



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ  
Εθνικόν και Καποδιστριακόν  
Πανεπιστήμιον Αθηνών  
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

Α΄ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ  
Επιβλέπων: Καθηγητής Η. Γεωργάλας

ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΑΓΓΕΙΩΣΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΑΙΜΑΤΙΚΗΣ  
ΡΟΗΣ ΤΟΥ ΧΟΡΙΟΕΙΔΟΥΣ ΧΙΤΩΝΑ, ΤΩΝ ΣΤΙΒΑΔΩΝ ΤΟΥ  
ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΥΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΟΠΤΙΚΗΣ ΘΗΛΗΣ ΣΕ  
ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ, ΜΕΣΩ  
ΑΓΓΕΙΟΓΡΑΦΙΑΣ ΟΠΤΙΚΗΣ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑΣ ΣΥΝΟΧΗΣ

ANNA MARIA ΣΙΔΕΡΗ

*Οφθαλμίατρος*

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΑΘΗΝΑ

ΜΑΡΤΙΟΣ 2024

Η έγκριση διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών δεν υποδηλώνει ότι αποδέχεται τις γνώμες του συγγραφέα (Νόμος 5343/1932, Άρθρο 202, Παράγραφος 2).

**Ημερομηνία υποβολής αίτησης για ορισμό συμβουλευτικής επιτροπής και εκπόνηση διδακτορικής διατριβής: 23/05/2018**

**Ημερομηνία ορισμού τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής: 03/10/2018**

**Μέλη τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής:**

1. (Επιβλέπων) Καθηγητής Γεωργάλας Ηλίας
2. (Μέλος) Επίκουρος Καθηγητής Δρούτσας Κωνσταντίνος
3. (Μέλος) Διευθυντής Παπακωνσταντίνου Δημήτριος

**Ημερομηνία ορισμού θέματος διδακτορικής διατριβής: 18/02/2019**

**Ημερομηνία 1ης προόδου διδακτορικής διατριβής: 02/10/2019**

**Ημερομηνία 2ης προόδου διδακτορικής διατριβής: 12/10/2020**

**Ημερομηνία 3ης προόδου διδακτορικής διατριβής: 21/02/2024**

**Ημερομηνία ορισμού επταμελούς εξεταστικής επιτροπής: 29/02/2024**

**Ημερομηνία υποστήριξης διδακτορικής διατριβής: 28/03/2024**

**Μέλη επταμελούς εξεταστικής επιτροπής:**

1. (Επιβλέπων) Καθηγητής Γεωργάλας Ηλίας
2. (Μέλος) Επίκουρος Καθηγητής Δρούτσας Κωνσταντίνος
3. (Μέλος) Καθηγητής Παπακωνσταντίνου Δημήτριος
4. (Μέλος) Καθηγητής Κυμιωνής Γεώργιος
5. (Μέλος) Επίκουρη Καθηγήτρια Χατζηράλλη Ειρήνη
6. (Μέλος) Επίκουρος Καθηγητής Πέτρου Πέτρος
7. (Μέλος) Καθηγητής Σιάσος Γεράσιμος

**Βαθμός:**

**Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής: Καθηγητής Νικόλαος Αρκαδόπουλος**



## Ο ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ

ΟΡΚΙΖΟΜΑΙ ΕΣΤΟΝ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΤΟΝ ΙΑΤΡΟ ΚΑΙ ΕΣΤΟΝ ΑΣΚΛΗΠΙΟ ΚΑΙ ΕΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΕΣΤΗΝ ΠΑΝΑΚΕΙΑ ΚΑΙ Ε' ΟΛΟΥΣ ΤΟΥΣ ΘΕΟΥΣ ΕΠΙΚΑΛΟΥΜΕΝΟΥΣ ΤΗΝ ΜΑΡΤΥΡΙΑ ΤΟΥΣ, ΝΑ ΤΗΡΗΣΩ ΠΙΣΤΑ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΥΝΑΜΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΡΙΣΗ ΜΟΥ ΑΥΤΟ ΤΟΝ ΟΡΚΟ ΚΑΙ ΤΟ ΣΥΜΒΟΛΑΙΟ ΜΟΥ ΑΥΤΟ. ΝΑ ΘΕΩΡΩ ΑΥΤΟΝ ΠΟΥ ΜΟΥ ΔΙΔΑΣΚΕ ΑΥΤΗ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΚΑΙ ΜΕ ΤΟΥΣ ΓΟΝΕΙΣ ΜΟΥ ΚΑΙ ΝΑ ΜΟΙΡΑΕΤΩ ΜΑΖ ΤΟΥ ΤΑ ΥΠΑΡΧΟΝΤΑ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΑ ΨΗΜΑΤΑ ΜΟΥ ΑΝ ΕΧΕΙ ΑΝΑΡΧΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ. ΝΑ ΘΕΩΡΩ ΤΟΥΣ ΑΠΟΓΟΝΟΥΣ ΤΟΥΣ ΚΑΙ ΤΟΥΣ ΜΕ Τ' ΑΔΕΛΦΙΑ ΜΟΥ ΚΑΙ ΝΑ ΤΟΥΣ ΔΙΔΑΣΩ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΑΥΤΗ ΑΝ ΘΕΛΟΥΝ ΝΑ ΤΗ ΜΑΘΟΥΝ, ΧΩΡΙΣ ΑΜΟΙΒΗ ΚΑΙ ΣΥΜΒΟΛΑΙΟ ΚΑΙ ΝΑ ΜΕΤΑΔΩΣΩ ΜΕ ΓΑΡΑΓΓΕΛΙΚΕΣ, ΟΔΗΓΕΣ ΚΑΙ ΣΥΜΒΟΥΛΕΣ ΟΛΗ ΤΗΝ ΥΠΟΛΟΙΠΗ ΓΝΩΣΗ ΜΟΥ ΚΑΙ ΕΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ ΜΟΥ ΚΑΙ ΕΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ ΕΚΕΙΝΟΥ ΠΟΥ ΜΕ ΔΙΔΑΣΚΕ ΚΑΙ ΕΣΤΟΥΣ ΑΛΛΟΥΣ ΜΑΘΗΤΕΣ ΠΟΥ ΕΧΟΥΝ ΚΑΝΕΙ ΤΡΑΠΗΤΗ ΣΥΜΦΩΝΙΑ ΜΑΖΙ ΜΟΥ ΚΑΙ Ε' ΑΥΤΟΥΣ ΠΟΥ ΕΧΟΥΝ ΟΡΚΙΣΘΕΙ ΕΣΤΟΝ ΙΑΤΡΙΚΟ ΝΟΜΟ ΚΑΙ ΕΕ ΚΑΝΕΝΑΝ ΑΛΛΟ ΚΑΙ ΝΑ ΘΕΡΑΠΕΥΩ ΤΟΥΣ ΠΑΣΧΟΝΤΕΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΥΝΑΜΗ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΡΙΣΗ ΜΟΥ ΧΩΡΙΣ ΤΟΤΕ, ΕΚΟΥΣΙΩΣ, ΝΑ ΤΟΥΣ ΒΛΑΨΩ Ή ΝΑ ΤΟΥΣ ΑΔΙΚΗΣΩ. ΚΑΙ ΝΑ ΜΗ ΔΩΣΩ ΠΟΤΕ ΕΕ ΚΑΝΕΝΑ, ΕΣΤΩ ΚΙ ΑΝ ΜΟΥ ΤΟ ΖΗΤΗΣΕΙ, ΘΑΝΑΤΗΦΟΡΟ ΦΑΡΜΑΚΟ, ΟΥΤΕ ΝΑ ΔΩΣΩ ΠΟΤΕ ΤΕΤΟΙΑ ΣΥΜΒΟΥΛΗ. ΟΜΟΙΩΣ, ΝΑ ΜΗ ΔΩΣΩ ΠΟΤΕ ΕΕ ΓΥΝΑΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΟ ΓΙΑ Ν' ΑΠΟΒΑΛΕΙ. ΝΑ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΔΕ ΤΗ ΖΩΗ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΜΟΥ ΚΑΘΑΡΗ ΚΑΙ ΑΓΝΗ. ΚΑΙ ΝΑ ΜΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΗΣΩ ΠΑΣΧΟΝΤΕΣ ΑΠΟ ΛΙΘΟΥΣ ΑΛΛΑ Ν' ΑΦΗΣΩ ΤΗΝ ΠΡΑΞΗ ΑΥΤΗ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΕΔΙΚΟΥΣ. ΚΑΙ Ε' ΟΠΟΙΑ ΣΠΙΓΙΑ ΚΙ ΑΝ ΜΠΩ, ΝΑ ΜΠΩ ΓΙΑ ΤΗΝ ΩΦΕΛΕΙΑ ΤΩΝ ΠΑΣΧΟΝΤΩΝ ΑΠΟΦΕΥΓΟΝΤΑΣ ΚΑΘΕ ΕΚΟΥΣΙΑ ΑΔΙΚΙΑ ΚΑΙ ΒΛΑΒΗ ΚΑΙ ΚΑΘΕ ΓΕΝΕΤΗΕΙΑ ΠΡΑΞΗ ΚΑΙ ΜΕ ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΚΑΙ ΜΕ ΑΝΔΡΕΣ, ΕΛΕΥΘΕΡΟΥΣ ΚΑΙ ΔΟΥΛΟΥΣ. ΚΑΙ ΟΤΙ ΔΩ Ή ΑΚΟΥΣΩ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΔΕΚΗΝ ΤΟΥ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΟΣ ΜΟΥ, Ή ΚΙ' ΕΚΤΟΣ ΓΙΑ ΤΗ ΖΩΗ ΤΩΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, ΠΟΥ ΔΕΝ ΠΡΕΠΕΙ ΠΟΤΕ ΝΑ ΚΟΙΜΟΠΟΙΗΘΕΙ, ΝΑ ΣΙΩΠΗΣΩ ΚΑΙ ΝΑ ΤΟ ΤΗΡΗΣΩ ΜΥΣΤΙΚΟ. ΑΝ ΤΟΝ ΟΡΚΟ ΜΟΥ ΑΥΤΟ ΤΗΡΗΣΩ ΠΙΣΤΑ ΚΑΙ ΔΕΝ ΤΟΝ ΑΦΕΤΗΣΩ, ΕΙΘΕ Ν' ΑΠΟΛΑΨΩ ΓΙΑ ΠΑΝΤΑ ΤΗΝ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΟΛΩΝ ΤΩΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ ΓΙΑ ΤΗ ΖΩΗ ΜΟΥ ΚΑΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΜΟΥ, ΑΝ ΟΜΩΣ ΠΑΡΑΒΩ ΚΑΙ ΑΦΕΤΗΣΩ ΤΟΝ ΟΡΚΟ ΜΟΥ ΝΑ ΥΠΟΣΤΩΤΑ ΑΝΤΙΘΕΤΑ ΑΠΟ ΑΥΤΑ.

## Ο ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΗ

ΟΡΚΙΖΟΜΑΙ ΕΙΣ ΤΟΝ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΤΟΝ ΙΑΤΡΟ ΚΑΙ ΕΙΣ ΤΟΝ ΑΣΚΛΗΠΙΟ ΚΑΙ ΕΙΣ ΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΕΙΣ ΤΗΝ ΠΑΝΑΚΕΙΑ ΚΑΙ ΕΙΣ ΟΛΟΥΣ ΤΟΥΣ ΘΕΟΥΣ ΚΑΙ ΤΙΣ ΘΕΕΣ, ΕΠΙΚΑΛΟΥΜΕΝΟΣ ΑΥΤΟΥΣ ΩΣ ΜΑΡΤΥΡΕΣ, ΟΤΙ ΘΑ ΤΗΡΗΣΩ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΥΝΑΜΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΡΙΣΗ ΜΟΥ ΑΥΤΟΝ ΤΟΝ ΟΡΚΟ ΚΑΙ ΑΥΤΟ ΕΔΩ ΤΟ ΣΥΜΒΟΛΑΙΟ ΜΟΥ. ΘΑ ΘΕΩΡΩ ΕΚΕΙΝΟΝ Ο ΟΠΟΙΟΣ ΜΕ ΔΙΔΑΞΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΑΥΤΗ ΙΣΟ ΠΡΟΣ ΤΟΥΣ ΓΟΝΕΙΣ ΜΟΥ ΚΑΙ ΘΑ ΜΟΙΡΑΣΤΩ ΜΑΖΙ ΤΟΥ ΤΑ ΥΠΑΡΧΟΝΤΑ ΜΟΥ ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΝ ΒΟΗΘΩ ΟΤΑΝ ΕΥΡΙΣΚΕΤΑΙ ΣΕ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗ ΑΝΑΓΚΗ. ΘΑ ΘΕΩΡΩ ΤΟΥΣ ΑΠΟΓΟΝΟΥΣ ΤΟΥ ΩΣ ΑΔΕΛΦΟΥΣ ΜΟΥ ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΥΣ ΔΙΔΑΣΚΩ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΑΥΤΗ, ΕΑΝ ΕΠΙΘΥΜΟΥΝ ΝΑ ΤΗ ΜΑΘΟΥΝ, ΧΩΡΙΣ ΑΜΟΙΒΗ ΚΑΙ ΣΥΜΒΟΛΑΙΟ. ΘΑ ΜΕΤΑΔΩΣΩ ΜΕ ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΕΣ, ΟΔΗΓΙΕΣ ΚΑΙ ΣΥΜΒΟΥΛΕΣ ΟΛΕΣ ΤΙΣ ΥΠΟΛΟΠΙΕΣ ΓΝΩΣΕΙΣ ΚΑΙ ΕΙΣ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ ΜΟΥ ΚΑΙ ΕΙΣ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ ΤΟΥ ΔΙΔΑΣΚΑΛΟΥ ΜΟΥ ΚΑΙ ΕΙΣ ΤΟΥΣ ΜΑΘΗΤΕΣ ΟΙ ΟΠΟΙΟΙ ΕΧΟΥΝ ΟΡΚΙΣΤΕΙ ΟΤΙ ΘΑ ΤΗΡΟΥΝ ΤΟΥΣ ΙΑΤΡΙΚΟΥΣ ΚΑΝΟΝΕΣ ΚΑΙ ΕΧΟΥΝ ΣΥΜΦΩΝΗΣΕΙ ΕΓΓΡΑΦΩΣ, ΕΙΣ ΟΥΔΕΝΑ ΔΕ ΑΛΛΟΝ. ΘΑ ΘΕΡΑΠΕΥΩ ΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΥΝΑΜΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΡΙΣΗ ΜΟΥ, ΧΩΡΙΣ ΠΟΤΕ ΕΚΟΥΣΙΩΣ ΝΑ ΤΟΥΣ ΒΛΑΨΩ Η ΝΑ ΤΟΥΣ ΑΔΙΚΗΣΩ. ΔΕ ΘΑ ΧΟΡΗΓΗΣΩ ΘΑΝΑΤΗΦΟΡΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΣΕ ΚΑΝΕΝΑΝ, ΟΥΤΕ ΚΑΙ ΕΑΝ ΜΟΥ ΖΗΤΗΘΕΙ ΚΑΙ ΟΥΤΕ ΘΑ ΔΩΣΩ ΤΕΤΟΙΑ ΣΥΜΒΟΥΛΗ. ΕΠΙΣΗΣ ΔΕ ΘΑ ΔΩΣΩ ΣΕ ΓΥΝΑΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΟ ΓΙΑ ΝΑ ΑΠΟΒΑΛΕΙ. ΘΑ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΤΟ ΒΙΟ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΜΟΥ ΚΑΤΑ ΤΡΟΠΟ ΑΓΝΟ ΚΑΙ ΣΥΜΦΩΝΟ ΠΡΟΣ ΤΟΝ ΘΕΙΟ ΝΟΜΟ. ΔΕ ΘΑ ΧΕΙΡΟΥΡΓΗΣΩ ΟΥΤΕ ΤΟΥΣ ΠΑΣΧΟΝΤΑΣ ΑΠΟ ΛΙΘΙΑΣΙΝ, ΑΛΛΑ ΘΑ ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΤΗΝ ΠΡΑΞΗ ΑΥΤΗ ΣΤΟΥΣ ΕΙΔΙΚΟΥΣ. ΣΕ ΟΣΕΣ ΔΕ ΟΙΚΙΕΣ ΕΙΣΕΛΘΩ, ΘΑ ΕΙΣΕΛΘΩ ΓΙΑ ΩΦΕΛΕΙΑ ΤΩΝ ΠΑΣΧΟΝΤΩΝ, ΑΠΕΧΟΝΤΑΣ ΑΠΟ ΚΑΘΕ ΕΚΟΥΣΙΑ ΑΔΙΚΙΑ ΚΑΙ ΆΛΛΗ ΖΗΜΙΑ ΚΑΙ ΚΑΘΕ ΓΕΝΕΤΗΣΙΑ ΠΡΑΞΗ ΕΠΙ ΓΥΝΑΙΚΕΙΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΙΚΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ Η ΔΟΥΛΩΝ. ΟΣΑ ΔΕ ΔΩ Η ΑΚΟΥΣΩ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΑΣΚΗΣΗ ΤΟΥ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΟΣ ΜΟΥ Η ΚΑΙ ΕΚΤΟΣ, ΓΙΑ ΤΗ ΖΩΗ ΤΩΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, ΤΑ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΠΡΕΠΕΙ ΠΟΤΕ ΝΑ ΚΟΙΝΟΠΟΙΗΘΟΥΝ, ΘΑ ΚΡΑΤΗΣΩ ΜΥΣΤΙΚΑ, ΘΕΩΡΩΝΤΑΣ ΟΤΙ ΑΥΤΑ ΕΙΝΑΙ ΑΠΟΡΡΗΤΑ. ΟΣΟ ΛΟΙΠΟΝ ΘΑ ΤΗΡΩ ΤΟΝ ΟΡΚΟ ΜΟΥ ΑΥΤΟΝ ΚΑΙ ΔΕ ΘΑ ΤΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙΝΩ, ΕΙΘΕ ΝΑ ΑΠΟΛΑΥΩ ΚΑΙ ΤΗΣ ΖΩΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΤΕΧΝΗΣ, ΕΚΤΙΜΩΜΕΝΟΣ ΕΣΑΕΙ ΑΠΟ ΟΛΟΥΣ ΤΟΥΣ ΑΝΘΡΩΠΟΥΣ. ΕΑΝ ΟΜΩΣ ΤΟΝ ΠΑΡΑΒΩ ΚΑΙ ΓΙΝΩ ΕΠΙΟΡΚΟΣ, ΝΑ ΥΠΟΣΤΩ ΤΑ ΑΝΤΙΘΕΤΑ ΑΠΟ ΑΥΤΑ.

*Στην Αφροδίτη*

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

<b>Βιογραφικό Σημείωμα</b> .....	10
<b>Πρόλογος</b> .....	15
<b>Ευχαριστίες</b> .....	17
<b>Συντομογραφίες</b> .....	18
<b>Γενικό μέρος</b> .....	19
<b>Κεφάλαιο 1: ΔΟΜΗ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΥΣ</b> .....	20
1.1 Στοιχεία Ανατομικής.....	20
1.1.1 Μελάγχρουν Επιθήλιο.....	22
1.2 Ιδίως Αμφιβληστροειδής.....	24
1.2.1 Φωτοϋποδοχείς της Όρασης .....	24
1.2.2 Δίπολα και Οριζόντια Κύτταρα.....	27
1.2.3 Αμακρύνα (ή Βραχύνα) Κύτταρα.....	28
1.2.4 Γαγγλιακά Κύτταρα.....	29
1.2.5 Κύτταρα Γλοίας.....	30
1.3 Ιστολογική Δομή Ιδίως Αμφιβληστροειδούς.....	31
1.4 Αγγείωση Αμφιβληστροειδούς.....	34
1.5 Τοπογραφική ανατομική αμφιβληστροειδούς.....	38
<b>Κεφάλαιο 2: ΧΟΡΙΟΕΙΔΗΣ ΧΙΤΩΝΑΣ</b> .....	40
2.1 Ανατομία και Ιστολογία Χοριοειδούς.....	40
2.2 Νεύρωση Χοριοειδούς.....	44
2.3 Αιμάτωση Χοριοειδούς.....	45
2.4 Χοριοειδική αιματική ροή και θρέψη του αμφιβληστροειδούς.....	46
<b>Κεφάλαιο 3: ΟΠΤΙΚΗ ΘΗΛΗ</b> .....	48
3.1 Ανατομία Οπτικής Θηλής.....	48
3.2 Φυσιολογικός Νευρικός Δακτύλιος.....	50
3.3 Αιμάτωση Οπτικής Θηλής.....	50
<b>Κεφάλαιο 4: ΟΦΘΑΛΜΙΚΗ ΑΙΜΑΤΙΚΗ ΡΟΗ</b> .....	52
4.1 Στοιχεία Φυσιολογίας της Οφθαλμικής Αιματικής Ροής.....	53
4.2 Φυσιολογία της Ρύθμισης της Διαμέτρου των Αμφιβληστροειδικών Αγγείων .....	54
4.3 Κλινικές Μέθοδοι Προσδιορισμού της Οφθαλμικής Αιματικής Ροής.....	54



<b>Κεφάλαιο 5: ΟΠΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ ΣΥΝΟΧΗΣ – ΑΓΓΕΙΟΓΡΑΦΙΑ (OCT-A) .....</b>	<b>56</b>
5.1 Εισαγωγή – Αρχή Λειτουργίας (OCT-A).....	56
5.2 Αγγειακά Πλέγματα Αμφιβληστροειδούς – Απεικόνιση με OCT-A.....	58
5.3 Κλινικές Εφαρμογές της OCT-A.....	60
5.4 Περιορισμοί της OCT-A.....	62
<b>Κεφάλαιο 6: ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ.....</b>	<b>65</b>
6.1 Ορισμός.....	66
6.1 Ανατομία των αγγείων της καρδιάς.....	66
6.3 Παθοφυσιολογία.....	67
6.3.1 Σταθερή Στηθάγχη λόγω Στένωσης της Επικάρδιας Αρτηρίας .....	68
6.3.2 Μικροαγγειακή Στηθάγχη .....	69
6.3.3 Αγγειοσυσπαστική Στηθάγχη.....	70
6.3.4 Ασταθής Στηθάγχη .....	71
6.3.5 Οξύ Έμφραγμα Μυοκαρδίου με Ανάσπαση του ST (STEMI).....	71
6.3.6 Οξύ Έμφραγμα Μυοκαρδίου χωρίς Ανάσπαση του ST (non STEMI)...	72
6.4 Παράγοντες Κινδύνου Εκδήλωσης Στεφανιαίας Νόσου.....	73
<b>Ειδικό μέρος .....</b>	<b>77</b>
<b>Κεφάλαιο 1: ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ .....</b>	<b>78</b>
<b>Κεφάλαιο 2: ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ.....</b>	<b>79</b>
<b>Κεφάλαιο 3: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ .....</b>	<b>83</b>
<b>Κεφάλαιο 4: ΑΝΑΛΥΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ .....</b>	<b>90</b>
<b>Κεφάλαιο 5: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ .....</b>	<b>97</b>
<b>Βιβλιογραφία.....</b>	<b>98</b>
<b>Περίληψη .....</b>	<b>118</b>
<b>Abstract .....</b>	<b>120</b>
<b>Παράρτημα .....</b>	<b>121</b>

## **ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ**

### **Προσωπικά Στοιχεία**

Όνοματεπώνυμο : Άννα – Μαρία Σιδερή

Ημερομηνία Γέννησης : 01/04/1990

Email: annamariasideri@hotmail.com

### **Εκπαίδευση**

09/2009-08/2015: Ιατρική σχολή, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Λάρισα

Βαθμός Πτυχίου: Λίαν Καλώς

### **Επαγγελματική Εμπειρία**

09/2014-04/2016: Υπηρεσία Υπαίθρου, Γενικό Νοσοκομείο Καρδίτσας

04/2016-09/2017: Ανειδίκευτος Ιατρός, LaserVision Ambulatory Eye Surgery Unit

09/2017-02/2022: Ειδικευόμενη Οφθαλμολογίας, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Γεώργιος Γεννηματάς»

03/2022-08/2022: Οφθαλμίατρος, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Γεώργιος Γεννηματάς»

09/2022-07/2023: Cataract Fellow, Stoke Mandeville Hospital, Buckinghamshire Trust

08/2023-σήμερα: Corneal Fellow, King's College Hospital Foundation Trust, London

### **Καθεστώς Παρατηρητή – Observerships**

5/05/14 - 27/6/14: Observership in Moorfields Eye Hospital in London from (2 weeks Adnexal Services, 1 week Cornea, 1 week Glaucoma and 4 weeks Paediatrics and Strabismus).

11/13/13 - 08/12/13: Observership in UPSTATE University of New York, Department of Ophthalmology.

### **ΆΔΕΙΑ ΑΣΚΗΣΗΣ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΟΣ – ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑ**

Άδεια Άσκησης Επαγγέλματος Ιατρικού Επαγγέλματος, Νομαρχία Ανατολικής Αττικής, Διεύθυνση Δημόσιας Υγείας, ΑΠ 16764, 03/09/2013

Τίτλος Ιατρικής Ειδικότητας στην Οφθαλμολογία, ΑΠ 10331, 24/03/2022

### **Ξένες Γλώσσες**

1. Αγγλικά: Άριστα, The University of Michigan Certificate of Proficiency in English, 05/2004

2. Γαλλικά: Πολύ καλά, Dalf C1, 2005

### **ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ**

1. Katsimpris A, Papadopoulos I, Voulgari N, Kandarakis S, Petrou P, Karampitsakos T, Dimitropoulou AN, Katsimpras M, Karamaounas A, Sideri AM, Katsimpris J, Georgalas I, Kymionis G. Optical coherence tomography angiography in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Eye (Lond)*. 2023 Oct;37(14):2847-2854.
2. Karamaounas A, Sideri AM, Tsiogka A, Georgiou I, Kourkoutas D, Petrou P. Blind spot enlargement: A differential diagnosis challenge. *Saudi J Ophthalmol*. 2023 Mar 9;37(1):66-68.
3. Sideri AM, Kanakis M, Katsimpris A, Karamaounas A, Brouzas D, Petrou P, Papakonstaninou E, Droutsas K, Kandarakis S, Giannopoulos G, Georgalas I. Correlation Between Coronary and Retinal Microangiopathy in Patients With STEMI. *Transl Vis Sci Technol*. 2023 May 1;12(5):8.
4. Katsimpris A, Karamaounas A, Sideri AM, Katsimpris J, Georgalas I, Petrou P. Optical coherence tomography angiography in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Eye (Lond)*. 2022 Jul;36(7):1419-1426.
5. Kanellopoulos AJ, Vingopoulos F, Sideri AM. Long-Term Stability With the Athens Protocol (Topography-Guided Partial PRK Combined With Cross-Linking) in Pediatric Patients With Keratoconus. *Cornea*. 2019 Aug;38(8):1049-1057.
6. Petrou P, Kandarakis S, Papaconstantinou E, Karamaounas A, Sideri AM, Georgalas I. Correspondence Re: Veronese et al. *Eur J Ophthalmol*. 2020 May;30(3): 612-615.: "New surgical approach for sutureless scleral fixation". *Eur J Ophthalmol*. 2022 Jan;32(1):NP305-NP306.
7. Gotzaridis S, Georgalas I, Papakonstantinou E, Spyropoulos D, Kouri A, Kandarakis S, Karamaounas A, Gkiala A, Sideri AM, Droutsas K, Petrou P. Scleral Fixation of Carlevalle Intraocular Lens in Children: A Novel Tool in Correcting Aphakia With No Capsular Support. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2021 Feb 1;52(2):94-101.
8. Dimitrios B, Krassas G, Dettoraki M, Lavaris A, Sideri AM, Droutsas K, Moschos MM. Large Retinectomies for Retinal Detachment Complicated by Proliferative Vitreoretinopathy: Anatomical and Functional Outcome of Silicone Oil versus Perfluoropropane Gas. *Clin Ophthalmol*. 2020 Sep 15;14:2679-2686.
9. Rotsos T, Andreanos KD, Sideri AM, Georgalas I, Droutsas K, Brouzas D, Papaconstantinou D. High Astigmatism induced by scleromalacia perforans. *New Front in Ophthalmol*, 2019 Feb, Vol 5: 1-1

10. Konstantinos Droutsas & Andromachi Rapanou & Ilias Georgalas & Petros Petrou & Dorothea Alexiadou & Anna Maria Sideri & Dimitrios Brouzas, 2019. "Spontaneous Fracture of an Angle-Supported Anterior Chamber Polymethylmethacrylate Intraocular Lens - A Case Report," Biomedical Journal of Scientific & Technical Research, Biomedical Research Network+, LLC, vol. 17(1), pages 12465-12467
11. Zisis, Dimitrios; Karamaounas, Aristotelis; Sideri, Anna Maria; Katsimpris, Andreas; Papadopoulos, Iasonas; Tservakis, Ioannis. Bilateral primary intraocular lymphoma in a 24-year old pregnant woman with hepatitis C: A case report. Indian Journal of Ophthalmology - Case Reports 2(3):p 777-779, Jul-Sep 2022.

## **ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΣΥΝΑΝΤΗΣΕΙΣ - ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ**

### **A. Σε διεθνή συνέδρια**

#### **Αναρτημένες ανακοινώσεις**

1. Primary intraocular lymphoma in a 24-year-old pregnant patient. (Euretina 2020)
2. Large retinectomies for retinal detachment complicated by proliferative vitreoretinopathy: anatomical and functional outcome, silicone oil versus perfluoropropane gas. (Euretina 2020)
3. Carlevale lens in an 8-year-old with Marfan syndrome. (ESCRS 2020)
4. Case report-Iris strand pigment dispersion. (ESCRS 2020)
5. Vitreocorneal nightmares (ESCRS 2019)
6. Diagnostic vitrectomy for intraocular lymphoma. (Euretina 2019)

### **B. Σε ελληνικά συνέδρια**

#### **Προφορικές ανακοινώσεις**

1. Extensive foveoschisis in a patient with vitreomacular traction: a case report. (Πανελλήνιο Οφθαλμολογικό Συνέδριο 2022)
2. Optical coherence tomography of outer retinal hole in a degenerative retinoschisis and schisis-detachment. (Πανελλήνιο Οφθαλμολογικό Συνέδριο 2022)
3. Υαλοειδεκτομή για την αντιμετώπιση της μετεγχειρητικής ενδοφθαλμίτιδας, τι πήγε στραβά? (Πανελλήνιο Οφθαλμολογικό Συνέδριο 2021)
4. Αποκόλληση αμφιβληστροειδούς στα χρόνια της πανδημίας. (Πανελλήνιο Οφθαλμολογικό Συνέδριο 2021)

5. PAMM μετά από ανεπίπλεκτο χειρουργείο καταρράκτη. (Πανελλήνιο Οφθαλμολογικό Συνέδριο 2021)
6. Central areolar choroidal dystrophy and hearing loss. (Πανελλήνιο Οφθαλμολογικό Συνέδριο 2020 - βραβεύτηκε ως η καλύτερη παρουσίαση ειδικευομένου)
7. Ο ρόλος της OCT-A σε ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου. (Διημερίδα της ΕΕΥΑ 2022)
8. Παρουσίαση περιστατικού υαλοειδεκτομής και έγχυση ΤΡΑ σε 27χρονο ασθενή με υποωχρική αιμορραγία μετά από τραύμα. (Πανελλήνιο Οφθαλμολογικό Συνέδριο 2020)
9. Διερεύνηση αμφιβληστροειδοπάθειας σε μονόφθαλμο ασθενή (Πανελλήνιο Οφθαλμολογικό Συνέδριο 2020)
10. Primary intraocular lymphoma in a 24 year old pregnant patient. (Διημερίδα της ΕΕΥΑ 2020)
11. Συμβατική αποκόλληση αμφιβληστροειδούς με σταγόνες χωρίς σύλληψη μυών: μια νέα χειρουργική τεχνική (Διημερίδα της ΕΕΥΑ 2020)
12. Vitreocorneal nightmares (Πανελλήνιο Οφθαλμολογικό Συνέδριο 2019)
13. Ετεροπλευρη οξεία ιδιοπαθής ωχροπαθεια. (Πανελλήνιο Οφθαλμολογικό Συνέδριο 2019)
14. Η θέση της βιτρεκτομής στη διάγνωση του οφθαλμικού λεμφώματος. (Πανελλήνιο Οφθαλμολογικό Συνέδριο 2019)

## **ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΣΥΝΕΔΡΙΩΝ ΚΑΙ ΗΜΕΡΙΔΩΝ ΣΤΑ ΠΛΑΙΣΙΑ ΣΥΝΕΧΙΖΟΜΕΝΗΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ**

### **A. Διεθνή συνέδρια**

1. Corneal Training Day, King's College Hospital (2024)
2. Medical Contact Lens and Ocular Surface Association (2023)
3. Moorfields Cornea Focus Meeting for Stevens Johnson Syndrome: from Science to Therapy (2023)
4. Moorfields International Corneal and Cataract Symposium (2023)
5. Moorfields International Corneal and Cataract Symposium (2022)
6. Oculoplastics Training Day, Stoke Mandeville Hospital (2022)
7. 19<sup>th</sup> EURETINA Congress, Paris (2019)
8. Dry Lab Advanced Cataract Surgery, Societas Ophthalmologica Europea, Nice (2019)

9. Dry Lab session by Th ea Focused on Cataract Surgery, THEA, Athens (2018)
10. Best of American Academy of Ophthalmology, Athens (2017)
11. Foundation Botox and Dermal Fillers Training, KT Training, London (2016)
12. Topography-Guided University Courses, Athens (2016)
13. 4<sup>th</sup> International Congress of Internal Medicine of Central Greece, Larissa (2012)
14. 3<sup>th</sup> International Congress of Internal Medicine of Central Greece, Larissa (2011)
15. 9<sup>th</sup> International conference New Trends in Cardiology, Thessaloniki (2009)

## **B. Ελληνικά συνέδρια-ημερίδες**

1. 19ο Πανελλήνιο Συνέδριο Υαλοειδούς-Αμφιβληστροειδούς, Αθήνα (2024)
2. 18ο Πανελλήνιο Συνέδριο Υαλοειδούς-Αμφιβληστροειδούς, Αθήνα (2023)
3. 17ο Πανελλήνιο Συνέδριο Υαλοειδούς-Αμφιβληστροειδούς, Αθήνα (2022)
4. Πειραματικό χειρουργείο για ράμματα κερατοειδούς και μοσχεύματα(wet), Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Γεώργιος Γεννηματάς», Αθήνα (2022)
5. Προχωρημένου επιπέδου σεμινάριο στην παθολογία του αμφιβληστροειδούς, Πανελλήνιο Συνέδριο Υαλοειδούς-Αμφιβληστροειδούς, Αθήνα (2020)
6. Πειραματικό χειρουργείο γλαυκώματος(dry), 23ου Συνεδρίου Γλαυκώματος, Αθήνα (2019)
7. 32ο Διεθνές Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Ενδοφακών και Διαθλαστικής Χειρουργικής, Αθήνα (2018)
8. 13ο Πανελλήνιο Συνέδριο Υαλοειδούς-Αμφιβληστροειδούς, Αθήνα (2018)
9. Πειραματικό χειρουργείο βιτρεκτομής(dry), Ελληνική Εταιρεία Ενδοφακών και Διαθλαστικής Χειρουργικής, Αθήνα (2017)
10. Πανελλήνιο Συνέδριο τού Ελληνικού Κολλεγίου Οφθαλμολογίας, Αθήνα (2009)

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα χαρακτηρίζονται από αθηρωμάτωση των αγγείων και παθολογικό ενδοθήλιο το οποίο έχει σαν αποτέλεσμα τον αγγειόσπασμο και την εμφάνιση παθολογικών αλλοιώσεων των αγγείων σε πολλά συστήματα του ανθρώπινου οργανισμού. Πολυάριθμα όργανα όπως το ήπαρ, οι οφθαλμοί, οι νεφροί, και το κεντρικό νευρικό σύστημα, μπορούν να επηρεαστούν από τα καρδιαγγειακά νοσήματα λόγω της αυξημένης συστηματικής αρτηριακής πίεσης και της μεταβολής της αιματικής ροής.

Η απώλεια της όρασης αναφέρεται σε μεγάλο ποσοστό ασθενών με κολπική μαρμαρυγή, καρδιακή ανεπάρκεια, υπέρταση ή στένωση καρωτίδων και σχετίζεται με διαταραχές του χοριοειδούς και της αμφιβληστροειδικής κυκλοφορίας καθώς και της οπτικής θηλής. Η εμφάνιση της διαταραχής περιλαμβάνει βλάβες που προκαλούνται από ισχαιμία στον αμφιβληστροειδή και στον χοριοειδή χιτώνα, θρομβώσεις αγγείων καθώς και βαμβακόμορφες κηλίδες, κηλίδες Elschnig, αιμορραγία του αμφιβληστροειδούς, ορώδη αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς και οίδημα της οπτικής θηλής.

Ως εκ τούτου, η αξιολόγηση του χοριοειδούς είναι σημαντική στην οφθαλμολογική πρακτική για τη διαχείριση των νοσημάτων που επηρεάζουν το αγγειακό σύστημα. Παρά το γεγονός ότι η αγγειογραφία ινδοκυανίνης και η B-scan υπερηχογραφία εκτελούνται συνήθως κατά την κλινική εκτίμηση του χοριοειδούς, δεν επιτρέπουν την ακριβή απεικόνιση του. Η αγγειογραφία οπτικής τομογραφίας συνοχής (OCTA) είναι μία νέα τεχνική η οποία παρέχει την απεικόνιση της κυκλοφορίας στον αμφιβληστροειδή και του χοριοειδούς σε βάθος. Χρησιμοποιώντας την κίνηση των κυττάρων του αίματος ως εγγενές αντίθεσης απεικόνισης, παράγεται υψηλής ανάλυσης αγγειογραφία χωρίς την ανάγκη για χρήση έγχυσης χρωστικής. Οι πρόσφατες εξελίξεις στην υπολογιστική αποδοτικότητα, την απομάκρυνση των προβολών των διαφόρων μεταξύ των αγγειακών πλεγμάτων, η ακριβής κατάτμηση των στρωμάτων του αμφιβληστροειδούς και ο ποσοτικός προσδιορισμός των οφθαλμικών παθήσεων έχουν ενισχύσει τη δυνατότητα χρήσης της OCTA για κλινική αξιολόγηση.

Με βάση τα παραπάνω, σκοπός της παρούσας διατριβής που εκπονήθηκε στην Α΄ Πανεπιστημιακή Οφθαλμολογική Κλινική, είναι η διερεύνηση των ροών των αγγείων των στιβάδων του αμφιβληστροειδούς, του χοριοειδούς και της οπτικής θηλής σε ασθενείς με καρδιαγγειακά προβλήματα πριν και μετά την αποκατάσταση του καρδιακού ρυθμού με την OCTA.



## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω τα μέλη της Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής που με τίμησε με την εμπιστοσύνη τους αναθέτοντας μου το θέμα της παρούσας διδακτορικής διατριβής, συγκεκριμένα τον επιβλέποντα καθηγητή μου Καθηγητή Ηλία Γεωργάλα, για την συνεχή επίβλεψη και υποστήριξη, τον Καθηγητή και Διευθυντή Δημήτριο Παπακωνσταντίνου για τη συνολική μου εκπαίδευση και τον Επίκουρο Καθηγητή Κωνσταντίνο Δρούτσα για τη συνεχή ενθάρρυνση.

Ευχαριστώ τον Καθηγητή Μπρούζα Δημήτριο καθώς και τον Αναπληρωτή Καθηγητή Γιαννόπουλο Γεώργιο για τη συνεχή επίβλεψη, συμπαράσταση και ενθάρρυνση κατά τη διάρκεια της συλλογής και ανάλυσης των δεδομένων. Επίσης θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες στον Επίκουρο Καθηγητή Πέτρου Πέτρο για την εμπιστοσύνη και το ενδιαφέρον κατά τη διάρκεια της διατριβής και της εκπαίδευσης που μου παρείχε στην Οφθαλμολογία. Ακόμα ευχαριστώ όλα τα μέλη της επταμελούς επιτροπής, τον Καθηγητή Γεώργιο Κυμιωνή, τον Καθηγητή Γεράσιμο Σιάσο και την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ειρήνη Χατζηράλλη.

Ευχαριστώ πολύ όλα τα μέλη της Α΄ Πανεπιστημιακής Οφθαλμολογικής Κλινικής στο ΠΓΝΑ Γ. Γεννηματάς για την συνεργασία και τη βοήθειά τους. Ιδιαίτερες ευχαριστίες οφείλω στον συνάδελφο κο Κανάκη Μενέλαο για όλη την βοήθεια στη συλλογή του υλικού της διατριβής, αλλά και τη συνολική στήριξη της για την υλοποίηση της διατριβής μου.

Ευχαριστώ τους συναδέλφους κο Κατσιμπρή Ανδρέα, κα Μητσοπούλου Δήμητρα και κα Παπακωνσταντίνου Ευαγγελία για τη βοήθεια στη συλλογή του υλικού της διατριβής και τη συνεργασία μας.

Τέλος και πιο σημαντικά, ευχαριστώ τον σύζυγό μου και συνάδελφο κο Καραμαούνα Αριστοτέλη για την πολύτιμη υποστήριξη του κατά την διάρκεια της εκπόνησης της διατριβής καθώς επίσης οφείλω ευγνωμοσύνη στους γονείς μου για όλα όσα μου έχουν προσφέρει έως σήμερα.

## ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

- CRA - Central Retinal Artery - Κεντρική Αρτηρία του αμφιβληστροειδούς
- DCP - Deep Capillary Plexus - Εν τω βάθει τριχοειδικό πλέγμα
- ELM - External Limiting membrane - Έξω αφοριστικός υμένας
- FAZ - Foveal Avascular Zone - Ανάγγεια ζώνη του κεντρικού βοθρίου
- GCL - Ganglion Cell Layer - Στιβάδα γαγγλιακών κυττάρων
- IPL - Inner Plexiform Layer - Έσω δικτυωτή στιβάδα
- ILM - Inner Limiting Membrane - Έσω αφοριστική μεμβράνη
- INL - Inner Nuclear Layer - Έσω πυρηνική (κοκκώδης) στιβάδα
- ICNs - Intrinsic Choroidal Neurons - Ενδογενείς χοριοειδικοί νευρώνες
- LVEF - Left Ventricular Ejection Fraction - Κλάσμα Εξώθησης της Αριστερής Κοιλίας
- ME - Μελάγχρουν Επιθήλιο
- OCT - Optical Coherence Tomography – Οπτικής Τομογραφίας Συνοχής
- OCT-A - Optical Coherence Tomography Angiography – Οπτικής Τομογραφίας Συνοχής  
Αγγειογραφία
- OPL - Outer Plexiform Layer - Έξω δικτυωτή στιβάδα
- ONL - Outer Nuclear Layer - Έξω πυρηνική (κοκκώδης) στιβάδα
- PL - Photoreceptor Layers - Στιβάδα φωτοϋποδοχέων
- RGC - Retinal ganglion cells
- RNFL - Retinal Nerve Fiber Layer - Στιβάδα νευρικών ινών
- RPE - Retinal Pigment Epithelium - Μελάγχρουν Επιθήλιο του αμφιβληστροειδούς
- SCP - Superficial Capillary Plexus – Έσω ή Επιπολής Τριχοειδικό Δίκτυο

## **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

# Κεφάλαιο 1: ΔΟΜΗ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΥΣ

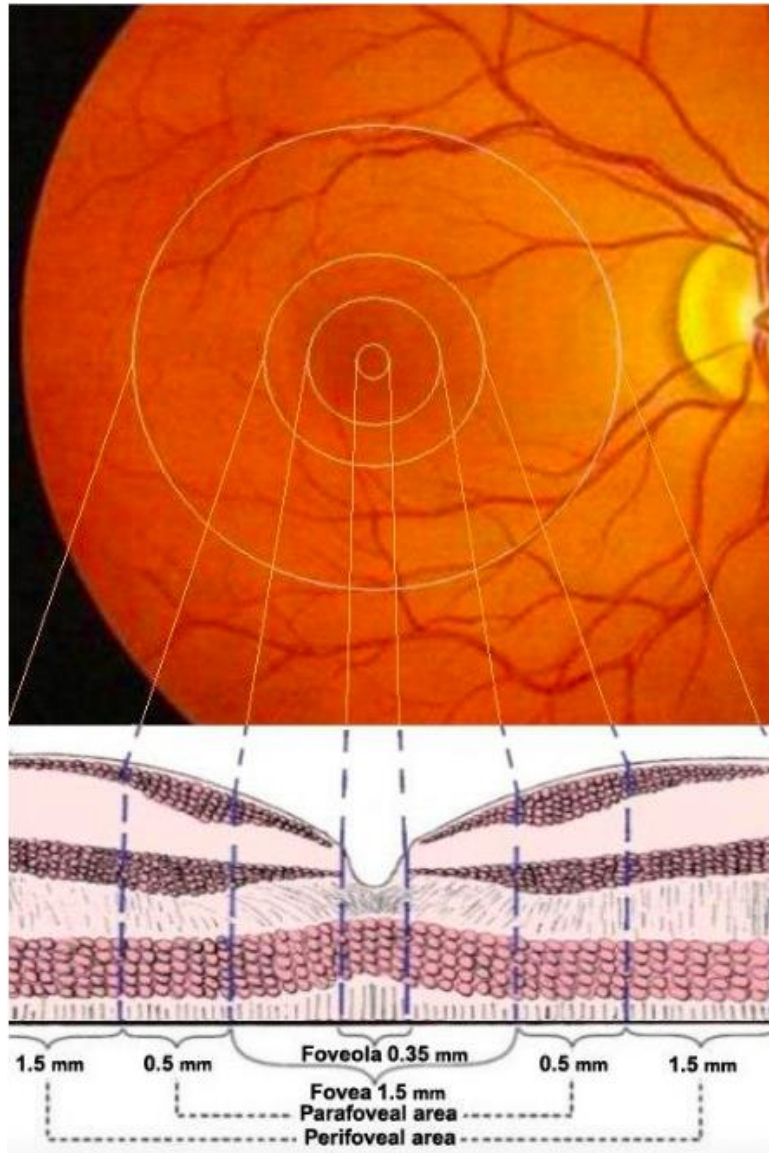
## 1.1 Στοιχεία Ανατομικής

Ο αμφιβληστροειδής αποτελεί ένα λεπτό στρώμα νευρικού ιστού επιφάνειας περίπου  $1250\text{mm}^2$  και πάχους από  $100\mu\text{m}$  έως  $230\mu\text{m}$ , που καλύπτει το πίσω μέρος του ματιού. Είναι υπεύθυνος για την οπτική επεξεργασία, μετατρέποντας την φωτεινή ενέργεια από τα απορροφούμενα φωτόνια σε νευρωνικές ώσεις, οι οποίες με την σειρά τους διαβιβάζονται στον εγκέφαλο μέσω των οπτικών νεύρων.<sup>1</sup> Βρίσκεται στο οπίσθιο τμήμα του οφθαλμού ενώ η ανάπτυξη του, καθώς προέρχεται από το νευροεξώδερμα, αποτελεί μια μακρά και πολύπλοκη διαδικασία που ξεκινά την τέταρτη εβδομάδα της εμβρυογένεσης και συνεχίζεται στον πρώτο χρόνο της ζωής. Αυτή η μακρά και πολύπλοκη εμβρυϊκή ανάπτυξη καθιστά τον αμφιβληστροειδή ευάλωτο σε γενετικές και περιβαλλοντικές προσβολές που μπορούν να επηρεάσουν αρνητικά την ανάπτυξη του.

Διακρίνεται σε δύο επιμέρους βασικές εξελικτικές στιβάδες, την εσωτερική νευροαισθητήρια η οποία σχηματίζεται από την εσωτερική στοιβάδα του εγκολπωμένου οπτικού κυπέλου και την εξωτερική (χρωστική στοιβάδα) - μελάγχρουν επιθήλιο. Ο νευροαισθητήριος αμφιβληστροειδής στηρίζεται στενά μόνο με το πρόσθιο όριο αυτού, το οποίο καλείται πριονωτή περιφέρεια (*ora serrata*), και με την κεφαλή του οπτικού δίσκου. Η πριονωτή περιφέρεια (*ora serrata*) αποτελεί την ένωση μεταξύ του ακτινωτού σώματος και του αμφιβληστροειδούς, ενώ παράλληλα, μαζί με τον οπτικό δίσκο αποτελούν τις περιοχές στις οποίες ο αμφιβληστροειδής είναι σταθερά συνδεδεμένος με το μελάγχρουν επιθήλιο (**Εικόνα 1**). Εξωτερικά, ο νευροαισθητήριος αμφιβληστροειδής ή ιδίως αμφιβληστροειδής συνδέεται με τη μεμβράνη του Bruch, η οποία βρίσκεται μεταξύ του μελαγχρόου επιθηλίου και του χοριοειδούς, και στην εσώτερη με το υαλοειδές σώμα. Η μεμβράνη του Bruch αποτελείται από πέντε στιβάδες: τη βασική μεμβράνη του μελαγχρόου επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς, την έσω κολλαγόνο στιβάδα, την στιβάδα ελαστίνης, την έξω κολλαγόνο στιβάδα και τη βασική μεμβράνη των χοριοτριχοειδών. Τέλος, ο νευροαισθητήριος αμφιβληστροειδής συνεχίζεται οπίσθια με το οπτικό νεύρο, καθώς αυτό αποτελεί το σημείο εξόδου των αξόνων των γαγγλιακών κυττάρων από τον οφθαλμό.

Τοπογραφικά, ο αμφιβληστροειδής μπορεί να ταξινομηθεί στον κεντρικό αμφιβληστροειδή και στην ωχρά κηλίδα. Ο κεντρικός αμφιβληστροειδής αποτελεί μια κυκλική ζώνη διαμέτρου  $5,5\text{-}6\text{mm}$  κροταφικά της οπτικής θηλής στην οποία παρατηρούνται τα κωνία και περισσότερες από μια στιβάδες γαγγλιακών κυττάρων. Η ωχρά κηλίδα αποτελεί μια

περιοχή διαμέτρου 5mm στον οπίσθιο πόλο και τοποθετείται κροταφικά του οπτικού δίσκου. Παράλληλα, ο οπίσθιος πόλος χωρίζεται τοπογραφικά στο κεντρικό βοθρίδιο, στο κεντρικό βοθρίο, στη παραβοθρική και περιβοθρική περιοχή, στον οπτικό δίσκο, στον περιφερικό αμφιβληστροειδή και στη priονωτή περιφέρεια (**Εικόνα 1**). Το κεντρικό βοθρίδιο διαμέτρου 0.35mm τοποθετείται στο κέντρο της ωχράς κηλίδας ενώ το κεντρικό βοθρίο, διαμέτρου 1.5mm εντοπίζεται περίπου 4mm κροταφικά του κέντρου της οπτικής θηλής. Η συγκεκριμένη περιοχή θεωρείται υπεύθυνη για την κεντρική όραση και την χρωματική αντίληψη και περιέχει μόνο κωνία των οποίων η πυκνότητα είναι πολύ υψηλότερη από οπουδήποτε αλλού στον αμφιβληστροειδή. Η παραβοθρική περιοχή αποτελεί μία κυκλοτερή ζώνη εύρους 0.5mm γύρω από το κεντρικό βοθρίο ενώ η περιβοθρική περιοχή, πλάτους 1.5mm βρίσκεται γύρω από την παραβοθρική περιοχή. Ο οπτικός δίσκος διαμέτρου 1.5mm τοποθετείται περίπου 3 mm ρινικά της ωχράς κηλίδας και αποτελεί την περιοχή από τη οποία εξέρχονται τα αγγεία του αμφιβληστροειδούς και μέσω της νευροαμφιβληστροειδικής στεφάνης εισέρχονται και διακλαδίζονται στον αμφιβληστροειδή. Ο περιφερικός αμφιβληστροειδής, όντας πλούσιος σε ραβδία και μίας μόνο στιβάδας γαγγλιακών κυττάρων, συμβάλλει στην περιφερική όραση και στην αίσθηση του χώρου. Τέλος, η priονωτή περιφέρεια αποτελεί το οδοντωτό πρόσθιο όριο του χοριοειδούς χιτώνα από το ακτινωτό σώμα (νευροαισθητήριος αμφιβληστροειδής).



**Εικόνα 1.** Έγχρωμη φωτογραφία βυθού (αμφιβληστροειδούς) δεξιού οφθαλμού, όπου απεικονίζονται οι περιοχές του κεντρικού αμφιβληστροειδούς και η αντίστοιχη ιστολογική τους αρχιτεκτονική.

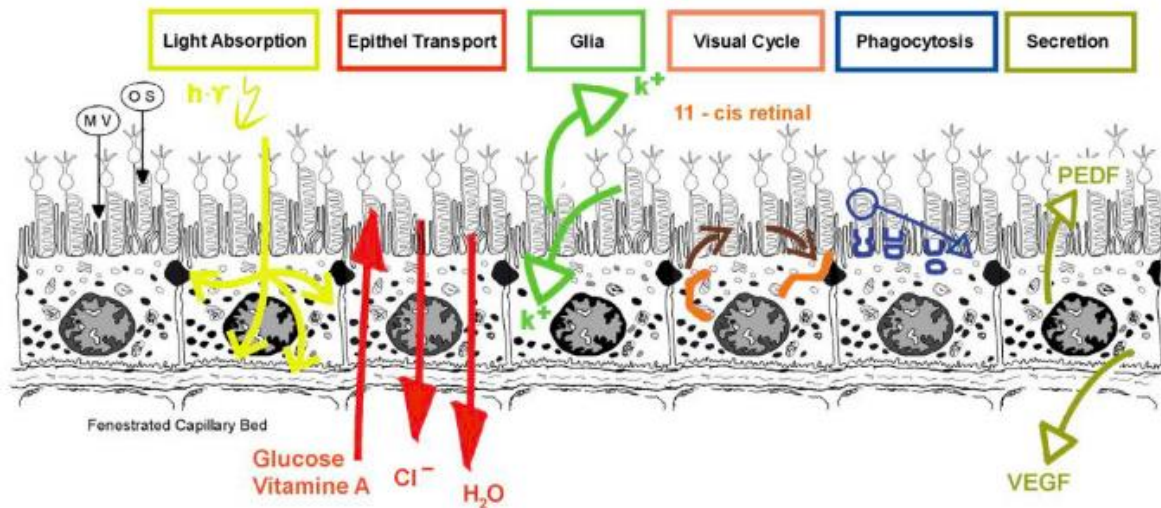
### 1.1.1 Μεγάγχρουν Επιθήλιο

Το μελάγχρουν επιθήλιο του αμφιβληστροειδούς (Retinal Pigment Epithelium - RPE), νευροεκτοδερμικής προέλευσης, θεωρείται το εξώτατο στρώμα του αμφιβληστροειδούς και αποτελεί μια συνεχής μονήρης στιβάδα εξαγωνικών κυβοειδών κυττάρων που βρίσκονται μεταξύ των φωτοϋποδοχέων και της μεμβράνης του Bruch.<sup>2,3</sup> Πιο συγκεκριμένα, το μελάγχρουν επιθήλιο εκτείνεται από την οπτική θηλή έως την πριονωτή περιφέρεια, όπου η βασική πλευρά των εξαγωνικών κυβοειδών κυττάρων βρίσκεται προς τη πλευρά του χοριοειδή, σε στενή σύνδεση με την παρακείμενη μεμβράνη του Bruch, ενώ η κορυφαία πλευρά συμφύεται χαλαρά στον ιδίως αμφιβληστροειδή (έξω τμήματα των φωτοϋποδοχέων) και φέρει

μικρολάχνες.<sup>4</sup> Ωστόσο, παρότι ο ιδίως αμφιβληστροειδής καλύπτει το μελάγχρουν επιθήλιο σε όλη την έκτασή του, οι στερεές προσφύσεις μεταξύ τους παρατηρούνται μόνο στην περιοχή του οπτικού δίσκου και της πριονωτής περιφέρειας.

Τα κύτταρα του μελαγχρού επιθηλίου περιέχουν πολλά μελανοσώματα, η πυκνότητα των οποίων και το μέγεθος αυτών μεγαλώνει όσο πλησιάζουμε στην περιοχή της ωχράς, σε αντίθεση με την περιφέρεια, όπου περιορίζονται κυρίως στο κορυφαίο τμήμα. Στο βασικό τμήμα του κυττάρου τοποθετείται ο πυρήνας. Επιπλέον, στα κύτταρα του μελαγχρού επιθηλίου ανευρίσκονται κοκκία λιποφουσκίνης, τα οποία αποτελούν υποπροϊόν ατελούς μεταβολισμού των εξωτερικών τμημάτων των φωτουποδοχέων, καθώς και όλα τα τυπικά κυτταρικά οργανίδια, όπως λείο και τραχύ ενδοπλασματικό δίκτυο, σύμπλεγμα Golgi, μιτοχόνδρια και πολυάριθμα λυσοσωμάτια.<sup>5, 6</sup> Η κορυφαία επιφάνεια της κυτταρικής μεμβράνης των επιθηλιακών κυττάρων αποτελείται, όπως προαναφέρθηκε, από ένα στρώμα μικρολαχνών, οι οποίες υποδέχονται τα έξω τμήματα των φωτουποδοχέων, μέσα σε ένα ιξώδες υπόστρωμα πλούσιο σε βλεννοπολυσαχαρίτες (interphotoreceptor matrix).

