



**ΕΘΝΙΚΟ & ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΦΛΕΒΙΚΩΝ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΙΚΩΝ
ΑΠΟΦΡΑΞΕΩΝ ΜΕ ΑΝΤΙΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΤΙΚΟΥΣ (ΑΝΤΙ-VEGF)
ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ
Αφροδίτης Ελένης Κοκολάκη**

ΑΘΗΝΑ, 2015



**ΕΘΝΙΚΟ & ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΦΛΕΒΙΚΩΝ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΙΚΩΝ
ΑΠΟΦΡΑΞΕΩΝ ΜΕ ΑΝΤΙΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΤΙΚΟΥΣ (ΑΝΤΙ-VEGF)
ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ
Αφροδίτης Ελένης Κοκολάκη**

ΑΘΗΝΑ, 2015

*Στην οικογένειά μου
για την αμέριστη υποστήριξή της*

ΟΡΚΟΣ ΙΠΠΟΚΡΑΤΗ



Ο όρκος του Ιπποκράτη στα αρχαία Ελληνικά

Ὅμνυμι Ἀπόλλωνα ἰητρὸν, καὶ Ἀσκληπιὸν, καὶ Ὑγίαν, καὶ Πανάκειαν, καὶ θεοὺς πάντας τε καὶ πάσας, ἴστορας ποιούμενος, ἐπιτελέα ποιήσῃς κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμήν ὄρκον τόνδε καὶ συγγραφὴν τήνδε. ἠγήσασθαι μὲν τὸν διδάξαντά με τὴν τέχνην ταύτην ἴσα γενέτησιν ἐμοῖσι, καὶ βίου κοινώσασθαι, καὶ χρεῶν χρηρίζοντι μετάδοσιν ποιήσασθαι, καὶ γένος τὸ ἐξ ωύτέου ἀδελφοῖς ἴσον ἐπικρινέειν ἄρβρεσι, καὶ διδάξειν τὴν τέχνην ταύτην, ἣν χρηρίζωσι μανθάνειν, ἄνευ μισθοῦ καὶ συγγραφῆς, παραγγελίης τε καὶ ἀκροήσιος καὶ τῆς λοιπῆς ἀπάσης μαθήσιος μετάδοσιν ποιήσασθαι υἱοῖσί τε ἐμοῖσι, καὶ τοῖσι τοῦ ἐμὲ διδάξαντος, καὶ μαθηταῖσι συγγεγραμμένοισί τε καὶ ὠρκισμένοις νόμῳ ἰητρικῷ, ἄλλῳ δὲ οὐδενί. Διαιτήμασί τε χρήσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμήν, ἐπὶ δηλήσει δὲ καὶ ἀδικίῃ εἴρξῃς. Οὐ δώσω δὲ οὐδὲ φάρμακον οὐδενὶ αἰτηθεὶς θανάσιμον, οὐδὲ ὑφηγήσομαι ξυμβουλίην τοιήνδε. ὁμοίως δὲ οὐδὲ γυναικὶ πεσσὸν φθόριον δώσω. Ἄγνῳς δὲ καὶ ὀσίως διατηρήσω βίον τὸν ἐμὸν καὶ τέχνην τὴν ἐμήν. Οὐ τεμέω δὲ οὐδὲ μὴν λιθιῶντας, ἐκχωρήσω δὲ ἐργάτησιν ἀνδράσι πρήξιος τῆσδε. Ἐς οἰκίας δὲ ὀκόσας ἂν ἐσίω, ἐσελεύσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων, ἐκτὸς ἐὼν πάσης ἀδικίης ἐκουσίης καὶ φθορίης, τῆς τε ἄλλης καὶ ἀφροδισίων ἔργων ἐπὶ τε γυναικείων σωμαίων καὶ ἀνδρώων, ἐλευθέρων τε καὶ δούλων. Ἄ δ' ἂν ἐν θεραπείῃ ἢ ἴδω, ἢ ἀκούσω, ἢ καὶ ἄνευ θεραπείης κατὰ βίον ἀνθρώπων, ἃ μὴ χρή ποτε ἐκλαλέεσθαι ἔξω, σιγήσομαι, ἄρρήτα ἠγεύμενος εἶναι τὰ τοιαῦτα. Ὅρκον μὲν οὖν μοι τόνδε ἐπιτελέα ποιέοντι, καὶ μὴ συγχέοντι, εἴη ἐπαύρασθαι καὶ βίου καὶ τέχνης δοξαζομένῳ παρὰ πᾶσιν ἀνθρώποις ἐς τὸν αἰεὶ χρόνον. παραβαίνοντι δὲ καὶ ἐπιποροῦντι, τάναντία τουτέων.



Ο όρκος του Ιπποκράτη στα νέα ελληνικά

Ορκίζομαι στο θεό Απόλλωνα τον ιατρό και στο θεό Ασκληπιό και στην Υγεία και στην Πανάκεια και επικαλούμενος τη μαρτυρία όλων των θεών ότι θα εκτελέσω κατά τη δύναμη και την κρίση μου τον όρκο αυτόν και τη συμφωνία αυτή. Να θεωρώ τον διδάσκαλό μου της ιατρικής τέχνης ίσο με τους γονείς μου και την κοινωνό του βίου μου. Και όταν χρειάζεται χρήματα να

μοιράζομαι μαζί του τα δικά μου. Να θεωρώ την οικογένειά του αδέρφια μου και να τους διδάσκω αυτήν την τέχνη αν θέλουν να την μάθουν χωρίς δίδακτρα ή άλλη συμφωνία. Να μεταδίδω τους κανόνες ηθικής, την προφορική διδασκαλία και όλες τις άλλες ιατρικές γνώσεις στους γιους μου, στους γιους του δασκάλου μου και στους εγγεγραμμένους μαθητές που πήραν τον ιατρικό όρκο, αλλά σε κανέναν άλλο. Θα χρησιμοποιώ τη θεραπεία για να βοηθήσω τους ασθενείς κατά τη δύναμη και την κρίση μου, αλλά ποτέ για να βλάψω ή να αδικήσω. Ούτε θα δίνω θανατηφόρο φάρμακο σε κάποιον που θα μου το ζητήσει, ούτε θα του κάνω μια τέτοια υπόδειξη. Παρομοίως, δεν θα εμπιστευτώ σε έγκυο μέσο που προκαλεί έκτρωση. Θα διατηρώ αγνή και άσπιλη και τη ζωή και την τέχνη μου. Δεν θα χρησιμοποιώ νυστέρι ούτε σε αυτούς που πάσχουν από λιθίαση, αλλά θα παραχωρώ την εργασία αυτή στους ειδικούς της τέχνης. Σε όσα σπίτια πηγαίνω, θα μπαίνω για να βοηθήσω τους ασθενείς και θα απέχω από οποιαδήποτε εσκεμμένη βλάβη και φθορά, και ιδίως από γενετήσιες πράξεις με άνδρες και γυναίκες, ελεύθερους και δούλους. Και όσα τυχόν βλέπω ή ακούω κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή και πέρα από τις επαγγελματικές μου ασχολίες στην καθημερινή μου ζωή, αυτά που δεν πρέπει να μαθευτούν παραέξω δεν θα τα κοινοποιώ, θεωρώντας τα θέματα αυτά μυστικά. Αν τηρώ τον όρκο αυτό και δεν τον παραβώ, ας χαίρω πάντοτε υπολήψεως ανάμεσα στους ανθρώπους για τη ζωή και για την τέχνη μου. Αν όμως τον παραβώ και επιορκήσω, ας πάθω τα αντίθετα.

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 29/6/2009

Ημερομηνία καταθέσεως διδακτορικής διατριβής: 9 Σεπτεμβρίου 2015

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ: Πέτρος Π. Σφηκάκης, Καθηγητής

ΜΕΛΗ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ:

1. Ιωάννης Δ. Λαδάς, Καθηγητής (*επιβλέπων*)
2. Μιχαήλ Αποστολόπουλος, Ομότιμος Καθηγητής
3. Αλέξανδρος Δαμανάκης, Αναπληρωτής Καθηγητής

ΜΕΛΗ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ:

1. Ιωάννης Δ. Λαδάς, Καθηγητής
2. Μιχαήλ Αποστολόπουλος, Ομότιμος Καθηγητής
3. Χρυσάνθη Κουτσανδρέα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια
4. Παναγιώτης Θεοδοσιάδης, Αναπληρωτής Καθηγητής
5. Αλέξανδρος Δαμανάκης, Αναπληρωτής Καθηγητής
6. Δημήτριος Μπρούζας, Αναπληρωτής Καθηγητής
7. Ηλίας Γεωργάλας, Επίκουρος Καθηγητής

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Όνοματεπώνυμο: Αφροδίτη Ελένη Κοκολάκη

Ημερομηνία γεννήσεως: 14 Ιανουαρίου 1980

Τόπος γεννήσεως: Αθήνα

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

Ιούνιος 1997: Αποφοίτηση από το λύκειο του Αμερικάνικου Κολλεγίου Αγίας Παρασκευής με το βαθμό πολύ καλά (18^{3/11}).

Σεπτέμβριος 1998: Εισαγωγή στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Università degli Studi di Brescia, Ιταλίας, μετά από εισιτήριες εξετάσεις σε πανιταλικό επίπεδο, στην πρώτη δεκάδα των επιτυχόντων.

1998 - 2003: Σπουδές στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Università degli Studi di Brescia, Ιταλίας.

2003: Μετεγγραφή στο 3^ο έτος της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών μετά από εξετάσεις.

2003 - 2007: Σπουδές στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Αθηνών. Αποφοίτηση με τον βαθμό «λίαν καλώς» .

Μάιος 2007 - Ιούνιος 2008: Εργασία ως βοηθός σε ιδιωτικό οφθαλμολογικό ιατρείο.

Σεπτέμβριος 2007 - Ιούνιος 2008: Παρακολούθηση μετεκπαιδευτικών μαθημάτων της Α΄ Πανεπιστημιακής Οφθαλμολογικής κλινικής και της Πανελληνίας Οφθαλμολογικής Εταιρίας.

Ιανουάριος 2010 - Απρίλιος 2012: Παρακολούθηση και, στη συνέχεια, συμμετοχή στις εργασίες του Τμήματος Αμφιβληστροειδούς της Α΄ Πανεπιστημιακής Οφθαλμολογικής Κλινικής (Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών "Γ. ΓΕΝΝΗΜΑΤΑΣ"). Παράλληλα, παρακολούθηση μετεκπαιδευτικών μαθημάτων της Α΄ Πανεπιστημιακής Οφθαλμολογικής Κλινικής και της Πανελληνίας Οφθαλμολογικής Εταιρίας.

Απρίλιος 2012 - Ιανουάριος 2013: Ειδικευόμενη Οφθαλμολογίας, Γενικό Νοσοκομείο Παίδων Πεντέλης.

Ιούλιος 2013 - τώρα: Ειδικευόμενη Οφθαλμολογίας, Οφθαλμολογική Κλινική Πανεπιστημίου Tübingen Γερμανίας.

ΥΠΗΡΕΣΙΑ ΥΠΑΙΘΡΟΥ

Ιούνιος 2008 - Ιανουάριος 2010: Εκπλήρωση υπηρεσίας υπαίθρου, ως αγροτικός ιατρός, στο Π.Ι. Δολιανών (Κ.Υ. Άστρους Κυνουρίας). Παράλληλα, υπηρεσία στην Οφθαλμολογική Κλινική του Παναρκαδικού Νοσοκομείου Τρίπολης (ένα διήμερο κάθε εβδομάδα). Επιπρόσθετα, περιστασιακή ιατρική κάλυψη αγώνων ερασιτεχνικών ποδοσφαιρικών ομάδων στην περιοχή ευθύνης του Κ.Υ. Άστρους Κυνουρίας.

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

1. **Kokolaki A-E**, Georgalas I, Koutsandrea C, Kotsolis A, Niskopoulou M, Ladas I: Comparative analysis of the development of collateral vessels in macular edema due to branch retinal vein occlusion following grid laser or ranibizumab treatment. *Clin Ophthalmol*, 9:1519-22, 2015.
2. Μ. Κανάκης, Χ. Κουτσανδρέα, Γ. Γεωργόπουλος, Δ. Παπακωνσταντίνου, Δ. Μπρούζας, Η. Γεωργάλας, Ε. Κοντού, Δ. Μπουρίτης, Γ. Γκόνος, **A-E. Κοκολάκη**, Ι. Λαδάς: Μελέτη της επίδρασης επί της κεφαλής της οπτικής θηλής, των πέριξ αυτήςνευρικών ινών και των οπτικών πεδίων σε περιστατικά με ρηγματογενή αποκόλληση που αντιμετωπίστηκαν με σκληρικό μόσχευμα ή με υαλοειδεκτομή και αέριο. Ανακοίνωση στο 44^ο Πανελλήνιο Οφθαλμολογικό Συνέδριο, Αθήνα, 18-22 Μαΐου 2011. Τόμος περιλήψεων σ. 138.
3. Γ.Γκόνος, Π. Μασσαούτης, **A-E. Κοκολάκη**, Γ. Αντωνόπουλος, Μ. Νισκοπούλου: Αποτελεσματικότητα χρήσης ranibizumab σε διαβητικούς ασθενείς με ισχαιμία ωχράς, επιμένον κυστεοειδές οίδημα και προηγηθέν βαρύ laser. Ανακοίνωση στο 44^ο Πανελλήνιο Οφθαλμολογικό Συνέδριο, Αθήνα, 18-22 Μαΐου 2011. Τόμος περιλήψεων σ. 109.
4. Μ. Νισκοπούλου, Α. Κοτσώλης, Π. Μασσαούτης, Δ. Λαδάς, **A-E. Κοκολάκη**, Σ. Μπαλατατζής, Ι. Λαδάς.: Χρήση Ranibizumab σε ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας σε ασθενείς με χαμηλή οπτική οξύτητα. Ανακοίνωση στο 3ο Διαπανεπιστημιακό Οφθαλμολογικό Συνέδριο, Αλεξανδρούπολη, 24-26 Σεπτεμβρίου 2010.

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η κλαδική απόφραξη αμφιβληστροειδικής φλέβας αποτελεί τη δεύτερη σε συχνότητα αγγειακή πάθηση του αμφιβληστροειδούς. Τα συμπτώματα ποικίλλουν και μπορεί να ελλείπουν, να είναι ήπια ή πολύ έντονα, ανάλογα με τον μέγεθος του αποφραγμένου φλεβικού κλάδου, και την εμπλοκή ή όχι της ωχράς κηλίδας. Όταν στα πλαίσια της πάθησης αναπτυχθεί οίδημα της ωχράς, τότε προκαλείται σημαντική συνήθως μείωση της οπτικής οξύτητας, η οποία καθιστά την προσφυγή του ασθενούς για ιατρική βοήθεια αναπόφευκτη.

Στις περιπτώσεις αυτές, εγείρονται θεραπευτικά διλήμματα, ως προς τη θεραπευτική αντιμετώπιση του ασθενούς. Η κλαδική απόφραξη αμφιβληστροειδικής φλέβας είναι, κατά κανόνα, αυτοπεριοριζόμενη πάθηση λόγω της ανάπτυξης παράπλευρης κυκλοφορίας (αγγεία “*collaterals*”), η οποία έχει ως αποτέλεσμα την άρση των αιμοδυναμικών διαταραχών μετά από άλλοτε άλλο χρονικό διάστημα. Ωστόσο, η παράπλευρη κυκλοφορία αρκετά συχνά καθυστερεί να αναπτυχθεί με αποτέλεσμα την μακροχρόνια παράταση του οιδήματος της ωχράς, η οποία μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη μόνιμων εκφυλιστικών αλλοιώσεων στην περιοχή του κεντρικού βοθρίου (κυστεοειδής εκφύλιση ωχράς), με αποτέλεσμα την ανεπανόρθωτη μείωση της οπτικής οξύτητας του πάσχοντος οφθαλμού σε πολύ χαμηλά επίπεδα.

Εφόσον αποφασισθεί αντιμετώπιση του προσβεβλημένου οφθαλμού, και όχι η στενή παρακολούθησή του, το βασικό ερώτημα στο οποίο καλείται να απαντήσει ο οφθαλμίατρος αφορά την επιλογή της καταλληλότερης (αποτελεσματικότερης και ασφαλέστερης) θεραπευτικής αγωγής, δηλαδή: «Κλασική αγωγή με *laser* φωτοπηξία τύπου δικτύου (“*grid*”) στην περιοχή της ωχράς σύμφωνα με τις οδηγίες της πολυνοσοκομειακής μελέτης “*Branch Vein Occlusion Study*” (BVOS), η οποία

αποτελούσε επί 30 και πλέον χρόνια τη διεθνώς αποδεκτή θεραπεία επιλογής ή την, τελευταίως προτεινόμενη, επαναλαμβανόμενη ενδοϋαλοειδική έγχυση αντι-αγγειογενετικών (αντι-VEGF) παραγόντων»; Το ερώτημα αυτό επιχειρήθηκε να διερευνηθεί στην έρευνα που παρουσιάζεται στην παρούσα διατριβή με τη χρήση ενός εγκεκριμένου αντι-VEGF φαρμάκου (Ranibizumab).

Η παρούσα διατριβή διενεργήθηκε στην Α΄ Οφθαλμολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών, με την επίβλεψη του Καθηγητή κ. Ι.Δ. Λαδά, προς τον οποίο θεωρώ υποχρέωσή μου να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες για τη συνεχή καθοδήγηση και συμπαράστασή του σε όλα τα στάδια της εκπόνησής της.

Ευχαριστίες θα ήθελα επίσης να εκφράσω στα άλλα δύο μέλη της Τριμελούς μου Επιτροπής, τον Ομότιμο Καθηγητή κ. Μ. Αποστολόπουλο και τον Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Α. Δαμανάκη που παρακολούθησαν και επέβλεψαν με ενδιαφέρον την όλη πορεία της εργασίας αυτής.

Ευχαριστίες επίσης πρέπει να εκφράσω προς τη Διευθύντρια της Α΄ Οφθαλμολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, κ. Χ. Κουτσανδρέα, για τη δυνατότητα που μου έδωσε να συνεχίσω τη διατριβή μου στην Κλινική μετά την ανάληψη της διεύθυνσής της.

Τέλος, ευχαριστίες θα ήθελα να εκφράσω στον Επίκουρο Καθηγητή κ. Η. Γεωργάλα, τον Πανεπιστημιακό Υπότροφο κ. Α. Κωτσόλη, και την Επιστημονική Συνεργάτη της Κλινικής κ. Μ. Νισκοπούλου, οι οποίοι με τη μεγάλη εμπειρία τους στον τομέα των παθήσεων του αμφιβληστροειδούς βοήθησαν σημαντικά με τις πολύτιμες υποδείξεις τους την εκτέλεση αυτής της ερευνητικής εργασίας.

Αθήνα, 2015

Αφροδίτη Ελένη Κοκολάκη

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	1
A. ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΗΣ ΧΙΤΩΝΑΣ	2
Στοιχεία ανατομικής	2
α. Ιστολογική εικόνα.....	2
I. Ιδίως αμφιβληστροειδής.....	2
II. Μεγάγχρουν επιθήλιο.....	4
β. Τοπογραφική εικόνα.....	5
I. Οπίσθιος πόλος.....	5
II. Περιφέρεια.....	6
γ. Αγγείωση και νεύρωση.....	7
Κύριες οφθαλμολογικές εξετάσεις	8
α. Οπτική οξύτητα.....	8
β. Βυθοσκόπηση.....	9
γ. Υπερηχογραφία.....	10
δ. Φωτογραφία βυθού.....	11
ε. Φλουороαγγειογραφία.....	12
I. Εισαγωγή.....	12
II. Εκτέλεση φλουοροαγγειογραφίας.....	13
III. Φάσεις (χρόνοι) φλουοροαγγειογραφίας.....	13
IV. Επιπλοκές.....	15
στ. Αγγειογραφία με ινδοκυανίνη.....	15
I. Εισαγωγή.....	15
II. Φυσικοχημικές ιδιότητες της ινδοκυανίνης.....	15
III. Φάσεις (χρόνοι) αγγειογραφίας με πράσινη ινδοκυανίνη.....	16
IV. Επιπλοκές.....	17
ζ. Οπτική Τομογραφία Συνοχής (OCT).....	18
I. Εισαγωγή.....	18
II. TIME DOMAIN OCT.....	19
III. SPECTRAL DOMAIN OCT.....	20

IV. Απεικόνιση οπτικής τομογραφίας.....	21
V. Χαρτογράφηση ή Τοπογραφικός χάρτης ωχράς.....	22
VI. Απεικόνιση οιδήματος ωχράς.....	23
B. ΑΠΟΦΡΑΞΗ ΚΛΑΔΟΥ ΚΕΝΤΡΙΚΗΣ ΦΛΕΒΑΣ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΥΣ.....	27
α. Επιδημιολογία.....	27
β. Παθογένεση.....	27
γ. Ταξινόμηση.....	28
δ. Κλινική εικόνα.....	30
ε. Πρόγνωση – Επιπλοκές.....	34
στ. Διαγνωστικές εξετάσεις.....	37
I. Συστηματικός έλεγχος.....	37
II. Οφθαλμολογικός έλεγχος.....	37
ζ. Διαφορική διάγνωση.....	40
η. Θεραπεία.....	40
I. Συντηρητική αγωγή.....	40
II. Κορτικοστεροειδή (ΚΣΤ).....	41
III. Χειρουργική αντιμετώπιση.....	41
IV. Φωτοπηξία με ακτίνες laser.....	42
V. Ενδοϋαλοειδική έγχυση αντι-VEGF παραγόντων.....	46
Γ. VEGF και anti-VEGF.....	47
α. Εισαγωγή.....	47
β. Παράγοντες VEGF.....	47
γ. Παράγοντας VEGF-A.....	48
δ. VEGF-A και οφθαλμός.....	48
στ. Αντι-VEGF στην Οφθαλμολογία.....	49
I. BEVACIZUMAB (Avastin®).....	50

II. PEGAPTANIB (Macugen®).....	51
III. RANIBIZUMAB (Lucentis®).....	51
IV. AFLIBERCEPT (Eylea®).....	52
ζ. Σχήματα εφαρμογής αντι-VEGF.....	53
η. Μέτρα αντισηψίας κατά τις ενδοϋαλοειδικές εγχύσεις.....	53
θ. Επιπλοκές ενδοϋαλοειδικών εγχύσεων.....	55
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	56
A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	57
B. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ.....	58
α. Ασθενείς.....	58
β.Εξεταστικό πρωτόκολλο.....	59
γ. Θεραπευτικό πρωτόκολλο.....	60
δ. Στατιστική ανάλυση.....	62
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	63
ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	71
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	78
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	80

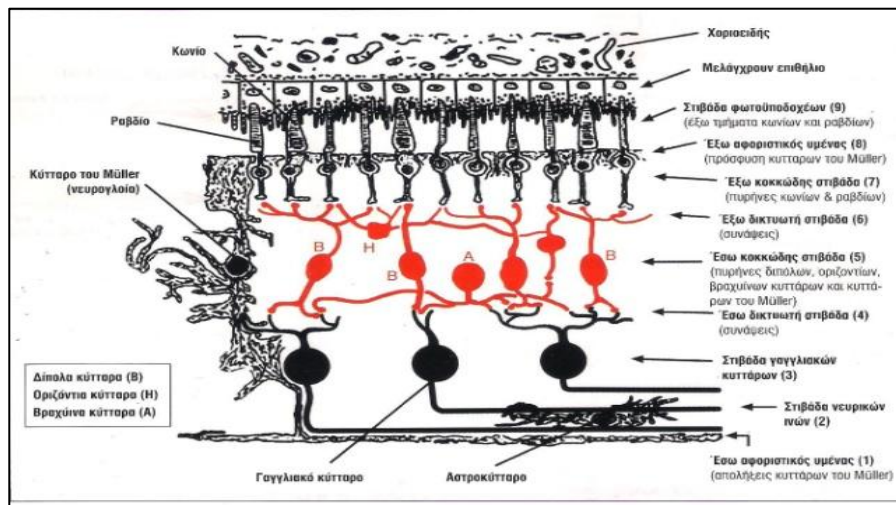
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

A. ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΗΣ ΧΙΤΩΝΑΣ

Στοιχεία ανατομικής

α. Ιστολογική εικόνα

Ο αμφιβληστροειδής χιτώνας του οφθαλμού είναι ο εσωτερικότερος από τους χιτώνες του οφθαλμού. Αποτελείται από δύο βασικά πέταλα, τα οποία κινούμενοι κατά μήκος του προσπίπτοντος φωτός είναι: ο ιδίως αμφιβληστροειδής ή νευροεπιθήλιο (προς τα έξω) και το μελάγχρουν επιθήλιο (προς τα έξω)^{1,2}.



Εικόνα 1. Στιβάδες του ιδίως αμφιβληστροειδούς.

I. Ιδίως αμφιβληστροειδής. Η μοίρα αυτή του αμφιβληστροειδούς προσλαμβάνει τα οπτικά ερεθίσματα. Το πάχος της είναι μεγαλύτερο γύρω από την οπτική θηλή (0,56 mm) και μειώνεται όσο μεταβαίνουμε περιφερικότερα (0,2 mm στον ισημερινό και 0,1 mm στην πριονωτή περιφέρεια). Αποτελείται από εννέα στιβάδες, οι οποίες περιφερικά εκτείνονται μέχρι την πριονωτή περιφέρεια, ενώ κεντρικότερα, εκτός της στιβάδας των οπτικών ινών, καταλήγουν στην οπτική θηλή. Ξεκινώντας από τα έξω, οι στιβάδες διατάσσονται με την εξής σειρά (Εικ. 1):

1. Έσω αφοριστικός υμένας (μεμβράνη): Καλύπτει την έξω επιφάνεια του αμφιβληστροειδούς μέχρι την οπτική θηλή. Αποτελείται από τις έξω απολήξεις των κυττάρων του Müller. Η στιβάδα αυτή απουσιάζει από την περιοχή του κεντρικού βοθρίου, τα μεγάλα αγγεία του αμφιβληστροειδούς και την κεφαλή του οπτικού νεύρου. Το πάχος της αρχικά είναι μικρότερο κοντά στην πριονωτή περιφέρεια (πλησίον δηλαδή του σημείου προσφύσεως του υαλοειδούς) και μεγαλύτερο προς τον οπίσθιο πόλο³⁻⁶.

2. Στιβάδα των νευρικών (οπτικών) ινών: Είναι η στιβάδα των νευραξόνων των γαγγλιακών κυττάρων. Οι νευράξονες του ανθρώπινου αμφιβληστροειδούς είναι αμύελοι. Σπανίως, είναι δυνατόν να παρατηρηθούν εμμύελες νευρικές ίνες πλησίον της οπτικής θηλής, οι οποίες δεν προκαλούν παθολογικές εκδηλώσεις.

3. Στιβάδα των γαγγλιακών κυττάρων: Τη στιβάδα αυτή σχηματίζουν κυρίως τα σώματα των γαγγλιακών κυττάρων και οι προσεκβολές των κυττάρων του Müller. Τα κύτταρα αυτά περιβάλλονται από νευρογλοία, η οποία τα διαχωρίζει μεταξύ τους. Τα γαγγλιακά κύτταρα είναι τοποθετημένα σε ένα στρώμα γενικώς. Κροταφικά της οπτικής θηλής σε δύο, στην ωχρά σε 8-10 αλλά μειώνονται προς το κεντρικό βοθρίο, όπου απουσιάζουν εντελώς. Στον ανθρώπινο αμφιβληστροειδή υπάρχουν πάνω από 1 εκατομμύρια γαγγλιακά κύτταρα. Σε κάθε γαγγλιακό κύτταρο αντιστοιχούν περισσότεροι από 100 φωτοϋποδοχείς.

4. Έσω δικτυωτή στιβάδα: Είναι η στιβάδα των συνάψεων μεταξύ των δενδριτών των γαγγλιακών κυττάρων και των νευραξόνων των δίπολων και των βραχύνων κυττάρων της έσω κοκκώδους στιβάδας. Απουσιάζει από την κεντρική περιοχή.

5. Έσω κοκκώδης (πυρηνική) στιβάδα: Η στιβάδα αυτή *φέρει τους πυρήνες των δίπολων, οριζόντιων, βραχύνων κυττάρων και των κυττάρων του Müller*. Τα *δίπολα κύτταρα* αποτελούν τον πρώτο κατά σειρά νευρώνα για τη μετάδοση του οπτικού ερεθίσματος, καθόσον οι δενδρίτες τους συνάπτονται με τα κωνία και τα ραβδία, ενώ οι νευρίτες τους με τους δενδρίτες των γαγγλιακών και των βραχύνων κυττάρων. Τα *οριζόντια κύτταρα* ευρίσκονται στην έξω μοίρα της στιβάδας αυτής, πλησίον της έξω δικτυωτής. Συνδέονται κυρίως με τους φωτοϋποδοχείς, αλλά και με τα δίπολα κύτταρα. Τα βραχύνια κύτταρα ευρίσκονται στην έσω μοίρα της έσω κοκκώδους στιβάδας. Συνάπτονται κυρίως με τα γαγγλιακά κύτταρα. Ίσως δρουν ανασταλτικά στη μετάδοση του οπτικού ερεθίσματος. Απουσιάζουν από το κεντρικό βοθρίο. Τα *κύτταρα του Müller* είναι νευρογλοιακού χαρακτήρα. Έχουν μεγάλο μέγεθος και μακριές προσεκβολές, που σχηματίζουν ανάλογα την έξω και την έσω αφοριστική μεμβράνη.

6. Έξω δικτυωτή στιβάδα: Αποτελείται από τις συνάψεις μεταξύ των αξόνων των φωτοϋποδοχέων και των δενδριτών των δίπολων και των οριζόντιων κυττάρων της έσω κοκκώδους στιβάδας. Το μεγαλύτερο πάχος της απαντάται στην περιοχή της ωχράς κηλίδας. Εδώ, οι νευράξονες των φωτοϋποδοχέων πορεύονται με λοξή πορεία και μαζί με τις προσεκβολές των κυττάρων του Müller σχηματίζουν τη στιβάδα του Henle.

7. Έξω κοκκώδης (πυρηνική) στιβάδα: Η στιβάδα αυτή περιέχει *τα κυτταρικά σώματα των φωτοϋποδοχέων, δηλαδή των κωνίων και των ραβδίων*. Τα *κωνία* είναι υπεύθυνα για τη φωτοοπική όραση (δηλαδή την όραση στο φως) και δίνουν έγχρωμες εικόνες υψηλής ευκρίνειας. Ο συνολικός αριθμός τους είναι περίπου 6,5 εκατομμύρια. Υπάρχουν τρεις τύποι κωνίων, ανάλογα με την ευαισθησία (και αντίληψη) σε κάποιο ορατό μήκος κύματος φωτός.

Συγκεκριμένα τα μπλε, τα πράσινα και τα ερυθρά. Αντίθετα, τα *ραβδία* είναι προσανατολισμένα για τη μεσοπική και τη σκοτοπική όραση (δηλαδή, την όραση στο μισοσκόταδο και το σκοτάδι). Παράγουν εικόνες στην κλίμακα του μαύρου και του άσπρου. Ο συνολικός αριθμός τους προσεγγίζει τα 117,5 εκατομμύρια και είναι περίπου 500 φορές πιο ευαίσθητα από τα κωνία². Η πυκνότητα των φωτοϋποδοχέων ποικίλλει στα διάφορα τμήματα του αμφιβληστροειδούς. Τα κωνία είναι άφθονα στην ωχρά και ελαττώνονται προς την περιφέρεια. Τα ραβδία απουσιάζουν στην ωχρά, αυξάνονται αλματωδώς προς τον ισημερινό, και μειώνονται προς την περιφέρεια.

8. Έξω αφοριστικός υμένας (μεμβράνη): Είναι ένας διάτρητος υμένας, από τα διάκενα του οποίου διέρχονται το έξω και το έσω τμήμα των φωτοϋποδοχέων. Σχηματίζεται από τις έξω απολήξεις των κυττάρων του Müller.

9. Στιβάδα φωτοϋποδοχέων (ραβδίων και κωνίων): Περιλαμβάνει το έσω και το έξω τμήμα των ραβδίων και των κωνίων.

Όπως προκύπτει από τα παραπάνω, η χωροταξική διάταξη των κυττάρων είναι πολυεπίπεδη και πολλαπλή. Υπάρχουν αλληπάλληλες κατά σειρά συνάψεις μεταξύ των νευραξόνων και των δενδριτών των διαφόρων αμφιβληστροειδικών κυττάρων, μέχρι το προσλαμβανόμενο οπτικό ερέθισμα να διαμορφωθεί και να πάρει την πορεία του προς τα ανώτερα κέντρα^{7,8}.

II. Μελάγχρουν επιθήλιο. Το μελάγχρουν επιθήλιο του αμφιβληστροειδούς είναι ένα μονόστιβο στρώμα εξαγωνικών κυττάρων, τα οποία περιέχουν άφθονη μελαγχρωστική. Η έσω πλευρά των κυττάρων του εμφανίζει προσεκβολές μήκους 5-7 μm , οι οποίες «υποδέχονται» τα έξω τμήματα των φωτοϋποδοχέων. Η έξω του πλευρά παρουσιάζει ιδιαίτερες πτυχώσεις, που επικάθονται στη βασική του μεμβράνη, η οποία αποτελεί τμήμα της μεμβράνης του Bruch, που το διαχωρίζει από τον χοριοειδή^{9,10}.

Το μελάγχρουν επιθήλιο εκτείνεται από την οπτική θηλή μέχρι την προιονωτή περιφέρεια¹¹⁻³. Στα δύο αυτά σημεία φέρει και τις μοναδικές στέρεες προσφύσεις με τον ιδίως αμφιβληστροειδή. Μεταξύ μελάγχρου επιθηλίου και του ιδίως αμφιβληστροειδούς υπάρχει ένας δυνητικός χώρος, που αποτελεί τα υπολείμματα της κοιλότητας του οπτικού κυστιδίου. Για αυτόν τον λόγο, τα δύο πέταλα (αμφιβληστροειδής και μελάγχρουν επιθήλιο), αν και είναι σε στενή συνάφεια μεταξύ τους, μπορούν να διαχωριστούν, όπως στην περίπτωση της ιδιοπαθούς αποκόλλησης του αμφιβληστροειδούς.

Στο μελάγχρουν επιθήλιο εδράζεται ο έξω αιματοαμφιβληστροειδικός φραγμός, ο οποίος δημιουργείται από τις ισχυρές μεσοκυττάρειες συνδέσεις (“*tight junctions*”) μεταξύ των πλάγιων επιφανειών των κυττάρων του^{10,14-5}. Ο φραγμός αυτός διαδραματίζει ιδιαίτερο ρόλο, γιατί δεν επιτρέπει τη διόδο ορμών και άλλων τοξικών ή μη στοιχείων από τον χοριοειδή προς τον ιδίως αμφιβληστροειδή.

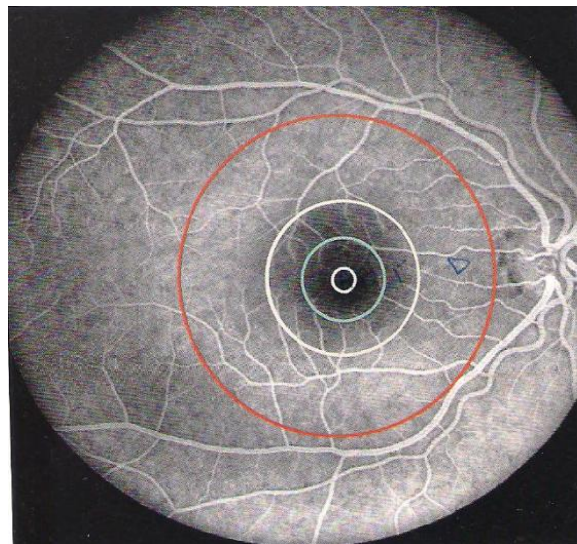
β. Τοπογραφική εικόνα

Ο αμφιβληστροειδής συγκροτείται από δύο περιοχές, μία κεντρική ή οπίσθιο πόλο και μία περιφερική γύρω από αυτόν¹⁶.

I. Οπίσθιος πόλος

Ως οπίσθιος πόλος ή κεντρική περιοχή του αμφιβληστροειδούς, ορίζεται ένας κύκλος διαμέτρου 5,5-6,0 mm, ο οποίος εντοπίζεται κροταφικά της οπτικής θηλής, ανάμεσα στα κροταφικά αγγειακά τόξα. Στο κέντρο του, ευρίσκεται μία ωοειδής περιοχή με διάμετρο περίπου 5,0 mm, η οποία στα παθολογοανατομικά παρασκευάσματα έχει ωχροκίτρινη απόχρωση. Από την απόχρωση αυτή έλαβε την ονομασία ωχρά κηλίδα (“*macula lutea*”). Η ωχροκίτρινη απόχρωση οφείλεται στην παρουσία δύο κίτρινων χρωστικών, της ξανθοφύλλης στις ίνες του Henle και της λιποφουσκίνης στους πυρήνες των γαγγλιακών κυττάρων.

Ο οπίσθιος πόλος τοπογραφικά διακρίνεται από το κέντρο προς την περιφέρεια στις ακόλουθες περιοχές, (Εικ. 2):

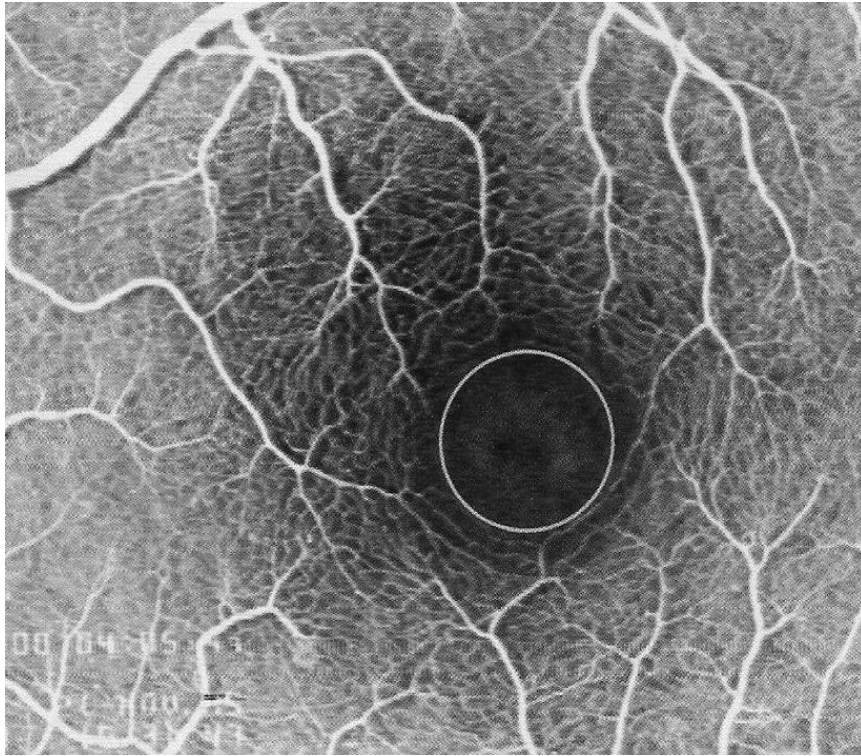


Εικόνα 2. Τοπογραφική εικόνα κεντρικής περιοχής.

1. Κεντρικό βοθρίδιο (“*foveola*”): Αποτελεί μικρό εντύπωμα στο κέντρο του κεντρικού βοθρίου (“*fovea*”). Έχει διάμετρο 0,35 mm και ελάχιστο πάχος 0,2 mm. Στην περιοχή αυτή υπάρχουν μόνο κωνία (περίπου 2.500). Τα γαγγλιακά κύτταρα και η έσω δικτυωτή στιβάδα απουσιάζουν³.

2. Κεντρικό βοθρίο (“*fovea centralis*”): Έχει μέγεθος μία θηλαία διάμετρο (1,5 mm) και πάχος 0,4 mm. Εντοπίζεται περίπου 4,0 mm κροταφικά από το κέντρο της οπτικής θηλής και 0,8 mm κάτωθεν του οριζόντιου μεσημβρινού¹⁵. 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.

Στο κέντρο του κεντρικού βοθρίου, ευρίσκεται η **ανάγγεια ζώνη** (διαμέτρου περίπου 400-500 μm) (Εικ. 3). Η περιοχή αυτή αποτελεί οδηγό σημείο στην εφαρμογή της φωτοπηξίας στον οπίσθιο πόλο και χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή να μη φωτοπηχθεί. Στη φλουροαγγειογραφία, η ανάγγεια ζώνη, επειδή στερείται αμφιβληστροειδικής αγγείωσης, χωροθετείται από τον περιβοθρικό τριχοειδικό δακτύλιο.



Εικόνα 3. Ανάγγεια ζώνη κεντρικού βοθρίου (φλουροαγγειογραφική εικόνα).

3. Παραβοθρική περιοχή: Αποτελεί δακτύλιο πλάτους 0,5 mm γύρω από το κεντρικό βοθρίο. Η περιοχή αυτή περιέχει κωνία και ραβδία σε αναλογία 1:1.

4. Περιβοθρική περιοχή: Είναι δακτύλιος με εύρος 1,5 mm γύρω από την παραβοθρική περιοχή. Περιέχει κωνία και ραβδία σε αναλογία 1:2.

II. Περιφέρεια

Η περιφέρεια του αμφιβληστροειδούς τοπογραφικά χωρίζεται στις παρακάτω ζώνες:

1. Εγγύς περιφέρεια: Αποτελεί ζώνη με εύρος 1,5 mm γύρω από τον οπίσθιο πόλο.

2. Μέση περιφέρεια: Παριστά δακτύλιο πλάτους 3,0 mm γύρω από την εγγύς περιφέρεια.

3. Άκρα περιφέρεια: Αποτελεί δακτύλιο γύρω από τη μέση περιφέρεια. Έχει πλάτος 9,0-10,0 mm κροταφικά και 16,0 mm ρινικά.

4. Πριονωτή περιφέρεια: Καθορίζει το πρόσθιο όριο του αμφιβληστροειδούς. Εκτείνεται 2,0 mm κροταφικά και 0,7 mm ρινικά της άκρας περιφέρειας.

γ. Αγγείωση και νεύρωση

Ο αμφιβληστροειδής αγγειούται από δύο πηγές¹⁶. Οι έσω 2/3 στιβάδες του (από την έσω αφοριστική μεμβράνη έως την έσω κοκκώδη στιβάδα) αιματώνονται από την κεντρική αρτηρία του αμφιβληστροειδούς. Οι υπόλοιπες έξω 1/3 στιβάδες (από την έξω δικτυωτή έως τους φωτοϋποδοχείς) και το μελάγχρουν επιθήλιο τροφοδοτούνται έμμεσα, μέσω διάχυσης, από το χοριοτριχοειδικό δίκτυο των ακτινοειδών αρτηριών.

Η κεντρική αρτηρία του αμφιβληστροειδούς αποτελεί τον πρώτο κλάδο της οφθαλμικής αρτηρίας¹⁷. Εισέρχεται στο οπτικό νεύρο περίπου 12 mm πίσω από το βολβό. Στη συνέχεια, συνοδευόμενο από την κεντρική φλέβα, πορεύεται στο κέντρο του οπτικού νεύρου και εισέρχεται στην οφθαλμική κοιλότητα. Ακολουθώντας, διακλαδίζεται σε άνω και κάτω κλάδο και, στη συνέχεια, ο καθένας από αυτούς σε ρινικό και κροταφικό με τις περαιτέρω διακλαδώσεις τους. Οι κλάδοι αυτοί πορεύονται στη στιβάδα των οπτικών ινών, κοντά στην έσω αφοριστική μεμβράνη. Τα αρτηριόλια διακλαδίζονται στις διάφορες πρόσθιες στιβάδες, φθάνοντας έως την έσω κοκκώδη στιβάδα.

Οι δύο ρινικοί κλάδοι ακολουθούν σχεδόν ευθύγραμμη πορεία προς την πριονωτή περιφέρεια. Οι δύο κροταφικοί κλάδοι πορεύονται τοξοειδώς (αγγειακά τόξα) άνωθεν και κάτωθεν της ωχράς κηλίδας, και στη συνέχεια φθάνουν στην πριονωτή περιφέρεια. Οι τέσσερις αυτοί κλάδοι είναι τελικοί. Έκαστος αρδεύει ένα τεταρτημόριο του αμφιβληστροειδούς, χωρίς αναστομώσεις μεταξύ τους, ούτε επικαλύψεις. Ο αμφιβληστροειδής είναι αυστηρά ανατομικά χωρισμένος. Υπάρχει το φαινόμενο του «σεβασμού» της μέσης γραμμής σε περίπτωση απόφραξης αγγειακού κλάδου. Για τον λόγο αυτόν, η απόφραξή του οδηγεί σε αντίστοιχη βλάβη του αμφιβληστροειδούς^{18,19}.

Εικόνα 4. Φλουοροαγγειογραφική καταγραφή θηλωχρικής αρτηρίας.



Στο 25% των ανθρώπων παρατηρείται μια φυσιολογική παραλλαγή της αιμάτωσης του αμφιβληστροειδούς. Πιο συγκεκριμένα, διαπιστώνεται η παρουσία μίας ή περισσοτέρων θηλωχρικών αρτηριών, οι οποίες προέρχονται από τη χοριοειδική κυκλοφορία (κυρίως από τις οπίσθιες βραχίεις ακτινοειδείς αρτηρίες) και τροφοδοτούν την περιοχή του θηλωχρικού δεματίου^{3,15,20}. Στη φλουροαγγειογραφία, οι θηλωχρικές αρτηρίες καταγράφονται πρώιμα (χοριοειδική φάση), επειδή προέρχονται από τη χοριοειδική κυκλοφορία (Εικ. 4). Εφόσον η θηλωχρική αρτηρία έχει αρκετό μήκος και αρδεύει την περιοχή του κεντρικού βοθρίου, τότε, σε περίπτωση απόφραξης της κεντρικής αρτηρίας του αμφιβληστροειδούς, διασώζεται η κεντρική όραση.

Η κεντρική φλέβα του αμφιβληστροειδούς εμφανίζει παρόμοια πορεία και διακλαδώσεις όπως η κεντρική αρτηρία. Τα τριχοειδή συνενώνονται σε φλεβίδια και σχηματίζονται οι άνω και κάτω κροταφικές και ρινικές φλέβες. Αυτές στη συνέχεια συνενώνονται σε άνω και κάτω φλεβικό κλάδο και δίνουν τελικά την κεντρική αμφιβληστροειδική φλέβα, η οποία βγαίνει από τον βολβό διαμέσου του ηθμοειδούς πετάλου, συνοδεύοντας την κεντρική αρτηρία μέσα στο οπτικό νεύρο. Εξέρχεται του οπτικού νεύρου στο ίδιο περίπου σημείο, που εισέρχεται η κεντρική αρτηρία του αμφιβληστροειδούς. Καταλήγει τελικά στον σηραγγώδη κόλπο, όπου παροχετεύεται.

Οι μεγάλοι αρτηριακοί και φλεβικοί κλάδοι του αμφιβληστροειδούς έχουν σχεδόν παράλληλη πορεία και κατανέμονται στις ίδιες περιοχές. Στις αρτηριοφλεβικές διασταυρώσεις ο αρτηριακός κλάδος εντοπίζεται πάνω από τον φλεβικό (προς το υαλοειδές) και περιβάλλονται από κοινό έλυτρο⁶. Σε μερικές περιπτώσεις απόφραξης της άνω ή κάτω αμφιβληστροειδικής φλέβας, κατά τις οποίες αναπτύσσεται παράπλευρη κυκλοφορία (*αγγεία "collaterals"*) για την παράκαμψη του σημείου απόφραξης, μπορεί να δημιουργηθεί επικοινωνία μεταξύ του άνω και του κάτω φλεβικού αγγειακού δικτύου του αμφιβληστροειδούς.

