

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

**ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΚΑΙ
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ «Ν. Σ. ΧΡΗΣΤΕΑΣ»**

Διευθύντρια: Καθηγήτρια Δέσποινα Ν. Περρέα

**Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΙΠΠΟΦΑΟΥΣ ΣΤΑ
ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ, ΣΕ
ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΠΑΘΕΙΑ
ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΩΝ ΑΡΟΥΡΑΙΩΝ**

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ Π. ΜΠΟΥΡΑΣ

ΙΑΤΡΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΑΘΗΝΑ 2017

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

**ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΚΑΙ
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ «Ν. Σ. ΧΡΗΣΤΕΑΣ»**

Διευθύντρια: Καθηγήτρια Δέσποινα Ν. Περρέα

**Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΙΠΠΟΦΑΟΥΣ ΣΤΑ
ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ, ΣΕ
ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΠΑΘΕΙΑ
ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΩΝ ΑΡΟΥΡΑΙΩΝ**

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ Π. ΜΠΟΥΡΑΣ

ΙΑΤΡΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΑΘΗΝΑ 2017

ΕΘΝΙΚΟΝ ὡς ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΝ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΝ ΑΘΗΝΩΝ



ΙΠΠΟΚΡΑΤΗΣ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟΣ ΟΡΚΟΣ

ΟΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΟΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ.

ΗΓΗΣΕΣΘΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΑΥΤΟΥ ΑΔΕΛΦΕΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝΕΕΙΝ ΑΡΡΕΣΙ, ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ, ΗΝ ΧΡΗΖΩΣΙ ΜΑΝΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΣ.

ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΕΣΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ ΚΑΙ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΞΑΝΤΟΣ ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΣΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ΩΡΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ ΙΗΤΡΙΚΩ ΑΛΛΩ ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ.

ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΖΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗ ΕΙΡΞΕΙΝ.

ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ, ΟΥΔΕ ΥΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΙΗΝ ΤΟΙΗΝ ΔΕ ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ.

ΑΓΝΩΣ ΔΕ ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ.

ΟΥ ΤΕΜΕΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘΙΩΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΔΡΑΣΙΝ ΠΡΗΞΙΟΣ ΤΗΣΔΕ.

ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΙΩ, ΕΞΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΙΗΣ ΤΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΕΙΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ.

Α Δ' ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ Η ΙΔΩ Η ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΕΙΗΣ ΚΑΤΑ ΒΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Α ΜΗ ΧΡΗΠΟΤΕ ΕΓΚΑΛΕΣΘΑΙ ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ, ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟΙΑΥΤΑ.

ΟΡΚΟΝ ΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΕΟΝΤΙ ΚΑΙ ΜΗ ΞΥΓΧΕΟΝΤΙ ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ, ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ ΠΑΡΑ ΠΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΑΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ, ΠΑΡΑΒΑΙΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΕΟΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.

ΜΕΤΑΦΡΑΣΗ

Ορκίζομαι στον Απόλλωνα τον Ιατρό και τον Ασκληπιό και στην Υγεία και στην Πανάκεια και σε όλους τους Θεούς επικαλούμενος τη μαρτυρία τους, να τηρήσω πιστά κατά τη δύναμη και την κρίση μου αυτό τον όρκο και το συμβόλαιό μου αυτό.

Να θεωρώ αυτόν που μου δίδαξε αυτήν την τέχνη ίσο με τους γονείς μου και να μοιραστώ μαζί του τα υπάρχοντά μου και τα χρήματά μου αν έχει ανάγκη φροντίδας. να θεωρώ τους απογόνους του ίσους με τα αδέρφια μου και να τους διδάξω την τέχνη αυτή αν θέλουν να τη μάθουν, χωρίς αμοιβή και συμβόλαιο

και να μεταδώσω με παραγγελιές, οδηγίες και συμβουλές όλη την υπόλοιπη γνώση μου και στα παιδιά μου και στα παιδιά εκείνου που με δίδαξε και στους άλλους μαθητές που έχουν κάνει γραπτή συμφωνία μαζί μου και σε αυτούς που έχουν ορκιστεί στον ιατρικό νόμο και σε κανέναν άλλο

και να θεραπεύω τους πάσχοντες κατά τη δύναμή μου και κατά την κρίση μου χωρίς ποτέ, εκουσίως, να τους βλάψω ή να τους αδικήσω.

και να μη δώσω ποτέ σε κανένα, έστω και αν μου το ζητήσει, θανατηφόρο φάρμακο, ούτε να δώσω ποτέ τέτοια συμβουλή, ομοίως, να μη δώσω ποτέ σε γυναίκα φάρμακο για να αποβάλει. να διατηρήσω δε τη ζωή μου καθαρή και αγνή, και να μη χειρουργήσω πάσχοντες από λίθους, αλλά να αφήσω την πράξη αυτή για τους ειδικούς

και σε όποια σπίτια κι αν μπω, να μπω για την ωφέλεια των πασχόντων αποφεύγοντας κάθε εκούσια αδικία και βλάβη και κάθε γενετήσια πράξη και με γυναίκες και με άνδρες, ελεύθερους και δούλους.

Και ό,τι δω ή ακούσω κατά την άσκηση του επαγγέλματός μου, ή κι εκτός, για τη ζωή των ανθρώπων, που δεν πρέπει ποτέ να κοινοποιηθεί, να σιωπήσω και να το κρατήσω μυστικό.

Αν τον όρκο μου αυτό τηρήσω πιστά και δεν τον αθετήσω, είθε να απολαύσω για πάντα την εκτίμηση όλων των ανθρώπων για τη ζωή μου και για την τέχνη μου, αν όμως παραβώ και αθετήσω τον όρκο μου να υποστώ τα αντίθετα από αυτά.

*Αφιερώνεται στην οικογένειά μου,
που με συνεχή ενθάρρυνση, τυφλή εμπιστοσύνη
και αστείρευτη αγάπη, με έχει υποστηρίξει σε
κάθε στιγμή της ζωής μου.*

Θέμα της διατριβής:	Η επίδραση του ιπποφαούς στα αμφιβληστοειδικά κύτταρα, σε αμφιβληστροειδοπάθεια υπερτασικών αρουραίων.
Ημερομηνία αίτησης:	22-09-2009
Ημερομηνία ορισμού τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής:	13-01-2010
Μέλη της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής:	Αναπλ. Καθηγητής Ι. Βέργαδος (Επιβλέπον μέλος) Καθηγήτρια Δ. Περρέα Καθηγητής Π. Θεοδοσιάδης

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ.....	15
ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	23
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	26
1. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΝΑΤΟΜΙΑΣ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΗ.....	27
ΜΕΛΑΓΧΡΟΥΝ ΕΠΙΘΗΛΙΟ.....	30
ΙΔΙΩΣ ΑΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΗΣ.....	32
ΤΟΠΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΗ.....	39
ΑΓΓΕΙΩΣΗ ΤΟΥ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΗ.....	41
2. ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ.....	47
ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ.....	49
ΕΙΔΙΚΕΣ ΜΟΡΦΕΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ.....	52
ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ.....	54
ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ.....	56
3. ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΗ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΠΑΘΕΙΑ.....	60
ΚΑΚΟΗΘΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗ.....	61
ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ.....	67
ΦΛΟΥΟΡΟΑΓΓΕΟΓΡΑΦΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ.....	71
ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ.....	72
ΕΠΠΛΟΚΕΣ-ΠΡΟΓΝΩΣΗ-ΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	74
4. ΠΠΠΟΦΑΕΣ.....	77
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	90
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	92
2. ΣΚΟΠΟΣ.....	95
3. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ.....	97

4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	103
5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	113
6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	124
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	127

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Γεννήθηκα στον Χολαργό Αττικής την 10^η Ιουνίου 1982.

Φοίτησα στο πρώτο Λύκειο Κηφισιάς από όπου αποφοίτησα το 2000. Στη διάρκεια των μαθητικών μου σπουδών βραβεύτηκα κάθε έτος για τις επιδόσεις μου, από το σχολείο και τον Δήμο Κηφισιάς και έλαβα πληθώρα υποτροφιών από πολλούς ιδιωτικούς και δημόσιους φορείς.

Το καλοκαίρι του ίδιου έτους πέτυχα στις Πανελλήνιες εξετάσεις και τον Σεπτέμβριο του 2000 άρχισα τις σπουδές μου στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Αθηνών από όπου αποφοίτησα τον Μάιο του 2008.

Από τον Σεπτέμβριο του 2008 μέχρι τον Ιανουάριο του 2010 παρακολουθούσα και συμμετείχα σε ερευνητικά προγράμματα του Εργαστηρίου Πειραματικής Χειρουργικής και Χειρουργικής Έρευνας «Ν. Σ. ΧΡΗΣΤΕΑΣ» (Διευθύντρια Καθηγήτρια κα Δ. Περρέα) ενώ συγχρόνως εργαζόμουν για την εκπόνηση της διδακτορικής μου διατριβής. Παράλληλα εργαζόμουν ως επιστημονικός συνεργάτης του οφθαλμιάτρου κ. Γ. Κατσουράκη στο Οφθαλμολογικό Διαθλαστικό Κέντρο Ψυχικού.

Από τον Οκτώβριο του 2010 μέχρι τον Ιούλιο του 2011 εργάστηκα ως επιστημονικός συνεργάτης στο τμήμα Επειγόντων Περιστατικών και στα Εξωτερικά Ιατρεία της Πανεπιστημιακής Οφθαλμολογικής Κλινικής του Γενικού Νοσοκομείου «Γ. Γεννηματάς» (Διευθυντής Καθηγητής κ. Ι. Λαδάς).

Από τον Μάρτιο του 2012 έως τον Ιούλιο του 2014 εργάστηκα ως ειδικευόμενος ιατρός στην Οφθαλμολογική Κλινική του Νοσηλευτικού Ιδρύματος του Μετοχικού Ταμείου Στρατού (Ν. Ι. Μ. Τ. Σ.) (Διευθυντής κ. Γ. Παυλόπουλος).

Από τον Ιούλιο του 2014 έως τον Απρίλιο του 2015 εργάστηκα ως ειδικευόμενος ιατρός στην Οφθαλμολογική Κλινική του *Royal London Hospital, Barts Health NHS Trust* του Λονδίνου στην

Μεγάλη Βρετανία όπου συμμετείχα στο κλινικό, ερευνητικό και διδακτικό έργο του τμήματος.

Από τον Απρίλιο του 2015 έως και σήμερα εργάζομαι ως ειδικευόμενος ιατρός στην Οφθαλμολογική Κλινική του *Saint Thomas' Hospital, Guy's and Saint Thomas' NHS Trust* του Λονδίνου στην Μεγάλη Βρετανία όπου συμμετέχω στο κλινικό, ερευνητικό και διδακτικό έργο του τμήματος. Εργάζομαι ταυτόχρονα ως *Clinical Fellow* στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών του *Moorfields Eye Hospital* του Λονδίνου.

Κατά την διάρκεια της ειδίκευσής μου στο εσωτερικό και στο εξωτερικό έχω λάβει μέρος ως πρώτος χειρουργός αλλά και ως βοηθός σε πλείστες χειρουργικές επεμβάσεις καταρράκτη, αποκατάστασης πτερυγίου, διόρθωσης κερατοειδικών όγκων αλλά και τοποθέτησης βαλβίδων κατά του γλαυκώματος. Στην κλινική *St Thomas'* του Λονδίνου λειτουργώ πλέον ως ανεξάρτητος χειρουργός σε επεμβάσεις αμφιβληστροειδικού και Yag λείζερ, φωτοδυναμικής θεραπείας, αλλά και σε κλινικές ενδοϋαλοειδικών ενέσεων και εμφυτευμάτων όπου πλέον κατέχω μεγάλη εμπειρία. Κατά την θητεία μου στην συγκεκριμένη κλινική, έχω αποκτήσει μεγάλη εμπειρία στις ηλεκτροδιαγνωστικές εξετάσεις του αμφιβληστροειδούς καθώς και στην διάγνωση των γενετικών και κληρονομικών αμφιβληστροειδικών παθήσεων.

ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΑ ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ

19/02/2009 – 22/02/2009	Εισαγωγή στην φακοδυναμική θεραπεία, Ελληνική Εταιρεία Ενδοφακών και Διαθλαστικής Χειρουργικής, Αθήνα
04/02/2010 – 07/02/2010	Φακοθρυψία σε δύσκολες περιπτώσεις, Ελληνική Εταιρεία Ενδοφακών και Διαθλαστικής Χειρουργικής, Αθήνα
24/02/2011 – 27/02/2011	Διαθλαστική χειρουργική από ειδικευόμενο για ειδικευόμενο, Ελληνική Εταιρεία Ενδοφακών και Διαθλαστικής Χειρουργικής, Αθήνα
16/10/2011 – 19/10/2011	Ophthalmic Course on Cataract, Athens Eye Hospital & Cambridge University, Athens
28/02/2013 – 03/03/2013	Επέμβαση καταρράκτη σε περιπτώσεις ραγοειδίτιδας, Ελληνική Εταιρεία Ενδοφακών και Διαθλαστικής Χειρουργικής, Αθήνα
20/02/2014 – 23/02/2014	Φακοθρυψία από ειδικευόμενους για ειδικευόμενους, Ελληνική Εταιρεία

Ενδοφακών και Διαθλαστικής
Χειρουργικής, Αθήνα

10/02/2014	Corneal scraping and corneal gluing practical skills course. Royal Free Hospital, London, United Kingdom
12/09/2015	Overview of core knowledge training in laser safety. London, United Kingdom
30/09/2015	Good clinical practice and the medicines for human use (clinical trials) regulations. London, United Kingdom

AUDITS

21/05/2013 – 28/06/2013	“Follow-up of highly hypermetropic patients who had undergone phacoemulsification with insertion of IOL”. Army Share Fund Hospital “NIMTS”, Athens, Greece
04/12/2014 – 22/02/15	“Measurement and documentation of Van Herrick angle in glaucoma cases in Royal London Hospital”. Royal London Hospital, Barts Health NHS Trust, London, United Kingdom

04/03/2016 – 22/05/16 “Outcomes of PDT treatment for central serous chorioretinopathy in St Thomas’ Hospital”. St Thomas’ Hospital, Guy’s and St Thomas’ NHS Trust, London, United Kingdom

ΣΥΝΕΔΡΙΑ

29/09/2004 – 02/10/2004 14th Panhellenic Radiology Conference. Athens, Greece.

03/11/2005 – 05/11/2005 26th Panhellenic Cardiology Conference. Athens, Greece.

15/01/2010 – 16/01/2010 5th Pan-Hellenic Congress for vitreous and retina and attendance of the instruction courses. Athens, Greece

15/01/2011 – 16/01/2011 6th Pan-Hellenic Congress for vitreous and retina. Athens, Greece

24/02/2011 – 27/02/2011 24th International Congress by the Hellenic Society of Intraocular Implant and Refractive Surgery. Also attendance of instruction courses on: 1 Refractive surgery for residents by residents, 2 Presbyopia current status and future trends. Athens, Greece

05/10/2010 – 07/06/2011	Educational seminars on “Refraction”, “Glaucoma”, “Neuro-ophthalmology” and “Medical Retina” by the Hellenic Ophthalmological Society at the General State Hospital of Athens “Giwrgos Gennimatas”. Athens, Greece
18/05/2011 – 22/05/2011	44 th Pan-Hellenic Ophthalmology Congress. Athens, Greece
28/02/2013 – 03/03/2013	27 th International Congress by the Hellenic Society of Intraocular Implant and Refractive Surgery. Athens, Greece
20/02/2014 – 23/02/2014	28 th International Congress by the Hellenic Society of Intraocular Implant and Refractive Surgery. Athens, Greece
04/06/2015	Retina Frontiers: Evidence and experience optimizing outcomes with Ranibizumab. London, United Kingdom
11/06/2015	Ophthalmology the practice. London, United Kingdom
04/02/2016 – 05/02/2016	Trends in ophthalmology meeting. Royal Society, London, United Kingdom

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΕΙΣ

04/04/2012	Κλινικές εκδηλώσεις της οφθαλμικής ημικρανίας. Νοσοκομείο ΝΙΜΤΣ, Αθήνα
27/11/2014	Anterior chamber tap in anterior uveitis. Royal London Hospital, London, United Kingdom
29/01/2015	Penetrating eye injury with intraocular foreign body. Royal London Hospital, London, United Kingdom
04/02/2015	Not everything is ARMD. Royal London Hospital, London, United Kingdom
24/06/2015	Comparison of clinical features in highly myopic eyes with and without a dome-shaped macula. St Thomas' Hospital, London, United Kingdom
21/06/2016	Transient smartphone blindness. St Thomas' Hospital, London, United Kingdom
23/08/2016	Fovista: Fase 2 trial outcomes. St Thomas' Hospital, London, United Kingdom

14/09/2016

Autoimmune retinopathy. St Thomas'
Hospital, London, United Kingdom

16/01/2017

Stages of hydroxychloroquine toxicity.
St Thomas' Hospital, London, United
Kingdom

ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ

- Αγγλική (Proficiency of Cambridge)
- Γαλλική (DELFF)

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η υπέρταση αποτελεί ένα πολύ συχνό πρόβλημα καθώς πάσχουν από αυτή περίπου ένα δισεκατομμύριο άνθρωποι παγκοσμίως. Είναι μάλιστα ο πιο σημαντικός προδιαθεσικός παράγοντας για την πρόκληση ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου. Ακόμη και μετρίως αυξημένη πίεση φέρει ισχυρό κίνδυνο για την πρόκληση καρδιοαγγειακών προβλημάτων. Δυστυχώς, η διάγνωση της υπέρτασης και κατά συνέπεια η θεραπεία ή ο έλεγχός της, γίνονται σε πολλές περιπτώσεις καθυστερημένα. Η αύξηση της πίεσης δρα σαν σιωπηλός δολοφόνος για πολλά χρόνια πριν γίνει αισθητή κάποια βλάβη σε συγκεκριμένα όργανα ή συστήματα. Παρ' ότι ο κατάλογος των παθήσεων που μπορούν να αποτελέσουν αίτια για την ανάπτυξη της υπέρτασης είναι πάρα πολύ εκτεταμένος, στο 90% περίπου των υπερτασικών ασθενών η ακριβής αιτιολογία της πάθησης παραμένει σκοτεινή (ιδιοπαθής υπέρταση)³¹.

Η εξέταση του αμφιβληστροειδή μας δίνει μια πολύ καλή εικόνα της γενικής μικροαγγειακής κυκλοφορίας του οργανισμού καθώς τα αρτηριόλια του βυθού έχουν την ίδια δομή. Επιπλέον, η βυθοσκόπηση είναι μια σχετικά απλή και ανώδυνη εξέταση⁵.

Η αρρύθμιστη συστηματική πίεση προκαλεί βλάβη στην αμφιβληστροειδική μικροαγγειακή κυκλοφορία. Αυτό είναι γνωστό από πολύ παλιά. Ήδη από το 1836, η Richard Bright περιέγραψε για πρώτη φορά ορισμένους ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια οι οποίοι παρουσίαζαν αλλοιώσεις στο βυθό των οφθαλμών. Από τότε και μέχρι σήμερα, δημιουργήθηκε μια πραγματικά τεράστια σε όγκο βιβλιογραφία γύρω από αυτό το θέμα. Τα νέα δεδομένα που προέκυψαν πρόσφατα από εκτεταμένες κλινικές και πειραματικές ερευνητικές προσπάθειες, έχουν συμβάλλει αποφασιστικά στην καλύτερη κατανόηση της πάθησης αυτής⁶.

Τα τελευταία χρόνια, η κλινική σημασία πολλών βιταμινών, μετάλλων και αμινοξέων έχει έρθει στο προσκήνιο. Το έλαιο του

φυτού *Hippophae rhamnoides* L. (ιπποφαές) είναι πλούσιο σε βιταμίνη C, τοκοφερόλες, καροτενοειδή, φλαβονοειδή και κουερσετίνη. Πρόσφατες έρευνες έχουν δείξει πως το ιπποφαές έχει σημαντική αντιοξειδωτική δράση, βοηθά στην προστασία από το έλκος στομάχου, την ανάπλαση του δέρματος και τη βελτίωση του ανοσοποιητικού συστήματος. Επιπλέον έχει συσχετισθεί με αντιθρομβωτική δράση και συγκεκριμένα με την αναστολή της συγκέντρωσης των αιμοπεταλίων στα αθηρωματικά αγγεία⁶².

Η πειραματική αυτή μελέτη έχει ως αντικείμενο την επίδραση του ιπποφαούς στην αμφιβληστροειδοπάθεια της υπερτασικής νόσου των αρουραίων. Αποτελείται από δύο ενότητες: το γενικό μέρος και το ειδικό μέρος. Στο γενικό μέρος γίνεται αναφορά στην ανατομία του αμφιβληστροειδούς, στην υπέρταση και τις επιδράσεις της στον αμφιβληστροειδή. Γίνεται επίσης αναφορά στην ιστορική εξέλιξη χρήσης του ιπποφαούς αλλά και στην σύσταση και τις ιδιότητές του. Στο ειδικό μέρος περιλαμβάνεται ο σκοπός της μελέτης, το υλικό, η μέθοδος και η περιγραφή της τεχνικής που ακολουθήθηκε. Ακόμη περιλαμβάνονται τα αποτελέσματα της μελέτης με ανάλυση των βιοχημικών παραμέτρων που μετρήθηκαν. Περικλείεται επίσης η συζήτηση, τα συμπεράσματα, η περίληψη, οι βιβλιογραφικές αναφορές όπως και πίνακες διαγράμματα και ιστολογικές εικόνες.

Θέλω να εκφράσω τις θερμότερες ευχαριστίες και την ευγνωμοσύνη μου στην Καθηγήτρια και Διευθύντρια του Εργαστηρίου Πειραματικής Χειρουργικής και Χειρουργικής Έρευνας του Πανεπιστημίου Αθηνών «Ν. Σ. Χρηστέας» κα Δέσποινα Περρέα για τη διαρκή συμπαράσταση που μου προσέφερε και συνεχίζει να μου προσφέρει και για την αδιάκοπη προτροπή και ενεργό συμμετοχή της σε όλη τη διάρκεια της μελέτης.

Θεωρώ χρέος μου να εκφράσω τα ιδιαίτερα αισθήματα ευγνωμοσύνης και σεβασμού προς την ομάδα της κας Φωτεινής Τσιλιμπάρη, Διευθύντριας του Ινστιτούτου Βιοεπιστημών και Εφαρμογών στο Εθνικό Κέντρο Έρευνας Φυσικών Επιστημών «Δημόκριτος». Ιδιαίτερα, μάλιστα, προς την Διδάκτορα και

Ερευνήτρια στο Εργαστήριο Βιοχημείας/Παθοβιολογίας Κυττάρων και Εξωκυττάριου Χώρου κα Παρασκευή Κίτσιου για την άψογη συνεργασία της.

Θα ήθελα ακόμη να ευχαριστήσω την κτηνίατρο και Διδάκτορα κα Άλκηστη Παντοπούλου, τον Παρασκευαστή κ. Παναγιώτη Τσακινόπουλο αλλά και όλο το προσωπικό του Εργαστηρίου Πειραματικής Χειρουργικής και Χειρουργικής Έρευνας του Πανεπιστημίου Αθηνών «Ν. Σ. Χρηστέας» για τη βοήθεια και συμπαράσταση που μου προσέφεραν.

Άφησα για το τέλος το μεγαλύτερο ευχαριστώ, το οποίο οφείλω στην οικογένειά μου – τους γονείς και την αδερφή μου, για όλα όσα μου προσέφεραν ως τώρα.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

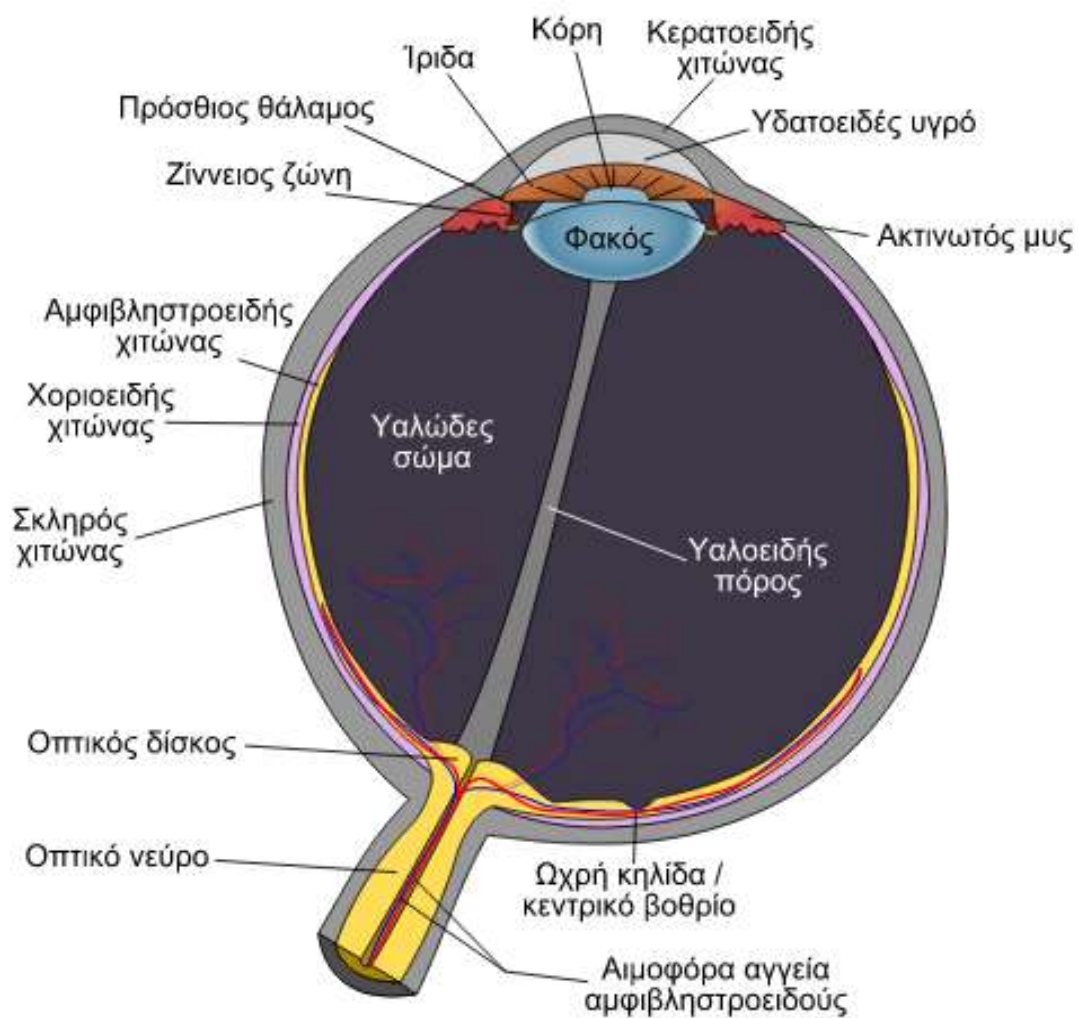
1.ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΝΑΤΟΜΙΑΣ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΥΣ

Ο αμφιβληστροειδής χιτώνας του ανθρώπινου οφθαλμού είναι ο εσωτερικότερος από τους χιτώνες του οφθαλμού. Αποτελεί μια λεπτή , διάφανη μεμβράνη η οποία έχει πορφυροειδές (ρόδινο) χρώμα. Η εξωτερική επιφάνεια του αμφιβληστροειδή είναι σε επαφή με τη μεμβράνη του Bruch του χοριοειδούς^{1,2,3}. Η εσωτερική επιφάνεια του είναι σε επαφή με το υαλοειδές σώμα.

Ο αμφιβληστροειδής αποτελείται από ένα εξωτερικό μελαγχρωματικό πέταλο (μελάγχρουν επιθήλιο) και ένα εσωτερικό νευροαισθητήριο (ιδίως αμφιβληστροειδής). Η οπίσθια, οπτική μοίρα του αμφιβληστροειδή εκτείνεται από το οπτικό νεύρο, ως ένα σημείο αμέσως πίσω από το ακτινωτό σώμα. Στο σημείο αυτό ο νευρικός ιστός του αμφιβληστροειδή τερματίζεται με το πρόσθιο χείλος αυτού να σχηματίζει ένα κυματοειδή δακτύλιο που καλείται πριονωτή περιφέρεια (*ora serrata*)⁴. Η πρόσθια τυφλή μοίρα του αμφιβληστροειδή, κατά την *ora serrata* έρχεται σε συνέχεια με τη μελαγχρωματική και τη μη μελαγχρωματική επιθηλιακή στιβάδα του ακτινωτού σώματος και των προβολών αυτού.

Στο κέντρο της οπίσθιας (οπτικής) μοίρας του αμφιβληστροειδή βρίσκεται μια ωοειδής υποκίτρινη περιοχή, η ωχρά κηλίδα, η οποία αποτελεί την αμφιβληστροειδική περιοχή για την πλέον ευκρινή όραση. Η ωχρά διαθέτει μια κεντρική εμβύθιση, το κεντρικό βοθρίο (Εικόνα 1-1).

Το οπτικό νεύρο αποχωρίζεται τον αμφιβληστροειδή περί τα 3 mm ρινικώς της ωχράς, στον οπτικό δίσκο (Εικόνα 1-1). Ο οπτικός δίσκος εμφανίζει μια ελαφρά κοίλανση στο κέντρο, στο σημείο που διατιτραίνεται από την κεντρική αρτηρία και φλέβα. Στον οπτικό δίσκο απουσιάζουν τελείως τα ραβδία και τα κωνία και επομένως η περιοχή αυτή δεν διεγείρεται από το φώς, αναφέρεται δε ως τυφλό σημείο. Στην οφθαλμοσκόπηση ο οπτικός δίσκος εμφανίζεται ωχρο-ρόδινος, σαφώς πιο ωχρός από τον περιβάλλοντα αμφιβληστροειδή.

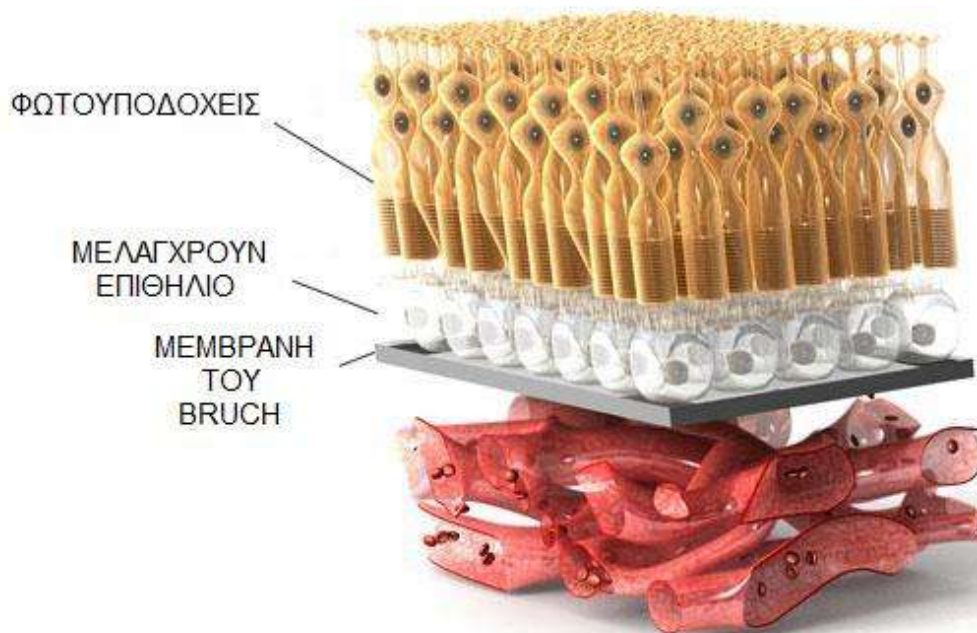


Εικόνα 1-1

Σχηματική απεικόνιση οριζόντιας τομής του οφθαλμού στο επίπεδο του οπτικού νεύρου. (R.S. Snell. Anatomy of the eye)

ΜΕΛΑΓΧΡΟΥΝ ΕΠΙΘΗΛΙΟ

Το μελάγχρουν επιθήλιο αποτελείται από μια στιβάδα εξαγωνικών κυττάρων η οποία εκτείνεται από την οπτική θηλή ως την πριονωτή περιφέρεια. Η βασική (έξω) πλευρά των κυττάρων αυτών παρουσιάζει πολύπλοκη πτύχωση με αποτέλεσμα να αυξάνεται κατά πολύ η επιφάνεια επαφής τους με την παρακείμενη μεμβράνη του Bruch. Η κορυφή των κυττάρων (έσω πλευρά) φέρει πολλαπλές θηλώδεις προεκβολές (μικρολάχνες), οι οποίες είναι μήκους 5-7 mm και υποδέχονται τα έξω τμήματα των φωτοϋποδοχέων μέσα σε ένα υπόστρωμα πλούσιο σε βλεννοπολυσακχαρίτες⁵ (Εικόνα 1-2). Οι γειτονικές κυτταρικές μεμβράνες συνδέονται κατά τη βασική περιοχή με ζώνες προσκόλλησης, οι οποίες και περιβάλλουν το κύτταρο, ενώ στην κορυφαία περιοχή συνδέονται με αποφρακτικές ζώνες οι οποίες επίσης περιβάλλουν το κύτταρο και πρακτικά εξαλείφουν τα μεσοκυττάρια διαστήματα. Αυτές οι σφιχτές ενώσεις (tight junctions) είναι πολύ σημαντικές για τη διατήρηση της απομόνωσης του αμφιβληστροειδούς από τη συστηματική κυκλοφορία^{4,6,7}.



Εικόνα 1-2

Σχηματική απεικόνιση της θέσης του μελάγχρου επιθηλίου σε σχέση με τους φωτοϋποδοχείς και την μεμβράνη του Bruch. (R.S. Snell. Anatomy of the eye)

Οι κυτταρικοί πυρήνες βρίσκονται στο βασικό τμήμα του κυτταροπλάσματος, ενώ υπάρχουν και πολυάριθμα στρογγυλά ή ωοειδή κοκκία μελανίνης τα οποία εκτείνονται εντός των μικρολαχνών. Υπάρχει καλά αναπτυγμένο αδρό και λείο ενδοπλασματικό δίκτυο και συσκευή Golgi. Απαντώνται επίσης πολλά λυσοσώματα μαζί με υπολειμματικά σωμάτια ή φαγοσώματα. Είναι πλέον γνωστό ότι οι μικρολάχνες του κορυφαίου τμήματος διαρκώς διαβιβρώνουν τα εξωτερικά άκρα των ραβδίων. Τα κύτταρα του μελάγχρου επιθηλίου στη συνέχεια φαγοκυτταρώνουν τα υπολείμματα, τα οποία περιέχουν τις μεμβρανώδεις δομές των εξωτερικών αποφυάδων των φωτοϋποδοχέων κυττάρων. Τα λυσοσώματα έχουν ρόλο δραστικό στην αποδόμηση του περιεχομένου των φαγοσωμάτων, ενώ τα κοκκία λιποφουσκίνης αποτελούν τα τελικά προϊόντα αυτής της διαδικασίας^{7,8}.

Η μορφολογία των κυττάρων του μελάγχρου επιθηλίου ποικίλλει ανάλογα με την εντόπισή τους. Στην περιοχή της ωχράς είναι στενότερα, υψηλότερα και περιέχουν περισσότερα και μεγαλύτερα μελανοσώματα που είναι κατανεμημένα καθόλη την έκταση του κυτταροπλάσματός τους. Αντίθετα, στις πιο περιφερικές περιοχές του βυθού είναι πλατύτερα, κοντύτερα και περιέχουν λιγότερα και μικρότερα μελανοσώματα κατανεμημένα μόνο στο κορυφαίο τμήμα τους. Έτσι, τα ενδοωχρικά κύτταρα του μελάγχρου επιθηλίου περιέχουν περισσότερη ποσότητα χρωστικής ανά μονάδα επιφάνειας⁵.

Τα κύτταρα του μελάγχρου επιθηλίου έχουν πολλές λειτουργίες, στις οποίες περιλαμβάνονται η απορρόφηση του φωτός, συμμετοχή στην ανακύκλωση των εξωτερικών τμημάτων των φωτοϋποδοχέων, καθώς και στο σχηματισμό ροδοψίνης και ιωδοψίνης αποθηκεύοντας και εκλύοντας βιταμίνη Α, η οποία αποτελεί πρόδρομη ουσία για τις φωτοευαίσθητες χρωστικές. Τα κύτταρα του μελάγχρου επιθηλίου μπορεί να έχουν επίσης εκκριτική λειτουργία. Επίσης, απορροφούν φως μέσω ενός μηχανισμού ο οποίος αποτρέπει την αντανάκλαση του φωτός στο νευροαισθητήριο πέταλο του αμφιβληστροειδή και την επακόλουθη διαταραχή στην ευκρίνεια του ειδώλου^{9,10}.

