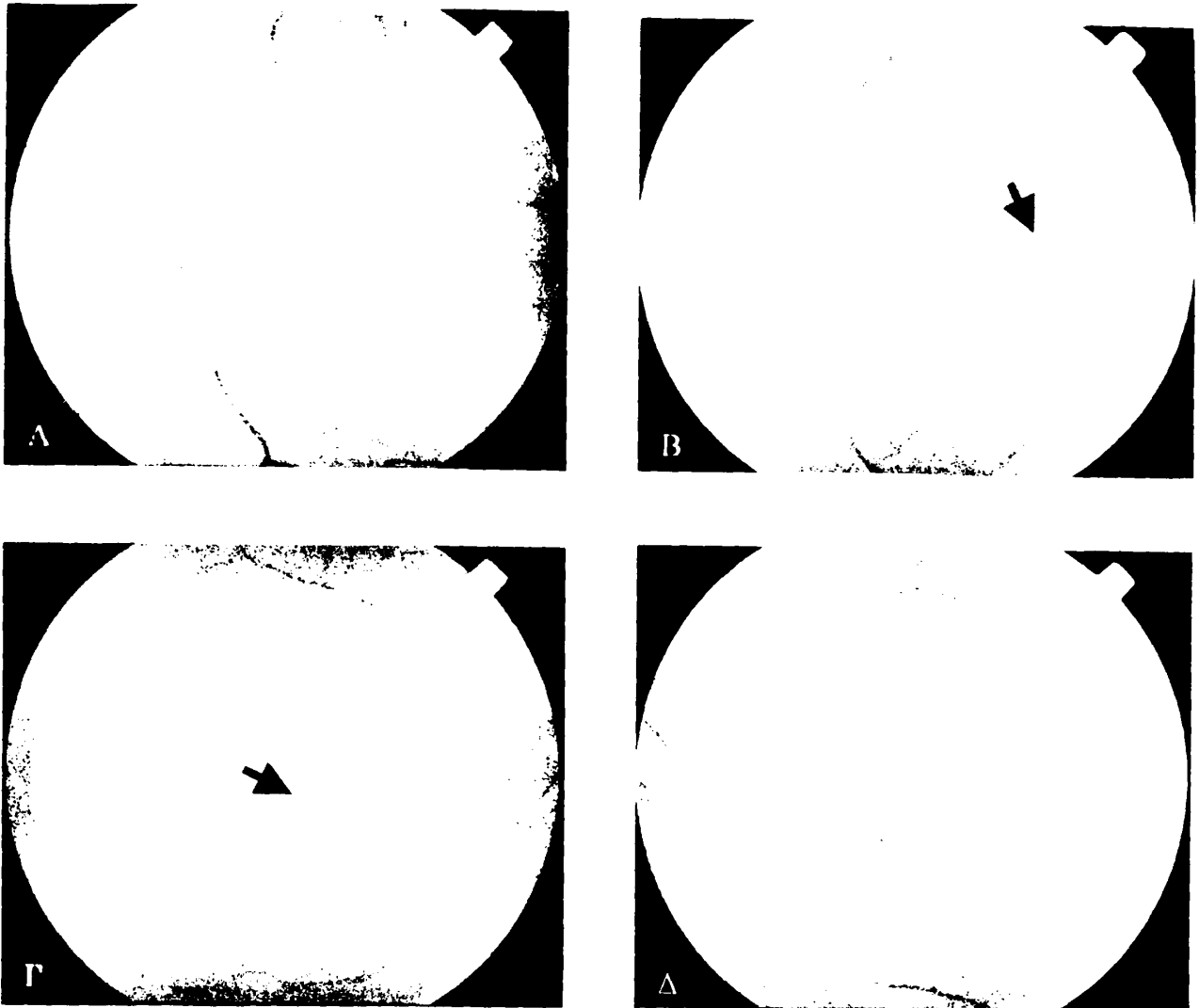
##### 5. Ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς – περιγραφή της νόσου

Η ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς [ΗΕΩ] (Age-related macular degeneration: AMD) αποτελεί το κυριότερο αίτιο μη ανατρέψιμης σοβαρής απώλειας της κεντρικής όρασης στο δυτικό κόσμο σε άτομα ηλικίας μεγαλύτερης των 60 ετών. Η συχνότητά της αυξάνεται με την ηλικία.

Γενικά, με τον όρο ηλικιακή ωχροπάθεια (Age-related maculopathy: ARM), εννοούμε την κατάσταση κατά την οποία μία ή περισσότερες από τις παρακάτω ανωμαλίες είναι παρούσες στην περιοχή της ωχράς (Εικ.6).

- Μαλακά drusen: κιτρινωπές εναποθέσεις, μεγέθους  $>63\mu\text{m}$  ανάμεσα στο μελάγχρουν επιθήλιο και τη μεμβράνη του Bruch
- Υπέρχρωση ή αποχρωματισμός του μελαγχρόου επιθηλίου
- Ατροφική εκφύλιση, γνωστή ως γεωγραφική ατροφία, εννοώντας μία καλώς αφοριζόμενη ατροφία του μελαγχρόου επιθηλίου και των χοριοτριχοειδών
- Νεοαγγειακή εκφύλιση της ωχράς, με την παρουσία χοριοειδικής νεοαγγείωσης, ορώδους ή αιμορραγικής αποκόλλησης του μελαγχρόου επιθηλίου με τελικό επακόλουθο σχηματισμό ουλώδους ιστού.





**Εικ. 6.** Διαφορετικοί τύποι κλινικής εμφάνισης της ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς κηλίδας.  
**A.** Μαλακά ευμεγέθη drusen, **B.** Υπέρχρωση του μελαγχρόου επιθηλίου (βέλος),  
**Γ.** Ατροφική εκφύλιση, διαγράφονται τα υποκείμενα μεγάλα αγγεία του χοριοειδούς (βέλος)  
**Δ.** Χοριοειδική αιμορραγία

Μετά από πολλές προσπάθειες των ερευνητών στο παρελθόν για τον καθορισμό ενός γενικώς αποδεκτού ορισμού της ηλικιακής ωχροπάθειας, κατέληξαν το 1995 σε μία διεθνή κατάταξη της, βασισμένη σε έγχρωμες φωτογραφίες του βυθού χωρίς να λαμβάνεται υπόψη η οπτική οξύτητα (24). Το σύστημα αυτό προσδιορίζει ως ηλικιακή ωχροπάθεια όλες τις ορατές εκδηλώσεις της πάθησης και όχι μόνο την ατροφική ή νεοαγγειακή ωχροπάθεια, που θεωρούνται τελικά στάδια της νόσου. Επίσης από τους όρους ηλικιακή ωχροπάθεια ή ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς πρέπει να εξαιρεθούν άλλες αλλοιώσεις του οπίσθιου πόλου όπως τραύμα, υψηλή μυωπία, αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς, χοριοαμφιβληστροειδικές φλεγμονές, κ.ά.

Όπως αναφέραμε νωρίτερα, με τον όρο ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς, περιλαμβάνεται ένα πλήθος μεταβολών στον οπίσθιο πόλο του βυθού σε διάφορα

επίπεδα (αμφιβληστροειδής- μελάγχρουν επιθηλίο-χοριοειδής), που χρήζει ορισμένων διευκρινήσεων προκειμένου να μελετηθεί κλινικά.

Συγκεκριμένα, στην κλινική πράξη η ΗΕΩ διαχωρίζεται σε δύο μορφές: την ξηρά και την εξιδρωματική.

Η ξηρά περιλαμβάνει την ύπαρξη drusen και τη γεωγραφική ατροφία στην περιοχή της ωχράς, ενώ η εξιδρωματική χαρακτηρίζεται από την ανάπτυξη χοριοειδικής νεοαγγείωσης.

Η ύπαρξη drusen συνδυάζεται συνήθως με καλή οπτική οξύτητα και ελάχιστη μόνο κλινική συμπτωματολογία, σε αντίθεση με την εξιδρωματική που στην πλειονότητα των περιπτώσεων οδηγεί σε δραματική πτώση της όρασης.

Όσον αφορά στην εξελικτική της πορεία, η νόσος παρουσιάζει δύο στάδια: το πρώιμο και το όψιμο.

Στο πρώιμο στάδιο παρατηρούμε drusen σε συνδυασμό ή όχι με διαταραχές της χρωστικής στην περιοχή της ωχράς, ενώ στο όψιμο στάδιο αναπτύσσεται χοριοειδική νεοαγγείωση και συγχρόνως είναι δυνατόν να παρατηρηθούν αποκόλληση, ρήξεις του μελαγχρόου επιθηλίου ή και γεωγραφική ατροφία. Στη συνέχεια θα αναφερθούμε στον καθένα από τους παραπάνω φαινοτύπους ξεχωριστά (25).

#### α. Drusen

Η παρουσία των Drusen, αποτελεί κοινό φαινόμενο σε άτομα ηλικίας μεγαλύτερα των 65 ετών. Με την κλινική οφθαλμοσκόπηση ανιχνεύονται στο 15 με 30% των περιπτώσεων και ενώ παρουσιάζουν μεγάλη ποικιλία στη μορφολογία, το μέγεθος και τη σύστασή τους, εμφανίζουν υψηλό βαθμό συμμετρίας μεταξύ των δύο οφθαλμών του ίδιου ατόμου.

Σύμφωνα με τις δύο κυρίαρχες θεωρίες τα drusen προέρχονται είτε

- από τα κύτταρα του μελαγχρόου επιθηλίου
- είτε από τα χοριοτριχοειδή

Όπως αναφέραμε πιο πάνω στις μεταβολές των ιστών με τη γήρανση, η λειτουργικότητα των κυττάρων του μελαγχρόου επιθηλίου βλάπτεται εξαιτίας της αυξανόμενης συγκέντρωσης λιποφουσκίνης εντός αυτών και στην επακόλουθη μειωμένη ενζυμική τους δραστηριότητα. Έτσι παραπροϊόντα μεταβολισμού των εξωτερικών τμημάτων των φωτουποδοχέων και αποβαλλόμενη λιποφουσκίνη συγκεντρώνονται κατά μήκος της μεμβράνης του Bruch σχηματίζοντας τα drusen. Καθώς ιστολογικές και βιοχημικές μελέτες των εν λόγω ιστών απέδειξαν υπεροχή των

ουδέτερων λιπιδίων και φωσφολιπιδίων, καθίσταται πιο πιθανή η υπόθεση προέλευσής τους από τα κύτταρα του μελαγχρόου επιθηλίου (19,20,21).

Υποστηρικτές της δεύτερης θεωρίας, προτείνουν την αγγειακή προέλευση των drusen, καθώς απέδειξαν ως κύριο συστατικό των κυστικών σχηματισμών των εναποθέσεων τη χοληστερόλη (26). Παρόμοιες ηλικιακές μεταβολές παρατηρούνται και κατά την αρτηριοσκλήρυνση.

Πιθανόν, τελικά τα drusen να έχουν διπλή προέλευση τόσο αγγειακή όσο και από τα κύτταρα του μελαγχρόου επιθηλίου, η δε σύστασή τους σε κάθε άτομο να εξαρτάται από τον βαθμό επίδρασης των ηλικιακών μεταβολών των αγγείων και του μελαγχρόου επιθηλίου.

Κλινικά, τα drusen του οπισθίου πόλου του οφθαλμού διακρίνονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες.

i) Τα σκληρά drusen είναι συνήθως μικρά (< 50μm), κιτρινωπά και σαφώς αφοριζόμενα, μεταξύ της βασικής μεμβράνης των κυττάρων του μελαγχρόου επιθηλίου και της έσω κολλαγόνου σπιβάδας της μεμβράνης του Bruch. Αποτελούν εντοπισμένη συγκέντρωση υαλίνης ουσίας πάνω από την οποία το MEA φαίνεται λεπτότερο. Εμπεριέχουν πολύ μικρό βαθμό επικινδυνότητας για την πρόοδο της ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς και πολλοί συγγραφείς τα θεωρούν "φυσιολογικές" ηλικιακές μεταβολές. Συνήθως η οπτική οξύτητα παραμένει αμετάβλητη (ARMD Study Group 1995). Ωστόσο, πρόσφατες μελέτες (Beaver Dam Eye Study), υποστηρίζουν ότι η παρουσία πάνω από οκτώ σκληρών drusen συνδέεται σε μεγάλο ποσοστό με την εμφάνιση μαλακών drusen ή φαινοτύπου τελικού σταδίου της νόσου μέσα στα επόμενα δέκα χρόνια (27).

ii) Τα μαλακά drusen είναι μεγαλύτερα (>64μm), κιτρινωπά, ασαφώς περιγεγραμμένα, με την ίδια εντόπιση. Όταν το μέγεθός τους ξεπεράσει τα 500μm, τότε η περιοχή δίνει την εικόνα αποκόλλησης του μελαγχρόου επιθηλίου. Εκτεταμένες εστίες αποκόλλησης του μελαγχρόου επιθηλίου δημιουργούνται επίσης όταν μεγάλα μαλακά drusen συρρέουν σε ομάδες, είναι δε σημείο κακής πρόγνωσης που συνδέεται σε υψηλό ποσοστό με την πρόοδο της νόσου και την εμφάνιση όψιμου σταδίου της ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς. Είναι πιθανή ωστόσο και η αυτόματη εξαφάνιση κάποιων drusen που αφήνει στη θέση τους ατροφικές περιοχές των εξωτερικών τμημάτων των φωτουποδοχέων, των κυττάρων του μελαγχρόου επιθηλίου και των χοριοτριχοειδών (γεωγραφική ατροφία) (21).



Εντοπιζόμενα στην περιοχή της ωχράς, είναι δυνατόν να παραμείνουν για πολλά χρόνια ασυμπτωματικά ή στα πρώιμα στάδια οι ασθενείς να παρουσιάσουν μεταμορφωσία. Προοδευτική πτώση της οπτικής οξύτητας επέρχεται όταν προκαλέσουν πρόοδο της νόσου με αύξηση του μεγέθους ή του αριθμού τους, ατροφία ή υποχωρική νεοαγγειακή μεμβράνη.

Εκτός από τις δύο παραπάνω μεγάλες κλινικά κατηγορίες υπάρχουν και άλλες πιο ειδικές οι οποίες είναι λιγότερο ή και καθόλου διακριτές οφθαλμοσκοπικά. Αυτές είναι οι παρακάτω (20):

iii) Τα θεμέλια πολυστιβαδικά drusen, αποτελούν μία ειδική ποικιλία drusen που εντοπίζονται μεταξύ της κυτταρικής και της βασικής μεμβράνης των κυττάρων του μελαγχρόου επιθηλίου. Συγκεκριμένα, πρόκειται για πολυάριθμα, μικρά οζίδια που αντιστοιχούν σε παχύνσεις υαλίνης της βασικής μεμβράνης των κυττάρων του μελαγχρόου επιθηλίου. Μπορεί να συνοδεύονται από ειδικές βλάβες στην ωχρά όπως συγκέντρωση κιτρινωπού υποαμφιβληστροειδικού υγρού.

iv) Τα θεμέλια γραμμοειδή drusen, εντοπίζονται μεταξύ της έσω κολλαγόνου στιβάδας της μεμβράνης του Bruch και της βασικής μεμβράνης των κυττάρων του μελαγχρόου επιθηλίου. Η εντόπισή τους γίνεται μόνο ιστολογικά. Αποτελούνται από υδατάνθρακες, συνήθως ως τμήμα γλυκοπρωτεϊνών. Επιπλέον, στη σύστασή τους έχουν ανιχνευτεί και δύο γλυκοζαμινογλυκάνες, η θειϊκή χονδροϊτίνη και η θειϊκή ηπαράνη, με την τελευταία να ανιχνεύεται μόνο σε ασθενείς με ηλικιακή εκφύλιση ωχράς.

v) Τα δικτυωτά drusen, σχηματίζουν ένα ομοιόμορφο δίκτυο στον οπίσθιο πόλο. Το ακριβές μορφολογικό τους υπόβαθρο δεν είναι ακόμα γνωστό, αλλά πιθανολογείται ότι προέρχονται από ινώδη διεύρυνση του μεσοτριχοειδικού ιστού προς την έσω στιβάδα της μεμβράνης του Bruch (για το λόγο αυτό και πολλοί ερευνητές τα ονόμασαν δικτυωτά ψευδο-drusen) καθώς πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι το υπόβαθρο σχηματισμού τους είναι μεταβολές στην έσω μεμβράνη του Bruch. Επιπλέον, σύμφωνα με προκαταρκτικές μελέτες, τα δικτυωτά drusen συνδέονται περισσότερο με γεωγραφική ατροφία παρά με εξιδρωματικές εκδηλώσεις της ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς.

Γενικά τα drusen είναι δυνατόν να υποστούν αυτόματες δυναμικές μεταβολές όπως:

- Τα σκληρά drusen μπορεί να μεγαλώσουν και να μεταμορφωθούν σε μαλακά



- Τα μαλακά drusen μπορεί να μεγαλώσουν ή να σχηματίσουν ομάδες προκαλώντας αποκόλληση του μελαγχρόου επιθηλίου
- Επασβέστωση του υλικού τους (κρύσταλλοι χοληστερόλης) που προσδίδουν απαστράπτουσα εικόνα οφθαλμοσκοπικά.
- Αυτόματη υποχώρηση είναι επίσης πιθανή και πρόκειται για διαδικασία φαγοκυττάρωσης, αποδόμησης και απομάκρυνσης των drusen στη χοριοειδική κυκλοφορία.

Τέλος, υπάρχει και μία άλλη κατηγορία των περιφερικών drusen, τα οποία όμως δεν αποτελούν προδιαθεσικό παράγοντα για την εμφάνιση ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς.

### β. Διαταραχές της χρωστικής στην ωχρά (υπέρχρωση – αποχρωματισμός)

Οι διαταραχές της χρωστικής στην ωχρά μπορούν να συνδυάζονται με όλες της μορφές της ηλικιακής ωχροπάθειας. Οι διαταραχές αυτές αφορούν αυξημένη ή ελαττωμένη συγκέντρωση χρωστικής.

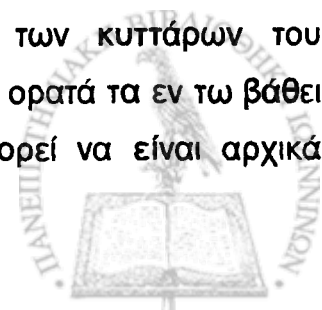
Η εστιακή υπέρχρωση στην περιοχή της ωχράς μπορεί να οφείλεται σε αυξημένη συγκέντρωση μελανίνης, σε πολλαπλασιασμό των κυττάρων του μελαγχρόου επιθηλίου ή σε μετανάστευση χρωστικοφόρων κυττάρων που εντοπίζεται είτε υποαμφιβληστροειδικά είτε στα εξωτερικά στρώματα του αμφιβληστροειδούς.

Η παρουσία υπέρχρωσης στην ωχρά αποτελεί σημαντικό παράγοντα επικινδυνότητας στην πρόκληση χοριοειδικής νεοαγγείωσης. Ειδικότερα, έχει αναφερθεί ότι συνδυάζεται με σημεία αναστόμωσης μεταξύ αγγείων του αμφιβληστροειδούς και χοριοειδικών νεοαγγείων (28), που ονομάζονται “εν τω βάθει αμφιβληστροειδικά ανώμαλα συμπλέγματα” ή “αμφιβληστροειδική αγγειωματώδης υπερπλασία” (retinal angiomatous proliferation: RAP) και συνδέεται με ηλικιακή εκφύλιση ωχράς κακής πρόγνωσης (29).

Ο εστιακός αποχρωματισμός στην περιοχή της ωχράς εντοπίζεται σε περιοχές λέπτυνσης του μελαγχρόου επιθηλίου ύπερθεν των drusen ή σε περιοχές με γεωγραφική ατροφία.

### γ. Γεωγραφική ατροφία

Η γεωγραφική ατροφία χαρακτηρίζεται από απουσία των κυττάρων του μελαγχρόου επιθηλίου και των χοριοτριχοειδών, έτσι ώστε να είναι ορατά τα εν τω βάθει μεγάλα αγγεία του χοριοειδούς στην περιοχή της ωχράς. Μπορεί να είναι αρχικά



πολυεστιακή, εκτεινόμενη παραωχρικά, ή εξαρχής να έχει υποβοθρική εντόπιση. Λόγω της τροφικής σύνδεσης μεταξύ των τριών στρωμάτων, νευροαμφιβληστροειδής-μελάγχρουν επιθηλίο-χοριοειδοειδή, η ατροφία του ενός οδηγεί σε αποδιοργάνωση και ατροφία των υπολοίπων.

Στην συνεστιακή laser οφθαλμοσκόπηση σάρωσης (confocal SLO) σημειώνεται απουσία αυτοφθορισμού εξαιτίας της ατροφίας των κυττάρων του μελαγχρόου επιθηλίου και της έλλειψης λιποφουσκίνης, ενώ στα όρια της γεωγραφικής ατροφίας υπάρχει έντονη υπέρχρωση εξαιτίας του πολλαπλασιασμού των κυττάρων του μελαγχρόου επιθηλίου και της φαγοκύττωσης της απελευθερούμενης μελανίνης και λιποφουσκίνης.

Ο τύπος αυτός ατροφίας της ωχράς μπορεί να συμβαίνει πρωτοπαθώς, ως προχωρημένη μορφή ξηράς ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς ή ακολούθως άλλων μορφών ηλικιακής ωχροπάθειας όπως:

- Υποχώρηση αποκόλλησης του μελαγχρόου επιθηλίου, ορώδης ή αιμορραγική
- Αυξημένη συγκέντρωση λιποφουσκίνης στα κύτταρα του μελαγχρόου επιθηλίου με συνοδό ατροφία τους
- “εξαφάνιση” μαλακών drusen
- υποστροφή χοριοειδικής νεοαγγειακής μεμβράνης
- ρήξεις του μελαγχρόου επιθηλίου

Παρόλο που η χοριοειδική νεοαγγείωση αποτελεί την πιο συχνή μορφή προχωρημένου σταδίου ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς υπάρχει ωστόσο ένα ποσοστό 20% των ασθενών σε τελικό στάδιο, που υποφέρουν από σοβαρή απώλεια της όρασης εξαιτίας γεωγραφικής ατροφίας (30).

#### δ. Χοριοειδική νεοαγγείωση

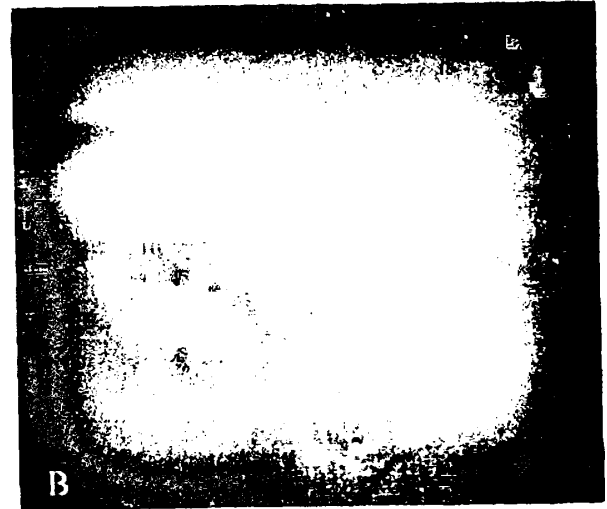
Η χοριοειδική νεοαγγείωση δεν αποτελεί ειδικό χαρακτηριστικό της ηλικιακής ωχροπάθειας, αλλά εμφανίζεται σε πλήθος αμφιβληστροειδικών και χοριοειδικών παθήσεων.

Ο σχηματισμός ινοαγγειακής μεμβράνης κάτω από το μελάγχρουν επιθηλίο και τον αμφιβληστροειδή στην περιοχή της ωχράς οδηγεί σε σημαντικές διαταραχές της κεντρικής όρασης. Περίπου ένα ποσοστό 80-85% των ασθενών με ηλικιακή εκφύλιση ωχράς παρουσιάζουν πτώση της οπτικής οξύτητας εξαιτίας του σχηματισμού χοριοειδικής νεοαγγειακής μεμβράνης.





Συγκεκριμένα, νεοαγγεία προερχόμενα από τα χοριοτριχοειδή, διαπερνούν περιοχές βλάβης της μεμβράνης του Bruch και επεκτείνονται είτε κάτω από το μελαγχρουν επιθηλίο είτε κάτω από το νευροαμφιβληστροειδή. Τα νεοαγγεία αυτά περιβάλλονται στην πορεία από ινώδη ιστό (πολλαπλασιαζόμενους ινοβλάστες) και σχηματίζουν ινοαγγειακές μεμβράνες (Εικ. 7).



Εικ. 7. Σχηματισμός υπαμφιβληστροειδικής ινοαγγειακής μεμβράνης.

A. Νεοαγγεία διαπερνούν περιοχές βλάβης της μεμβράνης του Bruch (βέλος),

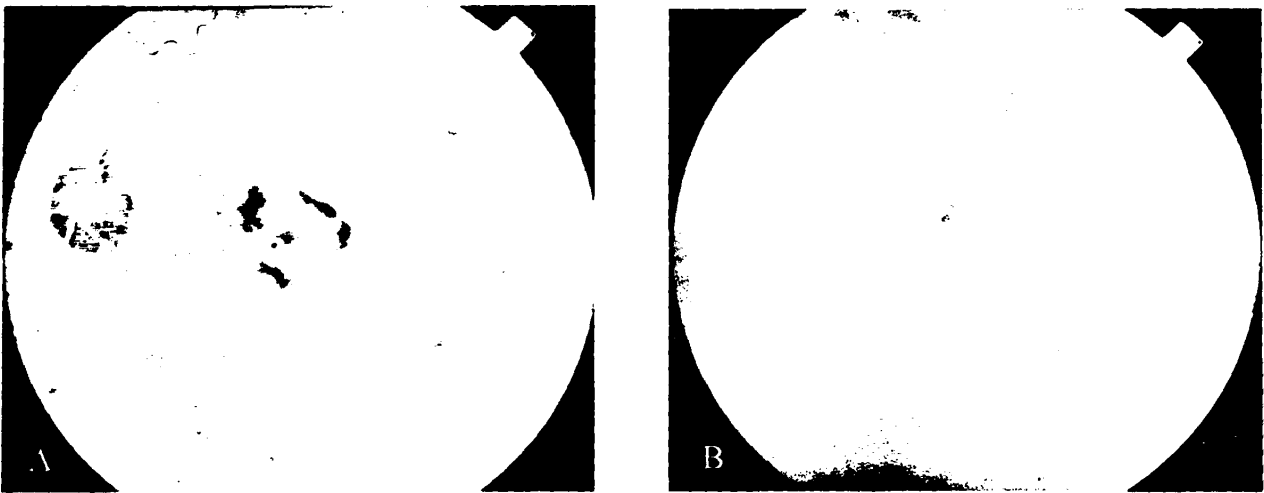
B. Σχηματισμός ινοαγγειακής μεμβράνης όπως φαίνεται κλινικά στην περιοχή της ωχράς (βέλος)

Οφθαλμοσκοπικά, μπορεί να εμφανίζονται ως γκριζωπή υπέγερση των εν τω βάθει στρωμάτων του αμφιβληστροειδούς με συνοδό αποκόλληση του νευροαμφιβληστροειδούς. Το γκριζωπό χρώμα πιθανόν να οφείλεται σε υπερπλασία των κυττάρων του μελαγχρού επιθηλίου που συμβαίνει τοπικά ως απάντηση στη νεοαγγείωση. Άλλα σημεία που υποδεικνύουν έμμεσα την παρουσία νεοαγγειακών μεμβρανών είναι το ορώδες ή αιμορραγικό οίδημα στην περιοχή της ωχράς, αιμορραγίες (υπο- ή ενδοαμφιβληστροειδικές), σκληρά εξιδρώματα και αποκόλληση του μελαγχρού επιθηλίου. Επίσης ακτινωτές πτυχές του νευροαμφιβληστροειδούς μπορούν να προκύψουν από μηχανικές συσπάσεις του νεοαγγειακού συμπλέγματος και να υποδηλώνουν και αυτές την ύπαρξη νεοαγγειακής μεμβράνης. Πιο σπάνιες μορφές, που συνοδεύονται από αιφνίδια απώλεια της οπτικής οξύτητας, είναι η αιμορραγία υαλοειδούς και η μαζική υποαμφιβληστροειδική αιμορραγία που οφείλονται σε ρήξεις του νεοαγγειακού θυσάνου.



Θεμέλιος λίθος στη διάγνωση χοριοειδικών νεοαγγειακών μεμβρανών είναι η φλουροαγγειογραφία. Σύμφωνα με τα φλουροαγγειογραφικά ευρήματα, διακρίνονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες: **κλασσικές** και **κρύφιας**.

Ιστολογικά, οι **κλασσικές** νεοαγγειακές μεμβράνες εντοπίζονται ανάμεσα στο μελάγχρουν επιθήλιο και τον νευροαμφιβληστροειδή. Στη φλουροαγγειογραφία κατά την αρχική φάση εμφανίζονται με σαφώς περιγεγραμμένη δαντελοειδή παρυφή που σχηματίζεται λόγω της πρώιμης πλήρωσης των νεοαγγείων από την χρωστική (φλουροοσκεΐνη). Με την πάροδο του χρόνου αυξάνεται ο φθορισμός τόσο σε έκταση όσο και σε ένταση (υπερφθορισμός), και στις όψιμες φάσεις παρατηρείται διαφυγή της χρωστικής που ασαφτοποιεί τα όρια της νεοαγγειακής μεμβράνης (Εικ. 8).



Εικ. 8. Κλασσική υποβοθριακή χοριοειδική νεοαγγειακή μεμβράνη σε μέση (A) και όψιμη (B) φάση της φλουροαγγειογραφίας.

Υποφθορισμός προκύπτει σε περιπτώσεις που η μεμβράνη καλύπτεται από αιμορραγία, εξιδρώματα ή χρωστική.

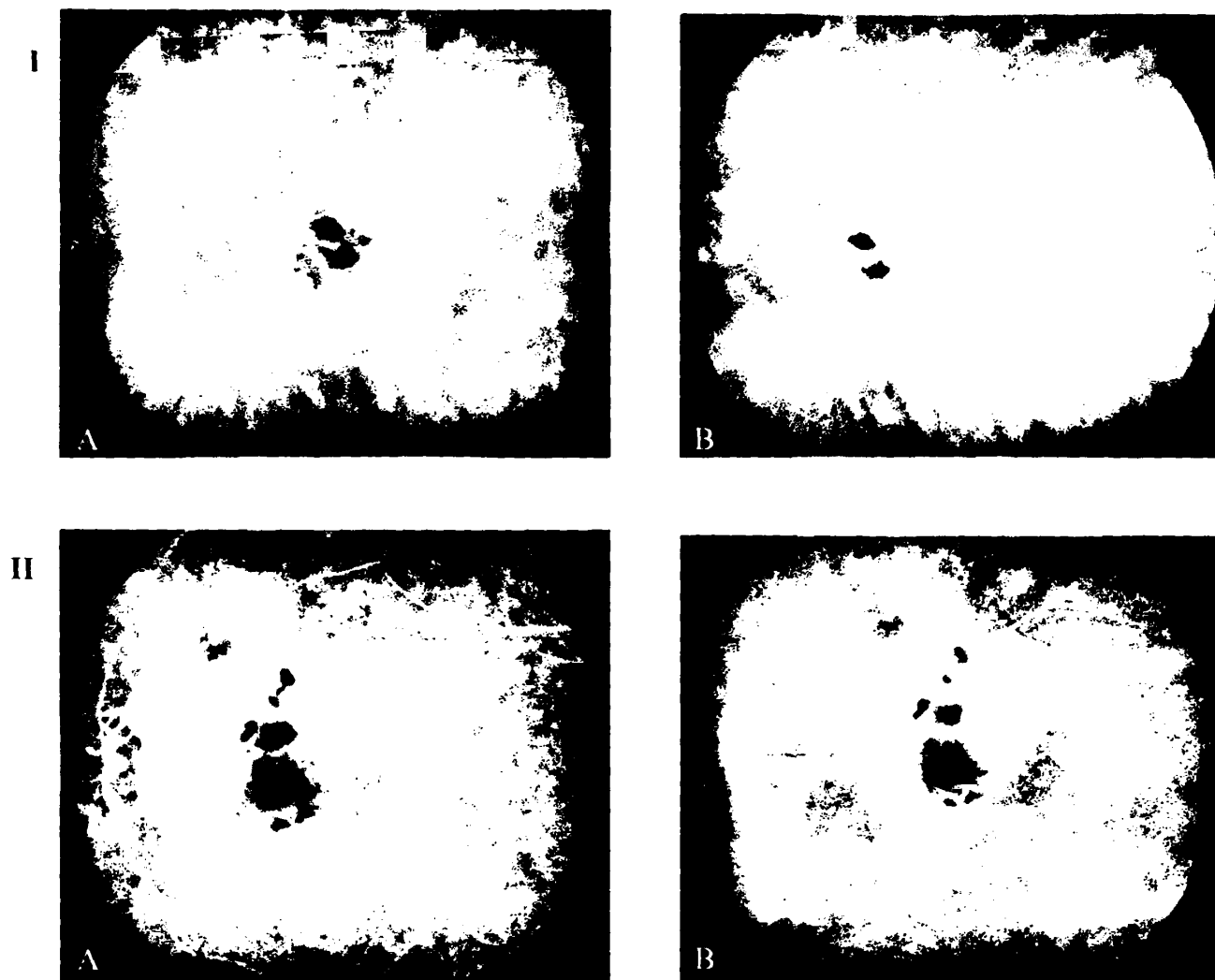
Στην περίπτωση της κρύφιας νεοαγγειακής μεμβράνης ο υπερφθορισμός δεν αποκαλύπτει όλη την έκταση της νεοαγγείωσης. Ιστολογικά εντοπίζεται ανάμεσα στη μεμβράνη του Bruch και το μελάγχρουν επιθήλιο. Σύμφωνα με τα φλουροαγγειογραφικά ευρήματα, διακρίνονται δύο επιμέρους τύποι (Εικ. 9) (31):

1. ινοαγγειακή αποκόλληση του μελαγχρού επιθηλίου
2. καθυστερημένη διαφυγή από απροσδιόριστη πηγή

Ο πρώτος τύπος πρόκειται για ινοαγγειακή μεμβράνη η οποία συνοδεύεται από αποκόλληση του μελαγχρού επιθηλίου. Στην αρχική φάση, μέσα στα πρώτα ένα με



δύο λεπτά μετά την έγχυση της χρωστικής, εμφανίζεται σικτός υπερφθορισμός χωρ σαφή όρια, ενώ στις όψιμες φάσεις παρατηρείται διαφυγή της χρωστικής και παραμον του υπερφθορισμού .



**Εικ. 9.** Κρύφια νεοαγγειακή μεμβράνη.

I. Ινοαγγειώδης αποκόλληση του μελαγχρόου επιθηλίου  
(A. μέση και B. όψιμη φάση φλουροαγγειογραφίας)

II. A. Μέση φάση φλουροαγγειογραφίας σε περίπτωση κρύφιας μεμβράνης με όψιμη διαφυγή (B) από μη ακριβώς καθορισμένη εστία

Ο δεύτερος τύπος χαρακτηρίζεται από απουσία ή ελάχιστο υπερφθορισμό στις πρώιμες φάσεις με ασαφή όρια, ο οποίος όμως γίνεται εμφανής ή εντονότερος πλησιάζοντας το πέρας της φλουροαγγειογραφίας. Αποκόλληση του μελαγχρόου επιθηλίου δεν παρατηρείται.

Είναι σύνηθες φαινόμενο η ταυτόχρονη παρουσία κλασσικού και κρύφιου στοιχείου στην ίδια νεοαγγειακή μεμβράνη. Στην περίπτωση αυτή όταν το κλασσικό στοιχείο καταλαμβάνει περισσότερο από 50% της βλάβης τότε η νεοαγγειακή μεμβράνη



ονομάζεται “κυρίως κλασσική”, ενώ όταν είναι λιγότερο από 50% ονομάζεται “ελάχιστα κλασσική”.

Επιπρόσθετα, είναι δυνατόν στην πορεία ένα ποσοστό του κρύφιου στοιχείου να μετατραπεί σε κλασσικό όταν νεοαγγεία αρχικά βρισκόμενα κάτω από το μελάγχρουν επιθήλιο επεκταθούν κάτω από τον νευροαμφιβληστροειδή.

Γενικά, η ακριβής οριοθέτηση του κλασσικού και κρύφιου τμήματος μιας νεοαγγειακής μεμβράνης είναι ιδιαίτερα δυσχερής λόγω της ταυτόχρονης παρουσίας αιμορραγίας, χρωστικής ή αποκόλλησης του μελάγχρου επιθηλίου.

Μια ιδιαίτερη μορφή εξιδρωματικής ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς είναι οι χοριοαμφιβληστροειδικές αναστομώσεις στα πλαίσια της αμφιβληστροειδικής αγγειωματώδους υπερπλασίας (RAP). Πρόκειται για νεοαγγεία που αναπτύσσονται αρχικά στον νευροαμφιβληστροειδή και στη συνέχεια επεκτείνονται κάτωθεν αυτού με πορεία προς τον χοριοειδή. Στο τελικό στάδιο της πορείας αυτής ενώνονται με αντίστοιχα νεοαγγεία του χοριοειδούς και σχηματίζονται χοριοαμφιβληστροειδικές αναστομώσεις που συνήθως συνδυάζονται με αποκόλληση του μελαγχρού επιθηλίου. Αναφέρεται ότι η μορφή αυτή νεοαγγείωσης είναι ιδιαίτερα ανθεκτική σε κάθε μορφή θεραπείας (29).

#### Αιτιολογία της χοριοειδικής νεοαγγείωσης

Αν και το έναυσμα για το σχηματισμό χοριοειδικής νεοαγγείωσης παραμένει άγνωστο, διάφορες θεωρίες έχουν διατυπωθεί, οι οποίες αποδίδουν το αίτιο σε διαφορετική βάση: γενετικούς παράγοντες, “γήρανση” των ιστών και ιδιαίτερα των κυττάρων του μελαγχρού επιθηλίου, ισχαιμία και οξειδωτικό stress.

#### i) Γενετικοί παράγοντες

Η πιθανότητα ανάπτυξης ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς τελικού σταδίου είναι μεγαλύτερη σε άτομα με θετικό οικογενειακό ιστορικό. Αναφέρεται ότι οι συγγενείς πρώτου βαθμού έχουν τρεις φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να παρουσιάσουν τη νόσο σε σχέση με τον υπόλοιπο πληθυσμό. Το γεγονός όμως ότι η νόσος αυτή αφορά άτομα μεγάλης ηλικίας που οι πρόγονοί τους δεν βρίσκονται εν ζωή, καθιστά δύσκολη έως αδύνατη την έρευνα και τις συγκριτικές μελέτες. Διάφορα γονίδια έχουν κατά καιρούς ενοχοποιηθεί, χωρίς όμως να βρίσκουν τη σύμφωνη γνώμη όλων των ερευνητών, αφού οι έρευνες που έχουν επιτελεσθεί σε ένα σημαντικό αριθμό γονιδίων δεν έχουν



καταλήξει σε στατιστικώς σημαντικά και κατά συνέπεια γενικώς αποδεκτά αποτελέσματα (32).

Πιθανώς, αυτό οφείλεται στο ότι η ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς είναι μία πολυπαραγονική νόσος, όπου διάφορα αίτια όπως γενετικό υπόβαθρο, περιβάλλον, διατροφή εμπλέκονται και αλληλεπιδρούν. Επιπρόσθετα, η ποικιλία των κλινικών εικόνων με τις οποίες παρουσιάζεται, υποδηλώνει ότι είναι αδύνατον να υπάρχει ένα μοναδικό γονίδιο που να είναι υπεύθυνο για όλους τους φαινοτύπους.

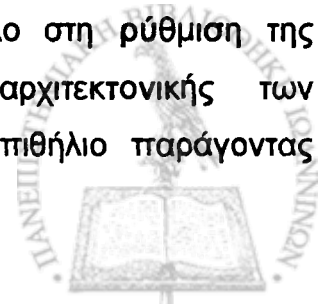
## ii) "Γήρανση"

Σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της νεοαγγείωσης πιθανόν να παίζουν οι μορφολογικές και λειτουργικές αλλαγές που υφίστανται με την ηλικία κυρίως το μελάγχρουν επιθήλιο και η μεμβράνη του Bruch.

Όπως αναφέραμε, καθώς τα κύτταρα του μελαγχρόου επιθηλίου "γηράσκουν", ελαττώνεται η λειτουργικότητά τους και τα παραπροϊόντα μεταβολισμού των εξωτερικών τμημάτων των φωτουποδοχέων συγκεντρώνονται με τη μορφή λιποφουσκίνης και άλλων λιποειδικών εναποθέσεων στη μεμβράνη του Bruch. Η κυριότερη μορφή εναποθέσεων που έχει κακή πρόγνωση και συνδυάζεται με χοριοειδική νεοαγγείωση είναι οι θεμέλιες γραμμοειδείς εναποθέσεις (basal linear deposits). Οι τελευταίες, οι οποίες συγκεντρώνονται μεταξύ της βασικής μεμβράνης των κυττάρων του μελαγχρόου επιθηλίου και της εσωτερικής επιφάνειας της μεμβράνης του Bruch αποτελούν τον πυρήνα σχηματισμού των μαλακών drusen. Η συγκέντρωση του υλικού αυτού στην περιοχή της ωχράς προκαλεί μεταβολές στην εξοκυστική ουσία και προκαλεί περαιτέρω εστιακές αποκολλήσεις του μελάγχρου επιθηλίου (33).

Εναλλακτικά, τα drusen μπορεί να δρουν ως έμμεσος αγγειογενετικός παράγοντας προσελκύοντας μακροφάγα από τον χοριοειδή (34).

Παράλληλα, όπως έχουμε αναφέρει, με το πέρασμα του χρόνου και ιδιαίτερα στους πάσχοντες από ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς, συμβαίνουν σημαντικές μεταβολές και στη μεμβράνη του Bruch. Η διαταραγμένη διαπερατότητα της μεμβράνης του Bruch, εξαιτίας λιποειδικών εναποθέσεων, θεωρείται ως ένας πρόσθετος διεγερτικός παράγοντας στην εισβολή νεοαγγείων καθώς παρεμποδίζεται η διάχυση αυξητικών παραγόντων που παράγονται από τα κύτταρα του μελαγχρόου επιθηλίου (19). Οι κυριότεροι αυξητικοί παράγοντες που παίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της αγγειογένεσης και στην παραμονή της φυσιολογικής αρχιτεκτονικής των χοριοτριχοειδών είναι ο προερχόμενος από το μελάγχρουν επιθήλιο παράγοντας



(pigment epithelial derived factor: PEDF), ο αυξητικός παράγοντας του αγγειακού ενδοθηλίου (vascular endothelial growth factor: VEGF) και η αγγειοποιητίνη 1 (angiopoietin: Ang 1).

Η μειωμένη διαπερατότητα της μεμβράνης του Bruch για τους παράγοντες αυτούς οδηγεί σε ατροφία των χοριοτριχοειδών. Η επερχόμενη υποξία και η μειωμένη λειτουργικότητα των κυττάρων του μελαγχρόου επιθηλίου, εξαιτίας της λιποφουσκίνης, έχουν ως αποτέλεσμα μεταβολή και στην ίδια την παραγωγή των αυξητικών παραγόντων. Συγκεκριμένα παρατηρείται αύξηση του VEGF και ελάττωση του PEDF, μία μεταβολή στη μεταξύ τους αναλογία που είναι χαρακτηριστική στο σημείο όπου ξεκινά η νεοαγγείωση.

Η αυξημένη έκφραση του παράγοντα VEGF στα κύτταρα του μελαγχρόου επιθηλίου, είτε λόγω της υποξίας είτε λόγω της ηλικίας, έχει ως αποτέλεσμα μία σειρά βημάτων που μέσω κυτοκινών οδηγούν στην αγγειογένεση. Έτσι, αρχικά παρατηρείται η δημιουργία κενών μεταξύ των ενδοθηλιακών κυττάρων των χοριοτριχοειδών με συνοδό έξοδο πρωτεϊνών του πλάσματος και ιδιαίτερα ινωδογόνου. Το ινωδογόνο μετατρέπεται σε ινική και τίθεται το υπόστρωμα για το σχηματισμό του νεοαγγείου. Παράλληλα μέσω του παράγοντα VEGF ενεργοποιούνται ειδικές ενδοπεπτιδάσες της μεσοκυττάριας ουσίας, οι μεταλοπρωτεϊνάσες, με σκοπό την αποδόμηση αυτής και τη διευκόλυνση στη μετανάστευση και πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων. Στη συνέχεια τα ενδοθηλιακά κύτταρα σχηματίζουν αυλό, βασική μεμβράνη, ενώ το τοίχωμα των νεοαγγείων παραμένει λεπτό χωρίς φυσιολογικά περικύτταρα και συνεπώς είναι ιδιαίτερα εύθραυστο. Οποιοσδήποτε μηχανισμός που εμποδίζει την παραγωγή ή την έκφραση του παράγοντα VEGF στους υποδοχείς των ενδοθηλιακών κυττάρων έχει ως αποτέλεσμα την υποχώρηση των νεοαγγείων (35).

Εκτός από τις μεταβολές που υφίσταται ο αυξητικός παράγοντας VEGF με το πέρασ του χρόνου, αντίθετες μεταβολές συμβαίνουν στον αγγειορυθμιστικό παράγοντα PEDF, που παράγεται επίσης από τα κύτταρα του μελαγχρόου επιθηλίου. Πιο συγκεκριμένα παρατηρείται ποσοτική μείωση αυτού, όπως συμπεραίνεται από μετρήσεις που έγιναν στο υαλοειδές. Δεν είναι ξεκάθαρο κατά πόσο η μείωση αυτή οφείλεται στη μειωμένη σύνθεση ή στην αυξημένη πρωτεολυτική δραστηριότητα μέσα στο υαλοειδές. Πάντως ο PEDF αδυνατεί να αναστείλει την νεοαγγείωση διότι υστερεί ποσοτικά σε σχέση με τους αγγειογενετικούς παράγοντες και επιπλέον εκκρίνεται από την κορυφή των κυττάρων του μελαγχρόου επιθηλίου, σε αντίθεση με τον VEGF που εκκρίνεται από τη βάση προς τα χοριοτριχοειδή. Στο τελευταίο πιθανόν να οφείλεται και

η υπό φυσιολογικές συνθήκες έλλειψη εισβολής χοριοειδικής νεοαγγείωσης στον νευροαμφιβληστροειδή (36).

Παράλληλα με τους δύο προηγούμενους παράγοντες, ένας άλλος σημαντικός ρυθμιστής της αγγειογένεσης είναι οι αγγειοποιητίνες (Ang), οι οποίες χωρίζονται σε δύο κατηγορίες με ανταγωνιστική δράση δρώντας στον ίδιο υποδοχέα των ενδοθηλιακών κυττάρων Tie-2. Η Ang1 προωθεί την ωρίμανση και συμβάλλει στην ακεραιότητα των αγγείων, σε αντίθεση με την Ang2, η οποία ωθούμενη από την αύξηση του παράγοντα VEGF και την υποξία συμμετέχει στο σχηματισμό νεοαγγείων. Ιστολογικές μελέτες νεοαγγειακών μεμβράνων στα πλαίσια της ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς απέδειξαν την παρουσία και των δύο αυτών αγγειοποιητινών (36).