Στα αμφιβληστροειδικά αγγεία υπάρχει ο έσω αμφιβληστροειδικός φραγμός, ο οποίος δημιουργείται από τις ισχυρές μεσοκυττάρειες συνδέσεις ("*tight junctions*") ανάμεσα στα ενδοθηλιακά κύτταρα του τοιχώματός τους^{8,21}. Λόγω του φραγμού αυτού, δεν επιτρέπεται η έξοδος ορωδών στοιχείων και άλλων μορίων (π.χ. φλουορεσκεΐνης στη φλουροαγγειογραφία) από την κυκλοφορία προς τον ιδίως αμφιβληστροειδή^{8,21}.

Ο αμφιβληστροειδής δεν εμφανίζει αισθητική νεύρωση. Αυτός είναι ο λόγος που οι παθήσεις του αμφιβληστροειδούς δεν προκαλούν πόνο².

Κύριες οφθαλμολογικές εξετάσεις

α. Οπτική οξύτητα

Η οπτική οξύτητα εξετάζει την ευκρίνεια της κοντινής και μακρινής όρασης, δηλαδή της λειτουργικότητας της κεντρικής περιοχής. Ο ασθενής καλείται να αναγνωρίσει συγκεκριμένα

οπτικά σύμβολα, με το κάθε μάτι ξεχωριστά, σε απόσταση 6 μέτρων. Η οπτική οξύτητα εκφράζεται ως το κλάσμα της πραγματικής απόστασης, στην οποία ο ασθενής αναγνωρίζει το συγκεκριμένο σύμβολο, προς την πρότυπη απόσταση που θα μπορούσε να το ξεχωρίσει, αν είχε φυσιολογική όραση². Αποτελεί τη πιο σημαντική μέτρηση της οπτικής ακεραιότητας του οφθαλμού.

β. Βυθοσκόπηση

Η οπτική παρατήρηση του αμφιβληστροειδούς πραγματοποιείται με τη χρήση του οφθαλμοσκοπίου (άμεσου ή έμμεσου) ή της σχισμοειδούς λυχνίας.

Το άμεσο οφθαλμοσκόπιο τοποθετείται πολύ κοντά στο μάτι του ασθενούς. Μεγεθύνει την εικόνα του βυθού 16 φορές και παρέχει ορθή (μη ανεστραμμένη) δυσδιάστατη εικόνα του βυθού². Λόγω της μεγάλης μεγέθυνσης, το οπτικό πεδίο είναι μειωμένο. Τα τελευταία χρόνια, χρησιμοποιείται όλο και λιγότερο στην καθημερινή οφθαλμολογική πράξη.

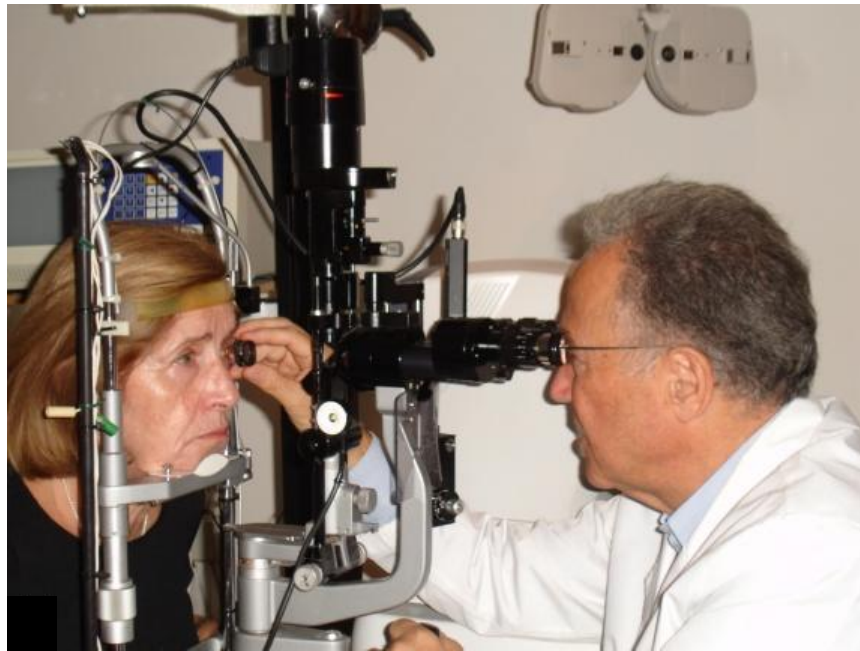
Το έμμεσο οφθαλμοσκόπιο, καθλώνεται στην κεφαλή του εξεταστή (Εικ. 5). Επιπρόσθετα, χρησιμοποιείται συγκεντρωτικός φακός, συνήθως 20 D, τον οποίο κρατεί ο οφθαλμίατρος κοντά στο μάτι του ασθενούς. Η εικόνα του βυθού η οποία προκύπτει είναι στερεοσκοπική αλλά ανεστραμμένη. Η μεγέθυνσή της εξαρτάται από τις διοπτρίες του φακού που χρησιμοποιείται, αλλά είναι μικρότερη από την αντίστοιχη του άμεσου οφθαλμοσκοπίου².

Εικόνα 5. Έμμεση οφθαλμοσκόπηση. Ο εξεταστής φορά το έμμεσο οφθαλμοσκόπιο. Στο δεξί του χέρι κρατά τον συγκεντρωτικό φακό και στον δείκτη του αριστερού χεριού έχει το σκληρικό πίεστρο («δακτυλήθρα»).

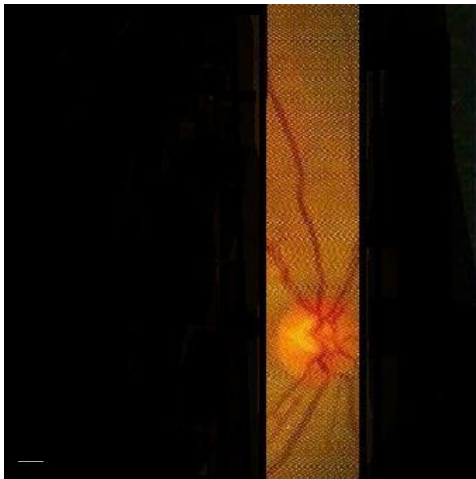


Η βυθοσκόπηση με τη χρήση της σχισμοειδούς λυχνίας (βιομικροσκόπηση) απαιτεί φακούς (ισχυροί, κυρτοί διαφόρων διοπτριών), τους οποίους ο οφθαλμίατρος, είτε κρατά μπροστά από τον εξεταζόμενο (φακοί μη επαφής) (Εικ. 6), είτε σε επαφή με το μάτι του εξεταζόμενου, π.χ. τρικατοπτρικός φακός Goldmann. Στην πρώτη περίπτωση, η εικόνα παρουσιάζεται ανεστραμμένη, ενώ στη δεύτερη ορθή ανάλογα με το είδος του φακού που χρησιμοποιείται (για τον

φακό Goldmann, ορθή, Εικ. 7). Η μεγέθυνση της εικόνας εξαρτάται από τη δύναμη του φακού που χρησιμοποιείται.



Εικόνα 6. Οφθαλμοσκόπηση στη σχισμοειδή λυχνία. Ο εξεταστής κρατά ισχυρό συγκεντρωτικό φακό στο δεξί του χέρι. Η εικόνα βυθού που προκύπτει είναι ανεστραμμένη.

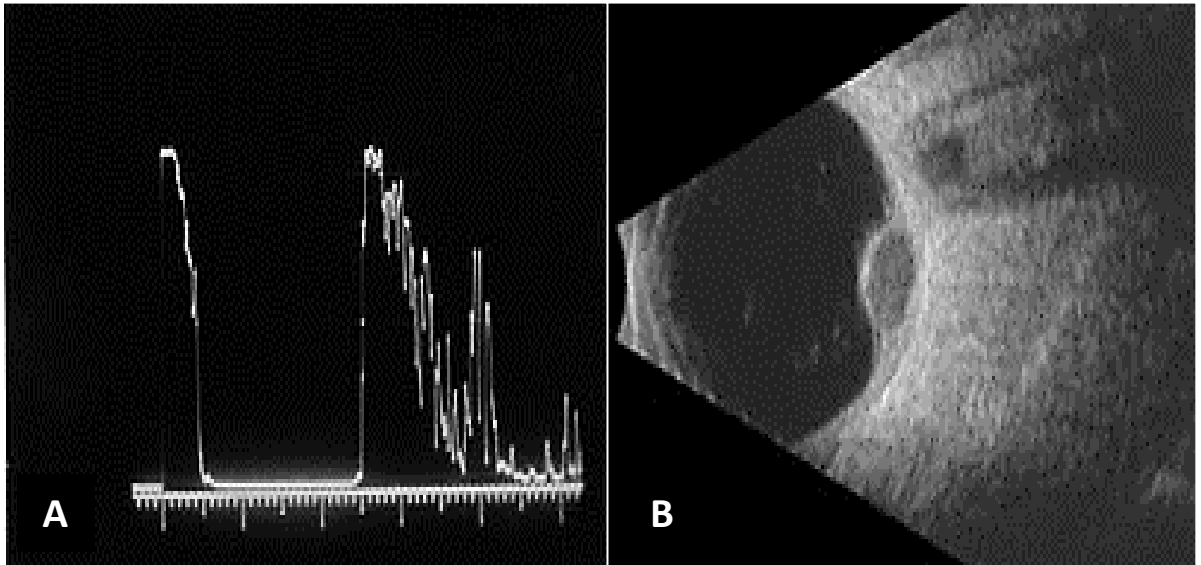


Εικόνα 7. Εικόνα βυθού στη βιομικροσκόπηση με τρικατοπτρική ύαλο Goldmann. Η εικόνα που προκύπτει είναι ορθή.

γ. Υπερηχογραφία

Η υπερηχογραφική μελέτη χρησιμοποιείται για τη μελέτη του βυθού του οφθαλμού, όταν υπάρχουν θολερότητες των διαθλαστικών μέσων (π.χ. αιμορραγία του υαλοειδούς, πυκνός καταράκτης κ.λπ.), οι οποίες δεν επιτρέπουν την άμεση επισκόπηση του. Επίσης, εφαρμόζεται για τη μελέτη της ακουστικής πυκνότητας (σύστασης) κάποιας βλάβης² (π.χ. πιθανό κακόηθες μελάνωμα του χοριοειδούς). Υπάρχουν δύο είδη υπερηχογραφίας. Η α-υπερηχογραφία

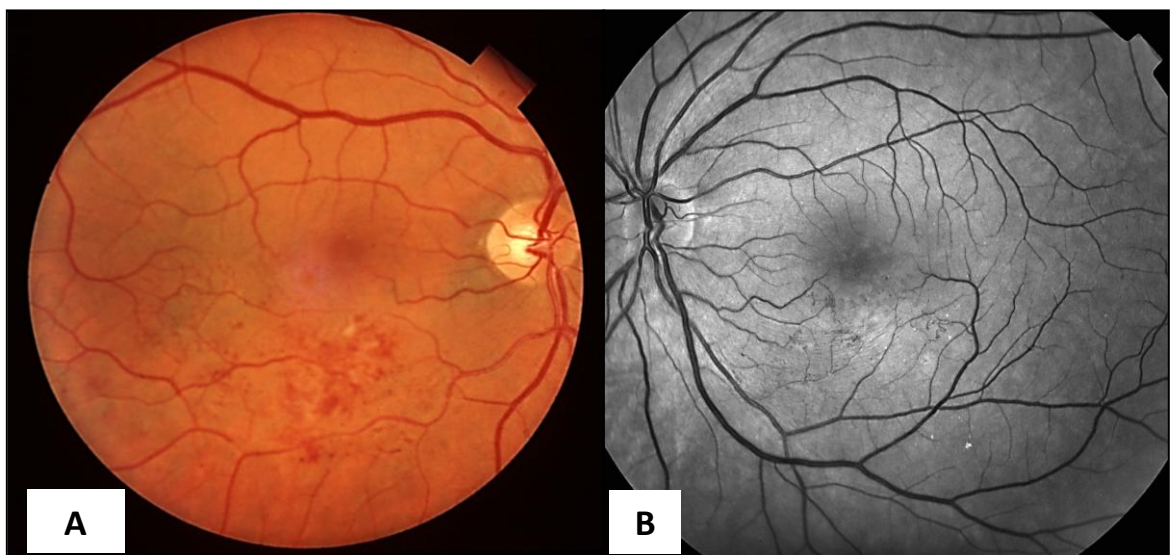
και η β-υπερηχογραφία (εικόνα 8). Η πρώτη δίνει μονοδιάστατη εικόνα και η δεύτερη δισδιάστατη.



Εικόνα 8. Υπερηχογραφία α- (A) και β- (B) οφθαλμού με κακήθες μελάνωμα του χοριοειδούς.

δ. Φωτογραφία βυθού

Η φωτογραφική απεικόνιση του βυθού μας δίνει τη δυνατότητα να καταγράψουμε διάφορα στοιχεία του, φυσιολογικά ή παθολογικά. Αυτό βοηθά στην παρακολούθηση και διαπίστωση της εξέλιξης της πάθησης. Πραγματοποιείται με φωτογραφικές μηχανές βυθού, σαν έγχρωμη (Εικ. 9A) ή ανέρυθρη («ασπρόμαυρη») φωτογραφία βυθού (Εικ. 9B),



Εικόνα 9A-B. Έγχρωμη (A) και ανέρυθρη φωτογραφία βυθού οφθαλμών με παλαιά απόφραξη ωχρικού κλάδου της κάτω κροταφικής αμφιβήστροειδικής φλέβας. Στην ανέρυθρη φωτογραφία τα αγγεία του βυθού έχουν «μαύρη» απόχρωση.

ε. Φλουороαγγειογραφία

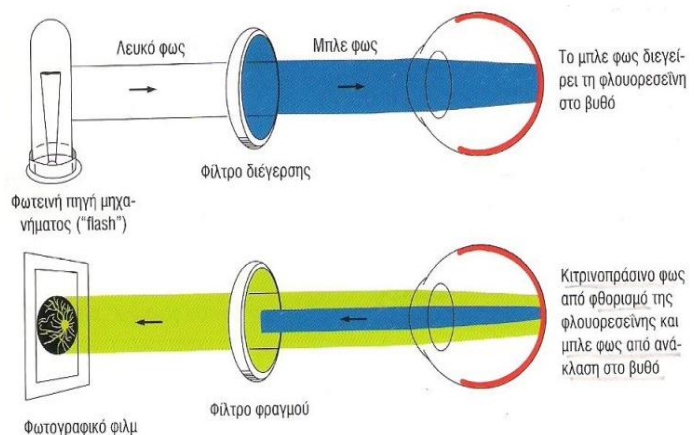
Ι. Εισαγωγή

Η φλουοροαγγειογραφία (FA) είναι μία οφθαλμολογική εξέταση η οποία χρησιμεύει στη μελέτη της αμφιβληστροειδικής κυκλοφορίας, αλλά και διαφόρων παθήσεων του ιδίως αμφιβληστροειδούς, του μελάγχρου επιθηλίου, και του χοριοειδούς. Για την εξέταση χρησιμοποιείται ειδική φωτογραφική μηχανή, η οποία καταγράφει, με τη βοήθεια δύο φίλτρων, τον φθορισμό που αναδύεται από τον φωτογραφούμενο βυθό του ασθενούς. Της εξέτασης προηγείται η ενδοφλέβια έγχυση διαλύματος θειικής φλουορεσκεΐνης στον ασθενή.

Η φλουορεσκεΐνη χημικά ανήκει στην ομάδα των χρωστικών του τριφαινυλμεθανίου, έχει πορτοκαλο-κίτρινη απόχρωση και υπό κατάλληλες συνθήκες εμφανίζει το φαινόμενο του φθορισμού. Συγκεκριμένα, όταν βρίσκεται σε περιβάλλον με pH πάνω από 6,0 (ιδανικά 7,4 όπως του αίματος) και διεγερθεί με μπλε φως (μήκους κύματος 465-490 nm, δηλ. στο ορατό φάσμα), φθορίζει και εκπέμπει κιτρινοπράσινο φως (μήκους κύματος 520-530 nm, πάλι στο ορατό φάσμα).

Τα δύο φίλτρα της φωτογραφικής μηχανής διαφέρουν μεταξύ τους. Το πρώτο ονομάζεται φίλτρο διέγερσης και το δεύτερο φραγμού (Εικ. 10). Το φίλτρο διέγερσης τοποθετείται ανάμεσα στον οφθαλμό και τη φωτεινή πηγή (δηλαδή το φλας της φωτογραφικής μηχανής). Το φίλτρο αυτό, από το φως που εκπέμπει η φωτογραφική μηχανή, επιτρέπει μόνο στη μπλε ακτινοβολία να περάσει, απορροφώντας τα υπόλοιπα μήκη κύματος του ορατού φάσματος. Έτσι, μόνο η μπλε ακτινοβολία προσπίπτει στο βυθό και διεγείρει τη φλουορεσκεΐνη, που κυκλοφορεί ενδοαγγειακά ή έχει εξαγγειωθεί. Το φίλτρο φραγμού παρεμβάλλεται μεταξύ του βυθού του φωτογραφούμενου οφθαλμού και του φωτογραφικού φιλμ. Το φίλτρο αυτό απορροφά το μπλε φως που ανακλάται από το βυθό, αλλά αφήνει να περάσει το κιτρινοπράσινο, που προέρχεται από τον φθορισμό της φλουορεσκεΐνης. Τελικά, στο φωτογραφικό φιλμ καταγράφεται μόνο το κιτρινοπράσινο φως από το φθορισμό της φλουοροσεΐνης^{1,2}.

Εικόνα. 10. Φίλτρα διέγερσης και φραγμού φλουοροαγγειογραφίας.



II. Εκτέλεση φλουροαγγειογραφίας

Η εξέταση της φλουροαγγειογραφίας ξεκινάει με την ενδοφλέβια έγχυση 8,5 ml διαλύματος θειικής φλουορεσκαΐνης 5%. Ο χρόνος έγχυσης είναι σύντομος για να μπορέσει να γίνει καλή καταγραφή των πρώιμων φάσεων της εξέτασης. Η ενδοαγγειακή φλουορεσκαΐνη κυκλοφορεί με δύο μορφές μέσα στο αίμα. Η μία μορφή είναι η δεσμευμένη, η οποία συνδέεται από τις πρωτεΐνες μεγάλου μοριακού βάρους, κυρίως τις λευκωματίνες. Η μορφή αυτή δε μπορεί να διεγερθεί και έτσι δεν φθορίζει. Η άλλη μορφή είναι η ελεύθερη. Αυτή, σε αντίθεση με τη δεσμευμένη, έχει την ικανότητα διέγερσης και εκπομπής φθορισμού. Η ελεύθερη μορφή κυκλοφορεί στα αγγεία και μπορεί να διαχυθεί διαμέσου μικρών μεσοκυττάρων ανοιγμάτων στο μεσοκυττάριο χώρο. Στον φυσιολογικό αμφιβληστροειδή, λόγω της ύπαρξης του έσω αιματοαμφιβληστροειδικού φραγμού, η φλουορεσκαΐνη παραμένει μέσα στα αγγεία του, τα οποία απλώς καταγράφονται στο φιλμ. Ομοίως, η φλουορεσκαΐνη δεν εξέρχεται και από τα μεγάλα χοριοειδικά αγγεία. Όμως, εξαγγειώνεται δια μέσου των θυριδωτών τοιχωμάτων των χοριοτριχοειδών και προκαλεί το διάχυτο φθορισμό του υποστρώματος (*“background fluorescence”*). Εάν ο έξω αμφιβληστροειδικός φραγμός είναι ακέραιος, η εξαγγειούμενη από τα χοριοτριχοειδή φλουορεσκαΐνη, φυσιολογικά δε μπορεί να διαπεράσει το μελάγχρουν επιθήλιο και να συσσωρευτεί υπό ή μέσα στον ιδίως αμφιβληστροειδή.

Η αποβολή της φλουορεσκαΐνης από τον οργανισμό γίνεται από τους νεφρούς και το ήπαρ σε 1-2 ημέρες.

III. Φάσεις (χρόνοι) φλουροαγγειογραφίας

Περίπου 12 δευτερόλεπτα μετά από την έγχυση της φλουορεσκαΐνης στο φλεβικό σύστημα του ασθενούς, η χρωστική μέσω της κυκλοφορίας του αίματος, φτάνει στην κυκλοφορία του οφθαλμού (χρόνος βραχίονα-αμφιβληστροειδούς). Αρχικά, πρώτα εισέρχεται στη χοριοειδική κυκλοφορία και μετά στην αμφιβληστροειδική. Αυτό συμβαίνει, γιατί η διαδρομή προς τον χοριοειδή, μέσω των οπίσθιων βραχειών ακτινοειδών αρτηριών, είναι συντομότερη από την αντίστοιχη προς τον αμφιβληστροειδή μέσω της κεντρικής αρτηρίας, κατά περίπου 2 δευτερόλεπτα.

Η εξέταση ξεκινά χρονικά από τη στιγμή της ενδοφλέβιας ένεσης του σκιαγραφικού και αναλύεται στις παρακάτω φάσεις (Εικ. 11):

1. Χοριοειδική (προαρτηριακή) φάση. Στη φάση αυτή εισέρχεται η χρωστική στα αγγεία του χοριοειδούς και καταγράφεται ο διάχυτος φθορισμός του υποστρώματος. Αυτός προκύπτει από την έξοδο των ελεύθερων μορίων της φλουορεσκαΐνης από τα χοριοτριχοειδή στον μεσοκυττάριο χώρο του χοριοειδούς. Συνήθως διαρκεί 2 δευτερόλεπτα.

2. Αρτηριακή φάση. Διαρκεί λίγα δευτερόλεπτα. Κατά τη διάρκειά της, η φλουορεσκεΐνη εισέρχεται στα αμφιβληστροειδικά αρτηριακά αγγεία (κεντρική αρτηρία και κλάδοι της). Ταυτόχρονα συνεχίζεται η εξαγγείωση από τα χοριοτριχοειδή.

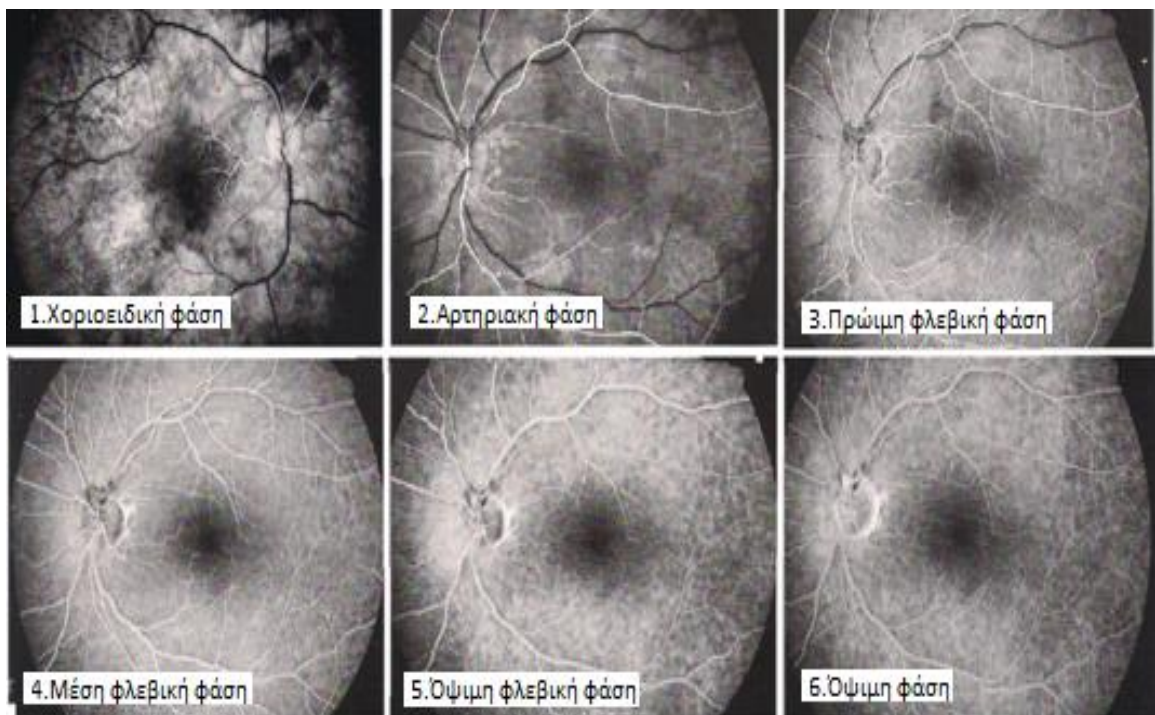
3. Φλεβική φάση. Στη φάση αυτή πληρούνται προοδευτικά τα αμφιβληστροειδικά φλεβικά αγγεία, ενώ είναι ήδη γεμάτες οι αρτηρίες και ο χοριοειδής. Ο χρόνος αυτός δύναται να διακριθεί στις εξής επιμέρους φάσεις.

α. Πρώιμη φλεβική ή αρτηριοφλεβική ή τριχοειδική φάση. Γεμίζουν τα τριχοειδή του αμφιβληστροειδούς και, στη συνέχεια, γεμίζουν οι αμφιβληστροειδικές φλέβες, οι οποίες φθορίζουν αρχικά κατά μήκος των τοιχωμάτων τους.

β. Μέση φλεβική φάση. Η φλουορεσκεΐνη έχει πλέον γεμίσει εξ ολοκλήρου τις φλέβες. Στη φάση αυτή οι φλέβες και οι αρτηρίες φθορίζουν με την ίδια ένταση.

γ. Όψιμη φλεβική στάση. Οι φλέβες έχουν μεγαλύτερη συγκέντρωση φλουορεσκεΐνης σε σχέση με τις αρτηρίες και φθορίζουν περισσότερο. Επίσης, επειδή έχει αρχίσει να απομακρύνεται η χρωστική από τον χοριοειδή, ο διάχυτος φθορισμός του υποστρώματος σταδιακά μειώνεται.

4. Όψιμη φάση επανακυκλοφορίας. Μετά τριάντα δευτερόλεπτα από την έναρξη της εξέτασης, η ένταση του φθορισμού σταδιακά μειώνεται, γιατί η χρωστική αρχίζει να απομακρύνεται από τη χοριοαμφιβληστροειδική κυκλοφορία. Δέκα ως δεκαπέντε λεπτά από την ενδοφλέβια έγχυση της φλουορεσκεΐνης, ο φθορισμός του αμφιβληστροειδούς και του χοριοειδούς είναι ιδιαίτερα αδύναμος.



Εικόνα 11. Φάσεις φλουοροαγγειογραφίας.

IV. Επιπλοκές

Γενικά η φλουροαγγειογραφία, εφόσον ληφθούν τα κατάλληλα προληπτικά μέτρα (έλεγχος για αλλεργία, άμεση πρόσβαση σε φάρμακα άμεσης ανάγκης, παρουσία αναισθησιολόγου κ.λπ.), θεωρείται ασφαλής εξέταση. Όμως, όπως ισχύει σε κάθε ιατρική πράξη και μάλιστα επεμβατική, υπάρχουν κάποιοι κίνδυνοι πρόκλησης επιπλοκών²²⁻⁵.

Ενδεικτικά αναφέρονται οι παρακάτω επιπλοκές: α) *Εξαγγείωση της φλουροεσκειίνης κατά την έγχυσή της*. Αυτό μπορεί να προκαλέσει τοπικό πόνο, οίδημα και ερυθρότητα. β) *Ναυτία και τάση για έμετο (2-4%) ή έμετος (0,3-0,4%)*, τα οποία μπορούν να περιοριστούν, αν μειωθεί η ταχύτητα έγχυσης του φαρμάκου. γ) *Αλλεργική αντίδραση (1,5%) ποικίλης βαρύτητας, π.χ. κνησμός και αλλεργικό εξάνθημα (1,22%) έως βαρύ αναφυλακτικό shock με αποτέλεσμα το θάνατο (0,00045%)*²⁵.

στ. Αγγειογραφία με Ινδοκυανίνη

I. Εισαγωγή

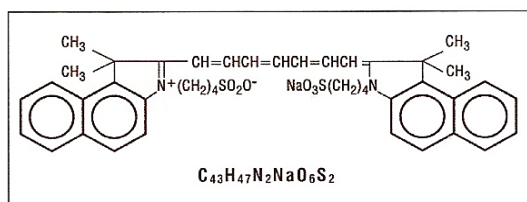
Οι περιορισμοί της φλουροαγγειογραφίας στην απεικόνιση της χοριοειδικής κυκλοφορίας και των παθήσεων του χοριοειδούς, προώθησε τη χρήση εναλλακτικών τεχνικών για τη βελτίωση της χοριοειδικής απεικόνισης. Εξ αυτών επικράτησε η αγγειογραφία με πράσινη ινδοκυανίνη^{1,26-8}.

Η χρωστική πράσινη ινδοκυανίνη αρχικά αφορούσε άλλες ειδικότητες πέραν της οφθαλμολογίας. Μετά την έγκριση της από το FDA το 1959, χρησιμοποιήθηκε για τη μελέτη της ηπατικής λειτουργίας και αργότερα του κλάσματος εξώθησης της καρδιάς^{29,30}. Η χρήση της επεκτάθηκε στην οφθαλμολογία, μετά από είκοσι χρόνια περίπου. Όμως, μεγάλη άνθιση γνώρισε με την ανάπτυξη των συστημάτων ψηφιακής απεικόνισης υψηλής ανάλυσης και των βελτιωμένων φωτογραφικών μηχανών βυθού.

II. Φυσικοχημικές ιδιότητες της ινδοκυανίνης

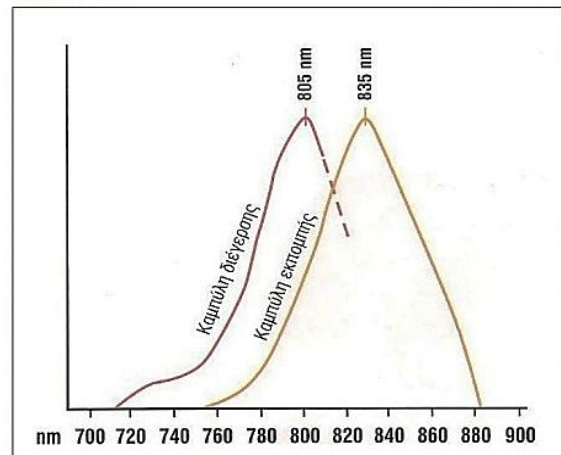
Η πράσινη ινδοκυανίνη αποτελεί υδατοδιαλυτό τρικαρβονικό νατριούχο άλας και έχει μεγάλο μοριακό βάρος (775 Daltons) (Εικ. 12). Δεν είναι τοξική και υπό κατάλληλες συνθήκες, εμφανίζει

Εικόνα 12. Χημικός τύπος πράσινης ινδοκυανίνης.



το φαινόμενο του φθορισμού. Διεγείρεται με ακτινοβολία μήκους κύματος 790–810 nm. Το μέγιστο σημείο διέγερσης είναι στα 805 nm (Εικ. 13). Ο φθορισμός που εκπέμπει έχει μήκος κύματος 820-850 nm, με μέγιστο σημείο εκπομπής στα 835 nm³¹⁻². Δηλαδή, η ακτινοβολία διέγερσης, αλλά και ο εκπεμπόμενος φθορισμός, ευρίσκονται κοντά στην περιοχή του υπέρυθρου φάσματος.

Εικόνα. 13. Καμπύλες διέγερσης και εκπομπής πράσινης ινδοκυανίνης.



Πλεονέκτημα της αγγειογραφίας με πράσινη ινδοκυανίνη έναντι της FA αποτελεί ότι, στην πρώτη δύναται να απεικονισθούν υπερφθορίζουσες αλλοιώσεις (π.χ. χοριοειδική νεοαγγείωση), που εντοπίζονται κάτω από αιμορραγίες, πυκνό θολό ορώδες υγρό (“*turbid fluid*”), λιπίδια, και συναθροίσεις μελαγχρωστικής. Η δυνατότητα αυτή απορρέει από το γεγονός ότι, το φως της διέγερσης αλλά και ο φθορισμός βρίσκονται κοντά στην περιοχή του υπέρυθρου φάσματος. Επίσης, το φως στην περιοχή αυτή του φάσματος, απορροφάται μόνο κατά 21-38% από το μελάγχρουν επιθήλιο και τον χοριοειδή, σε αντίθεση με το μπλε-πράσινο φως του φθορισμού της φλουοροαγγειογραφίας που απορροφάται κατά 59-75%³³.

Η ενδοαγγειακή πράσινη ινδοκυανίνη δεσμεύεται κατά 98% από τις πρωτεΐνες του αίματος και κυρίως από τις σφαιρίνες (το 80%)³¹. Ως αποτέλεσμα της σύνδεσης αυτής, η χρωστική παραμένει ενδοαγγειακά, περίπου για 20-30 min και δεν εισέρχεται στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό³⁴, ούτε διέρχεται τον πλακούντα. Αποβάλλεται από τον οργανισμό, σχεδόν αποκλειστικά από το ήπαρ.

III. Φάσεις (χρόνοι) αγγειογραφίας με πράσινη ινδοκυανίνη³⁵

Η εξέταση της αγγειογραφίας ξεκινάει με την ταχεία ενδοφλέβια έγχυση 25-50 mg πράσινης ινδοκυανίνης σε έτοιμο υδατικό διάλυμα 2 ml, το οποίο περιέχει περίπου 5% ιωδιούχο νάτριο. Διακρίνονται οι ακόλουθες τρεις φάσεις (Εικ. 14):

1. Πρώιμη φάση. Ξεκινά με την εμφάνιση της χρωστικής στη χοριοειδική κυκλοφορία. Όπως προαναφέρθηκε, η ινδοκυανίνη έχει μεγάλο μοριακό βάρος και υψηλή δέσμευση

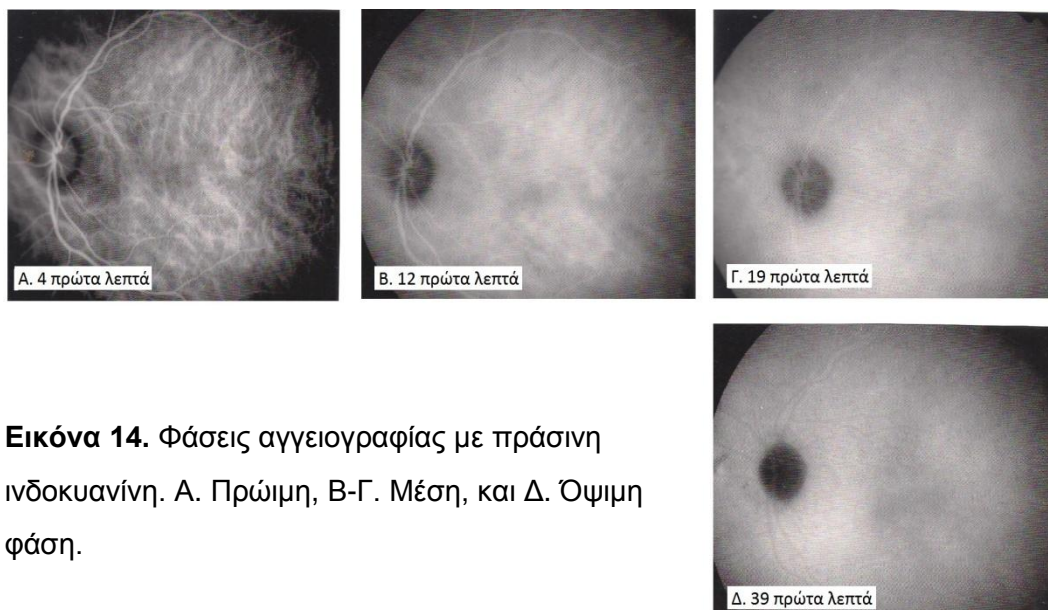
από τις πρωτεΐνες του ορού του αίματος. Αυτός είναι ο λόγος, που δεν εξέρχεται ταχέως από τα «θυριδωτά» χοριοτριχοειδή, όπως η φλουροεσκέϊνη. Ως επακόλουθο, δεν καταγράφεται ο διάχυτος φθορισμός του υποστρώματος και ταυτόχρονα απεικονίζονται ευκρινώς τα χοριοειδικά αγγεία (κυρίως του μέσου και μεγάλου μεγέθους). Επίσης, σκιαγραφούνται τα αγγεία του αμφιβληστροειδούς.

2. Μέση φάση. Αρχίζει 5 min μετά την ενδοφλέβια έγχυση και διαρκεί περίπου 15 min. Στη φάση αυτή, προοδευτικά αυξάνει ο διάχυτος χοριοειδικός φθορισμός του υποστρώματος και πλέον τα χοριοειδικά αγγεία δεν διακρίνονται με σαφήνεια.

3. Όψιμη φάση. Έπεται της μέσης φάσης. Αρχίζει 20 min μετά την ενδοφλέβια έγχυση και διαρκεί 20 min περίπου. Στη φάση αυτή, ο διάχυτος χοριοειδικός φθορισμός του υποστρώματος είναι ομοιόμορφος. Τα μεγάλα χοριοειδικά και αμφιβληστροειδικά αγγεία υποφθορίζουν και φαίνονται σαν γραμμοειδείς σκιάσεις. Τέλος, η οπτική θηλή απεικονίζεται σαν μαύρος κυκλικός δίσκος. Τυχόν σημεία, τα οποία υπερφθορίζουν παθολογικά, είναι ευδιάκριτα, γιατί υπάρχει αντίθεση με τον ομοιόμορφο φθορισμό του υποστρώματος.

IV. Επιπλοκές

Γενικά η αγγειογραφία με πράσινη ινδοκυανίνη, εφόσον ληφθούν τα κατάλληλα προληπτικά μέτρα, θεωρείται μία σχετικά ασφαλής εξέταση²⁹. Άτομα τα οποία έχουν αλλεργία στο ιώδιο, δεν πρέπει να υποβάλλονται στην εξέταση. Το ίδιο ισχύει και για άτομα, τα οποία έχουν ηπατικό νόσημα ή ουραιμία³⁶. Συγκριτικά με τη φλουροαγγειογραφία, η εξέταση αυτή παρουσιάζει σπανιότερες επιπλοκές.



Εικόνα 14. Φάσεις αγγειογραφίας με πράσινη ινδοκυανίνη. Α. Πρώιμη, Β-Γ. Μέση, και Δ. Όψιμη φάση.

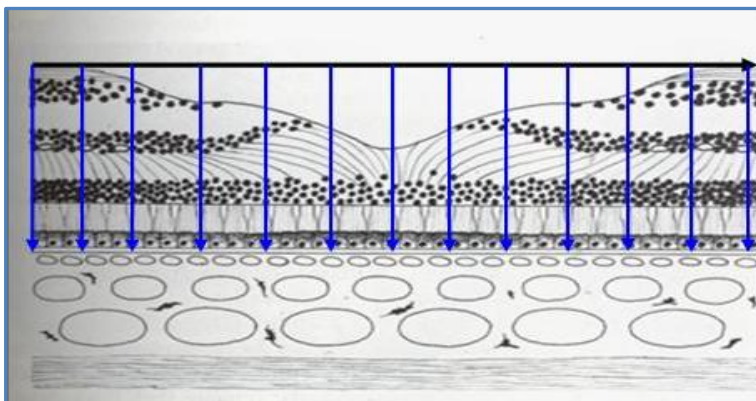
Ήπιες επιπλοκές, όπως *ναυτία, έμετος, αλλεργικό εξάνθημα* κ.λπ. εμφανίζονται στο 0,15% των ασθενών. Μέτριας βαρύτητας επιπλοκές, όπως *κνησμός, ουρτικάρια* κ.ά. στο 0,2%. Βαριές επιπλοκές, όπως *βρογχόσπασμος, οίδημα λάρυγγος, αναφυλακτικό shock*, στο 0,05%³⁷. Τέλος, αναφέρεται ένας θάνατος ανά 333.333 περιπτώσεις.

ζ. Οπτική Τομογραφία Συνοχής (OCT)

Ι. Εισαγωγή

Η OCT βασίζεται στη αρχή της *χαμηλού μήκους συμφωνίας συμβολομετρία* (*“low coherence length interferometry”*). Στη συμβατική συμβολομετρία μακρού μήκους συμφωνίας (*“long coherence length interferometry”*) (π.χ. συμβολομετρία των lasers), η συμβολομετρία του φωτός επισυμβαίνει σε απόσταση μέτρων. Στην OCT, η συμβολομετρία βραχύνεται σε απόσταση μικρομέτρων (μm), λόγω της χρήσης φωτεινών πηγών ευρείας ζώνης, δηλαδή πηγών που εκπέμπουν φως σε πολύ ευρύ φάσμα συχνοτήτων. Το φως αυτό μπορεί να προέρχεται, είτε από τη χρήση «υπερφωτεινών διόδων» (*“superluminescent diodes”*), όπως τα υπερφωτεινά LEDs, είτε από lasers που ανοίγουν και κλείνουν (*“on-off”*) με εξαιρετικά βραχείς παλμούς (π.χ. Femtosecond lasers).

Όταν το φως προσπίπτει σε μια βιολογική δομή, ένα μέρος του ανακλάται, ενώ το υπόλοιπο, είτε διαθλάται, είτε σκεδάζεται, είτε απορροφάται. Το ανακλώμενο ή σκεδαζόμενο φως μπορεί να δώσει πληροφορίες για τη δομή του ιστού. Η εικόνα στην OCT δημιουργείται από μια σειρά αξονικών λήψεων (A-scans) ομοιόμορφα κατανεμημένων κατά μήκος μιας γραμμής σάρωσης (Εικ. 15). Η ανακλαστικότητα κατά μήκος ενός A-scan αποδίδεται με εικονοστοιχεία (*“pixels”*) στην κλίμακα του γκρι (*“grayscale”*). Η μεγαλύτερη ανακλαστικότητα αποδίδεται με φωτεινότερα pixels. Η απόδοση έγχρωμων εικόνων γίνεται με τη χρήση ψευδοχρωματικών πινάκων αναφοράς (*“lookup tables”*), στους οποίους, το κόκκινο άκρο του φάσματος αντιστοιχεί σε υψηλή ανακλαστικότητα με βαθμιαία μείωση στο κίτρινο, πράσινο, μπλε και μαύρο.



Εικόνα 15. Σχηματική διατομή του αμφιβληστροειδούς στο επίπεδο σάρωσης. Αξονικές λήψεις (μπλε βέλη), και κάθετες στη γραμμή σάρωσης (μαύρο βέλος).

Η επανάσταση στην τεχνολογία των ηλεκτρονικών υπολογιστών οδήγησε στη ταχύτατη βελτίωση των μηχανημάτων της OCT με την πάροδο του χρόνου. Οι κυριότερες εξελίξεις των μηχανημάτων OCT από το 1991 μέχρι σήμερα φαίνονται στον Πίν. 1.

Πίνακας 1. Η εξέλιξη των μηχανημάτων Οπτικής Τομογραφίας Συνοχής.

ΕΞΕΛΙΞΗ ΜΗΧΑΝΗΜΑΤΩΝ OCT	
ΕΤΟΣ	ΕΞΕΛΙΞΗ
1991	• In vitro επίδειξη 1 ^{ου} μηχανήματος OCT
1993	• Πρώτες in vivo OCT εικόνες αμφιβληστροειδούς
1994	• Η Humphrey Instruments αποκτά τεχνολογία OCT
1995	• Πρώτες κλινικές μελέτες (γλαύκωμα, ηλικιακή εκφύλιση ωχράς, διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια)
1996	• Εμπορικά διαθέσιμο OCT
2000	• OCT 2 ^{ης} γενιάς
2002	• OCT 3 ^{ης} γενιάς (Stratus - Time Domain)
2004	• Καθιέρωση του OCT στην καθημερινή κλινική πράξη
2006	• OCT 4 ^{ης} γενιάς (Spectral Domain) από διάφορες εταιρείες

II. TIME DOMAIN OCT

Η αρχική τεχνολογία που χρησιμοποιήθηκε στα μηχανήματα OCT ονομάζεται **“Time Domain” (TD-OCT)**. Στην TD-OCT (Εικ. 16), το φως της φωτεινής πηγής διαχωρίζεται από ένα ημιεπαργυρωμένο διαχωριστή ακτινοβολίας (*“beam splitter”*) σε δύο δέσμες. Η πρώτη (*«δέσμη σάρωσης»*) προσπίπτει και ανακλάται στον υπό εξέταση ιστό. Η δεύτερη (*«δέσμη αναφοράς»*), ανακλάται σ’ ένα κινητό κάτοπτρο. Οι ανακλώμενες από τον ιστό και το κάτοπτρο δέσμες επιστρέφουν σε ένα συμβολόμετρο, όπου συνδυάζονται με αποτέλεσμα την ανάπτυξη φαινομένου συμβολής (*“interference”*), δηλαδή ακτινοβολίας σε συμφωνία (*“coherent”*). Το φαινόμενο αυτό αναπτύσσεται μόνον όταν το φως κι’ από τις δύο δέσμες διανύσει την «ίδια οπτική απόσταση» («ίδια» με την έννοια της ύπαρξης διαφοράς μεταξύ τους μικρότερης από ένα μήκος κύματος συμφωνίας). Μετακινώντας το ανακλώμενο τμήμα της δέσμης αναφοράς, δημιουργείται ένα ανακλώμενο πρότυπο της δέσμης σάρωσης. Με τον τρόπο αυτόν υπολογίζεται το βάθος ανάκλασης στον ιστό και η ανακλαστικότητα του σ’ αυτό το βάθος. Για το συνολικό βάθος σάρωσης γίνεται σειρά μετρήσεων κατά τη διάρκεια της μετακίνησης του

κάτοπτρου αναφοράς. Κάθε χρονική στιγμή λαμβάνεται μια μέτρηση. Έτσι, δημιουργείται η εικόνα μιας αξονικής λήψης (A-scan), που περιέχει πληροφορίες για τις διαστάσεις στο χώρο και την εντόπιση δομών μέσα στην περιοχή ενδιαφέροντος. Από πολλά A-scans προκύπτει ένα προσομοίωτο B-scan του αμφιβληστροειδούς (TD-OCT). Η παρουσία κινούμενων μηχανικών στοιχείων (κάτοπτρο αναφοράς) περιορίζει την ταχύτητα λήψης του A-scan και την ποιότητα των εικόνων.



Εικόνα 16. Stratus TD-OCT.

III. SPECTRAL DOMAIN OCT

Στα μηχανήματα TD-OCT η συχνότητα των σαρώσεων που επιτυγχάνεται είναι 400 A-scans/sec, ενώ η αξονική ανάλυση στον εξεταζόμενο ιστό φθάνει τα 8-10 μm . Το 2006, διατέθηκαν εμπορικά από διάφορες εταιρείες τα 4^η γενιάς OCT που ονομάστηκαν **Fourier Domain OCTs**, γιατί η μέθοδος που χρησιμοποιούν για να επιτύχουν ταυτόχρονη λήψη εικόνων σε όλο το βάθος σάρωσης του A-scan, στηρίζεται στη μαθηματική εξίσωση του Fourier ("*Fourier's transform mathematical equation*"), η οποία, μετατρέπει μια σύνθετη κυματομορφή σε άθροισμα απλούστερων. Στα μηχανήματα αυτά, τα οποία σήμερα αποκαλούνται διεθνώς **Spectral Domain OCTs (SD-OCT)**, η συχνότητα των σαρώσεων που επιτυγχάνεται φθάνει τα 20.000 - 52.000 A-scans/sec, ενώ η ανάλυση στον εξεταζόμενο ιστό φθάνει τα 5-7 μm .