Το μελάγχρουν επιθήλιο το οποίο εξελίσσεται από την έξω στιβάδα του οπτικού κυπελλίου, και τα ραβδία και κωνία τα οποία προέρχονται από την έσω στιβάδα του οπτικού κυπελλίου, διαχωρίζονται με την παρεμβολή ενός δυνητικού διαστήματος το οποίο αποτελεί υπόλειμμα της κοιλότητας του οπτικού κυστιδίου. Όταν οι δύο αυτές στιβάδες διαχωριστούν έχουμε την λεγόμενη αποκόλληση αμφιβληστροειδούς⁸.

ΙΔΙΩΣ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΗΣ

Ο ιδίως αμφιβληστροειδής ή νευροεπιθήλιο είναι οφθαλμοσκοπικά διαφανής, λεπτός υμένας ο οποίος καλύπτει προς τα έσω το μελάγχρουν επιθήλιο. Το πάχος του ποικίλλει από 0,56 mm παρά την οπτική θηλή κροταφικά (θηλωαχρικό δεμάτιο) έως 0,20 mm στην περιοχή του κεντρικού βοθρίου και 0,10 mm στην πριονωτή περιφέρεια⁷.

Ο ιδίως αμφιβληστροειδής κατάγεται εμβρυολογικά από την έσω στιβάδα του οπτικού κυπελλίου. Αποτελείται από τρεις κύριες ομάδες νευρώνων: 1) τους φωτοϋποδοχείς, 2) τα δίπολα κύτταρα και 3) τα γαγγλιακά κύτταρα¹¹. Διαθέτει επίσης και άλλα σημαντικά νευρικά κύτταρα, τα οριζόντια κύτταρα και τα αμακρόινα, που ρυθμίζουν τη δραστηριότητα των κύριων νευρώνων. Τέλος υπάρχουν και τα υποστηρικτικά κύτταρα (κύτταρα Müller).

Οι φωτοϋποδοχείς είναι αντίστοιχοι με τους αισθητικούς υποδοχείς σε οποιοδήποτε σημείο του σώματος. Τα δίπολα κύτταρα αντιστοιχούν στους νευρώνες των γαγγλίων των οπισθίων ριζών και σχηματίζουν τους νευρώνες πρώτης τάξεως (1^{ος} αισθητικός νευρώνας). Τα γαγγλιακά κύτταρα αντιστοιχούν στους νευρώνες του νωτιαίου μυελού και του στελέχους και αποτελούν τους νευρώνες δεύτερης τάξεως (2^{ος} αισθητικός νευρώνας). Οι άξονες των γαγγλιακών κυττάρων αποκτούν έλυτρο μυελίνης αφού διέλθουν από το ηθμοειδές πέταλο και εισχωρήσουν στο οπτικό νεύρο. Τα έλυτρα μυελίνης αυτών των νευραξόνων σχηματίζονται μάλλον από ολιγοδενδροκύτταρα παρά από κύτταρα Schwann, καθώς το οπτικό νεύρο αποτελεί

ανάλογο ταινίας νευρικών ινών του ΚΝΣ. Τα οπτικά νεύρα και ακολούθως οι οπτικές ταινίες άγουν τις ώσεις στα έξω γονατώδη σώματα, όπου οι περισσότεροι εκ των νευραξόνων καταλήγουν συναπτόμενοι με άλλα νευρικά κύτταρα. Τα κύτταρα αυτά του έξω γονατώδους σώματος σχηματίζουν τους νευρώνες της τρίτης τάξεως ($3^{\text{ος}}$ αισθητικός νευρώνας), οι δε άξονες αυτών καταλήγουν στον οπτικό φλοιό. Επομένως ο αριθμός των νευρώνων που συμμετέχουν στην αγωγή οπτικών ερεθισμάτων, από τον αμφιβληστροειδή μέχρι τον οπτικό φλοιό, είναι ο ίδιος όπως και στις άλλες αισθητικές οδούς¹³.

Υπάρχουν δύο τύποι φωτοϋποδοχέων, τα ραβδία και τα κωνία. Τα ραβδία είναι κυρίως υπεύθυνα για την ένταση σε χαμηλό φωτισμό και παράγουν είδωλα που συνίστανται σε ποικιλία διαβαθμίσεων του άσπρου και του μαύρου. Αντίθετα τα κωνία είναι προσαρμοσμένα στο έντονο φώς και δύνανται να αναλύουν μικρές λεπτομέρειες και να παράγουν έγχρωμη όραση. Ο συνολικός αριθμός των ραβδίων έχει υπολογιστεί περίπου 110-125 εκατομμύρια, ενώ των κωνίων 6,3-6,8 εκατομμύρια. Η πυκνότητα των ραβδίων και των κωνίων ποικίλλει στις διάφορες περιοχές του αμφιβληστροειδή¹². Τα ραβδία απουσιάζουν στην ωχρά, αυξάνονται ταχέως προς την περιφέρεια για να ελαττωθούν προοδευτικά προς την άκρα περιφέρεια του αμφιβληστροειδή. Έχει υπολογισθεί ότι στην άκρα περιφέρεια απαντώνται περίπου 30.000 ραβδία/mm². Τα κωνία, αντίθετα, έχουν πυκνότερη κατανομή στην ωχρά και ο αριθμός τους ελαττώνεται στην περιφέρεια. Έχει ενδιαφέρον να τονισθεί ότι ο αριθμός των κωνίων και των ραβδίων είναι πολύ μεγαλύτερος από τον αριθμό των γαγγλιακών κυττάρων (περίπου 1 εκατομμύριο γαγγλιακά κύτταρα σεκάθε αμφιβληστροειδή και περίπου 100 φωτοϋποδοχείς για κάθε ένα γαγγλιακό κύτταρο). Συνεπώς μεγάλος αριθμός ραβδίων και κωνίων διεγείρουν έναν μόνο νευράξονα του οπτικού νεύρου¹⁴.

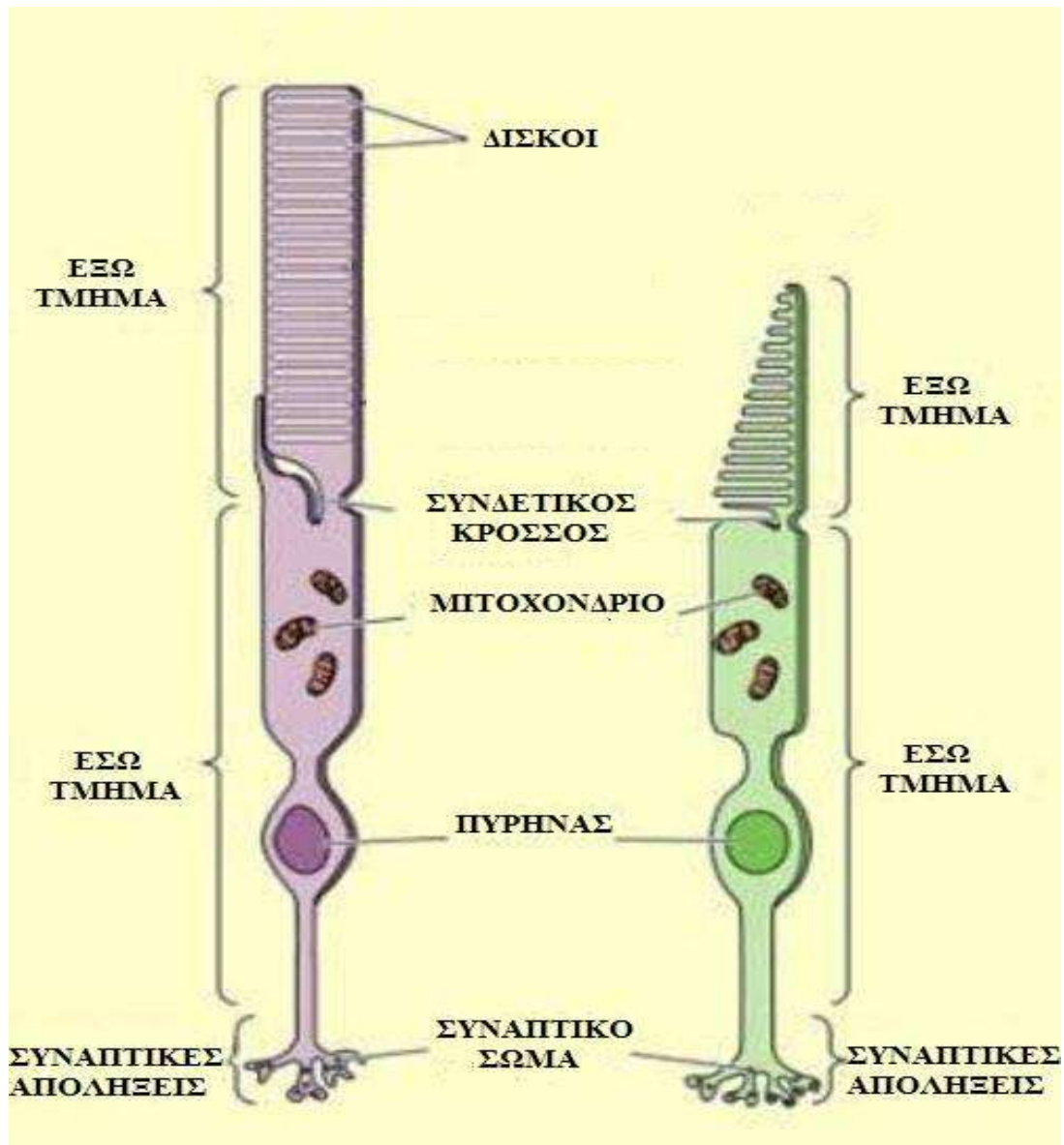
Σε κάθε φωτοϋποδοχέα διακρίνουμε το έξω τμήμα το οποίο έρχεται σε επαφή με τη κορυφή των κυττάρων του μελάγχρου επιθηλίου και φέρει τους δίσκους που περιέχουν τις φωτοχρωστικές, το έσω τμήμα στο οποίο εντοπίζονται τα

οργανίδια που είναι απαραίτητα για το μεταβολισμό του και το κυρίως κυτταρικό σώμα, όπου απαντώνται ο πυρήνας και η συναπτική του περιοχή (συναπτικό σώμα) (Εικόνα 1-3). Τα δύο τμήματα (έσω και έξω) επικοινωνούν μεταξύ τους μέσω ενός συνδετικού κροσσού (“cilium”) που φέρει 9 ζεύγη νηματίων στην περιφέρειά του. Τέλος, το έσω τμήμα διακρίνεται περαιτέρω σε δύο τμήματα: α) το ελαιοειδές προς τα έξω, στο οποίο περιέχονται τα μιτοχόνδρια, και β) το μυοειδές προς τα έσω, το οποίο φέρει τη συσκευή Golgi, τα ριβοσωμάτια και το ενδοπλασματικό δίκτυο. Το μυοειδές τμήμα συνέχεια με το κυρίως κυτταρικό σώμα, το οποίο φέρει τον πυρήνα και καταλήγει προς τα έσω στην συναπτική περιοχή¹⁵.

Τα κωνία διακρίνονται σε δύο τύπους ανάλογα με το σχήμα του έσω τμήματός τους και την εντόπισή τους: α) τα ωχρικά, τα οποία όπως και τα ραβδία, έχουν κυλινδρικό έσω τμήμα, και β) τα εξω-ωχρικά, στα οποία το έσω τμήμα είναι κωνοειδές. Το έξω τμήμα των κωνίων διαφέρει από εκείνο των ραβδίων κατά το ότι οι δίσκοι με τις φωτοχρωστικές βρίσκονται σε επαφή με την κυτταρική μεμβράνη από την οποία ανανεώνονται, ενώ οι δίσκοι των ραβδίων δεν εφάπτονται στην κυτταρική μεμβράνη¹².

Το συναπτικό σώμα των ραβδίων (σφαιρίδιο - “spherule”) αποτελείται από μια εμβάθυνση, η οποία υποδέχεται προσεκβολές από δύο οριζόντια και από ένα έως δύο δίπολα κύτταρα. Το αντίστοιχο συναπτικό σώμα των κωνίων (μίσχος - “pedicule”) είναι πολύ πιο σύνθετο. Αποτελείται από περισσότερες της μίας εμβάθυσεις, οι οποίες υποδέχονται προσεκβολές, όχι μόνο από οριζόντια και δίπολα κύτταρα, αλλά και από παρακείμενα κωνία και ραβδία.

Οι φωτοϋποδοχείς δεν πολλαπλασιάζονται και το DNA τους παραμένει σταθερό. Σε αντίθεση, το r-RNA, το t-RNA και το m-RNA ανανεώνονται συνεχώς από τον πυρήνα και προωθούνται προς το μυοειδές. Τα οργανίδια του μυοειδούς που συνθέτουν τις φωτοχρωστικές, τα φωσφολιπίδια και τις πρωτεΐνες του έξω τμήματος, καθώς και τα συστατικά του υποστρώματος που περιβάλλει τη σύνδεση των φωτοϋποδοχέων με τα κύτταρα του μελάγχρου επιθηλίου (“interceptor matrix”). Τα προϊόντα αυτά



Εικόνα 1-3

Σχηματική απεικόνιση ραβδίου (αριστερά) και κωνίου (δεξιά). R.S. (Snell. Anatomy of the eye)

φθάνουν στο έξω τμήμα μέσω του συνδετικού κροσσού. Οι γηρασμένοι δίσκοι των φωτοϋποδοχέων αποσπώνται κατά μικρές ομάδες από τις μικρολάχνες της κορυφής των κυττάρων του μελάγχρου επιθηλίου και υφίστανται φαγοκυττάρωση.

Τα δίπολα κύτταρα είναι προσανατολισμένα σε κάθετη κατεύθυνση ως προς το επίπεδο του μελάγχρου επιθηλίου (Εικόνα 1-4). Διαθέτουν τυπικούς δενδρίτες που συνάπτονται με ένα μόνο

είδος φωτοϋποδοχέων (είτε κωνία είτε ραβδία), ενώ οι νευράξονές τους συνάπτονται με τα γαγγλιακά και τα βραχύινα κύτταρα στο επίπεδο της έσω δικτυωτής στιβάδας¹⁶.

Τα οριζόντια κύτταρα εκτείνουν τις προσεκβολές τους κατά οριζόντια κατεύθυνση αντίστοιχα προς την έξω δικτυωτή στιβάδα (Εικόνα 1-4), όπου οι δενδρίτες τους αναπτύσσουν πολλαπλές συνάψεις με παρακείμενα κωνία και ραβδία, ενώ οι νευράξονές τους συνάπτονται με απομακρυσμένους φωτοϋποδοχείς και δίπολα κύτταρα. Τα κύτταρα αυτά πιθανότατα δρουν σαν πυκνωτές στο “ηλεκτρικό κύκλωμα” του αμφιβληστροειδούς⁵.

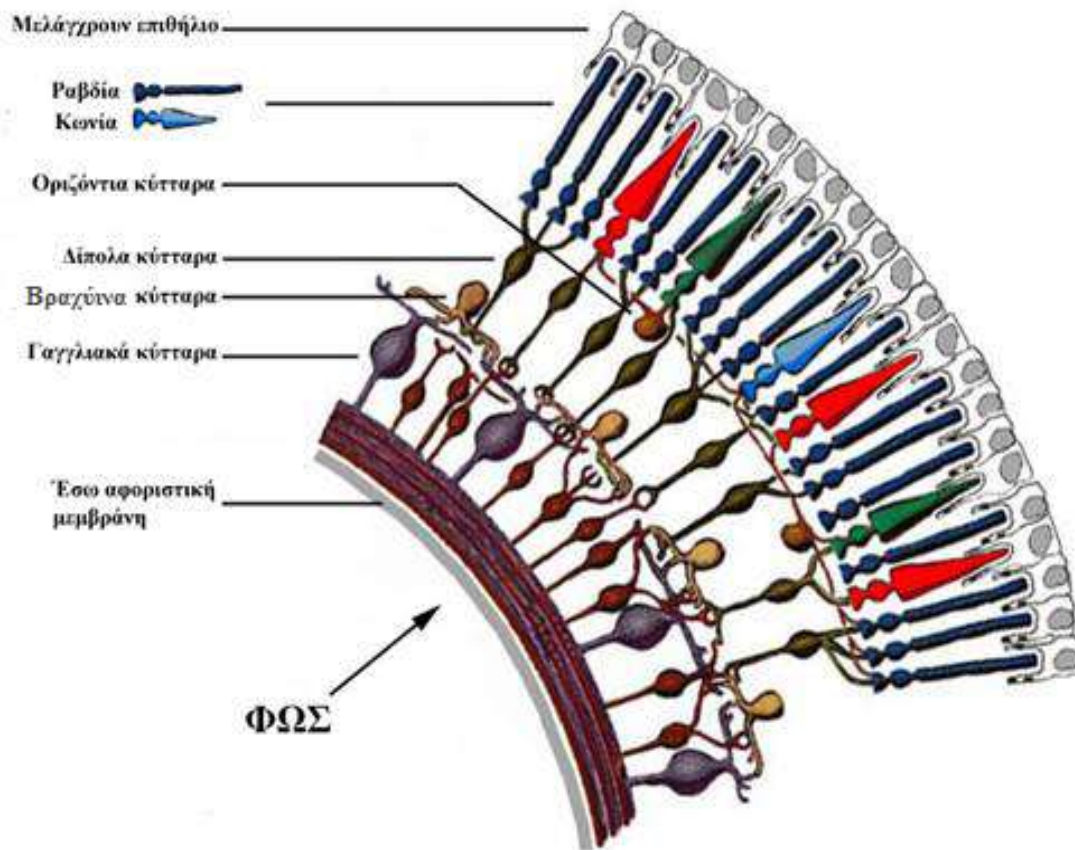
Τα βραχύινα κύτταρα είναι προσανατολισμένα σε αντίθετη κατεύθυνση από αυτή της μετάδοσης του φωτός. Εντοπίζονται στο έσω τμήμα της έσω κοκκώδους στιβάδας και συνάπτονται με παρακείμενα δίπολα και γαγγλιακά κύτταρα (Εικόνα 1-4). Είναι πιθανόν να ασκούν ανασταλτική δράση στη μετάδοση του οπτικού ερεθίσματος^{5,18}.

Τα γαγγλιακά κύτταρα διαθέτουν πολυάριθμους δενδρίτες των οποίων τα άκρα βρίσκονται στην έσω κοκκώδη στιβάδα, όπου συνάπτονται με δίπολα και βραχύινα κύτταρα (Εικόνα 1-4). Οι νευράξονες των γαγγλιακών κυττάρων κατευθύνονται παράλληλα προς την έσω επιφάνεια του αμφιβληστροειδούς απαρτίζοντας τη στιβάδα των νευρικών ινών και στη συνέχεια το οπτικό νεύρο συνεχίζοντας αδιάκοπα την πορεία τους έως τα έξω γονατώδη σώματα. Οι κροταφικές νευρικές ίνες ακολουθούν τοξοειδή πορεία γύρω από την ωχρά, οι θηλοωχρικές ευθεία κατεύθυνση από το κεντρικό βοθρίο προς το κροταφικό όριο του οπτικού δίσκου, ενώ οι ρινικές πορεύονται ακτινοειδώς από την περιφέρεια προς το ρινικό όριο του οπτικού δίσκου⁵.

Εκτός από τα νευρικά κύτταρα, ο αμφιβληστροειδής διαθέτει και κύτταρα γλοίας. Αυτά είναι τα κύτταρα του Müller και τα αστροκύτταρα.

Τα κύτταρα του Müller έχουν κάθετο προσανατολισμό και σχηματίζουν ένα ισχυρό πλέγμα καθόλο το πάχος του ιδίως αμφιβληστροειδούς από τον έσω έως τον έξω αφοριστικό υμένα.

Οι πυρήνες των κυττάρων αυτών εντοπίζονται στην έσω κοκκώδη στιβάδα. Επίσης περιβάλλουν και υποστηρίζουν με το πλέγμα που



Εικόνα 1-4

Σχηματική απεικόνιση της διάταξης των νευρικών κυττάρων του αμφιβληστροειδή και των συνάψεών τους σε κάθετη τομή.

δημιουργούν τα νευρικά κύτταρα, τους δενδρίτες και τους νευράξονές τους.

Αρκετά αστροκύτταρα είναι παρόντα διάσπαρτα στη στιβάδα των γαγγλιακών κυττάρων, καθώς και στην έσω κοκκώδη στιβάδα. Τα κύτταρα αυτά παρουσιάζουν επίσης οριζόντιο προσανατολισμό και σχηματίζουν ένα κηρυθρόμορφο πλαίσιο το οποίο στηρίζει τους νευράξονες των γαγγλιακών κυττάρων. Τέλος

τα αστροκύτταρα παρουσιάζουν ισχυρές συνδέσεις με τα τοιχώματα των αγγείων του αμφιβληστροειδούς^{5,18}.

Ιστολογική δομή: Διακρίνεται σε 9 στιβάδες, οι οποίες συνδέονται μεταξύ τους με συνάψεις που υπάρχουν ανάμεσα στους δενδρίτες και τους νευράξονες των νευρικών κυττάρων. Από έξω προς τα μέσα αυτές οι στιβάδες είναι οι εξής:

1. *Έσω αφοριστικός υμένας:* Δεν αποτελεί γνήσια μεμβράνη αλλά σχηματίζεται από την πρόσφυση των απολήξεων των κυττάρων του Müller στην επιφάνεια των νευρικών ινών. Είναι πάρα πολύ λεπτή αντίστοιχα προς τη βάση του υαλοειδούς (περίπου 50μ.) και παχύτερη προς τον οπίσθιο πόλο (έως και 1890μ.). Τέλος απουσιάζει στην περιοχή του κεντρικού βοθρίου (“foveola”), τα μεγάλα αμφιβληστροειδικά αγγεία και την κεφαλή του οπτικού νεύρου¹⁹.

2. *Στιβάδα νευρικών ινών:* Αποτελείται σχεδόν αποκλειστικά από τους νευράξονες των γαγγλιακών κυττάρων (Εικόνα 1-5).

3. *Στιβάδα γαγγλιακών κυττάρων:* Απαρτίζεται από τους πυρήνες των ομώνυμων κυττάρων που διαχωρίζονται μεταξύ τους από τις προσεκβολές των κυττάρων του Müller και της νευρογλοίας²⁰ (Εικόνα 1-5).

4. *Έσω δικτυωτή στιβάδα:* Φέρει τις συνάψεις των νευραξόνων, των δίπολων και των βραχύνων κυττάρων με τους δενδρίτες των γαγγλιακών κυττάρων (Εικόνα 1-5).

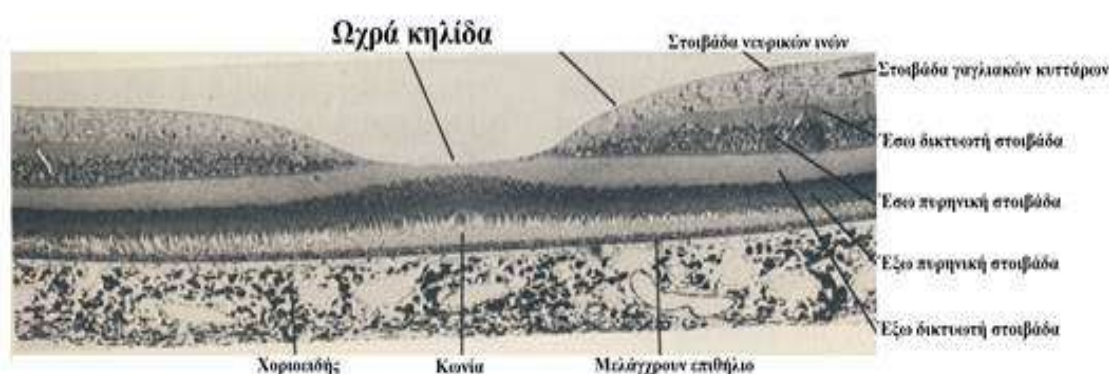
5. *Έσω πυρηνική (κοκκώδης) στιβάδα:* Περιέχει τους πυρήνες των δίπολων, των οριζόντιων, των βραχύνων κυττάρων και των κυττάρων Müller (Εικόνα 1-5).

6. *Έξω δικτυωτή στιβάδα:* Περιέχει τις συνάψεις των νευραξόνων των φωτοϋποδοχέων με τους δενδρίτες των δίπολων και των οριζόντιων κυττάρων²⁰ (Εικόνα 1-5).

7. *Έξω πυρηνική (κοκκώδης) στιβάδα:* Απαρτίζεται από τα κυτταρικά σώματα των φωτοϋποδοχέων (Εικόνα 1-5).

8. *Έξω αφοριστικός υμένας*: Είναι υμένας που δημιουργείται στα σημεία πρόσφυσης των κυττάρων του Müller στο πέρας του μυοειδούς τμήματος των φωτοϋποδοχέων προς τα έξω.

9. *Στιβάδα φωτοϋποδοχέων*: Περιλαμβάνει το έξω και το έξω τμήμα των φωτοϋποδοχέων²⁰.



Εικόνα 1-5

Απεικόνιση της διάταξης των στιβάδων του αμφιβληστροειδή παρά την ωχρά κηλίδα.

ΤΟΠΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΥΣ

Οι όροι “ωχρά”, “κεντρική περιοχή”, “οπίσθιος πόλος”, “κεντρικό βοθρίο” και “βοθρίδιο” χρειάζονται αποσαφήνιση δεδομένου ότι χρησιμοποιούνται διαφορετικά από τους κλινικούς οφθαλμιάτρους σε σχέση με τους παθολογοανατόμους. Ιστολογικά με τον όρο “ωχρά” χαρακτηρίζεται η περιοχή του αμφιβληστροειδούς όπου η στιβάδα των γαγγλιακών κυττάρων περιέχει δύο ή περισσότερα στρώματα κυττάρων. Η περιοχή αυτή, που είναι κυκλική με μέση διάμετρο 5,50 – 6,00 mm, εντοπίζεται κροταφικά της οπτικής θηλής οριοθετούμενη κάθετα

από τα κροταφικά αγγειακά τόξα (τα ρινικά της όρια αντιστοιχούν περίπου στα κροταφικά όρια της οπτικής θηλής)^{5,7,8,21} (Εικόνα 1-6).

Το όνομα ωχρά κηλίδα οφείλεται στην ωχροκίτρινη χροιά που λαμβάνει σε παθολογοανατομικά παρασκευάσματα. Η χροιά αυτή οφθαλμοσκοπικά γίνεται πλέον ευδιάκριτη με τη χρήση πράσινου ανέρυθρου φωτός και οφείλεται στην παρουσία ξανθοφύλλης στις ίνες του Henle και λιποφουσκίνης στους πυρήνες των γαγγλιακών κυττάρων. Κλινικά η περιοχή αυτή αναφέρεται από τους περισσότερους οφθαλμιάτρους σαν “κεντρική περιοχή” ή “οπίσθιος πόλος”.

Στο κέντρο της ωχράς εντοπίζεται το κεντρικό βοθρίο, το οποίο αρκετοί οφθαλμίατροι αποκαλούν λανθασμένα με του όρο “ωχρά”. Πρόκειται για κυκλική περιοχή διαμέτρου περίπου 1,50 mm (1500μ. ή μια θηλαία διάμετρος), της οποίας το κέντρο εντοπίζεται 4,0 mm κροταφικά και 0,80 mm κάτω από το γεωμετρικό κέντρο του οπτικού δίσκου⁷. Ιστολογικά στην περιοχή αυτή, η οποία είναι υπεύθυνη για την κεντρική όραση και την αντίληψη των χρωμάτων, ο ιδίως αμφιβληστροειδής είναι λεπτός, τα ραβδία απουσιάζουν τελείως ή απαντώνται πολύ σπάνια, ενώ τα κωνία είναι πολυάριθμα, κυλινδρικά και πιο επιμήκη σε σχέση με εκείνα των άλλων περιοχών του βυθού.

Η ανάγγεια ζώνη αποτελεί κυκλική περιοχή διαμέτρου περίπου 0.40-0,50 mm (400-500μ.) στο κέντρο του κεντρικού βοθρίου, η οποία στερείται αμφιβληστροειδικών τριχοειδών και τροφοδοτείται αιματικά με διάχυση από το χοριοειδικό αγγειακό δίκτυο. Η ζώνη αυτή, η οποία φλουροαγγειογραφικά αποκαλύπτεται κατά την τριχοειδική φάση από την καταγραφή του περιβοθρικού τριχοειδικού δακτυλίου, έχει εξαιρετική σημασία σαν οδηγό σημείο κατά την εφαρμογή της φωτοπηξίας με ακτίνες laser στην περιοχή της ωχράς¹⁸.

Το βοθρίδιο αποτελεί μια μικρή κυκλική εμβάθυνση διαμέτρου περίπου 0,35 mm στο κέντρο του κεντρικού βοθρίου. Αρκετοί οφθαλμίατροι χρησιμοποιούν λανθασμένα του όρο “βοθρίο” όταν αναφέρονται σ' αυτό. Ιστολογικά στην περιοχή του βοθριδίου ο ιδίως αμφιβληστροειδής παρουσιάζει ελάχιστο πάχος (μόλις 0,20 mm), δεδομένου ότι αποτελείται μόνον από

φωτοϋποδοχείς (κατ' αποκλειστικότητα κωνία) και κύτταρα του Müller (δεν υπάρχουν οι στιβάδες των νευρικών ινών, των γαγγλιακών κυττάρων και η έσω δικτυωτή).

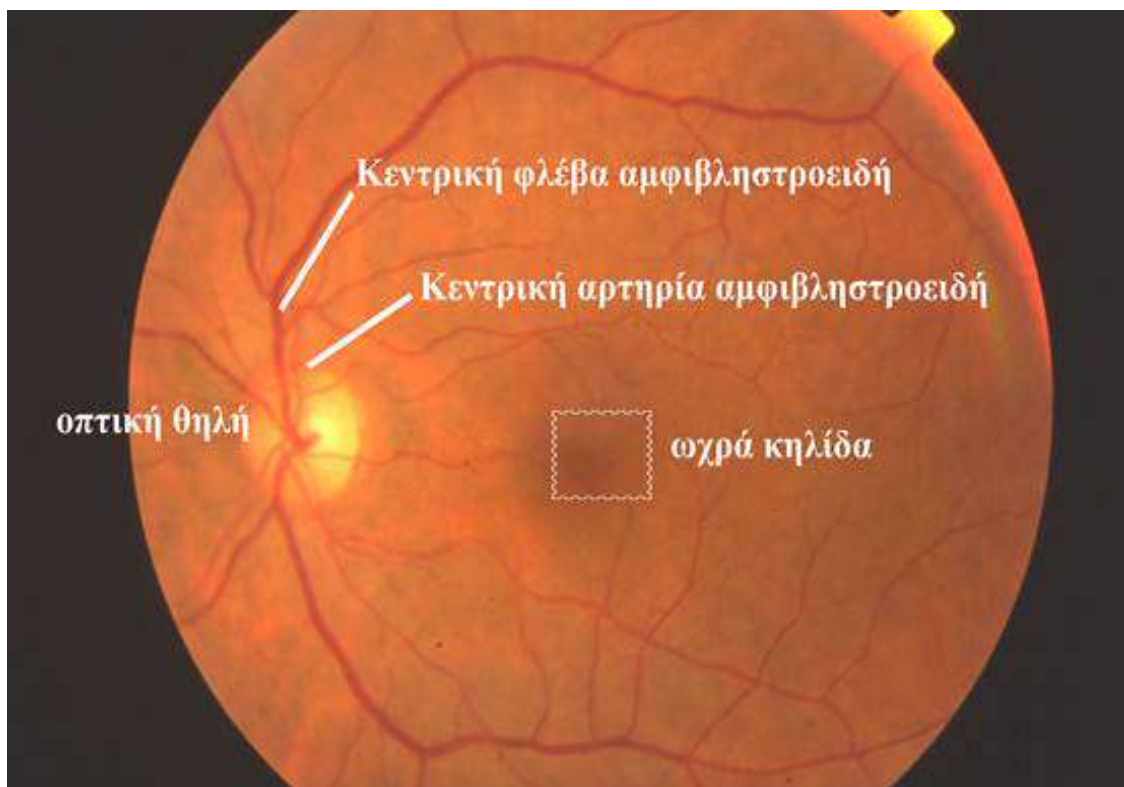
Το κεντρικό βοθρίο περιβάλλεται από δακτύλιο πάχους περίπου 0,50 mm που ονομάζεται παραβοθρική περιοχή και χαρακτηρίζεται από κυτταροβρίθεια των έσω αμφιβληστροειδικών στιβάδων (4-6 στρώματα γαγγλιακών και 7-11 στρώματα διπόλων κυττάρων). Στην περιοχή αυτή η αναλογία κωνία προς ραβδία είναι 1 προς 1. Την παραβοθρική περιοχή περιβάλλει δακτύλιος πάχους περίπου 1,50 mm που ονομάζεται περιβοθρική περιοχή. Αντίστοιχα προς τα περιφερικά όρια της περιοχής αυτής η στιβάδα των γαγγλιακών κυττάρων διατάσσεται σε ένα κυτταρικό στρώμα όπως συμβαίνει και στον περιφερικό αμφιβληστροειδή²². Τέλος, στην περιβοθρική περιοχή η αναλογία κωνία προς ραβδία γίνεται 1 προς 2.

Στην καθημερινή κλινική πράξη η περιοχή του αμφιβληστροειδούς η οποία αντιστοιχεί στην έκταση που καταλαμβάνουν αθροιστικά το βοθρίδιο, το κεντρικό βοθρίο, η παραβοθρική και η περιβοθρική περιοχή αναφέρεται από τους περισσότερους οφθαλμιάτρους σαν “περιοχή της ωχράς” ή “οπίσθιος πόλος” ή “κεντρική περιοχή”.

Περιφερικότερα του οπίσθιου πόλου ο αμφιβληστροειδής λεπτύνεται σταδιακά παρουσιάζοντας βαθμιαία ελαττούμενη κυτταροβρίθεια και αγγείωση. Τοπογραφικά, ο περιφερικός αμφιβληστροειδής διακρίνεται από το κέντρο προς την περιφέρεια στις εξής τέσσερις αλληλοδιάδοχες περιοχές: 1) Εγγύς περιφέρεια: Δακτυλιοειδής ζώνη εύρους περίπου 1,50 mm γύρω από τον οπίσθιο πόλο. 2) Μέση περιφέρεια: Δακτύλιος πάχους περίπου 3,00 mm γύρω από την προηγούμενη περιοχή. 3) Άκρα περιφέρεια: Εκτείνεται 9,00 – 10,00 mm κροταφικά και 16,00 mm ρινικά της μέσης περιφέρειας. 4) Πριονωτή περιφέρεια: Αποτελεί το πλέον πρόσθιο όριο του αμφιβληστροειδούς και εκτείνεται 2,00 mm κροταφικά και 0,70 mm ρινικά της άκρας περιφέρειας^{5,7}.

ΑΓΓΕΙΩΣΗ ΤΟΥ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΥΣ

Η αιμάτωση του αμφιβληστροειδή προέρχεται από δύο πηγές: 1) Οι εξώτερες στιβάδες, συμπεριλαμβανομένων των ραβδίων και κωνίων καθώς και της έξω κοκκώδους στιβάδας, τροφοδοτούνται από τα χοριοειδικά τριχοειδή. Τα τριχοειδή δεν εισχωρούν στα προαναφερθέντα στρώματα του αμφιβληστροειδή, αλλά διαχέεται ιστικό υγρό μεταξύ των κυττάρων. 2) Οι εσωτερικές στιβάδες τροφοδοτούνται από την κεντρική αρτηρία και φλέβα. Οι αρτηρίες του αμφιβληστροειδή είναι ανατομικά τελικές αρτηρίες και δεν υφίστανται αρτηριοφλεβικές αναστομώσεις. Πρέπει να τονισθεί ότι η ακεραιότητα του αμφιβληστροειδή εξαρτάται από αμφότερες τις αιματικές κυκλοφορίες, καθώς καμία από τις δύο μόνη της δεν είναι επαρκής²³.