Βασικό χαρακτηριστικό των κυττάρων του μελαγχρού επιθηλίου είναι η στενή σύνδεση που έχουν μεταξύ τους οι πλάγιες επιφάνειες τους, η οποία οφείλεται στις ισχυρότατες μεσοκυττάρειες συνδέσεις (αποφρακτικές και συγκολλητικές ζώνες - zonula occludens and zonula adherens). Οι μεσοκυττάρειες συνδέσεις αναπτύσσονται μεταξύ των πλαγίων τοιχωμάτων παρακείμενων κυττάρων του μελαγχρού επιθηλίου, οδηγώντας στην δημιουργία του έξω αιματοαμφιβληστροειδικού φραγμού, ο οποίος αποτελεί μέρος του αιματοοφθαλμικού φραγμού. Ο φραγμός αυτός αποκλείει τη δίοδο ορωδών στοιχείων και άλλων μάκρο και μικρομοριακών ουσιών προς τον ιδίως αμφιβληστροειδή, μολονότι έχει τον ρόλο ενός εκλεκτικού ρυθμιστικού μηχανισμού, καθώς η απομάκρυνση υγρού από τον ενδοαμφιβληστροειδικό χώρο πραγματοποιείται συνήθως από τη λειτουργική αντλία του μελαγχρού επιθηλίου. Επιπρόσθετα, τα κύτταρα του μελαγχρού επιθηλίου συμμετέχουν στην φαγοκυττάρωση των εξωτερικών τμημάτων των φωτουποδοχέων και στο σχηματισμό της ροδοψίνης και των χρωστικών των κωνίων, μέσω της αποθήκευσης ρετινόλης, πρόδρομης ουσίας για τις φωτοευαίσθητες χρωστικές. Παράλληλα, περιέχουν τη μαύρη χρωστική μελανίνη, η οποία απορροφά το προσπίπτον φως που δε δεσμεύεται από τον αμφιβληστροειδή, αποτρέποντας την ανάκλαση του φωτός στο οπίσθιο τοίχωμα του βολβού και την διάχυσή του εντός του οφθαλμού, ελαττώνοντας τον κίνδυνο φωτοτοξικής βλάβης (**Εικόνα 2**).<sup>7,8</sup>



**Εικόνα 2.** Σχηματική απεικόνιση του μελάγχρου επιθηλίου και των λειτουργιών του (Πηγή: Strauß, O. *Transport mechanisms of the retinal pigment epithelium to maintain of visual function. Heat Mass Transfer. 2014; 50, 303–313*)

## 1.2 Ιδίως Αμφιβληστροειδής

Ο ιδίως αμφιβληστροειδής ή νευροεπιθήλιο είναι ένας οφθαλμοσκοπικά διαφανής, λεπτός υμένας, πάχους 100μm (πριονωτή περιφέρεια) έως 560μm (οπτική θηλή κροταφικά - θηλοωχρικό δεμάτιο), ο οποίος καλύπτει προς τα έσω το μελάγχρου επιθήλιο. Εκτείνεται από την είσοδο του οπτικού νεύρου μέχρι την πριονωτή περιφέρεια, ενώ μορφολογικά αποτελείται από πέντε μεγάλες κατηγορίες νευρώνων οι οποίοι είναι οι φωτοϋποδοχείς (ραβδία, κωνία), τα δίπολα, τα οριζόντια, τα αμακρόϊνα ή βραχύϊνα και τα γαγγλιακά κύτταρα. Στα κύτταρα γλοίας περιλαμβάνονται τα αστροκύτταρα, η μικρογλοία και τα κύτταρα Mueller.

### 1.2.1 Φωτοϋποδοχείς της Όρασης

Τα πλέον διαφοροποιημένα νευρικά κύτταρα του ιδίως αμφιβληστροειδούς είναι οι φωτοϋποδοχείς, δηλαδή τα ραβδία και τα κωνία, τα οποία είναι ειδικά αισθητηριακά κύτταρα που περιέχουν φωτοχρωστικές και απορροφούν τα φωτόνια της φωτεινής ακτινοβολίας. Τα δύο είδη κυττάρων παρουσιάζουν την ίδια οργανωτική δομή και ως εκ τούτου κάθε φωτοϋποδοχέας αποτελείται από τρία τμήματα, το έξω τμήμα, το έσω τμήμα και το κυτταρικό σώμα. Το έξω τμήμα περιβάλλεται από στρώμα βλεννοπολυσακχαριτών και έρχεται σε επαφή με τις προβολές της κορυφής των κυττάρων του μελάγχρου επιθηλίου. Επιπλέον, ως περιοχή εξειδικευμένη στη φωτομετατροπή, αποτελεί το φωτοευαίσθητο τμήμα του κυττάρου καθώς



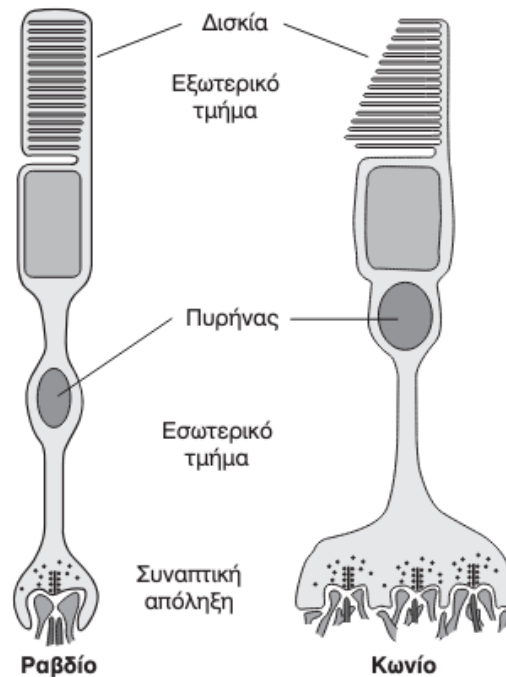
φέρει μία στήλη δίσκων που περιέχουν μόρια φωτοευαίσθητων χρωστικών. Κάθε μόριο χρωστικής περιλαμβάνει μία φωτοευαίσθητη ουσία, την 11-cis-ρετινάλη, προσκολλημένη σε μία μεγαλομοριακή διαμεμβρανική πρωτεΐνη, την οψίνη. Στο έσω τμήμα εντοπίζονται οργανίδια, απαραίτητα για το μεταβολισμό του, καθιστώντας αυτό, το παραγωγικό τμήμα του υποδοχέα. Διαιρείται σε δύο τμήματα: το έξω ελλειψοειδές, στο οποίο περιέχονται μεγάλος αριθμός μιτοχονδριών και το έσω μυοειδές, το οποίο περιέχει μεγάλο ποσό γλυκογόνου (ενδοπλασματικό δίκτυο), σωμάτια Golgi και ριβοσωμάτια για την παραγωγή κυτταρικών συστατικών και μεμβρανών. Μεταξύ του έξω και έσω τμήματος παρατηρείται ο συνδετικός κροσσός (cilium), μία στενωμένη περιοχή η οποία φέρει 9 ζεύγη νηματίων στην περιφέρεια του. Το έσω τμήμα συνεχίζει με το κυτταρικό σώμα, όπου βρίσκονται ο πυρήνας και η συναπτική του περιοχή (συναπτικό σώμα). Τέλος, το μυοειδές τμήμα συνδέεται με το κυρίως κυτταρικό σώμα (πυρήνα) και καταλήγει προς τα έσω στη συναπτική περιοχή.<sup>6, 10</sup>

Ο ανθρώπινος αμφιβληστροειδής περιέχει περίπου 6 έως 7 εκατομμύρια κωνία συνολικά, τα οποία αποτελούν μόνο το 5% του συνολικού αριθμού των φωτοϋποδοχέων του αμφιβληστροειδούς, ενώ η οπτική οξύτητα βασίζεται σε μόλις 100.000 κωνία, καθώς η καθαρά ωχρική όραση ξεπερνά τα 10/10 της οπτικής οξύτητας και μειώνεται μόλις στο 1/10 περιφερικά. Σε αντίθεση με τα ραβδία, τα κωνία είναι λιγότερο ευαίσθητα στη σύλληψη φωτονίων, αλλά ανταποκρίνονται καλύτερα σε ένα από τα τρία συγκεκριμένα μήκη κύματος (χρώματα) του φωτός. Η φωτοχρωστική των κωνίων είναι η οψίνη, η οποία έχει τρία διαφορετικά ισομερή με κορυφές απορρόφησης στο μπλε (420nm), πράσινο (531nm) και κόκκινο (588nm) τμήμα του φάσματος του ορατού φωτός. Η αντίχνευση είτε του κόκκινου φωτός (64%), είτε του πράσινου φωτός (32%) είτε του μπλε φωτός (2%) πραγματοποιείται από τα κωνία που συγκεντρώνονται κυρίως στην κεντρική περιοχή του αμφιβληστροειδούς (ωχρά κηλίδα).<sup>6, 10-11</sup> Το κεντρικό βοθρίο δεν περιέχει ραβδία ή συνάψεις, αλλά μόνο κωνία με αναλογία 2 προς 1 κόκκινων και πράσινων κωνίων αντίστοιχα, ενώ τα κωνία στην περιφερική περιβάλλουσα ωχρά κηλίδα είναι υπεύθυνα για την αντίχνευση του μπλε φωτός. Συμπερασματικά, τα κωνία συμβάλουν στην επεξεργασία της φωτοπικής όρασης, η οποία περιλαμβάνει την έγχρωμη όραση σε διαφορετικά επίπεδα φωτός, ενώ η υψηλή πυκνότητα των κωνίων στο κεντρικό βοθρίο συμβάλλει στην εξασφάλιση μεγαλύτερης χωρικής διακριτικής ικανότητας.

Τα κωνία διακρίνονται σε δύο τύπους ανάλογα με το σχήμα του έσω τμήματός τους και την εντόπισή τους, τα ωχρικά, τα οποία έχουν κυλινδρικό έσω τμήμα περιέχοντας δισκοειδείς σχηματισμούς, και τα εξωωχρικά, των οποίων το έσω τμήμα είναι κωνοειδές. Στο έξω τμήμα των κωνίων οι δισκοειδείς σχηματισμοί με τις φωτοχρωστικές βρίσκονται σε επαφή με την

κυτταρική μεμβράνη από την οποία ανανεώνονται. Παράλληλα, οι σχηματισμοί αυτοί - δισκία, οι οποίοι περιέχουν τις φωτοευαίσθητες χρωστικές, είναι τοποθετημένοι ο ένας επί του άλλου, με την παρεμβολή στενού μεσοδιαστήματος (extradisc space). Σε πολλά κωνία οι δίσκοι οι οποίοι βρίσκονται προς τη βάση του κωνίου είναι ευρύτεροι αυτών της κορυφής, δίνοντας το χαρακτηριστικό κωνικό σχήμα, ενώ παράλληλα υπάρχουν και κωνία με πιο κυλινδρική δομή (**Εικόνα 10**). Τέλος, το συναπτικό σώμα των κωνίων (μίσχος – “pedicle”) αποτελείται από περισσότερες της μίας εμβάθυνσεις, οι οποίες υποδέχονται προεκβολές από οριζόντια, δίπολα κύτταρα αλλά και διπλανά κωνία και ραβδία.

Τα ραβδία αποτελούν περίπου το 95% των φωτοϋποδοχέων στον αμφιβληστροειδή και ειδικεύονται στην καταγραφή επιπέδων χαμηλού φωτισμού, συμβάλλοντας έτσι στη δημιουργία μιας ασπρόμαυρης όρασης - γνωστής ως σκοτοπική όραση. Η πυκνότητα τους αυξάνεται εκ των έσω προς τα έξω, με μέγιστη πυκνότητα αυτών να παρατηρείται στις 20° περιφερικά του κεντρικού βοθρίου, ενώ στο κεντρικό βοθρίο διακρίνεται απουσία αυτών. Χαρακτηρίζονται από αργή ταχύτητα απόκρισης, ενώ παράλληλα η χωρική διακριτική ικανότητα τους και η ευαισθησία αντίθεσης είναι επίσης πολύ χαμηλές, γεγονός το οποίο έρχεται σε άμεση αντίθεση με την ταχεία, υψηλή χωρική διακριτική ικανότητα και υψηλή ευαισθησία αντίθεσης των κωνίων. Τα ραβδία είναι λεπτά επιμήκη κύτταρα, μήκους 100 έως 120 μm, των οποίων το έξω τμήμα είναι κυλινδρικό αποτελούμενο από 600 έως 1000 μεμβρανώδεις δισκοειδείς σχηματισμούς - δισκία, οι οποίοι διατάσσονται επάλληλα και περιέχουν την φωτοευαίσθητη χρωστική ροδοψίνη (**Εικόνα 10**). Όπως προαναφέρθηκε, στα κωνία τα δισκία αποτελούν συνέχεια της κυτταρικής μεμβράνης, ενώ στα ραβδία οι πτυχές αυτές είναι αποσπασμένες από την κυτταρική μεμβράνη, με αποτέλεσμα τα δισκία να είναι ελεύθερα μέσα στο εξωταρικό τμήμα. Η ελλειψοειδής περιοχή των ραβδίων δεν είναι τόσο ευρεία όσο αυτή των κωνίων και περιέχει λιγότερα μιτοχόνδρια από ό,τι στα κωνία. Το συναπτικό σώμα των ραβδίων (σφαιρίδιο - spherule) αποτελείται από μια εμβάθυνση, η οποία υποδέχεται προεκβολές από δύο οριζόντια και από ένα έως δύο δίπολα κύτταρα.



**Εικόνα 10.** Επιμέρους μορφολογικά χαρακτηριστικά των δύο τύπων των φωτοϋποδοχέων, των ραβδίων και των κωνίων. (Πηγή: Kandel, R.E & Schwartz, H.J. & Jessell, M.T., (2011). *Νευροεπιστήμη και Συμπεριφορά*, Πανεπιστημιακές εκδόσεις Κρήτης.)

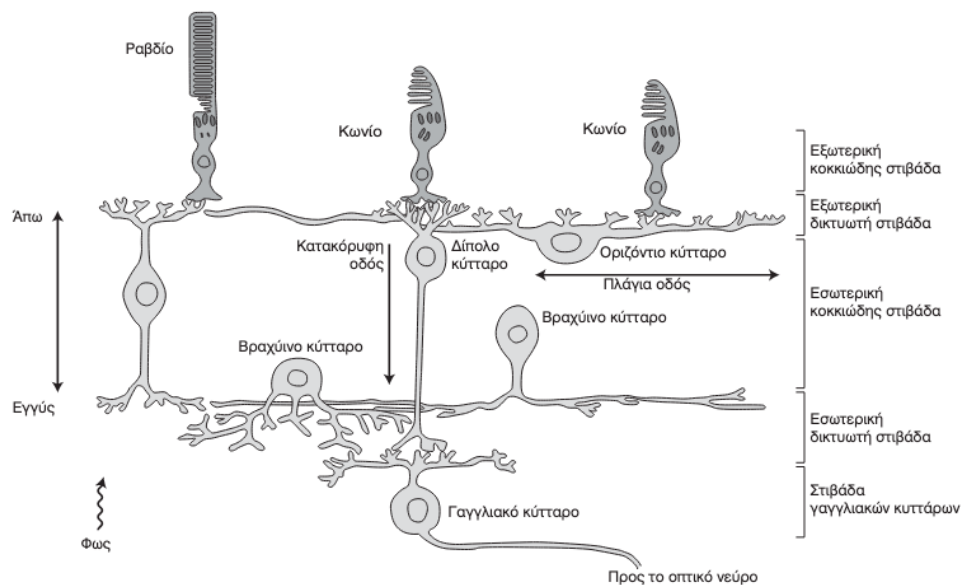
Οι φωτοϋποδοχείς δεν πολλαπλασιάζονται και το DNA τους παραμένει σταθερό, έχουν όμως έντονη μεταβολική δραστηριότητα. Το r-RNA, το t-RNA και το m-RNA ανανεώνονται συνεχώς από τον πυρήνα και προωθούνται προς το μυοειδές. Τα οργανίδια του μυοειδούς συνθέτουν τις φωτοχρωστικές, τα φωσφολιπίδια και τις πρωτεΐνες του έξω τμήματος, καθώς και τα συστατικά του υποστρώματος που περιβάλλει τη σύνδεση των φωτοϋποδοχέων με τα κύτταρα του μελαγχρού επιθηλίου (interphotoreceptor matrix). Τα προϊόντα αυτά, μέσω του συνδετικού κροσσού καταλήγουν στο έξω τμήμα. Η τελική μορφή των δίσκων των φωτοϋποδοχέων πραγματοποιείται στη βάση του έξω τμήματος των φωτοϋποδοχέων και στην συνέχεια αυτά προωθούνται προς το ελεύθερο άκρο της κορυφής των παραπάνω. Στο σημείο αυτό αποσπώνται κατά μικρές ομάδες από τις μικρολάχνες της κορυφής των κυττάρων του μελαγχρού επιθηλίου και φαγοκυτταρώνονται.<sup>10</sup>

### 1.2.2 Δίπολα και Οριζόντια Κύτταρα

Τα δίπολα κύτταρα, τα οποία αποκαλούνται δίπολα επειδή παρουσιάζουν δύο σημεία σύνδεσης, είναι προσανατολισμένα σε κάθετη κατεύθυνση ως προς το επίπεδο του μελαγχρού επιθηλίου, μεταβιβάζοντας πληροφορίες κατακόρυφα στην οπτική οδό (**Εικόνα 11**).<sup>12</sup> Η μία

σύνδεση πραγματοποιείται με τον φωτοϋποδοχέα και η άλλη με ένα γαγγλιακό κύτταρο. Διαθέτουν τυπικούς δενδρίτες που συνάπτονται με ένα μόνο είδος φωτοϋποδοχέων (είτε κωνία, είτε ραβδία), ενώ οι νευράξονες τους συνάπτονται τόσο με τα γαγγλιακά όσο και τα βραχύινα κύτταρα στο επίπεδο της έσω δικτυωτής στιβάδας.<sup>13, 14</sup>

Σε αντίθεση με τα δίπολα κύτταρα, τα οριζόντια κύτταρα που επίσης βρίσκονται στην έσω κοκκώδη στιβάδα, μεταβιβάζουν τις πληροφορίες πλαγίως. Εντοπίζονται στο επίπεδο των τελικών απολήξεων των ραβδίων και των κωνίων και καθένα από αυτά εμφανίζει πολλαπλές δενδριτικές προσεκβολές (υποδεκτικές επιφάνειες) με αντίστοιχες συνάψεις με παρακείμενα ραβδία και κωνία, ενώ οι νευράξονες τους συνάπτονται με απομακρυσμένους φωτοϋποδοχείς και δίπολα κύτταρα. Οι δύο τύποι των οριζόντιων κυττάρων που έχουν αναγνωριστεί είναι τα H1, τα οποία συνάπτονται με κωνία ευαίσθητα σε μεσαία και μεγάλη μήκη κύματος, και τα H2 τα οποία συνάπτονται με όλα τα κωνία.



**Εικόνα 11.** Κατακόρυφη και πλάγια μεταβίβαση πληροφοριών στην οπτική οδό μεταξύ των πέντε κατηγοριών κυττάρων που συναντώνται στον αμφιβληστροειδή (φωτοϋποδοχείς, οριζόντια, δίπολα, αμακρύινα και γαγγλιακά κύτταρα (Πηγή: *Kandel E, Schwartz J, Jessell T. Principles of Neural Science: McGraw-Hill, 2000*)

### 1.2.3 Αμακρύινα (ή Βραχύινα) Κύτταρα

Τα αμακρύινα (ή βραχύινα) κύτταρα αποκαλούνται έτσι εξαιτίας της απουσίας νευρίτη, α-μακρο-ίνα. Αναγνωρίζονται από μεγάλους, πολυλοβωτούς κυτταρικούς πυρήνες και είναι προσανατολισμένα σε αντίθετη κατεύθυνση από αυτήν της μετάδοσης του φωτός.

Εντοπίζονται στο έσω τμήμα της έσω κοκκώδους στιβάδας, διαμορφώνοντας διασυνδέσεις τόσο μεταξύ τους, όσο και με παρακείμενα δίπολα και γαγγλιακά κύτταρα, και διανέμουν τις πληροφορίες πλαγίως, όπως τα οριζόντια κύτταρα. Η ιδιαιτερότητά τους είναι ότι έχουν μία και μοναδική προσεκβολή, η οποία εκτείνεται οριζοντίως σε ευρύ πεδίο και έχει ρόλο δενδρίτη καθώς επίσης και νευρίτη, ταυτόχρονα. Τέλος, υπάρχουν αρκετοί τύποι αμακρίνων κυττάρων στην έσω συναπτική μεμβράνη, οι οποίοι διαφέρουν ως προς το μέγεθος, την μορφολογία και την λειτουργία.

#### **1.2.4 Γαγγλιακά Κύτταρα**

Τα γαγγλιακά κύτταρα του αμφιβληστροειδούς (RGC) αποτελούν την τελευταία στιβάδα κυττάρων του αμφιβληστροειδούς και σε αντίθεση με τους φωτοϋποδοχείς, οι οποίοι μέσω βαθμιαίων αλλαγών του δυναμικού μεμβράνης αποκρίνονται στο φως. Κάθε γάγγλιο διαβιβάζει τις πληροφορίες στον εγκέφαλο ως σειρές δυναμικών ενέργειας. Διαθέτουν έναν ή πολυάριθμους δενδρίτες (χαρακτηρίζονται έτσι ως δίπολα ή πολύπολα γαγγλιακά κύτταρα) των οποίων τα άκρα τοποθετούνται στην έσω κοκκώδη στιβάδα και συνάπτονται με δίπολα και βραχύινα κύτταρα, λαμβάνοντας τόσο διεγερτικές όσο και ανασταλτικές εισροές από αυτά. Η διάταξη των νευραξόνων των γαγγλιακών κυττάρων είναι παράλληλη προς την έσω επιφάνεια του αμφιβληστροειδούς, απαρτίζοντας τη στιβάδα των νευρικών ινών και στη συνέχεια το οπτικό νεύρο για να καταλήξουν, μετά το χιασμό, στα έξω γονατώδη σώματα. Το 90% των παραπάνω στον έξω γονατώδη πυρήνα στον θάλαμο συμβάλει στην επεξεργασία των οπτικών πληροφοριών, ενώ το 10% των νευραξόνων των γαγγλιακών κυττάρων στο άνω διδύμιο συμβάλει στη διεκπεραίωση των οφθαλμικών κινήσεων και στην προτετραδυμική περιοχή, σημαντική για την παραγωγή των αντανεκλαστικών της κόρης του οφθαλμού.<sup>15</sup>

Υπάρχει τεράστια ποικιλία στη μορφολογία των γαγγλιακών κυττάρων, η οποία έχει οδηγήσει σε πολλές διαφορετικές ταξινομήσεις.<sup>16</sup> Η παλαιότερη και με πιο ευρέα κριτήρια ταξινόμηση, τα διακρίνει σε τύπου M (Magni-μεγάλα) και σε τύπου P (Parvi-μικρά), ανάλογα με τις στοιβάδες του έξω γονατώδη πυρήνα, στις οποίες καταλήγουν. Πρόσφατα, αναγνωρίστηκε μία επιπλέον κατηγορία γαγγλιακών νευρώνων, τα κύτταρα “small bistratified”, τα οποία είναι υπεύθυνα για την χρωματική αντίληψη μπλε-κίτρινου. Οι νευρώνες M αποτελούν το 10% των κυττάρων που σχηματίζουν το οπτικό νεύρο, βρίσκονται στην περιφέρεια του αμφιβληστροειδούς και χαρακτηρίζονται από μεγάλο υποδεκτικό πεδίο, το οποίο τους προσδίδει μειωμένη χωρική διακριτική ικανότητα αλλά αυξημένη ευαισθησία

φωτεινής αντίθεσης. Οι νευρώνες P είναι μικρότεροι σε μέγεθος και δεκαπλάσιοι σε αριθμό με μικρό υποδεκτικό πεδίο, και ως εκ τούτου η χωρική τους συχνότητα είναι υψηλή. Βρίσκονται επί των πλείστων στην περιοχή του κεντρικού βοθρίου και είναι υπεύθυνοι για την επεξεργασία της έγχρωμης όρασης. Τέλος, μία επιπλέον διαφορά των παραπάνω νευρώνων P και M, σχετίζεται με τον τρόπο απόκρισης τους σε απότομες αλλαγές ενός ερεθίσματος, καθώς τα κύτταρα M παρουσιάζουν παροδική απόκριση στην έναρξη αλλά και στον τερματισμό του ερεθίσματος, ενώ τα κύτταρα P αποκρίνονται παρατεταμένα κατά την διάρκεια αυτού.<sup>17</sup>

### 1.2.5 Κύτταρα Γλοίας

Τα κύτταρα γλοίας του αμφιβληστροειδούς περιλαμβάνουν τα αστροκύτταρα, τα κύτταρα του Müller, τα περιαγγειακά κύτταρα γλοίας και τα μικρογλοιακά κύτταρα, ενώ ο ρόλος των αυτών είναι υποστηρικτικός και διατροφικός. Τα κύτταρα του Müller, έχουν κάθετο προσανατολισμό και σχηματίζουν ένα ισχυρό πλέγμα σε όλο το πάχος του ιδίως αμφιβληστροειδούς από την έσω έως την έξω αφοριστική μεμβράνη. Οι πυρήνες των κυττάρων αυτών παρουσιάζονται επιπεδωμένοι σε σχέση με τους ομοιόμορφους στρογγυλούς πυρήνες των δίπολων κυττάρων και εντοπίζονται στην έσω κοκκώδη στιβάδα. Ο λειτουργικός τους ρόλος είναι η παροχή γλυκόζης στα νευρικά κύτταρα, καθώς αποτελούν τόπους παραγωγής και αποθήκευσης γλυκογόνου. Οι προσεκβολές τους, οι οποίες περικλείουν αρκετούς από τους νευρώνες του αμφιβληστροειδούς και απομονώνουν τις νευρικές ίνες, ανάλογα με την μορφή και την κατανομή τους διακρίνονται σε ακτινωτές προσεκβολές, σε οριζόντιες ίνες και σε λεπτές, λαχνωτές προσεκβολές. Οι ακτινωτές προσεκβολές διαπερνούν ακτινοειδώς τις αμφιβληστροειδικές στιβάδες καταλήγοντας στη στιβάδα των νευρικών ινών, όπου συμμετέχουν στη διαμόρφωση της έσω αφοριστικής μεμβράνης. Στις κοκκώδεις στιβάδες και στη στιβάδα των γαγγλιακών κυττάρων, οι οριζόντιες ίνες (γειτονικές πλάγιες προσεκβολές των κυττάρων του Müller) συμβάλλουν στον σχηματισμό ενός πλέγματος ηλεκτροχημικής μόνωσης, περιβάλλοντας και υποστηρίζοντας τα νευρικά κύτταρα, τους δένδριτες και τους νευράξονες τους. Τέλος, οι λεπτές, λαχνωτές προσεκβολές εκτείνονται πέρα από την έξω αφοριστική μεμβράνη, προς τη στιβάδα των φωτοϋποδοχέων του αμφιβληστροειδούς.<sup>18, 19</sup>

Τα μικρογλοιακά κύτταρα, είναι περιπλανώμενα φαγοκύτταρα, τα οποία μπορεί να βρεθούν οπουδήποτε στον αμφιβληστροειδή. Ο αριθμός τους αυξάνει, ως απάντηση σε ισχαιμία του νευρικού ιστού.<sup>11, 20</sup> Τα αστροκύτταρα είναι αστεροειδούς σχήματος και βρίσκονται διάσπαρτα στη στιβάδα των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδή, στη στιβάδα των

γαγγλιακών κυττάρων, στην έσω δικτυωτή και στην έσω κοκκώδη στιβάδα, όπου δεν υπάρχουν αυτόχθονα κύτταρα γλοίας αλλά προσεκβολές των κυττάρων γλοίας της έσω δικτυωτής στιβάδας. Οι πυρήνες τους είναι επιπεδωμένοι, σχήματος ελλειπτικού με μακριές, διακλαδιζόμενες προσεκβολές, ενώ ο προσανατολισμός τους είναι οριζόντιος σχηματίζοντας ένα κηρυθρόμορφο πλαίσιο, το οποίο στηρίζει τους νευράξονες των γαγγλιακών κυττάρων. Τέλος, τα αστροκύτταρα χαρακτηρίζονται από ισχυρές συνδέσεις αυτών με τα τοιχώματα των αγγείων του αμφιβληστροειδούς, ενώ τα μικρογλοιακά κύτταρα χαρακτηρίζονται από αστεροειδές κυτταρικό σώμα και πολλές μακριές προεξοχές οι οποίες περιελίσσονται γύρω από τα τοιχώματα των αμφιβληστροειδικών τριχοειδών ή περιβάλλουν γειτονικές νευρικές ίνες.<sup>20-22</sup>

### 1.3 Ιστολογική Δομή Ιδίως Αμφιβληστροειδούς

Ιστολογικά ο ιδίως αμφιβληστροειδής αποτελείται από 9 στιβάδες, των οποίων οι ιστολογικές δομές που περιέχουν καθορίζουν την μορφολογία τους. Ως εκ τούτου, οι κοκκώδεις στιβάδες αποτελούνται κατά κύριο λόγο από πυρήνες κυττάρων, ενώ οι δικτυωτές από αποτελούνται από νευρικές απολήξεις (δενδρίτες και νευράξονες), συνθέτοντας ένα πολύπλοκο δίκτυο συνάψεων. Από έσω προς τα έξω, οι στιβάδες αυτές είναι διαδοχικά οι εξής: **(Εικόνα 12)**<sup>6, 23-24</sup>

1. Έσω αφοριστική μεμβράνη (Inner Limiting Membrane - ILM): Δεν αποτελεί γνήσια μεμβράνη αλλά πρόκειται για λεπτή μεμβράνη ποικίλου πάχους, η οποία σχηματίζεται από την πρόσφυση των απολήξεων των κυττάρων του Müller στην επιφάνεια των νευρικών ινών. Είναι λεπτή αντίστοιχα προς τη βάση του υαλοειδούς και παχύτερη προς τον οπίσθιο πόλο. Τέλος, απουσιάζει από την περιοχή του κεντρικού βοθριδίου (foveola), τα μεγάλα αμφιβληστροειδικά αγγεία και την οπτική θηλή.

2. Στιβάδα νευρικών ινών (Retinal Nerve Fiber Layer – RNFL): Αποτελείται σχεδόν αποκλειστικά από τους νευράξονες των γαγγλιακών κυττάρων. Στον άνθρωπο, οι νευρικές ίνες αμφιβληστροειδούς είναι αμύελες, καθώς η εμμύελωσή τους, ενώ αρχίζει από το οπτικό χίασμα κατά τον 7ο εμβρυϊκό μήνα, διακόπτεται απότομα στο ηθμοειδές πέταλο (lamina cribrosa) της κεφαλής του οπτικού νεύρου ένα περίπου μήνα κατόπιν της γέννησης.<sup>23, 24</sup> Οι ίνες πορεύονται προς την οπτική θηλή σχεδόν ευθέως για την περιοχή του κεντρικού βοθρίου, αλλά με περισσότερο τοξοειδή πορεία όσο απομακρυνόμαστε από αυτό. Επίσης, εντός της στιβάδας των νευρικών ινών οι ίνες διατάσσονται σε δεσμίδες. Οι δεσμίδες αφορίζονται από ατελείς

διαύλους, οι οποίοι σχηματίζονται από τις επιμήκεις και πεπλατυσμένες προβολές των κυττάρων του Müller. Τα άκρα των κυττάρων Müller συμφύονται στην επιφάνεια του αμφιβληστροειδούς και οδηγούν στον σχηματισμό της έσω αφοριστικής μεμβράνης. Μέσα στις δέσμες των νευρικών ινών, προσεκβολές των αστροκυττάρων περιβάλλουν τους μεμονωμένους νευράξονες. Η μόνωση, η οποία παρέχεται από τη νευρογλοία δεν είναι πλήρης ιστολογικά, ωστόσο παραμένει λειτουργικά αποτελεσματική, εφόσον δεν παρατηρείται κάποιου είδους φυσιολογικής ή ηλεκτροχημικής ανταλλαγής ανάμεσα σε παρακείμενους νευράξονες της στιβάδας των νευρικών ινών.<sup>11, 20</sup> Η πλευρική διασπορά των νευραξόνων μέσα στη στιβάδα των νευρικών ινών είναι περιορισμένη ακόμα και στη περίπτωση της οποιασδήποτε ανταλλαγής των νευραξόνων ανάμεσα σε γειτονικές δέσμες νευρικών ινών. Η πορεία μιας ίνας στο άνω ή κάτω ημιμόριο της στιβάδας των νευρικών ινών, καθορίζεται από την αντίστοιχη θέση του γαγγλιακού κυττάρου από το οποίο εκπορεύεται. Πιο αναλυτικά, οι ίνες που πορεύονται σε κάθε σημείο επιφανειακά προέρχονται από γαγγλιακά κύτταρα τα οποία βρίσκονται στην ίδια περιοχή, ενώ από την πιο περιφερική περιοχή του αμφιβληστροειδούς πορεύονται ίνες οι οποίες βρίσκονται βαθύτερα. Η παραπάνω μορφολογία οφθαλμοσκοπικά φαίνεται σαν λεπτές φωτεινές γραμμώσεις, περισσότερο εμφανείς στην περιοχή του θηλωχρικού δεματίου και των κύριων κροταφικών αρτηριακών κλάδων, όπου και έχουν μεγαλύτερο πάχος. Η κατανόηση των λεπτομερειών και της σχέσης δομής-λειτουργίας των νευρικών ινών, μέσω της χαρτογράφησης και μοντελοποίησης αυτών συμβάλλει στην διάγνωση ή/και στη θεραπεία των σχετιζόμενων παθήσεων.

3. Στιβάδα γαγγλιακών κυττάρων (Ganglion Cell Layer – GCL): Αποτελείται κυρίως από τους πυρήνες των γαγγλιακών κυττάρων που διαχωρίζονται μεταξύ τους από τις προσεκβολές των κυττάρων του Müller και της νευρογλοίας. Στην περιοχή της ωχράς τα γαγγλιακά κύτταρα είναι πολύ περισσότερα σε αριθμό και διατάσσονται σε 2 έως 8 κυτταρικά στρώματα.<sup>23, 24</sup>

4. Έσω δικτυωτή στιβάδα (Inner Plexiform Layer – IPL): Αποτελείται από τις συνάψεις των νευραξόνων, των διπόλων και των βραχύϊνων κυττάρων με τους δενδρίτες των γαγγλιακών κυττάρων.<sup>23, 24</sup>

5. Έσω πυρηνική (κοκκώδης) στιβάδα (Inner Nuclear Layer – INL): Αποτελείται από τους πυρήνες των διπόλων, των οριζοντίων, των βραχύϊνων κυττάρων και των κυττάρων του Müller.<sup>23, 24</sup>

6. Έξω δικτυωτή στιβάδα (Outer Plexiform Layer – OPL): Αποτελείται από τις συνάψεις των νευραξόνων των φωτοϋποδοχέων με τους δενδρίτες των διπόλων και των οριζοντίων κυττάρων. Στην περιοχή της ωχράς, η διάταξη της έξω δικτυωτής στιβάδας

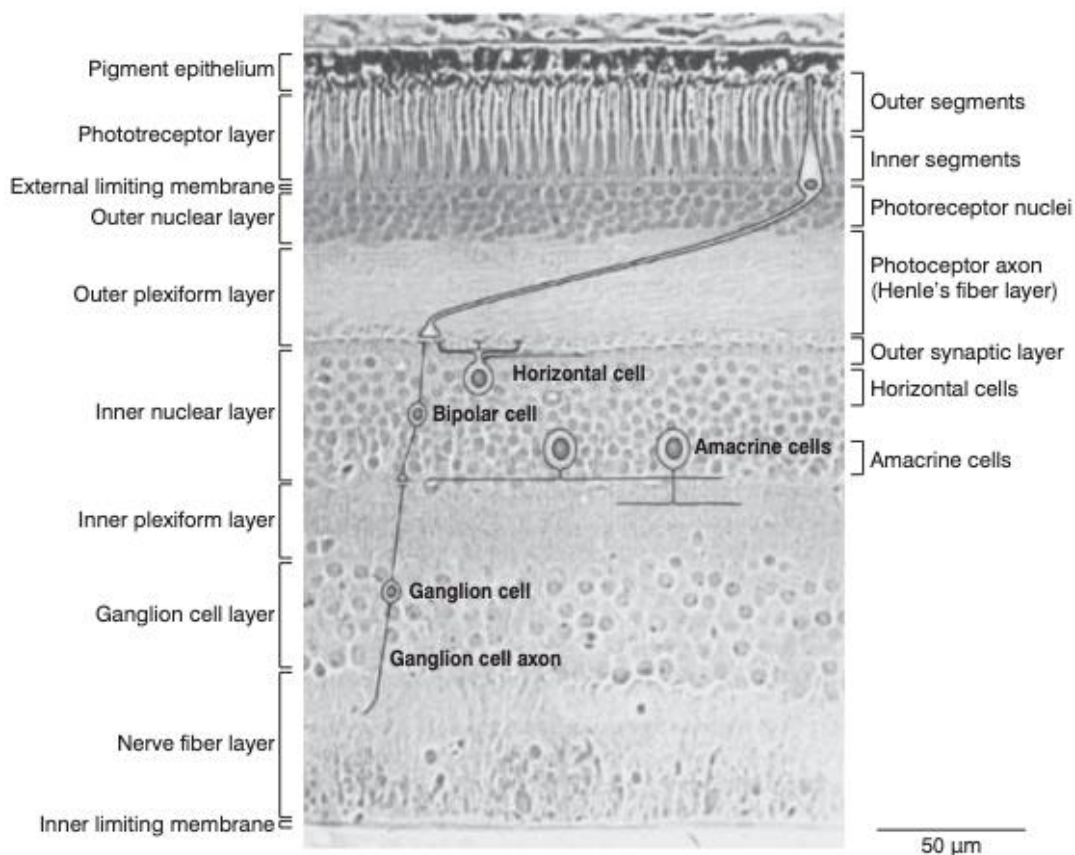


διαφοροποιείται καθώς οι νευράξονες των φωτοϋποδοχέων που απομακρύνονται από το κεντρικό βοθρίο οδεύουν παράλληλα προς την έσω αφοριστική μεμβράνη, ακτινοειδώς μεν, αλλά με ελαφρά περιφερική κάμψη δίκην στροβίλου (στιβάδα του Henle). Η παραπάνω διάταξη της έξω δικτυωτής στιβάδας στην περιοχή της ωχράς οδηγεί στην δημιουργία ωχρικού αστέρα από σκληρά εξιδρώματα (εναπόθεση λιποειδικών ιζημάτων κατά μήκος των ινών του Henle) σε περιπτώσεις υπερτασικής ή διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας, ή άλλων αγγειακών παθήσεων του αμφιβληστροειδούς.<sup>23,24</sup>

7. Έξω πυρηνική (κοκκώδης) στιβάδα (Outer Nuclear Layer – ONL): Αποτελείται από τα κυτταρικά σώματα των φωτοϋποδοχέων, τα οποία διατάσσονται σε 8 έως 9 στρώματα.<sup>23,24</sup>

8. Έξω αφοριστικός υμένας (External Limiting membrane – ELM): Πρόκειται για υμένα με θυριδωτή δομή ο οποίος δημιουργείται στα σημεία πρόσφυσης των κυττάρων του Müller στο πέρασ του μυοειδούς τμήματος των φωτοϋποδοχέων προς τα έσω.<sup>23,24</sup>

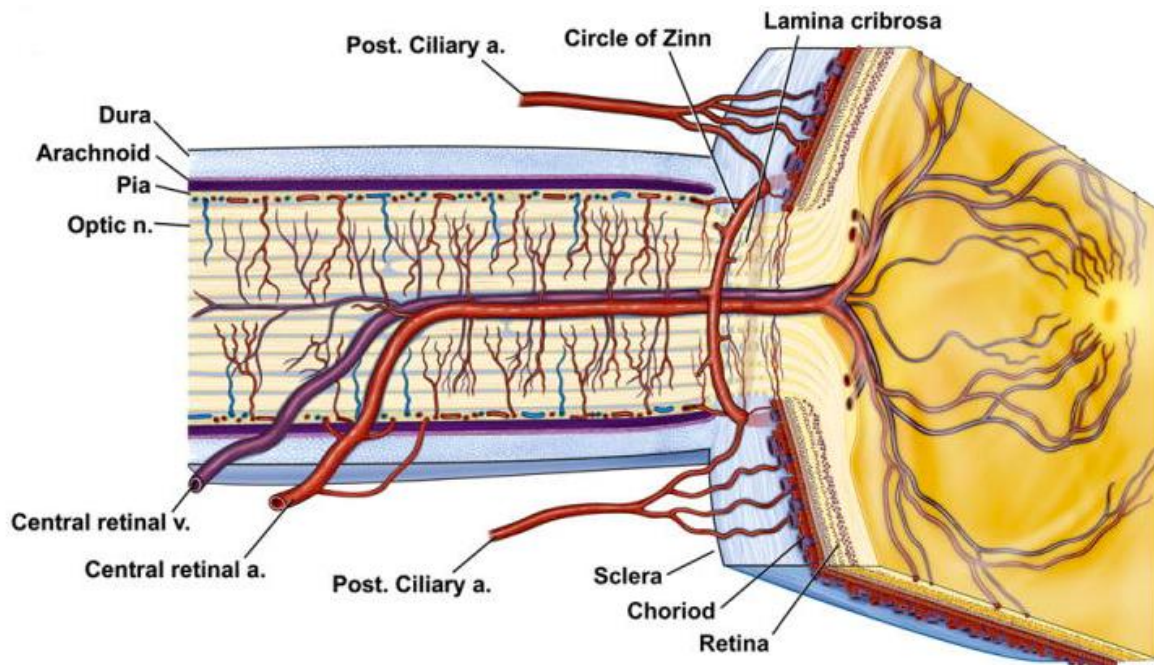
9. Στιβάδα φωτοϋποδοχέων (Photoreceptor Layers – PL): Περιλαμβάνει το έσω και το έξω τμήμα των φωτοϋποδοχέων.<sup>23,24</sup>



**Εικόνα 12.** Στιβαδωτή διάταξη του αμφιβληστροειδούς, όπως απεικονίζεται από το ιστογράμμα μίας λεπτής εγκάρσιας τομής 1.25mm από το κεντρικό βοθρίο. (Πηγή: *Dowling JE, Boycott BB. Organization of the primate retina: electron microscopy. Proc R Soc Lond B Biol Sci 166(2): 80-111, 1996*)

## 1.4 Αγγείωση Αμφιβληστροειδούς

Η αγγείωση του αμφιβληστροειδούς είναι διπλή καθώς επιτελείται από δύο διαφορετικά αγγειακά συστήματα. Τα αγγειακά αυτά συστήματα προέρχονται από την οφθαλμική αρτηρία, που προέρχεται από την έσω καρωτίδα, σε αντίθεση με την κεντρική αρτηρία του αμφιβληστροειδούς η οποία αναδύεται από την οπτική θηλή. Τα έσω 2/3 του ιδίως αμφιβληστροειδούς (έσω αφοριστική μεμβράνη, στιβάδα νευρικών ινών, στιβάδα γαγγλιακών κυττάρων, έσω δικτυωτή και έσω κοκκώδης στιβάδα) αιματώνονται από το αμφιβληστροειδικό αγγειακό σύστημα της κεντρικής αρτηρίας του αμφιβληστροειδούς (central retinal artery – CRA) και παροχετεύονται από την κεντρική του φλέβα, ενώ το μελάγχρουν επιθήλιο και το έξω 1/3 του ιδίως αμφιβληστροειδούς (έξω κοκκώδης στιβάδα, έξω αφοριστική μεμβράνη, ραβδία και κωνία) είναι ανάγγεια και τροφοδοτούνται έμμεσα με διάχυση από το χοριοειδικό ή ραγοειδικό αγγειακό σύστημα των ακτινοειδών αρτηριών (Εικόνα 13). Συνεπώς, ο ιδίως αμφιβληστροειδής «διαίρεται» μέσω της έξω δικτυωτής στιβάδας (Outer Plexiform Layer – OPL) σε δύο ημιμόρια, όπου το έσω, προς το υαλοειδές, ημιμόριο αιματώνεται από την κεντρική αρτηρία του αμφιβληστροειδούς, ενώ το έξω ημιμόριο από τα χοριοειδικά τριχοειδή, τα οποία προέρχονται από τα ακτινοειδή αγγεία.



**Εικόνα 13.** Σχηματική παράσταση της αγγείωσης του οπτικού νεύρου, χοριοειδούς αμφιβληστροειδούς. (Πηγή: Kur J, Newman EA, Chan-Ling T. Cellular and physiological mechanisms underlying blood flow regulation in the retina and choroid in health and disease. *Prog Retin Eye Res.* 2012 Sep;31(5):377-406)

Οι αμφιβληστροειδικές αρτηρίες είναι ανατομικά τελικές αρτηρίες, με τη οφθαλμική αρτηρία του αμφιβληστροειδούς να αποτελεί τον πρώτο ενδοκρανιακό κλάδο της έσω καρωτίδας, ενώ η κεντρική αρτηρία του αμφιβληστροειδούς, οι οπίσθιες ακτινοειδείς αρτηρίες και οι μυϊκοί αγγειακοί κλάδοι αποτελούν τις μείζονες κλάδους της οφθαλμικής αρτηρίας και είναι υπεύθυνες για την τροφοδοσία των οφθαλμοκινητικών μυών. Η κεντρική αρτηρία του αμφιβληστροειδούς, διαμέτρου περίπου 0,3mm πορεύεται προς τα εμπρός παράλληλα με το οπτικό νεύρο και διαπερνώντας την σκληρά και την αραχνοειδή μήνιγγα, από τις οποίες λαμβάνει έλυτρα, εισέρχεται υπό κλίση στο οπτικό νεύρο περίπου 12mm πίσω από το βολβό. Αφού διανύσει μικρή απόσταση στον υπαραχνοειδή χώρο, διαπερνά κάθετα την χοριοειδή μήνιγγα από την οποία πάλι λαμβάνει έλυτρο. Φθάνοντας στο κέντρο του οπτικού νεύρου συνδέεται με την κεντρική φλέβα του αμφιβληστροειδούς και το συμπαθητικό πλέγμα, για να εισέλθει στο βολβό διά του τετριμμένου πετάλου του ηθμοειδούς (lamina cribrosa). Στο σκληρό γύρω από το οπτικό νεύρο σχηματίζεται ένας αναστομωτικός κύκλος από τις βραχείες οπίσθιες ακτινοειδείς αρτηρίες, ενώ οι μικροί κλάδοι διαπερνώντας τον χοριοειδή αιματώνουν την κεφαλή του οπτικού νεύρου και τον παρακείμενο αμφιβληστροειδή.<sup>25,26</sup>

Η κεντρική αρτηρία εισερχόμενη στον αμφιβληστροειδή δια του δίσκου της οπτικής θηλής, ρινικά της αντίστοιχης φλέβας, διακλαδίζεται σε έναν άνω και έναν κάτω κύριο αμφιβληστροειδικό κλάδο και ο καθένας από αυτούς διχάζεται ταχύτατα σε κροταφικό και ρινικό κλάδο, οι οποίοι διακλαδίζονται περαιτέρω φθάνοντας μέχρι την ora serrata, με σκοπό την τροφοδοσία των αντίστοιχων τεταρτημορίων. Ο παραπάνω διαχωρισμός πραγματοποιείται είτε εντός του οπτικού νεύρου, είτε στην επιφάνεια του οπτικού δίσκου.<sup>27</sup> Η πορεία των ρινικών κλάδων είναι σχετικά ευθεία προς την περιφέρεια, ενώ η πορεία των κροταφικών είναι τοξοειδής, εκατέρωθεν της ωχράς. Παράλληλα, η επικοινωνία ανάμεσα στο άνω και κάτω κροταφικό αγγειακό δίκτυο του αμφιβληστροειδούς άνω ή κάτω από την μέση οριζόντια ραφή αναπτύσσεται με την πάροδο του χρόνου σε αρκετές από τις περιπτώσεις απόφραξης της άνω ή της κάτω κροταφικής αμφιβληστροειδικής φλέβας λόγω της ανάπτυξης παράπλευρης κυκλοφορίας (collateral vessels).

Σε ποσοστό 15-20% του πληθυσμού συναντάται μία φυσιολογική ανατομική παραλλαγή, δηλαδή η παρουσία μίας ή περισσότερων θηλωχρικών (cilioretinal) αρτηριών, οι οποίες προέρχονται από τις οπίσθιες βραχείες ακτινοειδείς αρτηρίες κατά κανόνα μέσω του δακτυλίου των Zinn-Haller ή σπανιότερα απευθείας από κλάδους των χοριοειδικών αρτηριών.<sup>28</sup> Τα αγγεία πορεύονται στη στιβάδα των νευρικών ινών ακριβώς κάτω από τη διαφανή έσω αφοριστική μεμβράνη, ενώ από αυτά εκπορεύονται αρτηρίδια, τα οποία

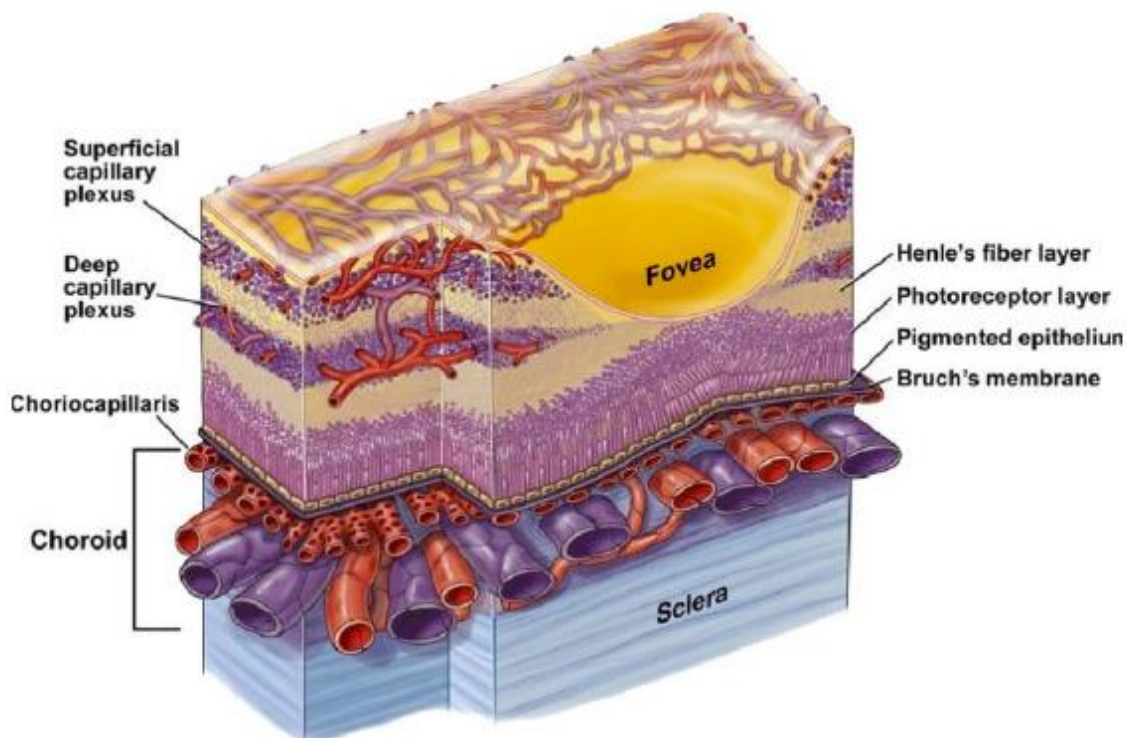
σχηματίζουν δύο τριχοειδικά πλέγματα, ένα εν τω βάθει στην έσω κοκκώδη στιβάδα, προς την πλευρά της έξω δικτυωτής και ένα επιπολής στη στιβάδα των νευρικών ινών και γαγγλιακών κυττάρων.<sup>11</sup> Η αιμάτωση της ανάγγειας έσω κοκκώδους στιβάδας πραγματοποιείται τόσο από την αμφιβληστροειδική όσο και από τη χοριοειδική κυκλοφορία.<sup>29</sup> Δεδομένου ότι θηλωχρικές αρτηρίες προέρχονται από τη χοριοειδική κυκλοφορία, φλουροαγγειογραφικά καταγράφονται πολύ πρώιμα οδηγώντας στην μη επιρροή της κεντρικής όρασης σε περιπτώσεις απόφραξης της κεντρικής αρτηρίας του αμφιβληστροειδούς.

Ιστολογικά, η οφθαλμική αρτηρία και η κεντρική αρτηρία του αμφιβληστροειδούς πίσω από το ηθμοειδές πέταλο παρουσιάζουν δομή μικρής μυϊκής αρτηρίας. Αντιθέτως, η κεντρική αρτηρία του αμφιβληστροειδούς στη πορεία της μπροστά από το ηθμοειδές πέταλο, όπως και όλοι οι κλάδοι της, έχουν δομή αρτηριολίου (arteriole), καθώς στερούνται ελαστικών έσω και έξω πετάλων, παρουσιάζοντας το μέσο χιτώνα ατελώς διαμορφωμένο, βαθμιαία λεπτυνόμενο προς την περιφέρεια. Αποτελείται από 4 χιτώνες, από έσω προς τα έξω: την ενδοθηλιακή στιβάδα (intima), την έσω ελαστική μεμβράνη (internal elastic lamina), τον μέσο χιτώνα από λείο μυϊκό ιστό (media), και τον έξω χιτώνα από χαλαρό συνδετικό ιστό (adventitia) στον οποίο εντοπίζονται τα λεία μυϊκά κύτταρα. Τα τριχοειδή αποτελούνται από ένα στρώμα ενδοθηλιακών κυττάρων που επικάθεται σε βασική μεμβράνη και περιβάλλονται από περικύτταρα (intramural cells), όπου μέσω προσεκβολών ενθυλακώνουν τα τριχοειδή. Στην ευρύτερη περιοχή της ωχράς τα τριχοειδή σχηματίζουν πυκνότερο δίκτυο, ενώ στην περιοχή του κεντρικού βοθρίου (ανάγγεια ζώνη - avascular zone) απουσιάζουν πλήρως. Επιπλέον έχουν την ικανότητα να συστέλλονται, συμβάλλοντας στην αυτορρύθμιση της μικροαγγειακής κυκλοφορίας. Τέλος τα ενδοθηλιακά κύτταρα συνδέονται στεγανά μεταξύ τους με «tight junctions», σχηματίζοντας έτσι τον έσω αίματοαμφιβληστροειδικό φραγμό.<sup>30</sup>

Σχετικά με τη φλεβική παροχέτευση, τα μικρά φλεβίδια είναι ελαφρώς μεγαλύτερα από τα αρτηρίδια, ενώ τα μεγαλύτερα φλεβίδια περιέχουν στο τοίχωμά τους λείο μυϊκό ιστό. Αντίστοιχα, η διάμετρος των φλεβών είναι κατά 1/3 ως 1/4 μεγαλύτερη από αυτή των αντίστοιχων αρτηριών. Οι αμφιβληστροειδικές φλέβες ακολουθώντας την πορεία των αρτηριών του αμφιβληστροειδούς, συνενώνονται στην κεντρική φλέβα του αμφιβληστροειδούς, η οποία διαπερνά το τετριμμένο πέταλο του ηθμοειδούς και πορευόμενη επί τα εκτός της αρτηρίας εξέρχεται του οπτικού νεύρου όπισθεν αυτής για να καταλήξει στο σηραγγώδη κόλπο ή στην άνω οφθαλμική φλέβα.<sup>29</sup> Στην ίδια περιοχή κατανέμονται οι μείζονες αρτηριακοί και φλεβικοί αμφιβληστροειδικοί κλάδοι με πορεία σχεδόν παράλληλη και κοινό έλυτρο στα σημεία διασταύρωσης. Τα μεγάλα αγγεία του αμφιβληστροειδούς πορεύονται ακριβώς κάτω από τον έσω αφοριστικό υμένα (ILM – Internal Limiting Membrane), ο οποίος

τα διαχωρίζει με ένα λεπτό στρώμα γλοίας. Σε σπάνιες περιπτώσεις έχουν εισδύσει έως την έσω δικτυωτή στιβάδα (IPL – Internal Plexiform Layer). Τα αμφιβληστροειδικά τριχοειδή κατανέμονται σε δύο δίκτυα: το επιπολής τριχοειδικό πλέγμα (superficial capillary plexus) στη στιβάδα των γαγγλιακών κυττάρων και το εν τω βάθει τριχοειδικό πλέγμα (deep capillary plexus) στην έσω κοκκώδη στιβάδα (**Εικόνα 14**). Τα δύο αυτά δίκτυα διακρίνονται σαφέστερα στον οπίσθιο πόλο, ενώ συνενώνονται σε ένα δίκτυο περιφερικότερα. Τέλος, ένα επιπρόσθετο τριχοειδικό δίκτυο εκτείνεται όλως επιπολής στην περιθηλαία περιοχή συμβάλλοντας στην άρδευση των νευρικών ινών.