Στη SD-OCT το κάτοπτρο αναφοράς είναι στατικό και η συμβολή των δεσμών αναφοράς και σάρωσης παράγει ένα φάσμα συμβολής, το οποίο αναλύεται από φασματόμετρο και προωθείται σε μια υψηλής ταχύτητας CCD κάμερα. Κατά τη συμβολή των δεσμών αναφοράς και σάρωσης, ανακλάσεις από διαφορετικά βάρη προκαλούν διαφορετικές διαμορφώσεις συχνότητας ("*frequency modulations*"). Η σύνθετη κυματομορφή (φάσμα συμβολής) που λαμβάνεται μπορεί να αναλυθεί στις «συνιστώσες» της με την ανάλυση Fourier και να ληφθεί η εικόνα του A-scan.

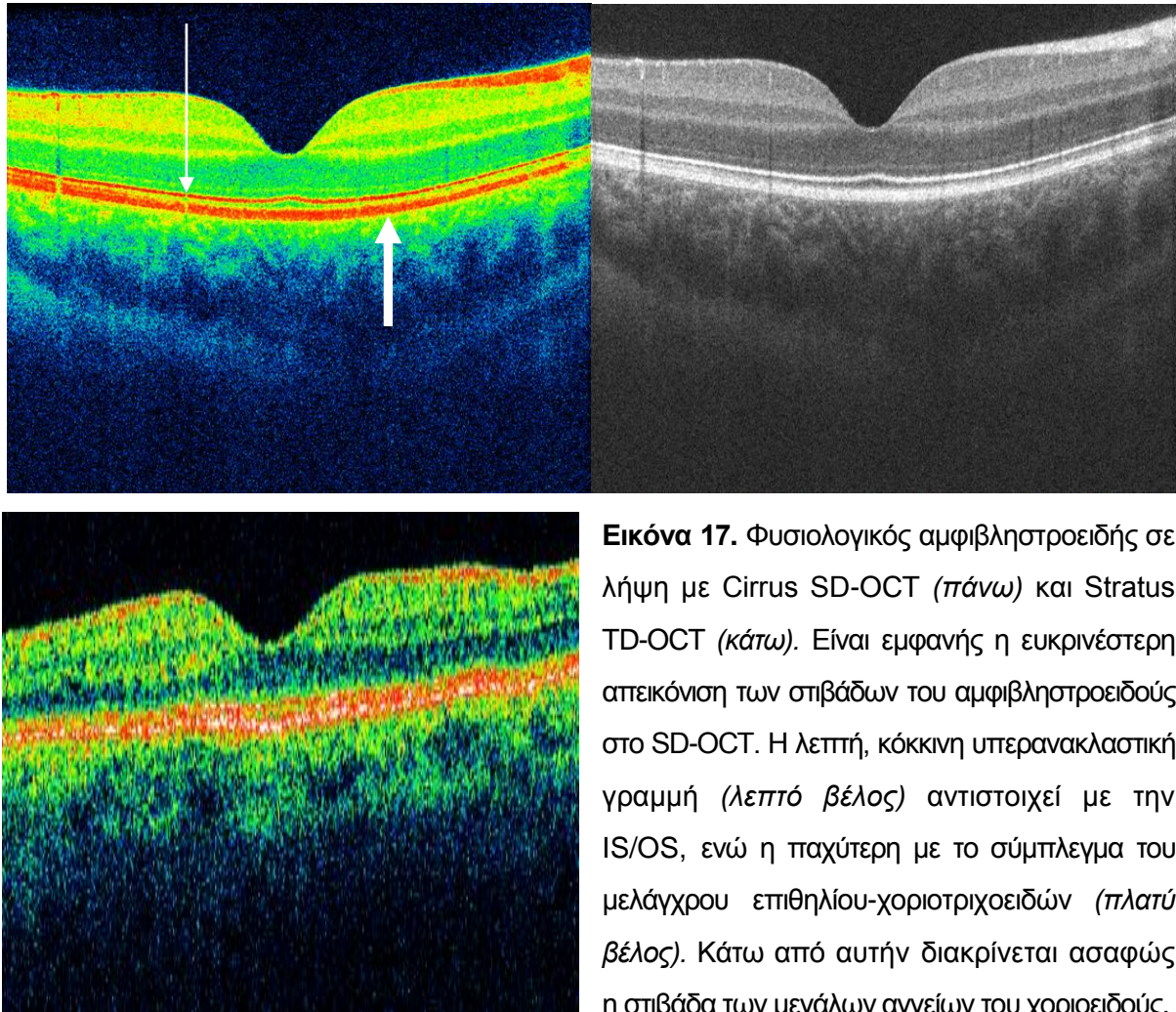
IV. Απεικόνιση οπτικής τομογραφίας

Η απεικόνιση του αμφιβληστροειδούς στην OCT καθορίζεται από τις οπτικές ιδιότητές του (μέσος δείκτης διάθλασης, πάχος, και απορροφητικότητα της κάθε στιβάδας του). Το τελικό σήμα, είναι αποτέλεσμα της διαφοράς του δείκτη διάθλασης των διαφόρων στιβάδων και έχει ένταση στο κάθε σημείο, που εξαρτάται από το ποσοστό ανάκλασης, απορρόφησης, ή σκεδασμού του φωτός κατά τη διαδρομή του⁴⁰⁻¹. Επίσης, εξαρτάται άμεσα και από τις οπτικές ιδιότητες των γειτονικών περιοχών. Κάθε αλλαγή οπτικής συμπεριφοράς μπορεί να οφείλεται σε ανατομική αλλαγή της ίδιας της προς εξέταση περιοχής ή κάποιας παρακείμενης της. Για παράδειγμα, το μελάγχρουν επιθήλιο εμφανίζει υψηλής έντασης σήμα (κόκκινο) λόγω των κοκκίων της μελανίνης, τα οποία σκεδάζουν έντονα το φως⁴²⁻³.

Στον φυσιολογικό αμφιβληστροειδή απεικονίζονται με ευκρίνεια οι στιβάδες του ανάλογα με την ανακλαστικότητά τους (Εικ. 17). Η πρώτη γραμμοειδής δομή που καταγράφεται είναι η έσω αφοριστική μεμβράνη, η οποία παρουσιάζει υψηλή ανακλαστικότητα, ενώ μπορεί να είναι εμφανές και το οπίσθιο φλοιώδες υαλοειδές, σαν περιοχή μέσης ανακλαστικότητας πάνω από την έσω αφοριστική μεμβράνη. Υψηλή ανακλαστικότητα εμφανίζει επίσης η στιβάδα των οπτικών ινών (RNFL), ενώ μέση, οι δικτυωτές στιβάδες (έσω και έξω). Αντίθετα, η στιβάδα των γαγγλιακών κυττάρων και οι κοκκώδεις (πυρηνικές) στιβάδες (έσω και έξω) είναι ελαφρά υποανακλαστικές. Τα αγγεία του αμφιβληστροειδούς μπορεί να είναι ορατά με τη μορφή μικρής κυκλικής υπερανακλαστικής εστίας, η οποία συνοδεύεται από κατακόρυφη σκιά έντονης υποανακλαστικότητας που εκτείνεται στα βαθύτερα στρώματα. Μετά την έξω κοκκώδη (πυρηνική) στιβάδα, καταγράφεται η έξω αφοριστική μεμβράνη σαν γραμμοειδής δομή μέσης υπερανακλαστικότητας. Ακολουθούν, δύο παχύτερες γραμμοειδείς δομές υψηλής ανακλαστικότητας, αφ' ενός μεν αντίστοιχα προς τη σύνδεση των έσω με τα έξω τμήματα των φωτοϋποδοχέων (IS/OS) και αφ' ετέρου αντίστοιχα προς το σύμπλεγμα του μελάγχρου επιθηλίου και των χοριοτριχοειδών. Τέλος, κάτω από το σύμπλεγμα αυτό, φαίνονται σαν περιοχή μέσης ανακλαστικότητας τα μεγάλα αγγεία του χοριοειδούς.

Η ερμηνεία των εικόνων βασίζεται στη μορφολογία (διαχωρισμός φυσιολογικών από παθολογικά στοιχεία και εντόπισή τους), στην ανακλαστικότητα, και στην ποσοτική ανάλυση (μέτρηση πάχους, επιφάνειας, και όγκου). Σε σχέση με τις μετρήσεις, και ειδικά τη *μέτρηση του πάχους του αμφιβληστροειδούς*, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι, *οι τιμές μεταξύ των μηχανημάτων διαφορετικών κατασκευαστών δεν είναι άμεσα συγκρίσιμες και τα φυσιολογικά τους όρια διαφέρουν*. Αυτό οφείλεται στο ότι, ενώ το έσω όριο του αμφιβληστροειδούς είναι σαφώς καθορισμένο (έσω αφοριστική μεμβράνη), δε συμβαίνει το ίδιο και για το έξω. Στα διάφορα μηχανήματα OCT χρησιμοποιούνται διαφορετικοί αλγόριθμοι τμηματοποίησης ("*segmentation*") με αποτέλεσμα να παρέχονται από αυτά διαφορετικές μετρήσεις. Παλαιότερα,

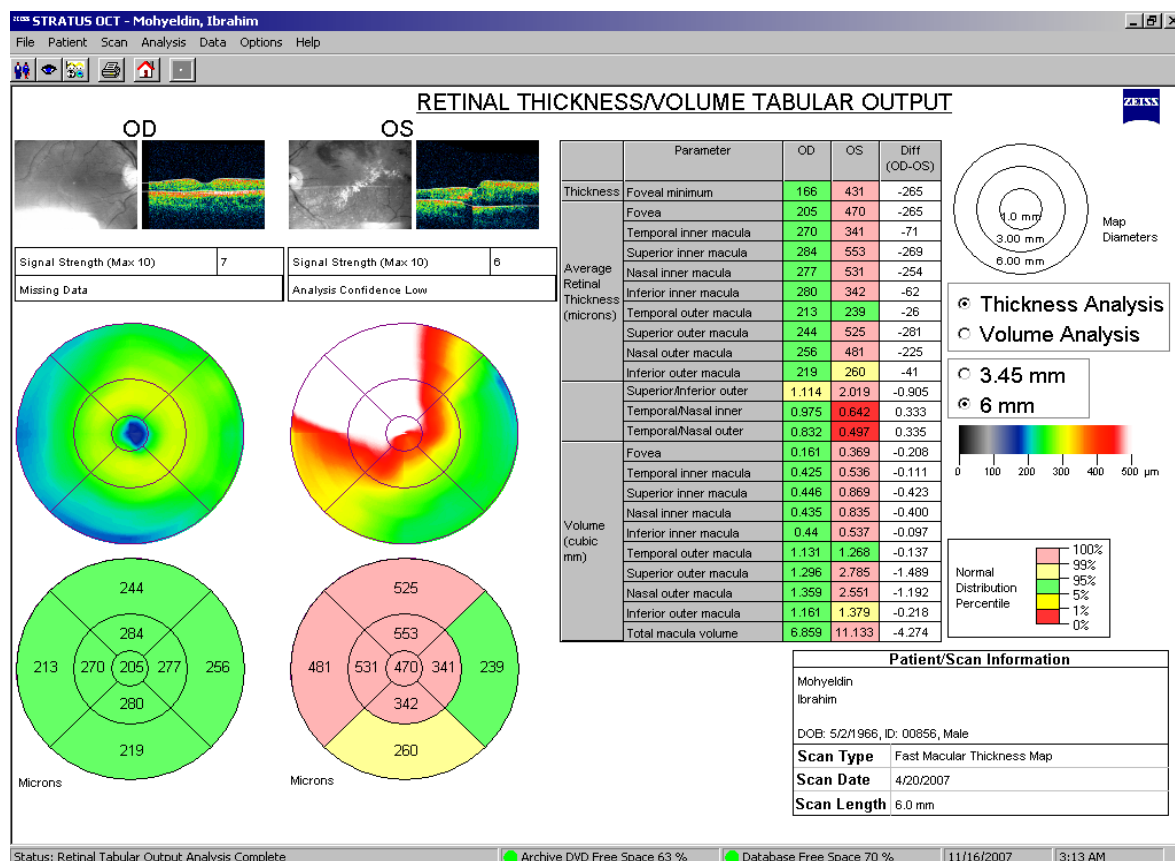
η TD-OCT ακολουθούσε ουσιαστικά την υπερανακλαστική γραμμή που αντιστοιχεί στην IS/OS μπροστά από το μελάγχρουν επιθήλιο, ενώ τα μηχανήματα SD-OCT, ακολουθούν, είτε το πρόσθιο, είτε το οπίσθιο όριο του συμπλέγματος του μελάγχρου επιθηλίου (“RPE complex”).



V. Χαρτογράφηση ή Τοπογραφικός χάρτης ωχράς

Μετά την καταγραφή του αποτελέσματος της οπτικής τομογραφίας, είναι δυνατή η μέτρηση της απόστασης μεταξύ δύο σημείων της απεικόνισης με ιδιαίτερη ακρίβεια⁴⁴⁻⁶. Η δυνατότητα αυτή αξιοποιήθηκε κυρίως για την μέτρηση του πάχους του αμφιβληστροειδούς. Συγκεκριμένα, μετριέται η απόσταση από την έσω αμφιβληστροειδική επιφάνεια ως την υπερανακλαστική γραμμή που αντιστοιχεί στην IS/OS μπροστά από το μελάγχρουν επιθήλιο (*Stratus TD-OCT*), ή το πρόσθιο ή το οπίσθιο όριο του συμπλέγματος του μελάγχρου επιθηλίου (“RPE complex”) (*SD-OCT*)³⁹. Οι μετρήσεις αυτές, όταν γίνονται με αυτοματοποιημένο τρόπο (μέσω της ανάπτυξης αλγορίθμου) δεν έχουν την ίδια ακρίβεια και αξιοπιστία σε σχέση με τις μετρήσεις που ελέγχονται από τον ίδιο τον εξεταστή. Οι ελεγχόμενες μετρήσεις έχει αποδειχθεί,

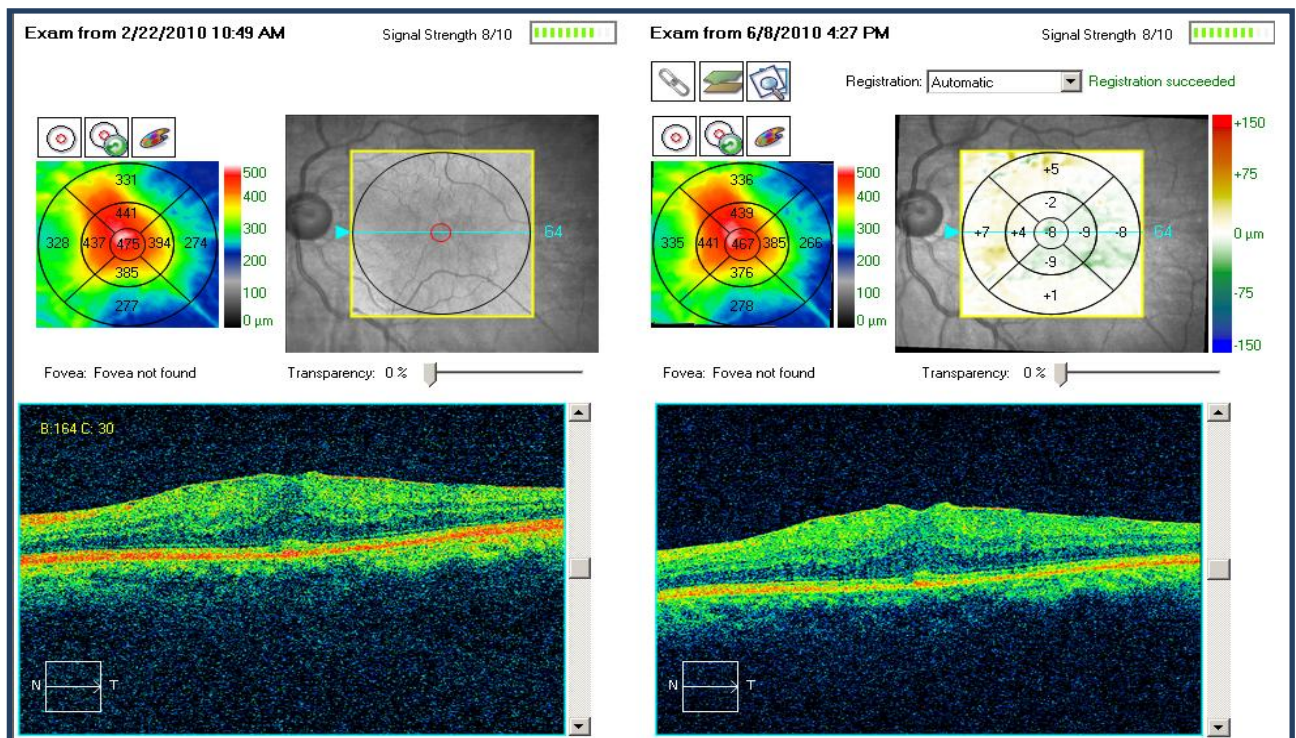
ότι χαρακτηρίζονται από ακρίβεια, αξιοπιστία, αντικειμενικότητα και εξαιρετική επαναληψιμότητα⁴⁷. Ακολουθώντας τη διαδικασία της αυτοματοποιημένης μέτρησης του πάχους του αμφιβληστροειδούς μπορεί να δημιουργηθεί τοπογραφικός χάρτης του οπίσθιου πόλου. Ο χάρτης αυτός δημιουργείται με την καταγραφή έξι ή περισσότερων σαρώσεων εύρους 6.0 mm, ακτινοειδώς διατεταγμένων σε ίσες γωνίες, με κέντρο το κεντρικό βοθρίδιο³⁹. (Εικ. 18 και Εικ. 19).



Εικόνα 18. Τοπογραφικός χάρτης οπίσθιου πόλου από Stratus TD-OCT σε ασθενή με απόφραξη της άνω κροταφικής φλέβας του αμφιβληστροειδούς του ΑΟ (ΔΟ φυσιολογικός). Αναπαράσταση του πάχους του αμφιβληστροειδούς σε χρωματική κλίμακα στους άνω κύκλους. Στους κάτω κύκλους φαίνονται οι μέσες τιμές πάχους του αμφιβληστροειδούς για κάθε μία από τις εννέα επιμέρους περιοχές.

VI. Απεικόνιση οιδήματος ωχράς

Η OCT βρίσκει εφαρμογή στην καθημερινή κλινική μελέτη του οπίσθιου πόλου. Η δυνατότητα ανάλυσης και περιγραφής της εσωτερικής διαστρωμάτωσης είναι μεγάλη. Η αποτύπωση των σημαντικότερων στιβάδων του αμφιβληστροειδούς είναι ευχερής και αποδίδεται με εξαιρετική ιστολογική αντιστοιχία⁴⁸⁻⁵⁰. Η αναγνώριση παθολογικών διαταραχών του ιδίως αμφιβληστροειδούς και του μελάγχρου επιθηλίου στην OCT στηρίζεται στη μελέτη της μορφολογίας τους και της ανακλαστικότητάς τους.



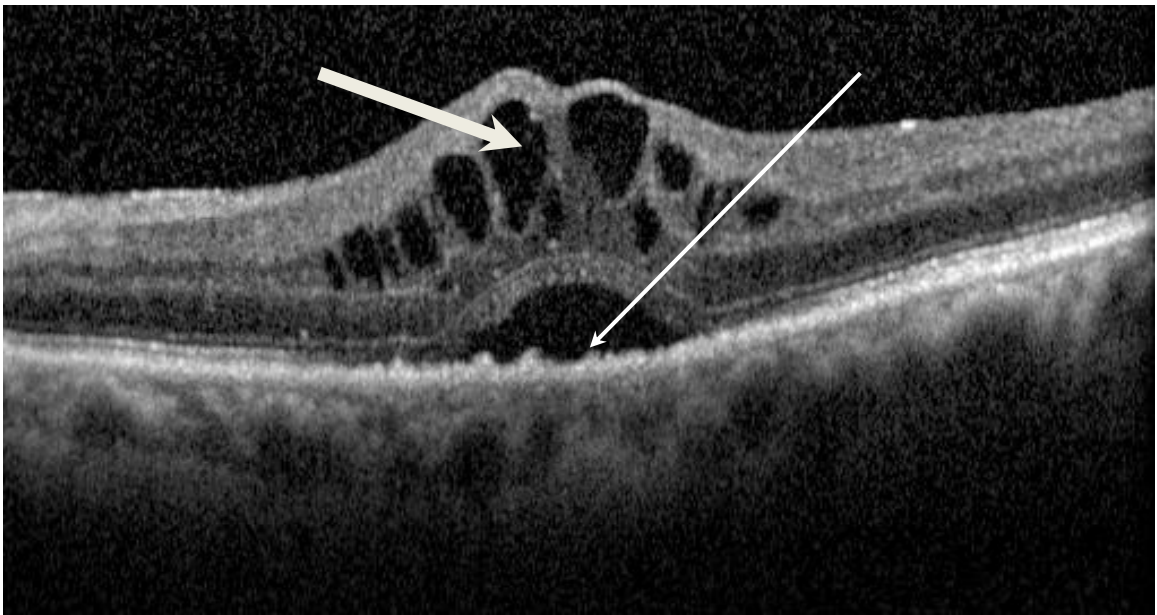
Εικόνα 19. Απεικόνιση στην SD-OCT (Cirrus) πάχυνσης του ιδίως αμφιβληστροειδούς λόγω διάχυτου οιδήματος της ωχράς απότοκου επαμφιβληστροειδικής ίνωσης. Συγκριτική μελέτη, με τη βοήθεια του προγράμματος του μηχανήματος, του πάχους του αμφιβληστροειδούς δύο διαδοχικών εξετάσεων με μεσολάβηση περίπου ενός τετραμήνου (22/02/2010 αριστερά και 8/6/2010 δεξιά). Παρουσίαση των αντιστοίχων οριζοντίων σαρώσεων (κάτω) και των τοπογραφικών χαρτών (άνω). Δε διαπιστώνεται ιδιαίτερη μεταβολή στην έκταση και το ύψος του διάχυτου οιδήματος.

Η OCT αποτελεί την πιο ακριβή, ευαίσθητη, και επαναλήψιμη μέθοδο μελέτης του οιδήματος της ωχράς, τόσο ως προς την αρχική διάγνωση, όσο και ως προς την επιλογή και αξιολόγηση της θεραπευτικής του αντιμετώπισης. Η αξιοπιστία της έχει επιβεβαιωθεί από πληθώρα εργασιών, για το μετεγχειρητικό οίδημα της ωχράς (Εικ. 20), το οίδημα σε οφθαλμούς με διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια (Εικ. 21), απόφραξη αμφιβληστροειδικής φλέβας (Εικ. 22), παραβοθρικές τηλαγγειεκτασίες, επαμφιβληστροειδική ίνωση (Εικ. 19), μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια, ραγοειδίτιδα, κ.ά. παθήσεις του αμφιβληστροειδούς.

Η βιομικροσκόπηση μπορεί, ανάλογα με την εμπειρία του εξεταστή, να αναδείξει οίδημα ελάχιστου πάχους περί τα 100 μ. Η FA δε θέτει με βεβαιότητα τη διάγνωση του οιδήματος της ωχράς. Η παρουσία διαρροής της χρωστικής από το αμφιβληστροειδικό αγγειακό δίκτυο, αποτελεί μεν απόδειξη της διάσπασης του έσω αιματοαμφιβληστροειδικού φραγμού, αλλά δεν επιβεβαιώνει τη συγκέντρωση υγρού στον ιδίως αμφιβληστροειδή, γιατί η τελευταία εξαρτάται επίσης και από την αποτελεσματικότητα της αναρροφητικής αντλίας του μελάγχρου επιθηλίου. Αλλά και αν ακόμη αυθαίρετα, εσφαλμένα πάντως, θεωρηθεί ότι η «διαρροή στην FA» είναι

συνώνυμο του «αμφιβληστροειδικού οιδήματος», η ποσότητα του οιδήματος δεν είναι με ακρίβεια μετρήσιμη για την εκτίμηση της βαρύτητας και την παρακολούθηση της πορείας του.

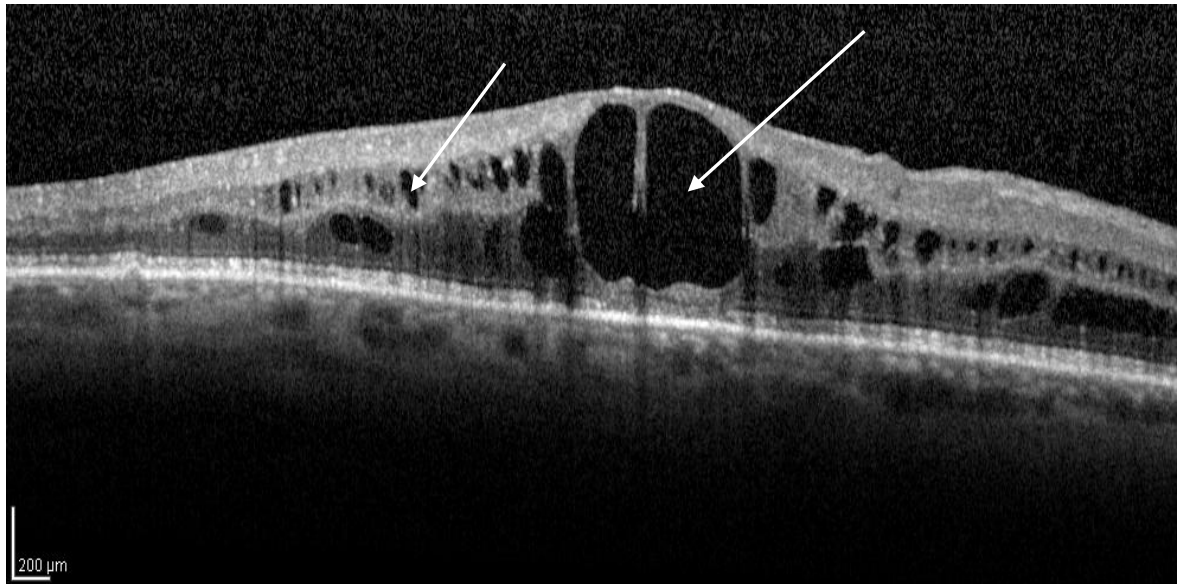
Σε αντίθεση με τις πιο πάνω εξετάσεις, η OCT ανιχνεύει ακόμη και εντελώς αρχόμενο οίδημα της ωχράς με ελάχιστη πάχυνση του νευροεπιθηλίου, και παρέχει τη δυνατότητα ακριβούς μέτρησης του πάχους του αμφιβληστροειδούς, διενέργειας σάρωσης στον ίδιο ακριβώς άξονα με την αρχική εξέταση «αναφοράς», απεικόνισης του πάχους του αμφιβληστροειδούς με τοπογραφικούς χάρτες (Εικ. 18 και Εικ. 19), αλλά και καταγραφής τυχόν υφισταμένων συνοδών παθολογικών διαταραχών, ιδιαίτερα της υαλοειδοαμφιβληστροειδικής επιφάνειας, όπως επαμφιβληστροειδικής ίνωσης (Εικ. 19), συνδρόμου υαλοειδοαμφιβληστροειδικής έλξης, κ.ά., που επηρεάζουν την εξέλιξη της νόσου και την επιλογή της κατάλληλης θεραπευτικής προσέγγισης.



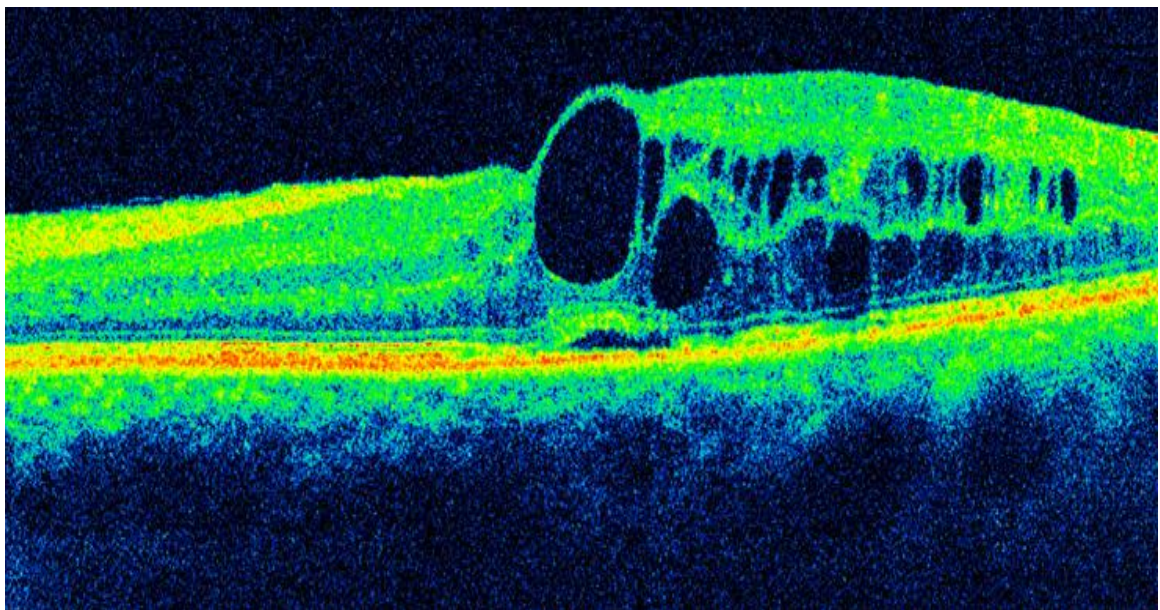
Εικόνα 20. Εικόνα SD-OCT κυστεοειδούς οιδήματος ωχράς μετά από επέμβαση καταρράκτη (σύνδρομο Irvine-Gass). Υποανακλαστικές εστίες στις έσω στιβάδες του ιδίως αμφιβληστροειδούς (κυστικοί χώροι) (πλατύ βέλος). Άλλη υποανακλαστική εστία μεταξύ ιδίως αμφιβληστροειδούς και μελάγχρου επιθηλίου λόγω συνάθροισης υγρού (λεπτό βέλος).

Το οίδημα της ωχράς στην OCT μπορεί να εμφανισθεί σαν *κυστεοειδές, διάχυτο, ή μεικτού τύπου*. Στο *κυστεοειδές*, η συλλογή υγρού επιτελείται στις έσω στιβάδες του νευροεπιθηλίου σε μικρούς κυστικούς υποανακλαστικούς χώρους, που χωρίζονται συνήθως μεταξύ τους με υπερανακλαστικά διαφραγμάτια (Εικ. 20, Εικ. 21, και Εικ. 22). Σε ορισμένες περιπτώσεις, εκσεσημασμένου οιδήματος, παρατηρείται *συνοδός συνάθροιση υγρού υπό τον ιδίως αμφιβληστροειδή, ακριβώς πάνω από το μελάγχρου επιθήλιο (ορώδης αποκόλληση ιδίως αμφιβληστροειδούς)* (Εικ. 20 και Εικ. 22). Στο *διάχυτο οίδημα*, το οποίο κατά κανόνα οφείλεται σε επαμφιβληστροειδική ίνωση (Εικ. 19), καταγράφεται διάχυτη, γενικευμένη πάχυνση του ιδίως

αμφιβληστροειδούς. Τέλος, το *μεικτό οίδημα* οφείλεται συνήθως σε παθήσεις της υαλοειδο-αμφιβληστροειδικής επιφάνειας, και αποτελεί συνδυασμό των δύο προηγούμενων τύπων.



Εικόνα 21. SD-OCT κυστεοειδούς οιδήματος ωχράς επί διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας. Συνάθροιση υγρού ενδοαμφιβληστροειδικά σε κυστικούς (υποανακλαστικούς) χώρους (βέλος).



Εικόνα 22. Εικόνα SD-OCT κυστοειδούς οιδήματος ωχράς (*παχύ βέλος*) λόγω κλαδικής απόφραξης ωχρικού φλεβικού κλάδου του αμφιβληστροειδούς. Συνυπάρχει και μικρή συλλογή υγρού υπό τον ίδιο αμφιβληστροειδή (*λεπτό βέλος*). Η εντόπιση των κυστικών χώρων στο άνω ή στο κάτω ημιμόριο της ωχράς χαρακτηρίζει την απόφραξη κροταφικού φλεβικού κλάδου του αμφιβληστροειδούς.

B. ΑΠΟΦΡΑΞΗ ΚΛΑΔΟΥ ΚΕΝΤΡΙΚΗΣ ΦΛΕΒΑΣ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΥΣ

α. Επιδημιολογία

Η απόφραξη κλάδου της κεντρικής φλέβας του αμφιβληστροειδούς είναι η δεύτερη σε συχνότητα αμφιβληστροειδική αγγειακή πάθηση. Η απόφραξη της κεντρικής φλέβας του αμφιβληστροειδούς ακολουθεί τρίτη στη σειρά, ενώ στην πρώτη θέση κατατάσσεται η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια^{1,51-8}. Η πάθηση παρατηρείται κατά κανόνα σε ηλικίες άνω των 50 ετών^{1,55-9}, από τις οποίες πιο συχνά προσβάλλεται η ομάδα των 60-70 ετών⁵⁷⁻⁹. Στις ηλικίες αυτές, οι άνδρες και οι γυναίκες προσβάλλονται με την ίδια συχνότητα 1:1. Σε αντίθεση, στους νεότερους, κάτω των 50 ετών, οι άνδρες προσβάλλονται συνηθέστερα⁶⁰⁻². Ο δεξιός και αριστερός οφθαλμός νοσούν με την ίδια αναλογία. Ομοίως, δεν υπάρχει διαφορά στη συχνότητα προσβολής ανάμεσα στις διάφορες φυλές⁶²⁻³.

Η πραγματική συχνότητα εμφάνισης της κλαδικής απόφραξης είναι δύσκολο να υπολογισθεί. Τούτο οφείλεται στο ότι, η πάθηση πολλές φορές είναι ασυμπτωματική ή έχει ήπια συμπτωματολογία και ο ασθενής δεν αναζητεί ιατρική βοήθεια. Στις περιπτώσεις αυτές, η απόφραξη αποτελεί τυχαίο εύρημα και η πάθηση διαγιγνώσκεται, αν ο ασθενής προστρέξει σε γιατρό για άλλη αιτία. Παρόλα αυτά, στη βιβλιογραφία αναφέρεται, ότι η συχνότητα της απόφραξης κλαδικής φλέβας είναι 3 φορές μεγαλύτερη της κεντρικής και ανέρχεται στο 1,8%⁵⁹. Ο κίνδυνος να προσβληθεί με μία νέα απόφραξη φλέβας, ένας ήδη προσβεβλημένος οφθαλμός ανέρχεται στο 2%, ενώ σε 5-12% ανέρχεται ο κίνδυνος να προσβληθεί και το άλλο μάτι μέσα στα επόμενα 5 χρόνια⁶².

β. Παθογένεση

Για την απόφραξη της κλαδικής φλέβας του αμφιβληστροειδούς έχουν βρεθεί διάφοροι επιβαρυντικοί παράγοντες, χωρίς όμως να έχει αποδειχθεί, ότι κάποιος από αυτούς αποτελεί πράγματι τη γενεσιουργό αιτία. Οι ασθενείς κλαδική φλεβική αμφιβληστροειδική απόφραξη πάσχουν συχνά από αρτηριακή υπέρταση (το 70% από αυτούς), σακχαρώδη διαβήτη, καρδιαγγειακά νοσήματα, και διαταραχές στα επίπεδα της χοληστερίνης ή των τριγλυκεριδίων του ορού^{1,51-65}.

Ενοχοποιητικό παράγοντα, αλλά υπό σχετική αμφισβήτηση, αποτελούν επίσης οι διαταραχές πήκτικότητας του αίματος. Μερικοί ερευνητές υποστηρίζουν, ότι τα συστηματικά θρομβοεμβολικά επεισόδια δεν σχετίζονται με τις τοπικές φλεβικές αποφράξεις του αμφιβληστροειδούς⁶⁶. Ωστόσο, πολλοί άλλοι πιστεύουν ακριβώς το αντίθετο, δεδομένου ότι η συχνότητα εμφάνισης των διαταραχών πήκτικότητας, που σχετίζονται με θρομβοεμβολικά επεισόδια, είναι ιδιαίτερα αυξημένη σε ασθενείς που παρουσιάζουν αμφιβληστροειδικές αποφράξεις¹.

Η κυριότερη διαταραχή πήκτικότητας του αίματος, η οποία προδιαθέτει σε θρομβοεμβολικά επεισόδια, και σε κλαδικές αμφιβληστροειδικές αποφράξεις είναι θρομβοφιλία^{1,67-77}. Η διαταραχή αυτή μπορεί να είναι κληρονομούμενη ή επίκτητη. Η κληρονομούμενη οφείλεται στην παρουσία του παράγοντα V (Leiden) ή της προθρομβίνης G20210A, στην ανεπάρκεια της αντιθρομβίνης III ή της πρωτεΐνης C ή της πρωτεΐνης S, και, τέλος, σε μετάλλαξη του παράγοντα XIII. Η επίκτητη οφείλεται σε άλλες παθήσεις, όπως π.χ. σύνδρομο αντι-καρδιολιπίνης, ομοκυστεϊναιμία, θρομβοκυττοπενία λόγω συστηματικής ανοσολογικής αντίδρασης στην ηπαρίνη ή παράγωγά της, μακροχρόνια λήψη οιστρογόνων (αντισυλληπτικά ή μετεμμηνοπαυσιακά), δρεπανοκυτταρική αναιμία, σύνδρομο αυξημένης γλοιότητας αίματος οιασδήποτε αιτιολογίας, και διάχυτος μεταστατικός καρκίνος.

Το σύνδρομο αντι-καρδιολιπίνης αποτελεί μη φλεγμονώδες, αυτοάνοσο νόσημα, που χαρακτηρίζεται από την παρουσία αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων έναντι της κυτταρικής μεμβράνης, την ανάπτυξη υποτροπιαζουσών αρτηριακών ή φλεβικών θρομβώσεων, και ανεξήγητων πρόωρων αποβολών, όψιμων θανάτων εμβρύων, ή τοκετών πρόωρων νεογνών λόγω προεκλαμψίας ή εκλαμψίας. Τα αντισώματα που συνδέονται με την παρουσία θρομβοφιλίας είναι τα αντισώματα (IgG και IgM) της αντι-καρδιολιπίνης (ACA), τα αντισώματα (IgG ή IgM) της αντι-β2-γλυκοπρωτεΐνης I, και το αντιπηκτικό λύκου.

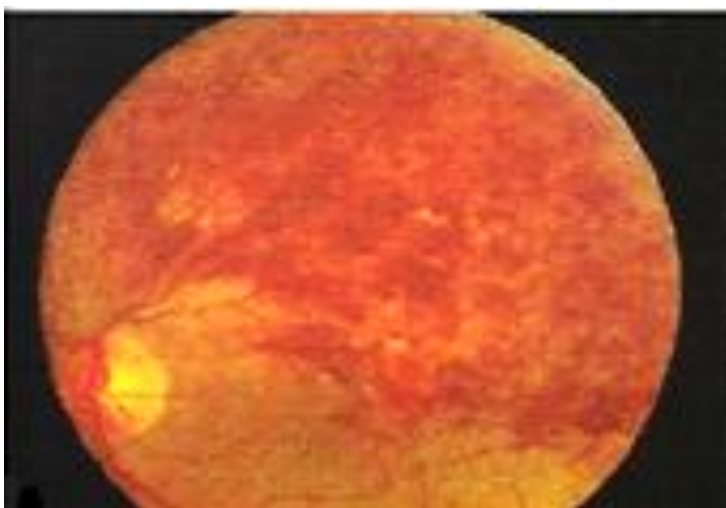
Η κλαδική απόφραξη φλέβας είναι επακόλουθο θρομβωτικού επεισοδίου και συμβαίνει σχεδόν πάντοτε σε σημεία της αρτηριοφλεβικής διασταύρωσης^{1,77-82}. Στα σημεία αυτά, η αρτηρία και η φλέβα περιβάλλονται από κοινό έλυτρο και ο αρτηριακός κλάδος εντοπίζεται πάνω από τον φλεβικό στο 70-85% των περιπτώσεων^{1,6}. Η ιδιαίτερη αυτή ανατομική σχέση φαίνεται, ότι παίζει ιδιαίτερο ρόλο στην παθογένεια των κλαδικών φλεβικών αποφράξεων. Συγκεκριμένα πιστεύεται, ότι σε περιπτώσεις αρτηριακής υπέρτασης ή άλλων παθολογικών διαταραχών που προκαλούν αρτηριοσκλήρυνση, αναπτύσσεται πίεση από την υπερκείμενη αρτηρία στην υποκείμενη φλέβα, με αποτέλεσμα την τοπική σύσφιγξη της τελευταίας, η οποία συμβάλλει στην δημιουργία της κλαδικής φλεβικής θρόμβωσης^{1,80-4}.

γ. Ταξινόμηση

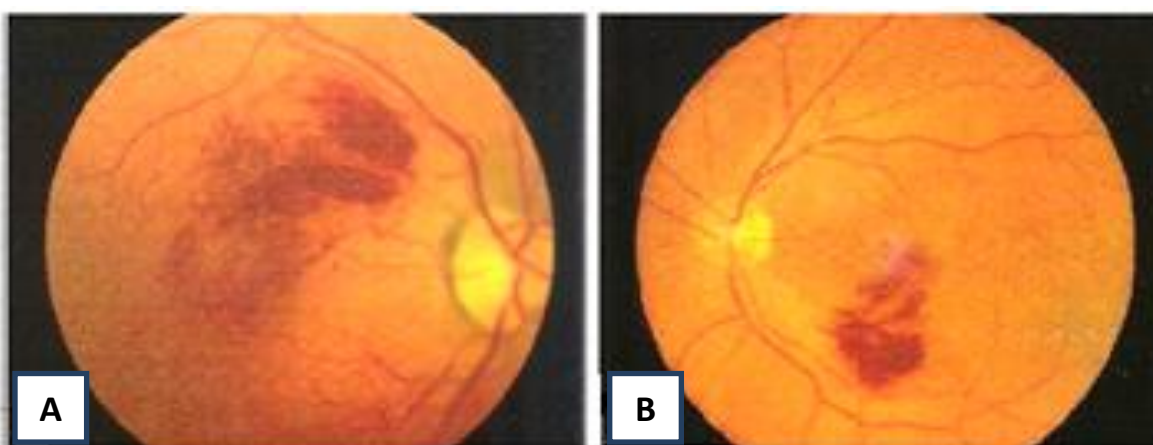
Η κλαδική απόφραξη αμφιβληστροειδικής φλέβας διακρίνεται ανάλογα με το μέγεθος του αποφραγμένου κλάδου σε: α) Ημικεντρική ή ημισφαιρική φλεβική απόφραξη (“hemicentral” ή “hemispheric”), όταν αποφραχθούν οι δύο άνω ή δύο κάτω φλεβικοί κλάδοι του αμφιβληστροειδούς⁸² (Εικ. 23), β) Απόφραξη μεγάλου κροταφικού φλεβικού κλάδου (“major BRVO”) με συμμετοχή της ωχράς (Εικ. 24), γ) Απόφραξη μεγάλου περιφερικού, κροταφικού ή ρινικού, φλεβικού κλάδου χωρίς συμμετοχή της ωχράς, και δ) Απόφραξη ωχρικού φλεβικού κλάδου (“macular BRVO”) (Εικ. 25).



Εικόνα 23. Πρόσφατη ημικεντρική κάτω φλεβική αμφιβληστροειδική απόφραξη.

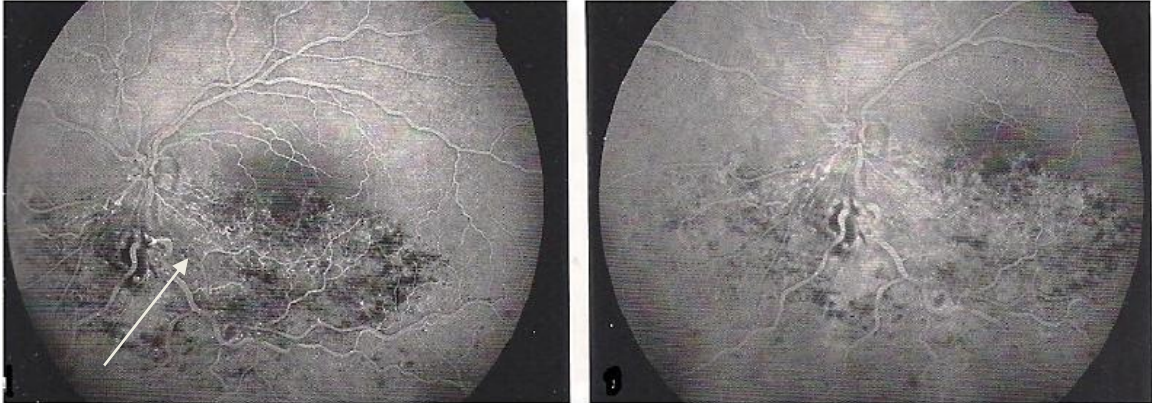


Εικόνα 24. Πρόσφατη απόφραξη μεγάλου κροταφικού φλεβικού αμφιβληστροειδικού κλάδου (“major BRVO”) (άνω κροταφικής φλέβας) με συμμετοχή της ωχράς.

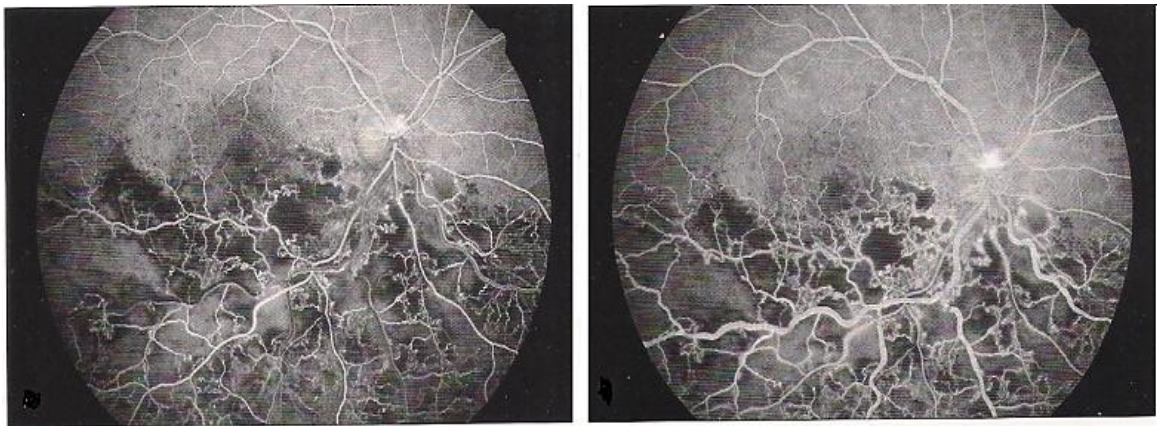


Εικόνα 25. Απόφραξη ωχρικού φλεβικού κλάδου σχετικά πρόσφατη. Α. Άνω κροταφικής δεξιού οφθαλμού. Β. Κεντρικού κλάδου κάτω κροταφικής αριστερού οφθαλμού.