Εικόνα 1-6

Ο βυθός του αριστερού οφθαλμού όπως φαίνεται με το οφθαλμοσκόπιο. (Ι.Δ. Λαδάς. Αγγειακές παθήσεις αμφιβληστροειδούς)

Η κεντρική αρτηρία του αμφιβληστροειδή αποτελεί τον πρώτο κλάδο της οφθαλμικής αρτηρίας. Έχει διάμετρο 0,3 mm και πορεύεται πρόσθια, προσκολλημένη στη σκληρή μήνιγγα του οπτικού νεύρου. Εισχωρεί στο οπτικό νεύρο από την κάτω-έσω πλευρά αυτού περίπου 12 mm πίσω από το βολβό. Για τον σκοπό αυτό αρχικά διατιτραίνει τη σκληρή και την αραχνοειδή μήνιγγα, αποκτώντας και από τις δύο περίβλημα. Στα συνέχεια κάμπτεται προσθίως εντός του υπαραχνοειδούς διαστήματος. Σε μικρή απόσταση επανακάμπει σε ορθή γωνία για να εισέλθει στο οπτικό νεύρο διατιτραίνοντας το χοριοειδές πέταλο²⁶. Στο σημείο αυτό η αρτηρία και πάλι αποκτά ένα περίβλημα προερχόμενο από τη χοριοειδή μήνιγγα. Αφού φθάσει στο κέντρο του οπτικού νεύρου, κάμπτεται και πάλι πρόσθια και εν συνεχεία, περιβαλλόμενη από ένα συμπαθητικό πλέγμα και συνοδευόμενη από την κεντρική φλέβα του αμφιβληστροειδή, διαπερνά το ηθμοειδές πέταλο για να εισέλθει στον οφθαλμικό βολβό. Στη θέση αυτή οι οπίσθιες ακτινοειδείς αρτηρίες σχηματίζουν έναν αναστομωτικό κύκλο εντός του σκληρού χιτώνα πέριξ του οπτικού νεύρου^{5,25}. Μικροί κλάδοι από αυτόν τον αγγειακό κύκλο διατιτραίνουν τον χοριοειδή χιτώνα και τροφοδοτούν τον οπτικό δίσκο και τον παρακείμενο αμφιβληστροειδή. Ένας αριθμός από πολύ μικρές αναστομώσεις πραγματοποιείται μεταξύ των κλάδων των οπίσθιων ακτινοειδών αρτηριών και της κεντρικής αρτηρίας του αμφιβληστροειδή. Ενίοτε απαντάται μια μεγαλύτερη σύνδεση, γνωστή ως ακτινοαμφιβληστροειδική αρτηρία, μεταξύ των δύο αρτηριακών συστημάτων²⁴.

Η κεντρική αρτηρία ακολούθως διαιρείται ισομερώς σε δύο κλάδους, τον άνω και κάτω. Μετά διαδρομή λίγων χιλιοστών οι κλάδοι αυτοί διχοτομούνται σε άνω και κάτω κροταφικοί και ρινικοί κλάδοι. Η τελευταία αυτή διαίρεση λαμβάνει χώρα είτε εντός του οπτικού νεύρου είτε στην επιφάνεια του οπτικού δίσκου. Οι κλάδοι της κεντρικής αρτηρίας και φλέβας αναδύονται από το κέντρο του δίσκου, συνήθως προς τη ρινική πλευρά. Εκάστη των τεσσάρων αρτηριών πλέον, τροφοδοτεί ένα τεταρτημόριο του αμφιβληστροειδή^{5,26,27}. Δεν υπάρχει επικάλυψη, ούτε υφίστανται αναστομώσεις μεταξύ κλάδων στο ίδιο τεταρτημόριο. Οι ρινικοί κλάδοι διατρέχουν σε μια σχετικώς

ευθεία πορεία προς την πριονωτή περιφέρεια, ενώ οι κροταφικοί κλάδοι πορεύονται τοξοειδώς πάνω και κάτω από το κεντρικό βοθρίο της ωχράς και στη συνέχεια οδεύουν προς την πριονωτή περιφέρεια.

Οι αρτηριακοί κλάδοι πορεύονται εντός της στιβάδας των νευρικών ινών κοντά στην έσω αφοριστική μεμβράνη. Υπενθυμίζεται ότι η μεμβράνη αυτή αποτελεί τη βασική μεμβράνη των κυττάρων του Müller μαζί με τις αποπλατυσμένες απολήξεις αυτών. Η μεμβράνη είναι εξαιρετικά λεπτή και διαφανής και σε αυτό οφείλεται το γεγονός ότι τα αμφιβληστροειδικά αγγεία είναι εύκολα ορατά με το οφθαλμοσκόπιο.

Τα αρτηριόλια διανέμονται στις διάφορες στιβάδες του ιδίως αμφιβληστροειδή, φθάνοντας μέχρι την έσω κοκκώδη στιβάδα. Μεταξύ των αρτηριολίων δεν υπάρχουν αναστομώσεις. Ως προς τη δομή είναι όμοια με τα αρτηριόλια οπουδήποτε στο ανθρώπινο σώμα, όμως το έσω ελαστικό πέταλο απουσιάζει ενώ στον έξω χιτώνα απαντώνται λεία μυϊκά κύτταρα. Από τα αρτηριόλια εκφύεται ένα διάχυτο τριχοειδικό δίκτυο, οι αυλοί του οποίου επενδύονται με μη θυριδωτά ενδοθηλιακά κύτταρα. Εξωτερικά του ενδοθηλίου βρίσκονται πολυάριθμα περικύτταρα υπό την ενδοθηλιακή βασική μεμβράνη^{26,27}. Τα τριχοειδή του αμφιβληστροειδή σχηματίζουν επιπολής και εν τω βάθει δίκτυα όμως δεν εκτείνονται πιο έξω από την έσω κοκκώδη στιβάδα.

Τα τριχοειδικά δίκτυα εμφανίζουν μεγαλύτερη συγκέντρωση στην ωχρά κηλίδα, όμως απουσιάζουν από το κεντρικό βοθρίο αυτής. Αυτή η ελεύθερη τριχοειδών ζώνη, που ονομάζεται ανάγγειος ζώνη του βοθρίου έχει κατά προσέγγιση διάμετρο ίση με 500μ. Στο σακχαρώδη διαβήτη, η διάμετρος της ζώνης αυτής διευρύνεται. Στην περιφέρεια του αμφιβληστροειδή τα τριχοειδή είναι πιο αραιά και στην πριονωτή περιφέρεια απουσιάζουν. Οι αρτηρίες του αμφιβληστροειδή νευρώνονται από συμπαθητικές μεταγαγγλιακές ίνες ενώ πιθανώς δέχονται και κάποιες παρα-συμπαθητικές νευρικές ίνες¹⁷.

Ο αμφιβληστροειδής προστατεύεται από μακρομόρια της κυκλοφορίας εξαιτίας της παρουσίας του μη θυριδωτού ενδοθηλίου των τριχοειδών αλλά και, όπως έχει αναφερθεί, λόγω

των σφιγτών ενώσεων μεταξύ των κυττάρων του μελάγχρου επιθηλίου. Οι δύο αυτοί φραγμοί εμποδίζουν οτιδήποτε να εισχωρήσει στα στρώμα των φωτοϋποδοχέων, με εξαίρεση τα μικρά μόρια. Η κεντρική φλέβα του αμφιβληστροειδή σχηματίζεται από τη συμβολή φλεβικών κλάδων οι οποίοι συνοδεύουν τις αρτηρίες. Η διάμετρος της κεντρικής φλέβας είναι κατά 25-30% μεγαλύτερη από αυτή της αντίστοιχης αρτηρίας. Η πορεία των φλεβών παρότι παρόμοια, δεν είναι ταυτόσημη με αυτή των αρτηριών. Πρέπει να σημειωθεί ότι οι αρτηρίες τείνουν να βρίσκονται περισσότερο επιφανειακά (προς τα υαλοειδές) σε σχέση με τις φλέβες και ως εκ τούτου διασταυρώνουν τις φλέβες διερχόμενες επιφανειακά. Τα φλεβίδια προκύπτουν από τα τριχοειδή πλέγματα και συνενώνονται για να σχηματίσουν τις μεγαλύτερες επιφανειακές φλέβες του αμφιβληστροειδή^{28,29}.

Η κεντρική φλέβα του αμφιβληστροειδή εξέρχεται του βολβού δια του ηθμοειδούς πετάλου συνοδεύοντας την κεντρική αρτηρία. Η φλέβα βρίσκεται επί τα εκτός (κροταφικά) της αρτηρίας μέσα στο οπτικό νεύρο. Η φλέβα διέρχεται διαμέσου του υπαραχνοειδή χώρου, διανύοντας εντός του μεγαλύτερη πορεία σε σχέση με την αρτηρία^{26,29}. Στη συνέχεια η φλέβα διατιτράινει τη σκληρή μήνιγγα σε μεγαλύτερη απόσταση από το βολβό σε σχέση με την αρτηρία και εκβάλλει απευθείας στο σηραγγώδη κόλπο ή στην άνω οφθαλμική φλέβα. Όπως συμβαίνει και στον εγκέφαλο, ο νευροαισθητήριο αμφιβληστροειδής προστατεύεται από τις μακρομοριακές τοξικές ουσίες χάρη στην ύπαρξη ενός φραγμού. Το εξωτερικό 1/3 του νευροαισθητηρίου αμφιβληστροειδή προστατεύεται μέσω των αποφρακτικών ζωνών οι οποίες σφραγίζουν τους χώρους μεταξύ των κυττάρων του μελάγχρου επιθηλίου. Το υπόλοιπο του αμφιβληστροειδή, το οποίο αιματώνεται από την κεντρική αρτηρία, προστατεύεται από παρόμοιες αποφρακτικές ζώνες οι οποίες σφραγίζουν τα διαστήματα μεταξύ των μη θυριδωτών ενδοθηλιακών κυττάρων των τριχοειδών του αμφιβληστροειδή. Στον αμφιβληστροειδή δεν υπάρχουν λεμφαγγεία^{29,30}.

2.ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Η αρτηριακή υπέρταση διαδραματίζει βασικό ρόλο στην παθογένεια της στεφανιαίας νόσου, της καρδιακής ανεπάρκειας, των αγγειακών περιφερικών και εγκεφαλικών επεισοδίων και της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας. Οι καταστάσεις αυτές συνοδεύονται από αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα. Η υπέρταση είναι σήμερα η πιο κοινή και η πιο θανατηφόρα συστηματική πάθηση. Υπολογίζεται ότι σχεδόν ο ένας στους τρεις ενήλικες έχουν οριακή αρτηριακή πίεση (ΑΠ) ή εγκαθιδρυμένη αρτηριακή υπέρταση³¹.

Η επίπτωση της αρτηριακής υπέρτασης αυξάνει με την άνοδο της ηλικίας. Στις μικρότερες ηλικίες είναι συχνότερη στους άνδρες, ενώ στις μεγαλύτερες ηλικίες είναι συχνότερη στις γυναίκες³². Τα θανατηφόρα ή μη, καρδιαγγειακά επεισόδια, όπως οι στηθαγχικές κρίσεις, τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα (η στεφανιαία νόσος είναι κάτι περισσότερο από τα μεμονωμένα επεισόδια) και τα εγκεφαλικά επεισόδια, καθώς κι η νεφρική ανεπάρκεια και η συνολική θνητότητα, αυξάνουν με την άνοδο της ΑΠ, τόσο της συστολικής (ΣΑΠ) όσο και της διαστολικής (ΔΑΠ). Οι συσχετίσεις αυτές είναι ισχυρές, συνεχόμενες, επιβεβαιωμένες, ανεξάρτητες, προγνωστικές και αιτιολογικά σημαντικές³³. Στο γενικό πληθυσμό, ο κίνδυνος είναι μικρότερος στους ενήλικες με ΑΠ <120/80 mmHg. Υψηλότερες τιμές είτε ΣΑΠ είτε ΔΑΠ ή και των δύο, συσχετίζονται με αυξανόμενο κίνδυνο νοσηρότητας, αναπηρίας και θνητότητας. Για κάθε επίπεδο ΔΑΠ, ο κίνδυνος αυξάνει με την αύξηση της ΣΑΠ. Έτσι, σε μεσήλικες και ηλικιωμένους υπερτασικούς, ο κίνδυνος καρδιαγγειακών συμβαμάτων αυξάνει παράλληλα με τις τιμές της ΣΑΠ, άσχετα εάν η ΔΑΠ είναι φυσιολογική ή παθολογική³⁴.

Η βαρύτητα της υπέρτασης εξαρτάται από τις μεγαλύτερες τιμές είτε της ΣΑΠ είτε της ΔΑΠ. Η οριακή ΑΠ συμπεριλαμβάνεται ως κατηγορία, γιατί τα άτομα με τιμές ΑΠ 130-139/85-89 mmHg έχουν αυξημένη πιθανότητα να αναπτύξουν επίσημη υπέρταση κι αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων, συγκριτικά με τα άτομα με μικρότερα επίπεδα ΑΠ. Οι Αμερικάνικες οδηγίες (JNC 7) μετονόμασαν την κατηγορία

αυτή ως προϋπέρταση. Τα άτομα αυτής της κατηγορίας θα πρέπει να παρακολουθούνται συχνά και να δίνονται συμβουλές για αλλαγή του τρόπου ζωής τους, ώστε να μειωθούν τα επίπεδα της ΑΠ³⁵. Όμως, δεν απαιτείται φαρμακευτική θεραπεία, εκτός εάν αλλάξουν στάδιο. Ο καρδιαγγειακός κίνδυνος σχετίζεται ποσοτικά με τα επίπεδα της ΑΠ και το στάδιο υπέρτασης, αλλά εξαρτάται κι από την τυχόν συνύπαρξη άλλων νοσημάτων, βλαβών στα όργανα-στόχους και τη συνάθροιση άλλων παραγόντων κινδύνου. Η ανίχνευση και η ταυτόχρονη αντιμετώπιση των άλλων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου είναι ιδιαίτερα σημαντική στη στρατηγική της θεραπείας του υπερτασικού ασθενούς. Εξάλλου, για κάθε στάδιο υπέρτασης ο συνολικός κίνδυνος πολλαπλασιάζεται σε ασθενείς με ήδη εγκατεστημένες βλάβες στα όργανα-στόχους³⁶. Η απόφαση για την έναρξη θεραπείας εξαρτάται επομένως όχι μόνο από τα επίπεδα της ΑΠ, αλλά και από τη συνύπαρξη άλλων νοσημάτων, παραγόντων κινδύνου και βλαβών στα όργανα στόχους της νόσου.

Ο σκοπός της θεραπείας των υπερτασικών ασθενών είναι η πρόληψη της νοσηρότητας και θνητότητας που σχετίζονται με την αυξημένη ΑΠ, ομαλοποιώντας τα επίπεδα της ΑΠ με τη μικρότερη δυνατή παρέμβαση. Αυτό επιτυγχάνεται διατηρώντας την ΑΠ κάτω των 140/90 mmHg, αλλά και με ταυτόχρονα έλεγχο των τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου. Περαιτέρω μείωση της ΑΠ στα επίπεδα των 130/85 mmHg είναι πολλές φορές επιθυμητή, προσέχοντας όμως πάντα την ομαλή καρδιαγγειακή λειτουργία, ιδίως σε υπερήλικες υπερτασικούς³⁷.

Μέτρηση αρτηριακής πίεσης: Η ΑΠ χαρακτηρίζεται από σημαντικές διακυμάνσεις και ως εκ τούτου η διάγνωση της υπέρτασης θα πρέπει να βασίζεται σε πολλαπλές μετρήσεις της ΑΠ.

Η ΑΠ θα πρέπει να μετράται σε κάθε επίσκεψη με τον ίδιο πάντα τρόπο: μέσος όρος ≥ 2 μετρήσεων (με μεσοδιάστημα 1 min) σε καθιστή, όρθια και ύπτια θέση, χρησιμοποιώντας κατά προτίμηση υδραργυρικό σφυγμομανόμετρο. Η μέτρηση της ΑΠ κατ' οίκον από τον ίδιο τον ασθενή έχει 4 επιπρόσθετα πλεονεκτήματα: 1) διαφοροποίηση μεταξύ σταθερής υπέρτασης

από την υπέρταση "της λευκής μπλούζας" 2) αξιολόγηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία 3) βελτίωση της συμμόρφωσης και 4) δυνητική μείωση των δαπανών³⁸. Η ακρίβεια της συσκευής του ασθενούς θα πρέπει να ελέγχεται περιοδικά, με ταυτόχρονη σύγκριση με τα κλασικό υδραργυρικό σφυγμομανόμετρο.

Η καταγραφή της ΑΠ 24ώρου με περιπατητικό τρόπο (Holter πίεσης) έχει το πλεονέκτημα της καταγραφής της ΑΠ σε πιο ρεαλιστικές συνθήκες και της βελτίωσης της αντίληψης και της συμμόρφωσης του ασθενούς στη θεραπεία. Επιπλέον υπάρχουν βασικές ενδείξεις, ότι οι βλάβες των οργάνων-στόχων σχετίζονται πιο στενά με την 24ωρη ΑΠ, παρά με αυτήν που μετράται στα ιατρείο. Η παρακολούθηση της ΑΠ στον περιπατητικό ασθενή βοηθά και χρησιμοποιείται σε ασθενείς για τους οποίους υπάρχει υποψία υπέρτασης της λευκής μπλούζας, εμφανούς αντίστασης στα φάρμακα, συμπτωμάτων υπότασης υπό αγωγή, επεισοδιακής υπέρτασης και δυσλειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος³⁹. Αν και οι προσεγγίσεις αυτές έχουν σημαντικά πλεονεκτήματα στη διαχείριση του υπερτασικού ασθενούς, υπάρχουν δύο τουλάχιστον σημαντικοί περιορισμοί: Πρώτον, η προγνωστική αξία τους δεν έχει ακόμη εξεταστεί προοπτικά όσον αφορά στη νοσηρότητα και θνητότητα και δεύτερον, συγκρίσεις μεταξύ γενικού πληθυσμού και υπερτασικών ασθενών έχουν δείξει ότι οι τιμές της ΑΠ που λαμβάνονται από κατ' οίκον μετρήσεις ή μέσω Holter πίεσης είναι αρκετά mmHg χαμηλότερες σε σχέση με αυτές που μετρώνται κατά την επίσκεψη του ασθενούς στα ιατρείο.

ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

Η σταδιοποίηση των τιμών της ΑΠ βοηθά στην εκτίμηση της βαρύτητας της νόσου κι επιτρέπει τον ορθολογιστικό προγραμματισμό ελέγχου και αντιμετώπισης. Η συνεκτίμηση με τις βλάβες στα όργανα-στόχους και τις τυχόν συνυπάρχουσες άλλες παθολογικές καταστάσεις καθορίζει το επίπεδο κινδύνου. Οι τιμές της ΑΠ σε όλες τις κατατάξεις, αναφέρονται σε μετρήσεις ιατρείου στη καθιστή θέση. Έτσι, σε όλους τους

ενήλικους οποιαδήποτε τιμή ΑΠ 139/89 mmHg είναι παθολογική κι ονομάζεται υπέρταση. Στις Αμερικάνικες οδηγίες (JNC 7), η υψηλή-φυσιολογική ΑΠ ονομάζεται προϋπέρταση, με στόχο να τονιστεί η κλινική σημασία των οριακών μετρήσεων της ΑΠ και να διαχωριστεί η φυσιολογική από την ιδανική ή ευκτέα ΑΠ⁴⁰.

Η αξιολόγηση της διαγνωσμένης υπέρτασης έχει 4 στόχους: 1) να εντοπίσει βεβαιωμένες αιτίες υπέρτασης 2) να προσδιορίσει τις εξαρτήσεις της νόσου 3) να αξιολογήσει την ύπαρξη και τη βαρύτητα της βλάβης στα όργανα-στόχους και 4) να εντοπίσει άλλους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου ή συνυπάρχουσες διαταραχές. Έτσι, θα πρέπει να λαμβάνονται όλα τα δεδομένα από το κλινικό ιστορικό (ατομικό και οικογενειακό), να γίνεται λεπτομερής κλινική εξέταση, τακτικός εργαστηριακός έλεγχος και άλλες εξειδικευμένες διαγνωστικές παρεμβάσεις, αν θεωρηθούν αναγκαίες (Πίνακας 2-1).

	ΟΡΙΑΚΗ ΑΡΤ. ΠΙΕΣΗ	ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΣΤΑΔΙΟ 1	ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΣΤΑΔΙΟ 2	ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΣΤΑΔΙΟ 3
ΑΛΛΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	ΣΑΠ 130-139 ή ΔΑΠ 85-89	ΣΑΠ 140-159 ή ΔΑΠ 90-99	ΣΑΠ 160-179 ή ΔΑΠ 100-109	ΣΑΠ ≥180 ή ΔΑΠ ≥110
Χωρίς άλλους παράγοντες κινδύνου	ΣΥΝΗΘΗΣ	ΜΙΚΡΟΣ	ΜΕΣΟΣ	ΜΕΓΑΛΟΣ
1-2 παράγοντες κινδύνου	ΜΙΚΡΟΣ	ΜΕΣΟΣ	ΜΕΣΟΣ	ΜΕΓΑΛΟΣ
≥3 ή ΒΟΣ, διαβήτης, νεφρική βλάβη, καρδιαγγειακή νόσος	ΜΕΓΑΛΟΣ	ΜΕΓΑΛΟΣ	ΜΕΓΑΛΟΣ	ΜΕΓΑΛΟΣ

ΣΑΠ = συστολική πίεση, ΔΑΠ = διαστολική πίεση, ΒΟΣ = βλάβη οργάνων-στόχων (υπερτροφία αριστερής κοιλίας, λευκιματουρία, αθηρωμάτωση καρωτίδων ή περιφερικών αρτηριών).

Πίνακας 2-1

Προσδιορισμός του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου ανάλογα με το στάδιο της υπέρτασης και την συνύπαρξη άλλων παραγόντων κινδύνου. (Δ.Θ. Κρεμαστινός. Επίτομη κλινική Καρδιολογία)

Υπέρταση σταδίου 1 και 2: Εάν η ΑΠ παραμένει σε επίπεδα άνω των 140/90 mmHg για ένα διάστημα 3-6 μηνών, παρά την αλλαγή του τρόπου ζωής, θα πρέπει να αποφασιστεί η έναρξη φαρμακευτικής αγωγής, ιδίως σε άτομα με βλάβες στα όργανα-στόχους ή με άλλους παράγοντες κινδύνου. Σε άτομα με μονήρη ήπια αρτηριακή υπέρταση χωρίς άλλα παθολογικά ευρήματα, μερικοί ιατροί δε χορηγούν άμεσα φαρμακευτική αγωγή σε επίπεδα ΑΠ 140-149/90-94 mmHg. Στους ασθενείς αυτούς συνιστάται παρακολούθηση ανά τρίμηνο, για διαπίστωση τυχόν αύξησης της ΑΠ ή εμφάνισης καρδιαγγειακών αλλαγών. Δεδομένα από κλινικές μελέτες, όμως, έδειξαν ότι θα πρέπει να εφαρμόζεται φαρμακευτική θεραπεία πριν από την εκδήλωση βλαβών στα όργανα-στόχους⁴¹.

Η έναρξη φαρμακευτικής αγωγής σε ασθενείς με υπέρταση σταδίου 1 και 2 είναι συνήθως μονοθεραπεία. Η εξατομίκευση της αγωγής συνιστάται σε κάθε περίπτωση, όπου θα πρέπει να συνεκτιμώνται όλα τα προσιτά κλινικά δεδομένα. Οι ομάδες των φαρμάκων που συνιστώνται για την έναρξη φαρμακευτικής αγωγής είναι τα διουρητικά, οι β-αναστολείς, οι ανταγωνιστές ασβεστίου, οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (ΑΜΕΑ) ή οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης (ΑΥΑ). Από τις φαρμακευτικές αυτές ομάδες, τα διουρητικά κι οι β-αναστολείς έχουν δείξει μείωση της καρδιαγγειακής θνησιμότητας σε παλαιότερες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, ενώ δεν υπάρχουν ακόμη επιβεβαιωμένα στοιχεία για τις άλλες ομάδες, που είναι και σχετικά νεότερες. Όμως, η μελέτη LIFE έδειξε μείωση των εγκεφαλικών επεισοδίων κατά 25% περισσότερο με αντιϋπερτασική αγωγή με ΑΥΑ, συγκριτικά με β-αναστολέα. Στην μελέτη ALLHAT, το θεραπευτικό σκέλος με α-αναστολείς διεκόπη πρόωμα, γιατί έδειξε αύξηση της ανάπτυξης καρδιακής ανεπάρκειας. Έτσι σήμερα, οι α-αναστολεις δε συνιστώνται για την έναρξη αντιϋπερτασικής μονοθεραπείας⁴². Επίσης, τα άμεσα αγγειοδιασταλτικά, τα κεντρικά συμπαθητικολυτικά (α2 αγωνιστές) και οι περιφερικοί αδρενεργικοί αναστολείς δε συνιστώνται για την έναρξη αντιϋπερτασικής αγωγής ή για μονοθεραπεία λόγω ενεργοποίησης του συμπαθητικού,

κατακράτηση υγρών και εμφάνισης ανεπιθύμητων δράσεων σε πολλούς ασθενείς.

Εάν μετά από 1-3 μήνες θεραπείας η αποτελεσματικότητα της αρχικής αγωγής δεν είναι ικανοποιητική, ο ασθενής έχει καλή συμμόρφωση και δεν αναφέρει ανεπιθύμητες δράσεις ή παρενέργειες, θα πρέπει είτε να αυξηθεί η δόση του φαρμάκου είτε να αντικατασταθεί με φάρμακα άλλης κατηγορίας είτε να προστεθεί φάρμακο άλλης ομάδας. Ο συνδυασμός αντιϋπερτασικών φαρμάκων με διαφορετικό τρόπο δράσης συχνά επιτυγχάνει την ομαλοποίηση της ΑΠ με μικρές δόσεις και, επομένως, την ελαχιστοποίηση των δοσοεξαρτώμενων ανεπιθύμητων δράσεων. Εάν η προσθήκη δεύτερου φαρμάκου έχει σημαντικά ευεργετικά αποτελέσματα, θα πρέπει να γίνει προσπάθεια απόσυρσης του πρώτου φαρμάκου, δοθέντος ότι όλα τα φάρμακα ομαλοποιούν την ΑΠ στους μισούς σχεδόν ασθενείς.

Μετά την επίτευξη των στόχων για την ΑΠ και τη σταθεροποίηση του είδους και της δοσολογίας της φαρμακευτικής αγωγής, η αλλαγή σε έτοιμους φαρμακευτικούς συνδυασμούς, όταν υπάρχουν, μπορεί να βελτιώσει ακόμα περισσότερο και μακροπρόθεσμα τη συμμόρφωση των ασθενών.

Υπέρταση σταδίου 3 και κακοήθης υπέρταση: Σε ασθενείς με επίπεδα $ΑΠ \geq 180/110$ mmHg, αν και σε ένα μικρό ποσοστό απαντούν σε μονοθεραπεία, συχνά απαιτείται η προσθήκη δεύτερου και τρίτου διαφορετικού φαρμάκου. Επί αστοχίας ομαλοποίησης της ΑΠ, τα μεσοδιαστήματα μεταξύ των αλλαγών του θεραπευτικού σχήματος θα πρέπει να μειώνονται, ενώ οι μέγιστες δόσεις των επιμέρους φαρμάκων να αυξάνονται. Σε μερικούς ασθενείς είναι αναγκαία η έναρξη θεραπείας με συνδυασμό φαρμακευτικής αγωγής. Ασθενείς με τιμές διαστολικής $ΑΠ \geq 120$ mmHg, απαιτούν άμεση έναρξη φαρμακευτικής αγωγής ή και εισαγωγή σε νοσοκομείο, όταν διαπιστώνονται σημαντικές βλάβες στα όργανα-στόχους⁴³.

ΕΙΔΙΚΕΣ ΜΟΡΦΕΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

Ανθιστάμενη υπέρταση: Θεωρείται η υπέρταση ενός ασθενούς με καλή συμμόρφωση, όταν η ΑΠ του δε μπορεί να

μειωθεί $<160/110$ mmHg με ικανοποιητικές δόσεις τριπλής φαρμακευτικής αγωγής και με τιμές ΑΠ πριν την αγωγή $>180/115$ mmHg. Εάν οι τιμές της ΑΠ πριν την αγωγή ήταν $<180/115$ mmHg, τότε ως αντίσταση στην αγωγή ορίζεται η αστοχία ομαλοποίησης της ΑΠ ($<140/90$ mmHg) με τριπλή αγωγή. Στους ηλικιωμένους υπερτασικούς ασθενείς με μεμονωμένη συστολική υπέρταση, αντίσταση θεωρείται η αποτυχία της τριπλής αντιυπερτασικής αγωγής να μειώσει τη συστολική ΑΠ <170 mmHg, (αν οι τιμές της συστολικής ΑΠ πριν την αγωγή ήταν >200 mmHg) ή <160 mmHg, (εάν οι τιμές της συστολικής ΑΠ πριν την αγωγή ήταν 160-200 mmHg).

Εάν στους ασθενείς με ανθιστάμενη υπέρταση, δεν είναι δυνατό να επιτευχθεί ομαλοποίηση της ΑΠ χωρίς μη ανεκτές ανεπιθύμητες δράσεις των φαρμάκων, ακόμη και η σχετικά μικρή πτώση της ΑΠ μπορεί να συμβάλλει στη μείωση της θνητότητας.

Μεμονωμένη συστολική υπέρταση: Ορίζεται ως ΣΑΠ >160 mmHg και ΔΑΠ <90 mmHg. Η συχνότητά της συνδέεται στενά με την ηλικία: περίπου 5% σε πληθυσμούς 60-69 ετών, 10% για τις ηλικίες 70-79 ετών και $>20\%$ για τα άτομα άνω των 80 ετών. Είναι πιο συνηθισμένη στις γυναίκες ιδίως στις παχύσαρκες. Η απώλεια ελαστικότητας των μεγάλων αρτηριών λόγω προχωρημένης ηλικίας κι αθηροσκλήρυνσης επιτείνουν τη ΣΑΠ, ενώ η έλλειψη της ελαστικής επανάκαμψης στη φάση της διαστολής προκαλεί τεχνητή μείωση της ΔΑΠ⁴⁴. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της πίεσης παλμού και την αυξημένη αντίσταση στην εξώθηση της αριστερής κοιλίας, που οδηγεί σε υπερτροφία της και αυξημένη πίεση τριβής στις αρτηρίες. Η αύξηση του συνολικού όγκου του αίματος λόγω κατακράτησης νατρίου, η έλλειψη ευαισθησίας των τασεοϋποδοχέων και η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία μπορεί να αυξήσουν περαιτέρω τη μέγιστη τιμή της ΣΑΠ. Η παρουσία λοιπόν μεμονωμένης συστολικής υπέρτασης όχι μόνον υποδεικνύει την παρουσία υπέρτασης αλλά και την παρουσία αγγείων που νοσούν κι έτσι η πρόγνωση είναι χειρότερη. Πρόσφατες μελέτες υποδηλώνουν ότι η μεμονωμένη συστολική υπέρταση αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο θανατηφόρας στεφανιαίας νόσου, εγκεφαλικού

επεισοδίου, καρδιαγγειακής νόσου και θανάτων από κάθε αιτία, σε άνδρες και γυναίκες, ενώ είναι ισχυρότερος παράγοντας πρόγνωσης μελλοντικού εγκεφαλικού επεισοδίου από ό,τι η ΔΑΠ. Σε μια 4ετή προοπτική μελέτη παρατηρήθηκε σημαντική, ανεξάρτητη και προοδευτική σχέση μεταξύ της αύξησης του μέσου και μέγιστου πάχους του έσω-μέσου χιτώνα της καρωτίδας και της ΣΑΠ, μετά από διόρθωση για τους άλλους παράγοντες κινδύνου για αθηροσκλήρυνση⁴⁵.

Τα διουρητικά έχουν αποδειχθεί σε τυχαιοποιημένες μελέτες ότι είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικά στη θεραπεία της μεμονωμένης συστολικής υπέρτασης. Αυξάνουν τη διατασιμότητα της αορτής, βοηθούν στον έλεγχο της καρδιακής ανεπάρκειας και μειώνουν τον κίνδυνο εκδήλωσης καρδιακής ανεπάρκειας. Οι ΑΜΕΑ και οι ανταγωνιστές ασβεστίου αυξάνουν επίσης τη διατασιμότητα και αποτελούν χρήσιμη εναλλακτική θεραπεία μετά τα διουρητικά. Λογικές εναλλακτικές θεραπείες αποτελούν και άλλοι, μακρύτερης δράσης ανταγωνιστές ασβεστίου που δεν προκαλούν αντανεκλαστικές αυξήσεις στο συμπαθητικό τόνο, όπως η διλτιαζέμη ή κυρίως η βεραπαμίλη. Η ΣΑΠ στόχος θα πρέπει να είναι <140 mmHg και η ΑΠ πρέπει πάντα να μετράται και στην όρθια θέση, καθώς οι ηλικιωμένοι ασθενείς έχουν συχνά ορθοστατική υπόταση.

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Ο καθορισμός του κινδύνου ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου σε έναν υπερτασικό ασθενή δε βασίζεται μόνο στα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης αλλά και στην ύπαρξη ή όχι βλαβών στα όργανα-στόχους ή στην παρουσία άλλων παραγόντων κινδύνου. Η παρουσία αυτών των παραγόντων μεταβάλλει ανεξάρτητα τον κίνδυνο μετέπειτα κλινικής καρδιαγγειακής νόσου. Βάσει αυτής της αξιολόγησης οι ασθενείς χωρίζονται σε διαφορετικές ομάδες κινδύνου.

Η ομάδα κινδύνου Α περιλαμβάνει ασθενείς με υψηλή-φυσιολογική ΑΠ ή υπέρταση σταδίου 1, 2 ή 3 που δεν έχουν κλινική καρδιαγγειακή νόσο, βλάβη στα όργανα-στόχους ή

άλλους παράγοντες κινδύνου. Εδώ, ο κίνδυνος για μείζον καρδιαγγειακό συμβάν τα επόμενα 5 χρόνια είναι <5%⁴⁵.

Η ομάδα κινδύνου Β περιλαμβάνει τους ασθενείς που έχουν υπέρταση χωρίς κλινική καρδιαγγειακή νόσο ή βλάβη στα όργανα-στόχους, αλλά έχουν έναν ή περισσότερους από τους παράγοντες κινδύνου που αναφέρθηκαν παραπάνω. Ο κίνδυνος για μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα κατά τα επόμενα 5 χρόνια είναι περίπου 10%^{45,46}.

Η ομάδα κινδύνου Γ περιλαμβάνει ασθενείς με υπέρταση που έχουν παρουσιάσει κλινική καρδιαγγειακή νόσο ή βλάβη στα όργανα-στόχους ή/και σακχαρώδη διαβήτη, με ή χωρίς άλλους παράγοντες κινδύνου. Ο κίνδυνος για την εμφάνιση μείζονος καρδιαγγειακού συμβάματος στα επόμενα 5 χρόνια είναι περίπου 15-20%⁴⁶.

* ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	* ΥΠΟΚΛΙΝΙΚΗ ΒΛΑΒΗ ΟΡΓΑΝΩΝ-ΣΤΟΧΩΝ	* ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ Ή ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ
• Οικογενειακό ιστορικό πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου (Α < 55 έτη, Γ < 65) • Ηλικία (Α > 55 έτη, Γ > 65) • Μεγάλη διαφορική πίεση (στους ηλικιωμένους) • Κάπνισμα • LDL-χοληστερόλη (> 130 mg/dl) • HDL-χοληστερόλη (Α < 40, Γ < 45 mg/dl) • Τριγλυκερίδια (> 150 mg/dl) • Σάκχαρο νηστείας (> 100 mg/dl) • Παθολογική ανοχή γλυκόζης • Περίμετρος μέσης Α > 102, Γ > 88 cm	• Υπερτροφία αριστεράς κοιλίας (σε ΗΚΓ ή υπερηχογράφημα) • Πάχυνση τοιχώματος καρωτίδας ή πλάκα • Αύξηση κνημοβραχιόνιου δείκτη • Μικρή αύξηση κρεατινίνης ή μείωση σπειραματικής διήθησης	• Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ισχαιμικό, αιμορραγικό, ή παροδικό) • Καρδιακή νόσος (έμφραγμα μυοκαρδίου, στηθάγχη, επαναγγείωση στεφανιαίων, καρδιακή ανεπάρκεια) • Χρόνια νεφρική νόσος • Περιφερική αρτηριοπάθεια • Αμφιβληστροειδοπάθεια σταδίου III (αιμορραγίες και εξιδρώματα) ή IV (οίδημα θηλής)

Πίνακας 2-2

Παράγοντες που επηρεάζουν την πρόγνωση. (Δ.Θ. Κρεμαστινός. Επίτομη κλινική Καρδιολογία)

ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Η δευτεροπαθής υπέρταση μπορεί να οφείλεται σε: νεφρική παρεγχυματική νόσο, νεφραγγειακή υπέρταση, φαιοχρωμοκύττωμα, σύνδρομο Cushing, πρωτοπαθή αλδοστερονισμό, κύηση, υπερπαραθυρεοειδισμό, υποθυρεοειδισμό, υπερθυρεοειδισμό, στένωση του ισθμού της αορτής αλλά και αίτια όπως οξύ στρές και άγχος, υπνική άπνοια, υπογλυκαιμία, αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση και κρίσεις πανικού.