Η ρύθμιση της αμφιβληστροειδικής κυκλοφορίας γίνεται τοπικά καθότι ανεξάρτητη από το αυτόνομο νευρικό σύστημα. Η αιματική ροή στο επίπεδο του αμφιβληστροειδούς φαίνεται ότι ρυθμίζεται από τις μεταβολικές του ανάγκες, κυρίως τις ανάγκες του σε οξυγόνο, τη συγκέντρωση διάμεσων προϊόντων του μεταβολισμού και τις μεταβολές του pH.<sup>31</sup>



**Εικόνα 14.** Σχηματική απεικόνιση της αγγείωσης του αμφιβληστροειδούς και του χοριοειδούς χιτώνα του οφθαλμού. Διακρίνονται τα δύο τριχοειδικά πλέγματα (επιπολής και εν τω βάθει) στη στιβάδα των γαγγλιακών κυττάρων και την έσω κοκκώδη στιβάδα του ίδιου αμφιβληστροειδούς, αντίστοιχα, στην περιοχή γύρω από το κεντρικό βοθρίο. (Πηγή: Kur J, Newman EA, Chan-Ling T. Cellular and physiological mechanisms underlying blood flow regulation in the retina and choroid in health and disease. *Prog Retin Eye Res.* 2012 Sep;31(5):377-406)

## 1.5 Τοπογραφική Ανατομική Αμφιβληστροειδούς

Ιστολογικά με τον όρο ωχρά (macula), ορίζεται η περιοχή του αμφιβληστροειδούς όπου η στιβάδα των γαγγλιακών κυττάρων περιέχει δύο ή περισσότερα στρώματα κυττάρων (Εικόνα 15). Η περιοχή αυτή, είναι κυκλική με μέση διάμετρο 5.50 – 6.00mm που αντιστοιχεί σε ~17° γωνία όρασης, εντοπίζεται κροταφικά της οπτικής θηλής και ορίζεται κατά ύψος από τα κροταφικά αγγειακά τόξα και κατά πλάτος από το οπτική θηλή ρινικά. Η ονομασία ωχρά κηλίδα (macula lutea) οφείλεται στην ωχροκίτρινη χροιά, η οποία με τη σειρά της οφείλεται στην παρουσία των χρωστικών ξανθοφύλλη (στις ίνες του Henle) και λιποφουσκίνη (στους πυρήνες των γαγγλιακών κυττάρων). Κλινικά η περιοχή αυτή ονομάζεται οπίσθιος πόλος (posterior pole) ή κεντρική περιοχή (area centralis).<sup>32</sup>

Το κεντρικό βοθρίο (fovea centralis) εντοπίζεται στο κέντρο της ωχράς κηλίδας. Πρόκειται για κυκλική περιοχή διαμέτρου περίπου 1.50mm (1500μm ή μια θηλαία διάμετρος), της οποίας το κέντρο εντοπίζεται 3.0 έως 4.0mm κροταφικά και 0.80mm κάτω από το γεωμετρικό κέντρο του οπτικού δίσκου. Στην περιοχή αυτή, η οποία ιστολογικά θεωρείται υπεύθυνη για την κεντρική όραση και την αντίληψη των χρωμάτων, τα ραβδία απουσιάζουν τελείως ή απαντώνται πολύ σπάνια, ενώ τα κωνία είναι πολυάριθμα, κυλινδρικά και πιο επιμήκη σε σχέση με εκείνα των άλλων περιοχών του βυθού.

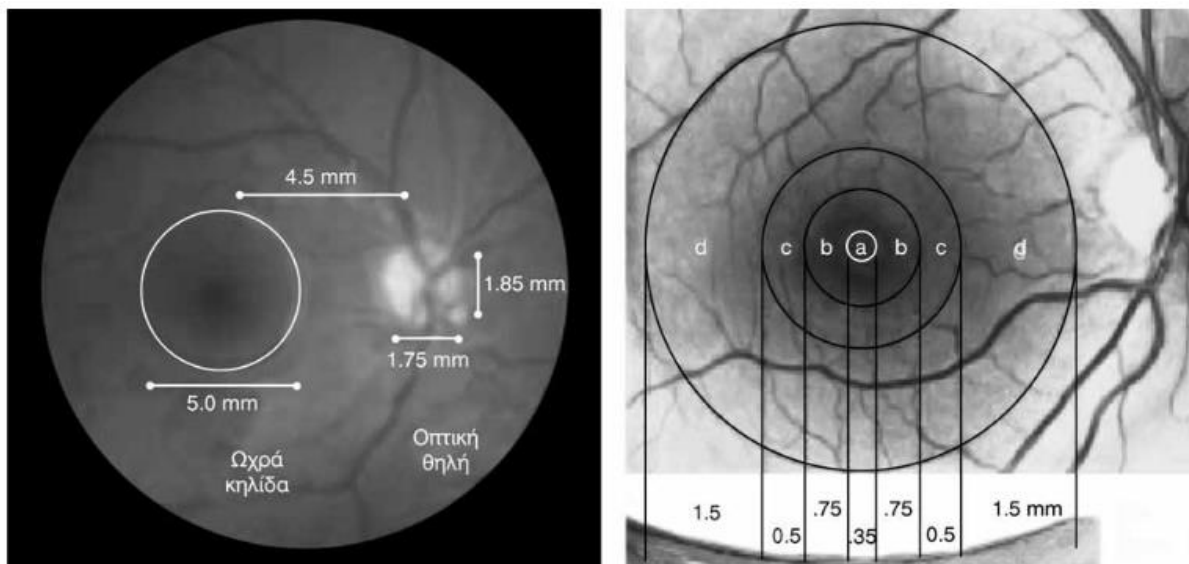
Η ανάγγεια ζώνη (foveal avascular zone) αποτελεί κυκλική περιοχή διαμέτρου περίπου 0.40 – 0.50mm στο κέντρο του κεντρικού βοθρίου. Στερείται αμφιβληστροειδικών τριχοειδών, περικλείεται από τον δακτύλιο των τριχοειδών του κεντρικού βοθρίου και τροφοδοτείται αιματικά με διάχυση από το χοριοειδικό αγγειακό δίκτυο. Η ανάγγεια ζώνη, η οποία φλουροαγγειογραφικά αποκαλύπτεται κατά την τριχοειδική φάση από την απεικόνιση του περιβοθρικού τριχοειδικού δακτυλίου, έχει τον ρόλο του οδηγού σημείου κατά τη εφαρμογή της φωτοπηξίας με ακτίνες laser στην περιοχή της ωχράς. Επιπλέον, το μέγεθός της αντικατοπτρίζει την κατάσταση της υγείας της μικροκυκλοφορίας του αμφιβληστροειδούς, ενώ σε περιπτώσεις ανωμαλιών στη δομή ή/και την αιματική διήθηση αυτής της περιοχής, επηρεάζεται αντίστοιχα η όραση.

Το βοθρίδιο (foveola) αποτελεί μια μικρή κυκλική εμβάθυνση διαμέτρου περίπου 0.35mm στο κέντρο του κεντρικού βοθρίου. Στην περιοχή του βοθριδίου ο ιδίως αμφιβληστροειδής παρουσιάζει ελάχιστο πάχος (0.20mm), δεδομένου ότι αποτελείται μόνον από κωνία (με τη μέγιστη για όλο τον αμφιβληστροειδή πυκνότητα των 147.000/mm<sup>2</sup>), και κύτταρα του Müller, ενώ οι υπερκείμενες στιβάδες που εξυπηρετούν τους συγκεκριμένους φωτοϋποδοχείς βρίσκονται παρεκτοπισμένες περιφερικότερα. Η περιοχή ανάμεσα στα

εξωτερικά όρια της ωχράς και το βοθρίδιο διαχωρίζεται περαιτέρω στην παραβοθρική περιοχή και στην περιβοθρική περιοχή. Η παραβοθρική περιοχή (parafoveal area) αποτελεί μία δακτυλιοειδής περιοχή πάχους 0,5mm που περιβάλλει το κεντρικό βοθρίο και χαρακτηρίζεται από κυτταροβρίθεια των έσω αμφιβληστροειδικών στιβάδων. Στην περιοχή αυτή η αναλογία κωνία προς ραβδία είναι 1:1. Την παραβοθρική περιοχή περιβάλλει δακτύλιος πάχους περίπου 1.50mm, που ονομάζεται περιβοθρική περιοχή (perifoveal area), ενώ στην περιοχή αυτή η αναλογία κωνία προς ραβδία είναι 1:2, και η στιβάδα των γαγγλιακών κυττάρων διατάσσεται σε 1 κυτταρικό στρώμα.

Ο περιφερικός αμφιβληστροειδής διακρίνεται από το κέντρο στην περιφέρεια στις εξής τέσσερις αλληλοδιάδοχες περιοχές:

- α) Εγγύς περιφέρεια: δακτυλιοειδής ζώνη εύρους περίπου 1.50mm γύρω από τον οπίσθιο πόλο.
- β) Μέση περιφέρεια: δακτύλιος πάχους περίπου 3.00mm γύρω από την εγγύς περιφέρεια.
- γ) Άκρα περιφέρεια: εκτείνεται 9 – 10.00mm κροταφικά και 16.00mm ρινικά της μέσης περιφέρειας.
- δ) Πριονωτή περιφέρεια: αποτελεί το πλέον πρόσθιο όριο του αμφιβληστροειδούς και εκτείνεται 2.00mm κροταφικά και 0.70mm ρινικά της άκρας περιφέρειας.



**Εικόνα 15.** Αριστερά: Φυσιολογικός βυθός δεξιού οφθαλμού; Δεξιά: Η περιοχή της ωχράς κηλίδας (a. Κεντρικό βοθρίο; b. Βοθρίο; c. Παραβοθρική περιοχή; d. Περιβοθρική περιοχή). (Πηγή: *Histology of the Human Eye* by Hogan. Alvarado Weddell, W.B. Saunders Company publishers, 1971, page 491)

## Κεφάλαιο 2: ΧΟΡΙΟΕΙΔΗΣ ΧΙΤΩΝΑΣ

### 2.1 Ανατομία και Ιστολογία Χοριοειδούς

Ο χοριοειδής χιτώνας αποτελεί τον μείζονα αγγειακό ιστό του οφθαλμού, τον ενδιάμεσο χιτώνα του οφθαλμού και το οπίσθιο τμήμα του ραγοειδούς, το οποίο συγκροτείται από τον χοριοειδή μαζί με το ακτινωτό σώμα και την ίριδα. Εκτείνεται οπισθίως από το οπτικό νεύρο μέχρι την πριονωτή περιφέρεια προσθίως, όπου και μεταπίπτει στο ακτινωτό σώμα. Εντοπίζεται μεταξύ του σκληρού και του μελαγχρόου επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς, όπου η εσωτερή του στιβάδα είναι η μεμβράνη του Bruch, ενώ η εξώτερη είναι υπερχοριοειδικός χώρος μεταξύ του χοριοειδούς και του σκληρού. Το πάχος του χοριοειδούς ποικίλλει από 220 έως 300μm στην περιοχή του οπίσθιου πόλου και λεπτύνει καθώς μεταπίπτει προς την περιφέρεια. Εξαρτάται άμεσα από την ηλικία και επηρεάζεται από το φύλο, την εθνικότητα, το αξονικό μήκος του οφθαλμού και την ενδοφθάλμια πίεση.<sup>33</sup>

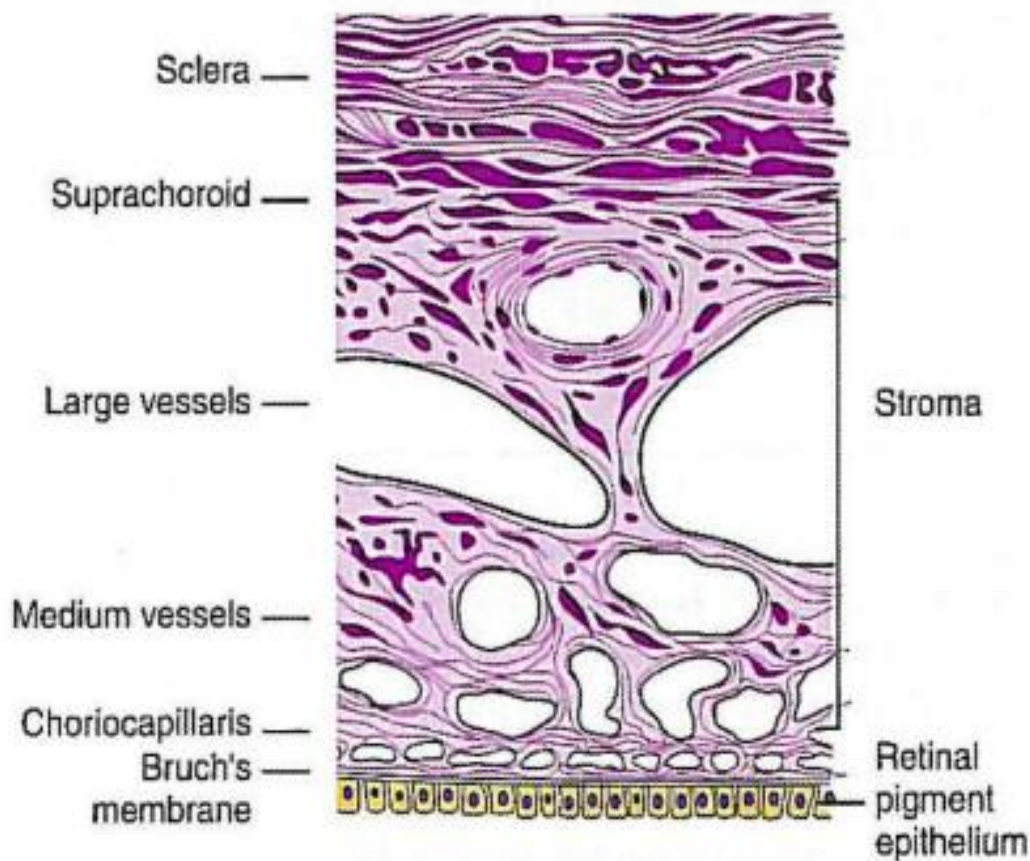
Ο χοριοειδής ξεκινά να αναπτύσσεται από τη χαλαρή αγγειακή στιβάδα του μεσεγγύματος που περιβάλλει το οπτικό κύπελλο στο τέλος του πρώτου εμβρυικού μήνα της εμβρυικής ζωής.<sup>34</sup> Την ίδια χρονική περίοδο, τα πρόδρομα κύτταρα των μελανοκυττάρων, μεταναστεύουν από την νευρική κορυφή στο ραγοειδή χιτώνα και διαφοροποιούνται σε μελανοκύτταρα μέχρι τον 7-8 μήνα της κύησης. Το μεσέγγυμα, το οποίο σχηματίζει τα χοριοτριχοειδή έρχεται σε επαφή με το αναπτυσσόμενο μελάγχρου επιθήλιο και διαφοροποιείται. Επομένως, το χοριοειδές προέρχεται από διαφορετικές κυτταρικές σειρές από ότι ο αμφιβληστροειδής και το μελάγχρου επιθήλιο, τα οποία προέρχονται από το νευρικό εκτόδερμα.

Αποτελείται από αιμοφόρα αγγεία, μελανοκύτταρα, ινοβλάστες, τοπικά ανοσοδραστικά κύτταρα και ελαστικό συνδετικό ιστό αποτελούμενο από κολλαγόνο και ελαστικές ίνες. Η κύρια λειτουργία του είναι η συμβολή του στην αιματική παροχή στον ανθρώπινο εξώτερο αμφιβληστροειδή μέσω της παροχής οξυγόνου και θρεπτικών συστατικών σε αυτόν, ενώ σε κάποια είδη με ανάγγειο αμφιβληστροειδή η παραπάνω λειτουργία του χοριοειδούς πραγματοποιείται και στο μελάγχρου επιθήλιο και πιθανόν στην προηθμοειδική μοίρα του οπτικού νεύρου.<sup>35</sup> Επιπλέον λειτουργίες του αποτελούν η απορρόφηση του φωτός σε είδη με χρωστικοφόρους χοριοειδείς, η θερμορύθμιση μέσω διασποράς θερμότητας και η ρύθμιση της ενδοφθάλμιας πίεσης μέσω αγγειοκινητικής ρύθμισης της αιματικής ροής. Σημαντικός επίσης, είναι ο ρόλος του στην παροχέτευση του υδατοειδούς υγρού από τον



πρόσθιο θάλαμο μέσω της ραγοειδοσκληρικής οδού, η οποία θεωρείται υπεύθυνη για το 35% της παροχέτευσης στον άνθρωπο.<sup>36</sup>

Ιστολογικά περιγράφονται από 4-6 αναγνωρισμένες στιβάδες ανάλογα με το αν η αγγειακή στιβάδα θεωρείται μονή ή διπλή (στιβάδες του Haller και του Sattler) και με το αν η lamina fusca θεωρείται ότι προέρχεται από τον χοριοειδή ή το σκληρό. Σύμφωνα με την περιγραφή του Hogan, ο χοριοειδής αποτελείται από 5 στιβάδες, οι οποίες είναι από έξω προς τα μέσα: η εξώτερη χρωστικοφόρος στιβάδα ή υπερχοριοειδής, 2 αγγειακά στρώματα (εξωτερικά του Haller και εσωτερικά του Sattler), τα χοριοτριχοειδή και η μεμβράνη του Bruch (Εικόνα 16).<sup>37</sup>



**Εικόνα 16.** Σχηματική απεικόνιση των στρωμάτων του χοριοειδούς (Πηγή: Nickla DL, Wallman J. *The multifunctional choroid. Prog Retin Eye Res.* 2010;29:144–168)

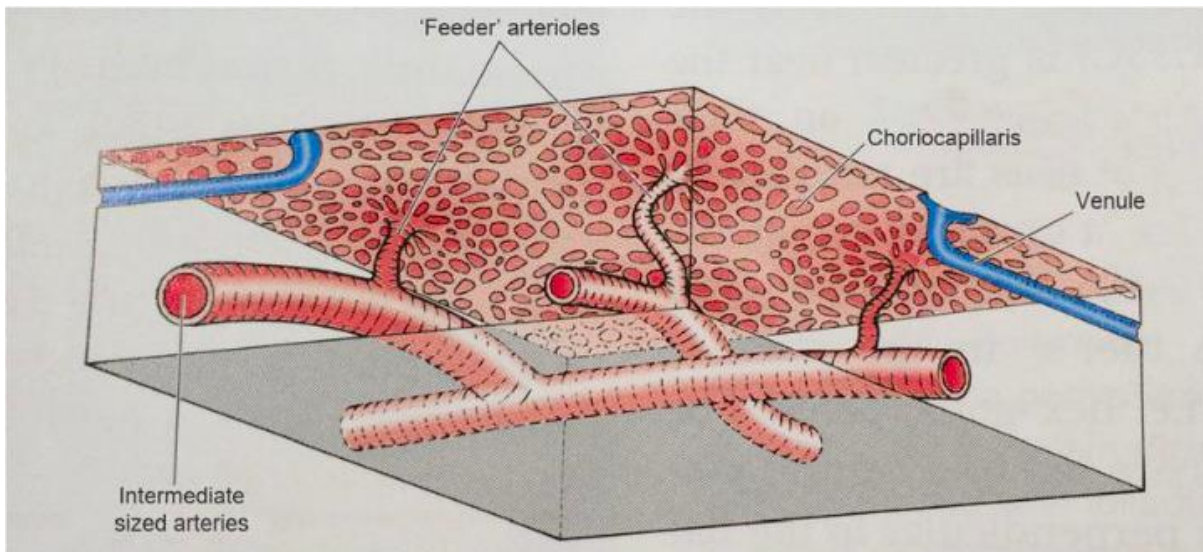
Ο υπερχοριοειδικός χώρος αποτελεί τη ζώνη μετάπτωσης από τον σκληρό χιτώνα προς τον χοριοειδή, ενώ η εξώτερη στιβάδα αυτού, πάχους περίπου 30μm ονομάζεται υπερχοριοειδικό πέταλο (lamina fusca). Ο χώρος αυτός εμπεριέχει στοιχεία που προέρχονται

τόσο από το σκληρό (ινοκύτταρα και δεσμίδες κολλαγόνου), όσο και από το χοριοειδικό στρώμα (μελανοκύτταρα).<sup>38</sup> Παράλληλα, από τον υπερχοριοειδικό χώρο διέρχονται οι μακρές οπίσθιες ακτινοειδείς αρτηρίες και τα μακρά οπίσθια ακτινοειδή νεύρα καταλήγοντας στο πρόσθιο τμήμα του οφθαλμικού βολβού. Το υπερχοριοειδικό πέταλο (ή έξω χρωστικοφόρος στιβάδα) αποτελείται από πολλές στιβάδες στενά τοποθετημένες, επιπεδωμένα ατρακτοειδή μελανοκύτταρα και κύτταρα που μοιάζουν με ινοβλάστες. Επιπλέον, περιέχει μεγάλους, επικαλυμμένους από ενδοθήλιο χώρους, οι οποίοι παροχετεύουν σε φλέβες. Τα κύτταρα τα οποία μοιάζουν με ινοβλάστες, σχηματίζουν έλυτρα που συνδέονται μεταξύ τους με συνδέσεις προσκόλλησης και αποκλεισμού (adhering and occluding junctions).<sup>39</sup> Η λειτουργία τους είναι η σύνθεση και η έκκριση των συνήθη συστατικών της εξωκυττάριας ουσίας όπως ελαστίνη, κολλαγόνο και πρωτεογλυκάνες, ενώ η λειτουργία των μελανοκυττάρων, εκτός του ότι παρέχουν χρώση, είναι άγνωστη.

Οι αγγειακές στιβάδες του χοριοειδούς συμπεριλαμβάνουν την εξώτερη στιβάδα του Haller, η οποία αποτελείται από μεγάλα αγγεία, ιδίως τις περιδίνητες φλέβες, και τη στιβάδα του Sattler, η οποία περιέχει αρτηρίες και αρτηριόλια μεσαίου και μικρού μεγέθους, που τροφοδοτούν το δίκτυο των χοριοτριχοειδών, καθώς και φλέβες. Τα αγγεία της στιβάδας του Haller, σχηματίζουν έλικες στην πορεία τους συγκλίνοντας σε 4 ελικοειδείς φλεβικούς κορμούς οι οποίοι εντοπίζονται στην επιφανειακή πλευρά της αγγειακής στιβάδας. Οι φλεβικοί κορμοί τοποθετούνται πίσω από τον ισημερινό και οργανώνονται σε 2 άνω και 2 κάτω κορμούς (ρινικά και κροταφικά), ενώ παράλληλα διατιτράινουν το σκληρό και παροχετεύουν στην οφθαλμική φλέβα. Τα αγγεία της στιβάδας του Sattler προέρχονται από τις οπίσθιες ακτινοειδείς αρτηρίες. Το εξωαγγειακό στρώμα αποτελείται από κολλαγόνο και ελαστικές ίνες, ινοβλάστες, λείες μυικές ίνες και γιγάντια μελανοκύτταρα που εντοπίζονται περιαγγειακά.

Τα χοριοτριχοειδή αποτελούν την εσωτερη αγγειακή στιβάδα του χοριοειδούς (**Εικόνα 16**). Αποτελείται από ένα έντονο διακλαδιζόμενο και αναστομωτικό δίκτυο τριχοειδών, προερχόμενα από τα αρτηριόλια της στιβάδας του Sattler. Πιο συγκεκριμένα, κάθε τροφοφόρο αρτηριόλιο δίνει γένεση σε μια εξαγωνική ή λοβωτή περιοχή τριχοειδών. Τα τριχοειδή διατάσσονται ως συνεχής μονήρης στιβάδα σχηματίζοντας ένα εκτεταμένο αγγειακό δίκτυο σε μορφή λεπτής μεμβράνης που επικάθεται στην μεμβράνη του Bruch, αποτελώντας την εξωτερική στιβάδα του.<sup>40</sup> Το πάχος της στιβάδας των χοριοτριχοειδών είναι περίπου 10μm στο κεντρικό βοθρίο, όπου παρατηρείται η μεγαλύτερη πυκνότητα τριχοειδών, ενώ περιφερικότερα το πάχος της υπολογίζεται στα 7μm. Το τοίχωμα των τριχοειδών είναι θυριδωτό με ανοίγματα διαμέτρου 20-40μm, επιτρέποντας την διέλευση πρωτεϊνών, με σκοπό την διατήρηση υψηλής ογκωτικής πίεσης στο εξωαγγειακό στρώμα. Παράλληλα, λόγω της μη ύπαρξης αίματο-

χοριοειδικού φραγμού, διευκολύνεται η ανταλλαγή υγρών από τον αμφιβληστροειδή προς τον χοριοειδή.



**Εικόνα 16.** Σχηματική απεικόνιση της στιβάδας των χοριοτριχοειδών. (Πηγή: *Forrester et al. 2016 'The Eye, Basic Sciences in Practice', Elsevier.*)

Η μεμβράνη του Bruch αποτελεί την εσωτερη χοριοειδική στιβάδα και βρίσκεται σε άμεση επαφή με το μελάγχρουν επιθήλιο του αμφιβληστροειδούς. Είναι μια διάφανη ακύτταρη στιβάδα, πάχους 2-4μm, με ομοιογενή εμφάνιση κυρίως εκπροσωπούμενη από την ενδοθηλιακή βασική μεμβράνη των τριχοειδών της στιβάδας των χοριοτριχοειδών.

Η μεμβράνη του Bruch αποτελείται από 5 επιμέρους στιβάδες, οι οποίες από έξω προς τα έσω είναι οι εξής:

1. Η βασική μεμβράνη των χοριοτριχοειδών
2. Η έξω κολλαγονώδης ζώνη
3. Η κεντρική ζώνη ελαστικών ινών
4. Η έξω κολλαγονώδης ζώνη
5. Η βασική μεμβράνη του μελαγχρού επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς

Η βασική μεμβράνη των χοριοτριχοειδών, από την προιονωτή περιφέρεια και έμπροσθεν μεταπίπτει στη βασική μεμβράνη των τριχοειδών του ακτινωτού σώματος. Τέλος, η μεμβράνη του Bruch αποτελεί το όριο διαμέσου του οποίου μεταφέρονται τα προϊόντα του μεταβολισμού των φωτοϋποδοχέων προς το χοριοειδή.

Σε άμεση συνάφεια με τα αγγεία των στιβάδων του Haller και Sattler βρίσκεται το στρώμα του χοριοειδούς, το οποίο αποτελείται από χαλαρό χρωστικοφόρο συνδετικό ιστό. Απαρτίζεται από μελανοκύτταρα, ινοβλάστες, μη-αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα (non-vascular

smooth muscle), ενδογενείς χοριοειδικούς νευρώνες (intrinsic choroidal neurons – ICN's), κενοτόπια (lacunae), μακροφάγα, λεμφοκύτταρα και μαστοκύτταρα.<sup>33</sup> Οι ενδογενείς χοριοειδικοί νευρώνες, εντοπίζονται κατά κύριο λόγο κεντρικά και κροταφικά του χοριοειδούς, με την πυκνότητά τους να μειώνεται καθώς μεταβαίνουμε προς την περιφέρεια, και δέχονται νεύρωση τόσο από το συμπαθητικό όσο και από το παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα. Συμβάλουν στην χοριοειδική κυκλοφορία μέσω της απέκκρισης μονοξειδίου του αζώτου προκαλώντας αγγειοδιαστολή, ενώ παράλληλα ασκούν δράση και στα μη-αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα μέσω της άμεσης συνάφειάς τους στο στρώμα του χοριοειδούς.<sup>41</sup>

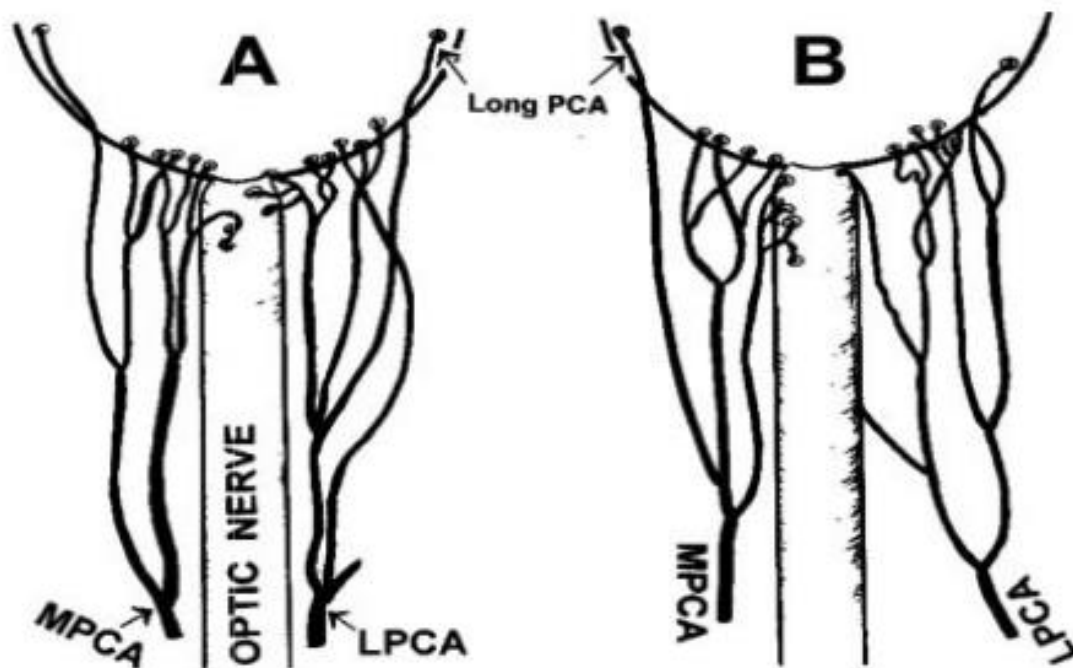
## 2.2 Νεύρωση Χοριοειδούς

Ο χοριοειδής έχει διπλή συμπαθητική και παρασυμπαθητική νεύρωση μέσω πυκνού περιαγγειακού πλέγματος. Οι λείοι μύες των αγγείων του χοριοειδούς, νευρώνονται και από τα δύο τμήματα του αυτόνομου νευρικού συστήματος, τα οποία σχηματίζουν πυκνά περιαγγειακά πλέγματα νευρικών ινών γύρω από τα αγγεία. Οι τελικές απολήξεις αξόνων εντοπίζονται επίσης μέσα σε όλο το στρώμα καταλήγοντας σε μη αγγειακούς λείους μύες, ενδογενείς χοριοειδικούς νευρώνες και πιθανόν άλλα είδη κυττάρων. Υπάρχουν, επίσης, απαγωγές αισθητικές ίνες, οι οποίες καταλήγουν στο τρίδυμο γάγγλιο μέσω του οφθαλμικού νεύρου, κάποιες εκ των οποίων δημιουργούν θετικά σε άλλες παράπλευρες, πλούσιες σε πεπτιδία διακλαδώσεις που καταλήγουν πάνω και γύρω από τα αγγεία και τους ενδογενείς χοριοειδικούς νευρώνες.<sup>41, 42</sup>

Η κύρια παρασυμπαθητική νεύρωση προέρχεται από το περυγοπαλατινικό γάγγλιο μέσω - κατά κύριο λόγο - χολινεργικών ινών πλουσίων σε αγγειοδιασταλτικές ουσίες όπως το νιτρικό οξείδιο και το αγγειοδραστικό εντερικό πεπτίδιο (VIP).<sup>43, 44</sup> Το περυγοπαλατινικό γάγγλιο εντοπίζεται εντός της περυγοπαλατινικής αύλακας, και μελέτες έχουν δείξει ότι η ύπαρξη παρασυμπαθητικών ινών προέρχεται από το ακτινωτό γάγγλιο, κάτι το οποίο δεν έχει τεκμηριωθεί ανατομικά.<sup>45</sup> Η συμπαθητική νεύρωση προέρχεται από το ανώτερο αυχενικό γάγγλιο. Οι νευρώνες αυτοί, οι οποίοι είναι νοραδρενεργικοί, καταλήγουν σε αιμοφόρα αγγεία προκαλώντας αγγειοσύσπαση.<sup>46</sup> Τέλος, η αισθητική νεύρωση προέρχεται από ίνες από το οφθαλμικό γάγγλιο μέσω των μακρών ακτινοειδών νευρών στο τρίδυμο γάγγλιο του Gasser. Μελέτες έχουν δείξει ότι οι ίνες αυτές αντιπροσωπεύουν τη βάση του αντανακλαστικού της αγγειοδιαστολής μέσω πεπτιδίων όπως η ουσία P και το σχετιζόμενο με το γονίδιο της καλσιτονίνης πεπτίδιο.<sup>47, 48</sup>

### 2.3 Αιμάτωση Χοριοειδούς

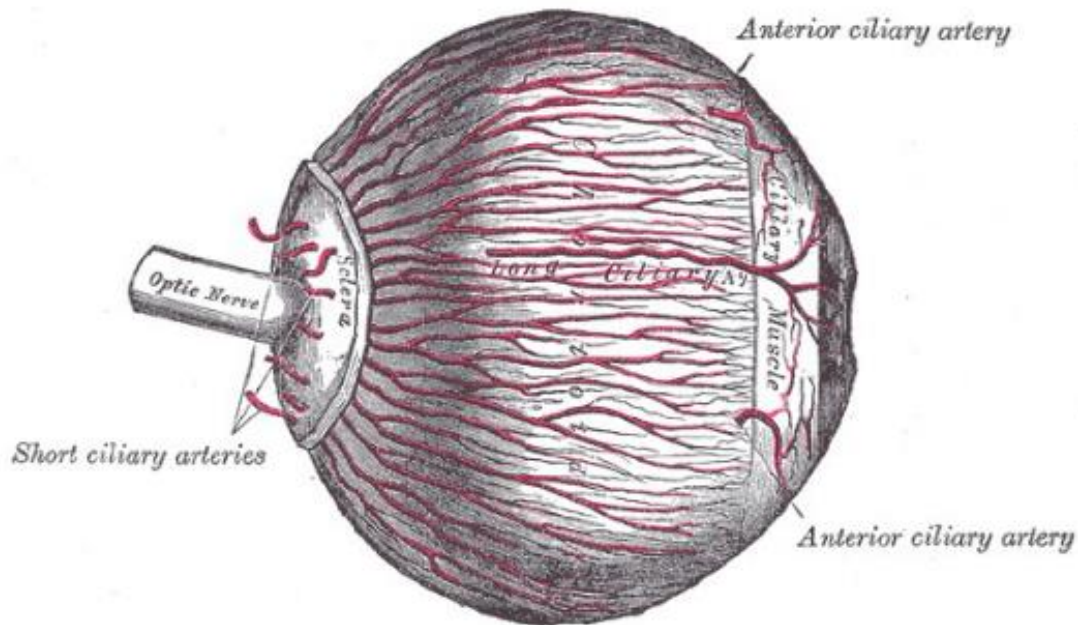
Η αιματική παροχή στον χοριοειδή διασφαλίζεται από τις οπίσθιες ακτινοειδείς αρτηρίες, οι οποίες αποτελούν κλάδους της οφθαλμικής αρτηρίας. Συνηθέστερα, στον οφθαλμό παρατηρούνται 2 ή 3 οπίσθιες ακτινοειδείς αρτηρίες, οι οποίες ανάλογα με την θέση εισόδου τους στον οφθαλμικό βολβό, διακρίνονται σε μέση οπίσθια ακτινοειδής αρτηρία, πλάγια και ανώτερη (Εικόνα 17).



Εικόνα 17. Σχηματική απεικόνιση των ανατομικών παραλλαγών αγγείωσης χοριοειδούς από τις οπίσθιες ακτινοειδείς αρτηρίες. (Πηγή: Hayreh SS. Posterior Ciliary Artery Circulation in Health and Disease The Weisenfeld Lecture. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2004 Mar 1; 45(3):749–57.)

Οι οπίσθιες ακτινοειδείς αρτηρίες διχάζονται σε μικρότερους κλάδους και προέρχονται από την οφθαλμική αρτηρία. Μαζί με το οπτικό νεύρο εισέρχονται στο βολβό διατιτραίνοντας τον σκληρό κυκλικά γύρω από το οπτικό νεύρο. Διαιρούνται σε μακρές και βραχείες οπίσθιες ακτινοειδείς (Εικόνα 18). Οι έσω και έξω κλάδοι σχηματίζουν τις μακρές οπίσθιες ακτινοειδείς αρτηρίες, οι οποίες δίνουν κάποιους παλίνδρομους κλάδους που αρδεύουν τμήμα του χοριοειδούς, και κατευθυνόμενες προς τα εμπρός εντός του υπερχοριοειδικού χώρου, συναντούν και αναστομώνονται με τις πρόσθιες ακτινοειδείς αρτηρίες μέσα στο ακτινωτό σώμα κοντά στη βάση της ίριδας. Στο σημείο αυτό σχηματίζουν τον μείζονα αρτηριακό κύκλο της ίριδας. Οι βραχείες οπίσθιες ακτινοειδείς αρτηρίες, μεταξύ 10 και 20 σε αριθμό, διχάζονται

σε μικρότερους κλάδους, άπω και παραορτικούς, προκειμένου να αρδεύσουν τον χοριοειδή μέχρι τον ισημερινό, τον υπερκείμενο αμφιβληστροειδή μέχρι το επίπεδο της έσω πυρηνικής στιβάδας, και την κεφαλή του οπτικού νεύρου συμμετέχοντας στον σχηματισμό του κύκλου Zinn-Haller. Τέλος, κάθε χοριοειδικό αρτηριόλιο τριχοειδοποιείται αποκτώντας ρόλο χοριοτριχοειδικού λοβίου.<sup>49</sup>



**Εικόνα 18.** Σχηματική απεικόνιση αρτηριακής παροχής ραγοειδούς χιτώνα. (Πηγή: Lewis (1918) Gray's Anatomy 20th edition)

Η φλεβική παροχέτευση πραγματοποιείται κυρίως μέσω των τεσσάρων περιδινήτων φλεβών, οι οποίες απάγουν το αίμα από το αντίστοιχο τεταρτημόριο του χοριοειδούς της ίριδας και του ακτινωτού σώματος. Επιπλέον, οι φλέβες του χοριοειδούς δεν διαθέτουν βαλβίδες.

## 2.4 Χοριοειδική αιματική ροή και θρέψη του αμφιβληστροειδούς

Την κύρια πηγή αιματικής παροχής στον αμφιβληστροειδή μέχρι και το επίπεδο της έσω πυρηνικής στιβάδας, αποτελεί ο χοριοειδής. Οι μεταβολικές ανάγκες των φωτοϋποδοχέων είναι εξαιρετικά αυξημένες, κυρίως ιδίως σε σκοτοπικές συνθήκες και ως εκ τούτου απαιτείται ενεργή μεταφορά ιόντων για τη διατήρηση της ομοιόστασης του εξώτερου αμφιβληστροειδούς. Στο σκοτάδι η κατανάλωση του 90% του οξυγόνου του

αμφιβληστροειδούς προέρχεται από τη χοριοειδική κυκλοφορία. Για την επίτευξη αυτής της υψηλής μεταφοράς οξυγόνου από τον χοριοειδή, παρά το φραγμό της μεμβράνης του Bruch και του μελαγχρόου επιθηλίου, απαιτείται μεγάλη διαφορά στην πίεση του οξυγόνου, η οποία συντηρείται από την χοριοειδική αιματική ροή. Ο ρυθμός της χοριοειδικής αιματικής ροής αναφέρεται πως να είναι ο μεγαλύτερος από οποιονδήποτε άλλο ιστό, και έχει υπολογιστεί 10 φορές μεγαλύτερος από τον αντίστοιχο ρυθμό του εγκεφάλου. Η υψηλή αιματική παροχή οδηγεί στην διατήρηση της υψηλής πίεσης οξυγόνου εντός της χοριοειδικής κυκλοφορίας με μία χαρακτηριστική αρτηριο-φλεβική διαφορά 3% έναντι 38% στην αμφιβληστροειδική κυκλοφορία.<sup>50</sup>

Η διατήρηση της πίεσης του οξυγόνου στα 20 mm Hg στον εσώτερο αμφιβληστροειδή επιτυγχάνεται μέσω των αμφιβληστροειδικών αγγείων. Ωστόσο, η πίεση του οξυγόνου σε αυτό το τμήμα του αμφιβληστροειδούς είναι χαμηλότερη από ότι στους φωτοϋποδοχείς.<sup>51</sup> Επιπλέον, στον αμφιβληστροειδή τα τριχοειδή είναι μη θυριδωτά, σχηματίζοντας τον εσωτερικό αιματο-αμφιβληστροειδικό φραγμό, και αδιαπέραστα ακόμα και σε χαμηλού μοριακού βάρους μόρια. Επομένως, η μεταφορά αυτών πραγματοποιείται μέσω ενός ειδικού συστήματος μεταφοράς διαμέσου του ενδοθηλίου. Αντιθέτως, τα αγγεία του χοριοειδούς είναι θυριδωτά με αρκετά μεγάλους πόρους και υψηλή διαπερατότητα υψηλού μοριακού βάρους μόρια και ενώσεις. Έχει υπολογιστεί ότι ένα ποσοστό της τάξεως του 50% και άνω, των μορίων μεγέθους ανάλογου της γλυκόζης και των αμινοξέων είναι ικανά να διαπεράσουν τις θυρίδες αυτές προς τον εξωκυττάριο χώρο, με αποτέλεσμα να αυξάνεται η συγκέντρωση της γλυκόζης στο χώρο αυτό, διευκολύνοντας τη διέλευσή της κατά μήκος του μελαγχρόου επιθηλίου προς τον αμφιβληστροειδή.<sup>52</sup> Παράλληλα, η δημιουργία υψηλής ωσμωτικής πίεσης στο χοριοειδικό στρώμα οφείλεται στην υψηλή διαπερατότητα των χοριοτριχοειδών σε πρωτεΐνες ευνοώντας την μετακίνηση υγρών εκτός του αμφιβληστροειδούς.<sup>53</sup>

Σε διακυμάνσεις της συστηματικής πίεσης του οξυγόνου, της ενδοφθάλμιας ή την αρτηριακής πίεσης, η αμφιβληστροειδική και η χοριοειδική κυκλοφορία παρουσιάζουν αυτορύθμιση, με σκοπό τη διατήρηση της πίεσης του οξυγόνου, σταθερή. Στις περιπτώσεις κατά τις οποίες η αυτορύθμισης δεν επιτυγχάνεται, παρουσιάζεται υποξία και νεοαγγείωση. Στον ανθρώπινο χοριοειδή, οι αλλαγές στην αιματική ροή, οι οποίες μπορεί να οφείλονται σε μείωση της πίεσης διήθησης λόγω μείωσης της ενδοφθάλμιας πίεσης, είτε σε αύξηση της πίεσης διήθησης, δεν σχετίζονται γραμμικά με τις αλλαγές στην πίεση,<sup>54, 55</sup> ενώ η αύξηση της τάσης του διοξειδίου του άνθρακα προκαλεί αύξηση της αιματικής ροής στο χοριοειδή κατά περίπου 1.5% ανά mmHg.<sup>56</sup>

## Κεφάλαιο 3: ΟΠΤΙΚΗ ΘΗΛΗ

### 3.1 Ανατομία Οπτικής Θηλής

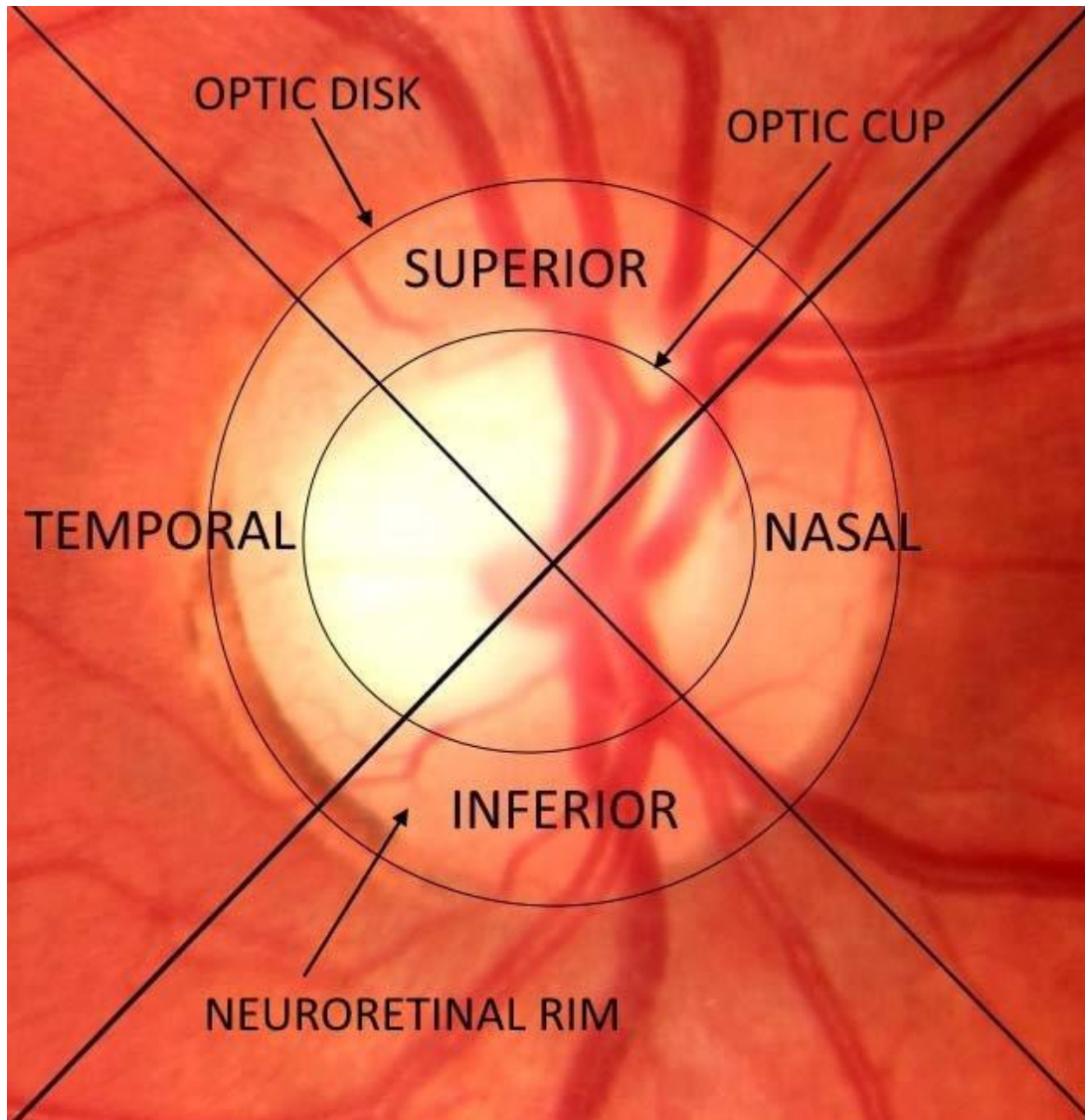
Το οπτικό νεύρο αποτελεί το δεύτερο κρανιακό νεύρο (CN II), ενώ θεωρείται τμήμα του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος. Παράλληλα, αποτελεί το αρχικό τμήμα της προσαγωγού οπτικής οδού και εκτείνεται από τον οπτικό δίσκο ως το οπτικό χίασμα. Στον ενήλικα, οι νευράξονες των περίπου 1,2 εκατομμυρίων γαγγλιακών κυττάρων του αμφιβληστροειδούς, που καταλήγουν στα έξω γονατώδη σώματα, συγκλίνουν στον οπτικό δίσκο για να σχηματίσουν το οπτικό νεύρο,<sup>57-59</sup> το οποίο περιβάλλεται σε όλο του το μήκος από τις τρεις μήνιγγες, τη σκληρά, την αραχνοειδή και τη λεπτή.<sup>59</sup>

Το μήκος του οπτικού νεύρου κυμαίνεται περίπου στα 5 cm και για περιγραφικούς λόγους μπορεί να χωριστεί σε τέσσερα ανατομικά τμήματα: α) το ενδοβολβικό (1mm), β) το ενδοκογχικό (25 mm), γ) το ενδοαυλικό/ενδοτρηματικό (5 mm) και δ) το ενδοκράνιο (10 mm). Το ενδοβολβικό τμήμα του οπτικού νεύρου χωρίζεται σε δύο μέρη, το πρόσθιο και το οπίσθιο, από ένα ινώδες πέταλο, το ηθμοειδές πέταλο, το οποίο αποτελείται από ίνες σκληρικής καταγωγής. Το ηθμοειδές πέταλο αποφράσσει το σκληρικό τρήμα, από το οποίο εισέρχεται το οπτικό νεύρο στο βολβό, ενώ μέσα από τα τρήματα του διέρχονται οι δεσμίδες των νευρικών ινών και τα κεντρικά αγγεία του αμφιβληστροειδούς. Οι νευράξονες, μέχρι το ηθμοειδές πέταλο είναι αμύελες, ενώ μετά από αυτό αποκτούν έλυτρο μυελίνης, και ως εκ τούτου γίνονται εμμύελες, μεταφέροντας το βιοηλεκτρικό σήμα ταχύτερα (20 m/sec) σε σχέση με τις μικρότερου πάχους αμύελες ίνες, που βρίσκονται στον αμφιβληστροειδή (1 m/sec).<sup>57-59</sup> Το πρόσθιο ενδοβολβικό τμήμα, μήκους 1mm, ονομάζεται κεφαλή του οπτικού νεύρου ή ενδοφθάλμια μοίρα περιλαμβάνοντας τον οπτικό δίσκο και το τμήμα εκείνο του νεύρου το οποίο τοποθετείται εντός του σκληρού χιτώνα. Οπτική θηλή ονομάζεται αυτό που παρατηρείται οφθαλμοσκοπικά από την κεφαλή του οπτικού νεύρου.

Το σχήμα της οπτικής θηλής είναι κυκλικό ή ωοειδούς δίσκου (κάθετα, οριζόντια ή λοξά), στον οποίο η κάθετη διάμετρος είναι μεγαλύτερη κατά 7-10%. Το χρώμα της είναι ρόδινο ή λευκορόδινο, ενώ το κροταφικό τμήμα αυτής χαρακτηρίζεται από έναν ελαφρώς πιο ανοιχτό χρωματισμό. Στο κεντρικό τμήμα της παρατηρείται μία μικρού βαθμού κοίλανση και από το ρινικό τμήμα αυτής αναδύονται η κεντρική αρτηρία και φλέβα του αμφιβληστροειδούς. Τα όρια της καθορίζονται από το χοριοειδή, το μελάγχρουν επιθήλιο και την υαλοειδή μεμβράνη του Bruch, πίσω από την οποία βρίσκεται το ηθμοειδές πέταλο. Η οπτική θηλή βρίσκεται κατά 2.5–3 mm ρινικά και κατά 1–1.5 mm κάτω από το οπίσθιο του βολβού (**Εικόνα**



18). Ο ιστός ο οποίος παρεμβάλλεται μεταξύ της κοίλανσης και των ορίων της οπτικής θηλής αποτελεί το νευρικό δακτύλιο. Πιο συγκεκριμένα, ο νευρικός δακτύλιος αποτελείται από το σύνολο των νευρικών ινών που καταλαμβάνουν το περιφερικό τμήμα της οπτικής θηλής. Οι νευρικές ίνες αμέσως μετά το ηθμοειδές πέταλο αποκτούν έλυτρο από μυελίνη και το νεύρο καθώς περιβάλλεται από τα έλυτρα του, αυξάνει σε διάμετρο (3-4.5mm).



**Εικόνα 18.** Φυσιολογική Οπτική Θηλή. Όρια Οπτικής Θηλής - Κανόνας ISNT (Interior: κατώτερο τεταρτημόριο, Superior: ανώτερο τεταρτημόριο, Nasal: ρινικό τεταρτημόριο, Temporal: κροταφικό τεταρτημόριο, Optic cup: κοιλίανση). (Πηγή: *Das, Pranjali, S. R. Nirmala and Jyoti Prakash Medhi. "Detection of glaucoma using Neuroretinal Rim information." 2016 International Conference on Accessibility to Digital World (ICADW) (2016): 181-186.*)

### 3.2 Φυσιολογικός Νευρικός Δακτύλιος

Κατά την κλινική εξέταση, ο νευρικός δακτύλιος παρουσιάζει έξω και έσω όριο, όπου το έξω όριο ορίζεται ως το όριο του σκληρικού δακτυλίου, ενώ το έσω όριο ορίζεται ως το σημείο τομής της οριζόντιας προέκτασης του σκληρικού επίπεδου με την έξω επιφάνεια της ανακάμπτους στιβάδας των νευρικών ινών. Σε μελέτη αξιολόγησης του εύρους του νευρικού δακτυλίου (Ocular Hypertension Treatment Study - OHTS) αναφέρεται ότι το έσω όριο του νευρικού δακτυλίου ορίζεται ως το μέσον της απόστασης από το όριο του σκληρικού δακτυλίου έως τον πυθμένα της κοίλανσης.<sup>60</sup> Παράλληλα, ο λόγος της διαμέτρου της κοίλανσης προς τη συνολική διάμετρο της οπτικής θηλής αποτελεί έναν έμμεσο τρόπο αξιολόγησης του νευρικού ιστού αυτής και μπορεί να κυμανθεί από 0 έως και 1.0, ανάλογα με το μέγεθος της οπτικής θηλής ή την ύπαρξη νόσου που επηρεάζει τον αριθμό των νευρικών ινών. Ως εκ τούτου, αυτός ο τρόπος αξιολόγησης, μπορεί σε ορισμένες περιπτώσεις να δώσει λανθασμένη διάγνωση, καθώς είναι πιθανόν μία οπτική θηλή με μεγάλη συνολική διάμετρο να εμφανίζει κοίλανση μεγάλης διαμέτρου και νευρικό δακτύλιο μειωμένου εύρους, παρά το γεγονός ότι οι νευρικές ίνες παραμένουν σταθερές σε αριθμό.<sup>61, 62</sup>

Σχετικά με το εύρος του νευρικού δακτυλίου της φυσιολογικής οπτικής θηλής, αυτό είναι μεγαλύτερο στο κατώτερο τεταρτημόριο, ακολουθεί το ανώτερο και το ρινικό τεταρτημόριο, και τέλος το κροταφικό τεταρτημόριο έχει το μικρότερο εύρος (κανόνας ISNT, inferior-superior-nasal-temporal).<sup>63</sup> Επιπλέον, μελέτες αναφέρουν τόσο την υψηλή μεταβλητότητα του μεγέθους της συνολικής επιφάνειας της οπτικής θηλής, όσο και την ύπαρξη θετικής συσχέτισης μεταξύ αυτής και της επιφάνειας του νευρικού δακτυλίου,<sup>63-66</sup> γεγονός το οποίο αποδίδεται στον μεγαλύτερο αριθμό νευραξόνων που εμπεριέχονται στις μεγαλύτερου μεγέθους οπτικές θηλές.<sup>67</sup> Η παραπάνω φυσιολογική εικόνα της οπτικής θηλής, ποικίλει οδηγώντας σε πιθανή λανθασμένη κλινική εκτίμηση. Για παράδειγμα, η ύπαρξη ενός γκριζού μηνίσκου επί του νευρικού δακτυλίου στο κροταφικό ή το κάτω τεταρτημόριο της οπτικής θηλής, μπορεί, λανθασμένα, να θεωρηθεί ως μια περιοχή περιθηλαίας ατροφίας.<sup>68</sup>

### 3.3 Αιμάτωση Οπτικής Θηλής

Κύριες πηγές της αγγείωσης της κεφαλής του οπτικού νεύρου αποτελούν οι οπίσθιες κυκλικές αρτηρίες, η κεντρική αρτηρία του αμφιβληστροειδούς και το αγγειακό πλέγμα της χοριοειδούς μήνιγγας, το οποίο δέχεται αίμα είτε άμεσα από τις οπίσθιες κυκλικές αρτηρίες, είτε έμμεσα από τα περιθηλαία αγγεία του χοριοειδούς. Η αγγείωση της κεφαλής του οπτικού

νεύρου προέρχεται επί των πλείστων από κλάδους των οπισθίων βραχέων ακτινοειδών αρτηριών. Το πρόσθιο τμήμα του οπτικού νεύρου αιματώνεται από 1 έως 5 κλάδους της οφθαλμικής αρτηρίας, τις οπίσθιες ακτινοειδείς αρτηρίες, εκ των οποίων 2 έως 4 διχάζονται σε βραχείες οπίσθιες ακτινοειδείς αρτηρίες. Στην συνέχεια, οι βραχείες οπίσθιες ακτινοειδείς αρτηρίες διαπερνούν τον σκληρό χιτώνα και αιματώνουν τον περιθηλαίο χοριοειδή και την προηθμοειδική μοίρα του οπτικού νεύρου, δημιουργώντας έναν αρτηρητικό δακτύλιο, τον αγγειακό κύκλο των Zinn-Haller. Η οφθαλμική αρτηρία εισέρχεται στο οπτικό νεύρο από την κοιλιακή του επιφάνεια προσφέροντας και αυτή λίγους κλαδίσκους στο εσωτερικό του οπτικού νεύρου. Η κεντρική αρτηρία του αμφιβληστροειδούς, η οποία πορεύεται παράλληλα με την οφθαλμική αρτηρία, μέσω κλαδίσκων αιματώνει την οπτική θηλή και την περιθηλαία στοιβάδα των νευραξόνων. Τέλος το αίμα παροχετεύεται από τον οφθαλμό με 4-8 περιδήνητες φλέβες, οι οποίες διαπερνούν το σκληρό χιτώνα και καταλήγουν στην άνω ή κάτω οφθαλμική φλέβα.<sup>69</sup>

## Κεφάλαιο 4: ΟΦΘΑΛΜΙΚΗ ΑΙΜΑΤΙΚΗ ΡΟΗ

### 4.1 Στοιχεία Φυσιολογίας της Οφθαλμικής Αιματικής Ροής

Η ρύθμιση της αιματικής ροής στους οφθαλμικούς ιστούς πραγματοποιείται μέσω συστηματικών, τοπικών, νευρικών, ενδοθηλικών, ενδοκρινών και παρακρινών μηχανισμών.<sup>70-</sup>  
<sup>72</sup> Στα αμφιβληστροειδικά και χοριοειδικά αγγεία, η αιματική ροή εξαρτάται από το μυϊκό τόνο που εμφανίζουν τα αρτηριόλια καθώς και από το βαθμό σύσπασης των περικυττάρων. Παράλληλα, η αμφιβληστροειδική κυκλοφορία χαρακτηρίζεται από την ικανότητα αυτορρύθμισης, δηλαδή της διατήρησης ενός σταθερού επιπέδου αιματικής ροής ανεξαρτήτως μεταβολών της οφθαλμικής πίεσης διήθησης μέσω της ρύθμισης των διαμέτρων των αγγείων.<sup>73</sup> Επιπλέον, όπως έχει ήδη αναφερθεί σε προηγούμενο κεφάλαιο, η αμφιβληστροειδική κυκλοφορία, σε αντίθεση με την χοριοειδική αιμάτωση, δεν υπόκειται σε έλεγχο από το αυτόνομο νευρικό σύστημα. Η αιμάτωση του χοριοειδούς, αντιδρά τόσο σε αγγειοδραστικές ορμόνες και φάρμακα,<sup>74</sup> όσο και σε αλλαγές της πίεσης διήθησης με μηχανισμό, ενώ η κεφαλή του οπτικού νεύρου λόγω αιματο-εγκεφαλικού φραγμού, αντιδρά σε αγγειοδραστικούς παράγοντες, όπως για παράδειγμα στην ενδοθελίνη-1 και στην αγγειοτενσίνη II.<sup>75, 76</sup>

Η φυσιολογία του τοπικού ελέγχου της αιματικής ροής περιλαμβάνει τον μυογενή έλεγχο, τον μεταβολικό έλεγχο, την αγγειοδιαστολή η οποία σχετίζεται με διαταραχές της ροής και τη διακυτταρική μεταβίβαση.<sup>77</sup> Σχετικά με τον μυογενή έλεγχο, αυτός αφορά την σύσπαση και την χαλάρωση των αγγείων του λείου μυϊκού ιστού, με στόχο την διατήρηση της αιματικής ροής σταθερή.<sup>77</sup> Ο μεταβολικός τοπικός έλεγχος σχετίζεται με τους ιστούς, οι οποίοι ρυθμίζουν την αιματική ροή, μέσω της επικοινωνίας μεταξύ των παρεγχυματικών κυττάρων και των λείων μυϊκών κυττάρων, ώστε αυτή να ανταποκρίνεται στις μεταβολικές τους ανάγκες.<sup>78</sup> Ο μυογενής έλεγχος και ο μεταβολικός τοπικός έλεγχος συμμετέχουν στην εξισορρόπηση της αντίδρασης του ενδοθηλίου στην οποία οφείλεται η αγγειοδιαστολή σε περιπτώσεις διαταραχών της ροής.<sup>79</sup> Τέλος, η αγγειοδιαστολή μέσω του μηχανισμού της διακυτταρικής μεταβίβασης εξαπλώνεται από μία περιοχή μιας αρτηρίας σε μία γειτονική.