Από τα παραπάνω παρατηρούμε πόσο σημαντικές είναι οι αλλαγές που υφίστανται οι αυξητικοί παράγοντες και πόσο καίριο ρόλο παίζουν στη μετανάστευση και τον πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων, τα οποία πάνω σε μία κατάλληλα αποδομημένη εξωκυττάρια ουσία θα θέσουν τη βάση για τον σχηματισμό νεοαγγείων. Στην πορεία τα νεοαγγεία διέρχονται από μικρορήξεις της μεμβράνης του Bruch, που παρατηρούνται με την ηλικία και επεκτείνονται κάτω από το μελάγχρουν επιθήλιο ή και κάτω από τον νευροαμφιβληστροειδή. Δεν έχει διευκρινιστεί αν οι ρήξεις αυτές βοηθούν την διέλευση των χοριοειδικών νεοαγγείων ή τα πολλαπλασιαζόμενα ενδοθηλιακά κύτταρα των νεοαγγείων είναι αυτά που τις προκαλούν.

Στην αντιμετώπιση της δράσης όλων αυτών των αυξητικών παραγόντων αποσκοπούν οι νεότερες μελέτες, με στόχο μία πιο αποτελεσματική θεραπευτική προσέγγιση στην ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς εξιδρωματικού τύπου.

### iii) Ισχαιμία

Όπως έχουμε ήδη αναφέρει, στα πλαίσια των αλλαγών που συμβαίνουν με την πάροδο της ηλικίας εντάσσονται και οι αλλαγές στη χοριοειδική κυκλοφορία. Συγκεκριμένα παρατηρείται μείωση της πυκνότητας και του αριθμού των χοριοτριχοειδών καθώς και στένωση του αυλού τους (37).

Αποτέλεσμα των μεταβολών αυτών είναι η μειωμένη αιματική ροή στο χοριοειδή και η δημιουργία ενός ισχαιμικού περιβάλλοντος που συνεπάγεται δυσλειτουργία των κυττάρων του μελαγχρόου επιθηλίου και αυξημένη έκκριση του παράγοντα VEGF. Στο αποτέλεσμα αυτό συμβάλλει και η επερχόμενη αύξηση του πάχους της μεμβράνης του Bruch, που μαζί με τον υδρόφοβο χαρακτήρα, που αποκτά εξαιτίας της εναπόθεσης λιποειδών, καθιστούν δυσχερή την διάχυση του οξυγόνου από την χοριοειδική

κυκλοφορία. Συνέπεια του ισχαιμικού περιβάλλοντος είναι η “αντιρροπιστική” δημιουργία νεοαγγείωσης (35).

Υπάρχουν διαφωνίες μεταξύ των ερευνητών όσο αφορά τη μειωμένη διάχυση του οξυγόνου, για αυτό και η ισχαιμία από μόνη της δεν έχει αποδειχθεί ο μοναδικός αιτιολογικός παράγοντας της νεοαγγείωσης. Σίγουρα είναι πολλοί και αλληλένδετοι οι αιτιολογικοί μηχανισμοί που συνεργούν στον σχηματισμό των χοριοειδικών νεοαγγείων.

#### iv) Οξειδωτικό stress

Στον οργανισμό, πολλές από τις παθολογικές καταστάσεις που συνδέονται με την ηλικία οφείλονται στο σχηματισμό ενδιάμεσων ενεργών προϊόντων του οξυγόνου (reactive oxygen intermediates – ROI), που αποτελούν παραπροϊόντα κυτταρικού μεταβολισμού ή προέρχονται από φωτοχημικές αντιδράσεις. Τα κυριότερα από αυτά είναι το υπεροξειδίο του υδρογόνου ( $H_2O_2$ ), ελεύθερες ρίζες οξυγόνου ( $O_2^{\cdot-}$ ) και υδροξυλίου ( $-OH^{\cdot}$ ).

Οι κυτταρικές μεμβράνες καθίστανται ο κύριος στόχος της οξειδωτικής βλάβης που προκαλούν τα ROI καθώς οι διπλοί δεσμοί των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων σε αυτές αποτελούν πηγή ελεύθερων ηλεκτρονίων.

Η δυσλειτουργία των κυττάρων του μελαγχρόου επιθηλίου που προκαλείται από τα ROI πιθανολογείται ως αίτιο που οδηγεί στην ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς. Η φαγοκυττάρωση των εξωτερικών τμημάτων των φωτουποδοχέων, που περιέχουν σε μεγάλο ποσοστό πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, οδηγεί στο σχηματισμό εξωκυττάρου  $H_2O_2$  και στην πρόκληση οξειδωτικού stress. Το υπεροξειδίο του υδρογόνου αυξάνει την έκφραση του αγγειογενετικού παράγοντα VEGF στα κύτταρα του μελαγχρόου επιθηλίου, ενώ ελαττώνει την έκφραση του αντιαγγειογενετικού παράγοντα PEDF.

Επιπρόσθετα, σημαντικό ρόλο παίζει και η εκτεταμένη έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία που μέσω φωτοχημικών αντιδράσεων συμβάλλει στο σχηματισμό ελευθέρων ριζών. Πιθανολογείται ότι η πρωτοπορφυρίνη IX, μία πρόδρομη ένωση της αιμοσφαιρίνης, μπορεί να δρα ως ενδογενής φωτοευαίσθητη ουσία.

Τα ROI επομένως μπορεί να σχετίζονται με την ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς χωρίς όμως να έχει αποδειχθεί ότι παίζουν πρωταγωνιστικό ρόλο στην πρόκληση της χοριοειδικής νεοαγγείωσης.

Στην απομάκρυνση των ελευθέρων ριζών που δρουν κυτταροτοξικά στηρίζονται πολλές μελέτες που βασίζονται στη χορήγηση αντιοξειδωτικών ουσιών και





ιχνοστοιχείων, προτείνοντας μία θεραπευτική προσέγγιση στην ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς (36).

Εκτός από τις παραπάνω απόψεις, σχετικές με την αιτιολογία της ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς ιστολογικές μελέτες σε αφαιρεθείσες νεοαγγειακές μεμβράνες κατέδειξαν την παρουσία φλεγμονωδών κυττάρων και ιδιαίτερα λεμφοκυττάρων, μακροφάγων και ινοβλαστών σε μεγαλύτερο ποσοστό στους πάσχοντες από ΗΕΩ από ότι στους μη πάσχοντες (38). Η παρουσία των φλεγμονωδών κυττάρων πλησίον των ρήξεων της μεμβράνης του Bruch καθιστά πιθανή τη συμμετοχή τους στην επαγωγή της χοριοειδικής νεοαγγείωσης. Το ερώτημα που παραμένει είναι αν τα φλεγμονώδη κύτταρα δρουν ως μεσολαβητές εκφυλιστικών διεργασιών στη μεμβράνη του Bruch ή άμεσα προκαλούν την ανάπτυξη νεοαγγείωσης.

#### ε. Αποκόλληση του μελαγχρόου επιθηλίου

Όπως αναφερθήκαμε νωρίτερα στο διαχωρισμό πρώιμου και όψιμου σταδίου της ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς, ένας άλλος φαινότυπος που ανήκει στο όψιμο στάδιο είναι η αποκόλληση του μελαγχρόου επιθηλίου (pigment epithelium detachment: PED).

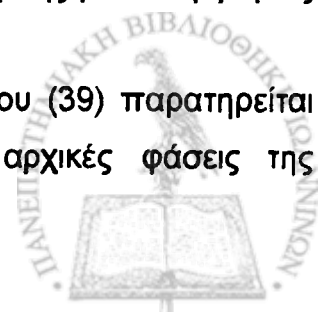
Πρόκειται, οφθαλμοσκοπικά, για μία περιγεγραμμένη κυκλική ή νεφροειδή υπέγερση, που προκύπτει από συγκέντρωση υγρού μεταξύ της μεμβράνης του Bruch και του μελαγχρόου επιθηλίου. Συχνά συνδυάζεται με ταυτόχρονη συγκέντρωση υπονευροαμφιβληστροειδικού ή ενδονευροαμφιβληστροειδικού υγρού.

Ανάλογα με το υποκείμενο αίτιο η αποκόλληση του μελαγχρόου επιθηλίου (PED) διαχωρίζεται σε κατηγορίες οι οποίες διακρίνονται κυρίως με τη μέθοδο της φλουοροαγγειογραφίας. Αυτές είναι οι ακόλουθες:

- ινοαγγειακή PED
- ορώδης αποκόλληση
- αιμορραγική αποκόλληση
- οφειλόμενη σε drusen

Η ινοαγγειακή αποκόλληση του μελαγχρόου επιθηλίου (31) εντάσσεται στα πλαίσια της παρουσίας μιας κρύφιας νεοαγγειακής μεμβράνης. Φλουοροαγγειογραφικά χαρακτηρίζεται από σικτό υπερφθορισμό στις αρχικές φάσεις ενώ στις όψιμες παρατηρείται λίμναση (pooling) της χρωστικής κάτωθεν της υπέγερσης με ασαφή όμως όρια.

Αντίθετα, στην ορώδη υπέγερση του μελαγχρόου επιθηλίου (39) παρατηρείται ένας ομοιόμορφος υπερφθορισμός με σαφή όρια από τις αρχικές φάσεις της



φλουροαγγειογραφίας, που παραμένει ίδιος ή λιγότερο έντονος μέχρι τις όψιμες φάσεις. Στην περίπτωση αυτή δεν υποκρύπτεται νεοαγγειακή μεμβράνη.

Η αιμορραγική αποκόλληση του μελαγχρόου επιθηλίου, είναι συνήθως το αποτέλεσμα ρήξεως νεοαγγείων. Φλουροαγγειογραφικά εμφανίζεται ως υποφθορίζουσα περιοχή, διότι το αιμορραγικό στοιχείο καλύπτει το φθορισμό του χοριοειδούς. Περιστασιακά μπορεί να προκύψει διαφοροδιαγνωστικό πρόβλημα με μελάνωμα χοριοειδούς, το οποίο όμως προσδίδει χαμηλή εσωτερική αντανακλαστικότητα στην β-υπερηχογραφία.

Τέλος, όσον αφορά την αποκόλληση του μελαγχρόου επιθηλίου που οφείλεται σε ένα μεγάλο μαλακό drusen ή σε συναθροίσεις πολλών drusen (21), φλουροαγγειογραφικά παρατηρείται αρχικά μία εικόνα μέτριου φθορισμού που δεν αυξάνεται στις όψιμες φάσεις.

Στην πορεία η αποκόλληση του μελαγχρόου επιθηλίου μπορεί να υποχωρήσει αυτόματα ή είναι πιθανόν να παρατηρηθούν ρήξεις στα όρια της βλάβης. Αποτέλεσμα των παραπάνω είναι ή η δημιουργία υποαμφιβληστροειδικής ίνωσης ή η ατροφία.

#### στ. Ρήξεις του μελαγχρόου επιθηλίου

Οι ρήξεις του μελαγχρόου επιθηλίου συμβαίνουν αιφνιδίως και συνδέονται με οξεία πτώση της κεντρικής οράσεως (40). Συνήθως παρουσιάζονται στα όρια της αποκόλλησης του μελάγχρου επιθηλίου και προκύπτει, είτε ως επακόλουθο παρατεταμένης συγκέντρωσης υγρού που προέρχεται από μία κρύφια νεοαγγειακή μεμβράνη, είτε λόγω αυξημένης τάσης των συσπάσεων του ινοαγγειακού ιστού που υποκρύπτεται.

Όταν το μελάγχρουν επιθήλιο ρήγνυται οι ελεύθερες άκρες του συσπώνται και τυλίγονται προς τον ινοαγγειακό ιστό. Η εκτεθειμένη μεμβράνη του Bruch στη συνέχεια καλύπτεται από νέα πολλαπλασιαζόμενα κύτταρα του μελαγχρόου επιθηλίου τα οποία όμως δεν περιέχουν μελανίνη. Φλουροαγγειογραφικά, οι ρήξεις εμφανίζονται με σαφή υπερφθορισμό που αντιστοιχεί σε περιοχές όπου λείπει το μελάγχρουν επιθήλιο. Σε διάστημα λίγων ημερών μετά τη ρήξη του μελαγχρόου επιθηλίου μπορεί να προκύψει ορώδης αποκόλληση του νευροαμφιβληστροειδούς εξαιτίας της διαφυγής υγρού από τα εκτεθειμένα χοριοτριχοειδή.

#### ζ. Επιδημιολογία της νόσου

##### i) Επιπολασμός (Prevalence)



Η ΗΕΩ αποτελεί την κύρια αιτία τύφλωσης σε άτομα της λευκής φυλής (Ευρωπαίους και απόγονους Ευρωπαίων) ηλικίας > 65 ετών.

Μια πρόσφατη μελέτη (μετα-ανάλυση) της ομάδας "The Eye Diseases Prevalence Research Group" (2004), η οποία βασίζεται στα ευρήματα μελετών σε ένα σύνολο από 29.658 άτομα και των δύο φύλων, που έγιναν στις ΗΠΑ, την Αυστραλία και την Ευρώπη (41,42,43,44,45,46,47), δίδει αξιόπιστα στοιχεία ως προς τον επιπολασμό της ΗΕΩ τόσο στη λευκή όσο και στη μαύρη φυλή (ιδέ πίνακα 1).

Για τη λευκή φυλή (Ευρωπαίοι και απόγονοι Ευρωπαίων) έχει διαπιστωθεί ότι υπάρχει ισχυρή σχέση ηλικίας (για άτομα ηλικίας >65ετών) και επιπολασμού της ΗΕΩ, ιδιαίτερα βλαβών του όψιμου σταδίου (μεγάλα drusen, γεωγραφική ατροφία, χοριοειδική νεοαγγείωση), καθώς και βλαβών του πρώιμου σταδίου.

Λεπτομερέστερα, γυναίκες της λευκής φυλής ηλικίας 50-54 ετών παρουσιάζουν κάποια από τις αλλοιώσεις πρώιμου ή όψιμου σταδίου της νόσου σε ποσοστό 0,20% έναντι 1,52% σε άτομα ηλικίας 70-74 ετών (7,6 φορές πιο συχνά) για να φθάσει στο 16,39% σε άτομα ηλικίας  $\geq$  80 ετών.

Ο επιπολασμός της χοριοειδικής νεοαγγείωσης είναι 0,14% για άτομα ηλικίας 50-54 ετών και 1,09% για άτομα ηλικίας 70-74 ετών για να φθάσει στο 11,07% σε άτομα ηλικίας  $\geq$  80 ετών.

Ελαφρώς μικρότερα ποσοστά αναφέρονται για τη γεωγραφική ατροφία. Όσον αφορά στα ευμεγέθη Drusen παρόλο ότι στις ηλικίες 40-49 ετών ανευρίσκονται περισσότερο από 1% των ατόμων, δεν παρατηρήθηκε καμιά περίπτωση χοριοειδικής νεοαγγείωσης ή γεωγραφικής ατροφίας.

Για την μαύρη φυλή ο επιπολασμός της ΗΕΩ οψίμου σταδίου αυξάνεται επίσης σχετικά σημαντικά με την πάροδο της ηλικίας. Μαύρες γυναίκες ηλικίας 50-54 ετών παρουσιάζουν τη βλάβη σε ποσοστό 0,68% για να φθάσει στο 1,47% στις ηλικίες 70-74 έτη και στο 2,44% για ηλικίες 80 ετών και άνω.

Όπως μπορεί κανείς να παρατηρήσει η ΗΕΩ είναι πολύ πιο συχνή στη λευκή φυλή και σε ηλικίες 80 ετών και άνω (λευκή φυλή 16,39% έναντι 2,44% στη μαύρη φυλή).

Σύμφωνα με τα ευρήματα της εν λόγω μετανάλυσης (48) και εφαρμόζοντας αυτά στον πληθυσμό των Η.Π.Α (απογραφή του 2000) υπολογίζεται ότι 1,75 εκατομμύρια άτομα πάσχουν από ΗΕΩ (γεωγραφική ατροφία ή χοριοειδική νεοαγγείωση τουλάχιστον στον ένα οφθαλμό) και 7,3 εκατομμύρια άτομα παρουσιάζουν μεγάλα drusen στον ένα ή δύο οφθαλμούς. Τα νούμερα αυτά αναμένεται να αυξηθούν δραματικά στις επόμενες

δεκαετίες αφού ο μέσος όρος ζωής αυξάνεται. Έτσι το 2020 στις Η.Π.Α θα υπάρχουν 2,95 εκατομμύρια άτομα με ΗΕΩ από 1,75 εκατομμύρια που υπάρχουν σήμερα.

Στη Δυτική Ευρώπη υπολογίζεται ότι ο αριθμός των ατόμων με ΗΕΩ ανέρχεται σε 3,35 εκατομμύρια.

Στην Ελλάδα, εφαρμόζοντας τα ίδια ευρήματα για τη λευκή φυλή της εν λόγω μετανάλυσης (48) και λαμβάνοντας υπόψη την απογραφή του 2001 (Πίνακας 2), ο αριθμός των ατόμων με κάποια μορφή ΗΕΩ στον ένα τουλάχιστον οφθαλμό υπολογίζεται στα 90.314 άτομα και τα άτομα με ανάπτυξη χοριοειδικής νεοαγγείωσης στα 61.415 (Πίνακας 3).

## ii) Επίπτωση και αθροιστική επίπτωση (Incidence)

Εκτός του επιπολασμού μιας νόσου, ένας άλλος συχνά χρησιμοποιούμενος όρος στην επιδημιολογία είναι η επίπτωση ή αθροιστική επίπτωση.

Με τον όρο επίπτωση εννοούμε τον αριθμό των νέων περιπτώσεων που εμφανίζονται κατ' έτος.

Η αθροιστική επίπτωση αναφέρεται στον αριθμό των νέων περιπτώσεων που εμφανίζονται σε ένα ορισμένο χρονικό διάστημα (2-5 ή και περισσότερα χρόνια).

Είναι προφανές ότι για να ελέγξουμε την επίπτωση μιας νόσου στον πληθυσμό θα πρέπει τα ίδια άτομα να έχουν εξετασθεί πολλές φορές σε ορισμένο χρονικό διάστημα. Πολλοί συγγραφείς ασχολήθηκαν με τη επίπτωση της ΗΕΩ στο γενικό πληθυσμό (49,50,51). Έτσι στις Η.Π.Α η αθροιστική επίπτωση του πρώιμου σταδίου της ΗΕΩ είναι 4% για άτομα ηλικίας <75 ετών και 18% για άτομα ηλικίας >75 ετών, ενώ τα αντίστοιχα ποσοστά για το όψιμο στάδιο είναι 0,15% και 2,4% (50).

Για την Ευρώπη φαίνεται ότι τα πιο πάνω ποσοστά είναι μικρότερα αν και δεν έχουν εμφανισθεί πολύ πρόσφατες σχετικές μελέτες.

Για την Ελλάδα δεν υπάρχουν αντίστοιχες μελέτες.

## η) Φυσική πορεία της νόσου

Υπάρχουν πολλές μελέτες που δίνουν στοιχεία για τη φυσική πορεία του πρώιμου σταδίου της ΗΕΩ. Όλες οι μελέτες αναγνωρίζουν ότι μαλακά drusen και ανωμαλίες της χρωστικής στην περιοχή της ωχράς κηλίδας αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης ΗΕΩ. Ο κίνδυνος αυτός κυμαίνεται μεταξύ 1,3 και 6% κατ' έτος (50,51,52). Αντίθετα, άτομα με σκληρά drusen <63μm δεν διατρέχουν κανένα κίνδυνο για μια περίοδο 5 ετών (50,51).



Ευρήματα από τη μελέτη AREDS 2001 (41) δείχνουν ότι ο κίνδυνος εμφάνισης ΗΕΩ όψιμου σταδίου σε άτομα με μικρά drusen και διαταραχές της χρωστικής ανέρχεται στο 1,3% σε 5 χρόνια, ενώ όταν υπάρχουν πολυάριθμα μέσου μεγέθους drusen ή τουλάχιστον ένα μεγάλο drusen ( $>175\mu\text{m}$ ) ή μικρή παρακεντρική περιοχή γεωγραφικής ατροφίας ο κίνδυνος αυτός ανέρχεται στο 18%.

Γενικά μπορούμε να υποστηρίξουμε ότι η αύξηση του μεγέθους των drusen, η ολική έκταση που καταλαμβάνουν και η συρροή τους σε συνδυασμό με διαταραχές της χρωστικής είναι περισσότερο επικίνδυνα σημεία απ' ό,τι ο αριθμός των drusen, το μέγεθος, η εμφάνιση (ξηρά – μαλακά) και η εντόπισή τους (42,43).

Όσον αφορά την πρόγνωση στον δεύτερο οφθαλμό, όταν στο πρώτο έχει αναπτυχθεί ΗΕΩ, πλήθος μελετών ανεβάζουν τον κίνδυνο στο 4-15% (44,45,46,49).

Εννοείται ότι ο κίνδυνος γίνεται μεγαλύτερος όταν παρατηρούνται τα ίδια ευρήματα που οδήγησαν τον πρώτο οφθαλμό στην ανάπτυξη ΗΕΩ (μεγάλα πολυάριθμα συρρέοντα drusen σε συνδυασμό με μεταβολή της χρωστικής).

Ο τύπος της αλλοίωσης στον δεύτερο οφθαλμό πολύ συχνά μοιάζει με τον τύπο που ανέπτυξε ο πρώτος οφθαλμός αν και παρατηρήθηκε σε ορισμένες περιπτώσεις διαφορετικός τύπος ΗΕΩ.

### θ) Παράγοντες επικινδυνότητας

Πολλές μελέτες έχουν ασχοληθεί με τους παράγοντες επικινδυνότητας για την ανάπτυξη της ΗΕΩ τα αποτελέσματα όμως των οποίων θα πρέπει να επιβεβαιωθούν. Τέτοιου είδους παράγοντες που εμπλέκονται στην εν λόγω πάθηση είναι: γενετικοί (οικογενειακό ιστορικό και χαρτογράφηση ειδικών γονιδίων και Loci), οφθαλμικοί, συστηματικοί και περιβαλλοντικοί (42).

#### 1. Γενετικοί παράγοντες.

Κλινικές μελέτες σε μονοωγενείς διδύμους έδειξαν ότι η ΗΕΩ εμφανίζεται με την ίδια μορφή (47). Αντίθετα πιο πρόσφατη μελέτη (53) αναφέρει πολύ χαμηλότερη συμφωνία στην προσβολή τόσο των μονοζυγωτών διδύμων όσο και των διζυγωτών διδύμων.

Από την άλλη μεριά η μοριακή γενετική προσπαθεί να προσδιορίσει κάποιο ειδικό γονίδιο ή locus υπεύθυνο για την εμφάνιση της ΗΕΩ.

#### 2. Οφθαλμικοί παράγοντες

- Χρώμα ίριδας :



Αρκετές μελέτες ασχολήθηκαν με την ύπαρξη ή όχι κάποιας συσχέτισης μεταξύ χρώματος της ίριδας (ανοιχτόχρωμες ή σκούρες ίριδες) και της εμφάνισης ΗΕΩ χωρίς να καταλήγουν σε σαφή συμπεράσματα (54,55).

- Ύπαρξη καταρράκτη και ΗΕΩ: δεν έχει αποδειχθεί ότι υπάρχει συσχετισμός της ύπαρξης καταρράκτη και ΗΕΩ (56).

Την επίδραση της εγχείρησης του καταρράκτη στην εμφάνιση ή πρόοδο της ΗΕΩ υπαινίχθηκαν ορισμένες μελέτες. Η αθροιστική επίπτωση σε 5 χρόνια της χοριοειδικής νεοαγγείωσης στον ένα οφθαλμό που χειρουργήθηκε από καταρράκτη ήταν πολύ υψηλότερη από το άλλο που δεν χειρουργήθηκε (56,57).

Το εύρημα αυτό έχει μεγάλη κλινική σημασία και πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη στη λήψη απόφασης της εγχείρησης του καταρράκτη σε παρόμοιες περιπτώσεις.

### 3. Αγγειακοί παράγοντες

Πλείστες μελέτες έχουν ασχοληθεί με τη συσχέτιση της ύπαρξης καρδιαγγειακής νόσου και ανάπτυξης ΗΕΩ. Οι περισσότερες δεν βρήκαν καμιά συσχέτιση. Ομοίως δεν σημειώθηκε μέχρι και σήμερα συσχέτιση μεταξύ του βαθμού αρτηριοσκλήρυνσης, της υπερχοληστεριναιμίας ή της υπεργλυκαιμίας και της ανάπτυξης της ΗΕΩ (42).

Αντίθετα η αρτηριακή υπέρταση έχει ενοχοποιηθεί από πολλούς σαν ένας σημαντικός παράγοντας επικινδυνότητας. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι υπάρχει σημαντική σχέση μεταξύ της αρτηριακής υπέρτασης, αντιρροπούμενη ή όχι με φάρμακα και της ανάπτυξης της ΗΕΩ και ιδιαίτερα της εξιδρωματικής μορφής (58,59,60).

### 4. Περιβαλλοντικοί παράγοντες

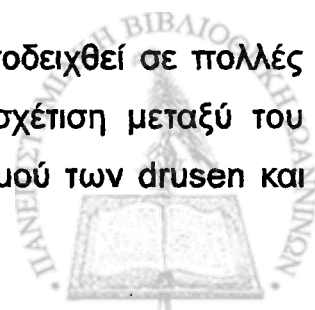
#### - Κάπνισμα

Πρόσφατες μελέτες έχουν αποδείξει ότι το κάπνισμα αποτελεί σημαντικό παράγοντα επικινδυνότητας στην εμφάνιση της ΗΕΩ (61,62).

Ο σχετικός κίνδυνος ανάπτυξης ΗΕΩ σε άτομα που καπνίζουν 20-25 τσιγάρα την ημέρα ανέρχεται σε 2,4-2,5% (63,64) και επιπλέον η πάθηση εμφανίζεται νωρίτερα. Σύμφωνα με τα παραπάνω, άτομα με πρώιμα σημεία ΗΕΩ πρέπει οπωσδήποτε να κόψουν το κάπνισμα.

#### - Έκθεση στο φως

Η βλαβερή επίδραση του φωτός επί των φωτοϋποδοχέων έχει αποδειχθεί σε πολλές μελέτες. Οι Cruickhanks et al (1993) (65) αναφέρουν θετική συσχέτιση μεταξύ του χρόνου έκθεσης του ατόμου στο φως του ήλιου και του επιπολασμού των drusen και



αλλοιώσεων της χρωστικής όπως και της χοριοειδικής νεοαγγείωσης, καθώς και σχετική προφύλαξη του ατόμου όταν χρησιμοποιεί γυαλιά ηλίου ή καπέλο. Πρόσφατα η ίδια ομάδα (66) επιβεβαίωσε τη σχέση μεταξύ του χρόνου έκθεσης στο ηλιακό φως, προ της ηλικίας των 40 ετών και της εμφάνισης πρώιμου σταδίου ΗΕΩ.



Πίνακας 1.

Επιπολασμός ΗΕΩ σε ομάδες πληθυσμού σε σχέση με την ηλικία, φύλο και φυλή.  
(The Eye Diseases Prevalence Research Group)<sup>1</sup>.

	ΗΕΩ κάποιας μορφής	Νεοαγγειακή ΗΕΩ
	<b>Λευκή φυλή</b>	
<b>Γυναίκες</b>		
40-49	Χωρίς αλλοιώσεις	Χωρίς αλλοιώσεις
50-54	0.20 (0.17-0.24)	0.14 (0.10-0.19)
55-59	0.22 (0.20-0.24)	0.16 (0.14-0.19)
60-64	0.35 (0.33-0.39)	0.26 (0.20-0.30)
65-69	0.70 (0.64-0.76)	0.51 (0.45-0.59)
70-74	1.52 (1.41-1.64)	1.09 (0.96-1.24)
75-79	3.44 (3.22-3.69)	2.40 (2.14-2.70)
≥80	16.39 (14.97-17.91)	11.07 (9.46-12.91)
<b>Ανδρες</b>		
40-49	Χωρίς αλλοιώσεις	Χωρίς αλλοιώσεις
50-54	0.34 (0.23-0.50)	0.23 (0.16-0.33)
55-59	0.41 (0.34-0.50)	0.28 (0.23-0.34)
60-64	0.63 (0.53-0.75)	0.42 (0.36-0.50)
65-69	1.08 (0.91-1.29)	0.73 (0.61-0.87)
70-74	1.98 (1.69-2.32)	1.33 (1.14-1.56)
75-79	3.97 (3.18-4.24)	2.49 (2.15-2.88)
≥80	11.90 (9.78-14.41)	8.29 (6.76-11.12)
	<b>Μαύρη φυλή</b>	
<b>Γυναίκες</b>		
40-49	0.50 (0.40-0.63)	0.50 (0.40-0.63)
50-54	0.68 (0.57-0.80)	0.49 (0.41-0.59)
55-59	0.82 (0.71-0.96)	0.60 (0.52-0.70)
60-64	1.00 (0.86-1.15)	0.73 (0.63-0.84)
65-69	1.21 (1.04-1.42)	0.89 (0.76-1.03)
70-74	1.47 (1.23-1.76)	1.08 (0.90-1.28)
75-79	1.79 (1.45-2.21)	1.31 (1.06-1.61)
≥80	2.44 (1.85-3.20)	1.78 (1.35-2.33)
<b>Ανδρες</b>		
40-49	0.31 (0.16-0.60)	0.31 (0.16-0.60)
50-54	0.42 (0.25-0.70)	0.25 (0.15-0.41)
55-59	0.52 (0.33-0.80)	0.30 (0.20-0.47)





60-64	0.63 (0.42-0.95)	0.37 (0.25-0.56)
65-69	0.77 (0.50-1.18)	0.45 (0.29-0.70)
70-74	0.93 (0.57-1.53)	0.55 (0.33-0.91)
75-79	1.14 (0.63-2.05)	0.67 (0.37-1.21)
≥80	1.56 (0.72-3.35)	0.92 (0.42-1.98)

1. Υπολογισμός έγινε βάσει του επιπολασμού που αναφέρεται από την "The Eye Diseases Prevalence Research Group" (Πίνακας 1).

Πίνακας 2.  
Απογραφή του πληθυσμού 2001 – Μόνιμος πληθυσμός κατά φύλο & ηλικία  
(Στοιχεία της Στατιστικής Υπηρεσίας : [www. Statistics.gr](http://www.Statistics.gr))

	Σύνολο	Άρρενες	Θήλεις
<b>ΣΥΝΟΛΟ ΧΩΡΑΣ</b>	<b>10.934.097</b>	<b>5.417.533</b>	<b>5.516.564</b>
0-4	530.743	272.100	258.643
5-9	546.303	281.147	265.156
10-14	586.597	305.866	280.731
15-19	725.715	380.658	345.057
20-24	833.119	435.500	397.619
25-29	840.972	434.852	406.120
30-34	868.390	441.601	426.789
35-39	782.003	392.338	389.665
40-44	779.384	387.515	391.869
45-49	710.214	355.922	354.292
50-54	682.438	338.172	344.266
55-59	551.465	271.110	280.355
60-64	627.598	298.409	329.549
65-69	614.010	290.435	323.575
70-74	546.452	245.783	300.669
75-79	336.758	142.961	193.797
80-84	195.216	76.344	118.872
85-89	114.429	43.770	70.659
90-94	44.921	16.533	28.388
95-99	11.892	4.360	7.532
≥ 100	5.118	2.157	2.961



Πίνακας 3.

Υπολογισμός του επιπολασμού της προχωρημένης ΗΕΩ στον Ελληνικό πληθυσμό (απογραφή του 2001)<sup>1</sup>.

Ηλικίας	Φύλο	Αριθ. ατόμων	Κάποιος μορφής ΗΕΩ		Χοριοειδική νεοαγγείωση	
			Επιπολασμός <sup>2</sup>	Αριθ. Ατόμων	Επιπολασμός	Αριθ. Ατόμων
50-69	♂	1.198.126	0,61%	7.308	0,41%	4.912
	♀	1.277.742	0,37%	4.727	0,26%	3.322
70-79	♂	388.744	2,97%	11.545	1,91%	7.425
	♀	494.466	2,48%	12.262	1,74%	8.603
≥80	♂	143.164	11,90%	17.036	8,29%	11.868
	♀	228.412	16,39%	37.436	11,07%	25.285
Σύνολο	♂	1.730.034		35.889		24.205
	♀	2.000.620		+ 54.425		+ 37.210
Γενικό σύνολο		3.730.654		90.314		61.415

- 1 Υπολογισμός έγινε βάσει του επιπολασμού που αναφέρεται από την "The Eye Diseases Prevalence Research Group" (Πίνακας 1).
- 2 Υπολογίστηκε ο μέσος όρος του επιπολασμού για κάθε ομάδα ηλικιών όπως αυτές αναφέρονται από την πιο πάνω μελέτη.



### 1) Θεραπεία

Όπως γίνεται αντιληπτό από τα παραπάνω η ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς παραμένει πρόβλημα ζωτικής σημασίας για την όραση των ασθενών, καθώς εμφανίζεται με ποικίλους φαινοτύπους και αδιευκρίνιστη αιτιολογία. Για το λόγο αυτό οποιαδήποτε θεραπευτική προσέγγιση περιορίζεται στον περιορισμό, κατά το δυνατόν, της σταδιακής απώλειας της οπτικής οξύτητας για όσο παραμένουν άγνωστα ο σαφής μηχανισμός που οδηγεί στην ανάπτυξη χοριοειδικής νεοαγγείωσης και ο ρόλος των υποκείμενων αλλαγών στο μελάγχρουν επιθήλιο, στη μεμβράνη του Bruch και στους φωτοϋποδοχείς.

Ωστόσο, εκείνο το παθολογικό στοιχείο που συνδέεται με κακή πρόγνωση έχει αποδειχθεί ότι είναι η χοριοειδική νεοαγγείωση, η υποχώρηση της οποίας οφείλει να αποτελεί προτεραιότητα όλων των δυνατών μέχρι σήμερα θεραπευτικών προσεγγίσεων.

### 1) Φωτοπηξία με Argon-green ή Krypton laser

Για μεγάλο χρονικό διάστημα, η συμβατική φωτοπηξία, υπήρξε η μόνη αποδεκτή θεραπεία, βασισμένη στα κριτήρια που οριοθετήθηκαν από την Macular Photocoagulation Study (MPS) Group (31,44). Η φωτοπηξία (χρήση μονοχρωματικής ακτινοβολίας που μετατρέπεται στους ιστούς σε θερμότητα), οδηγεί σε μη εκλεκτική νέκρωση της χοριοειδικής νεοαγγείωσης αλλά και όλων των γειτονικών στιβάδων του αμφιβληστροειδούς και του χοριοειδούς.

Ένα σχετικά μικρό ποσοστό των ασθενών, μόνο το 5,5% αυτών, πληρούσε τα κριτήρια για φωτοπηξία, όσον αφορά το τύπο, το μέγεθος και τον εντοπισμό της νεοαγγειακής μεμβράνης. Επιπρόσθετα, ένα μικρό ποσοστό των ασθενών αυτών που υποβλήθηκε στο εν λόγω θερμικό laser παρουσίασε τελικά βελτίωση της πορείας της νόσου, με αποτέλεσμα η τελική έκβαση στο βάθος του χρόνου να είναι η ίδια - εξαιτίας των υποτροπών - συγκριτικά με τους ασθενείς που δεν υποβλήθηκαν σε θεραπεία.

Αναλυτικότερα, τρεις τυχαιοποιημένες προοπτικές μελέτες κατέδειξαν σταθεροποίηση ή βελτίωση της οπτικής οξύτητας στο ένα με δύο τρίτα των περιπτώσεων που υποβλήθηκαν σε φωτοπηξία σε σχέση με το 20-25% των μη θεραπευθέντων σε χρονικό διάστημα παρακολούθησης δύο έως πέντε ετών, σε ασθενείς που παρουσίαζαν εξωβοθρικές νεοαγγειακές μεμβράνες (ελάχιστη απόσταση του κεντρικού άκρου της μεμβράνης από το κεντρικό βοθρίο 200μm). Στην φλουοροαγγειογραφία εμφανίζονταν ως κλασσικές με σαφή όρια στις πρώιμες και διαφυγή χρωστικής στις όψιμες φάσεις. Σχεδόν το 50% των θεραπευθέντων εμφάνισαν

υποτροπές στον πρώτο χρόνο, ενώ η διαφορά του αποτελέσματος μεταξύ των ασθενών που υποβλήθηκαν σε φωτοπηξία και αυτών που παρέμειναν χωρίς θεραπεία ελαχιστοποιόταν, ειδικά μετά τον τρίτο χρόνο της παρακολούθησης (67).

Παρόμοιες μελέτες σε ασθενείς με παραβοθρικές κλασσικές νεοαγγειακές μεμβράνες (δηλαδή σαφώς περιγεγραμμένες φλουροαγγειογραφικά, σε απόσταση του κεντρικού άκρου της βλάβης από το κεντρικό βοθρίο μικρότερη από 200μm), δεν απέδωσαν στατιστικώς σημαντική βελτίωση της οπτικής οξύτητας συγκριτικά με τους μη θεραπευθέντες (68).

Παράλληλα, η φωτοπηξία χρησιμοποιήθηκε και για τις υποβοθρικές νεοαγγειακές μεμβράνες με σκοπό τον περιορισμό του μεγέθους της δισκοειδούς ουλής (και κατά συνέπεια του κεντρικού σκοτώματος) που αποτελεί το τελικό στάδιο της φυσικής πορείας της νόσου. Το τίμημα στην περίπτωση αυτή όμως υπήρξε η άμεση απώλεια της κεντρικής όρασης, λόγω θερμικής καταστροφής του μελαγχρόου επιθηλίου και του υπερκείμενου νευροαμφιβληστροειδούς, με αποτέλεσμα να μη βρει απήχηση ως θεραπευτικό σχήμα. Σήμερα ασθενείς με υποβοθρική νεοαγγειακή μεμβράνη αποτελούν αντένδειξη για φωτοπηξία με τη συμβατική μέθοδο (31,44,69).

Όσον αφορά στις κρύφιε νεοαγγειακές μεμβράνες, εφόσον δεν έχουν φλουροαγγειογραφικά σαφή όρια εξαιρούνται από τα κριτήρια για φωτοπηξία, ενώ στις μικτές με κρύφιο και κλασσικό στοιχείο η φωτοπηξία του κλασσικού αποκλειστικά στοιχείου δεν απέδωσε περισσότερο από ότι η μη θεραπεία (70).

Μία ιδιαίτερη μέθοδος φωτοπηξίας αποτελεί εκείνη του τροφοφόρου αγγείου που τροφοδοτεί το νεοαγγειακό θύσανο (feeder-vessel photocoagulation). Η δυσχέρεια που παρουσιάζει είναι ότι το τροφοφόρο αγγείο ανιχνεύεται με τη βοήθεια της αγγειογραφίας με ινδοκυανίνη ή τη χρήση SLO μόνο στο 20-30% των περιπτώσεων, και οι υποτροπές μετά από μια ή περισσότερες συνεδρίες ανέρχονται στο 40-70%. Σαφή αποτελέσματα μέχρι σήμερα δεν έχουν δοθεί και η μέθοδος αυτή βρίσκεται ακόμα υπό μελέτη (71).

## ii) Φωτοδυναμική θεραπεία (PDT)

Τις αδυναμίες που παρουσίαζε η φωτοπηξία με laser, ήρθε να καλύψει η φωτοδυναμική θεραπεία, η οποία αποτελεί μια σημαντική καινοτομία στη θεραπευτική προσέγγιση κυρίως της υποβοθρικής χοριοειδικής νεοαγγείωσης. Η θεραπεία αυτή συνδυάζει τη δυνατότητα ενός μη-θερμικού laser να προκαλέσει μία σειρά φωτοχημικών αντιδράσεων, ενεργοποιώντας συγκεκριμένη φωτοευαίσθητη ουσία, αποκλειστικά στο νεοαγγειακό ιστό.



Η αρχή της φωτοδυναμικής θεραπείας ανακαλύφθηκε 100 χρόνια πριν όταν ο Raab δημοσίευσε τις παρατηρήσεις του πάνω στο κυτταροτοξικό αποτέλεσμα που είχε μία χρωστική, η ακριδίνη, όταν εκτίθετο στην φωτεινή ακτινοβολία (72). Τέσσερα χρόνια αργότερα, οι von Tarpeiner και Jodlbauer, διαπίστωσαν ότι απαραίτητο στοιχείο για την παραπάνω αντίδραση ήταν το οξυγόνο, και ονόμασαν την όλη διεργασία "φωτοδυναμική δράση" (73).

Πολλές εργασίες δημοσιεύτηκαν έκτοτε, ενώ ιδιαίτερης σημασίας ήταν αυτή των Meyer-Betz το 1913 που ανακάλυψαν την ικανότητα φωτοευαισθησίας ενός παραγώγου της αιματοπορφυρίνης (74). Συνθετική αιματοπορφυρίνη χρησιμοποιήθηκε αρχικά σε πειραματικό επίπεδο για τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού, της ουροδόχου κύστεως και γλοιωμάτων. Το 1978 δημοσιεύτηκε μία μεγάλη σειρά ασθενών με αγγειοβριθείς όγκους που ανταποκρίθηκαν μερικώς ή πλήρως στη θεραπεία με αιματοπορφυρίνη ενεργοποιούμενη από φωτεινή ακτινοβολία (75).

Αντίστοιχα, το 1983, ο Gomez και οι συνεργάτες του (76), προσπάθησαν να επεκτείνουν τη δράση των πορφυρινών και στον οφθαλμό για τη θεραπεία του ρετινοβλαστώματος, χωρίς όμως ενθαρρυντικά αποτελέσματα εξαιτίας της μακράς διάρκειας που οι ουσίες αυτές παρέμεναν φωτοευαίσθητες και ο ασθενής θα έπρεπε να αποφεύγει την ηλικιακή ακτινοβολία.

Ωστόσο, με το πέρασμα του χρόνου και την εξέλιξη τόσο των συστημάτων εκπομπής φωτεινής ακτινοβολίας όσο και των φωτοευαίσθητων ουσιών όπως η βερτεπορφίνη (76,77), η φωτοδυναμική θεραπεία παρουσίασε σημαντική εφαρμογή στην οφθαλμολογία στον περιορισμό της χοριοειδικής νεοαγγείωσης που οφείλεται στην ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς αλλά και σε άλλες παθήσεις.

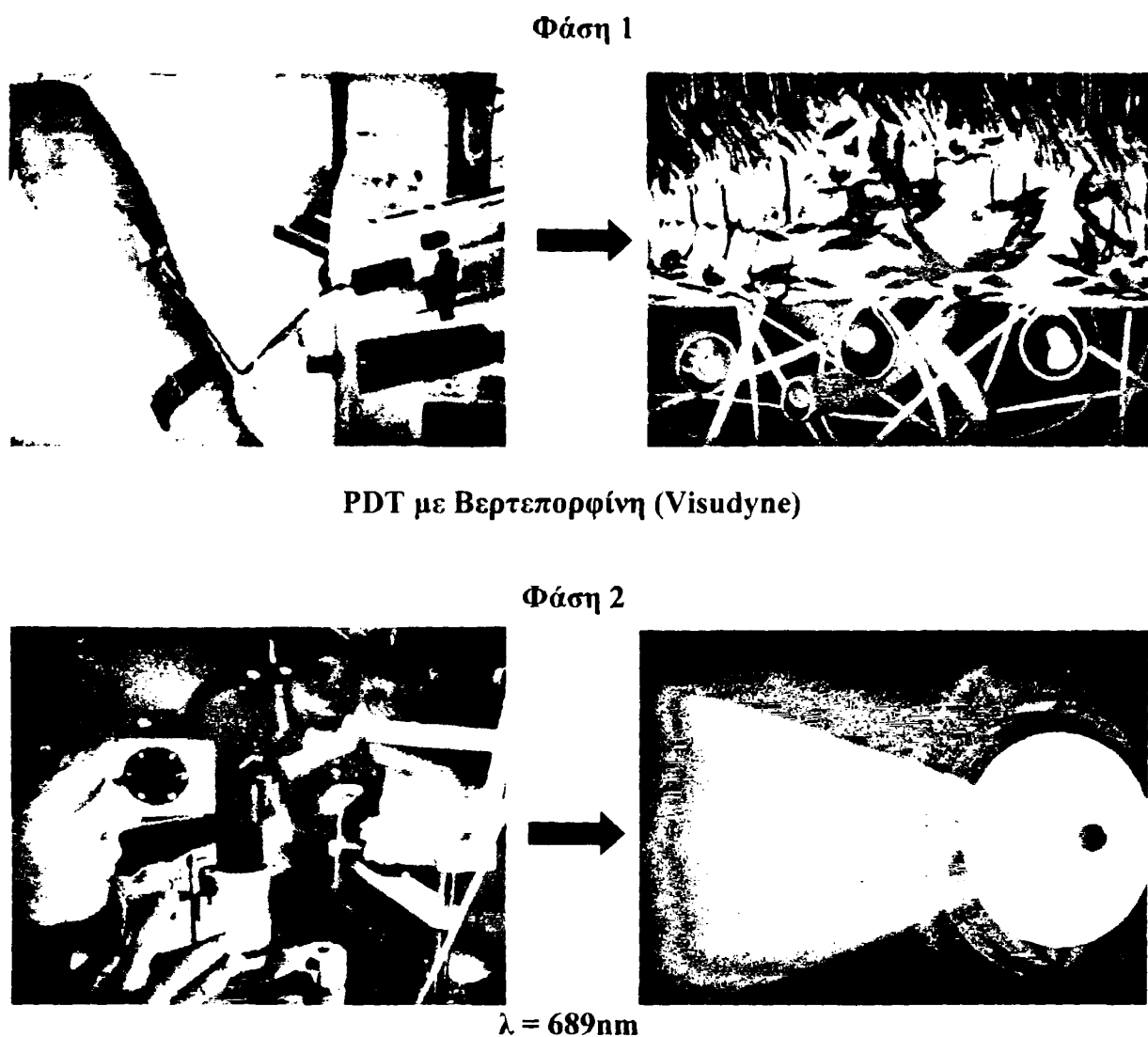
Σκοπός της θεραπείας αποτελεί η απενεργοποίηση της νεοαγγειακής χοριοειδικής μεμβράνης ελαττώνοντας το μέγεθός της και περιορίζοντας τη εξίδρωση υγρού στον υπερκείμενο υποαμφιβληστροειδικό χώρο. Αυτό επιτυγχάνεται με την πρόκληση φωτοχημικών αντιδράσεων στον ιστό στόχο.

Το διπλό πλεονέκτημα της φωτοδυναμικής θεραπείας είναι:

1. η εκλεκτική συγκέντρωση της φωτοευαίσθητης ουσίας στον ιστό στόχο, δηλαδή την νεοαγγειακή μεμβράνη
2. η αυστηρά περιορισμένη ακτινοβολία στην περιοχή του ιστού στόχου

Η όλη διαδικασία γίνεται σε δύο φάσεις: αρχικά χορηγείται ενδοφλεβίως η φωτοευαίσθητη ουσία (χρωστική που ενεργοποιείται από φωτεινή ακτινοβολία), η οποία συγκεντρώνεται εκλεκτικά στα χοριοειδικά νεοαγγεία. Ακολούθως η ουσία αυτή

ενεργοποιείται από φωτεινή ακτινοβολία συγκεκριμένου μήκους κύματος που αντιστοιχεί στη χρωστική ώστε να απορροφηθεί από τα μόρια της χρωστικής (78). Όταν τα μόρια της φωτοευαίσθητης ουσίας ενεργοποιηθούν, τότε απελευθερώνονται ενεργές μορφές οξυγόνου και ελευθέρων ριζών που οδηγούν σε φωτοχημική καταστροφή των ενδοθηλιακών κυττάρων των νεοαγγείων (Εικ. 10).