Νεφραγγειακή υπέρταση: Στην πλειοψηφία των ασθενών με νεφραγγειακή υπέρταση, ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα χαρακτηριστικά μπορεί να είναι παρόντα:

- Έναρξη της αρτηριακής υπέρτασης πριν από την ηλικία των 30 χρόνων ή μετά την ηλικία των 50 χρόνων.
- Συστολικό φύσημα πλαγίως της μέσης γραμμής, αμέσως κάτω από το θωρακικό τόξο στο επιγάστριο.
- Γρήγορη πρόοδος της βαρύτητας της αρτηριακής υπέρτασης.
- Πτωχή ανταπόκριση στα περισσότερα αντιϋπερτασικά φάρμακα.
- Γρήγορη πρόοδος της νεφρικής ανεπάρκειας μετά τη χρήση ΑΜΕΑ, συνήθως προαναγγέλλει την παρουσία αμφοτερόπλευρης στένωσης των νεφρικών αρτηριών ή στένωσης της νεφρικής αρτηρίας σε μονήρη νεφρό⁴⁷.

Και στις δύο περιπτώσεις, η νεφρική κυκλοφορία εξαρτάται κριτικά από τα υψηλά επίπεδα αγγειοτασίνης 2. Τα επίπεδα αυτά μειώνονται από τον ΑΜΕΑ και η νεφρική παροχή μειώνεται σημαντικά.

Στους νεαρότερους ασθενείς, και ιδίως στις γυναίκες, η ινομυώδης δυσπλασία είναι η πιο συχνή μορφή νεφραγγειακής νόσου. Στους περισσότερους ηλικιωμένους, οι αθηρωματικές πλάκες είναι η πιο συχνή αιτία.

Σε μερικούς ασθενείς, η νεφραγγειακή υπέρταση σε κλινικό επίπεδο δε μπορεί να διαφοροδιαγνωσθεί από την πρωτοπαθή υπέρταση. Αν δεν γίνει η σωστή διάγνωση σε τέτοιους ασθενείς, αρκεί απλώς να μπορεί να ρυθμιστεί καλά η αρτηριακή υπέρταση και οι συνήθεις δείκτες νεφρικής λειτουργίας να παραμένουν φυσιολογικοί⁴⁸. Εκείνοι με τα χαρακτηριστικά στοιχεία που αναφέρθηκαν θα πρέπει να διερευνηθούν για την παρουσία νεφραγγειακής υπέρτασης. Όσο πιο χαρακτηριστικά είναι τα ευρήματα, τόσο πιο ουσιώδης γίνεται η κατάλληλη διαγνωστική εξέταση, νεφρική αρτηριογραφία. Τα επίπεδα της ρενίνης πλάσματος 60 min μετά τη χορήγηση 50 mg καπτοπρίλης μπορεί να είναι το πιο εύκολο screening test.

Η φαρμακευτική αγωγή, ακόμη και αν είναι επιτυχής στη ρύθμιση της αρτηριακής υπέρτασης, δε μπορεί να αναστείλει την πρόοδο της νεφρικής ατροφίας. Η χειρουργική διόρθωση είναι προτιμότερη, ιδίως σε νεαρούς ασθενείς⁴⁹. Η διαδερμική αγγειοπλαστική χρησιμοποιείται ευρέως ως αρχική θεραπεία, ιδίως σε μη χειρουργικούς ασθενείς. Παρόλα αυτά, η μακροπρόθεσμη εξάλειψη της αρτηριακής υπέρτασης επιτυγχάνεται σε περίπου το 1/3 μόνο των ασθενών αυτών. Η επέμβαση μπορεί να επαναληφθεί σε εκείνους που ανταποκρίνονται, αλλά η αρτηριακή υπέρταση επανεμφανίζεται.

Νεφρική παρεγχυματική νόσος: Ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών, περίπου 10%, που αρχίζουν με πρωτοπαθή αρτηριακή υπέρταση αναπτύσσουν προοδευτική νεφροσκλήρυνση και καταλήγουν σε χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Αυτή η πορεία είναι πιο συχνή μεταξύ των μαύρων υπερτασικών ασθενών, των διαβητικών και των ασθενών με κακώς ρυθμιζόμενη ΑΠ.

Καθώς η νεφρική λειτουργία χειροτερεύει, η αρτηριακή υπέρταση γίνεται όλο και πιο εμφανής και έτσι είναι παρούσα σε περίπου 85% των ατόμων με νεφρική νόσο τελικού σταδίου. Σε τέτοιους ασθενείς μπορεί να μην είναι δυνατό να ξεχωρίσουμε

την αιτία από το αποτέλεσμα. Η νεφρική λειτουργία συνήθως είναι φυσιολογική στην πλειοψηφία των υπερτασικών ατόμων στους οποίους η ΑΠ είναι καλά ρυθμισμένη, ενώ η νεφρική δυσλειτουργία (πρωτεϊνουρία, αυξημένη κρεατινίνη ορού, μειωμένη GFR) είναι εμφανής, ακόμη και χωρίς σημαντική υπέρταση στους περισσότερους ασθενείς με νεφρική αιτία⁵⁰.

Η ΑΠ τείνει να αυξάνεται καθώς η νεφρική λειτουργία επιδεινώνεται, κυρίως από την αδυναμία των ασθενούντων νεφρών να αποβάλλουν νάτριο και νερό. Σε μερικούς ασθενείς είναι υπεύθυνη η υπερέκκριση ρενίνης, όπως και η απουσία φυσιολογικών νεφρικών αγγειοδιασταλτικών ορμονών. Όλες οι μορφές προοδευτικής νεφρικής νόσου μπορεί να οδηγήσουν σε αρτηριακή υπέρταση περιλαμβανομένων της πολυκυστικής νόσου, της νεφροπάθειας από αναλγητικά, της αγγειίτιδας, της πυελονεφρίτιδας και της διαβητικής νεφροπάθειας.

3. ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΗ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΠΑΘΕΙΑ

Η κακοήθης και η χρόνια συστηματική υπέρταση μπορεί να έχουν οξείες και χρόνιες υπερτασικές επιπτώσεις στον αμφιβληστροειδή αναλόγως. Η εμπλοκή των οφθαλμών στα πλαίσια της συστηματικής υπέρτασης περιγράφηκε αρχικά από τον Liebreich το 1859. Ο Hayreh μεταξύ του 1970 και 1980 μελέτησε τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς και περιέγραψε τα κλινικά ευρήματα μετά από παρατηρήσεις σε ανθρώπους και εργασίες σε πειραματόζωα. Βασικά τα αποτελέσματα της υπέρτασης στους οφθαλμούς απορρέουν από τις επιδράσεις της υψηλής πίεσης στα οφθαλμικά αγγεία^{51,5}.

Οι αλλαγές στα αγγεία των ματιών μπορεί ενδεχομένως να αποτελούν πολύ πρώιμα ευρήματα σε έναν φαινομενικά ασυμπτωματικό ασθενή. Σε αυτή την περίπτωση ο ασθενής πρέπει να παραπεμφθεί για περαιτέρω διερεύνηση της συστηματικής του κατάστασης^{5,52}. Η γρήγορη και ακριβής διάγνωση, ιδιαίτερα της κακοήθους υπέρτασης, είναι απαραίτητη για να αποφευχθούν εκτεταμένες οφθαλμικές αλλά και συστηματικές βλάβες. Στην περίπτωση που διαπιστωθεί η τελευταία, απαιτείται ενημέρωση του ασθενούς, τροποποίηση της διατροφής και της άσκησής του, αλλά και σωστή φαρμακευτική αγωγή.

Σύμφωνα με τον Spencer, η φυσιολογική αντανάκλαση των αμφιβληστροειδικών αγγείων προέρχεται από την διεπαφή μεταξύ της στήλης του αίματος και του τοιχώματος των αγγείων. Αρχικά, το αυξημένο πάχος του αγγειακού τοιχώματος προξενεί άμβλυνση της αντανάκλασης. Όσο η αρτηριοσκλήρυνση προχωρεί, τα αγγεία αποκτούν ένα κοκκινωπό-καφέ χρώμα⁵³. Αυτό ονομάζεται χαλκόχροη εμφάνιση των αγγείων.

Η εκτεταμένη σκλήρυνση των αγγείων οδηγεί σε αυξημένη οπτική πυκνότητα των αμφιβληστροειδικών αγγείων. Αυτό κατά τη βυθοσκόπηση δίνει μια εικόνα εγκολεασμού⁵⁴. Όταν προσβληθεί η πρόσθια επιφάνεια των αγγείων αυτά αποκτούν μια αργυρόχροη εμφάνιση.

Στην περίπτωση που έχουμε αυξημένη πίεση που επιμένει χρονίως, παρατηρείται γενικευμένος αγγειόσπασμος και στένωση

των αγγείων. Όταν υπάρχει αυξημένη πίεση στην κεντρική οφθαλμική αρτηρία είτε στα αρτηριόλια, το αποτέλεσμα είναι η στένωση των τελευταίων⁵⁵.

Στις περιπτώσεις της αρτηριοσκληρύωσης, η φλέβα πιέζεται από το παχύ τοίχωμα της αρτηρίας μέσα στο κοινό περιαγγειακό έλυτρο της αρτηριοφλεβικής διασταύρωσης και φαίνεται οφθαλμοσκοπικά να παρουσιάζει διακοπή στην πορεία της (“nicking”)⁵⁶. Η πίεση των αμφιβληστροειδικών φλεβών από τις υπερκείμενες αρτηρίες είναι γνωστή ως σημείο Salus-Gunn και ποικίλλει σε βαρύτητα ανάλογα με τη βαρύτητα των αρτηριοσκληρωτικών διαταραχών.

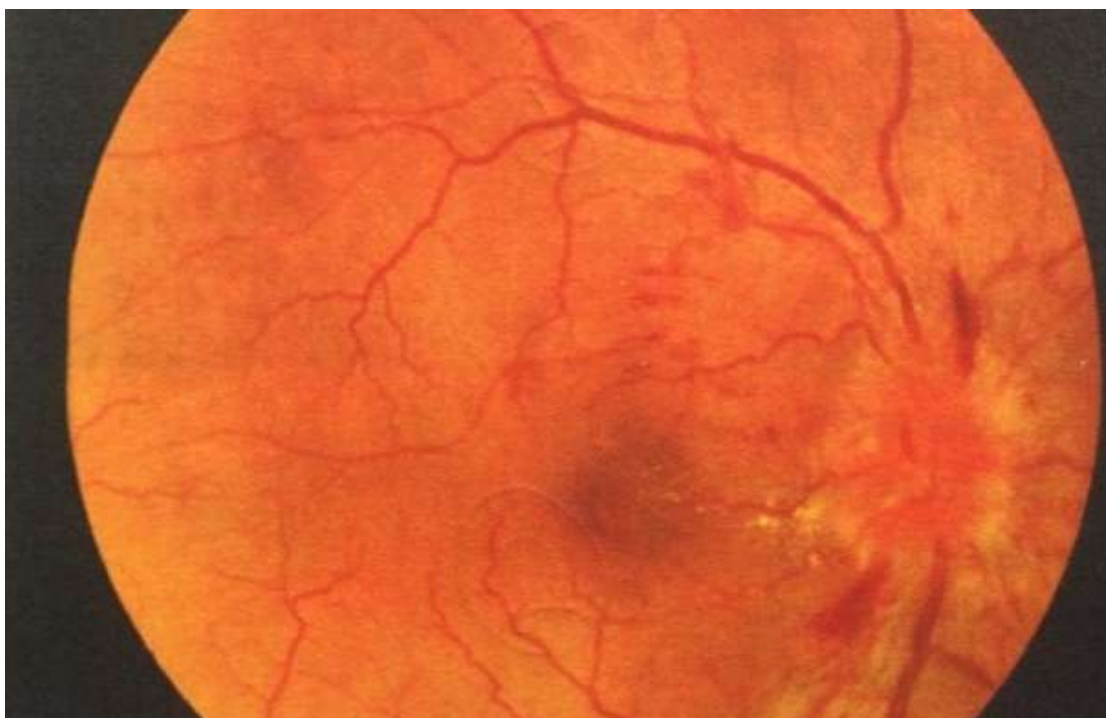
ΚΑΚΟΗΘΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Οι αλλαγές στην οξεία φάση της υπέρτασης αφορούν κυρίως τα τελικά αρτηρίδια παρά το κύριο σώμα τους. Επιδράσεις στο τελευταίο, παρατηρούνται κυρίως στην χρόνια υπέρταση.

Η πιο πρώιμη μεταβολή στην οξεία υπερτασική κρίση είναι η ανάπτυξη σκληρών εξιδρωμάτων είτε ακριβώς δίπλα στο τοίχωμα των αμφιβληστροειδικών αρτηριδίων (“focal intraretinal periarterioral transudates”) είτε στην περιοχή της ωχράς (“macular star”) (Εικόνα 3-1). Τα σκληρά εξιδρώματα είναι υπερφθορίζοντα και εμφανίζουν διαρροή στη φλουοροαγγειογραφία^{5,57}.

Στην κακοήθη υπέρταση έχουμε επίσης την ανάπτυξη βαμβακόμορφων αλλοιώσεων στη στιβάδα των νευρικών ινών. Αυτές διαρκούν περίπου 3-6 εβδομάδες πριν εξαφανιστούν. Στην φλουοροαγγειογραφία εμφανίζουν υποφθορισμό.

Στις βαριές περιπτώσεις χρόνιας υπέρτασης μπορεί να παρατηρηθεί διάσπαση του έσω αιματοαμφιβληστροειδικού φραγμού με αποτέλεσμα την ανάπτυξη μικροανευρυσματίων όπως και επιπολής και εν τω βάθει ενδοαμφιβληστροειδικών αιμορραγιών⁵⁸. Σε πολύ βαριές περιπτώσεις μπορεί να υπάρχει ανάπτυξη οιδήματος της οπτικής θηλής (υπερτασική οπτική νευροπάθεια) (Εικόνα 3-1). Σε σπάνιες περιπτώσεις χρόνιας υπέρτασης είναι δυνατόν να παρατηρηθούν ταινίες του Siegrist



Εικόνα 3-1

Φωτογραφία βυθού δεξιού και αριστερού οφθαλμού σε ασθενή με κακοήγη υπέρταση. Βλέπουμε μικροανευρύσματα, ενδοαμφιβληστροειδικές αιμορραγίες, σημεία Salus-Gunn, οίδημα οπτικής θηλής καθώς και ωχρικό αστέρα.





Εικόνα 3-2

Φλουοροαγγειογραφία αριστερού οφθαλμού σε ασθενή με κακοήγη υπέρταση. Μικροανευρύσματα, ενδοαμφιβληστροειδικές αιμορραγίες, οίδημα οπτικής θηλής. (Ι.Δ. Λαδάς. Αγγειακές παθήσεις αμφιβληστροειδούς)

που οφείλονται σε υπερπλασία του μελάγχρου επιθηλίου πάνω από κάποια χοριοειδική αρτηρία με έντονες αρτηριοσκληρυντικές διαταραχές^{5,59}. Οι αλλοιώσεις αυτές φαίνονται σαν γραμμοειδείς εναποθέσεις μελαγχρωστικής που ακολουθούν την πορεία των μεγάλων χοριοειδικών αγγείων.

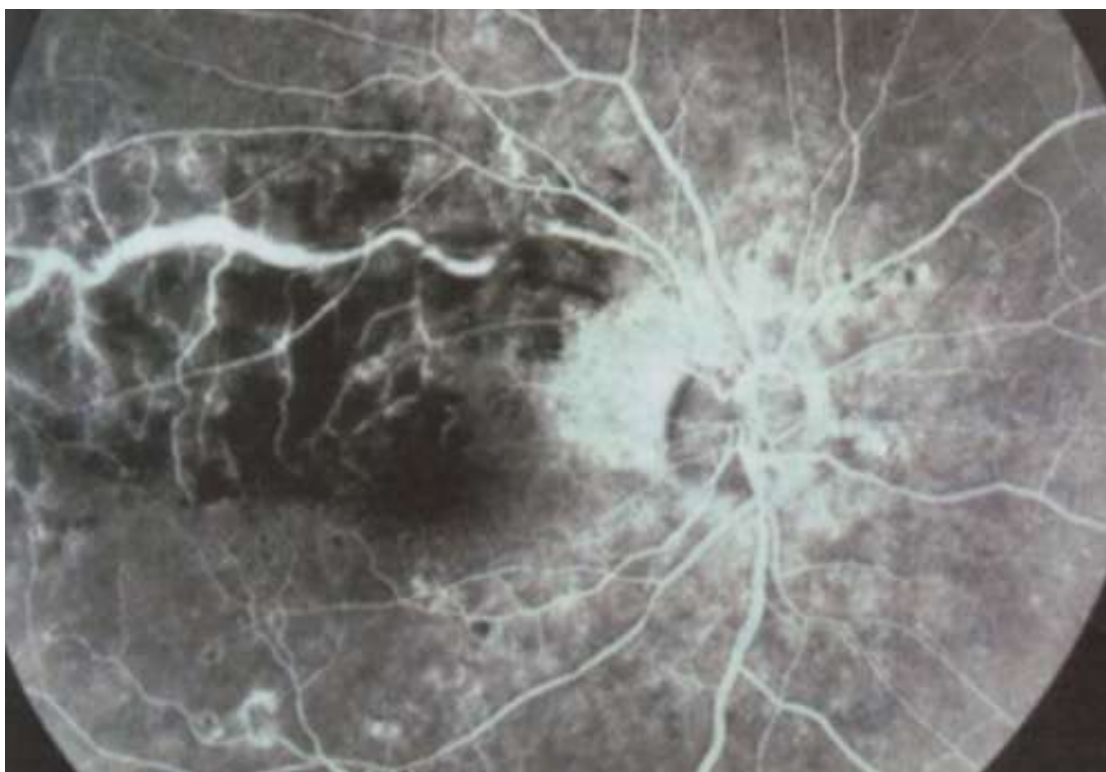
Τα αποτελέσματα της υπέρτασης στο χοριοειδές σχετίζονται με την διαφοροποίηση της χοριοειδικής αγγειακής κυκλοφορίας σε σύγκριση με την αμφιβληστροειδική κυκλοφορία⁶⁰. Η συμπαθητική νεύρωση των τελικών αρτηριδίων τα καθιστά πιο ευαίσθητα στην αγγειοσύσπαση. Διάσπαση του αιματοαμφιβληστροειδικού φραγμού και της ακεραιότητας των αρτηριδίων, τα καθιστά εύκολη δίοδο για τα μακρομόρια. Η υπερτασική χοριοειδοπάθεια



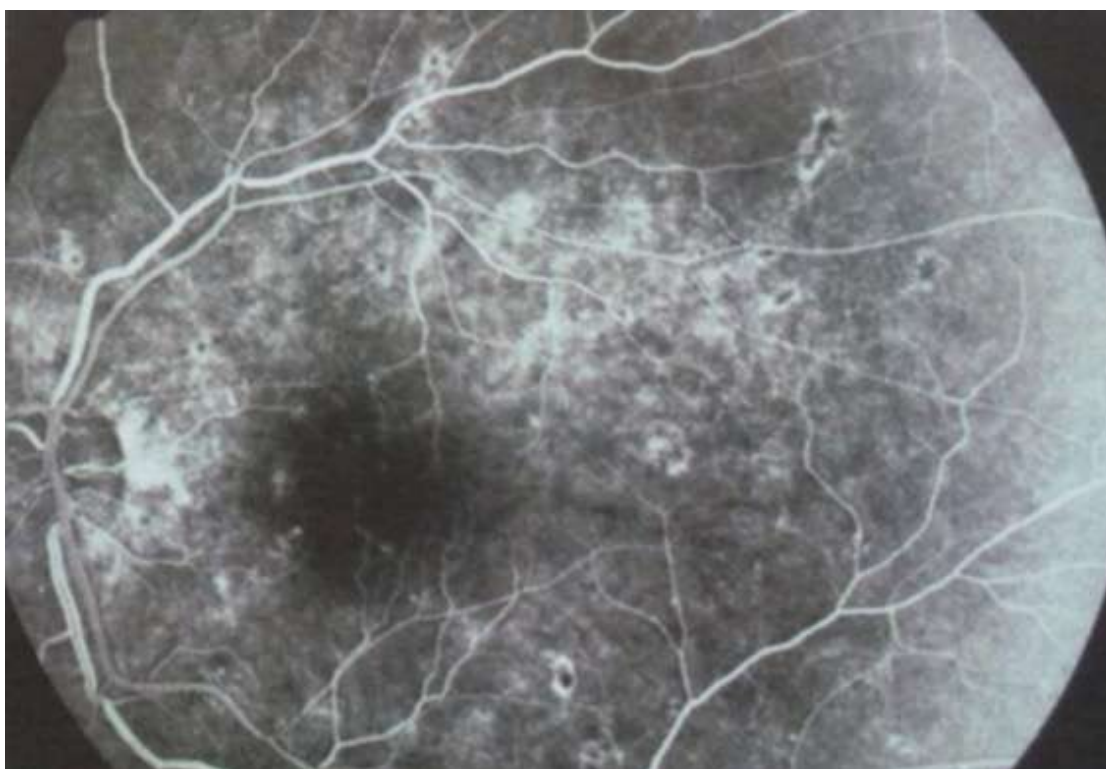
A



B



Γ



Δ

Εικόνα 3-3

A.) Πρόσφατη απόφραξη άνω κροταφικής φλέβας. B.) Σημεία Salus-Gunn, μικροανευρύσματα. Γ,Δ.) Elshnig spots. (Ι.Δ. Λαδάς. Αγγειακές παθήσεις αμφιβληστροειδούς)

χαρακτηρίζεται από την ανάπτυξη πολυάριθμων εστιών χοριοειδικής ισχαιμίας οι οποίες φαίνονται οφθαλμοσκοπικά σαν εν τω βάθει βαμβακόμορφες αλλοιώσεις, καθώς και από την ανάπτυξη εστιών ορώδους υπέγερσης του αμφιβληστροειδούς που είναι δυνατόν να οδηγήσουν στην ανάπτυξη εκτεταμένης εξιδρωματικής αποκόλλησης^{61,5}.

Μετά τη θεραπευτική αντιμετώπιση του ασθενούς και την επάνοδο της αρτηριακής πίεσης στα φυσιολογικά επίπεδα, οι αμφιβληστροειδικές και χοριοειδικές αλλοιώσεις παρουσιάζουν πλήρη βαθμιαία υποστροφή. Μοναδικό οφθαλμοσκοπικό εύρημα που υποδηλώνει την προηγηθείσα υπερτασική κρίση είναι η πιθανή παρουσία των κηλίδων του Elschnig⁶². Οι αλλοιώσεις αυτές αναπτύσσονται μετά την υποχώρηση των ισχαιμικών εστιών του χοριοειδούς και οφείλονται στη σύστοιχη ατροφική εκφύλιση του μελάγχρου επιθηλίου. Οφθαλμοσκοπικά μοιάζουν με μικρές χοριοαμφιβληστροειδικές ουλές, οι οποίες εμφανίζονται στο κέντρο τους στικτές εναποθέσεις μελαγχρωστικής.

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Η σχέση ανάμεσα στην αρτηριοσκλήρυνση και στην υπέρταση είναι πολύπλοκη. Καθεμία από αυτές είναι δυνατόν να παρατηρηθεί ανεξάρτητα από την άλλη. Ωστόσο, η παρουσία οποιασδήποτε από τις δύο αποτελεί ισχυρότατο προδιαθεσικό παράγοντα για την ανάπτυξη της άλλης. Όταν οι δύο καταστάσεις συνυπάρχουν δημιουργείται φαύλος κύκλος όπου η πρώτη προκαλεί συνεχή επιδείνωση της άλλης και αντίστροφα. Η τελευταία περίπτωση είναι και η πιο συνήθης.

Το πιο διαδεδομένο σύστημα ταξινόμησης της υπερτασικής αμφιβληστροειδοπάθειας είναι η τροποποιημένη ταξινόμησή της κατά **Keith-Wagener-Barker**⁶³. Αυτή έχει ως εξής:

- Στάδιο 1: Ήπια σύσπαση των αρτηριδίων, ήπιες αρτηριοσκληρυντικές διαταραχές, ασυμπτωματική υπέρταση.
- Στάδιο 2: Έντονη σύσπαση των αρτηριδίων, έντονες

αρτηριοσκληρυντικές διαταραχές, σημεία διασταύρωσης, περιοδικά υψηλή συστηματική πίεση, συμπτωματική υπέρταση.

- Στάδιο 3: Αλλοιώσεις σταδίου 2 συνοδευόμενες από μικροανευρύσματα, αιμορραγίες, βαμβακόμορφες αλλοιώσεις, αμφιβληστροειδικό οίδημα, σκληρά εξιδρώματα. Περιοδικά υψηλή συστηματική πίεση συνοδευόμενη από πονοκεφάλους ή και ιλίγγους. Εμπλοκή της καρδιακής και νεφρικής λειτουργίας.
- Στάδιο 4: Αλλοιώσεις σταδίου 3 και οίδημα οπτικής θηλής. Υψηλή συστηματική πίεση που επιμένει, απώλεια βάρους, δύσπνοια συμπληρωματικά στα συστηματικά συμπτώματα του σταδίου 3.

Ταξινόμηση αμφιβληστροειδικών αλλαγών υπέρτασης κατά **Scheie**:

- Στάδιο 0: Φυσιολογικός βυθός.
- Στάδιο 1: Ήπια σύσπαση των αρτηριδίων.
- Στάδιο 2: Έντονη σύσπαση των αρτηριδίων.
- Στάδιο 3: Αλλοιώσεις του σταδίου 2 + μικροανευρυσμάτια +/- αιμορραγίες +/- βαμβακόμορφες αλλοιώσεις.
- Στάδιο 4: Αλλοιώσεις του σταδίου 3 + αμφιβληστροειδικό οίδημα +/- σκληρά εξιδρώματα +/- οίδημα οπτικής θηλής.

Ταξινόμηση αμφιβληστροειδικών διαταραχών αρτηριοσκλήρυνσης κατά **Scheie**:

- Στάδιο 0: Φυσιολογικός βυθός.



Εικόνα 3-4

Υπερτασική αμφιβληστροειδοπάθεια σταδίου 3 κατά Keith-Wagener- Barker ή σταδίου 4 κατά Scheie. Σημεία διασταύρωσης, ενδοαμφιβληστροειδικές αιμορραγίες, αρχόμενος ωχρικός αστέρας.

- Στάδιο 1: Διάχυση φωτός στο αρτηριακό τοίχωμα +/- ήπια σημεία διασταύρωσης.
- Στάδιο 2: Σκοτεινή απόχρωση αρτηριδίων + έντονα σημεία διασταύρωσης.
- Στάδιο 3: Χαλκόχροα αρτηρίδια.
- Στάδιο 4: Αργυρόχροα αρτηρίδια.

Τροποποιημένη ταξινόμηση κατά **Scheie**:

- Στάδιο 0: Φυσιολογικός βυθός.
- Στάδιο 1: Ελάχιστη αρτηριακή στένωση.



Εικόνα 3-5

Υπερτασική αμφιβληστροειδοπάθεια σταδίου 3 κατά Keith-Wagener-Barker ή κατά Scheie. Αρτηριοσκληρυντικές αγγειακές διαταραχές, μικροανευρύσματα, ενδοαμφιβληστροειδικές αιμορραγίες, αποφραξη ωχρικού κλάδου άνω κροταφικής φλέβας. (Ι.Δ. Λαδάς. Αγγειακές παθήσεις αμφιβληστροειδούς)

- Στάδιο 2: Αρτηριακή στένωση και εστιακές ανωμαλίες.
- Στάδιο 3: Αλλοιώσεις του σταδίου 2 + αιμορραγίες +/- εξιδρώματα.
- Στάδιο 4: Αλλοιώσεις του σταδίου 3 + οίδημα οπτικής θηλής.

ΦΛΟΥΟΡΟΑΓΓΕΙΟΓΡΑΦΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Η φλουροαγγεογραφική εκτίμηση των ασθενών με υπερτασική αμφιβληστροειδοπάθεια έχει περιορισμένη κλινική σημασία. Παρόλα ταύτα συμβάλλει στην λεπτομερή απεικόνιση των αλλοιώσεων και στον εντοπισμό εκείνων που χρειάζονται θεραπεία με ακτίνες laser⁶⁴.

Τα φλουροαγγεογραφικά ευρήματα είναι οι εστίες αμφιβληστροειδικής ισχαιμίας, τα μικροανευρύσματα και η διάσπαση του έσω αιματοαμφιβληστροειδικού φραγμού η οποία εκδηλώνεται με διαρροή χρωστικής, τόσο από τις





Εικόνα 3-6

Σημεία διασταύρωσης σε ασθενείς με χρόνια υπέρταση.

τηλεαγγειεκτασικές διαταραχές του τριχοειδικού δικτύου όσο και από τα μεγαλύτερα αμφιβληστροειδικά αγγεία⁶⁵. Στις περιπτώσεις υπερτασικής χοριοειδοπάθειας διαπιστώνεται καθυστερημένη χοριοειδική πλήρωση αντίστοιχα προς τις εστίες χοριοειδικής ισχαιμίας, καθώς και διαρροή με συνάθροιση χρωστικής κατά τόπους υπό τον ιδίως αμφιβληστροειδή. Αυτά τα ευρήματα αποδεικνύουν ότι η ορώδης υπέγερση του αμφιβληστροειδούς οφείλεται σε διάχυτη απορρύθμιση του μελάγχρου επιθηλίου λόγω διάσπασης του έξω αμφιβληστροειδικού φραγμού.

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει τα εξής:

- Απόφραξη κλάδου αμφιβληστροειδικής αρτηρίας.

- Απόφραξη κλάδου αμφιβληστροειδικής φλέβας.
- Απόφραξη κεντρικής αμφιβληστροειδικής αρτηρίας.
- Απόφραξη κεντρικής αμφιβληστροειδικής φλέβας.
- Νόσος του Eales.
- Οφθαλμικές εκδηλώσεις του HIV.
- Οπτική νευροπάθεια.
- Οίδημα οπτικής θηλής.
- Ψευδο-οίδημα οπτικής θηλής.



Εικόνα 3-7

Αλλοιώσεις διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας σε ασθενή με χρόνια υπέρταση.

Γενικά οι κλινικές αλλαγές που περιγράφηκαν πιο πάνω συναντώνται σε πλείστες περιπτώσεις με συστηματικά καρδιοαγγειακά νοσήματα, συμπεριλαμβανομένου και του διαβήτη⁶⁶. Ειδικά εαν ο τελευταίος συνδυάζεται με συστηματική υπέρταση, η κλινική εικόνα είναι πιο σοβαρή. Ο συνδυασμός υπερλιπιδαιμίας με τα παραπάνω επιδεινώνει περαιτέρω την κλινική εικόνα.

ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ – ΠΡΟΝΩΣΗ - ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Οι ασθενείς που πάσχουν από υπέρταση έχουν αυξημένο κίνδυνο να παρουσιάσουν σοβαρές αμφιβληστροειδικές παθήσεις όπως αρτηριακά αμφιβληστροειδικά μακροανευρύσματα, κεντρική ή κλαδική απόφραξηαμφιβληστροειδικής φλέβας ή αρτηρίας, σύνδρομο οφθαλμικής ισχαιμίας,ιδιοπαθή (μη αρτηριτική) οξεία πρόσθια ισχαιμική οπτική νευροπάθεια κτλ⁶⁵.

Η γενικότερη πρόγνωση των ασθενών με υπερτασική αμφιβληστροειδοπάθεια είναι άμεσα συνυφασμένη με τη βαρύτητα και την θεραπευτική αντιμετώπιση της συστηματικής υπέρτασης. Ως επι το πλείστον, οι οφθαλμικές αλλοιώσεις υποχωρούν μετά την ρύθμιση της συστηματικής πίεσης στα φυσιολογικά επίπεδα. Σε σπάνιες περιπτώσεις εμφάνισης εξιδρωματικών αλλοιώσεων στην περιοχή της ωχράς, είναι δυνατόν να απαιτηθεί αντιμετώπιση του ασθενούς με ακτίνες laser⁶⁶.

4. Ι Π Π Ο Φ Α Ε Σ

Για χιλιάδες χρόνια, φυτικές ουσίες και έκδοχα χρησιμοποιούνται σαν θεραπευτικοί και προφυλακτικοί παράγοντες. Το ιπποφαές (*Hippophae Rhamnoides* L.) την τελευταία δεκαετία έχει κεντρίσει το παγκόσμιο ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας για τις ευεργετικές του ιδιότητες. Είναι ένας ακανθώδης θάμνος που ευδοκimeί σε ξηρό και κρύο κλίμα των περιοχών της Ευρώπης και της Ασίας. Έχει φυσικά αρχίσει και καλλιεργείται και σε άλλες περιοχές παγκοσμίως λόγω των θεραπευτικών του ιδιοτήτων. Όλα τα μέρη αυτού του φυτού θεωρούνται ισχυρές πηγές πολλών θρεπτικών ουσιών όπως βιταμινών (Α, C, E, K, ριβοφλαβίνη, φολικό οξύ), καροτενοειδών (α, β, δ-καροτίνη, λυκοπένιο), φυτοστερολών (εργοστερόλη, στιγμαστερόλη, λανστερόλη, αμυρίνη), οργανικών οξέων (μαλικό οξύ, οξαλικό οξύ), πολυακόρεστων οξέων και κάποιων βασικών ιχνοστοιχείων⁶⁷.

Το ιπποφαές χρησιμοποιείται στην παραδοσιακή κινέζικη ιατρική από τον καιρό της δυναστείας των Tang για περισσότερο από μια χιλιετία. Παραδοσιακά έχει χρησιμοποιηθεί και από τις σκανδιναβικές χώρες και την περιοχή της Βαλτικής ως τροφή, καύσιμο, φάρμακο αλλά και ως κτηνιατρική θεραπευτική αγωγή⁶⁸. Έχει χρησιμοποιηθεί εκτενώς στην περιοχή της Ασίας για την θεραπεία του άσθματος, παθήσεων του δέρματος, γαστρικών ελκών και παθήσεων των πνευμόνων. Η σύγχρονη έρευνα έχει αρχίσει να υποστηρίζει με στοιχεία την χρήση του ιπποφαούς στην ιατρική. Πληθώρα ευεργετικών ιδιοτήτων του έχουν μελετηθεί όπως η αντιοξειδωτική, ηπατοπροστατευτική, αντι-αθηρωματική, αντι-στρεσογόνο δράση του όπως και η βοήθειά του στην ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος, στην επισκευή των τραυματισμένων ιστών καθώς και η προστατευτική του επίδραση κατά των ακτινοβολιών⁶⁹.

Η λέξη ιπποφαές προέρχεται από τις αρχαίες ελληνικές λέξεις ίππος και φάος (λάμψη). Στην αρχαία Ελλάδα τα φύλλα και τα κλαδιά του ιπποφαούς χρησιμοποιούνταν και ως ζωική τροφή, κάτι που τους προσέδιδε γυαλιστερό τρίχωμα, ειδικά στα άλογα. Το ιπποφαές έχει πολύ πλούσια ιστορία στην χρήση του ως θεραπεία για πολλές παθήσεις. Χρησιμοποιείται στο Θιβέτ από το 618 μ.Χ. Οι πρώτες αναφορές των

Θιβετιανών μοναχών έχουν καταγραφεί στα παμπάλαια κείμενα «Τα 4 βιβλία της φαρμακοποιίας»⁷⁰.



Εικόνα 4-1

Ιπποφάες στην περιοχή της Ινδίας κατά την φθινοπωρινή περίοδο. Διακρίνονται οι πορτοκαλί καρποί του καθώς και τα φύλλα του.(Gupta et Al.).

Στην θιβετιανή και μογγολική ιατρική οι καρποί του ιπποφασούς έχουν χρησιμοποιηθεί ως αντιβηχικό, στην βελτίωση του κυκλοφορικού και του πεπτικού συστήματος. Στην Ρωσσία και την περιοχή των ινδικών Ιμαλαΐων έχει χρησιμοποιηθεί για την θεραπεία των δερματικών παθήσεων, του ίκτερου, ως ηρεμιστικό, στην αντιμετώπιση των ρευματισμών και του άσθματος. Στο Αφγανιστάν και το Τατζικιστάν έχει χρησιμοποιηθεί κατά της υπέρτασης, της γαστρίτιδας και των φλεγμονών

των γεννητικών οργάνων. Στην Γερμανία έχει χρησιμοποιηθεί για τον σκοπό της αγρανάπαυσης και την αποκατάσταση κατεστραμμένης ή διαβρωμένης γής (βιομηχανικές ζώνες και σκουπιδότοποι)⁷¹.