Μερικοί ερευνητές, για προγνωστικούς λόγους, προτείνουν την περαιτέρω διάκριση της ημικεντρικής απόφραξης αμφιβληστροειδικής φλέβας σε ισχαιμική και σε μη ισχαιμική μορφή. Η διάκριση γίνεται με βάση την ύπαρξη ή όχι εκτεταμένης αμφιβληστροειδικής ισχαιμίας(μεγαλύτερης σε έκταση των 5 θηλαίων διαμέτρων)^{80, 82} (Εικ. 26 και Εικ. 27)



Εικόνα 26. Φλουοροαγγειογραφική εικόνα ημικεντρικής κάτω φλεβικής αμφιβληστροειδικής απόφραξης μη ισχαιμικού τύπου. Η αμφιβληστροειδική ισχαιμία (βέλος) είναι σε έκταση μικρότερη των 5 θηλαίων διαμέτρων. Διακρίνεται η κατανομή των αλλοιώσεων που «σέβεται» τη μέση οριζόντια γραμμή.



Εικόνα 27. Φλουοροαγγειογραφική εικόνα ημικεντρικής κάτω φλεβικής αμφιβληστροειδικής απόφραξης ισχαιμικού τύπου. Η αμφιβληστροειδική ισχαιμία είναι εκτεταμένη. Συνυπάρχουν νεοαγγείωση της οπτικής θηλής και ισχαιμία της ωχράς. Διακρίνεται η κατανομή των αλλοιώσεων που «σέβεται» τη μέση οριζόντια γραμμή.

δ. Κλινική εικόνα

Τα συμπτώματα της πάθησης είναι άμεσα συνυφασμένα με το τμήμα του αμφιβληστροειδούς, το οποίο παροχέτευε ο αποφραγμένος φλεβικός κλάδος. Στην απόφραξη ρινικού κλάδου, στην οποία προφανώς δεν υπάρχει προσβολή της ωχράς κηλίδας, ο ασθενής είναι συνήθως

ασυμπτωματικός ή αντιλαμβάνεται κάποια ήπια σκοτώματα στο κροταφικό οπτικό του πεδίο. Το ίδιο συμβαίνει σε περιπτώσεις απόφραξης περιφερικού κροταφικού κλάδου. Αντίθετα, στην απόφραξη κροταφικού κλάδου με συμμετοχή της ωχράς, τα συμπτώματα είναι έντονα και έχουν αιφνίδια έναρξη. Συγκεκριμένα, ο ασθενής εμφανίζει αιφνίδια πτώση της οπτικής οξύτητας και σκότωμα στο αντίστοιχο τμήμα του οπτικού πεδίου. Ο βαθμός μείωσης της οπτικής οξύτητας παρουσιάζει διακύμανση και είναι ανάλογος της έκτασης και του βαθμού της προσβολής της κεντρικής περιοχής^{1,80}.

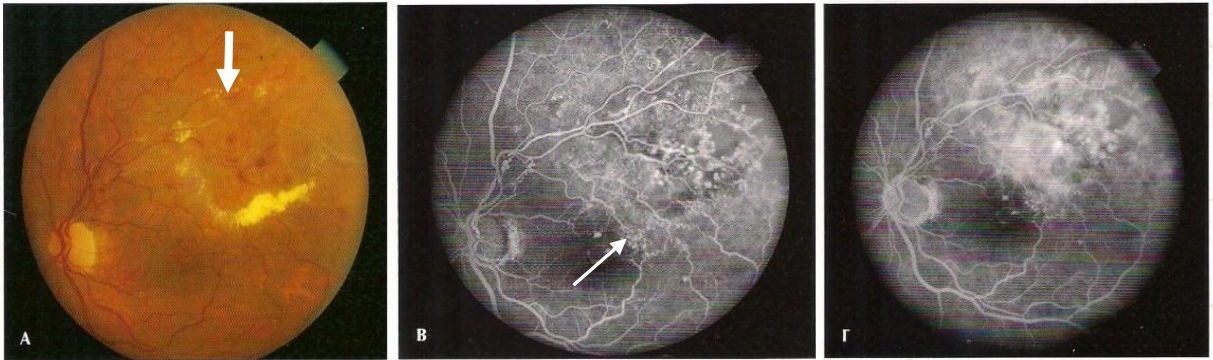
Ο έλεγχος του βυθού των ασθενών με κλαδική απόφραξη φλέβας είναι αποκαλυπτικός σε ευρήματα. Στη βυθοσκόπηση εμφανίζονται φλογοειδείς ή και σικτές αιμορραγίες, οι οποίες εντοπίζονται επιφανειακά στο επίπεδο των οπτικών ινών ή και σε βαθύτερες στιβάδες (Εικ. 23, Εικ. 24, και Εικ. 25). Επίσης, αρκετά συχνά παρατηρούνται οίδημα του αμφιβληστροειδούς και βαμβακόμορφες αλλοιώσεις (*"cotton-wool spots"*) (Εικ. 24). Οι τελευταίες είναι λευκάζουσες επιπολής αλλοιώσεις, που οφείλονται σε αμφιβληστροειδική ισχαιμία λόγω διακοπής της αξοπ्लाσμικής ροής στη στιβάδα των οπτικών ινών, με αποτέλεσμα την πάχυνση και την απώλεια της διαφάνειάς τους. Εμφανίζονται σαν άσπροι «αφράτοι» μικροί επιφανειακοί σχηματισμοί^{1,83}.

Οι αλλοιώσεις που αναπτύσσονται σε κλαδικές φλεβικές αμφιβληστροειδικές αποφράξεις εντοπίζονται στην περιοχή κατανομής του αποφραγμένου φλεβικού κλάδου και η έκτασή τους εξαρτάται από το μέγεθος της αποφραγμένης φλέβας (είναι τόσο μεγαλύτερη, όσο κεντρικότερος είναι ο κλάδος) (Εικ. 23 και Εικ. 24). Στις ημικεντρικές φλεβικές αποφράξεις, τα κλινικά σημεία καταλαμβάνουν το άνω ή το κάτω ημιμόριο και αναπτύσσονται με «σεβασμό» πάντα της μέσης οριζόντιας γραμμής (Εικ. 26 και Εικ. 27).

Στην περίπτωση απόφραξης του άνω ή του κάτω ρινικού ή κροταφικού κλάδου (Εικ. 23), τα συμπτώματα αφορούν το αντίστοιχο τεταρτημόριο του βυθού. Τα κλινικά σημεία στις περιπτώσεις αυτές, είναι ιδιαίτερα τυπικά με αποτέλεσμα οφθαλμοσκοπικά, σπάνια να τίθεται θέμα διαφοροδιάγνωσης. Αντίθετα, όταν η απόφραξη αφορά μικρό ωχρικό φλεβικό κλάδο, τα ευρήματα εντοπίζονται σε μικρό περιορισμένο τμήμα της ωχράς κηλίδας (Εικ. 24 Β). Στις περιπτώσεις αυτές συχνά τίθεται θέμα διαφοροδιάγνωσης, κυρίως από παραβοθρικές τηλαγγειεκτασίες.

Με την πάροδο του χρόνου, συνήθως μετά από 3-6 μήνες, η κλινική εικόνα αλλάζει, καθότι στο διάστημα αυτό συνήθως αναπτύσσεται φλεβο-φλεβική παράπλευρη κυκλοφορία (*"collateral vessels"*)^{1,86-90,108} (Εικ. 28 Β-Γ και Εικ. 29). Τα παράπλευρα αγγεία βοηθούν στην αποχέτευση της φλεβικής κυκλοφορίας της περιοχής κατανομής του αποφραγμένου κλάδου. Αναπτύσσονται αντιρροπητικά και δίνουν διέξοδο στην αποκλεισμένη φλεβική κυκλοφορία, παρακάμπτοντάς την. Μπορούν να αναπτυχθούν, είτε στο σημείο της φλεβικής

απόφραξης (Εικ. 30), είτε με επικοινωνία της φλεβικής κυκλοφορίας του άνω με το κάτω ημιμόριο, εκατέρωθεν της οριζόντιας γραμμής (Εικ. 28 Β-Γ και Εικ. 29 Β-Δ).

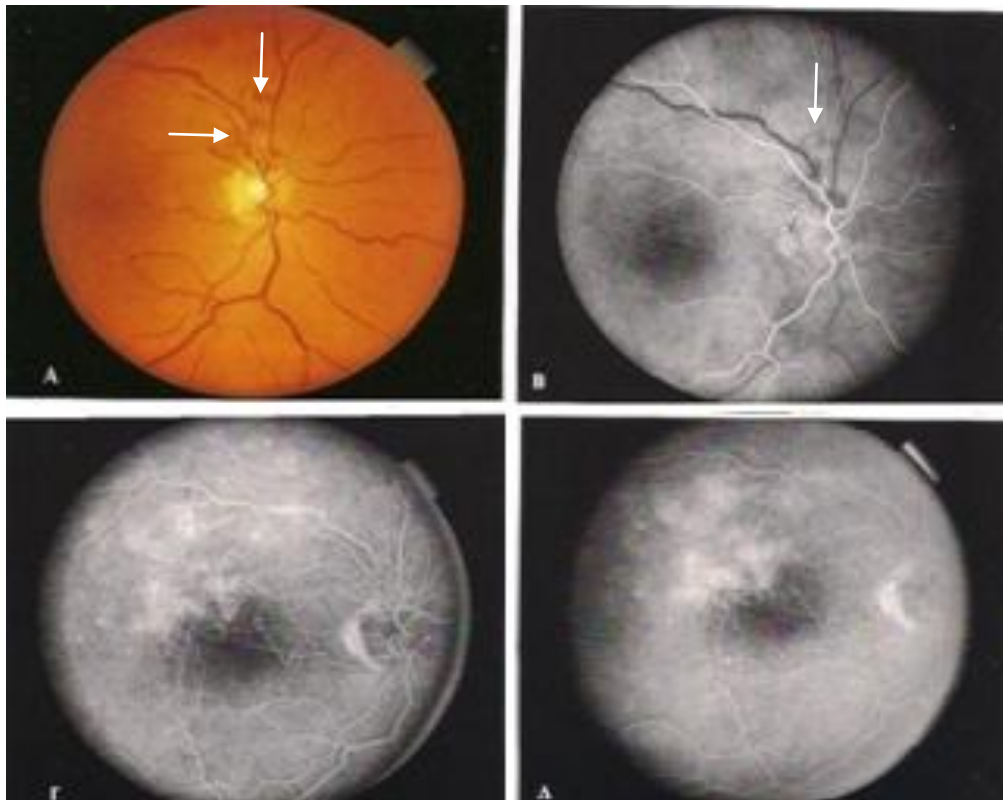


Εικόνα 28. Παλαιά απόφραξη άνω κροταφικής αμφιβληστροειδικής φλέβας. **A.** Έγχρωμη φωτογραφία βυθού. Ο αποφραγμένος κλάδος εμφανίζεται σαν λευκή γραμμή (αργυρόχρωμο φλεβίδιο) (παχύ βέλος). Παρουσία σκληρών εξιδρωμάτων. **Β-Γ.** Φλουοροαγγειογραφία. Παράπλευρα αγγεία, με όψη σπειράματος, μεταξύ του άνω και του κάτω κροταφικού φλεβικού δικτύου (λεπτό βέλος), τα οποία δεν παρουσιάζουν διαρροή της χρωστικής, σε όλες τις φάσεις της εξέτασης.

Η παράπλευρη κυκλοφορία προκύπτει από προϋπάρχοντα φυσιολογικά τριχοειδή του αγγειακού δικτύου του αμφιβληστροειδούς, τα οποία ευρίσκονται στα όρια της βλάβης. Αυτά, στους υγιείς οφθαλμούς, δεν παίζουν ιδιαίτερο ρόλο στη φλεβική παροχέτευση των παρακείμενων περιοχών. Όμως, σε περιπτώσεις κλαδικής απόφραξης φλέβας, προκαλείται αύξηση της ροής του αίματος και, κατ' επέκταση, της τριχοειδικής πίεσης τοπικά στην περιοχή της βλάβης. Ως συνέπεια, τα παράπλευρα αγγεία αρχικά διατείνονται, παροδικά διασπάζεται ο έσω αιματο-αμφιβληστροειδικός φραγμός και διαρρέουν⁸⁷⁻⁸. Στη συνέχεια, προοδευτικά αποκαθίσταται η ακεραιότητα του έσω αιματο-αμφιβληστροειδικού φραγμού και αντίστοιχα η λειτουργία των παράπλευρων αγγείων.

Γενικά, χρειάζεται διάστημα 6-24 μηνών για να μπορέσουν τα αγγεία της παράπλευρης κυκλοφορίας να «ωριμάσουν», να σταθεροποιηθούν αρκετά, και να μειώσουν τη διαρροή και το οίδημα της περιοχής. Τα αγγεία αυτά παραμένουν διευρυμένα σε τέτοιο βαθμό, ώστε να είναι ικανά να παροχετεύουν επαρκώς την περιοχή του αποφραγμένου κλάδου και να διατηρούν την αμφιβληστροειδική λειτουργία.

Τα παράπλευρα αγγεία παρουσιάζουν όψη σπειράματος, δηλαδή έντονη ελίκωση και διάταση. Αυτό οφείλεται στη μεγάλη αύξηση της ροής του αίματος, που διοχετεύεται μέσω αυτών. Οφθαλμοσκοπικά δίνουν εικόνα παρόμοια με εκείνη των νεοαγγείων. Όμως, παθοφυσιολογικά και παθολογοανατομικά δεν έχουν καμία σχέση με αυτά (Εικ. 28 Β-Γ και Εικ. 29).

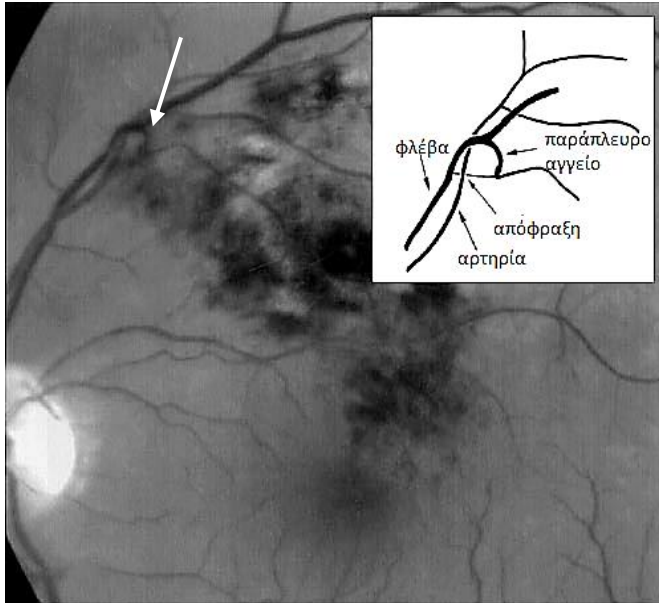


Εικόνα 29. Παλαιά απόφραξη άνω κροταφικής αμφιβληστροειδικής φλέβας. **A.** Έγχρωμη φωτογραφία βυθού. Εμφανή παράπλευρα αγγεία με όψη σπειράματος, πάνω από την οπτική θηλή (βέλη). **B-D.** Φλουοροαγγειογραφία. Παράπλευρα αγγεία, με όψη σπειράματος, μεταξύ του άνω και του κάτω κροταφικού φλεβικού δικτύου, τα οποία δεν παρουσιάζουν διαρροή της χρωστικής, σε όλες τις φάσεις της εξέτασης.

Η αντιροπτηστική παράπλευρη κυκλοφορία οδηγεί στην άρση των υφιστάμενων αιμοδυναμικών διαταραχών. Αν δεν έχει προηγηθεί μη αναστρέψιμη βλάβη της ωχράς, η δημιουργία παράπλευρης κυκλοφορίας, με τη μείωση του αμφιβληστροειδικού οιδήματος που επιφέρει, οδηγεί σε αισθητή βελτίωση της οπτικής οξύτητας⁸⁶. Στα όψιμα στάδια, κάποια από τα αγγεία της παράπλευρης κυκλοφορίας υποστρέφουν, με αποτέλεσμα μικρός μόνο αριθμός αυτών να συνεχίζει να παροχετεύει την περιοχή κατανομής του αποφραγμένου κλάδου⁴⁹. Αυτά που παραμένουν είναι σχετικά μεγάλα⁸⁶.

Με την πάροδο του χρόνου και την ανάπτυξη της παράπλευρης κυκλοφορίας, η βυθοσκοπική εικόνα του οφθαλμού μεταβάλλεται¹. Συγκεκριμένα, το αμφιβληστροειδικό οίδημα της πάσχουσας περιοχής σταδιακά υποχωρεί, οι αιμορραγίες βαθμιαία απορροφούνται και οι βαμβακόμορφες αλλοιώσεις εξαφανίζονται^{1,86}. Η μεταβολή αυτή συχνά συνοδεύεται με την ανάπτυξη σκληρών εξιδρωμάτων (Εικ. 28 A). Πολλές φορές, ο αποφραγμένος φλεβικός κλάδος, λόγω της ίνωσης που αναπτύσσεται, είναι εμφανής⁸⁶, δίνοντας την εικόνα λευκής

γραμμής, η οποία ξεκινάει από το σημείο της απόφραξης και καταλήγει περιφερικότερα. Το αποφραγμένο αυτό τμήμα της φλέβας αναφέρεται και ως αργυρόχρωμο αγγείο (Εικ. 28 Α).



Εικόνα 30. Απόφραξη κλάδου της άνω κροταφικής φλέβας του αμφιβληστροειδούς με ανάπτυξη φλεβο-φλεβικού παράπλευρου αγγείου (βέλως - σχήμα), που παροχετεύει στην ίδια την αποφραγμένη φλέβα, αλλά κεντρικότερα του σημείου απόφραξης.

Μετά την πάροδο 1-2 ή και πλέον χρόνων από το επεισόδιο, η οφθαλμοσκοπική εικόνα είναι σχεδόν φυσιολογική. Το μόνο ίχνος, που δύναται να αποκαλύψει την αποδραμούσα φλεβική απόφραξη, είναι η πιθανή ύπαρξη αργυρόχρωμου αγγείου ή η παρουσία της παράπλευρης κυκλοφορίας.

ε. Πρόγνωση – Επιπλοκές

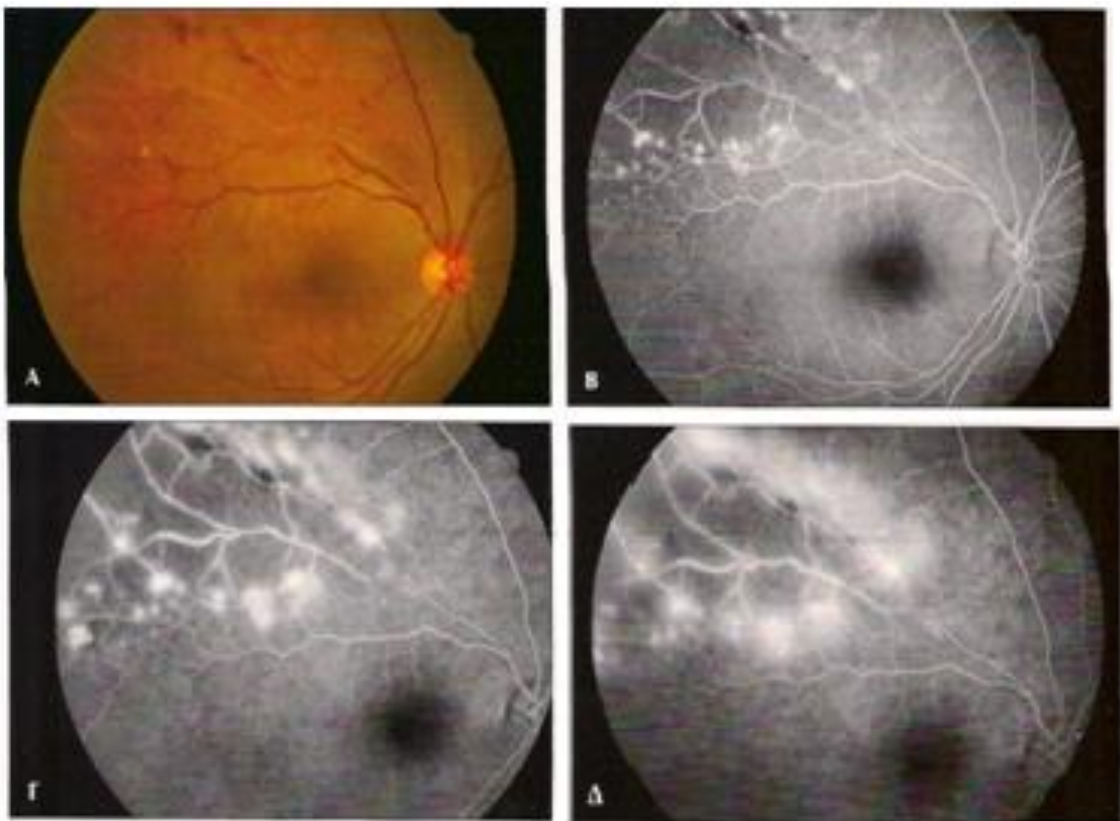
Η πρόγνωση της κλαδικής φλεβικής αμφιβληστροειδικής απόφραξης εξαρτάται κυρίως από το μέγεθος και την εντόπιση του κλάδου που αποφράσσεται καθώς και από την ανάπτυξη ή όχι επιπλοκών (π.χ. εκφυλιστικών αλλοιώσεων στην περιοχή της ωχράς κηλίδας ή νεοαγγείωσης)¹.

Η ωχρά προσβάλλεται, όταν η απόφραξη αφορά τις κροταφικές φλέβες. Γενικά, όσο πιο μικρή είναι η περιοχή επί τα εντός των κροταφικών αγγειακών τόξων που προσβάλλεται από την απόφραξη, τόσο καλύτερη είναι η πρόγνωση. Αν ο περιβοθρικός τριχοειδικός δακτύλιος παραμείνει ανέπαφος, τότε συνήθως η οπτική οξύτητα αποκαθίσταται με την πάροδο του χρόνου. Η οπτική οξύτητα επηρεάζεται από τη διαρροή των παρακείμενων αγγείων και από τυχόν ανάπτυξη οιδήματος. Αυτό συμβαίνει ακόμα και αν τα διαρρέοντα αγγεία βρίσκονται σε ικανή απόσταση από την περιοχή της ωχράς κηλίδας⁸⁶, λόγω της επέκτασης του αμφιβληστροειδικού οιδήματος στην περιοχή του κεντρικού βοθρίου^{54,91-2}.

Βαθμιαία απορρόφηση του υγρού από την ωχρά παρατηρείται περίπου στο 50% των περιπτώσεων, με αποτέλεσμα η οπτική οξύτητα να βελτιώνεται σε ικανοποιητικά επίπεδα^{62,94-5}.

Στους υπόλοιπους ασθενείς, στους οποίους δεν απορροφάται το υγρό και το οίδημα παραμένει για μεγάλο χρονικό διάστημα, είναι δυνατόν να αναπτυχθούν εκφυλιστικές διαταραχές, όπως ατροφική διάσπαση του μελάγχρου επιθηλίου, κυστεοειδής εκφύλιση της ωχράς, ισχαιμία του κεντρικού βοθρίου^{52-3,61,93-4}, προαμφιβληστροειδική ίνωση⁵⁷ και σπή της ωχράς, μερικού ή ολικού πάχους⁹⁷ με αποτέλεσμα τη μόνιμη μείωση της οπτικής οξύτητας^{86,90,96}.

Η αμφιβληστροειδική νεοαγγείωση, ως επιπλοκή, συμβαίνει συχνά σε περιπτώσεις κλαδικής απόφραξης αμφιβληστροειδικής φλέβας^{82,87,98-103}. Είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με την έκταση της προκληθείσας ισχαιμίας, άρα εμμέσως με το μέγεθος του αποφραγμένου φλεβικού κλάδου. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν αμφιβληστροειδική ισχαιμία μεγέθους μεγαλύτερου των 5 θηλαίων διαμέτρων έχουν πιθανότητα περίπου 40% να αναπτύξουν νεοαγγείωση¹⁰⁰. Από αυτούς, το 60% θα εκδηλώσει αιμορραγία του υαλοειδούς αν αφεθεί χωρίς θεραπευτική αντιμετώπιση. Από τα πιο πάνω προκύπτει ότι περίπου το 24% των ασθενών με εκτεταμένη ισχαιμία θα αναπτύξουν αιμορραγία υαλοειδούς, αν αφεθούν χωρίς θεραπευτική αντιμετώπιση.



Εικόνα 31. Παλαιά απόφραξη κλάδου άνω κροταφικής φλέβας του αμφιβληστροειδούς. **A.** Έγχρωμη φωτογραφία βυθού. Αργυρόχρωμα φλεβίδια. **B-Δ.** Φλουοροαγγειογραφία. Διαρροή της χρωστικής από αμφιβληστροειδική νεοαγγείωση, που αναπτύχθηκε στα όρια του ισχαιμικού και του μη ισχαιμικού αμφιβληστροειδούς.

Τα αμφιβληστροειδικά νεοαγγεία εντοπίζονται επί της οπτικής θηλής ή, ακόμη συχνότερα, στα όρια των ισχαιμικών με τις μη ισχαιμικές περιοχές του αμφιβληστροειδούς (Εικ. 27 και Εικ. 31). Συνήθως αναπτύσσονται μετά τους πρώτους τρεις μήνες από την εκδήλωση της πάθησης. Ανάπτυξη νεοαγγείωσης από το 1^ο τρίμηνο, υποδηλώνει εκτεταμένη ισχαιμία, όπως για παράδειγμα σε μία βαριά ισχαιμική ημικεντρική απόφραξη φλέβας. Σε σπάνιες περιπτώσεις η νεοαγγείωση μπορεί να αναπτυχθεί όψιμα, ακόμη και μετά από 2-3 χρόνια^{1,99}. Αυτό προκύπτει, όταν δεν έχει αναπτυχθεί επαρκώς παράπλευρη κυκλοφορία, για να αντιρροπήσει τις υφιστάμενες αιμοδυναμικές διαταραχές^{99,104}.

Όπως προαναφέρθηκε, η ανάπτυξη νεοαγγειώσεως εξαρτάται από την έκταση της αμφιβληστροειδικής ισχαιμίας και, κατ' επέκταση, από το μέγεθος του αποφραγμένου φλεβικού κλάδου. Σε απόφραξη μεγάλου φλεβικού κλάδου αμφιβληστροειδική νεοαγγείωση εμφανίζεται περίπου στο 27% των περιπτώσεων (18% αμφιβληστροειδική, 8% επί της οπτικής θηλής και 1,3% στο πρόσθιο ημιμόριο)⁸². Σε ασθενείς με απόφραξη ημικεντρικής φλέβας ισχαιμικού τύπου, το ποσοστό ανάπτυξης νεοαγγείωσης είναι λίαν υψηλό, προσεγγίζοντας το 58% (30% αμφιβληστροειδική, 15% επί της οπτικής θηλής, και 13% στο πρόσθιο ημιμόριο). Από τους ασθενείς με νεοαγγείωση του προσθίου ημιμορίου, σε νεοαγγειακό γλαύκωμα οδηγείται το 3%⁸². Η ημικεντρική απόφραξη μη ισχαιμικού τύπου και η απόφραξη ωχρικού φλεβικού κλάδου (που έχει προκαλέσει περιορισμένης έκτασης ισχαιμία), δεν οδηγούν συνήθως σε ανάπτυξη νεοαγγείωσης⁸⁰.

Το κυστεοειδές οίδημα της ωχράς αποτελεί επιπλοκή της κλαδικής απόφραξης φλέβας, που οδηγεί σε μειωμένη οπτική οξύτητα. Οφείλεται στη διάσπαση του έσω αιματο-αμφιβληστροειδικού φραγμού των περιβροθρικών τριχοειδών. Λόγω των διαταραγμένων μεσοκυττάρων συνδέσεων ανάμεσα στα ενδοθηλιακά κύτταρα του τοιχώματός τους επιτρέπεται η διόδος των ορωδών και άλλων μορίων από την κυκλοφορία στον ιδίως αμφιβληστροειδή^{8,21}. Επίσης, η λειτουργική αντλία του μελάγχρου επιθηλίου δεν επαρκεί για την απομάκρυνση του υγρού από τον ενδοαμφιβληστροειδικό χώρο. Ως αποτέλεσμα, υπάρχει συνάθροιση υγρού στον ιδίως αμφιβληστροειδή στην περιοχή της ωχράς κηλίδας και οίδημα¹.

Παράταση του οιδήματος για διάστημα άνω του εξαμήνου, θεωρείται χρόνια⁸⁸. Η χρονιότητα του οιδήματος οδηγεί στην ανάπτυξη μόνιμων ατροφικών εκφυλιστικών αλλοιώσεων του μελάγχρου επιθηλίου, με άμεσες επιπτώσεις στην οπτική οξύτητα. Επίσης, με τη χρονιότητα, οι κυστικοί χώροι μπορούν να συνενωθούν μεταξύ τους και να σχηματιστεί ένας ενιαίος χώρος (μεγάλη ωχρική κύστη). Κάποιες φορές, συμβαίνει να υπάρξει ρήξη της οροφής της κύστης αυτής και, κατά συνέπεια, να δημιουργηθεί σπή ωχράς ολικού ή μερικού πάχους¹⁰⁶⁻⁷.

Βυθοσκοπικά το κυστεοειδές οίδημα εμφανίζεται με πάχυνση του αμφιβληστροειδούς στην παραβοθρική περιοχή και με απώλεια της φυσιολογικής εμβάθυνσης του κεντρικού βοθριδίου. Σε περίπτωση μικρού κυστεοειδούς οιδήματος (κάτω των 100 μm) είναι αρκετά

δύσκολη η διάγνωσή του οφθαλμοσκοπικά, ακόμα και από έμπειρους οφθαλμιάτρους, και απαιτείται η διενέργεια SD-OCT για την αποκάλυψή του.

στ. Διαγνωστικές εξετάσεις

I. Συστηματικός έλεγχος

Οι ασθενείς με κλαδική απόφραξη αμφιβληστροειδικής φλέβας παρουσιάζουν συχνά προβλήματα του καρδιαγγειακού συστήματος και, επομένως, επιβάλλεται η συστηματική διερεύνησή τους. Η ρύθμιση των καρδιαγγειακών διαταραχών μειώνει τον κίνδυνο νέας φλεβικής απόφραξης στο ίδιο ή το άλλο μάτι, αλλά και επιπλοκών από άλλα συστήματα που συνδέονται με τους παραπάνω προδιαθεσικούς παράγοντες^{1,51-3,78,85}. Για τον λόγο αυτόν, πρέπει να διερευνώνται για πιθανή υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη, υπερχοληστεριναιμία και υπερλιπιδαιμία. Επίσης πρέπει να υποβάλλονται σε πλήρη καρδιολογικό έλεγχο. Τέλος, σε περιπτώσεις υποτροπής θρομβωτικού επεισοδίου, πρέπει να γίνεται έλεγχος για πιθανή θρομβοφιλία¹.

II. Οφθαλμολογικός έλεγχος

Εκτός από τον έλεγχο της οπτικής οξύτητας και την οφθαλμοσκόπηση, οι ασθενείς με κλαδική απόφραξη αμφιβληστροειδικής φλέβας υποβάλλονται σε έγχρωμη ή ανέυρυθρη φωτογράφιση του βυθού, FA, και SD-OCT. Οι εξετάσεις αυτές χρησιμοποιούνται συνδυαστικά για την ολοκληρωμένη παρακολούθηση της πορείας της νόσου και τη λήψη των ορθότερων αποφάσεων για τη θεραπεία του ασθενούς. Η FA επιπρόσθετα βοηθά στη διαφοροδιάγνωση.

1. Φωτογραφία βυθού

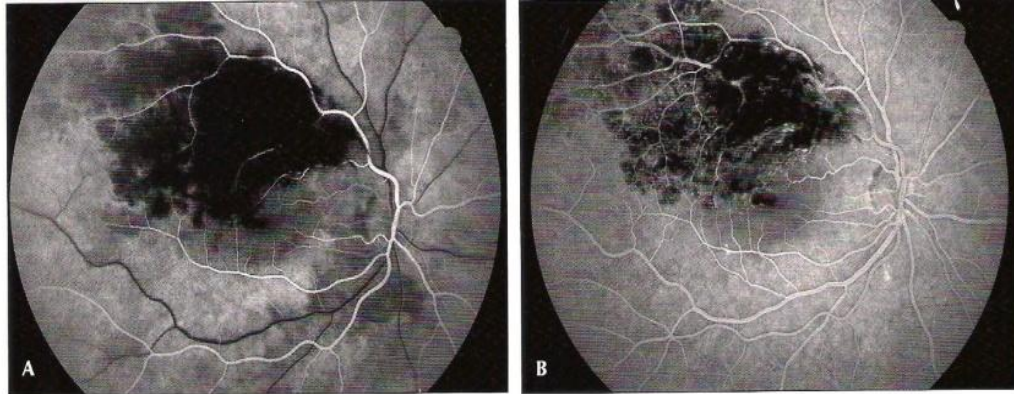
Η φωτογραφία βυθού (έγχρωμη ή ανέυρυθρη) χρησιμεύει στην καταγραφή της οφθαλμοσκοπικής εικόνας, με σκοπό την παρακολούθηση στη διάρκεια του χρόνου των ευρημάτων από τον πάσχοντα οφθαλμό.

2. Φλουοροαγγειογραφία (FA)

Η κλαδική απόφραξη αμφιβληστροειδικής φλέβας παρουσιάζει τυπική εικόνα. Η ορθή διάγνωση μπορεί να τεθεί και μόνο βυθοσκοπικά. Ωστόσο, κάποιες φορές η FA είναι απαραίτητη, όπως σε περιπτώσεις παλαιάς φλεβικής απόφραξης μετά την απορρόφηση των αιμορραγιών ή για τη σωστή εφαρμογή της θεραπευτικής αγωγής με ακτίνες laser¹.

Τα ευρήματα του φλουοροαγγειογραφικού ελέγχου εξαρτώνται από το μεσοδιάστημα, που έχει περάσει από την έναρξη της νόσου. Συγκεκριμένα, όταν η απόφραξη είναι σχετικά πρόσφατη και υπάρχουν άφθονες αιμορραγίες, δεν υπάρχει ιδιαίτερος λόγος να υποβληθεί ο ασθενής σε FA. Στις περιπτώσεις αυτές, εάν γίνει η εξέταση, αναδεικνύεται ο

έντονος υποφθορισμός (“*masking effect*”) λόγω των εκτεταμένων αιμορραγιών, οι οποίες δυσχεραίνουν την απεικόνιση και τον έλεγχο του αγγειακού δικτύου (Εικ. 32). Στις περιπτώσεις αυτές, συνιστάται διενέργεια της FA μετά από κάποιους μήνες, όταν θα έχουν απορροφηθεί επαρκώς οι αμφιβληστροειδικές αιμορραγίες.



Εικόνα 32. FA πρόσφατης απόφραξης άνω κροταφικής αμφιβληστροειδικής φλέβας. Σύστοιχα με τις εκτεταμένες αιμορραγίες, υπάρχει έντονος υποφθορισμός από απόκρυψη.

Αφού απορροφηθούν επαρκώς οι αιμορραγίες, εκτελείται η φλουοροαγγειογραφία. Σ’ αυτή, χαρακτηριστικό σημείο παθογνωμονικής βαρύτητας, αποτελεί η ακριβής εντόπιση των παθολογικών αλλοιώσεων στην περιοχή, η οποία παροχετεύεται από τον αποφραγμένο φλεβικό κλάδο. Στα ευρήματα, τα οποία προκύπτουν από την εξέταση, περιλαμβάνονται η καθυστερημένη πλήρωση των αποφραγμένων αγγείων, η τηλαγγειεκτασική διάταση του πάσχοντος τριχοειδικού δικτύου, οι εστίες αμφιβληστροειδικής ισχαιμίας που προκαλούν σχετικό υποφθορισμό, και η όψιμη διαρροή χρωστικής από το διατεταμένο τριχοειδικό δίκτυο (Εικ. 33).

Εάν έχουν αναπτυχθεί παράπλευρα αγγεία καταγράφονται στο φλεβικό χρόνο (φλεβο-φλεβικά). Τα παράπλευρα αγγεία δε προκαλούν διαρροή της χρωστικής (με εξαίρεση τις πρώτες φάσεις της δημιουργίας τους), και, για τον λόγο αυτόν, διακρίνονται εύκολα από την αμφιβληστροειδική νεοαγγείωση⁴⁸. Επίσης, στην FA αναδεικνύονται τυχόν διαταραχές του περιβοθρικού τριχοειδικού δικτύου, ισχαιμία ωχράς και αρχόμενες νεοαγγειακές εστίες. Επιπρόσθετα, αν έχει αναπτυχθεί ατροφική διάσπαση του μελάγχρου επιθηλίου στην περιοχή του κεντρικού βοθρίου, αποκαλύπτεται σαν υπερφθορισμός από διαφάνεια (“*window defect*”).

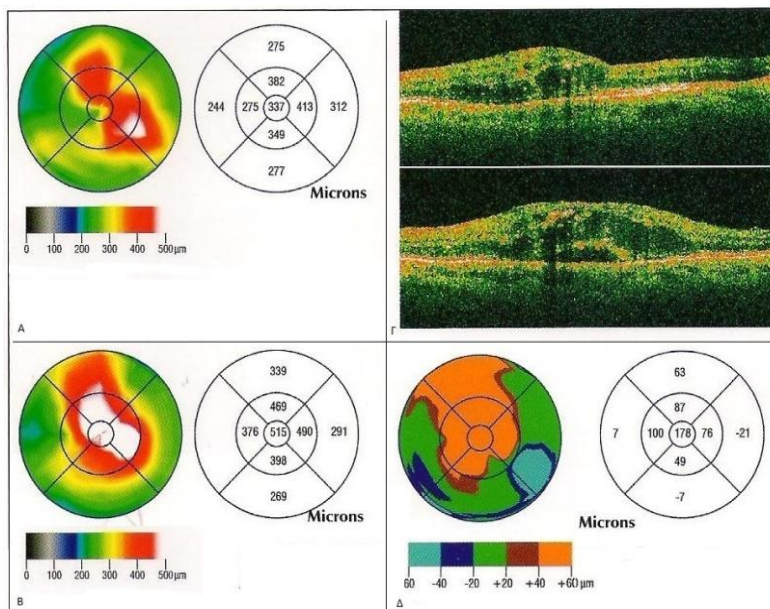
3. Οπτική Τομογραφία Συνοχής (SD-OCT)

Η SD-OCT αποτελεί ιδιαίτερα χρήσιμη εξέταση, για την παρακολούθηση ασθενών με απόφραξη κροταφικού φλεβικού κλάδου, ιδίως όταν συνυπάρχει κυστεοειδές οίδημα ωχράς. Η βιομικροσκοπική



Εικόνα 33. FA σχετικά πρόσφατης απόφραξης κεντρικού κλάδου της άνω κροταφικής αμφιβληστροειδικής φλέβας. Όψιμος υπερφθορισμός λόγω διαρροής της χρωστικής από το διατεταμένο τριχοειδικό δίκτυο στην πάσχουσα περιοχή.

διάγνωση του οιδήματος είναι ευχερής, όταν είναι έντονο. Όταν όμως είναι περιορισμένο μπορεί να μην εντοπισθεί οφθαλμοσκοπικά, ακόμη και από πεπειραμένους οφθαλμιάτρους. Στις περιπτώσεις αυτές, η συμβολή της SD-OCT είναι ανεκτίμητη, δεδομένου ότι αποτελεί την πιο ευαίσθητη μέθοδο μέτρησης του πάχους, αλλά και του όγκου, του ιδίως αμφιβληστροειδούς in vivo¹¹⁰. Προσφέρει αντικειμενικότητα, καλή επαναληψιμότητα, και μεγάλη ακρίβεια, καθώς μπορεί να «ανιχνεύσει» ακόμα και αύξηση πάχους μικρότερη των 100 μm¹¹¹ και μεταβολές του μέχρι 20-40 μm¹¹².



Εικόνα 34. Τοπογραφικός χάρτης πάχους ωχράς σε οφθαλμό με απόφραξη της άνω κροταφικής φλέβας, κατά την έναρξη της πάθησης (άνω αριστερά) και 3 μήνες μετά (κάτω αριστερά). Εμφανής η επιδείνωση του οιδήματος σε έκταση και ύψος, η οποία αποδίδεται και χωριστά (κάτω δεξιά).

Για την παρακολούθηση της εξέλιξης του οιδήματος, είναι χρήσιμο το πρωτόκολλο του τοπογραφικού χάρτη (Εικ. 34), τα αποτελέσματα του οποίου πρέπει να επιβεβαιώνονται και με τα ευρήματα της σάρωσης της ωχράς. Η απεικόνιση της διατομής της ωχράς παρέχει

επιπλέον πληροφορίες και για τα ανατομικά χαρακτηριστικά του οιδήματος, που είναι χρήσιμες για την ορθότερη αντιμετώπισή του^{39,110,113}.

ζ. Διαφορική διάγνωση

Η ιδιαίτερα τυπική οφθαλμοσκοπική εικόνα της κλαδικής απόφραξης φλέβας, σπάνια δημιουργεί προβλήματα διαφοροδιάγνωσης. Δυσκολία ορθής διάγνωσης υπάρχει στην απόφραξη μικρού ωχρικού φλεβικού κλάδου, ειδικά αν οι αλλοιώσεις είναι περιορισμένες σε βαρύτητα και έκταση, και σε περίπτωση παλαιάς απόφραξης φλέβας με άτυπη εικόνα. Στις περιπτώσεις αυτές μπορεί να δημιουργηθεί πρόβλημα διαφορικής διαγνωστικής από τη διαβητική, την υπερτασική και την εξ ακτινοβολίας αμφιβληστροειδοπάθεια. Επιπρόσθετα, η εικόνα απόφραξης μικρού ωχρικού κλάδου, ομοιάζει με τις περιβοθρικές τηλαγγεικτασίες τύπου I ή II¹¹³⁻⁶ και την εξιδρωματική ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς^{53,95}. Η διαφοροδιάγνωση επιτυγχάνεται εύκολα με τη βοήθεια της FA, στην οποία αποκαλύπτονται τα χαρακτηριστικά για την πάθηση σημεία, παθολογμονικής βαρύτητας, δηλ. η ακριβής εντόπιση των αλλοιώσεων στην περιοχή κατανομής του αποφραγμένου φλεβικού κλάδου, ο «σεβασμός» της μέσης οριζόντιας γραμμής, και η ανάπτυξη φλεβο-φλεβικής παράπλευρης κυκλοφορίας^{1,83}.

η. Θεραπεία

Η κλαδική απόφραξη αμφιβληστροειδικής φλέβας είναι αυτοπεριοριζόμενη πάθηση, με σχετικά καλή πρόγνωση σε ανατομικό και λειτουργικό επίπεδο. Για τον λόγο αυτόν, κάθε θεραπεία που ενέχει κινδύνους και μπορεί να οδηγήσει σε επιπλοκές, πρέπει να τίθεται υπό σοβαρή σκέψη¹. Οι καθιερωμένες θεραπευτικές προσεγγίσεις μέχρι σήμερα είναι οι ακόλουθες: I) Συντηρητική, II) Παραβολβική ή ενδοϋαλοειδική έγχυση κορτικοστεροειδών, III) Χειρουργική IV) Φωτοπηξία με ακτίνες laser, και V) Ενδοϋαλοειδική έγχυση αντι-VEGF παραγόντων.

I. Συντηρητική αγωγή

Η χορήγηση αντιπηκτικών (πχ ηπαρίνης, κουμαρινικών παραγόντων κ.λπ.) θεωρήθηκε, ότι διευκολύνει την ανάπτυξη παράπλευρης κυκλοφορίας. Επίσης, η λήψη θρομβολυτικών παραγόντων (όπως το TPI, δηλαδή ο ενεργοποιητής του πλασμινογόνου των ιστών) πιθανολογήθηκε, ότι επιτυγχάνει ταχεία λύση του θρόμβου. Τέλος, κάποιοι ερευνητές συνέστησαν τη χρήση ισοογκικής αιμοδιάλυσης¹¹⁷⁻⁸. Όμως, καμία από τις παραπάνω αγωγές δεν έχει αποδειχθεί ιδιαίτερα αποτελεσματική, ώστε να καθιερωθεί στην καθημερινή κλινική πράξη¹¹⁷.

Η χορήγηση ανπαιμοπεταλιακών (π.χ. Ασπιρίνη, Plavix, κ.λπ.) ή αντιπηκτικών κουμαρινικών παραγόντων (π.χ. Sintrom) έχει ένδειξη για την πρόληψη νέας μελλοντικής φλεβικής αμφιβληστροειδικής απόφραξης στον ίδιο ή στον άλλο οφθαλμό, καθώς και για την πρόληψη συστηματικών επιπλοκών στον ασθενή, που είναι συνήθως επιβαρυνμένος καρδιαγγειακά

(ιδιαίτερα αν συνυπάρχει θρομβοφιλία). Ωστόσο, η πρώιμη έναρξη της αντιπηκτικής αγωγής μπορεί να προκαλέσει αύξηση των αμφιβληστροειδικών αιμορραγιών. Για τον λόγο αυτόν, στην περίπτωση που ο θεράπων ιατρός συστήσει αντιπηκτική αγωγή, αυτή πρέπει να χορηγείται μετά την υποχώρηση των αιμορραγικών εκδηλώσεων της πάθησης⁷⁹.

II. Κορτικοστεροειδή (ΚΣΤ)

Η χορήγηση κορτικοστεροειδών (ΚΣΤ), για την αντιμετώπιση του οιδήματος της ωχράς λόγω κλαδικής απόφραξης αμφιβληστροειδικής φλέβας μπορεί να γίνει με παραβολβική ή ενδοϋαλοειδική ένεση¹¹⁹⁻²¹. Η παραβόλβια έγχυση δεν είχε τα επιθυμητά αποτελέσματα και δεν καθιερώθηκε.

Η ενδοϋαλοειδική έγχυση ΚΣΤ (*Triamcinolone acetonide*) επιφέρει συνήθως μείωση του οιδήματος της ωχράς και βελτίωση της οπτικής οξύτητας¹²¹, η οποία διαρκεί μακρύτερο χρονικό διάστημα (3-6 μήνες) σε σχέση με την έγχυση αντι-VEGF παραγόντων (1-2 μήνες). Ωστόσο, η ανάπτυξη καταρράκτη σχεδόν στους μισούς ασθενείς που υποβάλλονται στην αγωγή αυτή (ιδιαίτερα μετά την 3^η έγχυση)¹¹⁹ και η συχνή αύξηση της ενδοφθάλμιας πίεσης αποτελούν επιπλοκές που πρέπει να λαμβάνονται σοβαρά υπόψιν από τον οφθαλμίατρο. Σήμερα, η ενδοϋαλοειδική έγχυση τριαμσινολόνης προτιμάται (και για λόγους χαμηλού κόστους) από αρκετούς ιατρούς σε περιπτώσεις ψευδοφακικών ασθενών με αρνητικό, ατομικό και οικογενειακό, ιστορικό γλαυκώματος.

Τελευταία, αντί των ενδοϋαλοειδικών εγχύσεων τριαμσινολόνης, χρησιμοποιείται ένα βιοδιασπώμενο ενδοϋαλοειδικό εμφύτευμα δεξαμεθαζόνης (Ozurdex[®], Allergan, Dublin, Ireland). Το εμφύτευμα ενίεται στην οπίσθια επίπεδη μοίρα του αμφιβληστροειδούς (“pars plana”) μέσω βελόνης 22 G και αποδεσμεύει δεξαμεθαζόνη, η οποία μεταφέρεται μέσω του υαλοειδούς στον οπίσθιο πόλο. Έχει διάρκεια ζωής 3-4 μήνες¹²⁰. Η αποτελεσματικότητα του εμφυτεύματος δεξαμεθαζόνης για την αντιμετώπιση του οιδήματος της ωχράς από κλαδική απόφραξη αμφιβληστροειδικής φλέβας είναι ιδιαίτερα ικανοποιητική, ανατομικά και λειτουργικά. Ωστόσο, και η θεραπεία αυτή προκαλεί αρκετά συχνά αύξηση της ενδοφθάλμιας πίεσης και ανάπτυξη καταρράκτη.