**Εικ. 10.** Τεχνική Φωτοδυναμικής Θεραπείας.

**Φάση 1.** Ενδοφλέβια έγχυση της βερτεπορφίνης και συγκέντρωσή της στην περιοχή της νεοαγγείωσης

**Φάση 2.** Εφαρμογή διοδικού laser στην περιοχή της βλάβης

Η εκλεκτικότητα που παρουσιάζει η φωτοευαίσθητη ουσία στα νεοαγγεία οφείλεται στην ιδιότητά της να συνδέεται ισχυρά στην κυκλοφορία με πρωτεΐνες του πλάσματος και ιδιαίτερα με τις λιποπρωτεΐνες LDL. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα των νεοαγγείων στη κυτταρική τους μεμβράνη παρουσιάζουν μεγαλύτερο ποσοστό

υποδοχέων για τις LDL συγκριτικά με το ενδοθήλιο των φυσιολογικών αγγείων. Έτσι το σύμπλεγμα φωτοευαίσθητη ουσία - LDL φθάνοντας στα νεοαγγεία συνδέεται με τους αντίστοιχους υποδοχείς και στη συνέχεια εισέρχεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα με διαδικασία ενδοκύττωσης, προκαλώντας με τη βοήθεια της φωτεινής ακτινοβολίας την καταστροφή τους (79).

Οι φωτοχημικές διεργασίες που λαμβάνουν χώρα είναι ιδιαίτερα πολύπλοκες και συνοπτικά αναφέρονται παρακάτω (79).

Η φωτοευαίσθητη ουσία απορροφώντας ακτινοβολία συγκεκριμένου μήκους κύματος μεταβαίνει από κατάσταση ηρεμίας  $S^0$  σε φάση διέγερσης  $S^1$ . Ύστερα από μεταβολές που συμβαίνουν στο επίπεδο των ηλεκτρονίων, η  $S^1$  μεταπίπτει στη φάση διέγερσης  $T^1$ . Οι φάσεις διέγερσης  $S$  και  $T$  διαφέρουν μόνο στις στιβάδες των ηλεκτρονίων. Φθορισμός προκύπτει από την κατάσταση  $S$ , ενώ φωσφορισμός από την  $T$ . Στο σημείο αυτό υπάρχουν δύο εκδοχές, η αντίδραση "τύπου I" όπου η κατάσταση διέγερσης  $T^1$  μπορεί να οδηγήσει με φωτοχημικές αντιδράσεις στη δημιουργία κυτταροτοξικών ελεύθερων ριζών και η αντίδραση "τύπου II", όπου από το ελεύθερο οξυγόνο προκύπτουν ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, που είναι ιδιαίτερα κυτταροτοξικές και υπεύθυνες για την καταστροφή των ενδοθηλιακών κυττάρων των νεοαγγείων. Ανάλογα με τη χημική σύσταση της φωτοευαίσθητης ουσίας οι παραπάνω αντιδράσεις μπορεί να συμβούν ταυτόχρονα ή ανεξάρτητα ή μία από την άλλη. Πάντως και οι δύο απαιτούν για την επιτέλεσή τους ελεύθερο οξυγόνο.

Η βλάβη που προκαλείται από τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου και κατ' επέκταση από τη φωτοδυναμική θεραπεία, πραγματοποιείται σε τρία επίπεδα: κυτταρικό, αγγειακό και ιστικό.

Πιθανοί βιολογικοί στόχοι των ελεύθερων ριζών οξυγόνου αποτελούν τα νουκλεϊκά οξέα, τα ένζυμα και οι κυτταρικές μεμβράνες, οδηγώντας με τον τρόπο αυτό σε βλάβη των κυττάρων και θάνατο.

Συγκεκριμένα με τη φωτοδυναμική θεραπεία απενεργοποιούνται ένζυμα στις κυτταρικές μεμβράνες των μιτοχονδρίων, όπως η οξειδάση του κυτοχρώματος C και το ακυλοσυνένζυμο A στην μεμβράνη του ενδοπλασματικού δικτύου. Παράλληλα, προκαλείται βλάβη των λυσοσωμάτων με συνοδό έξοδο υδρολυτικών ενζύμων που προκαλούν ενδοκυτταρική λύση. Εκτός των βλαβών των κυτταρικών οργανιδίων, έχει αναφερθεί και απενεργοποίηση της αντλίας Na/K ATPase στο επίπεδο της κυτταρικής μεμβράνης.





Αποτέλεσμα της κυτταρικής αποδιοργάνωσης που προκαλείται είναι ο θάνατος με το μηχανισμό της απόπτωσης. Σύμφωνα με αυτόν, η καταστροφή των κυττάρων προκύπτει από διαμερισμό των νουκλεϊκών οξέων, ρίκνωση του κυτταροπλάσματος, ρήξη των κυτταρικών μεμβρανών και τμηματοποίηση, με τελική φαγοκυττάρωση των τμημάτων από γειτονικά κύτταρα.

Στο σημείο αυτό της απόπτωσης των ενδοθηλιακών κυττάρων και της επακόλουθης έκθεσης της βασικής τους μεμβράνης ακολουθεί μία εντοπισμένη φλεγμονώδης απάντηση με συγκέντρωση αιμοπεταλίων και απελευθέρωση αγγειοδραστικών μεσολαβητών όπως θρομβοξάνη, ισταμίνη, κυτταροκίνες και ο νεκρωτικός παράγοντας TNF- $\alpha$ . Συνεπώς μετά από μία σειρά γεγονότων, η αγγειακή απάντηση στη φωτοδυναμική θεραπεία είναι ο σχηματισμός θρόμβου και η απόφραξη των νεοαγγείων (φωτοθρόμβωση) (80).

Ο χρόνος ημίσειας ζωής των ελευθέρων ριζών είναι ελάχιστος, της τάξεως των nsec ή msec και για τα λόγο αυτό η δράση τους περιορίζεται αυστηρά στο χώρο συγκέντρωσης της φωτοευαίσθητης ουσίας, δηλαδή τα ενδοθηλιακά κύτταρα χωρίς να επεκτείνεται πέρα από αυτά. Επιπλέον η έκταση της αγγειακής βλάβης και στάσης του αίματος που προκαλείται έχει άμεση σχέση με τα επίπεδα της φωτοευαίσθητης ουσίας τη στιγμή της ακτινοβολίας.

Η αποτελεσματικότητα της φωτοδυναμικής θεραπείας εξαρτάται από τους εξής παράγοντες (79):

- ποσότητα της χορηγούμενης φωτοευαίσθητης ουσίας
- διαδικασία χορήγησης της ουσίας
- χρονική διάρκεια έγχυσης της ουσίας
- συντελεστή κάθαρσης της ουσίας
- μήκος κύματος εκπεμπόμενης ακτινοβολίας
- δοσολογία μήκους κύματος
- πηγή ακτινοβολίας

Η εκλεκτικότητα της φωτοδυναμικής θεραπείας εξαρτάται από :

- τον χώρο όπου συγκεντρώνεται η ενέργεια (φωτεινή ακτινοβολία)
- το βάθος των ιστών που μπορεί να διαπεράσει
- τον εντοπισμό της φωτοευαίσθητης ουσίας στους ιστούς



Χρειάστηκαν πολλές μελέτες για την επιλογή της κατάλληλης φωτοευαίσθητης ουσίας, καθώς αυτή πρέπει να πληροί ορισμένα βασικά χαρακτηριστικά που είναι καθοριστικά για την αποτελεσματικότητα της φωτοδυναμικής θεραπείας.

Σημαντικό στοιχείο αποτελεί η εκλεκτικότητα της φωτοευαίσθητης ουσίας, δηλαδή η ικανή ποσότητα αυτής που συγκεντρώνεται στον ιστό στόχο που είναι το νεοαγγειακό σύμπλεγμα, σε σχέση με τα παρακείμενα φυσιολογικά αγγεία. Όσο περισσότερη από την χορηγούμενη ουσία συγκεντρώνεται στον ιστό στόχο, τόσο μεγαλύτερο ποσοστό των νεοαγγείων φωτοθρομβώνεται.

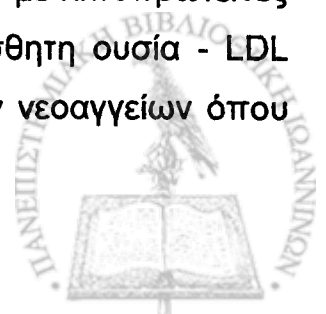
Ένα δεύτερο βασικό χαρακτηριστικό είναι η ενεργειακή ικανότητα της φωτοευαίσθητης ουσίας, δηλαδή το ποσό της απελευθερούμενης φωτεινής ενέργειας που απαιτείται για την ενεργοποίησή της, που όσο μικρότερο είναι τόσο ελαχιστοποιείται η πιθανή βλάβη των παρακείμενων φυσιολογικών ιστών.

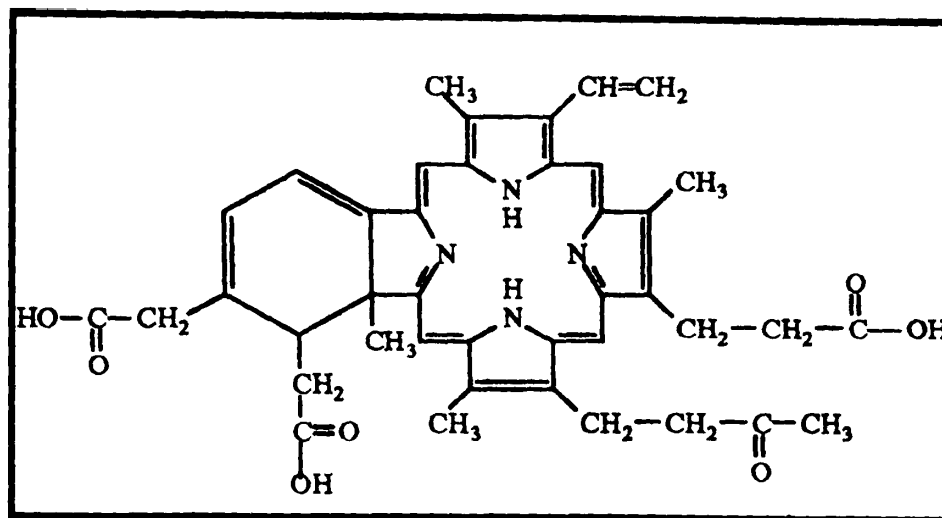
Επιπρόσθετα, σημαντικό ρόλο παίζει ο συντελεστής κάθαρσης της ουσίας, που καθορίζει το χρόνο ημίσειας ζωής αυτής. Συγκεκριμένα πιο επιθυμητή είναι η ταχεία απομάκρυνση του φαρμάκου από την κυκλοφορία, ώστε να μειωθεί ο χρόνος μη έκθεσης του ασθενούς στην ηλιακή ακτινοβολία κατά τον οποίο η φωτοευαίσθητη ουσία μπορεί αθέλητα να παραμένει ενεργός.

Τέλος, και ίσως το πιο σημαντικό είναι η επιλογή ενός φωτοευαίσθητου φαρμάκου που να μην είναι τοξικό για τον ίδιο τον οργανισμό, ώστε να αποφευχθούν επικίνδυνες παρενέργειες για τη ζωή του ασθενούς.

Οι περιορισμένες ιδιότητες και οι παρενέργειες που παρουσίασαν στο παρελθόν οι φωτοευαίσθητες ουσίες πρώτης γενιάς, παράγωγα της αιμοσφαιρίνης όπως η πορφυρίνη, τις κατέστησαν αναποτελεσματικές και επικίνδυνες στην κλινική πράξη. Το γεγονός αυτό οδήγησε στην ανάπτυξη των φωτοευαίσθητων ουσιών δεύτερης γενιάς με σημαντικότερους αντιπροσώπους την βερτεπορφίνη (Visudyne), την ethyl etiorpurpurin, SnET<sup>2</sup> (Purlitin), τη lutetium texaphyrin (Lutex) και την ATX-S<sup>10</sup> η οποία βρίσκεται ακόμα υπό μελέτη (81).

Όπως έχει αποδειχθεί μέχρι σήμερα, η βερτεπορφίνη (Εικ. 11) περιλαμβάνει τα περισσότερα πλεονεκτήματα, που την καθιστούν την πιο σημαντική από τις υπόλοιπες στην κλινική πράξη. Συγκεκριμένα, πρόκειται για μία λιπόφιλη ουσία η οποία αφότου ενεθεί ενδοφλεβίως, συνδέεται ταχέως στο αίμα σε μεγάλο ποσοστό με λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας (LDL). Ακολούθως, το σύμπλεγμα φωτοευαίσθητη ουσία - LDL συνδέεται με αντίστοιχους υποδοχείς στα ενδοθηλιακά κύτταρα των νεοαγγείων όπου εντοπίζεται η μεγαλύτερη συγκέντρωση της βερτεπορφίνης (82).





Εικ. 11. Χημικός τύπος Βερτεπορφίνης.

Επιπλέον, το μέγιστο εύρος απορρόφησης της ακτινοβολίας κυμαίνεται μεταξύ 680 και 695 νανόμετρα (nm), μήκη κύματος που επιτρέπουν την αποτελεσματική ενεργοποίηση της φωτοευαίσθητης ουσίας σε υποαμφιβληστροειδικό ιστό, διαπερνώντας μελανίνη, αιματικά στοιχεία και ινώδη ιστό. Συγκριτικά επίσης με τις λοιπές φωτοευαίσθητες ουσίες, η ένταση της ακτινοβολούμενης ενέργειας που απαιτείται για μέγιστη δράση είναι η χαμηλότερη, γεγονός που ελαχιστοποιεί τη βλάβη παρακείμενων ιστών πέρα από το νεοαγγειακό σύμπλεγμα. Παρατηρήσεις έχουν δείξει μικρή μόνο βλάβη του αμφιβληστροειδούς, του μελαγχρόου επιθηλίου και των φυσιολογικών χοριοτριχοειδών, που υποδηλώνεται με υποφθορισμό στην φλουοροαγγειογραφία, στο άμεσο χρονικό διάστημα μετά την φωτοδυναμική θεραπεία. Στις περισσότερες περιπτώσεις οι βλάβες αυτές θεωρούνται ότι είναι αναστρέψιμες (79).

Ένα τελευταίο βασικό χαρακτηριστικό της βερτεπορφίνης, είναι ο βραχύς χρόνος ημίσειας ζωής, που όπως έχει υπολογιστεί είναι περίπου 2 έως 5 ώρες, ενώ 24 ώρες είναι το χρονικό διάστημα που απαιτείται για την ολική απομάκρυνση από την αιματική κυκλοφορία. Μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ, ενώ το 60% αποβάλλεται με τα κόπρανα και ένα μικρό μόνο ποσοστό με τα ούρα. Με αυτό τον τρόπο μειώνεται ο κίνδυνος να προκληθούν ανεπιθύμητες αντιδράσεις φωτοευαισθησίας μετά το πέρας της φωτοδυναμικής θεραπείας.

Σε αντίθεση με την βερτεπορφίνη, η ethyl etiopurpurin, SnET<sup>2</sup> (Purlitin), παρουσίαζε μακρύ χρόνο ημίσειας ζωής, με αποτέλεσμα ο ασθενής να πρέπει να αποφεύγει την ηλικιακή ακτινοβολία για διάστημα μερικών εβδομάδων. Έτσι, αν και η



συγκεκριμένη ουσία παρουσίασε στις μελέτες αποτελεσματική φωτοθρόμβωση των νεοαγγείων δεν θεωρήθηκε ασφαλής στην κλινική πράξη.

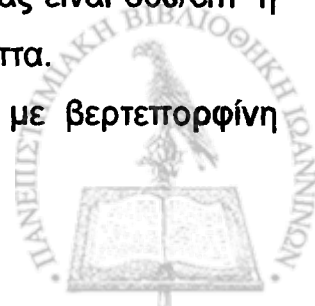
Η lutetium texaphyrin (Lutex), αποτελεί μία υδατοδιαλυτή χημική ουσία, η οποία απορροφά ακτινοβολία στα 723nm, ενώ μπορεί επιπλέον να φθορίζει στα 740nm. Η διπλή αυτή ικανότητα της προσδίδει μία επιπλέον χρήση εκτός από τη φωτοδυναμική θεραπεία και στην αγγειογραφική μελέτη, εφόσον αποδεικνύεται να διαθέτει ενδιάμεσες ιδιότητες μεταξύ φλουοροσκεΐνης και ινδοκυανίνης. Η ακριβής δοσολογία στην κλινική πράξη βρίσκεται ακόμα υπό μελέτη.

Νεότερες φωτοευαίσθητες ουσίες δεύτερης γενιάς βρίσκονται ήδη σε πειραματικό στάδιο μεταξύ των οποίων η ATX-S<sup>10</sup> (81), που είναι μία υδατοδιαλυτή ουσία η οποία προκαλεί εκλεκτική φωτοθρόμβωση νεοαγγείων σε πιθήκους και η πράσινη ινδοκυανίνη. Σχετικά με τη τελευταία που χρησιμοποιείται ήδη στην κλινική πράξη για αγγειογραφική μελέτη ιδιαίτερα κρύφρων χοριοειδικών νεοαγγειακών μεμβρανών, παρατηρήθηκε ότι παρουσιάζει ορισμένες ιδιότητες με βάση τις οποίες εξετάζεται η πιθανή χρήση της στη φωτοδυναμική θεραπεία. Συγκεκριμένα χαρακτηρίζεται από χαμηλή φωτοτοξικότητα δέρματος, υψηλή εκλεκτικότητα στον νεοαγγειακό ιστό, ταχεία κάθαρση από τον οργανισμό, εύκολη χορήγηση λόγω της υδατοδιαλυτότητάς της και ακριβή αγγειογραφική παρακολούθηση των αποτελεσμάτων.

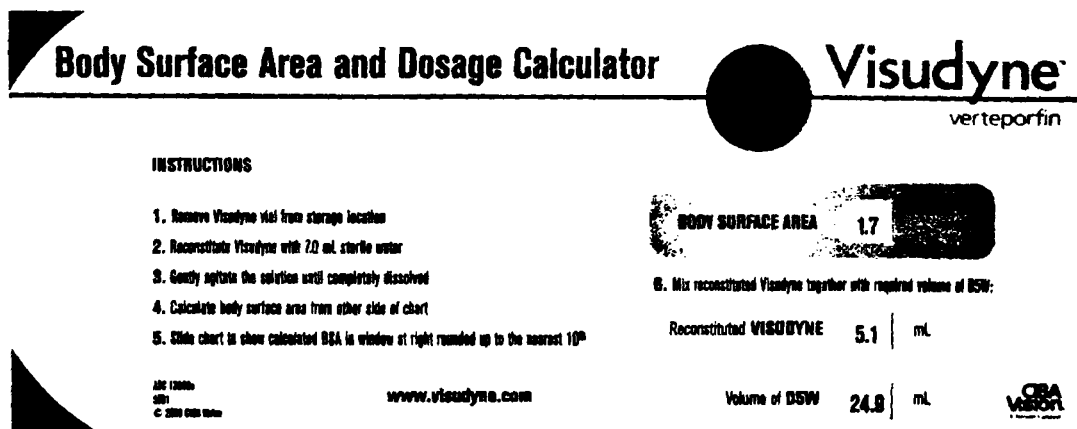
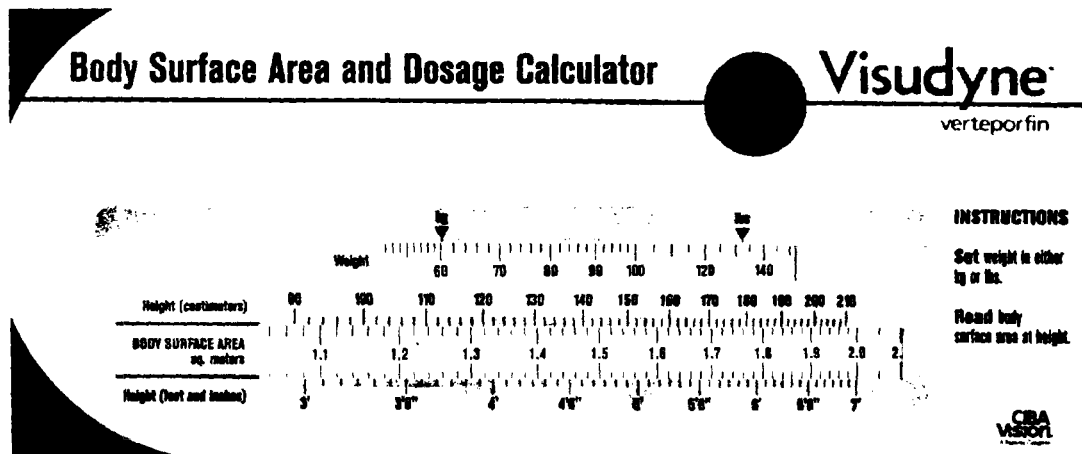
Συμπεραίνουμε επομένως, ότι αν και μέχρι σήμερα η βερτεπορφίνη είναι η μόνη φωτοευαίσθητη ουσία αναγνωρισμένη ως κατάλληλη από το Σύστημα Υγείας και Τροφίμων στην Αμερική (FDA), βρίσκονται σε εξέλιξη έρευνες για την ανεύρεση ιδανικότερου φαρμάκου που θα συγκεντρώνει τα περισσότερα πλεονεκτήματα με το μικρότερο κόστος.

Η πηγή ακτινοβολίας που χρησιμοποιείται στη φωτοδυναμική θεραπεία με βερτεπορφίνη είναι το διοδικό laser. Πρόκειται για ένα μη θερμικό laser που εκπέμπει ακτινοβολία συγκεκριμένου μήκους κύματος, στα 689 nm, όπου η βερτεπορφίνη παρουσιάζει τη μέγιστη ενεργειακή απορρόφηση. Η φωτεινή κηλίδα στόχευσης της συσκευής του laser είναι κυκλική, ομοιόμορφη και το μέγεθός καθορίζεται ανάλογα με τη μέγιστη διάμετρο της βλάβης (great linear diameter: GLD). Η μεγαλύτερη δυνατή διάμετρος της βολής που μπορεί να χρησιμοποιηθεί είναι 5400μ, τιμή που είναι καθορισμένη από τη συσκευή του laser. Η δοσολογία της ακτινοβολίας είναι 50J/cm<sup>2</sup> ή 600mW/cm<sup>2</sup>, ενώ ο χρόνος εκπομπής καθορίστηκε στα 83 δευτερόλεπτα.

Πιο αναλυτικά η διαδικασία της φωτοδυναμικής θεραπείας με βερτεπορφίνη λαμβάνει χώρα σε δύο στάδια (83).



Στο πρώτο στάδιο, πραγματοποιείται η ενδοφλέβια χορήγηση του φαρμάκου, το οποίο έχει κατάλληλα προετοιμαστεί. Η προετοιμασία του φαρμάκου περιλαμβάνει αρχικά τον υπολογισμό της επιφάνειας σώματος (body surface area:BSA) με βάση το ύψος και το βάρος κάθε ασθενούς. Με τη βοήθεια ειδικών διαγραμμάτων (Εικ. 12) υπολογίζεται στη συνέχεια η ποσότητα του φαρμάκου που αντιστοιχεί στην συγκεκριμένη επιφάνεια σώματος έτσι ώστε να χορηγούνται  $6\text{mg}/\text{m}^2$ . Το φάρμακο του οποίου η εμπορική μορφή είναι σε σκόνη, διαλύεται αρχικά σε 7ml αποστειρωμένου νερού και ακολούθως στην απαιτούμενη χορηγούμενη ποσότητα που έχει υπολογιστεί προστίθεται ποσότητα διαλύματος dextrose 5%, ώστε να προκύψει τελικό διάλυμα 30 ml. Οι μετρήσεις πρέπει να γίνονται με απόλυτη ακρίβεια, διότι υπολειπόμενη δοσολογία θα οδηγήσει σε ελλιπή θεραπεία, ενώ υπερδοσολογία μπορεί να προκαλέσει απόφραξη των μεγάλων αγγείων του αμφιβληστροειδούς και μόνιμη απώλεια οπτικής οξύτητας.



Εικ. 12. Ειδικός πίνακας (βάσει νομογράμματος) για τον υπολογισμό της επιφάνειας του σώματος και κατ' αναλογία και της δοσολογίας της βερτεπορφίνης.



Το φάρμακο χορηγείται με τη βοήθεια ειδικής συσκευής σε χρονικό διάστημα δέκα λεπτών και συχνότητα 3ml ανά λεπτό. Ο ασθενής παρακολουθείται συνεχώς κατά τη διάρκεια της έγχυσης για τον πιθανό κίνδυνο εξαγγείωσης του φαρμάκου. Στην περίπτωση αυτή, αν έχει χορηγηθεί λιγότερη από την μισή ποσότητα (15ml), τότε πρέπει να ευρεθεί μία νέα φλεβική πρόσβαση και η όλη διαδικασία να επανεκκινηθεί. Αν έχει χορηγηθεί ποσότητα μεγαλύτερη από το μισό της δοσολογίας (15ml), η θεραπεία μπορεί να συνεχιστεί με την ήδη χορηγηθείσα ποσότητα.

Η ακτινοβολία του μη θερμικού διοδικού laser ξεκινά 15 λεπτά μετά την έναρξη της έγχυσης, δηλαδή πέντε λεπτά μετά τη λήξη της, με τη βοήθεια ειδικού για την ωχρά μεγεθυντικού φακού επαφής (συνήθως Mainster focal/grid). Στον ασθενή χορηγείται προηγουμένως αναισθητικό κολλύριο, ενώ έχει ήδη μυδριασθεί φαρμακευτικά με σταγόνες. Η διαδικασία της ακτινοβολίας διαρκεί για χρονικό διάστημα 83 δευτερολέπτων, κατά το οποίο ο ασθενής πρέπει να παραμένει ακίνητος κοιτάζοντας ευθεία μπροστά. Σε οποιαδήποτε κίνηση η θεραπεία διακόπτεται στιγμιαία.

Σε περίπτωση που στην ίδια συνεδρία και οι δύο οφθαλμοί υπόκεινται σε θεραπεία, πρώτος οφθαλμός επιλέγεται αυτός με την πιο επιθετική κλινική εικόνα, ενώ η θεραπεία του δεύτερου πραγματοποιείται ακολούθως αφού ρυθμιστούν εκ νέου οι παράμετροι και σε διάστημα όχι περισσότερο των είκοσι λεπτών.

Το μέγεθος της βολής του laser, καθορίζεται με βάση τη μέγιστη διάμετρο της βλάβης (GLD). Σε αυτήν συμπεριλαμβάνονται η νεοαγγειακή μεμβράνη, πιθανή αποκόλληση του μελάγχρου επιθηλίου και περιοχές με αποκλεισμό χρωστικής από αιμορραγικά στοιχεία, εξιδρώματα ή οίδημα. Η μέγιστη διάμετρος υπολογίζεται βάσει των φλουοροαγγειογραφικών εικόνων αποτυπωμένων σε φωτογραφικό φιλμ ή ψηφιακών εικόνων σε ηλεκτρονικό υπολογιστή. Στη μέτρηση αυτή προστίθενται 1000μ ώστε να προκύψει η τελική διάμετρος του κύκλου βολής του laser (Εικ. 13). Σε κάθε περίπτωση απαραίτητη είναι η διατήρηση απόστασης της βολής του laser 200 μ από την οπτική θηλή, ακόμα κι αν υπάρχουν ενδείξεις για υπάρχον νεοαγγειακό στοιχείο στο διάστημα αυτό. Η ακούσια προσβολή του οπτικού νεύρου κατά τη διάρκεια της θεραπείας μπορεί να οδηγήσει σε οπτική νευρίτιδα.

Μετά το πέρας της θεραπείας, ο ασθενής οφείλει να αποφεύγει την άμεση έκθεση στην ηλικιακή ακτινοβολία για χρονικό διάστημα πέντε ημερών, ώστε να αποφευχθούν αντιδράσεις φωτοευαισθησίας. Επίσης, απαραίτητη είναι η χρήση σκούρων γυαλιών ηλίου και ενδυμάτων που δεν θα αφήνουν εκτεθειμένες περιοχές του σώματος.





Εικ. 13. Υπολογισμός μεγέθους βολής του laser: Στην μέγιστη διάμετρο της βλάβης (κίτρινη γραμμή) προστίθενται 1000 επιπλέον μικρά έτσι ώστε ο κόκκινος κύκλος να αντιστοιχεί στο μέγεθος της βολής.

Αντενδείξεις για φωτοδυναμική θεραπεία αποτελούν η εγκυμοσύνη, υπάρχουσα σοβαρή ηπατοπάθεια, πορφυρία και γνωστή αντίδραση φωτοευαισθησίας στο χορηγούμενο φάρμακο.

Αν και γενικά η φωτοδυναμική θεωρείται ασφαλής θεραπεία, έχουν αναφερθεί παρενέργειες, μεταξύ των οποίων οι πιο συνηθείς είναι οι διαταραχές της όρασης (θολή όραση, μείωση οπτικής οξύτητας, σκοτώματα στα οπτικά πεδία), που αναφέρονται σε ποσοστό 17,7% και ο ερεθισμός στο σημείο της φλεβικής έγχυσης.

Σοβαρή πτώση της οπτικής οξύτητας αναφέρεται στην περίπτωση που προκαλείται απώλεια τεσσάρων γραμμών στο οπτότυπο του Snellen σε χρονικό διάστημα μίας εβδομάδος μετά το πέρας της θεραπείας. Η παρενέργεια αυτή παρουσιάζεται στο 1 με 4% των ασθενών, οι οποίοι και υποβάλλονται σε τακτική παρακολούθηση, ενώ στο μεγαλύτερο ποσοστό εμφανίζουν μερική βελτίωση.

Στην περίπτωση εξαγγείωσης της φωτοευαίσθητης ουσίας, η προσβεβλημένη περιοχή του δέρματος πρέπει να προστατεύεται από το ηλιακό φως για διάστημα τουλάχιστο δύο ημερών, ενώ απαραίτητη είναι η ταυτόχρονη χρήση κρύων επιθεμάτων και αναλγητικών.

Άλλες αναφερόμενες παρενέργειες είναι κεφαλαλγία ή/και οσφυαλγία κατά τη διάρκεια της έγχυσης (ποσοστό 2,2%). Αλλεργική αντίδραση αναφέρεται σε ποσοστό που κυμαίνεται σε 1% περίπου.

Για την καλύτερη κατανόηση των γεγονότων που ακολουθούν τη φωτοδυναμική θεραπεία, έχει διατυπωθεί ένα σύστημα ταξινόμησης (84), που περιγράφει τις μεταβολές που συμβαίνουν στους ιστούς βασιζόμενο στην κλινική εικόνα, στα φλουροαγγειογραφικά ευρήματα και την οπτική τομογραφία συνοχής. Τα πέντε στάδια του συστήματος είναι τα ακόλουθα.



**Στάδιο I:** οξεία φλεγμονώδης απάντηση

**Στάδιο II:** υποχώρηση του υποαμφιβληστροειδικού υγρού, χοριοειδικός υποφθορισμός

**Στάδιο III:** επανασυγκέντρωση υποαμφιβληστροειδικού υγρού, επανάρδευση χοριοειδούς

**Στάδιο IV:** υποαμφιβληστροειδική ίνωση με παραμένον αμφιβληστροειδικό υγρό

**Στάδιο V :** υποαμφιβληστροειδική ίνωση με συνοδό αμφιβληστροειδική ατροφία

Το πρώτο στάδιο ξεκινά άμεσα μετά τη φωτοδυναμική θεραπεία με την εμφάνιση μίας οξείας φλεγμονώδους απάντησης. Στη φλουροαγγειογραφία μία ώρα μετά τη θεραπεία παρατηρείται υπερφθορισμός, δηλαδή αύξηση της διαφυγής, τόσο στην περιοχή της χοριοειδικής νεοαγγείωσης όσο και στη γενικότερη θεραπευόμενη περιοχή που καταλαμβάνει η φωτεινή κηλίδα στόχευσης. Η οπτική τομογραφία συνοχής (OCT) στη φάση αυτή καταδεικνύει διάχυτη συγκέντρωση ενδοαμφιβληστροειδικού υγρού. Τα φαινόμενα αυτά επεξηγούν τη μεγάλη παροδική έκπτωση της οπτικής οξύτητας που παρουσιάζει ο ασθενής αμέσως μετά τη θεραπεία και διαρκεί για χρονικό διάστημα μίας εβδομάδος. Συνήθως κλινικά το πρώτο στάδιο δεν γίνεται αντιληπτό από τον οφθαλμίατρο διότι οι ασθενείς δεν παρακολουθούνται κατά τη δεδομένη χρονική περίοδο.

Στο δεύτερο στάδιο, μία έως δύο εβδομάδες μετά την αρχική θεραπεία, φλουροαγγειογραφικά, παρατηρείται υποφθορισμός που καλύπτει όλη την περιοχή όπου εφαρμόζεται η φωτοδυναμική θεραπεία. Το στοιχείο αυτό υποδηλώνει φωτοθρόμβωση των νεοαγγείων αλλά και γενικότερη διακοπή της άρδευσης που αφορά και στα φυσιολογικά χοριοτριχοειδή. Με αγγειογραφία με πράσινο της ινδοκυανίνης καταδεικνύει ακόμη καλύτερα μία σαφή κυκλοτερή περιοχή με μειωμένη διαπτόση. Επιπλέον το ήδη υπάρχον υποαμφιβληστροειδικό υγρό απορροφάται εφόσον δεν ευοδώνεται πλέον από νέα διάχυση μέσω των τριχοειδών. Το εύρημα αυτό επιβεβαιώνεται από την οπτική τομογραφία. Στο δεύτερο στάδιο που διαρκεί περίπου τέσσερις εβδομάδες, ο ασθενής σημειώνει τη μεγαλύτερη δυνατή βελτίωση της οπτικής οξύτητας. Ένας μήνας είναι το χρονικό περιθώριο που απαιτείται για τον πρώτο έλεγχο των ασθενών μετά την αρχική θεραπεία.

Το τρίτο στάδιο, μετά την τέταρτη εβδομάδα, χαρακτηρίζεται από επαναφορά της κυκλοφορίας στα χοριοτριχοειδή, επανενεργοποίηση της χοριοειδικής νεοαγγείωσης και





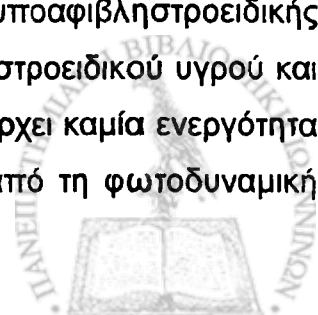
συγκέντρωση εκ νέου υποαμφιβληστροειδικού υγρού. Ένα επιπλέον στοιχείο αποτελεί η εμφάνιση αρχόμενης ίνωσης μεταξύ του μελαγχρόου επιθηλίου και των χοριοτριχοειδών. Στην φλουροαγγειογραφία παρατηρείται αύξηση του υπερφθορισμού εξαιτίας αυξημένης διαφυγής και χρώση του ινώδους στοιχείου. Η ίνωση γίνεται αντιληπτή και στην οπτική τομογραφία όπως και το συγκεντρωμένο υποαμφιβληστροειδικό υγρό. Με βάση την αναλογία ινώδους και εξιδρωματικού στοιχείου το τρίτο στάδιο διαχωρίζεται σε δύο επιμέρους IIIa και IIIb στάδια που χρήζουν διαφορετικής περαιτέρω αντιμετώπισης.

Στο επιμέρους στάδιο IIIa, υπερισχύει το εξιδρωματικό στοιχείο έναντι της ίνωσης, γεγονός που υποδηλώνει μεγαλύτερη ενεργότητα της χοριοειδικής νεοαγγειακής μεμβράνης. Ασθενείς με αυτή τη μορφή της αλλοίωσης στους τρεις μήνες παρακολούθησης, όπου γίνεται ο πρώτος φλουροαγγειογραφικός έλεγχος, θα πρέπει να υποβληθούν σε δεύτερη φωτοδυναμική θεραπεία. Στους ασθενείς αυτούς τα στάδια I και II θα παρατηρηθούν όπως και μετά την πρώτη φωτοδυναμική θεραπεία.

Αντίθετα, στο επιμέρους στάδιο IIIb, το ινώδες στοιχείο καταλαμβάνει μεγαλύτερο ποσοστό της αλλοίωσης και είναι υπεύθυνο για την πτώση της κεντρικής όρασης. Στην φλουροαγγειογραφία παραμένουν σημεία υπερφθορισμού που υποδηλώνουν διαφυγή, αλλά σε μικρότερο βαθμό. Δεύτερη συνεδρία φωτοδυναμικής θεραπείας στη φάση δεν θα αποδώσει βελτίωση, αντίθετα μπορεί να οδηγήσει ταχύτερα στα επόμενα στάδια με μεγαλύτερη πτώση της οπτικής οξύτητας. Χωρίς θεραπεία το στάδιο IIIb θα παραμείνει σταθερό, ενώ λιγότερο πιθανή είναι η επακόλουθη επιδείνωσή του.

Το στάδιο IV χαρακτηρίζεται από μεγαλύτερη αντικατάσταση του νεοαγγειακού στοιχείου από ινώδη ιστό, με ταυτόχρονη παρουσία κυστικού οιδήματος της ωχράς και δυσλειτουργία του μελαγχρόου επιθηλίου. Στην φλουροαγγειογραφία τα όρια της βλάβης παραμένουν σχετικώς σταθερά με προεξέχον στοιχείο χρώσης που αντιστοιχεί στην παρούσα ίνωση. Η διαφυγή, που μπορεί να εμφανίζεται στην αγγειογραφία, επιβεβαιώνεται από την οπτική τομογραφία συνοχής ότι αντιστοιχεί στο κυστικό οίδημα της ωχράς. Επανάληψη της φωτοδυναμικής θεραπείας στο στάδιο αυτό δεν θα αποδώσει άλλο όφελος πέρα από την υποχώρηση του κυστικού οιδήματος.

Στο πέμπτο (V) και τελικό στάδιο της πορείας των αλλαγών μετά την φωτοδυναμική θεραπεία, παρατηρείται τέλεια οργάνωση της υποαμφιβληστροειδικής ίνωσης με σχηματισμό ουλής, πλήρης απορρόφηση του αμφιβληστροειδικού υγρού και εντοπισμένη αμφιβληστροειδική ατροφία. Στη φάση αυτή δεν υπάρχει καμία ενεργότητα της νεοαγγειακής μεμβράνης. Το όφελος στην οπτική οξύτητα από τη φωτοδυναμική



θεραπεία είναι ο περιορισμός της έκτασης του σταδίου αυτού σε σχέση με τη δισκοειδή ουλή που θα οδηγούσε η φυσική πορεία της νόσου.

Από τα παραπάνω συμπεραίνουμε, ότι κριτικό σημείο για την έναρξη ή την επανάληψη φωτοδυναμικής θεραπείας είναι η ύπαρξη φλουοροαγγειογραφικών ευρημάτων που να αποδεικνύουν ενεργό χοριοειδική νεοαγγειακή μεμβράνη στο μεγαλύτερο ποσοστό. Απόλυτη ένδειξη αποτελεί η παρουσία διαφυγής στις όψιμες φάσεις περισσότερο από κάθε άλλο στοιχείο. Επικουρική είναι η βοήθεια της οπτικής τομογραφίας συνοχής.

Πέρα όμως από την δυνατότητα διαπίστωσης της ενεργότητας μιας χοριοειδικής νεοαγγειακής μεμβράνης βασικής σημασίας είναι η ικανότητα των ειδικών κλινικών οφθαλμιάτρων στην αξιολόγηση της σύστασης, του μεγέθους και της ακριβούς εντόπισης αυτής.

Στα παραπάνω στοιχεία βασίστηκαν δύο μεγάλες πολυκεντρικές τυχαιοποιημένες μελέτες με σκοπό την εκτίμηση των αποτελεσμάτων της φωτοδυναμικής θεραπείας με βερτεπορφίνη στην οπτική οξύτητα ασθενών με ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς. Αυτές είναι οι TAP (Treatment of Age-Related Macular Degeneration With Photodynamic Therapy Study Group) και η VIP (Verteporfin Therapy of Subfoveal Choroidal Neovascularization in Age-related Macular Degeneration).

Η TAP έρευνα, το 2001, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ασθενείς με υποβοθρική χοριοειδική νεοαγγειακή μεμβράνη κλασσικού ή καθ'υπεροχή κλασσικού τύπου (κλασσικό στοιχείο περισσότερο από το 50% της ολικής βλάβης) υποβληθέντες σε φωτοδυναμική θεραπεία, παρουσίασαν μειωμένο κίνδυνο πτώσης οπτικής οξύτητας σε σχέση με τους ασθενείς μάρτυρες (ασθενείς που υποβλήθηκαν σε εικονική θεραπεία με placebo- αδρανές φάρμακο) στον πρώτο χρόνο παρακολούθησης (85).

Συγκεκριμένα, από τους 402 οφθαλμούς θεραπευθέντες με βερτεπορφίνη, το 39% παρουσίασε πτώση οπτικής οξύτητας τρεις ή περισσότερες γραμμές στο οπτότυπο του Snellen, συγκριτικά με το 54% των 207 οφθαλμών των μαρτύρων. Γενικά στον πρώτο χρόνο οι θεραπευθέντες οφθαλμοί εμφάνισαν πτώση οπτικής οξύτητας κατά μέσο όρο 2 γραμμές σε σχέση με 3,5 γραμμές των μαρτύρων. Παράλληλα, τα φλουοροαγγειογραφικά ευρήματα κυρίως τον τρίτο μήνα παρακολούθησης απέδειξαν ελάττωση της προόδου της νεοαγγειακής μεμβράνης ή περιορισμό αυτής σε μεγαλύτερο ποσοστό στους θεραπευθέντες συγκριτικά με τους μάρτυρες. Η μέση ευαισθησία στην φωτεινή αντίθεση (contrast sensitivity), δεν παρουσίασε μεταβολή στους ασθενείς που

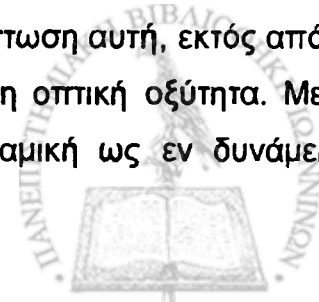
υποβλήθηκαν σε φωτοδυναμική, σε αντίθεση με τους μάρτυρες που εμφάνισαν διαταραχή.

Τα παραπάνω αποτελέσματα επιβεβαιώθηκαν στο δεύτερο χρόνο παρακολούθησης των ασθενών της TAP μελέτης. Συγκεκριμένα, οι 213 (53%) των 402 θεραπευμένων οφθαλμών με βερτεπορφίνη συγκριτικά με τους 78 (38%) των 207 οφθαλμών-μαρτύρων, παρουσίασαν πτώση οπτικής οξύτητας λιγότερο από τρεις γραμμές στο οπτότυπο του Snellen. Επιπλέον, στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε φωτοδυναμική θεραπεία με βερτεπορφίνη και παρουσίαζαν κυρίως κλασσική χοριοειδική νεοαγγειακή μεμβράνη, η οπτική οξύτητα βελτιώθηκε σε ποσοστό 6% τον πρώτο και 9% το δεύτερο χρόνο σε σχέση με τους μάρτυρες που παρουσίασαν αντίστοιχα ποσοστά βελτίωσης 2% και 4%. Το όφελος της φωτοδυναμικής θεραπείας με βερτεπορφίνη υποστηρίχθηκε επιπλέον και από τα φλουοροαγγειογραφικά ευρήματα, που έδειξαν στο δεύτερο χρόνο παρακολούθησης μεγαλύτερη πιθανότητα ελάττωσης της προόδου και απουσία διαφυγής από την κλασσική νεοαγγειακή μεμβράνη. Τα αποτελέσματα της ευαισθησίας στην φωτεινή αντίθεση (contrast sensitivity) στους θεραπευθέντες παρέμειναν σταθερά και με το πέρας του δεύτερου χρόνου (86).

Ο μέσος αριθμός συνεδριών φωτοδυναμικής θεραπείας στο δεύτερο χρόνο παρακολούθησης ήταν μικρότερος (2,2) σε σχέση με τον πρώτο χρόνο (3,4).

Τα αποτελέσματα του τρίτου έτους ερευνών της TAP μελέτης, (TAP Extension Group), για τους ασθενείς με κυρίως κλασσική νεοαγγειακή χοριοειδική μεμβράνη παρέμειναν σχετικώς σταθερά. Συγκεκριμένα, σε ένα ποσοστό 41,9% των ασθενών αυτών παρατηρήθηκε πτώση της οπτικής οξύτητας τουλάχιστον τρεις γραμμές στο οπτότυπο του Snellen στο τέλος του τρίτου χρόνου, σε σχέση με το 37,5% των ασθενών στο πέρας του δεύτερου χρόνου. Ωστόσο, συνιστάται σύνεση στην αξιολόγηση αυτών των αποτελεσμάτων λόγω απουσίας σύγκρισης με αντίστοιχη ομάδα μαρτύρων και επιπλέον εξαιτίας μικρής συμμετοχής ασθενών, καθώς μόνο το ένα τρίτο των ασθενών που υποβλήθηκαν αρχικά σε θεραπεία παρέμειναν στο τρίτο χρόνο των μελετών (87).

Το ίδιο ενθαρρυντικά δεν υπήρξαν τα αποτελέσματα για τους ασθενείς με χοριοειδική μεμβράνη όπου το κλασσικό στοιχείο είναι περισσότερο από 0% και λιγότερο από 50%, δηλαδή ελάχιστα κλασσική (minimally classic CNV). Επακόλουθες έρευνες της TAP μελέτης απέδειξαν ότι κριτικά σημεία στην περίπτωση αυτή, εκτός από τη σύσταση, αποτελούν το αρχικό μέγεθος της μεμβράνης και η οπτική οξύτητα. Με βάση τα στοιχεία αυτά μπορούμε να σκεφτούμε τη φωτοδυναμική ως εν δυνάμει



θεραπεία όταν η βλάβη, όπως απεικονίζεται φλουροαγγειογραφικά, καταλαμβάνει περιοχή μικρότερη από τέσσερις θηλαίες διαμέτρους και η οπτική οξύτητα είναι χαμηλότερη από 20/50. Οι ασθενείς αυτής της κατηγορίας πρέπει να αξιολογούνται κάθε τρεις μήνες, για την πιθανή πρόοδο των νεοαγγειακών μεμβρανών σε κυρίως κλασσικές, οπότε η φωτοδυναμική θεραπεία θεωρείται αναμφισβήτητη. Τέτοιου είδους μετατροπές είναι πιθανότερο να συμβούν κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου παρακολούθησης, οπότε η έγκαιρη διάγνωση είναι ιδιαίτερα σημαντική εφόσον η νεοαγγειακή μεμβράνη παραμένει μικρού μεγέθους και η οπτική οξύτητα σχετικά καλή ώστε να προκύψει όφελος (88).