Ο ακριβής αριθμός των ειδών του ιπποφαούς δεν μας είναι γνωστός. Μέχρι τώρα έχουν ανακαλυφθεί 7 είδη. Τρία από αυτά (*Hippophae Rhamnoides*, *Hippophae salicifolia*, *Hippophae Tibetana*) ευδοκιμούν στην Ινδία (το *Hippophae Rhamnoides* L.ssp. *Turkestanica* είναι το βασικό). Ευδοκιμεί επίσης στις ξηρές και ψυχρές περιοχές των βορειοδυτικών Ιμαλαΐων, της Ρωσίας, της Δανίας, της Ολλανδίας, της Φινλανδίας, της Πολωνίας και της Γερμανίας (υψόμετρο 2590-4175 μέτρων).

Διάφορα μέρη του ιπποφαούς βρίσκονται υπο διερεύνηση. Οι καρποί του έχουν μια μοναδική βιοσύνθεση και περιέχουν ένα συνδυασμό θρεπτικών στοιχείων ο οποίος δεν έχει βρεθεί σε κανένα άλλο φυτό. Τα βιοενεργά συστατικά εξαρτώνται βέβαια από το βαθμό ωρίμανσης του φυτού, το μέγεθος των καρπών αλλά και το κλίμα και το έδαφος. Οι καρποί είναι πλούσιοι σε βιταμίνες (C, E), καροτενοειδή (β-καροτένιο, λυκοπένιο, λουτεΐνη και ζεαξανθίνη), φλαβονοειδή (ισοραμνιτίνη, κουερσετίνη, ισοραμνιτίνη-3-β, καμπφερόλη), οργανικά οξέα, αμινοξέα, ουρσολικό οξύ, ντουλσιοϊκό οξύ, οκτακοσανοϊκό οξύ, σιρσιουμαλδεΰδες, παλμιτικό οξύ όπως και εξαδεκανολενίνη⁷². Εκτός από την πληθώρα αντιοξειδωτικών παραγόντων, οι καρποί περιέχουν κορεσμένα (13,7% περίπου) και ακόρεστα (86,3% περίπου) λίπη, ωμέγα-3,6,7,9 αλλά και β-σιτοστερόλη. Το έλαιο του ιπποφαούς είναι το μοναδικό στη φύση με αναλογία 1:1 μεταξύ των ωμέγα-3 και 6 οξέων. Ο συνδυασμός καροτενοειδών και εστέρων λιπαρών οξέων του ιπποφαούς είναι ιδανικός καθώς και τα δύο είναι πιο σταθερά σε αυτή τη λιποπρωτεϊνική μορφή και διατηρούν πιο αποτελεσματικά τις ιδιότητές τους. Το έλαιο που απομονώνεται από τους καρπούς του ιπποφαούς βοηθά στην απορρόφηση της υπερϊώδους ακτινοβολίας^{72,73}. Για το λόγο αυτό χρησιμοποιείται από τις βιομηχανίες παραγωγής καλλυντικών προϊόντων.

Τα φύλλα του ιπποφαούς είναι επίσης πλούσια σε καροτενοειδή, ελεύθερες και εστερικές στερόλες, τριτερπενόλες, και ισοπρενόλες. Περιέχουν επίσης βιταμίνη E, κατεχίνες, ελαγικό οξύ, φερούλικό οξύ, φολικό οξύ, ασβέστιο, μαγνήσιο και κάλιο^{74,75}. Οι πολυφαινόλες των φύλλων συνίστανται σε φλαβόνες, λευκοανθοκυανιδίνες, επικατεχίνη,

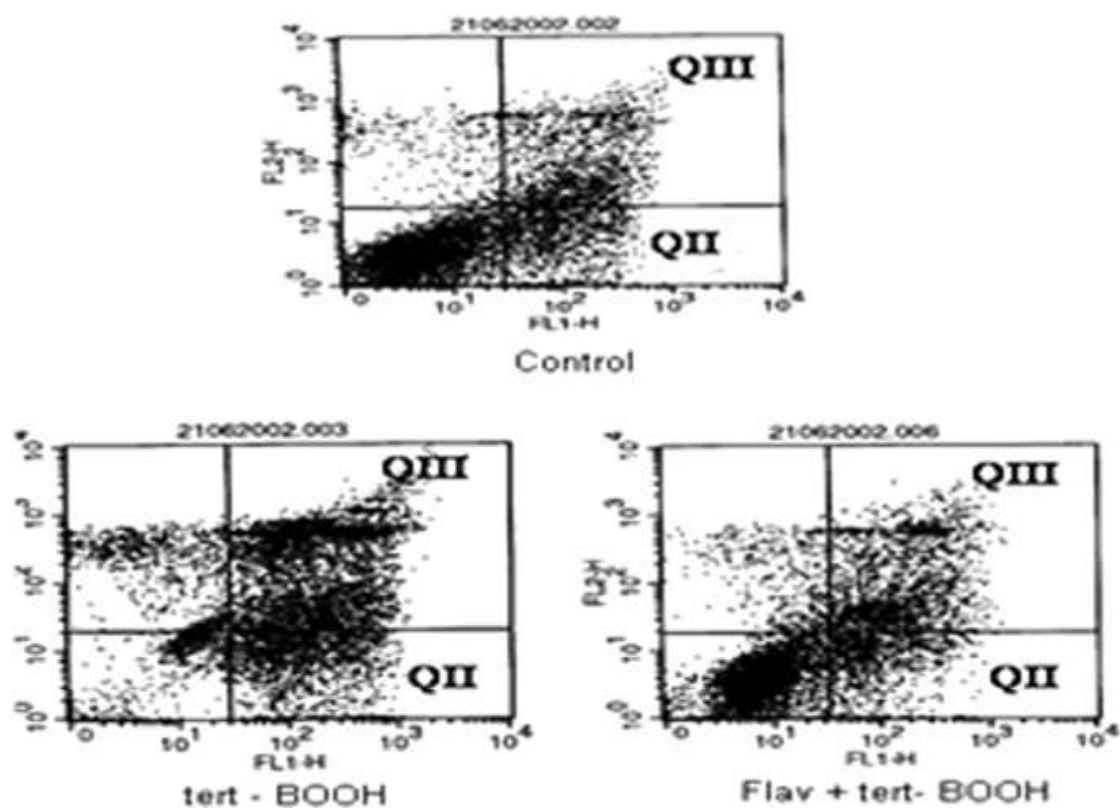
γαλοκατεχίνη, επιγαλοκατεχίνη και γαλικό οξύ. Σε μελέτη από τους Spirulina et al. (2005) το κλάσμα της τανίνης απομονώθηκε και αναλύθηκαν τα βασικά υδροδιαλυτά στοιχεία της: στρικτίνη, ισοστρικτίνη, κασουαρινίνη, κασουαρικτίνη⁷⁶.

Η οξειδωτική δράση στα κύτταρα έχει ενοχοποιηθεί στην παθογένεση πλείστων κλινικών διαταραχών και επιδράσεων στους βιολογικούς μηχανισμούς. Οι αντιοξειδωτικές και άλλες ιδιότητες του ιπποφαούς έχουν μελετηθεί *in vitro* με τη χρήση σπληνοκυττάρων, μακροφάγων και c-6 γλοιοκυττάρων επιμύων καθώς και *in vivo* με τη χρήση αρσενικών επιμύων albino. Το αλκοολικό διάλυμα από έκδοχα των φύλλων του ιπποφαούς έχει βρεθεί πως αναστέλλει την παραγωγή ελευθέρων ριζών, την απόπτωση και αποκαθιστά την μιτοχονδριακή λειτουργία στα φυσιολογικά επίπεδα (Geetha et al. 2002). Το εκχύλισμα των φύλλων του ιπποφαούς διεγείρει την παραγωγή της IL-2 καθώς και της γ-IFN αλλά όχι της IL-4, αποδεικνύοντας πως έχει ευεργετικές επιδράσεις στο ανοσοποιητικό σύστημα και συγκεκριμένα στην κυτταρική ανοσολογική αντίδραση (Geetha et al. 2005)^{77,78}. Επιπλέον το εκχύλισμα των φύλλων του ιπποφαούς έχει αποδειχθεί πως προστατεύει τα γλοιοκύτταρα από την οξειδωτική δράση της υποξίας (Narayanan et al. 2005). Τα τριτερπενοειδή του ιπποφαούς είχαν σημαντική ανασταλτική δράση στην παραγωγή νιτρικού οξέος (Yang et al. 2007)⁸⁰.

Οι Kim et al. (2011) μελέτησαν την αντιοξειδωτική και αντι-α-γλυκοσιδάση επίδραση του εκχυλίσματος των φύλλων του ιπποφαούς. Απομόνωσαν έξι διαφορετικά κλάσματα: 1-φερουλο-β-D-γλυκοκυρανοσίδη, καμπφερολ-3-O-β-D γλυκοσίδη, ισοραμνιτίνη-3-O-γλυκοσίδη, κουερσετίνη-3-O-β-D-γλυκοκυρανοσίδη, κουερσετίνη-3-O-β-D-γλυκοκυρανοσίλη-7-O-α-L-ραμνοκυρανοσίδη, ισοραμνιτίνη-3-O-ρουτινοσίδη. Το κλάσμα της βουτανόλης που περιείχε την μεγαλύτερη συγκέντρωση φαινολών σημείωσε την υψηλότερη αντιοξειδωτική δράση όπως και την πιο ισχυρή δράση κατά της παραγωγής της α-γλυκοξειδάσης⁷⁹.

Σε μια μελέτη από τους Varshneya et al. (2011) διαφορετικά έκδοχα από το ιπποφάες μελετήθηκαν για την αντιοξειδωτική τους ιδιότητα. Η υψηλότερη δράση βρέθηκε στο εκχύλισμα 70% μεθανόλης. Το αλκοολικό διάλυμα εκχυλίσματος των φρούτων του ιπποφαούς αποδείχθηκε πως έχει προστατευτικές ιδιότητες κατά του οξειδωτικού

στρες των λεμφοκυττάρων (Geetha et al.2002b). Τα εκχυλίσματα του υποφαούς βρέθηκαν να έχουν ανασταλτική επίδραση στην προκαλλούμενη από τη νικοτίνη οξειδωτική αντίδραση στο ήπαρ και την καρδιά επιμύων. Οι φλαβόνες του υποφαούς σε συγκέντρωση 100μg/ml ανέστειλαν σημαντικά την απόπτωση στα λεμφοκύτταρα μειώνοντας τα ενδοκυττάρια επίπεδα ασβεστίου, την δραστηριότητα της κασπάσης και την διάσπαση του DNA από το σύμπλοκο tert-BOOH (Geetha et al. 2009). Οι συνολικές φλαβόνες του υποφαούς προσφέρουν προστασία κατά της H₂O₂ οξειδωτικής αντίδρασης στα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα μειώνοντας την έκφραση της caspase-3 (Cheng et al. 2011). Οι *in vitro* και *in vivo* αντιοξειδωτικές ιδιότητες του ελαίου του υποφαούς κατά της CCl₄ οξειδωτικής δράσης σε ποντίκια έχει βρεθεί πως οφείλονται στην αυξημένη δράση αντιοξειδωτικών ενζύμων και μειωμένης υπεροξειδωσης στο ήπαρ⁸¹.



Εικόνα 4-2

Η επίδραση των φλαβονών του υποφαούς στην tert-BOOH απόπτωση. Η απόπτωση προσδιορίστηκε με τη χρήση φθορίζοντος ισοκυανικού αντισώματος αννεξίνης-5 σε συνδυασμό με ιώδιο-προπίδιο και αναλύθηκε με κυττομετρία ροής. (Geetha et al.)

Το εκχύλισμα των φύλλων του ιπποφαούς έχει αντιφλεγμονώδη δράση στην αρθρίτιδα των επιμύων καθώς και στην λιποπολυσακχαριδική φλεγμονή των μακροφάγων (Ganju et al. 2005, Padwad et al. 2006). Σε άλλη μελέτη, απομονωμένη κασουαρινίνη από τα φύλλα του ιπποφαούς μελετήθηκε για την επίδραση στην TNF-α και ICAM-1 έκφραση στα ανθρώπινα κερατινοκύτταρα (Kwon et al. 2011)^{82,83}. Η κασουαρινίνη βρέθηκε να αναστέλλει σημαντικά την ενεργοποίηση των NF-kB, ERK και p38 MAPK από τον TNF-α. Μείωσε σημαντικά προφλεγμονώδεις παράγοντες όπως οι IL-1b, IL-6, IL-8, MP-1. Μείωσε επιπλέον την παραγωγή NO και iNOS (Padwad et al. 2006). Οι καρποί του ιπποφαούς έδειξαν ανοσοπροστατευτικές ιδιότητες κατά της T-2 τοξίνης (Ramasamy et al.2010).

Οι Padmavathi et al. (2005) απέδειξαν ότι το εκχύλισμα του ιπποφαούς διεγείρει αντιδράσεις της φάσης 2 όπως και αντιοξειδωτικών ενζύμων στο ήπαρ των επιμύων. Επίσης έχει προστατευτική επίδραση κατά της υπεροξειδωσης των λιπιδίων. Έχει αποδειχθεί ακόμη ότι βοηθά στη μείωση του καρκίνου του δέρματος και του στομάχου των επιμύων όπως και κατά του πολλαπλασιασμού των Caco-2 κυττάρων⁸⁴.

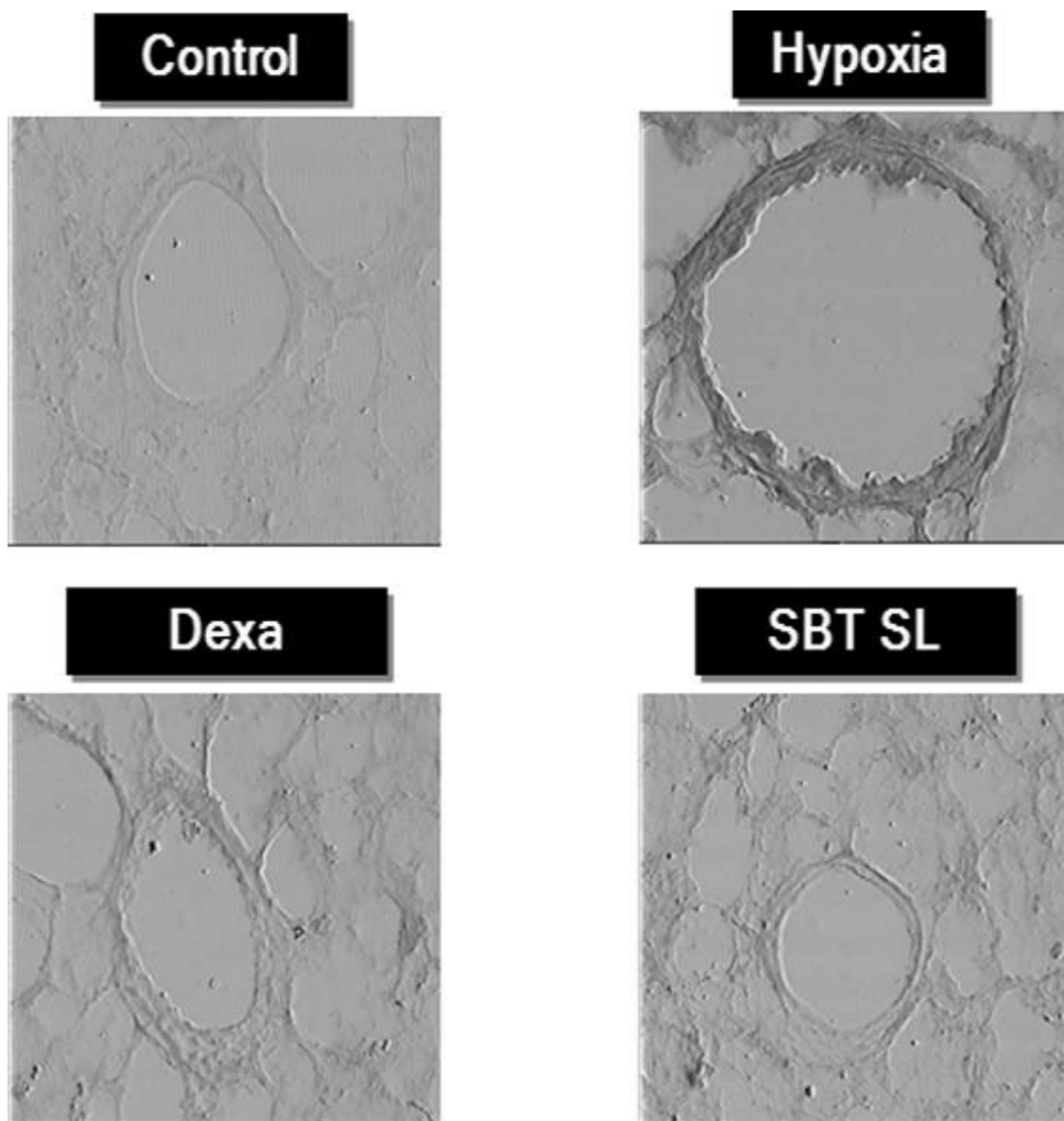
Η μελέτη της μέχρι τώρα βιβλιογραφίας καταδεικνύει πως η πληθώρα των μελετών έχει γίνει σε ολικά εκχυλίσματα των φύλλων και των καρπών του ιπποφαούς. Μόνο μικρός αριθμός μελετών έχει επικεντρωθεί στον προσδιορισμό και την απομόνωση των βιοενεργών στοιχείων, όπου ακολούθως υπάρχει μεγάλο περιθώριο μελέτης και έρευνας.

Η ηπατοπροστατευτική δράση του ιπποφαούς μελετήθηκε στο μοντέλο με CCl4 προκαλούμενης ηπατικής βλάβης σε ζώα (Geetha aet al. 2009) και τα ιστολογικά και βιοχημικά αποτελέσματα έδειξαν πως ο τραυματισμός είναι πιο ήπιος σε ζώα που λαμβάνουν ιπποφαές. Σε πρόσφατη μελέτη από τους Mheswari et al. (2011), κάποια από τα φαινορικά στοιχεία των φύλλων όπως το γαλλικό οξύ, η ισοραμνιτίνη, η μουρισετίνη, η κουερσετίνη και η καμπεφρόλη βρέθηκαν πως περιέχουν σε μεγάλες δόσεις το κλάσμα PRF. Το τελευταίο είναι υπεύθυνο εν πολλοίς για την δράση των φαινολών. Per os δόση 25-75 mg/kg βάρους σώματος έχει βρεθεί πως προστατεύει από την αύξηση της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης, της αλανινικής αμινοτρανσφεράσης, της γ-γλουταμινικής τρανσπεπτιδάσης και της βιρουλίνης του ορού. Ανακαλύφθηκε επίσης πως προξενεί αύξηση των ηπατικών

αντιοξειδωτικών ουσιών. Όλα τα παραπάνω καταδεικνύουν πως το RPF έχει πιθανώς αντιοξειδωτική δράση κατά των βλαβών που προκαλούνται από το CCl₄⁸⁵. Παρόλα αυτά, επιβάλλεται να γίνουν πιο συστηματικές μελέτες επάνω σε περιπτώσεις χρόνιας ηπατικής βλάβης και λήψης του RPF. Το ιπποφαές μπορεί να είναι μια από τις λύσεις στην καταπολέμηση της ηπατικής ίνωσης.

Πειραματικά μοντέλα όπου προξενήθηκε τεχνητό στρες μεσω ψύχους (5 °C) και υποξίας (428mmHg) έχουν χρησιμοποιηθεί για την μελέτη των επιδράσεων του ιπποφαούς στην ομοιόσταση. Η δόση σε αρουραίους 100 mg/kg βάρους σώματος 30 λεπτά πριν την πρόκληση του στρες, έχει βρεθεί πως βοηθά την προσαρμοστική τους ικανότητα (Saggu et al. 2007). Τα αποτελέσματα της υπεροξειδωσης των λιπιδίων μελετήθηκαν στο ήπαρ και την γαστροκνημία αρουραίων. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως η παραπάνω δόση βοήθησε στην μείωση του οξειδωτικού στρες και στις δύο περιπτώσεις (Saggu and Kummar, 2007a)⁸⁶. Κατά την έκθεση στο C-H-R μειώνεται ο αερόβιος μεταβολισμός και η διεργασία της μονοφωσφορικής εξόζης. Η χρήση του ιπποφαούς βοήθησε στην βελτίωση των παραπάνω και διατήρησε το ιστικό γλυκαγόνο όπως και τις ενζυμικές δράσεις όπως αυτή της εξοκινάσης, της φωσφοφρουκτοκινάσης, της κιτρικής συνθετάσης και της γλυκοζικής-6-φωσφορικής δεϋδρογενάσης στο ήπαρ, τους μύες αλλά και το αίμα. Μελέτες έδειξαν πως το εκχύλισμα των φύλλων του ιπποφαούς προξένησε την μεταβολή της αναλογίας του αναερόβιου/αερόβιου μεταβολισμού σε αερόβιο κατά την έκθεση σε οξειδωτικό C-H-R στρες (Saggu and Kumar, 2007b, 2008)^{83,84}.

Είναι γνωστή η ύπαρξη διαφόρων εγκεφαλικών και πνευμονικών συνδρόμων που εμφανίζονται σε πολύ υψηλά υψόμετρα λόγω της εξαγγείωσης του αίματος, εξ αιτίας της υποξίας η οποία αυξάνει την αγγειακή διαπερατότητα. Έχει βρεθεί, πως το ιπποφαές μειώνει τις βλαπτικές επιδράσεις της υποβαρικής υποξίας, ελαττώνοντας την έκφραση του VEGF (Purosothaman et al. 2008, 2011)⁸⁷. Η ανοχή στην υποξία μετρήθηκε με τα επίπεδα των κατεχολαμινών στο αίμα. Παρόλα αυτά, δεν έχουν υπάρξει ακόμη κλινικές μελέτες που να επιβεβαιώνουν τις ευεργετικές επιδράσεις του ιπποφαούς στο πνευμονικό οίδημα και σε άλλες παθήσεις που προξενούνται από την έκθεση σε υψηλό υψόμετρο.



Εικόνα 4-3

Ανοσοϊστοχημικά αποτελέσματα του VEGF σε πνευμονικά κύτταρα μετά από χορήγηση δεξαμεθαζόνης ή εναλλακτικά ιπποφαούς σε αρουραίους που εκτέθηκαν σε υψώλο υψόμετρο (9144 μέτρα) για διάρκεια 5 ωρών (Puroshothaman et al. 2011).

Κάποιες μελέτες έχουν ασχοληθεί με την επίδραση του ιπποφαούς στις καρδιολογικές νόσους, καθώς ορισμένα φλαβονοειδή έχουν θετική ιοντοτροπική επίδραση. Τα φλαβονοειδή από τους καρπούς και τα φύλλα του ιπποφαούς χρησιμοποιήθηκαν στην περίπτωση ισχαιμίας του μυοκαρδίου για να μελετηθεί η προστατευτική τους δράση (Eccleston et al. 2002). Σε άλλη μελέτη (Cheng et al. 2003) βρέθηκε ότι τα παραπάνω μειώνουν την παραγωγή αγγειακών θρόμβων σε ποντίκια. Επίσης μειώνουν τους τραυματισμούς των αγγείων από την LDL και ακολούθως προστατεύουν τα ενδοθηλιακά κύτταρα ρυθμίζοντας την έκφραση της LOX-1 και της eNOS (Bao and Lou, 2006)^{85,85}.

Μια μελέτη από τους Pang et al. (2008) έδειξε τις αντιυπερτασικές ιδιότητες των φλαβονών σε αρουραίους που τρέφονταν χρονίως με σουκρόζη. Αποδείχθηκε ότι βοήθησαν αποτελεσματικά στην ρύθμιση της ινσουλίνης και των επιπέδων της αγγειοτενσίνης 2. Η πιο αποτελεσματική δόση για την επίτευξη των παραπάνω αποτελεσμάτων είναι τα 150 mg/kg/ημέρα. Σε μελέτες με κουνέλια τα οποία τρεφόντουσαν με δίαιτα υψηλή σε χοληστερόλη, βρέθηκε πως το έλαιο από τους καρπούς του ιπποφαούς έχει αντιαθηρωματικές και καρδιοπροστατευτικές ιδιότητες, μειώνοντας τα επίπεδα της LDL-χοληστερίνης και των τριγλυκεριδίων και αυξάνοντας την HDL-χοληστερίνη. Παρόμοια αποτελέσματα δίνουν και έρευνες που έχουν διεξαχθεί σε επίμυες (Basu et al. 2007) όπου παρατηρήθηκε μείωση της ολικής χοληστερίνης και των τριγλυκεριδίων στο ήπαρ όπως και αύξηση στην ανοχή της γλυκόζης⁸⁸.

Μια συστηματική χημική μελέτη οδήγησε στην ανακάλυψη ενός καινούριου φυτοχημικού φαρμάκου, της ιπποραμίνης. Η ιπποραμίνη αποτελεί κλάσμα απομονομένων πολυφαινόλων που περιέχει μονομερείς υδροδιαλυτές γαλλο-ελλαγι-τανίνες (στρικτινίνη, ισοστρικτινίνη, κασουαρινίνη, κασουαρικτίνη και σταχυουρίνη). Βρέθηκε ότι έχει πολύ ισχυρή δράση εναντίον της γρίπης και των ερπητοϊών (Shipulina et al. 2005). Η αντιϊκή δράση οφείλεται στην ανασταλτική δράση της νευραμινιδάσης. Παρόμοια αποτελέσματα έδωσε και σε μόλυνση από τον HIV όπως και στον δάγκειο ιό τύπου 2 μειώνοντας τον TNF-α και αυξάνοντας την INF-γ (Jain et al. 2008). Το υδατικό εκχύλισμα των καρπών του ιπποφαούς βρέθηκε πως έχει αντιβακτηριακή δράση κατά της *Listeria monocytogenes* και της *Yersinia enterocolitica* (Chauhan et

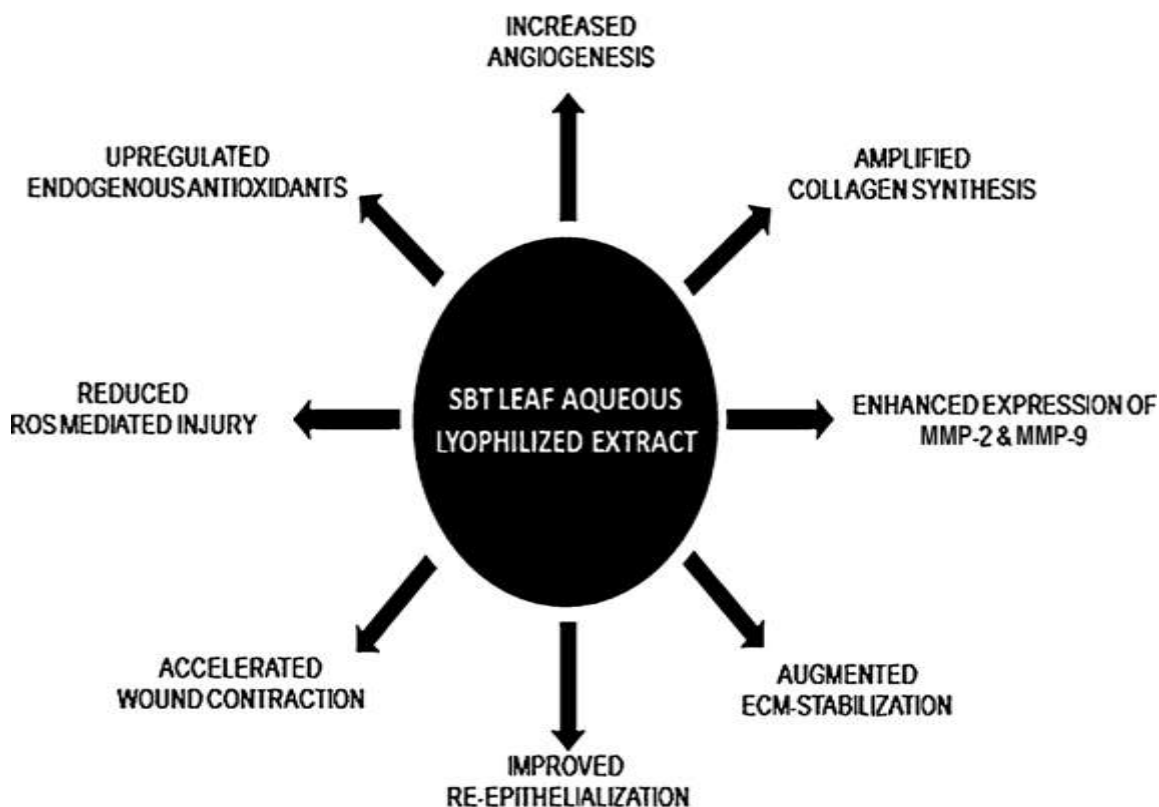
al. 2007). Αντιμικροβιακή δράση έχει και κατά των: *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus* και *Enterococcus faecalis* (Upadhyay et al. 2010)^{78,84}.

Τα υδατικά και αλκοολικά εκχυλίσματα του ιπποφαούς έχει αποδειχθεί πως προστατεύουν και από θανατηφόρες δόσεις ακτινοβολίας (10 GY). Έχει δειχθεί σε ποντίκια όπως και σε κύτταρα. Περισσότερο από 50% προστατευτική δράση παρατηρήθηκε σε δόσεις 15-40mg/kg ενδοπεριτοναϊκά. Έχει αποδειχθεί ότι προστατεύουν την ομαλή λειτουργία των μιτοχονδρίων από το οξειδωτικό στρες που προκαλεί η έκθεση σε ακτινοβολία (Goel et al. 2005, Chawla et al. 2007)⁸⁹. Υπάρχει ακόμη πολύ περιθώριο έρευνας στην συγκεκριμένη κατεύθυνση.

Έκδοχα του ιπποφαούς έχει βρεθεί πως βοηθούν στην επούλωση δερματικών κακώσεων λόγω ακτινοβολίας, εγκαυμάτων, γαστρικών και δωδεκαδακτυλικών ελκών σε διάφορα πειραματικά μοντέλα (Zhao 1994, Suleyman et al. 2001, Xing et al. 2002, Gupta et al. 2005, 2006, 2008, Upadhyay et al. 2009, 2011, Gupta and Upadhyay 2011). Έχει αποδειχθεί ότι είναι πιο αποτελεσματικά στην επούλωση των δερματικών κακώσεων από τις σουλφαδιαζίνες σε επίμυες. Η τοπική εφαρμογή τους αύξησε την νεοαγγείωση και την σύνθεση του κολλαγόνου όπως αποδείχθηκε από την έκφραση του Anti-VEGF, κολλαγόνου τύπου 3, των μεταλλοπρωτεϊνών (MMP-2, 9), της υδροξυπρολίνης και της εξοζαμίνης (Upadhyay et al. 2011)^{79,82}. Βοηθούν επίσης στην αύξηση των ενδογενών ενζυμικών και μη ενζυμικών αντιοξειδωτικών και στην μείωση της λιπιδικής περοξειδάσης (Gupta et al. 2005, 2006, 2008, Upadhyay et al. 2009). Ακόμη ένα πλεονέκτημα είναι πως η απο του στόματος χορήγηση δεν έχει βρεθεί να προκαλεί κυτταροτοξικές παρενέργειες (Saggu et al. 2007, Upadhyay et al. 2009).

Τα φυσικά αντιοξειδωτικά, οι βιταμίνες E και K του ιπποφαούς, καθώς και τα καροτενοειδή και οι φυτοστερόλες που περιέχει, το καθιστούν ιδανικό για χρήση στην προστασία των κυτταρικών μεμβρανών και της κυτταρικής ανάπτυξης. Μια από τις βασικότερες ουσίες του ιπποφαούς, το παλμιτολεϊκό οξύ είναι φυσικό συστατικό του δέρματος και κατά συνέπεια πολύ σπουδαίο για την επούλωση των πληγών (Lee and Schroeder 1996, Beveridge et al. 1999). Η επουλωτική του δράση σε δερματικά εγκαύματα έχει αποδειχθεί και σε από του στόματος χορήγηση 2.5ml/kg σε επίμυες. Η χορήγηση ιπποφαούς βοηθά στην

επανεπιθηλιοποίηση και την σύνθεση κολλαγόνου στους εγκαυματικούς ιστούς.



Εικόνα 4-4

Σχηματική αναπαράσταση της δράσης του εκχυλίσματος των φύλλων του ιπποφαούς στην επούλωση των δερματικών τραυμάτων. Πηγή: Upadhyay et al. (2011) eCAM(doi:101093/ecam/nep189).

Έχει επιπλέον βρεθεί πως επιδρά στους ινοβλάστες και την κερατινοποίηση στην περιοχή των δερματικών κακώσεων. Επίσης απορροφά αποτελεσματικά την ακτινοβολία UV-B (290-320 nm) και μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως φυσικό αντηλιακό (Beveridge et al. 1999)⁹⁰.

Οι μελέτες που ασχολούνται με τη χρήση του ιπποφαούς σε ανθρώπους είναι περιορισμένες. Παραδοσιακά έχει χρησιμοποιηθεί στην αντιμετώπιση της τραχηλίτιδας και του γαστρικού έλκους. Οι μελέτες του

Wang (1992, 1995) έδειξαν τις ευεργετικές του επιδράσεις στις περιπτώσεις της τραχηλίτιδας και των στοματικών ελκών μετά από τοπική χορήγηση. Οι ευεργετικές επιδράσεις του ιπποφαούς στις παθήσεις του βλενογόννου οφείλονται πιθανόν στην υψηλή συγκέντρωσή του σε καροτενοειδή και τοκοφερόλη⁹¹.

Στην μελέτη από τους Eccleston et al. (2002) ο σκοπός ήταν η παρακολούθηση των επιδράσεων του ιπποφαούς στα λιπίδια του πλάσματος, στη συγκέντρωση των αιμοπεταλίων και των πρωτεϊνών στο πλάσμα του αίματος και την οξείδωση της LDL. Η έρευνα έδειξε πως η επίπτωση της στεφανιαίας νόσου μειώθηκε με τη μακροχρόνια λήψη του ιπποφαούς. Σε άλλη μελέτη από τους Chai et al. μελετήθηκε η λήψη του ιπποφαούς από ασθενείς που είχαν προσβληθεί από ισχαιμική νόσο του μυοκαρδίου. Οι τελευταίοι είχαν σαφή μείωση στα επίπεδα της χοληστερίνης στο αίμα τους. Ένας μηχανισμός που πιθανόν εξηγεί τα παραπάνω αποτελέσματα είναι το μειωμένο στρες στον καρδιακό μυ λόγω της βελτιωμένης ρύθμισης της ανοσολογικής αντίδρασης⁸¹.

Επιπλέον, σε άλλη έρευνα, χορήγηση ιπποφαούς σε 229 ασθενείς αύξησε σημαντικά την συγκέντρωση της κουερσετίνης και της ισοραμνιτίνης στο πλάσμα του αίματος καταδεικνύοντας πως αποτελεί μια εξαιρετική πηγή για την διατροφική λήψη των παραπάνω ουσιών. Έρευνες έχουν διεξαχθεί και σε κιρρωτικούς ασθενείς για την παρακολούθηση των αντιϊνωτικών επιδράσεων του ιπποφαούς στο ήπαρ (Gao et al. 2003). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι όντως μπορεί να μειώσει την ινώδη διεργασία στο ήπαρ.

Ακόμη, έχουν διεξαχθεί μελέτες επάνω στις προστατευτικές ιδιότητες του ιπποφαούς κατά της οξειδωτικής βλάβης του αρσενικού αποδεδειγμένα από τα σημεία πρόσδεσης (Gupta and Flora 2006). Σε άλλη έρευνα, οι Ruan et al. (2003) απέδειξαν τις προστατευτικές του ιδιότητες έπειτα από εισπνοή διοξειδίου του θείου.

Όσον αφορά στις αντενδείξεις του ιπποφαούς, σε δόση 100 mg/kgBΣ/ημέρα σε αρουραίους για 90 ημέρες, δεν έχει παρατηρηθεί κάποια αρνητική επίδραση (Upadhyay et al. 2009), (Tulsawani, 2010).

Την τελευταία δεκαετία η Κίνα έχει προβεί στις μεγαλύτερες επενδύσεις για την χρήση του ιπποφαούς με πάνω από 200 εργοστάσια παραγωγής προϊόντων διατροφής, φαρμακευτικών και καλλυντικών

ουσιών που προέρχονται από αυτό. Ο οργανισμός πίσω από την επίβλεψη αυτών των ενεργειών είναι το Κέντρο Έρευνας και Εκπαίδευσης στην χρήση του ιπποφαούς. Πλέον υπάρχουν αρκετοί διεθνείς οργανισμοί που ασχολούνται με την προώθησή του, με την Ινδία να ακολουθεί κατά πόδας την Κίνα και να υπολογίζει τις επενδύσεις της στον τομέα αυτό να ισοσκελίζουν τις ανάλογες κινεζικές περί το 2020^{78,84}.