Στον αμφιβληστροειδή, λόγω έλλειψης νεύρωσης από το αυτόνομο νευρικό σύστημα, ο μυογενής και μεταβολικός μηχανισμός, συμβάλλουν στην αυτορρύθμιση της αιματικής ροής των αρτηριολίων σε μεταβολές της οφθαλμικής πίεσης διήθησης με μεταβολή της αντίστασης μέσω της αλλαγής της διαμέτρου τους.<sup>80, 81</sup> Οι ίδιοι μηχανισμοί συμμετέχουν στην αυτορρύθμιση της αιματικής ροής στην προηθμοειδική περιοχή της κεφαλής του οπτικού

νεύρου σε περίπτωση μεταβολής της πίεσης διήθησης λόγω μεταβολής είτε της αρτηριακής πίεσης είτε της ενδοφθάλμιας πίεσης.<sup>82-84</sup> Σε αντίθεση με τον αμφιβληστροειδή και το οπτικό νεύρο, ο χοριοειδής διαθέτει διαφορετικό αυτορρυθμιστικό μηχανισμό καθώς διαθέτει νεύρωση, επομένως τοπικοί και νευρικοί μηχανισμοί ρυθμίζουν την αντίδρασή του σε μεταβολές της πίεσης διήθησης.<sup>71</sup>

## **4.2 Φυσιολογία της Ρύθμισης της Διαμέτρου των Αμφιβληστροειδικών Αγγείων**

Σύμφωνα με την βιβλιογραφία, η ρύθμιση της διαμέτρου των αγγείων οφείλεται σε μηχανισμούς, οι οποίοι δεν έχουν εξακριβωθεί πλήρως,<sup>85</sup> ενώ οι παράγοντες που μπορεί να ασκούν επιρροή σε αυτήν είναι ηλικία, η υπέρταση, η αρτηριοσκλήρυνση, η φλεγμονή, η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και άλλοι αγγειακοί παράγοντες.<sup>85-89</sup> Παράλληλα, διάφοροι παράμετροι της οφθαλμικής αιματικής ροής, όπως η οξυγόνωση μπορεί να σχετίζονται με τις διακυμάνσεις στις διαμέτρους των αρτηριών και των φλεβών.<sup>90</sup>

Η αρτηριακή υπέρταση προκαλεί μία σειρά παθοφυσιολογικών αλλαγών στη μικροκυκλοφορία του αμφιβληστροειδούς, οι οποίες χαρακτηρίζονται σαν υπερτασική αμφιβληστροειδοπάθεια.<sup>91, 92</sup> Συγκεκριμένα, η αύξηση της αρτηριακής πίεσης συνοδεύεται από αγγειοσύσπαση και αύξηση του τόνου των αρτηριδίων του αμφιβληστροειδούς, οδηγώντας σε αύξηση της πίεσης και της ροής των τριχοειδών. Αυτό το στάδιο κλινικά αντιστοιχεί σε γενικευμένη αρτηριακή στένωση στον αμφιβληστροειδή. Επιπλέον, η διατήρηση της πίεσης σε υψηλά επίπεδα οδηγεί σε χρόνιες αρτηριοσκληρωτικές αλλαγές, που φαίνονται κλινικά σαν μεγαλύτερες γενικευμένες και εστιακές περιοχές στένωσης των αρτηριδίων, σαν υαλίνωση του αρτηριακού τοιχώματος και σαν συμπίεση των φλεβιδίων από τα αρτηριόλια προκαλώντας τα σημεία διασταυρώσεων αρτηριών – φλεβών. Στη συνέχεια, ακολουθεί διαταραχή του έσω αιματο-αμφιβληστροειδικού φραγμού με διάταση των αρτηριών, αύξηση της διαπερατότητας τους, νέκρωση των λείων μυϊκών ινών και των ενδοθηλιακών κυττάρων, ανάπτυξη εξιδρωμάτων (ξηρών ή υγρών), διαπύδιση αίματος και τελικά ισχαιμία.<sup>85, 93</sup> Καθότι, τα αμφιβληστροειδικά αγγεία στερούνται νεύρωσης από το αυτόνομο νευρικό σύστημα, η ρύθμιση της αιματικής ροής είναι άμεσα εξαρτώμενη από μυογενείς μηχανισμούς, μεταβολικούς μηχανισμούς και τη λειτουργία του ενδοθηλίου. Συνεπώς, η εμφάνιση υπέρτασης και σακχαρώδη διαβήτη πιθανόν σχετίζεται με διαταραχές της λειτουργίας του ενδοθηλίου.<sup>94</sup>

Σχετικά με τους μηχανισμούς ρύθμισης φλεβικών διαμέτρων, επιδημιολογικές μελέτες έχουν συσχετίσει τη διεύρυνση των παραπάνω με τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και τους φλεγμονώδεις δείκτες.<sup>95</sup> Παράλληλα, η ενδεχόμενη διεύρυνση των φλεβών κατά των κάπνισμα σχετίζεται με την παρατηρούμενη μείωση της παρεχόμενης συγκέντρωσης οξυγόνου στον αμφιβληστροειδή.<sup>94</sup>

### 4.3 Κλινικές Μέθοδοι Προσδιορισμού της Οφθαλμικής Αιματικής Ροής

Η μέτρηση της οφθαλμικής αιματικής ροής πραγματοποιείται μέσω διαφορετικών μεθόδων, οι οποίες μετρούν διαφορετικές παραμέτρους σε διαφορετικά αγγεία, ενώ όλες έχουν τους περιορισμούς τους. Οι συχνότερα χρησιμοποιούμενες τεχνικές είναι οι εξής:

- Η Color Doppler Imaging (CDI) η οποία χρησιμοποιείται για τη μέτρηση της ταχύτητας ροής του αίματος στα οπισθοβόλβια αγγεία, που περιλαμβάνουν την οφθαλμική και κεντρική αρτηρία του αμφιβληστροειδούς, καθώς και τις βραχείες οπίσθιες ακτινοειδείς αρτηρίες.<sup>96</sup> Η συγκεκριμένη μέθοδος αποτελεί μια ασφαλή, αξιόπιστη και μη επεμβατική τεχνική για την οπισθοβόλβια αιματική κυκλοφορία, με βασικό πλεονέκτημα την μη επιρροή της από την εκάστοτε θολερότητα των διαθλαστικών μέσων, παρέχοντας όμως μετρήσεις της ταχύτητας (σε cm/sec) και όχι της ροής του αίματος.
- Η Scanning laser ophthalmoscopic angiography (SLO) η οποία αποτελεί μία απεικονιστική μέθοδο μέτρησης της ροής αίματος στον χοριοειδή και τον αμφιβληστροειδή. Ωστόσο, ως επεμβατική μέθοδος απαιτεί μυδρίαση και ενδοφλέβια έγχυση χρωστικής, ενώ παράλληλα βασίζεται στην υπόθεση ότι η απομάκρυνση ποσότητας αίματος από έναν αρτηριακό κλάδο πραγματοποιείται αποκλειστικά μέσω της αντίστοιχης φλέβας. Η παραπάνω υπόθεση δεν είναι απόλυτη για όλες τις περιπτώσεις, ιδιαίτερα σε άτομα με αγγειακή νόσο.<sup>96</sup>
- Η Canon Laser Blood Flowmetry (CLBF) η οποία αποτελεί τη μόνη συσκευή, που μπορεί να μετρήσει τον όγκο της αιματικής ροής.
- Η Laser Doppler Flowmetry (LDF) η οποία καταγράφει τις παραμέτρους της αιματικής ροής, χωρίς όμως να μπορεί να διαχωρίσει με ασφάλεια τον όγκο όπου μετράται η αιματική ροή.<sup>97</sup>

- Η Pulsatile Ocular Blood Flow (POBF) η οποία μέσω των αλλαγών του όγκου του οφθαλμού και της ενδοφθάλμιας πίεσης κατά την διάρκεια του καρδιακού κύκλου, υπολογίζει την παλμική συνιστώσα της αιματικής ροής.<sup>98</sup>
- Η Retina Vessel Analyzer (RVA) η οποία χρησιμοποιείται για τον έμμεσο υπολογισμό της διαμέτρου των μεγάλων αγγείων του αμφιβληστροειδούς. Συνεπώς, δεν αποτελεί μέθοδος άμεσης μέτρησης ροής αίματος. Ωστόσο, είναι μία από τις λίγες τεχνολογίες που βρίσκει σημαντική εφαρμογή στη μελέτη της δράσης αγγειοδραστικών ουσιών.
- Η Confocal Scanning Laser Doppler Flowmetry – Heidelberg Retina Flowmeter (HRF - Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Germany) η οποία αποτελεί μέθοδος μέτρησης της αμφιβληστροειδικής τριχοειδικής αιματικής ροής ή της αιματικής ροής του οπτικού νεύρου, λαμβάνοντας μετρήσεις από συγκεκριμένο βάθος ιστού στην περιοχή της στιβάδας των γαγγλιακών κυττάρων.<sup>99</sup> Οι τιμές αιματικής ροής που παρέχει είναι ογκομετρικές παρέχει ογκομετρικές, δηλαδή λαμβάνει μετρήσεις της ίδιας της αιματικής ροής και όχι κάποιου έμμεσου δείκτη αυτής. Επιπλέον, η συγκεκριμένη μη επεμβατική μέθοδος απαιτεί διαύγεια των οπτικών μέσων.
- Η Automatic full field perfusion image analyzer (AFFPIA) μέσω της οποίας λαμβάνονται τιμές αιματικής ροής καθώς και του «δείκτη παλμού» (pulsation index) της αμφιβληστροειδικής τριχοειδικής κυκλοφορίας, λαμβάνοντας υπόψη τη συμμετοχή του καρδιακού κύκλου στις τιμές ροής.
- Η μέθοδος ανάλυσης «pixel-by-pixel» η οποία παρέχει ιστογράμματα των τιμών της αιματικής ροής λαμβάνοντας υπόψη κάθε σημείο χωριστά μιας περιοχής του αμφιβληστροειδούς.<sup>100-104</sup>
- Η Optical coherence tomography angiography (OCTA) η οποία χρησιμοποιείται τόσο για την ανάλυση των ποιοτικών χαρακτηριστικών την οφθαλμικής κυκλοφορίας, όσο και για τον υπολογισμό ποσοτικών μεταβλητών, όπως για παράδειγμα τον δείκτη ροής, την πυκνότητα των αγγείων, την ανάλυση των διακλαδώσεων των αγγείων, τον υπολογισμό των περιοχών χωρίς αιματική ροή και το πάχος του χοριοειδούς.<sup>105-109</sup>

## Κεφάλαιο 5: ΟΠΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ ΣΥΝΟΧΗΣ – ΑΓΓΕΙΟΓΡΑΦΙΑ (OCT-A)

### 5.1 Εισαγωγή – Αρχή Λειτουργίας (OCT-A)

Η οπτική τομογραφία συνοχής – αγγειογραφία (Optical Coherence Tomography – Angiography / OCT-A) αποτελεί μία εξέλιξη της οπτικής τομογραφίας συνοχής, που παρέχει τη δυνατότητα απεικόνισης της αιματικής ροής του αμφιβληστροειδούς σε υψηλή ανάλυση. Πιο συγκεκριμένα, είναι μία μη-επεμβατική, αναίμακτη τεχνική απεικόνισης του μικροαγγειακού δικτύου του αμφιβληστροειδούς και του χοριοειδούς χιτώνα και της ανάγγειας ωχρικής ζώνης.<sup>110</sup>

Η αρχή λειτουργίας της OCT-A βασίζεται στην τεχνολογία της οπτικής τομογραφίας συνοχής, δηλαδή στην αρχή της συμβολομετρίας χαμηλής συνοχής (low coherence interferometry), με σκοπό την λήψη πληροφοριών σε διάφορα επίπεδα βάθους της εξεταζόμενης περιοχής.<sup>111</sup> Η συγκεκριμένη απεικονιστική εξέταση δεν απαιτεί διαστολής της κόρης ή ενδοφλέβια έγχυση σκιαγραφικής ουσίας, ενώ παράλληλα χαρακτηρίζεται και από τη δυνατότητα της επανάληψης με ασφάλεια στο ίδιο άτομο, όσες φορές κρίνεται αναγκαίο, στο πλαίσιο της διάγνωσης και παρακολούθησης διαφόρων αγγειακών παθήσεων του αμφιβληστροειδούς και του χοριοειδούς. Η λειτουργία της αγγειογραφικής απεικόνισης με την OCT-A στηρίζεται αντανάκλαση μονοχρωματικής φωτεινής ακτινοβολίας πάνω στην επιφάνεια των κινούμενων ερυθρών αιμοσφαιρίων εντός των αιμοφόρων αγγείων του αμφιβληστροειδούς και του χοριοειδούς, μέσω σύγκρισης του «σήματος αποσυσχέτισης» (“decorrelation signal”, δηλαδή διαφορές στην ένταση του σκεδαζόμενου προς τα πίσω σήματος της OCT) μεταξύ διαδοχικών B-scans OCT. Οι διαδοχικές σαρώσεις B-scans OCT πραγματοποιούνται εντός λίγων δευτερολέπτων, στην ίδια περιοχή σάρωσης.<sup>112-114</sup> Ο αμφιβληστροειδής και ο χοριοειδής χαρακτηρίζονται ως στατικοί ιστοί και ως εκ τούτου, η αντίθεση κίνησης (motion contrast), λόγω της κίνηση των ερυθροκυττάρων εντός των αγγείων, δημιουργεί διακύμανση στο σήμα. Το σύνολο των παραπάνω σημάτων οδηγεί στην διαμόρφωση ενός «χάρτη» αναπαράστασης της ανατομικής δομής των αγγείων του αμφιβληστροειδούς και του χοριοειδούς.

Βασικό πλεονέκτημα στη χρήση της OCT-A αποτελεί η δυνατότητα χρήσης τεχνικών αυτόματου διαχωρισμού ανατομικών περιοχών αναφοράς, δηλαδή η λεπτομερής απεικόνιση και μελέτη, ξεχωριστά, των επιμέρους τριχοειδικών αγγειακών πλεγμάτων (capillary plexuses) του αμφιβληστροειδούς σε διαφορετικά επίπεδα (ανάλυση σε βάθος), των χοριοτριχοειδών



(choriocapillaris) στην περιοχή της ωχράς, καθώς επίσης και του ακτινωτού περιθηλαίου τριχοειδικού δικτύου (radial peripapillary capillary network). Ωστόσο, η παραπάνω απεικονιστική εξέταση υστερεί σε περιπτώσεις αργής αιματικής ροής (κάτω από τον καθορισμένο ουδό) ή σε περιπτώσεις διαρροής αγγείων, με αποτέλεσμα την αδυναμία απεικόνισης.<sup>115</sup>

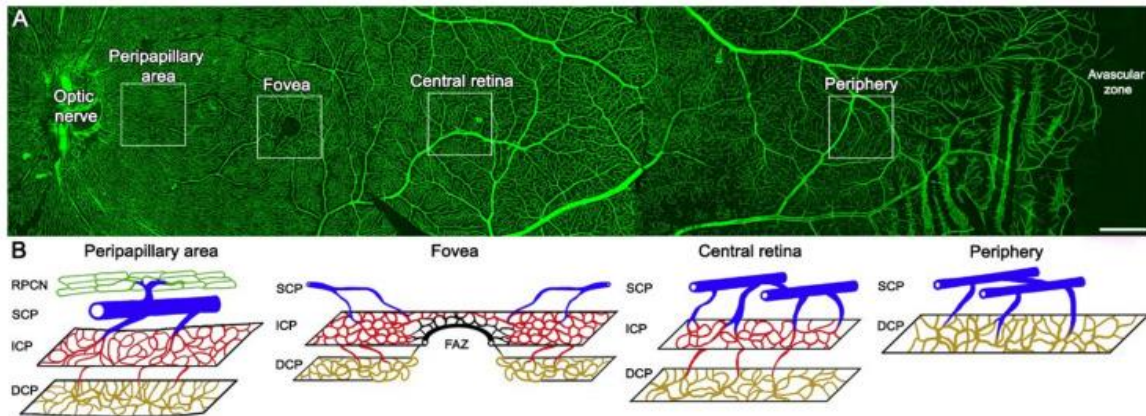
Οι συσκευές OCT-A, οι οποίες είναι εμπορικά διαθέσιμες και χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη, ανάλογα με την τεχνολογία και την αρχή λειτουργίας τους διακρίνονται σε spectral domain (SD-OCT-A) και swept source (SS-OCT-A). Η SD-OCT-A συσκευή χρησιμοποιεί ως φωτεινή πηγή μία φωτοδίοδο που εκπέμπει στο εγγύς υπέρυθρο, με κεντρικό μήκος κύματος περίπου 840 nm, ταχύτητα σάρωσης 68,000 A-scans/sec και αξονική ανάλυση περίπου 5µm. Η συσκευή τύπου SS-OCT-A χρησιμοποιεί ως πηγή φωτός, ένα ταχέως ρυθμιζόμενο, μεταβαλλόμενης συχνότητας laser σάρωσης, με κεντρικό μήκος κύματος περίπου τα 1050 nm και ταχύτητα σάρωσης 100,000 – 400,000 A-scans/sec. Η συγκεκριμένη τύπου συσκευή χαρακτηρίζεται από μεγαλύτερη διείσδυση της φωτεινής δέσμης μέσα στους ιστούς και, επομένως, καλύτερη απεικόνιση των χοριοτριχοειδών λόγω του μεγαλύτερου μήκους κύματος αλλά και από λιγότερα τεχνικά σφάλματα λόγω κίνησης των οφθαλμών ή της κεφαλής του υπό εξέταση ατόμου, εξαιτίας της υψηλής ταχύτητα σάρωσης.<sup>116, 117</sup>

Η επεξεργασία των δεδομένων που λαμβάνονται στην OCT-A, με σκοπό την δημιουργία αγγειογραφικών εικόνων, πραγματοποιείται με τρεις τρόπους: 1) με βάση την ένταση του σήματος της OCT (OCT angiography ratio analysis, the split-spectrum amplitude-decorrelation angiography / “SSADA”), 2) με βάση τη φάση του σήματος της OCT (Doppler, phase variance OCT) και 3) με συνδυασμό των δύο προηγούμενων παραμέτρων, δηλαδή σύνθετη επεξεργασία του σήματος της OCT (OCT microangiography-complex / “OMAG-C”), η οποία ενσωματώνει πληροφορίες μεταβολής τόσο της έντασης όσο και της φάσης του σήματος διαδοχικών λήψεων B-scans OCT.<sup>117</sup> Η δημιουργία μίας τρισδιάστατης ογκομετρικής απεικόνισης πραγματοποιείται μέσω του συνδυασμού των αγγειογραφικών πληροφοριών με τα δεδομένα που σχετίζονται με την δομή της περιοχής σάρωσης, ανεξαρτήτως αλγορίθμου που χρησιμοποιείται στις συσκευές OCT-A, παρέχοντας κατά τον τρόπο αυτό την δυνατότητα επισκόπησης και μελέτης των επιμέρους αγγειακών δικτύων του αμφιβληστροειδούς σε διαφορετικά επίπεδα βάθους.<sup>118</sup>

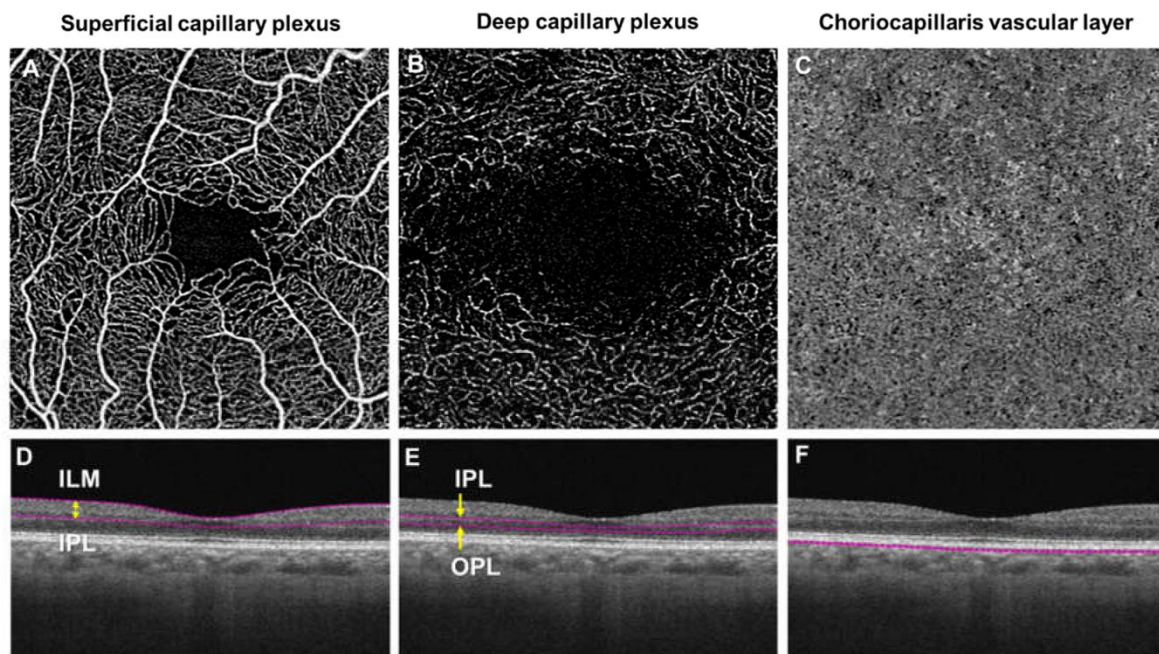
## 5.2 Αγγειακά Πλέγματα Αμφιβληστροειδούς – Απεικόνιση με OCT-A

Η κεντρική αρτηρία του αμφιβληστροειδούς, η οποία αποτελεί τον πρώτο κλάδο της οφθαλμικής αρτηρίας, διακλαδίζεται σχηματίζοντας τα διάφορα τριχοειδικά πλέγματα που εκτείνονται σε ολόκληρο τον αμφιβληστροειδή, με εξαίρεση την ανάγγεια ζώνη του κεντρικού βοθρίου (FAZ), η οποία στερείται αμφιβληστροειδικών τριχοειδών και το πλέον περιφερικό τμήμα εύρους 1–1,5mm. Τα αγγειακά αυτά πλέγματα, μέσω της απεικονιστικής εξέτασης OCT-A μπορούν να απεικονιστούν με ευκρίνεια σε εικόνες “en face” (μετωπιαίο επίπεδο). Η en face παρουσίαση των διαφορετικών περιοχών αναφοράς δημιουργεί την εικόνα αγγειογράμματος και παρέχει τη δυνατότητα περεταίρω μελέτης αυτών ως προς την ανατομική μορφολογία τους, κατά επίπεδο βάθους στον αμφιβληστροειδή (“vascular slabs”).

Ο αριθμός των αγγειακών πλεγμάτων ποικίλλει από ένα έως τέσσερα, ανάλογα με την περιοχή του αμφιβληστροειδούς, και είναι τα εξής: 1) το ακτινωτό περιθηλαίο τριχοειδικό δίκτυο (radial peripapillary capillary network – RPCN) πλησίον της κεφαλής του οπτικού νεύρου, 2) το επιπολής τριχοειδικό πλέγμα (superficial capillary plexus – SCP), το οποίο είναι το δίκτυο που βρίσκεται στη στιβάδα των νευρικών ινών 3) το ενδιάμεσο τριχοειδικό πλέγμα (intermediate capillary plexus – ICP) το οποίο βρίσκεται στη στιβάδα των γαγγλιακών κυττάρων και 4) το εν τω βάθει τριχοειδικό πλέγμα (deep capillary plexus – DCP) το οποίο βρίσκεται μεταξύ των ορίων έσω δικτυωτής/έσω κοκκώδους στιβάδας και έσω κοκκώδους/έξω δικτυωτής στιβάδας. Επιπλέον, αγγειακό πλέγμα υφίσταται και στη στιβάδα των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδούς (nerve fibre layer vascular plexus – NFLVP). Το μικροαγγειακό δίκτυο στον έσω αμφιβληστροειδή υποδιαιρείται σε δύο αγγειακά συμπλέγματα: 1) το επιπολής αγγειακό σύμπλεγμα (superficial vascular complex – SVC), το οποίο περιλαμβάνει τα αγγειακά πλέγματα NFLVP και SCP και 2) το εν τω βάθει αγγειακό σύμπλεγμα (deep vascular complex – DVC), το οποίο περιλαμβάνει τα αγγειακά πλέγματα ICP και DCP (Εικόνες 19 & 20).<sup>119</sup>



**Εικόνα 19.** Ανατομική μορφολογία τριχοειδικών αγγειακών πλεγμάτων αμφιβληστροειδούς. (A) Εικόνα φωτογραφίας τμήματος ανθρώπινου αμφιβληστροειδούς μετά ανοσοϊστοχημική χρώση με αντίσωμα έναντι κολλαγόνου τύπου IV, όπου απεικονίζεται το αγγειακό δίκτυο από το οπτικό νεύρο μέχρι την προιονωτή περιφέρεια. (B) Σχηματική απεικόνιση των επιμέρους αγγειακών πλεγμάτων, αντίστοιχα προς τα ένθετα της εικόνας (A). Στην περιθηλαία περιοχή (peripapillary area) διακρίνονται τέσσερα (4) πλέγματα (RPCN, SCP, ICP & DCP) πλησίον του οπτικού νεύρου. Στην κεντρική περιοχή του αμφιβληστροειδούς υπάρχουν τρία (3) πλέγματα (SCP, ICP & DCP), εκτός από την ανάγγεια ζώνη του κεντρικού βοθρίου (FAZ). Στην άκρα περιφέρεια υπάρχουν μόνο δύο (2) πλέγματα (SCP & DCP). [RPCN: radial peripapillary capillary network. SCP: superficial capillary plexus. ICP: intermediate capillary plexus. DCP: deep capillary plexus.] (Πηγή: *Boned-Murillo A, Albertos-Arranz H, Diaz-Barreda MD, Orduna-Hospital E, Sánchez-Cano A, Ferreras A, Cuenca N, Pinilla I. Optical Coherence Tomography Angiography in Diabetic Patients: A Systematic Review. Biomedicines. 2021 Dec 31;10(1):88*)



**Εικόνα 20.** Εικόνες “en-face” OCT-A περιοχής ωχράς 3x3 mm: A) επιπολής τριχοειδικό πλέγμα / SCP, B) εν τω βάθει τριχοειδικό πλέγμα / DCP, C) χοριοτριχοειδή / CC, και αντίστοιχες εικόνες B-scan με κατάτμηση στιβάδων: D) από έσω αφοριστική μεμβράνη έως έσω δικτυωτή στιβάδα για το SCP, E) από έσω δικτυωτή στιβάδα έως έξω δικτυωτή στιβάδα για το DCP, F) τομή πάχους 10µm (31 – 40µm υπό το μελάγχρουν επιθήλιο) υγιούς ατόμου. Η ανάγγεια ζώνη του κεντρικού βοθρίου (FAZ) είναι μεγαλύτερη στο DCP σε σχέση με το SCP. (Πηγή: *Chua J, Sim R, Tan B, Wong D, Yao X, Liu X, Ting*)

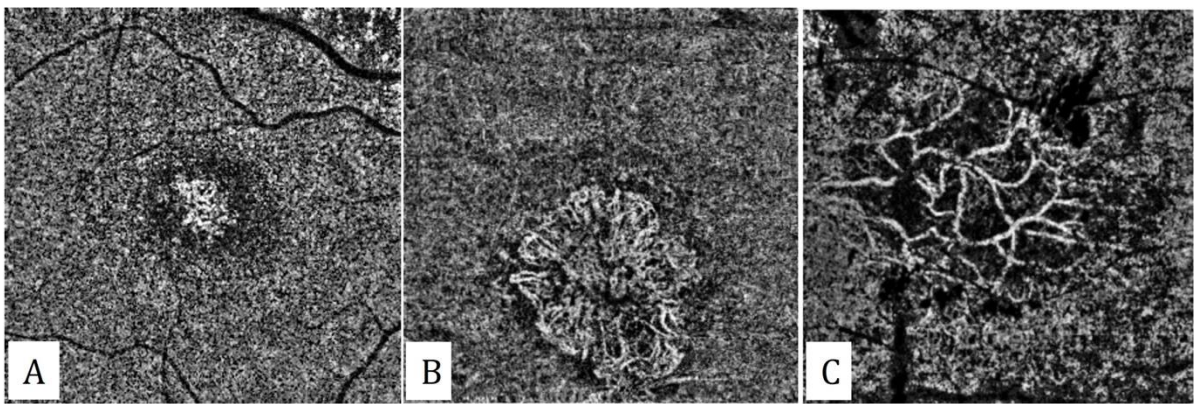
Επιπλέον, η χρήση της en face αγγειογραφίας δίνει την δυνατότητα υπολογισμού 1) του δείκτη ροής (flow index), ο οποίος αποτελεί το μέσο σήμα ροής σε μια επιλεγμένη περιοχή και χαρακτηρίζεται ως ο πιο ευαίσθητος δείκτης για την ανίχνευση αλλαγών στην ταχύτητα ή την ογκομετρική ροή,<sup>120</sup> 2) της αγγειακής πυκνότητας, δηλαδή του ποσοστού της περιοχής που τροφοδοτείται από τα αγγεία και τη τριχοειδική μικροκυκλοφορία,<sup>121</sup> και 3) της έκτασης των περιοχών νεοαγγείωσης ή μη τριχοειδικής αιμάτωσης σε αμφιβληστροειδή και χοριοειδή.<sup>122</sup>

### **5.3 Κλινικές Εφαρμογές της OCT-A**

Οι βασικοί τύποι αλλοιώσεων που παρατηρούνται σε αγγειακές παθήσεις του αμφιβληστροειδή και του χοριοειδή και μπορούν να απεικονιστούν με την OCT-A περιλαμβάνουν τη διαταραχή της ροής των αγγείων (νεοαγγείωση), την ανώμαλη γεωμετρία /μορφολογία των αγγείων (ανευρύσματα, διευρυμένα αγγεία) και την απουσία ροής (ισχαιμικές περιοχές, απουσία τριχοειδών). Εκτός όμως της ανάδειξης των παραπάνω μορφολογικών αλλοιώσεων των αγγείων, η OCT-A, με μη επεμβατικό τρόπο συμβάλλει στην περαιτέρω κατανόηση και απεικόνιση των αγγειακών στρωμάτων του αμφιβληστροειδή.<sup>123, 124</sup> Γενικά, οι κύριες εφαρμογές της OCT-A ανάλογα με τις παθήσεις είναι η απεικόνιση της χοριοειδικής ισχαιμίας στη χοριοειδερημία και στη ξηρή ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας, της αγγειακής κυκλοφορίας στην κεφαλή του οπτικού νεύρου στο γλαύκωμα και στην πολλαπλή σκλήρυνση, των μορφολογικών αλλοιώσεων των αγγείων σε τηλεαγγειεκτασίες καθώς και της νεοαγγείωσης στην πολυποειδή χοριοειδική αγγειοπάθεια. Σχετικά με την διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια οι κύριες εφαρμογές της OCT-A είναι η απεικόνιση της αμφιβληστροειδικής νεοαγγείωσης προς τον υαλοειδικό χώρο, της αμφιβληστροειδικής τριχοειδικής ισχαιμίας, της διεύρυνσης της ανάγγειας ωχρικής ζώνης και των μορφολογικών αλλοιώσεων των αγγείων.

Ιστοπαθολογικές μελέτες της σχετιζόμενης με την ηλικία εκφύλισης της ωχράς κηλίδας έχουν αποκαλύψει μία σημαντική απώλεια της χοριοτριχοειδούς στιβάδας, ακόμη και στα αρχικά στάδια της νόσου.<sup>125</sup> Στη μη νεοαγγειακή ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας (AMD), έχει αποδειχθεί ότι η αγγειακή πυκνότητα της χοριοτριχοειδούς στιβάδας μειώνεται με την αυξημένη πυκνότητα των drusen (κιτρινωπές εναποθέσεις κάτω από τον αμφιβληστροειδή),<sup>126</sup> επηρεάζοντας τελικά όλα τα χοριοειδικά στρώματα.<sup>127</sup> Η τεχνολογία

OCT-A έχει ενισχύσει περαιτέρω αυτήν την υπάρχουσα γνώση. Στη γεωγραφική ατροφία, η οποία είναι η προχωρημένη μορφή της μη νεοαγγειακής ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς κηλίδας, έχει αναφερθεί ότι υπάρχει σημαντική απώλεια της χοριοτριχοειδικής ροής κάτω από την περιοχή ατροφίας του μελάγχρουν επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς, ενώ ανωμαλίες ροής παρατηρούνται επίσης στα όρια της ατροφίας.<sup>128</sup> Η απώλεια της αιματικής ροής γύρω από τη γεωγραφική ατροφία έχει αναφερθεί ότι είναι ευθέως ανάλογη με τον ρυθμό ανάπτυξης της γεωγραφικής ατροφίας.<sup>129</sup> Σε αντίθεση με τις συμβατικές αγγειογραφίες, η OCT-A δίνει τη δυνατότητα απεικόνισης των ακριβών ορίων και των εγγενών λεπτομερειών της χοριοειδικής νεοαγγείωσης (**Εικόνα 21**).



**Εικόνα 21.** Χοριοειδική νεοαγγείωση (XNA) τύπου 1. (Α) ΧΝΑ τύπου 1 με άφθονο αριθμό τριχοειδών αγγείων. (Β) ΧΝΑ τύπου 1 με μειωμένο αριθμό τριχοειδών αγγείων. (Γ) Ένας υπερώριμος ΜΝV τύπου 1 με σχεδόν καθόλου τριχοειδή αγγεία. (Πηγή: *Batioğlu F, Yamık Ö, Demirel S, Özmerit E. Clinical Use of Optical Coherence Tomography Angiography in Retinal Diseases. Diagnostics. 2023; 13(10):1820.*)

Επιπλέον, αποτελεί γνωστό το γεγονός ότι η εξιδρωματική μορφή της εκφύλισης της ωχράς κηλίδας μπορεί να είναι ιδιοπαθής ή μπορεί να αναπτυχθεί δευτερογενώς λόγω εκφυλιστικών αιτιών, με χαρακτηριστικό παράδειγμα τη μυωπική νεοαγγείωση, λόγω κληρονομικών διαταραχών (δυστροφία της ωχράς κηλίδας), φλεγμονώδων παθολογιών (πολυεστιακή χοριοειδίτιδα), λοιμώδων παραγόντων (φυματίωση, τοξοπλάσμωση), όγκου ή/και τραύματος. Μελέτες OCT-A σε αγγειοειδείς ταινίες έχουν δείξει ότι οι διαταραχές του χοριοτριχοειδικού αγγειακού δικτύου μπορούν να υπάρξουν ακόμη και πριν από την ανάπτυξη δευτερογενούς εκφύλισης της ωχράς κηλίδας,<sup>130</sup> των οποίων η ανίχνευση σε αυτές τις περιπτώσεις πραγματοποιείται μέσω της OCT-A.<sup>131</sup>

Στην περίπτωση της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας, οι μικροαγγειακές αλλαγές της ωχράς κηλίδας μπορούν να απεικονιστούν με την OCT-A ακόμη και όταν η εξέταση του βυθού δεν δείχνει ακόμη σημάδια αυτής.<sup>132</sup> Μικροανευρύσματα, περιοχές τριχοειδικής μη-

διήθησης και ισχαιμίας, νεοαγγείωση, παράπλευρα αγγεία και ενδοαμφιβληστροειδικές μικροαγγειακές ανωμαλίες μπορούν να απεικονιστούν με την OCT-A. Εκτός από τις παραπάνω ποιοτικές αναλύσεις των εικόνων, η συγκεκριμένη απεικονιστική μέθοδος δύναται να παρέχει ποσοτικές παραμέτρους, οι οποίοι αναφέρονται ως «βιοδείκτες απεικόνισης» και είναι ειδικοί για την ανίχνευση και την εκτίμηση της εξέλιξης της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας. Απαιτούν τον προσδιορισμό ενός ουδού (threshold) και περιλαμβάνουν την εκτίμηση της επιφάνειας, της περιμέτρου και του δείκτη κυκλικότητας της ανάγγειας ζώνης του κεντρικού βοθρίου (FAZ), τις παραμέτρους αιμάτωσης του αμφιβληστροειδούς (πυκνότητα αιμάτωσης, αγγειακή πυκνότητα, δείκτης διαμέτρου αγγείων, πυκνότητα τριχοειδών), καθώς επίσης τα ελλείμματα ροής και τις περιοχές μη-διήθησης στον αμφιβληστροειδή.

Η δεύτερη πιο συχνή αγγειακή νόσος του αμφιβληστροειδούς μετά τη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια αποτελούν οι φλεβικές αποφράξεις του αυτού. Η OCT-A μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση τόσο των αποφράξεων της κεντρικής φλέβας του αμφιβληστροειδούς όσο και των αποφράξεων κλάδων αυτής, καθώς στις περιπτώσεις αυτές, η αυξημένη φλεβική αναδίπλωση, οι περιοχές με μη τριχοειδική αιμάτωση, τα ενδοαμφιβληστροειδικά αγγεία και οι νεοαγγειώσεις μπορούν εύκολα να απεικονιστούν. Έχει αποδειχθεί ότι στις φλεβικές αποφράξεις παρατηρείται μία μείωση της αγγειακής πυκνότητας τόσο του επιφανειακού όσο και του εν τω βάθει τριχοειδικού πλέγματος. Ωστόσο, η μικροαγγειακή απόφραξη είναι πιο έντονη στο εν τω βάθει αγγειακό πλέγμα σε σύγκριση με αυτή στο επιφανειακό πλέγμα και φαίνεται να σχετίζεται με την ανάπτυξη παρακεντρικής οξείας μέσης ωχροπάθειας.<sup>133</sup> Ο πιο σημαντικός περιορισμός της OCT-A στην απεικόνιση των φλεβικών αποφράξεων είναι η μη βέλτιστη τμηματοποίηση λόγω ενδοαμφιβληστροειδικού οιδήματος ή λέπτυνσης του αμφιβληστροειδούς. Τέλος, σχετικά με την απόφραξη της αρτηρίας του αμφιβληστροειδούς, στη βιβλιογραφία ο αριθμός αναφορών περιστατικών που περιγράφουν λεπτομερώς την χρήση της OCT-A στην παραπάνω, είναι περιορισμένος.

## **5.4 Περιορισμοί της OCT-A**

Η κύρια διαφορά μεταξύ της OCT-A και των άλλων τρόπων απεικόνισης της αιμάτωσης του χοριοειδούς και του αμφιβληστροειδούς είναι η μέθοδος που χρησιμοποιείται για την ανίχνευση αγγειακής διαρροής. Η απεικόνιση με OCT-A ενώ μπορεί να παρέχει μόνο μία περιορισμένη εικόνα του περιφερικού αμφιβληστροειδή, δεν είναι δυνατό να απεικονίσει την άμεση διαρροή από παθολογικά αιμοφόρα αγγεία, καθώς μπορεί να ανιχνεύσει μόνο την

κίνηση των ερυθρών αιμοσφαιρίων μέσα στα αγγεία. Ως εκ τούτου, επειδή η OCT-A λειτουργεί ανιχνεύοντας κίνηση, η λήψη των εικόνων υψηλής ανάλυσης απαιτεί διατήρηση καλής προσήλωσης από τον ασθενή. Στις περιπτώσεις οφθαλμικών κινήσεων ή μικρών κινήσεων του ασθενούς, το αποτέλεσμα της λήψης είναι η εμφάνιση πολύ λεπτών λευκών οριζόντιων γραμμών και ως εκ τούτου μία ψευδή εικόνα διακοπής ή μετατόπισης των αγγείων. Παράλληλα, οι παλμοί οι οποίοι σχετίζονται με τον καρδιακό κύκλο, την αναπνοή και τις μικρο-σακκαδικές κινήσεις των οφθαλμών, μπορούν να προκαλέσουν την κίνηση του αμφιβληστροειδούς και του χοριοειδούς, η οποία με την σειρά της μπορεί να εμφανιστεί στο εγκάρσιο επίπεδο. Η μείωση των τεχνητών σφαλμάτων κίνησης, δηλαδή των επιπτώσεων αυτής, προϋποθέτει ανάλογα με το είδος της κίνησης, εφαρμογή διαφόρων στρατηγικών.<sup>134</sup>

Η σκέδαση φωτός η οποία προκαλείται από επιφανειακές δομές, συμπεριλαμβανομένων των κινούμενων ερυθρών αιμοσφαιρίων, μπορεί να καταστήσει τα βαθύτερα αγγειακά στρώματα του αμφιβληστροειδούς πιο επιρρεπή σε τεχνητά σφάλματα απόκρυψης.<sup>135</sup> Τεχνητά σφάλματα απόκρυψης μπορούν να προκληθούν από τα θολά διαθλαστικά μέσα. Η αδιαφάνεια του πρόσθιου ημιμορίου του οφθαλμού (ουλές στον κερατοειδή, καταρράκτης) οδηγεί σε απώλεια σήματος στις υποκείμενες στιβάδες, παρεμποδίζοντας την απεικόνιση.<sup>136</sup> Στην περίπτωση του καταρράκτη το κέντρο της εικόνας που παράγεται φαίνεται πιο φωτεινό από την περιοχή που το περιβάλλει, δημιουργώντας δυσκολία κατά τη διαφοροποίηση μεταξύ των περιφερειακών περιοχών και των περιοχών πραγματικής χαμηλής αντίθεσης φωτεινότητας από παθολογικά αγγεία. Μείωση της ποιότητας της εικόνας λόγω τεχνητών σφαλμάτων απόκρυψης στις ανώτερες στιβάδες του αμφιβληστροειδούς μπορεί επίσης να προκληθεί από ενδοϋαλοειδικές αιμορραγίες ή οι θολερότητες της υαλοειδικής κοιλότητας, ενώ οι υποαμφιβληστροειδικές αιμορραγίες μπορεί να επηρεάσουν την απεικόνιση των αγγείων στα χοριοτριχοειδή και στον υπόλοιπο χοριοειδή. Παράλληλα, δύσκολη απεικόνιση των υποκείμενων στρωμάτων του αμφιβληστροειδούς, λόγω φαινομένων απόκρυψης μπορεί να προκληθεί από έντονο οίδημα του ιδίου.

Συμπερασματικά στις εικόνες μέσω της OCT-A τεχνικής απεικόνισης του αμφιβληστροειδούς και του χοριοειδούς, ενδέχεται να εμφανίζονται διάφορα τεχνητά σφάλματα τα οποία οφείλονται τόσο σε κλινικούς όσο και σε τεχνικούς παράγοντες. Τα τεχνητά σφάλματα στην OCT-A μπορεί εκτός από τις εγγενείς ιδιότητες του οφθαλμού, τις παθολογικές αλλοιώσεις και την ανεπαρκή συνεργασία του ασθενούς κατά τη διάρκεια της λήψης εικόνας, να οφείλονται και στους αλγόριθμους επεξεργασίας δεδομένων, καθώς επίσης και στη μέθοδο απόκτησης δεδομένων. Στις περιπτώσεις κατά τις οποίες οι αλγόριθμοι επεξεργασίας δεδομένων και κατάτμησης εικόνας αποτυγχάνουν από οποιαδήποτε αιτία, τα

στρώματα των αγγείων απεικονίζονται μαζί, ενώ η ληφθείσα εικόνα δεν αντανακλά την πραγματική ανατομία.



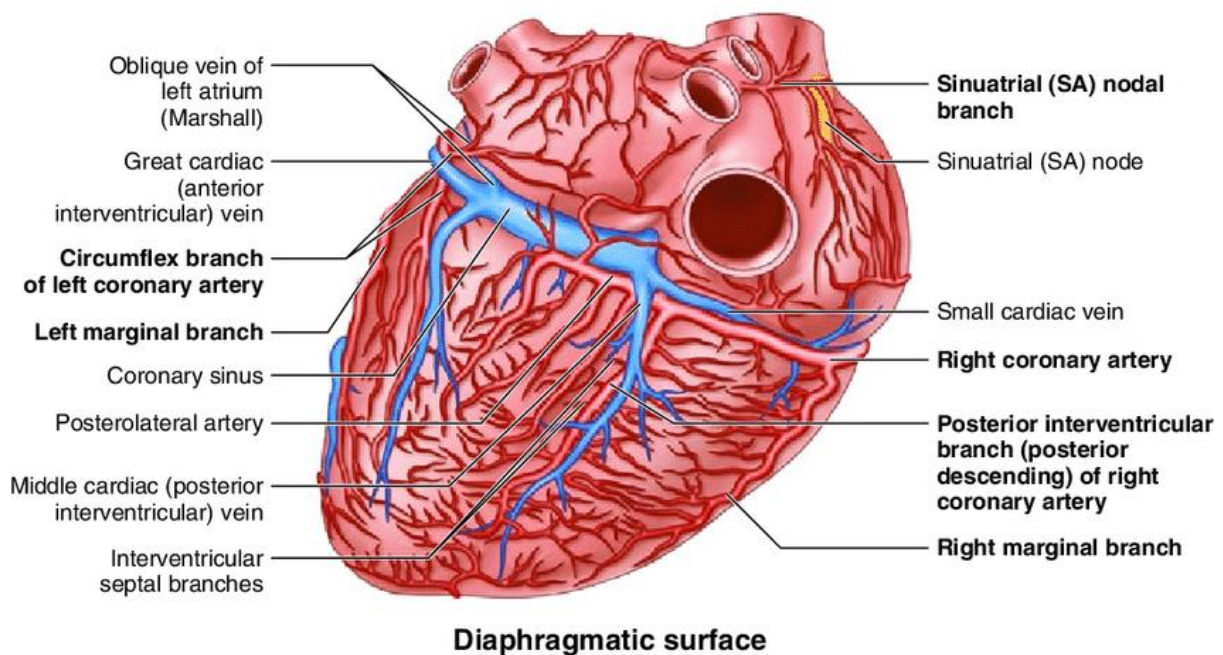
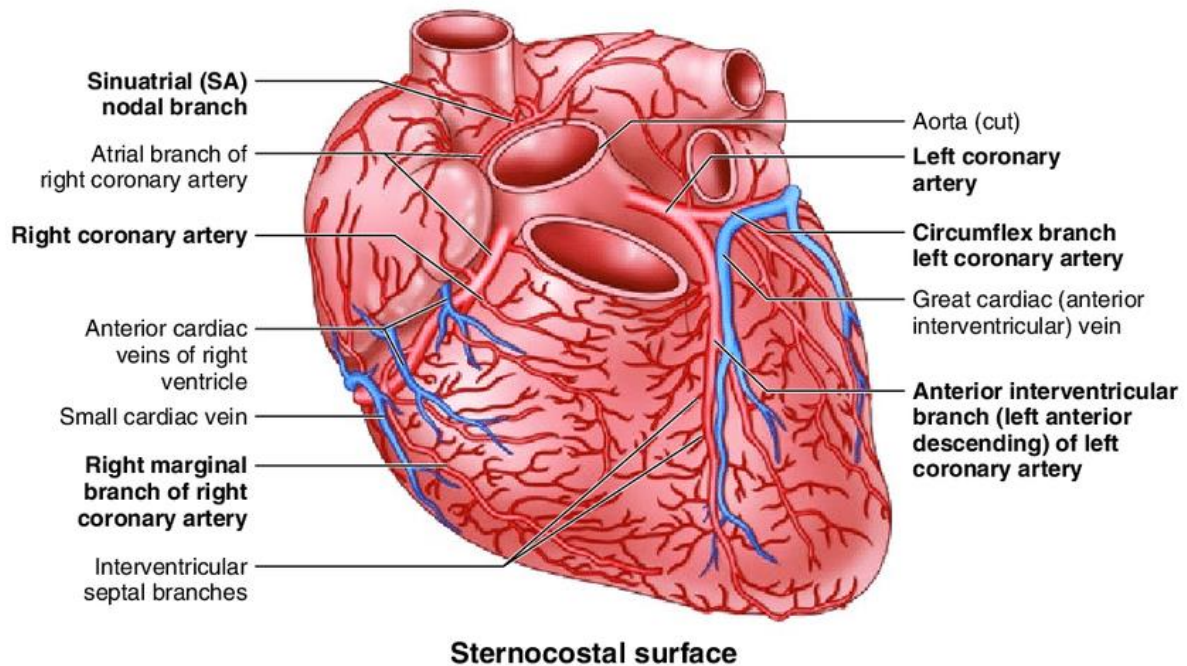
## Κεφάλαιο 6: ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ

### 6.1 Ορισμός

Η στεφανιαία νόσος ορίζεται ως μια προοδευτική αθηροσκληρωτική διαταραχή των στεφανιαίων αρτηριών, η οποία οδηγεί σε μείωση ή πλήρη απόφραξη του αυλού του αγγείου. Πρόκειται για μια παθολογική διαδικασία κατά την οποία οι αθηροσκληρυντικές πλάκες, οι οποίες είναι το βασικό στοιχείο της αθηροσκληρυνσης, συσσωρεύονται στις στεφανιαίες αρτηρίες με αποτέλεσμα την μερική ή πλήρη απόφραξη αυτών και ως εκ τούτου την μείωση της αιματικής ροής του μυοκαρδίου και την δημιουργία ισχαιμίας και στηθάγχης. Μπορεί να είναι ασυμπτωματική ή συμπτωματική με εκδηλώσεις κυρίως θωρακικού άλγους ή δύσπνοιας. Σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Καρδιολογίας η στεφανιαία νόσος χαρακτηρίζεται από “επεισόδια αναστρέψιμης, ασύγχρονης μυοκαρδιακής απαίτησης/ παροχής σχετιζόμενης με ισχαιμία ή υποξίας που συνήθως επάγονται από την άσκηση, συγκίνηση ή άλλη μορφή stress και είναι αναπαραγώγιμα, αλλά που μπορούν να συμβούν ξαφνικά”. Επιπλέον μπορεί να οδηγήσει στο θάνατο είτε μέσω ενός οξέος αθηροθρομβωτικού επεισοδίου, το οποίο προκαλείται από ρήξη ή διάβρωση της πλάκας.<sup>137</sup>

### 6.2 Ανατομία των αγγείων της καρδιάς

Οι στεφανιαίες αρτηρίες και οι καρδιακές φλέβες, οι οποίες αποτελούν τα αγγεία της καρδιάς, ορίζουν το σύστημα παροχής και αποχέτευσης του αίματος, από και προς την καρδιά αντίστοιχα (Εικόνα 22). Το μυοκάρδιο, το οποίο λειτουργεί ως αντλία, σχετίζεται με την κυκλοφορία του αίματος στο σώμα, ενώ πηγή αιμάτωσης για τους ιστούς που είναι άρρηκτα συνδεδεμένοι με την καρδιά αποτελεί η στεφανιαία κυκλοφορία.



**Εικόνα 22.** Αδρή απεικόνιση των βασικών αγγειακών στελεχών του μυοκαρδίου, αρτηριών και φλεβών. (Πηγή: *Gray's Ανατομία 2007*)

Οι δύο στεφανιαίες αρτηρίες αποτελούνται από ένα κορμό και πολλές διακλαδώσεις και εκφύονται από τους δύο αντίστοιχους κόλπους του Valsalva στην αορτική ρίζα (άνωθεν της αορτικής βαλβίδας).<sup>138</sup> Κατά κανόνα, διακρίνονται τρεις στεφανιαίες αρτηρίες οι οποίες είναι ο πρόσθιος κατιών κλάδος (Left Anterior Descending, LAD), η περισπωμένη αρτηρία

(Circumflex Artery, LCx) και η δεξιά στεφανιαία αρτηρία (Right Coronary Artery, RCA). Το στέλεχος της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας κατά την πορεία του χορηγεί τον πρόσθιο κατιόντα κλάδο και την περισπωμένη αρτηρία, ενώ η δεξιά στεφανιαία αρτηρία χορηγεί διαφόρους κλάδους για την αιμάτωση της δεξιάς κοιλίας. Οι κυριότεροι εξ αυτών είναι η αρτηρία του κώνου (conus branch, CB), ο κλάδος για τον φλεβοκόμβο (sinoatrial node artery – SANA), οι κλάδοι για τη δεξιά κοιλία (ventricular branches – RT), ο οξύς επιχείλιος κλάδος (acute marginal branch – MB), ο κλάδος για τον κολποκοιλιακό κόμβο (atrioventricular node artery – AVNA), ο οπίσθιος κατιών κλάδος (posterior descending artery – PDA) και ο οπισθοπλάγιος κλάδος (posterior lateral branch – PLB). Η δεξιά στεφανιαία αρτηρία, μέσω των κλάδων της αιματώνει τον δεξιό κόλπο, την δεξιά κοιλία, τον φλεβοκόμβο, το κολποκοιλιακό κόμβο, το μεσοκοιλιακό διάφραγμα, τμήμα του αριστερού κόλπου, του οπισθίου-κατωτέρου 1/3 του μεσοκοιλιακού διαφράγματος, καθώς και ενός τμήματος του οπισθίου τοιχώματος της αριστερής κοιλίας. Οφείλει να αναφερθεί ότι η αιματική ροή σε όλη την έκταση του στεφανιαίου δικτύου εξαρτάται σε σημαντικό βαθμό από τη διαφορά πίεσεως μεταξύ της ρίζας της αορτής και του δεξιού κόλπου.

Το φλεβικό δίκτυο της καρδιάς απορρέει σχεδόν στο σύνολο του στον στεφανιαίο κόλπο, ο οποίος αποτελεί την κυριότερη φλέβα της καρδιάς. Είναι ένα ευμέγεθες φλεβικό μόρφωμα που σχηματίζεται από τη συμβολή της μείζονος, της ελάσσονος και της μέσης φλέβας της καρδιάς και τοποθετείται στην αριστερή οπίσθια κολποκοιλιακή αύλακα, ενώ από αυτόν εκβάλλουν τέσσερα φλεβικά στελέχη (μεγάλη καρδιακή φλέβα, μέση καρδιακή φλέβα, μικρή καρδιακή φλέβα, οπίσθια καρδιακή φλέβα). Ο δεξιός κόλπος της καρδιάς μέσω της άνω και κάτω κοίλης φλέβας δέχεται φλεβικό αίμα (μη οξυγονωμένο) της περιφέρειας, και το προωθεί στη δεξιά κοιλία, από όπου το αίμα μεταφέρεται στους πνεύμονες μέσω της πνευμονικής αρτηρίας, αποσκοπώντας στην ανταλλαγή των αερίων. Το οξυγονωμένο αίμα επιστρέφει στην καρδιά μέσω των πνευμονικών φλεβών που εκβάλλουν στον αριστερό κόλπο και προωθείται στην αριστερή κοιλία και έπειτα στην αορτή, η οποία κατανέμει το αίμα στην περιφέρεια.<sup>139, 140</sup>

### **6.3 Παθοφυσιολογία**

Σχετικά με τα ισχαιμικά επεισόδια τα οποία είναι ασυμπτωματικά, αυτά αποτελούν τη σιωπηλή ισχαιμία του μυοκαρδίου, ενώ η εμφάνισή της μπορεί να είναι είτε μεμονωμένη ως κλινική οντότητα είτε στα πλαίσια των άλλων κλινικών εκδηλώσεων της στεφανιαίας νόσου.