Πιο σύγχρονες μελέτες, όπως η VIM (Verteporfin Therapy of Subfoveal Minimally classic choroidal neovascularization in AMD), με βάση τα αποτελέσματα δύο ετών, υποστηρίζει τη φωτοδυναμική ως θεραπεία εκλογής σε περιπτώσεις όπου το κλασσικό στοιχείο συνιστά λιγότερο από το 50%, η ολική διάμετρος της βλάβης είναι μικρότερη από πέντε θηλαίες διαμέτρους και η οπτική οξύτητα χαμηλή, λιγότερο από 20/50.

Στις περιπτώσεις όπου το κλασσικό στοιχείο της βλάβης καταλαμβάνει περίπου το 50% αυτής και είναι δυσχερής ο διαχωρισμός μεταξύ κυρίως ή ελάχιστα κλασσικής μεμβράνης, η φωτοδυναμική θεραπεία συνιστάται, καθώς το όφελος που θα προκύψει θα είναι μεγαλύτερο από πιθανούς κινδύνους επιδείνωσης (89).

Παράλληλα με τη TAP, πραγματοποιήθηκε μία δεύτερη μεγάλη πολυκεντρική μελέτη, η VIP (Verteporfin Therapy of Subfoveal Choroidal Neovascularization in Age-related Macular Degeneration) με σκοπό την διερεύνηση της αποτελεσματικότητας της φωτοδυναμικής θεραπείας στην αντιμετώπιση των κρύφινων χοριοειδικών νεοαγγειακών μεμβρανών, χωρίς την παρουσία κλασσικού στοιχείου. Στους ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν βασικές προϋποθέσεις, εκτός από τη σύσταση της μεμβράνης, ήταν το μικρό μέγεθος της βλάβης (μικρότερο από τέσσερις θηλαίες διαμέτρους), η χαμηλή οπτική οξύτητα (στο οπτότυπο του Snellen 20/50 ή λιγότερο) και η πρόσφατη επιδείνωση της νόσου (90).

Ως πρόσφατη επιδείνωση θεωρείται η παρουσία πρόσφατης αιμορραγίας ή αύξηση της μέγιστης διαμέτρου της νεοαγγειακής μεμβράνης περισσότερο από 10% σε διάστημα δώδεκα εβδομάδων. Επίσης στον όρο αυτό περιλαμβάνεται και πτώση της οπτικής οξύτητας τουλάχιστον μία γραμμή στο ίδιο χρονικό διάστημα.

Τα αποτελέσματα του πρώτου χρόνου ερευνών ήταν απογοητευτικά, καθώς δεν διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία και των μαρτύρων.



Στο δεύτερο χρόνο όμως της VIP έρευνας σημειώθηκε μία αξιόλογη μεταβολή. Συγκεκριμένα, το 46% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε φωτοδυναμική θεραπεία παρουσίασαν πτώση της οπτικής οξύτητας λιγότερο από τρεις γραμμές, σε σχέση με το 33% των μαρτύρων (η διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων μεταβλήθηκε από 4% τον πρώτο χρόνο σε 13% τον δεύτερο). Όσον αφορά τη σοβαρή απώλεια όρασης (πτώση οπτικής οξύτητας περισσότερο από έξι γραμμές στο οπτότυπο του Snellen), ένα ποσοστό 70% των θεραπευμένων με βερτεπορφίνη παρουσίασε πτώση οπτικής οξύτητας λιγότερο από έξι γραμμές, συγκριτικά με το 53% των μαρτύρων. Η διαφορά αυτή είναι σημαντική τον δεύτερο χρόνο καθώς ανέρχεται σε ποσοστό 17% σε σχέση με τον πρώτο χρόνο που κυμαινόταν σε ποσοστό 8%. Παράλληλη βελτίωση παρουσιάστηκε και στα φλουροαγγειογραφικά ευρήματα και στην ευαισθησία στην φωτεινή αντίθεση (91).

Με βάση επομένως τα παραπάνω αποτελέσματα της VIP μελέτης, η φωτοδυναμική θεραπεία με βερτεπορφίνη θεωρείται θεραπεία εκλογής στους ασθενείς με κρύφια υποβοθρική νεοαγγειακή μεμβράνη, περιορισμένου μεγέθους, με χαμηλή οπτική οξύτητα, που παρουσιάζουν πρόσφατη επιδείνωση της νόσου.

Στην περίπτωση μεγάλων κρύφινων νεοαγγειακών μεμβρανών (περισσότερο από τέσσερις θηλαίες περιοχές) η φωτοδυναμική θεραπεία μπορεί να συνιστάται μόνο όταν συνοδεύονται από ταχεία σημαντική πτώση οπτικής οξύτητας, ενώ σε μεγαλύτερες μεμβράνες της τάξης των εννέα θηλαίων περιοχών δεν υπάρχουν στοιχεία που να δηλώνουν ένδειξη για αποτελεσματική αντιμετώπιση. Η γνώμη του ειδικού στη συγκεκριμένη, όπως και σε πολλές άλλες περιπτώσεις, παίζει τον πρωτεύοντα ρόλο.

Μία ιδιαίτερη επίσης κατηγορία κρύφινων νεοαγγειακών μεμβρανών, με περιορισμένες όμως μελέτες θεραπευτικής αντιμετώπισης με φωτοδυναμική, αποτελεί εκείνη των ινοαγγειακών αποκόλλησεων του μελαγχρόου επιθηλίου. Στον όρο αυτό συμπεριλαμβάνεται ο συνδυασμός χοριοειδικής νεοαγγειακής μεμβράνης και ορώδους αποκόλλησης του μελαγχρόου επιθηλίου τουλάχιστον μιας θηλαίας διαμέτρου (92). Σύμφωνα με τον Yannuzzi (93) οι κρύφινες μεμβράνες του τύπου αυτού ονομάζονται "αγγειακές ορώδεις αποκόλλησεις του μελάγχρου επιθηλίου" (vascularized PED), όρος που βασίζεται σε αγγειογραφικά ευρήματα με ινδοκυανίνη, όπου το αγγειακό στοιχείο υπερφθορίζει ενώ το ορώδες υποφθορίζει, σε αντίθεση με τη φλουροαγγειογραφία όπου και τα δύο στοιχεία υπερφθορίζουν. Στην περίπτωση αυτή οι μελέτες για το επικείμενο όφελος της φωτοδυναμικής θεραπείας δεν έχουν αποδώσει μέχρι σήμερα σαφή αποτελέσματα αν και το πιθανότερο είναι να μην αποτελούν ένδειξη, ιδιαίτερα

όταν η αποκόλληση του μελαγχρόου επιθηλίου καλύπτει περισσότερο από το 50% της βλάβης. Τότε, ο κίνδυνος επιδείνωσης με προκαλούμενη αιμορραγία ή ρήξεις του μελαγχρόου επιθηλίου θεωρείται σημαντικός.

Όπως συμπεραίνεται από τα παραπάνω, κύριο κριτήριο για την έκβαση των αποτελεσμάτων αποτέλεσε η σύσταση της μεμβράνης. Το μεγαλύτερο όφελος από τη φωτοδυναμική θεραπεία με βερτεπορφίνη εμφανίστηκε στις αναφερθείσες μελέτες στους ασθενείς με αμιγώς ή καθ' υπεροχή κλασσική χοριοειδική μεμβράνη.

Στις παραπάνω μελέτες, βασική αρχική προϋπόθεση για την εφαρμογή της φωτοδυναμικής θεραπείας είναι ο υποβοθηρικός εντοπισμός της χοριοειδικής νεοαγγειακής μεμβράνης. Η δράση της όμως δύναται να επεκταθεί και σε περιπτώσεις όπου η βλάβη εντοπίζεται παραβοθηρικά, δηλαδή 1 έως 199  $\mu\text{m}$  από το γεωμετρικό κέντρο της αναγγείου ζώνης. Η επίδραση της συμβατικής φωτοπηξίας στην περίπτωση αυτή μπορεί να επεκταθεί και στο κεντρικό βοθηρίο με συνοδό ανεπανόρθωτη βλάβη (89).

Εκτός από τις απαραίτητες ενδείξεις για φωτοδυναμική θεραπεία υπάρχουν και ορισμένα χαρακτηριστικά τα οποία σύμφωνα με τις μελέτες TAP και VIP δεν σχετίζονται με το αποτέλεσμα και επομένως δεν πρέπει να λαμβάνονται υπόψη (89).

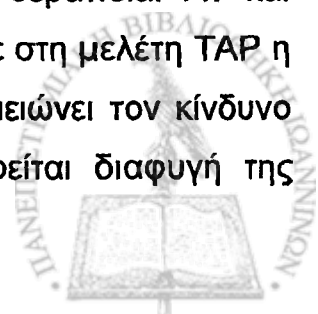
Όπως:

- ηλικία του ασθενούς
- αρτηριακή υπέρταση
- προηγηθείσα θεραπεία με συμβατική φωτοπηξία
- άλλες παθήσεις που προκαλούν υποβοθηρική χοριοειδική νεοαγγείωση

Με βάση τις μελέτες TAP και VIP, αν και η ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς αφορά άτομα άνω των εξήντα ετών, η ηλικία δεν αποτελεί κριτήριο αξιολόγησης των ασθενών που θα υποβληθούν σε φωτοδυναμική θεραπεία εφόσον συναντώνται όλα τα υπόλοιπα κριτήρια.

Το ίδιο ισχύει και για περιπτώσεις ασθενών με αρτηριακή υπέρταση, όπου δεν παρατηρείται επίδραση στο αποτέλεσμα της φωτοδυναμικής θεραπείας.

Επίσης, προηγηθείσα θεραπεία με συμβατική φωτοπηξία, η οποία δεν εκτείνεται στο κεντρικό βοθηρίο, δεν αποτελεί αντένδειξη για φωτοδυναμική θεραπεία. Αν και μικρός αριθμός ασθενών με το χαρακτηριστικό αυτό συμπεριλήφθηκε στη μελέτη TAP η θεραπεία με βερτεπορφίνη φαίνεται και στην περίπτωση αυτή να μειώνει τον κίνδυνο απώλειας όρασης. Έτσι, αν στην φλουοροαγγειογραφία παρατηρείται διαφυγή της



χρωστικής προκαλούμενη από νεοαγγειακή μεμβράνη, που υποδηλώνει υποτροπή σε έδαφος φωτοπηξίας, αυτή πρέπει να συμπεριλαμβάνεται στην περιοχή εφαρμογής της φωτοδυναμικής θεραπείας.

Εκτός από την ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς εξιδρωματικού τύπου, η VIP μελέτη απέδειξε την αποτελεσματική εφαρμογή της φωτοδυναμικής θεραπείας και στην περίπτωση της παθολογικής μυωπίας που συνοδεύεται από υποβοθρική χοριοειδική νεοαγγείωση ανεξαρτήτως σύστασης (90). Το ίδιο μπορεί να ισχύει και για παθήσεις όπως αγγειώδεις ταινίες, ιδιοπαθής χοριοειδική νεοαγγείωση και ελαστικό ψευδοξάνθωμα.

Δεν υπάρχουν παρά ελάχιστες διαθέσιμες μελέτες στη βιβλιογραφία που να αναφέρονται στη θεραπεία της χοριοειδικής νεοαγγείωσης σε ασθενείς που εμφανίζουν παράλληλα αγγειοπάθειες του αμφιβληστροειδούς, ιδιοπαθή παραβοθρική τηλεαγγειεκτασία ή διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια.

Επίσης, δεν υπάρχουν παρατηρήσεις σχετικά με την εφαρμογή της φωτοδυναμικής θεραπείας σε εγκύους ή ασθενείς με παθήσεις του ήπατος. Πάντως περιπτώσεις αυτού του τύπου εξαιρέθηκαν από τις μελέτες TAP και VIP.

#### Παρακολούθηση των ασθενών

Σύμφωνα με τις μελέτες TAP και VIP, ο ασθενής υποβάλλεται σε φωτοδυναμική θεραπεία με βερτεπορφίνη μέσα σε χρονικό διάστημα μίας εβδομάδος από την προηγηθείσα φλουροαγγειογραφία. Στο διάστημα αυτό συνήθως δεν πραγματοποιείται μεταβολή της φλουροαγγειογραφικής εικόνας στην οποία βασίζεται η αξιολόγηση της νεοαγγειακής μεμβράνης και η απόφαση για την φωτοδυναμική θεραπεία. Επιβεβαίωση της εικόνας απαιτείται την ίδια ημέρα και άμεσα προτού την έναρξη της θεραπείας.

Ακολούθως της αρχικής ή οποιασδήποτε μετέπειτα θεραπείας, ο ασθενής επανελέγχεται σε χρονικό διάστημα τριών μηνών. Εκτός από βυθοσκόπηση και εκτίμηση της οπτικής οξύτητας πραγματοποιείται και φλουροαγγειογραφικός έλεγχος της νεοαγγειακής μεμβράνης, στον οποίο θα βασιστεί η περαιτέρω αντιμετώπιση. Αν σε χρονικό διάστημα τουλάχιστον έξι μηνών δεν κρίνεται απαραίτητη η φωτοδυναμική θεραπεία ο επανέλεγχος του ασθενούς μπορεί να μετατεθεί σε έξι μήνες και τελικά σε δώδεκα. Σε περίπτωση όμως που παρατηρηθεί επιδείνωση της οπτικής οξύτητας σε χρονική στιγμή εκτός προγραμματισμένου ελέγχου, τότε ο ασθενής πρέπει να προσέρχεται άμεσα για εκτίμηση.



Οι ασθενείς υποβάλλονται σε φωτοδυναμική θεραπεία σε διάστημα τριών μηνών από την προηγούμενη συνεδρία και εφόσον στην φλουροαγγειογραφία παρατηρηθεί ενεργότητα της νεοαγγειακής μεμβράνης. Μεγάλη πτώση της οπτικής οξύτητας και επέκταση της νεοαγγειακής μεμβράνης συγκριτικά με τον προηγούμενο έλεγχο μπορούν να επισπεύσουν την επαναληπτική φωτοδυναμική θεραπεία σε χρονικό διάστημα λιγότερο από τρεις μήνες.

Επιπλέον, η φωτοδυναμική θεραπεία δεν κρίνεται δόκιμη όταν η χοριοειδική νεοαγγειακή μεμβράνη αποκτήσει μεγάλες διαστάσεις και συνδυαστεί με ιδιαίτερα χαμηλή οπτική οξύτητα. Στην περίπτωση αυτή επανάληψη της θεραπείας δεν θα αποδώσει κανένα όφελος στην ποιότητα ζωής του ασθενούς.

Τέλος, δεν προβαίνουμε σε επαναληπτική θεραπεία όταν σε διάστημα τριών μηνών η οπτική οξύτητα έχει παραμείνει σταθερή ή παρουσιάζει βελτίωση και στη φλουροαγγειογραφική εικόνα συναντώνται όλα τα παρακάτω κριτήρια :

1. ελάχιστη διαφυγή, μικρότερη από το 50% της θεραπευθείσας περιοχής στην προηγούμενη συνεδρία, που δεν υπερβαίνει τα όρια αυτής και ειδικά όταν δεν προσβάλλεται το κεντρικό βοθρίο
2. η βλάβη είναι πλέον επίπεδη, αποκτώντας μία μορφή ινώδους ιστού
3. ελάχιστη παρουσία ή πλήρης απουσία υποαμφιβληστροειδικού υγρού.

Όλες οι παραπάνω συνθήκες που καθιστούν περιττή την επανάληψη της φωτοδυναμικής θεραπείας δεν αποκλείεται να μεταβληθούν στους έξι ή δώδεκα μήνες παρακολούθησης, οπότε τίθεται εκ νέου η απόφαση για επαναθεραπεία (89).

#### Μακροπρόθεσμες επιπλοκές και αρνητική έκβαση φωτοδυναμικής θεραπείας

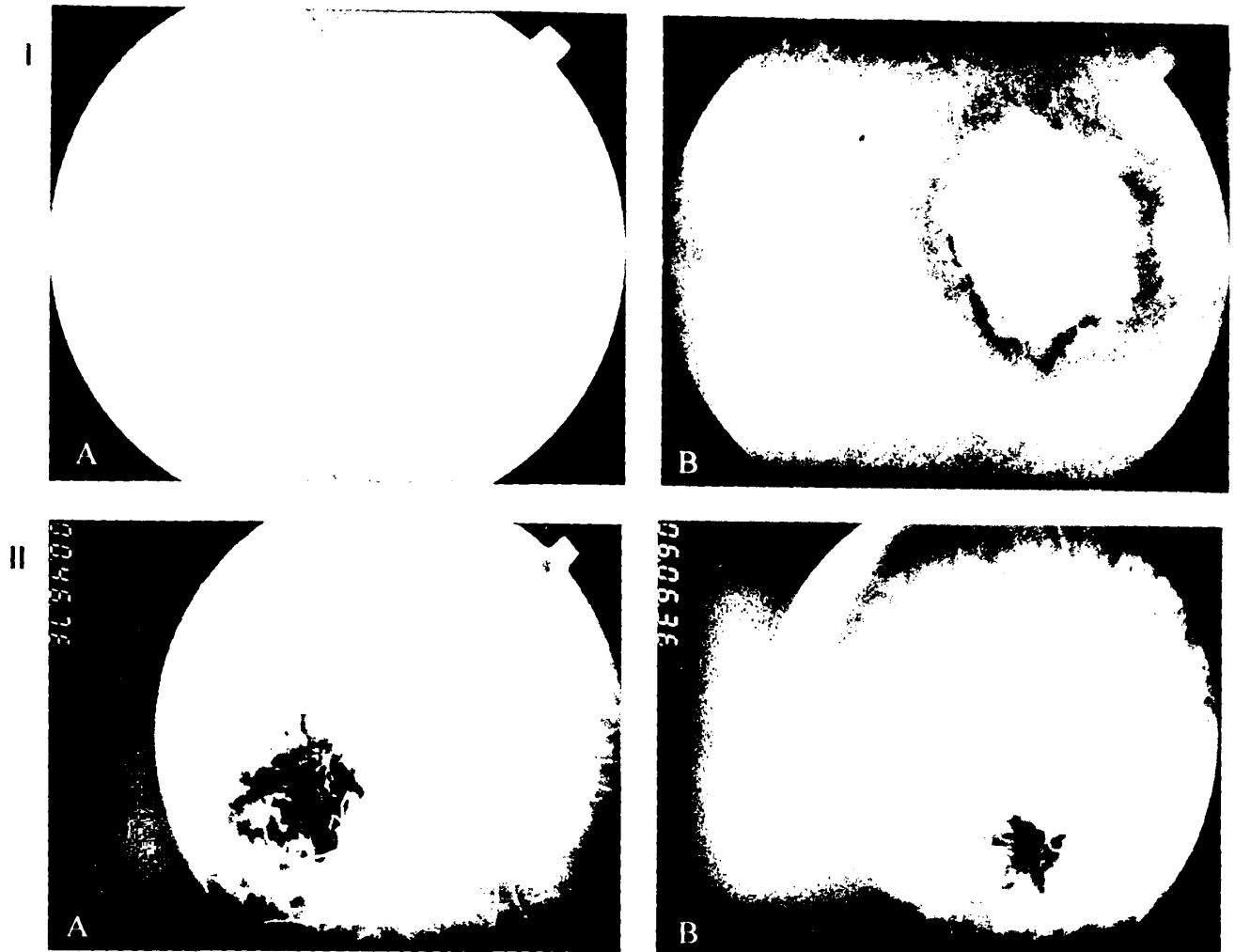
Η φωτοδυναμική θεραπεία, αποτελεί γενικά μία ασφαλή διαδικασία εφόσον εκτελείται σύμφωνα με τις υπάρχουσες αποδεκτές οδηγίες και πραγματοποιείται αυστηρή αξιολόγηση και επιλογή των υποψήφιων ασθενών.

Αντίθετα το αρνητικό αποτέλεσμα (94) (Εικ. 14) μπορεί να αποβεί μοιραίο για την οπτική οξύτητα του ασθενούς και πιθανόν να οφείλεται σε:

- υποαμφιβληστροειδική αιμορραγία
- εκτεταμένη υποαμφιβληστροειδική ίνωση
- αποκόλληση του νευροαμφιβληστροειδούς
- αγγειακή απόφραξη στην περιοχή της ωχράς







**Εικ. 14.** Επιπλοκές Φωτοδυναμικής θεραπείας.

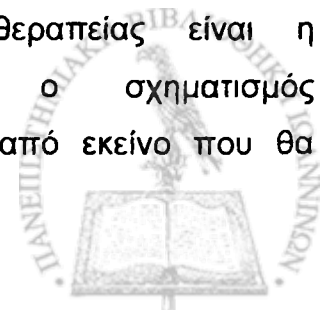
**I.** Εκτεταμένη υπαμφ/κή ίνωση μετά από μια συνεδρία φωτοδυναμικής θεραπείας

A. οφθαλμοσκοπική εικόνα, B. υπερφθορισμός, σε όψιμη φάση της φλουοροαγγειογραφίας, που αντιστοιχεί σε χρώση του ινώδους ιστού.

**II.** Ισχαιμία της ωχράς μετά από επανειλημμένες συνεδρίες φωτοδυναμικής θεραπείας. Ο υποφθορισμός στην πρώιμη (A) και όψιμη (B) φάση οφείλεται σε χοριοειδική ισχαιμία αλλά και σε αποφράξεις περιωχρικών τριχοειδών.

Η υποαμφιβληστροειδική αιμορραγία συνήθως συνδέεται με εμφάνιση νέας ή υποτροπιάζουσας χοριοειδικής νεοαγγείωσης. Ωστόσο, η εφαρμογή φωτοδυναμικής θεραπείας χρόνιων βλαβών με σημαντικό ποσοστό ινώδους στοιχείου, μπορεί να οδηγήσει σε διάχυτη υποαμφιβληστροειδική αιμορραγία. Η επιπλοκή αυτή οφείλεται στην επαύξηση της ίνωσης που προκαλεί η φωτοδυναμική θεραπεία σε περιπτώσεις όπου το ινώδες στοιχείο καταλαμβάνει το μεγαλύτερο ποσοστό της βλάβης. Ο ινώδης ιστός συσπόμενος προκαλεί έλξεις και ρήξεις των τροφοφόρων αγγείων με αποτέλεσμα την αιμορραγία.

Όπως γνωρίζουμε, σκοπός της φωτοδυναμικής θεραπείας είναι η φωτοθρόμβωση των χοριοειδικών νεοαγγείων και ο σχηματισμός υποαμφιβληστροειδικής ίνωσης σε πολύ μικρότερο ποσοστό από εκείνο που θα



σχηματιζόταν αν η νόσος ακολουθούσε τη φυσική της πορεία. Ωστόσο, η φωτοδυναμική θεραπεία μεμβρανών που περιλαμβάνουν μεγάλο ποσοστό ινώδους στοιχείου μπορεί να οδηγήσει σε διάχυτη υποαμφιβληστροειδική ίνωση με επακόλουθη σημαντική πτώση της οπτικής οξύτητας.

Η αποκόλληση του νευροαμφιβληστροειδούς αποτελεί μία σπάνια επιπλοκή της φωτοδυναμικής θεραπείας, η οποία αναφέρεται σε παλιότερες μελέτες με φωτοευαίσθητες ουσίες εκτός της βερτεπορφίνης. Η επιπλοκή αυτή πιθανόν να οφείλεται στην προϋπάρχουσα βλάβη του μελαγχρόου επιθηλίου που καθιστά δυσχερή την απομάκρυνση του συγκεντρωμένου υποαμφιβληστροειδικού υγρού.

Το αγγειακό έμφρακτο στην περιοχή της ωχράς δεν αποτελεί σύνηθες φαινόμενο μετά από φωτοδυναμική θεραπεία. Όπως έχουμε αναφέρει νωρίτερα υποφθορισμός στην θεραπευθείσα περιοχή είναι αναμενόμενος και συνήθως αποκαθίσταται τον πρώτο μήνα μετά την αρχική θεραπεία. Παρόλα αυτά εκτεταμένη αγγειακή απόφραξη στην ωχρά, πιθανόν να συνδέεται με υπερδοσολογία του φαρμάκου, λανθασμένο μήκος κύματος ακτινοβολίας ή ακόμα ιστορικό αγγειοπάθειας του ασθενούς.

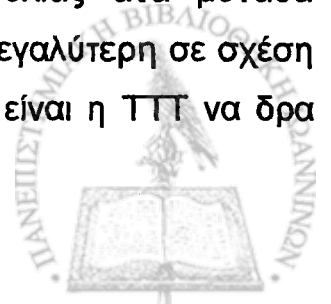
### iii) Διακορική θερμοθεραπεία (transpupillary thermotherapy: TTT)

Αδιαμφισβήτητο είναι το κλινικό όφελος της φωτοδυναμικής θεραπείας στην αντιμετώπιση κλασικών ή κυρίως κλασικών νεοαγγειακών χοριοειδικών μεμβρανών. Παράλληλα η κρύφια νεοαγγείωση φαίνεται να ανταποκρίνεται στη θεραπεία με βερτεπορφίνη εξακολουθεί όμως να παραμένει ένα σημαντικό πεδίο μελετών ώστε να προκύψουν σαφή συμπεράσματα.

Μία εναλλακτική θεραπεία στην αντιμετώπιση των κρύφια νεοαγγειακών μεμβρανών αποτελεί η διακορική θερμοθεραπεία, η οποία χρησιμοποιήθηκε αρχικά στο πρόσφατο παρελθόν για τη θεραπεία χοριοειδικών μελανωμάτων μικρού μεγέθους.

Η ενέργεια η οποία εκπέμπεται μέσω της κόρης και με τη βοήθεια ειδικού φακού επαφής φτάνει στο βυθό του οφθαλμού όπου απορροφάται από τη μελανίνη των κυττάρων του μελαγχρόου επιθηλίου και τα μελανοκύτταρα του χοριοειδούς.

Τα πλεονεκτήματα που παρουσιάζει βασίζονται στη χρήση διοδικού laser που εκπέμπει στο υπέρυθρο φάσμα (810 nm), με παρατεταμένο χρόνο ακτινοβολίας και βολή μεγάλου μεγέθους. Επιπλέον η ισχύς της laser ακτινοβολίας ανά μονάδα επιφάνειας του ιστού στόχου είναι χαμηλή και η διάρκεια παλμού μεγαλύτερη σε σχέση με τη συμβατική (Argon laser) φωτοπηξία. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η TTT να δρα



μέσω μηχανισμού φωτοπηξίας αλλά η τελική θερμοκρασία στον αμφιβληστροειδή να είναι κατά πολύ χαμηλότερη από αυτή που προκαλείται από το Argon laser (95).

Η απορροφούμενη ενέργεια μετατρέπεται σε θερμότητα το ποσό της οποίας στη συνέχεια ελαττώνεται μέσω της χοριοειδικής κυκλοφορίας. Με αυτό τον τρόπο μειώνεται τελικά ακόμα περισσότερο ο κίνδυνος πρόκλησης βλάβης στον αμφιβληστροειδή, καθώς η αύξηση της θερμοκρασίας κυμαίνεται σε χαμηλότερα επίπεδα (περίπου  $10^{\circ}\text{C}$ ) από εκείνα της συμβατικής φωτοπηξίας (αύξηση της θερμοκρασίας περίπου κατά  $42^{\circ}\text{C}$ ) όπου προκαλείται φωτοπηκτική νέκρωση του αμφιβληστροειδούς.

Ο μηχανισμός δράσης της διακορικής θερμοθεραπείας δεν είναι ακόμα επακριβώς γνωστός πιστεύεται όμως, ότι προκαλεί θερμική καταστροφή και απόπτωση των ενδοθηλιακών κυττάρων στον ιστό στόχο με αποτέλεσμα την θρόμβωση των αγγείων.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει ο συνδυασμός της θεραπείας αυτής με φωτοδυναμική, με την προϋπόθεση όμως η διακορική θερμοθεραπεία να εφαρμοστεί μετά τη φωτοδυναμική, διότι η υπερθερμία προκαλεί υποξία και η φωτοδυναμική απαιτεί οξυγόνο για τη φωτοθρόμβωση (96).

Αν και μέχρι σήμερα μελέτες (περιορισμένες εντούτοις σε αριθμό) έχουν αποδείξει θετικό θεραπευτικό όφελος από τη δράση της θεραπείας αυτής σε κρύφιεσ νεοαγγειακές μεμβράνες, τα αποτελέσματα παραμένουν μη στατιστικώς σημαντικά με πολλές παραμέτρους να εκκρεμούν, όπως το κατάλληλο μήκος κύματος της ακτινοβολίας και ο χρόνος έκθεσης ώστε να αποφευχθούν επιπλοκές.

Μελέτες οι οποίες βρίσκονται σε εξέλιξη μπορεί να δώσουν απαντήσεις στα παραπάνω ερωτήματα αποδεικνύοντας ή όχι αν η ΤΤΤ αποτελεί μια αποτελεσματική μέθοδο θεραπείας της ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς (96).

#### iv) Αντιαγγειογενετικές θεραπείες στην αντιμετώπιση της ΗΕΩ

Οι αντιαγγειογενετικές θεραπείες αποτελούν σήμερα ένα ευρύ πεδίο που προσελκύει το ενδιαφέρον πολλών ερευνητών προκειμένου να αντιμετωπιστούν παθήσεις στις οποίες εμπλέκεται ανεπιθύμητη αγγειογένεση, μεταξύ αυτών και η ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς.

Η γενική ιδέα της αντιαγγειογενετικής θεραπείας αναπτύχθηκε το 1970 ως εν δυνάμει θεραπεία καρκίνων. Η στρατηγική βασίστηκε στη βασική αρχή, ότι η νεοαγγείωση προκύπτει ως αποτέλεσμα διαταραχής της ισορροπίας μεταξύ των θετικών και αρνητικών ρυθμιστών της αγγειογένεσης.



Στην περίπτωση της ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς, η αντιαγγειογενετική θεραπεία επικεντρώνεται στην ύπαρξη παραγόντων που αναστέλλουν τη δράση του ενεργοποιητή της νεοαγγείωσης (του VEGF) ή ευοδώνουν τη δράση του αναστολέα αυτής (του PEDF).

Το κύριο πρόβλημα στη χορήγηση αντιαγγειογενετικών παραγόντων υπήρξε η εκλεκτική συγκέντρωση στον ιστό στόχο. Η άμεση ένεσή τους στον οφθαλμό, που αποτελεί χορήγηση επιλογής, ενέχει προβλήματα ανοχής και είναι δυνατόν να συνδυάζεται με σημαντικές επιπλοκές.

Η συστηματική χορήγησή τους, από την άλλη πλευρά, εμπεριέχει κινδύνους τοξικότητας και επιπρόσθετα δημιουργεί ανησυχίες σχετικά με την αναστολή της φυσιολογικής αγγειογένεσης σε περιπτώσεις επούλωσης τραυμάτων ή καρδιοπαθειών. Η ανησυχία αυτή είναι ιδιαίτερα σημαντική αν σκεφτούμε ότι η ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς συναντάται σε ηλικιωμένα άτομα με αυξημένη συχνότητα καρδιοπαθειών.

Οι εν λόγω αντιαγγειογενετικές θεραπείες που βρίσκονται σε εξέλιξη αναφέρονται παρακάτω.

#### v) Ενδοουλοειδική έγχυση triamcinolone acetonide στην αντιμετώπιση της ΗΕΩ

Η ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς αποτελεί όπως αναφέραμε το σημαντικότερο λόγο μη αναστρέψιμης απώλειας της οπτικής οξύτητας που αφορά ηλικιωμένα άτομα στις δυτικές χώρες. Η φωτοδυναμική θεραπεία με βερτεπορφίνη αποδεδειγμένα έχει μειώσει την επιδείνωση της οπτικής οξύτητας στους ασθενείς με κλασσική ή κυρίως κλασσική χοριοειδική νεοαγγειακή μεμβράνη. Παραμένει όμως ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών με κρύφιο τύπο ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς όπου οι τρέχουσες θεραπείες δεν έχουν δώσει σαφή αποτελέσματα ή βρίσκονται ακόμα στο στάδιο της εκτίμησης. Μία από αυτές είναι η ενδοουλοειδική έγχυση τριαμσινολόνης (triamcinolone acetonide) (Εικ. 15).

Το στεροειδές αυτό έχει μέχρι σήμερα χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία φλεγμονωδών, ισχαιμικών, οίδηματικών και νεοαγγειακών παθήσεων, όπως παρατεταμένο κυστικό οίδημα λόγω απόφραξης κεντρικής φλέβας αμφιβληστροειδούς, διάχυτο διαβητικό οίδημα ωχράς, παραγωγική διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, χρόνια ραγοειδίτιδα, νεοαγγειακό γλαύκωμα και παρατεταμένο ψευδοφακικό κυστικό οίδημα ωχράς (97).



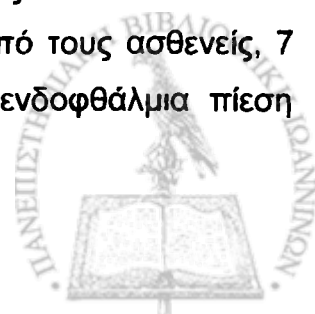


Εικ. 15. Ακετονίδιο Τριαμσιολόνης (4mgf) αμέσως μετά από ενδοϋαλοειδική έγχυση.

Η βασική αρχή της χρήσης του βασίζεται στην ιδιότητα της τριαμσιολόνης να δρα κατά της αγγειογένεσης, αναστέλλοντας τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων και παρεμβαίνοντας στην ανταλλαγή μεταξύ εξωκυττάριας ουσίας και ενδοθηλιακών κυττάρων. Παράλληλα έχει αποιδηματική και αντιφλεγμονώδη δράση ελαττώνοντας την αυξημένη διαπερατότητα των αγγείων που προκαλείται από τον παράγοντα VEGF.

Επειδή οι μέχρι σήμερα μελέτες δεν έδωσαν ευεργετικό αποτέλεσμα με τοπική, *per os* ή ενδοφλέβια χορήγηση κορτικοστεροειδών - προκαλώντας συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες- οι ερευνητές κατέληξαν στην ενδοϋαλοειδική έγχυση τριαμσιολόνης πετυχαίνοντας υψηλά επίπεδα του στεροειδούς στον ιστό στόχο. Στην περίπτωση αυτή οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιορίζονται σε περιπτώσεις αυξημένης ενδοφθάλμιας πίεσης, που αντιμετωπίζονται με αντιγλαυκωματικά κολλύρια και καταρακτογένεση.

Οι Penfold et al (98,99) και Challa et al (100) ξεκίνησαν την ενδοϋαλοειδική έγχυση τριαμσιολόνης ως μία προσπάθεια για τη θεραπεία της εξιδρωματικής ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς. Παρόμοια με τους Challa et al, οι Danis et al (101) με μία συγκριτική μελέτη ανέφεραν την ευεργετική επίδραση στην οπτική οξύτητα των ασθενών μετά την ενδοϋαλοειδική έγχυση του φαρμάκου. Πιο πρόσφατα οι J.B Jonas et al (102) μελέτησαν 67 ασθενείς (71 οφθαλμοί), με κυρίως ή εξ ολοκλήρου κρύφια ή κλασική νεοαγγειακή μεμβράνη μετά από χορήγηση ενδοϋαλοειδικά κρυσταλλικής τριαμσιολόνης 25mg με διαδοχικές αραιώσεις και μέσο χρόνο παρακολούθησης 7.46 μήνες. Τα αποτελέσματα έδειξαν μέση αύξηση της οπτικής οξύτητας από 0.16 σε 0.23 ( $P < 0.001$ ) με τη μέγιστη βελτίωση 1-3 μήνες μετά την έγχυση. Από τους ασθενείς, 7 παρουσίασαν αύξηση της οπτικής οξύτητας και 11 μείωση. Η ενδοφθάλμια πίεση



αυξήθηκε από 15.1 σε 23.0mmHg ( $P<0.001$ ), ενώ στο τέλος της παρακολούθησης ελαττώθηκε ξανά σε 16,8mmHg ( $P<0.001$ ). Καμία άλλη ανεπιθύμητη ενέργεια δεν παρατηρήθηκε. Έξι από τους 11 ασθενείς υποβλήθηκαν σε δεύτερη έγχυση τριαμσινολόνης με επάνοδο της οπτικής οξύτητας στα αρχικά επίπεδα.

Σε μία άλλη επίσης μελέτη από τους Ronald et al (101) με ενδοϋαλοειδική έγχυση 4,0mg τριαμσινολόνης σε 27 ασθενείς με ΗΕΩ και διάρκεια παρακολούθησης 6 μήνες διαπιστώθηκε βελτίωση της οπτικής οξύτητας σε σχέση με τους μάρτυρες σε διάστημα 3 με 6 μήνες με παράλληλη βελτίωση της φλουροαγγειογραφικής εικόνας. Αύξηση της ενδοφθάλμιας πίεσης παρουσίασαν το 25% των ασθενών και αντιμετωπίστηκε με αντιγλαυκωματικά κολλύρια. Επιπρόσθετα στην ομάδα των ασθενών με έγχυση τριαμσινολόνης παρατηρήθηκε ταχύτερη πρόοδος του καταρράκτη. Στην περίπτωση που έγιναν επανειλημμένες εγχύσεις του φαρμάκου διαπιστώθηκε από τους Jonas et al (103) ότι προκύπτει βελτίωση της οπτικής οξύτητας με μέγιστο αυτής 2 με 5 μήνες μετά από κάθε έγχυση. Στο ίδιο χρονικό διάστημα παρατηρήθηκε η μέγιστη προκαλούμενη αύξηση της ΕΟΠ.

Αισιόδοξα αποτελέσματα προέκυψαν και από μελέτες με συνδυασμό ενδοϋαλοειδικής έγχυσης τριαμσινολόνης και φωτοδυναμικής θεραπείας. Οι R.F.Spraide et al (104) διαπίστωσαν ότι οι ασθενείς που υποβλήθηκαν στη συνδυασμένη θεραπεία χρειάστηκαν λιγότερες επαναλήψεις συνεδριών στην πορεία. Έτσι σε διάστημα 3 μηνών 0%, σε σχέση με 15,4% των ασθενών με μονοθεραπεία, χρειάστηκαν επανάληψη. Πιθανόν αυτό να οφείλεται στην ενίσχυση της βραχυπρόθεσμης αντιαγγειογενετικής δράσης της PDT με την πιο μακροπρόθεσμη δράση της τριαμσινολόνης, αντιαγγειογενετική και αντιφλεγμονώδη.

Βέβαια, πρέπει να επισημάνουμε ότι χρειάζονται πολυκεντρικές μελέτες με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών για να επιβεβαιώσουν όλα τα παραπάνω αποτελέσματα.

#### vi) Η χρήση του στεροειδούς Anecortave acetate στην ΗΕΩ

Σύμφωνα με νεότερες μελέτες, στα πλαίσια της αντιαγγειογενετικής θεραπείας στην ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς εντάσσεται εκτός από την τριαμσινολόνη και ακόμα ένα στεροειδές, η ουσία anecortave acetate.

Το στεροειδές αυτό έχει την ιδιότητα να εμποδίζει το σχηματισμό νεοαγγείων ενεργοποιώντας τον αναστολέα του πλασμινογόνου. Με αυτό τον τρόπο αναστέλλεται η πρωτεόλυση της εξωκυττάριας ουσίας και η διάσπαση των τοιχωμάτων των ήδη



υπαρχόντων αγγείων και δεν παραμένει ελεύθερος χώρος για τη μετανάστευση και τον πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων των νεοαγγείων.

Στη δεύτερη φάση της μελέτης αποδείχθηκε ότι η ουσία anecortave acetate μειώνει τη συχνότητα των συνεδριών φωτοδυναμικής όταν λειτουργεί σε συνδυασμό ή ακόμα όταν χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία παρουσιάζει σημαντικό όφελος συγκριτικά με τους μάρτυρες (105).

Συγκεκριμένα, το 84% των ασθενών με κυρίως κλασική μεμβράνη διατήρησε την οπτική οξύτητα μέσα σε τρεις γραμμές μετά από υποτενωμένο έγχυση anecortave acetate σε σχέση με το 50% των μαρτύρων. Από τα αποτελέσματα των μελετών στους 6 και 12 μήνες φάνηκε ότι το θεραπευτικό όφελος είναι μεγαλύτερο με έγχυση 15mg της ουσίας (106,107).

Στη τρίτη φάση της μελέτης, που βρίσκεται σε εξέλιξη, εξετάζεται η δράση του στεροειδούς αυτού ως μονοθεραπεία συγκριτικά με τη φωτοδυναμική με βερτεπορφίνη.

Το βασικό πλεονέκτημα που παρουσιάζει το συγκεκριμένο φάρμακο σε σχέση με τη τριαμσινολόνη είναι ότι στερείται της συμβατικής ορμονικής του δράσης, με αποτέλεσμα να μην προκαλεί αύξηση της ενδοφθάλμιας πίεσης ή καταρακτογένεση.

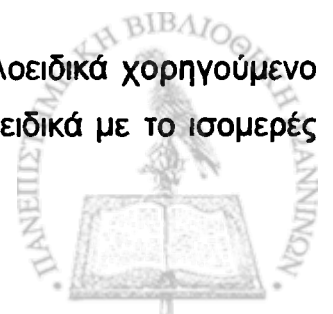
#### vii) Αντι- VEGF θεραπείες

Όπως γνωρίζουμε ο παράγοντας VEGF εμπλέκεται στο μηχανισμό σχηματισμού νεοαγγείωσης στα πλαίσια της ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς αλλά και άλλων αγγειογενετικών παθήσεων του αμφιβληστροειδούς.

Ο ρόλος του εκτός από το να προάγει την αγγειογένεση περιλαμβάνει και την αύξηση της διαπερατότητας των αγγείων, συμβάλλοντας με αυτό τον τρόπο όχι μόνο στο σχηματισμό χοριοειδικών νεοαγγειακών μεμβρανών αλλά και στην πρόκληση και διατήρηση αυξημένης διαρροής από αυτές.

Στο σημείο αυτό συμβάλλουν οι αντι - VEGF θεραπείες που βασίζονται στη χρήση των aptamers\*. Τα aptamers είναι ολιγονουκλεοτίδια που προκύπτουν από χημική σύνθεση μονών αλύσεων νουκλικών οξέων (DNA ή RNA), τα οποία συνδέονται ισχυρά με τις πρωτεΐνες στόχους που εκτίθενται έχοντας μεγάλη εκλεκτικότητα ως προς αυτές. Θεωρώντας ότι οι πρωτεΐνες στόχοι είναι τα διάφορα ισομερή του παράγοντα VEGF, οι αντι- VEGF θεραπείες αποσκοπούν στον αποκλεισμό αυτών και στην αναστολή της δράσης τους.

Συγκεκριμένα, το pegaptanib (Macugen) είναι ένα ενδοαλοειδικά χορηγούμενο aptamer το οποίο συνδέεται στενά με τον παράγοντα VEGF και ειδικά με το ισομερές



VEGF<sup>165</sup>. Το σύμπλεγμα που προκύπτει αδυνατεί να συνδεθεί με τους αντίστοιχους υποδοχείς και με αυτό τον τρόπο αναστέλλεται η δράση του. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η αναστολή της αγγειογένεσης και της αυξημένης διαπερατότητας των αγγείων έχοντας παράλληλα και πιθανή αντιφλεγμονώδη δράση (108).

Τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης αντι- VEGF θεραπείας με pegaptanib κατέδειξαν ελάττωση της μέτριας ή σοβαρής απώλειας όρασης σε χρονικό διάστημα δώδεκα μηνών, ενώ βελτίωση σημειώθηκε στα δύο χρόνια χορήγησης. Με την ολοκλήρωση μιας συνδυασμένης μελέτης 1186 ασθενών (ανεξάρτητα από τον τύπο χοριοειδικής νεοαγγειακής μεμβράνης) μετά από τρεις δόσεις pegaptanib 0,3mg σε διαστήματα τριών μηνών, αποδείχθηκε ότι 70% των ασθενών έχασαν λιγότερο από 15 γράμματα σε οπτική οξύτητα σε σύγκριση με το 55% των μαρτύρων ( $P < 0,001$ ) (109).

Το φάρμακο αυτό που εγκρίθηκε από την FDA στις ΗΠΑ τον Δεκέμβριο του 2004, θεωρείται σχετικά ασφαλές και ελπιδοφόρο, ενώ στις ανεπιθύμητες ενέργειες (οι οποίες σχετίζονται κυρίως με την τεχνική χορήγησης) περιλαμβάνονται η ενδοφθαλμίτιδα, η αποκόλληση αμφιβληστροειδούς και ο καταρράκτης. Η επικινδυνότητα όμως είναι μικρή αν σκεφτούμε ότι το ποσοστό ενδοφθαλμίτιδας στον πρώτο χρόνο θεραπείας κυμαινόταν στο 1%, ενώ όσον αφορά τις υπόλοιπες παρενέργειες το ποσοστό υπήρξε πολύ μικρότερο.

Παράλληλα, εκτός από την μονοθεραπεία με pegaptanib ενδιαφέρων υπήρξε και η συνδυασμός της με την φωτοδυναμική θεραπεία. Συγκεκριμένα στη φάση II της μελέτης αποδείχθηκε ότι το 60% των 21 ασθενών, που υποβλήθηκαν σε συνδυασμένη θεραπεία, παρουσίασε βελτίωση της οπτικής οξύτητας κατά τρεις γραμμές σε χρονικό διάστημα τριών μηνών, σε σύγκριση με το 25% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε μόνο pegaptanib και το 2,2% αυτών που υποβλήθηκαν μόνο σε φωτοδυναμική (110).

Ανάλογα με την παραπάνω μελέτη σε εξέλιξη βρίσκεται και μία άλλη, έχοντας αντικείμενο ένα τμήμα αντισώματος το rhuFab V2 (ranibizumab: Lucentis), το οποίο αρχικά σε πειραματικό επίπεδο φαίνεται να αναστέλλει τον σχηματισμό χοριοειδικής νεοαγγείωσης, συνδεόμενο με όλα τα ισομερή του παράγοντα VEGF και αναστέλλοντας έτσι τη δράση του σε ευρύτερο επίπεδο.

\*προέρχεται από τον λατινικό όρο "aptus" που σημαίνει: "ώστε να ταιριάζει"





Στην μελέτη αυτή, στη φάση IB/II, 53 ασθενείς με κυρίως ή ελάχιστα κλασική νεοαγγειακή μεμβράνη υποβλήθηκαν σε ενδοϋαλοειδική έγχυση rhuFab V2. Από το σύνολο αυτών το 94% παρουσίασε σταθεροποίηση της οπτικής οξύτητας σε διάστημα τριών εβδομάδων ενώ περαιτέρω το 26% εμφάνισε βελτίωση της όρασης τρεις γραμμές. Η μελέτη αυτή βρίσκεται στη φάση III των κλινικών δοκιμών (111).

Η χορήγησή του γίνεται σε διαστήματα τεσσάρων εβδομάδων, ενώ η πιο συχνή επιπλοκή που προέκυψε ήταν ήπια φλεγμονώδης αντίδραση. Χρειάζονται όμως περισσότερα στοιχεία για να αποδειχθεί το όφελος της θεραπείας αυτής σε βάθος χρόνου αν και τα μέχρι τώρα αποτελέσματα είναι ενθαρρυντικά.

Εκτός όμως από τις αντιαγγειογενετικές θεραπείες, που έχουν σκοπό την αναστολή του παράγοντα VEGF, υπάρχουν και μελέτες που αποσκοπούν σε θεραπευτικό όφελος, μέσω της ενίσχυσης του παράγοντα PEDF, αρνητικό ρυθμιστή της αγγειογένεσης. Η έρευνα αυτή βασίζεται στη ενδοϋαλοειδική χορήγηση ενός αδενοϊού που περιέχει το γονίδιο που είναι υπεύθυνο για το σχηματισμό του PEDF (112).