III. Χειρουργική αντιμετώπιση

Η χειρουργική θεραπεία αποσκοπεί στη απελευθέρωση του αποφραγμένου φλεβικού κλάδου στο σημείο που πιέζεται από την υπερκείμενη αρτηριοσκληρωτική αρτηρία. Συμπεριλαμβάνει ταυτόχρονη υαλοειδεκτομή και τομή του κοινού ελύτρου της αποφραγμένης φλέβας και της υπερκείμενης αρτηρίας στο σημείο της διασταύρωσής τους (ελυτροτομή) (“*sheathectomy*”). Συνήθως εφαρμόζεται για την αντιμετώπιση αποφράξεων μεγάλων φλεβικών κλάδων του αμφιβληστροειδούς. Παρά το ότι, μέχρι σήμερα, δεν υπάρχουν μελέτες 1^{ου} βαθμού επιστημονικής

αξιοπιστίας για τη διερεύνηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της μεθόδου, τα αποτελέσματα από τις δημοσιευμένες μελέτες, 2^{ου} και 3^{ου} βαθμού αξιοπιστίας, καταλήγουν ότι η χειρουργική προσέγγιση της πάθησης οδηγεί σε σαφή βελτίωση της κλινικής εικόνας και της οπτικής οξύτητας των ασθενών¹²²⁻⁴. Ωστόσο, λόγω όμως της πιθανότητας πρόκλησης σοβαρών επιπλοκών, η χειρουργική αντιμετώπιση δεν έχει μέχρι σήμερα καθιερωθεί διεθνώς.

IV. Φωτοπηξία με ακτίνες laser

Η θεραπεία με ακτίνες laser αποτελεί καθιερωμένη διεθνώς θεραπεία για την κλαδική απόφραξη αμφιβληστροειδικής φλέβας. Οι πιο αξιόπιστες πληροφορίες για την αποτελεσματικότητά της προέρχονται από τη μεγάλη πολυνοσοκομειακή μελέτη “Branch Vein Occlusion Study”) (BVOS), η οποία ασχολήθηκε με την αντιμετώπιση των δύο βασικών επιπλοκών της πάθησης, δηλ. του οιδήματος της ωχράς⁹¹ και της αμφιβληστροειδικής νεοαγγείωσης¹⁰⁰.

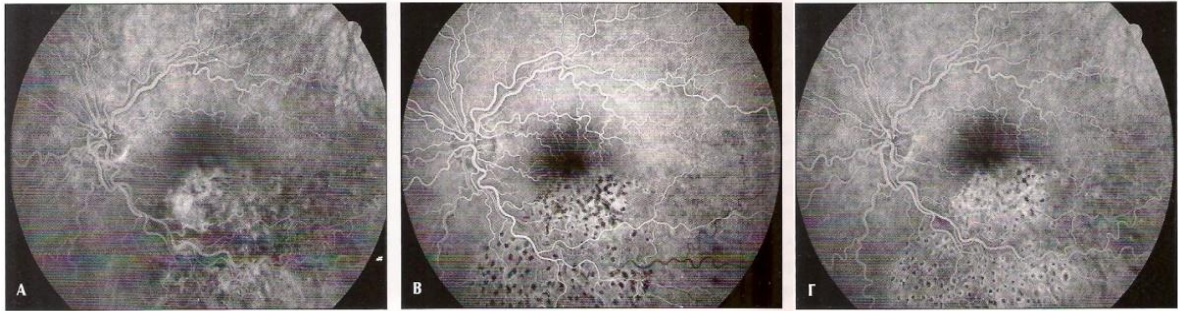
1. Οίδημα ωχράς - Φωτοπηξία τύπου δικτύου (“grid pattern”)

Το βασικό συμπέρασμα της BVOS είναι, ότι η φωτοπηξία με ακτίνες laser τύπου δικτύου στην περιοχή της ωχράς βοηθά στη βελτίωση της οπτικής οξύτητας ασθενών, οι οποίοι παρουσιάζουν οίδημα της ωχράς κηλίδας λόγω κλαδικής απόφραξης αμφιβληστροειδικής φλέβας⁹¹ (Εικ. 35). Σύμφωνα με τα αποτελέσματά της, αύξηση της οπτικής οξύτητας πάνω από 2/10 παρατηρήθηκε στο 63% των φωτοπηχθέντων οφθαλμών σε σύγκριση με το 36% των οφθαλμών της ομάδας μαρτύρων που δεν υποβλήθηκαν σε θεραπευτική αγωγή.

Επίσης, η BVOS έδωσε τις κατευθυντήριες οδηγίες, τόσο για τις ενδείξεις εφαρμογής της θεραπευτικής αγωγής, όσο και για την τεχνική εφαρμογής της. Πιο συγκεκριμένα, ένδειξη εφαρμογής των ακτίνων laser υπάρχει όταν η οπτική οξύτητα του προσβεβλημένου οφθαλμού είναι χαμηλότερη από 6/10 με την προϋπόθεση ότι οφείλεται στο οίδημα της ωχράς και όχι σε άλλα αίτια, π.χ. αιμορραγία ή ισχαιμία της ωχράς, και να έχει παρέλθει τουλάχιστον 1 τρίμηνο από την έναρξη της πάθησης. Ο χρονικός περιορισμός του τριμήνου κρίθηκε απαραίτητος γιατί, στο διάστημα αυτό, υπάρχει πιθανότητα αυτόματης βελτίωσης της πάθησης, και, επίσης, για να δοθεί επαρκής χρόνος για την αυτόματη απορρόφηση των αμφιβληστροειδικών αιμορραγιών, ώστε να είναι δυνατή η ασφαλής εφαρμογή των ακτίνων laser.

Η φωτοπηξία εφαρμόζεται αφού αναγνωρισθεί φλουοροαγγειογραφικά η διαρρέουσα περιοχή, που χρήζει θεραπείας. Χρειάζεται προσοχή να μην θιγούν ισχαιμικές περιοχές και παράπλευρα αγγεία. Οι βολές επεκτείνονται κεντρικά μέχρι 500 μm από το κεντρικό βοθρίδιο και περιφερικά μέχρι τα κροταφικά αγγειακά τόξα⁹¹. Στην περίπτωση που τα όρια της ανάγγειας ζώνης είναι δυσδιάκριτα, συνιστάται η διακοπή της φωτοπηξίας σε απόσταση ασφαλείας και η συνέχισή της μετά από 15-30 ημέρες. Στο διάστημα αυτό, διακρίνονται

ευκρινώς οι ουλές των παλαιών βολών και αποτελούν πλέον φλουροαγγειογραφικό και κλινικό οδηγό σημείο για την ολοκλήρωση της φωτοπηξίας.



Εικόνα 35. Φωτοπηξία τύπου δικτύου σε οίδημα της ωχράς μετά από απόφραξη κάτω κροταφικής φλέβας. **A.** Πριν τη θεραπεία. Έντονη διαρροή χρωστικής στο κάτω τμήμα του περιβοθρικού τριχοειδικού δικτύου. **B-Γ.** Δύο μήνες μετά την εφαρμογή laser τύπου δικτύου. Η διαρροή της χρωστικής έχει περιοριστεί σημαντικά.

Για την εφαρμογή της φωτοπηξίας τύπου δικτύου, χρησιμοποιείται το πράσινο argon laser, με στόχους διαμέτρου 100 - 200 μm (200 μm μόνο κοντά στα κροταφικά αγγειακά τόξα), διάρκειας 0,1 sec, και ισχύος τέτοιας, ώστε το προκαλούμενο έγκαυμα να είναι μόλις ορατό οφθαλμοσκοπικά (ήπιας έντασης). Οι στόχοι πρέπει να απέχουν μεταξύ τους απόσταση ίση με το μέγεθος ενός στόχου. Οι ασθενείς επανέρχονται για κλινικό και φλουροαγγειογραφικό έλεγχο, καθώς και για SD-OCT μετά τρίμηνο. Σε περίπτωση που η οπτική τους οξύτητα παραμένει κάτω από 6/10, λόγω μη απορρόφησης του οιδήματος της ωχράς, υποβάλλονται σε συμπληρωματική φωτοπηξία⁹¹.

Τελευταία, έχουν διατυπωθεί κάποιες μικρές διαφοροποιήσεις σχετικά με τις ενδείξεις της φωτοπηξίας τύπου δικτύου για το οίδημα της ωχράς⁵¹⁻². Αυτές στηρίζονται στο γεγονός, ότι τα κριτήρια για την επιλογή των ασθενών δεν προέκυψαν από τα αποτελέσματα της μελέτης, αλλά ήταν προκαθορισμένα βάσει πρωτοκόλλου κατά τον σχεδιασμό της. Για παράδειγμα, η οπτική οξύτητα προκαθορίσθηκε να είναι μικρότερη από 6/10. Η μελέτη δεν απαντά στο τι θα προέκυπτε, αν η οπτική οξύτητα ήταν ανώτερη ίση ή μεγαλύτερη από 6/10. Για τον λόγο αυτόν προτείνεται, τα κριτήρια να μη θεωρούνται απαραβίαστα, αλλά να υπάρχει σχετική ελαστικότητα στην εφαρμογή της αγωγής, ανάλογα με την εικόνα του ασθενούς και την κρίση του θεράποντος ιατρού.

Ο μηχανισμός με τον οποίον δρα η φωτοπηξία δίκην δικτύου για τη μείωση του οιδήματος της ωχράς σε κλαδική φλεβική αμφιβληστροειδική απόφραξη παραμένει, μέχρι σήμερα, σκοτεινός. Κάποιοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι η ακτινοβολία καταστρέφουσα τις ισχυρές μεσοκυττάρειες συνδέσεις των κυττάρων του μελάγχρου επιθηλίου επιφέρει διάσπαση του έξω αιματο-αμφιβληστροειδικού φραγμού με αποτέλεσμα την επικοινωνία του οιδηματικού

υγρού με τα χοριοτριχοειδή και την απορρόφησή του από αυτά¹²⁵. Άλλοι ερευνητές διατυπώνουν την άποψη ότι η φωτοπηξία προκαλεί πιθανώς αναγέννηση του «γερασμένου» μελάγχρου επιθηλίου, το οποίο, στη συνέχεια, αυξάνει τη μεταφορά του οιδηματικού υγρού προς τα χοριοτριχοειδή¹²⁶. Τέλος, κάποιοι άλλοι υποστηρίζουν, ότι η εφαρμογή των ακτίνων laser έχει σαν αποτέλεσμα την καταστροφή φωτοϋποδοχέων, οι οποίοι καταναλώνουν μεγάλη ποσότητα οξυγόνου, η οποία παραμένει ελεύθερη και «διαχέεται» στις έσω στιβάδες του αμφιβληστροειδούς, προκαλώντας αντανάκλαστική σύσπαση των αρτηριδίων και μείωση της αιματικής ροής προς την ωχρά, με τελικό αποτέλεσμα την ελάττωση της διαρροής¹²⁷.

Χωρίς να μπορεί να αποκλεισθεί ότι οποιαδήποτε από τις παραπάνω θεωρίες μπορεί να είναι ορθή, τελευταία έχει διατυπωθεί η άποψη ότι η ευεργετική δράση της φωτοπηξίας τύπου δικτύου στο οίδημα της ωχράς λόγω κλαδικής απόφραξης αμφιβληστροειδικής φλέβας συνδέεται κύρια με την υφιστάμενη αμφιβληστροειδική ισχαιμία και τον αγγειακό ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα (VEGF). Με βάση τα δεδομένα ότι πάθηση προκαλεί αμφιβληστροειδική ισχαιμία, η οποία βελτιώνεται μετά από διάσπαρτη (“scatter”) εφαρμογή φωτοπηξίας με ακτίνες laser¹²⁸⁻⁹, και, επίσης, το ότι η αμφιβληστροειδική υποξία διαδραματίζει βασικό ρόλο στην ανάπτυξη του οιδήματος της ωχράς επί διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας¹³⁰, φαίνεται πιθανό ότι η υποξία συμβάλλει επίσης και στην ανάπτυξη του οιδήματος της ωχράς σε οφθαλμούς με κλαδική φλεβική αμφιβληστροειδική απόφραξη, αλλά και το ότι η φωτοπηξία τύπου δικτύου στην περιοχή της ωχράς προκαλεί πιθανότατα τα θετικά της αποτελέσματα για την υποχώρηση του οιδήματος μέσω της μείωσης της αμφιβληστροειδικής υποξίας¹³¹. Τα υφιστάμενα κλινικά στοιχεία δείχνουν ότι ο VEGF απορρυθμίζεται από την αμφιβληστροειδική υποξία¹³¹⁻³. Το γεγονός αυτό, αποτελεί έμμεση απόδειξη ότι οι ποσότητες του VEGF στην κεντρική περιοχή του βυθού είναι αυξημένες σε περιπτώσεις οιδήματος της ωχράς λόγω κλαδικής αμφιβληστροειδικής φλεβικής απόφραξης και ότι η φωτοπηξία τύπου δικτύου στην περιοχή της ωχράς επιδρά ευεργετικά στο οίδημα της ωχράς μειώνοντας την αμφιβληστροειδική ισχαιμία και, επομένως, ελαττώνοντας τις ποσότητες του VEGF στην περιοχή.

2. Αμφιβληστροειδική νεοαγγείωση - Διάσπαρτη Φωτοπηξία (“scatter laser”)

Ο τύπος αυτός της φωτοπηξίας εφαρμόζεται για την αντιμετώπιση της αμφιβληστροειδικής νεοαγγείωσης. Σύμφωνα με την πολυκεντρική μελέτη BVOS¹⁰⁰, η περιφερική διάσπαρτη φωτοπηξία πρέπει να εφαρμόζεται μετά την ανάπτυξη της νεοαγγείωσης και όχι πριν την εμφάνισή της για προληπτικούς λόγους. Η προληπτική εφαρμογή της, θα είχε ως αποτέλεσμα την αναίτια «επεμβατική» θεραπεία στο 60% των ασθενών, καθόσον, όπως προαναφέρθηκε, μόνο το 40% από όσους παρουσιάζουν αμφιβληστροειδική ισχαιμία μεγέθους άνω των 5 θηλαίων διαμέτρων αναπτύσσει νεοαγγείωση (Πίν. 2). Οι ασθενείς που έχουν αμφιβληστροειδική

ισχαιμία χωρίς νεοαγγειακά στοιχεία, πρέπει να παρακολουθούνται στενά, και η φωτοπηξία με ακτίνες laser να εφαρμόζεται άμεσα μετά την ανάπτυξη της νεοαγγείωσης.

Πίνακας 2. Συχνότητα ανάπτυξης αμφιβληστροειδικής νεοαγγείωσης και αιμορραγίας υαλοειδούς σε ασθενείς με κλαδική απόφραξη αμφιβληστροειδικής φλέβας και έκταση αμφιβληστροειδικής ισχαιμίας μεγαλύτερης των 5 θηλαίων διαμέτρων, ανάλογα με τη θεραπεία.

ΦΩΤΟΠΗΞΙΑ	ΑΜΦ/ΔΙΚΗ ΝΕΟΑΓΓΕΙΩΣΗ	ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ ΥΑΛΟΕΙΔΟΥΣ
Καμία	40%	24%
Προληπτική	20%	12%
Μετά την ανάπτυξη νεοαγγείωσης	40%	12%

Με βάση τη μελέτη BVOS, ως νεοαγγείωση ορίζεται οποιαδήποτε επιφανειακή ή προαμφιβληστροειδική δημιουργία νέων αγγείων, η οποία επιβεβαιώνεται βυθοσκοπικά και φλουοροαγγειογραφικά. Επίσης, ως αιμορραγία υαλοειδούς, ορίζεται κάθε προαμφιβληστροειδική αιμορραγία που διαπιστώνεται βυθοσκοπικά ή με φωτογραφία βυθού. Αν η ύπαρξη της αιμορραγίας δεν επιτρέπει την εκτέλεση της φλουοροαγγειογραφίας, αναμένουμε την απορρόφησή της για την εφαρμογή της φωτοπηξίας¹⁰⁰. Στο βαθμό που η υαλοειδική αιμορραγία δεν απορροφηθεί σε διάστημα ενός τριμήνου και η εφαρμογή της φωτοπηξίας είναι αδύνατη, υπάρχει ένδειξη για αντιμετώπιση με υαλοειδεκτομή και εφαρμογή της φωτοπηξίας με ενδο-laser.

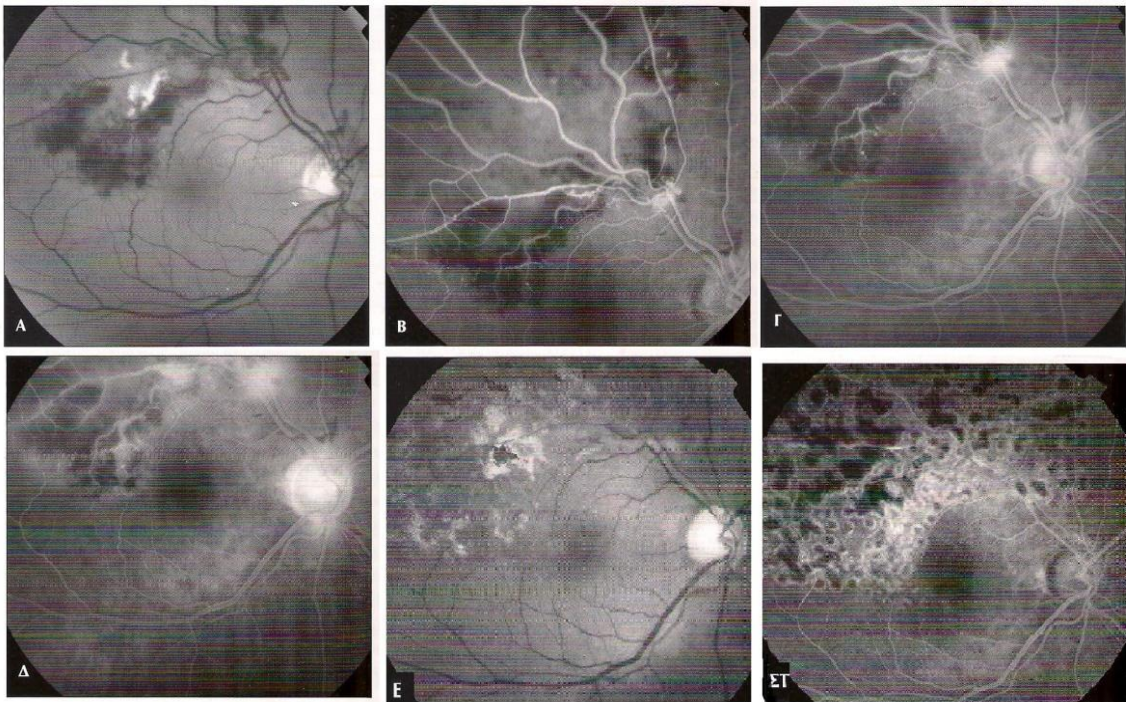
Η θεραπεία με τη διάσπαρτη φωτοπηξία εφαρμόζεται στην αντίστοιχη περιοχή κατανομής του αποφραγμένου φλεβικού κλάδου, δηλαδή στην αντίστοιχη ισχαιμική περιοχή¹⁰⁰. Οι βολές έχουν διάμετρο 200-500 μm, διάρκεια 0,1-0,2 sec και ισχύ τέτοια ώστε να προκαλείται έγκαυμα μέτριας έως ισχυρής έντασης (οφθαλμοσκοπικά γκριζόλευκης έως λευκάζουσας απόχρωσης). Η απόσταση μεταξύ δύο βολών είναι όσο η διάμετρος μίας βολής (Εικ. 36).

Αν η φωτοπηξία εφαρμόζεται στην κροταφική περιοχή, τότε θα πρέπει να σταματά σε απόσταση δύο θηλαίων διαμέτρων από το κεντρικό βοθρίο. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται στις περιπτώσεις παρουσίας παράπλευρης κυκλοφορίας, η οποία είναι επιβεβαιωμένη φλουοροαγγειογραφικά. Η εφαρμογή βολών laser πάνω στα παράπλευρα αγγεία, που παρέχουν αντιρροπητική διέξοδο στην κυκλοφορία της αποφραγμένης περιοχής, δεν επιτρέπεται.

Επίσης, πρέπει να αποφεύγεται η εφαρμογή φωτοπηξίας πάνω σε υφιστάμενες αμφιβληστροειδικές αιμορραγίες, δεδομένου ότι η ενέργεια της ακτινοβολίας απορροφάται από αυτές, με αποτέλεσμα τη δημιουργία εγκαύματος στις έσω σιβάδες του αμφιβληστροειδούς,

και αφ' ετέρου την πιθανή μελλοντική ανάπτυξη επαμφιβληστροειδικής ίνωσης. Αν οι αιμορραγίες δεν είναι συνεχόμενες και υπάρχουν διάκενα μεταξύ τους, τότε υπάρχει δυνατότητα πραγματοποίησης μη ολοκληρωμένης φωτοπηξίας στις ελεύθερες περιοχές, και ολοκλήρωσής της μετά την απορρόφηση των αιμορραγιών. Εναλλακτικά, σε περίπτωση πρόσφατης αιμορραγίας είναι δυνατόν να γίνει χρήση ακτινοβολίας ερυθρού χρώματος, η οποία δεν απορροφάται από την αιμοσφαιρίνη, εφόσον βέβαια είναι ορατός ο βυθός οφθαλμοσκοπικά.

Αν στον ίδιο οφθαλμό συνυπάρχουν νεοαγγείωση και οίδημα της ωχράς τα οποία χρειάζονται θεραπεία με βάση τα κριτήρια της BVOS, προηγείται η αντιμετώπιση του οιδήματος και, μετά από εύλογο χρόνο, ακολουθεί η φωτοπηξία για την αντιμετώπιση της νεοαγγείωσης.



Εικόνα 36. Διάσπαρτη φωτοπηξία σε αμφιβληστροειδική νεοαγγείωση μετά από απόφραξη της άνω κροταφικής φλέβας. **A-Δ.** Ανέρυθρη φωτογραφία βυθού (A) και FA (B-Δ) πριν το laser. Εκτεταμένη περιφερική αμφιβληστροειδική ισχαιμία (B-Γ) και νεοαγγείωση της οπτικής θηλής και του περιφερικού αμφιβληστροειδούς (Γ-Δ). **E-ΣΤ.** Ανέρυθρη φωτογραφία βυθού (E) και FA (ΣΤ) 4 μήνες μετά την εφαρμογή της διάσπαρτης φωτοπηξίας στο άνω κροταφικό τεταρτημόριο. Πλήρης υποστροφή της νεοαγγείωσης.

V. Ενδοϋαλοειδική έγχυση αντι-VEGF παραγόντων

Το θέμα αυτό, λόγω της συνάφειας του με το αντικείμενο της παρούσας διατριβής, αναπτύσσεται αναλυτικά στο Κεφάλαιο που ακολουθεί (Κεφάλαιο Γ).

Γ. VEGF και anti-VEGF

α. Εισαγωγή

Η ανακάλυψη του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (*“Vascular endothelial Growth Factor”*) (VEGF), αρχικά γνωστού σαν παράγοντας αγγειακής διαπερατότητας (*“Vascular Permeability Factor”*) (VPF)¹³⁴ και της σημασίας του για την εμφάνιση και την επιδείνωση διαφόρων παθήσεων υπήρξε κεφαλαιώδους σημασίας. Ο VEGF είναι πρωτεΐνη, που συνδέεται εκλεκτικά με τους αντίστοιχους υποδοχείς, οι οποίοι εντοπίζονται κυρίως στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων των αγγείων. Σήμερα γνωρίζουμε ότι διαδραματίζει κομβικό ρόλο στη φυσιολογική και παθολογική αγγειογένεση¹³⁵, καθώς επίσης ότι σχετίζεται με τη διαπερατότητα των αγγείων και την ανάπτυξη οιδήματος¹³⁶.

Ο VEGF αποτελεί μία μόνο υποομάδα των αυξητικών παραγόντων, στους οποίους υπάγονται επιπλέον ο προερχόμενος από τα αιμοπετάλια αυξητικός παράγοντας (*“platelet-derived growth factor”*), καθώς και η ομάδα των συνδεδεμένων με την κυστίνη αυξητικών παραγόντων (*“cystine-knot growth factors”*). Όλοι αυτοί οι παράγοντες εμπλέκονται, τόσο στη φυσιολογική (π.χ. *de novo* σχηματισμός του εμβρυϊκού κυκλοφορικού συστήματος), όσο και στην παθολογική αγγειογένεση (ανάπτυξη νέων αιμοφόρων αγγείων από προϋπάρχοντα αγγεία).

β. Παράγοντες VEGF

Μέχρι σήμερα, έχουν ανακαλυφθεί διάφορα μέλη που ανήκουν στην οικογένεια των παραγόντων VEGF. Όλα προκαλούν κυτταρικές αντιδράσεις συνδεδεμένα με υποδοχείς κινασών της τυροσίνης (*“tyrosine kinase receptors”*) (VEGFRs) στην επιφάνεια των κυττάρων. Στα μέλη της οικογένειας VEGF περιλαμβάνονται οι ακόλουθοι VEGF παράγοντες¹³⁷⁻⁸:

1. VEGF-A: Είναι ο πρώτος αγγειογενετικός παράγοντας που ανακαλύφθηκε και γι' αυτό, πριν από την ανακάλυψη των υπολοίπων, ονομαζόταν απλώς VEGF (βλέπε αναλυτικά πιο κάτω).

2. VEGF-B: Έχει σχέση με την εμβρυϊκή αγγειογένεση και ανιχνεύεται στο μυοκάρδιο¹³⁹.

3. VEGF-C: Παίζει ρόλο στη λεμφαγγειογένεση.

4. VEGF-D: Απαιτείται για την ανάπτυξη των λεμφαγγείων, τα οποία περιβάλλουν τα πνευμονικά βρογχιόλια¹³⁷.

5. Πλακουντιακός αυξητικός παράγοντας (*“placenta growth factor”*) (PlGF): Ο παράγοντας αυτός εντοπίζεται στον πλακούντα, κατά τη διάρκεια όλων των σταδίων της κύησης και έχει σχέση με την ανάπτυξη του εμβρυϊκού αγγειακού συστήματος. Συνδέεται με τον υποδοχέα VEGFR-1¹⁴⁰ και επηρεάζει τα μη ενδοθηλιακά κύτταρα. Είναι απαραίτητος για την αγγειογένεση κατά τη διάρκεια ισχαιμίας, φλεγμονής, επούλωσης τραυμάτων, και καρκίνου¹⁴¹.

γ. Παράγοντας VEGF-A

Ο VEGF-A παράγοντας (συχνά αναφέρεται, απλά ως VEGF) είναι μέχρι σήμερα ο καλύτερα μελετημένος αγγειογενετικός παράγοντας. Ανακαλύφθηκε τη δεκαετία του 1980¹³⁴ και συνδέεται με τους υποδοχείς VEGFR-1 και VEGFR-2. Ο υποδοχέας VEGFR-2 μεσολαβεί σχεδόν σε όλες τις γνωστές κυτταρικές αντιδράσεις προς τους παράγοντες VEGF¹³⁴, και φαίνεται να έχει κύριο ρόλο στη μιτογένεση, την αγγειογένεση και την αύξηση της διαπερατότητας των αγγείων. Επιπλέον, μέσω της σύνδεσής του με τον παράγοντα VEGF-A μεσολαβεί για την επιβίωση των ενδοθηλιακών κυττάρων των αγγείων συμβάλλοντας στην παραγωγή των αντι-αποπτωτικών πρωτεϊνών σε αυτά^{166,167}. Η λειτουργία του υποδοχέα VEGFR-1 είναι λιγότερο γνωστή, αλλά πιστεύεται πως μεσολαβεί στην έκφραση του υποδοχέα VEGFR-2 και είναι αρνητικός ρυθμιστής της δράσης του VEGF¹⁴²⁻³. Εκτός από την επίδρασή του στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων, ο VEGF-A επιδρά και σε άλλα κύτταρα (π.χ. διεγείρει τη μετανάστευση μονοκυττάρων και μακροφάγων, νευρικών κυττάρων, καρκινικών κυττάρων, και επιθηλιακών νεφρικών κυττάρων).

Ο VEGF-A είναι πρωτεΐνη, η οποία στους ανθρώπους κωδικοποιείται από το γονίδιο VEGFA στις περιοχές των χρωμοσωμάτων 6p12-p21 και 14q24-q31. Στον ανθρώπινο οργανισμό απαντάται με διάφορες ισομορφές (*“isoforms”*), οι οποίες είναι αποτέλεσμα εναλλακτικής συναρμογής (*“splicing”*) του mRNA από ένα ενιαίο 8-εξόνιο του γονιδίου VEGFA¹⁵⁰. Οι ισομορφές αυτές είναι οι ακόλουθες: α) VEGF-A₂₀₆: Έχει το μεγαλύτερο μοριακό βάρος και συνδέεται με τη μεσοκυττάρια ουσία. β) VEGF-A₁₈₉: Εντοπίζεται μόνο στη μεσοκυττάρια ουσία. γ) VEGF-A₁₆₅: Η ισομορφή με τα πιο αυξημένα επίπεδα στον άνθρωπο. δ) VEGF-A₁₂₁: Η ισομορφή με τη μεγαλύτερη διάχυση στον ανθρώπινο οργανισμό. λ,

Όταν τα κύτταρα βρίσκονται σε κατάσταση υποξίας, αυξάνεται η παραγωγή του VEGF-A. Αυξημένα επίπεδα του VEGF-A προκαλούν το σύνδρομο POEMS, το οποίο χαρακτηρίζεται από πολυνευροπάθεια (*“Polyneuropathy”*), οργανομεγαλία (*“Organomegaly”*), ενδοκρινοπάθεια (*“Endocrinopathy”*), οίδημα (*“Edema”*), ανοσοσφαιρινοπάθεια (*“M-protein immunoglobulin”*), και δερματικές διαταραχές (*“Skin abnormalities”*)¹⁴⁵.

δ. VEGF-A και οφθαλμός

Ο παράγοντας VEGF-A απαντάται στο αγγειακό δίκτυο του υγιούς αμφιβληστροειδούς, στα γαγγλιακά του κύτταρα, και στα κύτταρα του Müller. Στο μελάγχρουν επιθήλιο, παρατηρούνται, οι ισομορφές VEGF-A₁₆₅ και VEGF-A₁₂₁ με ιδιαίτερα υψηλή έκφραση¹⁴⁶⁻⁷. Επιπρόσθετα, υπάρχουν ενδείξεις ότι ο VEGF-A βοηθά στην ακεραιότητα και τη λειτουργικότητα των χοριοτριχοειδών, διατηρώντας τη χοριοτριχοειδική διάχυση σε φυσιολογικά επίπεδα¹⁴⁶.

Ο VEGF-A είναι αυξημένος σε διάφορες παθήσεις του οφθαλμού. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια (μικροαγγειοπάθεια), στην οποία η αμφιβληστροειδική ισχαιμία προκαλεί απελευθέρωση VEGF-A με αποτέλεσμα την παραγωγή παθολογικών αγγείων στον αμφιβληστροειδή και σε άλλα σημεία του οφθαλμού (π.χ. νεοαγγείωση ίριδας)^{142,147-8}. Με παρόμοιο παθοφυσιολογικό μηχανισμό αναπτύσσεται η αμφιβληστροειδική νεοαγγείωση και σε άλλες παθήσεις του αμφιβληστροειδούς (π.χ. απόφραξη κεντρικής φλέβας αμφιβληστροειδούς ή κλάδου αυτής, αμφιβληστροειδοπάθεια της προωρότητας, κ.ά.)¹⁵¹. Έχει βρεθεί ότι η εφαρμογή παναμφιβληστροειδικής φωτοπηξίας στους οφθαλμούς αυτούς έχει σαν αποτέλεσμα τη σημαντική μείωση (πάνω από 75%) των επιπέδων του VEGF-A στον αμφιβληστροειδή¹⁴⁹.

Ο παράγοντας VEGF-A σχετίζεται με την ανάπτυξη της χοριοειδικής νεοαγγείωσης της ωχράς λόγω εξιδρωματικής ηλικιακής εκφύλισης. Μολονότι η πάθηση είναι πολυπαραγοντικής αιτιολογίας, τα αυξημένα επίπεδα VEGF-A διαδραματίζουν κομβικό ρόλο, τόσο για την ανάπτυξη της χοριοειδικής νεοαγγείωσης, όσο και για την υπαμφιβληστροειδική και ενδοαμφιβληστροειδική συνάθροιση υγρού στην περιοχή της ωχράς λόγω αυξημένης αγγειακής διαπερατότητας.

Ο VEGF-A αυξάνει επίσης τη διαπερατότητα των αμφιβληστροειδικών αγγείων με αποτέλεσμα τη διάσπαση του έσω αιματο-αμφιβληστροειδικού φραγμού και την ανάπτυξη αμφιβληστροειδικού οιδήματος στην ωχρά. Χαρακτηριστικές παθήσεις στις οποίες το οίδημα της ωχράς οφείλεται σε αμφιβληστροειδική ισχαιμία και αύξηση της συγκέντρωσης VEGF-A στην περιοχή της ωχράς αποτελούν η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, η απόφραξη αμφιβληστροειδικής φλέβας (κεντρική ή κλαδική), κ.ά.¹⁵².

στ. Αντι-VEGF στην Οφθαλμολογία

Τα αντι-VEGF είναι φαρμακευτικές ουσίες που αναστέλλουν τους παράγοντες VEGF. Η χορήγηση των ουσιών αυτών έχει οδηγήσει σε βασικές αλλαγές στη φαρέτρα της θεραπευτικής αντιμετώπισης πολλών παθήσεων διάφορων ειδικοτήτων της ιατρικής, ανάμεσα στις οποίες είναι και η Οφθαλμολογία. Βρισκόμαστε στην αρχή της ανάπτυξης μιας νέας αποτελεσματικής θεραπευτικής προσέγγισης, η οποία ουσιαστικά εκτοπίζει θεραπείες, που είχαν παρηγορητικό ρόλο ή φτωχά αποτελέσματα.

Το 2005, οι οφθαλμίατροι παγκοσμίως διαπίστωσαν ότι ένα ενέσιμο αντι-VEGF φάρμακο, το οποίο χρησιμοποιείται ενδοφλεβίως για την επιμήκυνση της ζωής των ασθενών με καρκίνο του παχέος εντέρου επιδρούσε ευεργετικά στους ασθενείς με εξιδρωματική ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς, οι οποίοι παλαιότερα οδηγούνταν σε απώλεια της κεντρικής τους όρασης (νομική τύφλωση). Το φάρμακο αυτό ήταν το Bevacizumab (Avastin[®]), προϊόν της Εταιρείας Genetech, το οποίο αρχικά χορηγήθηκε συστηματικά (ενδοφλεβίως)¹⁵³ και, στη συνέχεια, ενδοϋαλοειδικά¹⁵⁴. Ακολούθησε μια πραγματική έκρηξη της χρήσης του Bevacizumab και άλλων νεότερων αντι-VEGF φαρμάκων για την αντιμετώπιση, όχι μόνον της πάθησης αυτής,

αλλά και πολλών άλλων, όπως η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, η απόφραξη αμφιβληστροειδικής φλέβας (κεντρικής ή κλαδικής), η χοριοειδική νεοαγγείωση της ωχράς ποικίλης αιτιολογίας κ.λπ. Σήμερα, οι ενδοϋαλοειδικές εγχύσεις των αντι-VEGF ουσιών ουσιαστικά πρωταγωνιστούν στην αντιμετώπιση πολλών αγγειακών και εξιδρωματικών αμφιβληστροειδοπαθειών. Τα αντι-VEGF φάρμακα που χρησιμοποιούνται σήμερα στην Οφθαλμολογία για την αντιμετώπιση των παθήσεων αυτών είναι τα ακόλουθα (Πίν. 3):

Πίνακας 3. Αντι-VEGF φάρμακα που χορηγούνται σήμερα ενδοϋαλοειδικά για την αντιμετώπιση αμφιβληστροειδοπαθειών.

ANTI-VEGF ΦΑΡΜΑΚΑ
<ul style="list-style-type: none">• Bevacizumab (Avastin[®]) (Genentech)• Pegaptanib (Macugen[®]) (OSI Pharmaceuticals / Pfizer)• Ranibizumab (Lucentis[®]) (Genentech / Novartis)• Aflibercept (Eylea[®]) (Regeneron / Bayer)

I. BEVACIZUMAB (Avastin[®])

Το Bevacizumab (Avastin[®], Genentech/Roche) είναι ένα ανασυνδυασμένο, ανθρωποποιημένο, πλήρους μήκους μονοκλωνικό αντίσωμα, μοριακού βάρους 149 kDa, το οποίο συνδέεται με όλες τις ισομορφές του VEGF. Παρά το γεγονός ότι το φάρμακο έχει έγκριση από το FDA (*“Food & Drug Administration”*) των ΗΠΑ για ενδοφλέβια χορήγηση στα πλαίσια της αντιμετώπισης του μεταστατικού καρκίνου του παχέος εντέρου και όχι για ενδοϋαλοειδική χρήση, χρησιμοποιήθηκε, και εξακολουθεί να χρησιμοποιείται, ευρέως για την αντιμετώπιση πολλών αγγειακών και εξιδρωματικών αμφιβληστροειδοπαθειών. Μετά την ανακάλυψη της δράσης του Bevacizumab, ακολούθησε η κυκλοφορία και άλλων αντι-VEGF φαρμάκων, τα οποία έλαβαν την έγκριση του FDA για οφθαλμική χρήση.

Αρχικά, το Bevacizumab χορηγήθηκε ενδοφλεβίως, αλλά συχνά οι ασθενείς παρουσίαζαν βαριές συστηματικές επιπλοκές¹⁵⁵⁻⁶. Το γεγονός αυτό ανάγκασε τους οφθαλμιάτρους να δοκιμάσουν την ενδοφθάλμια έγχυση, η οποία πλεονεκτεί, καθόσον το φάρμακο διαχέεται ταχύτερα στον αμφιβληστροειδή και ταυτόχρονα οι συστηματικές επιπλοκές ελαχιστοποιούνται¹⁵⁷. Πολυάριθμες προοπτικές και αναδρομικές μελέτες 2^{ου} βαθμού επιστημονικής αξιοπιστίας κατέδειξαν την υψηλή αποτελεσματικότητα του φαρμάκου για την αντιμετώπιση, τόσο της εξιδρωματικής ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς, όσο και για τη θεραπεία του οιδήματος της ωχράς ποικίλης αιτιολογίας¹⁵⁸⁻⁶⁷.

Παρά τα αποτελέσματα των ερευνών αυτών το Bevacizumab δεν έχει πάρει μέχρι σήμερα έγκριση για ενδοϋαλοειδική έγχυση από το FDA. Το γεγονός αυτό οφείλεται κυρίως στο ότι, βάσει της νομοθεσίας των ΗΠΑ, το FDA δεν έχει δικαίωμα να ελέγξει αυτοβούλως τα

διάφορα φάρμακα για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά τους, αλλά μόνον κατόπιν υποβολής φακέλου από την ενδιαφερόμενη Φαρμακευτική Εταιρεία, η οποία χρηματοδοτεί τη μελέτη. Έτσι, αν κάποια Εταιρεία δεν ενδιαφέρεται να υποβάλλει φάκελο για κάποιο φάρμακό της, το φάρμακο αυτό δεν μπορεί να εγκριθεί από το FDA και να χρησιμοποιηθεί νόμιμα (“on-label”), δηλ. η χρήση του είναι μη εγκεκριμένη και γίνεται με ευθύνη του θεράποντος ιατρού (“off-label”). Αυτό ακριβώς συμβαίνει με το Bevacizumab.

Ως πλήρους μήκους αντίσωμα, το Bevacizumab περιλαμβάνει το τμήμα Fc, το οποίο έχει ενοχοποιηθεί στην πρόκληση φλεγμονωδών διεργασιών. Επίσης, μελέτες έδειξαν πως το Bevacizumab προκαλεί στατιστικά σημαντικότερη ελάττωση στα επίπεδα του VEGF του ορού από ό,τι το Ranibizumab, κάτι που, θεωρητικά τουλάχιστον, αυξάνει τις πιθανότητες συστηματικών παρενεργειών¹⁶⁸. Ωστόσο, η μελέτη CATT (“*Comparison of Age-related Macular degeneration Treatments Trials*”), το 2011, έδειξε παρόμοια αποτελέσματα μεταξύ των Bevacizumab και Ranibizumab, ως προς την οπτική οξύτητα και τις σοβαρές συστηματικές επιπλοκές (θάνατοι, θρομβοεμβολικά επεισόδια)¹⁶⁹⁻⁷⁰. Το 2012 - 2013, ανακοινώθηκαν τα αποτελέσματα των διπλών, τυφλών, προοπτικών, πολυκεντρικών μελετών της Βρετανίας (IVAN)¹⁶⁸, της Γαλλίας (GEFAL)¹⁷¹, και της Αυστρίας (MANTA)¹⁷² για το ίδιο θέμα. Οι μελέτες αυτές επιβεβαίωσαν πλήρως τη μελέτη CATT.

II. PEGAPTANIB (Macugen®)

Το Pegaptanib (Macugen®, OSI Pharmaceuticals/Pfizer) είναι το πρώτο αντι-VEGF φάρμακο που πήρε έγκριση από το FDA για την αντιμετώπιση της εξιδρωματικής ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς¹⁷³. Πρόκειται για συνθετικό ολιγονουκλεοτίδιο (απταμερές), μοριακού βάρους 40 kDa, το οποίο συνδέεται αποκλειστικά και εκλεκτικά με την ισομορφή VEGF₁₆₅. Η εκλεκτική δέσμευσή του μόνο με την ισομορφή αυτή, του παρέχει, θεωρητικά τουλάχιστον, καλύτερο προφίλ ασφαλείας από τους άλλους anti-VEGF παράγοντες, οι οποίοι δεσμεύουν όλες τις ισομορφές του VEGF.

Η μελέτη VISION (“*VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization*”) έδειξε πως ασθενείς με εξιδρωματική ηλικιακή εκφύλιση που λάμβαναν Pegaptanib είχαν σαφώς καλύτερα αποτελέσματα από την ομάδα μαρτύρων¹⁷³. Ωστόσο, η κλινική εφαρμογή του Pegaptanib στην πορεία του χρόνου έχει δείξει πως τα λειτουργικά και ανατομικά του αποτελέσματα είναι ασθενέστερα συγκριτικά με τα άλλα αντι-VEGF φάρμακα. Σήμερα πλέον, ελάχιστοι οφθαλμίατροι το χρησιμοποιούν.

III. RANIBIZUMAB (Lucentis®)

Το Ranibizumab (Lucentis®, Genentech/Novartis) αποτελεί τμήμα πλήρως ανθρωποποιημένου μονοκλωνικού αντισώματος, μοριακού βάρους 48 kDa, το οποίο συνδέεται με όλες τις ισομορφές του VEGF. Λόγω του μικρού του μοριακού βάρους, εμφανίζει μεγαλύτερη διαπερατότητα στην έσω αφοριστική μεμβράνη και συνεπώς στον αμφιβληστροειδή¹⁷⁴.

Το Ranibizumab πήρε έγκριση από την FDA για την αντιμετώπιση της υγρής ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς το 2006¹⁷⁵. Οι μελέτες MARINA (*“Minimally Classic/Occult Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular AMD”*)¹⁷⁵ και ANCHOR (*“Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in AMD”*)¹⁷⁶ έδειξαν πως το 95% των ασθενών με εξιδρωματική ηλικιακή εκφύλιση που έλαβαν Ranibizumab διατήρησαν ή βελτίωσαν την οπτική τους οξύτητα. Σήμερα, το Ranibizumab έχει λάβει έγκριση για χρήση, πέραν της εξιδρωματικής ηλικιακής εκφύλισης, για το οίδημα της ωχράς λόγω διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας (μελέτες READ και RESOLVE)¹⁷⁸⁻⁹, της απόφραξης της κεντρικής φλέβας του αμφιβληστροειδούς (μελέτες CRUISE και HORIZON)¹⁸⁰⁻¹, της κλαδικής φλεβικής αμφιβληστροειδικής απόφραξης (μελέτη BRAVO)^{177,181}, καθώς και για την αντιμετώπιση της χοριοειδικής νεοαγγείωσης της ωχράς λόγω μυωπίας¹⁸².

Στη μελέτη BRAVO^{177,181}, η αποτελεσματικότητα του Ranibizumab συγκρίθηκε με τη χορήγηση «εικονικής αγωγής» (*“sham”*) επί ένα εξάμηνο και καταγράφηκαν οι διαφορές ανάμεσα σε δυο ομάδες οφθαλμών που ελάμβαναν δύο διαφορετικές δόσεις Ranibizumab (0,3 και 0,5 mg) συγκριτικά με την ομάδα μαρτύρων. Οι ενδοϋαλοειδικές εγχύσεις επαναλαμβάνονταν ανά μήνα καθ’ όλη τη διάρκεια του εξαμήνου (6 μηνιαίες συνεχείς εγχύσεις). Μετά τους πρώτους 3 μήνες, οι ασθενείς και των τριών ομάδων της μελέτης αντιμετωπίζονταν με εφαρμογή δίκην δικτύου φωτοπηξίας στην περιοχή της ωχράς, εφόσον οι αμφιβληστροειδικές αιμορραγίες είχαν απορροφηθεί επαρκώς, και δεν είχε διαπιστωθεί μέχρι τότε ικανοποιητική λειτουργική και ανατομική βελτίωση. Το ίδιο μπορούσε να γίνει τον 4^ο ή τον 5^ο μήνα σύμφωνα με τα ίδια κριτήρια. Τα λειτουργικά και ανατομικά αποτελέσματα στις δύο ομάδες του Ranibizumab ήταν εξαιρετικά. Στο τέλος του χρόνου παρακολούθησης, η μέση βελτίωση της BCVA και στις δύο ομάδες ήταν 3-4 γραμμές Snellen, συγκριτικά με τη βελτίωση στην ομάδα μαρτύρων που ήταν μόνο 1,5 γραμμή. Η BCVA ήταν ίση ή καλύτερη από 5/10 περίπου στο 65% των οφθαλμών των δύο ομάδων Ranibizumab συγκριτικά με το 42% των οφθαλμών της ομάδας μαρτύρων. Τέλος, η μέση μείωση του CFT ήταν περίπου 340 μm για τους οφθαλμούς των ομάδων Ranibizumab σε σύγκριση με 158 μm για τους οφθαλμούς της ομάδας μαρτύρων. Τα λειτουργικά και ανατομικά αποτελέσματα ήταν ελαφρώς καλύτερα στην ομάδα των οφθαλμών που ελάμβανε εγχύσεις Ranibizumab σε δόση 0,5 mg.

IV. AFLIBERCEPT

Το Aflibercept (Eylea[®], Regeneron/Bayer) είναι μια ανασυνδασμένη ανθρώπινη πρωτεΐνη πρωτεΐνη, μοριακού βάρους 115 kDa, η οποία δεσμεύει, όχι μόνον όλες τις ισομορφές του VEGF, αλλά και τον πλακουντιακό αυξητικό παράγοντα (PlGF)¹⁸³. Καθώς η τάση σύνδεσής του με τον παράγοντα VEGF είναι ισχυρότερη από ό,τι εκείνη του Ranibizumab ή του Bevacizumab, έχει το θεωρητικό πλεονέκτημα ότι ενδεχομένως θα μπορούσε να χορηγείται σε αραιότερα διαστήματα¹⁸³⁻⁴. Παράλληλα όμως, η ισχυρή αυτή τάση σύνδεσης,

και το γεγονός ότι το φάρμακο αποδεδειγμένα περνά στη συστηματική κυκλοφορία, κάνει επιτακτική τη μελέτη πιθανών μακροχρόνιων συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών.