Συμπεραίνοντας πρέπει να πούμε πως το ιπποφαές είναι αυτή τη στιγμή ένα από τα πιο δημοφιλή αντικείμενα μελέτης στον χώρο των συμπληρωμάτων διατροφής. Οι έρευνες που ασχολούνται με αυτό αυξάνονται διαρκώς. Είναι πλέον αποδεδειγμένο με στοιχεία ότι κατέχει ευεργετικές και θεραπευτικές ιδιότητες σε μια πληθώρα καταστάσεων. Δεν υπάρχει αμφιβολία ότι στο εγγύς μέλλον θα χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο από τις φαρμακευτικές εταιρείες αλλά και τις εταιρείες τροφίμων για την παραγωγή φαρμάκων, καλλυντικών και συμπληρωμάτων διατροφής.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η υπέρταση είναι ένα πολύ συχνό και σημαντικό πρόβλημα καθώς πάσχουν από αυτή περίπου ένα δισεκατομμύριο άνθρωποι παγκοσμίως. Αποτελεί τον πιο σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την πρόκληση ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου. Ακόμη και μετρίως αυξημένη πίεση αποτελεί ισχυρό προδιαθεσικό παράγοντα για την πρόκληση καρδιαγγειακών προβλημάτων³². Δυστυχώς, η διάγνωση της υπέρτασης και κατά συνέπεια η θεραπεία ή ο έλεγχός της, γίνονται σε πολλές περιπτώσεις καθυστερημένα. Η αύξηση της πίεσης δρα σαν σιωπηλός δολοφόνος για πολλά χρόνια πριν γίνει αισθητή κάποια βλάβη σε συγκεκριμένα όργανα ή συστήματα. Παρ' ότι ο κατάλογος των παθήσεων που μπορούν να αποτελέσουν αίτια για την ανάπτυξη της υπέρτασης είναι πάρα πολύ εκτεταμένος, στο 90% περίπου των υπερτασικών ασθενών η ακριβής αιτιολογία της πάθησης παραμένει ασαφής^{33,34}.

Η εξέταση του αμφιβληστροειδή μας δίνει μια καλή ιδέα της συστηματικής μικροαγγειακής κυκλοφορίας του οργανισμού καθώς τα αρτηριόλια του βυθού έχουν την ίδια δομή. Επιπλέον, η βυθοσκόπηση είναι μια σχετικά απλή και ανώδυνη εξέταση. Η αρρύθμιστη συστηματική πίεση προκαλεί βλάβη στην αμφιβληστροειδική μικροαγγειακή κυκλοφορία. Αυτό είναι γνωστό από πολύ παλιά. Τα νέα δεδομένα που προέκυψαν πρόσφατα από εκτεταμένες κλινικές και πειραματικές ερευνητικές προσπάθειες, έχουν συμβάλλει αποφασιστικά στην καλύτερη κατανόηση της πάθησης αυτής^{4,5}.

Η κλινική σημασία πολλών βιταμινών, μετάλλων και αμινοξέων μελετάται στην παγκόσμια βιβλιογραφία συνεχώς και πιο εντατικά. Το έλαιο του φυτού *Hipporphae rhamnoides* L. (ιπποφαές) είναι πλούσιο σε βιταμίνη C, τοκοφερόλες, καροτενοειδή, φλαβονοειδή και κουερσετίνη^{76,77}. Έχει χρησιμοποιηθεί στην παραδοσιακή ιατρική πολλών χωρών και πολιτισμών από τα αρχαία χρόνια^{83,84}. Πρόσφατες έρευνες έχουν δείξει πως το ιπποφαές έχει σημαντική αντιοξειδωτική δράση,

βοηθά στην προστασία από το έλκος στομάχου, την ανάπλαση του δέρματος και τη βελτίωση του ανοσοποιητικού συστήματος. Επιπλέον έχει συσχετισθεί με αντιθρομβωτική δράση και συγκεκριμένα με την αναστολή της συγκέντρωσης των αιμοπεταλίων στα αθηρωματικά αγγεία^{71,89}. Η μελέτη των θεραπευτικών και γενικότερων ευεργετικών του ιδιοτήτων αυξάνεται εκθετικά παγκοσμίως και η αξία του στην πρόληψη και αντιμετώπιση πλείστων προβλημάτων είναι πλέον αποδεδειγμένη με αδιάσειστα επιστημονικά δεδομένα.

2. ΣΚΟΠΟΣ

Η πειραματική αυτή έρευνα έχει ως αντικείμενο την ιστολογική και ανοσοϊστοχημική μελέτη της επίδρασης του ιπποφαούς στην αμφιβληστροειδοπάθεια της κακοήθους υπερτασικής νόσου των αρουραίων.

3. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

1. Πειραματόζωα

Χρησιμοποιήθηκαν 28 αρσενικοί επίμυες τύπου *Wistar* μη συγγενικοί μεταξύ τους, μέσου βάρους 445-580 γραμμάρια που γεννήθηκαν και μεγάλωσαν κάτω από τις ίδιες διατροφικές συνθήκες. Τους επίμυες προμηθευτήκαμε από το ΕΚΕΦΕ Δημόκριτος (Νεαπόλεως 25). Η χορήγηση του ίδιου τύπου τροφής σε όλα τα πειραματόζωα είχε ως στόχο την πρόσληψη από αυτά όμοιας τροφής σε ποιότητα και ποσότητα.

Τα ζώα στεγάζονταν στον οίκο πειραματοζώων του Εργαστηρίου Πειραματικής Χειρουργικής και Χειρουργικής Ερεύνης «Ν.Σ. Χρηστέας» της Ιατρικής Σχολής Αθηνών, που τηρούνται οι συνθήκες που απαιτούνται από το Π.Δ. 160/91 (το οποίο είναι σε συμμόρφωση με την Οδηγία της ΕΟΚ 609/86), όπως κλωβοί ορισμένων διαστάσεων, κλιματισμός με 15 πλήρεις αλλαγές αέρος/ώρα, 55% σχετική υγρασία, εναλλαγή φωτός/σκότους 12/12 ώρες και θερμοκρασία 20 ± 2 °C.

Η μελέτη έλαβε την υπ' αριθμό 416/14-1-2009 άδεια πειραματισμού από τη Διεύθυνση Κτηνιατρικής της Νομαρχίας Αθηνών.

Οι επίμυες χωρίστηκαν σε 3 ομάδες. Η πρώτη ομάδα αποτελούνταν από 8 επίμυες αρχικής ηλικίας 6 μηνών οι οποίοι αποτελούν την ομάδα ελέγχου. Η ομάδα ελέγχου δεν υποβλήθηκε σε νεφρεκτομή και λάμβανε μόνο τροφή και καθαρό νερό. Η δεύτερη ομάδα αποτελούνταν από 10 επίμυες, αρχικής ηλικίας 6 μηνών, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε νεφρεκτομή του αριστερού νεφρού και κατόπιν ελάμβαναν τροφή και νερό στο οποίο είχε προστεθεί 1% *NaCl*. Η τρίτη ομάδα αποτελούνταν από 10 επίμυες, αρχικής ηλικίας 6 μηνών, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε νεφρεκτομή του αριστερού νεφρού και κατόπιν ελάμβαναν τροφή και νερό στο οποίο είχε προστεθεί 1% *NaCl* και 0.5‰ ιπποφαές (*APIVITA* συμπληρώματα διατροφής).

Η δευτεροπαθής υπερτασική νόσος προκλήθηκε μέσω νεφρικής ανεπάρκειας. Η νεφρική ανεπάρκεια προκλήθηκε χειρουργικά μετά από γενική αναισθησία με ενέσιμο διάλυμα κεταμίνης-ξυλαζίνης (σε συγκεντρώσεις ανάλογες με το σωματικό βάρος κάθε ζώου) και αριστερή νεφρεκτομή. Μετά την νεφρεκτομή και την πάροδο μιας εβδομάδας από αυτή, οι επίμυες της δεύτερης και τρίτης ομάδας ξεκίνησαν την δίαιτα με *NaCl* και ιπποφαές αντιστοίχως. Η επιβεβαίωση της υπέρτασης έγινε με τη χρήση ειδικού μηχανήματος μέτρησης πίεσης (*CODA, Kent Scientific Corporation*). Οι μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης έγιναν ανώδυνα, αναίμακτα και με τη συγκράτηση του ζώου σε ειδικό σωλήνα συγκράτησης, συνοδευτικό του μηχανήματος. Οι μετρήσεις των πιέσεων για την επιβεβαίωση της υπέρτασης επαναλαμβάνοντουσαν κάθε 10 ημέρες. Τα ζώα μετά την πάροδο 7 μηνών ευθανατώθηκαν με τη χρήση πυκνού διαλύματος πεντοθάλης ενδοφλέβια. Κατόπιν, αφαιρέθηκαν οι οφθαλμοί τους και εξαιρέθηκαν χειρουργικά οι αμφιβληστροειδείς. Οι μισοί αμφιβληστροειδείς τοποθετήθηκαν σε σωλήνες *Eppendorf* και καταψύχθηκαν στους -80 °C για την περαιτέρω επεξεργασία τους με *Western Blotting*. Οι υπόλοιποι μισοί τοποθετήθηκαν σε παραφίνη για την ανοσοϊστοχημική τους επεξεργασία.

2. Αντισώματα και αντιδραστήρια

Μονοκλωνικό αντίσωμα *anti-GFAP* (Cat. No: #36700) αγοράσθηκε από τη *CELL SIGNALING*. Πολυκλωνικό αντίσωμα κουνελιού *anti-Glutamine Synthetase* (Cat. No: sc-6640) αγοράσθηκε από τη *SANTA CRUZ BIOTECHNOLOGY, INC*. Μονοκλωνικό αντίσωμα *anti-β-tubulin* (Cat. No: T4026) αγοράσθηκε από τη *SIGMA*.

3. Προετοιμασία των πρωτεϊνικών εκχυλισμάτων αμφιβληστροειδικού ιστού.

Οι αμφιβληστροειδείς εξήχθησαν σε ρυθμιστικό διάλυμα λύσεως (100 mmol/l *NaCl*, 1% (v/v) *Triton-X-100*, 0.5% (w/v) *Sodium deoxycholate*, 0.2% *SDS*, 2 mmol/l *Na₂EDTA*, 10 mol/l ρυθμιστικό διάλυμα (pH 7.5), 1x*PhosSTOP* (κοκτέιλ αναστολέων φωσφατάσης, *ROCHE*) και 1x κοκτέιλ αναστολέων πρωτεάσης (*ROCHE*), για 45

λεπτά στους 4°C. Το αδιάλυτο υλικό αφαιρέθηκε με φυγοκέντρηση στα 14,000g για 15 λεπτά και το υπερκείμενο αποθηκεύθηκε στους -80°C. Η συγκέντρωση της πρωτεΐνης προσδιορίστηκε με τη χρωματογραφική μέθοδο του Bradford (PIERCE) με βόειο αλβουμίνη ορού (BS) σαν βάση⁹².

4. Ανάλυση Western blotting

Ανάλυση της ανοσοαποτύπωσης των πρωτεϊνικών εκχυλισμάτων έγινε όπως περιγράφηκε και προηγουμένως (Kitsiou *et al.* 2003). Η ηλεκτροφόρηση με την παρουσία του SDS έγινε σε 7.5% γέλη πολυακρυλαμίδης κάτω από μειωτικές συνθήκες. Οι διαλυμένες πρωτεΐνες κατόπιν ηλεκτρο-μεταφέρθηκαν σε Hybond-ECL μεμβράνη νιτροσελουλόζης (Amersham). Τα blots κορέστηκαν για μια ώρα σε θερμοκρασία δωματίου με 5% άπαχο γάλα σε Tris-buffered saline/0.1% Tween 20 και επώασθηκαν για την νύχτα στους 4°C με τις κατάλληλες διαλύσεις anti-GFAP και anti-Glutamine Synthetase (C20) αντισωμάτων στο ίδιο διάλυμα χωρίς Tween 20. Επώσεις με περοξειδάση-συζευγμένο goat anti-rabbit ή sheep anti-mouse ανοσογλομπουλίνες και προσδιορισμός της συζευγμένης δράσης της περοξειδάσης έγιναν όπως περιγράφηκε για την ενισχυμένη ανάλυση της χημειοφωταύγειας (PIERCE). Για να επιβεβαιώσουμε ισομερείς ποσότητες πρωτεϊνικής φόρτωσης, τα blots απογυμνώθηκαν (Restore Western Blot Stripping Buffer, PIERCE Cat. No: 21059) και επανανιχνεύθηκαν με αντίσωμα anti- β -tubulin. Λήφθηκαν ψηφιακές εικόνες και έγινε η επεξεργασία τους με λογισμικό Adobe Photoshop CS4 version 11.0. Η ποσοτικοποίηση της οπτικής πυκνότητας των θετικών μπαντών GFAP και Gutamine Synthetase έγινε με ψηφιακές εικόνες με τη χρήση Image J 1.43u (image-processing and analysis software, National Institutes of Health)⁹².

5. Ανοσοϊστοχημεία

Μετά την εκτομή των ιστών αυτοί τοποθετήθηκαν σε 10% ουδέτερο διάλυμα φορμόλης (HT50-1-1, SigmaAldrich Co) και έγινε επεξεργασία τους με βαθμονομημένη σειρά αλκοολών, ξυλίνης και τελικά επώασθηκαν σε κερί παραφίνης. Τομές πάχους 4μm κόπηκαν από τους παραπάνω ιστούς, αφαιρέθηκε η παραφίνη με τη χρήση ξυλίνης και επανυδατώθηκαν με τη χρήση σειράς αλκοολών. Η

ανάκτηση των αντιγόνων έγινε με τη χρήση κιτρικού ρυθμιστικού διαλύματος με pH 6.0, στους 90 °C για δύο κύκλους των 15 λεπτών ο καθένας. Αναστείλαμε την ενδογενή δράση της υπεροξειδάσης με την επώαση τους με 3% υπεροξείδιο του υδρογόνου για 5 λεπτά. Μια ανασταλτική πρωτεΐνη ελεύθερη ορού (*Dako, Glostrup, Denmark*) χρησιμοποιήθηκε για 30 λεπτά και τα δείγματα κατόπιν επώασθηκαν την νύχτα στους 4 °C με τα παρακάτω αντισώματα: πολυκλωνικό αντίσωμα κουνελιού κατά της *Glutamine Synthetase (clone ab 73593, ABCAM Co, UK)* διαλυμένο 1:1000, πολυκλωνικό αντίσωμα κοτόπουλου κατά της *GFAP (clone ab 4674, ABCAM Co, UK)* διαλυμένο 1:1000, πολυκλωνικό αντίσωμα κουνελιού κατά της *Caspase-3 (clone ab 2302, ABCAM Co, UK)*, διαλυμένο 1:10. Για την οπτικοποίηση των αντισωμάτων χρησιμοποιήθηκε μια τεχνική δύο βημάτων (*Envision K 5007, Dako, Glostrup, Denmark*). Το χρωμογόνο που χρησιμοποιήθηκε ήταν διάλυμα διαμινοβενζιδίνης (*DAB*). Τα δείγματα κατόπιν χρωματίστηκαν με αιματοξυλίνη και και τοποθετήθηκαν σε πλακάκια με υδατικό διάλυμα σαν ενδιάμεσο⁹³.

6. Εντοπισμός του ανοσοχρωματισμού

Οι τρεις ανοσοϊστοχημικοί δείκτες εντοπίστηκαν στην στιβάδα των γαγγλιακών κυττάρων, στις πυρηνικές στιβάδες και στην στιβάδα των φωτοϋποδοχέων. Ανάμεσά τους η *Glutamine Synthetase* ήταν αυτή που εκφράστηκε πιο διάχυτα. Η *Caspase-3* εκφράστηκε πιο εκλεκτικά σε συγκεκριμένα κύτταρα. Η *GFAP* εντοπίστηκε στην έξω δικτυωτή στιβάδα.

7. Ανάλυση των εικόνων

Τα πλακάκια βαμμένα με χρώση αιματοξυλίνης ιωσίνης ψηφιοποιήθηκαν με τη χρήση ψηφιακής κάμερας (*Nikon DS-2MW, Nikon Corp, Tokyo*) συνδεδεμένης με οπτικό μικροσκόπιο (*Nikon eclipse 80i, Nikon Corp, Tokyo*) με χρήση 200x μεγέθυνσης και οι εικόνες αποθηκεύτηκαν σε αρχεία υψηλής ανάλυσης σε μορφή *jpg*. Η ανάλυση των εικόνων έγινε με τη χρήση του λογισμικού *Image Pro Plus 5.1 (Media Cybernetics, MD, USA)*. Η χρώση καφέ DAB ήταν η ένδειξη για την θετική ανοσοϊστοχημική έκφραση ενώ η το μπλέ της αιματοξυλίνης θεωρήθηκε ως ενδεικτικό μη έκφρασης όπως περιγράφηκε και προηγουμένως. Εν συντομία, δύο παράμετροι

χρησιμοποιήθηκαν για κάθε πλακάκι: ο μέσος όρος των επιπέδων καφέ χρώσης [μετρούμενα χρησιμοποιώντας αυθαίρετες μονάδες σε γραμμική κλίμακα από το 0 (μαύρο χρώμα) μέχρι το 255 (άσπρο χρώμα)] και ο μέσος όρος του ποσοστού εμβαδού επιφάνειας της καφέ χρώσης. Οι μέσες τιμές φυσικά υπολογίσθηκαν σε κάθε πλακάκι ξεχωριστά⁹³.

8. Στατιστική ανάλυση

Προκειμένου να εξεταστούν οι διαφορές έκφρασης των τριών υπό μελέτη πρωτεϊνών μεταξύ των πειραματικών ομάδων, έλαβε χώρα στατιστική ανάλυση. Αρχικά, ελέγχθηκε η κανονικότητα της κατανομής του δείκτη με χρήση του ελέγχου *Shapiro-Wilk*. Εν συνεχεία, και δεδομένης της μη σημαντικής απόκλισης από την κανονικότητα, διενεργήθηκε ανάλυση διασποράς (*ANalysis Of VAriance, ANOVA*) ώστε να ελεγχθούν αποκλίσεις ανάμεσα στις πειραματικές ομάδες. Στις περιπτώσεις που η ανάλυση διασποράς έδωσε στατιστικά σημαντική απόκλιση από την ισότητα των μέσων τιμών, εφαρμόστηκαν εκ των υστέρων (*post-hoc*) έλεγχοι για όλα τα ζεύγη πειραματικών ομάδων, και συγκεκριμένα χρησιμοποιήθηκε το κριτήριο του *Tukey* (*Tukey's Honest Significant Difference, HSD*). Η ίδια διαδικασία ακολουθήθηκε και για τα αποτελέσματα των *Western Blots* για τις πρωτεΐνες *GFAP* και *Glutamine Synthetase*, για τις οποίες αντίστοιχα δεν βρέθηκε απόκλιση από την κανονική κατανομή.

Για την ανάλυση των αποτελεσμάτων που αφορούν τους πυρήνες οι οποίοι σημάνθηκαν θετικοί για *Caspase-3* ακολουθήθηκε παρόμοια μέθοδος, καθώς όμως υπήρχε απόκλιση από την κανονικότητα, εφαρμόστηκαν μη παραμετρικοί έλεγχοι. Συγκεκριμένα, έλαβε χώρα ανάλυση διασποράς με τη μέθοδο *Kruskal-Wallis*, την οποία ακολούθησαν ζευγαρωτοί έλεγχοι *Mann-Whitney*.

Για την επεξεργασία και ανάλυση των δεδομένων, καθώς και για τη δημιουργία των διαγραμμάτων, χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό λογισμικό *R 3.2.2*. Για όλους τους ελέγχους, ορίστηκε ως επίπεδο σημαντικότητας το 95%.

4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Κατά τη διενέργεια της μελέτης δεν υπήρχε νοσηρότητα ή θνησιμότητα των πειραματοζώων. Στη συνέχεια παρουσιάζονται τα αναλυτικά αποτελέσματα όλων των παραμέτρων σύμφωνα με τη μεθοδολογία που αναφέρθηκε.

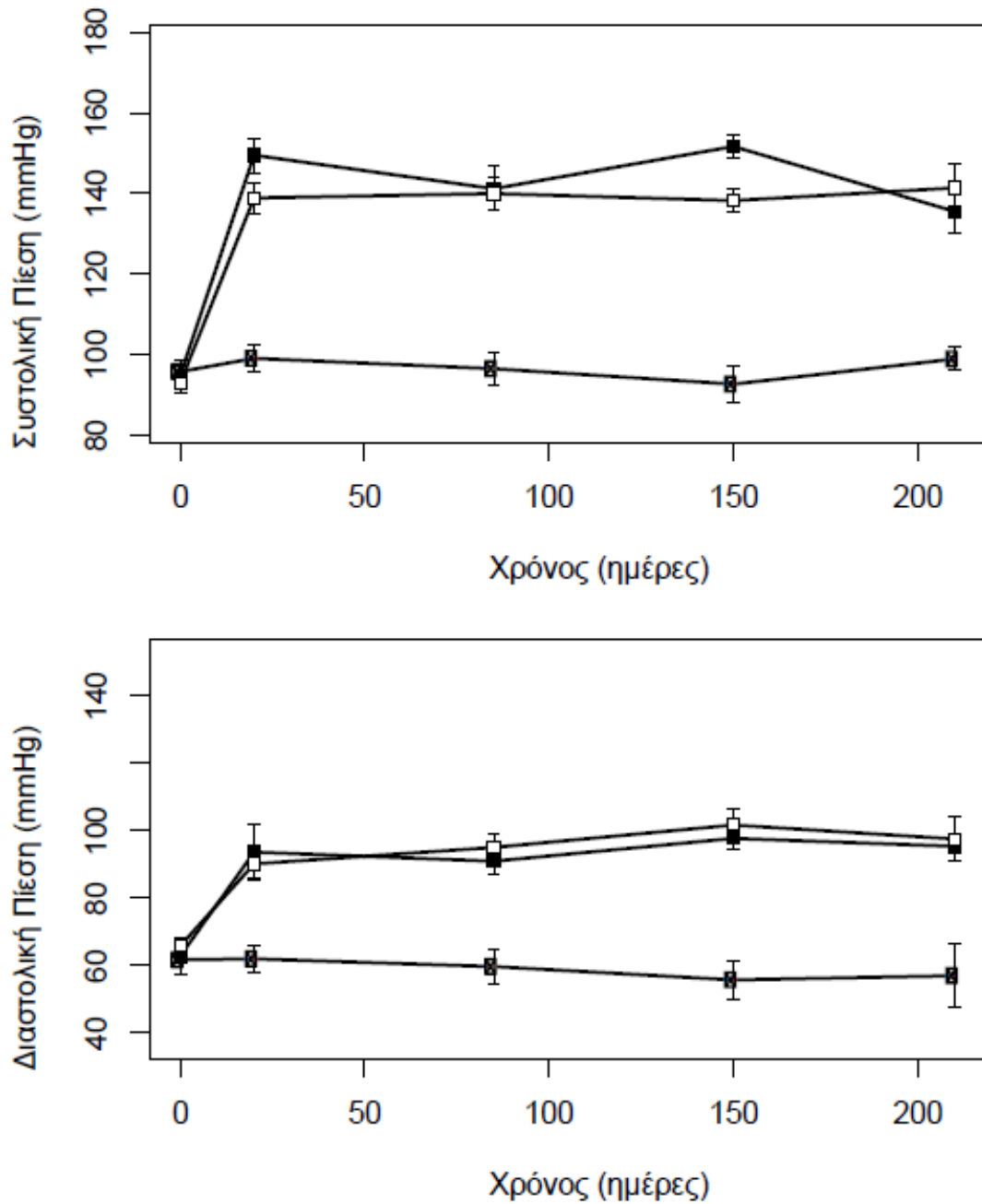
1. Συστολική αρτηριακή πίεση

Στην ομάδα ελέγχου η μέση τιμή συστολικής πίεσης ήταν $9.76 \text{ mmHg} \pm 0.31 \text{ mmHg}$ (μέση τιμή $\pm$ σταθερή απόκλιση). Στην ομάδα που υποβλήθηκε σε νεφρεκτομή και ελάμβανε *NaCl* η μέση τιμή συστολικής πίεσης ήταν $145.4 \text{ mmHg} \pm 0.38 \text{ mmHg}$. Στην ομάδα που υποβλήθηκε σε νεφρεκτομή και ελάμβανε *NaCl* και ιπποφάες η μέση τιμή συστολικής πίεσης ήταν $140.2 \text{ mmHg} \pm 0.22 \text{ mmHg}$. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο τελευταίων ομάδων. Η διαφορά όμως μεταξύ των δύο αυτών ομάδων και της ομάδας ελέγχου είναι στατιστικά σημαντική. Η απόκλιση αυτή υποστηρίζει την επιτυχία της μεθοδολογίας που ακολουθήθηκε για την τεχνητή αύξηση της πίεσης των πειραματοζώων. Επιπλέον, η πίεση των υπερτασικών ομάδων δεν έδωσε κάποια ένδειξη πτωτικής τάσης εντός του χρονικού πλαισίου των μετρήσεων.

2. Διαστολική αρτηριακή πίεση

Στην ομάδα ελέγχου η μέση τιμή διαστολικής πίεσης ήταν $6.01 \text{ mmHg} \pm 0.27 \text{ mmHg}$ (μέση τιμή $\pm$ σταθερή απόκλιση). Στην ομάδα που υποβλήθηκε σε νεφρεκτομή και ελάμβανε *NaCl* η μέση τιμή διαστολικής πίεσης ήταν $9.64 \text{ mmHg} \pm 0.21 \text{ mmHg}$. Στην ομάδα που υποβλήθηκε σε νεφρεκτομή και ελάμβανε *NaCl* και ιπποφάες η μέση τιμή διαστολικής πίεσης ήταν $9.66 \text{ mmHg} \pm 0.25 \text{ mmHg}$. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο τελευταίων ομάδων. Η διαφορά όμως μεταξύ των δύο αυτών ομάδων και της ομάδας ελέγχου είναι στατιστικά σημαντική. Η απόκλιση αυτή επίσης υποστηρίζει την επιτυχία της μεθοδολογίας που ακολουθήθηκε για την τεχνητή αύξηση της πίεσης των πειραματοζώων. Όπως και στην περίπτωση της συστολικής, η διαστολική πίεση των υπερτασικών

ομάδων δεν έδωσε κάποια ένδειξη πτωτικής τάσης εντός του χρονικού πλαισίου των μετρήσεων.



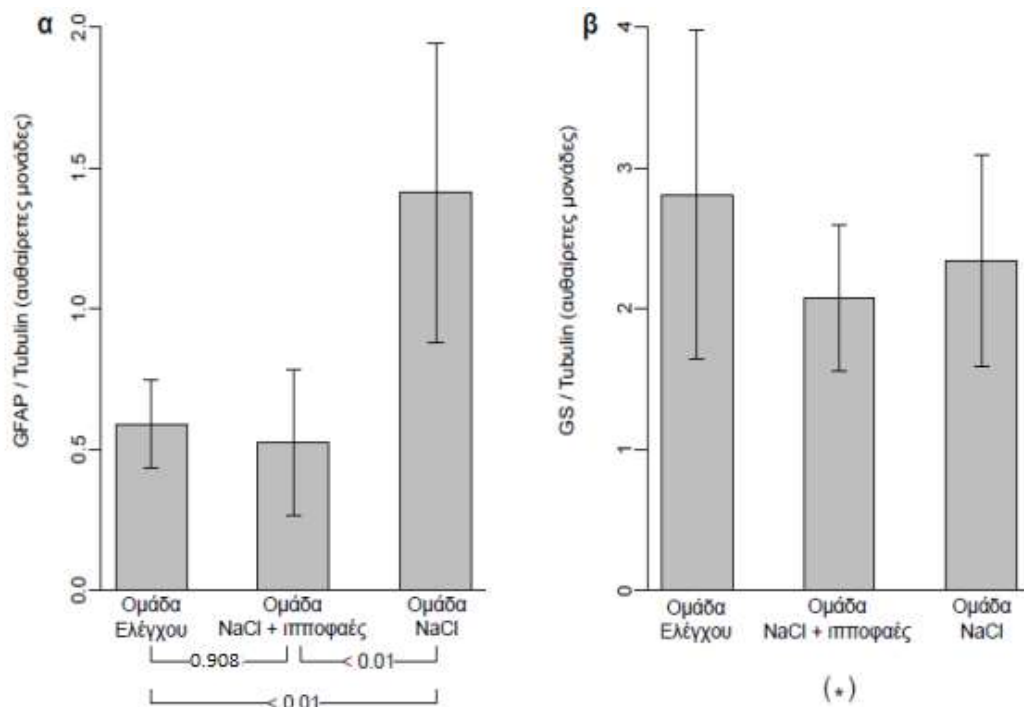
Διάγραμμα 1: Μέση συστολική και διαστολική πίεση για τις τρεις πειραματικές ομάδες, μετρημένες 0, 20, 85, 150 και 210 ημέρες μετά τη νεφρεκτομή. Οι λευκοί κύκλοι αντιστοιχούν στην υπερτασική ομάδα. Οι

κατακόρυφες γραμμές σφάλματος εκπροσωπούν την τυπική απόκλιση των δειγμάτων γύρω από τη μέση τιμή.

3. Ποσοτική ανάλυση Western Blotting για την GFAP και την Glutamine Synthetase

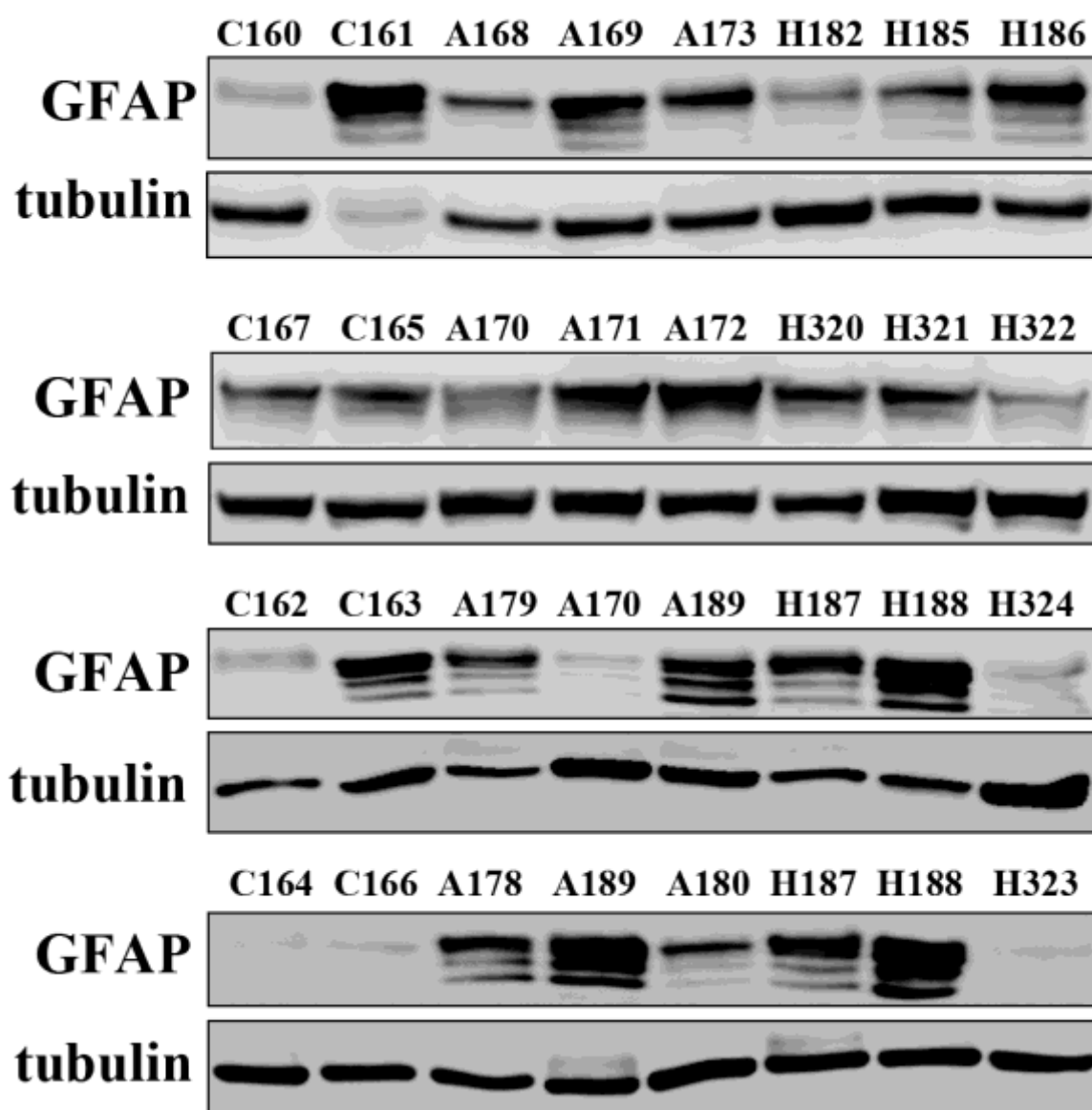
Στην ομάδα ελέγχου η μέση τιμή έκφρασης της GFAP ήταν 0.589 ± 0.156 (αυθαίρετες μονάδες). Στην ομάδα που υποβλήθηκε σε νεφρεκτομή και ελάμβανε *NaCl* και υποφαές η μέση τιμή έκφρασης της GFAP ήταν 0.524 ± 0.259 . Στην ομάδα που υποβλήθηκε σε νεφρεκτομή και ελάμβανε *NaCl* η μέση τιμή έκφρασης της GFAP ήταν 1.305 ± 0.531 . Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο πρώτων ομάδων. Η διαφορά όμως μεταξύ των δύο αυτών ομάδων και της τρίτης ομάδας είναι στατιστικά σημαντική.

Στην ομάδα ελέγχου η μέση τιμή έκφρασης της Glutamine Synthetase ήταν 2.809 ± 1.164 (αυθαίρετες μονάδες). Στην ομάδα που υποβλήθηκε σε νεφρεκτομή και ελάμβανε *NaCl* και υποφαές η μέση τιμή έκφρασης της Glutamine Synthetase ήταν 2.076 ± 0.513 . Στην ομάδα που υποβλήθηκε σε νεφρεκτομή και ελάμβανε *NaCl* η μέση τιμή έκφρασης της Glutamine Synthetase ήταν 2.341 ± 0.750 . Στην περίπτωση της γλουταμινικής συνθετάσης, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στην έκφραση των τριών ομάδων.



Διαγραμμα 2: Ποσοτική ανάλυση του Western Blot για τις πρωτεΐνες (α) GFAP και (β) GS για τις τρεις πειραματικές ομάδες. Τα ύψη των ράβδων αντιστοιχούν στις μέσες τιμές των ομάδων, ενώ οι κατακόρυφες γραμμές σφάλματος εκφράζουν την τυπική απόκλιση. Οι αριθμοί κάτω από τα ονόματα των ομάδων εκφράζουν τα p-values των αντίστοιχων ελέγχων. Στην περίπτωση της πρωτεΐνης GS, οι διαφορές στις μέσες τιμές βρέθηκαν μη στατιστικά σημαντικές με βάση την ανάλυση διασποράς.