Αποτελέσματα, τόσο από την παραπάνω μελέτη, όσο και από μελέτες χορήγησης αναστολέα μεταλλοπρωτεϊνών με αντιαγγειογενετική δράση, αναμένονται προκειμένου να αποδειχθεί το θεραπευτικό κέρδος και σε κλινικό επίπεδο.

Καθώς λοιπόν μέχρι σήμερα δεν υφίσταται ουσιαστικά αποτελεσματική θεραπεία για την ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς σημαντικό ρόλο παίζει η πρόληψη. Όπως έχουμε ήδη αναφέρει η ηλικία αποτελεί τον πιο σημαντικό παράγοντα κινδύνου λόγω των εκφυλιστικών μεταβολών στους ιστούς. Ανάλογα με πλήθος άλλων εκφυλιστικών παθήσεων η έλλειψη ορισμένων σημαντικών ουσιών μπορεί εν μέρει να συμβάλλει στην πρόκληση της νόσου. Συγκεκριμένα, καθώς μία από τις πιθανές αιτίες της νεοαγγείωσης αποτελούν οι οξειδωτικές βλάβες στον αμφιβληστροειδή, η έλλειψη συστατικών των αντιοξειδωτικών ενζύμων μπορεί να αποβεί καίρια.

Η επίδραση της πρόσληψης με τη βοήθεια υψηλής δοσολογίας αντιοξειδωτικών βιταμινών C και E, β-καροτενοιδών και ψευδαργύρου, στην πρόοδο της ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς μελετήθηκε από μία μεγάλη πολυκεντρική μελέτη, την Age-Related Eye Disease Study (AREDS) (113).

Στη μελέτη αυτή, έλαβαν μέρος 3640 άτομα ηλικίας μεταξύ 55 και 80 με διάρκεια παρακολούθησης 6,3 έτη. Το αποτέλεσμα που προέκυψε ήταν μείωση της προόδου της νόσου της τάξεως του 25%, η οποία ήταν στατιστικώς σημαντική μόνο για τα άτομα που παρουσίαζαν ετερόπλευρη πτώση οπτικής οξύτητας εξαιτίας νεοαγγειακής μεμβράνης



στον άλλο οφθαλμό. Στατιστικώς σημαντική διαφορά δεν υπήρξε για τα άτομα με μορφές πρώιμης ηλικιακής ωχροπάθειας ή με γεωγραφική ατροφία.

Επιπρόσθετα, το ευνοϊκό αποτέλεσμα προέκυψε από υψηλές δόσεις των συγκεκριμένων στοιχείων που δρουν φαρμακευτικά, γεγονός που δεν θα προέκυπτε αποκλειστικά και μόνο με ειδική δίαιτα. Παρόλα αυτά δεν προκλήθηκαν επιπλοκές από την αντίστοιχη δοσολογία.

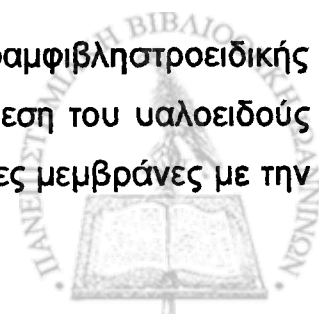
Παράλληλα είναι γνωστός και ο αντιοξειδωτικός ρόλος δύο ουσιών της χρωστικής του μελαγχρόου επιθηλίου στην ωχρά, της λουτεΐνης και ζεαξανθίνης. Οι ουσίες αυτές αποτελούν την πιο αποτελεσματική μορφή προστασίας από την ορατή ακτινοβολία περιορίζοντας το μέγεθος της οξειδωτικής βλάβης. Με το πέρασ του χρόνου όμως οι συγκεντρώσεις των λουτεΐνης και ζεαξανθίνης ελαττώνονται, γεγονός που θέτει την υποψία για πιθανή αιτιολογική συσχέτιση (114).

Μελέτες που έχουν στηριχτεί στην εξωγενή χορήγηση των ουσιών αυτών μέσω τροφών δεν έχουν αποδώσει μέχρι σήμερα στατιστικώς σημαντικά αποτελέσματα, ενώ επιπλέον δεν είναι σαφώς οριοθετημένο το στάδιο της νόσου όπου η δράση τους θα απέδιδε το μεγαλύτερο όφελος. Πιθανόν με την χορήγησή τους επιβραδύνεται η εξέλιξη της ΗΕΩ από ενδιάμεσο σε προχωρημένο στάδιο ενώ δεν παρουσιάζουν προστατευτικό ρόλο σε περιπτώσεις που αφορούν πρόληψη ή αντιμετώπιση πρώιμων σταδίων. Απαιτείται όμως ακόμα μεγαλύτερος αριθμός μελετών ώστε να αξιολογηθούν τα αποτελέσματα ακόμα και σε προχωρημένη νόσο και να προκύψουν τελικά συμπεράσματα.

Από τα παραπάνω συμπεραίνουμε ότι οι θεραπείες της ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς που έχουμε στη διάθεσή μας σήμερα εμφανίζουν περιορισμένη επιτυχία και αποδίδουν σε περιορισμένο αριθμό ασθενών που πληρούν τις απαραίτητες προϋποθέσεις. Επιπλέον, οι υποτροπές της νεοαγγείωσης που αποτελούν συχνό φαινόμενο ακόμα και όταν η θεραπεία αποβεί επιτυχής για κάποιο χρονικό διάστημα, μειώνει το προσδόκιμο ικανοποιητικής οπτικής οξύτητας μακροπρόθεσμα.

Το γεγονός αυτό ενθάρρυνε ορισμένους ερευνητές να εφαρμόσουν εναλλακτικά χειρουργικές μεθόδους με πιο μόνιμα αποτελέσματα. Ωστόσο η εμπειρία σχετικά με τη χειρουργική αντιμετώπιση παραμένει περιορισμένη.

Μία από αυτές τις μεθόδους είναι η αφαίρεση της υποαμφιβληστροειδικής νεοαγγειακής μεμβράνης με τη βοήθεια της υαλοειδεκτομής (αφαίρεση του υαλοειδούς του οφθαλμού). Με αυτό τον τρόπο μπορούν να αφαιρεθούν μεγάλες μεμβράνες με την



προϋπόθεση να είναι σαφώς περιγεγραμμένες χωρίς όμως να προκύπτει βελτίωση της οπτικής οξύτητας. Αυτό μπορεί να οφείλεται είτε σε διεγχειρητικές επιπλοκές όπως υποαμφιβληστροειδική αιμορραγία, βλάβη του μελαγχρόου επιθηλίου ή της μεμβράνης του Bruch και του χοριοειδούς κατά την αφαίρεση της μεμβράνης, είτε σε προϋπάρχουσες εκφυλιστικές βλάβες των φωτοϋποδοχέων (115).

Σκοπός της μεθόδου αυτής είναι η σταθεροποίηση της οπτικής οξύτητας των ασθενών και η διακοπή της προόδου της νόσου, μετατρέποντας την εξιδρωματική μορφή ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς σε ξηρά. Μία πολυκεντρική κλινική μελέτη βρίσκεται σε εξέλιξη προκειμένου να αποδειχθεί αν η μέθοδος αυτή αποφέρει κέρδος σε σχέση με τη φυσική πορεία της νόσου. Χρειάζεται μεγάλη προσοχή στη σωστή επιλογή των ασθενών που θα επωφεληθούν από μία τέτοια χειρουργική επέμβαση αν και μέχρι σήμερα τα δεδομένα είναι ανεπαρκή ώστε να υποστηρίξουν ένα πιθανό όφελος.

Συμπληρωματικά η αποκατάσταση του κατεστραμμένου μελαγχρόου επιθηλίου που συνήθως συνοδεύει την αφαίρεση της νεοαγγειακής μεμβράνης ή αφορά περιπτώσεις γεωγραφικής ατροφίας μπορεί στο μέλλον να επιτευχθεί με τη μεταμόσχευση μελανοκυττάρων της ίριδας. Τα κύτταρα αυτά έχουν την ιδιότητα να αφαιρούνται χωρίς ιδιαίτερα τραυματική διαδικασία και να διαφοροποιούνται σε κύτταρα του μελαγχρόου επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς εφόσον έχουν την ίδια εμβρυϊκή προέλευση. Με αυτό τον τρόπο είναι δυνατόν να αποφευχθεί ο κίνδυνος απόρριψης σε περίπτωση ομόλογης μεταμόσχευσης κυττάρων του μελαγχρόου επιθηλίου ή δυσλειτουργίας των κυττάρων σε περίπτωση αυτόλογης μεταμόσχευσης (116).

Χρειάζονται όμως πολλές μελέτες ακόμα προκειμένου να θεωρηθεί η μέθοδος αυτή ικανή σε κλινικό επίπεδο να ανατρέψει την πορεία της νόσου. Το πιο πιθανό είναι η διατήρηση της ήδη χαμηλής υπάρχουσας οπτικής οξύτητας και όχι η βελτίωσή της.

Τέλος ο συνδυασμός της αφαίρεσης της νεοαγγειακής μεμβράνης με την μετατόπιση της περιοχής της ωχράς σε υγιές τμήμα του αμφιβληστροειδούς δίνει πολύ καλύτερα αποτελέσματα. Είναι όμως μια πολύ εξειδικευμένη χειρουργική επέμβαση για πολύ λίγους χειρουργούς και εφαρμόσιμη σε επιλεγμένους ασθενείς (117,118,119).

Ο μελλοντικός ρόλος της τεχνικής αυτής καθώς και τα κριτήρια επιλογής των ασθενών που θα υποβληθούν σε αυτή αποτελούν το αντικείμενο μιας μεγάλης πολυκεντρικής μελέτης που βρίσκεται σε εξέλιξη. Πάντως μέχρι σήμερα οι συχνές υποτροπές και τα διαθέσιμα δεδομένα αποδεικνύουν ότι η σταθερότητα της οπτικής οξύτητας δεν είναι ακόμα εφικτή.



Ολοκληρώνοντας μπορούμε να διαπιστώσουμε ότι η ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς αποτελεί ένα μείζον κοινωνικό πρόβλημα που πλήττει ένα μεγάλο ποσοστό ατόμων στον δυτικό κόσμο αν λάβουμε υπόψη μας και την αύξηση του μέσου όρου ηλικίας ζωής. Οι σχετικά ανεπαρκείς γνώσεις μας στην αιτιολογία της νόσου και η προσβολή της ποιότητας ζωής των ασθενών έχει ωθήσει πλήθος ερευνητών στην αναζήτηση πιο αποτελεσματικής θεραπείας.

Δυστυχώς, οι μέχρι σήμερα κλινικά αποδεκτές θεραπείες αξιολογούν το όφελος από τη μικρότερη δυνατή πτώση της οπτικής οξύτητας μακροπρόθεσμα και την καθυστέρηση της φυσικής πορείας της νόσου. Αισιοδοξούμε όμως ότι στο μέλλον η ανάπτυξη αντιαγγειογενετικών παραγόντων και ο συνδυασμός τους με τη φωτοδυναμική θεραπεία θα προσεγγίσουν νέες θεραπευτικές στρατηγικές στην ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς, μιλώντας πλέον για σταθερή βελτίωση και ουσιαστική θεραπεία.



## **B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

### **1. Σκοπός**

Σκοπός αυτής της εργασίας είναι:

1. Η συγκριτική μελέτη των αποτελεσμάτων όσον αφορά στην τελική έκβαση της οπτικής οξύτητας μετά από φωτοδυναμική θεραπεία και μετά από θεραπευτικό συνδυασμό φωτοδυναμικής θεραπείας και ενδοϋαλοειδικής ένεσης ακετονιδίου της τριαμσινολόνης σε ασθενείς με εξιδρωματική ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς.
2. Η μελέτη της επίδρασης της διαμόρφωσης της αρχικής αλλοίωσης (προ της θεραπείας), σύμφωνα με τα φλουροαγγειογραφικά ευρήματα, στο τελικό θεραπευτικό αποτέλεσμα.



## 2. Υλικό και μέθοδος

Η μελέτη αυτή είναι μία “μελέτη παρατήρησης”, η οποία βασίσθηκε στην αξιολόγηση των θεραπευτικών αποτελεσμάτων σε ασθενείς που έπασχαν από ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας και είχαν ένα βασικό κοινό χαρακτηριστικό όσον αφορά στην θεραπεία: υποβλήθηκαν όλοι σε φωτοδυναμική θεραπεία (PDT).

Η PDT άρχισε να εφαρμόζεται στην Πανεπιστημιακή Οφθαλμολογική Κλινική Ιωαννίνων τον Ιανουάριο του 2001 και οι ασθενείς που περιελήφθησαν τελικά στην μελέτη ήσαν ασθενείς που είχαν παρακολουθήσει τουλάχιστον 6 μήνες μετά την τελευταία PDT.

Έτσι μελετήθηκαν οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε PDT μεταξύ 2001 και 1<sup>ου</sup> 6μήνου του 2004. Οι οφθαλμοί των ασθενών αυτών για να συμπεριληφθούν στην μελέτη έπρεπε να παρουσιάζουν εξιδρωματικού τύπου ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς με υποβοθηριακή εντόπιση της χοριοειδικής νεοαγγειακής μεμβράνης.

Κατά την πρώτη περίοδο (τους πρώτους 18 μήνες) διεξαγωγής της μελέτης εφαρμόσθηκε σε όλους τους ασθενείς μόνο PDT. Κατόπιν και επειδή υπήρχαν ενδείξεις από την διεθνή βιβλιογραφία ότι η ενδοϋαλοειδική έγχυση ακετονιδίου της τριαμσινολόνης (AT) σε συνδυασμό με την PDT είχε καλά αποτελέσματα (σε μικρές σειρές ασθενών), εφαρμόσθηκε συνδυασμός PDT και ενδοϋαλοειδικής έγχυσης τριαμσινολόνης. Σημειωτέον ότι οι ασθενείς που είχαν αρχίσει να θεραπεύονται αμιγώς με PDT τελείωσαν τις συνεδρίες που είχαν αρχίσει χωρίς την προσθήκη στην θεραπεία της τριαμσινολόνης.

Για τους παραπάνω λόγους η μελέτη δεν αποτελεί αυστηρά μια προοπτική μελέτη αλλά μια “μελέτη παρατήρησης” (observational study).

Η φωτοδυναμική θεραπεία εφαρμόζοταν μετά από ενδοφλέβια χορήγηση της Verteporfin (Visudyne, Novartis Ophthalmics AG, Basel, Switzerland) με τον τρόπο που αναφέρεται στο Γενικό Μέρος. Το laser (μήκους κύματος 689nm) γινόταν με συσκευή Laser τύπου Zeiss Visulas 690s (Εικ 16). Η τελική διάμετρος του στόχου υπολογιζόταν σύμφωνα με το πρωτόκολλο δηλαδή, μέγιστη διάμετρος της αλλοίωσης σε μικρά (μ) βάσει της φλουοροαγγειογραφίας, προσθέτοντας 1000μ (Εικ. 13).

Η συνολική “δόση της φωτεινής ακτινοβολίας” στην περιοχή της βλάβης ήταν, όπως αναφέρεται και στο Γενικό Μέρος,  $50\text{J}/\text{cm}^2$  (ή  $600\text{Mw}/\text{cm}^2$  για 83sec δράσης της φωτεινής ενέργειας).





Εικ. 16. Ενδοφλέβια έγχυση Visudyne για την φωτοδυναμική θεραπεία με συσκευή Laser Zeiss Visulas 690s.

Η ενδοϋαλοειδική χορήγηση ακετονιδίου τριαμσιολόνης γινόταν 1 εβδομάδα ( $\pm$  3 ημέρες) μετά την PDT και σε κανένα οφθαλμό δεν ξεπερνούσε τις 3 συνολικά ενδοϋαλοειδικές εγχύσεις. Στους ασθενείς με χρόνια γλαύκωμα ανοικτής γωνίας, οικογενειακό ιστορικό γλαυκώματος, μονόφθαλμοι, όπως επίσης και ασθενείς που αρνούνταν κατηγορηματικά να υποβληθούν σε ένεση στον βολβό τους δεν γινόταν η ενδοϋαλοειδική έγχυση.

Η ενδοϋαλοειδική ένεση από την pars plana 0,1ml της εν λόγω ουσίας (4mgr τριαμσιολόνης) γινόταν με σύριγγα και βελόνα ινσουλίνης. Το 0,1ml λαμβανόταν υπό άσηπτες συνθήκες από το φιαλίδιο 1ml (40mgr) Kenacort-A μετά από ελαφρά ανακίνησή του .

Ο τρόπος έγχυσης ακολουθούσε τις κατευθυντήριες οδηγίες για ενδοϋαλοειδικές ενέσεις (120). Η ένεση γινόταν κάτω από το χειρουργικό μικροσκόπιο υπό άσηπτες συνθήκες, με την βοήθεια βλεφαροδιαστολέα και σε απόσταση 3,5mm από το σκληροκερατοειδές όριο στην 6 ώρα. Προηγουμένως στο κάτω κόλπωμα είχε ενσταλλαχθεί προ 1 λεπτού 1 σταγόνα ιωδιούχου προβιδόνης (Betadine) αραιωμένης (5%) μετά από ενστάλλαξη τοπικού αναισθητικού. Η κόρη ήταν σε μυδρίαση ώστε να υπάρχει απόλυτος έλεγχος της ενδοϋαλοειδικής εισόδου του φαρμάκου. Η βελόνα είχε διάμετρο 29G και εισαγόταν περίπου 8 έως 9 mm του μήκους της εντός της υαλοειδικής κοιλότητας. Η έγχυση διαρκούσε 10sec, η δε απομάκρυνση της βελόνας γινόταν σχετικά βραδέως.

Κατόπιν εξητείτο από τον ασθενή να διακρίνει τουλάχιστον την κίνηση χειρός και μόνο σε περίπτωση πλήρους αμαύρωσης πάνω από 1-2 min (λόγω αύξησης της



ενδοφθάλμιας πίεσης) γινόταν παρακέντηση για έξοδο υδατοειδούς από τον πρόσθιο θάλαμο. Μετά την έγχυση της τριαμινολόνης και πριν την αποχώρησή του από την Κλινική εχορηγείτο στον ασθενή 1tabl ακεταζολαμίδης των 250mg για την ελάττωση της ενδοφθάλμιας πίεσης.

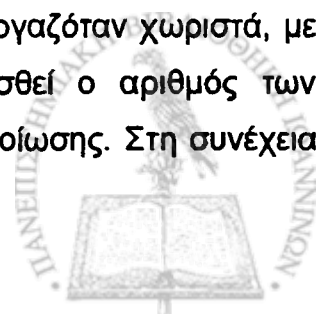
Το πρωτόκολλο μελέτης τόσο το αρχικό (εφαρμογή PDT μόνο) καθώς και το τροποποιημένο (εφαρμογή PDT + AT ενδοϋαλοειδικά) είχαν παρόμοιο σχεδιασμό δηλαδή: τοπογραφική μαθηματική ανάλυση των φλουροαγγειογραφικών ευρημάτων πριν από την πρώτη και μετά την τελευταία θεραπεία και στις 2 ομάδες. Κύριο σημείο της ανάλυσης αυτής ήταν η ποσοτικοποίηση των φλουροαγγειογραφικών ευρημάτων, όπως θα περιγράψουμε παρακάτω και η συσχέτιση των ευρημάτων αυτών με την έκβαση της οπτικής οξύτητας.

Η φλουροαγγειογραφική εξέταση γινόταν με συσκευή Fundus camera της Topcon τύπου TRC 50X και η εκτύπωση του film γινόταν έτσι ώστε να προκύπτουν φωτογραφίες standard μεγέθυνσης x 10 (σύστημα αναφοράς ήταν η οπτική θηλή). Κατόπιν οι φωτογραφίες εισάγονταν σε σαρωτή εικόνας (scanner) χρησιμοποιώντας ανάλυση (resolution) 600dpi ώστε να ψηφιοποιηθεί η φλουροαγγειογραφική εικόνα και να είναι δυνατή η επεξεργασία της στο πρόγραμμα Adobe Photoshop. Με την βοήθεια του προγράμματος αυτού και με μεταβολές που επιφέραμε στην φωτεινότητα (brightness) και στην αντίθεση φωτεινότητας (contrast) της ψηφιακής πλέον εικόνας, αναδεικνυόταν καλύτερα η περιοχή της αλλοίωσης σε σχέση με τους περιβάλλοντες ιστούς.

Κατόπιν γινόταν η καταγραφή της συνολικής αλλοίωσης καθώς και των επιμέρους στοιχείων που την αποτελούσαν (ενεργός μεμβράνη κλασσική, κρύφια, ουλώδες στοιχείο, αίμα, αποκόλληση μελαγχρόου επιθηλίου, αποκλεισμός φθορισμού ή υποφθορισμός).

Η περιγραφή της αλλοίωσης τόσο της συνολικής όσο και των επιμέρους γινόταν από 2 εξεταστές χωριστά και σε περίπτωση μη σύμπτωσης απόψεων από ένα τρίτο ειδικό στην ερμηνεία της φλουροαγγειογραφίας, έτσι ώστε να αυξάνεται η αντικειμενικότητα της παρατήρησης και κατά συνέπεια και της όσο το δυνατόν σωστότερης τοπογραφικής ανάλυσης των δεδομένων της φλουροαγγειογραφίας.

Ακολουθούσε υπολογισμός αρχικά της μέγιστης διαμέτρου της αλλοίωσης σε μικρά ( $\mu$ ) και οριοθετόταν η βλάβη η οποία στην συνέχεια επεξεργαζόταν χωριστά, με την βοήθεια πάντα του προγράμματος, ώστε να προσδιορισθεί ο αριθμός των εικονοστοιχείων (pixels) που αντιστοιχούσε στο εμβαδόν της αλλοίωσης. Στη συνέχεια

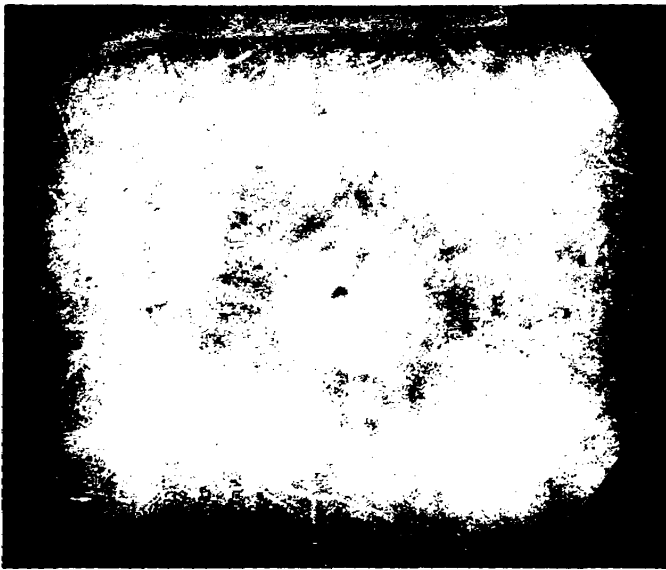




ο αριθμός των εικονοστοιχείων μετατρέπεται σε μονάδες εμβαδού ( $\mu^2$ ) (Εικόνες 17, 18 και 19).

Με τον ίδιο τρόπο υπολογιζόταν το εμβαδόν των επιμέρους αλλοιώσεων ώστε να προκύψει το ποσοστό της έκτασής των σε σχέση με την συνολική αλλοίωση (Εικόνες 20,21,22).

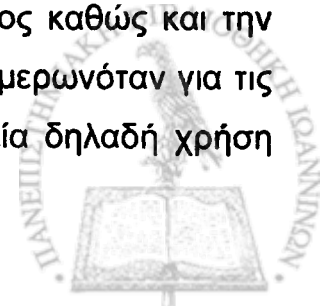
Η οπτική οξύτητα του ασθενούς ελεγχόταν στο οπτότυπο Snellen πρό της θεραπείας και οπωσδήποτε 1 μήνα μετά την θεραπεία (PDT ή PDT + ενδοϋαλοειδική έγχυση AT) οπότε γινόταν και βυθοσκόπηση. Η φλουοροαγγειογραφία επαναλαμβανόταν νωρίτερα, δηλαδή μετά τον 1<sup>ο</sup> μήνα ή στον 2<sup>ο</sup> μήνα μόνο σε περίπτωση ταχείας και σοβαρής επιδείνωσης της όρασης και της εικόνας του βυθού, άλλως ο ασθενής υποβαλλόταν κανονικά στην εξέταση 3 μήνες μετά την θεραπεία, όπως αναφέρθηκε, με παράλληλη εκτίμηση της οπτικής οξύτητας.



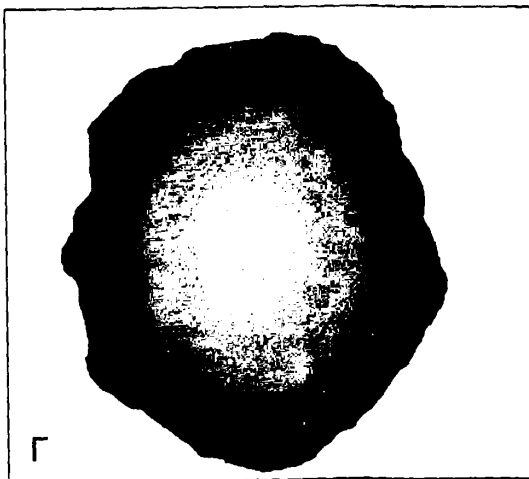
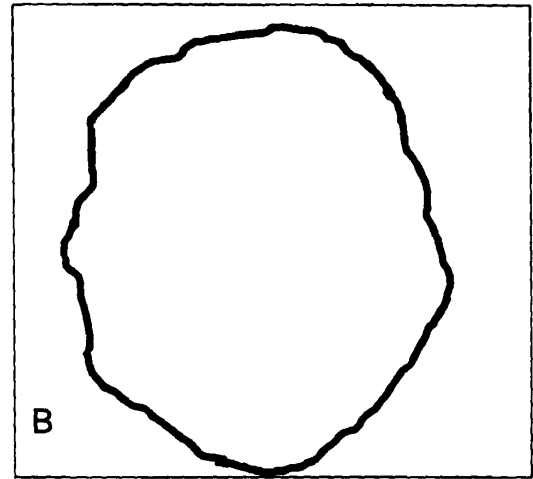
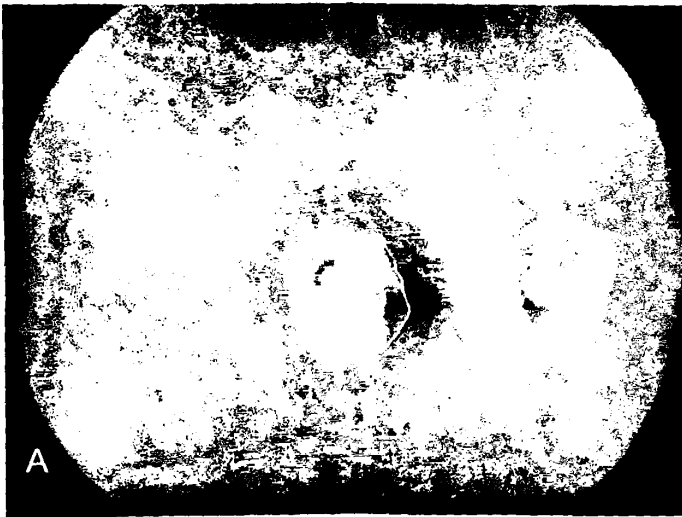
Εικ. 17. Υπολογισμός της μέγιστης διαμέτρου της συνολικής αλλοίωσης με κατάλληλο προσανατολισμό του κανόνα μέτρησης του προγράμματος.

Ο ασθενής ενημερωνόταν αναλυτικά και από τον θεράποντα ιατρό και με ειδικά φυλλάδια για την αναγκαιότητα των πολλαπλών αυτών επισκέψεων και επαναλήψεων της φλουοροαγγειογραφίας καθώς και των επαναληπτικών συνεδριών της PDT ή και των ενδοϋαλοειδικών ενέσεων της τριαμσινολόνης.

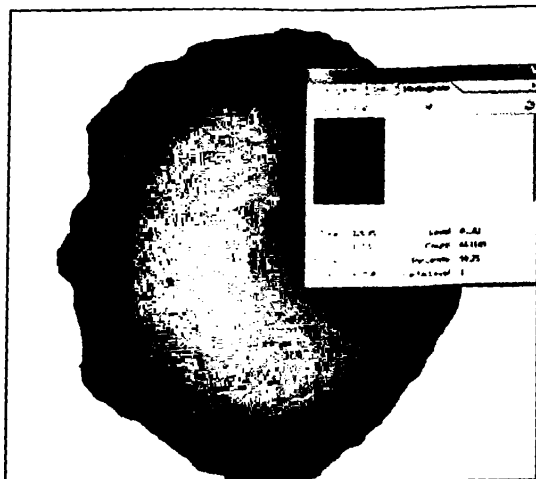
Ειδικά όσον αφορά στην ενδοϋαλοειδική χορήγηση της τριαμσινολόνης ο ασθενής ενημερωνόταν για τις σπάνιες μεν αλλά σοβαρές δυνητικές επιπλοκές της ενδοϋαλοειδικής χορήγησης του φαρμάκου. Έτσι ο ίδιος γνώριζε για την πιθανότητα ενδοφθαλμίτιδας, τραυματισμού του αμφιβληστροειδούς, γλαυκώματος καθώς και την επαγόμενη εκ του φαρμάκου ταχύτερη καταρρακτογένεση. Τέλος ενημερωνόταν για τις προφυλάξεις που έπρεπε να λάβει μετά την φωτοδυναμική θεραπεία δηλαδή χρήση



των ειδικών προστατευτικών γυαλιών και παραμονή στο σπίτι για 3 ημέρες (συμπεριλαμβανομένης και της ημέρας της φωτοδυναμικής θεραπείας), καπέλο κατά την έξοδό του από το Νοσοκομείο με κάλυψη των άκρων (π.χ. μακριά μανίκια) και κατόπιν αποφυγή για 2 εβδομάδες περίπου στην έκθεση στον ήλιο. Εχορηγείτο δε για 15 ημέρες μετά την PDT κολλύριο δικλοφαινάκης (1σταγ x 3 φορές την ημέρα).



**Εικ. 18.** Α. Οριοθέτηση της περιοχής της αλλοίωσης  
 Β. Γραφική απομόνωση περιοχής  
 Γ. Η μαύρη περιοχή απεικονίζει την έκταση της αλλοίωσης  
 Έτσι έχουμε μόνο καθαρά χρώματα μαύρο και άσπρο. Μπορούμε επομένως να βρούμε το ποσοστό του μαύρου στον "καμβά" μας.

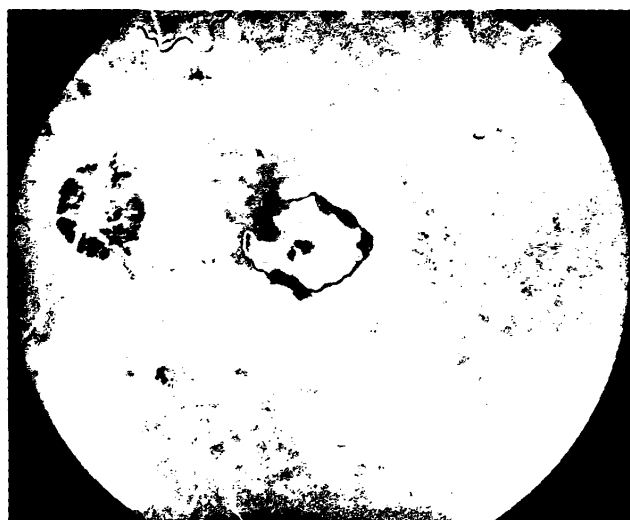


Document Size:

Width:	2,94	cm	▼
Height:	2,67	cm	▼
Resolution:	600	pixels/inch	▼

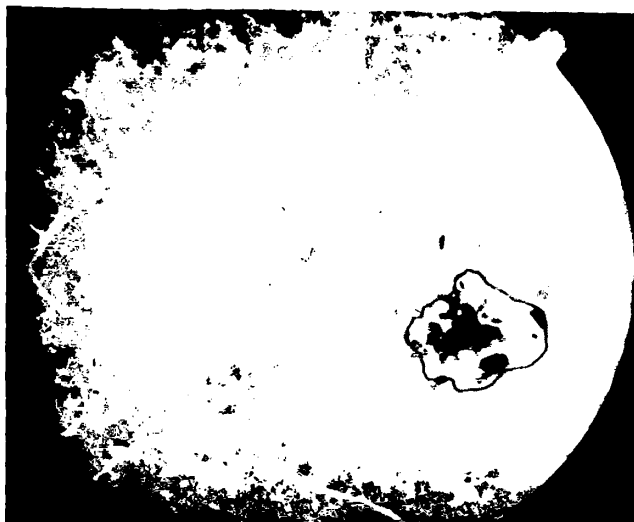
ποσοστό μαύρου χρώματος =	50,25%		
width επιλογής =	2,94	mm	
height επιλογής =	2,67	mm	
εμβαδόν =	3,9445245	mm <sup>2</sup>	3944525 μm <sup>2</sup>

**Εικ. 19.** Ποσοτική επεξεργασία της εικόνας με βάση τον αριθμό των εικονοστοιχείων (pixels) και υπολογισμός του συνολικού εμβαδού της αλλοίωσης (ΣΕΑ)



- συνολική αλλοίωση
- κλασσική (81%)
- αποκλεισμός φθορισμού (19 %)

**Εικ. 20.** Υποβοθηριακή εξιδρωματική αλλοίωση ΗΕΩ πριν από την θεραπεία που αφορά σε κλασσική μεμβράνη



- συνολική αλλοίωση
- κλασσική (23,83%)
- παρεμπόδιση φθορισμού (16,86%)  
υπόλοιπο της αλλοίωσης :  
κρύφια (59,31%)

**Εικ. 21.** Υποβοθηριακή εξιδρωματική αλλοίωση ΗΕΩ πριν από την θεραπεία που αφορά σε μικτή μεμβράνη (κλασσική + κρύφια) όπου το κλασσικό στοιχείο είναι ελάχιστο (ελάχιστα κλασσική μεμβράνη)



- συνολική αλλοίωση
- αποκλεισμός φθορισμού (22,23%)  
υπόλοιπο αλλοίωσης :  
κρύφια (77,77%)

**Εικ. 22.** Υποβοθηριακή εξιδρωματικού τύπου αλλοίωση ΗΕΩ πριν από την θεραπεία που αφορά σε αμιγώς κρύφια μεμβράνη (αλλοίωση χωρίς κλασσικό στοιχείο)

Πρέπει να επισημανθεί ότι έλεγχος της οπτικής οξύτητας και του βυθού γινόταν πάντα μετά από κάθε συνεδρία. Περιπτώσεις με εκτεταμένη ουλοποίηση όπως και περιπτώσεις με εκτεταμένο αιμορραγικό στοιχείο (άνω του 60% της συνολικής αλλοίωσης) αποκλείονταν από το πρωτόκολλο. Επίσης η θεραπεία εθεωρείτο ως περατωθείσα στις περιπτώσεις όπου παρατηρήθηκε υποστροφή της χοριοειδικής νεοαγγειακής μεμβράνης με ή χωρίς ουλώδες στοιχείο, καθώς και σε περίπτωση μείωσης του συνολικού εμβαδού της αλλοίωσης τουλάχιστον κατά 50% (οπότε ο ασθενής υποβαλλόταν απλώς σε επανέλεγχο ανά 3μηνο) ή διακοπτόταν σε περίπτωση βαρειάς επιπλοκής της θεραπείας (π.χ. μόνιμη χοριοειδική ισχαιμία).



Η στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων αφορούσε: 1) στην σύγκριση του αποτελέσματος όσον αφορά στην βελτίωση, σταθεροποίηση ή επιδείνωση της οπτικής οξύτητας μετά το πέρας της θεραπείας μεταξύ των 2 ομάδων Α και Β. Η βελτίωση ή σταθεροποίηση θεωρήθηκε επιτυχής έκβαση ενώ η επιδείνωση της οπτικής οξύτητας ως αποτυχία, 2) στην διερεύνηση του κατά πόσο η έγχυση ενδοϋαλοειδικά της τριαμσινολόνης συνέβαλε στην μείωση του συνολικού αριθμού συνεδριών της PDT ή στην μείωση του ποσοστού των ασθενών που είχαν ανάγκη επανάληψης της PDT (μετά την 1<sup>η</sup> συνεδρία), 3) στην διερεύνηση της επίδρασης της μέγιστης διαμέτρου της αρχικής (προ της θεραπείας) αλλοίωσης (ΜΔΑ) και του συνολικού εμβαδού αυτής (ΣΕΑ) στην τελική οπτική οξύτητα, καθώς και εάν υπήρχε γραμμική συσχέτιση των παραμέτρων αυτών με την διαφοροποίηση της οπτικής οξύτητας μετά το πέρας της θεραπείας, 4) στην σύγκριση μεταξύ μικρών αλλοιώσεων (συνολικό εμβαδόν  $\leq 3 \times 10^6 \mu^2$ ) και μεγαλύτερων αλλοιώσεων (συνολικό εμβαδόν  $> 3 \times 10^6 \mu^2$ ) σε σχέση με την τελική έκβαση της οπτικής οξύτητας. Το όριο  $3 \times 10^6 \mu^2$  δεν καθορίστηκε αυθαίρετα αλλά κατόπιν στρογγυλοποίησης με βάση το εμβαδόν της οπτικής θηλής όπως προσδιορίζεται στις αναφορές της MPS (Macula Photocoagulation Study) group, όπου θεωρείται ως μέση διάμετρος της θηλής η διάμετρος των 1800μ, οπότε σύμφωνα με τον τύπο  $\pi R^2$  το εμβαδόν είναι  $2,54 \times 10^6 \mu^2$  (31), 5) στην σύγκριση μεταξύ αλλοιώσεων που χαρακτηρίζονται από μέγιστη διάμετρο  $\leq 2000\mu$  και  $> 2000\mu$  σε σχέση με την τελική έκβαση της οπτικής οξύτητας. Και εδώ το όριο των 2000μ όσον αφορά στην μέγιστη διάμετρο της αλλοίωσης καθορίστηκε κατόπιν στρογγυλοποίησης των 1800μ, όπως παραπάνω αναφέρεται, και 6) στην διερεύνηση του κατά πόσον το είδος της χοριοειδικής μεμβράνης (κλασσική ή καθ' υπερροχή κλασσική, κρύφια και ελάχιστα κλασσική), συσχετιζόταν με την επιτυχία ή αποτυχία της θεραπείας είτε αυτή είναι PDT είτε είναι PDT + AT ενδοϋαλοειδικά.

#### Μεθοδολογία στατιστικής ανάλυσης

Στις περιπτώσεις που γινόταν σύγκριση ποσοστών χρησιμοποιήθηκε το  $\chi^2$  – test ενώ στις περιπτώσεις σύγκρισης μέσω τιμών χρησιμοποιήθηκε το t-test. Η απλή συσχέτιση μεταξύ συνεχών μεταβλητών ελέγχθηκε με τον συντελεστή συσχέτισης r κατά Pearson.

Η συσχέτιση των ανεξάρτητων μεταβλητών (ΣΕΑ, ΜΔΑ, ομάδα θεραπείας και τύπος ΧΝΑΜ) με την εξαρτημένη μεταβλητή, που ήταν η μεταβολή της οπτικής οξύτητας (μετά την θεραπεία), εξετάστηκε εφαρμόζοντας την μέθοδο της λογιστικής



παλινδρόμησης (μονοπαραγοντική ανάλυση: χωριστά για κάθε μια ανεξάρτητη μεταβλητή καθώς και πολυπαραγοντική ανάλυση για την διερεύνηση της ανεξάρτητης συσχέτισης κάθε μεταβλητής με την μεταβολή της οπτικής οξύτητας).

Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων έγινε με το πρόγραμμα SPSS 12.



### 3. Αποτελέσματα

Στην μελέτη περιελήφθησαν τελικά 125 ασθενείς, 69 άνδρες και 56 γυναίκες ηλικίας 51-87 ετών (μέση ηλικία  $\pm$  SD: 73,56  $\pm$  7,52).

Ο συνολικός αριθμός των οφθαλμών των ασθενών αυτών που υποβλήθηκε σε θεραπεία, είτε PDT είτε PDT + ακετονίδιο τριαμσινολόνης ενδοϋαλοειδικά ήταν 150. Από τους οφθαλμούς αυτούς οι 86 υποβλήθηκαν μόνο σε PDT και ανήκαν στην ομάδα Α ενώ οι 64 σε PDT και ενδοϋαλοειδική έγχυση ακετονιδίου της τριαμσινολόνης (ΑΤ) και ανήκαν στην ομάδα Β.

Τα γενικά δεδομένα των ασθενών αναφέρονται στον Πίνακα 4.

Στον παρακάτω πίνακα φαίνεται ότι η κλασσική μεμβράνη αποτελεί την πλειοψηφία των περιπτώσεων (56%), με δεύτερη σε συχνότητα την κρύφια μεμβράνη (28%) ενώ η ελάχιστα κλασσική αφορούσε το 16%.

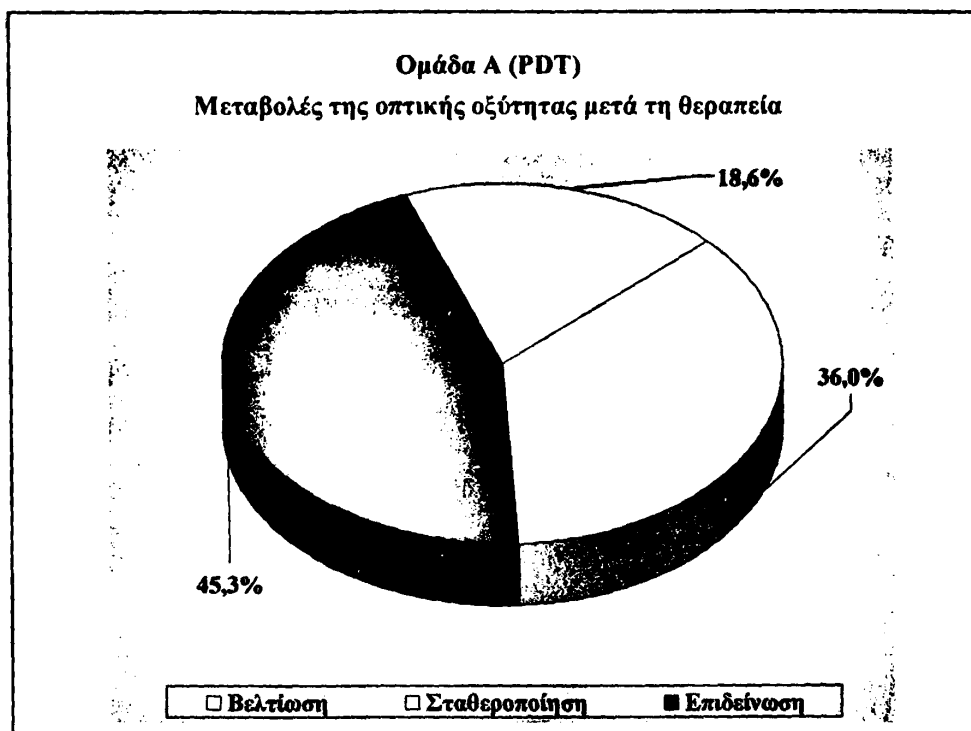
#### Πίνακας 4

Γενικά δεδομένα ασθενών που υποβλήθηκαν σε PDT ή σε PDT + ΑΤ ενδοϋαλοειδικά

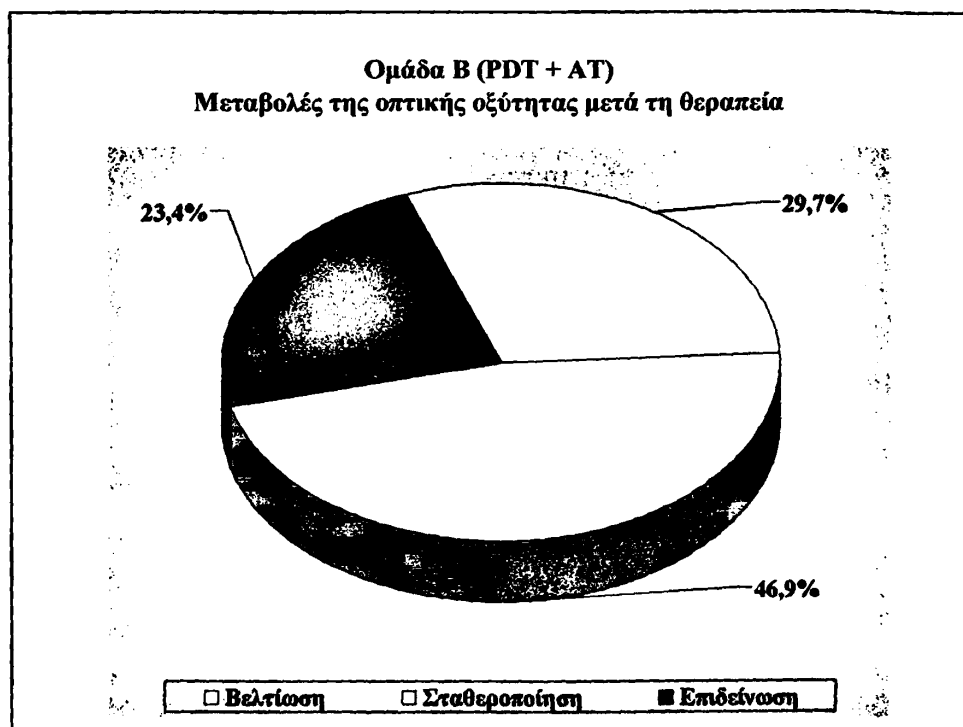
<b>I. Τύπος χοριοειδικής νεοαγγειακής μεμβράνης (ΧΝΑΜ)</b>	
▪ Κλασσική ή καθ' υπεροχή κλασσική (I)	84 οφθαλμοί
▪ Κρύφια (II)	42 οφθαλμοί
▪ Ελάχιστα κλασσική (III)	24 οφθαλμοί
<b>II. Αρχική μέγιστη διάμετρος αλλοίωσης (ΜΔΑ):</b>	600 έως 4500μ
<b>III. Αρχικό συνολικό εμβαδόν αλλοίωσης (ΣΕΑ):</b>	0,68 x 10 <sup>6</sup> έως 11,14 x 10 <sup>6</sup> μ <sup>2</sup>
<b>IV. Περίοδος παρακολούθησης:</b>	6 έως 28 μήνες
(μετά το πέρας της θεραπείας)	(μέσος χρόνος $\pm$ SD: 9,49 $\pm$ 5,25)



Στα σχήματα 1α και 1β παρουσιάζονται τα ποσοστά της επιτυχούς έκβασης (βελτίωση ή σταθεροποίηση της οπτικής οξύτητας) και της αποτυχίας (επιδείνωση της οπτικής οξύτητας) στις ομάδες οφθαλμών με PDT (ομάδα Α) και στην ομάδα οφθαλμών με PDT + τριαμσινολόνη ενδοϋαλοειδικά (ομάδα Β).