Η μελέτη VIEW, η οποία αφορούσε ασθενείς με εξιδρωματική ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς, έδειξε πως μετά από 3 αρχικές μηνιαίες δόσεις, η κάθε δύο μήνες χορήγηση του φαρμάκου κατά τον πρώτο χρόνο έχει παρόμοια αποτελέσματα με τη μηνιαία χορήγηση Ranibizumab¹⁸⁴⁻⁵. Το 2^ο χρόνο, και κατά την εφαρμογή ενός πρωτοκόλλου χορήγησης “ανάλογα με τις ανάγκες” (“*according to need*”), οι διαφορές στον αριθμό των απαιτούμενων εγχύσεων δεν ήταν σημαντικές. Επίσης, δεν υπήρχαν διαφορές σχετικά με τη συχνότητα των σοβαρών συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών¹⁸⁶. Σε αρκετές περιπτώσεις υγρής ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς που, παρά το ότι βρίσκονται σε αγωγή με Bevacizumab ή Ranibizumab, παρουσιάζουν στάσιμη ανατομική εικόνα (επιμονή της υπταμφιβληστροειδικής ή της ενδοαμφιβληστροειδικής συλλογής υγρού), η αλλαγή της αγωγής με τη χορήγηση Aflibercept επιδρά ευνοϊκά στην ανατομική εικόνα, χωρίς όμως να βελτιώνει ουσιαστικά την οπτική οξύτητα¹⁸⁷.

Πρόσφατα, το Aflibercept έλαβε έγκριση από το FDA για την αντιμετώπιση του οιδήματος της ωχράς κηλίδας που οφείλεται σε διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια (πολυνοσοκομειακή μελέτη DA VINCI)¹⁸⁸⁻⁹, σε απόφραξη της κεντρικής φλέβας του αμφιβληστροειδούς (πολυνοσοκομειακές μελέτες COPERNICUS και GALILEO)¹⁹⁰⁻², και σε κλαδική απόφραξη αμφιβληστροειδικής φλέβας (πολυνοσοκομειακή μελέτη VIBRANT)¹⁹³.

ζ. Σχήματα εφαρμογής αντι-VEGF

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, οι αντι-VEGF παράγοντες εφαρμόζονται στην αντιμετώπιση πολλών αμφιβληστροειδικών παθήσεων. Καθώς οι παθήσεις αυτές έχουν διαφορετική αιτιοπαθογένεια, φυσική πορεία, και ανταπόκριση στην οποιαδήποτε θεραπεία, είναι προφανές πως το σχήμα εφαρμογής τους διαφέρει ανάλογα με την πάθηση. Ωστόσο, σε αδρές γραμμές, η αγωγή εφαρμόζεται αρχικά ανά ένα μήνα, με τις τρεις πρώτες εγχύσεις να θεωρούνται «δόση εφόδου», και, στη συνέχεια, η θεραπεία συνεχίζεται με βάση τη μεταβολή της οπτικής οξύτητας και την ανατομική ανταπόκριση σύμφωνα με τα ευρήματα στην SD-OCT. Τα συνηθέστερα σχήματα εφαρμογής των αντι-VEGF Περισότερες λεπτομέρειες σχετικά με τα σχήματα εφαρμογής των αντι-VEGF παραγόντων παρουσιάζονται συνοπτικά στον Πίν. 4.

η. Μέτρα αντισηψίας κατά τις ενδοϋαλοειδικές εγχύσεις

Η ενδοϋαλοειδική έγχυση οποιασδήποτε φαρμακευτικής ουσίας ανήκει μεν στις μικρές οφθαλμικές επεμβάσεις, αλλά δεν παύει να είναι ενδοβολβική, και, επομένως, να ενέχει κίνδυνο πρόκλησης ενδοφθαλμίτιδας (βλέπε πιο κάτω). Μολονότι ο κίνδυνος αυτός είναι μικρός, λόγω της σοβαρότητας

της επιπλοκής αυτής, πρέπει να λαμβάνονται μέτρα αντισηψίας κατά την εφαρμογή της. Τα μέτρα αυτά αναπτύσσονται αναλυτικά στο Ειδικό Μέρος της παρούσας διατριβής.

Πίνακας 4. Συνήθη σχήματα εφαρμογής ενδοϋαλοειδικών εγχύσεων αντι-VEGF φαρμάκων

ΣΧΗΜΑ	ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ
Συνεχές μηνιαίο	<ul style="list-style-type: none"> • 6 - 12 (12 συνήθως) μηνιαίες εγχύσεις (1 ανά μήνα) ανεξάρτητα από την ανταπόκριση¹. • Συνέχιση «ανάλογα με τις ανάγκες»².
«Ανάλογα με τις ανάγκες» ("according to need")	<ul style="list-style-type: none"> • Έναρξη με 1 - 3 (3 συνήθως) μηνιαίες εγχύσεις (1 ανά μήνα) ανεξάρτητα από την ανταπόκριση¹. • Συνέχιση με επανεξέταση ανά 1 -2 μήνες και επανάληψη της έγχυσης «ανάλογα με τις ανάγκες»².
«Έγχυση και επιμήκυνση» ("inject and extend")	<ul style="list-style-type: none"> • Έναρξη με 1 - 3 (3 συνήθως) μηνιαίες εγχύσεις (1 ανά μήνα) ανεξάρτητα από την ανταπόκριση¹. • Συνέχιση με βαθμιαία αύξηση³ των μεσοδιαστημάτων επανεξέτασης² και επανάληψη της έγχυσης ανεξάρτητα από την ανταπόκριση⁴. • Οπισθοδρόμηση στο προηγούμενο (μικρότερο) μεσοδιάστημα⁵ αν διαπιστωθεί υποτροπή. • Διακοπή μετά εξάμηνο χωρίς υποτροπή (συνολικά 9 εγχύσεις στους 24 μήνες, αν δεν παρουσιαστούν υποτροπές)
<p>1. Κρίνεται με βάση τη BCVA και τα ευρήματα της SD-OCT. 2. Επανάληψη έγχυσης μόνο αν υπάρχει ενεργός νόσος (με βάση τη SD-OCT) ή/και μείωση της BCVA > από 2/10. 3. 2μηνο, 3μηνο, 4μηνο, 5μηνο, 6μηνο. 4. Ακόμη και αν η ωχρά είναι «στεγνή» στη SD-OCT και η BCVA βελτιωμένη. 5. Π.χ. επί υποτροπής στο μεσοδιάστημα του 4μήνου, το επόμενο μεσοδιάστημα επιλογής είναι 3μηνο, κ.ο.κ).</p>	

θ. Επιπλοκές ενδοϋαλοειδικών εγχύσεων

Οι πιο συχνές οφθαλμικές επιπλοκές από την εφαρμογή των ενδοϋαλοειδικών εγχύσεων αντι-VEGF παραγόντων περιλαμβάνουν το υπόσφαγμα, την απόπτωση του επιθηλίου του κερατοειδούς, και την παροδική αύξηση της ενδοφθάλμιας πίεσης. Σπανιότερες, αλλά σοβαρότερες, είναι η πρόκληση ρωγμής η/και αποκόλλησης του αμφιβληστροειδούς, υαλοειδικής αιμορραγίας, ιατρογενούς (τραυματικού) καταρράκτη, και ενδοφθαλμίτιδας (σηπτικής ή μη). Η πιθανότητα πρόκλησης ενδοφθαλμίτιδας είναι περίπου 0.014 - 0.2 % ανά έγχυση¹⁹⁴. Για τον λόγο αυτόν, είναι σκόπιμο οι ασθενείς να επανεξετάζονται 2-3 μέρες μετά την έγχυση ή τουλάχιστον να τους τονίζεται πως πρέπει να επικοινωνήσουν άμεσα με τον θεράποντα ιατρό τους σε περίπτωση που παρουσιάσουν συμπτώματα, όπως πόνο, έντονη ερυθρότητα, εκκρίσεις, ή πτώση της όρασης.

Ο κίνδυνος πρόκλησης καρδιαγγειακών και θρομβοεμβολικών επεισοδίων αποτελεί τη σημαντικότερη συστηματική επιπλοκή των ενδοϋαλοειδικών εγχύσεων αντι-VEGF παραγόντων. Η πιθανότητα των επιπλοκών αυτών αποτελεί αντικείμενο πολλών μελετών χωρίς ασφαλή συμπεράσματα μέχρι σήμερα. Επίσης, μεγάλο ενδιαφέρον έχει η ύπαρξη ή όχι διαφορών ως προς την πιθανότητα ανάπτυξης συστηματικών επιπλοκών μεταξύ των αντι-VEGF φαρμάκων λόγω της διαφορετικής μοριακής τους δομής. Μελέτες έχουν δείξει παρόμοιο συστηματικό προφίλ ασφάλειας ως προς τους θανάτους και τα θρομβοεμβολικά επεισόδια μεταξύ του Ranibizumab και του Bevacizumab, καθώς και μεταξύ του Aflibercept και του Ranibizumab^{169-70,184,194}. Ωστόσο, η εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων για την πιθανότητα πρόκλησης τόσο σπάνιων επιπλοκών, απαιτεί τη μελέτη πολύ μεγάλου αριθμού ασθενών, κάτι που, τουλάχιστον έως σήμερα, δεν έχει γίνει. Για τον λόγο αυτόν, κρίνεται φρόνιμο ασθενείς με πρόσφατο ιστορικό καρδιαγγειακών ή θρομβοεμβολικών επεισοδίων να μην υποβάλλονται σε εγχύσεις με αντι-VEGF φάρμακα.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Από τις αγγειακές παθήσεις του αμφιβληστροειδούς, η κλαδική απόφραξη αμφιβληστροειδικής φλέβας κατατάσσεται στη δεύτερη θέση, ως προς τη συχνότητα εμφάνισης, μετά τη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια. Στην τρίτη σε συχνότητα θέση ακολουθεί η απόφραξη της κεντρικής φλέβας του αμφιβληστροειδούς^{1,51,60,116,195-6}.

Η κλαδική απόφραξη αμφιβληστροειδικής φλέβας μπορεί να είναι ασυμπτωματική, ή να έχει ελάχιστα συμπτώματα, με αποτέλεσμα ο ασθενής να μην προσέρχεται στον οφθαλμίατρο. Στις περιπτώσεις αυτές υπάγονται κυρίως αποφράξεις περιφερικών, ή μικρών ωχρικών φλεβικών κλάδων χωρίς εμπλοκή της ωχράς κηλίδας. Αντιθέτως, σε περιπτώσεις προσβολής του άνω ή κάτω φλεβικού κλάδου (ημικεντρική ή ημισφαιρική φλεβική απόφραξη), ή μεγάλου κροταφικού φλεβικού κλάδου, ή ακόμη μείζονος ωχρικού, η συμπτωματολογία είναι κατά κανόνα έντονη λόγω της επέκτασης των αλλοιώσεων υποβοθηρικά. Ειδικά στις περιπτώσεις εκείνες κατά τις οποίες, πέραν των σκοτωμάτων του οπτικού πεδίου, αναπτύσσεται επιπλέον κυστεοειδές οίδημα της ωχράς και, επομένως, μείωση της οπτικής οξύτητας, η προσφυγή του ασθενούς για ιατρική βοήθεια αποτελεί τον κανόνα.

Ο οφθαλμίατρος στον οποίον προσέρχεται ασθενής με οίδημα της ωχράς λόγω κλαδικής φλεβικής αμφιβληστροειδικής απόφραξης συχνά αντιμετωπίζει θεραπευτικά διλήμματα: *A) Πρέπει να προχωρήσει σε θεραπευτική αντιμετώπιση;* Η πάθηση κατά κανόνα αυτοπεριορίζεται λόγω της ανάπτυξης παράπλευρης κυκλοφορίας (*αγγεία "collateral"*), η οποία οδηγεί στην άρση των αιμοδυναμικών διαταραχών με αποτέλεσμα την υποχώρηση των συνοδών αμφιβληστροειδικών αιμορραγιών και του οιδήματος της ωχράς^{1,51}. Ωστόσο, αν, όπως συμβαίνει συχνά, η ανάπτυξη της παράπλευρης κυκλοφορίας καθυστερήσει και το οίδημα παραταθεί επί μακρόν, είναι δυνατόν να αναπτυχθεί κυστεοειδής εκφύλιση της ωχράς, με αποτέλεσμα την περαιτέρω μείωση της οπτικής οξύτητας, η οποία παραμένει πλέον μόνιμα χαμηλή, ακόμη και αν μεταγενέστερα αρθούν οι αιμοδυναμικές διαταραχές. *B) Εφόσον αποφασίσει θεραπευτική αντιμετώπιση του οιδήματος, ποια θεραπευτική προσέγγιση πρέπει να επιλέξει;* Θα ακολουθήσει τις οδηγίες της κλασικής πολυνοσοκομειακής μελέτης για την απόφραξη της κλαδικής αμφιβληστροειδικής φλεβικής απόφραξης ("*Branch Vein Occlusion Study*") (BVOS)^{91,100}, και θα εφαρμόσει laser φωτοπηξία τύπου δικτύου ("*grid*") στην περιοχή της ωχράς ή θα επιλέξει νεότερες θεραπευτικές προσεγγίσεις με ενδοϋαλοειδική έγχυση αντι-VEGF παραγόντων^{121,132,177,160-7,193,197-210}; *Γ) Τέλος, είναι αληθές, όπως συζητείται διεθνώς, ότι η αντι-VEGF αγωγή επιδρά ανασχετικά στην όσο το δυνατόν ταχύτερη ανάπτυξη της παράπλευρης κυκλοφορίας;* Εάν η άποψη αυτή είναι αληθής, θα έχει σαν αποτέλεσμα τη μακρόχρονη παράταση των αιμοδυναμικών διαταραχών, και, επομένως, το πέρασμα της πάθησης σε χρόνια ενεργό φάση με υφέσεις και υποτροπές του κυστεοειδούς οιδήματος της ωχράς,

ανάλογα με τη συχνότητα επανάληψης των ενδοϋαλοειδικών εγχύσεων. Με τον τρόπο αυτόν, η εφαρμογή της αντι-VEGF αγωγής πιθανώς να οδηγεί σε χρόνια «εξάρτηση» του οιδήματος από τον αντι-VEGF παράγοντα, με αποτέλεσμα η ύφεση του οιδήματος να απαιτεί τη μακρόχρονη επανάληψη των ενδοϋαλοειδικών εγχύσεων.

Στην παρούσα έρευνα αποφασίσαμε να μελετήσουμε, προοπτικά και τυχαιοποιημένα, ικανό αριθμό ασθενών με κυστεοειδές οίδημα της ωχράς λόγω κλαδικής αμφιβληστροειδικής φλεβικής απόφραξης, οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με laser φωτοπηξία δίκην δικτύου στην περιοχή της ωχράς ή με ενδοϋαλοειδική έγχυση Ranibizumab. Σκοπός μας ήταν η σύγκριση των δύο θεραπευτικών προσεγγίσεων από πλευράς αποτελεσματικότητας και ασφάλειας, αλλά και από πλευράς πιθανής επίδρασής τους στην ανάπτυξη παράπλευρης κυκλοφορίας.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Η πραγματοποίηση της παρούσας κλινικής έρευνας έγινε μετά από έγκριση της Επιστημονικής Επιτροπής Ηθικής και Δεοντολογίας του Γ.Ν. Αθηνών «Γ. ΓΕΝΝΗΜΑΤΑΣ» (Αρ. Πρωτ. 23274/15-9-09). Όλοι οι ασθενείς είχαν ενημερωθεί για την έρευνα και υπήρχε συγκατάθεσή τους, βάσει της διακήρυξης του Helsinki (1964) και της τελευταίας τροποποίησής της (Seoul, 2008).

Ασθενείς

Για την πραγματοποίηση της έρευνας αποφασίσθηκε να μελετηθούν προοπτικά όλοι οι ασθενείς με κλαδική αμφιβληστροειδική φλεβική απόφραξη, οι οποίοι θα προσέρχονταν στο Τμήμα Αμφιβληστροειδούς της Α' Πανεπιστημιακής Οφθαλμολογικής Κλινικής κατά τη διετία «Ιανουάριος 2009 - Φεβρουάριος 2011». Καταληκτική ημερομηνία παρακολούθησης των ασθενών τέθηκε ο Φεβρουάριος του 2012, ώστε ακόμη και ο τελευταίος ασθενής που μπήκε στη μελέτη να έχει παρακολουθηθεί για 1 έτος (**χρόνος παρακολούθησης ασθενών 1 έτος**).

Μετά από παρέλευση τουλάχιστον τριών μηνών από την έναρξη της πάθησής τους, οι ασθενείς που παρουσίαζαν στην οπτική τομογραφία συνοχής (SD-OCT) κυστεοειδές οίδημα της ωχράς με κεντρικό πάχος του ιδίως αμφιβληστροειδούς (CFT) μεγαλύτερο των 300 μm, και, επιπλέον, όταν η καλύτερα διορθωμένη οπτική τους οξύτητα (BCVA) ήταν ίση ή μικρότερη από 6/10, υποβάλλονταν τυχαιοποιημένα (σχέση 1:1) σε ενδοϋαλοειδική έγχυση Ranibizumab (*Lucentis®*, Novartis, Europe) 0,5 mg ή σε laser φωτοπηξία τύπου δικτύου στην ωχρά. Τα κριτήρια εισόδου στη μελέτη και εφαρμογής της θεραπευτικής αγωγής φαίνονται στον Πίν. 5.

Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη (Πίν. 6) αποτελούσαν η προσβολή από αμφιβληστροειδική φλεβική απόφραξη στον ίδιο οφθαλμό παλαιότερα, η παρουσία ημικεντρικής ή ημισφαιρικής (“*hemicentral*” ή “*hemispheric*”) φλεβικής αμφιβληστροειδικής απόφραξης, απόφραξης

περιφερικού κροταφικού ή πολύ μικρού ωχρικού φλεβικού κλάδου του αμφιβληστροειδούς χωρίς εμπλοκή της ωχράς, ή, τέλος, αμφιβληστροειδικής ισχαιμίας επεκτεινόμενης στην ανάγεια ζώνη του κεντρικού βοθρίου με συνοδό διάσπαση του περιβοθρικού τριχοειδικού δακτυλίου. Επίσης, αποκλείονταν ασθενείς με αγγειακή πάθηση του αμφιβληστροειδούς (π.χ. διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, νόσο του Coats, περιβοθρικές τηλαγγειεκτασίες, κ.ά.), ωχροπάθεια οιασδήποτε αιτιολογίας (ηλικιακή εκφύλιση ωχράς, πολυποειδή χοριοειδική αγγειοπάθεια, μυωπική ωχροπάθεια, κεντρική ορώδη χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια, κληρονομούμενη δυστροφία ωχράς, κ.ά.), ραγοειδίτιδα (πρόσθια ή οπίσθια), και μη ρυθμιζόμενο γλαύκωμα. Επιπλέον, δεν γίνονταν δεκτοί στη μελέτη ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε ενδοβόλβια επέμβαση εντός του τελευταίου έτους, καθώς και σε φωτοπηξία με ακτίνες laser στην περιοχή της ωχράς ή σε ενδοϋαλοειδική έγχυση φαρμάκων κατά το παρελθόν. Κριτήριο αποκλεισμού εθεωρείτο επίσης η σοβαρή αδιαφάνεια των διαθλαστικών μέσων του ασθενούς, η οποία καθιστούσε τον έλεγχο του βυθού του δυσχερή. Τέλος, δε γίνονταν δεκτές στη μελέτη έγκυες γυναίκες, καθώς και ασθενείς με ιστορικό σοβαρής καρδιοπάθειας (π.χ. οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, κ.ά.) ή εγκεφαλικού επεισοδίου κατά το τελευταίο έτος.

Πίνακας 5: Κριτήρια εισόδου στη μελέτη και εφαρμογής θεραπευτικής αγωγής.

ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΙΣΟΔΟΥ	ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ ΑΓΩΓΗΣ
<ul style="list-style-type: none"> Απόφραξη μείζονος κροταφικού ή ωχρικού κλάδου κεντρικής φλέβας αμφιβληστροειδούς Ηλικία > 40 ετών 	<ul style="list-style-type: none"> Χρόνος έναρξης πάθησης ≥ 3 μηνών^x Κυστεοειδές οίδημα ωχράς με υποβοθρική επέκταση (CFT > 300 μm) BCVA $\geq 1/20$ και $\leq 6/10$

x: Με βάση το ιστορικό για τον χρόνο έναρξης των συμπτωμάτων.

Εξεταστικό πρωτόκολλο

Κατά την είσοδό τους στη μελέτη, και σε κάθε επανεξέταση, οι ασθενείς, μετά τη λήψη λεπτομερούς ιστορικού, υποβάλλονταν σε πλήρη οφθαλμολογική εξέταση, η οποία περιελάμβανε έλεγχο της BCVA, εξέταση του πρόσθιου ημιμόριου στη σχισμοειδή λυχνία, μέτρηση της ενδοφθάλμιας πίεσης, και βιομικροσκόπηση. Η οπτική οξύτητα μετρούταν στον καθιερωμένο πίνακα Snellen με το δεκαδικό σύστημα. Στη συνέχεια, όλοι οι ασθενείς υποβάλλονταν σε SD-OCT και ψηφιακή φλουοροαγγειογραφία (FA). Η τελευταία, διενεργείτο μόνο κατά την είσοδό του ασθενούς στη μελέτη, και, στη συνέχεια, ανά τρίμηνο κατά τον χρόνο παρακολούθησης. Η SD-OCT γινόταν με τα μηχανήματα *HRA-OCT Spectralis (Heidelberg Engineering Inc., München, Germany)* ή *Cirrus (Carl Zeiss Meditec, Jena, Germany)*. Για την FA εχρησιμοποιούντο τα

μηχανήματα *HRA-OCT Spectralis (Heidelberg Engineering Inc., München, Germany)* ή *IMAGEnet 2000 με ψηφιακό σύστημα απεικόνισης TRC-501A (Tokyo, Japan)*.

Πίνακας 6: Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη.

ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ ΑΣΘΕΝΩΝ
<ul style="list-style-type: none">◆ Παλαιότερη προσβολή αμφιβληστροειδικής φλεβικής απόφραξης στον ίδιο οφθαλμό.◆ Ημικεντρική (ημισφαιρική) φλεβική αμφιβληστροειδική απόφραξη.◆ Απόφραξη ρινικού ή περιφερικού κροταφικού ή πολύ μικρού ωχρικού φλεβικού κλάδου αμφιβληστροειδούς χωρίς συμμετοχή της ωχράς.◆ Ισχαιμία ωχράς με διάσπαση του περιβοθρικού τριχοειδικού δακτυλίου (εύρημα FA).◆ Αγγειακή πάθηση αμφιβληστροειδούς (διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, νόσος του Coats, περιβοθρικές τηλαγγειεκτασίες, κ.ά.).◆ Ωχροπάθεια οιασδήποτε αιτιολογίας (πρώιμη ή όψιμη ηλικιακή εκφύλιση ωχράς, πολυποειδής χοριοειδική αγγειοπάθεια, μυωπική ωχροπάθεια, κεντρική ορώδης χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια, κληρονομούμενες δυστροφίες ωχράς, κ.ά.).◆ Ραγοειδίτιδα (πρόσθια ή οπίσθια).◆ Αδιαφάνεια διαθλαστικών μέσων (δυσχερής εξέταση βυθού).◆ Μη ρυθμιζόμενο γλαύκωμα.◆ Ενδοβόλβια επέμβαση εντός του τελευταίου έτους.◆ Αγωγή με ακτίνες laser στην ωχρά ή ενδοϋαλοειδική έγχυση φαρμάκων στο παρελθόν.◆ Ιστορικό καρδιοπάθειας (έμφραγμα, κ.ά.) ή εγκεφαλικού επεισοδίου το τελευταίο έτος.

Η εκτίμηση για την παρουσία παράπλευρης κυκλοφορίας (*αγγείων “collaterals”*) κατά τη διάρκεια του χρόνου παρακολούθησης γινόταν με βάση τις πρώιμες και μέσες φάσεις της FA από δύο οφθαλμιάτρους με εξειδικευμένες γνώσεις στην Παθολογία του Αμφιβληστροειδούς. Εφόσον μεταξύ τους υπήρχε διαφωνία, η FA εξετάζονταν και από τρίτο οφθαλμίατρο.

Θεραπευτικό πρωτόκολλο

Τα κριτήρια για την εφαρμογή θεραπευτικής αγωγής παρουσιάζονται στον Πίν. 5. Οι ασθενείς, οι οποίοι θα υποβάλλονταν σε θεραπεία, χωρίζονταν τυχαίοποιημένα, με σχέση 1:1, σε δύο ομάδες: Α) Σε αυτούς, στους οποίους θα εφαρμόζονταν αγωγή με ακτίνες laser δίκην δικτύου

στην περιοχή της ωχράς (**ομάδα laser**), και Β) Σε εκείνους, οι οποίοι θα αντιμετωπίζονταν με επαναλαμβανόμενες ενδοϋαλοειδικές εγχύσεις Ranibizumab 0,5 mg (**ομάδα RNB**).

Το πρωτόκολλο για τις επανεξετάσεις και την επανάληψη της έγχυσης στους ασθενείς της ομάδας RNB φαίνεται στον Πίν. 7. Οι τρεις πρώτες εγχύσεις γίνονταν ανά μήνα, ανεξάρτητα από το αν η ανταπόκριση στην προηγούμενη έγχυση ήταν ή όχι ικανοποιητική. Ακολουθούσε συνέχιση των επανεξετάσεων ανά μήνα και επανάληψη της έγχυσης «ανάλογα με τις ανάγκες» (“according to need”). Κριτήριο για την επανάληψη της έγχυσης θεωρείτο η **παρουσία ενός από τα ακόλουθα**: Α) Επιμονή του οιδήματος της ωχράς με κυστικούς χώρους ή/και συλλογή υγρού υπό τον ιδίως αμφιβληστροειδή, εφόσον το CFT στη SD-OCT ήταν μεγαλύτερο από 300 μm. Β) Αύξηση του CFT μεγαλύτερη των 50 μm λόγω επιδείνωσης του οιδήματος. Γ) Μείωση της BCVA ίση ή μεγαλύτερη από 3/10 λόγω οιδήματος, με την προϋπόθεση ότι η BCVA ήταν ίση ή μικρότερη από $\leq 6/10$.

Πίνακας 7. Πρωτόκολλο επανεξέτασης και επανάληψης ενδοϋαλοειδικών εγχύσεων Ranibizumab 0,5 mg στους ασθενείς της ομάδας RNB.

ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΕΠΑΝΕΞΕΤΑΣΗΣ – ΕΠΑΝΑΛΗΨΗΣ ΕΓΧΥΣΗΣ
<ul style="list-style-type: none">• 3 πρώτες εγχύσεις ανά μήνα (εξέταση πριν) ανεξάρτητα από την ανταπόκριση.• Συνέχιση με επανεξέταση ανά μήνα και επανάληψη της έγχυσης «ανάλογα με τις ανάγκες». Κριτήριο επανάληψης ένα από τα εξής:<ul style="list-style-type: none">○ Επιμονή οιδήματος ωχράς με CFT στη SD-OCT > 300 μm.○ Αύξηση του CFT στη SD-OCT > 50 μm λόγω επιδείνωσης του οιδήματος.○ Μείωση BCVA \geq από 3/10 λόγω επιδείνωσης του οιδήματος με την προϋπόθεση ότι η BCVA είναι $\leq 6/10$.

Οι ενδοϋαλοειδικές εγχύσεις διενεργούντο εκτός χειρουργείου, αλλά με ιδιαίτερη προσοχή στους κανόνες αποστείρωσης και ασηψίας, σύμφωνα με το πρωτόκολλο που έχουμε περιγράψει αναλυτικά στο παρελθόν²¹¹. Το προσωπικό που ήταν στην αίθουσα των εγχύσεων φορούσε μάσκα και ο γιατρός που έκανε την έγχυση, εκτός από το προσεκτικό πλύσιμο των χεριών του, χρησιμοποιούσε απολυμαντικό διάλυμα πριν φορέσει αποστειρωμένα χειρουργικά γάντια. Στον οφθαλμό του ασθενούς ενσταλάζονταν διάλυμα Betadine 5%, 30 και 3 πρώτα λεπτά πριν, καθώς και αμέσως μετά την έγχυση. Με το ίδιο διάλυμα καθαρίζονταν οι βλεφαρίδες και το χειρουργικό πεδίο. Πάντοτε ετοποθετείτο αποστειρωμένη οφθαλμική κάλυψη (“eye-pad”) μιας χρήσεως και βλεφαροδιαστολέας. Τα χρησιμοποιούμενα εργαλεία (βλεφαροδιαστολέας και διαβήτη μέτρησης αποστάσεων) ήταν αποστειρωμένα.

Οι εγχύσεις του φαρμάκου γίνονταν κατά κανόνα στο κάτω κροταφικό τεταρτημόριο, σε απόσταση από το σκληροκερατοειδές όριο 4,0 mm στους έμφακους και 3,5 mm στους ψευδοφακικούς ή άφακους οφθαλμούς. Η σύριγγα έγχυσης ήταν των 0,50 ml (ινσουλίνης), με βελόνη διαμέτρου 30 G και μήκους 8,0 mm. Οι ασθενείς εξετάζονταν περίπου μισή ώρα μετά την έγχυση (βυθοσκοπήση στη σχισμοειδή λυχνία με ύαλο μη επαφής 78 D και λήψη ενδοφθάλμιας πίεσης δακτυλικά). Επανεξέταση γινόταν μετά 3 ημέρες, οπότε εκτός από τον έλεγχο του πρόσθιου και του οπίσθιου ημιμορίου στη σχισμοειδή λυχνία, μετριόταν επιπλέον η ενδοφθάλμια πίεση με τονόμετρο τύπου Goldmann. Μετά την έγχυση, χορηγείτο αντιβιοτικό κολλύριο (1 σταγόνα ανά τρίωρο τις πρώτες 12 ώρες από την έγχυση, και 4 φορές την ημέρα στη συνέχεια, για μία εβδομάδα).

Στους ασθενείς της ομάδας laser εφαρμόζονταν φωτοπηξία με ακτίνες laser σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της μελέτης BRVO^{91,100}. Χρησιμοποιήθηκε καθαρό πράσινο Argon laser (Nidek GYC-1000, Gamagori Aichi, Japan). Η εφαρμογή γινόταν με οδηγό την FA, δίκην δικτύου σε όλη την περιοχή που παρουσίαζε διαρροή της φλουορεσκεΐνης από τα διατεταμένα τριχοειδή του αμφιβληστροειδούς. Δεν εφαρμόζονταν φωτοπηξία στην κεντρική περιοχή σε απόσταση μικρότερη των 750 μm από το κεντρικό βοθρίδιο ("foveola"). Οι στόχοι είχαν διάμετρο 100 - 200 μm (200 μm μόνο κοντά στα κροταφικά αγγειακά τόξα), διάρκεια 100 msec, και ισχύ τόση, ώστε να προκαλείται έγκαυμα ήπιας έντασης (μόλις ορατό οφθαλμοσκοπικά). Η απόσταση ανάμεσα σε δύο γειτονικές βολές ήταν περίπου ίση με το μέγεθος μιας βολής.

Το πρωτόκολλο για την επανεξέταση των ασθενών της ομάδας laser ήταν παρόμοιο, αλλά όχι ίδιο, με εκείνο της ομάδας RNB. Συγκεκριμένα, όλοι επανεξετάζονταν 3 μήνες μετά την εφαρμογή των ακτίνων laser (πλήρης οφθαλμολογική εξέταση, όπως και κατά την είσοδό τους στη μελέτη). Κατά τον χρόνο αυτόν, επανάληψη της φωτοπηξίας γινόταν σε όσους ασθενείς **παρουσίαζαν και τα δύο ακόλουθα κριτήρια**: A) Επιμονή ή επιδείνωση του κυστεοειδούς οιδήματος της ωχράς (CFT μεγαλύτερο των 300 μm ή/και αύξησή του μεγαλύτερη των 50 μm). B) Διαρροή της φλουορεσκεΐνης στην FA από τα τριχοειδή της περιοχής στην οποία είχε ήδη εφαρμοσθεί φωτοπηξία. Αν αντίθετα η διαρροή προέρχονταν μόνο από τα τριχοειδή που εντοπιζόνταν στα κεντρικά 750 μm από το κεντρικό βοθρίδιο, όπου δεν είχαν εφαρμοσθεί βολές laser, η φωτοπηξία δεν επαναλαμβάνονταν. Και στις δύο περιπτώσεις, μετά το 1^ο τρίμηνο, ο ασθενής επανεξετάζονταν ανά δίμηνο μέχρι το τέλος του χρόνου παρακολούθησης, και επανάληψη της φωτοπηξίας γινόταν με τα ίδια ως άνω κριτήρια.

Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων μας έγινε με το "Paired t test", το "Wilcoxon matched-pairs signed-ranks test", το "Mann-Whitney test", και το "Fisher's Exact test". **Στατιστικά σημαντικές τιμές του p εθεωρούντο, όσες ήταν μικρότερες του 0.05.**

Για την ορθότερη στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων που αφορούσαν την οπτική οξύτητα, πριν από την ανάλυσή τους, γινόταν μετατροπή των δεκαδικών τιμών οπτικής οξύτητας Snellen σε τιμές του μετρικού λογαριθμικού συστήματος LogMAR (*“logarithm of the minimum angle of resolution”*). Ειδικά για την ευκολότερη κατανόηση των γραφικών παραστάσεων που αφορούσαν τιμές οπτικής οξύτητας, η απόδοσή τους γίνεται στο δεκαδικό σύστημα Snellen. Στην περίπτωση αυτή, οι επεξεργασμένες στατιστικά τιμές οπτικής οξύτητας logMAR μετατρέπονταν σε τιμές του δεκαδικού συστήματος Snellen. Γενικότερα, *για τη μετατροπή των δεκαδικών τιμών οπτικής οξύτητας Snellen σε τιμές του λογαριθμικού συστήματος logMAR και αντιστρόφως (Πίν. 8), χρησιμοποιήθηκε ειδικό λογισμικό πρόγραμμα ακριβείας²¹².*

Όλες οι δεκαδικές τιμές της μελέτης τάξεως άνω του εκατοστού απλοποιήθηκαν με μαθηματική προσέγγιση εκατοστού, εκτός από την τιμή του ρ που αποδίδεται πλήρης, τις δεκαδικές τιμές οπτικής οξύτητας logMar τάξεως άνω του χιλιοστού που απλοποιήθηκαν με μαθηματική προσέγγιση χιλιοστού, και τις τιμές ποσοστών επί τοις εκατό, οι οποίες απλοποιήθηκαν με μαθηματική προσέγγιση δεκάτου.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από τον Ιανουάριο του 2009 ως τον Φεβρουάριο του 2011, προσήλθαν στο Τμήμα Αμφιβληστροειδούς της Α' Πανεπιστημιακής Οφθαλμολογικής Κλινικής 79 ασθενείς με απόφραξη κλάδου της κεντρικής φλέβας του αμφιβληστροειδούς. Από αυτούς, 62 (62 οφθαλμοί) εντάχθηκαν στη μελέτη με βάση τα κριτήρια εισόδου και αποκλεισμού (Πίν. 5 και 6). Οι ασθενείς χωρίστηκαν τυχαίοποιημένα, με σχέση 1:1, σε δύο ομάδες ανάλογα με τη θεραπευτική αγωγή στην οποία υποβλήθηκαν για αντιμετώπιση του κυστεοειδούς οιδήματος της ωχράς. Στην ομάδα RNB εντάχθηκαν 31 ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με επαναλαμβανόμενες ενδοϋαλοειδικές εγχύσεις Ranibizumab 0,5 mg και στην ομάδα laser οι υπόλοιποι 31 που υποβλήθηκαν σε δίκην δικτύου φωτοπηξία με ακτίνες laser στην περιοχή της ωχράς. *Από τους 62 συνολικά ασθενείς, 3 (ένας από την ομάδα RNB και 2 από την ομάδα laser) διέκοψαν την παρακολούθησή τους μετά τον 6^ο μήνα και δεν ολοκλήρωσαν τη μελέτη.*

Τα δημογραφικά και κλινικά στοιχεία των ασθενών της μελέτης παρουσιάζονται στους Πίν. 9 και 10. Από τη στατιστική επεξεργασία τους, προκύπτει ότι *δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στα στοιχεία αυτά ανάμεσα στις δύο ομάδες ασθενών (p μεγαλύτερο ακόμη και του 0.5), και, επομένως, ότι οι δύο ομάδες είναι ομοιογενείς μεταξύ τους σε σχέση με τα πιο πάνω δεδομένα.*

Τα λειτουργικά αποτελέσματα (BCVA) κατά τη διάρκεια του χρόνου παρακολούθησης στις δύο ομάδες ασθενών της μελέτης φαίνονται στον Πίν. 11 και την Εικ. 37. Και στις δύο ομάδες διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις μέσες τιμές της BCVA πριν την

εφαρμογή θεραπευτικής αγωγής και στο τέλος του χρόνου παρακολούθησης. Πιο συγκεκριμένα, στην ομάδα laser, η μέση τιμή BCVA ήταν $0,631 \pm 0,26$ πριν την αγωγή, συγκριτικά με $0,461 \pm 0,17$ στο τέλος του 1^{ου} έτους ($p = 0,0135$, δηλ. στατιστικά σημαντική διαφορά). Οι αντίστοιχες τιμές για την ομάδα RNB ήταν $0,639 \pm 0,14$, συγκριτικά με $0,204 \pm 0,15$ ($p < 0,0001$, δηλ. στατιστικά εξαιρετικά σημαντική διαφορά).

Πίνακας 8. Πίνακας μετατροπής οπτικής οξύτητας από το δεκαδικό μετρικό σύστημα (Snellen) στο μετρικό λογαριθμικό σύστημα logMAR και αντιστρόφως.

ΜΕΤΑΤΡΟΠΗ ΟΠΤΙΚΗΣ ΟΞΥΤΗΤΑΣ		
Δεκαδικό	Δέκατα	LogMAR
1.20	12/10	-0.079
1.00	10/10	0.000
0.90	9/10	0.046
0.80	8/10	0.097
0.70	7/10	0.155
0.60	6/10	0.222
0.50	5/10	0.301
0.40	4/10	0.398
0.30	3/10	0.523
0.20	2/10	0.699
0.10	1/10	1.000
0.05	1/20	1.301
0.025	1/40	1,602
0.0125	1/80	1,903

Πίνακας 9. Ηλικίες στις δύο ομάδες ασθενών της μελέτης.

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΗΛΙΚΙΑΣ	ΟΜΑΔΑ RNB (έτη) (N: 31)	ΟΜΑΔΑ LASER (έτη) (N: 31)	P
Μέση τιμή \pm SD ("mean \pm SD")	66,07 \pm 7,86	64,16 \pm 7,97	= 0,1248
Ελάχιστη ("minimum")	48	44	
Μέγιστη ("maximum")	79	78	
Μέσος όρος ("median")	68	66	

Πίνακας 10. Σύγκριση δημογραφικών και κλινικών δεδομένων μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών.

ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ - ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ	ΟΜΑΔΑ RNB (N: 31)	ΟΜΑΔΑ LASER (N: 31)	P
Φύλο (άνδρες)	20 (64,52%)	18 (58,07%)	= 0,7946
Υπέρταση	20 (64,52%)	22 (70,97%)	= 0,7863
Σακχαρώδης διαβήτης	7 (22,58%)	5 (16,13%)	= 0,7490
Μείζων κροταφικός φλεβικός κλάδος	13 (41,93%)	16 (51,61%)	= 0,6111
CFT ^x (μm) (μέση ± SD)	537,00 ± 120,58	533,19 ± 127,26	= 0,1066
BCVA ^x (LogMAR) (μέση ± SD)	0,639 ^ψ ± 0,25	0,631 ^ψ ± 0,26	= 0,6992
Ενδοφθάλμια πίεση (mm Hg)	16,19 ± 3,33	15,9 ± 2,56	= 0,1303

x: Αμέσως πριν την εφαρμογή της θεραπευτικής αγωγής. ψ: Αντίστοιχες περίπου με 2-3/10.

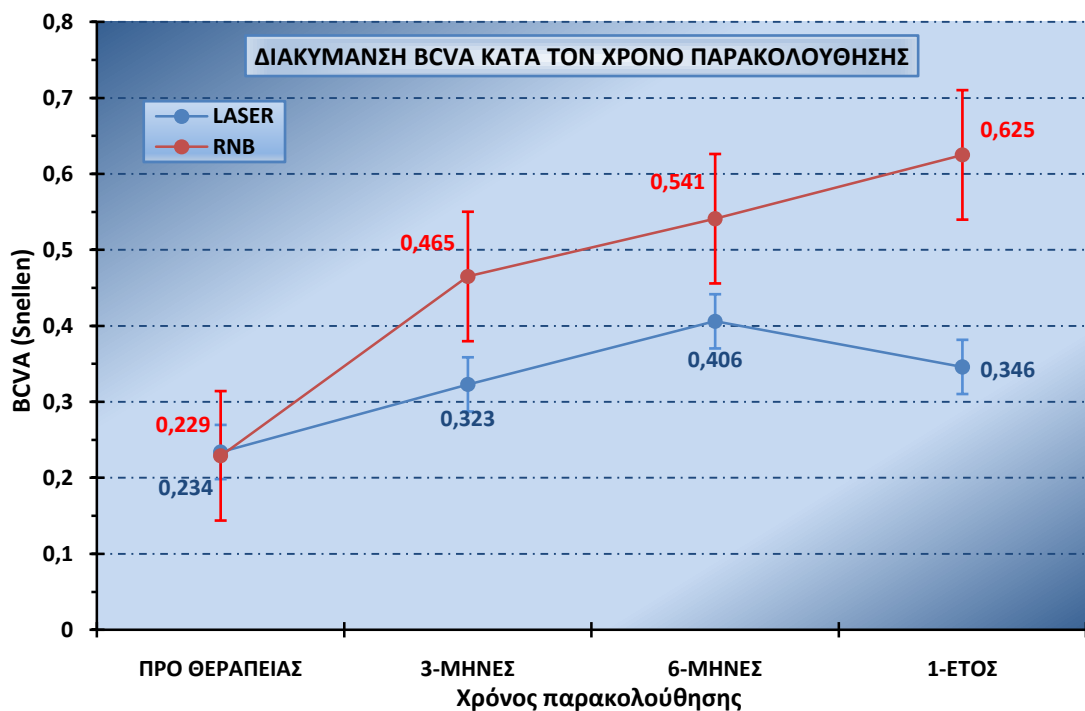
Η βελτίωση της μέσης τιμής της BCVA κατά την ετήσια διάρκεια της μελέτης στις δυο ομάδες ασθενών καταγράφεται από τη γραφική παράσταση της Εικ. 37, στην οποία οι τιμές οπτικής οξύτητας αποδίδονται με το δεκαδικό σύστημα Snellen. Οι δυο καμπύλες ακολουθούν ανοδική πορεία, από την αρχή μέχρι το τέλος της μελέτης. Μικρή καθοδική τάση παρουσιάζει η καμπύλη της ομάδας laser στο 2^ο εξάμηνο του χρόνου παρακολούθησης, καταλήγοντας όμως στο τέλος του 1^{ου} έτους σε στατιστικά σημαντικά υψηλότερη τιμή συγκριτικά με εκείνη πριν την εφαρμογή του ($p = 0,0135$).

Πίνακας 11. BCVA (logMar) των δύο ομάδων ασθενών της μελέτης, όπως εξελίχθηκαν κατά τη διάρκεια του χρόνου παρακολούθησης.

BCVA (LogMAR)	3-μήνες		6-μήνες		1-έτος	
	LASER (N: 31)	RNB (N: 31)	LASER (N: 31)	RNB (N:31)	LASER (N:29)	RNB (N:30)
Μέση τιμή ^x	0,491	0,333	0,392	0,266	0,461	0,204
± SD (μέσης τιμής)	± 0,23	± 0,14	± 0,16	± 0,19	± 0,17	± 0,15
Ελάχιστη	0,046	0,046	0,155	0,000	0,222	0,000
Μέγιστη	1,000	0,699	0,699	0,699	0,699	0,523
Μέσος όρος ^ψ	0,405	0,301	0,398	0,222	0,398	0,155
P	= 0,0069		= 0,0045		< 0,0001	

SD: 'Standard Deviation', x: "Mean" ψ: "Median".

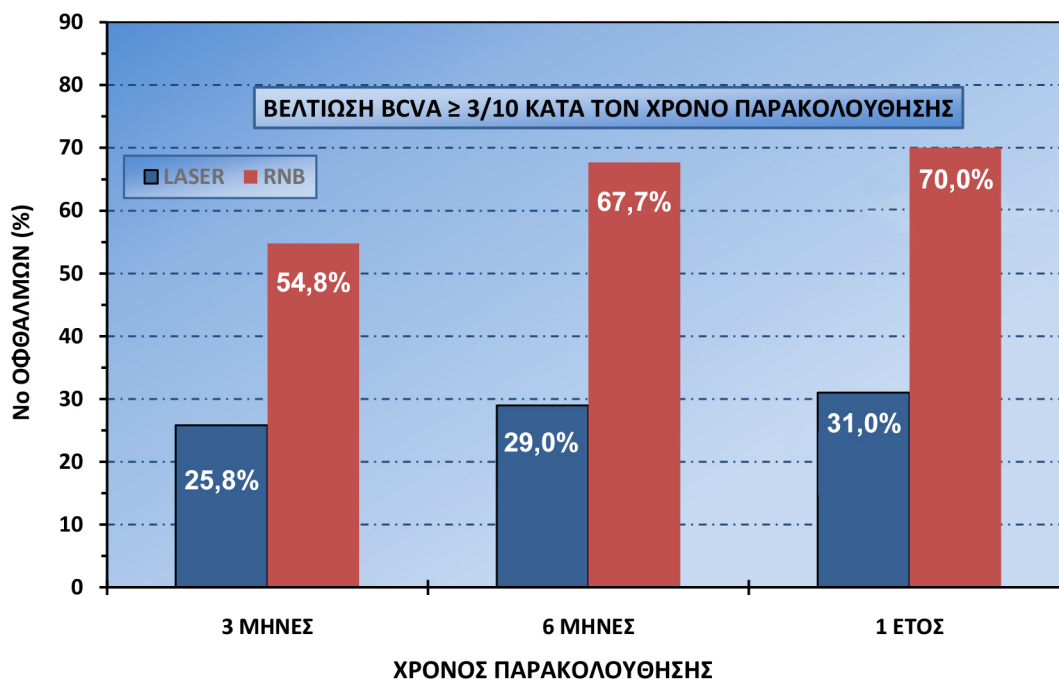
Η περαιτέρω ανάλυση των δύο καμπυλών της γραφικής παράστασης της Εικ. 37, καταδεικνύει ότι οι μέσες τιμές BCVA των ασθενών της ομάδας RNB είναι υψηλότερες από τις αντίστοιχες τιμές των ασθενών της ομάδας laser σε όλη τη διάρκεια της μελέτης (εκτός από εκείνες που αντιστοιχούν στον χρόνο πριν την εφαρμογή της θεραπευτικής αγωγής). Πιο αναλυτικά, η συγκριτική στατιστική ανάλυση των μέσων τιμών BCVA μεταξύ των δύο ομάδων καταλήγει σε τιμές $p = 0,0069$ στο τέλος του 1^{ου} τριμήνου (στατιστικά πολύ σημαντική διαφορά), $p = 0,0045$ στο τέλος του 1^{ου} εξαμήνου (επίσης στατιστικά πολύ σημαντική διαφορά), και, τέλος, $p < 0,0001$ στο τέλος του χρόνου παρακολούθησης (στατιστικά εξαιρετικά σημαντική διαφορά).