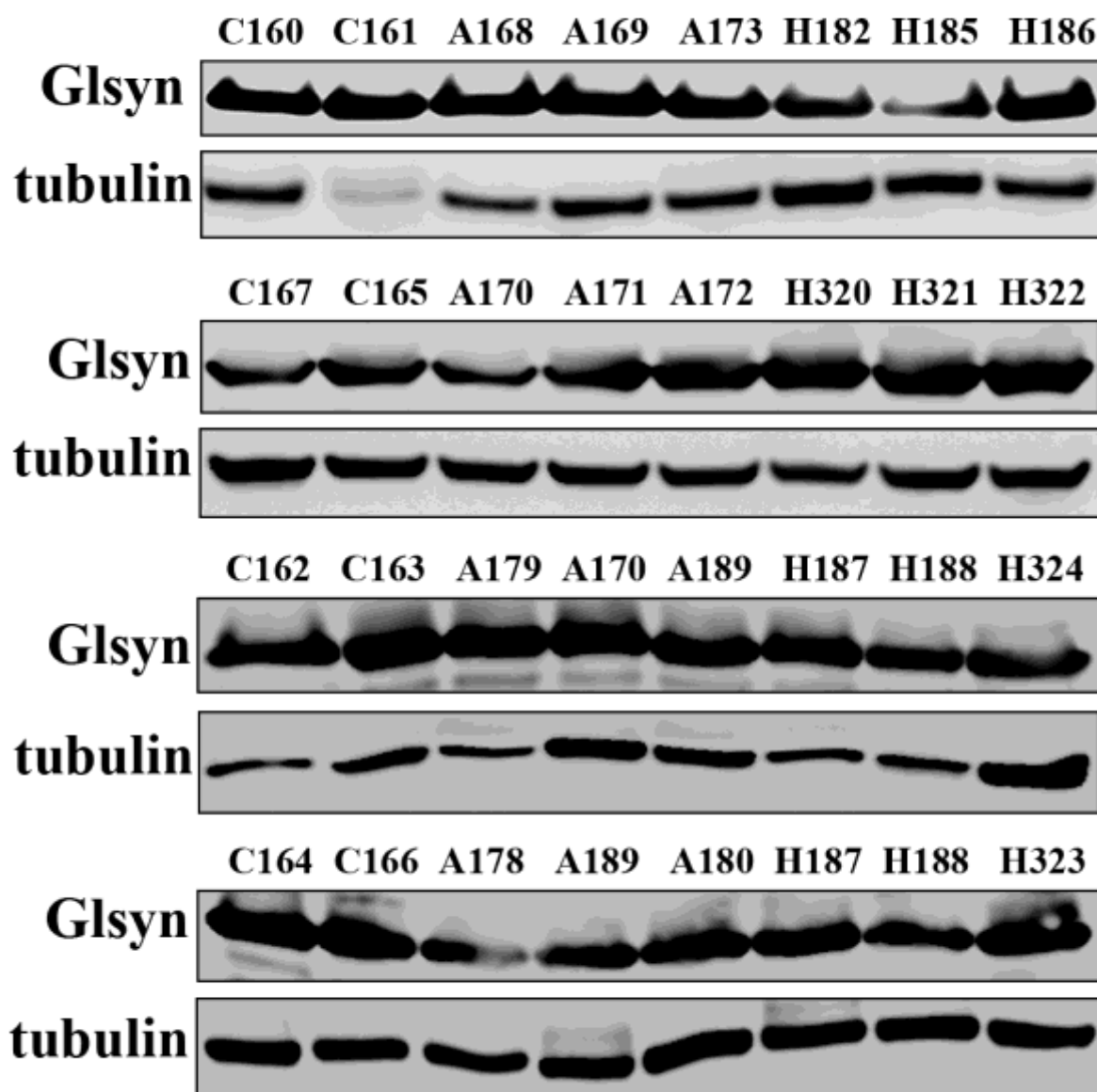
Figure 1A



Εικόνα 5-1

Αποτελέσματα έκφρασης της GFAP μετρούμενα με την μέθοδο Western Blotting. Με το γράμμα C αναπαρίσταται η ομάδα ελέγχου, με το γράμμα A η ομάδα που υποβλήθηκε σε νεφρεκτομή και ελάμβανε NaCl και με το γράμμα H η ομάδα που υποβλήθηκε σε νεφρεκτομή και ελάμβανε NaCl και ιπποφάες.

Figure 1B



Εικόνα 5-2

Αποτελέσματα έκφρασης της Glutamine Synthetase μετρούμενα με την μέθοδο Western Blotting. Με το γράμμα C αναπαρίσταται η ομάδα ελέγχου, με το γράμμα A η ομάδα που υποβλήθηκε σε νεφρεκτομή και ελάμβανε NaCl και με το γράμμα H η ομάδα που υποβλήθηκε σε νεφρεκτομή και ελάμβανε NaCl και ιπποφαές.

4. Ποσοτική ανάλυση ανοσοϊστοχημικών αποτελεσμάτων για την GFAP, την Glutamine Synthetase και την Caspase-3.

Στην ομάδα ελέγχου η μέση τιμή έκφρασης της GFAP ήταν 69.493 ± 5.015 (αυθαίρετες μονάδες). Στην ομάδα που υποβλήθηκε σε νεφρεκτομή και ελάμβανε *NaCl* και ιπποφάες η μέση τιμή έκφρασης της GFAP ήταν 72.126 ± 5.761 . Στην ομάδα που υποβλήθηκε σε νεφρεκτομή και ελάμβανε *NaCl* η μέση τιμή έκφρασης της GFAP ήταν 84.059 ± 6.000 . Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο πρώτων ομάδων. Η διαφορά όμως μεταξύ των δύο αυτών ομάδων και της τρίτης ομάδας είναι στατιστικά σημαντική.

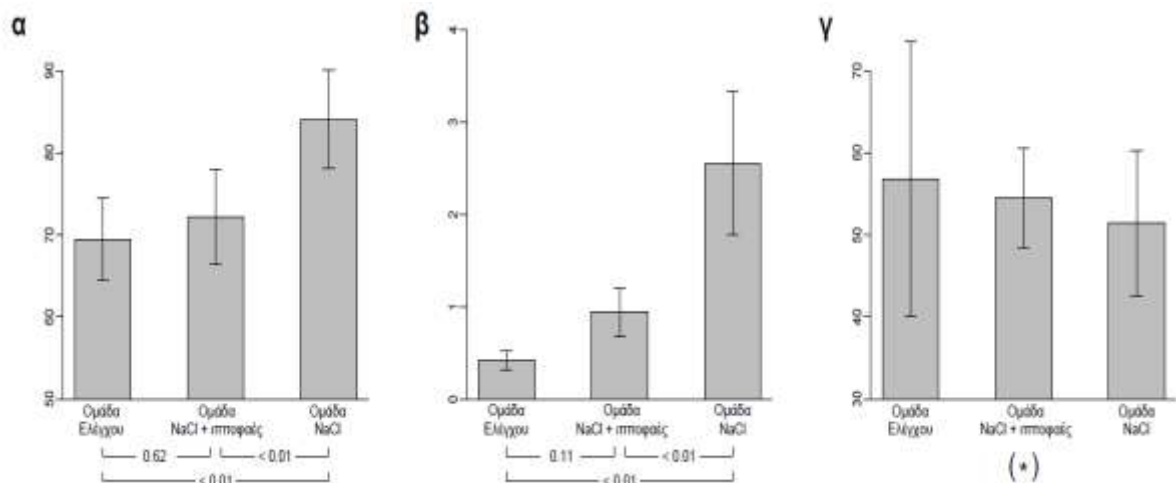
Στην ομάδα ελέγχου η μέση τιμή έκφρασης της Caspase-3 ήταν 0.416 ± 0.101 (αυθαίρετες μονάδες). Στην ομάδα που υποβλήθηκε σε νεφρεκτομή και ελάμβανε *NaCl* και ιπποφάες η μέση τιμή έκφρασης της Caspase-3 ήταν 0.940 ± 0.262 . Στην ομάδα που υποβλήθηκε σε νεφρεκτομή και ελάμβανε *NaCl* η μέση τιμή έκφρασης της Caspase-3 ήταν 2.550 ± 0.778 . Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο πρώτων ομάδων. Η διαφορά όμως μεταξύ των δύο αυτών ομάδων και της τρίτης ομάδας είναι στατιστικά σημαντική.

Στην ομάδα ελέγχου η μέση τιμή έκφρασης της Glutamine Synthetase ήταν 0.558 ± 0.144 (αυθαίρετες μονάδες). Στην ομάδα που υποβλήθηκε σε νεφρεκτομή και ελάμβανε *NaCl* και ιπποφάες η μέση τιμή έκφρασης της Glutamine Synthetase ήταν 0.868 ± 0.075 . Στην ομάδα που υποβλήθηκε σε νεφρεκτομή και ελάμβανε *NaCl* η μέση τιμή έκφρασης της Glutamine Synthetase ήταν 0.705 ± 0.167 . Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των τριών ομάδων.

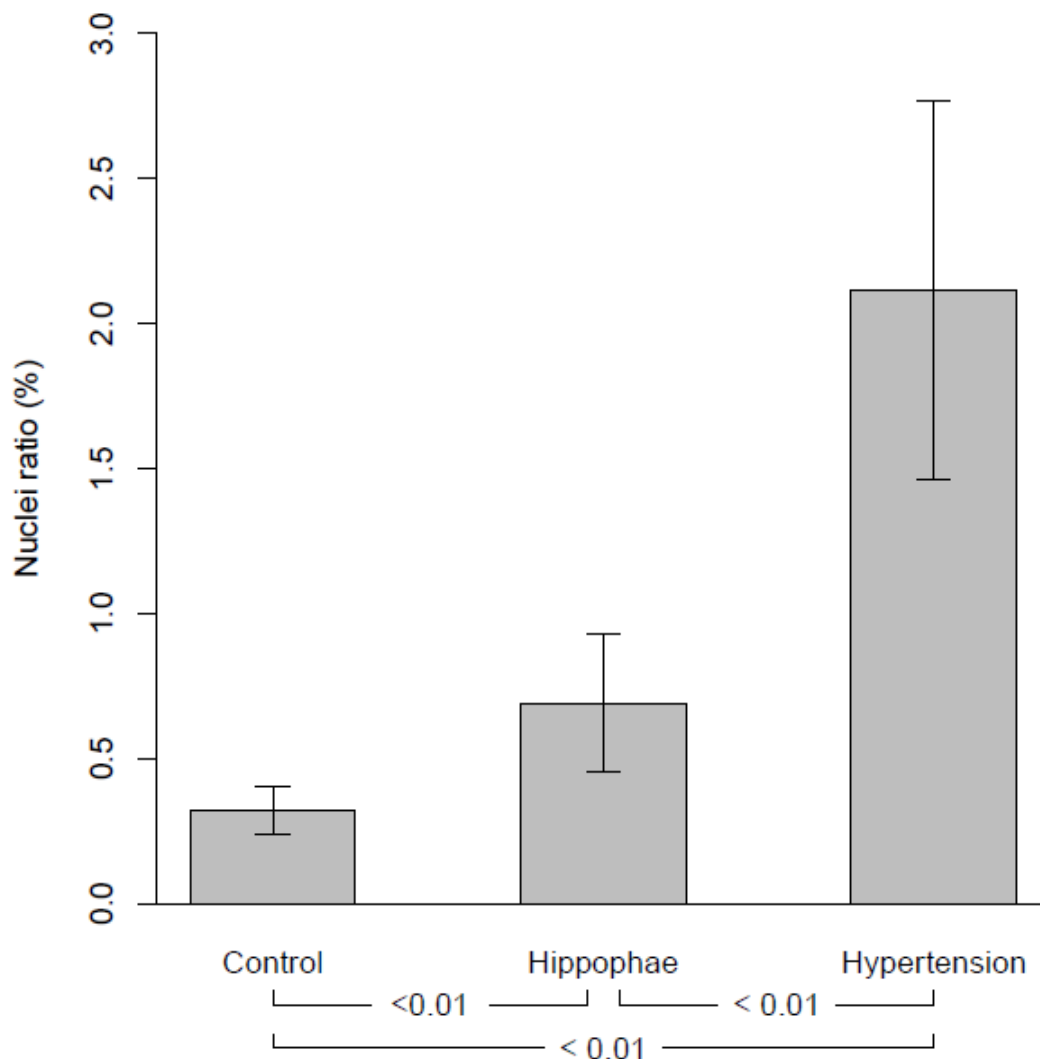
5. Ποσοτική ανάλυση μέτρησης πυρήνων για την Caspase-3.

Στην ομάδα ελέγχου το ποσοστό των πυρήνων στους οποίους εντοπίζεται η έκφραση της Caspase-3 ήταν $0,322\% \pm 0,083\%$ (αυθαίρετες μονάδες). Στην ομάδα που υποβλήθηκε σε νεφρεκτομή και ελάμβανε *NaCl* και ιπποφάες το ποσοστό των πυρήνων στους οποίους εντοπίζεται η έκφραση της Caspase-3 ήταν $0.691\% \pm 0.238\%$. Στην ομάδα που υποβλήθηκε σε νεφρεκτομή και ελάμβανε *NaCl* το ποσοστό των πυρήνων στους οποίους εντοπίζεται η έκφραση

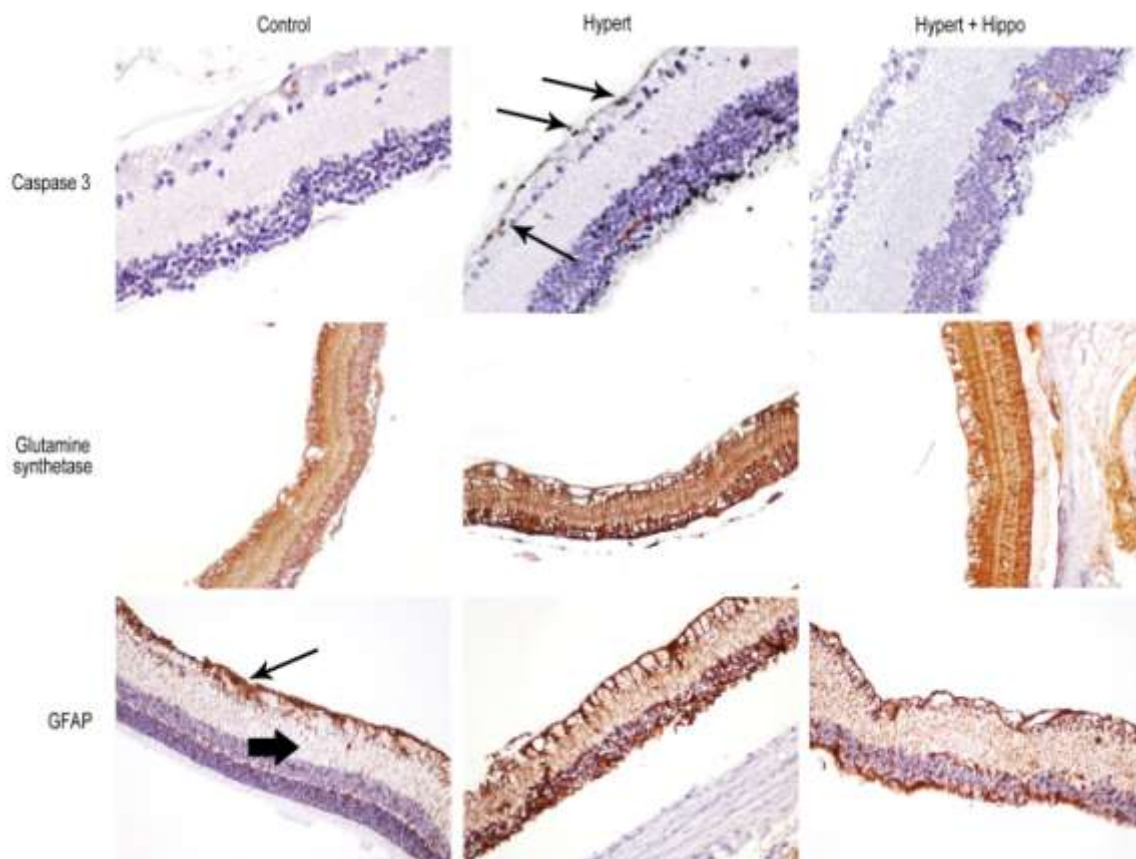
Caspase-3 ήταν $2.116\% \pm 0.653\%$. Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ και των τριών ομάδων.



Διάγραμμα 3: Αποτελέσματα της ανοσοϊστοχημικής ανάλυσης, που αφορά την έκφραση των πρωτεϊνών (α) GFAP, (β) Caspase-3 και (γ) GS για τις τρεις πειραματικές ομάδες. Τα ύψη των ράβδων αντιστοιχούν στις μέσες τιμές των ομάδων, ενώ οι κατακόρυφες γραμμές σφάλματος εκφράζουν την τυπική απόκλιση. Οι αριθμοί κάτω από τα ονόματα εκφράζουν τα p-values των αντίστοιχων ελέγχων. Στην περίπτωση της πρωτεΐνης GS, οι διαφορές στις μέσες τιμές ήταν μη στατιστικά σημαντικές με βάση την ανάλυση διασποράς.



Διάγραμμα 4: Σύγκριση των πυρήνων που βρέθηκαν θετικοί για Caspase-3 στον αμφιβληστροειδή των ατόμων των τριών πειραματικών ομάδων. Τα ύψη των ράβδων αντιστοιχούν στις μέσες τιμές των ομάδων, ενώ οι κατακόρυφες γραμμές σφάλματος εκφράζουν την τυπική απόκλιση. Οι αριθμοί κάτω από τα ονόματα των ομάδων αφορούν τις τιμές P των αντίστοιχων ελέγχων.



Εικόνα 5-3

Αντιπροσωπευτικές εικόνες από τις τρεις πειραματικές ομάδες (στήλες) και των ανοσοϊστοχημικών δεικτών που εξετάστηκαν σε αυτές (σειρές), με χρώση διαμινοβενζιδίνης σε 200x μεγέθυνση. Αποπτωτικά γαγγλιακά κύτταρα όπως σημαίνονται από την έκφραση της Caspase-3 η οποία είναι πιο έντονη στην ομάδα των υπερτασικών επιμύων που δεν ελάμβαναν ιπποφάες (βέλη). Η Glutamine synthetase δείχνει παρόμοια έκφραση σε όλες τις ομάδες ενώ η GFAP έδειξε επίσης αυξημένη έκφραση στην ομάδα των υπερτασικών (το μικρό βέλος δείχνει την έκφραση στην στιβάδα των γαγγλιακών κυττάρων ενώ το μεγάλο βέλος στην έξω δικτυωτή στιβάδα).

5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η συστηματική υπέρταση αποτελεί μια από τις πιο συχνές παθήσεις στις βιομηχανικές χώρες. Επειδή η υψηλή πίεση είναι μια ασυμπτωματική κατάσταση, οι περισσότεροι ασθενείς παραμένουν χωρίς διάγνωση για πολλά χρόνια παρά την ευκολία στον προσδιορισμό της υπερτασικής νόσου.

Στην μελέτη του Εθνικού Οργανισμού Υγείας και Διατροφής των Ηνωμένων Πολιτειών Αμερικής (NHANES 3), πάνω σε ενήλικες, βρέθηκε πως 68.4% μόνο ήταν ενήμεροι για την υπέρτασή τους. 53.6% από αυτούς ελάμβαναν θεραπεία και 27.4% είχαν την υπέρτασή τους υπο έλεγχο^{31,32}.

Έχει αποδειχθεί πως η μακροχρόνια διατροφική φόρτιση επιμύων με αλάτι έχει ως αποτέλεσμα την πρόκληση υπέρτασης. Αυτό το φαινόμενο είναι πιο έντονο σε γενετικά επιλεγμένα *Dahl*-ευαίσθητα ζώα (*Dahl* και συν. 1962) αλλά συμβαίνει και σε άλλα ζώα συμπεριλαμβανομένων και των επιμύων *Spargue-Dawley* (*Torii* 1980, *Miyajima & Bunag* 1985, *Obiefuna* και συν. 1991, *Giardina* και συν. 2000, *Kagota* και συν. 2001) όπως και χιμπατζήδων (*Denton* και συν. 1995). Η χρόνια φόρτιση με αλάτι σε επίμυες προξενεί υπέρταση παρόμοια μορφολογικά με την ανθρώπινη (*Dahl* 1960). Η κατάσταση αυτή προξενείται σε αρουραίους, κουνέλια και κοτόπουλα αντικαθιστώντας το πόσιμο νερό με 1-2% διάλυμα χλωριούχου νατρίου για 9-12 μήνες (*Boura* 1964, *Rathod* και συν. 1997). Επίσης έχει χρησιμοποιηθεί 10% ενδοφλέβιο διάλυμα υδροχλωρίου για 10 ημέρες σε κουνέλια για την πρόκληση της υπερτασικής νόσου (*Ryuzaki* και συν. 1991).

Σε μελέτη από τους *Adeleye & Sofola* (2010) σε κουνέλια, αντικαταστάθηκε το νερό τους με 1.2% υδατικό διάλυμα χλωριούχου νατρίου για 7 εβδομάδες. Υπήρξε σαφής αύξηση της αρτηριακής πίεσης αλλά όχι τόσο υψηλή όσο στη μελέτη των *Boura & Green* (1969) όπου η χορήγηση ήταν μακροχρόνια. Οι *Dahl* και συν. (1962), *Obiefuna* και συν. (1991), *Sofola* και συν. (2002) δοκίμασαν μοντέλα με χρήση 8% υδατικού διαλύματος

χλωριούχου νατρίου όπου προξένησαν πού υψηλές πιέσεις και υπέρταση σε κουνέλια.

Έχουν υπάρξει διάφορες θεωρίες για τον μηχανισμό με τον οποίο το αλάτι προξενεί υπέρταση. Η επικρατέστερη είναι η επίδραση στον κυκλοφορικού παράγοντα της αντλίας *Na-K-ATPάσης* (*ouabain*) η οποία αναστέλεται με την φορτιση με αλάτι (*Haddy & Overbeck 1976, Blaustein 1977, Borghi και συν. 1990*). Είναι πιθανό πως αυτή είναι η αιτία του αυξημένου αγγειακού τόνου. Ο παραπάνω παράγοντας είναι ένας αναστολέας της αντλίας *Na+* και συνεπώς έχει επιδράσεις στην καρδιά και στα αγγεία.

Η σύνθεση και έκκριση της αλδοστερόνης γίνεται στα κοκκιωματώδη κύτταρα των επινεφριδίων (*Laerdo και συν. 1995, Shah και συν. 1998*) και το ερέθισμα δίνεται από χρόνια υψηλή κατανάλωση αλατιού (*Manunta και συν. 2006*) όπως και την έκκριση ακετυλοχολίνης. Προηγούμενες μελέτες από τους *Yuan & Leenen (1991)* και τους *Frolich και συν. (1993)* έδειξαν πως χρόνια υψηλή κατανάλωση σε αλάτι οδηγεί σε αριστερή κοιλιακή υπερτροφία.

Η μελέτη μας επιβεβαίωσε την επιτυχή τεχνητή αύξηση της συστολικής και διαστολικής πίεσης -σε επίπεδα υπέρτασης- των πειραματοζώων που υποβλήθηκαν σε νεφρεκτομή και λάμβαναν υδατικό διάλυμα χλωριούχου νατρίου αντί για νερό. Οι πιέσεις των υπερτασικών ομάδων δεν έδωσαν κάποια ένδειξη πτωτικής τάσης εντός του χρονικού πλαισίου των μετρήσεων και η διαφορά τους παρέμεινε καθ' όλη την διάρκεια των πειραμάτων στατιστικά σημαντική σε σχέση με αυτήν της ομάδας ελέγχου.

Ο αμφιβληστροειδής αποτελεί μια πολύπλοκη και πολύστιβη δομή. Το αγγειακό του πλέγμα τον καθιστά πολύ ευαίσθητο στην ισχαιμία και κατ' επέκταση οι βλάβες που συμβαίνουν στον αμφιβληστροειδή σε περίπτωση υπέρτασης είναι παρόμοιες με αυτές που συμβαίνουν κατά την διαδικασία των ισχαιμικών βλαβών^{97,98,99}. Στην μελέτη *Beaver Dam* κατά την οποία εξετάσθηκαν υπερτασικοί ασθενείς χωρίς κάποια άλλη συνοδό αγγειακή πάθηση, βρέθηκε πως 15% των ασθενών ανέπτυξε

υπερτασική αμφιβληστροειδοπάθεια, 2% είχαν σημεία διασταύρωσης και 13% έδειξαν στένωση των αρτηριολίων. Η προγνωστική αξία της οφθαλμικής εξέτασης στη περίπτωση της συστηματικής υπέρτασης είχε επιτυχία 47-53% δείχνοντας πως η μέτρηση της αρτηριακής πίεσης είναι ο καλύτερος διαγνωστικός τρόπος. Ο υψηλότερος δείκτης υπερτασικής αμφιβληστροειδοπάθειας προσδιορίστηκε σε άτομα με ασταθή έλεγχο της αρτηριακής πίεσης^{31,33}.

Έχει αναφερθεί βιβλιογραφικά μείωση του πάχους της έσω πυρηνικής στιβάδας όπως και απώλεια γαγγλιακών κυττάρων και των έξω τμημάτων των φωτοϋποδοχέων^{97,99,100}. Έχει διαπιστωθεί πως σε υπερτασικούς επίμυες υπάρχει μεγαλύτερη επίπτωση της ηλικιακής εκφύλισης ωχράς κηλίδας^{94,95,96}. Επιπλέον σε κάθε περίπτωση ισχαιμικής βλάβης του αμφιβληστροειδούς έχουμε απόπτωση^{101,102,103}.

Η γλουταμινική συνθετάση είναι το ένζυμο κλειδί για την καταστολή του νευροδιαβιβαστή γλουταμικού (Lewis και συν. 1988, Linser & Moscona 1979). Έχει βρεθεί με πρωτεομική ανάλυση ότι στην περίπτωση του διαβήτη, η γλουταμινική συνθετάση παράγεται διαφοροποιημένα στον αισθητηριακό αμφιβληστροειδή (Wang και συν. 2007). Οι Lieth και συν. (2000) απέδειξαν πως η παραγωγή της γλουταμινικής συνθετάσης στην περίπτωση του διαβήτη μειώνεται γραμμικά και ανάλογα με την πάροδο του χρόνου όπως και το στάδιο της διαβητικής νόσου. Η επικρατούσα θεωρία για την μείωση της γλουταμινικής συνθετάσης στην διαβητική νόσο είναι η ανωμαλία των αγγείων καθώς και οι αλλαγές στην γλοία και τον νευρικό ιστό στα πρώιμα στάδια της νόσου (Bearse και συν. 2004, Parisi & Uccioli 2001, Han και συν. 2004). Επιπλέον στην κατάσταση υπεργλυκαιμίας διεγείρεται η αύξηση του γλουταμικού και κατ' επέκταση αυξάνεται η δράση των NMDA υποδοχέων υποβοηθώντας την παραγωγή VEGF και προξενώντας τελικά βλάβη των γαγγλιακών κυττάρων.

Παρόμοιες ανωμαλίες στην παραγωγή της γλουταμινικής συνθετάσης έχουν μελετηθεί και στην περίπτωση του γλαυκώματος και της ισχαιμίας. Ο μεταβολισμός του

γλουταμικού μπορεί επίσης να επηρεαστεί από διαταραχή στην λειτουργία των μιτοχονδρίων καθώς η γλουταμινική συνθετάση απαιτεί την κατανάλωση ATP για να μετατραπεί το γλουταμικό σε γλουταμίνη. Αυτό συμβαίνει διότι οι Na^+ εξαρτώμενοι μεταφορείς χρησιμοποιούν Na^+ , K^+ και H^+ για να κάνουν ενεργητική μεταφορά του γλουταμικού εξωκυτταρικά. Έτσι, όταν έχουμε έλλειψη ATP η ενδοκυττάρια υπερβολική συγκέντρωση του γλουταμικού αυξάνεται με καταστροφικές συνέπειες.

Στην περίπτωση της ισχαιμίας, η γλουταμινική συνθετάση αρχικά αυξάνεται για να προστατευθούν οι νευρώνες. Όσο όμως μειώνεται ο ρυθμός της γλυκόλυσης με την εξάντληση της αποθήκης του γλυκογόνου, η δράση της μειώνεται με τα γνωστά επακόλουθα. Το ίδιο συμβαίνει και στην περίπτωση του γλαυκώματος καθώς έχει αποδειχθεί πως η αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση βλάπτει τα μιτοχόνδρια και προκαλεί θάνατο των γαγγλιακών κυττάρων.

Καθώς είναι ένα από τα βασικά ένζυμα για την ανακύκλωση των γλοιακών νευροδιαβιβαστών, η γλουταμινική συνθετάση παράγεται αποκλειστικά από τα κύτταρα του *Muller* στον αμφιβληστροειδή όπου μετατρέπει το γλουταμικό σε γλουταμίνη (Grossman και συν. 1994, Linser & Moscona 1979). Οι υπερβολικές δόσεις του γλουταμικού πρέπει να απομακρυνθούν από τον αμφιβληστροειδή μέσω υψηλής συγκέντρωσης της γλουταμινικής συνθετάσης καθώς η υπερσυγκέντρωση γλουταμικού είναι θανατηφόρα για τους νευρώνες (Grossman και συν. 1994, Poitry και συν. 2000).

Η γλουταμινική συνθετάση παίζει τον σημαντικό ρόλο στην λειτουργία της αποτοξίνωσης από το γλουταμικό και την αμμωνία. Έτσι, κάτω από ιδανικές συνθήκες, η γλουταμινική συνθετάση πρέπει να ρυθμίζεται αυστηρά καθώς η οποιαδήποτε ανισορροπία στην λειτουργία της μπορεί να προκαλέσει άμεση αμφιβληστροειδική βλάβη (Poitry και συν. 2000).

Στην παρούσα μελέτη δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στις συγκεντρώσεις της γλουταμινικής συνθετάσης μεταξύ των τριών ομάδων. Αυτό σημαίνει ότι στην περίπτωση

της ισχαιμικής βλάβης του υπερτασικού αμφιβληστροειδούς, δεν υπάρχει μηχανισμός μείωσης του γλουταμικού μακροχρόνια και επομένως η βλάβη των γαγγλιακών κυττάρων από το ενδοκυττάριο γλουταμικό είναι αναπόφευκτη. Το ιπποφαές σε αυτή την περίπτωση δεν βοήθησε στην προστασία του αισθητηριακού αμφιβληστροειδή από την τοξικότητα του γλουταμικού.

Οι κασπάσες είναι μια οικογένεια πρωτεολυτικών ενζύμων που παίζουν σημαντικό ρόλο στον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο, δηλαδή στην απόπτωση (*Hengartner και συν. 2000, Yakovlev και Faden 2001*). Αυτές οι πρωτεάσες εκφράζονται στα θηλαστικά και υπάρχουν σαν ανενεργά ζυμογόνα μέχρι να ενεργοποιηθούν από την διαδικασία της πρωτεολυτικής διάσπασης (*Hengartner 2000, Boatright και Salvesen 2003*). Η ενεργοποίηση της caspase-3, η οποία είναι μια αποπτωτική κασπάση, έχει ως άμεσο αποτέλεσμα την διάσπαση συγκεκριμένων κυτταροπλασματικών και πυρηνικών πρωτεϊνών, προξενώντας έναν προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο (*Hengartner 2000*).

Συνεπώς, ενεργοποίηση της caspase-3 έχει γίνει συνώνυμη με την απόπτωση. Μολαταύτα, πλείστες έρευνες έχουν αποδείξει πως αυτό δεν είναι η απόλυτη αλήθεια. Στην πραγματικότητα η ενεργοποιημένη caspase-3 εμπλέκεται σε μεγάλο αριθμό μη αποπτωτικών διεργασιών. Μια από αυτές τις διαδικασίες είναι η ενεργοποίηση των T-λεμφοκυττάρων (*Wilhelm και συν. 1998*). Επίσης εμπλέκεται στην διαφοροποίηση των οσφρητικών αδένων (εντοπισμός στους νευρωνικούς πυρήνες) και μετανάστευσή τους (*Yan και συν. 2001*). Συμμετέχει επίσης στην νευρωνική προετοιμασία (*McLaughlin και συν. 2003*) και βοηθά στην επιβίωση των αισθητηριακών νευρώνων (εντοπισμός στο κυτταρόπλασμα) που έχουν εκτεθεί σε διαβήτη (*Cheng και Zochonde 2003*). Η caspase-3 εμπλέκεται επίσης στην διαδικασία ενίσχυσης της βραχυπρόθεσμης μνήμης στον ιππόκαμπο (*Dash και συν. 2000*) όπου η ενεργοποιημένη caspase-3 εντοπίζεται στους πυρήνες των αστροκυττάρων και πολύ πιθανόν των νευρώνων. Έχει αποδειχθεί ότι η γλοία του Bergmann και ένας υποπληθυσμός αστροκυττάρων στο κεντρικό νευρικό σύστημα εκφράζουν ενεργοποιημένη caspase-3 στους πυρήνες για να εκπληρώσουν μη αποπτωτικές λειτουργίες οι οποίες δεν έχουν πλήρως ακόμη προσδιορισθεί (*Noyan-Ashraf και Brandizzi 2005*).

Έχει αποδειχθεί πως η μεταγραφή της caspase-3 είναι διαφοροποιημένη κατά την διαδικασία της απόπτωσης στα αμιβληστροειδικά κύτταρα^{104,106,107,108}. Η caspase-3 μπορεί να εκτελέσει αποπτωτικό ρόλο στην έσω πυρηνική στιβάδα ή/και στην στιβάδα των γαγγλιακών κυττάρων στις περιπτώσεις ισχαιμίας-επαναιμάτωσης, διεγερτοτοξικότητας και αξονότμησης του αμιβληστροειδούς^{104,105,106,109,110,111}. Πρόσφατα αποδείχθηκε ότι η lipofuscin fluorophore A2E μεσολαβεί στην *in vitro* βλάβη από μπλέ φως στο μελάγχρουν επιθήλιο μέσω της αποπτωτικής διαδικασίας της caspase-3¹¹². Όλες οι μέχρι τώρα επιστημονικές μελέτες καταδεικνύουν πως τα αμιβληστροειδικά κύτταρα μοιράζονται κοινούς μηχανισμούς στον κυτταρικό θάνατο παρά την διαφορετικότητα των ερεθισμάτων και η caspase-3 φαίνεται πως είναι ο κοινός τύπος στην αμιβληστροειδική απόπτωση. *In vitro* έρευνα, έχει δείξει ενεργοποίηση της caspase-3 και διάσπαση της polyadenosine disphosphate-ribose-polymerase (PARP) σε καλλιέργεια αμιβληστροειδικών κυττάρων κατά την διάρκεια της απόπτωσης προκαλούμενης από πολλά διαφορετικά ερεθίσματα¹¹³.

Στην παρούσα μελέτη παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στις συγκεντρώσεις της caspase-3 μεταξύ και των τριών ομάδων. Αυτό σημαίνει ότι στην περίπτωση της ισχαιμικής βλάβης του υπερτασικού αμιβληστροειδούς, ενεργοποιήθηκε ο προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος και κατ'επέκταση η αμιβληστροειδική βλάβη και στις δύο περιπτώσεις. Είναι όμως πολύ ενδιαφέρον πως στην ομάδα που ελάμβανε το ιπποφάες η ενεργοποίηση της caspase-3 ήταν στατιστικά σημαντικά μειωμένη. Είναι σαφές λοιπόν πως το ιπποφάες σε αυτή την περίπτωση βοήθησε φανερά στην προστασία του αμιβληστροειδή από την τοξικότητα και την πρόκληση του μηχανισμού της απόπτωσης.

Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι ο μεταβολισμός των νευρογλοιακών αμιβληστροειδικών κυττάρων μεταβάλλεται στη περίπτωση του διαβήτη^{114,115}. Αυτές οι αλλαγές συμπεριλαμβάνουν, εκτός από την μείωση της δραστηριότητας της γλουταμινικής συνθετάσης, την αύξηση της GFAP στα αμιβληστροειδικά κύτταρα Müller^{116,117}. Ταυτόχρονα η έκφραση της GFAP μειώνεται στα αστροκύτταρα. Επιπλέον, οι μορφολογικές αλλαγές στα τελευταία είναι

τυπικές της αντιδραστικής γλοίωσης. Οι πραγματικές επιπτώσεις αυτού του φαινομένου είναι ασαφείς αλλά το συμπέρασμα είναι ότι τα αστροκύτταρα και τα κύτταρα του Müller επηρεάζονται με διαφορετικό τρόπο από τον διαβήτη (*Barber και συν.* 2000).

Προηγούμενες μελέτες σε καλλιέργειες κυττάρων του φλοιού έχουν δείξει πως η GFAP εμπλέκεται στην ρύθμιση των επιπέδων της γλουταμίνης στα αστροκύτταρα¹¹⁸. Είναι επίσης απαραίτητη για την επαγωγή στοιχείων του αιματο-εγκεφαλικού φραγμού στα αορτικά ενδοθηλιακά κύτταρα αλλά και την αντιδραστικότητα στο β-αμυλοειδές^{119,120}. Από τα παραπάνω συνάγουμε πως η μείωση της GFAP στα αμφιβληστροειδικά αστροκύτταρα κατά την διάρκεια του διαβήτη μπορεί να συνδέεται με διαφοροποιημένη μεταβολική δραστηριότητα και μειωμένη δυνατότητα να διατηρηθεί ο αιματο-αμφιβληστροειδικός φραγμός από τα ενδοθηλιακά κύτταρα.

Οι *Barber και συν.* (2000) απέδειξαν πως η συστηματική ινσουλίνη μπορεί να ρυθμίσει τον μεταβολισμό της γλοίας στον αμφιβληστροειδή. Παρότι στο μοντέλο τους τα επίπεδα της γλυκόζης του αίματος παρέμειναν πολύ υψηλά, η καθημερινή συνεχής χορήγηση ινσουλίνης οδήγησε σε χαμηλότερη ανοσολογική αντίδραση της GFAP στα κύτταρα του Müller.