Σχήμα 1α



Σχήμα 1β

Σχήμα 1. α) Ποσοστά έκβασης οπτικής οξύτητας μετά την θεραπεία στην ομάδα Α, β) Αντίστοιχα ποσοστά έκβασης στην ομάδα Β



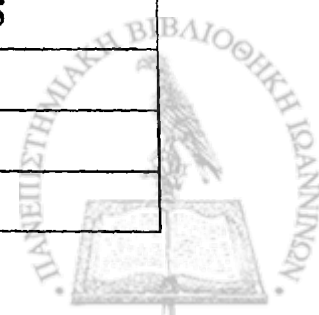


Στους Πίνακες 5 και 6 παρουσιάζονται αναλυτικά για κάθε οφθαλμό οι τιμές της οπτικής οξύτητας πριν και μετά την θεραπεία για κάθε ομάδα χωριστά.

**Πίνακας 5**

**Οπτικές οξύτητες πριν και μετά την θεραπεία (PDT) στους οφθαλμούς της ομάδας Α**

<b>α/α οφθαλμών</b>	<b>Οπτική οξύτητα (προ θεραπείας)</b>	<b>Οπτική οξύτητα (μετά την θεραπεία)</b>
1.	0.05	0.2
2.	0.5	0.5
3.	0.5	0.012
4.	0.4	0.9
5.	0.6	0.7
6.	0.05	0.05
7.	0.1	0.1
8.	0.3	0.2
9.	0.05	0.05
10.	0.025	0.012
11.	0.1	0.012
12.	0.6	0.05
13.	0.05	0.2
14.	0.05	0.012
15.	0.1	0.2
16.	0.2	0.2
17.	0.2	0.2
18.	0.1	0.2
19.	0.1	0.1
20.	0.025	0.05
21.	0.05	0.05
22.	0.025	0.025
23.	0.05	0.1
24.	0.5	0.5
25.	0.3	0.2



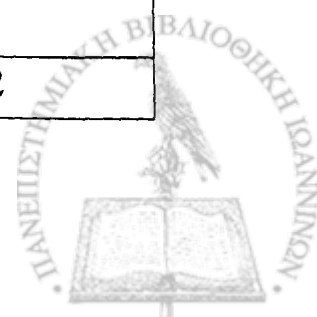
## Συνέχεια του Πίνακα 5

26.	0.05	0.025
27.	0.05	0.05
28.	0.025	0.1
29.	0.2	0.2
30.	0.3	0.3
31.	0.2	0.2
32.	0.6	0.1
33.	0.2	0.2
34.	0.025	0.025
35.	0.2	0.5
36.	0.025	0.05
37.	0.025	0.012
38.	0.2	0.2
39.	0.05	0.05
40.	0.025	0.012
41.	0.012	0
42.	0.012	0.012
43.	0.2	0.2
44.	0.05	0.2
45.	0.2	0.012
46.	0.012	0
47.	0.025	0.012
48.	0.012	0
49.	0.3	0.3
50.	0.05	0.025
51.	0.3	0.012
52.	0.025	0.025
53.	0.3	0
54.	0.025	0.012
55.	0.1	0.1
56.	0.3	0.012



## Συνέχεια του Πίνακα 5

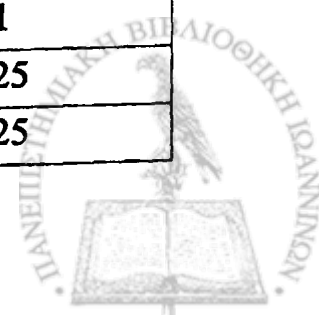
57.	0.012	0.012
58.	0.5	0.2
59.	0.1	0.05
60.	0.05	0.2
61.	0.012	0
62.	0.2	0.3
63.	0.1	0.1
64.	0.05	0.025
65.	0.1	0.025
66.	0.05	0.025
67.	0.05	0.012
68.	0.2	0.05
69.	0.025	0.012
70.	0.025	0.025
71.	0.025	0.012
72.	0.025	0.05
73.	0.05	0
74.	0.025	0.012
75.	0.2	0.1
76.	0.2	0.012
77.	0.05	0.05
78.	0.025	0.025
79.	0.2	0.3
80.	0.2	0.2
81.	0.3	0.2
82.	0.6	0.6
83.	0.2	0.05
84.	0.05	0.025
85.	0.2	0.2
86.	0.05	0.012



## Πίνακας 6

Οπτικές οξύτητες πριν και μετά την θεραπεία (PDT + τριαμσινολόνη ενδοϋαλοειδικά)  
 στους οφθαλμούς της ομάδας Β

α/α οφθαλμών	Οπτική οξύτητα (προ θεραπείας)	Οπτική οξύτητα (μετά την θεραπεία)
1.	0.05	0.2
2.	0.05	0.2
3.	0.2	0.05
4.	0.025	0.025
5.	0.2	0.1
6.	0.05	0.012
7.	0.2	0.2
8.	0.1	0.1
9.	0.05	0.2
10.	0.3	0.6
11.	0.2	0.1
12.	0.3	0.5
13.	0.025	0.012
14.	0.025	0.2
15.	0.2	0.1
16.	0.2	0.5
17.	0.05	0.05
18.	0.3	0.012
19.	0.3	0.5
20.	0.1	0.2
21.	0.012	0.05
22.	0.05	0.1
23.	0.05	0.1
24.	0.025	0.025
25.	0.025	0.025



## Συνέχεια του Πίνακα 6

26.	0.016	0.016
27.	0.05	0.2
28.	0.3	0.1
29.	0.05	0.05
30.	0.05	0.1
31.	0.1	0.9
32.	0.2	0.6
33.	0.05	0.3
34.	0.2	0.2
35.	0.025	0.025
36.	0.1	0.7
37.	0.1	0.1
38.	0.05	0.05
39.	0.012	0.012
40.	0.2	0.2
41.	0.025	0.012
42.	0.3	0.1
43.	0.1	0.012
44.	0.012	0.012
45.	0.012	0.012
46.	0.05	0.05
47.	0.05	0.012
48.	0.05	0.05
49.	0.1	0.1
50.	0.1	0.1
51.	0.1	0.1
52.	0.05	0.025
53.	0.025	0.025
54.	0.025	0.025
55.	0.2	0.025
56.	0.5	0.5



## Συνέχεια του Πίνακα 6

57.	0.2	0.05
58.	0.2	0.2
59.	0.3	0.3
60.	0.2	0.2
61.	0.4	0.4
62.	0.05	0.05
63.	0.2	0.4
64.	0.1	0.1

Στον Πίνακα 7 παρουσιάζονται οι μεταβολές της μέσης οπτικής οξύτητας από την εφαρμογή τόσο της PDT (στους 86 οφθαλμούς της ομάδας A) όσο και του συνδυασμού της PDT και της ενδοϋαλοειδικής έγχυσης του ακετονιδίου της τριαμισιολόνης (στους 64 οφθαλμούς της ομάδας B) όπως προκύπτουν από τους Πίνακες 5 και 6. Η εκτίμηση της μεταβολής στην οπτική οξύτητα γίνεται εφαρμόζοντας, χωριστά για κάθε ομάδα, το t-test κατά ζεύγη.

## Πίνακας 7

Οπτική οξύτητα στις ομάδες A και B πριν και μετά την θεραπεία

Ομάδα	Οπτική οξύτητα ( $\bar{x} \pm SD$ )		t-test κατά ζεύγη
	Πριν	Μετά	
A	0,15 ± 0,16	0,12 ± 0,17	P=0,081
B	0,12 ± 0,11	0,17 ± 0,19	P= 0,059

Παρατηρούμε ότι και για τις 2 ομάδες η μεταβολή όσον αφορά την οπτική οξύτητα δεν είναι στατιστικά σημαντική. Όμως στην ομάδα B παρατηρείται βελτίωση μετά την θεραπεία η οποία παρουσιάζει την τάση να είναι οριακά στατιστικά σημαντική (P= 0,059).



Οι γραφικές παραστάσεις των σχημάτων 1α και 1β καθώς και τα δεδομένα του Πίνακα 7 υποδηλώνουν κατ' αρχήν αδρά μια υπεροχή του συνδυασμού PDT και ενδοϋαλοειδικής χορήγησης AT συγκριτικά με την εφαρμογή μόνης της PDT. Για την ακριβή όμως αξιολόγηση των δεδομένων η ερμηνεία των αποτελεσμάτων της στατιστικής επεξεργασίας αυτών είναι απαραίτητη.

Τα επιμέρους ποσοστά του κάθε τύπου ΧΝΑΜ τόσο στην ομάδα Α όσο και στην ομάδα Β αυτά παρουσιάζονται στον Πίνακα 8.

Πίνακας 8

Κατανομή τύπων χοριοειδικής νεοαγγειακής μεμβράνης (ΧΝΑΜ) στις ομάδες θεραπείας

Τύπος ΧΝΑΜ	Ομάδα	
	A	B
I	52 (60,5%)	32 (50%)
II	19 (22,1%)	23 (35,9%)
III	15 (17,4%)	9 (14,1%)

Η σύγκριση των δεδομένων του Πίνακα 8 με την δοκιμασία  $\chi^2$  δείχνει ότι η κατανομή των διαφόρων τύπων της ΧΝΑΜ (I: κλασσική ή καθ' υπεροχή κλασσική, II: κρύφια και III: ελάχιστα κλασσική) στις ομάδες Α και Β δεν είναι στατιστικά σημαντική ( $P = 0,175$ ).

Στον Πίνακα 9 φαίνεται η κατανομή της αλλοίωσης της ωχράς στην εξιδρωματική μορφή της ΗΕΩ ανάλογα με την μέγιστη διάμετρό της.



Πίνακας 9

Κατανομή των αλλοιώσεων της ΗΕΩ στις ομάδες θεραπείας με βάση την μέγιστη διάμετρο αλλοίωσης (ΜΔΑ)

ΜΔΑ	Ομάδα	
	A	B
$\leq 2000\mu$	22 (25,6%)	12 (18,75%)
$> 2000\mu$	64 (74,4%)	52 (81,25%)

Η σύγκριση των δεδομένων του Πίνακα 9 με την δοκιμασία  $\chi^2$  δείχνει ότι η κατανομή των αλλοιώσεων αναλόγως της μέγιστης διαμέτρου (ΜΔΑ έως 2000 $\mu$  και ΜΔΑ >2000 $\mu$ ) στις ομάδες Α και Β δεν είναι στατιστικά σημαντική ( $P = 0,505$ ).

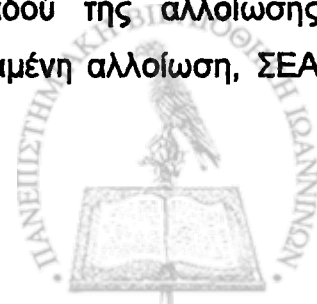
Επίσης οι εξιδρωματικές αλλοιώσεις της ΗΕΩ αναλόγως του συνολικού εμβαδού της αλλοίωσης κατανέμονται στις ομάδες Α και Β όπως παρουσιάζονται στον Πίνακα 10.

Πίνακας 10

Κατανομή των αλλοιώσεων της ΗΕΩ στις ομάδες θεραπείας με βάση το συνολικό εμβαδόν αλλοίωσης (ΣΕΑ)

ΣΕΑ	Ομάδα	
	A	B
$\leq 3 \times 10^6 \mu^2$	21 (24,4%)	14 (21,9%)
$> 3 \times 10^6 \mu^2$	65 (75,6%)	50 (78,1%)

Η σύγκριση των δεδομένων του Πίνακα 10 με την δοκιμασία  $\chi^2$  δείχνει ότι η κατανομή των αλλοιώσεων αναλόγως του συνολικού εμβαδού της αλλοίωσης (περιορισμένης έκτασης αλλοίωση, ΣΕΑ έως  $3 \times 10^6 \mu^2$  και εκτεταμένη αλλοίωση, ΣΕΑ





$>3 \times 10^6 \mu^2$ ) στις ομάδες A και B δεν διαφέρει σε επίπεδο στατιστικά σημαντικό ( $P = 0,716$ ).

Σε σχέση με την ανάγκη (σύμφωνα με τα φλουροαγγειογραφικά ευρήματα) επανάληψης της PDT τα ποσοστά των οφθαλμών που υποβλήθηκαν σε επαναληπτικές συνεδρίες και τα ποσοστά των οφθαλμών που υποβλήθηκαν σε 1 μόνο PDT είτε ανήκαν στην ομάδα A είτε στην ομάδα B θεραπείας φαίνονται στον Πίνακα 11.

**Πίνακας 11**

**Ποσοστά των οφθαλμών (ομάδες A & B) που υποβλήθηκαν σε 1 PDT ή περισσότερες (επανάληψη θεραπείας)**

Αριθμός PDT	Ομάδα	
	A	B
1	20 (23,3%)	26 (40,6%)
>1 (επαναληπτικές συνεδρίες)	66 (76,7%)	38 (59,4%)

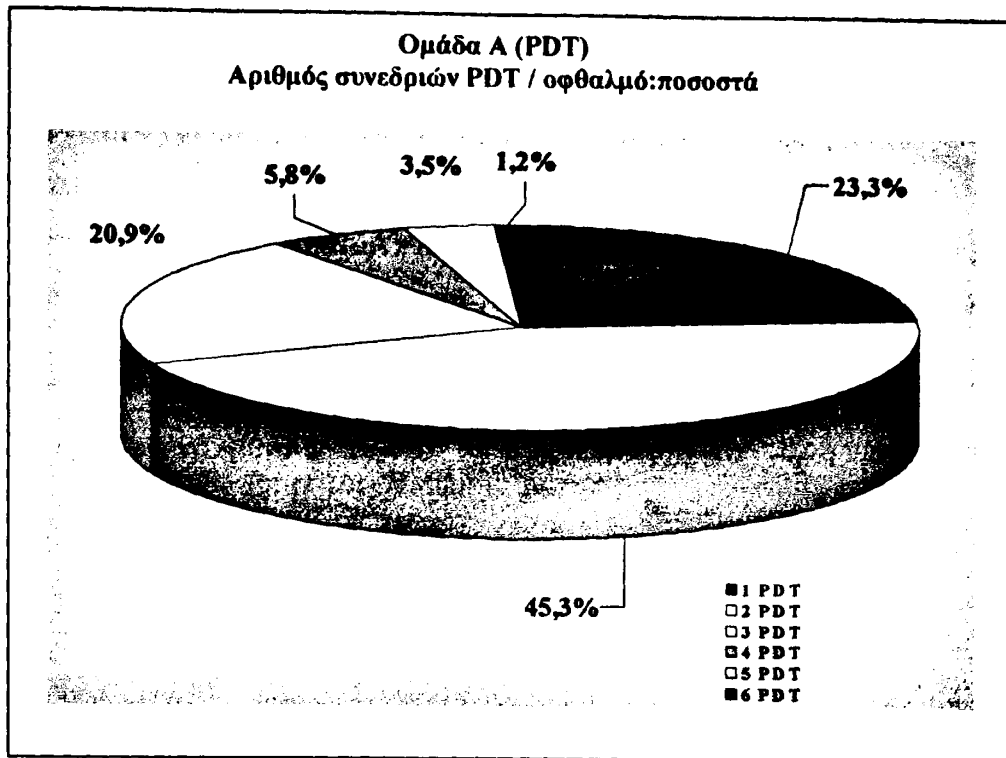
Η σύγκριση των δεδομένων του Πίνακα 11 με την δοκιμασία  $\chi^2$  δείχνει ότι το ποσοστό των οφθαλμών της ομάδας A (PDT), που υποβλήθηκαν σε επαναληπτικές συνεδρίες PDT, είναι στατιστικά σημαντικά υψηλότερο από το αντίστοιχο ποσοστό των οφθαλμών της ομάδας B (PDT + ενδοϋαλοειδικά AT) ( $P = 0,023$ ). Στα σχήματα 2α και 2β παρουσιάζεται αναλυτικά ο αριθμός των συνεδριών PDT ανά οφθαλμό σε ποσοστά στις ομάδες A (Σχήμα 2α) και B (Σχήμα 2β).

Διερευνώντας την συσχέτιση της ανεξάρτητης μεταβλητής “μέγιστη διάμετρος αλλοίωσης” (ΜΔΑ) και της εξαρτημένης μεταβλητής “μεταβολή της οπτικής οξύτητας” μετά την θεραπεία με τον προσδιορισμό του συντελεστή συσχέτισης του Pearson ( $r$ ) ανευρίσκεται ότι η συσχέτιση είναι σημαντική ( $r : - 0,186, P = 0,023$ ).

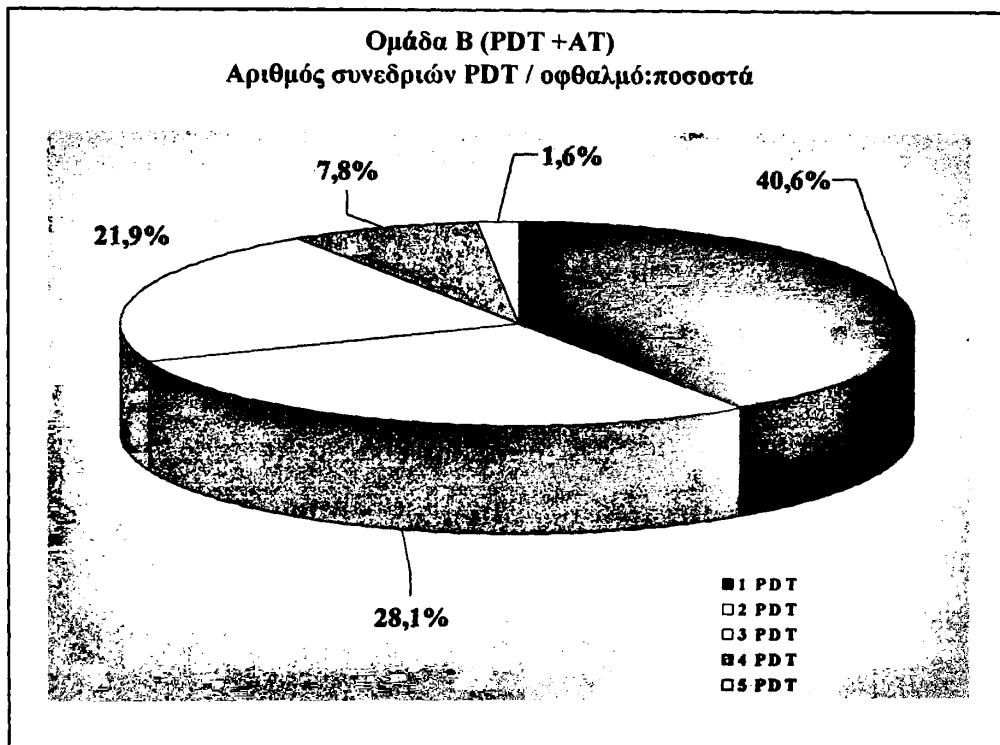
Επίσης εξετάζοντας την συσχέτιση της ανεξάρτητης μεταβλητής “συνολικό εμβαδόν αλλοίωσης” (ΣΕΑ) και της ίδιας ως άνω εξαρτημένης μεταβλητής “μεταβολή της οπτικής οξύτητας” πάλι με τον συντελεστή συσχέτισης του Pearson ανευρίσκεται ότι η συσχέτιση αυτή είναι σημαντική ( $r : - 0,252, P = 0,002$ ).

Οι παραπάνω συσχετίσεις παρουσιάζονται γραφικά στα διαγράμματα του σχήματος 3.



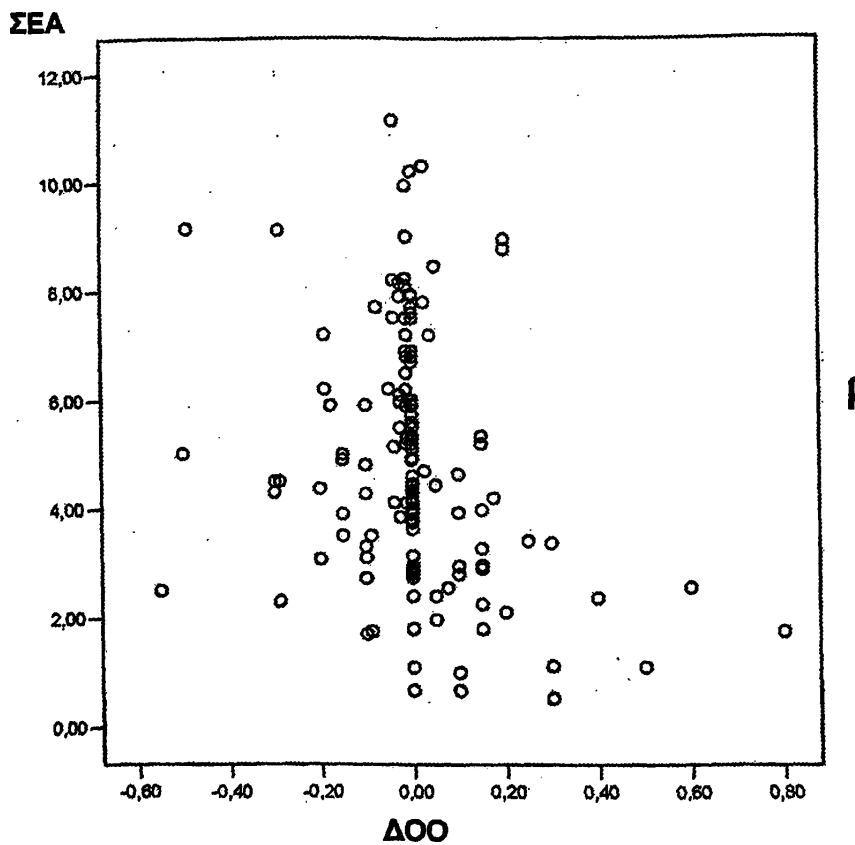
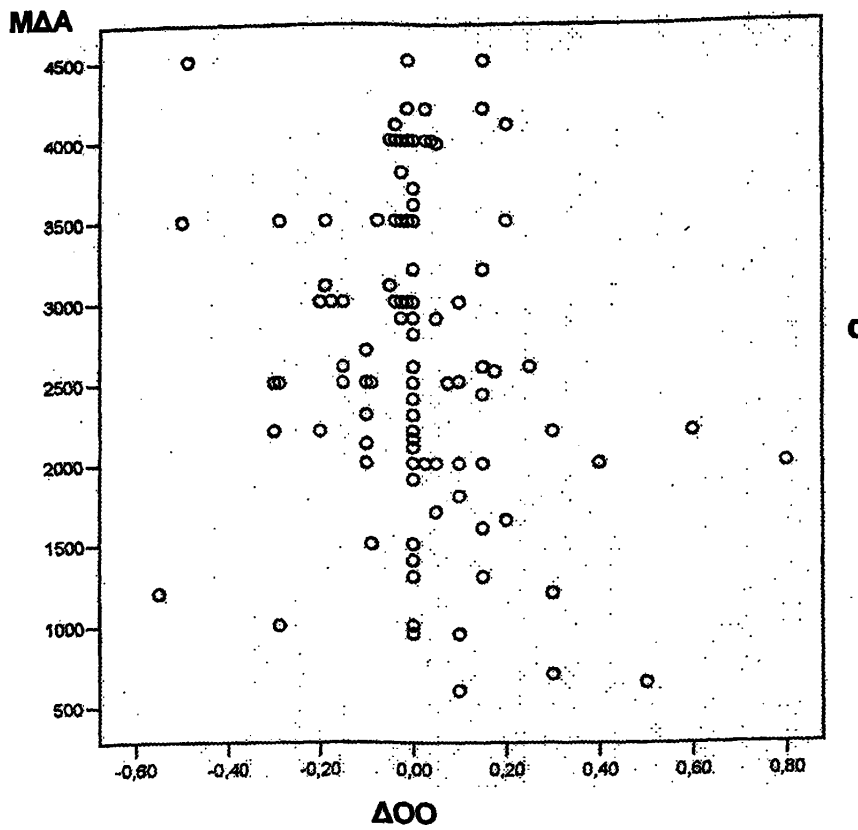


Σχήμα 2α



Σχήμα 2β

Σχήμα 2. α) Ποσοστιαία κατανομή του αριθμού των συνεδριών PDT στους οφθαλμούς της ομάδας Α. β) Αντίστοιχη ποσοστιαία κατανομή στην ομάδα Β



**Σχήμα 3.** α) Διάγραμμα σημείων (διασπορά) που δείχνει την σημαντική συσχέτιση μεταξύ ΜΔΑ και διαφοράς οπτικής οξύτητας (ΔΟΟ) μετά την θεραπεία, β) Διάγραμμα σημείων (διασπορά) που δείχνει την σημαντική συσχέτιση μεταξύ ΣΕΑ και ΔΟΟ

Για την μελέτη του βαθμού επίδρασης της μέγιστης διαμέτρου της αλλοίωσης (σε σχέση με το αν η ΜΔΑ είναι έως 2000μ ή μεγαλύτερη των 2000μ), λαμβανομένης αυτής ως ανεξάρτητης μεταβλητής, στην τελική έκβαση της οπτικής οξύτητας (εξαρτημένη μεταβλητή), η μονοπαραγοντική λογιστική παλινδρόμηση έδειξε ότι η άνω των 2000μ ΜΔΑ επηρεάζει δυσμενώς την έκβαση της οπτικής οξύτητας. Το ίδιο παρατηρούμε και όσον αφορά στον βαθμό επίδρασης του συνολικού εμβαδού αλλοίωσης (σε σχέση με το αν το ΣΕΑ είναι έως  $3 \times 10^6 \mu^2$  ή μεγαλύτερο του  $3 \times 10^6 \mu^2$ ). Δηλαδή το ΣΕΑ άνω των  $3 \times 10^6 \mu^2$  επηρεάζει δυσμενώς την έκβαση της οπτικής οξύτητας.

Όσον αφορά στην επίδραση του τύπου της θεραπείας (PDT – ομάδα Α, ή PDT + ενδοϋαλοειδικά ΑΤ – ομάδα Β), που λαμβάνεται ως ανεξάρτητη μεταβλητή, στην τελική έκβαση της οπτικής οξύτητας η μονοπαραγοντική λογιστική παλινδρόμηση έδειξε ότι η συνδυασμένη θεραπεία (ομάδα Β) φαίνεται να υπερέχει της PDT μόνης.

Τέλος ο τύπος της χοριοειδικής νεοαγγειακής μεμβράνης (ΧΝΑΜ) (χρησιμοποιώντας πάλι την μονοπαραγοντική λογιστική παλινδρόμηση) δεν φαίνεται να επηρεάζει την εξαρτημένη μεταβλητή “τελική έκβαση της οπτικής οξύτητας”.

Η πολλαπλή λογιστική παλινδρόμηση έδειξε ότι η ομάδα – τύπος θεραπείας επηρεάζει σε επίπεδο στατιστικά σημαντικό και ανεξάρτητα από τις άλλες μεταβλητές, την τελική έκβαση της οπτικής οξύτητας (δείχνοντας ότι η ομάδα Β έχει καλύτερα αποτελέσματα όσον αφορά στην οπτική οξύτητα).

Στον Πίνακα 12 παρουσιάζονται συγκεντρωτικά τα αποτελέσματα της μονοπαραγοντικής και πολυπαραγοντικής λογιστικής παλινδρόμησης με εξαρτημένη μεταβλητή την έκβαση της οπτικής οξύτητας.



Πίνακας 12

Λογιστική παλινδρόμηση. Εξαρτημένη μεταβλητή: Τελική έκβαση οπτικής οξύτητας

Μονοπαραγοντική ανάλυση				Πολυπαραγοντική ανάλυση		
Ανεξάρτητη μεταβλητή	Λόγος αναλογιών (Odds ratio)	Διάστημα εμπιστοσύνης (95% CI)	P	Λόγος αναλογιών (Odds ratio)	Διάστημα εμπιστοσύνης (95% CI)	P
ΣΕΑ	5,33	(1,75 - 16,15)	0,003	2,12	(0,43 - 10,53)	0,356
ΜΔΑ	4,62	(1,67 - 12,75)	0,003	3,22	(0,57 - 18,17)	0,185
Ομάδα	0,40	(0,20 - 0,82)	0,012	0,35	(0,17 - 0,73)	0,005
ΧΝΑΜ	1,11	(0,71 - 1,72)	0,651	1,10	(0,69 - 1,77)	0,678

Οι επιπλοκές της PDT στην σειρά των ασθενών στην παρούσα μελέτη ήταν σχετικά σπάνιες και αφορούσαν εκτεταμένη αιμορραγία του οπισθίου πόλου σε 4 περιπτώσεις, απόφραξη κεντρικής φλέβας αμφιβληστροειδούς σε 1 περίπτωση (1 μήνα μετά την 3<sup>η</sup> PDT), και μόνιμη ισχαιμία ωχράς σε 1 περίπτωση (μετά την 3<sup>η</sup> PDT).

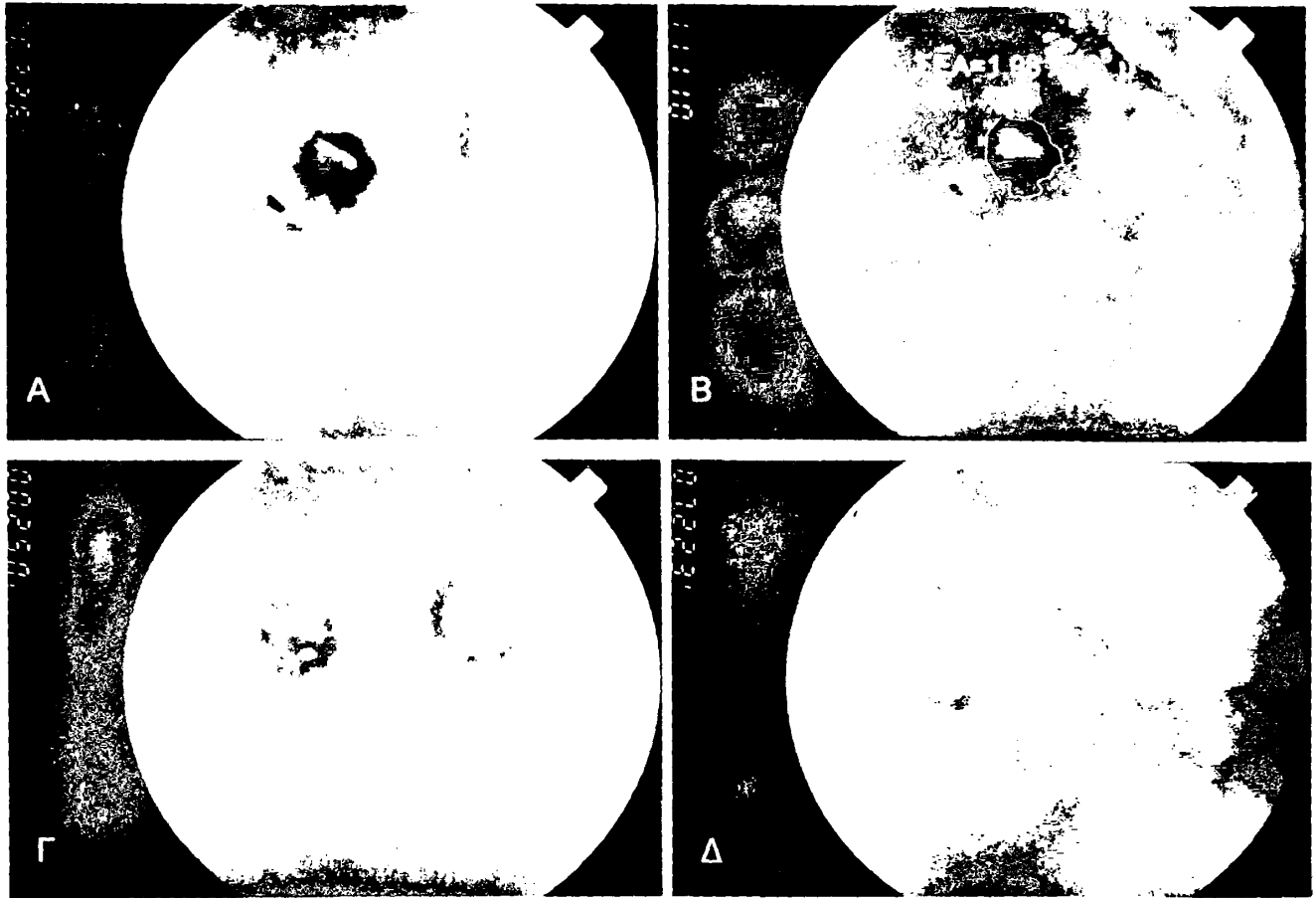
Όσον αφορά στις επιπλοκές της ενδοϋαλοειδικής ένεσης τριαμσινολόνης (122 συνολικά ενέσεις) που έγιναν στους 64 οφθαλμούς της ομάδας Β δεν παρατηρήθηκε καμιά περίπτωση ενδοφθαλμίτιδας ούτε αποκόλληση αμφιβληστροειδούς ή ενδοϋαλοειδική αιμορραγία.

Σε σχέση με την επίταση της καταρρακτογένεσης, επειδή αναφερόμαστε σε άτομα μεγάλης ηλικίας πολλά εκ των οποίων είχαν ήδη χειρουργηθεί για καταρράκτη ή είχαν ήδη κάποιου βαθμού καταρράκτη, δεν είναι δυνατόν να υπάρχουν συγκριτικά αποτελέσματα.

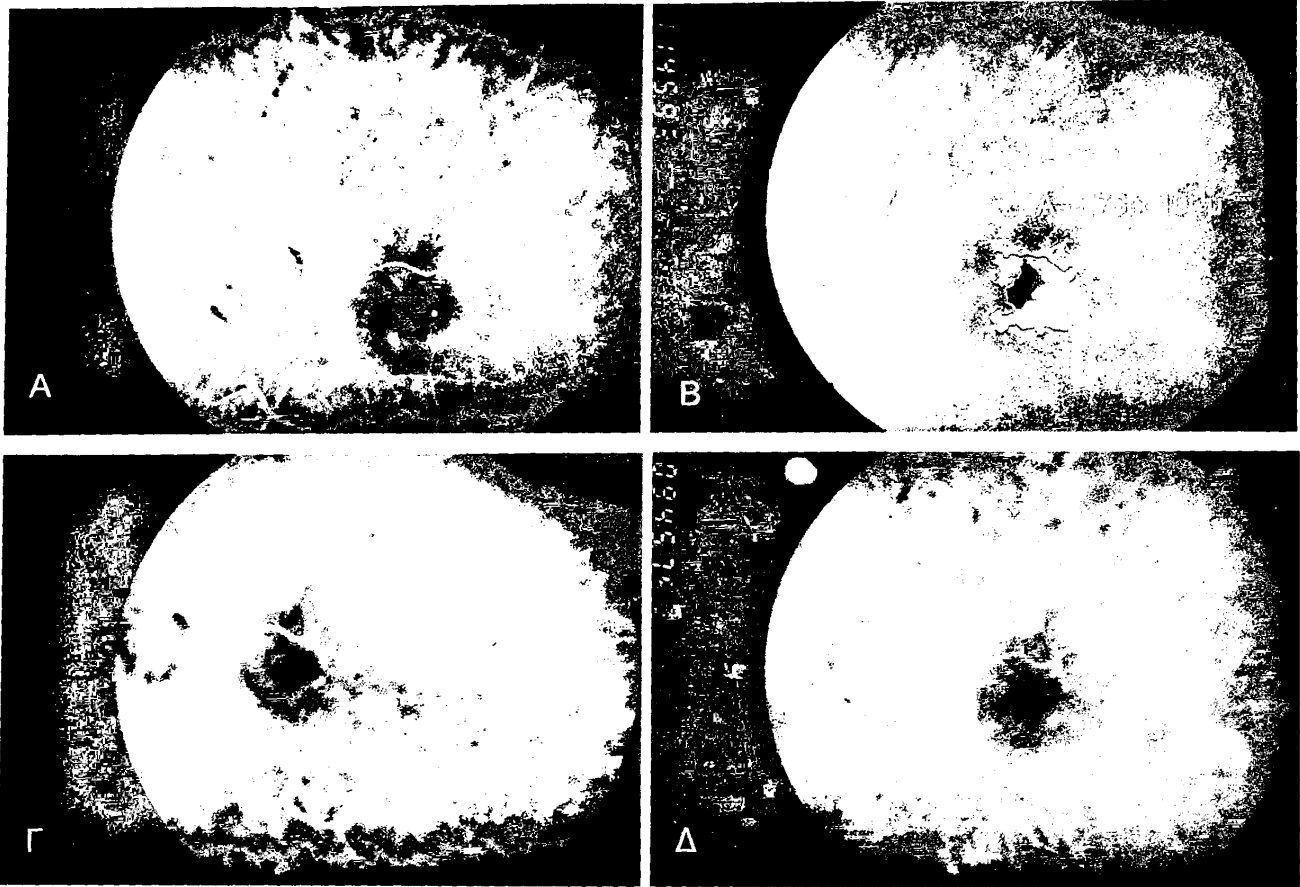
Τέλος στο θέμα της αύξησης της ενδοφθάλμιας πίεσης δεν παρατηρήθηκε καμιά περίπτωση μη ελεγχόμενου τόνου και στις περιπτώσεις υπερτονίας ε χορηγούντο αντιγλαυκωματικά κολλύρια για διάφορα χρονικά διαστήματα. Από τους 64 οφθαλμούς αύξηση του τόνου άνω των 24 mmHg παρατηρήθηκε στους 20 (δηλαδή στο 31% των οφθαλμών της ομάδας Β) και από αυτούς μόνο οι 11 (περίπου 17% των οφθαλμών της ομάδας Β) είχαν ανάγκη αντιγλαυκωματικής αγωγής πέραν του 6μήνου.



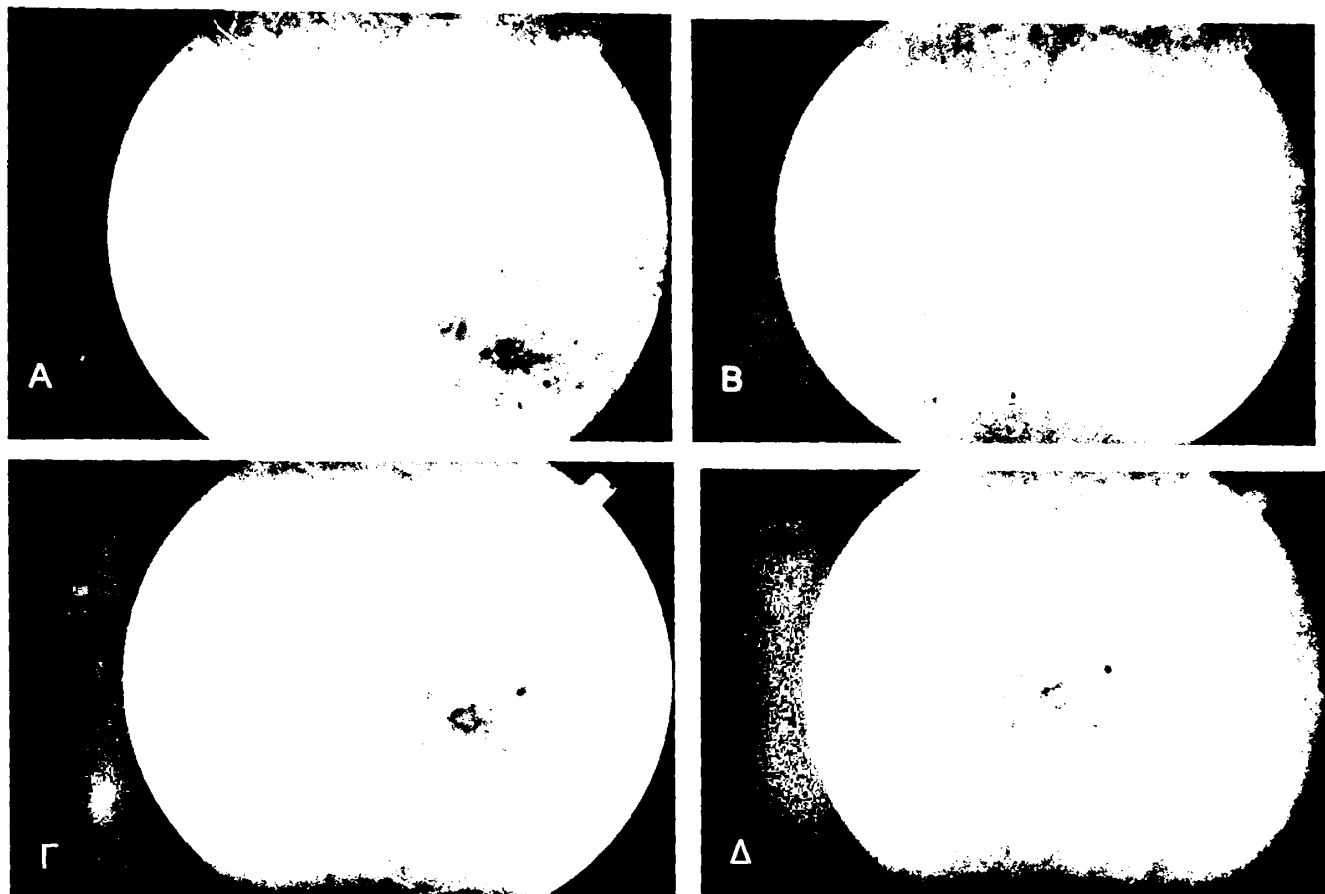
Χαρακτηριστικά παραδείγματα όπου το μικρό αρχικό ΣΕΑ (έως  $3 \times 10^6 \mu^2$ ) σχετίζεται με επιτυχή έκβαση όσον αφορά στην τελική έκβαση της οπτικής οξύτητας, φαίνονται στις Εικόνες 23, 24 και 25. Αντίστοιχα στις Εικόνες 26 και 27 παρουσιάζονται περιπτώσεις μεγάλων αλλοιώσεων ( $\Sigma \text{ΕΑ} > 3 \times 10^6 \mu^2$ ) με κακή έκβαση.