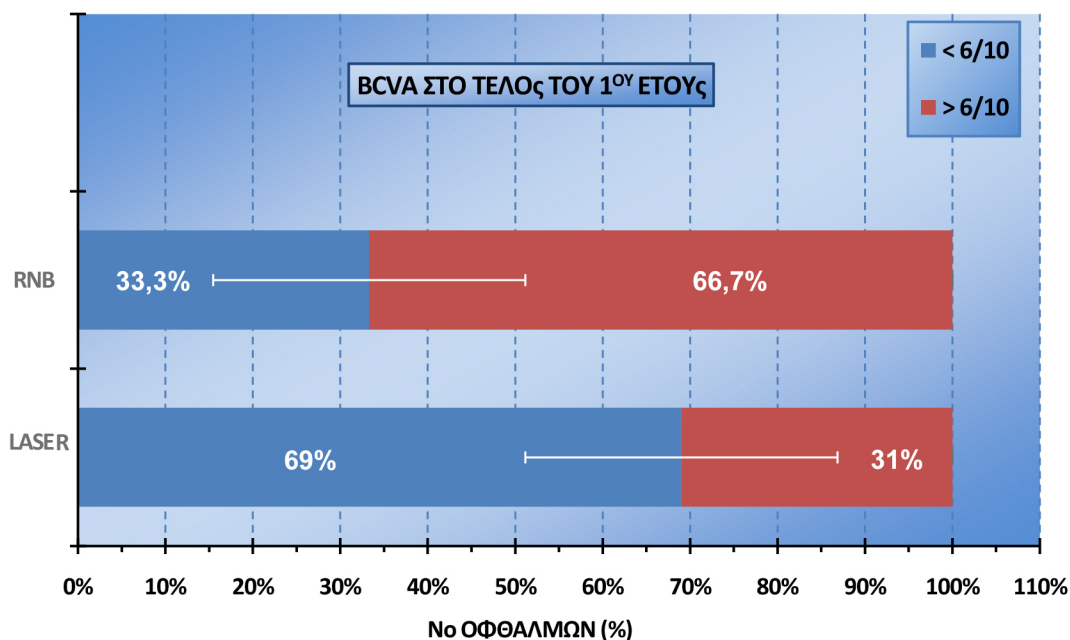
Εικόνα 37. Διακύμανση μέσων τιμών BCVA στις δύο ομάδες ασθενών της μελέτης κατά τη διάρκεια του χρόνου παρακολούθησης. Τιμές οπτικής οξύτητας στο δεκαδικό σύστημα Snellen. Οι κάθετες, κόκκινες και μπλε, μπάρες παρουσιάζουν $\pm 1,0$ το τυπικό σφάλμα της μέσης τιμής (“*standard error of the mean*”).

Στην Εικ. 38 παρουσιάζονται γραφικά οι οφθαλμοί των δύο ομάδων ασθενών που βελτίωσαν την οπτική τους οξύτητα κατά 3/10 ή περισσότερο στη διάρκεια του χρόνου παρακολούθησης. Οι οφθαλμοί αυτοί είναι πολύ περισσότεροι στην ομάδα RNB σε σχέση με την ομάδα laser σε όλη τη διάρκεια της μελέτης. Πιο συγκεκριμένα, στο τέλος του 1^{ου} τριμήνου, το 54,8% των οφθαλμών της ομάδας RNB παρουσίαζε τη βελτίωση αυτή, συγκριτικά με το 25,8% των οφθαλμών της ομάδας laser ($p = 0,0374$, δηλ. στατιστικά σημαντική διαφορά). Οι αντίστοιχες τιμές για το τέλος του 1^{ου} εξαμήνου ήταν 67,7% και 29% ($p = 0,0048$, δηλ. στατιστικά πολύ σημαντική διαφορά), και, για το τέλος του 1^{ου} έτους, 70% και 31% ($p = 0,0041$, δηλ. επίσης στατιστικά πολύ σημαντική διαφορά).

Στο τέλος του χρόνου παρακολούθησης, οι οφθαλμοί που παρουσίαζαν BCVA ίση ή καλύτερη από 6/10 ήταν 20 από τους 30 οφθαλμούς της ομάδας RNB (66,7%) και μόνο 9 από τους 29 οφθαλμούς της ομάδας laser (31%) ($p = 0,0092$, δηλ. στατιστικά πολύ σημαντική διαφορά) (Εικ. 39).



Εικόνα 38. Οφθαλμοί των δύο ομάδων ασθενών που παρουσίασαν βελτίωση της BCVA \geq 3/10 κατά τη διάρκεια της μελέτης.



Εικόνα 39. Οφθαλμοί των δύο ομάδων ασθενών που παρουσίασαν BCVA \geq 6/10 στο τέλος του χρόνου παρακολούθησης (1 έτος). Οι λευκές οριζόντιες μπάρες παρουσιάζουν $\pm 1,0$ το τυπικό σφάλμα της μέσης τιμής (“standard error of the mean”).

Τα ανατομικά αποτελέσματα κατά τη διάρκεια του χρόνου παρακολούθησης στις δύο ομάδες ασθενών της μελέτης εκτιμήθηκαν με τη SD-OCT από τη μέτρηση του CFT (Πίν. 12 και Εικ. 40). Και στις δύο ομάδες ασθενών διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις μέσες τιμές του CFT πριν την εφαρμογή θεραπευτικής αγωγής και στο τέλος του χρόνου παρακολούθησης. Πιο συγκεκριμένα, στην ομάδα laser, η μέση τιμή του CFT ήταν $533,19 \pm 127,26$ μm πριν τη αγωγή, συγκριτικά με $451,10 \pm 144,13$ μm στο τέλος του 1^{ου} έτους ($p = 0,0303$, δηλ. στατιστικά σημαντική διαφορά). Οι αντίστοιχες τιμές για την ομάδα RNB ήταν $537 \pm 120,58$ συγκριτικά με $300,63 \pm 57,49$ ($p < 0,0001$, δηλ. στατιστικά εξαιρετικά σημαντική διαφορά).

Η βελτίωση της μέσης τιμής του CFT στις δυο ομάδες ασθενών κατά τον χρόνο παρακολούθησης απεικονίζεται στη γραφική παράσταση της Εικ. 40. Οι δυο καμπύλες ακολουθούν καθοδική πορεία από το 1^ο τρίμηνο μέχρι το τέλος του χρόνου παρακολούθησης λόγω μείωσης της μέσης τιμής του CFT μετά την εφαρμογή της θεραπευτικής αγωγής. Μικρή ανοδική τάση παρουσιάζει η καμπύλη της ομάδας laser στο 2^ο εξάμηνο του χρόνου παρακολούθησης (ήπια αύξηση της μέσης τιμής του CFT), καταλήγοντας όμως στο τέλος του 1^{ου} έτους σε στατιστικά σημαντικά βελτιωμένη τιμή σε σύγκριση με εκείνην πριν την εφαρμογή του ($p = 0,0303$).

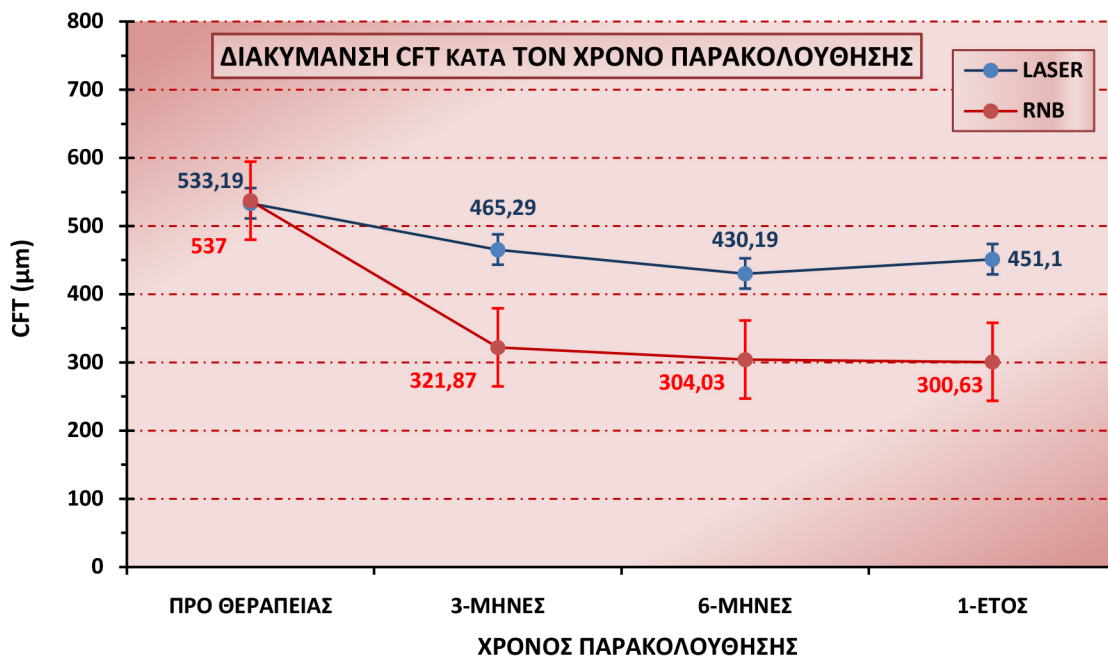
Πίνακας 12. Τιμές CFT (μm) των δύο ομάδων ασθενών της μελέτης, όπως εξελίχθηκαν κατά τη διάρκεια του χρόνου παρακολούθησης.

CFT ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$)	3-μήνες		6-μήνες		1-έτος	
	LASER (N: 31)	RNB (N: 31)	LASER (N: 31)	RNB (N: 31)	LASER (N: 29)	RNB (N: 30)
Μέση τιμή ^x	465,29	321,87	430,19	304,03	451,1	300,63
$\pm \text{SD}$ (μέσης τιμής)	$\pm 125,41$	$\pm 64,24$	$\pm 148,33$	$\pm 57,27$	$\pm 144,13$	$\pm 57,49$
Ελάχιστη	274	256	254	248	269	244
Μέγιστη	668	456	660	448	654	430
Μέσος όρος ^ψ	492	295	425	279	479	279
P	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	

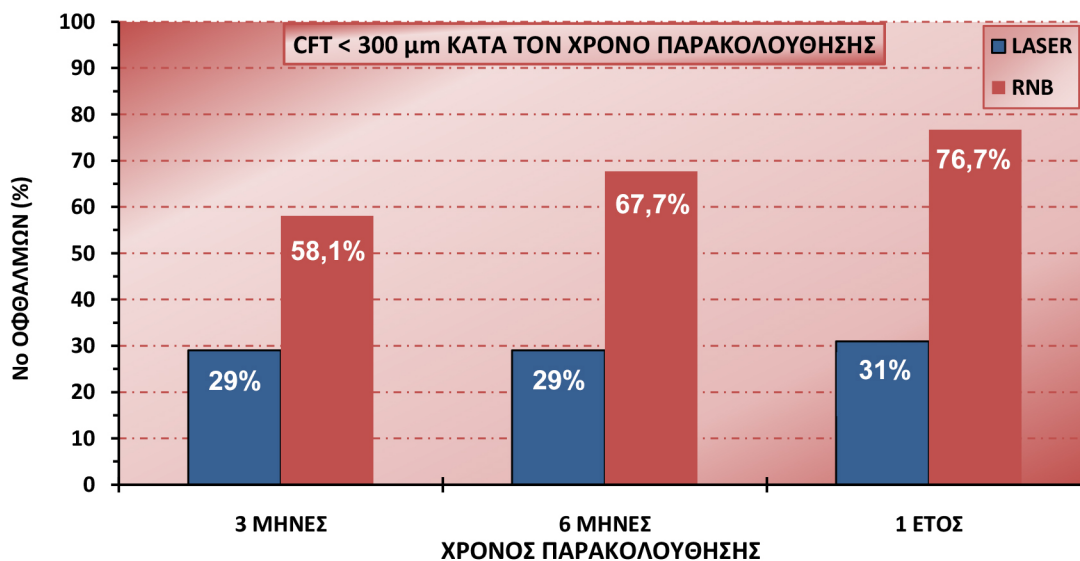
SD: ‘Standard Deviation’, x: ‘Mean’ ψ: ‘Median’.

Η περαιτέρω ανάλυση των δύο καμπυλών της γραφικής παράστασης της Εικ. 40, καταδεικνύει ότι όλες οι μέσες τιμές του CFT των ασθενών της ομάδας RNB είναι πολύ μικρότερες (μεγαλύτερη μείωση του CFT) από τις αντίστοιχες τιμές των ασθενών της ομάδας laser κατά τη διάρκεια της μελέτης, εκτός από αυτές πριν την εφαρμογή της

θεραπευτικής αγωγής, στις οποίες δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά με το $p = 0,1066$. Πιο αναλυτικά, η συγκριτική στατιστική ανάλυση των μέσων τιμών του CFT μεταξύ των δύο ομάδων οδηγεί σε στατιστικά εξαιρετικά σημαντικές διαφορές, με τιμές $p < 0,0001$ σε όλους τους υπόλοιπους χρόνους, δηλ. στο τέλος του 1^{ου} τριμήνου, του 1^{ου} εξαμήνου, καθώς και στο τέλος του ετήσιου χρόνου παρακολούθησης.

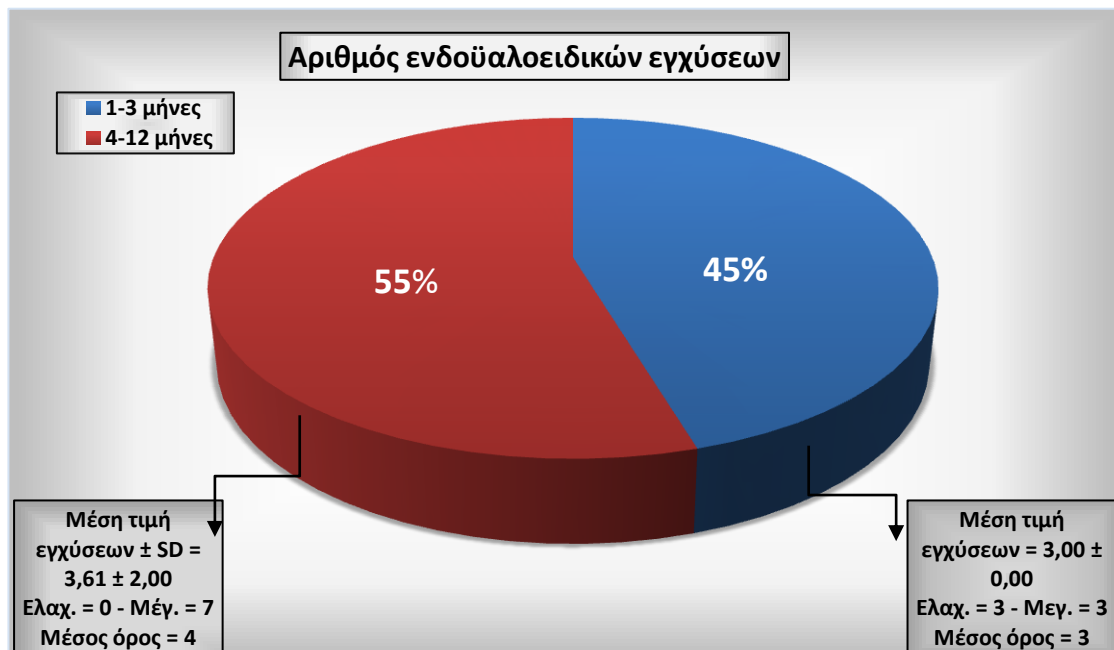


Εικόνα 40. Διακύμανση μέσων τιμών CFT στις δύο ομάδες ασθενών της μελέτης κατά τη διάρκεια του χρόνου παρακολούθησης. Οι κάθετες, κόκκινες και μπλε, μπάρες παρουσιάζουν $\pm 1,0$ το τυπικό σφάλμα της μέσης τιμής (“standard error of the mean”).



Εικόνα 41. Οφθαλμοί των δύο ομάδων ασθενών που παρουσίασαν τιμή CFT < 300 μm κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Οι οφθαλμοί των δύο ομάδων ασθενών που παρουσίασαν κατά τη διάρκεια της μελέτης φυσιολογικές τιμές CFT (μικρότερες των 300 μm) φαίνονται στην Εικ. 41. Ο αριθμός των οφθαλμών αυτών είναι πολύ μεγαλύτερος στην ομάδα RNB σε σχέση με την ομάδα laser. Πιο συγκεκριμένα, στο τέλος του 1^{ου} τριμήνου, το 58,1% των οφθαλμών της ομάδας RNB παρουσίαζε φυσιολογικές τιμές CFT, συγκριτικά με το 29% των οφθαλμών της ομάδας laser ($p = 0,0395$, δηλ. στατιστικά σημαντική διαφορά). Οι αντίστοιχες τιμές για το τέλος του 1^{ου} εξαμήνου ήταν 67,7% και 29% ($p = 0,0048$, δηλ. στατιστικά πολύ σημαντική διαφορά), και για το τέλος του 1^{ου} έτους, 76,7% και 31% ($p = 0,0006$, δηλ. στατιστικά εξαιρετικά σημαντική διαφορά).



Εικόνα 42. Αριθμός ενδοϋαλοειδικών εγχύσεων Ranibizumab στους οφθαλμούς της ομάδας RNB κατά τη διάρκεια των πρώτων τριών μηνών (3 εγχύσεις απαραίτητα βάσει του πρωτοκόλλου), και κατά τη διάρκεια των υπολοίπων 9 μηνών της μελέτης, οπότε η επανάληψη των εγχύσεων γινόταν «ανάλογα με τις ανάγκες».

Η μέση τιμή (“*mean*”) του αριθμού των ενδοϋαλοειδικών εγχύσεων που έγιναν κατά τη διάρκεια του ετήσιου χρόνου παρακολούθησης στους ασθενείς της ομάδας RNB ήταν $6,61 \pm 1,91$. Ένας ασθενής χρειάστηκε να κάνει μόνο τις πρώτες 3, απαραίτητες βάσει του πρωτοκόλλου, εγχύσεις. Όλοι οι υπόλοιποι χρειάστηκαν 1 ή περισσότερες επαναλήψεις των εγχύσεων (Εικ. 42). Για 3 οφθαλμούς απαιτήθηκαν 10 εγχύσεις συνολικά (μέγιστος αριθμός εγχύσεων μέχρι το τέλος του 1^{ου} έτους). Ο μέσος όρος (“*median*”) του αριθμού των εγχύσεων κατά τη διάρκεια του έτους παρακολούθησης ήταν 7. Στους 9 μήνες εφαρμογής του RNB «σύμφωνα με τις ανάγκες», η μέση τιμή (“*mean*”) του αριθμού των ενδοϋαλοειδικών εγχύσεων που πραγματοποιήθηκαν ήταν $3,61 \pm 1,91$ (Εικ. 42). Ένας ασθενής δε χρειάστηκε να κάνει επανάληψη της έγχυσης,

ενώ για 3, απαιτήθηκαν 7 επαναλήψεις μέχρι το τέλος του χρόνου παρακολούθησης. Ο μέσος όρος (“median”) του αριθμού των επαναληπτικών ενδοϋαλοειδικών εγχύσεων ήταν 4. Στους ασθενείς της ομάδας laser, η μέση τιμή (“mean”) του αριθμού των συνεδριών φωτοπηξίας που διενεργήθηκαν ήταν $1,48 \pm 0,57$, με ελάχιστο αριθμό τη 1 συνεδρία και μέγιστο τις 3. Ο μέσος όρος (“median”) του αριθμού συνεδριών laser που εφαρμόστηκαν στους ασθενείς της ομάδας αυτής ήταν 1.

Στο τέλος του χρόνου παρακολούθησης, δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες της μελέτης σχετικά με τον αριθμό των οφθαλμών που ανέπτυξαν παράπλευρη κυκλοφορία ή το χρόνο ανάπτυξής της (Πίν. 13). Πιο συγκεκριμένα, παράπλευρα αγγεία παρουσίαζαν 21 από τους 31 οφθαλμούς της ομάδας laser (67,7%) και 19 από τους 31 της ομάδας RNB (61,3%) ($p = 0,7911$, δηλ. στατιστικά μη σημαντική διαφορά). Οι 3 οφθαλμοί που δεν συνέχισαν τη μελέτη μετά το 1^ο εξάμηνο παρακολούθησής τους, είχαν ήδη αναπτύξει παράπλευρη κυκλοφορία, και για αυτό συμπεριελήφθησαν στη σχετική στατιστική ανάλυση. Η μέση τιμή (“mean”) του χρόνου ανάπτυξης της παράπλευρης κυκλοφορίας στους οφθαλμούς της μελέτης ήταν $5,903 \pm 2,39$ μήνες για τους οφθαλμούς της ομάδας RNB και $6,194 \pm 2,89$ μήνες για τους οφθαλμούς της ομάδας laser ($p = 0,8257$, δηλ. στατιστικά μη σημαντική διαφορά) με μέσο όρο (“median”) 6 μήνες και για τις δύο ομάδες ασθενών.

Πίνακας 13. Αριθμός οφθαλμών με παράπλευρη κυκλοφορία και χρόνος ανάπτυξής τους στις δύο ομάδες ασθενών.

	RNB	LASER	P
Νο ΟΦΘΑΛΜΩΝ ΜΕ ΠΑΡΑΠΛΕΥΡΗ (%)	19/31 (61,3%)	21/31 (67,7%)	= 0,7911
ΧΡΟΝΟΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ (μήνες)	6,194 ± 2,89	5,903 ± 2,39	= 0,8257

Κατά τη διάρκεια του χρόνου παρακολούθησης κανένας από τους 62 ασθενείς της μελέτης δεν παρουσίασε οποιαδήποτε οφθαλμική ή συστηματική ανεπιθύμητη ενέργεια, η οποία να σχετιζόταν με την εφαρμοσθείσα θεραπευτική αγωγή.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η αντιμετώπιση του οιδήματος της ωχράς λόγω κλαδικής απόφραξης αμφιβληστροειδικής φλέβας με την εφαρμογή φωτοπηξίας δίκην δικτύου στην περιοχή της ωχράς αποτελούσε θεραπεία επιλογής (“gold standard”) για πάνω από 30 χρόνια^{1,51,116,91,100}. Το 1984, η μεγάλη, πολυνοσοκομειακή μελέτη για την κλαδική απόφραξη αμφιβληστροειδικής φλέβας (BRVOs)⁹¹ απέδειξε ότι οι οφθαλμοί με οίδημα της ωχράς λόγω κλαδικής φλεβικής αμφιβληστροειδικής

απόφραξης, στο βαθμό που είχαν BCVA χαμηλότερη από 5/10 και επαρκή υποχώρηση των αμφιβληστροειδικών αιμορραγιών, βελτίωναν στατιστικά σημαντικά την οπτική τους οξύτητα σε σχέση με τη φυσική εξέλιξη της πάθησης, αν αντιμετωπίζονταν με ακτίνες laser δίκην δικτύου στην περιοχή της ωχράς^{91,100}.

Ο μηχανισμός με τον οποίον δρα η φωτοπηξία δίκην δικτύου για τη μείωση του οιδήματος της ωχράς σε κλαδική φλεβική αμφιβληστροειδική απόφραξη παραμένει, μέχρι σήμερα, σκοτεινός. Με βάση τα δεδομένα ότι πάθηση προκαλεί αμφιβληστροειδική ισχαιμία, η οποία βελτιώνεται μετά από διάσπαρτη (“scatter”) εφαρμογή φωτοπηξίας με ακτίνες laser¹²⁸⁻⁹, και, επίσης, το ότι η αμφιβληστροειδική υποξία διαδραματίζει βασικό ρόλο στην ανάπτυξη του οιδήματος της ωχράς επί διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας¹³⁰, φαίνεται πιθανό ότι η υποξία συμβάλλει επίσης και στην ανάπτυξη του οιδήματος της ωχράς σε οφθαλμούς με κλαδική φλεβική αμφιβληστροειδική απόφραξη, αλλά και το ότι η φωτοπηξία τύπου δικτύου στην περιοχή της ωχράς προκαλεί πιθανότατα τα θετικά της αποτελέσματα για την υποχώρηση του οιδήματος μέσω της μείωσης της αμφιβληστροειδικής υποξίας¹³¹.

Τα υφιστάμενα κλινικά στοιχεία δείχνουν ότι ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (VEGF) απορρυθμίζεται από την αμφιβληστροειδική υποξία¹³¹⁻³. Το γεγονός αυτό, αποτελεί έμμεση απόδειξη ότι οι ποσότητες του VEGF στην κεντρική περιοχή του βυθού είναι αυξημένες σε περιπτώσεις οιδήματος της ωχράς λόγω κλαδικής αμφιβληστροειδικής φλεβικής απόφραξης. Η θεωρητική αυτή υπόθεση έχει επιβεβαιωθεί σήμερα πειραματικά, με την παρατεταμένη απελευθέρωση μεγάλων ποσοτήτων VEGF στο υαλοειδές κονίκλων, η οποία οδήγησε σε έντονη εξίδρωση από τα αγγεία του αμφιβληστροειδούς και στην ανάπτυξη έντονου οιδήματος της ωχράς²¹⁴. Με βάση τα στοιχεία αυτά, ήταν απλώς θέμα χρόνου και ωρίμανσης των συνθηκών, δηλ. της παραγωγής αντι-VEGF φαρμάκων κατάλληλων για ενδοϋαλοειδική έγχυση, η δοκιμή αυτής της νέας θεραπευτικής προσέγγισης στα πλαίσια της αντιμετώπισης του οιδήματος της ωχράς σε οφθαλμούς με απόφραξη κλάδου της κεντρικής φλέβας του αμφιβληστροειδούς.

Το 2007, δημοσιεύθηκαν σε έγκυρα οφθαλμολογικά περιοδικά οι πρώτες ενθαρρυντικές μελέτες για την αντιμετώπιση του οιδήματος της ωχράς λόγω αμφιβληστροειδικής κλαδικής φλεβικής απόφραξης με ενδοϋαλοειδική έγχυση του αντι-VEGF παράγοντα Bevacizumab^{160,162-4}. Ακολούθησαν πολλές άλλες δημοσιεύσεις σχετικές με το ίδιο θέμα με παρόμοια πολύ ενθαρρυντικά αποτελέσματα^{161,165-7}. Το 2008, η ερευνητική ομάδα του P.A. Campochiaro παρουσιάζει τα αποτελέσματά της από την εφαρμογή του Ranibizumab για την ίδια πάθηση¹³², ενώ το 2010, η ίδια ομάδα δημοσιεύει τα εξαιρετικά αποτελέσματα της φάσης III της μεγάλης πολυνοσοκομειακής έρευνας BRAVO σχετικά με το ίδιο θέμα¹⁷⁷. Με τη μελέτη αυτή, η φαρμακευτική Εταιρεία Genentech (*Genentech Inc., South San Francisco, CA*) έλαβε τη διεθνή έγκριση για «νομικά κατοχυρωμένη» (“on-label”) χρήση του Ranibizumab (Lucentis®)

με τη μορφή των επαναλαμβανόμενων ενδοϋαλοειδικών εγχύσεων στα πλαίσια της αντιμετώπισης του οιδήματος της ωχράς που οφείλονταν σε κλαδική φλεβική αμφιβληστροειδική απόφραξη. Ακολούθησε, εκείνη την εποχή, αλλά και μεταγενέστερα, η δημοσίευση πολλών μελετών, 2^{ου} βαθμού επιστημονικής αξιοπιστίας, σχετικά με το ίδιο θέμα, με παρόμοια αποτελέσματα¹⁹⁷⁻²⁰⁸. Τα άκρως εντυπωσιακά θετικά αποτελέσματα όλων αυτών των μελετών, ήταν φυσικό να δημιουργήσουν σοβαρό ιατρικό δίλλημα για το αν τελικά η θεραπεία με την επαναλαμβανόμενη ενδοϋαλοειδική έγχυση αντι-VEGF παραγόντων, θα έπρεπε να καθιερωθεί σαν θεραπευτική προσέγγιση 1^{ης} επιλογής για την αντιμετώπιση του οιδήματος της ωχράς λόγω κλαδικής αμφιβληστροειδικής φλεβικής απόφραξης, θέτοντας πλέον σε 2^η μοίρα την μέχρι τότε εδραιωμένη διεθνώς αγωγή με ακτίνες laser.

Στη μελέτη BRAVO¹⁷⁷, η αποτελεσματικότητα του Ranibizumab συγκρίθηκε με τη χορήγηση «εικονικής αγωγής» (“sham”) επί ένα εξάμηνο και καταγράφηκαν οι διαφορές ανάμεσα σε δυο ομάδες οφθαλμών που ελάμβαναν δύο διαφορετικές δόσεις Ranibizumab (0,3 και 0,5 mg) συγκριτικά με την ομάδα μαρτύρων. Οι ενδοϋαλοειδικές εγχύσεις επαναλαμβάνονταν ανά μήνα καθ’ όλη τη διάρκεια του εξαμήνου (6 μηνιαίες συνεχείς εγχύσεις). Μετά τους πρώτους 3 μήνες, οι ασθενείς και των τριών ομάδων της μελέτης αντιμετωπίζονταν με εφαρμογή δίκην δικτύου φωτοπηξίας στην περιοχή της ωχράς, εφόσον οι αμφιβληστροειδικές αιμορραγίες είχαν απορροφηθεί επαρκώς, και δεν είχε διαπιστωθεί μέχρι τότε ικανοποιητική λειτουργική και ανατομική βελτίωση. Το ίδιο μπορούσε να γίνει τον 4^ο ή τον 5^ο μήνα σύμφωνα με τα ίδια κριτήρια. Τα λειτουργικά και ανατομικά αποτελέσματα στις δύο ομάδες του Ranibizumab ήταν εξαιρετικά. Στο τέλος του χρόνου παρακολούθησης, η μέση βελτίωση της BCVA και στις δύο ομάδες ήταν 3-4 γραμμές Snellen, συγκριτικά με τη βελτίωση στην ομάδα μαρτύρων που ήταν μόνο 1,5 γραμμή. Η BCVA ήταν ίση ή καλύτερη από 5/10 περίπου στο 65% των οφθαλμών των δύο ομάδων Ranibizumab συγκριτικά με το 42% των οφθαλμών της ομάδας μαρτύρων. Τέλος, η μέση μείωση του CFT ήταν περίπου 340 μm για τους οφθαλμούς των ομάδων Ranibizumab σε σύγκριση με 158 μm για τους οφθαλμούς της ομάδας μαρτύρων. Τα λειτουργικά και ανατομικά αποτελέσματα ήταν ελαφρώς καλύτερα στην ομάδα των οφθαλμών που ελάμβανε εγχύσεις Ranibizumab σε δόση 0,5 mg.

Η μελέτη BRAVO, παρά τα πολύ ενδιαφέροντα ευρήματά της, παρουσιάζει τα ακόλουθα, από πλευράς σχεδιασμού, μειονεκτήματα: Α) Μικρό χρόνο παρακολούθησης των ασθενών (6 μήνες). Β) Εφαρμογή 6 συνεχών μηνιαίων ενδοϋαλοειδικών εγχύσεων, ανεξάρτητα από το όποιο ενδιάμεσο, λειτουργικό ή/και ανατομικό, αποτέλεσμα. Γ) Σε όλες τις ομάδες των ασθενών (Ranibizumab και μαρτύρων) εφαρμόζονταν, μετά τον 3^ο μήνα, θεραπεία «διάσωσης» (“rescue treatment”) με ακτίνες laser τύπου δικτύου στην περιοχή της ωχράς, με βάση προκαθορισμένα κριτήρια. Η επιλογή αυτή αποτελεί, κατά τη γνώμη μας, σοβαρό ερευνητικό «σφάλμα» σχεδιασμού της μελέτης, αφού, σύμφωνα με τους ίδιους ερευνητές, περίπου το 19% των οφθαλμών των

δύο ομάδων Ranibizumab, και το 55% των οφθαλμών της ομάδας μαρτύρων έλαβε και αγωγή με ακτίνες laser. Με αυτό το δεδομένο, τα τελικά αποτελέσματα της μελέτης BRAVO δεν επιτρέπουν την εξαγωγή αξιόπιστων συμπερασμάτων για την πιθανή υπεροχή της ενδοϋαλοειδικής έγχυσης Ranibizumab, ως μονοθεραπείας, έναντι της εφαρμογής αγωγής με ακτίνες laser δίκην δικτύου στην περιοχή της ωχράς.

Η ίδια η ερευνητική ομάδα BRAVO, στη δημοσιευμένη εργασία της, παραδέχεται ότι η μελέτη δεν συνέκρινε πρακτικά την αποτελεσματικότητα των εγχύσεων Ranibizumab με αυτήν της εφαρμογής φωτοπηξίας με ακτίνες laser, γιατί, όπως λένε, «...αποτελούν πολύ διαφορετικούς τύπους θεραπείας» (“..because they are very different types of treatment”). Πιο συγκεκριμένα, αναφέρεται ότι «η αγωγή με laser δεν μπορεί να εφαρμοσθεί στο αρχικό διάστημα της πάθησης λόγω των υφισταμένων αμφιβληστροειδικών αιμορραγιών στη περιοχή της ωχράς». Επειδή, λοιπόν, «χρειάζονται αρκετοί μήνες για να απορροφηθούν επαρκώς οι αιμορραγίες, ώστε η αγωγή με ακτίνες laser να καταστεί λιγότερο επικίνδυνη, στο διάστημα αναμονής, ο πάσχων οφθαλμός μπορεί να έχει σοβαρό οίδημα, το οποίο να θέσει σε κίνδυνο (“compromise”) τα αμφιβληστροειδικά κύτταρα και να οδηγήσει σε μόνιμη έκπτωση της οπτικής οξύτητας με την πάροδο του χρόνου». Ωστόσο, οι ίδιοι ερευνητές παραδέχονται αμέσως μετά πως «η έκταση και ο χρόνος ανάπτυξης μόνιμης μείωσης της οπτικής οξύτητας λόγω οιδήματος είναι άγνωστα» (“...but the extent and timing of permanent vision loss from edema are unknown”). Ανεξάρτητα με το πόσο κανείς συμφωνεί ή όχι απόλυτα με αυτές τις σκέψεις, η διατύπωσή τους δεν αποτελούν ικανοποιητική απάντηση στο γιατί στη μελέτη BRAVO δεν συγκρίθηκε η μονοθεραπεία εγχύσεων Ranibizumab με την μέχρι τότε καθιερωμένη αγωγή των ακτίνων laser. Η καθυστέρηση στην εφαρμογή της laser θεραπείας ήταν ήδη από τον σχεδιασμό της BVOs^{91,100} δεδομένη, αλλά δεν αλλάζει τα θετικά αποτελέσματα της θεραπευτικής αυτής προσέγγισης για την αντιμετώπιση του οιδήματος της ωχράς λόγω κλαδικής φλεβικής αμφιβληστροειδικής απόφραξης.

Εκτός από τη μελέτη BRAVO, μέχρι σήμερα, έχουν δημοσιευθεί άλλες 11 εργασίες με πάνω από 20 περιστατικά σχετικά με την αποτελεσματικότητα του Ranibizumab στην αντιμετώπιση του οιδήματος της ωχράς λόγω κλαδικής φλεβικής αμφιβληστροειδικής απόφραξης. Από αυτές, μόνο σε 2, συγκρίνεται η αποτελεσματικότητα του Ranibizumab με αυτήν της εφαρμογής φωτοπηξίας με ακτίνες laser. Στη μία από τις δύο, οι Tan και συν.²⁰⁴ μελέτησαν 36 συνολικά οφθαλμούς για χρόνο παρακολούθησης ενός έτους. Οι οφθαλμοί χωρίστηκαν τυχαίοποιημένα (σχέση 1:1) στην ομάδα που έλαβε 6 συνεχείς μηνιαίες εγχύσεις Ranibizumab 0,5 mg και, στη συνέχεια, νέα ένεση «ανάλογα με τις ανάγκες» για άλλο ένα εξάμηνο, και σε αυτήν που έλαβε με τον ίδιο τρόπο έγχυση «εικονικού φαρμάκου» (“sham”). Και στις δύο ομάδες οφθαλμών, την 13^η ή/και την 25^η εβδομάδα, εφαρμόζονταν αγωγή με ακτίνες laser τύπου grid στην περιοχή της ωχράς, εφόσον πληρούντο προκαθορισμένα κριτήρια εφαρμογής. Είναι

φανερό, ότι το πρωτόκολλο της μελέτης είναι ακριβώς ίδιο με αυτό της μελέτης BRAVO, με τη διαφορά ότι ο χρόνος παρακολούθησης στη μελέτη αυτή είναι 1 έτος, αντί για 6 μήνες που ήταν στη BRAVO. Τα συμπεράσματά της έρευνας είναι παρόμοια με εκείνα της μελέτης BRAVO, ακόμη και για το 2^ο εξάμηνο παρακολούθησης. Ωστόσο, και για τη μελέτη αυτή, ισχύουν οι ίδιες ακριβώς επιφυλάξεις σχεδιασμού με εκείνες που αναφέρθηκαν πιο πάνω για τη μελέτη BRAVO, στις οποίες βέβαια εδώ πρέπει να προστεθεί και ο μικρός αριθμός μελετηθέντων οφθαλμών (18 οφθαλμοί σε κάθε ομάδα).

Η 2^η μελέτη είναι προς δημοσίευση στο περιοδικό *Acta Ophthalmologica* και αποτελεί προοπτική, τυχαιοποιημένη, πολυνοσοκομειακή έρευνα με το όνομα RABAMES²⁰⁷. Στη μελέτη συμμετείχαν 30 ασθενείς (30 οφθαλμοί) που χωρίστηκαν σε 3 ομάδες με σχέση 1:1:1 (10 οφθαλμοί σε κάθε ομάδα). Στην 1^η ομάδα γινόταν αγωγή με 3 μηνιαίες εγχύσεις Ranibizumab 0,5 mg, στη 2^η αγωγή με grid laser φωτοπηξία στην περιοχή της ωχράς, και στην 3^η συνδυασμένη θεραπεία με 3 μηνιαίες εγχύσεις Ranibizumab και grid laser φωτοπηξία. Μετά την ολοκλήρωση του τριμήνου, οι ασθενείς παρακολουθούνταν για άλλους 3 μήνες (τελικός χρόνος παρακολούθησης 6 μήνες). Τα συμπεράσματα της μελέτης ήταν ότι το Ranibizumab υπερέχει του grid laser από πλευράς λειτουργικής και ανατομικής αποτελεσματικότητας, ενώ η συνδυασμένη αγωγή δεν προσφέρει καλύτερα αποτελέσματα από τη μονοθεραπεία με Ranibizumab. Οι συγγραφείς επισημαίνουν ότι στο 2^ο τρίμηνο διαπίστωσαν βαθμιαία αύξηση του CFT στην ομάδα του Ranibizumab, η οποία πιστεύουν πως αποτελεί προοίμιο επερχόμενης λειτουργικής έκπτωσης, την οποίαν αποδίδουν στο ότι, βάσει πρωτοκόλλου, η έγχυση του Ranibizumab διακόπηκε πλήρως μετά τις 3 πρώτες μηνιαίες εγχύσεις. Η μελέτη είναι η μόνη έρευνα στη διεθνή βιβλιογραφία, η οποία συγκρίνει την αποτελεσματικότητα του Ranibizumab με αυτήν της εφαρμογής των ακτίνων laser για την αντιμετώπιση του οιδήματος της ωχράς λόγω κλαδικής φλεβικής αμφιβληστροειδικής απόφραξης. Τα βασικά μειονεκτήματά της RABAMES, είναι ο πολύ μικρός αριθμός μελετηθέντων οφθαλμών (μόνο 10 για κάθε μία από τις 3 ομάδες), ο μικρός χρόνος παρακολούθησης (μόνο 6 μήνες), και το γεγονός ότι μετά την 3^η έγχυση Ranibizumab δεν τέθηκε πρωτόκολλο επανάληψης των εγχύσεων «σύμφωνα με τις ανάγκες».

Σύμφωνα με τα πιο πάνω, η μελέτη μας αποτελεί τη 2^η διεθνώς, μετά τη RABAMES, στην οποίαν συγκρίνεται η αποτελεσματικότητα των επαναλαμβανομένων ενδοϋαλοειδικών εγχύσεων Ranibizumab με εκείνην της εφαρμογής laser φωτοπηξίας σύμφωνα με τα κριτήρια της BVOs^{91,100} για την αντιμετώπιση του οιδήματος της ωχράς λόγω απόφραξης κλάδου της κεντρικής φλέβας του αμφιβληστροειδούς. Η μελέτη μας όμως πλεονεκτεί της RABAMES, γιατί περιλαμβάνει τριπλάσιο αριθμό οφθαλμών ανά ομάδα (31 έναντι 10), έχει διπλάσιο χρόνο παρακολούθησης (1 έτος έναντι 6 μηνών), και, τέλος, γιατί μετά τις 3 πρώτες μηνιαίες εγχύσεις Ranibizumab, οι ασθενείς μας της ομάδας RNB έκαναν επανάληψη των εγχύσεων «σύμφωνα με τις ανάγκες» (Πίν. 7). Η ίδια τελευταία συλλογιστική ακολουθήθηκε και για τους οφθαλμούς

της ομάδας laser, στους οποίους γινόταν, μέχρι το τέλος του χρόνου παρακολούθησης, επανάληψη της φωτοπηξίας ανά τρίμηνο σύμφωνα με προκαθορισμένα κριτήρια.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματά μας, τόσο η φωτοπηξία με ακτίνες laser, όσο και η αγωγή με επαναλαμβανόμενες ενδοϋαλοειδικές εγχύσεις Ranibizumab αποδίδουν θετικά, λειτουργικά και ανατομικά, αποτελέσματα στην αντιμετώπιση του οιδήματος της ωχράς που οφείλεται σε κλαδική απόφραξη αμφιβληστροειδικής φλέβας. Τα αποτελέσματα αυτά είναι ήδη εμφανή από το 1^ο τρίμηνο εφαρμογής της θεραπευτικής αγωγής (Εικ. 37 και 40).

Η σύγκριση των δύο θεραπευτικών προσεγγίσεων μεταξύ τους καταδεικνύει ότι, τόσο η λειτουργική (Πίν. 11 και Εικ. 37-38), όσο και η ανατομική (Πίν. 12 και Εικ. 40-41), αποτελεσματικότητα του Ranibizumab υπερέρχει κατά πολύ εκείνης των ακτίνων laser καθ' όλη τη διάρκεια του ετήσιου χρόνου παρακολούθησης. Είναι χαρακτηριστικό, ότι στο τέλος του χρόνου παρακολούθησης, το 70% των οφθαλμών της ομάδας RNB είχε κερδίσει 3 ή περισσότερες γραμμές οπτικής οξύτητας Snellen, συγκριτικά με το 31% των οφθαλμών της ομάδας laser ($p = 0,0041$, δηλ. στατιστικά πολύ σημαντική διαφορά) (Εικ. 38). Επίσης, κατά τον ίδιο χρόνο, το 66,7% των οφθαλμών της ομάδας RNB παρουσίαζαν BCVA ίση ή καλύτερη από 6/10, συγκριτικά με το 31% των οφθαλμών της ομάδας laser ($p = 0,0092$, δηλ. στατιστικά πολύ σημαντική διαφορά) (Εικ. 39). Τέλος, στο τέλος του έτους, το 76,7% των οφθαλμών της ομάδας RNB παρουσίαζε φυσιολογικές τιμές CFT (μικρότερες από 300 μm), συγκριτικά με το 31% των οφθαλμών της ομάδας laser ($p = 0,0006$, δηλ. στατιστικά εξαιρετικά σημαντική διαφορά) (Εικ. 41).

Η μέση τιμή ("*mean*") του αριθμού των ενδοϋαλοειδικών εγχύσεων που έγιναν κατά τη διάρκεια του ετήσιου χρόνου παρακολούθησης στους ασθενείς της ομάδας RNB ήταν $6,61 \pm 1,91$, με μέσο όρο ("*median*") τις 7 εγχύσεις. Εκτός από έναν οφθαλμό, σε όλους τους άλλους χρειάστηκαν 1 ή περισσότερες επαναλήψεις των εγχύσεων μετά τις 3 πρώτες, υποχρεωτικές βάσει του πρωτοκόλλου, μηνιαίες εγχύσεις. Στους 9 μήνες εφαρμογής του RNB «σύμφωνα με τις ανάγκες», η μέση τιμή του αριθμού των ενδοϋαλοειδικών εγχύσεων που πραγματοποιήθηκαν ήταν $3,61 \pm 1,91$, με μέσο όρο τις 4 εγχύσεις (Εικ. 42). Στους ασθενείς της ομάδας laser, η μέση τιμή του αριθμού των συνεδριών φωτοπηξίας που διενεργήθηκαν ήταν $1,48 \pm 0,57$, με μέσο όρο τη 1 συνεδρία.

Με δεδομένο το γεγονός ότι η κλαδική απόφραξη αμφιβληστροειδικής φλέβας αποτελεί πάθηση, η οποία σε πολλές περιπτώσεις παρατείνεται πέραν του έτους, και σε μερικές, ακόμη και πέραν των δύο, ή/και τριών, ετών^{1,51,99,116,196}, τα αποτελέσματα της μελέτης μας, που είχε χρόνο παρακολούθησης ενός έτους, δεν πρέπει να θεωρούνται τελικά. Υπ' αυτήν την έννοια, απαιτούνται νέες μελέτες, με μακρύτερο χρόνο παρακολούθησης, για να δώσουν απάντηση στο ερώτημα, αν η υπεροχή του Ranibizumab έναντι της laser φωτοπηξίας δίκην δικτύου, η οποία πρέπει να θεωρείται δεδομένη κατά το 1^ο έτος εφαρμογής της θεραπευτικής αγωγής, εξακολουθεί να υπάρχει σε μακροπρόθεσμη βάση, και, επίσης, για το πόσες τελικά

επαναληπτικές εγχύσεις Ranibizumab κατά μέσο όρο απαιτούνται κατά το 2^ο ή/και το 3^ο έτος συνέχισης της θεραπευτικής αγωγής, ώστε να διατηρηθεί το ευνοϊκό για το Ranibizumab αποτέλεσμα.

Στη μελέτη μας εξετάσαμε επίσης το αν η αντι-VEGF αγωγή επηρεάζει ή όχι την ανάπτυξη παράπλευρης κυκλοφορίας (αγγείων “*collaterals*”) συγκριτικά με την αγωγή με ακτίνες laser σε ασθενείς με κλαδική απόφραξη αμφιβληστροειδικής φλέβας. Το θέμα αυτό προβληματίζει αρκετά τους οφθαλμιάτρους και αποτελεί αντικείμενο αντικρουόμενων συζητήσεων διεθνώς. Είναι γεγονός, πως αν αποδειχθεί αληθές ότι η αντι-VEGF αγωγή επιδρά ανασχετικά στην όσο το δυνατόν ταχύτερη ανάπτυξη της παράπλευρης κυκλοφορίας, αυτό πιθανότατα θα είχε ως αποτέλεσμα τη μακρόχρονη παράταση των αιμοδυναμικών διαταραχών της πάθησης, και, επομένως, το πέρασμά της σε χρόνια ενεργό φάση με υφέσεις και υποτροπές του κυστεοειδούς οιδήματος της ωχράς, ανάλογα με τη συχνότητα επανάληψης των ενδοϋαλοειδικών εγχύσεων. Έτσι, η εφαρμογή της αντι-VEGF αγωγής πιθανώς θα οδηγούσε σε χρόνια «εξάρτηση» του οιδήματος από τον αντι-VEGF παράγοντα, με αποτέλεσμα η ύφεση του οιδήματος να απαιτεί τη μακρόχρονη, ίσως και μόνιμη (;), επανάληψη των ενδοϋαλοειδικών εγχύσεων.