Η μεμονωμένη σιωπηλή ισχαιμία του μυοκαρδίου συχνά αναγνωρίζεται κατά τη διάρκεια μίας περιοδικής εξέτασης ρουτίνας ή κατά τον προεγχειρητικό έλεγχο του ασθενούς. Μελέτες έχουν δείξει ότι σε ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν κλινικά συμπτώματα της στεφανιαίας νόσου, ένα ποσοστό της τάξεως του 70-80% των ισχαιμικών επεισοδίων είναι σιωπηρά.<sup>141, 142</sup> Ωστόσο, οι μηχανισμοί της σιωπηλής ισχαιμίας του μυοκαρδίου δεν έχουν αποσαφηνιστεί, ενώ η απουσία συμπτωμάτων έχει αποδοθεί σε μειωμένη αντίληψη του πόνου λόγω διαφορών στον οδό αντίληψης του πόνου στα ανώτερα κέντρα του φλοιού του εγκεφάλου, ή σε μικρότερης έντασης μυοκαρδιακή ισχαιμία. Η μειωμένη αντίληψη του πόνου από την ισχαιμία ή το έμφραγμα του μυοκαρδίου οδηγεί σε καθυστέρηση της αντιμετώπισης αυτής,<sup>143</sup> η οποία με την σειρά εξαρτάται από την έκταση και την βαρύτητα της στεφανιαίας νόσου.

Η συχνότερη κλινική έκφανση της ισχαιμίας του μυοκαρδίου είναι η στηθάγχη, δηλαδή το θωρακικό άλγος ισχαιμικής καρδιακής αιτιολογίας. Ο κλινικός φαινότυπος της στηθάγχης και ως εκ τούτου οι κλινικές εκδηλώσεις της στεφανιαίας νόσου μπορούν να αποδοθούν σε δύο διαφορετικούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς, εκ των οποίων ο πρώτος είναι ο μηχανισμός της σταθερής στηθάγχης και οφείλεται στην απότομη αύξηση των αναγκών σε οξυγόνο μιας μυοκαρδιακής περιοχής και ο δεύτερος είναι αυτός της ξαφνικής διακοπής της στεφανιαίας ροής, απότομης ρήξης της αθηρωματικής πλάκας και της συνοδού αυξημένης θρομβογένειας, που ανευρίσκεται κυρίως σε οξέα στεφανιαία σύνδρομα. Με τον όρο οξέα στεφανιαία σύνδρομα αναφερόμαστε στην ασταθή στηθάγχη και στο οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου. Ο μηχανισμός της σταθερής στηθάγχης περιλαμβάνει την ανατομική στένωση, δυναμική (λόγω αγγειόσπασμου ή μικροαγγειακής διαταραχής) ή σταθερή (αθηροσκληρωτική), εμποδίζοντας την αύξηση της στεφανιαίας ροής για την παροχή του απαιτούμενου οξυγόνου. Και οι δύο παραπάνω μηχανισμοί μπορεί να δρουν μεμονωμένα ή σε συνδυασμό μεταξύ τους, προκαλώντας μυοκαρδιακή νέκρωση, η οποία ταυτοποιείται με καρδιακή ενζυμική κίνηση της επόμενες ώρες ή και ηλεκτροκαρδιογραφικές ισχαιμικές αλλοιώσεις.

### **6.3.1 Σταθερή Στηθάγχη λόγω Στένωσης της Επικάρδιας Αρτηρίας**

Η σταθερή στηθάγχη, επίσης γνωστή ως τυπική στηθάγχη, αποτελεί σύμπτωμα της ισχαιμίας του μυοκαρδίου και εκδηλώνεται κυρίως μετά από αυξημένη σωματική κόπωση, λόγω των αυξημένων αναγκών του μυοκαρδίου σε οξυγόνο, ενώ η υποχώρηση της συμπτωματολογίας παρατηρείται κατόπιν ανάπαυσης ή υπογλώσσιας χορήγησης νιτρωδών.

Περιγράφεται ως οπισθο-στερνική δυσφορία ή πόνος με αντανάκλαση στον τράχηλο, τη γνάθο, το επιγάστριο ή τα χέρια. Επιπλέον, η υποχώρηση της συμπτωματολογίας ενός στηθαγγικού επεισοδίου το οποίο οφείλεται σε κόπωση, συμβαίνει συνήθως 3 λεπτά από τη διακοπή της, ενώ η διάρκειά του μετά από ένα βαρύ γεύμα ή κατά τη διάρκεια μίας ψυχικής έντασης είναι 15-20 λεπτά.

Οφείλεται σε σημαντική στένωση μιας τουλάχιστον επικαρδιακής στεφανιαίας αρτηρίας ή μεγάλου κλάδου αυτής. Μέτριας σημαντικότητας χαρακτηρίζονται οι στενώσεις που προκαλούν ελάττωση της διαμέτρου του αυλού κατά 50% ή περισσότερο, ενώ σοβαρή στηθάγχη παρατηρείται κατά την 80-100% ελάττωση της διαμέτρου του αυλού μιας στεφανιαίας αρτηρίας. Μελέτες έχουν δείξει ότι σε μία επικαρδιακή στεφανιαία αρτηρία, η στεφανιαία ροή αίματος ηρεμίας μειώνεται όταν η στένωση μπορεί να προκαλέσει απόφραξη >85% της διαμέτρου του αυλού,<sup>144-147</sup> ενώ η ικανότητα της να αυξηθεί ως απόκριση σε μια υπεραιμική διέγερση, καταργείται όταν η στένωση πλησιάζει το 90%. Αντίθετα από τις παραπάνω περιπτώσεις, η ροή του αίματος σε ηρεμία δεν επηρεάζεται σημαντικά, όταν η στένωση μιας στεφανιαίας αρτηρίας είναι μικρή ή μέτρια, καθώς η μικροαγγειακή αγγειοδιαστολή που εμφανίζεται μέσω της διαδικασίας της αυτορρύθμισης, διατηρεί τη στεφανιαία ροή αίματος σε σταθερό επίπεδο έως ότου η στένωση γίνει σημαντικού βαθμού. Οι αθηροσκληρωτικής αιτιολογίας στενώσεις των στεφανιαίων αρτηριών μπορεί να είναι συγκεντρικές ή έκκεντρες,<sup>148</sup> όπου οι συγκεντρικές χαρακτηρίζονται από προσβολή ολόκληρης της περιμέτρου του τοιχώματος της στεφανιαίας αρτηρίας, ενώ οι έκκεντρες χαρακτηρίζονται από προσβολή τμήματος της περιμέτρου του τοιχώματος αυτής.

### **6.3.2 Μικροαγγειακή Στηθάγχη**

Η μικροαγγειακή δυσλειτουργία αφορά αυτή των στεφανιαίων αρτηριολίων με διάμετρο μικρότερη των 500 μm. Η εκδήλωση της μικροαγγειακής αιτιολογίας στηθάγχης συνήθως οφείλεται σε μη ομοιογενή μεταβολική αγγειοδιαστολή και οδηγεί στο φαινόμενο της υποκλοπής, ή σε αγγειόσπασμο σε εγγύτερο σημείο.<sup>149</sup> Η συγκεκριμένη μορφή στηθάγχης μπορεί είτε να συνυπάρχει με μια σημαντικού βαθμού στένωση επικάρδιας αρτηρίας (>70%) σε απώτερο σημείο του αγγείου, ή με αθηροσκλήρωση μιας επικάρδιας στεφανιαίας αρτηρίας, είτε να εκδηλωθεί απουσία σημαντικής στένωσης επικαρδιακής αρτηρίας. Στην περίπτωση απουσίας σημαντικής στένωσης επικαρδιακής αρτηρίας οι παράγοντες κινδύνου της

μικροαγγειακής δυσλειτουργίας είναι ο σακχαρώδης διαβήτης, η αρτηριακή υπέρταση, η μυοκαρδιακή ισχαιμία και η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας.<sup>150</sup>

Η κυριότερη αιτιολογία της μικροαγγειακής στηθάγχης αποτελεί η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Επιπλέον, στην παθοφυσιολογία της μικροαγγειακής στηθάγχης, έχει εμπλακεί και το οξειδωτικό stress είτε άμεσα είτε μέσω της μείωσης της βιοδιαθεσιμότητας NO (μονοξειδίου του Αζώτου), οδηγώντας σε βλάβη και δυσλειτουργία της ενδοθηλιοεξαρτώμενης αγγειοδιαστολής.<sup>151</sup> Συχνά, ως συνώνυμος όρος της μικροαγγειακής στηθάγχης χρησιμοποιείται το καρδιακό σύνδρομο X, το οποίο εκλύεται κυρίως μετά από σωματική κόπωση ή σε ηρεμία όταν εμπλέκεται ο μηχανισμός της αγγειοσύσπασης.

### 6.3.3 Αγγειοσυσπαστική Στηθάγχη

Η αγγειοσυσπαστική στηθάγχη ή αλλιώς στηθάγχη Prinzmetal, προκαλείται από σπασμό μιας φυσιολογικής επικαρδιακής αρτηρίας, ο οποίος προκαλεί διατοίχωματική ισχαιμία. Εκδηλώνεται με θωρακικό πόνο, που μπορεί να εμφανιστεί σε κατάσταση ηρεμίας ή κατά την διάρκεια πολύ ήπιας δραστηριότητας, και ανασπάσεις του ST διαστήματος στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, λόγω υπερσυσπαστικότητας των λείων μυϊκών κυττάρων και δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου.<sup>152-155</sup> Σε κάποιες περιπτώσεις μπορεί να εκδηλωθεί με την μορφή αρρυθμιών, απειλητικών για τη ζωή.<sup>156,157</sup> Η κλινική εικόνα και η έκβαση της αγγειοσυσπαστικής στηθάγχης, σύμφωνα με μελέτες, εξαρτάται σημαντικά από το φύλο,<sup>153</sup> ενώ παράλληλα παρουσιάζει μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης σε ασιατικούς πληθυσμούς.<sup>158</sup> Ο σπασμός των στεφανιαίων αρτηριών μπορεί να είναι διάχυτος ή εστιακός, προκαλώντας δυναμική απόφραξη στις επικαρδιακές αρτηρίες.<sup>154</sup> Επίσης, στον μηχανισμό δημιουργίας αγγειόσπασμου θεωρείται ότι συμβάλλει το αυτόνομο νευρικό σύστημα,<sup>159-161</sup> η μεγάλη συγκέντρωση στο στεφανιαίο αρτηριακό δίκτυο αγγειοσυσπαστικών ουσιών,<sup>161</sup> και οι ορμονικές διαταραχές.<sup>163</sup> Στην αύξηση της πιθανότητας εκδήλωσης της αγγειοσυσπαστικής στηθάγχης συμβάλλει η κατανάλωση καπνού, οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές, η χρήσης κοκαΐνης, τα αυτοάνοσα νοσήματα, η έκθεση του ατόμου σε χαμηλή θερμοκρασία, ο υπεραερισμός, η δυσλιπιδαιμία και το οξειδωτικό stress.<sup>162-164</sup>

### 6.3.4 Ασταθής Στηθάγχη

Η ασταθής στηθάγχη, αποτελεί το στάδιο μετάβασης από την σταθερή στηθάγχη στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, όπου σε μία στένωση στεφανιαίας αρτηρίας έχει δημιουργηθεί θρόμβος, ο οποίος στην πορεία έχει διαλυθεί μέσω ενδογενών αντιθρομβωτικών μηχανισμών. Αποδίδεται σε μικρή ρήξη μιας αθηρωματικής πλάκας πλούσιας σε λιπίδια και λιγότερο συχνά σε διάβρωση μιας ινώδους πλάκας.<sup>165</sup> Χαρακτηρίζεται από κρίσεις οι οποίες είναι ανεξάρτητες από κάθε σωματική προσπάθεια ή συγκίνηση, ή άλλο εκλυτικό παράγοντα. Η στηθαγχική κρίση επέρχεται κατά την ανάπαυση, και είναι μη προβλέψιμη. Η αντίδραση στη λήψη νιτρογλυκερίνης μπορεί να είναι ελάχιστη έως μηδενική. Η διάρκεια της ασταθούς στηθάγχης είναι συνήθως μικρή, μπορεί όμως να είναι και μεγάλη, άνω των 20 ή 30 λεπτών. Όσο μεγαλύτερη είναι η διάρκεια της κρίσης τόσο σοβαρότερη είναι η πρόγνωση της πάθησης. Επιπλέον, μπορεί να εξελιχθεί σε έμφραγμα μυοκαρδίου, αιφνίδιο θάνατο, σταθερή στηθάγχη ή και να γίνει ασυμπτωματική. Το κυριότερο σύμπτωμα της ασταθούς στηθάγχης είναι ο θωρακικός πόνος, ο οποίος εντοπίζεται δύσκολα καθώς είναι διάχυτος και ακαθόριστος και αναφέρεται σε διάφορες ανατομικές περιοχές.

### 6.3.5 Οξύ Έμφραγμα Μυοκαρδίου με Ανάσπαση του ST (STEMI)

Ως έμφραγμα του μυοκαρδίου, αναφέρεται ο θάνατος ή η απώλεια των μυϊκών κυττάρων, λόγω διαρκούς μυϊκής ισχαιμίας. Το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST (STEMI), αποτελεί ένα κλινικό σύνδρομο χαρακτηριζόμενο από ολική απόφραξη του αυλού μιας μεγάλης στεφανιαίας αρτηρίας, από τον σχηματισμό και την παραμονή ενός σταθερού ενδαγγειακού θρόμβου σε μία ραγισμένη αθηρωματική πλάκα, ο οποίος οδηγεί στην πλήρη διακοπή της στεφανιαίας ροής για χρονικό διάστημα συνήθως μεγαλύτερο της μιας ώρας.<sup>166-168</sup> Ο θρόμβος του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου χαρακτηρίζεται πλούσιος σε αιμοπετάλια και σε ινώδες, ενώ παράλληλα, συχνά υφίσταται αυτόματη επανασηράγωση είτε λόγω συστολής του θρόμβου είτε λόγω ενδογενούς ινωδόλυσης.<sup>169</sup> Στο έμφραγμα STEMI, παρατηρούνται οξύαιγμα και αυξημένου εύρους επάρματα T καθώς επίσης ανάσπαση του διαστήματος ST, διάρκειας μεγαλύτερης των 20 λεπτών, σε περισσότερες από δύο συνεχόμενες απαγωγές που βλέπουν την περιοχή του εμφράγματος στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (**Εικόνα 23**). Επιπλέον, συνήθως παρατηρείται νέκρωση σε όλο το πάχος του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας.

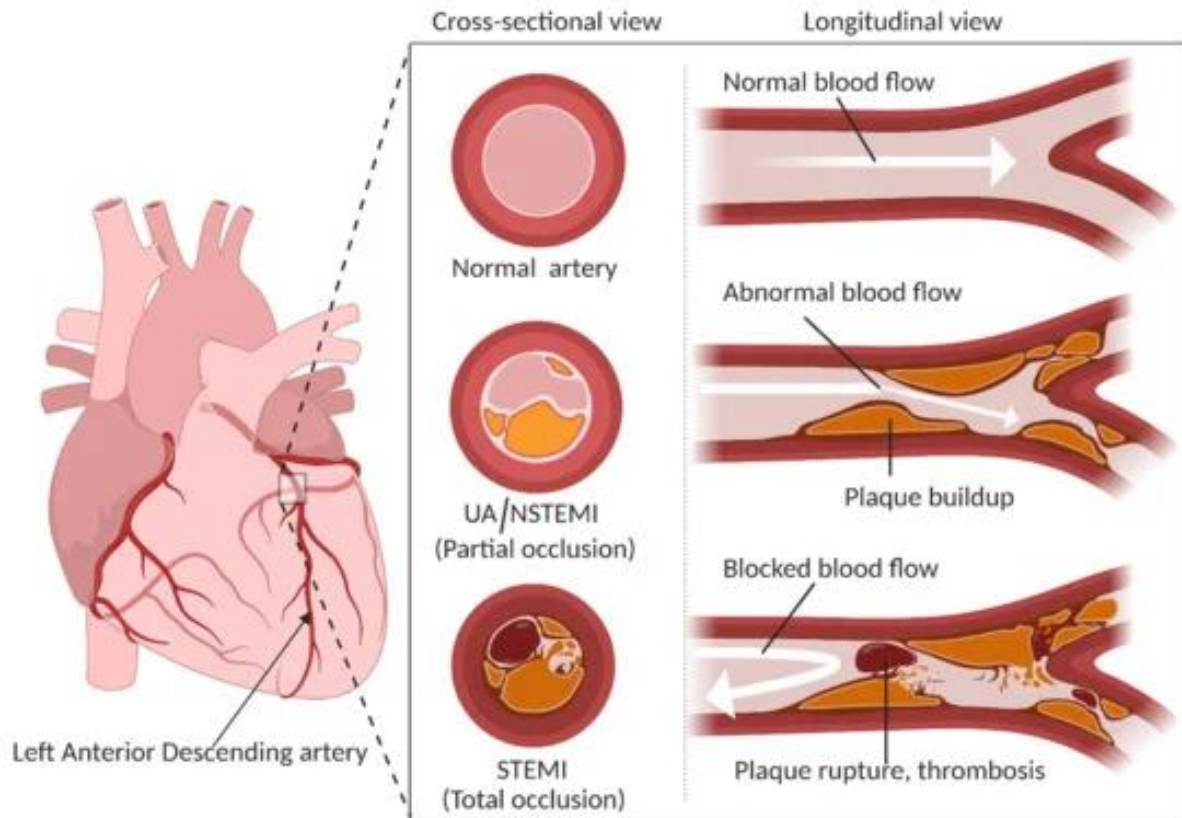
Τα συμπτώματα του συγκεκριμένου εμφράγματος, περιλαμβάνουν τον προκάρδιο πόνο, με διάρκεια παραπάνω από 20 λεπτά, ο οποίος περιγράφεται από τον ασθενή ως οπισθοστερνική σύσφιξη, κάψιμο ή πίεση. Σε ελάχιστες περιπτώσεις, όπως για παράδειγμα στους διαβητικούς ασθενείς, μπορεί να παρατηρηθεί πλήρη απουσία συμπτωμάτων, ενώ σε άλλους μπορεί να επέλθει αιφνίδιος θάνατος, λόγω κοιλιακής μαρμαρυγής. Άλλα συμπτώματα που παρατηρούνται είναι η δύσπνοια, η αδυναμία, η εφίδρωση και η ναυτία. Στην διάγνωσή του συμβάλει το ηλεκτροκαρδιογράφημα, το υπερηχοκαρδιογράφημα, η διενέργεια στεφανιογραφίας και οι χαρακτηριστικές μεταβολές των βιοχημικών δεικτών μυοκαρδιακής νέκρωσης. Τέλος, ως θεραπεία συνίσταται η διενέργεια θρομβόλυσης, πρωτογενούς διαδερμικής στεφανιαίας αγγειοπλαστικής με τοποθέτηση Stent, αλλά και η διενέργεια αορτοστεφανιαίας παράκαμψης.

### **6.3.6 Οξύ Έμφραγμα Μυοκαρδίου χωρίς Ανάσπαση του ST (Non STEMI)**

Στο N(on)-STEMI έμφραγμα, το οποίο ονομάζεται και έμφραγμα χωρίς κύμα Q, δεν παρουσιάζεται επίμονη ανάσπαση του διαστήματος ST και του κύματος Q στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, ως αποτέλεσμα της νέκρωσης στο εσωτερικό τμήμα του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας της καρδιάς (**Εικόνα 23**). Η εμφάνισή του οφείλεται συνήθως στον κερματισμό του αιμοπεταλιακού θρόμβου, ο οποίος έχει σχηματιστεί σε διαβρωμένη ενδοθηλιακή πλάκα και εμβολική απόφραξη μιας μικρότερης περιφερικής στεφανιαίας αρτηρίας, από μέρος του θρόμβου. Η παθοφυσιολογία, καθώς επίσης τα κλινικά ευρήματα και τα ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα είναι παρόμοια με εκείνα της ασταθούς στηθάγχης, και ως εκ τούτου το αρχικό σύμπτωμα πόνου του ασθενούς, δεν είναι αρκετό ώστε να διαχωριστεί το N(on)-STEMI έμφραγμα από την ασταθή στηθάγχη. Η ακριβής διάγνωση γίνεται μέσω της ύπαρξης δεικτών μυοκαρδιακής νέκρωσης και αύξησης των σχετικών βιοχημικών δεικτών (τροπονίνη υψηλής ευαισθησίας, κρεατινίνη),<sup>170</sup> όπου στο ηλεκτροκαρδιογράφημα έχουμε πτώση του διαστήματος ST. Επιπλέον, διάρκεια της θρομβωτικής απόφραξης είναι μεγαλύτερη στο N(on)-STEMI έμφραγμα από ότι στην ασταθή στηθάγχη, καθώς το μέγεθος της ρήξης της αθηρωματικής πλάκας είναι μεγαλύτερο στο N(on)-STEMI έμφραγμα. Παράλληλα, τα στεφανιογραφικά ευρήματα στο N(on)-STEMI έμφραγμα εμφανίζουν μεγαλύτερη συχνότητα ολικής απόφραξης, θρόμβων και πολλαπλών ελλειμμάτων πλήρωσης και εξελκωμένων πλακών με προεξέχοντα χείλη, σε σχέση με την ασταθή στηθάγχη.<sup>171</sup>



Η λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας, η βαρύτητα της νόσου και η συνύπαρξη άλλων νοσημάτων καθορίζουν την πιθανότητα εκδήλωσης νέου εμφράγματος σε ασθενείς με έμφραγμα N(on)-STEMI ή και θανάτου, του οποίου το ποσοστό είναι περίπου 10%, κατά το πρώτο έτος από την στιγμή της εκδήλωσης του εμφράγματος. Οι μέθοδοι αντιμετώπισης του συγκεκριμένου εμφράγματος περιλαμβάνουν τη χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής και την αντιμετώπιση με την διενέργεια αγγειοπλαστικής ή επέμβασης Bypass.<sup>172</sup>



**Εικόνα 23.** Ταξινόμηση οξέων στεφανιαίων συνδρόμων. Τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα κατηγοριοποιούνται σε ασταθή στηθάγχη (UA), έμφραγμα μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του τμήματος ST (NSTEMI) και έμφραγμα μυοκαρδίου με ανάσπαση του τμήματος ST (STEMI). Η πλήρης απόφραξη της στεφανιαίας αρτηρίας λόγω σχηματισμού θρόμβου οδηγεί σε STEMI, όπου η στεφανιαία αιματική ροή παρεμποδίζεται πλήρως. Μια μερική απόφραξη της αρτηρίας, όπου η αιματική ροή δεν είναι εντελώς περιορισμένη, μπορεί να οδηγήσει σε NSTEMI ή ασταθή στηθάγχη (UA). (Πηγή: Surendran A, Atefi N, Zhang H, Aliani M, Ravandi A. *Defining Acute Coronary Syndrome through Metabolomics. Metabolites.* 2021; 11(10):685.)

#### 6.4 Παράγοντες Κινδύνου Εκδήλωσης Στεφανιαίας Νόσου

Οι παράγοντες κινδύνου, που ενοχοποιούνται για την ανάπτυξη αθηρωματικών πλακών και κατ' επέκταση εκδήλωσης στεφανιαίας νόσου, είναι αρκετοί και σημαντικοί, δυσχεραίνοντας τόσο την πορεία όσο και την πρόγνωση της νόσου. Ταξινομούνται σε δύο

κατηγορίες, τους μη τροποποιήσιμους και τους τροποποιήσιμους. Στην πρώτη κατηγορία, περιλαμβάνονται η αύξηση της ηλικίας, το φύλο, το οικογενειακό ιστορικό αρτηριοσκλήρυνσης, η πρόωρη εμμηνόπαυση χωρίς θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης και το αυξημένο πάχος του καρωτιδικού χιτώνα. Η δεύτερη κατηγορία περιλαμβάνει την υπέρταση, την υπερλιπιδαιμία, το σακχαρώδη διαβήτη, το κάπνισμα, την περιορισμένη σωματική δραστηριότητα, την παχυσαρκία και το άγχος.

Σχετικά με την αρτηριακή υπέρταση, η σχέση της με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο είναι σταθερή, γραμμική και προοδευτικά αυξανόμενη με τις τιμές της. Η αυξημένη πίεση (άνω των 140/90 mmHg), καθώς και η αλλαγή των χαρακτηριστικών της αιματικής ροής, μπορεί να οδηγήσει σε βλάβη των αρτηριακών ενδοθηλιακών κυττάρων και ως εκ τούτου σε ανάπτυξη αθηρωματικής πλάκας. Ωστόσο, αποτελεί γεγονός ότι η αρτηριακή υπέρταση συνήθως συνυπάρχει με άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου όπως το κάπνισμα, ο σακχαρώδης διαβήτης, η δυσλιπιδαιμία και η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, με αποτέλεσμα την εκθετική αύξηση του κινδύνου της καρδιαγγειακής νόσου. Στη μείωση της αρτηριακής υπέρτασης συμβάλλει σημαντικά η αύξηση της φυσικής δραστηριότητας λόγω της απελευθέρωσης αγγειοδιασταλτικών και αντιθρομβωτικών ουσιών, ενώ παράλληλα στην μείωση του κινδύνου εμφάνισης επιπλοκών και της πρόκλησης θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου συμβάλλει η αντιϋπερτασική θεραπεία.<sup>172</sup> Επιπλέον, η σωματική άσκηση μειώνει τον καρδιακό ρυθμό, τα αιμοπετάλια συγκολλητικότητας, τα επίπεδα τριγλυκεριδίων και λιποπρωτεϊνών υψηλής πυκνότητας. Στα υψηλά επίπεδα λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (LDL) οφείλεται η αδυναμία απέκκρισης των πλεοναζόντων λιπιδίων και η εναπόθεση χοληστερόλης στα αρτηριακά τοιχώματα, με αποτέλεσμα την αύξηση κινδύνου δημιουργίας της αθηροσκλήρυνσης. Τα επίπεδα χοληστερόλης στο αίμα, των ατόμων που παρουσιάζουν παράγοντες κινδύνου ή ιστορικό στεφανιαίας νόσου, οφείλουν να είναι μικρότερα από 160 mg/dL, ενώ στα άτομα με απουσία ιστορικού καρδιοπάθειας, ο κίνδυνος εμφάνισης αθηροσκλήρωσης είναι υψηλός σε τιμές της χοληστερόλης άνω των 250 mg/dL.<sup>173</sup>

Ο σακχαρώδης διαβήτης καθότι αποτελεί μία νόσο η οποία προσβάλλει κάθε αγγείο του σώματος, ανεξαρτήτου μεγέθους, θεωρείται ένας από τους πλέον σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου. Η πιθανότητα εκδήλωσης στεφανιαίας νόσου στα άτομα τα οποία νοσούν από σακχαρώδη διαβήτη καθώς και στα άτομα που έχουν μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη,<sup>174</sup> είναι μεγαλύτερη σε σχέση με τα μη σακχαροδιαβητικά άτομα. Επιπλέον, ο σακχαρώδης διαβήτης, αποτελεί μέσο επιτάχυνσης της διαδικασίας της αθηροσκλήρυνσης, είτε επιδρώντας στα τοιχώματα των αγγείων μέσω της υπεργλυκαιμίας και της φλεγμονής, είτε δρώντας συνδυαστικά με άλλους προδιαθεσικούς παράγοντες. Η

εκδήλωση της αθηρωματικής νόσου, μπορεί να γίνει με τη μορφή στεφανιαίας νόσου, περιφερικής αγγειοπάθειας ή αγγειακού εγκεφαλικού, ενώ ο έλεγχος και η ρύθμιση του διαβήτη, δρουν προληπτικά στην εμφάνιση των παραπάνω.<sup>175</sup> Τη διαδικασία αθηροσκλήρωσης επιταχύνει και το κάπνισμα. Η επιβλαβής επίδραση του καπνίσματος στον άνθρωπο οφείλεται στο μονοξείδιο του άνθρακα που προέρχεται από τον καπνό, το οποίο ελαττώνει την μεταφορά οξυγόνου μέσω της αιμοσφαιρίνης. Παράλληλα, η δημιουργία θρομβώσεων οφείλεται σε μεγάλο ποσοστό στη νικοτίνη, η οποία μαζί με άλλες ουσίες που εκλύονται από τον καπνό, επηρεάζουν τις λείες μυϊκές ίνες και τη συσσώρευση αιμοπεταλίων στο ενδοθήλιο. Επηρεάζει δυσμενώς τη μεταφορά οξυγόνου προς στο μυοκάρδιο, με συνέπεια την έκλυση στηθάγχης.<sup>176</sup> Η διακοπή του καπνίσματος, αποτελώντας μια από τις πιο σημαντικές παρεμβάσεις για την πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη της στεφανιαίας νόσου, μειώνει κατά πολύ την εκδήλωση καρδιαγγειακών νοσημάτων.

Η παχυσαρκία ορίζεται ως η κατάσταση η οποία συνοδεύεται από υπέρμετρη εναπόθεση λιπώδους ιστού κάτω από το δέρμα και σε διάφορα όργανα του σώματος και οφείλεται σε συνδυασμό γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Αποτελεί σημαντικός παράγοντας πρόκλησης ισχαιμικών επεισοδίων, καρδιαγγειακών νοσημάτων αλλά και θανάτου. Η αύξηση του σωματικού βάρους, οδηγεί στην εκδήλωση υπέρτασης και χοληστερόλης, την αύξηση των τριγλυκεριδίων, την αντίσταση στην ινσουλίνη και την μείωση της HDL χοληστερόλης. Για την ανάδειξη της κοιλιακής παχυσαρκίας χρησιμοποιείται ο δείκτης μάζας σώματος, ο οποίος θεωρείται παθολογικός σε επίπεδα άνω των 30 kg/m<sup>2</sup> και η περίμετρος της μέσης, της οποίας οι τιμές θεωρούνται φυσιολογικές όταν είναι  $\geq 94$ cm στους άνδρες και  $\geq 80$ cm στις γυναίκες. Ωστόσο, οφείλει να αναφερθεί ότι μελέτες έχουν αναδείξει τον προστατευτικό ρόλο της παχυσαρκίας ως προς την έκταση και την σοβαρότητα της στεφανιαίας νόσου.<sup>177, 178</sup>

Επιπλέον, η ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού πρώιμης στεφανιαίας νόσου (<55 ετών σε άνδρα και <65 σε γυναίκα) σε συγγενείς πρώτου βαθμού, έχει αποδειχθεί ότι αποτελεί ένα ισχυρό ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου. Διάφοροι κοινοί γενετικοί και περιβαλλοντικοί και κοινωνικοί παράγοντες σε συγγενικά πρόσωπα πρώτου βαθμού, συμβάλλουν στην εκδήλωση στεφανιαίας νόσου, καθώς αυτή φαίνεται μέσω της γενετικής χαρτογράφησης να επηρεάζεται άμεσα από την παρουσία συγκεκριμένων γονιδίων και να συνδέεται με διάφορες γενετικές μεταλλάξεις.<sup>179</sup> Τέλος, η ψυχική υγεία σχετίζεται επίσης με την εκδήλωση και την έκβαση της στεφανιαίας νόσου. Διάφοροι συναισθηματικοί παράγοντες, όπως κακή κοινωνικοοικονομική κατάσταση, η κατάθλιψη, το άγχος, η επιθετικότητα και η προσωπικότητα τύπου D, συμβάλλουν στην ανάπτυξη καρδιακής

νόσου, καθώς επηρεάζουν την καρδιακή συχνότητα ηρεμίας και την αρτηριακή πίεση. Πέραν της ψυχικής υγείας, στην ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου συμβάλει το ουρικό οξύ, διάφορα αυτοάνοσα νοσήματα (ψωρίαση, ρευματοειδής αρθρίτιδα, συστηματικός ερυθηματώδης λύκος), η περιοδοντίτιδα, η νεφρική νόσος, η αποφρακτική υπνική άπνοια και διάφοροι βιοδείκτες (ινωδογόνο, λιποπρωτεΐνη α, ομοκυστεΐνη).<sup>180-186</sup>

## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## **Κεφάλαιο 1: ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ**

Η παρούσα μελέτη αποσκοπεί στη διερεύνηση της αγγειακής ροής των στιβάδων του αμφιβληστροειδούς, του χοριοειδούς και της οπτικής θηλής σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST (STEMI), πριν και μετά την αποκατάσταση του καρδιακού ρυθμού, με χρήση της οπτικής τομογραφίας συνοχής – αγγειογραφίας (Optical Coherence Tomography – Angiography / OCT-A).

## Κεφάλαιο 2: ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Πρόκειται για μία προοπτική μελέτη παρατήρησης, απεικόνισης της αγγείωσης και της αιματικής ροής του χοριοειδούς χιτώνα, των στιβάδων του αμφιβληστροειδούς και της οπτικής θηλής σε ασθενείς με καρδιαγγειακά προβλήματα, με τη χρήση της νέας τεχνολογίας OCT-A. Το ερευνητικό πρωτόκολλο έλαβε έγκριση από το Επιστημονικό Συμβούλιο του Γενικού Κρατικού Νοσοκομείου Αθηνών « Γ. ΓΕΝΝΗΜΑΤΑΣ» (Αρ. Πρωτοκόλλου: 1819004358), ενώ η μελέτη διεξήχθη στα πλαίσια της διδακτορικής διατριβής στην ιατρική σχολή του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, κατόπιν έγκρισης του επιστημονικού συμβουλίου του Πανεπιστημίου Αθηνών σε συνάρτηση με τη διακήρυξη του Ελσίνκι. Όλοι οι συμμετέχοντες υπέγραψαν έγγραφο συγκατάθεσης κατόπιν ενημέρωσης.

Στη μελέτη συμμετείχαν 88 ασθενείς με οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST (STEMI), των οποίων η καρδιολογική επίβλεψη λάμβανε χώρα στην Καρδιολογική Κλινική του Γενικού Κρατικού Νοσοκομείου Αθηνών « Γ. ΓΕΝΝΗΜΑΤΑΣ». Παράλληλα, 88 υγιείς μάρτυρες, δηλαδή, χωρίς κλινικά έκδηλη στεφανιαία νόσο, της ίδιας ηλικιακής ομάδας (>30 ετών) συμμετείχαν στην μελέτη, ως ομάδα ελέγχου. Τα άτομα της ομάδας ελέγχου επισκέφθηκαν τα Εξωτερικά Ιατρεία της Οφθαλμολογικής Κλινικής για λόγους οι οποίοι δεν σχετίζονται με τα κριτήρια αποκλεισμού. Η χρονική περίοδος λήψης των απεικονίσεων OCT-A ορίστηκε το χρονικό διάστημα από 10/2019 έως και 09/2021.

Κριτήρια αποκλεισμού αποτέλεσαν προηγούμενη αγγειακή νόσος του αμφιβληστροειδούς οποιουδήποτε είδους (π.χ. εκφυλιστική νόσος της ωχράς κηλίδας, διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια ή διαβητικό οίδημα της ωχράς κηλίδας, απόφραξη αγγείων του αμφιβληστροειδούς), ιστορικό οφθαλμικής φλεγμονής ή τραύματος, ενδοφθάλμια υπέρταση ή γλαύκωμα, ιστορικό υαλοειδεκτομής, παρουσία επιαμφιβληστροειδικής μεμβράνης ή ευρείας περιοχής πρόσφυσης και διαθλαστικό σφάλμα  $\geq \pm 3$  διοπτρίες. Οι οφθαλμικές παθήσεις που αναφέρθηκαν από τους συμμετέχοντες επιβεβαιώθηκαν κατά την οφθαλμολογική εξέταση, ενώ αυτές που διαγνώστηκαν κατά τη διάρκεια της εξέτασης, τεκμηριώθηκαν και αξιολογήθηκαν σύμφωνα με τα κριτήρια αποκλεισμού.

Οι 88 αιμοδυναμικά σταθεροί ασθενείς με οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST (STEMI) μεταφέρθηκαν υπό καρδιολογική επίβλεψη στην Πανεπιστημιακή Οφθαλμιατρική Κλινική του νοσοκομείου, όπου και υποβλήθηκαν σε εξέταση OCT-A για την απεικόνιση του επιπολής τριχοειδούς πλέγματος στο βοθρίο (SCP), του εν τω βάθει τριχοειδούς πλέγματος (DCP), καθώς και της χοριοειδικής κυκλοφορίας. Επιπλέον

υποβλήθηκαν σε πλήρη οφθαλμολογικό έλεγχο, ο οποίος περιελάμβανε έλεγχο οπτικής οξύτητας (visual acuity, VA) με χρήση του οπτότυπου Snellen, έλεγχο των προσθίων μορίων του οφθαλμού με σχισμοειδή λυχνία καθώς και βυθοσκόπηση. Παράλληλα, η παρουσία στένωσης της στεφανιαίας αρτηρίας και ο αριθμός των προσβεβλημένων κλάδων υπολογίστηκαν σύμφωνα με τον τυπικό ορισμό της σημαντικής αγγειογραφικά στεφανιαίας νόσου ( $\geq 50\%$  στένωση σε μια μείζονα στεφανιαία αρτηρία ή σε έναν κύριο κλάδο διαμέτρου τουλάχιστον 2 mm).

Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε διαδικασία επαναγγείωσης εντός των πρώτων 24 ωρών. Η εξέταση OCT-A πραγματοποιήθηκε μετά την επαναγγείωση χρησιμοποιώντας την συσκευή οπτικής τομογραφίας συνοχής DRI OCT Triton Swept Source (Topcon, Τόκιο, Ιαπωνία). Το σύστημα DRI TRITON βασίζεται στην τεχνολογία Swept Source διαθέτοντας αρκετά μεγάλη ταχύτητα σάρωσης (100.000A-scans/sec) με εγκάρσια και αξονική ανάλυση 20 $\mu$ m και 7 $\mu$ m αντίστοιχα, χρησιμοποιώντας λέιζερ μεγάλου μήκους κύματος (υπέρυθρου) φωτός (1050nm), μη ορατό από τον εξεταζόμενο ασθενή. Η περιοχή του scanning είχε ως κέντρο την ωχρά και περιλάμβανε κυκλικό πεδίο απεικόνισης εύρους 3 $\times$ 3mm, όπου κάθε σάρωση αποτελείται από 320 ομάδες τεσσάρων διαδοχικών σαρώσεων B-scan. Οι απεικονίσεις με χρήση του παραπάνω μηχανήματος πραγματοποιήθηκαν και για τους δύο οφθαλμούς του κάθε ασθενή.

Όλοι οι ασθενείς εξετάστηκαν εντός των πρώτων 2 ημερών από την εισαγωγή τους στην Πανεπιστημιακή κλινική, ενώ για τη λήψη των εικόνων χρησιμοποιήθηκε το ίδιο μηχάνημα σε όλους τους ασθενείς κατόπιν φαρμακευτικής μυδρίασης (οφθαλμικές σταγόνες τροπικαμίδης 0,5%). Οι ασθενείς ήταν καθιστοί μπροστά από το μηχάνημα και η κεφαλή τους σταθεροποιούνταν με τη βοήθεια ενός υποπωγώνιου και ενός μετωπιαίου στηρίγματος. Κατόπιν, οι ασθενείς κλήθηκαν να προσηλώσουν το βλέμμα τους στην κύρια βλεμματική θέση με στόχο την επίτευξη της κεντρικής λήψης με κέντρο την ωχρά. Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν μόνο οι εικόνες χωρίς «θόρυβο» και με βαθμολογία ποιότητας σάρωσης άνω των 40 (βαθμολογία ποιότητα σάρωσης OCT-A:  $71,13 \pm 14,9$  και  $74,35 \pm 35$  σε μάρτυρες και ασθενείς αντίστοιχα,  $P = 0,17$ ).

Για την τμηματική ανάλυση του αγγειακού πλέγματος και την μείωση του «θορύβου» των εικόνων χρησιμοποιήθηκε ένας αυτοματοποιημένος αλγόριθμος κατάτμησης (IMAGEnet 6, έκδοση 1.14). Επιπλέον, η ποιότητα της τμηματοποίησης λόγω παρουσίας «θορύβου», συσχετισμών μεταξύ των ζωνών διαχωρισμού ή παραμόρφωσης της εικόνας λόγω των μικροκινήσεων του οφθαλμού κατά τη σάρωση, ελέγχθηκε χειροκίνητα από δύο συνεργάτες οφθαλμίατρους, ενώ σε περιπτώσεις διαφωνίας, τρίτος συνεργάτης οφθαλμίατρος έλαβε την



τελική απόφαση. Η μέθοδος της κατάτμησης πραγματοποιήθηκε σε κεντρικό τομέα εύρους 1mm, ενώ η περιφερική περιοχή (κυκλικός δακτύλιος εύρους 1-3mm) αντιμετωπίστηκε ως σύνολο. Οι παράμετροι που καταγράφηκαν, μέσω των ποσοτικών αναλύσεων των εικόνων OCT-A, περιλάμβαναν το μέγεθος της ανάγγειας ζώνης του βοθρίου (FAZ) και τις αγγειακές πυκνότητες των SCP και DCP, καθώς και της χοριοτριχοειδής στιβάδας (CC).

Οφείλει να τονιστεί ότι στην παρούσα μελέτη δεν υιοθετήθηκε η εκδοχή της ταξινόμησης της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας στα τέσσερα τεταρτημόρια (δομικές ζώνες διαχωρισμού) του βυθού, σύμφωνα με την διεθνή πολυκεντρική κλινική Μελέτη Διαβητικής Αμφιβληστροειδοπάθειας Πρώιμης Θεραπείας (EDTRS), καθώς η επίδραση στο τριχοειδές δίκτυο θα έπρεπε να είναι ίση σε όλα τα τεταρτημόρια, ενώ η τυχαία μεταβλητότητα θα οδηγούσε σε μη έγκυρα αποτελέσματα. Ως εκ τούτου, κρίθηκε σκόπιμη η χρήση της μέσης τιμής της αγγειακής πυκνότητας στα τέσσερα τεταρτημόρια, η οποία υπολογίστηκε ως μήκος αγγείου ανά μονάδα επιφάνειας ( $\text{mm}^{-1}$ ). Στην στιβάδα των χοριοτριχοειδών, η ανάλυση πραγματοποιήθηκε σε ολόκληρη την περιοχή εύρους 3mm, καθώς η συγκεκριμένη στιβάδα έχει ομοιογενή δομή και ομοιόμορφη οπτικοποίηση μέσω της OCT-A ανεξάρτητα από την περιοχή που εξετάζεται. Επιπλέον, η EDTRS τομεακή προσέγγιση δημιουργήθηκε με βάση την επιφανειακή αγγείωση του αμφιβληστροειδούς, καθώς δεν ήταν δυνατή η ακριβής απεικόνιση των DCP, SCP και CC.

Τέλος, καταγράφηκαν τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών και η εκάστοτε φαρμακευτική τους αγωγή (β-αναστολείς, αποκλειστές διαύλων ασβεστίου, ασπιρίνη, στατίνες, αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (ACE) / αναστολείς των υποδοχέων 1 της αγγειοτενσίνης (ARBs), αντιπηκτικά). Παράλληλα, πραγματοποιήθηκαν τα παρεπόμενα τεστ (αιματοκρίτης, λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας [HDL] / λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας [LDL], γλυκόζη αίματος και κρεατινίνη) και καταγράφηκαν οι καρδιαγγειακές παράμετροι όπως το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάρταση του ST (STEMI), ο εντοπισμός της αποφρακτικής αρτηρίας και το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (LVEF).

## **ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ**

Για την συλλογή των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε το Excel (Microsoft, Redmond, WA), ενώ η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με το στατιστικό πακέτο R 3.5.1 (R Foundation for Statistical Computing, Βιέννη, Αυστρία). Για την περιγραφή των χαρακτηριστικών των συμμετεχόντων υπολογίστηκαν τα περιγραφικά στατιστικά μέση τιμή  $\pm$

τυπική απόκλιση και για τα ποιοτικά χαρακτηριστικά χρησιμοποιήθηκαν οι σχετικές συχνότητες και τα ποσοστά.

Οι υπολογισμοί της ισχύος και του απαιτούμενου μεγέθους δείγματος (πριν από τη στρατολόγηση των συμμετεχόντων) διεξήχθησαν χρησιμοποιώντας ένα τεστ ανεξάρτητου δείγματος με στόχο την ανίχνευση διαφοράς  $2\text{mm}^{-1}$  στην αγγειακή πυκνότητα μεταξύ των δύο ομάδων. Για την ανίχνευση διαφορών (2%) στις μετρήσεις μέσω της OCT-A, της τάξης των 0,5 τυπικών αποκλίσεων με ισχύ 80% (alpha level=0,05, αναλογία κατανομής=1:1) χρειαζόνταν τουλάχιστον 63 ασθενείς σε κάθε ομάδα. Τέλος, η αξιολόγηση των OCT-A παραμέτρων και των δύο οφθαλμών των συμμετεχόντων, πραγματοποιήθηκε εφαρμόζοντας γραμμικό μικό μοντέλο παλινδρόμησης με τυχαία τομή, με σκοπό την συσχέτιση των παραπάνω με το έμφραγμα του μυοκαρδίου. Τιμές P μικρότερες από 0,05 θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές.

### Κεφάλαιο 3: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στη μελέτη συνολικά ελέγχθηκαν και απεικονίστηκαν 330 οφθαλμοί από 165 συμμετέχοντες (88 ασθενείς και 77 υγιείς μάρτυρες). Τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά τόσο των ασθενών όσο και των μαρτύρων (ομάδα ελέγχου) παρουσιάζονται στον **Πίνακα 1**. Οι δύο ομάδες ήταν παρόμοιες σε ηλικία ( $P = 0,72$ ), ενώ το πλήθος των γυναικών ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερο στην ομάδα ελέγχου ( $P = 0,02$ ). Υπήρξαν επίσης στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων STEMI και ελέγχου σχετικά με τις καπνιστικές συνήθειες ( $P < 0,01$ ), τη δυσλιπιδαιμία ( $P < 0,01$ ), τη θεραπεία με στατίνες ( $P < 0,01$ ), τη συχνότητα εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη ( $P < 0,01$ ), καθώς και την παρουσία οικογενειακού ιστορικού στεφανιαίας νόσου ( $P < 0,01$ ). Ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών με οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST (STEMI), ήταν υπό αντι-υπερτασική φαρμακευτική αγωγή. Πιο συγκεκριμένα, 61 ασθενείς λάμβαναν βήτα-αναστολείς (69%), 11 ασθενείς λάμβαναν αναστολείς διαύλων ασβεστίου (12%) και 21 ασθενείς λάμβαναν αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (ACE) / αναστολείς AT1-υποδοχέων αγγειοτενσίνης II (ARBs; 31%). Επίσης μεταξύ των ασθενών της ίδιας ομάδας (STEMI), οι 11 λάμβαναν αντιπηκτική θεραπεία (12%) και 56 λάμβαναν ασπιρίνη (64%). Τα παρεπόμενα τεστ κατά την εισαγωγή τους για τις περιπτώσεις των ασθενών STEMI παρουσιάζονται επίσης στον **Πίνακα 1**.

**Πίνακας 1.** Κλινικά και δημογραφικά χαρακτηριστικά του δείγματος

Μεταβλητή	Ασθενείς ( $n = 88$ )	Μάρτυρες ( $n = 77$ )	$P$
<b>Δημογραφικά χαρακτηριστικά</b>			
Ηλικία (έτη), Μέση τιμή $\pm$ ΤΑ (εύρος)	55.9 $\pm$ 13.7 (30–89)	56.6 $\pm$ 13.05 (31–87)	0.72
Φύλο (Α/Γ), $n$ (%)	83 (94) / 5 (6)	64 (83) / 13(17)	<b>0.02</b>
Κάπνισμα, $n$ (%)	26 (30)	12 (16)	<b>&lt;0.01</b>
Δυσλιπιδαιμία, $n$ (%)	40 (45)	8 (10)	<b>&lt;0.01</b>
Διαβήτης, $n$ (%)	72 (82)	0	<b>&lt;0.01</b>
Υπέρταση, $n$ (%)	28 (31)	0	<b>&lt;0.01</b>
Οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου, $n$ (%)	47 (53)	0	<b>&lt;0.01</b>
<b>Φαρμακευτική αγωγή, <math>n</math> (%)</b>			
Βήτα-αναστολείς	61 (69)	0	<b>&lt;0.01</b>
Αναστολείς διαύλων ασβεστίου	11 (12)	0	<b>&lt;0.01</b>

Μεταβλητή	Ασθενείς (n = 88)	Μάρτυρες (n = 77)	P
Ασπιρίνη	56 (64)	0	<0.01
Στατίνες	36 (41)	6 (8)	<0.01
ACE αναστολείς/ARBs	27 (31)	0	<0.01
Αντιπηκτικά	11 (12)	0	<0.01
<b>Παρεπόμενα τεστ, Μέση τιμή ± ΤΑ (εύρος)</b>			
Κρεατινίνη (mg/dL)	0.89 ± 0.18 (0.60–1.40)	—	—
Γλυκόζη (mg/dl)	116.7 ± 28.3 (71.0–196.0)	—	—
HDL (mg/dL)	38.7 ± 5.5 (30.0–50.0)	—	—
LDL (mg/dL)	104.1 ± 26.6 (54.0–164.0)	—	—
Αιματοκρίτης (%)	44.6 ± 4.2 (36.8–50.2)	—	—
<i>Οι τιμές P με έντονους χαρακτήρες ήταν στατιστικά σημαντικές.</i>			

Τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών με οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST (STEMI) παρουσιάζονται στον **Πίνακα 2**. Η μέση τιμή του κλάσματος εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF; %) ήταν 46,02% ± 8,89%. Σχετικά με την εντόπιση του STEMI, σε 40 ασθενείς αυτό ήταν πρόσθιο (45%), σε 44 ασθενείς ήταν κατώτερο (50%) και τέσσερις ασθενείς ήταν πλάγιο (5%). Ο αριθμός των ασθενών ανά αριθμό προσβεβλημένων στεφανιαίων αγγείων παρουσιάζεται επίσης στον **Πίνακα 2**.

**Πίνακας 2.** Κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών STEMI κατά την εισαγωγή των ασθενών στην Πανεπιστημιακή Οφθαλμιατρική Κλινική του νοσοκομείου.

Κλινικά χαρακτηριστικά	Ασθενείς (n = 88)
LVEF δείκτης της σοβαρότητας (%), Μέση τιμή ± ΤΑ	46.02 ± 8.89
<b>Είδος STEMI, n (%)</b>	
Πρόσθιο	40 (45)
Κατώτερο	44 (50)
Πλάγιο	4 (5)
<b>Εμπλεκόμενες στεφανιαίες αρτηρίες, n (%)</b>	
Μία αρτηρία	46 (53)
Πρόσθιος κατιών κλάδος (LAD)	21 (24)
Δεξιά στεφανιαία αρτηρία (RCA)	21 (24)

Κλινικά χαρακτηριστικά	Ασθενείς (n = 88)
Ενδιάμεσος και διαγώνιος κλάδος	4 (5)
Δύο αρτηρίες	20 (23)
Πρόσθιος κατιών κλάδος/Αριστερή περισπωμένη αρτηρία LAD/LCX	5 (6)
Δεξιά στεφανιαία αρτηρία/ Πρόσθιος κατιών κλάδος RCA/LAD	15 (17)
Τρεις αρτηρίες	22 (25)
LAD/LCX/RCA	14 (16)
RCA/LAD/LCX	8 (9)
Ο μέσος αριθμός των εμπλεκόμενων αρτηριών ήταν $1,78 \pm 0,82$ (1–3)	

Η πλειοψηφία των ασθενών (46 ασθενείς, 53%) είχαν μονοαγγειακή νόσο της αριστερής πρόσθιας κατιούσας αρτηρίας (LAD; 21 ασθενείς) και της δεξιάς στεφανιαίας αρτηρίας (RCA; 21 ασθενείς). Τέσσερις ασθενείς είχαν σημαντική στεφανιαία νόσο σε μεγάλο κλάδο (διαγώνιος/ οξείς επιχείλιος/ διάμεσος). Είκοσι ασθενείς είχαν νόσο των δύο αγγείων, ενώ σε 15 εξ αυτών προσβλήθηκαν η αρτηρία LAD και η RCA. Τέλος, 22 ασθενείς είχαν αγγειογραφική προβολή και των τριών μεγάλων στεφανιαίων αρτηριών (25%).

Η εκτίμηση για την συσχέτιση μεταξύ των μετρήσεων αγγειακής πυκνότητας μέσω της OCT-A με τις μετρήσεις του LVEF κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο, σε ασθενείς με STEMI παρουσιάζονται στον **Πίνακα 3**.

**Πίνακας 3.** Συσχέτιση παραμέτρων OCT-A με LVEF κατά την εισαγωγή των ασθενών στην Πανεπιστημιακή Οφθαλμιατρική Κλινική του νοσοκομείου.

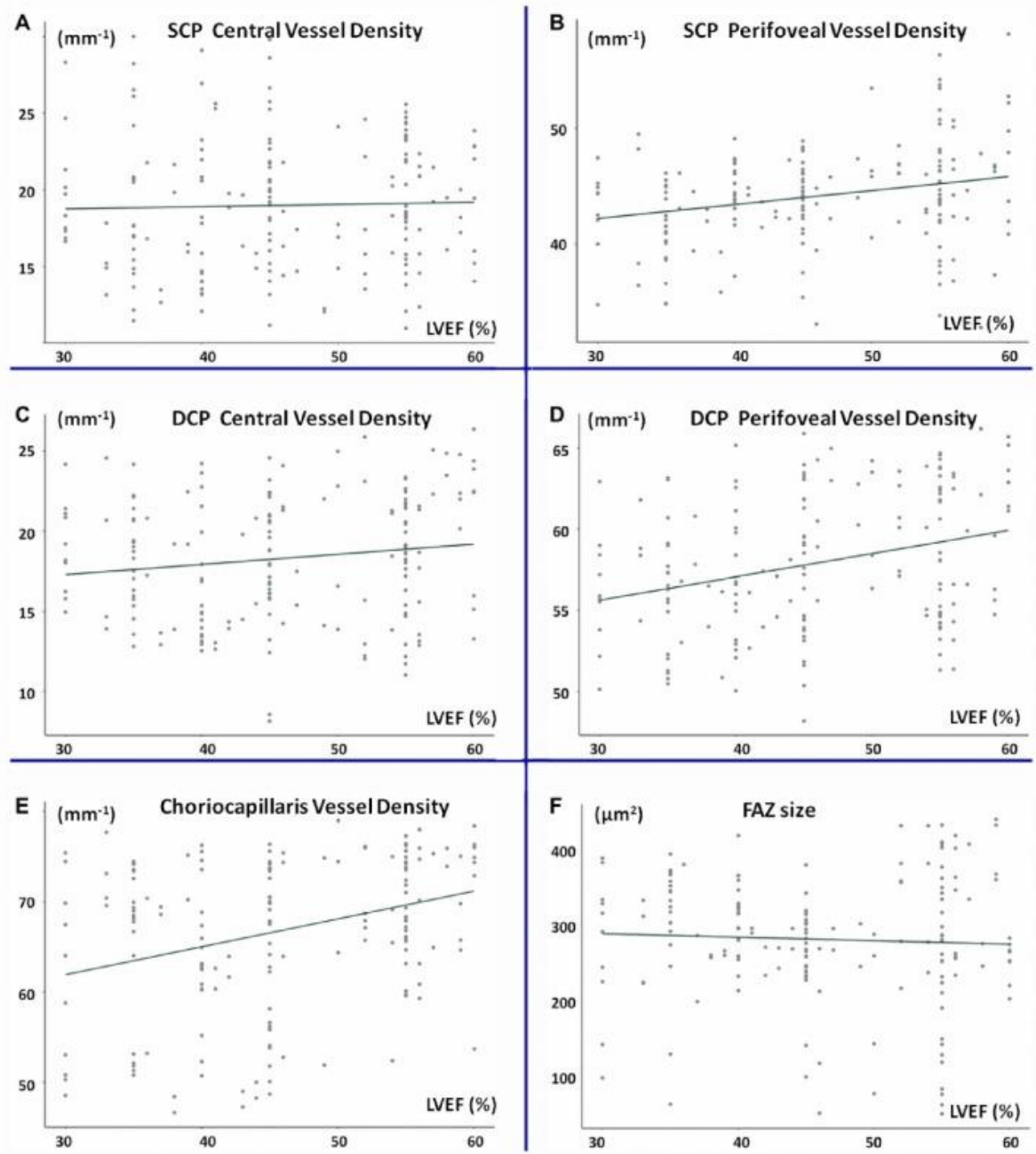
Αγγειακή στιβάδα	Median (Min–Max)	$\beta$ Coefficients (95% CI)	P
SCP - Έσω Τριχοειδικό Δίκτυο			
Περιφερική περιοχή	47.12 (41.36–54.08)	<b>0.06 (0.02 to 0.10)</b>	<b>0.006</b>
Κεντρική περιοχή	18.52 (10.93–30.02)	0.00 (–0.10 to 0.10)	0.958
DCP - Εν τω βάθει τριχοειδικό πλέγμα			
Περιφερική περιοχή	57.40 (48.17–66.19)	<b>0.10 (0.01 to 0.18)</b>	<b>0.026</b>
Κεντρική περιοχή	18.54 (8.14–26.37)	–0.01 (–0.09 to 0.07)	0.798
CC - Στιβάδα του χοριοτριχοειδούς	68.54 (46.65–79.43)	<b>0.28 (0.11 to 0.45)</b>	<b>0.002</b>

Αγγειακή στιβάδα	Median (Min–Max)	$\beta$ Coefficients (95% CI)	P
FAZ - Μέγεθος της βοθρικής αναγγειακής ζώνης	282.30 (51.44–438.54)	0.35 (–1.67 to 2.36)	0.740
<i>Οι τιμές P με έντονους χαρακτήρες ήταν στατιστικά σημαντικές και προέρχονται από στατιστική ανάλυση μικτών επιδράσεων των προσαρμοσμένων τιμών της ηλικίας, του φύλου, του καπνίσματος και της δυσλιπιδαιμίας, με τυχαία αρχικοποίηση, ασθενών με STEMI.</i>			

Σχετικά με την περιφερική περιοχή του έσω τριχοειδικού δικτύου (SCP), η αγγειακή πυκνότητα ήταν  $47,12\text{mm}^{-1}$  (εύρος: 41,36 – 54,08), ενώ συσχέτιση με το LVEF (συντελεστής  $\beta = 0,06$ , 95% CI: 0,02 – 0,10), ήταν στατιστικά σημαντική ( $P = 0,006$ ). Το ίδιο ίσχυε για την περιφερική περιοχή του εν τω βάθει τριχοειδικού πλέγματος (DCP), για την οποία η αγγειακή πυκνότητα ήταν  $57,40\text{mm}^{-1}$  (εύρος: 48,17–66,19), και παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική ( $P = 0,026$ ) συσχέτιση με το LVEF (συντελεστής  $\beta = 0,10$ ; 95% CI: 0,01 – 0,18). Η ανάλυση της στιβάδας του χοριοτριχοειδούς (CC) αποκάλυψε μια αγγειακή πυκνότητα  $68,54\text{mm}^{-1}$  (εύρος: 46,65 – 79,43) και μια στατιστικά σημαντική ( $P = 0,002$ ) συσχέτιση με το LVEF (συντελεστής  $\beta = 0,28$ , 95% CI: 0,11 – 0.0). Ωστόσο, δεν εντοπίστηκαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις όσον αφορά την κεντρική περιοχή του SCP ( $P = 0,958$ ), την κεντρική περιοχή του DCP ( $P = 0,798$ ) ή το μέγεθος της ανάγγειας ζώνης του βοθρίου FAZ ( $P = 0,740$ ). Τα διαγράμματα διασποράς αυτών των συσχετίσεων παρουσιάζονται στο **Σχήμα 1**.