**Εικ. 23.** Περίπτωση με καθ' υπεροχή κλασσική χοριοειδική νεοαγγειακή μεμβράνη μικρού ΣΕΑ που "έκλεισε" μετά από 3 συνεδρίες PDT με παράλληλη βελτίωση της όρασης (αρχική οπτική οξύτητα 1/20, τελική 1/10). Α,Β: πρώιμη και όψιμη φάση προ θεραπείας, Γ,Δ: πρώιμη και όψιμη φάση μετά την θεραπεία με σχηματισμό ήπιου ινώδους στοιχείου

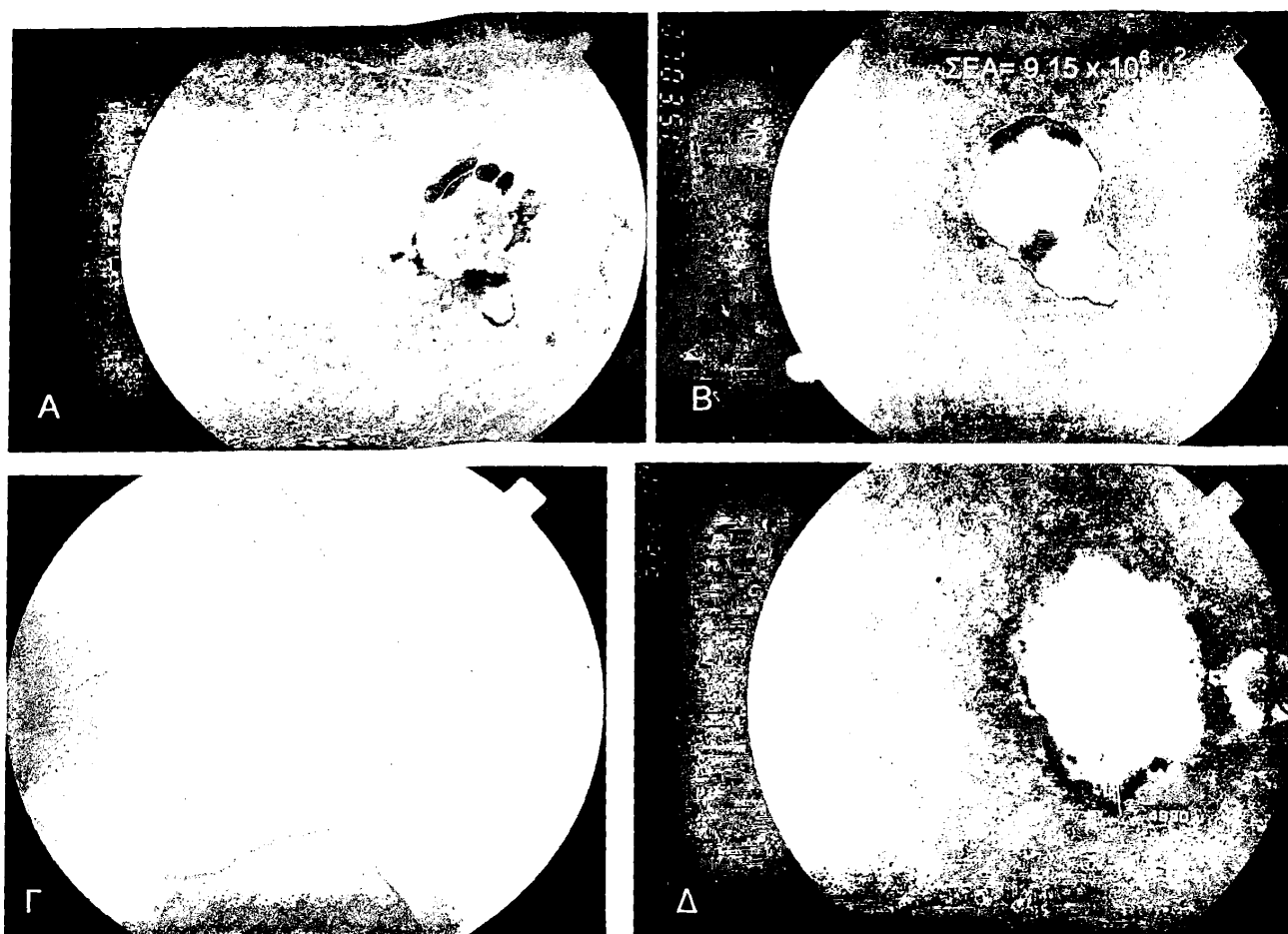


**Εικ. 24.** Περίπτωση με κρύφια χοριοειδική μεμβράνη μικρού ΣΕΑ που "έκλεισε" μετά από 1 συνεδρία PDT και 1 ενδοϋαλοειδική έγχυση AT με σημαντική βελτίωση της όρασης μετά την θεραπεία (αρχική οπτική οξύτητα 1/10 τελική 9/10). Α,Β: πρώιμη και όψιμη φάση προ θεραπείας, Γ,Δ: πρώιμη και όψιμη φάση μετά την θεραπεία με πλήρη υποστροφή της νεοαγγείωσης

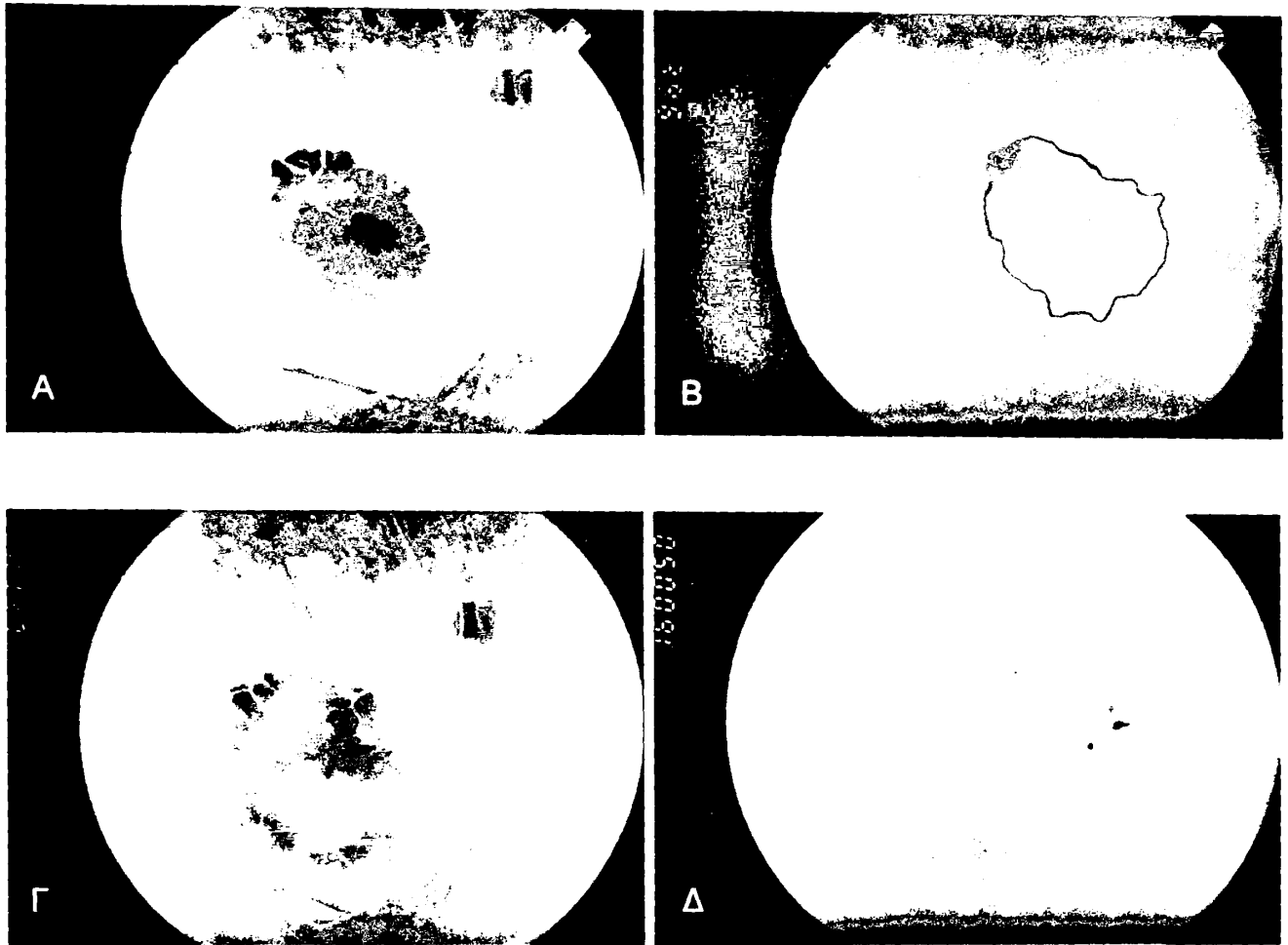


**Εικ. 25.** Περίπτωση με κρύφια χοριοειδική νεοαγγειακή μεμβράνη μικρού ΣΕΑ που "έκλεισε" μετά από 1 συνεδρία PDT και 1 ενδοϋαλοειδική έγχυση AT με σημαντική βελτίωση της οπτικής οξύτητας (αρχική οπτική οξύτητα 1/10 τελική 7/10). Α,Β: πρώιμη και όψιμη φάση προ θεραπείας, Γ,Δ: πρώιμη και όψιμη φάση μετά την θεραπεία με ήπια ίνωση που φείδεται του κεντρικού βοθρίου





**Εικ. 26.** Περίπτωση με καθ' υπεροχή κλασική χοριοειδική νεοαγγειακή μεμβράνη μεγάλου ΣΕΑ (Α,Β: πρώιμη και όψιμη φάση προ της θεραπείας) που μετά από 1 PDT παρουσίασε μεγάλη έκπτωση οπτικής οξύτητας (1/60 από 4/10) λόγω σχηματισμού εκτεταμένης σοβαρής ίνωσης (Γ: εικόνα βυθού μετά την PDT, Δ: έντονος υπερφθορισμός που οφείλεται στην παρουσία της ουλής)



**Εικ. 27.** Περίπτωση κρύφιας χοριοειδικής νεοαγγειακής μεμβράνης μεγάλου ΣΕΑ (Α,Β: πρώιμη και όψιμη φάση πρό της θεραπείας) με σχηματισμό εκτεταμένης ουλής στην περιοχή της ωχράς (Γ,Δ: πρώιμη και όψιμη φάση μετά την θεραπεία) μετά από 2 PDT και 2 ενδοϋαλοειδικές ΑΤ με αποτέλεσμα επιδείνωση της ήδη χαμηλής οπτικής οξύτητας (1/60 από 1/20)

#### 4. Συζήτηση

Είναι πλέον φανερό ότι η φωτοδυναμική θεραπεία αποτελεί τη βασική μέθοδο αντιμετώπισης της ηλικιακής χοριοειδικής νεοαγγείωσης της ωχράς. Ενδιαφέρον παρουσιάζει ο συνδυασμός της θεραπείας αυτής με φαρμακολογικούς παράγοντες (αγγειοστατικά στεροειδή, αντι-VEGF παράγοντες) που ήδη έχουν λάβει επίσημη έγκριση από το FDA ή βρίσκονται στο στάδιο της κλινικής μελέτης (110). Υπό μελέτη βρίσκονται επίσης θεραπευτικά σχήματα ανάλογα και με τα χαρακτηριστικά της αναπτυχθείσης νεοαγγειακής μεμβράνης. Είναι προφανές ότι τα συμπεράσματα που θα προκύψουν από τις παραπάνω μελέτες θα βοηθήσουν στην αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση της εν λόγω πάθησης (121,122,111).

Τα αποτελέσματά μας δείχνουν ότι ένα ποσοστό πάνω από το 50% των περιπτώσεων παρουσιάζουν μαζί βελτίωση ή σταθεροποίηση της οπτικής οξύτητας ένα έτος (κατά μέσο όρο) μετά το πέρας της εφαρμογής της φωτοδυναμικής θεραπείας, με μικρότερο όμως το επιμέρους ποσοστό που αφορά στη βελτίωση (για την ομάδα A 18,6% και για την ομάδα B 29,7%) (Σχήμα 1α και 1β). Η θετική επίδραση της PDT, λαμβάνοντας υπόψη τον τρόπο προσέγγισης του προβλήματος που περιλαμβάνει διάφορες παραμέτρους (όπως αξιολόγηση των διαγνωστικών τεχνικών, ορθή ερμηνεία των ευρημάτων της φλουοροαγγειογραφίας και βασικές κατευθυντήριες γραμμές για την εφαρμογή της φωτοδυναμικής), υποστηρίζονται και στα σχετικά με την PDT άρθρα (89,123, 124,125,126,127,128,129,130,131,132). Πρέπει όμως να λαμβάνουμε πάντα υπόψη σε παρόμοιες μελέτες την απώλεια περιπτώσεων στην πορεία της μακροχρόνιας παρακολούθησης για την εξαγωγή μακροπρόθεσμων συμπερασμάτων (133).

Ο συνδυασμός της PDT με την ενδοϋαλοειδική έγχυση τριαμσινολόνης αποτελεί σημαντικό βήμα προόδου στην αντιμετώπιση της εξιδρωματικής ΗΕΩ και είναι σαφές ότι επηρεάζει θετικά την πορεία της νόσου συγκριτικά με την φυσική της εξέλιξη. Συγκεκριμένα σύμφωνα με τα δικά μας αποτελέσματα το ποσοστό των οφθαλμών που παρουσιάζουν μαζί βελτίωση ή σταθεροποίηση της οπτικής οξύτητας αυξάνεται σημαντικά (Σχήμα 1β και Πίνακας 7 και 12) όταν εφαρμόζεται ο συνδυασμός PDT και ενδοϋαλοειδικής έγχυσης της τριαμσινολόνης. Αν και η διαφορά αυτή δεν είναι στατιστικά σημαντική ( $P=0,059$ ), είναι εμφανής η τάση μεγαλύτερης βελτίωσης της τελικής μέσης οπτικής οξύτητας με την συνδυασμένη θεραπεία (Πίνακας 7). Η τάση αυτή υποστηρίζεται και από τις μελέτες άλλων συγγραφέων, παρόλο που ο αριθμός

των περιπτώσεών τους είναι μικρότερος. Η πλειονότητα των συγγραφέων αυτών αναφέρεται στην ενδοϋαλοειδική έγχυση όπως εφαρμόστηκε και από εμάς, σε αντίθεση με την υποτενώνεια έγχυση που εφαρμόζεται από μερικούς άλλους (134,135,136,137,138).

Στον Πίνακα 7 παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει διαφορά στη μέση οπτική οξύτητα προ και μετά τη θεραπεία για την ομάδα Α και οριακή διαφορά για την ομάδα Β. Αυτό δεν αναιρεί την ευεργετική δράση της PDT όταν αυτή συγκριθεί με τη φυσική πορεία της νόσου (85,86,87,88,90,91,127,128,133). Η ευεργετική αυτή δράση φθάνει σχεδόν τα όρια της στατιστικά σημαντικής διαφοράς όταν γίνεται συνδυασμός PDT και ενδοϋαλοειδικής έγχυσης τριαμσινολόνης ( $P=0,059$ ) όπως ήδη αναφέρθηκε. Η παρατήρησή μας αυτή έρχεται σε συμφωνία με τις παρατηρήσεις άλλων συγγραφέων (104,135,138,140).

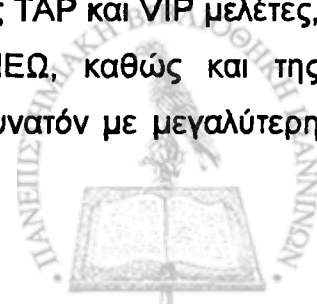
Η κατάλληλη χρονική στιγμή χορήγησης τριαμσινολόνης αποτελεί ακόμη πεδίο έρευνας. Έτσι στις δικές μας περιπτώσεις η έγχυση AT εφαρμόστηκε 1 εβδομάδα  $\pm$  3 ημέρες μετά την PDT ενώ από άλλους συγγραφείς εφαρμόζεται 1 μήνα πριν την PDT (139) ή αντίθετα πολύ νωρίς μετά την PDT. Ο Spraide και συν. το 2005 (136) αναφέρουν έγχυση της TA ενδοϋαλοειδικά αμέσως μετά την συνεδρία της PDT, ενώ τελευταία ο Augustin και συν. το 2006 (140) θεωρούν τις 16 ώρες μετά την PDT το κατάλληλο χρονικό σημείο χορήγησης της τριαμσινολόνης επειδή συμπίπτει με την εγκατάσταση της επαγόμενης από την φωτοδυναμική θεραπεία φλεγμονής.

Τέλος ορισμένοι συγγραφείς εφαρμόζουν πρώτα την ενδοϋαλοειδική έγχυση τριαμσινολόνης και μετά την PDT (139).

Στην μελέτη μας το μεγαλύτερο ποσοστό των περιπτώσεων αφορούσε κλασσικές ή καθυπεροχή κλασσικές μεμβράνες, ακολουθούσαν οι κρύφειες και τέλος οι μεμβράνες με ελάχιστα κλασσικό στοιχείο. Όμως τα ποσοστά ποικίλουν αναλόγως των σειρών και των κέντρων αναφοράς όπως προκύπτει από πρόσφατες μελέτες (141).

Στην διεθνή βιβλιογραφία αναφέρεται ότι οι μικρότερες μεμβράνες έχουν καλύτερη και ταχύτερη ανταπόκριση στην PDT (142,143,144,145) σε σχέση με τις μεμβράνες μεγαλύτερου μεγέθους και μάλιστα ότι το αποτέλεσμα αυτό είναι ανεξάρτητο από τα επιμέρους στοιχεία (σύνθεση) της μεμβράνης (146).

Τελευταία δίνεται ακόμη μεγαλύτερη έμφαση, όπως και στις TAP και VIP μελέτες, στην ταξινόμηση της φλουοροαγγειογραφικής εικόνας της HEΩ, καθώς και της ερμηνείας των ευρημάτων της φλουοροαγγειογραφίας όσο το δυνατόν με μεγαλύτερη



ακρίβεια και λεπτομέρεια, γιατί μόνο έτσι είναι δυνατή η εκτίμηση και η θεραπεία της ΗΕΩ από τους οφθαλμιάτρους που ασχολούνται ιδιαίτερα με αυτό τον τομέα. Ωστόσο η ορθή ερμηνεία της φλουροαγγειογραφικής εικόνας σε ορισμένες περιπτώσεις είναι δυσχερής καθώς αναφέρονται διαφορές στην γνώμη των ειδικών (147).

Σύμφωνα με τους ερευνητές, για την αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση της πάθησης, είναι απαραίτητος ο καθορισμός τόσο του συνολικού μεγέθους της αλλοίωσης όσο και των επιμέρους στοιχείων που την αποτελούν (148). Τα επιμέρους αυτά στοιχεία μπορεί να είναι μια "κλασσική" ή/και "κρύφια" μεμβράνη καθώς και άλλες αλλοιώσεις όπως ορώδης αποκόλληση του μελαγχρόου επιθηλίου, αίμα ή άλλα ευρήματα που μπορεί μάλιστα να εμποδίζουν και την ανάδειξη, στην φλουροαγγειογραφία, ενός μέρους της νεοαγγειακής αλλοίωσης.

Στην παρούσα μελέτη ακολουθήθηκε αυτή ακριβώς η τακτική όπου η επεξεργασία της αλλοίωσης, όπως εμφανιζόταν στην φλουροαγγειογραφία, έδινε την δυνατότητα του ακριβούς υπολογισμού του συνολικού εμβαδού της αλλοίωσης και όχι μόνο του καθορισμού της μεγίστης διαμέτρου αυτής (βλ. Υλικό και Μέθοδος). Επίσης υπολογιζόταν επακριβώς το ποσοστό κάθε επιμέρους στοιχείου της αλλοίωσης σε σχέση με το συνολικό εμβαδόν, έτσι ώστε να καθορίζεται με μαθηματική ακρίβεια τόσο ο τύπος της μεμβράνης (κλασσική ή καθυπεροχή κλασσική, κρύφια ή ελάχιστα κλασσική) όσο και το επιμέρους εμβαδόν των στοιχείων που αποτελούσαν την αλλοίωση όσο μικρής έκτασης και αν ήταν.

Είναι λοιπόν σημαντικό να καθορισθεί πριν από την θεραπεία όχι μόνο το μέγεθος της αλλοίωσης (συνολικό εμβαδόν) αλλά και η σύνθεσή της γιατί φαίνεται ότι επηρεάζουν την πρόγνωση. Ο Binder και συν. (149) αναφέρουν χαρακτηριστικά ότι νεοαγγειακές μεμβράνες όλων των τύπων (αμιγώς κλασσικές, ελάχιστα κλασσικές, αμιγώς κρύφιες) μικρού μεγέθους, απαντούν καλύτερα στη θεραπεία από αντίστοιχες μεμβράνες μεγάλου μεγέθους. Τονίζεται μάλιστα ότι αλλοιώσεις εμβαδού μικρότερου από  $10\text{mm}^2$  περίπου (που αντιστοιχούν σε συνολικό μέγεθος 4 οπτικών θηλών σύμφωνα με την MPS) απαντούν καλύτερα στην PDT.

Σε πρόσφατες μελέτες (143,144) φαίνεται καθαρά πλέον ότι το αρχικό μέγεθος της αλλοίωσης είναι προγνωστικός δείκτης για την έκβαση της οπτικής οξύτητας. Επιπρόσθετα το 2004 ο Frenesson (150) και οι Frenesson και Nilsson (142) αναφέρουν μια σαφή συσχέτιση μεταξύ της διάρκειας των συμπτωμάτων και του αρχικού, κατά την φλουροαγγειογραφική διάγνωση, μεγέθους της αλλοίωσης, καθώς και μεταξύ του μεγέθους της αλλοίωσης (αρχικής) και της απώλειας της οπτικής οξύτητας μετά την

PDT στους 12 μήνες παρακολούθησης. Οι παρατηρήσεις αυτές καταδεικνύουν και την μεγάλη ευθύνη των οφθαλμιάτρων στην εξέταση των ασθενών με παρόμοιες αλλοιώσεις της ωχράς. Έγκαιρη διάγνωση, φλουροαγγειογραφική εξέταση και τακτική παρακολούθηση του ασθενούς σημαίνει και έγκαιρη αντιμετώπιση ώστε τα αποτελέσματα της PDT να είναι καλύτερα. Σε μια μελέτη των Καλογερόπουλου και συν. το 2003 (151) δίνεται έμφαση στην "ποσοτικοποίηση" του συνολικού εμβαδού που καταλαμβάνουν τα drusen στην περιοχή της ωχράς και τα πρόδρομα αποτελέσματα της μελέτης αυτής δείχνουν ότι η αύξηση του εμβαδού της επιφανείας που καλύπτεται από τα drusen αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης χοριοειδικής νεοαγγειακής μεμβράνης σε σύντομο χρονικό διάστημα.

Αυτή η καθοριστικής σημασίας προσέγγιση της αντιμετώπισης των χοριοειδικών νεοαγγειακών μεμβρανών, δηλ. η εντόπιση και θεραπεία σε πρώιμα στάδια μικρών αλλοιώσεων, ενισχύεται και από την στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων μας όσον αφορά στην προγνωστική σημασία της μέγιστης διαμέτρου και του ολικού εμβαδού της αλλοίωσης στην έκβαση της οπτικής οξύτητας μετά από την PDT.

Συγκεκριμένα τα αποτελέσματά μας καταδεικνύουν μια σημαντική συσχέτιση και μάλιστα αρνητική της ΜΔΑ και της μεταβολής της οπτικής οξύτητας μετά την PDT, που υποδηλώνει ότι αυξανόμενης της ΜΔΑ παρατηρείται ανάλογη επιδείνωση της οπτικής οξύτητας μετά την θεραπεία και το αντίστροφο. Το ίδιο παρατηρείται και στην συσχέτιση του ΣΕΑ και της μεταβολής της οπτικής οξύτητας. Μάλιστα η συσχέτιση είναι γραμμική και στις δύο περιπτώσεις, και πλέον ισχυρή στην περίπτωση του ΣΕΑ, (βλ. αποτελέσματα και Σχήμα 3α και β), που σημαίνει ότι το αρχικό ΣΕΑ συσχετίζεται πλέον έντονα με την μεταβολή της οπτικής οξύτητας, άρα φαίνεται ότι είναι ακριβέστερος προγνωστικός δείκτης από την αρχική ΜΔΑ. Στις διάφορες μελέτες σχετικά με την έκταση της αρχικής αλλοίωσης υποστηρίζεται ότι, γενικά, οι μικρότερες αλλοιώσεις έχουν καλύτερη ανταπόκριση στην PDT χωρίς να γίνεται όμως η στατιστική επεξεργασία που δείχνει την σχετική υπεροχή ως προγνωστικού δείκτη του αρχικού ΣΕΑ σε σύγκριση με την αρχική ΜΔΑ (142,143,145,149).

Η σημασία της έγκαιρης αντιμετώπισης μικρού μεγέθους αλλοιώσεων ενισχύεται και από το γεγονός ότι το ικανοποιητικό θεραπευτικό αποτέλεσμα δεν φαίνεται να επηρεάζεται σημαντικά από τον τύπο της μεμβράνης (όπως προκύπτει και από τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται στους Πίνακες 8 και 12). Αυτή η θέση υποστηρίζεται και από άλλους συγγραφείς (140). Βέβαια η αρχική εφαρμογή της PDT αφορούσε την αντιμετώπιση κλασικών ή καθυπεροχή κλασικών μεμβρανών αλλά

κατόπιν επεκτάθηκε και στις κρύφειες όπως και στις μεμβράνες με ελάχιστο κλασσικό στοιχείο (92,139,140,149).

Καθίσταται λοιπόν σαφές ότι τα κριτήρια για την εφαρμογή της PDT στην εξιδρωματική ΗΕΩ υπόκεινται σε μια διαφοροποίηση με την πάροδο του χρόνου, καθώς περισσότερα αποτελέσματα και πληροφορίες συλλέγονται από τις διάφορες μελέτες. Η ανάλυση και αξιολόγηση των αποτελεσμάτων αυτών θα δώσει και την δυνατότητα της ορθολογικότερης χρήσης της PDT στην εξιδρωματική ΗΕΩ (124,148,152).

Στην παρούσα μελέτη δόθηκε ιδιαίτερη σημασία στην διερεύνηση της έντασης της συσχέτισης ή του βαθμού συσχέτισης όπως επίσης ορίζεται (153), τόσο με την μονοπαραγοντική όσο και με την πολυπαραγοντική ανάλυση της λογιστικής παλινδρόμησης (Πίνακας 12), ώστε να καθορισθεί όσο το δυνατόν ακριβέστερα η επίδραση των ανεξάρτητων μεταβλητών (ΣΕΑ, ΜΔΑ, τύπος ΧΝΑΜ και ομάδα θεραπείας) στην τελική έκβαση της οπτικής οξύτητας (εξαρτημένη μεταβλητή). Οι ανεξάρτητες μεταβλητές που υπεισέρχονται στην εξίσωση της πολυπαραγοντικής ανάλυσης της λογιστικής παλινδρόμησης επιλέγησαν με συγκεκριμένα κριτήρια. Ειδικότερα, ενδιέφερε ιδιαίτερα, όπως φαίνεται και σε άλλες μελέτες, (124,139,146,152,154), η συσχέτιση του τύπου της ΧΝΑΜ (κλασσική, κρύφια ή ελάχιστα κλασσική) και της τελικής έκβασης της οπτικής οξύτητας. Επίσης ενδιέφερε η συσχέτιση ποσοτικών παραμέτρων της αλλοίωσης (είτε αυτό ήταν η μέγιστη διάμετρος της αρχικής αλλοίωσης είτε το συνολικό εμβαδόν αυτής) με την τελική έκβαση της οπτικής οξύτητας. Προέκυψε δε ότι όντως οι μικρών διαστάσεων αλλοιώσεις ανταποκρίνονται καλύτερα στην PDT και σ' αυτό συμφωνούν πρόσφατες μελέτες (142,143,144,145,146). Στη μελέτη μας βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση τόσο μεταξύ της ανεξάρτητης μεταβλητής "μέγιστη διάμετρος της αλλοίωσης" και της εξαρτημένης μεταβλητής "μεταβολή της οπτικής οξύτητας" ( $r=-0,186, P=0,023$ ), όσο και μεταξύ του "συνολικού εμβαδού της αλλοίωσης" και της μεταβλητής "μεταβολή της οπτικής οξύτητας" ( $r=-0,252, P=0,002$ ) (Σχήμα 3). Ακόμη βρέθηκε ότι αλλοιώσεις με μέγιστη διάμετρο  $>2000\mu$  ή/και με εμβαδόν  $>3 \times 10^6 \mu^2$  επηρεάζουν δυσμενώς την τελική οπτική οξύτητα (Πίνακας 12). Το γεγονός δε ότι οι "μικρές" αλλοιώσεις με  $ΜΔΑ \leq 2000\mu$  και  $ΣΕΑ \leq 3 \times 10^6 \mu^2$  κατανέμονται στους 2 τύπους θεραπείας (Πίνακες 9 και 10) χωρίς σημαντική διαφορά ενισχύει την άποψη της ορθής επιλογής και του ΜΔΑ και του ΣΕΑ ως ανεξάρτητων μεταβλητών που χρειάζεται να συσχετισθούν με την τελική έκβαση της οπτικής οξύτητας. Τέλος είναι αυτονόητο ότι ο τύπος της θεραπείας (PDT ή PDT και

ενδοϋαλοειδική έγχυση τριαμσινολόνης) έπρεπε να συμπεριληφθεί στις ανεξάρτητες μεταβλητές ώστε να διερευνηθεί η συσχέτισή του με την τελική έκβαση της οπτικής οξύτητας.

Τελικά από τα αποτελέσματα της λογιστικής παλινδρόμησης στην παρούσα μελέτη (Πίνακας 12) εξάγεται το συμπέρασμα ότι ανεξάρτητα των άλλων μεταβλητών ο τύπος της θεραπείας επηρεάζει σημαντικά την τελική έκβαση της οπτικής οξύτητας, υπό την έννοια ότι ο συνδυασμός PDT και ενδοϋαλοειδικής έγχυσης τριαμσινολόνης βελτιώνει τα αποτελέσματα της PDT, συμπέρασμα στο οποίο καταλήγουν και άλλοι συγγραφείς (136,104,139,140).

Πέραν των ικανοποιητικότερων αποτελεσμάτων όσον αφορά την τελική έκβαση της οπτικής οξύτητας, που συνεπάγεται η εφαρμογή της συνδυασμένης θεραπείας PDT με ενδοϋαλοειδική έγχυση τριαμσινολόνης, φαίνεται να μειώνεται και ο αριθμός των συνεδριών της PDT όπως υποστηρίζουν τα αποτελέσματά μας (Σχήμα 2α και β και Πίνακας 11) αλλά και τα αποτελέσματα άλλων μελετών (104,135,138,140).

Το γεγονός αυτό έχει προφανώς ιδιαίτερα πρακτική σημασία καθόσον και το θεραπευτικό αποτέλεσμα επάγεται συντομότερα και το κόστος της θεραπείας είναι χαμηλότερο, αλλά και ο ασθενής (λαμβάνοντας υπόψη ότι αναφερόμεθα σε ένα πληθυσμό ασθενών που ανήκουν στην τρίτη ηλικία στην συντριπτική τους πλειοψηφία) αισθάνεται ότι ταλαιπωρείται σε μικρότερο βαθμό, αποκτά καλύτερη ψυχική διάθεση με αποτέλεσμα να παρουσιάζει και καλύτερη συμμόρφωση στις οδηγίες που αφορούν την αντιμετώπιση της νόσου του.

Οι παραπάνω παρατηρήσεις είναι εφικτές με βάση την λεπτομερή τοπογραφική ανάλυση των φλουροαγγειογραφικών ευρημάτων. Η φλουροαγγειογραφία αποτελεί την κλασσική και βασική απεικονιστική τεχνική της εξιδρωματικής ΗΕΩ παρά το γεγονός ότι σε ορισμένες περιπτώσεις η αγγειογραφία με πράσινο της ινδοκυανίνης και το OCT δίδουν καθοριστικές πληροφορίες. Είναι όμως σημαντικό να γνωρίζουμε ότι και στις περιπτώσεις αυτές η ορθή ερμηνεία των φλουροαγγειογραφικών ευρημάτων θα υποδείξει και την αναγκαιότητα των συμπληρωματικών εξεταστικών μεθόδων (122,155,156,157,158,159), και αυτό γίνεται εφικτό με την εφαρμογή της αντικειμενικής τοπογραφικής ανάλυσης της βλάβης όπως στην παρούσα μελέτη.

Φυσικά θα πρέπει κανείς να λάβει υπόψη και άλλες δομικές ιδιαιτερότητες της εξιδρωματικής ΗΕΩ, όπως είναι τα τροφοφόρα αγγεία (feeder vessels) (160,161), η αμφιβληστροειδική αγγειωματώδης υπερπλασία (RAP) (29,162), οι υπερκείμενες μικροαγγειακές ανωμαλίες (163) καθώς και άλλες (164), στην απάντηση της βλάβης



στην PDT ή PDT και ενδοϋαλοειδική έγχυση τριαμσινολόνης καθώς και στην εφαρμογή συμπληρωματικών άλλων θεραπειών.

Το ζητούμενο στην PDT είναι ο περιορισμός της έκτασης της αλλοίωσης ή η σταθεροποίηση αυτής και μάλιστα με τελικό αποτέλεσμα κλειστή χοριοειδική μεμβράνη ή/και ουλή όσο το δυνατόν πιο περιορισμένη και φυσικά η απουσία σοβαρών επιπλοκών στον οφθαλμό.

Γενικά η PDT είναι μια σχετικά ασφαλής θεραπευτική διαδικασία την οποία μάλιστα ο ασθενής ανέχεται χωρίς ιδιαίτερο πρόβλημα. Ακόμη και το αναφερόμενο άλγος χαμηλά στην οσφυϊκή χώρα δεν είναι ιδιαίτερα συχνό και μπορεί κάλιστα να προληφθεί με χορήγηση παρακεταμόλης (165).

Εντούτοις θα πρέπει να αναφερθούμε στις σπάνιες σχετικά περιπτώσεις επιπλοκών της PDT στον θεραπευόμενο οφθαλμό. Η φλουороαγγειογραφία αλλά και η αγγειογραφία με πράσινο της ινδοκυανίνης καθώς και το OCT μπορεί να καταδείξουν διαταραχές στον οπίσθιο πόλο που να σχετίζονται με την PDT.

Στην παρούσα μελέτη οι σοβαρές επιπλοκές από την PDT ήταν σπάνιες (6 στις 150 περιπτώσεις) και όπως ήδη έχει αναφερθεί στα αποτελέσματά μας αφορούσε κυρίως υπαμφιβληστροειδική αιμορραγία στην ωχρά, ισχαιμία ωχράς και απόφραξη κεντρικής φλέβας αμφιβληστροειδούς.

Στην διεθνή και ελληνική βιβλιογραφία έχουν αναφερθεί διάφορες επιπλοκές μετά από την PDT όπως σχετική έκπτωση της λειτουργικότητας της ωχράς ακόμη και σε περιπτώσεις επιτυχούς PDT, που ανιχνεύεται με το ΗΑΓ (166) ή παροδικές μεταβολές της χοριοειδικής κυκλοφορίας (167) οι οποίες παρατηρούνται την πρώτη ή τις πρώτες εβδομάδες μετά την PDT και ακολουθούνται από αποκατάσταση της χοριοειδικής κυκλοφορίας. Ενίοτε είναι σοβαρότερες με αποτέλεσμα τη σοβαρή μείωση της τελικής οπτικής οξύτητας. Η μόνιμη χοριοειδική ισχαιμία ή τα έμφρακτα στην περιοχή της ωχράς είναι σοβαρές επιπλοκές που μπορεί να παρατηρηθούν στην πορεία των συνεδριών της PDT με κατάληξη ιδιαίτερα χαμηλή οπτική οξύτητα (94).

Οι παραπάνω παρατηρήσεις είναι πολύ χρήσιμες στο να επιλέγεται, με βάση και τον αγγειογραφικό έλεγχο, η διάρκεια των μεσοδιαστημάτων μεταξύ των συνεδριών της PDT, ώστε να αποφευχθεί η σοβαρού βαθμού χοριοειδική ισχαιμία όπως αναφέρουν και οι άλλοι συγγραφείς (168).

Άλλη σοβαρή επιπλοκή λιγότερο συχνή, που συναντήσαμε και στις δικές μας περιπτώσεις είναι η υποωχρική αιμορραγία. Μπορεί να έχει άλλοτε άλλη έκταση και όταν παρατηρείται σε μικρό χρονικό διάστημα από την PDT (εντός 48 ωρών ή το πολύ

εντός 2 εβδομάδων) φαίνεται ότι σχετίζεται με την PDT και αποτελεί μια εκ των επιπλοκών της (169, 170).

Αντίθετα η εκτεταμένη ουλοποίηση της βλάβης ίσως θα πρέπει να μην χαρακτηρίζεται ως επιπλοκή της PDT, αλλά περισσότερο να αποδίδεται στα χαρακτηριστικά της θεραπευθείσης μεμβράνης,(μεγάλου μεγέθους μεμβράνη),ή στην ανεπαρκή εκτίμηση των φλουοροαγγειογραφικών δεδομένων και ως εκ τούτου στην λανθασμένη επιλογή των ασθενών

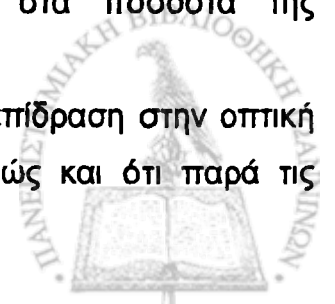
Τέλος άλλες αναφερόμενες σοβαρές επιπλοκές της PDT είναι πρόσθια μη αρτηριτιδικού τύπου ισχαιμική οπτική νευροπάθεια, (171) καθώς και η απόφραξη της κεντρικής αρτηρίας του αμφιβληστροειδούς.

Όσον αφορά την χρήση του ακετονιδίου της τριαμσινολόνης ενδοϋαλοειδικά, από τα αποτελέσματά μας φαίνεται σαφώς ότι εφόσον τηρηθούν οι αρχές για την ενδοϋαλοειδική χορήγηση φαρμάκων (120), οι παρενέργειες από την χορήγηση δεν είναι σοβαρές και οπωσδήποτε είναι ελεγχόμενες. Επιπλοκές όπως η ενδοφθαλμίτιδα και η αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς είναι σπανιότατες και ασυνήθεις (137), στην σειρά δε των δικών μας περιστατικών δεν παρατηρήθηκαν σε καμία περίπτωση ενδοϋαλοειδικής ένεσης τριαμσινολόνης.

Ως πλέον συχνή επιπλοκή αναφέρεται η αύξηση της ενδοφθάλμιας πίεσης, η οποία ποικίλλει σε ποσοστά στις διάφορες μελέτες, που κατά κανόνα αντιμετωπίζεται επιτυχώς με αντιγλαυκωματική φαρμακευτική αγωγή. Πέραν από την αύξηση αυτή, που παρατηρείται στο πρώτο τρίμηνο μετά την ενδοϋαλοειδική έγχυση της τριαμσινολόνης (σε ποσοστά του επιπέδου του 40% και άνω), υπάρχουν και μελέτες που αναφέρουν αύξηση της ενδοφθάλμιας πίεσης σε όψιμη περίοδο (137,172,173,174,175). Στην δική μας μελέτη το ποσοστό που παρουσίαζε επιμονή στην αύξηση της ενδοφθάλμιας πίεσης και χρειάσθηκε αντιγλαυκωματική αγωγή πέραν του 6μήνου ήταν μόνο 11% σε σχέση με το αρχικό ποσοστό 31% τους πρώτους 2-4 μήνες μετά την χρήση της τριαμσινολόνης.

Η επιτάχυνση της καταρρακτογένεσης από την χορήγηση της τριαμσινολόνης όπως αναφέρεται στην βιβλιογραφία (172) είναι ένα φαινόμενο που εμπλέκεται με την φυσική εξέλιξη του καταρράκτη στους ηλικιωμένους ασθενείς. Έτσι δεν μπορούμε να προσδιορίσουμε την ακριβή συμβολή της τριαμσινολόνης στα ποσοστά της καταρρακτογένεσης.

Οι διάφορες μελέτες υποστηρίζουν δε και την ευεργετική επίδραση στην οπτική οξύτητα της ενδοϋαλοειδικά χορηγούμενης τριαμσινολόνης καθώς και ότι παρά τις



θεωρητικά δυνητικές επιπλοκές αυτές είναι σπάνια και η τεχνική είναι πολύ καλά ανεκτή από τον πάσχοντα οφθαλμό (140,176,177).

Συνοψίζοντας, και πριν αναφερθούμε στα τελικά συμπεράσματα, πρέπει να δώσουμε έμφαση στο ότι η PDT και η ενδοϋαλοειδική έγχυση τριαμσινολόνης είναι επεμβατικές μέθοδοι με μικρή συχνότητα επιπλοκών που αντισταθμίζεται εξάλλου από την ωφέλεια που προκύπτει από την εφαρμογή τους.

Η PDT όπως προκύπτει από την ανάλυση δημοσιευμένων μελετών (178) είναι αποτελεσματική όσον αφορά στην μείωση του κινδύνου της ελάττωσης της όρασης, γεγονός που αναδεικνύεται και από τα δικά μας αποτελέσματα. Επίσης ο συνδυασμός της PDT με την ενδοϋαλοειδική έγχυση τριαμσινολόνης σύμφωνα με την ίδια ανάλυση μπορεί να είναι ευεργετικός στην τελική έκβαση της οπτικής οξύτητας όπως σαφώς προκύπτει και από την παρούσα μελέτη.

Τέλος ένα μεγάλο μέρος της επιτυχούς εφαρμογής των παραπάνω θεραπειών εξαρτάται από την ορθή ερμηνεία των δεδομένων των απεικονιστικών εξετάσεων και της φλουροαγγειογραφίας.

Ευελπιστούμε ότι η περαιτέρω εξέλιξη στον τομέα των διαγνωστικών τεχνικών και των νέων θεραπευτικών μεθόδων στην ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς, σε συνδυασμό με την αποκτηθείσα εμπειρία στην φωτοδυναμική θεραπεία, θα δώσει καλύτερες δυνατότητες στην αντιμετώπιση της βλάβης ώστε να μην συζητάμε πλέον για μείωση της έκπτωσης της όρασης αλλά για σταθερή βελτίωση.



## 5. Συμπεράσματα

1. Η φωτοδυναμική θεραπεία αποτελεί την πλέον μέχρι σήμερα αποδεκτή θεραπεία της εξιδρωματικής ΗΕΩ.
2. Η αντικειμενικοποίηση της ερμηνείας των φλουοροαγγειογραφικών ευρημάτων παίζει σημαντικό ρόλο στην διάγνωση, απόφαση για θεραπεία ή επανάληψή της, καθώς και στην αξιολόγηση των αποτελεσμάτων.
3. Ο συνδυασμός φωτοδυναμικής θεραπείας και ενέσεων τριαμσινολόνης επιδρά ευνοϊκότερα από την φωτοδυναμική ως μονοθεραπεία στην έκβαση της οπτικής οξύτητας.
4. Ο συνδυασμός φωτοδυναμικής θεραπείας και ενέσεων τριαμσινολόνης μειώνει την ανάγκη επανάληψης συνεδριών της PDT επομένως συνεπάγεται μείωση του συνολικού αριθμού συνεδριών της PDT και του συνολικού χρόνου θεραπείας δηλαδή επιταχύνει το θεραπευτικό αποτέλεσμα.
5. Οι μικρού μεγέθους βλάβες ανταποκρίνονται καλύτερα στην θεραπεία ανεξάρτητα από τον τύπο της χοριοειδικής νεοαγγείωσης και μάλιστα το συνολικό εμβαδόν της αρχικής αλλοίωσης φαίνεται να υπερέχει ως προγνωστικός δείκτης της μέγιστης αρχικής διαμέτρου της αλλοίωσης.
6. Η όσο το δυνατόν πρώιμη διάγνωση και εφαρμογή της φωτοδυναμικής θεραπείας έχει ευεργετική επίδραση στην τελική οπτική οξύτητα (σταθεροποίηση ή/και βελτίωση).
7. Από την μέχρι σήμερα αποκτηθείσα εμπειρία φαίνεται καθαρά ότι η σωστή επιλογή των ασθενών προς θεραπεία συμβάλλει αποφασιστικά τόσο στο τελικό αποτέλεσμα, όσο και στην αποφυγή ανεπιθύμητων επιπλοκών, λαμβανομένου υπόψη και του κόστους της θεραπείας.



## 6. Περίληψη

Η ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας αποτελεί, για τις ανεπτυγμένες χώρες, το συχνότερο αίτιο νομικής τύφλωσης σε άτομα που ευρίσκονται στην 6η δεκαετία της ζωής και άνω. Η νόσος διακρίνεται κλινικά σε 2 μορφές: την ξηρά και την εξιδρωματική ή υγρή μορφή. Η δεύτερη μορφή χαρακτηρίζεται από την δημιουργία χοριοειδικής νεοαγγειακής μεμβράνης στην περιοχή της ωχράς με μεγάλη επίπτωση στην κεντρική όραση. Τρεις είναι οι βασικοί τύποι χοριοειδικής μεμβράνης: η κλασσική ή καθυπεροχή κλασσική, η κρύφια και η ελάχιστα κλασσική.

Τα τελευταία χρόνια έχουν γίνει σημαντικά βήματα προόδου στην αντιμετώπιση της εξιδρωματικής ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς τόσο από πλευράς έγκαιρης διάγνωσης όσο και από πλευράς αποτελεσματικότερων θεραπευτικών μεθόδων.

Η φωτοδυναμική θεραπεία αποτελεί μια νέα θεραπευτική προσέγγιση η οποία εφαρμόζεται ευρέως πλέον και έχει το πλεονέκτημα της εκλεκτικής δράσης στον παθολογικό νεοαγγειακό ιστό χωρίς να καταστρέφει τους παρακείμενους ιστούς. Η δράση της φωτοδυναμικής θεραπείας βασίζεται στην ενεργοποίηση μιας φωτοευαίσθητης ουσίας, χορηγούμενης ενδοφλέβιας, που συγκεντρώνεται εκλεκτικά στον ιστό στόχο (χοριοειδική νεοαγγειακή μεμβράνη) με τελικό αποτέλεσμα την φωτοθρόμβωση των νεοαγγείων. Επιπρόσθετα ο συνδυασμός της φωτοδυναμικής θεραπείας με τοπικά χορηγούμενους αγγειοστατικούς ή/και αντι-αγγειογενετικούς παράγοντες φαίνεται να υπόσχεται ακόμη καλύτερα αποτελέσματα όσον αφορά την πορεία της νόσου, εμποδίζοντας την περαιτέρω επιδείνωση της οπτικής οξύτητας.

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης υπήρξε:

1. Η συγκριτική μελέτη των αποτελεσμάτων όσον αφορά στην τελική έκβαση της οπτικής οξύτητας μετά από φωτοδυναμική θεραπεία και μετά από θεραπευτικό συνδυασμό φωτοδυναμικής θεραπείας και ενδοϋαλοειδικής ένεσης αγγειοστατικής ουσίας (τριαμσινολόνη) σε ασθενείς με εξιδρωματική ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς.
2. Η μελέτη της επίδρασης της διαμόρφωσης της αρχικής αλλοίωσης (προ της θεραπείας), σύμφωνα με τα φλουροαγγειογραφικά ευρήματα, στο τελικό θεραπευτικό αποτέλεσμα.

Η μελέτη αποτελεί μια "μελέτη παρατήρησης" και περιλαμβάνει ασθενείς οι οποίοι έπασχαν από εξιδρωματική υποβοθριακή (κεντρική περιοχή της ωχράς κηλίδας) ηλικιακή εκφυλιστική ωχροπάθεια. Οι ασθενείς διακρίνονται σε 2 ομάδες, στην ομάδα Α

που υποβλήθηκε μόνο σε φωτοδυναμική θεραπεία και στην ομάδα Β που υποβλήθηκε σε συνδυασμό φωτοδυναμικής θεραπείας και ενδοϋαλοειδικής έγχυσης 4mgg τριαμσινολόνης. Η μελέτη της αλλοίωσης της ωχράς γινόταν με την ανάλυση των ευρημάτων της φλουροαγειογραφίας. Η ανάλυση περιελάμβανε με τη βοήθεια ειδικής υπολογιστικής μεθοδολογίας τον καθορισμό των ορίων της βλάβης έτσι ώστε να είναι δυνατός ο υπολογισμός της μέγιστης διαμέτρου καθώς και του συνολικού εμβαδού αυτής. Επίσης με την ίδια τεχνική οριοθετούντο και τα επιμέρους στοιχεία της βλάβης (τύπος χοριοειδικής μεμβράνης, παρουσία αίματος, ουλώδους στοιχείου κ.λ.π.). Οι παραπάνω παράμετροι (τύπος θεραπείας, μέγιστη διάμετρος και συνολικό εμβαδόν αλλοίωσης, τύπος χοριοειδικής νεοαγγείωσης) μελετήθηκαν σε σχέση με την επίδρασή τους στην έκβαση της οπτικής οξύτητας.

Στην μελέτη περιελήφθησαν 125 ασθενείς (150 οφθαλμοί) ηλικίας 51-87 ετών (μέση ηλικία  $73,56 \pm 7,52$ ). Οι 86 οφθαλμοί υποβλήθηκαν σε μονοθεραπεία (φωτοδυναμική θεραπεία – ομάδα Α) ενώ οι 64 σε συνδυασμένη θεραπεία (φωτοδυναμική και τριαμσινολόνη – ομάδα Β).

Η σύσταση της χοριοειδικής νεοαγγειακής μεμβράνης στην ομάδα Α ήταν : κλασσική ή καθυπεροχή κλασσική στο 60,5% των οφθαλμών, κρύφια στο 22,1% ελάχιστα κλασσική στο 17,4%. Η αντίστοιχη σύνθεση για την ομάδα Β ήταν : 50%, 35,9%, και 14,1% (διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων στατιστικά μη σημαντική,  $P=0,175$ )

Η μέγιστη διάμετρος της αλλοίωσης για την ομάδα Α ήταν  $\leq 2000\mu$  στο 25,6% των οφθαλμών και  $>2000\mu$  στο 74,4%. Τα ποσοστά αυτά για την ομάδα Β ήταν 18,75% και 81,25% αντίστοιχα (διαφορά στατιστικά μη σημαντική  $P=0,505$ )

Το συνολικό εμβαδόν της αλλοίωσης για την ομάδα Α ήταν  $<3 \times 10^6 \mu^2$  στο 24,4% των οφθαλμών και  $>3 \times 10^6 \mu^2$  στο 75,6%. Τα ποσοστά αυτά για την ομάδα Β ήταν αντίστοιχα 21,9% και 78,1% (διαφορά στατιστικά μη σημαντική  $P=0,716$ )

Ως προς τον αριθμό των συνεδριών της PDT σε κάθε οφθαλμό, για την ομάδα Α σε μία συνεδρία υποβλήθηκαν 20 οφθαλμοί (23,3%) και σε περισσότερες της μιας 66 οφθαλμοί (76,7%). Αντίστοιχα για την ομάδα Β τα ποσοστά αυτά ήταν 40,6% και 59,4% των οφθαλμών (διαφορά στατιστικά σημαντική  $P=0,023$ )

Ως προς την τελική οπτική οξύτητα, επιτυχής έκβαση της θεραπείας (βελτίωση ή σταθεροποίηση) είχαμε στο 54,6% των οφθαλμών (18,6% και 36,0% αντίστοιχα) για την ομάδα Α και 76,6% (29,75 και 46,9% αντίστοιχα) για την ομάδα Β. Παρόλα αυτά η



μεταβολή της οπτικής οξύτητας προ και μετά την θεραπεία για την ομάδα Β είναι οριακά στατιστικά σημαντική ( $P=0,059$ ).

Η πολυπαραγοντική λογιστική παλινδρόμηση έδειξε ότι ο τύπος θεραπείας επηρεάζει σε επίπεδο στατιστικά σημαντικό και ανεξάρτητα από τις άλλες μεταβλητές την τελική έκβαση της οπτικής οξύτητας, υπό την έννοια της βελτίωσης/σταθεροποίησης (επιτυχής έκβαση) ή επιδείνωσης (αποτυχία της θεραπείας), δείχνοντας ότι η ομάδα Β που αφορούσε την συνδυασμένη θεραπεία πλεονεκτούσε έναντι της μονοθεραπείας ( $P=0,005$ ).