Οι αναφορές που υπάρχουν στη διεθνή βιβλιογραφία σχετικά με την ανάπτυξη παράπλευρης κυκλοφορίας σε οφθαλμούς με φλεβικές αμφιβληστροειδικές αποφράξεις που υποβάλλονταν σε ενδοϋαλοειδική έγχυση αντι-VEGF παραγόντων είναι πολύ περιορισμένες. Οι Ferrara και συν. δημοσίευσαν το 2007, τα αποτελέσματά τους από τη μελέτη 6 οφθαλμών, με απόφραξη της κεντρικής φλέβας του αμφιβληστροειδούς τους οποίους αντιμετώπισαν με πρώιμη έναρξη ενδοϋαλοειδικής έγχυσης Bevacizumab²¹⁵. Σε κανέναν από αυτούς δεν παρατηρήθηκε επί 1 έτος ανάπτυξη παράπλευρης κυκλοφορίας επί της οπτικής θηλής, δηλ. από το φλεβικό σκέλος της αμφιβληστροειδικής κυκλοφορίας στην φλεβική αποχέτευση του χοριοειδούς (“*retinociliary collaterals*”). Οι συγγραφείς αποδίδουν την έλλειψη ανάπτυξης παράπλευρων αγγείων επί της οπτικής θηλής, στα ευεργετικά ανατομικά αποτελέσματα που είχε η αγωγή με Bevacizumab στους μελετηθέντες οφθαλμούς, με αποτέλεσμα, κατά τη γνώμη τους, να μην είναι πλέον απαραίτητη η ανάπτυξη παράπλευρης κυκλοφορίας. Ανεξάρτητα από την όποια εξήγηση, πρέπει να αναφερθεί ότι ο αριθμός των οφθαλμών της μελέτης είναι πολύ μικρός για να εξαχθούν αξιόπιστα συμπεράσματα.

Πρόσφατα (2012), οι Hayreh και συν. μελέτησαν προοπτικά μεγάλο αριθμό οφθαλμών με απόφραξη της κεντρικής φλέβας του αμφιβληστροειδούς, αλλά και με ημικεντρική ή κλαδική φλεβική αμφιβληστροειδική απόφραξη⁵⁸. Όπως και οι Ferrara και συν.²¹⁵, έτσι και αυτοί σε αρκετούς από τους ασθενείς τους με απόφραξη της κεντρικής φλέβας δεν παρατήρησαν ανάπτυξη παράπλευρης κυκλοφορίας επί της οπτικής θηλής (“*retinociliary collaterals*”). Η εξήγηση που δίνουν, είναι ότι στις περιπτώσεις αυτές, υπάρχει μεν φλεβική παράπλευρη κυκλοφορία, αλλά εντοπίζεται στις βαθύτερες στιβάδες της κεφαλής του οπτικού νεύρου, και,

επομένως, δεν είναι εμφανής οφθαλμοσκοπικά επί της οπτικής θηλής. Σε κάθε περίπτωση, η παθογένεση και η φυσική πορεία της απόφραξης της κεντρικής φλέβας του αμφιβληστροειδούς διαφέρει από αυτήν της κλαδικής φλεβικής αμφιβληστροειδικής απόφραξης, και, επομένως, τα αποτελέσματα των πιο πάνω μελετών, δεν μπορεί να θεωρηθούν ότι σχετίζονται με τα δικά μας που αφορούν αποκλειστικά οφθαλμούς με κλαδική απόφραξη αμφιβληστροειδικής φλέβας.

Σύμφωνα με τα δεδομένα που έχουμε από τη διεθνή βιβλιογραφία, η μελέτη μας αποτελεί την 1^η που εξέτασε την πιθανότητα και το χρόνο ανάπτυξης παράπλευρης κυκλοφορίας σε ασθενείς με κλαδική απόφραξη αμφιβληστροειδικής φλέβας που υποβάλλονταν σε αντι-VEGF αγωγή με επαναλαμβανόμενες ενδοϋαλοειδικές εγχύσεις Ranibizumab, συγκριτικά με ασθενείς στους οποίους εφαρμόζονταν αγωγή με ακτίνες laser δίκην δικτύου στην περιοχή της ωχράς. Μέρος των αποτελεσμάτων μας σχετικά με το θέμα αυτό έχει αποσταλεί και είναι προς δημοσίευση σε οφθαλμολογικό περιοδικό του PubMed²⁰⁸. Τα πλήρη αποτελέσματά μας, που παρουσιάζονται εδώ, καταδεικνύουν ότι, στο τέλος του χρόνου παρακολούθησης, δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες της μελέτης σχετικά με τον αριθμό των οφθαλμών που ανέπτυξαν παράπλευρη κυκλοφορία ή το χρόνο ανάπτυξής της (Πίν. 13). Πιο συγκεκριμένα, παράπλευρα αγγεία παρουσίαζε το 61,3% των οφθαλμών της ομάδας RNB, σε σχέση με το 67,7% των οφθαλμών της ομάδας laser ($p = 0,7911$, δηλ. στατιστικά μη σημαντική διαφορά). Επίσης, η μέση τιμή του χρόνου ανάπτυξης των παράπλευρων αγγείων ήταν $5,903 \pm 2,39$ μήνες για τους οφθαλμούς της ομάδας RNB, συγκριτικά με $6,194 \pm 2,89$ μήνες για τους οφθαλμούς της ομάδας laser ($p = 0,8257$, δηλ. στατιστικά μη σημαντική διαφορά), με μέσο όρο (“median”) 6 μήνες και για τις δύο ομάδες οφθαλμών.

Ο χρόνος ανάπτυξης της παράπλευρης κυκλοφορίας στους οφθαλμούς της μελέτης μας δεν μπορεί να θεωρηθεί απόλυτα ακριβής. Ο έλεγχος για την παρουσία παράπλευρων αγγείων γινόταν κατά την είσοδο του ασθενούς στη μελέτη, και, στη συνέχεια, στο τέλος του 3^{ου}, 6^{ου}, 9^{ου} και 12^{ου} μηνός, οπότε οι ασθενείς, σύμφωνα με το πρωτόκολλο εξέτασης, υποβάλλονταν σε FA. Συνεπώς, δεν υπάρχουν εκτιμήσεις για τους ενδιάμεσους χρόνους παρακολούθησης (1^ο, 2^ο, 4^ο, 5^ο, 7^ο, 8^ο, 10^ο, και 11^ο μήνα παρακολούθησης). Το γεγονός αυτό, επηρεάζει ελαφρά την ακρίβεια της αναφερόμενης μέσης τιμής (“mean”), και ιδίως του μέσου όρου (“median”), του χρόνου ανάπτυξης της παράπλευρης κυκλοφορίας.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Με βάση τα αποτελέσματα της μελέτης μας που αναφέρθηκαν πιο πάνω, εξάγονται τα ακόλουθα συμπεράσματα:

- ◆ Τόσο η αγωγή με επαναλαμβανόμενες ενδοϋαλοειδικές εγχύσεις Ranibizumab, όσο και η εφαρμογή φωτοπηξίας με ακτίνες laser τύπου δικτύου στην περιοχή της ωχράς, έχουν θετικά, λειτουργικά και ανατομικά, αποτελέσματα για την αντιμετώπιση του οιδήματος της ωχράς που οφείλεται σε κλαδική φλεβική αμφιβληστροειδική απόφραξη.
- ◆ Τα θετικά αποτελέσματα και των δύο θεραπευτικών προσεγγίσεων είναι εμφανή πρώιμα (ήδη από το 1^ο τρίμηνο της εφαρμογής τους).
- ◆ Η μελέτη μας είναι η 2^η διεθνώς, στην οποία συγκρίνεται η αποτελεσματικότητα των δύο αυτών θεραπευτικών μεθόδων. Ωστόσο, πλεονεκτεί της 1^{ης} δημοσιευθείσας, γιατί περιλαμβάνει πολύ μεγαλύτερο αριθμό οφθαλμών (υπερτριπλάσιο ανά ομάδα), έχει μακρύτερο χρόνο παρακολούθησης (1 έτος έναντι 6 μηνών), και τέλος, γιατί μετά τις 3 πρώτες, υποχρεωτικές βάσει του πρωτοκόλλου και των 2 μελετών, μηνιαίες εγχύσεις Ranibizumab, οι ασθενείς μας δεν έτιθεντο για άλλους 3 μήνες απλώς σε παρακολούθηση, όπως γινόταν στην άλλη μελέτη, αλλά έκαναν επί 9 μήνες επανάληψη των εγχύσεων «σύμφωνα με τις ανάγκες».
- ◆ Από αποτελέσματά μας και τη συγκριτική μελέτη των δυο θεραπευτικών προσεγγίσεων, προκύπτει ότι η επαναλαμβανόμενη ενδοϋαλοειδική έγχυση Ranibizumab υπερέχει κατά πολύ, λειτουργικά και ανατομικά, σε αποτελεσματικότητα συγκριτικά με την εφαρμογή των ακτίνων laser, καθ' όλη τη διάρκεια του 1^{ου} έτους από την έναρξη τους.
- ◆ Ο μέσος όρος (*median*) του αριθμού των ενδοϋαλοειδικών εγχύσεων Ranibizumab κατά τη διάρκεια του 1^{ου} έτους θεραπείας είναι 7, εκ των οποίων, κατά μέσο όρο (*median*) οι 4 γίνονται στο χρονικό διάστημα των 9 μηνών, μετά τους πρώτους 3 μήνες, εφαρμογής των εγχύσεων «σύμφωνα με τις ανάγκες».
- ◆ Η εφαρμογή της αντι-VEGF αγωγής με ενδοϋαλοειδικές εγχύσεις Ranibizumab δεν επηρεάζει την ανάπτυξη παράπλευρης κυκλοφορίας στους οφθαλμούς με κλαδική απόφραξη αμφιβληστροειδικής φλέβας, αριθμητικά και χρονικά. Το θέμα αυτό εξετάζεται για 1^η φορά διεθνώς στη μελέτη μας, τμήμα της οποίας έχει αποσταλεί και βρίσκεται υπό δημοσίευση σε οφθαλμολογικό περιοδικό του PubMed.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Λαδάς ΙΔ: Κλαδική απόφραξη αμφιβληστροειδικής φλέβας. Στο Λαδάς ΙΔ (εκδ): Αγγειακές παθήσεις αμφιβληστροειδούς. Ιατρικές εκδόσεις ΠΧ Πασχαλίδης, Αθήνα, σελ. 251-73, 2005.
2. Gerhard K. Lang: Οφθαλμολογία-συνοπτικό εγχειρίδιο, pp 293-298.
3. Apple DJ, Rabb MF: Clinicopathologic correlation of ocular diseases; A text and stereoscopic Atlas. Ed 2, CV Mosby, St Louis, 1978, pp 246-362.
4. 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.
5. Hogan MJ, Alvarado JA, Weddell JE: Histopathology of the Human Eye. WB Saunders, Philadelphia, 1971, pp 405-98.
6. Jakobiec FA: Ocular Anatomy, embryology and teratology. Harper& Row, New York, 1982, pp 24-26.
7. Kolb H: The Architecture of functional neural circuits in the vertebrate retina (The Proctor Lecture). Invest Ophthalmol Vis Sci: 35:2385, 1994.
8. Werblin F: Synaptic Connections, receptive fields, and pattern of activity formed at each cellular level from photoreceptors to ganglion cells (The Friedenwald lecture). Invest Ophthalmol Vis Sci: 32:459, 1991.
9. Hageman GS, Marmor MF, Yao X-Y, Johnson LV: The interphotoreceptor matrix mediates primate retinal adhesion. Arch.Ophthalmol 113:655, 1995.
10. Marmor MF: The retinal pigment epithelium. In Yanoff M, Duker JS (eds) Ophthalmology. CV Mosby, London, 1999, pp 8:2.1-4.
11. Spitzas M: The fine Structure of the chorioretinal border tissues in the adult human eye. Adv Ophthalmol 28:78, 1974.
12. Spitzas M, Hogan MJ: Outer segments of photoreceptors and the retina pigment epithelium. Interrelationship in the human eye. Arch Ophthalmol 84:810, 1970.
13. Zinn Km, Benjamin-Henkind JV: Anatomy of the human retinal pigment epithelium. Cambridge, Harvard University Press, 1979, pp 3-31.
14. Cuhna-Vaz J: The blood-ocular barriers. Surv Ophthalmol 23:279, 1979.
15. Loewenstein A, Green WR: Retina histology. In Guyer DR, Yannuzzi LA, Chang S, et al (eds): Retina-Vitreous-Macula. Vol 1, WB Saunders, Philadelphia, 1999, pp 1-20.
16. Weiter JJ, Shiyong R: Retinal and choroidal circulation. In Yanoff M, Duker JS (eds): Ophthalmology. CV Mosby, London, 1999, pp 8:3.1-4.
17. Hayreh SS: The ophthalmic artery; Part III: Branches. Br J Ophthalmol 46:212, 1962.
18. Harris A, Bingaman DP, Ciulla TA, Martin BJ: Retinal and Choroidal blood flow in health and disease. In Ryan SJ (ed): Retina. Ed3, Vol 1, CV Mosby, St Luis, 2001, pp 68-88.

19. Pournaras CJ, Donati G: Retinal and choroidal circulation. In Gragoudas Es, D'Amico DJ (eds): Principles and practice of ophthalmology, Ed 2, Vol 3, WB Saunders, Philadelphia, 2000, pp 1804-19.
20. Hayreh SS: The cilio-retinal arteries. *Br J Ophthalmol* 47:71, 1963.
21. 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.
22. Butner RW, McPherson AR: Adverse reactions in intravenous fluorescein angiography. *Am Ophthalmol* 15:1084, 1983.
23. Mandava N. Guyer DR, Yannuzzi LA, et al: Principles of fluorescein angiography. In Guyer DR, Yanuzzi LA, Chang, et al (eds): *Retina-Vitreous- Macula*, Vol 1, WB Saunders, Philadelphia, 1999, pp 29-38.
24. Pacinariu RI: Low incidence of side effects following intravenous fluorescein angiography. *Ann Ophthalmol* 14:32, 1982.
25. Yannuzzi LA, Rohrer KT, Tindel LJ et al: Fluorescein angiography complication survey. *Ophthalmology* 93:611, 1986.
26. Flower RW: Infrared absorption angiography of the choroid and some observations on the effects of high intraocular pressures. *Am J Ophthalmol* 74:600, 1972.
27. Hochheimer BF: Angiography of the retina with indocyanine green. *Arch Ophthalmol* 86:564, 1971.
28. Kogure K, Choromokos E: Infrared absorption angiography. *J Appl Physiol* 26:154, 1969.
29. Fox IJ, Wodd EH: Applications of dilution curves recorded from the right side of the heart or venous circulation with the aid of a new indicator dye. *Mayo Clin Proc* 32:541, 1957.
30. http://imsibiz.com/us/en/imsi/blog/article/20120203_ir_dyes/default.htm
31. Baker KJ: Binding of sulfobromophthalein (BSP) sodium and indocyanine green (ICG) by α 1-lipoproteins. *Proc Soc Exp Biol Med* 122:957, 1996.
32. Gorescy CA: Initial distribution and rate of uptakes of sulfobromophthalein in the liver. *Am J Physiol* 207:13, 1964.
33. Geeraets. WJ, Berry ER: Ocular spectral characteristics as related to hazards from lasers and other light sources. *Am J ophthalmol* 66:15, 1968.
34. Kettener SG, Wiengand BD: Hepatic clearance of indocyanine green. *Clin Res* 7: 289, 1959.
35. Yannuzzi LA: Indocyanine green angiography. In: Richard G(ed). *Fluorescein and ICG Angiography*. Ed 2, Thieme, New York, 1998, pp 45-66.
36. Bischoff PM, Flower RW: Ten years' experience with choroidal angiography using indocyanine dye: a new routine examination or an epilogue. *Doc Ophthalmol* 60:235, 1985.
37. Hope-Rose M, Yannuzzi LA, Gragoudas ES, et al: Adverse reactions due to indocyanine green. *Ophthalmology* 101:529, 1994.

38. Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al: Optical coherence tomography. *Science* 254:1178, 1991.
39. Hee MR, Izat JA, Swanson EA, et al: Optical tomography of the human retina. *Arch Ophthalmol* 113:326, 1995.
40. Chauhan DS, Marshall J: The interpretation of optical coherence tomography images of the retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 40, 2332, 1999.
41. Schmitt JM, Knuttel A, Yadlowsky M, et al: Optical coherence tomography of a dense tissue: statistics of attenuation and backscattering. *Phys Med Biol* 42:1427, 1994.
42. Geeraets WJ, Williams DC: The relative absorption of thermal energy in retina and choroid. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1: 340, 1962.
43. Wolbarsht ML, Walsh AW, George G: Melanin; a unique biological absorber. *Appl Optics* 20: 2184, 1981.
44. Puliafito CA, Hee MR, Lin CP, et al: Imaging of macular diseases with optical coherence tomography. *Ophthalmology* 102:217, 1995.
45. Drexler W, Sattmann H, Hermann B, et al: Enhanced visualization of macular pathology with the use of ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 121: 695, 2003.
46. Patterson MS et al: The propagation of optical radiation in tissue. *Models of radiation transport and their application. Lasers Med Sci* 1991; 6:155.
47. Muscat S, Parks S, Kemp E, et al: Repeatability and reproducibility of macular thickness measurements with the Humphrey OCT system. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 43:490, 2002.
48. Hee MR, Puliafito CA, Wong C, et al: Quantitative assessment of macular edema with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 113:1019, 1995.
49. Horio N, Kachi S, Hori K, et al: Progressive change of optical coherence tomography scans in retinal degeneration slow mice. *Arch Ophthalmol* 119: 1329, 2001.
50. Schuman JS, Hee MR, Puliafito CA, et al: Quantification of nerve fibre layer thickness in normal and glaucomatous eyes using optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 113:586, 1995.
51. Fekrat S, Finkelstein D: Branch retinal vein occlusion. *In* Schachat AP (ed): *Medical retina. In* Ryan SJ: *Retina. Vol II*, CV Mosby, St Louis, pp 1376-81, 200
52. Finkelstein D: Branch and retinal vein occlusions. *In* Freeman WR (ed): *Practical atlas of the retinal disease and Therapy. Raven Press, New York, 1993, pp 143-153.*
53. Finkelstein D, Clarkson JG, Branch Vein Occlusion Study group: Branch and Central retinal vein occlusions. *In* American Academy of Ophthalmology. (ed): *Focal Points: Clinical Modules for ophthalmologists. 1987, Vol V, Module 12.*
54. Joffe L, Goldberg RE, Magargal LE, et al: Macular branch vein occlusion. *Ophthalmology* 87-91, 1980.
55. Orth DH, Patz A: Retinal Branch Vein Occlusion. *Surv Ophthalmol* 22:357, 1978.

56. Snelling JB, Nisbet RM: Retinal branch vein occlusion. *Ann Ophthalmol* 13:1273, 1981.
57. Weinber DV: Venous occlusive diseases of the retina. 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 1887-900.
58. Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky PA: Retinal vein occlusion and optic disk. *Retina* 32:2108-18, 2011.
59. Dithmar S, Hansen LL, Holz FG: Retinal Vein Occlusions. *Ophthalmology* 100:561-77, 2003.
60. Klein R, Moss SE, Meuer SM, et al: The 15-year cumulative incidence of retinal vein occlusion: The Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol* 126:513-8, 2008.
61. The Eye Disease Case Control Study Group: Risk factors for Branch Retinal Vein Occlusion. *Am J Ophthalmol* 116:286-296, 1993.
62. Archer DB: Natural course of retinal branch vein occlusion. *Trans Ophthalmol Soc UK* 94:623, 1974.
63. Klien BA, Olwin JH: A survey of the pathogenesis of the retinal venous occlusion, emphasis upon choice of the therapy and an analysis of the therapeutic results in fifty-three patients. *AMA Arch Ophthalmol*. 56:207-247, 1956.
64. Michels RG, Gass JDM: The Natural course of retinal branch vein obstruction. *Trans Am Acad Ophthalmol Otorinol* 78:OP166, 1974.
65. Λαδάς ΙΔ, Δημητριάδης Ε, Ζέντελης Μ, και συν.: Συστηματικές παθήσεις και οφθαλμολογικές διαταραχές ως προδιαθεσικοί παράγοντες απόφραξης αμφιβληστροειδικής φλέβας. *ΔΕΟΕ 63 (Παράρτ):* 80, 1993.
66. Inglesev J: Thrombophilia ; a feature of importance in retinal thrombosis? *Acta Ophthalmol Scand* 77:619; 1999.
67. Alice DMA, Abrams CMS: Activated protein C resistance factor V Leiden and retinal vessel occlusion. *Retina* 18:297, 1998.
68. Andrew KV, Samara MM: Screening for resistance to activated protein C and the mutant gene for factor V:Q506 in patients with central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 124:673, 1997.
69. Simioni P, Prandoni P, Lensing AWA, et al: The risk of recurrent venous thromboembolism in Patients with an Arg506-Gln mutation in the gene for factor V (factor V Leiden). *N Engl J Med* 336:399, 1997.
70. Asherson RA, Merry P, Acheson JF, et al: Antiphospholipid antibodies; a risk factor for occlusive ocular vascular disease in systemic lupus erythematosus and the "primary" antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 48:358, 1989.

71. Glacet-Bernard A, Bayani N, Chretien P, et al: Antiphospholipid antibodies in retinal vascular occlusion; A prospective study of 75 patients. *Arch Ophthalmol* 112:790, 1994.
72. Kleiner RC, Najarian LV, Schatten S, et al: Vaso-occlusive retinopathy associated with antiphospholipid antibodies (lupus anticoagulant retinopathy). *Ophthalmology* 96:896, 1989.
73. Levine SR, Crofts JW, Lesser GR, et al: Visual symptoms associated with the presence of lupus anticoagulant. *Ophthalmology* 95:686, 1988.
74. Pulido JS, Ward LM, Fisherman GA, et al: Antiphospholipid antibodies associated with retinal vascular disease. *Retina* 7:215, 1987.
75. Snyers B, Lambert M, Hardy JP, et al: Retinal and choroidal vaso-occlusive disease in systemic lupus erythematosus associated with antiphospholipid antibodies. *Retina* 10:255, 1991.
76. Bertram B, Remky A, Arend O, et al: Protein S, protein C and antithrombin, III in acute ocular occlusive disease. *Ger J Ophthalmol* 4:332, 1995.
77. Frangieh GT, Green WR, Barraquer-Somers E, et al: Histopathologic study of nine retinal vein occlusions. *Arch Ophthalmol* 100:1132, 1982.
78. Eye Disease Case Control Study Group: Risk Factor for Branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 116:286, 1993.
79. Hayer SS, Zimmermann MMB, Podhasky P: Incidence of Various types of retinal vein occlusion and their recurrence in demographic characteristics. *Am J Ophthalmol* 117:429, 1994.
80. Kanski: *Clinical Ophthalmology*, Elsevier ed. 6th edition, 2007, pp. 584-588.
81. Zhao J, Sastry SM, Sperduto RD, et al: The Eye control Disease case-control study group; Arteriovenous crossing patterns in Branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 100:423, 1993.
82. Hayreh SS, Hayreh MS: Hemi-central retinal vein occlusion: pathogenesis, clinical features, and natural history. *Arch Ophthalmol* 98:1600, 1980.
83. Kohner EM, Dollery CT, Shakib M, et al. Experimental retinal branch vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 1970;69:778-825.
84. Hamilton AM, Kohner EM, Rosen D, et al. Experimental retinal branch vein occlusion in rhesus monkeys. I. Clinical Appearances: *Br J Ophthalmol* 1979; 63:377-87.
85. Finkelstein D: Retinal vein occlusion. *In* Yannuzzi LA (ed): *Laser photocoagulation of the macula*. JB Lippincott, Philadelphia, 1989, pp 85-89.
86. Kanski: *Signs in Ophthalmology: Causes and differential diagnosis*. Mosby Elsevier ed., 1st ed., 2010.
87. Henkind P, Wise GN. Retinal neovascularization, collaterals, and vascular shunts. *Br J Ophthalmol* 1974; 58:413-22.

88. Bovino JA, Kelly JT, Marcus DF: Intraretinal hemorrhages in cystoid macular edema. *Arch Ophthalmol* 102:1151, 1984.
89. Hamilton AM, Kohner EM, Rosen D, et al. Experimental retinal branch vein occlusion in rhesus monkeys. I. Clinical Appearances: *Br J Ophthalmol* 1979; 63:377-87.
90. Wallow IHL, Danis RP, Bindley C, Neider M. Cystoid macular degeneration in experimental branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 1988; 95:1371-9.
91. Branch Vein Occlusion Study Group: Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 98:271, 1984.
92. Gutman FA, Zegarra H: The natural course of temporal retinal vein occlusion. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 78: OP 178, 1974.
93. Clemmet RS, Kohner EM, Hamilton AM: The visual prognosis in branch retinal vein occlusion. *Trans Ophthalmol Soc UK* 93:523, 1973.
94. Majji AB, Janarthanan M, Bopt A: A case-control study; Significance of refractive status in Branch retinal vein occlusion. *Retina* 17:200, 1997.
95. Gutman FA. Macular edema in branch retinal vein occlusion: prognosis and management. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1977; 83 (3Pt 1): 488-95.
96. Gass JDM : stereoscopic atlas of macular diseases: Diagnosis and treatment. Ed 4, CV Mosby, St Louis, 1997, pp: 478-90 & 556-63.
97. Regenbogen L, Gobel V, Feiler-Ofry V, et al: Retinal breaks secondary to retinal vascular accidents. *Am J Ophthalmol* 84:187, 1997.
98. Trempe CL, Takahashi M, Topilow HW: Vitreous changes in retinal branch vein occlusion. *Ophthalmology* 88:681, 1981.
99. Apostolopoulos M, Koutsandrea C, Chatzoulis D, et al: Late complications in branch retinal vein occlusion. *Int Ophthalmol Clin* 19:281-6, 1996.
100. Branch Vein Occlusion Study Group: Argon laser scatter photocoagulation for prevention of neovascularization and vitreous hemorrhage in branch vein occlusion. A randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 14:34-41, 1984.
101. Finkelstein D, Clark J, Diddie K, et al: Branch vein occlusion: retinal neovascularization outside the involved segment. *Ophthalmology* 89:1375, 1982.
102. Magargal LE, Brown GC, Augsburger JJ, et al: Neovascular glaucoma following branch retinal vein obstruction. *Glaucoma* 3:333, 1981.
103. Shilling JS, Kohner EM: New vessel formation in retinal branch vein occlusion *Br J Ophthalmol* 60:810, 1976.
104. Hayreh SS, Rojas P, Podhajsky P, et al: Ocular neovascularization with retinal vascular occlusion-III. Incidence of ocular neovascularization with retinal vein occlusion. *Ophthalmology*, 90(5): 488-506, 1983.
105. Joondeph HC, Goldberg MF: Rhegmatogenous retinal detachment after tributary retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 80:253, 1975.

106. Gass JDM, Anderson DR, Davis EB: A clinical, fluorescein angiographic, and electron microscopic correlation of cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol* 100: 82, 1985.
107. Shahidi M, Ogura Y, Blair NP, et al: Retinal thickness analysis for quantitative assessment of diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 109:1115, 1991.
108. Im CY, Lee SY, Kwon OW: Collateral vessels in branch retinal vein occlusion. *Korean J Ophthalmol*. 2002; 16:82–87.
109. Finkenstein D: Argon laser photocoagulation for macular edema in Branch vein occlusion. *Ophthalmology* 93:975, 1986.
110. Nussenblatt RB, Kaufman SC, Palestine AG, et al : Macular thickening and visual acuity. Measurement in patients with cystoids macular edema. *Ophthalmology* 94:1134, 1987.
111. Neurauer A, Priglinger A, Ullrich S, et al: Comparison of foveal thickness measured with retinal thickness analyzer and optical coherence tomography. *Retina* 21: 596, 2001.
112. Spaide RF, Lee JK, Klancnik JM, et al: Optical coherence tomography of branch retinal vein occlusion. *Retina* 23:343, 2003.
113. Sanborn GE, Magargal LE: Venous macroaneurysm associated with branch retinal vein obstruction. *Ann Ophthalmol* 16:464, 1984.
114. Schulman J, Jampol LM, Goldberg MF: Large capillary aneurysm secondary to retinal venous obstruction. *Br J Ophthalmol* 65:36, 1981.
115. Takeda M, Kimura S: Large Capillary aneurysms secondary to retinal branch vein occlusion. *Jpn J Clin Ophthalmol* 36:315, 1982.
116. Rehak J, Rehak M: Branch Retinal Vein Occlusion: Pathogenesis, Visual Prognosis, and Treatment Modalities. *Current Eye Research*, 33:111-131, 2008.
117. Chen HC, Wiek J, Gupta A, Luckie A, Kohner EM. Effect of isovolaemic haemodilution on visual outcome in branch retinal vein occlusion. *BR J Ophthalmol*. 1998; 82:162-167
118. Poupard P, Eledjam JJ, Dupeyron G, et al. Role of acute normovolemic hemodilution in treating retinal venous occlusions. *Ann Fr Anesth REanim* 1986; 5:229-233.
119. Thompson JT. Cataract formation and other complications of intravitreal triamcinolone for macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2006; 141:629-637.
120. Moisseiev E, Goldstein M, Waisbourd M, et al: Long-term Evaluation of Patients treated with Dexamethasone Intravitreal Implant for Macular Edema Due to Retinal Vein Occlusion. *Eye* 2013; 27(1):65-71.
121. SCORE Study Research Group: A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone standard care to treat vision loss associated with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: The Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) Study Report 6. *Arch Ophthalmol* 127:1115-28, 2009.

122. Stoffelns BM, Kramann C, Schoepfer K: Arteriovenous crossing sheathotomy in branch retinal vein occlusion. *Klin Monbl Augenheilkd* 226(4):310-4, 2009.
123. Yamane S, Kamei M, Sakimoto S, et al: Matched control study of visual outcomes after arteriovenous **sheathotomy** for branch retinal vein occlusion. *Clin Ophthalmol.* 26;8:471-6, 2014.
124. Muqit MM, Saidkasimova S, Keating D, et al: Long-term study of vascular perfusion effects following arteriovenous **sheathotomy** for branch retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol* 88(3):e57-65, 2010.
125. Peyman GA, Spitzas M, Straatsma BR: Peroxidase diffusion in the normal and photoagulated retina. *Invest Ophthalmol* 10:181, 1971.
126. Bresnik GH :Diabetic macular edema; a review. *Ophthalmology* 93:989, 1986.
127. Wilson DJ, Finkelstein D, Quigley HA, et al: Macular grid photocoagulation: an experimental study on the primate retina. *Arch Ophthalmol* 106:100, 1988.
128. Pournaras C, Tsacopoulos M, Strommer K, et al: Experimental retinal branch vein occlusion in miniature pigs induces local tissue hypoxia and vasoproliferative microangiopathy. *Ophthalmology* 97:1321-8, 1990.
129. Pournaras CJ, Tsacopoulos M, Strommer K, et al: Scatter photocoagulation restores tissue hypoxia in experimental vasoproliferative microangiopathy in miniature pigs. *Ophthalmology* 97:1329-33, 1990.
130. Nguyen QD, Shah SM, Van Anden E, et al: Supplemental oxygen improves diabetic macular edema: A pilot study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 45:617-24, 2003.
131. Noma H, Funatsu H, Yamasaki M, et al: Pathogenesis of macular edema with branch retinal vein occlusion and intraocular levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6. *Am J Ophthalmol* 140:256-61, 2005.
132. Campochiaro PA, Hafiz G, Shah SM, et al: Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions: Implication of VEGF as a critical stimulator. *Mol Ther* 16:791-9, 2008.
133. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, et al: Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med* 331:1480-7, 1994.
134. Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM, et al: Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science* 1983; 219:983-85.
135. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J : The Biology of VEGF and its receptors. *Nature Med* 2003; 9(6): 669-76.
136. Takahashi H, Shibuya M: The Vascular endothelial growth factor (VEGF)/ VEGF receptor system and its role under physiological and pathological conditions. *Cli Sci (Lond)* 2005; 109:227-241.

137. Achen M et al: Vascular endothelial growth factor D (VEGF-D) is a ligand for the tyrosine kinases VEGF receptor 2 (Flk1) and VEGF receptor 3 (Flt4). *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* 95:548-553, 1998.
138. Houck KA, Ferrara N, Winer J, Cachianes G, Li B, Leung DW: The vascular endothelial growth factor family: identification of a fourth molecular species and characterization of alternative splicing of RNA. *Mol. Endocrinol.* 5:1806-1814, 1991.
139. Claesson-Welsh, L: VEGF-B taken to our hearts: Specific effect of VEGF-B in myocardial ischemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 28(9):1575–1576, 2008.
140. Cao Y: Positive and negative modulation of angiogenesis by VEGFR1 ligands. *Sci Signal* 24;2(59):1-11, 2009.
141. Li Y, Zhang F, Nagai N, et al: VEGF-B inhibits apoptosis via VEGFR-1-mediated suppression of the expression of BH3-only protein genes in mice and rats. *J Clin Invest* 118:913-23, 2008.
142. Takahashi H, Shibuya M: The Vascular endothelial growth factor (VEGF)/ VEGF receptor system and its role under physiological and pathological conditions. *Cli Sci (Lond)* 2005; 109:227-241.
143. Ferrara N. The Biology of Vascular Endothelial Growth Factor. *Endocrine Reviews* 1997; 18(1):4-25.
144. Mattei MG, Borg JP, Rosnet O, et al: Assignment of vascular endothelial growth factor (VEGF) and placenta growth factor (PLGF) genes to human chromosome 6p12-p21 and 14q24-q31 regions, respectively. *Genomics* 32 (1):168–9, 1996.
145. Bardwick PA, Zvaifler NJ, Gill GN, et al: Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein, and skin changes: the POEMS syndrome. Report on two cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 59(4):311-22, 1980.
146. Adamis Anthony P., Shima David T.: The role of vascular endothelial growth factor in ocular health and disease. *Retina* 25:111-118, 2005.
147. Gilbert RE, Vranes D, Berka JL, Kelly DJ, Cox A, Wu LL, Stacker SA, Cooper ME: Vascular endothelial growth factor and its receptors in control and diabetic rat eyes. *Lab Invest* 78:1017-1027, 1998.
148. Watanabe D, Suzuma K, Suzuma I, et al: Vitreous levels of angiopoietin 2 and vascular endothelial growth factor in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 139 (3):476-81, 2005.
149. Aiello LP: Vascular endothelial growth factor, 20th-century mechanisms, 21st-century therapies. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 38:1647-1652.
150. Tischer E, Mitchell R, Hartman T, Silva M, Gospodarowicz D, Fiddes JC, Abraham JA: The human gene for vascular endothelial growth factor. Multiple protein forms are encoded through alternative exon splicing. *J. Biol. Chem.* 266:11947-11954, 1991.
151. Alon T, Hemo I, Itin A, et al: Vascular endothelial growth factor acts as a survival factor for newly formed retinal vessels and has implications for retinopathy of prematurity. *Nat. Med.* 1: 1024-1028, 1995.

152. Rotsos T, Moschos M: Cystoid Macular Edema. *Clin Ophthalmol* 2(4):919-30, 2008.
153. Michels S, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, et al: Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration twelve-week results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophthalmology* 112(6):1035-47, 2005.
154. Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA: Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 36(4):331-5, 2005.
155. Barak Y, Heroman WJ, Tezel TH: The Past, Present, and Future of Exudative Age-Related Macular Degeneration Treatment. *Middle East Afr J Ophthalmol* 19(1): 43-51, 2012.
156. Schmid-Kubista KE, Krebs I, Gruenberger B, et al: Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for exudative neovascular age-related macular degeneration. The BEAT-AMD-Study: *Br J Ophthalmol* 2009; 93: 914-919.
157. Heiduschka P, Fietz H, Hofmeister S, et al: Penetration of Bevacizumab through the retina after intravitreal injection in the monkey. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 48: 2814-23, 2007.
158. Arevalo JF, Sanchez JG, Wu L, et al: Primary intravitreal bevacizumab for diffuse diabetic macular edema: the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 24 months. *Ophthalmology* 116: 1488-97, 1497, 2009.
159. Kook D, Wolf A, Kreutzer T, et al: Long-term effect of intravitreal bevacizumab (avastin) in patients with chronic diffuse diabetic macular edema. *Retina* 28: 1053-1060, 2008.
160. Schaal KB, Hoh AE, Scheuerle A, et al: Bevacizumab for the treatment of macular edema secondary to retina vein occlusion. *Ophthalmologe* 104:285-9, 2007.
161. Jaisle GB, Leitritz M, Gelisken F, Ziemssen F, Bartz-Schmidt KU, Szurman P: One-year results after intrvitreal bevacizumab therapy for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 247:27-33, 2009.
162. Stahl A, Agostini H, Hansen LL, et al: Bevacizumab in retinal vein occlusion. Results of a prospective case series. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 245:1429-36, 2007.
163. Pai SA, Shetty R, Vijayan PB, et al: Clinical, anatomic, and electrophysiologic evaluation following intravitreal bevacizumabfor macular edema in retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 143:601-6, 2007.
164. Rabena MD, Pieramici DJ, Castellarin AA, et al: Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Retina* 27:419-25, 2007.
165. Wu L, Arevalo JF, Roca JA, et al, The Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES): Comparison of two doses of intravitreal bevacizumab (Avastin) for treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. Results from the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 6 months follow-up. *Retina* 28:212-9, 2008.
166. Kriechbaum K, Michels S, Prager F, et al: Intravitreal Avastin for macular oedema secondary to retinal vein occlusion: A prospective study. *Br J Ophthalmol* 92:518-22, 2008.

167. Wu L, Arevalo JF, Berrocal MH, et al: Comparison of two doses of intravitreal bevacizumab as primary treatment for macular edema secondary to branch retinal vein occlusions. Results of the Pan American Collaborative Retina Study Group at 24 months. *Retina* 29:1396-403, 2009.
168. The IVAN Study Investigators, Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, et al: Ranibizumab versus Bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration. One-Year findings from the IVAN randomized trial. *Ophthalmology* 119:1399-411, 2012.
169. CATT Research Group: Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 364:1897–908,2011.
170. Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group, Martin DF, Maguire MG, Fine SL, et al: Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology* 119:223-7,2011.
171. Kodjikian L, Souied EH, Mimoun G, et al, for The GEFAL Study Group: Ranibizumab versus Bevacizumab for Neovascular Age-related Macular Degeneration: Results from the GEFAL. Noninferiority Randomized Trial. *Ophthalmology* 120:2300-9, 2013.
172. Krebsl, Schmetterer L, Boltz A, Told R, et al, for the MANTA Research Group: Randomised double-masked trial comparing the visual outcome after treatment with ranibizumab or bevacizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 97:266-71,2013.
173. Gragoudas ES, Adamis AP, Gunningham ET Jr, et al: VEGF inhibition study in ocular neovascularization clinical trial group; Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 351:2805-16, 2004.
174. Mordenti J, Cuthbertson RA, Ferrara N, et al. Comparisons of the intraocular tissue distribution, pharmacokinetics, and safety of 125-labeled full length and Fab antibodies in rhesus monkeys following intravitreal administration. *Toxicol Pathol* 27:536-44, 1999.
175. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al: Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 355:1432-44, 2006.
176. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al: Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 355:1419-31,2006.
177. Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L, et al, The BRAVO Investigators: Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: Six-month primary endpoint results of a phase III study. *Ophthalmology* 117:1102-12, 2010.
178. Quan DN, Syed MS, Afsheen AK, et al, the READ-2 Study Group: Two-Year outcomes of the Ranibizumab for edema of the macula in diabetes. *Ophthalmology* 117:2146-51, 2010.
179. Massin P, Bandello F, Garweg JG, et al, for the RESOLVE Study Group: Safety and efficacy of Ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study). A 12-month,

- randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care* 33:2399-405, 2010.
180. Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP, for the CRUISE Investigators: Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion. Six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology* 117:1124-33, 2010.
 181. Heier JS, Campochiaro PA, Yau L: Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions. Long-term follow-up in the HORIZON trial. *Ophthalmology* 119:802-9, 2012.
 182. Ruiz-Moreno JM, Arias L, Montero JA, et al: Intravitreal anti-VEGF therapy for choroidal neovascularization secondary to pathological myopia. 4-year outcome. *Br J Ophthalmol* 97(11):1447-50, 2013.
 183. Holash J, Davis S, Papadopoulos N, et al. VEGF-Trap: a VEGF blocker with potent antitumor effects. *Proc Nat Acad Sci USA* 99:11393-8, 2002.
 184. Heier JS, Brown DM, Chong V, et al, for the VIEW 1 and VIEW 2 Study Groups: Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 119:2537-48, 2012.
 185. Schmidt-Erfurth U, Kaiser PK, Korobelnik JF, et al. Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies. *Ophthalmology* 121:193-201, 2014.
 186. Cho H, Shah CP, Weber M, et al. Aflibercept for exudative AMD with persistent fluid on Ranibizumab. *Br J Ophthalmol* 97(8):1032-5, 2013.
 187. Heier JS, Boyer D, Nguyen QD, et al, for the CLEAR-IT 2 Investigators: The 1-year results of CLEAR-IT 2, a phase 2 study of vascular endothelial growth factor Trap-eye dosed as-needed after 12-week fixed dosing. *Ophthalmology* 118:1098-106, 2011.
 188. Do DV, Nguyen QD, Boyer D, et al, for the DA VINCI Study Group: One-year outcomes of the DA VINCI study of VEGF Trap-Eye in eyes with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 119:1658-65, 2012.
 189. Korobelnik J-S, Do DV, Schmidt-Erfurth U, et al, Intravitreal Aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 121:2247-54, 2014.
 190. Boyer D, Heier J, Brown DM, et al: Vascular endothelial growth factor Trap-Eye for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: six-month results of the phase 3 COPERNICUS study. *Ophthalmology*. 119(5):1024-32, 2012.
 191. Heier JS, Clark L, Boyer DM, et al: Intravitreal Aflibercept injection for macular edema due to central retinal vein occlusion. Two-year results from the COPERNICUS Study. *Ophthalmology* 121:1414-20, 2014.
 192. Korobelnik J-S, Holz FG, Roider J, et al, for the GALILEO Study Group: Intravitreal Aflibercept injection for macular edema resulting from central retinal vein occlusion. One-year results of the phase 3 GALILEO Study. *Ophthalmology* 121:202-8, 2014.

193. Campochiaro PA, Clark WL, Boyer DS, et al: Intravitreal Aflibercept for macular edema following branch retinal vein occlusion. The 24-week results of the VIBRANT study. *Ophthalmology* 122:538-44, 2015.
194. Moshfeghi AA, Rosenfeld PJ, Flynn HW Jr, et al: Endophthalmitis after intravitreal anti-vascular endothelial growth factor antagonists: a six-year experience at a university referral center. *Retina* 31:662-8, 2011.
195. Mitchell P, Smith W, Chang A: Prevalence and associations of retinal vein occlusion in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* 114:1243-7, 1996.
196. Jaulim A, Ahmed B, Khanam T, et al: Branch retinal vein occlusion: epidemiology, pathogenesis, risk factors, clinical features, diagnosis, and complications. An update of the literature. *Retina* 33:901-10, 2013.
197. Rouvas A, Petrou P, Ntouraki A, et al: Intravitreal ranibizumab (Lucentis) for branch retinal vein occlusion-induced macular edema: Nine-month results of a prospective study. *Retina* 30:893-902, 2010.
198. Karagiannis D, Karampelas M, Soumplis V, et al: Recurrence of macular edema in retinal vein occlusions after treatment with intravitreal ranibizumab (Lucentis). *Can J Ophthalmol* 46:485-90, 2011.
199. Brown DM, Campochiaro PA, Bhisitkul RB, et al: Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: 12-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology* 118:1594–602, 2011.
200. Kim M, Yu SY, Kim ES, et al: Intravitreal ranibizumab for macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Ophthalmologica* 227:132-8, 2012.
201. Puch N, Glacet A, Mimoun G, et al: Intravitreal ranibizumab for macular oedema secondary to retinal vein occlusion: A retrospective study of 34 eyes. *Acta Ophthalmol* 90:357-61, 2012.
202. Sophie R, Hafiz G, Scott AW, et al: Long-term outcomes in ranibizumab-treated patients with retinal vein occlusion; the role of progression of retinal nonperfusion. *Am J Ophthalmol* 156:693-705, 2013.
203. Campochiaro PA, Sophie R, Peariman J, et al, for the RETAIN study group: Long-term outcomes in patients with retinal vein occlusion treated with ranibizumab: The RETAIN study. *Ophthalmology* 121:209-19, 2014.
204. Tan MH, McAllister IL, Gillies ME, et al: Randomized controlled trial of intravitreal ranibizumab versus standard grid laser for macular edema following branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 157:237-47, 2014.
205. Bryskov T, Kemp H, Sorensen TL: Intravitreal ranibizumab for retinal vein occlusion through 1 year in clinical practice. *Retina* 34:1637-43, 2014.

206. Taylor M, Serbetci E, Ferreira A, et al: A United Kingdom-based economic evaluation of ranibizumab for patients with retinal vein occlusion (RVO). *J Med Econ* 17:423-34, 2014.
207. Pielen A, Mirshahi A, Feltgen N, et al, for the RABAMES study group: Ranibizumab for Branch Retinal Vein Occlusion Associated Macular Edema Study (RABAMES): Six-month results of a prospective randomized clinical trial. *Acta Ophthalmol* 93:e29-37 doi:10. 1111/aos.12488, 2015.
208. Kokolaki AE, Georgalas I, Koutsandrea C, et al: Comparative analysis of the development of collateral vessels in macular edema due to branch retinal vein occlusion following grid laser or ranibizumab treatment. *Clin Ophthalmol* 2015. (*In press*).
209. Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, et al, The Ozurdex GENEVA Study Group: Dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema related to branch or central retinal vein occlusion twelve-month study results. *Ophthalmology* 118:2453-60, 2011.
210. Wroblewski JJ, Wells JA 3rd, Gonzales CR: Pegaptanib sodium for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 149:147-154, 2010.
211. Ladas ID, Karagiannis D, Rouvas AA, et al: Safety of repeat intravitreal injections of bevacizumab versus ranibizumab: Our experience after 2.000 injections. *Retina* 29:313-8, 2009.
212. <http://www.myvisiontest.com/logmar.php>: Snellen to logMar Visual Acuity Calculator. Mindspark Interactive Network, Inc, New York, USA.
213. Campochiaro PA, Bhistikul RB, Shapiro H, et al: Vascular endothelial growth factor promotes progressive retinal nonperfusion in patients with retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 120:795-802, 2013.
214. Ozaki H, Hayashi H, Vinorez SA, et al: Intravitreal sustained release of VEGF causes retinal neovascularization in rabbits and breakdown of the blood-retinal barrier in rabbits and primates. *Exp Eye Res* 64:505-17, 1997.
215. Ferrara DC, Koizumi H, Spaide RF: Early bevacizumab treatment of central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 144:864-71, 2007.