Τα ποσοτικά δεδομένα για τη συσχέτιση της πυκνότητας των αγγείων του τριχοειδικού πλέγματος του αμφιβληστροειδούς όπως εκτιμήθηκε με την OCT-A και τον αριθμό των εμπλεκόμενων στεφανιαίων αρτηριών παρουσιάζονται στον **Πίνακα 4**. Ο συγκεκριμένος πίνακας περιλαμβάνει επίσης τα δεδομένα αγγειακής πυκνότητας για την ομάδα ελέγχου, όπου επιβεβαιώνεται δεν εμπλέκονται στεφανιαίες αρτηρίες.

**Σχήμα 1.** Διαγράμματα διασποράς του LVEF (%) και των αγγειακών δεικτών OCT-A. (A) LVEF (%) και πυκνότητα κεντρικού αγγείου SCP ( $\text{mm}^{-1}$ ), (B) LVEF (%) και πυκνότητα περιφερικού αγγείου SCP ( $\text{mm}^{-1}$ ), (C) LVEF (%) και πυκνότητας κεντρικού αγγείου DCP ( $\text{mm}^{-1}$ ), (D) LVEF (%) και πυκνότητας περιφερικού αγγείου DCP ( $\text{mm}^{-1}$ ), (E) LVEF (%) έναντι πυκνότητας αγγείου CC και (F) LVEF (%) και μέγεθος επιφάνειας FAZ ( $\mu\text{m}^2$ ).



**Πίνακας 4.** Παράμετροι OCTA κατά αριθμό εμπλεκόμενων στεφανιαίων αρτηριών.

Αγγειακή πυκνότητα του τριχοειδικού πλέγματος του αμφιβληστροειδούς όπως εκτιμήθηκε με την OCT-A ανά αριθμό των εμπλεκόμενων στεφανιαίων αρτηριών, Median (Min–Max)							
Αγγειακή στιβάδα	Περιοχή	Υγιείς μάρτυρες	1 αρτηρία	2 αρτηρίες	3 αρτηρίες	β Coefficients (95% CI)	P
SCP	Περιφερική	47.66 (40.87–54.08)	47.75 (41.88–54.08)	46.88 (42.67–52.10)	46.21 (41.36–48.92)	<b>-0.40</b> (-0.69 to -0.11)	<b>0.009</b>
	Κεντρική	20.95 (13.59–33.68)	18.54 (11.12– 29.82)	20.63 (10.93–26.11)	16.23 (12.04–30.02)	<b>-1.30</b> (-1.87 to -0.73)	<b>&lt;0.001</b>
DCP	Περιφερική	56.98 (49.15–66.02)	58.40 (50.03–65.89)	56.32 (48.17–65.69)	57.92 (50.03–66.19)	0.41 (-0.11 to 0.92)	0.129
	Κεντρική	19.91 (8.25–31.93)	19.38 (12.03–25.08)	17.78 (8.14–26.37)	16.61 (12.43–24.87)	<b>-1.05</b> (-1.61 to -0.49)	<b>&lt;0.001</b>
CC		68.93 (51.33–86.72)	70.49 (48.55–79.00)	67.02 (48.69–76.36)	67.77 (46.65–79.43)	-0.90 (-1.85 to 0.04)	0.064
FAZ επιφάνεια (mm <sup>2</sup> )		169.76 (51.00–473.62)	287.16 (51.44–438.54)	281.37 (63.11–431.19)	280.97 (212.19–417.31)	<b>38.90</b> (26.57–51.24)	<b>&lt;0.001</b>
<p><i>Οι τιμές P με έντονους χαρακτήρες ήταν στατιστικά σημαντικές και προέρχονται από στατιστική ανάλυση μικτών επιδράσεων των προσαρμοσμένων τιμών της ηλικίας, του φύλου, του καπνίσματος και της δυσλιπιδαιμίας, με τυχαία αρχικοποίηση, ασθενών με STEMI.</i></p>							



Σχετικά με το έσω τριχοειδικό δίκτυο (SCP), τόσο στην περιφερική όσο και στην κεντρική περιοχή παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της αγγειακής πυκνότητας και του αριθμού των εμπλεκόμενων αρτηριών ( $P = 0,009$  και  $P < 0,001$ , αντίστοιχα). Πιο συγκεκριμένα, για την περιφερική περιοχή, οι διάμεσες πυκνότητες αγγείων για τους μάρτυρες και τους ασθενείς με ένα, δύο ή τρία προσβεβλημένα αγγεία ήταν  $47,66\text{mm}^{-1}$  (εύρος:  $40,87-54,08$ ),  $47,75\text{mm}^{-1}$  (εύρος:  $41,88-54,08$ ),  $46,88\text{mm}^{-1}$  (εύρος:  $42,67-52,10$ ) και  $46,21\text{mm}^{-1}$  (εύρος:  $41,36-48,92$ ), αντίστοιχα (συντελεστής  $\beta = -0,40$ , 95% CI:  $-0,69$  έως  $-0,11$ ). Παράλληλα, για το εν τω βάθει τριχοειδικό δίκτυο (DCP), παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μόνο για την κεντρική περιοχή ( $P < 0,001$ ), όπου οι πυκνότητες αγγείων για τους μάρτυρες καθώς και τους ασθενείς με ένα, δύο ή τρία προσβεβλημένα αγγεία ήταν  $19,91\text{mm}^{-1}$  (εύρος:  $8,25-31,93$ ),  $19,38\text{mm}^{-1}$  (εύρος:  $12,03-25,08$ ),  $17,78\text{mm}^{-1}$  (εύρος:  $8,14-26,37$ ) και  $16,61\text{mm}^{-1}$  (εύρος:  $12,43-24,87$ ), αντίστοιχα (συντελεστής  $\beta = -1,05$ , 95% CI:  $-1,61$  έως  $-0,49$ ). Στην περιφερική περιοχή DCP δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση ( $P = 0,129$ ). Το ίδιο ίσχυε και για την στιβάδα του χοριοτριχοειδούς (CC;  $P = 0,064$ ). Το εμβαδόν της επιφάνειας FAZ αυξήθηκε σημαντικά σε σχέση με τον αριθμό των προσβεβλημένων στεφανιαίων αρτηριών ( $P < 0,001$ ). Οι διάμεσες πυκνότητες αγγείων για τους μάρτυρες και τους ασθενείς με ένα, δύο ή τρία προσβεβλημένα αγγεία ήταν  $169,76\text{mm}^{-1}$  (εύρος:  $51,00-473,62$ ),  $287,16\text{mm}^{-1}$  (εύρος:  $51,44-438,54$ ),  $281,37\text{mm}^{-1}$  (εύρος:  $63,11-431,19$ ) και  $280,97\text{mm}^{-1}$  (εύρος:  $212,19-417,31$ ), αντίστοιχα (συντελεστής  $\beta = 38,90$ , 95% CI:  $26,57-51,24$ ).

## Κεφάλαιο 4: ΑΝΑΛΥΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Οι μικροαγγειακές ανωμαλίες της καρδιάς θεωρούνται πλέον σημαντικός παράγοντας κινδύνου της στεφανιαίας νόσου. Ο όρος στεφανιαία μικροαγγειακή νόσος επινοήθηκε για να περιγράψει μια ετερογενή ομάδα διαταραχών με επιμέρους μορφολογική, λειτουργική, κλινική εμφάνιση και πρόγνωση, που επηρεάζουν τη δομή και τη λειτουργία της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας. Επιπλέον, παρατηρείται σε έως και 65% των ασθενών με STEMI, ενώ παράλληλα έχει συσχετιστεί με βλάβη του μυοκαρδίου και δυσμενή πρόγνωση μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου. Οι στεφανιαίες μικροαγγειακές αλλαγές και αλλοιώσεις, αποτελούνται από έναν συνδυασμό δομικών και λειτουργικών ανωμαλιών, οι οποίες συνδέονται είτε με αγγειακή δυσλειτουργία, είτε με εξωαγγειακές και δομικές αλλαγές, προκαλώντας ανεπιθύμητα συμπτώματα όπως τη στηθάγχη, τη δύσπνοια καθώς και την δημιουργία αθηρωματικών πλακών.<sup>187</sup> Ομοίως, η μη αποφρακτική στεφανιαία αθηροσκλήρωση και η μικροαγγειακή ισχαιμία συνοδεύονται από αυξημένο κίνδυνο σοβαρών ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών επεισοδίων, όπως για παράδειγμα την εμφάνιση οξέος στεφανιαίου συνδρόμου (εμφράγματος STEMI ή NSTEMI ή ασταθούς στηθάγχης) ή την ισχαιμία του μυοκαρδίου. Ωστόσο, η στεφανιαία μικροαγγειακή νόσος είναι πρακτικά πάντα παρούσα σε ασθενείς με αποφρακτική στεφανιαία νόσο, καθώς η ενδοθηλιακή και η στεφανιαία αγγειοκινητική δυσλειτουργία είναι και οι δύο παρούσες στα πρώιμα στάδια της αθηροσκλήρωσης, πολύ πριν από την εμφάνιση απόφραξης μεγάλων επικαρδιακών αγγείων.

Την τελευταία δεκαετία, η σημασία της αξιολόγησης της μικροαγγειακής λειτουργίας έχει καταστεί εμφανής στην έρευνα για την παθοφυσιολογία των καρδιαγγειακών παθήσεων και τη διαστρωμάτωση του καρδιαγγειακού κινδύνου.<sup>188</sup> Η εξέλιξη των απεικονιστικών τεχνικών κατέστησε δυνατή τη διάγνωση ανωμαλιών της μικροκυκλοφορίας σε καρδιαγγειακές παθήσεις χρησιμοποιώντας μη επεμβατικές μεθόδους στις οποίες συμπεριλαμβάνονται οι τεχνικές υπερήχων, όπως για παράδειγμα το δυναμικό υπερηχοκαρδιογράφημα και το σπινθηρογράφημα αιμάτωσης του μυοκαρδίου (οι δύο αυτές τεχνικές χρησιμοποιούνται για την ανίχνευση ισχαιμίας – η οποία, ελλείψει αποφρακτικής στεφανιαίας νόσου, θεωρείται ένδειξη μικροαγγειακής νόσου), καθώς και τεχνικές όπως η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET scan), η μαγνητική τομογραφία καρδιάς και η ροομετρία με laser Doppler. Παράλληλα, οι επεμβατικές μέθοδοι περιλαμβάνουν την κλασματική εφεδρεία ροής, τον δείκτη μικροαγγειακής αντίστασης και την ανάλυση σφυγμικού κύματος.<sup>187</sup> Όλες οι παραπάνω μέθοδοι, αντιπροσωπεύουν έμμεσες προσεγγίσεις

που συνάγουν στο συμπέρασμα σχετικά με την παρουσία δυσλειτουργίας της μικροκυκλοφορίας, αξιολογώντας τις λειτουργικές και μορφολογικές παραμέτρους που επηρεάζονται από τη μικροαγγειακή δυσλειτουργία.

Οι ίδιοι παράγοντες κινδύνου που εμπλέκονται στην ανάπτυξη δυσλειτουργίας της μικροκυκλοφορίας (π.χ. σακχαρώδης διαβήτης, παχυσαρκία, υπέρταση, δυσλιπιδαιμία) μπορεί να συμβάλουν στην εμφάνιση της αποφρακτικής στεφανιαίας νόσου. Ωστόσο, αποτελεί σημαντικό το γεγονός ότι ο έλεγχος των τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου συμβάλει σημαντικά στη διαχείριση τόσο των ασθενών με δυσλειτουργία της μικροκυκλοφορίας, όσο και των ασθενών οι οποίοι βρίσκονται στα πρώιμα στάδια καρδιαγγειακών νοσημάτων, όπως για παράδειγμα στις περιπτώσεις ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη χωρίς διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, καθώς και στις περιπτώσεις ασθενών που βρίσκονται στα πρώιμα στάδια της αρτηριακής υπέρτασης.

Οι οφθαλμολογικές εξετάσεις, μέσω των σύγχρονων τεχνικών απεικόνισης, αποτελούν ένα εύχρηστο εργαλείο των καρδιολόγων για την αξιολόγηση της επίδρασης της υπέρτασης στα αγγεία του αμφιβληστροειδούς. Η OCT-A αποτελεί μια μη επεμβατική, χρήσιμη τεχνική απεικόνισης για τη μέτρηση της αγγειακής πυκνότητας (διάμετρος του αγγείου) και της αιμάτωσης στην ωχρά κηλίδα, τον οπτικό δίσκο και τον χοριοειδή, με σκοπό τη διερεύνηση των αλλαγών στη ροή του αίματος σε αυτές τις περιοχές. Συνεπώς, δίνει μια λεπτομερή αξιολόγηση του μικροαγγειακού δικτύου και της κατάτμησης της FAZ, καθώς και του εν τω βάθει (DCP) και επιπολής τριχοειδικού πλέγματος (SCP).<sup>189</sup> Τα τελευταία χρόνια, έχουν δημοσιευθεί μια σειρά από συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις σχετικά με την συμβολή της OCT-A σε οφθαλμικές παθήσεις, την διάγνωση αυτών και την ταξινόμησή τους, όπως για παράδειγμα στη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, στο γλαύκωμα, στις αγγειίτιδες του αμφιβληστροειδούς και στη μυωπική νεοαγγείωση του χοριοειδούς.<sup>190-193</sup>

Οι Alan και συνεργάτες, παρουσίασαν στοιχεία για την δυνατότητα της OCT-A να παρέχει μια ταχεία και μη επεμβατική αξιολόγηση μέσω της συστημικής μικροαγγείωσης, της πιθανότητας εμφάνισης οξείας νεφρικής ανεπάρκειας που προκαλείται από ιωδιούχο σκιαγραφικό σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο οι οποίοι υποβλήθηκαν σε στεφανιογραφία (εμβαδόν περιοχής κάτω από την καμπύλη ROC = 0,745; 95% CI, 0,649 - 0,841 P < 0,001).<sup>194</sup> Λόγω της σημαντικής συσχέτισης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας με την χαμηλή αγγειακή πυκνότητα του αμφιβληστροειδούς, η οποία χαρακτηρίζει την μικροαγγειακή δυσλειτουργία, η συγκεκριμένη μελέτη έδειξε ότι ο νεφρός, ο αμφιβληστροειδής και η καρδιά μοιράζονται ένα παρόμοιο μικροαγγειακό υπόβαθρο.<sup>194</sup> Το παραπάνω εύρημα υποστηρίζεται επίσης από την μελέτη των Yeung και συνεργάτες,<sup>195</sup> στην

οποία ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια είχαν σημαντικά μειωμένη αγγειακή πυκνότητα στο εν τω βάθει (DCP) και στο επιπολής τριχοειδικό πλέγμα (SCP). Παράλληλα, σε άλλες μελέτες επιβεβαιώνεται η σημαντική συσχέτιση μεταξύ της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας και της νεφρικής ανεπάρκειας σε διαβητικούς ασθενείς, καθώς και οι δύο νόσοι αποτελούν μείζονες διαβητικές μικροαγγειακές επιπλοκές.<sup>196,197</sup> Σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία για συστηματική υπέρταση, η μείωση της πυκνότητας των τριχοειδών του αμφιβληστροειδούς σχετίζεται με την υψηλότερη αρτηριακή πίεση και τον χαμηλότερο εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης.<sup>198</sup> Εντούτοις, η επίδραση της αρτηριακής πίεσης στη στιβάδα του χοριοτριχοειδούς δεν είναι σαφής, καθώς “κενά” αιματικής ροής φαίνεται να είναι αυξημένα σε ορισμένες μελέτες,<sup>199,200</sup> και μειωμένα σε άλλες.<sup>201</sup>

Η μικροαγγειακή βλάβη θεωρείται επίσης ως η υποκείμενη αιτία της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας (CHF). Στην 7ετήs προοπτική μελέτη κοόρτης των Wong και συνεργάτες, παρατηρήθηκε ότι η αμφιβληστροειδοπάθεια αποτελεί έναν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, ακόμη και σε ασθενείς χωρίς προϋπάρχουσα στεφανιαία νόσο, διαβήτη ή υπέρταση, υποδηλώνοντας ότι η μικροαγγειακή νόσος μπορεί να συμβάλει στην ανάπτυξη καρδιακής ανεπάρκειας στο γενικό πληθυσμό.<sup>202</sup> Οι Rakusiewicz και συνεργάτες, παρατήρησαν σημαντική μείωση της αγγειακής πυκνότητας στο εν τω βάθει (DCP) και στο επιπολής τριχοειδικό πλέγμα (SCP) σε παιδιά με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια (CHF) κατά τη διάρκεια της διατακτικής μυοκαρδιοπάθειας.<sup>203</sup> Οι Nägele και συνεργάτες, σε μια προοπτική, μονοκεντρική, μελέτη παρατήρησης 74 ασθενών με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, ανέφεραν επίσης μείωση της μικροαγγειακής διαστολής του αμφιβληστροειδούς ως απόκριση στο φως που τρεμοπαίζει (μέση τιμή LVEF, 37% ± 12,8%).<sup>204</sup>

Στην παρούσα μελέτη, διερευνήσαμε την υπόθεση ότι οι μικροαγγειακές αλλαγές στον αμφιβληστροειδή μπορεί να αντικατοπτρίζουν τη μικροαγγειακή κατάσταση της στεφανιαίας κυκλοφορίας αναζητώντας συσχετίσεις των μικροαγγειακών δεικτών του αμφιβληστροειδούς, δηλαδή την πυκνότητα τριχοειδών αγγείων και το μέγεθος της FAZ, με μορφολογικά χαρακτηριστικά (αριθμός προσβεβλημένων στεφανιαίων αγγείων) και την παράμετρο LVEF σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου με ανάρση του ST (STEMI). Οι αγγειακοί δείκτες OCT-A είναι αξιοσημείωτα επαναλαμβανόμενοι και σταθεροί ακόμη και στη μονάδα εντατικής θεραπείας, όπως καταδεικνύεται από τους Courtie και συνεργάτες.<sup>205</sup> Επίσης, η μειωμένη πυκνότητα αγγείων στο επιπολής τριχοειδικό πλέγμα (SCP) έχει συσχετιστεί με υψηλότερες συγκεντρώσεις οστεοπρωτεγερίνης και αγγειοποιητίνης-2 σε ασθενείς που νοσηλεύονται με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο έναντι ασθενών χωρίς καρδιαγγειακό κίνδυνο.<sup>206</sup>

Εκτιμάται ευρέως ότι η σοβαρότητα της δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας όπως εκφράζεται από τη μείωση του LVEF είναι ένας σημαντικός βραχυπρόθεσμος και μακροπρόθεσμος προγνωστικός παράγοντας σε ασθενείς με STEMI.<sup>207,208</sup> Στην παρούσα μελέτη, εντοπίσαμε μια σημαντική συσχέτιση μεταξύ των παραμέτρων της τριχοειδούς κυκλοφορίας του αμφιβληστροειδούς και του LVEF. Αυτή η συσχέτιση ανιχνεύθηκε στην περιφερική περιοχή τόσο του SCP όσο και του DCP, καθώς και της στιβάδα του χοριοτριχοειδούς (CC). Αντίθετα, δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ του LVEF και της κεντρικής περιοχής SCP και DCP ή του μεγέθους της FAZ. Το εύρημα αυτό, ενδέχεται να συνεπάγεται μια πιο σοβαρή επίδραση των παραγόντων που σχετίζονται με μειωμένο LVEF στην περισσότερο αγγειοποιημένη περιφερική περιοχή, δεδομένου ότι ένα σημαντικό τμήμα της κεντρικής περιοχής καλύπτεται από μια κεντρική ζώνη, η οποία στερείται αγγείων. Ως εκ τούτου, τυχόν διαφορές στην αγγειακή πυκνότητα μειώνονται αναπόφευκτα.

Η κυκλοφορία του αμφιβληστροειδούς στερείται αυτόνομης νεύρωσης και χαρακτηρίζεται από χαμηλή ροή αίματος, η οποία καθορίζεται κυρίως από αυτορρυθμιστικούς μηχανισμούς και τοπικούς παράγοντες.<sup>209</sup> Οι εν λόγω μηχανισμοί επιτρέπουν στην αγγειακή αντίσταση να προσαρμοστεί στις αλλαγές της πίεση αιμάτωσης διατηρώντας σταθερή τη ροή του αίματος.<sup>210</sup> Η χοριοειδική κυκλοφορία χαρακτηρίζεται από υψηλή ροή αίματος, ελέγχεται κυρίως από συμπαθητική νεύρωση και δεν αυτορρυθμίζεται. Επομένως, η ρύθμιση της ροής του αίματος εντός της κυκλοφορίας του χοριοειδούς διαφέρει ουσιαστικά από αυτήν του αμφιβληστροειδούς, καθώς χοριοειδική αιματική ροή ελέγχεται κυρίως από την αυτόνομη νεύρωση.<sup>209</sup> Ωστόσο, το μονοξείδιο του αζώτου (NO), ως αυτορρυθμιστικό συστατικό φαίνεται να υπάρχει επίσης στη χοριοειδική κυκλοφορία αλλά όχι στον ίδιο βαθμό όπως στον αμφιβληστροειδή.<sup>211-213</sup> Η προοπτική μελέτη EYE-Myocardial Infarction (EYE-MI),<sup>214</sup> έδειξε ότι η αγγειακή πυκνότητα του επιπολής τριχοειδικού πλέγματος (SCP) στα τέσσερα τεταρτημόρια, συσχετίστηκε αντιστρόφως με το LVEF σε ασθενείς με καρδιαγγειακή κατάσταση υψηλού κινδύνου. Η χαμηλή τιμή του LVEF, και ως εκ τούτου η χαμηλή καρδιακή παροχή, έχει επίσης συσχετιστεί με μειωμένο υποβοθηρικό πάχος του χοριοειδούς (SFCT), το οποίο είναι λιγότερο στους οφθαλμούς ασθενών με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια σε σύγκριση με υγιή άτομα.<sup>215</sup> Επιπλέον, η χαμηλή καρδιακή παροχή έχει συσχετιστεί με χαμηλή ταχύτητα διαστολής διαστολικές ταχύτητες και υψηλούς δείκτες αντίστασης στο υπερηχογράφημα Doppler της οφθαλμικής αρτηρίας.<sup>216</sup>

Στην μελέτη μας, για την ομάδα των 88 ασθενών με οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST (STEMI), η μέση τιμή LVEF ήταν  $46,02\% \pm 8,89\%$ . Συνεπώς, προκύπτει το συμπέρασμα της μηδενικής πιθανότητας εξάντλησης της αυτορρύθμισης για τους ασθενείς

αυτούς, καθώς σύμφωνα με τα κριτήρια συμπερίληψης τους στην παρούσα μελέτη, όλοι ήταν αιμοδυναμικά σταθεροί. Το παραπάνω εύρημα επιβεβαιώνεται από την πιλοτική μελέτη των Arpouid και συνεργάτες,<sup>217</sup> όπου σε μια μικρή υποομάδα 13 ασθενών με STEMI και σοβαρά αλλοιωμένο LVEF κατά την εισαγωγή ( $42\% \pm 8\%$ ), δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ οξειών ή χρόνιων αιμοδυναμικών μεταβλητών και παραμέτρων του SCP στην έναρξη ή κατά την διάρκεια του πρώτου τριμήνου, όπου το LVEF βελτιώθηκε στο  $50\% \pm 9\%$ , υποδηλώνοντας ένα ευρύ φάσμα αποτελεσματικότητας για την αυτορρύθμιση της αιματικής ροής στον αμφιβληστροειδή.

Ένα άλλο εύρημα της εργασίας μας αποτελεί η σημαντική συσχέτιση μεταξύ του αριθμού των προσβεβλημένων στεφανιαίων αγγείων και του τριχοειδούς δικτύου του αμφιβληστροειδούς, όπου στις περιπτώσεις των ασθενών της ομάδας ελέγχου ελέγχου εκχωρήθηκαν 0 προσβεβλημένα αγγεία. Η συσχέτιση αυτή ήταν στατιστικά σημαντική για τις κεντρικές περιοχές των επιπολής τριχοειδικού πλέγματος (SCP), εν τω βάθει τριχοειδικού πλέγματος (DCP) και της ανάγγειας ζώνης του κεντρικού βοθρίου (FAZ). Η διαφορά στην αγγειακή πυκνότητα για την περιφερική περιοχή ήταν επίσης στατιστικά σημαντική όσον αφορά το SCP αλλά όχι το DCP, υποδηλώνοντας μια τάση για την κεντρική περιοχή, και ιδιαίτερα για το SCP, και το μέγεθος της FAZ να συσχετίζονται στενότερα με το μέγεθος του αριθμού των εμπλεκόμενων στεφανιαίων αγγείων. Για το LVEF, η ίδια τάση παρατηρήθηκε περί την περιφερική περιοχή.

Τα προαναφερθέντα αποτελέσματα είναι εν μέρει σύμφωνα με εκείνα των Wang και συνεργάτες,<sup>218</sup> οι οποίοι έδειξαν μια στατιστικά σημαντική χαμηλή αγγειακή πυκνότητα και ροή στην περιοχή του SCP αλλά όχι στην περιοχή του DCP, σε μια ομάδα 158 ασθενών με στεφανιαία νόσο, ενώ παράλληλα αλλαγές στις παραπάνω περιοχές καθώς και στη χοριοειδική ροή συσχετίστηκαν αρνητικά με το δείκτη Gensini, με τον οποίο εκτιμάται η βαρύτητα της στεφανιαίας νόσου. Στην ίδια μελέτη οι ερευνητές αναφέρουν ότι οι αλλαγές στη μικροαγγείωση του αμφιβληστροειδούς και του χοριοειδούς θα μπορούσαν να αποτελέσουν κριτήρια διαπίστωσης ασθενών με στεφανιαία νόσο υψηλού κινδύνου, παρά το πρώιμο στάδιο αυτής. Εν τούτοις, στη μελέτη μας συμπεριλάβαμε ασθενείς με STEMI, το οποίο αποτελεί οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Συμπεραίνεται, λοιπόν, ότι η περιοχή του SCP επηρεάζεται σε μεγαλύτερο βαθμό από την περιοχή του DCP. Ομοίως, η αυξημένη αγγειακή πυκνότητα στην περιοχή του DCP, όπως περιγράφεται στην προαναφερθείσα μελέτη, μπορεί να αποδίδεται στο στάδιο της απώλειας των ρυθμιστικών μηχανισμών των τριχοειδών, το οποίο προηγείται της τριχοειδικής αραίωσης, όπως περιγράφεται παρακάτω. Σε συμφωνία με τα ευρήματα της παρούσας μελέτης, σε μια πρόσφατη μελέτη οι Chua και συνεργάτες, έδειξαν μια σημαντική

συσχέτιση μεταξύ της αγγειακής πυκνότητας του SCP και των αρνητικών δεικτών καρδιακής αναδιαμόρφωσης σε υπερτασικούς ασθενείς, που υποβλήθηκαν σε μαγνητική τομογραφία καρδιάς.<sup>219</sup>

Μολονότι η μελέτη μας είναι πιλοτική, στοχεύουμε να παρέχουμε μια παθοφυσιολογική εξήγηση, η οποία θα μπορούσε να είναι κλινικής σημασίας, δεδομένου ότι ο αριθμός των εμπλεκόμενων αγγείων είναι μια εκ φύσεως δομική μεταβλητή, ενώ το LVEF αποτελεί μια μεταβλητή λειτουργικότητας. Επομένως, είναι πιθανό η προσβολή της κεντρικής περιοχής να αντικατοπτρίζει καλύτερα τις εκδηλώσεις της προσβολής των μεγάλων στεφανιαίων αγγείων, καθώς τα ελαττώματα της κεντρικής περιοχής εμφανίζονται αργότερα στην πορεία της μικροαγγειακής νόσου. Σε διαβητικούς ασθενείς, η εμφάνιση διαταραχής στην αγγειακή πυκνότητα προηγείται της διαταραχής της ανάγγειας ζώνης του κεντρικού βοθρίου (FAZ). Αυτό, έχει αναφερθεί σε αρκετές μελέτες με συμμετέχοντες νέους ασθενείς με διαβήτη τύπου I,<sup>221</sup> όπου έχει παρατηρηθεί ότι η φάση διαστολής των τριχοειδών προηγείται της απώλειας των τριχοειδών γύρω από την FAZ.<sup>221-223</sup> Παρόμοια ευρήματα έχουν αναφερθεί επίσης, σχετικά με τη διάμετρο τριχοειδών στην περιοχή του DCP.<sup>224,225</sup> Η μείωση του LVEF πιθανώς συνδέεται πιο ισχυρά με την έκταση της μικροαγγειακής βλάβης και την βλάβη από επαναιμάτωση.

Η χαμηλή περιφερική αγγειακή πυκνότητα στο επιπολής τριχοειδικού πλέγματος (SCP), έδειξε στην μελέτη μας να σχετίζεται με τη στεφανιαία αγγειακή νόσο, εύρημα το οποίο είναι σύμφωνο με προηγούμενη μελέτη,<sup>214</sup> κατά την οποία η αγγειακή πυκνότητα του SCP συσχετίστηκε ισχυρά με τον κίνδυνο AHA (American Heart Association), του οποίου η βαθμολογία χρησιμοποιήθηκε ως δείκτης του προφίλ του καρδιαγγειακού κινδύνου των ασθενών. Οι παραπάνω παρατηρήσεις ενισχύουν την υπόθεση ότι οι μικροαγγειακές αλλοιώσεις του αμφιβληστροειδούς σχετίζονται πιθανώς με το προφίλ καρδιαγγειακού κινδύνου στους συμμετέχοντες ασθενείς. Κατά το αρχικό στάδιο των μικροαγγειακών αλλοιώσεων, αυτές εξαρτώνται από το επικαρδιακό και μη ενδοθήλιο, ενώ σταδιακά εξαντλείται η στεφανιαία εφεδρεία. Στη συνέχεια, η σχετιζόμενη με την ισχαιμία, αγγειακή δυσλειτουργία, η βλάβη από επαναιμάτωση και ο άπω εμβολισμός, μπορεί να οδηγήσουν σε μείζον στεφανιαίο επεισόδιο.<sup>214,226</sup> Τέλος, τα ευρήματά μας σχετικά με τη δυνητικά σημαντική προγνωστική σημασία των δεικτών OCT-A στη στεφανιαία νόσο υποστηρίζονται περαιτέρω από τη μελέτη των Arnould και συνεργάτες.<sup>227</sup> Στην συγκεκριμένη μελέτη χρησιμοποιήθηκε ο ταξινομητής Bayesian αλγορίθμων μηχανικής μάθησης σε OCT-A δεδομένα της μικροκυκλοφορίας του αμφιβληστροειδούς και παρατηρήθηκε ότι απόδοση αυτών των αλγορίθμων ενίσχυε την προβλεψιμότητα των καρδιαγγειακών κινδύνων.

Στην μελέτη αυτή υπήρχαν κάποιοι περιορισμοί. Πρωτίστως, σημαντικός περιορισμός της μελέτης θεωρείται η μεροληψία επιλογής, καθώς συμπεριλάβαμε μόνο αιμοδυναμικά σταθερούς ασθενείς με STEMI. Επιπλέον, για την αφαίρεση των διάφορων τεχνικών σφαλμάτων που πιθανόν εμφανίστηκαν στις εικόνες OCT-A, χρησιμοποιήθηκε μόνο το λογισμικό DRI OCT Triton. Συμπληρωματικά, δεν πραγματοποιήθηκε μέτρηση αξονικού μήκους των οφθαλμών, το οποίο ως δεδομένο θα μπορούσε να προσδώσει μεγαλύτερη ακρίβεια στις μετρήσεις μας μέσω της OCTA κλίμακας – διόρθωσης. Ωστόσο, η παραπάνω μέτρηση δεν λήφθηκε για λόγους ασφαλείας, καθότι προσπαθήσαμε να ελαχιστοποιήσουμε τον συνολικό χρόνο εξέτασης. Μια άλλη παράμετρος που δεν αξιολογήθηκε ήταν η παρουσία στένωσης της καρωτίδας αρτηρίας, η οποία έχει τεκμηριωμένη συσχέτιση με σοβαρή στεφανιαία νόσο,<sup>228</sup> και θα μπορούσε επίσης να επηρεάσει τις OCT-A μετρήσεις αγγειακής πυκνότητας και FAZ. Παράλληλα, δεν πραγματοποιήθηκε διαστρωμάτωση των συμμετεχόντων ανάλογα με την αντιυπερτασική τους αγωγή. Οι εκτιμήσεις του συσχετισμού μας σχετικά με τις OCT-A μετρήσεις και LVEF και δεν μπορούν να επεκταθούν στον γενικό πληθυσμό, καθώς οι μετρήσεις του LVEF στην ομάδα ελέγχου δεν πραγματοποιήθηκαν λόγω περιορισμών των πόρων. Τέλος, η ομάδα ελέγχου περιλάμβανε στατιστικά λιγότερους άνδρες από την ομάδα των ασθενών, ενώ ολόκληρος ο πληθυσμός της μελέτης αποτελούνταν μόνο από Καυκάσιους, περιορίζοντας τη δυνατότητα παρέκτασης των αποτελεσμάτων μας σε άλλους πληθυσμούς.



## Κεφάλαιο 5: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συμπερασματικά, η ικανότητα εφαρμογής με ακρίβεια, μιας γρήγορης, ασφαλούς, επαναλαμβανόμενης διαδικασίας, όπως είναι οι OCT-A αγγειακοί δείκτες, στους βιοδείκτες της στεφανιαίας καρδιακής νόσου σε ασθενείς με STEMI, μπορεί να σημαίνει μία σημαντική ανακάλυψη στην κατανόηση του ρόλου της μικροαγγειακής στεφανιαίας δυσλειτουργίας στο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Ως εκ τούτου, οι εκτιμήσεις και οι προγνώσεις κινδύνου, θα είναι πλέον πιο ακριβείς. Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης, συσχετίζουν δείκτες πιο προχωρημένης καρδιακής νόσου (συμπεριλαμβανομένης της σοβαρότητας της αγγειογραφικής στεφανιαίας νόσου και του LVEF) με τη μικροαγγειοπάθεια του αμφιβληστροειδούς, υποδηλώνοντας ότι μέσω της OCT-A η παρατηρηθείσα οφθαλμική μικροαγγειοπάθεια αντανακλά την καρδιακή μικροαγγειοπάθεια. Η ισχύς αυτής της σχέσης θα πρέπει, φυσικά, να αξιολογηθεί από περαιτέρω μελέτες, στις οποίες μπορεί να απαντηθεί το ερώτημα εάν μια παθολογική OCT-A του αμφιβληστροειδούς θα πρέπει να αποτελέσει έναυσμα μιας ενδεδειγμένης καρδιαγγειακής αξιολόγησης σε ασυμπτωματικά άτομα χωρίς γνωστή καρδιακή νόσο.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Masland RH. The neuronal organization of the retina. *Neuron*. 2012 Oct 18;76(2):266-80.
2. Hogan M, Alvarado J, Weddell J. *Histology of the human eye*. Philadelphia: Saunders, 1971.
3. Boulton M. Ageing of the retinal pigment epithelium. In: Osborne N, Chader G, editors. *Progress in retinal research*. Oxford, New York: Pergamon Press, 1991:125-51.
4. Johnson MW, Van Newkirk MR, Meyer KA. Perifoveal vitreous detachment is the primary pathogenic event in idiopathic macular hole formation. *Arch Ophthalmol* 2001;119:215–222.
5. Weiter JJ, Delori FC, Wing GL, Fitch KA. Retinal pigment epithelial lipofuscin and melanin and choroidal melanin in human eyes. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 1986;27:145-152
6. Θεοδοσοῦδη Ε, Κανάκη Χ. Στοιχεία ανατομίας αμφιβληστροειδούς. In: Λαδάς Ι, ed. *Αγγειακές παθήσεις αμφιβληστροειδούς*. Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδης; 2005;1-14.
7. Ryan S. *Retina*. 6th Edition, Elsevier, 2016.
8. Kanski J. *Clinical Ophthalmology: A Systematic Approach*. 8th Edition, Elsevier, 2015.
9. Curcio CA, Sloan KR, Kalina RE, Hendrickson AE. Human photoreceptor topography. *J. COMP. NEUROL*. 1990;292:497-523
10. Chen J, Sampath AP. Chapter 14 - structure and function of rod and cone photoreceptors. In: Schachat Stephen J. RR, Sadda David R. , Hinton Andrew P. , Schachat Srinivas R. , Sadda C P. , Wilkinson Peter , Wiedemann Andrew P., ed. *Retina (fifth edition)*. London: W.B. Saunders; 2013;342-359.
11. Remington LA. *Clinical anatomy of the visual system*. Elsevier Inc.; 2005.
12. Rodieck R. *The first steps in seeing*. Sunderland, Massachusetts: Sinauer Associates, Inc, 1998.
13. Boycott BB, Hopkins JM. Cone bipolar cells and cone synapses in the primate retina. *Vis Neurosci*. 1991; 7:49-60
14. Boycott BB, Wassle H. Morphological classification of bipolar cells of the primate retina. *EUR. J. NEUROSCI*. 1991; 3:1069-1088
15. Perry VH, Cowey A. Retinal ganglion cells that project to the superior colliculus and pretectum in the macaque monkey. *Neuroscience* 1984; 12(4): 1125-37.

16. Kolb H. Morphology and circuitry of ganglion cells. In: Kolb H, Fernandez E, Nelson R, eds. *Webvision: The organization of the retina and visual system*. Salt Lake City (UT): University of Utah Health Sciences Center; 1995.
17. Cleland B, Dubin M, Levick W. Sustained and transient neurones in th cat's retina and lateral geniculate nucleous. *Journal of Physiology* 1971; 217: 473-96.
18. Newman E, Reichenbach A. The muller cell: A functional element of the retina. *TRENDS NEUROSCI*. 1996; 19:307-312
19. Newman EA. Membrane physiology of retinal glial (muller) cells. *J. NEUROSCI*. 1985; 5:2225-2239
20. Lee Ann LA. *Clinical anatomy and physiology of the visual system*. Elsevier Inc.; 2012.
21. Ramírez JM, Triviño A, Ramírez AI, Salazar JJ, García-Sanchez J. Structural specializations of human retinal glial cells. *Vision Research*. 1996; 36:2029-2036
22. Ramírez JM, Ramírez AI, Salazar JJ, De Hoz R, Trivio A. Changes of astrocytes in retinal ageing and age-related macular degeneration. *Experimental Eye Research*. 2001; 73:601-615
23. Dowling JE, Boycott BB. Neural connections of the retina: Fine structure of the inner plexiform layer. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*. 1965; 30:393-402
24. Miller RF. Cell communication mechanisms in the vertebrate retina: The proctor lecture. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2008; 49:5184-5198
25. Snell RS, Lemp MA, Snell RS, Lemp MA. *The eyeball. Clinical anatomy of the eye*. Blackwell Science Ltd,. 1997;132-213.
26. Hayreh SS. The ophthalmic artery: Iii. Branches. *The British journal of ophthalmology*. 1962; 46:212-247
27. Hayreh SS. The central artery of the retina. Its role in the blood supply of the optic nerve. *The British journal of ophthalmology*. 1963; 47:651-663
28. Hayreh SS. The cilio-retinal arteries. *The British journal of ophthalmology*. 1963; 47:71-89
29. Snell RS, Lemp MA, Snell RS, Lemp MA. *The eyeball. Clinical anatomy of the eye*. Blackwell Science Ltd,. 1997;132-213.
30. Shakib M, Cunha-Vaz JG. Studies on the permeability of the blood-retinal barrier. Iv. Junctional complexes of the retinal vessels and their role in the permeability of the blood-retinal barrier. *Experimental Eye Research*. 1966; 5:229-230,IN213-IN214,231-234

31. Shiyong R, Weiter J. Retinal and choroidal circulation. In: Yanoff M, Duker JS, Augsburger JJ, eds. *Ophthalmology*. Mosby Elsevier; 2009;518-529.
32. Schubert H. Structure and function of the neural retina. In: Yanoff M, Duker JS, Augsburger JJ, eds. *Ophthalmology*. Mosby Elsevier; 2009;511-514.
33. Prousalis E, Dastiridou A, Ziakas N, Androudi S, Mataftsi A. Choroidal thickness and ocular growth in childhood. *Surv Ophthalmol*. 2021 Mar-Apr;66(2):261-275.
34. Saint-Geniez M D'Amore PA. Development and pathology of the hyaloid, choroidal and retinal vasculature. *Int J Dev Biol* . 2004; 48: 1045–1058.
35. SS H. Blood flow in the optic nerve head and factors that may influence it. *Prog Retin Eye Res* 20: 595–624. 2001.
36. Alm A NF. Uveoscleral outflow: A review. *Exp. Eye Res*, Apr;88(4):760-8. 2009
37. Hogan, MJ.; Alvarado, JA.; Weddell, JE. *Histology of the Human Eye*. Saunders Company; Philadelphia: 1971.
38. Nickla DL, Wallman J. The multifunctional choroid. *Prog Retin Eye Res*. 2010 Mar;29(2):144–68.
39. Krebs W, Krebs IP. Ultrastructural evidence for lymphatic capillaries in the primate retina. *Arch Ophthalmol* 1988; 106:1615–1616.
40. Wajer SD, Taomoto M, McLeod DS, McCally RL, Nishiwaki H, Fabry RL, Luttjens GA. Velocity measurements of normal and sickle cell red blood cells in the rat retinal and choroid Vasculatures. *Microvasc. Res* 2000; 60: 281- 293.
41. Schrödl F, De Laet A, Tassignon M-J, Van Bogaert P-P, Brehmer A, Neuhuber WL, et al. Intrinsic choroidal neurons in the human eye: projections, targets, and basic electrophysiological data. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003 Sep;44(9):3705–12.
42. May CA, Neuhuber W, Lutjen-Drecoll E. Immunohistochemical classification and functional morphology of human choroidal ganglion cells. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci* 2004; 45:361–367.
43. Ruskell GL. Facial parasympathetic innervation of the choroid blood Vessels in monkeys. *Exp. Eye Res* 1971; 12: 166-172.
44. Alm, Uvelius B, J Ekstrom, Holmqvist B, Larsson B, Andersson KE. Nitric oxide synthasecontaining neurons in rat parasympathetic, sympathetic and sensory ganglia: a comparative study. *Histochem. J* 1995; 27: 819-831.
45. Nakanome Y, Karita K, Izumi H, M. Tamai Two Types of vasodilation in the choroid as byelectrical elicited short ciliary stimulation of the nerve. *Exp. Eye Res* 1995; 60: 37-42.

46. Kirby ML, Diab IM, Mattio TG. Development of adrenergic innervation of the iris and choroid fluorescent ganglion cells in the eye of the chick. *Anat. Rec* 1978; 191: 311-320.
47. Stone RA, McGlinn AM. Calcitonin gene-related peptide immunoreactive nerves in human and rhesus monkey eyes. *Invest. Ophthalmol. Dream. Sci* 1988; 29: 305-310.
48. Shih YF, Fitzgerald M, Cuthbertson SL, Reiner A. Influence of ophthalmic nerve fibers on choroidal blood flow and myopic eye growth in chicks. *Exp. Eye Res* 1999;69:9-20.
49. Hayreh, S.S. Submacular choroid vascular pattern. *Albrecht v Graejes Arch. Ophthalmol.* 192: 181-196 (1974).
50. Alm, A. Ocular Circulation. In: Hart, WM., editor. *Adler's Physiology of the Eye.* Mosby-Year Book Inc.; St. Louis, MO: 1992. p. 198-227.
51. Yu DY, Cringle S. Oxygen distribution and consumption within the retina in vascularized and avascular retinas and in animal models of retinal disease. *Prog. Retinal Res* 2001;20:175–208.
52. Bill A, Tornqvist P, Alm A. The permeability of the intraocular blood vessels. *Trans. Ophthalm. Soc. UK* 1980;100:332–336.
53. Marmor MF, Abdul-Rahim AS, Cohen SD. the effect of metabolic inhibitors on retinal adhesion and subretinal fluid reabsorbtion. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci* 1980;19:893–903.
54. Riva C, Titze T, Hero M, Movaffaghy A, Petrig BL. Choroidal blood flow during isometric exercises. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci* 1997;38:2338–2343.
55. Riva C, Titze T, Hero M, Petrig BL. Effect of acute decreases of perfusion pressure on choroidal blood flow in humans. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci* 1997;38:1752–1760.
56. Geiser MH, Riva C, Dorner GT, Diermann U, Luksch A, Schmetterer L. Response of choroidal blood flow in the foveal region to hyperoxia and hyperoxia-hypercapnia. *Curr. Eye Res* 2000;21:669–676.
57. Snell R, Lemp M. Κλινική Ανατομία του Οφθαλμού. Εκδόσεις Πασχαλίδης, Αθήνα, 2006.
58. Selhorst JB1, Chen Y. The optic nerve. *Semin Neurol* 2009;29:29-35.
59. Στάγκος Ν. Κλινική Οφθαλμολογία. Εκδόσεις University Studio Press, 1η έκδοση, Θεσσαλονίκη, 2002.
60. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular

- hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2002; 120(6): 701- 13; discussion 829-30.
61. Bengtsson B. The alteration and asymmetry of cup and disc diameters. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1980; 58(5): 726-32.
  62. Balazsi AG, Drance SM, Schulzer M, Douglas GR. Neuroretinal rim area in suspected glaucoma and early chronic open-angle glaucoma. Correlation with parameters of visual function. *Arch Ophthalmol*. 1984; 102(7): 1011-4.
  63. Jonas JB, Gusek GC, Naumann GO. Optic disc, cup and neuroretinal rim size, configuration and correlations in normal eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1988; 29(7): 1151-8.
  64. Caprioli J, Miller JM. Optic disc rim area is related to disc size in normal subjects. *Arch Ophthalmol*. 1987; 105(12): 1683-5.
  65. Britton RJ, Drance SM, Schulzer M, Douglas GR, Mawson DK. The area of the neuroretinal rim of the optic nerve in normal eyes. *Am J Ophthalmol*. 1987; 103(4): 497-504.
  66. Jonas JB, Gusek GC, Guggenmoos-Holzmann I, Naumann GO. Correlations of the neuroretinal rim area with ocular and general parameters in normal eyes. *Ophthalmic Res*. 1988; 20(5): 298-303.
  67. Quigley HA, Brown AE, Morrison JD, Drance SM. The size and shape of the optic disc in normal human eyes. *Arch Ophthalmol*. 1990; 108(1): 51-7.
  68. Shields MB. Gray crescent in the optic nerve head. *Am J Ophthalmol*. 1980; 89(2): 238-44.
  69. McAllister A S. A Review of the Vascular Anatomy of the Optic Nerve Head and Its Clinical Implications. *Cureus* 2013; 5(2): e98.
  70. Schmetterer L, Kiel J. *Ocular blood flow*: Springer; 2012.
  71. Adler FH, Kaufman PL, Levin LA, Alm A. *Adler's Physiology of the Eye*: Elsevier Health Sciences; 2011.
  72. Anderson DR. Introductory comments on blood flow autoregulation in the optic nerve head and vascular risk factors in glaucoma. *Survey of ophthalmology*. 1999; 43:S5-S9.
  73. Pournaras CJ, Rungger-Brändle E, Riva CE, Hardarson SH, Stefansson E. Regulation of retinal blood flow in health and disease. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2008; 27(3):284-330.

74. Simader C, Lung S, Weigert G, Kolodjaschna J, Fuchsjäger-Mayrl G, Schmetterer L, et al. Role of NO in the control of choroidal blood flow during a decrease in ocular perfusion pressure. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2009; 50(1):372-7.
75. Hofman P, Hoyng P, Vrensen GF, Schlingemann RO. Lack of blood–brain barrier properties in microvessels of the prelaminar optic nerve head. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2001; 42(5):895-901.
76. Flammer J, Orgül S. Optic nerve blood-flow abnormalities in glaucoma. *Progress in Retinal and Eye Research*. 1998; 17(2):267-89.
77. Kiel JW. *The Ocular Circulation*. San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences; 2010.
78. Granger HJ, Shepherd Jr AP. Intrinsic microvascular control of tissue oxygen delivery. *Microvascular Research*. 1973; 5(1):49-72.
79. Kuo L, Davis MJ, Chilian WM. Endothelium-dependent, flow-induced dilation of isolated coronary arterioles. *Am J Physiol*. 1990 Oct;259(4 Pt 2):H1063-70.
80. Flammer J, Mozaffarieh M. Autoregulation, a balancing act between supply and demand. *Canadian Journal of Ophthalmology/Journal Canadien d'Ophtalmologie*. 2008; 43(3):317-21.
81. Hayreh SS. Blood flow in the optic nerve head and factors that may influence it. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2001; 20(5):595-624.
82. Weinstein J, Duckrow R, Beard D, Brennan R. Regional optic nerve blood flow and its autoregulation. *Investigative ophthalmology & visual science*. 1983; 24(12):1559-65.
83. Shonat R, Wilson D, Riva C, Cranstoun S. Effect of acute increases in intraocular pressure on intravascular optic nerve head oxygen tension in cats. *Investigative ophthalmology & visual science*. 1992; 33(11):3174-80.
84. Liang Y, Downs JC, Fortune B, Cull G, Cioffi GA, Wang L. Impact of systemic blood pressure on the relationship between intraocular pressure and blood flow in the optic nerve head of nonhuman primates. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2009; 50(5):2154-60.
85. Wong TY, Klein R, Klein BE, Tielsch JM, Hubbard L, Nieto FJ. Retinal microvascular abnormalities and their relationship with hypertension, cardiovascular disease, and mortality. *Survey of ophthalmology*. 2001; 46(1):59-80.
86. Leung H, Wang JJ, Rochtchina E, Tan AG, Wong TY, Klein R, et al. Relationships between age, blood pressure, and retinal vessel diameters in an older population. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2003; 44(7):2900-4.

87. Wong TY, Klein R, Klein BE, Meuer SM, Hubbard LD. Retinal vessel diameters and their associations with age and blood pressure. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2003; 44(11):4644-50.
88. Tso MO, Jampol LM. Pathophysiology of hypertensive retinopathy. *Ophthalmology*. 1982; 89(10):1132-45.
89. Klein R, Sharrett AR, Klein BE, Chambless LE, Cooper LS, Hubbard LD, et al. Are retinal arteriolar abnormalities related to atherosclerosis? The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2000; 20(6):1644-50.
90. Nagaoka T, Sakamoto T, Mori F, Sato E, Yoshida A. The effect of nitric oxide on retinal blood flow during hypoxia in cats. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2002; 43(9):3037-44.
91. Nagaoka T, Mori F, Yoshida A. Retinal artery response to acute systemic blood pressure increase during cold pressor test in humans. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2002; 43(6):1941-5.
92. Wong T, Mitchell P. The eye in hypertension. *The Lancet*. 2007; 369(9559):425-35.
93. Hayreh SS, Servais GE, Virdi PS. Fundus lesions in malignant hypertension. IV. Focal intraretinal periarteriolar transudates. *Ophthalmology*. 1986; 93(1):60-73.
94. Sun C, Wang JJ, Mackey DA, Wong TY. Retinal vascular caliber: systemic, environmental, and genetic associations. *Survey of ophthalmology*. 2009; 54(1):74-95.
95. Klein R, Klein BE, Knudtson MD, Wong TY, Tsai MY. Are inflammatory factors related to retinal vessel caliber?: The Beaver Dam Eye Study. *Archives of Ophthalmology*. 2006; 124(1):87-94.
96. Schmetterer L, Garhofer G. How can blood flow be measured? *Survey of ophthalmology*. 2007; 52(6):S134-S8.
97. Petrig BL, Riva CE, Hayreh SS. Laser Doppler flowmetry and optic nerve head blood flow. *American journal of ophthalmology*. 1999; 127(4):413-25.
98. Silver DM, Farrell RA, Langham ME, O'Brien V, Schilder P. Estimation of pulsatile ocular blood flow from intraocular pressure. *Acta Ophthalmologica*. 1989; 67(S191):25-9.
99. Wang L, Cull G, Cioffi GA. Depth of penetration of scanning laser Doppler flowmetry in the primate optic nerve. *Archives of Ophthalmology*. 2001; 119(12):1810-4.



100. Kagemann L, Harris A, Chung HS, Evans D, Buck S, Martin B. Heidelberg retinal flowmetry: factors affecting blood flow measurement. *British Journal of Ophthalmology*. 1998; 82(2):131-6.
101. Jonescu-Cuypers CP, Chung HS, Kagemann L, Ishii Y, Zarfati D, Harris A. New neuroretinal rim blood flow evaluation method combining Heidelberg retina flowmetry and tomography. *British Journal of Ophthalmology*. 2001; 85(3):304-9.
102. Jonescu-Cuypers C, Harris A, Bartz-Schmidt K, Kagemann L, Boros A, Heimann U, et al. Reproducibility of circadian retinal and optic nerve head blood flow measurements by Heidelberg retina flowmetry. *British Journal of Ophthalmology*. 2004; 88(3):348-53.
103. Jonescu-Cuypers C, Harris A, Wilson R, Kagemann L, Mavroudis L, Topouzis F, et al. Reproducibility of the Heidelberg retinal flowmeter in determining low perfusion areas in peripapillary retina. *British Journal of Ophthalmology*. 2004; 88(10):1266-9.
104. Mavroudis L, Harris A, Topouzis F, Wilson MR, Yu F, Anastasopoulos E, et al. Reproducibility of pixel-by-pixel analysis of Heidelberg retinal flowmetry images: the Thessaloniki Eye Study. *Acta Ophthalmologica*. 2008; 86(1):81-6.
105. Jia Y, Bailey ST, Hwang TS, McClintic SM, Gao SS, Pennesi ME, et al. Quantitative optical coherence tomography angiography of vascular abnormalities in the living human eye. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2015; 112(18):E2395-E402.
106. Jia Y, Bailey ST, Wilson DJ, Tan O, Klein ML, Flaxel CJ, et al. Quantitative optical coherence tomography angiography of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2014; 121(7):1435-44.
107. Jia Y, Wei E, Wang X, Zhang X, Morrison JC, Parikh M, et al. Optical coherence tomography angiography of optic disc perfusion in glaucoma. *Ophthalmology*. 2014; 121(7):1322-32.
108. Al-Sheikh M, Phasukkijwatana N, Dolz-Marco R, Rahimi M, Iafe NA, Freund KB, et al. Quantitative OCT Angiography of the Retinal Microvasculature and the Choriocapillaris in Myopic Eyes. *OCTA in Myopia*. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2017; 58(4):2063-9.
109. Chen HS-L, Liu C-H, Wu W-C, Tseng H-J, Lee Y-S. Optical Coherence Tomography Angiography of the Superficial Microvasculature in the Macular and Peripapillary Areas in Glaucomatous and Healthy Eyes. *Macular and Peripapillary Vessel Densities in POAG*. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2017; 58(9):3637-45.