Η μονοπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι ο τύπος της χοριοειδικής νεοαγγείωσης δεν επηρεάζει σε επίπεδο στατιστικά σημαντικό την έκβαση της οπτικής οξύτητας. Αντίθετα οι αλλοιώσεις με μέγιστη διάμετρο άνω των 2000μ καθώς και οι αλλοιώσεις με συνολικό εμβαδόν άνω των  $3 \times 10^6 \mu^2$  φαίνεται να έχουν, σε επίπεδο στατιστικά σημαντικό ( $P=0,003$ ), δυσμενή επίπτωση στην οπτική οξύτητα. Μάλιστα όσον αφορά ειδικά στο συνολικό εμβαδόν της αλλοίωσης τα αποτελέσματα έδειξαν μια ισχυρότερη γραμμική συσχέτιση (αρνητική) μεταξύ του εμβαδού και της μεταβολής της οπτικής οξύτητας ( $r=-0,252$ ,  $P=0,002$ ) σε σχέση με την διάμετρο και την μεταβολή της οπτικής οξύτητας ( $r=-0,186$ ,  $P=0,023$ ).

Από την ανάλυση των αποτελεσμάτων μας και την ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας προκύπτουν τα ακόλουθα συμπεράσματα:

1. Η φωτοδυναμική θεραπεία αποτελεί την πλέον μέχρι σήμερα αποδεκτή θεραπεία της εξιδρωματικής ΗΕΩ.
2. Η αντικειμενικοποίηση της ερμηνείας των φλουοροαγγειογραφικών ευρημάτων παίζει σημαντικό ρόλο στην διάγνωση, απόφαση για θεραπεία ή επανάληψή της, καθώς και στην αξιολόγηση των αποτελεσμάτων.
3. Ο συνδυασμός φωτοδυναμικής θεραπείας και ενέσεων τριαμσινολόνης επιδρά ευνοϊκότερα από την φωτοδυναμική ως μονοθεραπεία στην έκβαση της οπτικής οξύτητας.
4. Ο συνδυασμός φωτοδυναμικής θεραπείας και ενέσεων τριαμσινολόνης μειώνει την ανάγκη επανάληψης συνεδριών της PDT επομένως συνεπάγεται μείωση του συνολικού αριθμού συνεδριών της PDT και του συνολικού χρόνου θεραπείας δηλαδή επιταχύνει το θεραπευτικό αποτέλεσμα.



5. Οι μικρού μεγέθους βλάβες ανταποκρίνονται καλύτερα στην θεραπεία ανεξάρτητα από τον τύπο της χοριοειδικής νεοαγγείωσης και μάλιστα το συνολικό εμβαδόν της αρχικής αλλοίωσης φαίνεται να υπερέχει ως προγνωστικός δείκτης της μέγιστης αρχικής διαμέτρου της αλλοίωσης.
6. Η όσο το δυνατόν πρώιμη διάγνωση και εφαρμογή της φωτοδυναμικής θεραπείας έχει ευεργετική επίδραση στην τελική οπτική οξύτητα (σταθεροποίηση ή/και βελτίωση).
7. Από την μέχρι σήμερα αποκτηθείσα εμπειρία φαίνεται καθαρά ότι η σωστή επιλογή των ασθενών προς θεραπεία συμβάλλει αποφασιστικά τόσο στο τελικό αποτέλεσμα, όσο και στην αποφυγή ανεπιθύμητων επιπλοκών, λαμβανομένου υπόψη και του κόστους της θεραπείας.





## CONTEMPORARY TREATMENT OF THE AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION

### SUMMARY

Age-related macular degeneration (ARMD) is in the industrialized world the most common cause of legal blindness in people over 60 years. The disease occurs in two forms: non-neovascular ("dry") and neovascular ("wet" or exudative). The later is characterized by the formation of a choroidal neovascular membrane (CNVM) in the macula area resulting in a severe decrease of central vision.

Basically the membrane characteristics include angiographically three types: classic or predominantly classic, occult and minimally classic.

During the last years crucial steps have been noted regarding the management (both diagnostic and therapeutic) of the exudative ARMD.

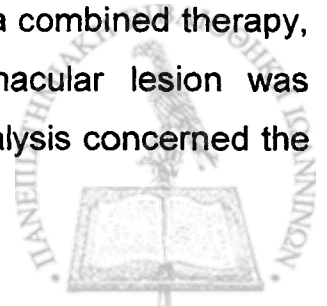
Photodynamic therapy (PDT) is a new therapeutic approach performed widely. This treatment has the advantage of a selective action on the pathological neovascular tissue without damaging the overlying retinal and surrounding tissues in general.

The basic mechanism of PDT is light activation of a photosensitizing agent, administered intravenously, which selectively distributes in CNV; the final result is thrombus formation within the neovascular bed. Additionally the combination of PDT with topically injected angiostatic or/and anti-angiogenic agents seems to be promising for better results concerning the course of the disease, preventing a further deterioration of the visual acuity.

The aims of the present study were:

1. The comparison of two treatment modalities: PDT alone and combined PDT along with intravitreal injection of triamcinolone acetonide (angiostatic steroid), with regard to the final visual outcome in eyes with exudative ARMD.
2. The evaluation of the influence of the initial (before treatment) lesion topography, concerning the findings in fluorescein angiography, on the final therapeutic results.

The study is an "observational study" and included patients suffering from neovascular subfoveal (central macular area) ARMD. Patients were divided in 2 groups: group A in which PDT alone was carried out and group B in which a combined therapy, PDT + 4mgr intravitreal triamcinolone, was performed. The macular lesion was evaluated by analysing the findings of fluorescein angiography. Analysis concerned the



topography of the lesion by using a specific computerized methodology. Therefore, calculations of the greatest linear diameter (GLD) and the total size of the lesion (TLS) were available. In addition using the same technique the components of the lesion (choroidal membrane type, blood presence, scar etc) were defined. The above parameters (treatment modalities, GLD, TLS and type of choroidal neovascular membrane) were evaluated with regard to their influence on the final visual acuity.

One hundred twenty-five (125) patients (150 eyes), aged from 51 to 87 years (mean age  $\pm$  SD: 73,56  $\pm$  7,52 years) were included into the study. In 86 eyes monotherapy (PDT; group A) was performed and in 64 eyes a combined treatment (PDT and intravitreal triamcinilone) was carried out.

The composition of the CNVM in group A was: classic or predominantly classic in 60,5%, occult in 22,1% and minimally classic in 17,4% of cases; correspondingly in group B was: 50%, 35,9% and 14,1% (non-significant difference between the 2 groups,  $P= 0,175$ ).

The GLD for the group A was  $\leq 2000\mu$  in 25,6% and  $> 2000\mu$  in 74,4% of cases. For the group B the percentages were 18,75% and 81,25% (non-significant difference between the 2 groups,  $P= 0,505$ ).

The TLS for the group A was  $\leq 3 \times 10^6 \mu^2$  in 24,4% and  $> 3 \times 10^6 \mu^2$  in 75,6% of cases. For the group B the percentages were 21,9% and 78,1% (non-significant difference,  $P= 0,716$ ).

Concerning the number of the PDT sessions per eye, 20 eyes (23,3%) underwent 1 PDT and 66 eyes (76,7%) repeated PDT in group A. In group B the corresponding percentages were 40,6% and 59,4% (significant difference,  $P= 0,023$ ).

Successful outcome (with regard to the final visual outcome) of the treatment, was observed in 54,6% of the eyes (18,6% improvement and 36,0% stabilization of the visual acuity) in group A and 76,6% (29,75% improvement and 46,9% stabilization) in group B. The mean difference of visual acuity before and after treatment in group B was significant but with a borderline improvement ( $P= 0,059$ ).

The multiple regression logistics demonstrated that the modality of the treatment influences in a statistically significant level and independently from the others variables the final outcome of the visual acuity, with regard to the improvement / stabilization of the vision (successful outcome) or deterioration (failure of the treatment), indicating that



the group B (undergoing combined therapy) presented better results than group A with PDT monotherapy alone ( $P= 0,005$ ).

The simple regression logistics showed the CNVM type does not influence significantly the visual outcome. In the opposite, lesions with  $GLD > 2000\mu$  and lesions with  $TLS > 3 \times 10^6 \mu^2$  seem to have, in a statistically significant level ( $P= 0,003$ ), a negative effect on visual acuity. More specifically, concerning the total lesion size, the results showed a stronger linear (negative) correlation between the TLS and the change of visual acuity ( $r= - 0,252$ ,  $P= 0,002$ ) compared with the correlation between GLD and change of visual acuity ( $r= - 0,186$ ,  $P= 0,023$ ).

From the analysis of our results the following conclusions are evident:

1. PDT is at present the most approved therapy of the exudative ARMD.
2. The objective analysis (meticulous topography based on a mathematic model) of the findings of the fluorescein angiography is of crucial importance concerning diagnosis, treatment decision or repetition and evaluation of the results as well.
3. The combination of PDT and intravitreal triamcinolone has a more favorable effect compared with PDT alone on the visual outcome.
4. The combination of PDT and intravitreal triamcinolone reduces the total number of PDT sessions and consequently the total duration of the therapy accelerating the therapeutic result.
5. The smaller lesions correspond better to the treatment irrespectively the type of the CNVM and TLS of the initial lesion seems to be a better and more accurate prognostic factor than the initial GLD.
6. The earlier diagnosis and PDT, the better results concerning the visual outcome.
7. The accumulated experience to date clearly demonstrates that the selection of the patients to be treated contributes decisively to the final results and the avoidance of complications, taking into account the cost of the treatment as well.

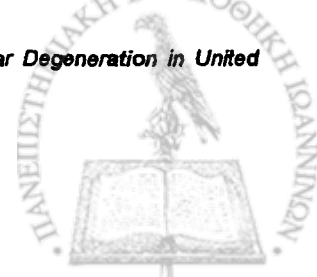


## Γ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Tripathy, R.C. and B.J. Tripathy, *Anatomy of the human eye, orbit and adnexa*, in *The Eye*, Davson, H. Editor. 1984a, Academic press: London. p. 40, 157.
2. Ψύλλας, Κ. *Ο αμφιβληστροειδής, στο Εισαγωγή στην οφθαλμολογία και στη νευροοφθαλμολογία*. 1994, University studio press: Θεσσαλονίκη. σελ.: 222-223.
3. (ETDRS), E.T.D.R.S.R.G., *Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1*. Arch Ophthalmol, 1985. 103: p. 1796-1806.
4. Ψύλλας, Κ. *Οφθαλμολογική εξέταση, στο Εισαγωγή στην οφθαλμολογία και στη νευροοφθαλμολογία*. 1994, University studio press: Θεσσαλονίκη. σελ.: 21-22.
5. Adams, A.J., Spivey, B.E., *Color Vision in Duane's Foundations of Clinical Ophthalmology*, Tasman, W., Jaeger, E.A (eds), Lippincott, 1990 Philadelphia, 2: ch 19, p. 1-25.
6. Storch, R.L., Bodis-Wollner, I., *Overview of Contrast Sensitivity and Neuro-ophthalmic Disease in Glare and Contrast Sensitivity for Clinicians*, Princeton Nadler, M., Miller, D., Nadler, D.J. (eds), Springer-Verlag (puds) 1990: New York, p. 85-112.
7. Archer, D., A.E. Krill, and F.W. Newell, *Fluorescein studies of normal choroidal circulation*. Am J Ophthalmol, 1970. 69: 543-554.
8. Novorty, H.R. and D.L. Alvis, *A method of photographing fluorescence in circulating blood in the human retina*. Circulation, 1961. 24: 82-86.
9. Schatz, H., Burton, T.C., Yannuzzi, L.A. and Raab, M.F. *Interpretation of fundus fluorescein angiography*. 1978, St. Louis: Mosby.
10. Yannuzzi, L.A., R.W. Flower, and J.S. Slakter, *Indocyanine Green Angiography*. 1997, St. Louis: Mosby Co.
11. Puliafito, C.A., Hee, M.R., Lin, C.P. et al. *Imaging of macular diseases with optical coherence tomography*. Ophthalmology, 1995. 102: 217-229.
12. Flood, V.M., P. Gouras, and H. Kjeldbye, *Growth characteristics and ultrastructure of human retinal pigment epithelium in vitro*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1980: 1309.
13. Boulton, M.E., *Ageing of the retinal pigment epithelium*, in *Retinal research*, N.V. Osboru and G.J. Chader, Editors. 1991, Pergamon press: Oxford. p. 126-147.
14. Freeney- Burns, L., E.S. Hilderbrand, and S. Eldridge, *Aging human RPE: morphometric analysis of macular, equatorial and peripheral cells*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1984. 25: 195.
15. Ruckmann, V.A., F.W. Fitzke, and A.C. Bird, *Distribution of fundus autofluorescence with a scanning laser ophthalmoscope*. Br J Ophthalmol, 1995. 79: 407.
16. Wing, G.L., C.B. Gordon, and J.J. Weiter, *The topography and age relationship of lipofuscin concentration in the retinal pigment epithelium*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1978. 17: 601.
17. Eldred, C.E. and M.R. Laskey, *Retinal eye pigments generated by self-absorbing lysosomotropic detergents*. Nature, 1993. 361: 724.
18. Holz, F.G., Schutt, F., Kopitz, J. et al. *Inhibition of lysosomal degradative functions by a retinoid component of lipofuscin*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1999. 40: 737.
19. Pauleikhoff, D., Hermans, P., Hotz, P., Bird, A. *Histopathology*, in *Age-related macular degeneration*, Holz, F., Pauleikhoff, D., Spaide, R.F., Bird, A., (eds). 2004, Springer-Verlag Berlin Heidelberg: Germany p. 47-67.
20. Green, W.R. and Enger, C. *Age-related macular degeneration histopathologic studies. The 1992 Lorenz E. Zimmerman Lecture*. Ophthalmology, 1993. 100(10): 1519-35.
21. Abdelsalam, A., L. Del Priore, and Zarbin, M.A. *Drusen in age-related macular degeneration: pathogenesis, natural course, and laser photocoagulation-induced regression*. Surv Ophthalmol, 1999. 44(1): 1-29.
22. Karwatkoski, W.S., Jeffries, T.E. and Duance, V.C. *Preparation of Bruch's membrane and analysis of the age-related changes in the structural collagens*. Br J Ophthalmol, 1995. 79: 944-952.
23. Olver, J., Pauleikhoff, D. and Bird, A. *Morphometric analysis of age changes in the choriocapillaries*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1990. 31: 47.



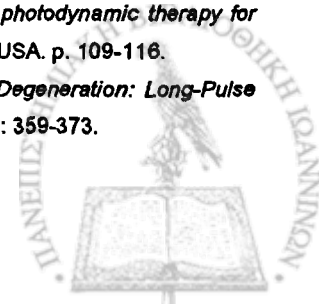
24. Bird, A.C., Bressler, N.M., Bressler, S.B. et al., *An International classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. The International ARM Epidemiological Study Group.* Surv Ophthalmol, 1995. **39**(5): 367-74.
25. Group, T.I.A.-R.M.S., *An international classification system for ARM.* Surv Ophthalmol, 1995. **39**: 367-374.
26. Curcio, C., Baily, T. and Knuth, H.S. *Accumulation of cholesterol with age in human Bruch's membrane.* Invest Ophthalmol Vis Sci, 2001. **42**: 265-274.
27. Klein, R., Klein, B.E., Tomany, S.C., Moss, S.E. *Ten-year incidence and progression of age-related maculopathy: The Beaver Dam eye study.* Ophthalmology, 2002. **109**(10): 1767-79.
28. Spaide, R.F., *Fundus autofluorescence and age-related macular degeneration.* Ophthalmology, 2003. **110**: 392-399.
29. Yannuzzi, L.A., Negrao, S., Lida, T. et al., *Retinal angiomatous proliferation in age-related macular degeneration.* Retina, 2001. **21**(5): 416-34.
30. Sunness, J.S., Gonzalez-Baron, J., Applegate, C.A. et al., *Enlargement of atrophy and visual acuity loss in the geographic atrophy form of age-related macular degeneration.* Ophthalmology, 1999. **106**(9): 1768-79.
31. Group, M.P.S., *Subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Guidelines for evaluation and treatment in the macular photocoagulation study.* Arch Ophthalmol, 1991. **109**: 1242-1257.
32. Stohr, H. and Weber, B.H. *Genetics of AMD*, in *Age-related macular degeneration*, Holz, F., Pauleiknoff, D., Spaide, R.F., Bird, A., (eds). 2004, Springer-Verlag: Germany. p. 23-30.
33. Green, W.R., McDonnel, P.H. and Yeo, J.H. *Pathologic features of senile macular degeneration.* Ophthalmology, 1985. **92**: 615-627.
34. Killingsworth, M.C., Sarks, J.P. and Sarks, S.H. *Macrophages related to Bruch's membrane in age-related macular degeneration.* Eye, 1990. **4** (Pt 4): 613-21.
35. Spaide, R.F., Armstrong, D. and Browne, R. *Continuing medical education review: choroidal neovascularization in age-related macular degeneration—what is the cause?* Retina, 2003. **23**(5): 595-614.
36. Ambati, J., Ambati, B.K., Yoo, S.H. et al., *Age-related macular degeneration: etiology, pathogenesis, and therapeutic strategies.* Surv Ophthalmol, 2003. **48**(3): 257-93.
37. Ramrattan, R.S., Wolfs, R.C., Panda-Jonas, S. et al., *Prevalence and causes of visual field loss in the elderly and associations with impairment in daily functioning: the Rotterdam Study.* Arch Ophthalmol, 2001. **119**(12): 1788-94.
38. Penfold, P.L., Killingsworth, M.C. and Sarks, S.H. *Senile macular degeneration: the involvement of immunocompetent cells.* Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 1985. **223**: 69-76.
39. Hyman, L., Lillenfeld, A.M., Ferris, F.L., Fine, S.L. et al., *Senile macular degeneration: a case-control study.* Am J Epidemiol, 1983. **118**: 213-227.
40. Chuang, E.L. and Bird, A.C. *Bilaterality of tears of the retinal pigment epithelium.* Br J Ophthalmol, 1988. **72**: 918-920.
41. *A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8.* Arch Ophthalmol, 2001. **119**(10): 1417-36.
42. Klaver, C.C., van Leeuwen, R., Vingerling, J.R., de Jong, P.T. et al., *Epidemiology of Age-Related Maculopathy: A Review*, in *Age-related macular degeneration*, Holz, F., Pauleiknoff, D., Spaide, R.F., Bird, A., (eds). 2004, Springer-Verlag: Berlin Heidelberg. p. 2-22.
43. Smiddy, W.E. and Fine, S.L. *Prognosis of patients with bilateral macular drusen.* Ophthalmology, 1984. **91**: 271-277.
44. *Macular Photocoagulation Study Group. Five-year follow up of fellow eyes of patients with age-related macular degeneration and unilateral extrafoveal choroidal neovascularization.* Arch Ophthalmol, 1993. **111**: 1189-1199.
45. Chang, B., Yannuzzi, L.A., Ladas, I.D. et al., *Choroidal neovascularization in second eyes of patients with unilateral exudative age-related macular degeneration.* Ophthalmology, 1995. **102**(9): 1380-6.
46. Roy, M. and Kaiser-Kupfer, M. *Second eye involvement in age-related macular degeneration: a four-year prospective study.* Eye, 1990. **4**: 813-818.
47. Meyers, S.M., Greene, T. and Gutman, F.A. *A twin study of age-related macular degeneration.* Am J Ophthalmol, 1995. **120**(6): 757-66.
48. *The Eye Diseases Prevalence Research Group. Prevalence of the Age-Related Macular Degeneration in United States.* Arch Ophthalmol, 2004. **122**: 564-572.



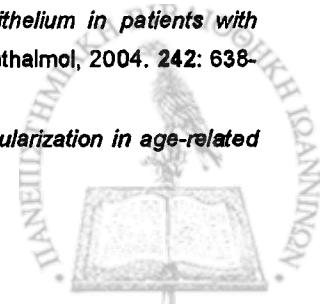
49. Bressler, N.M., Munoz, B., Maguire, M.G. et al., *Five-year incidence and disappearance of drusen and retinal pigment epithelial abnormalities. Waterman study.* Arch Ophthalmol, 1995. 113(3): 301-8.
50. Klein, R., Klein, B.E., Jensen, S.C., Meuer, S.M. *The five-year incidence and progression of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study.* Ophthalmology, 1997. 104(1): 7-21.
51. Klaver, C.C., Assink, J.J., van Leeuwen, R. et al., *Incidence and progression rates of age-related maculopathy: the Rotterdam Study.* Invest Ophthalmol Vis Sci, 2001. 42(10): 2237-41.
52. Holz, F.G., Wolfensberger, T.J., Piguet, B. et al., *Bilateral macular drusen in age-related macular degeneration. Prognosis and risk factors.* Ophthalmology, 1994. 101(9): 1522-8.
53. Hammond, C.J. et al., *Genetic influence on early age-related macular degeneration: a population-based twin study.* Invest Ophthalmol Vis Sci, 2001. 42: S310.
54. Eye Disease Case-Control Study Group. *Antioxidant status and neovascular age-related macular degeneration.* Arch Ophthalmol, 1993. 111: 104-109.
55. Mitchell, P., Smith, W. and Wang, J. *Iris color, skin sun sensitivity, and age-related maculopathy. The Blue Mountains Eye Study.* Ophthalmology, 1998. 105: 1359-1363.
56. Klein, R., Klein, B.E., Jensen, S.C., Cruickshanks, K.J. *The relationship of ocular factors to the incidence and progression of age-related maculopathy.* Arch Ophthalmol, 1998. 116(4): 506-13.
57. Pollack, A., Marcovich, A., Bukelman, A. et al., *Age-related macular degeneration after extracapsular cataract extraction with intraocular lens implantation.* Ophthalmology, 1996. 103(10): 1546-54.
58. Hyman, L., Schachat, A.P., He, Q., Leske, M.C. *Hypertension, cardiovascular disease, and age-related macular degeneration. Age-Related Macular Degeneration Risk Factors Study Group.* Arch Ophthalmol, 2000. 118(3): 351-8.
59. *Risk factors associated with age-related macular degeneration. A case-control study in the age-related eye disease study: Age-Related Eye Disease Study Report Number 3.* Ophthalmology, 2000. 107(12): 2224-32.
60. *Risk factors for choroidal neovascularization in the second eye of patients with juxtafoveal or subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. Macular Photocoagulation Study Group.* Arch Ophthalmol, 1997. 115(6): 741-7.
61. Paetkau, M.E. et al., *Senile disciform macular degeneration and smoking.* Can J Ophthalmol, 1978. 13: 67-71.
62. Smith, W., Assink, J., Klein, R. et al., *Risk factors for age-related macular degeneration: Pooled findings from three continents.* Ophthalmology, 2001. 108(4): 697-704.
63. Seddon, J.M., Willett, W.C., Speizer, F.E., Hankinson, S.E. *A prospective study of cigarette smoking and age-related macular degeneration in women.* Jama, 1996. 276(14): 1141-6.
64. Christen, W.G., Glynn, R.J., Manson, J.E. et al., *A prospective study of cigarette smoking and risk of age-related macular degeneration in men.* Jama, 1996. 276(14): 1147-51.
65. Cruickshanks, K.J., Klein, R. and Klein, B.E. *Sunlight and age-related macular degeneration. The Beaver Dam Eye Study.* Arch Ophthalmol, 1993. 111(4): 514-8.
66. Cruickshanks, K.J., Klein, R., Klein, B.E., Nodalahl, D.M. *Sunlight and the 5-year incidence of early age-related maculopathy: the beaver dam eye study.* Arch Ophthalmol, 2001. 119(2): 246-50.
67. Chisholm, I.H., *The recurrence of neovascularisation and late visual failure in senile disciform lesions.* Trans Am Ophthalmol Soc, 1983. 103: 354-359.
68. Chisholm, I.H., *A long term assesement of the Moorfields Disciform Trial.* Int Ophthalmol. Trans Am Ophthalmol Soc, 1985. 8: 83-84.
69. Group, M.P.S., *Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration: results of a randomized clinical trial.* Arch Ophthalmol, 1991b. 109: 1220-1231.
70. Soubrane, G., Coscas, F., Francais, C., Koenig, F. *Occult subretinal new vessels in age-related macular degeneration.* Ophthalmology, 1990. 97: 649-657.
71. Desatnik, H., Treister, G., Alhalel, A. et al. *ICGA-guided laser photocoagulation of feeder vessels of choroidal neovascular membranes in age-related macular degeneration. Indocyanine green angiography.* Retina, 2000. 20(2): 143-50.
72. Raab, O., *Ueber die Wirkung fluoreszierender Stoffe auf infusorien.* Z. Biol, 1900. 39: 524-546.
73. Von Tappeiner, H. and Jodlbauer, A. *Ueber die Wirkung der photodynamischen (fluoresceirenden) Stoffe auf Protozoan und Enzyme.* Dtsch Arch Klin Med, 1904. 80: 427-428.



74. Meyer-Betz, F., *Untersuchungen ueber die biologische (photodynamische) Wirkung des Hematoporphyrins und anderer Derivate des Blut- und Gallenfarbstoffes*. Dtsch Klin Med, 1913. 112: 476-503.
75. Dougherty, T.J. et al., *Photoradiation therapy for the treatment of malignant tumors*. Cancer Res, 1978. 38: 2628-2635.
76. Gomer, C.J. et al., *Hematoporphyrin-derivate photoradiation therapy for the treatment of intraocular tumors: examination of acute normal ocular tissue toxicity*. Cancer Res, 1983. 43: 721-727.
77. Boyle, R.W. and Dolphin, D. *Structure and biodistribution relationships of photodynamic sensitizers*. Photochem Photobiol, 1996. 64: 469-485.
78. Henderson, B.W. and Dougherty, T.J. *How does photodynamic therapy work?* Photochem Photobiol, 1992. 55: 145-157.
79. Schmidt-Erfurth, U. and Hasan, T. *Mechanisms of action of photodynamic therapy with verteporfin for the treatment of age-related macular degeneration*. Surv Ophthalmol, 2000. 45(3): 195-214.
80. Fingar, V.H., *Vascular effects of photodynamic therapy*. J Clin Laser Med Surg, 1996. 14: 323-328.
81. Obana, A., Gohto, Y., Kanai, M. et al., *Selective photodynamic effects of the new photosensitizer ATX-S10(Na) on choroidal neovascularization in monkeys*. Arch Ophthalmol, 2000. 118(5): 650-8.
82. Richter, A.M., Waterfield, E., Jain, A.K. et al., *Liposomal delivery of a photosensitizer monoacid ring A (BPD), to tumor tissue in a mouse tumor model*. Photochem Photobiol, 1993. 57: 1000-1006.
83. Puliafito, C.A., Rogers, A.H., Martidis, A., Greenberg, P.B. *Treatment Protocol for Photodynamic therapy of choroidal neovascularization with verteporfin*, in *Ocular Photodynamic Therapy*. 2002, Slack inc. p. 79-80.
84. Puliafito, C.A., Rogers, A.H., Martidis, A., Greenberg, P.B. *Practical applications of photodynamic therapy for choroidal neovascularization*, in *Ocular Photodynamic Therapy*. 2002, Slack inc. p. 91-106.
85. *Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical trials—TAP report*. *Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) Study Group*. Arch Ophthalmol, 1999. 117(10): 1329-45.
86. Bressler, N.M., *Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: two-year results of 2 randomized clinical trials—tap Report 2*. Arch Ophthalmol, 2001. 119(2): 198-207.
87. *Verteporfin Therapy for Subfoveal Choroidal Neovascularization in Age-related Macular Degeneration. Three year results of an Open-Label Extension of 2 Randomized Clinical Trials—TAP Report No 5*. Arch Ophthalmol, 2002. 120: 1307-1314.
88. Bressler, S.B., Pieramici, D.J., Koester, J.M., Bressler, N.M. *Natural history of minimally classic subfoveal choroidal neovascular lesions in the treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) investigation: outcomes potentially relevant to management—TAP report No. 6*. Arch Ophthalmol, 2004. 122(3): 325-9.
89. *Guidelines for using verteporfin (visudyne) in photodynamic therapy to treat choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration and other causes*. Retina, 2002. 22(1): 6-18.
90. *Verteporfin in Photodynamic Therapy (VIP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia with verteporfin: 1-year results of a randomized clinical trial- VIP Report No 1*. Ophthalmology, 2001. 108: 841-852.
91. *Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: two-year results of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularization—verteporfin in photodynamic therapy report 2*. Am J Ophthalmol, 2001. 131(5): 541-60.
92. Axer-Siegel, R., Ehrlich, R., Rosenblatt, I., et al., *Photodynamic therapy for occult choroidal neovascularization with pigment epithelium detachment in age-related macular degeneration*. Arch Ophthalmol, 2004. 122(4): 453-9.
93. Yannuzzi, L.A., Hope-Ross, M., Slakter, J.S., et al., *Analysis of vascularized pigment epithelial detachments using indocyanine green videoangiography*. Retina, 1994. 14(2): 99-113.
94. Puliafito, C.A., Rogers, A.H., Martidis, A., Greenberg, P.B. *Ophthalmic complications of photodynamic therapy for choroidal neovascularization*, in *Ocular Photodynamic Therapy*. 2002, slack Incorporated: USA. p. 109-116.
95. Mainster, M.A. and Reichel, E. *Transpupillary Thermo-therapy for Age-Related Macular Degeneration: Long-Pulse Photocoagulation, Apoptosis, and Heat Shock Proteins*. Ophthalmic Surg Lasers, 2000. 31: 359-373.



96. Newsom, R.S., McAlister, J.C., Saeed, M., McHugh, J.D. *Transpupillary thermotherapy (TTT) for the treatment of choroidal neovascularisation*. Br J Ophthalmol, 2001. **85**(2): 173-8.
97. Καλογερόπουλος, Χ., Βακάλης, Α., Γκοτσαρίδης, Ε. και συν. *Ενδοουλοειδική έγχυση ακετονιδίου τριαμσινολόνης στις παθήσεις του οπίσθιου ημιμορίου του οφθαλμού*. In 37ο Πανελλήνιο Οφθαλμολογικό Συνέδριο. 2004. Πόρτο Καρράς Χαλκιδικής, σελ.: 249-69
98. Penfold, P.L., Gyoty, J.F., Hunyor, A.B., Billson, F.A. *Exudative macular degeneration and intravitreal triamcinolone*. Aust N Z J Ophthalmol, 1995. **23**: 293-298.
99. Penfold, P.L., *Intravitreal triamcinolone in recurrence of choroidal neovascularization*. Br J Ophthalmol, 2002. **86**: 600-601.
100. Challa, J.K., Gillies, M.C., Penfold, P.L., et al., *Exudative macular degeneration and intravitreal triamcinolone 18 month follow up*. Aust N Z J Ophthalmol, 2002. **26**: 277-281.
101. Danis, R.P., Ciulla, T.A., Pratt, L.M., et al., *Intravitreal triamcinolone acetamide in exudative age-related macular degeneration*. Retina, 2000. **20**: 244-250.
102. Jonas, J.B., Kreissig, I., Hugger, P., et al., *Intravitreal triamcinolone acetamide for exudative age related macular degeneration*. Br J Ophthalmol, 2003. **87**(4): 462-8.
103. Jonas, J.B., Akkoyun, I., Budde, W.M., et al., *Intravitreal reinjection of triamcinolone for exudative age-related macular degeneration*. Arch Ophthalmol, 2004. **122**(2): 218-22.
104. Spaide, R.F., Sorenson, J. and Maranan, L. *Combined photodynamic therapy with verteporfin and intravitreal triamcinolone acetamide for choroidal neovascularization*. Ophthalmology, 2003. **110**(8): 1517-25.
105. Slater, J.S., Singeman, L., Russell, S., et al. *Anecortave Acetate Administered as a Posterior Juxtapapillary Injection for Subfoveal CNV in Age-Related Macular Degeneration (AMD)- clinical results*. in Annual Retina Congress. 2002.
106. D'Amico, D.J., Goldberg, M.F., Hudson, H., et al., *Anecortave acetate as monotherapy for the treatment of subfoveal lesions in patients with exudative age-related macular degeneration (AMD): interim (month 6) analysis of clinical safety and efficacy*. Retina, 2003. **23**(1): 14-23.
107. D'Amico, D.J., Goldberg, M.F., Hudson, H., et al., *Anecortave acetate as monotherapy for treatment of subfoveal neovascularization in age-related macular degeneration: twelve-month clinical outcomes*. Ophthalmology, 2003. **110**(12): 2372-83; discussin 2384-5.
108. Schachat, A.P., *New treatments for Age-Related Macular Degeneration (editorial)*. Ophthalmology, 2005. **112**: 531-532.
109. Adamis, A.P. *Two-year data for Macugen, in American Academy of Ophthalmology Annual Meeting, Retina Subspecialty Day*. 2004. New Orleans, Louisiana.
110. *Anti-vascular endothelial growth factor therapy for subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: phase II study results*. Ophthalmology, 2003. **110**(5): 979-86.
111. Michels, S. and Rosenfeld, P.J. *[Treatment of neovascular age-related macular degeneration with Ranibizumab/Lucentis]*. Klin Monatsbl Augenheilkd, 2005. **222**(6): 480-484.
112. Rasmussen, H., Chu, K.W., Campochiaro, P., et al., *Clinical protocol. An open-label, phase I, single administration, dose-escalation study of ADGVPEDF.11D (ADPEDF) in neovascular age-related macular degeneration (AMD)*. Hum Gene Ther, 2001. **12**(16): 2029-32.
113. *AREDS report no 8. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss*. Arch Ophthalmol, 2001. **119**: 1417-1436.
114. Cho, E., Seddon, J.M. and Rosner, B. *Prospective Study of intake of Fruits, Vegetables, Vitamins, and Carotenoids and Risk of Age-Related Maculopathy*. Arch Ophthalmol, 2004. **122**: 883-892.
115. Hawkins, B.S., Bressler, N.M., Miskala, P.H., et al., *Surgery for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: ophthalmic findings: SST report no. 11*. Ophthalmology, 2004. **111**(11): 1967-80.
116. Lappas, A., Foerster, A.M., Weinberger, A.W., et al., *Translocation of iris pigment epithelium in patients with exudative age-related macular degeneration: long-term results*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2004. **242**: 638-647.
117. Pawlak, D., et al., *[Results of limited macular translocation in subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration]*. J Fr Ophthalmol, 2004. **27**(9 Pt 2): 3S31-7.

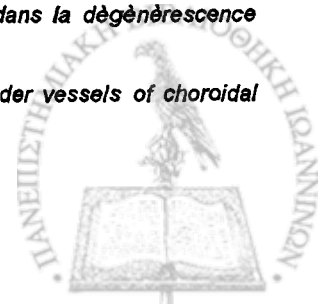




118. Eckardt, C., Eckardt, U. and Conrad, H-G. *Macular translocation with and without counter-rotation of the globe in patients with age-related macular degeneration*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 1999. 237: 313-325.
119. Kirchhof, B., *Macular translocation. Improved prognosis for age-related macular degeneration*. Ophthalmologe, 2002. 99: 143.
120. Aiello, L.P., Brucker, A.J., Chang, S. et al., *Evolving guidelines for intravitreal injections*. Retina, 2004 (suppl.) 24(5):S3-S19.
121. The VEGF inhibition study in ocular neovascularization (V.I.S.I.O.N) clinical trial group. *Enhanced efficacy associated with early treatment of neovascular age-related macular degeneration with pegaptanib sodium*. Retina, 2005. 25: 815-827.
122. Schmidt-Erfurth, U., Niemeyer, M., Geitzenauer, W. and Michels, S. *Time course and morphology of vascular effects associated with photodynamic therapy*. Ophthalmology, 2005. 112: 2061-2069.
123. Woodburn, K.W., Engelman, C.J. and Blumenkranz, M.S. *Photodynamic therapy for choroidal neovascularization*. Retina, 2002. 22: 391-405.
124. Verteporfin roundtable participants. *Guidelines for using verteporfin (visudyne) in photodynamic therapy for choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration and other causes: update*. Retina, 2005. 25: 119-134.
125. Sharma, S., Bakal, J., Oliver-Fernandez, A., Blair, J. *Photodynamic therapy with verteporfin for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: results of an effectiveness study*. Arch Ophthalmol, 2004. 122(6): 853-856.
126. Krummenauer, F., Braun, M. and Dick, H.B. *Clinical outcome and subjective quality of life after photodynamic therapy in patients with age-related macular degeneration*. Eur J Ophthalmol, 2005. 15(1): 74-80.
127. Bressler, N.M., Frost, L.A., Bressler, S.B., Murphy, R.P. et al., *Natural course of poorly defined choroidal neovascularization associated with macular degeneration*. Arch Ophthalmol, 1988. 106(11): 1537-1542.
128. Walsh, A.W., Magargal, L.E., Wright, F., Donoso, L.A. *The early natural history of subfoveal neovascular membranes in eyes with age-related macular degeneration*. Ann Ophthalmol, 1989. 21(9): 348-350.
129. Pournaras, C.J., *Phototherapie dynamique: critères de traitement et de retraitement*. J Fr Ohtalmol, 2003. 26(8) : 864-871.
130. Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) and verteporfin in photodynamic therapy (VIP) study group. *Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. Meta-analysis of 2-years safety results in three randomized clinical trial: treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy and verteporfin in photodynamic therapy study Report No 4*. Retina, 2004. 24: 1-12.
131. Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) study group. *Verteporfin therapy for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. Three-year results of an open-label extension of 2 randomized clinical trials-TAP Report No 5*. Arch Ophthalmol, 2002. 120: 1307-1314.
132. Haddad, W.M., Coscas, G., Soubrane, G. *Eligibility for treatment and angiographic features at the early stage of exudative age related macular degeneration*. Br J Ophthalmol, 2002. 86: 663-669.
133. Bressler, N.M., Bressler, S.B., Haynes, L.A., et al., *Verteporfin therapy for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: four-year results of an open-label extension of 2 randomized clinical trials: TAP Report No 7*. Arch Ophthalmol, 2005. 123(9): 1283-1285.
134. Van de Moere, A., Sandhu, S.S., Kak, R., et al., *Effect of posterior juxtasceral Triamcinolone acetate on choroidal neovascular growth after photodynamic therapy with verteporfin*. Ophthalmology, 2005. 112: 1897-1903.
135. Spaide, R.F., Sorenson, J., Maranan, L. *Photodynamic therapy with verteporfin combined with intravitreal injection of Triamcinolone acetate for choroidal neovascularization*. Ophthalmology, 2005. 112: 301-304.
136. Rechtman, E., Danis, R.P., Pratt, L.M. and Harris, A. *Intravitreal triamcinolone with photodynamic therapy for subfoveal choroidal neovascularization in age related macular degeneration*. Br J Ophthalmol, 2004. 88: 344-347.
137. Fine, H.F., Lai, M.M. and Equi, R.A. *Intravitreal injection of corticosteroids for retinovascular disease and AMD*. Contemporary Ophthalmol, 2005. 4(10): 1-8.
138. Spaide, R.F., Sorenson, J., Maranan, L. *Combined photodynamic therapy and intravitreal Triamcinolone for nonsubfoveal choroidal neovascularization*. Retina, 2005. 25: 685-690.



139. Nicolo, M., Ghiglione, D., Lai, S., et al., *Occult with no classic choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration treated by intravitreal Triamcinolone and photodynamic therapy with verteporfin*. *Retina*, 2006. **26**(1): 58-64.
140. Augustin, A.J. and Schmidt-Erfurth, U. *Verteporfin therapy combined with intravitreal Triamcinolone in all types of choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration*. *Ophthalmology*, 2006. **113** (1): 14-22.
141. Olsen, T.W., Feng, X., Kasper, T.J., et al., *Fluorescein angiographic lesion type frequency in neovascular age-related macular degeneration*. *Ophthalmology*, 2004. **111**: 250-255
142. Frennesson, C.I. and Nilsson, S.E. *Encouraging results of photodynamic therapy with Visudyne in a clinical patient material of age-related-macular degeneration*. *Acta Ophthalmol Scan*, 2004. **82**: 645-650.
143. La Cour M. *Photodynamic therapy for AMD: smaller is better*. *Acta Ophthalmol Scan*, 2004. **82**: 641-642.
144. Arias, L., Pujol, O., Berniell, J., Rubio, M., et al., *Impact of lesion size on photodynamic therapy with verteporfin of predominantly classic lesions in age-related macular degeneration*. *Br J Ophthalmol*, 2005. **89**: 312-315.
145. Sivaprasad, S., Saleh, G.M., Jackson, H. *Does lesion size determine the success rate of photodynamic therapy for age-related macular degeneration?* *Eye*, 2006. **20**(1): 43-45.
146. Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy and verteporfin in photodynamic therapy study groups. *Effect of lesion size, visual acuity, and lesion composition on visual acuity change with and without verteporfin therapy for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: TAP and VIP Report No 1*. *Am J Ophthalmol*, 2003. **136**: 407-418.
147. Kaiser, R.S., Berger, J.W., Williams, G.A., et al., *Variability in fluorescein angiography interpretation for photodynamic therapy in age-related macular degeneration*. *Retina*, 2002. **22**: 683-690.
148. Barbazetto, I., Burdan, A., Bressler, N.M., et al., *Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization with verteporfin: fluorescein angiographic guidelines for evaluation and treatments. TAP and VIP Report 2*. *Arch Ophthalmol*, 2003. **121**: 1253-1268.
149. Binder, K.J., Bradley, S., Bressler, N.M., et al., *Effect of lesion size, visual acuity and lesion composition on visual acuity change with and without verteporfin therapy for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. TAP and VIP Report 1*. *Am J Ophthalmol* **136**: 407-418.
150. Frennesson, C.I. *Photodynamic therapy with verteporfin in patients with age-related macular degeneration and juxtafoveal choroidal neovascularization*. *Acta Ophthalmol Scan*, 2004. **82**: 653-657.
151. Kalogeropoulos, C., Psylla, M., Nikolou, A. and Psilas, K. *Macular drusen quantitation: a mathematic computer assisted approach to correlate with ARMD evolution*. *Aegean Retina VIII*. 2003. Abstract Book: p. 32.
152. Pauleikhoff, D., Bornfeld, N., Gabel, V.P., et al., *The position of the retinological society, the German ophthalmological society and the professional association of ophthalmologists-comments on the current therapy for neovascular AMD*. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 2005. **222**(5): 381-8.
153. Τριχόπουλος, Δ., Τζώνου, Α., Κατσουγιάννη, Κ. *Βιοστατιστική*. 2001, Εκδ. Παρισιάνου.
154. Visudyne in minimally classic choroidal neovascularization study group. *Verteporfin therapy of subfoveal minimally classic choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. 2 year results of a randomized clinical trial*. *Arch Ophthalmol*, 2005. **123**: 448-457.
155. Eter, N., Spaide, R.F. *Comparison of fluorescein angiography and optical coherence tomography for patients with choroidal neovascularization after photodynamic therapy*. *Retina*, 2005. **25**: 691-696.
156. Salinas-Alaman, A., Garcia-Layana, A., Mandonado, M.J., et al., *Using optical coherence tomography to monitor photodynamic therapy in age related macular degeneration*. *Am J Ophthalmol*, 2005. **140**(1): 23-28.
157. Piccolino, F.C., Borgia, L., Zinicola, E., et al., *Silent occult choroidal vascular abnormalities*. *Retina*, 1999. **19**(1) : 30-36.
158. Maberley, D.A.L. and Cruess, A.F. *Indocyanine green angiography. An evaluation of image enhancement for the identification of occult choroidal neovascular membranes*. *Retina*, 1999. **19**(1): 37-44.
159. Mauget-Faÿsse, M. *Angiographie au vert d' indocyanine et néovascularisation occulte dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge*. *J Fr Ophthalmol*, 2001. **24**: 401-410.
160. Desatnik, H., Treister, G., Alhalel, A., et al., *ICGA-guided laser photocoagulation of feeder vessels of choroidal neovascular membranes in age-related macular degeneration*. *Retina*, 2000. **150**: 143-150.



161. Shiraga, F., Ojima, Y., Matsuo, T., et al., *Feeder vessel photocoagulation of subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration*. *Ophthalmology*, 1998. **105**: 662-669.
162. Boscia, F., Gurino, C., Sborgia, L., et al., *Photodynamic therapy for retinal angiomatous proliferations and pigment epithelium detachment*. *Am J Ophthalmol*, 2004. **138**: 1077-1079.
163. Weinberger, D., Lichter, H., Goldenberg-Cohen, N., et al., *Retinal microangiopathies overlying pigment epithelial detachment in age-related macular degeneration*. *Retina*, 2002. **22**: 406-411.
164. Fossarello, M., Peiretti, E., Zucca, I. and Serra, A. *Unfavorable effect of photodynamic therapy for late subretinal neovascularization with chorioretinal anastomoses associated with idiopathic multiple serous detachments of the retinal pigment epithelium*. *Eur J Ophthalmol*, 2004. **14**(6) 568-571.
165. Kotoula, M., Tsironi, E., Karabatsas, C. and Chatzoulis, D. *Photodynamic therapy*. *Retina*, 2005. **25**(1): 102-103.
166. Moschos, M.M., Panayotidis, D., Theodossiadis, G. and Moschos M. *Assessment of macular function by multifocal electroretinogram in age-related macular degeneration before and after photodynamic therapy*. *J Fr Ophthalmol*, 2004. **27**: 1001-1006.
167. Isola, V., Pece, A., Brancato, R. *Circulatory changes in the choroidal vasculature after verteporfin-based photodynamic therapy for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration*. *Retina*, 2004. **24**: 618-620.
168. Michels, S., Barbazetto, I., Schmidt-Erfurth, U. *Choroidal changes after photodynamic therapy (PDT). A two-year follow-up study of 38 patients*. *Klin Monatsbl Augenhk*, 2000. **217**(2): 94-99.
169. Theodossiadis, GP., Panagiotidis, D., Georgalas, I.G., et al., *Retinal hemorrhage after photodynamic therapy in patients with subfoveal choroidal neovascularization caused by age-related macular degeneration*. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2003. **241**: 13-18.
170. Gelisken, F., Inhoffen, W., Karim-Zoda, K., et al., *Subfoveal hemorrhage after verteporfin photodynamic therapy in treatment of choroidal neovascularization*. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2005. **243**: 198-203.
171. Karacorlu, M., Karacorlu, S., Ozdemir, H. *Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy after photodynamic therapy for choroidal neovascularization*. *Jpn J Ophthalmol*, 2004. **48**(4): 424-426.
172. Gillies, M.C., Kuzniarz, M., Graig, J., et al., *Intravitreal triamcinolone- induced elevated intraocular pressure is associated with the development of posterior subcapsular cataract*. *Ophthalmology*, 2005. **112**: 139-143.
173. Lee, A.C., Crowston, J.G., Goldbaum, M.H. and Weinreb, R.N. *Late intraocular pressure rise after repeat intravitreal triamcinolone acetate injections*. *Semin Ophthalmol*, 2004. **19**: 119-121.
174. Smithen, L.M., Ober, M.D., Maranan, L. and Spaide, R.F. *Intravitreal triamcinolone acetate and intraocular pressure*. *Am J Ophthalmol*, 2004. **138**: 740-743.
175. Singh, I.P., Ahmad, S.I., Yeh, D., et al., *Early rapid rise in intraocular pressure after intravitreal triamcinolone acetate injection*. *Am J Ophthalmol*, 2004. **138**: 286-287.
176. Jonas, J.B., Akkoyun, I., Budde, W.M., et al., *Intravitreal reinjection of triamcinolone for exudative age-related macular degeneration*. *Arch Ophthalmol*, 2004. **122**: 218-222.
177. Gillies, M.C., Simpson, J.M., Billson, F.A., et al., *Safety of an intravitreal injection of triamcinolone*. *Arch Ophthalmol*, 2004. **122**: 336-340.
178. Kaiser, P.K. *Verteporfin therapy in combination with triamcinolone: published studies investigating a potential synergistic effect*. *Curr Med Res Opin*, 2005. **21**: 705-713.