Υπάρχουν επίσης άλλες μελέτες που υποστηρίζουν τη θεωρία ότι η ινσουλίνη ρυθμίζει την έκφραση της GFAP στα αστροκύτταρα. Η ινσουλίνη μετέβαλε τη μορφολογία των αστροκυττάρων που καλλιεργήθηκαν από εγκέφαλο ποντικού και αύξησε την έκφραση του GFAP mRNA όπως και του ανάλογου πεπτιδίου¹²¹. Η ινσουλίνη επίσης έχει βρεθεί ότι αυξάνει την έκφραση και την δραστηριότητα της γλουταμινικής συνθετάσης σε αστροκύτταρα εγκεφάλου ποντικών¹²². Η συνεχής παρουσία της ινσουλίνης βρέθηκε πως είναι απαραίτητη για την διατήρηση των παραπάνω φαινομένων, υποδεικνύοντας πως είναι απαραίτητη για την ομαλή λειτουργία των αστροκυττάρων¹²³.

Η επαναδιανομή της GFAP στα αστροκύτταρα και στα κύτταρα του Müller των διαβητικών ποντικών προωθεί και αλλαγές στην διανομή της οκλουδίνης στα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα¹³⁰. Συγκεκριμένα, η οκλουδίνη μειώνεται στα αγγεία της έξω δικτυωτής στιβάδας ενώ τα αρτηρίδια του έσω αμφιβληστροειδή αποτελούνται από περιοχές

οκλουδίνης με στικτή διασπορά. Αυτά τα ευρήματα δείχνουν πως τα αστροκύτταρα και τα κύτταρα του Müller αντιδρούν διαφορετικά στον διαβήτη και οι διαφορετικοί τύποι αμφιβληστροειδικών αγγείων ρυπμίζουν τις στεγανές συνάψεις τους με διαφορετικό τρόπο.

Η αύξηση της GFAP στα περιαγγειακά αστροκύτταρα είναι εμφανής σε πειράματα με αυθόρμητα υπερτασικούς επίμυες. Η υπερτροφία και υπερπλασία των αστροκυττάρων συνοδεύει καταστάσεις βλάβης του νευρικού ιστού^{124,125}. Μελέτες έχουν δείξει ότι η αμφιβληστροειδική γλοία σε κανονικές συνθήκες εκφράζει χαμηλά επίπεδα ενδιάμεσης πρωτεΐνης νευρονηματίων^{126,127,128}. Έχει αποδειχθεί ότι οι πληθυσμοί της αμφιβληστροειδικής γλοίας επιδεικνύουν διαφορετική ευαισθησία στην υπέρταση. Από την άλλη, έχει αποδειχθεί επίσης ότι η σύνθεση της ενδιάμεσης νηματώδους GFAP στην παραπάνω περίπτωση μειώνεται με την αντιϋπερτασική θεραπεία.

Έχει βρεθεί πως η πρόκληση διαβήτη σε υπερτασικούς επίμυες οδηγεί σε περαιτέρω ενεργοποίηση της μακρογλοίας στην στιβάδα των γαγγλιακών κυττάρων όπως και στην έσω και έξω δικτυωτή στιβάδα¹²⁹. Η ενεργοποίηση της μακρογλοίας μειώνεται με την χορήγηση αντιϋπερτασικών παραγόντων. Αυτή η παρατήρηση ίσως υποδεικνύει έναν από τους μηχανισμούς που η υπέρταση και ο διαβήτης συνεργάζονται στην επιδείνωση της κατάστασης του αμφιβληστροειδούς.

Στην παρούσα μελέτη επιβεβαιώθηκε ποσοτικά αλλά και ποιοτικά πως δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στις συγκεντρώσεις της GFAP μεταξύ της ομάδας ελέγχου και της ομάδας που δεν ελάμβανε ιπποφαές. Υπήρξε όμως στατιστικά σημαντική διαφορά αυτών με την ομάδα που έπαιρνε ιπποφαές. Αυτό σημαίνει ότι η διαδικασία της γλοίωσης έχει σημαντικά αυξημένη δραστηριότητα στην ομάδα που λαμβάνει ιπποφαές. Η ανακάλυψη αυτή μπορεί να έχει διαφορετικές ερμηνείες. Κατ' αρχήν φαίνεται πως στην ομάδα της υπέρτασης που δεν ελάμβανε ιπποφαές, η συνολική GFAP παραμένει σχεδόν σταθερή. Αυτό είναι πολύ πιθανόν να συμβαίνει καθώς σε κάθε περίπτωση αμφιβληστροειδικής βλάβης η έκφραση της GFAP μειώνεται στα κύτταρα του Müller και αυξάνεται στα αστροκύτταρα. Αυτός πιθανότατα είναι ο λόγος που η διαφορά με την ομάδα ελέγχου δεν είναι στατιστικά σημαντική. Επίσης φαίνεται πως το

ιπποφαές για κάποιον άγνωστο έως τώρα λόγο επάγει την παραγωγή της GFAP και βοηθά στην αποκατάσταση των βλαβών του αιματο-αμφιβληστροειδικού φραγμού από την υπέρταση. Η υπερβολική δράση της GFAP μπορεί βέβαια μέσω της διαδικασίας της γλοίωσης να δημιουργήσει ουλοποίηση και να μην προσφέρει την δέουσα βοήθεια στην αποτελεσματική αποκατάσταση των αμφιβληστροειδικών βλαβών. Σε κάθε περίπτωση, η αντίδραση του οργανισμού με την παραγωγή της GFAP ήταν αυξημένη στην περίπτωση της λήψης του ιπποφαούς.

Συνοψίζοντας διαπιστώνουμε ότι σε πειραματικό επίπεδο η νεφρεκτομή με ταυτόχρονη καθημερινή δόση υψηλών ποσοτήτων άλατος είχε σαφή επίδραση στην πρόκληση υπερτασικής νόσου στα πειραματόζωα. Η υπέρταση με τη σειρά της είχε φανερή επίδραση στους βιοχημικούς αμφιβληστροειδικούς δείκτες που ελέγξαμε. Βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά σε δύο από τους τρεις δείκτες που μελετήσαμε, η οποία καταδεικνύει την προστατευτική επίδραση του ιπποφαούς στην περίπτωση των υπερτασικών βλαβών του αμφιβληστροειδούς.

Η επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων αυτών σε κλινικό επίπεδο θα είχε τεράστια σημασία. Σε περιπτώσεις βλαβών λόγω υπερτασικής νόσου του αμφιβληστροειδούς οι οφθαλμολογικές ιατρικές παρεμβάσεις είναι περιορισμένες στην αντιμετώπιση εκτεταμένης περιφερικής ισχαιμίας ή εν γένει προχωρημένων βλαβών. Αυτό που συνίσταται από τους οφθαλμιάτρους είναι η αντιμετώπιση φαρμακευτικά της συστηματικής νόσου με σωστή ρύθμιση της πίεσης. Το ιπποφαές θα μπορούσε πιθανόν να παίζει έναν σημαντικό ρόλο στην πρόληψη των βλαβών αλλά και την ενίσχυση της φαρμακευτικής αγωγής.

6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η μελέτη μας επιβεβαίωσε κατ'αρχήν ότι οι επίμυες που υποβάλλονται σε νεφρεκτομή και λαμβάνουν υδατικό διάλυμα χλωριούχου νατρίου 1% αντί για νερό θα αναπτύξουν επιτυχημένα υπερτασική νόσο.

Επιπλέον δεν παρατηρήσαμε στατιστικά σημαντική διαφορά στις συγκεντρώσεις της γλουταμινικής συνθετάσης μεταξύ των τριών ομάδων. Επομένως, στην περίπτωση της ισχαιμικής βλάβης του υπερτασικού αμφιβληστροειδούς, δεν υπάρχει μηχανισμός μείωσης του γλουταμικού μακροχρόνια και επομένως η βλάβη των γαγγλιακών κυττάρων από το ενδοκυττάριο γλουταμικό είναι αναπόφευκτη. Το ιπποφάες σε αυτή την περίπτωση δεν βοήθησε στην προστασία του αισθητηριακού αμφιβληστροειδή από την τοξικότητα του γλουταμικού.

Επίσης στην παρούσα μελέτη παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στις συγκεντρώσεις της caspase-3 μεταξύ και των τριών ομάδων. Αυτό σημαίνει ότι στην περίπτωση της ισχαιμικής βλάβης του υπερτασικού αμφιβληστροειδούς, ενεργοποιήθηκε ο προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος και κατ'επέκταση η αμφιβληστροειδική βλάβη και στις δύο περιπτώσεις. Είναι όμως πολύ ενδιαφέρον πως στην ομάδα που ελάμβανε το ιπποφάες η ενεργοποίηση της caspase-3 ήταν στατιστικά σημαντικά μειωμένη. Είναι σαφές λοιπόν πως το ιπποφάες σε αυτή την περίπτωση βοήθησε φανερά στην προστασία του αμφιβληστροειδή των επιμύων από την τοξικότητα και την πρόκληση του μηχανισμού της απόπτωσης.

Επίσης επιβεβαιώθηκε ποσοτικά αλλά και ποιοτικά πως δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στις συγκεντρώσεις της GFAP μεταξύ της ομάδας ελέγχου και της ομάδας που δεν ελάμβανε ιπποφάες. Υπήρξε όμως στατιστικά σημαντική διαφορά αυτών με την ομάδα που έπαιρνε ιπποφάες. Δείξαμε έτσι ότι η διαδικασία της γλοίωσης έχει σημαντικά αυξημένη δραστηριότητα στην ομάδα που λαμβάνει ιπποφάες. Η ανακάλυψη αυτή έχει διαφορετικές ερμηνείες. Φαίνεται πως το

ιπποφαές για κάποιον άγνωστο έως τώρα λόγο επάγει την παραγωγή της GFAP και βοηθά στην αποκατάσταση των βλαβών του αιματο-αμφιβληστροειδικού φραγμού από την υπέρταση. Η υπερβολική δράση της GFAP μπορεί βέβαια μέσω της διαδικασίας της γλοίωσης να δημιουργήσει ουλοποίηση και να μην προσφέρει την δέουσα βοήθεια στην αποτελεσματική αποκατάσταση των αμφιβληστροειδικών βλαβών. Δείξαμε όμως πως η αντίδραση του οργανισμού με την παραγωγή της GFAP φαίνεται να αυξάνεται με την λήψη του ιπποφαούς.

Η επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων αυτών σε κλινικό επίπεδο θα είχε τεράστια σημασία. Το ιπποφαές θα μπορούσε πιθανόν να παίζει έναν σημαντικό ρόλο στην πρόληψη των βλαβών αλλά και την ενίσχυση της φαρμακευτικής αγωγής στην περίπτωση της υπερτασικής βλάβης του αμφιβληστροειδούς.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Spitznas M: The fine structure of the chorioretinal border tissues of the adult human eye. *Adv Ophthalmol* 28:78, 1974.
2. Spitznas M, Hogan MJ: Outer segments of photoreceptors and the retinal pigment epithelium. Interrelationship in the human eye. *Arch Ophthalmol* 84:810, 1970.
3. Zinn KM, Benjamin-Henkind JV. Anatomy of the human retinal pigment epithelium. Cambridge, MA: Harvard University Press; 1979. pp 3–31.
4. Marmor MF: The retinal pigment epithelium. In Yanoff M, Duker JS (eds): *Ophthalmology*. CV Mosby, London, 1999, pp 8:2.1-4.
5. Λαδάς Ι: Αγγειακές παθήσεις αμφιβληστροειδούς. Αθήνα, 2005.
6. Cuhna-Vaz J: The blood-ocular barriers. *Surv Ophthalmol* 23:279, 1979.
7. Loewenstein A, Green WR: Retinal histology. In Guyer DR, Yanuzzi LA, Chang S et al (eds): *Retina-Vitreous-Macula*. Vol1, WB Saunders, Philadelphia, 1999, pp 1-20.
8. Hogan MJ, Alvarado JA Weddell JE: Histology of the human eye. WB Saunders, Philadelphia, 1971, pp 405-98.
9. Feeney L: Lipofuscin and melanin of retinal pigment epithelium. Fluorescence, enzyme cytochemical, and ultrastructural studies. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 17:583, 1978.
10. WALD, G.: cis-trans isomers of Vitamin A and retinene in the rhodopsin system. *J. gen. Physiol.* 36, 269–315, 1952.

11. Curcio C, Sloan K, Kalina R, et al: Human photoreceptor topography. *J Comp Neurol* 292:497, 1990.
12. Roof DJ, Makino CL: The structure and function of the retinal photoreceptors. In Gragoudas ES, D'Amico DJ, (eds): *Retina and Vitreous*. In Albert DM, Jakobiec FA, Azar DT, Gragoudas ES (eds): *Principles and practice of Ophthalmology*. Ed 2, Vol 3, WB Saunders, Philadelphia, 2000, pp 1624-73.
13. Dacheux RF, Raviuola E: Functional Anatomy of the neural retina. In Gragoudas ES, D'Amico DJ, (eds): *Retina and Vitreous*. In Albert DM, Jakobiec FA, Azar DT, Gragoudas ES (ed): *Principles and practice of Ophthalmology*. Ed 2, Vol 3, WB Saunders, Philadelphia, 2000, pp1601-24.
14. Blanks JC: Morphology and topography of the retina. In Ryan SJ (ed): *Retina*. Ed 3, Vol 1, CV Mosby, St Louis, 2001, pp 32-53.
15. Apple DJ, Rabb MF: *Clinicopathologic correlation of ocular diseases; A text and stereoscopic atlas*. Ed 2, CV Mosby, St Louis, 1978, pp 246-362.
16. Kolb, H., Mariani, A., and Gallego, A: A second type of horizontal cells in the monkey retina. *Journal of comparative Neurology* 189:31-44, 1980.
17. Snell RS, Lemp MA: *Clinical anatomy of the eye*. Ed 2, 2004, pp 237-246.
18. Apple DJ, Rabb MF: *Clinicopathologic correlation of ocular diseases; A text and stereoscopic Atlas*. Ed 2, CV Mosby, st Louis, 1978, pp246-362.
19. Hageman GS, Marmor MF, Yao X-Y Johnson LV: The inner photoreceptor matrix mediates primate retinal adhesion. *Arch Ophthalmol* 113:655, 1995.
20. Jakobiec FA: *Ocular anatomy, embryology and teratology*. Harper & Row, New York, 1982, pp 24-46.

21. Yanoff M: Macular pathology. In Yannuzzi LA, Gitter KA, Schatz H (eds): The macula; a comprehensive text and atlas. Williams & Wilkins, Baltimore, 1979, pp3-13.
22. Schubert HD: Structure and function of the neural retina. In Yanoff M, Duker JS (eds): Ophthalmology. CV Mosby, London, 1999, pp 8:1.1-4.
23. Hayreh SS: The ophthalmic artery: Part 3: Branches. Br J Ophthalmol 46:212, 1962.
24. Tossaint D, Kuwabara T, Cogan DG: Retinal vascular pattern. Arch Ophthalmol 65:575, 1961.
25. Shakib M, de Oliveira LF: Studies on the permeability of the blood-retinal barrier; IV. Junctional complexes of the retinal vessels and the role in the permeability of the blood-retinal barrier. Exp Eye Res 5:229, 1966.
26. Werblin F: Synaptic connections, receptive fields, and patterns of activity in the tiger salamander retina. A simulation of patterns of activity formed at each cellular level from photoreceptors to ganglion cells (The Friedenwald lecture). Invest Ophthalmol Vis Sci 32:459, 1991.
27. Tilton R, Kilo C, Williamson J, Murch D: Differences in pericyte contractile function in rat cardiac and skeletal muscle microvasculatures. Microvasc Res 18:336, 1979.
28. Alm A: Ocular circulation. In Hart WM (ed): Alder's physiology of the eye. Mosby-Year Book, St Louis 1992, pp 198-227.
29. Feke GT, Zuckerman R, Green GJ, Weiter JJ: Responses of the human retinal blood flow to light and dark. Invest Ophthalmol Vis Sci 24:236, 1983.
30. Laties AM, Jacobwitz DA: Comparative study of the autonomic innervation of the eye in the monkey, cat and rabbit. Anat Rec 156:383, 1966.

31. Chobanian A, Bakris G, Black H et al. The seventh report of the joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure-JNC7. *Hypertension* 2003;42:1206-1252.
32. Cruickshank JM, Thorp JM, Zacharias FJ, Benefits and potential harm of lowering high blood pressure. *Lancet* 1987;I:581-583.
33. Dahlof B, Lindholm LH, Hansson L, et al. Morbidity and mortality in the Swedish trial in old patients with hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991;338; 1281-1285.
34. Appel L, Champagne C, Harsha D, et al. Effects of comprehensive lifestyle modification on blood pressure control. The PREMIER trial. *JAMA* 2003;289:2083-2093.
35. Appel L, Espeland M, Easter L, et al. Effects of reduced sodium intake on hypertension control in older individuals. The TONE trial. *Arch Intern Med* 2001;161:685-693.
36. Dernelis J, Vyssoulis G, Zacharoulis A, Toutouzas P. Effects of antihypertensive therapy on left atrial function. *J Hum Hypertens* 1996;10:789-793.
37. Doughty R, Rodgers A, Sharpe N, et al. Effects of beta blocker therapy on mortality in patients with heart failure. *Eur Heart J* 1997;18:560-565.
38. Flack J, Neaton J, Grimm R, et al, for the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group (MRFIT). Blood pressure and mortality among men with prior myocardial infarction. *Circulation* 1995;92:2437-2445.
39. Harsha D, Sacks F, Obarzanek E, et al. Effect of dietary sodium intake on blood lipids. Results from the DASH-sodium trial. *Hypertension* 2004;43:393-398.
40. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood pressure lowering and low

- dose aspirin in patients with Hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998;351:1755-1762.
41. Gueffier F, Bulpitt C, Boissel JP, et al. Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup meta-analysis of randomized controlled trials. INDANA Group. *Lancet* 1998;351:1755-1762.
 42. Κρεμαστινός Δ: Επίτομη κλινική καρδιολογία. Εκδ. Πασχαλίδης, 2005.
 43. Jennings G. Exercise and blood pressure; walk, run or swim? *Hypertens* 1997;15:567-569.
 44. Kjeldsen S, Julius S, Hedner T, Hansson L. Stroke is more common than myocardial infarction in hypertension. *Blood Press* 2001;10:190-192.
 45. Karpanou E, Vyssoulis G, Michaelides A, Kouremetis M, Toutouzas P. Independence of blood pressure response to exercise and ambulatory blood pressure values in essential hypertension. *Am J Noninvas Cardiol* 1994;8:278-282.
 46. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, et al. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med* 1996;334:13-18.
 47. Karpanou E, Vyssoulis G, Papakyriakou S, Toutouza M, Toutouzas P: Effects of menopause on aortic root function in hypertensive women. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1562-1566.
 48. Mancia G, DiRienzo M, Parati G. Ambulatory blood pressure monitoring use in hypertension research and clinical practice. *Hypertension* 1993;21:510-524.
 49. Millar J, Lever A, Burke A. Pulse pressure as a risk factor for cardiovascular events in the MRC mild hypertension trial. *Hypertens* 1999;17:1065-1072.
 50. Medical Research Council Working Party. Medical research council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *BMJ* 1992;304:405-412.

51. Spencer WH. An Atlas and Textbook. Systemic diseases with retinal involvement: vascular diseases. Based on: Ophthalmic Pathology. WB Saunders Co; 1995.
52. Wang S, Xu L, Jonas JB, Wang YS, Wang YX, You QS, et al. Five-Year Incidence of Retinal Microvascular Abnormalities and Associations with Arterial Hypertension: The Beijing Eye Study 2001/2006. *Ophthalmology*. 2012 Aug 20.
53. Albert D, Jakobiec F, Christlieb RA. Based on: Principles and Practice of Ophthalmology (CD-ROM).Hypertension. WB Saunders Co; 1993.
54. Yalvac IS, Kulacoglu DN, Satana B, Eksioglu U, Duman S. Correlation between optical coherence tomography results and the Scoring Tool for Assessing Risk (STAR) score in patients with ocular hypertension. *Eur J Ophthalmol*. 2010 Jun 4. 20(6):3.
55. Wong TY, McIntosh R. Hypertensive retinopathy signs as risk indicators of cardiovascular morbidity and mortality. *Br Med Bull*. 2005 Sept. 73-74:57-70.
56. Downie LE, Hodgson LA, Dsylvia C, McIntosh RL, Rogers SL, Connell P, et al. Hypertensive retinopathy: comparing the Keith-Wagener-Barker to a simplified classification. *J Hypertens*. 2013 May. 31 (5):960-5.
57. SCHEIE HG. Evaluation of ophthalmoscopic changes of hypertension and arteriolar sclerosis. *AMA Arch Ophthalmol*. 1953 Feb. 49(2):117-38.
58. Pedro RA, Ramon SA, Marc BB, Juan FB, Isabel MM. Prevalence and relationship between diabetic retinopathy and nephropathy, and its risk factors in the North-East of Spain, a population-based study.*Ophthalmic Epidemiol*. 2010 Aug. 17(4):251-65.
59. Wong TY, Mitchell P. Hypertensive Retinopathy. *N Engl J Med*. 2004 Nov 25. 351:2310-7.

60. Lip G, Beevers M, Dodson P, et.al. Severe hypertension with lone bilateral papilloedema: a variant of malignant hypertension. *Blood Press* 1995;4:338-342.
61. Isles C. Hypertensive emergencies. In: Swales J, ed. *Text Book of Hypertension*. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1994, 1233.
62. Hyman B. The eye as a target organ: An updated classification of hypertensive retinopathy *J Clin Hypertens* 2000;2:194-197.
63. Dodson P, Lip G, Eames S, et.al. Hypertensive retinopathy: a review of existing classification systems and a suggestion for a simplified grading system. *J Hum Hypertens* 1996;10:93-98.
64. Keith N, Wagener H, Barker N. Some different types of essential hypertension: their course and prognosis. *Am J Med Sci* 1939;197:332-343.
65. Chatterjee S, Chattopadhyaya S, Hope-Ross M, et. al. Hypertension and the eye: changing perspectives. *J Hum Hypertens* 2002;16:667-675.
66. Tso M, Abrams G, and Jampol L. Hypertensive retinopathy, choroidopathy, and optic neuropathy. In: Singerman L, Jampol L, eds. *Retinal and Choroidal Manifestations of Systemic Disease*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1991, 79-127.
67. Andersson, S.C., Olsson, M.E., Johansson, E., Rumpunen, K., 2009. Carotenoids in sea buckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.) berries during ripening and use of pheo- phytin a as a maturity marker. *Journal of Agriculture and Food Chemistry* 57, 250–258.
68. Agrawala, P.K., Adhikari, J.S., 2009. Modulation of radiation-induced cytotoxicity in U 87 cells by RH-3 (a preparation of *Hippophae rhamnoides*). *Indian Journal of Medical Research* 130, 542–549.

69. Bakonyi, T., Radak, Z., 2004. High altitude and free radicals. *Journal of Sports Science and Medicine* 3, 64–69.
70. Bartish, J.V., Jeppson, N., Nybom, H., Swenson, U., 2002. Phylogeny of Hippophae (Elaeagnaceae) inferred from parsimony analysis of chloroplast DNA and morphology. *System Botany* 27, 41–54.
71. Bal, L.M., Meda, V., Naik, S.N., Satya, S., 2011. Sea buckthorn berries: a potential source of valuable nutrients for nutraceuticals and cosmeceuticals. *Food Research International* 44, 1718–1727.
72. Bao, M., Lou, Y., 2006. Flavonoids from seabuckthorn protect endothelial cells (EA.hy926) from oxidized low-density lipoprotein induced injuries via regulation of LOX-1 and eNOS expression. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 48, 834–841.
73. Basu, M., Prasad, R., Jayamurthy, P., Pal, K., Arumughan, C., Sawhney, R.C., 2007. Anti-atherogenic effects of Sea buckthorn (*Hippophae rhamnoides*) seed oil. *Phytomedicine* 14, 770–777.
74. Gupta, A., Kumar, R., Pal, K., Banerjee, P.K., Sawhney, R.C., 2005. A preclinical study of the effects of Sea buckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.) leaf extract on cutaneous wound healing in albino rats. *International Journal of Lower Extremity Wounds* 4, 88–92.
75. Gupta, A., Kumar, R., Pal, K., Singh, V., Banerjee, P.K., Sawhney, R.C., 2006. Influence of Sea buckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.) flavone on dermal wound healing in rats. *Molecular and Cellular Biochemistry* 290, 193–198.
76. Gupta, A., Upadhyay, N.K., Sawhney, R.C., Kumar, R., 2008. A poly-herbal formulation accelerates normal and impaired diabetic wound healing. *Wound Repair and Regeneration* 16, 784–790.

77. Hibasami, H., Mitani, A., Katsuzaki, H., Imai, K., Yoshioka, K., Komiya, T., 2005. Isolation of five types of flavonol from seabuckthorn (*Hippophae rhamnoides*) and induction of apoptosis by some of the flavonols in human promyelotic leukemia HL-60 cells. *International Journal of Molecular Medicine* 15, 805–809.
78. Jain, M., Ganju, L., Katiyal, A., Padwad, Y., Mishra, K.P., Chanda, S., Karan, D., Yogendra, K.M., Sawhney, R.C., 2008. Effect of *Hippophae rhamnoides* leaf extract against Dengue virus infection in human blood-derived macrophages. *Phytomedicine* 15, 793–799.
79. Kallio, H., Yang, B., Peippo, P., 2002. Effects of different origins and harvesting time on vitamin C, tocopherols and tocotrienols in Sea buckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.) berries. *Journal of Agriculture and Food Chemistry* 50, 6136–6142.
80. Kim, J.S., Kwon, Y.S., Sa, Y.J., Kim, M.J., 2011. Isolation and identification of sea buckthorn (*Hippophae rhamnoides*) phenolics with antioxidant activity and α -glucosidase inhibitory effect. *Journal of Agriculture and Food Chemistry* 59, 138–144.
81. Lehtonen, H.M., Suomela, J.P., Tahvonen, R., Yang, B., Venojärvi, M., Viikari, J., Kallio, H., 2011. Different berries and berry fractions have various but slightly positive effects on the associated variables of metabolic diseases on overweight and obese women. *European Journal of Clinical Nutrition* 65, 394–401.
82. Leskinen, H.M., Suomela, J.P., Yang, B., Kallio, H.P., 2010. Regioisomer compositions of vaccenic and oleic acid containing triacylglycerols in sea buckthorn (*Hippophae rhamnoides*) pulp oils: influence of origin and weather conditions. *Journal of Agriculture and Food Chemistry* 58, 537–545

83. Maheshwari, D.T., Yogendra Kumar, M.S., Verma, S.K., Singh, V.K., Singh, S.N., 2011. Antioxidant and hepatoprotective activities of phenolic rich fraction of Seabuckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.) leaves. *Food and Chemical Toxicology* 49, 2422–2428.
84. Moersel, T., Heilscher, K., Morsel, C., 2005. Quality parameters of Seabuckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.) oil. In: Singh, V. (Ed.), *Seabuckthorn (Hippophae L.): A Multipurpose Wonder Plant*, vol. 2. Daya Publishing House, New Delhi, India, pp. 337–341.
85. Puroshothaman, J., Suryakumar, G., Shukla, D., Malhotra, A.S., Harinath, K., Kumar, R., Sawhney, R.C., 2008. Modulatory effects of Sea buckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.) in hypobaric hypoxia induced cerebral vascular injury. *Brain Research Bulletin* 77, 246–252.
86. Ramasamy, T., Varshneya, C., Katoch, V.C., 2010. Immunoprotective effect of Seabuckthorn (*Hippophae rhamnoides*) and Glucomannan on T-2 toxin-induced immunodepression in poultry. *Veterinary Medicine International* 2010, 149373, doi:10.4061/2010/149373.
87. Saggu, S., Kumar, R., 2007a. Modulatory effect of seabuckthorn leaf extract on oxidative stress parameters in rats during exposure to cold, hypoxia and restraint (C–H–R) stress and post stress recovery. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 59, 1739–1745.
88. Shipulina, L.D., Tolkachev, O.N., Krepkova, L.V., Bortnikova, V.V., Shkarenkov, A.A., 2005. Anti-viral anti-microbial and toxicological studies on Seabuckthorn (*Hippophae rhamnoides*). In: Singh, V. (Ed.), *Seabuckthorn (Hippophae L.): A Multipurpose*

- Wonder Plant, vol. 2. Daya Publishing House, New Delhi, India, pp. 471–483.
89. Taysi, S., Gumustekin, K., Demircan, B., Aktas, O., Oztasan, N., Akcay, F., Suleyman, H., Akar, S., Dane, S., Gul, M., 2010. Hippophae rhamnoides attenuates nicotine- induced oxidative stress in rat liver. *Pharmaceutical Biology* 48, 488–493.
 90. Vijayaraghavan, R., Gautam, A., Kumar, O., Pant, S.C., Sharma, M., Singh, S., Satish Kumar, H.T., Singh, A.K., Nivsarkar, M., Kaushik, M.P., Sawhney, R.C., Chaurasia, O.P., Prasad, G.B.K.S., 2006. Protective effect of ethanolic and water extracts of sea buckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.) against the toxic effects of mustard gas. *Indian Journal of Experimental Biology* 44, 821–831.
 91. Yang, B., Kallio, H.P., 2001. Fatty acid composition of lipids in Sea buckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.) berries of different origins. *Journal of Agriculture and Food Chemistry* 49, 1939–1947.
 92. Paraskevi V. Kitsiou, Athina K. Tzinia, William G. Stetler-Stevenson, Alfred F. Michael, Wei-Wei Fan, Bing Zhou, and Effie C. Tsilibary (2003). Glucose-induced changes in integrins and matrix-related functions in cultured human glomerular epithelial cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 284: F671–F679.
 93. Kostakis ID, Agrogiannis G, Vaiopoulos AG, Mylona E, Patsouris E, Kouraklis G, Koutsilieris M. KISS1 expression in colorectal cancer. *APMIS*. 2013 Oct;121(10):1004-10.
 94. Li S, Lam TT, Fu J, Tso MO. Systemic hypertension exaggerates retinal photic injury. *Arch Ophthalmol* 1995; 113:521±526.
 95. Tso MO. Pathogenetic factors of aging macular degeneration. *Ophthalmology* 1985; 92:628±635.

96. Von Sallmann L, Grimes P. Retinal degeneration in mature rats: comparison of the disease in a Osborne-Mendel and a spontaneously hypertensive Wistar strain. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1974; 13:1010±1015.
97. Buchi ER, Suivaizdis I, Fu J. Pressure-induced retinal ischemia in rats: an experimental model for quantitative study. *Ophthalmologica* 1991; 203:138±147.
98. Steinberg RH. Survival factors in retinal degenerations. *Curr Opin Neurobiol* 1994; 4:515±524.
99. Hughes WF. Quantitation of ischemic damage in the rat retina. *Exp Eye Res* 1991; 53:573±582.
100. Chen R, Cai Z, Kang Z. An observation on pathological changes in retinal ultrastructure of rat with hypertension and after its life-long treatment with captopril. *Chung Hua Yen Ko Tsa Chih* 1995; 31:45±48.
101. Reme CE, Grimm C, Hafezi F, Marti A, Wenzel A. Apoptotic cell death in retinal degenerations. *Prog Retin Eye Res* 1998; 17:443±464.
102. Luthert PJ, Chong NH. Photoreceptor rescue. *Eye* 1998; 12(Pt 3b):591±596.
103. Joo CK, Choi JS, Ko HW, Park KY, Sohn S, Chun MH, et al. Necrosis and apoptosis after retinal ischemia: involvement of NMDA-mediated excitotoxicity and p53. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40:713±720.
104. Katai N, Yoshimura N. Apoptotic retinal neuronal death by ischemia-reperfusion is executed by two distinct caspase family proteases. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999;40:2697–2705.
105. Kermer P, Klocker N, Labes M, Thomsen S, Srinivasan A, Bahr M. Activation of caspase-3 in axotomized rat retinal ganglion cells in vivo. *FEBS Lett*. 1999;453:361–364.
106. Yoshizawa K, Nambu H, Yang J, et al. Mechanisms of photoreceptor cell apoptosis induced by N-methyl-N-nitrosourea in Sprague-Dawley rats. *Lab Invest*. 1999;79:1359–1367.

107. Liu C, Li Y, Peng M, Laties AM, Wen R. Activation of caspase-3 in the retina of transgenic rats with the rhodopsin mutation s334ter during photoreceptor degeneration. *J Neurosci.* 1999;19:4778–4785.
108. Singh M, Savitz SI, Hoque R, et al. Cell-specific caspase expression by different neuronal phenotypes in transient retinal ischemia. *J Neurochem.* 2001;77:466–475.
109. Chen TA, Yang F, Cole GM, Chan SO. Inhibition of caspase-3-like activity reduces glutamate induced cell death in adult rat retina. *Brain Res.* 2001;904:177–188.
110. Moore P, El-sherbeny A, Roon P, Schoenlein PV, Ganapathy V, Smith SB. Apoptotic cell death in the mouse retinal ganglion cell layer is induced in vivo by the excitatory amino acid homocysteine. *Exp Eye Res.* 2001;73:45–57.
111. Laabich A, Cooper NG. Neuroprotective effect of AIP on N-methyl-D-aspartate-induced cell death in retinal neurons. *Brain Res Mol Brain Res.* 2000;85:32–40.
112. Sparrow JR, Cai B. Blue light-induced apoptosis of A2E-containing RPE: involvement of caspase-3 and protection by Bcl-2. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001;42:1356–1362.
113. Tezel G, Wax MB. Inhibition of caspase activity in retinal cell apoptosis induced by various stimuli in vitro. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999;40:2660–2667.
114. Lieth E, Barber AJ, Xu B, et al. Glial reactivity and impaired glutamate metabolism in short-term experimental diabetic retinopathy. Penn State Retina Research Group. *Diabetes.* 1998;47:815–820.
115. Lieth E, Ratz MJ, LaNoue KF, et al. Elevated glutamate in retinas of short-term diabetic rats [ARVO Abstract]. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998;39(4):S826. Abstract nr 3830.
116. Mizutani M, Gerhardinger C, Lorenzi M. Muller cell changes in human diabetic retinopathy. *Diabetes.* 1998;47:445–449.
117. Lieth E, LaNoue KF, Antonetti DA, Ratz M, and the Penn State Retina Research Group. Diabetes reduces

- glutamate oxidation and glutamine synthesis in the retina. *Exp Eye Res.* 2000;70:723–730.
118. Pekny M, Eliasson C, Siushansian R, et al. The impact of genetic removal of GFAP and/or vimentin on glutamine levels and transport of glucose and ascorbate in astrocytes. *Neurochem Res.* 1999; 24:1357–1362.
 119. Pekny M, Stanness KA, Eliasson C, Betsholtz C, Janigro D. Impaired induction of blood-brain barrier properties in aortic endothelial cells by astrocytes from GFAP-deficient mice. *Glia.* 1998;22:390-400.
 120. Xu K, Malouf AT, Messing A, Silver J. Glial fibrillary acidic protein is necessary for mature astrocytes to react to beta-amyloid. *Glia.* 1999;25:390–403.
 121. Toran-Allerand CD, Bentham W, Miranda RC, Anderson JP. Insulin influences astroglial morphology and glial fibrillary acidic protein (GFAP) expression in organotypic cultures. *Brain Res.* 1991;558:296–304.
 122. Aizenman Y, de Vellis J. Synergistic action of thyroid hormone, insulin and hydrocortisone on astrocyte differentiation. *Brain Res.* 1987;414:301–308.
 123. Barber AJ, Lieth E, Khin SA, Antonetti DA, Buchanan AG, Gardner TW. Neural apoptosis in the retina during experimental and human diabetes: early onset and effect of insulin. *J Clin Invest.* 1998;102:783–791.
 124. Sima AA, Chakrabarti S, Garcia-Salinas R, Basu PK. The BB-rat: an authentic model of human diabetic retinopathy. *Curr Eye Res.* 1985;4:1087–1092.
 125. Lieth E, Ratz MJ, LaNoue KF, et al. Elevated glutamate in retinas of short-term diabetic rats [ARVO Abstract]. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998;39(4):S826. Abstract nr 3830.
 126. Pekny M, Leveen P, Pekna M, et al. Mice lacking glial fibrillary acidic protein display astrocytes devoid of intermediate filaments but develop and reproduce normally. *EMBO J.* 1995;14:1590–1598.

127. McCall MA, Gregg RG, Behringer RR, et al. Targeted deletion in astrocyte intermediate filament (GFAP) alters neuronal physiology. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996;93:6361–6366.
128. Pekny M, Eliasson C, Siushansian R, et al. The impact of genetic removal of GFAP and/or vimentin on glutamine levels and transport of glucose and ascorbate in astrocytes. *Neurochem Res*. 1999; 24:1357–1362.
129. Kevil CG, Okayama N, Trocha SD, et al. Expression of zonula occludens and adherens junctional proteins in human venous and arterial endothelial cells: role of occludin in endothelial solute barriers. *Microcirculation*. 1998;5:197–210.