110. Jia Y, Tan O, Tokayer J, Potsaid B, Wang Y, Liu J et al. Split-spectrum amplitude-decorrelation angiography with optical coherence tomography. *Optics Express*. 2012; 20(4):4710-4725.
111. Koustenis A, Harris A, Gross J, Januleviciene I, Shah A, Siesky B. Optical coherence tomography angiography: an overview of the technology and an assessment of applications for clinical research. *Br J Ophthalmol*. 2017 Jan;101(1): 16-20
112. Hagag, A. M., Gao, S. S., Jia, Y., & Huang, D. Optical coherence tomography angiography: Technical principles and clinical applications in ophthalmology. *Taiwan J Ophthalmol*, 2017; 7(3):115-129.
113. Kashani, A. H., Chen, C. L., Gahm, J. K., Zheng, F., Richter, G. M., Rosenfeld, P. J., Shi, Y., & Wang, R. K. Optical coherence tomography angiography: A comprehensive review of current methods and clinical applications. *Prog Retin Eye Res*, 2017; 60, 66-100.
114. Turgut, B. Optical coherence tomography angiography – A general view. *European Ophthalmic Review*, 2016; 10(01).
115. Gao S, Jia Y, Zhang M, Su J, Liu G, Hwang T et al. Optical Coherence Tomography Angiography. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2016;57(9):OCT27.
116. Potsaid B, Baumann B, Huang D, Barry S, Cable AE, Schuman JS, Duker JS, Fujimoto JG. Ultrahigh speed 1050nm swept source/Fourier domain OCT retinal and anterior segment imaging at 100,000 to 400,000 axial scans per second. *Opt Express*. 2010 Sep 13; 18(19):20029-48.
117. De Vitis LA, Benatti L, Tomasso L, Baldin G, Carnevali A, Querques L, Querques G, Bandello F. Comparison of the Performance of Two Different Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Angiography Devices in Clinical Practice. *Ophthalmic Res*. 2016; 56(3):155-62.
118. Vujosevic S., Cunha-Vaz J., Figueira J., Löwenstein A., Midena E., Parravano M., Scanlon P.H., Simó R., Hernández C., Madeira M.H., Marques I.P., Martinho A., Santos A.R., Simó-Servat O., Salongcay R.P., Zur D. and Peto T. Standardization of Optical Coherence Tomography Angiography Imaging Biomarkers in Diabetic Retinal Disease. *Ophthalmic Research*, 2021; 64 (871-887).
119. Boned-Murillo A., Albertos-Arranz H., Diaz-Barreda M., Orduna-Hospital E., Sánchez-Cano A., Ferreras A., Cuenca N. and Pinilla I., 2021. Optical Coherence Tomography Angiography in Diabetic Patients: A Systematic Review. *Biomedicines*, 2021; 10 (88).

120. de Carlo, T.E., Romano, A., Waheed, N.K. et al. A review of optical coherence tomography angiography (OCTA). *Int J Retin Vitr* 2015; 1, 5.
121. Chalam K, Sambhav K. Optical coherence tomography angiography in retinal diseases. *Journal of Ophthalmic and Vision Research*. 2016; 11(1):84
122. Jia Y, Bailey S, Hwang T, McClintic S, Gao S, Pennesi M et al. Quantitative optical coherence tomography angiography of vascular abnormalities in the living human eye. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2015; 112(18):E2395-E2402
123. Savastano M, Lumbroso B, Rispoli M. In vivo characterization of retinal vascularization morphology using optical coherence tomography angiography. *Retina*. 2015; 35(11):2196-2203.
124. Spaide R, Klancnik J, Cooney M. Retinal Vascular Layers Imaged by Fluorescein Angiography and Optical Coherence Tomography Angiography. *JAMA Ophthalmology*. 2015; 133(1):45-50.
125. Seddon, J.M.; McLeod, D.S.; Bhutto, I.A.; Villalonga, M.B.; Silver, R.E.; Wenick, A.S.; Edwards, M.M.; Luty, G.A. Histopathological Insights Into Choroidal Vascular Loss in Clinically Documented Cases of Age-Related Macular Degeneration. *JAMA Ophthalmol*. 2016; 134:1272–1280.
126. Alten, F.; Lauermann, J.L.; Clemens, C.R.; Heiduschka, P.; Eter, N. Signal reduction in choriocapillaris and segmentation errors in spectral domain OCT angiography caused by soft drusen. *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol*. 2017; 255:2347–2355.
127. Cicinelli, M.V.; Rabiolo, A.; Marchese, A.; de Vitis, L.; Carnevali, A.; Querques, L.; Bandello, F.; Querques, G. Choroid morphometric analysis in non-neovascular age-related macular degeneration by means of optical coherence tomography angiography. *Br. J. Ophthalmol*. 2017; 101:1193–1200.
128. Choi, W.; Moul, E.M.; Waheed, N.K.; Adhi, M.; Lee, B.; Lu, C.D.; de Carlo, T.E.; Jayaraman, V.; Rosenfeld, P.J.; Duker, J.S.; et al. Ultrahigh-Speed, Swept-Source Optical Coherence Tomography Angiography in Nonexudative Age-Related Macular Degeneration with Geographic Atrophy. *Ophthalmology* 2015; 122:2532–2544.
129. Nassisi M, Baghdasaryan E, Borrelli E, Ip M, Sadda SR. Choriocapillaris flow impairment surrounding geographic atrophy correlates with disease progression. *PLoS One*. 2019 Feb 22;14(2):e0212563.
130. Spaide, R.F. Choriocapillaris Signal Voids in Maternally Inherited Diabetes and Deafness and in Pseudoxanthoma Elasticum. *Retina* 2017; 37:2008–2014.

131. Gal-Or, O.; Balaratnasingam, C.; Freund, K.B. Optical coherence tomography angiography findings of choroidal neovascularization in pseudoxanthoma elasticum. *Int. J. Retin. Vitreol.* 2015; 1:11
132. Takase, N.; Nozaki, M.; Kato, A.; Ozeki, H.; Yoshida, M.; Ogura, Y. Enlargement of Foveal Avascular Zone in Diabetic Eyes Evaluated by En Face Optical Coherence Tomography Angiography. *Retina* 2015; 35:2377–2383.
133. Sellam, A.; Glacet-Bernard, A.; Coscas, F.; Miere, A.; Coscas, G.; Souied, E.H. Qualitative and Quantitative Follow-Up Using Optical Coherence Tomography Angiography of Retinal Vein Occlusion Treated with Anti-VEGF: Optical Coherence Tomography Angiography Follow-up of Retinal Vein Occlusion. *Retina* 2017; 37:1176–1184.
134. Camino A, Zhang M, Gao SS, et al. Evaluation of artifact reduction in optical coherence tomography angiography with real-time tracking and motion correction technology. *Biomed Opt Express* 2016; 7:3905–3915.
135. Chen FK, Viljoen RD, Bukowska DM. Classification of image artefacts in optical coherence tomography angiography of the choroid in macular diseases. *Clin Exp Ophthalmol* 2016; 44:388–399.
136. Spaide RF, Klancnik JM Jr, Cooney MJ. Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography. *JAMA Ophthalmol* 2015; 133:45–50.
137. Juhani Knuuti, William Wijns, Antti Saraste, Davide Capodanno, Emanuele Barbato, Christian Funck-Brentano, Eva Prescott, Robert F Storey, Christi Deaton, Thomas Cuisset, Stefan Agewall, Kenneth Dickstein, Thor Edvardsen, Javier Escaned, Bernard J Gersh, Pavel Svtil, Martine Gilard, David Hasdai, Robert Hatala, Felix Mahfoud, Josep Masip, Claudio Muneretto, Marco Valgimigli, Stephan Achenbach, Jeroen J Bax, ESC Scientific Document Group , 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC), *European Heart Journal*, Volume 41, Issue 3, 14 January 2020, Pages 407–477
138. Kini S, Bis KG, Weaver L. “Normal and variant coronary arterial and venous anatomy on high-resolution CT angiography”. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;188(6):1665-74.
139. Klabunde RE. *Cardiovascular Physiology Concepts*. Baltimore: Lippincott-Williams & Wilkins; 2005.

140. Abboud FM, Eckstein JW, Zimmerman BG. Venous and arterial responses to stimulation of beta adrenergic receptors. *American Journal of Physiology*. 1970;209:383–389.
141. Bronzwaer JG, de Bruyne B, Ascoop CA, et al. Comparative effects of pacing-induced and balloon coronary occlusion ischemia on left ventricular diastolic function in man. *Circulation* 1991; 84:211-222.
142. Tomai F, Crea F, Chiariello L, Gioffre PA. Ischemic preconditioning in humans. Models, mediators, and clinical relevance. *Circulation* 1999; 100:559-63.
143. Mehta SR, Granger CB, Boden WE, Steg PG, Bassand JP, Faxon DP, Afzal R, Chrolavicius S, Jolly SS, Widimsky P, Avezum A, Rupprecht HJ, Zhu J, Col J, Natarajan MK, Horsman C, Fox KA, Yusuf S; TIMACS Investigators. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009; 360:2165-2175.
144. Gould KL: Dynamic coronary stenosis. *Am. J. Cardiol*.1980; 45:286.
145. Wilson R, Marcus M, White C. Prediction of the physiological significance of coronary artery lesions by quantitative lesion geometry in patients with limited coronary artery disease. *Circulation* 1987; 75:723-32.
146. Miller D, Donohue T, Wolford T, Kern M, et al. Assessment of blood flow distal to coronary artery stenoses. Correlation between myocardial positron emission tomography and poststenotic intracoronary Doppler flow reserve. *Circulation* 1996; 94:2447-54.
147. Uren NG, Melin JA, De Bruyne B, et al: Relation between myocardial blood flow and the severity of coronary artery stenosis. *N Engl J Med*1994; 330:1782.
148. Ambrose JA, Winters SL, Arora RR, et al. Angiographic evolution of coronary morphology in unstable angina. *JACC* 1986; 7:472-78.
149. Lanza GA, Crea F. Primary coronary microvascular dysfunction: clinical presentation, pathophysiology, and management. *Circulation*. 2010 Jun 1;121(21):2317-25.
150. Kern MJ, Lerman A, Bech JW, De Bruyne B, et al.; American Heart Association Committee on Diagnostic and Interventional Cardiac Catheterization, Council on Clinical Cardiology : Physiological assessment of coronary artery disease in the cardiac catheterization laboratory: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Diagnostic and Interventional Cardiac Catheterization, Council on Clinical Cardiology. *Circulation*. 2006 Sep 19; 114(12):1321-41

151. Benedetta Porro, Sonia Eligini, Fabrizio Veglia, et al. Nitric Oxide Synthetic Pathway in Patients with Microvascular Angina and Its Relations with Oxidative Stress. *Oxid Med Cell Longev*. 2014; 2014:726539.
152. Maseri A, Chierchia S. Coronary artery spasm: demonstration, definition, diagnosis, and consequences. *Prog Cardiovasc Dis*. 1982 Nov-Dec; 25(3):169-92.
153. Kawana A, Takahashi J, Takagi Y, Yasuda S, Sakata Y, Tsunoda R, Ogata Y, Seki A, Sumiyoshi T, Matsui M, Goto T, Tanabe Y, Sueda S, Kubo N, Momomura S, Ogawa H, Shimokawa H; Japanese Coronary Spasm Association. Gender differences in the clinical characteristics and outcomes of patients with vasospastic angina--a report from the Japanese Coronary Spasm Association. *Circ J*. 2013; 77(5):1267-74.
154. Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G, Mahrholdt H, Kaski JC, Sechtem U. High prevalence of a pathological response to acetylcholine testing in patients with stable angina pectoris and unobstructed coronary arteries. The ACOVA Study (Abnormal COronary VAsomotion in patients with stable angina and unobstructed coronary arteries). *J Am Coll Cardiol*. 2012 Feb 14; 59(7):655-62.
155. Lanza GA, Careri G, Crea F. Mechanisms of coronary artery spasm. *Circulation*. 2011 Oct 18; 124(16):1774-82.
156. Mugnai G, Marchese G, Vassanelli C. Prinzmetal angina attacks with emphasis on ventricular arrhythmias. *J Electrocardiol*. 2013 Nov- Dec; 46(6):729-30.
157. Takagi Y, Yasuda S, Takahashi J, et al. Importance of dual induction tests for coronary vasospasm and ventricular fibrillation in patients surviving out-of-hospital cardiac arrest. *Circ J* 2009; 73:767-9.
158. Nakagomi A, Saiki Y, Kosugi M, Kohashi K, Yoshikawa Y, Yamane Y, Kodani E, Kusama Y, Atarashi H, Mizuno K. Effect of insulin resistance associated with compensatory hyperinsulinemia on the long-term prognosis in patients with vasospastic angina. *Int J Cardiol*. 2013 Sep 1; 167(5):2222-7.
159. Kariya N, Toyoyama H, Furuichi K, Kubota H, Toyoda Y. Coronary artery spasm induced by trigeminal nerve stimulation and vagal reflex during intracranial operation. *J Neurosurg Anesthesiol*. 1999 Jul; 11(3):203-5.
160. Miwa K, Igawa A, Miyagi Y, Nakagawa K, Inoue H. Alterations of autonomic nervous activity preceding nocturnal variant angina: sympathetic augmentation with parasympathetic impairment. *Am Heart J*. 1998 May; 135(5 Pt 1):762-71.
161. Suematsu M, Ito Y, Fukuzaki H. The role of parasympathetic nerve activity in the pathogenesis of coronary vasospasm. *Jpn Heart J*. 1987 Sep;28(5):649-61

162. Hong L, Luo S, Li J. Association of dyslipidemia with vasospastic angina. *Chin Med J (Engl)*. 2014; 127(7):1370-6.
163. Nakagomi A, Saiki Y, Kosugi M, Kohashi K, Yoshikawa Y, Yamane Y, Kodani E, Kusama Y, Atarashi H, Mizuno K. Effect of insulin resistance associated with compensatory hyperinsulinemia on the long-term prognosis in patients with vasospastic angina. *Int J Cardiol*. 2013 Sep 1; 167(5):2222-7
164. Kusama Y, Kodani E, Nakagomi A, Otsuka T, Atarashi H, Kishida H, Mizuno K. Variant angina and coronary artery spasm: the clinical spectrum, pathophysiology, and management. *J Nippon Med Sch*. 2011; 78(1):4-12.
165. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92:657-71.
166. Davies MJ, Woolf N, Robertson WB. Pathology of acute myocardial infarction with particular reference to occlusive coronary thrombi. *Br Heart J* 1976; 38:659-64.
167. Falk E. Plaque rupture with severe preexisting stenosis precipitating coronary thrombosis: characteristic of coronary atherosclerotic plaque underlying fatal occlusive thrombi. *Br Heart J* 1983; 50:127-34.
168. Marshall JC, Waxman HL, Sauerwein A, et al. Frequency of low grade residual stenosis after thrombolytic therapy during acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990; 66:773-78.
169. Topol EJ. Toward a new frontier in myocardial reperfusion therapy. Emerging platelet preeminence. *Circulation* 1998; 97:211-18.
170. ACC/AHA Guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: Executive summary and recommendations. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on management of patients with unstable angina). *Circulation* 2000; 102: 1193-1209.
171. De Wood MA, Stiffer WF, Simpson CS, et al. Coronary angiographic findings soon after non-Q wave myocardial infarction. *NEJM* 1986; 315:417-23.
172. Beers M., Berkow R. Merck – Εγχειρίδιο Γηριατρικής. Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, Δεκέμβριος 2005.
173. Reiner Z., Catapano A.L., De Backer G., Graham I., Taskinen M.R., Wiklund O., & Erdine S. European Association for Cardiovascular Prevention Rehabilitation. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidemias the Task Force for the Management of Dyslipidemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*, 2011; 32(14), 1769- 818.

174. Bartnik M, Malmberg K, Norhammar A, Tenerz A, Ohrvik J, Ryden L. Newly detected abnormal glucose tolerance: an important predictor of long-term outcome after myocardial infarction. *Eur Heart J* 2004; 25:1990 – 1997.
175. Wannamethee S.G., Shaper A.G., Whincup P.H., Lennon L., & Sattar N. Impact of diabetes on cardiovascular disease risk and all-cause mortality in older men: influence of age at onset, diabetes duration, and established and novel risk factors. *Archives of internal medicine*, 2011; 171(5), 404-410.
176. Kim HS, Lee MM, Oh BH, Song JM, Park SK, Yoo KY, Park YB, Choi YS, Lee YW. Variant angina is not associated with angiotensin I converting enzyme gene polymorphism but rather with smoking. *Coron Artery Dis.* 1999 Jun;10(4):227-33
177. Cepeda-Valery B, Chaudhry K, Slipczuk L, Pressman GS, Figueredo VM, Lavie CJ, Morris DL, Romero-Corral A. Association between obesity and severity of coronary artery disease at the time of acute myocardial infarction: another piece of the puzzle in the "obesity paradox". *Int J Cardiol.* 2014 Sep; 176(1):247-9.
178. Lin GM, Li YH, Jaiteh LE, Han CL. The obesity paradox of mortality in patients with coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol.* 2013 Jul 31; 167(2):597.
179. Κρεμαστινός Δ. Καρδιολογία: Εξελίξεις στην Καρδιολογία. Έκδοση Β'. Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης. Αθήνα, 2009
180. Sun Y, Yu X, Zhi Y, Geng S, Li H, Liu T, Xu K, Chen L, Wu C, Qi G. A cross-sectional analysis of the relationship between uric acid and coronary atherosclerosis in patients with suspected coronary artery disease in China. *BMC Cardiovasc Disord.* 2014 Aug 16;14:101.
181. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) \* Developed with the special contribution of the European Association ESC Guidelines for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2012; 33:1635–1701.
182. Gkaliagkousi E, Gavriilaki E, Doumas M, Petidis K, Aslanidis S, Stella D. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: pathogenesis, diagnosis, and management. *J Clin Rheumatol.* 2012 Dec;18(8):422-30.



183. Liu M, Li XC, Lu L, Cao Y, Sun RR, Chen S, Zhang PY. Cardiovascular disease and its relationship with chronic kidney disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014 Oct; 18(19):2918-26.
184. Vlachopoulos C1, Pietri P, Aznaouridis K, Vyssoulis G, Vasiliadou C, Bratsas A, Tousoulis D, Xaplanteris P, Stefanadi E, Stefanadis C. Relationship of fibrinogen with arterial stiffness and wave reflections. *J Hypertens.* 2007 Oct; 25(10):2110-6.
185. Kumakura H, Fujita K, Kanai H, Araki Y, Hojo Y, Kasama S, Iwasaki T, Ichikawa S, Nakashima K, Minami K. High-sensitivity C-reactive Protein, Lipoprotein(a) and Homocysteine are Risk Factors for Coronary Artery Disease in Japanese Patients with Peripheral Arterial Disease. *J Atheroscler Thromb.* 2015; 22(4):344-54.
186. Clarke R, Halsey J, Lewington S, et al. Effects of Lowering Homocysteine Levels With B Vitamins on Cardiovascular Disease, Cancer, and Cause-Specific Mortality: Meta-analysis of 8 Randomized Trials Involving 37 485 Individuals. *Arch Intern Med.* 2010; 170(18):1622–1631.
187. Taqueti VR, Di Carli MF.. Coronary microvascular disease pathogenic mechanisms and therapeutic options: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 72: 2625–2641.
188. Virdis A, Savoia C, Grassi G, Lembo G, Vecchione C, Seravalle G, et al. Evaluation of microvascular structure in humans: a 'state-of-the-art' document of the Working Group on Macrovascular and Microvascular Alterations of the Italian Society of Arterial Hypertension. *J Hypertens.* 2014;32(11):2120–2129.
189. Spaide RF, Fujimoto JG, Waheed NK, Sadda SR, Staurengi G. Optical coherence tomography angiography. *Prog Retin Eye Res.* 2018 May;64:1-55.
190. Dhirachaikulpanich D, Chanthongdee K, Zheng Y, Beare NAV. A systematic review of OCT and OCT angiography in retinal vasculitis. *J Ophthalmic Inflamm Infect.* 2023 Jan 30;13(1):1.
191. Miguel A, Silva A, Barbosa-Breda J, Azevedo L, Abdulrahman A, Hereth E, Abegão Pinto L, Lachkar Y, Stalmans I. OCT-angiography detects longitudinal microvascular changes in glaucoma: a systematic review. *Br J Ophthalmol.* 2022 May;106(5):667-675.
192. Namvar E, Ahmadieh H, Maleki A, Nowroozzadeh MH. Sensitivity and specificity of optical coherence tomography angiography for diagnosis and classification of diabetic retinopathy; a systematic review and meta-analysis. *Eur J Ophthalmol.* 2023 Nov;33(6):2068-2078.

193. Ho S, Ly A, Ohno-Matsui K, Kalloniatis M, Doig GS. Diagnostic accuracy of OCTA and OCT for myopic choroidal neovascularisation: a systematic review and meta-analysis. *Eye (Lond)*. 2023 Jan;37(1):21-29.
194. Alan G, Guenancia C, Arnould L, et al. Retinal vascular density as a novel biomarker of acute renal injury after acute coronary syndrome. *Sci Rep*. 2019; 9: 8060.
195. Yeung L, Wu IW, Sun CC, et al. Early retinal microvascular abnormalities in patients with chronic kidney disease. *Microcirculation*. 2019; 26: e12555.
196. Lin HT, Zheng CM, Wu YC, Chang YH, Chen JT, Liang CM, Chang TJ, Zheng JQ, Tai MC, Lin YF. Diabetic Retinopathy as a Risk Factor for Chronic Kidney Disease Progression: A Multicenter Case-Control Study in Taiwan. *Nutrients*. 2019 Feb 27;11(3):509.
197. Park HC, Lee YK, Cho A, Han CH, Noh JW, Shin YJ, Bae SH, Kim H. Diabetic retinopathy is a prognostic factor for progression of chronic kidney disease in the patients with type 2 diabetes mellitus. *PLoS One*. 2019 Jul 29;14(7):e0220506.
198. Chua J, Chin CWL, Hong J, Chee ML, Le TT, Ting DSW, Wong TY, Schmetterer L. Impact of hypertension on retinal capillary microvasculature using optical coherence tomographic angiography. *J Hypertens*. 2019 Mar;37(3):572-580.
199. Chua J, Chin CWL, Tan B, Wong SH, Devarajan K, Le TT, Ang M, Wong TY, Schmetterer L. Impact of systemic vascular risk factors on the choriocapillaris using optical coherence tomography angiography in patients with systemic hypertension. *Sci Rep*. 2019 Apr 9;9(1):5819.
200. Polak K, Polska E, Luksch A, Dorner G, Fuchsjäger-Mayrl G, Findl O, Eichler HG, Wolzt M, Schmetterer L. Choroidal blood flow and arterial blood pressure. *Eye (Lond)*. 2003 Jan;17(1):84-8.
201. Spaide RF. Choriocapillaris Flow Features Follow a Power Law Distribution: Implications for Characterization and Mechanisms of Disease Progression. *Am J Ophthalmol*. 2016 Oct;170:58-67.
202. Wong TY, Rosamond W, Chang PP, Couper DJ, Sharrett AR, Hubbard LD, Folsom AR, Klein R. Retinopathy and risk of congestive heart failure. *JAMA*. 2005 Jan 5;293(1):63-9.
203. Rakusiewicz K, Kanigowska K, Hautz W, Ziólkowska L. The Impact of Chronic Heart Failure on Retinal Vessel Density Assessed by Optical Coherence Tomography Angiography in Children with Dilated Cardiomyopathy. *J Clin Med*. 2021 Jun 16;10(12):2659.

204. Nägele MP, Barthelmes J, Ludovici V, Cantatore S, von Eckardstein A, Enseleit F, Lüscher TF, Ruschitzka F, Sudano I, Flammer AJ. Retinal microvascular dysfunction in heart failure. *Eur Heart J*. 2018 Jan 1;39(1):47-56.
205. Courtie EF, Kale AU, Hui BTK, Liu X, Capewell NI, Bishop JRB, Whitehouse T, Veenith T, Logan A, Denniston AK, et al. Stability of OCT and OCTA in the Intensive Therapy Unit Setting. *Diagnostics*. 2021; 11(8):1516.
206. Hannappe M-A, Arnould L, Méloux A, et al.. Vascular density with optical coherence tomography angiography and systemic biomarkers in low and high cardiovascular risk patients. *Sci Rep*. 2020; 10: 16718.
207. Perelshtein Brezinov O, Klempfner R, Zekry SB, Goldenberg I, Kuperstein R. Prognostic value of ejection fraction in patients admitted with acute coronary syndrome: A real world study. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Mar;96(9):e6226.
208. Stolfo D, Cinquetti M, Merlo M, Santangelo S, Barbati G, Alonge M, Vitrella G, Rakar S, Salvi A, Perkan A, Sinagra G. ST-elevation myocardial infarction with reduced left ventricular ejection fraction: Insights into persisting left ventricular dysfunction. A pPCI-registry analysis. *Int J Cardiol*. 2016 Jul 15;215:340-5.
209. Delaey C, Van De Voorde J. Regulatory mechanisms in the retinal and choroidal circulation. *Ophthalmic Res*. 2000 Nov-Dec;32(6):249-56.
210. Delaey C, Van De Voorde J.. Regulatory mechanisms in the retinal and choroidal circulation. *Ophthalmic Res*. 2000; 32: 249–256.
211. Luksch A, Polska E, Imhof A, Schering J, Fuchsjäger-Mayrl G, Wolzt M, Schmetterer L. Role of NO in choroidal blood flow regulation during isometric exercise in healthy humans. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003 Feb;44(2):734-9.
212. Schmidl D, Boltz A, Kaya S, Werkmeister R, Dragostinoff N, Lasta M, Polska E, Garhöfer G, Schmetterer L. Comparison of choroidal and optic nerve head blood flow regulation during changes in ocular perfusion pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012 Jul 1;53(8):4337-46.
213. Schmidl D, Schmetterer L, Witkowska KJ, Rauch A, Werkmeister RM, Garhöfer G, Popa-Cherecheanu A. Factors Associated With Choroidal Blood Flow Regulation in Healthy Young Subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016 Oct 1;57(13):5705-5713.
214. Arnould L, Guenancia C, Azemar A, Alan G, Pitois S, Bichat F, Zeller M, Gabrielle PH, Bron AM, Creuzot-Garcher C, Cottin Y. The EYE-MI Pilot Study: A Prospective Acute Coronary Syndrome Cohort Evaluated With Retinal Optical Coherence Tomography Angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018 Aug 1;59(10):4299-4306.

215. Altinkaynak H, Kara N, Sayın N, Güneş H, Avşar S, Yazıcı AT. Subfoveal choroidal thickness in patients with chronic heart failure analyzed by spectral-domain optical coherence tomography. *Curr Eye Res.* 2014 Nov;39(11):1123-8.
216. Almeida-Freitas DB, Meira-Freitas D, Melo LA Jr, Paranhos A Jr, Iared W, Ajzen S. Color Doppler imaging of the ophthalmic artery in patients with chronic heart failure. *Arq Bras Oftalmol.* 2011 Sep-Oct;74(5):326-9.
217. Arnould L, Guenancia C, Gabrielle PH, Pitois S, Baudin F, Pommier T, Zeller M, Bron AM, Creuzot-Garcher C, Cottin Y. Influence of cardiac hemodynamic variables on retinal vessel density measurement on optical coherence tomography angiography in patients with myocardial infarction. *J Fr Ophthalmol.* 2020 Mar;43(3):216-221.
218. Wang J, Jiang J, Zhang Y, Qian YW, Zhang JF, Wang ZL. Retinal and choroidal vascular changes in coronary heart disease: an optical coherence tomography angiography study. *Biomed Opt Express.* 2019 Mar 4;10(4):1532-1544.
219. Chua J, Le TT, Sim YC, Chye HY, Tan B, Yao X, Wong D, Ang BWY, Toh DF, Lim H, Bryant JA, Wong TY, Chin CWL, Schmetterer L. Relationship of Quantitative Retinal Capillary Network and Myocardial Remodeling in Systemic Hypertension. *J Am Heart Assoc.* 2022 Mar 15;11(6):e024226.
220. Sousa DC, Leal I, Moreira S, et al... Optical coherence tomography angiography study of the retinal vascular plexuses in type 1 diabetes without retinopathy. *Eye (Lond).* 2020; 34: 307–311.
221. Chen YJ, Khouri AS, Zarbin MA, Szirth BC.. Early retinal microvascular abnormalities in young adults with type 1 diabetes mellitus without clinically evident diabetic retinopathy. *Retina.* 2021; 41: 1478–1486.
222. Rosen RB, Andrade Romo JS, Krawitz BD, Mo S, Fawzi AA, Linderman RE, Carroll J, Pinhas A, Chui TYP. Earliest Evidence of Preclinical Diabetic Retinopathy Revealed Using Optical Coherence Tomography Angiography Perfused Capillary Density. *Am J Ophthalmol.* 2019 Jul;203:103-115.
223. Li T, Jia Y, Wang S, Wang A, Gao L, Yang C, Zou H. Retinal Microvascular Abnormalities in Children with Type 1 Diabetes Mellitus Without Visual Impairment or Diabetic Retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2019 Mar 1;60(4):990-998.
224. Mastropasqua R, Toto L, Mastropasqua A, Aloia R, De Nicola C, Mattei PA, Di Marzio G, Di Nicola M, Di Antonio L. Foveal avascular zone area and parafoveal vessel density measurements in different stages of diabetic retinopathy by optical coherence tomography angiography. *Int J Ophthalmol.* 2017 Oct 18;10(10):1545-1551.

225. Zhu TP, Li EH, Li JY, Dai XZ, Zhang HN, Chen BB, Ye PP, Su ZA, Ye J. Comparison of projection-resolved optical coherence tomography angiography-based metrics for the early detection of retinal microvascular impairments in diabetes mellitus. *Retina*. 2020 Sep;40(9):1783-1792.
226. Niccoli G, Scalone G, Lerman A, Crea F. Coronary microvascular obstruction in acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2016 Apr 1;37(13):1024-33.
227. Arnould L, Guenancia C, Bourredjem A, Binquet C, Gabrielle PH, Eid P, Baudin F, Kawasaki R, Cottin Y, Creuzot-Garcher C, Jacquir S. Prediction of Cardiovascular Parameters With Supervised Machine Learning From Singapore "I" Vessel Assessment and OCT-Angiography: A Pilot Study. *Transl Vis Sci Technol*. 2021 Nov 1;10(13):20.
228. Kallikazaros I, Tsioufis C, Sideris S, Stefanadis C, Toutouzas P.. Carotid artery disease as a marker for the presence of severe coronary artery disease in patients evaluated for chest pain. *Stroke*. 1999; 30: 1002–1007.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

### Εισαγωγή

Η οπτική τομογραφία συνοχής (OCTA) προσφέρει μια λεπτομερή εικόνα της τριχοειδούς κυκλοφορίας του αμφιβληστροειδούς. Στόχος της παρούσας μελέτης αποτελεί η διερεύνηση της μορφολογικής και λειτουργικής συσχέτισης μεταξύ των μικροαγγειακών αλλαγών του αμφιβληστροειδούς και της μικροαγγειακής στεφανιαίας κυκλοφορίας σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου (στεφανιαία νόσο - CHD) με ανάσπαση του ST (STEMI), με χρήση της οπτικής τομογραφίας συνοχής – αγγειογραφίας (Optical Coherence Tomography – Angiography / OCT-A).

### Υλικό και Μέθοδος

Συνολικά εγγράφηκαν και απεικονίστηκαν 330 οφθαλμοί από 165 συμμετέχοντες (88 ασθενείς και 77 μάρτυρες). Η αγγειακή πυκνότητα του επιπολής τριχοειδικού πλέγματος (SCP) και του εν τω βάθει τριχοειδικού πλέγματος (DCP) μετρήθηκε στην κεντρική (1mm) και περιφερική (1-3mm) περιοχή, στην ανάγεια ζώνη του κεντρικού βοθρίου (FAZ) και στη χοριοτριχοειδή στιβάδα (3mm). Οι παράμετροι αυτοί στη συνέχεια συσχετίστηκαν με το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (LVEF) και τον αριθμό των προσβεβλημένων στεφανιαίων αρτηριών.

### Αποτελέσματα

Οι μειωμένες αγγειακές πυκνότητες στο SCP, στο DCP και στη χοριοτριχοειδή στιβάδα, συσχετίστηκαν θετικά με τις τιμές του LVEF ( $P = 0,006$ ,  $P = 0,026$  και  $P = 0,002$ , αντίστοιχα). Δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της κεντρικής περιοχής του SCP και του DCP ή της περιοχής της FAZ. Σχετικά με τον αριθμό των προσβεβλημένων αγγείων, παρατηρήθηκαν σημαντικές αρνητικές συσχετίσεις για τις αγγειακές πυκνότητες των κεντρικών περιοχών του SCP και του DCP ( $P < 0,001$  και  $P < 0,001$ , αντίστοιχα), καθώς επίσης και για την αγγειακή πυκνότητα της περιφερικής περιοχής του SCP ( $P = 0,009$ ).

### Συμπεράσματα

Οι OCTA αγγειακοί δείκτες συσχετίζονται σημαντικά με μορφολογικές και λειτουργικές παραμέτρους σε ασθενείς με STEMI. Η αγγειακή πυκνότητα του SCP φαίνεται ιδιαίτερα, να είναι ένας πολλά υποσχόμενος βιοδείκτης για την έκταση τόσο της μακροαγγειακής βλάβης η οποία σχετίζεται με τον αριθμό των προσβεβλημένων στεφανιαίων

αρτηριών, όσο και της μικροαγγειακής βλάβης όπως αυτή αντικατοπτρίζεται στη μειωμένη τιμή του LVEF κατά την εισαγωγή.

## ABSTRACT

### Purpose

Optical coherence tomography angiography (OCTA) offers a detailed view of the retinal capillary circulation. Our study aimed to investigate the morphological and functional correlation between microvascular retinal changes in optical coherence tomography angiography (OCTA) and the microvascular coronary circulation in patients with ST elevation myocardial infarction (STEMI) coronary heart disease (CHD).

### Methods

A total of 330 eyes from 165 participants (88 cases and 77 controls) were enrolled and imaged. Superficial capillary plexus (SCP) and deep capillary plexus (DCP) vascular density was measured in the central (1 mm) and perifoveal (1–3 mm) areas and in the superficial foveal avascular zone (FAZ) and choriocapillaris (3 mm). These parameters were then correlated to the left ventricular ejection fraction (LVEF), and the number of affected coronary arteries.

### Results

Decreased vessel densities in the SCP and DCP and choriocapillaris were positively correlated to the LVEF values ( $P = 0.006$ ,  $P = 0.026$ , and  $P = 0.002$ , respectively). No statistically significant correlation between the SCP and DCP central area or FAZ area was found. Regarding the number of affected vessels, significant negative correlations were revealed for the SCP and DCP central vessel densities ( $P < 0.001$  and  $P < 0.001$ , respectively) and the SCP perifoveal vascular density ( $P = 0.009$ ).

### Conclusions

OCTA vascular indices are significantly correlated with morphological and functional parameters in patients with STEMI CHD. SCP vascular density especially seems to be a promising biomarker for the extent of both macrovascular damage (number of affected coronary arteries) and microvascular damage, as mirrored in the decreased LVEF at admission.



## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ**

# Correlation Between Coronary and Retinal Microangiopathy in Patients With STEMI

Anna-Maria Sideri<sup>1</sup> Menelaos Kanakis<sup>2</sup> Andreas Katsimpris<sup>1</sup>  
 Aristotelis Karamaounas<sup>1</sup> Dimitrios Brouzas<sup>1</sup> Petros Petrou<sup>1</sup>  
 Evangelia Papakonstaninou<sup>1</sup> Konstantinos Droutsas<sup>1</sup> Stylianos Kandarakis<sup>1</sup>  
 Georgios Giannopoulos<sup>3</sup> and Ilias Georgalas<sup>1</sup>

<sup>1</sup> School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, 1st University Eye Clinic, G. Gennimatas General Hospital of Athens, Athens, Greece

<sup>2</sup> School of Medicine, University of Patras, University Eye Clinic, Rion University Hospital, Patras, Greece

<sup>3</sup> 3rd Department of Cardiology, School of Medicine, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece

**Correspondence:** Ilias Georgalas, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, 1st University Eye Clinic, G. Gennimatas General Hospital, 154 Mesogeion ave., Athens 115 27, Greece.  
 e-mail: [igeorgalas@yahoo.com](mailto:igeorgalas@yahoo.com)

**Received:** March 17, 2022

**Accepted:** January 6, 2023

**Published:** May 5, 2023

**Keywords:** OCTA; STEMI; coronary heart disease; coronary microangiopathy; biomarker

**Citation:** Sideri AM, Kanakis M, Katsimpris A, Karamaounas A, Brouzas D, Petrou P, Papakonstaninou E, Droutsas K, Kandarakis S, Giannopoulos G, Georgalas I. Correlation between coronary and retinal microangiopathy in patients with STEMI. *Transl Vis Sci Technol.* 2023;12(5):8, <https://doi.org/10.1167/tvst.12.5.8>

**Purpose:** To investigate the morphological and functional correlation between microvascular retinal changes in optical coherence tomography angiography (OCTA) and the microvascular coronary circulation in patients with ST elevation myocardial infarction (STEMI) coronary heart disease (CHD).

**Methods:** A total of 330 eyes from 165 participants (88 cases and 77 controls) were enrolled and imaged. Superficial capillary plexus (SCP) and deep capillary plexus (DCP) vascular density was measured in the central (1 mm) and perifoveal (1–3 mm) areas and in the superficial foveal avascular zone (FAZ) and choriocapillaris (3 mm). These parameters were then correlated to the left ventricular ejection fraction (LVEF), and the number of affected coronary arteries.

**Results:** Decreased vessel densities in the SCP and DCP and choriocapillaris were positively correlated to the LVEF values ( $r = 0.006$ ,  $r = 0.026$ , and  $r = 0.002$ , respectively). No statistically significant correlation between the SCP and DCP central area or FAZ area was found. Regarding the number of affected vessels, significant negative correlations were revealed for the SCP and DCP central vessel densities ( $r < 0.001$  and  $r < 0.001$ , respectively) and the SCP perifoveal vascular density ( $r = 0.009$ ).

**Conclusions:** OCTA vascular indices are significantly correlated with morphological and functional parameters in patients with STEMI CHD. SCP vascular density especially seems to be a promising biomarker for the extent of both macrovascular damage (number of affected coronary arteries) and microvascular damage, as mirrored in the decreased LVEF at admission.

**Translational Relevance:** OCTA vascular indices offer a valuable insight into the microvascular status of coronary circulation.

## Introduction

Coronary heart disease (CHD) is a significant and growing cause of morbidity and mortality worldwide, despite the progress made regarding diagnosis and treatment. The disease can either present as a progressive and gradually debilitating form or emerge suddenly

without prodromal symptoms as an acute coronary syndrome. ST segment elevation myocardial infarction (STEMI), or transmural infarct, represents about one third of the total cases. Known risk factors include hypertension, diabetes mellitus, hypercholesterolemia, and smoking.<sup>1</sup>

CHD has both a macrovascular and a microvascular component that contribute to the disease



pathophysiological changes.<sup>2</sup> Despite the increasing interest in the role of microvascular damage in CHD, procedures available to cardiologists for the direct depiction of cardiac microcirculation are invasive, expensive, time consuming, operator dependent, and not readily available.<sup>3</sup> The complex problem of risk stratification could probably be addressed indirectly through the study of retinal microcirculation.

In the past, funduscopy has provided evidence toward the correlation of retinal macrovascular changes and CHD.<sup>4,5</sup> Today, the advent of optical coherence tomography angiography (OCTA) offers a detailed view of the retinal capillary circulation. Although a relationship between retinal capillary function and coronary microcirculation seems probable, current published evidence in the field is scarce. In this context, our study aimed to investigate the correlation between coronary and retinal microangiopathy as depicted in OCTA in patients with STEMI and subsequently the potential of OCTA vascular indices as CHD biomarkers.

## Methods

The study was designed as a prospective cross-sectional study and was conducted from October 2019 to September 2021 in the Cardiology Intensive Care Unit of G. Gennimatas General Hospital on patients with STEMI. The study was conducted in accordance with the tenets of the Declaration of Helsinki and local regulations. All participants signed an informed consent document. Our study was approved by our institutional review board and the local ethics committee (protocol no. 1819004358).

Eligible hemodynamically stable patients were transferred under cardiologic supervision to the University Eye Clinic within the hospital. Patients were then subjected to OCTA to image the superficial capillary plexus (SCP) and deep capillary plexus (DCP), as well as choroidal circulation, and underwent ophthalmologic examinations (slit-lamp, including funduscopy and refraction). Exclusion criteria were previous retinal vascular disease of any kind (e.g., degenerative macular disease, diabetic retinopathy or maculopathy, retinal vascular occlusion), history of ocular inflammation or trauma, intraocular hypertension or glaucoma, history of vitrectomy, presence of epiretinal membrane or macular hole, refractive error  $\geq \pm 3$  diopters. Eye conditions reported by the participants were confirmed during the ophthalmologic examination (e.g., previous ocular surgery, macular degeneration). Newly discovered conditions during

the examination were documented and evaluated according to the exclusion criteria.

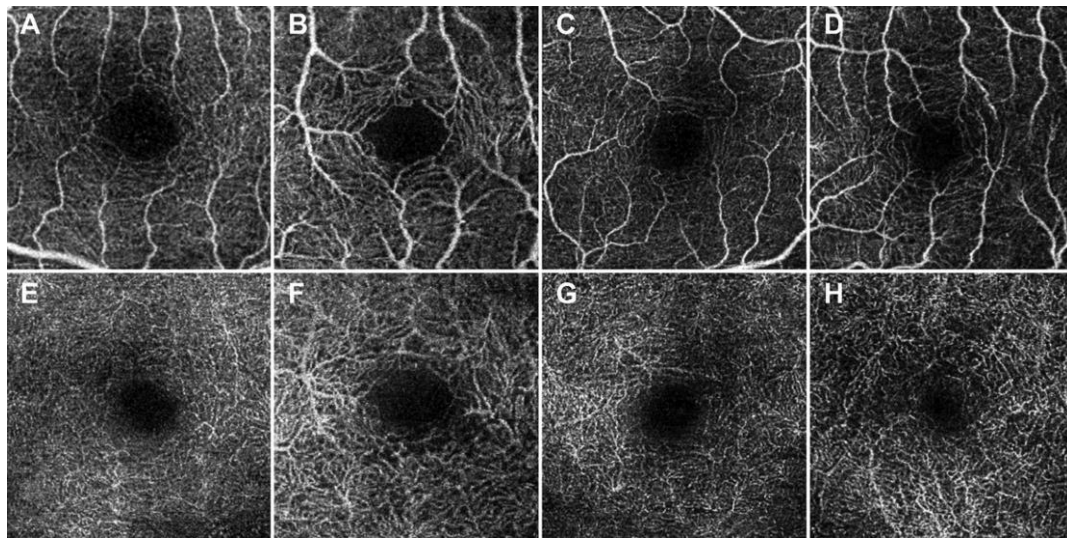
A control group consisted of consecutive healthy individuals (i.e., without clinically manifest coronary artery disease and over the age of 30 years to match the age range of the STEMI cases) who were visiting the Ophthalmology Department outpatient clinic for reasons unrelated to the exclusion criteria (e.g., refraction).

The presence of coronary artery stenosis and the number of affected branches were calculated according to the standard definition of angiographically significant heart disease of at least 50% severity in a major coronary artery or a major branch (at least 2 mm in diameter).

All patients were subjected to revascularization procedures within the first 24 hours. OCTA was performed after revascularization using the DRI OCT Triton Swept Source Optical Coherence Tomograph (Topcon, Tokyo, Japan). The machine acquires 100,000 A-scans per second with transverse and axial resolutions of 20  $\mu\text{m}$  and 7  $\mu\text{m}$ , respectively, by utilizing a laser with a central wavelength of 1050 nm. Each OCTA B-scan is 3  $\times$  3 mm, centered on the fovea, and consists of 320 clusters of four B-scans. All cases were examined within the first 2 days from admission and under tropicamide 0.5%–induced mydriasis. A 3  $\times$  3-mm macular scan was obtained for both eyes of each patient. Only images without artifacts and with scan quality over 40 (OCTA scan quality 71.13  $\pm$  14.9 vs. 74.35  $\pm$  35 in controls and cases, respectively;  $P = 0.17$ ) were included in the study.

The vascular plexus segmentation and artifact reduction were generated by a native automated layer segmentation algorithm (IMAGeNet 6 version 1.14). The quality of the segmentation and the presence of projection, banding, or motion artifacts were also checked manually by two authors (E.K., A.S.); in cases of disagreement, a third author (I.G.) made the final decision. Vascular indices recorded included the foveal avascular zone (FAZ) size and the vascular densities of the SCP and DCP, as well as the choriocapillaris (CC) layer. The native OCTA software was utilized for the study measurements. For segmentation, the native 1-mm central sector was adopted, and the perimacular area was handled as a whole (circular ring ranging from 1–3 mm). OCTA 3  $\times$  3-mm images of the SCPs and DCPs in controls and cases with different numbers of coronary vessels involved are presented in [Figure 1](#).

The rationale behind the option not to adopt the classic four Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (EDTRS) sectors was that, although the effect on the capillary network should be by nature equal in the four quadrants, random variability could



**Figure 1.** A–D) OCTA  $3 \times 3$  mm images of the SCP and FAZ from a control participant (A), a patient with STEMI with one affected vessel (B), a patient with STEMI with two affected vessels (C), and a patient with STEMI with three affected vessels (D). E–H) Corresponding OCTA images of the DCPs of the same patients: the control participant (E) and the patients with STEMI with one, two, or three affected vessels, respectively (F–H).

otherwise obscure valid results. Thus, averaging the vascular density in the four quadrants seemed prudent. Vascular density was measured as vascular length per unit of area ( $\text{mm}/\text{mm}^2$ ; i.e.,  $\text{mm}^{-1}$ ). For the CC layer, the analysis was performed on the whole 3-mm area, as the CC layer has a homogeneous structure and uniform appearance in OCTA irrespective of the area under consideration. Furthermore, the ETDRS sectorial approach was created on the basis of the superficial retinal vasculature, as no accurate depiction of the DCP, SCP, and CC was available at the time.

Also recorded were patient demographic data, medications (beta-blockers, calcium channel blockers, aspirin, statins, angiotensin-converting enzyme [ACE] inhibitors/angiotensin receptor blockers [ARBs], or anticoagulants), ancillary tests (hematocrit, high-density lipoprotein [HDL]/low-density lipoprotein [LDL], blood glucose, and creatinine), and cardiovascular parameters such as type of STEMI, occluded artery localization, and left ventricular ejection fraction (LVEF). Excel (Microsoft, Redmond, WA) was utilized to collect the data, and statistical calculations were performed using R 3.5.1 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Power analysis and sample size calculations (prior to the recruitment of the participants) were conducted using an independent-sample *t*-test aimed at detecting a difference of  $2 \text{ mm}^{-1}$  in vessel density between the two groups. Assuming a standard deviation of 5 in vessel

density (based on previous studies), at least 63 patients in each study group would be required to detect a difference in OCTA metrics of 2 with 0.80 power.

Descriptive statistics of the study population were reported using percentage values for categorical variables and mean  $\pm$  standard deviation for continuous variables. Because OCTA parameters from both eyes of participants were assessed, we used linear mixed-model analysis with a random intercept on the individual level to calculate the relationship between OCTA metrics and myocardial infarction. By using mixed-model analysis, we adjusted for the relationship between the OCTA metrics of different eyes from the same individuals. *P* values less than 0.05 were considered statistically significant.

## Results

A total of 330 eyes from 165 participants (88 cases and 77 controls) were enrolled and imaged. The demographic and clinical characteristics of both patients and controls are presented in Table 1. The two groups were similar in age ( $P = 0.72$ ), but there were more females in the control group ( $P = 0.02$ ). There were also significant differences between the STEMI and control groups regarding smoking habits ( $P < 0.01$ ), dyslipidemia ( $P < 0.01$ ), treatment

**Table 1.** Demographic and Clinical Characteristics

Parameter	MI Cases ( <i>n</i> = 88)	Controls ( <i>n</i> = 77)	
<b>Demographics</b>			
Age (y), mean ± SD (range)	55.9 ± 13.7 (30.0–89.0)	56.6 ± 13.05 (31.0–87.0)	0.72
Sex (M/F), <i>n</i> ( )	83 (94)/5 (6)	64 (83)/13(17)	<b>0.02</b>
Smoking, <i>n</i> ( )	26 (30)	12 (16)	<b>0.01</b>
Dyslipidemia, <i>n</i> ( )	40 (45)	8 (10)	<b>0.01</b>
Diabetes, <i>n</i> ( )	72 (82)	0	<b>0.01</b>
Hypertension, <i>n</i> ( )	28 (31)	0	<b>0.01</b>
Family history of CHD, <i>n</i> ( )	47 (53)	0	<b>0.01</b>
<b>Medications, <i>n</i> ( )</b>			
Beta-blockers	61 (69)	0	<b>0.01</b>
Calcium channel blockers	11 (12)	0	<b>0.01</b>
Aspirin	56 (64)	0	<b>0.01</b>
Statins	36 (41)	6 (8)	<b>0.01</b>
ACE inhibitors/ARBs	27 (31)	0	<b>0.01</b>
Anticoagulants	11 (12)	0	<b>0.01</b>
<b>Ancillary tests, mean ± SD (range)</b>			
Creatinine	0.89 ± 0.18 (0.60–1.40)	—	—
Blood glucose	116.7 ± 28.3 (71.0–196.0)	—	—
HDL	38.7 ± 5.5 (30.0–50.0)	—	—
LDL	104.1 ± 26.6 (54.0–164.0)	—	—
Hematocrit	44.6 ± 4.2 (36.8–50.2)	—	—

Text in bold denotes statistically significant values.

with statins ( $P < 0.01$ ), and incidence of diabetes mellitus ( $P < 0.01$ ), as well as the presence of a family history of CHD ( $P < 0.01$ ). Among the STEMI cases, a significant portion were under antihypertensive medication. More specifically, 61 received beta-blockers (69), 11 received calcium channel blockers (12), and 21 received ACE inhibitors/ARBs (31). Also among the STEMI group, 11 were on anticoagulant therapy (12) and 56 were receiving aspirin (64). Ancillary tests at admission for the STEMI cases are also presented in Table 1.

Clinical characteristics of the patients with STEMI are presented in Table 2. The mean LVEF was  $46.02 \pm 8.89$ . As for the localization of the STEMI, 40 were anterior (45), 44 were inferior (50), and four were lateral (5). The number of patients per number of affected coronary vessels is also presented in Table 2.

The majority of patients (46 patients, 53%) had one-vessel disease, with the left anterior descending (LAD) artery being affected in 21 of them and the right coronary artery (RCA) in another 21. Four patients had significant coronary disease in a major branch (diagonal/acute marginal/ramus intermedius). Twenty patients had two-vessel disease; in 15 of them, the LAD artery and RCA were affected. Finally, 22 patients had angiographic involvement of all three major coronary arteries (25%).

**Table 2.** Clinical Characteristics of STEMI Cases at Admission

Clinical Characteristics	MI Cases ( <i>n</i> = 88)
LVEF severity indices ( ), mean ± SD	46.02 ± 8.89
Type of STEMI, <i>n</i> ( )	
Anterior	40 (45)
Inferior	44 (50)
Lateral	4 (5)
Coronary arteries involved, <i>n</i> ( )	
One artery	46 (53)
LAD	21 (24)
RCA	21 (24)
Intermediate and diagonal branch	4 (5)
Two arteries	20 (23)
LAD/LCX	5 (6)
RCA/LAD	15 (17)
Three arteries	22 (25)
LAD/LCX/RCA	14 (16)
RCA/LAD/LCX	8 (9)

The mean number of arteries involved was  $1.78 \pm 0.82$  (1–3). LCX, left circumflex.

**Table 3.** Association Estimates of OCTA Parameters With LVEF at Admission<sup>a</sup>

Vascular Layer	Median (Min–Max)	$\beta$ Coefficients (95 CI)	
SCP			
Perifoveal	47.12 (41.36–54.08)	<b>0.06 0.02 to 0.10</b>	<b>0.006</b>
Central	18.52 (10.93–30.02)	0.00 (–0.10 to 0.10)	0.958
DCP			
Perifoveal	57.40 (48.17–66.19)	<b>0.10 0.01 to 0.18</b>	<b>0.026</b>
Central	18.54 (8.14–26.37)	–0.01 (–0.09 to 0.07)	0.798
CC	68.54 (46.65–79.43)	<b>0.28 0.11 to 0.45</b>	<b>0.002</b>
FAZ	282.30 (51.44–438.54)	0.35 (–1.67 to 2.36)	0.740

Text in bold denotes statistically significant values.

<sup>a</sup>Estimates in bold are statistically significant and are derived from mixed-model analyses of cases with STEMI adjusted for age, sex, smoking, and dyslipidemia with a random intercept on the individual level.

The association estimates of the OCTA vascular density measurements with LVEF at hospital admission in patients with STEMI are presented in Table 3. Regarding the perifoveal area of SCP, the vessel density was 47.12 mm<sup>–1</sup> (range, 41.36–54.08), and there was a statistically significant ( $P = 0.006$ ) correlation with the LVEF ( $\beta$  coefficient = 0.06; 95 CI, 0.02–0.10). The same was true for the perifoveal area of the DCP, for which the density was 57.40 mm<sup>–1</sup> (range, 48.17–66.19), and there was a statistically significant ( $P = 0.026$ ) correlation with the LVEF ( $\beta$  coefficient = 0.10; 95 CI, 0.01–0.18). Analysis of the CC layer revealed a vascular density of 68.54 mm<sup>–1</sup> (range, 46.65–79.43), and there was a statistically significant ( $P = 0.002$ ) correlation with the LVEF ( $\beta$  coefficient = 0.28; 95 CI, 0.11–0.45). On the other hand, no statistically significant correlations were detected with regard to the central area of the SCP ( $P = 0.958$ ), the central area of the DCP ( $P = 0.798$ ), or FAZ size ( $P = 0.740$ ). Scatterplots of these correlations are presented in Figure 2. The quantitative data for the correlation of retinal capillary plexuses vessel density as assessed with OCTA and the number of involved coronary arteries are presented in Table 4. This table also includes the vascular density data for the control group indicating no involved coronary arteries.

Regarding the SCP, in both the perifoveal and the central area a significant correlation between vascular density and the number of the involved arteries was discovered ( $P = 0.009$  and  $P < 0.001$ , respectively). More specifically, for the perifoveal area, median vessel densities for the controls and patients with one, two, or three affected vessels were 47.66 mm<sup>–1</sup> (range, 40.87–54.08), 47.75 mm<sup>–1</sup> (range, 41.88–54.08), 46.88 mm<sup>–1</sup> (range, 42.67–52.10), and 46.21 mm<sup>–1</sup> (range, 41.36–48.92), respectively ( $\beta$  coefficient = –0.40; 95 CI, –0.69 to –0.11). As for the DCP, there was a statistically significant correlation only for the central area

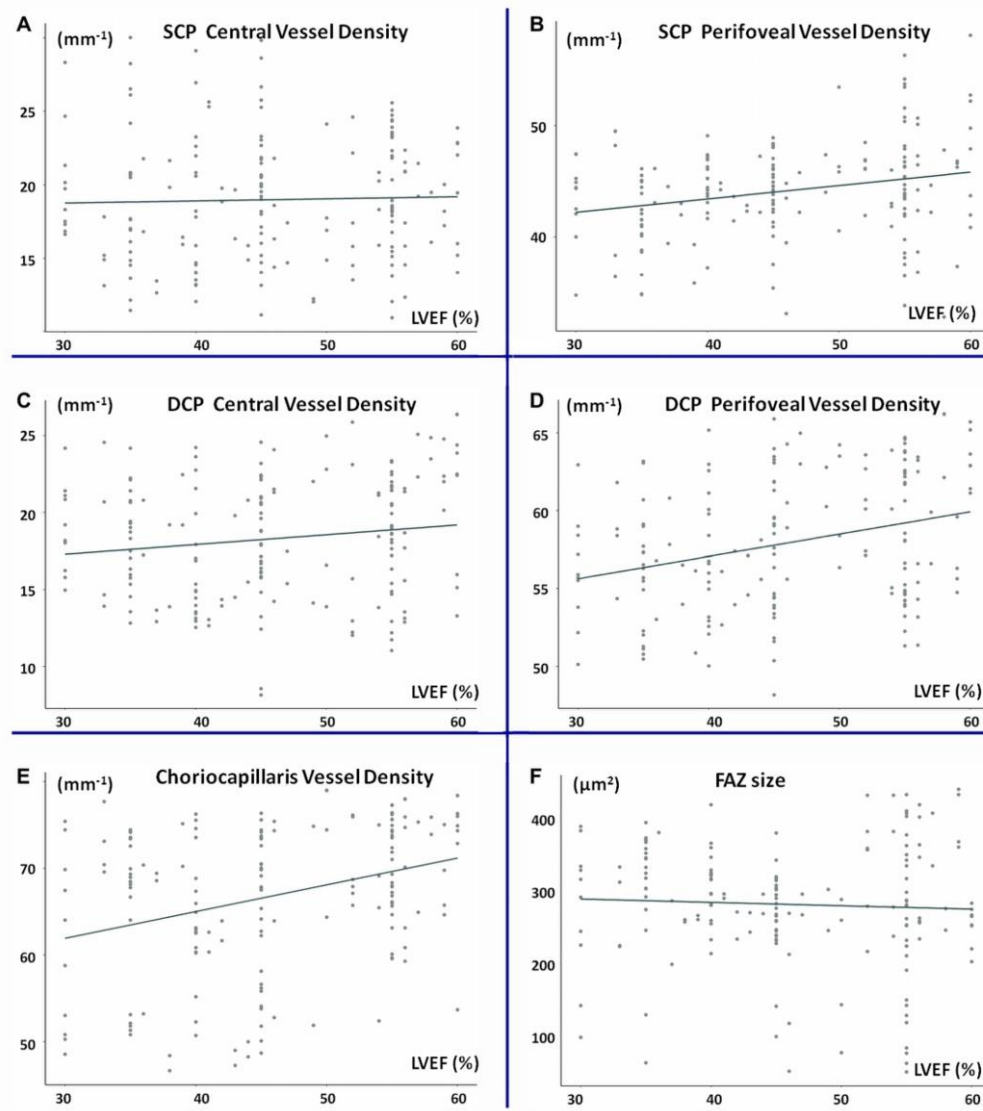
( $P < 0.001$ ), where the vessel densities for the controls and patients with one, two, or three affected vessels were 19.91 mm<sup>–1</sup> (range, 8.25–31.93), 19.38 mm<sup>–1</sup> (range, 12.03–25.08), 17.78 mm<sup>–1</sup> (range, 8.14–26.37), and 16.61 mm<sup>–1</sup> (range, 12.43–24.87), respectively ( $\beta$  coefficient = –1.05; 95 CI, –1.61 to –0.49).

In the DCP perifoveal area, no statistically significant correlation was discovered ( $P = 0.129$ ). The same was true for the CC layer ( $P = 0.064$ ). The FAZ area was significantly increased with respect to the number of affected coronary arteries ( $P < 0.001$ ). The median vessel densities for the controls and patients with one, two, or three affected vessels were 169.76 mm<sup>–1</sup> (range, 51.00–473.62), 287.16 mm<sup>–1</sup> (range, 51.44–438.54), 281.37 mm<sup>–1</sup> (range, 63.11–431.19), and 280.97 mm<sup>–1</sup> (range, 212.19–417.31), respectively ( $\beta$  coefficient = 38.90; 95 CI, 26.57–51.24).

## Discussion

Heart microvascular abnormalities are now considered a significant component of CHD. The term *coronary microvascular disease*<sup>3</sup> has been coined to describe these alterations comprised of a combination of structural and functional abnormalities that can elicit symptoms such as angina and dyspnea even in the absence of a manifest obstructive plaque. Non-obstructive coronary atherosclerosis and microvascular ischemia come with an increased risk of major adverse cardiovascular events. Obviously, coronary microvascular disease is practically always present in patients with obstructive CHD, as endothelial and coronary vasomotor dysfunction are both present through the early stages of atherosclerosis long before the emergence of large epicardial vessels obstruction.

Today, cardiology faces the challenge to look deeper into heart microcirculation, which is not an



**Figure 2.** Scatterplots of LVEF ( ) versus OCTA vascular indices. **A)** LVEF versus central SCP vessel density ( $\text{mm}^{-1}$ ), **B)** LVEF versus perifoveal SCP vessel density ( $\text{mm}^{-1}$ ), **C)** LVEF versus central DCP vessel density ( $\text{mm}^{-1}$ ), **D)** LVEF versus perifoveal DCP vessel density ( $\text{mm}^{-1}$ ), **E)** LVEF versus CC vessel density, and **F)** LVEF versus FAZ size ( $\mu\text{m}^2$ ).

easy task, as existing methods come with certain disadvantages, such as their being invasive, operator dependent, technically challenging, not readily available, or costly. Noninvasive methods include positron emission tomography, cardiac magnetic resonance, and Doppler coronary flow reserve velocity; invasive methods include invasive coronary flow reserve, index of microvascular resistance, and wave intensity analysis.<sup>3</sup> All of these represent indirect approaches

that conclude the presence of CMD by evaluating functional and morphologic parameters affected by the microvascular dysfunction.

A strong connection between the microcirculations of various organs can be assumed in the face of common risk factors, such as diabetes, hyperlipidemia, hypertension, or smoking, and is supported by a robust body of literature. Accordingly, such a proposed connection also applies to the early stages of

**Table 4.** OCTA Parameters by Number of Affected Vessels<sup>a</sup>

Vascular Layer	Area	Vascular Density Per Number of Involved Vessels, Median (Min–Max)					β Coefficients (95 CI)
		Controls	One Artery	Two Arteries	Three Arteries		
SCP	Perifoveal	47.66 (40.87–54.08)	47.75 (41.88–54.08)	46.88 (42.67–52.10)	46.21 (41.36–48.92)	<b>-0.40</b>	<b>0.69 to 0.11</b>
	Central	20.95 (13.59–33.68)	18.54 (11.12–29.82)	20.63 (10.93–26.11)	16.23 (12.04–30.02)	<b>-1.30</b>	<b>1.87 to 0.73</b>
DCP	Perifoveal	56.98 (49.15–66.02)	58.40 (50.03–65.89)	56.32 (48.17–65.69)	57.92 (50.03–66.19)	0.41	(-0.11 to 0.92)
	Central	19.91 (8.25–31.93)	19.38 (12.03–25.08)	17.78 (8.14–26.37)	16.61 (12.43–24.87)	<b>-1.05</b>	<b>1.61 to 0.49</b>
CC		68.93 (51.33–86.72)	70.49 (48.55–79.00)	67.02 (48.69–76.36)	67.77 (46.65–79.43)	-0.90	(-1.85 to 0.04)
FAZ size (mm <sup>2</sup> )		169.76 (51.00–473.62)	287.16 (51.44–438.54)	281.37 (63.11–431.19)	280.97 (212.19–417.31)	<b>38.90</b>	<b>26.57–51.24</b>

Text in bold denotes statistically significant values.

<sup>a</sup>Estimates in bold are statistically significant and are derived from mixed-model analyses adjusted for age, sex, smoking, and dyslipidemia with a random intercept on the individual level.

vascular disease, as in cases of diabetes mellitus without diabetic retinopathy and the early stages of arterial hypertension.

Ophthalmological examinations have long been a handy tool for cardiologists to assess the effect of hypertension on retinal vessels, but with modern imaging techniques this collaboration has the potential to be extended to new levels. Alan et al.<sup>6</sup> presented evidence for the ability of OCTA to predict the emergence of iodinated contrast medium-induced acute kidney injury in patients with acute coronary syndrome subjected to coronary angiography (area under ROC curve = 0.745; 95 CI, 0.649–0.841; *P* < 0.001). These authors suggested that the kidney, retina, and heart share a similar microvascular background. This is further supported by the work of Yeung et al.<sup>7</sup> in which individuals with chronic kidney disease had significantly reduced vessel densities in the SCP and DCP. Similarly, the correlation between diabetic retinopathy and renal diabetic insult is well established.<sup>8,9</sup> In patients treated for systemic hypertension, rarefaction of retinal capillary plexuses is associated with higher blood pressure and lower glomerular filtration rate.<sup>10</sup> The effect of blood pressure on the CC is not clear, as flow voids appear to be increased<sup>11,12</sup> in some studies and decreased in others.<sup>13</sup>

Microvascular damage is also regarded as the underlying cause of congestive heart failure (CHF). Retinopathy in color fundus images has been shown by Wong et al.<sup>5</sup> to be an independent predictor of CHF in a large cohort. Rakusiewicz et al.<sup>14</sup> observed a significant decrease in SCP vascular density in children with CHF in the course of dilated cardiomyopathy. Nägele et al.<sup>15</sup> also reported impaired retinal microvascular dilatation as a response to flicker light in a prospective observational study of 74 CHF patients (mean LVEF, 37 ± 12.8 ).

In this pilot study, we investigated the hypothesis that microvascular retinal changes can reflect the microvascular status of coronary circulation by searching for correlations of retinal microvascular indices (namely, capillary vessel density and FAZ size) to morphologic (number of affected coronary vessels) and LVEF parameters in patients with STEMI. Notably, OCTA vascular indices are remarkably repeatable and stable even in the intensive care unit setting, as demonstrated by Courtie et al.<sup>16</sup> In particular, decreased SCP vessel density has been associated with higher concentrations of osteoprotegerin and angiopoietin-2 in patients hospitalized for acute coronary syndrome versus controls.<sup>17</sup>

It is widely appreciated that the severity of left ventricular dysfunction as expressed by the reduction in LVEF is a significant short- and long-term prognos-



tic factor in patients with STEMI.<sup>18,19</sup> In our study, we detected a significant correlation between retinal capillary circulation parameters and LVEF. This correlation was detected in the perifoveal area of both the SCP and DCP and the CC layer. In contrast, no correlation was detected between LVEF and the central SCP and DCP area, or FAZ size. This may imply a more profound effect of the factors associated with reduced LVEF on the more vascularized perifoveal area, given that a significant portion of the central area is covered by a central avascular zone, which is devoid of vessels; thus, any differences in vascular density are inevitably reduced.

Retinal blood flow is efficiently autoregulated, by a mechanism mainly influenced by local factors,<sup>20</sup> allowing for vascular resistance adaptation to perfusion pressure changes, thus maintaining a constant blood flow.<sup>21</sup> Similarly, an autoregulatory component seems to be present in choroidal circulation but not to the same extent as in the retina.<sup>22–24</sup> In the EYEMI pilot study,<sup>25</sup> LVEF at admission was inversely associated with inner vessel density (i.e., SCP vessel density in all four quadrants). Low cardiac output has also been associated with decreased subfoveal choroidal thickness,<sup>26</sup> lower diastolic velocities, and higher resistance indexes in ophthalmic artery Doppler ultrasound.<sup>27</sup>

In our group of 88 patients with STEMI, the LVEF mean value was  $46.02 \pm 8.89$ . Thus, we have reason to believe that, in our cases, the probability of autoregulation exhaustion was unlikely, because according to the inclusion criteria all of them were hemodynamically stable. This point of view is also supported by the findings of Arnould et al.<sup>28</sup> in a small subgroup of 13 STEMI cases with severely altered LVEF at admission ( $42 \pm 8$ ). The authors did not find a correlation between acute or chronic hemodynamic variables and SCP parameters at baseline or at the 3-month follow-up, when LVEF improved to  $50 \pm 9$ , suggesting a wide range of effectiveness for retinal blood flow autoregulation.

Our results also suggest a significant correlation between the number of affected coronary vessels and the retinal capillary network (control cases were assigned 0 affected vessels). The correlation was statistically significant for the central SCP and DCP areas and the FAZ. The difference in the vascular density for the perifoveal area was also statistically significant with regard to the SCP but not the DCP, suggesting a tendency for the central area (especially the SCP) and the FAZ size to be more closely correlated to the extent of the coronary vessel number involvement (in the LVEF, the same tendency was found toward the perifoveal area).

The aforementioned results are partially in accordance with those of Wang et al.,<sup>29</sup> who demonstrated a general trend of significantly decreased vessel density and flow area in the SCP but not DCP in a group of 158 patients with CHD, although in our study we included patients with STEMI patients who had more severe CHD. It seems, then, that the SCP is affected prior to and to a further extent than the DCP. Similarly, the increased DCP vascular density described by the aforementioned study may represent the stage of loss of capillary regulatory mechanisms that precedes capillary rarefaction, as described below. In accordance with our findings, in a recent study Chua et al.<sup>30</sup> discovered a significant correlation between SCP vessel density and adverse cardiac remodeling markers in hypertensive patients who underwent cardiovascular magnetic resonance imaging.

Although our study is a pilot study, we will attempt to offer a pathophysiologic explanation that could be of clinical significance, given that the number of involved vessels is a structural variable by nature, whereas LVEF is a functionality variable. It is therefore possible that the central area defects can better mirror the large coronary vessel defects, as central area defects appear later in the course of microvascular disease. In diabetic patients, the appearance of defects in vascular density precedes disruption of the FAZ. This has been reported in several studies regarding young patients with type 1 diabetes<sup>31</sup> that have found that a phase of capillary dilatation precedes the capillary dropout around the FAZ.<sup>32–34</sup> Similar findings have been reported regarding DCP capillary diameter.<sup>35,36</sup> Reduced LVEF probably is more strongly connected to the extent of microvascular damage and reperfusion injury.

It seems that low perifoveal SCP vascular density is associated with coronary vascular disease, and these findings are consistent with previous reports.<sup>25</sup> Such observations point to the assumption that retinal microvascular defects are probably related to the cardiovascular risk profile in our patients. The process may evolve through an initial stage of epicardial- and non-endothelium-dependent microvascular lesions, gradually exhausting the coronary reserve. Subsequently, ischemia-related vascular dysfunction, reperfusion injury, and distal emboli can lead to a major coronary event.<sup>25,37</sup> Our findings regarding the potentially significant predictive value of OCTA indices in CHD are further supported by the study by Arnould et al.,<sup>38</sup> who used a machine-learning Bayesian classifier on OCTA retinal microcirculation data and reported that they achieved good results in predicting cardiovascular risk scores.

We acknowledge that there are several limitations to our study. As we included only hemodynamically stable patients with STEMI, the study is subject to selection bias. Only the native DRI OCT Triton software was utilized for the removal of artifacts. No axial length measurement of the eyes was performed (which could increase the accuracy of our measurements through OCTA-scale correction), because, for safety reasons, we tried to minimize the total exam time. Another parameter that was not evaluated was the presence of carotid artery stenosis, which has a documented association with severe CHD<sup>39</sup> and could also interfere with OCTA vascular density and FAZ measurements. Stratification of the participants according to their antihypertensive treatment was not performed. Our association estimates regarding LVEF and OCTA metrics cannot be extrapolated to the general population, as LVEF measurements in the control group were not performed due to resource constraints. Finally, the control group included statistically fewer men than the patient groups, and the study and control populations were comprised only of Caucasians, thus limiting the possibility of extrapolating our results to other populations.

In conclusion, the ability to apply a fast, safe, accurate, and repeatable procedure such as OCTA vascular indices to the biomarkers of CHD in STEMI may represent a leap forward in our understanding of the role of microvascular coronary dysfunction in the acute coronary syndrome, resulting in more accurate risk assessments and prognoses. The findings of the present study, which should be considered as preliminary proof-of-concept evidence, correlate markers of more advanced heart disease (including severity of angiographic coronary artery disease and LVEF) with retinal microangiopathy, suggesting that ocular microangiopathy reflects heart microangiopathy; thus, OCTA-defined retinal microangiopathy may reflect heart microangiopathy. The strength of this relationship should, of course, be evaluated by further studies, which could answer the question of whether an abnormal retinal OCTA should trigger a thorough cardiovascular evaluation in asymptomatic individuals with no known heart disease.

## Acknowledgments

Disclosure: A. M. Sideri, None; M. Kanakis, None; A. Katsimpris, None; A. Karamaounas, None; D. Brouzas, None; P. Petrou, None; E. Papakonstantinou, None; K. Droutsas, None; S. Kandarakis, None; G. Giannopoulos, None; I. Georgalas, None

## References

1. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, et al. Heart disease and stroke statistics—2021 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143:e254–e743.
2. Camici PG, Crea F. Coronary microvascular dysfunction. *N Engl J Med*. 2007;356:830–840.
3. Taqueti VR, Di Carli MF. Coronary microvascular disease pathogenic mechanisms and therapeutic options: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:2625–2641.
4. Hsu CY, Lee CM, Chou KY, et al. The association of diabetic retinopathy and cardiovascular disease: a 13-year nationwide population-based cohort study. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18:8106.
5. Wong TY, Rosamond W, Chang PP, et al. Retinopathy and risk of congestive heart failure. *JAMA*. 2005;293:63–69.
6. Alan G, Guenancia C, Arnould L, et al. Retinal vascular density as a novel biomarker of acute renal injury after acute coronary syndrome. *Sci Rep*. 2019;9:8060.
7. Yeung L, Wu IW, Sun CC, et al. Early retinal microvascular abnormalities in patients with chronic kidney disease. *Microcirculation*. 2019;26:e12555.
8. Lin H-T, Zheng C-M, Wu Y-C, et al. Diabetic retinopathy as a risk factor for chronic kidney disease progression: a multicenter case-control study in Taiwan. *Nutrients*. 2019;11:509.
9. Park HC, Lee Y-K, Cho A, et al. Diabetic retinopathy is a prognostic factor for progression of chronic kidney disease in the patients with type 2 diabetes mellitus. *PLoS One*. 2019;14:e0220506.
10. Chua J, Chin CWL, Hong J, et al. Impact of hypertension on retinal capillary microvasculature using optical coherence tomographic angiography. *J Hypertens*. 2019;37:572–580.
11. Chua J, Chin CWL, Tan B, et al. Impact of systemic vascular risk factors on the choriocapillaris using optical coherence tomography angiography in patients with systemic hypertension. *Sci Rep*. 2019;9:5819.
12. Polak K, Polska E, Luksch A, et al. Choroidal blood flow and arterial blood pressure. *Eye (Lond)*. 2003;17:84–88.
13. Spaide RF. Choriocapillaris flow features follow a power law distribution: implications for characterization and mechanisms of disease progression. *Am J Ophthalmol*. 2016;170:58–67.
14. Rakusiewicz K, Kanigowska K, Hautz W, Ziolkowska L. The impact of chronic heart failure

- on retinal vessel density assessed by optical coherence tomography angiography in children with dilated cardiomyopathy. *J Clin Med*. 2021;10:2659.
15. Nägele MP, Barthelmes J, Ludovici V, et al. Retinal microvascular dysfunction in heart failure. *Eur Heart J*. 2018;39:47–56.
  16. Courtie EF, Kale AU, Hui BTK, et al. Stability of OCT and OCTA in the intensive therapy unit setting. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11:1516.
  17. Hannappe M-A, Arnould L, Méloux A, et al. Vascular density with optical coherence tomography angiography and systemic biomarkers in low and high cardiovascular risk patients. *Sci Rep*. 2020;10:16718.
  18. Perelshtein Brezinov O, Klempfner R, Zekry SB, Goldenberg I, Kuperstein R. Prognostic value of ejection fraction in patients admitted with acute coronary syndrome: a real world study. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96:e6226.
  19. Stolfo D, Cinquetti M, Merlo M, et al. ST-elevation myocardial infarction with reduced left ventricular ejection fraction: insights into persisting left ventricular dysfunction. A pPCI-registry analysis. *Int J Cardiol*. 2016;215:340–345.
  20. Delaey C, Van De Voorde J. Regulatory mechanisms in the retinal and choroidal circulation. *Ophthalmic Res*. 2000;32:249–256.
  21. Wu LT, Wang JL, Wang YL. Ophthalmic artery morphological and hemodynamic features in acute coronary syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2021;62:7.
  22. Luksch A, Polska E, Imhof A, et al. Role of NO in choroidal blood flow regulation during isometric exercise in healthy humans. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44:734–739.
  23. Schmidl D, Boltz A, Kaya S, et al. Comparison of choroidal and optic nerve head blood flow regulation during changes in ocular perfusion pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53:4337–4346.
  24. Schmidl D, Schmetterer L, Witkowska KJ, et al. Factors associated with choroidal blood flow regulation in healthy young subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57:5705–5713.
  25. Arnould L, Guenancia C, Azemar A, et al. The EYE-MI pilot study: a prospective acute coronary syndrome cohort evaluated with retinal optical coherence tomography angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018;59:4299–4306.
  26. Altinkaynak H, Kara N, Sayın N, Güneş H, Avşar Ş, Yazıcı AT. Subfoveal choroidal thickness in patients with chronic heart failure analyzed by spectral-domain optical coherence tomography. *Curr Eye Res*. 2014;39:1123–1128.
  27. Almeida-Freitas DB, Meira-Freitas D, Melo LA, Jr, Paranhos A, Jr, Iared W, Ajzen S. Color Doppler imaging of the ophthalmic artery in patients with chronic heart failure. *Arq Bras Ophthalmol*. 2011;74:326–329.
  28. Arnould L, Guenancia C, Gabrielle PH, et al. Influence of cardiac hemodynamic variables on retinal vessel density measurement on optical coherence tomography angiography in patients with myocardial infarction. *J Fr Ophthalmol*. 2020;43:216–221.
  29. Wang J, Jiang J, Zhang Y, Qian YW, Zhang JF, Wang ZL. Retinal and choroidal vascular changes in coronary heart disease: an optical coherence tomography angiography study. *Biomed Opt Express*. 2019;10:1532–1544.
  30. Chua J, Le TT, Sim YC, et al. Relationship of quantitative retinal capillary network and myocardial remodeling in systemic hypertension. *J Am Heart Assoc*. 2022;11:e024226.
  31. Sousa DC, Leal I, Moreira S, et al. Optical coherence tomography angiography study of the retinal vascular plexuses in type 1 diabetes without retinopathy. *Eye (Lond)*. 2020;34:307–311.
  32. Chen YJ, Khouri AS, Zarbin MA, Szirth BC. Early retinal microvascular abnormalities in young adults with type 1 diabetes mellitus without clinically evident diabetic retinopathy. *Retina*. 2021;41:1478–1486.
  33. Rosen RB, Andrade Romo JS, Krawitz BD, et al. Earliest evidence of preclinical diabetic retinopathy revealed using optical coherence tomography angiography perfused capillary density. *Am J Ophthalmol*. 2019;203:103–115.
  34. Li T, Jia Y, Wang S, et al. Retinal microvascular abnormalities in children with type 1 diabetes mellitus without visual impairment or diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2019;60:990–998.
  35. Mastropasqua R, Toto L, Mastropasqua A, et al. Foveal avascular zone area and parafoveal vessel density measurements in different stages of diabetic retinopathy by optical coherence tomography angiography. *Int J Ophthalmol*. 2017;10:1545–1551.
  36. Zhu TP, Li EH, Li JY, et al. Comparison of projection-resolved optical coherence tomography angiography-based metrics for the early detection of retinal microvascular impairments in diabetes mellitus. *Retina*. 2020;40:1783–1792.
  37. Niccoli G, Scalone G, Lerman A, Crea F. Coronary microvascular obstruction in acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2016;37:1024–1033.

38. Arnould L, Guenancia C, Bourredjem A, et al. Prediction of cardiovascular parameters with supervised machine learning from Singapore “I” vessel assessment and OCT-angiography: a pilot study. *Transl Vis Sci Technol.* 2021;10:20.
39. Kallikazaros I, Tsioufis C, Sideris S, Stefanadis C, Toutouzas P. Carotid artery disease as a marker for the presence of severe coronary artery disease in patients evaluated for chest pain. *Stroke.* 1999;30:1002–1007.

# Optical Coherence Tomography Angiography Changes in Patients Diagnosed With Acute Coronary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis

Review began 01/21/2024  
Review ended 02/09/2024  
Published 02/13/2024

© Copyright 2024  
Sideri et al. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC-BY 4.0), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Anna Maria Sideri<sup>1</sup>, Dimitra Mitsopoulou<sup>2</sup>, Stylianos A. Kandarakis<sup>3</sup>, Andreas Katsimpris<sup>2</sup>, Menelaos Kanakis<sup>3</sup>, Aristotelis Karamaounas<sup>1</sup>, Dimitrios Brouzas<sup>4</sup>, Petros Petrou<sup>1</sup>, Evangella Papakonstantinou<sup>3</sup>, Konstantinos Droutsas<sup>3</sup>, Georgios Giannopoulos<sup>5</sup>, Ilias Georgalas<sup>1</sup>

1. First Department of Ophthalmology, G. Gennimatas Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, GRC 2. Ophthalmology, Princess Alexandra Eye Pavilion, Edinburgh, GBR 3. Ophthalmology, University Eye Clinic, Rion University Hospital, University of Patras, Patras, GRC 4. Ophthalmology, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, GRC 5. Third Department of Cardiology, School of Medicine, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, GRC

Corresponding author: Dimitra Mitsopoulou, dimits96@gmail.com

## Abstract

We conducted a systematic review and meta-analysis to assess the association between optical coherence tomography angiography (OCTA) parameters and acute coronary syndrome (ACS). Two independent reviewers searched the electronic databases (MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), Scopus, Embase (Excerpta Medica Database), Cochrane Library, ClinicalTrials.gov, and World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform) from inception until April 2023. According to the inclusion criteria of this review, eligible were observational studies, randomized control trials, and registry/database studies that included the eyes of adult ACS patients and assessed OCTA parameters within the macula. The pooled standardized mean differences (SMD) between patients diagnosed with ACS and healthy controls with a confidence interval (CI) of 95% were calculated using the Hartung-Knapp Sidik-Jonkman random-effects method. The heterogeneity was assessed by  $I^2$  and the Cochran Q and a random effects model was applied. Seven studies were eligible and included in our systematic review ( $n = 898$ ), of which three were included in the meta-analysis ( $n = 541$ ). The pooled SMD in the superficial vascular plexus (SVP), deep vascular plexus (DVP), and foveal avascular zone (FAZ) were  $-0.46$  (95% CI:  $-0.94$  to  $0.01$ ,  $p = 0.05$ ,  $I^2 = 0\%$ , three studies),  $-0.10$  (95% CI:  $-3.20$  to  $3.00$ ,  $p = 0.75$ ,  $I^2 = 67\%$ , two studies), and  $0.43$  (95% CI:  $-1.22$  to  $2.09$ ,  $p = 0.38$ ,  $I^2 = 92\%$ , three studies), respectively. Our findings suggest that there are no differences in OCTA metrics between ACS patients and healthy individuals.

Categories: Ophthalmology

Keywords: optical coherence tomography angiography (oct-a), st-segment elevation myocardial infarction (STEMI), ACS (acute coronary syndrome), deep vascular plexus, superficial vascular plexus, foveal avascular zone

## Introduction And Background

Coronary heart disease (CHD) or coronary artery disease (CAD) is the most common type of cardiovascular disease (CVD) and approximately 610,000 deaths are reported each year from it in the United States. Diabetes mellitus (DM), hypertension, hypercholesterolemia, and smoking have been recognized as risk factors [1,2].

Acute coronary syndrome (ACS) refers to myocardial ischemia due to insufficient coronary blood flow and may be presented as ST-elevation myocardial infarction (STEMI), non-ST elevation myocardial infarction (NSTEMI), and unstable angina. According to a recent meta-analysis, the global prevalence of myocardial infarction (MI) in individuals under or over 60 years old is estimated at around 3.8% and 9.5%, respectively [3]. The prognostic values of coronary microvascular dysfunction (CMD) and post-ischemic CMD have been delineated, highlighting the microvascular component in ACS [4,5].

The retinal vasculature shows some anatomical and physiological similarities with that of the brain, the kidney, and the heart [6]. Changes in retinal vascular structure have shown a correlation with CAD and the severity of the disease [7]. The introduction of optical coherence tomography angiography (OCTA), a non-invasive imaging modality, allows direct in-vivo visualization and assessment of retinal microvasculature [8]. The foveal avascular zone (FAZ), the superficial and deep microvasculature, the choriocapillaris (CC), and other parameters have been quantitatively assessed in patients with CVD [9-12].

Whether retinal microvascular morphology reflects coronary microcirculation and whether OCTA biomarkers could be used for CMD in CHD seem to be drawing intense attention. Therefore, the aim of the

### How to cite this article

Sideri A, Mitsopoulou D, Kandarakis S A, et al (February 13, 2024) Optical Coherence Tomography Angiography Changes in Patients Diagnosed With Acute Coronary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. Cureus 16(2): e54121. DOI 10.7759/cureus.54121

present systematic review and meta-analysis is to identify and quantify retinal microvascular changes detected by OCTA in patients with STEMI.

## Review

### Materials and methods

#### Eligibility Criteria

This systematic review and meta-analysis was conducted based on PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) guidelines [15]. A protocol for this review was designed and prepared using the PICO (population, intervention, control, and outcomes) framework. However, it was not registered. No amendments to the protocol were required. Inclusion criteria for the studies were: (i) observational studies, randomized clinical trials (RCTs), and registry/database studies; (ii) patients diagnosed with ACS; and (iii) retinal microvasculature measurements within the macula using OCTA. Reviews, meta-analyses, case reports, conference abstracts or presentations, non-human subject research, and articles not in English were excluded. Studies that involved patients with ACS without further defining its type were also excluded.

#### Literature Search and Study Selection

MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), Scopus, Embase (Excerpta Medica Database), Cochrane Library, ClinicalTrials.gov, and the World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP) were searched (up to April 20, 2023). The search strategy used in each database and registry is shown in Table 1. Snowball search method was also conducted manually, in order not to miss eligible studies. The systematic literature search was performed by two authors (AMS, DM) independently. Duplicates were removed by EndNote (Clarivate PLC, London, United Kingdom). Disagreements were resolved by consensus after discussion. All studies were compared to avoid overlapping populations; in such a case, the study with the largest sample was included.

The eligibility screening step was performed by the same two investigators (AMS, DM) independently, based on prespecified criteria. Studies that did not meet the latter were considered ineligible and were excluded. Consensus after discussion was reached in the case of conflicts between the two authors.

#### Data Extraction

Two authors (AMS, DM) independently performed data extraction on a predefined customized form, which included the first author's name and year of publication, study design, sample size and number of eyes included in the study, mean age, sex, OCTA machine type used, macular scan diameter, signal strength threshold, and OCTA parameters assessed in each study. Exclusion criteria defined by each study were also extracted. For any additional information and explanation regarding the studies, the authors were contacted.

#### Risk of Bias Assessment

An adapted version of the Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for the included studies was used for the risk of bias assessment. It is a seven-item scale divided into three categorical criteria: selection of study groups, their comparability and assessment of the outcome of interest, and the statistical test [14]. A study of the highest quality can be awarded a maximum of 10 points; of low risk of bias were the studies that collected nine or 10 points, studies with a total score of seven or eight points were considered of medium risk of bias, while those that scored less than six points were considered of high risk of bias. The two authors (AMS, DM) independently performed the assessment and graded the quality of the studies. Discrepancies were resolved by consensus.

#### Statistical Analysis

We utilized the means and standard deviations extracted from each outcome group to compute standardized mean differences (SMDs) for each OCTA metric across distinct outcome groups, accompanied by corresponding 95% confidence intervals (95% CIs). In instances where direct OCTA measurements were not available, values were indirectly calculated through a combination of means and standard deviations. We utilized the Hartung-Knapp/Sidik-Jonkman random-effects method to meta-analyze study-specific SMDs and produce pooled effect estimates along with their respective 95% CIs, while also estimating the variance between studies ( $\tau^2$ ). The Hartung-Knapp/Sidik-Jonkman method offers notable advantages, particularly in cases of substantial heterogeneity among studies or when the number of studies in the meta-analysis is limited, as discussed previously [15,16]. Moreover, heterogeneity's impact in our pooled estimate was further investigated through the calculation of the percentage of total variation attributable to heterogeneity ( $I^2$ ), and the assessment of heterogeneity between studies was conducted using the Cochran Q test. Given the comparatively limited number of eligible studies, we refrained from conducting tests to assess publication bias or utilizing meta-regression to identify potential sources of heterogeneity.

Database	Search strategy
PubMed	((("OCTA") OR ("OCT-A") OR ("OCT-angio") OR ("angio-OCT"))) AND ("acute myocardial infarction" OR "acute coronary syndrome" OR "STEMI" OR "heart")
Scopus	#1 ("OCTA") OR ("OCT-A") OR ("OCT-angio") OR ("angio-OCT") in Article title, Abstract, Keywords #2 ("acute myocardial infarction" OR "acute coronary syndrome" OR "STEMI" OR "heart") in Article title, Abstract, Keywords Combined: #1 AND #2
Embase	#1 ("OCTA") OR ("OCT-A") OR ("OCT-angio") OR ("angio-OCT") : t,ab,kf #2 ("acute myocardial infarction" OR "acute coronary syndrome" OR "STEMI" OR "heart") : t,ab,kf Combined: #1 AND #2
Cochrane Library	#1 ("OCTA") OR ("OCT-A") OR ("OCT-angio") OR ("angio-OCT") : t,ab,kw #2 ("acute myocardial infarction" OR "acute coronary syndrome" OR "STEMI" OR "heart") : t,ab,kw Combined: #1 AND #2
WHO ICTRP	Condition: STEMI OR ST Elevation Myocardial Infarction OR acute coronary syndrome Intervention: Optical coherence tomography angiography OR OCTA
ClinicalTrials.gov	Condition/Disease: STEMI - ST Elevation Myocardial Infarction intervention/treatment: Optical coherence tomography angiography OCTA

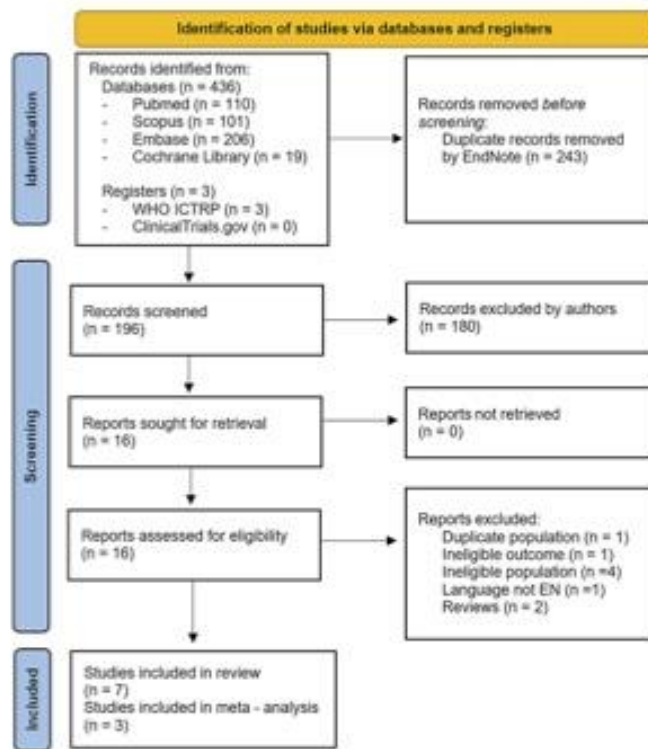
**TABLE 1: Search strategies for all databases and registers**

ICTRP: International Clinical Registry Platform

## Results

### Systematic review

**Study selection:** Our literature search yielded 439 studies in total. After removing duplicates, 196 records were screened by title and abstract, and 16 full-text articles were assessed for eligibility. In one study [15], the participants were a subgroup of a larger study [16]; the former study was excluded in order to avoid duplicate populations and the latter was included. One non-English publication [17] and two reviews [10,12] were also excluded from the systematic review. One study used DCTA measurements to associate acute kidney injury with low retinal vascular density in patients with ACS [18] and was also excluded. Studies that included patients with CAD and did not specify the presence of ACS were considered ineligible and excluded from the systematic review and the meta-analysis [9,19-21]. Studies that did not use a control group were not included in the meta-analysis [16,22,23]. Thus, seven studies were eligible for the systematic review [11,16,22-26], three of which were also included in the meta-analysis. The screening process is summarized in the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) flow chart in Figure 1.



**FIGURE 1: PRISMA flow diagram of the study selection process**

PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses. ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform.

EndNote (Clarivate PLC, London, United Kingdom)

Study characteristics: All the eligible studies were cross-sectional. In total, 898 participants were included in the systematic review (660 ACS patients, 238 healthy participants) and 341 (185 in the ACS group, 156 in the control group) in the analysis. The mean age of the ACS patients ranged from 55.9 to 63 years old and the majority were male patients; the female sex ratio ranged from 4.9% to 21.5% in all studies except one [24], in which 77% of patients were females. Regarding the type of ACS, only one study categorized the patients further into the three subgroups of ACS (STEMI, NSTEMI, unstable angina) [16], whilst the rest of the studies did not include [11,22,23] or specify [24-26] a subgroup of patients with unstable angina. Two studies included NSTEMI patients [16,22] and one study included only patients diagnosed with STEMI [11].

In two studies, OCTA measurements were conducted using the Cirrus HD-OCT, Model 5000 (Carl Zeiss AG, Oberkochen, Baden-Württemberg, Germany) with Cirrus AngioPlex software, version 10, software [16,25], while two studies used the AngioVue Avanti with RTVue-XR, version 2017.1.0.155, software (Optovue Inc., Fremont, California, United States) [24,26], and three studies used the DRI Optical Coherence Tomography (OCT) Triton (Topcon Corporation, Tokyo, Japan) [11,22,25] with Topcon's IMAGENET 6, version 1.14, [11], Fiji, version 1.53f51, IMAGENET 6, version 1.28.17646, software [22]. The time at which OCTA was performed was vastly different among studies and varied from 48 hours within admission to seven days post coronary angiography.

Furthermore, the method of eye selection differed among the selected studies. More specifically, in three studies, OCTA was performed on both eyes, but only one eye was selected for the analysis [11,7,25]: the functional eye for single-eye patients [16,25], the right eye for an even-numbered year of birth of the participants, the left eye for an odd-numbered year of birth, and the exclusion of the eye with uninterpretable scan [16,26] or worse quality of acquisition [25]. In another study, unremarkable media opacity was a prerequisite, and the eye with the best-corrected visual acuity (BCVA) was preferred [22], whereas one study assessed both eyes in case of adequate scan quality and in the absence of artifacts [11].



Two studies did not report whether one or both eyes were included in the analysis [23,24]. The signal strength threshold was 7/10 for two studies [16,25], and the image quality index was 6/10 for another study [26]. One study set OCT signal strength index < 45 and OCTA image quality < 60 [22], while another one defined signal strength index > 60 and scan quality index > 8 [24]. One study set scan quality > 40 [11]. Two studies did not report a signal strength threshold [23,24]. The characteristics of the included studies are described in Table 2.

Author and year	Study design	Patients/eyes, n	Age (mean ± SD)	Female sex, n (%)	Axial length (mean ± SD)	STEMI, n (%)	NSTEMI, n (%)	Unstable angina, n (%)	NOS score
Arnould et al. 2018 [16]	Cross-sectional	237/237	62.0 ± 13.0	51 (21.5)	23.43 ± 0.96	94 (39.7)	113 (47.6)	30 (12.7)	8/10
Ay et al. 2023 [24]	Cross-sectional	35/NR	61.00 ± 10.00	27 (77)	NR	NR	NR	NR	6/10
Hannappe et al. 2020 [26]	Cross-sectional	62/62	63 ± 3.4411	12 (19)	23.75 ± 0.16	40 (65)	NR	NR	7/10
Kim et al. 2022 [27]	Cross-sectional	60/60	59 ± 12	6 (10)	NR	37 (61.7)	23 (38.3)	0	8/10
Matuleviciute et al. 2022 [23]	Cross-sectional	76	61.29 ± 8.56	26 (37)	NR	NR	NR	0	9/10
Sideri et al. 2023 [11]	Cross-sectional	88/176	55.9 ± 13.7	5 (5.7)	NR	88 (100)	0	0	10/10
Zheng et al. 2021 [26]	Cross-sectional	102/102	58.83 ± 8.9	5 (4.9)	NR	NR	NR	NR	8/10

**TABLE 2: Main characteristics of the included studies**

NOS: Newcastle-Ottawa Scale; NR: not reported; NSTEMI: non-ST elevation myocardial infarction; STEMI: ST-elevation myocardial infarction

Table 3 summarizes the methodological characteristics and outcomes of the included studies.

Author and year	Inclusion criteria	Exclusion criteria	OCTA machine	Macular scan diameter (mm)	Time at which OCTA performed	OCTA parameters
Arnould et al. 2018 [16]	Patients with ACS, with or without ST-segment elevation	i) preexisting retinal disease, ii) age < 18 years of age, iii) severe myopia (AL > 26 mm), iv) hemodynamic instability, v) refusal to participate, vi) no national health insurance, vii) guardianship	CIRRUS HD-OCT, Model 5000 (Carl Zeiss AG, Oberkochen, Baden-Württemberg, Germany)	3x3	Within 48 hours of admission	FAZ, perfusion density, and SCP VD in different quadrants
Ay et al. 2023 [24]	Patients with ACS and CSC, based on coronary angiography results; control group: healthy participants	i) preexisting ocular pathology (macular edema, cornea), or lens opacity, ii) history of ocular surgery and/or trauma, iii) recent use of eye lubricants or contact lenses, iv) IOP ≥ 21 mmHg, v) refractive error > ±1.5 D, vi) AL > 26.5 mm, vii) disability to cooperate with OCTA procedure, viii) inability to participate due to CAD severity, ix) history of any malignancy or Behçet's disease, x) regular alcohol consumption	AngioVue Avanti RTVue XR (Optovue Inc., Fremont, California, United States)	6x6	Three to seven days post coronary angiography	CC FAZ, DCP VD, SCP VD, and CO RNF, thickness and VD
Hannappe et al. 2020 [26]	Patients with ACS, with or without ST-segment elevation; control group: patients >40 years old without cardiovascular risk	i) preexisting retinal disease or glaucoma ii) AL > 26 mm, iii) hemodynamic instability, iv) refusal to participate, v) no national health insurance, vi) guardianship	CIRRUS HD-OCT, Model 5000	3x3	Within 48 hours of the cardiovascular event	FAZ, perfusion density, and SCP VD

Kim et al. 2022 [22]	Patients with AMI, with or without ST-segment elevation	i) preexisting retinal disease or glaucoma, ii) history of intraocular surgery or intravitreal injection, iii) refractive error > ±2.0 D, iv) OCT signal strength index < 45 and OCTA image quality < 60, v) refusal of examination, vi) prior revascularization, vii) atrial fibrillation, viii) end-stage renal disease.	DR/OCT Triton (Topcon Corporation, Tokyo, Japan)	4, 5x4, 5	Within 72 hours of admission	CC, DCP VD, and SCP VD
Malićević et al. 2022 [23]	Patient group with AMI, with or without ST-segment elevation, and patient group with three-vessel disease; control group: healthy participants with unobstructed coronary arteries	i) preexisting retinal disease or any conditions obscuring the view of the fundus, ii) history of ocular surgery (uneventful phacemulsification excluded) or trauma, iii) amblyopia, iv) intraocular inflammation, v) glaucoma, vi) refractive error > ±6.0 D (myopia and hyperopia) or > ±3.0 D (astigmatism), vii) diabetes mellitus	DR/OCT Triton	3x3, 5x6	Within five days of the cardiovascular event	Choroidal thickness, DCP VD, SCP VD, RNFL thickness, and GCL+I layer thickness
Sideri et al. 2023 [11]	Hemodynamically stable patients with STEM; control group: healthy participants > 30 years old	i) preexisting retinal disease, intraocular hypertension, or glaucoma, ii) history of ocular inflammation or trauma, iii) history of vitreotomy, iv) presence of ERM or MH, v) refractive error ±3.0 D	DR/OCT Triton	3x3	Within 48 hours of admission	CC, DCP VD, FAZ, and SCP VD
Zhong et al. 2021 [24]	Patients with > 1 CTO and CAD without CTO, hospitalized for PCI	i) preexisting hypertensive or diabetic retinopathy, ii) refractive error ≥ ±3.0 D, iii) disability to cooperate with ophthalmic examinations, iv) hemodynamic instability, v) prior revascularization	AngioVue Averi RTVue-XR	5x6	NR	Macular VD, DCP VD, SCP VD, RNFL thickness, and RPC density

**TABLE 3: Methodological characteristics and outcomes of the included studies**

OCTA: optical coherence tomography angiography; OCT: optical coherence tomography; ACS: acute coronary syndrome; AL: axial length; AMI: acute myocardial infarction; CC: chorocapillaris; CSC: chronic coronary syndrome; CTO: coronary total occlusion; D: diopters; DCP: deep capillary plexus; ERM: epiretinal membrane; FAZ: foveal avascular zone (perimeter in mm, area in mm<sup>2</sup>); GCL+I: ganglion cell and inner plexiform layer; IOP: intraocular pressure; MH: macular hole; NR: not reported; OD: optic disc; PCI: percutaneous coronary intervention; RNFL: retinal nerve fiber layer; RPC: radial peripapillary capillary; SCP: superficial capillary plexus (% or mm<sup>-1</sup>); VD: vessel density (%).

Risk of bias in studies: The modified NOS scale adapted for cross-sectional studies was used. The majority of the studies were characterized as having medium risk of bias [16,22,25,26]. One study was awarded six stars and considered to have a high risk of bias [26], while one study was marked with the maximum, i.e., 10 stars [11]. Two studies were not given stars for comparability [24,25], while only two studies justified the size of the sample [11,23]. The risk of bias in the included studies is presented in Table 4.

Author and year	Selection				Comparability	Outcome		Score
	Representativeness of the sample	Sample size justified	Non-respondents	Ascertainment of exposure	Confounding controlled	Outcome assessment	Statistical test	Total
Arsovic et al. 2019 [16]	*	0	0	**	**	**	*	6/10
Ay et al. 2023 [34]	**	0	0	**	0	**	*	6/10
Haroon et al. 2020 [29]	*	0	*	**	0	**	*	7/10
Xie et al. 2022 [30]	**	0	0	**	**	**	*	8/10
Matlewicze et al. 2022 [21]	**	*	0	**	**	**	*	9/10
Sideri et al. 2023 [11]	*	*	*	**	**	**	*	10/10
Zhong et al. 2021 [22]	*	0	0	**	**	**	*	6/10

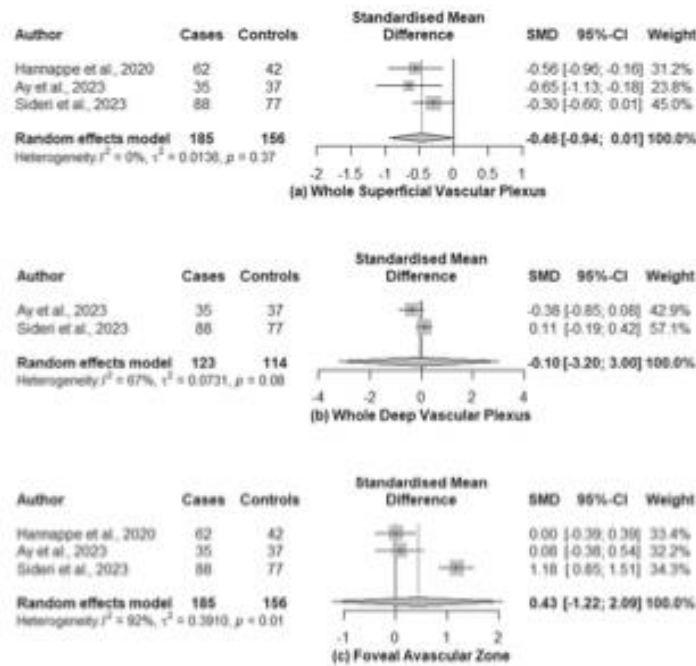
**TABLE 4: Risk of bias assessment of the included studies, using the modified Newcastle-Ottawa Scale (mNOS) for cross-sectional studies**

0 = 0; \* = 1; \*\* = 2.

1. Selection of participants: a) Representativeness of the sample (1 = participants were randomly selected or consecutive eligible participants were selected, or all participants were invited to participate from the source population, 0 = selected group or no explanation); b) Sample Size (1 = justified and satisfactory, 0 = not justified); c) Response rate/non-responders (number of participants was recorded compared with the number of participants intended to be recorded in the study design, or the number of participants that fulfilled study requirements) (1 = response rate > 80%, 0 = not); d) Ascertainment of exposure (2 = optical coherence tomography angiography (OCTA) microvascular parameters automatically measured by software, 1 = OCTA microvascular parameters not automatically measured by software, 0 = not explained). 2. Comparability (confounding factors are checked, and there is comparability between subject groups) (2 = more than one factor checked, 1 = one major factor checked, 0 = no factors checked). 3. Outcome: a) Assessment of outcome (2 = independent blind assessment, reference to secure records or record linkage, 1 = self-report, 0 = no description); b) Statistical analysis (1 = statistical analysis adequate, tools described, 0 = not adequate, no description).

*Meta-Analysis*

In our study, we used the SMD as a summary statistic in order to analyze the OCTA metrics obtained from the eligible studies, as different OCT machines were used. The SMDs between superficial capillary plexus (SCP), deep capillary plexus (DCP), and the FAZ of ACS patients and healthy controls were pooled. A vast heterogeneity across the studies assessing DCP and FAZ was observed. The pooled SMDs regarding meta-analyzed OCTA metrics between ACS patients and healthy participants are presented in Figure 2.



**FIGURE 2: Forest plots of the SMDs on patients with ACS and healthy participants**

ACS: acute coronary syndrome; CI: confidence interval; SMDs: standardized mean differences

[11,24,25]

Whole superficial vascular plexus: Data from three studies (n = 541) were used to assess the density of the SCP [11,24,25]. The pooled SMD between ACS patients and healthy controls was -0.46 (95% CI: -0.94 to 0.01,  $p = 0.05$ ,  $I^2 = 0\%$ ), presenting marginally non-significant lower values for the ACS group. However, in one study, the SVP did not significantly differ between the two groups [11].

Whole deep vascular plexus: Estimates were obtained from two studies (n = 237) [11,24]. The density of the DCP was reduced in ACS patients compared to the control group, but the difference was not significant; the pooled SMD was -0.10 (95% CI: -3.20 to 3.00,  $p = 0.75$ ,  $I^2 = 67\%$ ).

FAZ: The FAZ metrics were evaluated in three studies [11,24,25] and the results of the analysis gave a pooled SMD of 0.43 (95% CI: -1.22 to 2.09,  $p = 0.38$ ,  $I^2 = 92\%$ ) between the two groups indicating no difference. Nevertheless, Sideri et al. [11] showed a significant difference in FAZ size in patients diagnosed with STEMI ( $p < 0.001$ ), with respect to the number of affected coronary arteries.

### Discussion

In this study, we systematically reviewed OCTA changes in patients with ACS and we meta-analyzed, where possible, data reporting retinal microvasculature using OCTA metrics, namely superficial vascular plexus (SVP), deep vascular plexus (DVP), and FAZ. We found no statistically significant difference in the OCTA metrics between patients with ACS and healthy participants.

Apart from coronary atherothrombosis, microvascular injury seems to be present in ACS and remains a challenge in cardiovascular medicine. Clinical outcomes, prognosis, and cardiac remodeling in ACS can be explained by the underlying pathophysiological mechanisms. Microcirculation resistance and microvascular damage have a cardinal role in the pathogenesis of ACS [27,28]. CMD refers to the structural and functional remodeling of the microcirculation due to both coronary microcirculation and myocardium changes and can be evaluated by both invasive and non-invasive modalities [29]. CMD can be present in up to 65% of patients with STEMI and has been associated with myocardial damage and adverse prognosis post myocardial

infarction (MI). Coronary microvascular obstruction (CMVO) is a term to describe the lack of reperfusion of coronary microcirculation post MI despite the restoration of epicardial vessel patency. Its pathogenesis is based on CMD, ischemic injury, distal embolization, ischemia-reperfusion injury, genetic polymorphisms, ischemic pre-conditioning, and inflammation [28]. CMVO is associated with poor survival, heart failure (HF), and left ventricular remodeling, and can be assessed by cardiac magnetic resonance (CMR). Invasive microvascular resistance is expressed by the included index of microcirculatory resistance (IMR), hyperemic microvascular resistance (HMR), and zero-flow pressure (Pzf). High values of MVO and IMR (>40) are related to no scar regression post MI [27,29]. According to De Vita et al. [30], enhanced coronary microvascular constriction and impaired coronary microvascular dilatation are present in patients with NSTEMI. Despite the small number of participants, this study underlies microvascular dysfunction in myocardial ischemia.

Since the retinal microcirculation has neither anastomoses nor capillary sphincters, it is thus considered an end-arterial system. The higher permeability of retinal vessels in combination with the vulnerability of retinal endothelium to oxidative stress, predisposes the retina to microvasculature dysfunction. Changes in the retinal microvascular network have been associated with a number of cardiovascular risks, like hypertension, DM, and dyslipidemia, and with cerebrovascular disease and chronic kidney disease as well [31]. In 2006, Witt et al. [32] showed a relationship between retinal microvascular changes, quantified by a computer-based technique used for digitalization and analysis of retinal photographs, and ischemic heart disease (IHD) mortality. In this case-control study of 126 IHD patients and 528 healthy participants, IHD mortality was positively associated with abnormal bifurcation optimality and negatively associated with simple arteriolar tortuosity. Since then, a plethora of studies have quantitatively described retinal microvascular alterations and dysfunction in patients with CAD [10,12].

OCTA is a non-invasive, useful imaging modality to measure vessel density (VD) and perfusion in the macula, the optic disc, and the choroid, and investigates alterations of blood flow in these areas. Thus, it gives a detailed evaluation of the microvascular network and segmentation of the FAZ, as well as the superficial, deep, and choroidal plexus [33]. During the past few years, a number of systematic reviews and meta-analyses have been published that elucidate the role of OCTA in ophthalmic conditions, their diagnosis, and classification such as diabetic retinopathy (DR), glaucoma, retinal vasculitis, and myopic choroidal neovascularization [34-37]. A number of recent systematic reviews and meta-analyses have also introduced the invaluable role of OCTA changes in retinal microvascular network as potential novel biomarkers in diseases such as hypertension, multiple sclerosis, Alzheimer's disease, and Parkinson's disease [38-41].

OCTA's contribution to quantifying changes in retinal microcirculation in CAD has proven invaluable [12]. The majority of the studies included in the analysis, introduced and measured modifications in the FAZ area, SVP, and DVP. In this regard, OCTA changes may also be associated with CAD severity and prognosis. Sideri et al. [11] showed that left ventricular ejection fraction (LVEF) was significantly associated with the perfoveal area of SCP ( $\beta$  coefficient = 0.06; 95% CI: 0.02 - 0.10,  $p = 0.006$ ), the perfoveal area of the DCP ( $\beta$  coefficient = 0.10; 95% CI: 0.01 - 0.18,  $p = 0.026$ ), and the CC layer ( $\beta$  coefficient = 0.28; 95% CI: 0.11 - 0.45,  $p = 0.002$ ). Undoubtedly, LVEF has been described in CMVO [28]. Wang et al. [9] suggested that changes in retinal and choroidal microvasculature could reveal high-risk CAD patients, despite the early stage of the disease. Alterations in SCP and DCP VD, and choroidal flow were negatively correlated with the Gensini score, which evaluates CAD severity. The cardiovascular risk profile is also reflected and predicted by OCTA alterations, as suggested by Arnould et al. [16], who found a correlation between inner vessel density of the SCP and the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) and Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) scores (Spearman  $r = -0.33$ ,  $p < 0.001$  and  $r = -0.49$ ,  $p < 0.001$ , respectively) in ACS patients. Both scores stratify the risk of recurrent cardiovascular events and mortality in CAD patients.

Another cross-sectional study, conducted by Ay et al. [24], analyzed OCTA metrics in CAD patients based on the Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention (PCI) with Taxus and Cardiac Surgery (SYNTAX) score (SS) (SS-I, cut-off score 12, and SS-II), which defines the degree of CAD related atherosclerosis and predicts long-term mortality post coronary artery bypass grafting (CABG, cut off score 25.1) or PCI (cut-off score 28.5). SS-I patients, regardless of their score, had insignificantly decreased VD within a 500  $\mu$ m wide region of the FAZ (FD-300), SCP, and DCP VD compared to healthy participants. In contrast, patients with SS-II with PCI > 28.5 had significantly reduced whole and parafoveal SCP VD, and FD-300 ( $p = 0.034$  and  $p = 0.009$ ,  $p = 0.019$ , respectively). The same trend in the aforementioned metrics at a statistically significant level was followed by the SS-II CABG group. In the same study, FAZ area and perimeter did not differ between ACS patients and controls ( $p > 0.7$ ), whereas FD-300 was found to decrease, a result marginally not statistically significant ( $p = 0.061$ ). It needs to be denoted that both ACS and chronic coronary syndrome (CCS) groups were included. Therefore, changes in OCTA microvascular measurements indicate CMD in patients with CAD, and may also be observed in ACS patients. Yet, no studies have explored the sensitivity and specificity of OCTA for assessing retinal microvascular dysfunction in ACS.

To the best of our knowledge, this is the first systematic review and meta-analysis evaluating the changes in OCTA parameters in patients with ACS. Apart from one study [24], the quality of the included studies was of medium or low risk of bias. For the analysis, we were able to collect and use data regarding the SVP, DVP, and FAZ. Since these OCTA parameters were variably expressed, we used the SMD of the metrics of interest to overcome it. Yet, there are some limitations to our review. Firstly, we are unable to draw any causal

inferences, as all the included studies were cross-sectional. Three studies were also excluded from the analysis [16,22,23] since there was no control group and in one study [23], we could only calculate mean and SD by approximation and we excluded it from the analysis. Hence, the limited number of the included studies and the small number of eyes assessed in each study could also denote a limitation of our study and rendered meta-regression analysis as well as any sensitivity analysis not feasible.

Additionally, we did not have enough data from other metrics to pool together, such as the choriocapillaris flow area and density, FAZ perimeter, and FD-500. It is also important to consider certain characteristics of the studies that may represent methodological heterogeneity. The inclusion criteria varied among studies, different types of OCT machines, OCTA software, and segmentation methods were used in the selected studies, and the method of eye selection differed among the included studies. Lastly, ACS is an umbrella term for the signs and symptoms of myocardial ischemia and includes STEMI, NSTEMI, and unstable angina [42]. Only one study [24] included in our meta-analysis grouped patients in different types of ACS, yet it did not further include and analyze data for each of them. Thus, subgroup analysis was not conducted.

## Conclusions

This systematic review investigated studies that reported and assessed differences in OCTA metrics between ACS patients and healthy individuals. The analysis of the data suggests that SVP, DVP, and FAZ did not differ significantly between STEMI patients and healthy participants. Hence, the tendency of the eyes of patients with CMD to have decreased vessel density in retinal vascular plexuses was not confirmed. However, the number of OCTA parameters and the number of studies included in the meta-analysis were small. In the future, more prospective studies with larger sample sizes need to be conducted to assess this association and to understand how OCTA metrics could potentially be used as biomarkers of cardiac ischemia and its progression, especially in the microcirculation.

## Additional Information

### Author Contributions

All authors have reviewed the final version to be published and agreed to be accountable for all aspects of the work.

**Concept and design:** Dimitra Mitsopoulou, Anna Maria Sideri, Menelaos Kanakis, Stylianos A. Kandarakis, Andreas Katsimpris, Aristotelis Karamaounas, Dimitrios Brouzas, Petros Petrou, Evangelia Papakonstantinou, Konstantinos Droutsas, Georgios Giannopoulos, Ilias Georgalas

**Acquisition, analysis, or interpretation of data:** Dimitra Mitsopoulou, Anna Maria Sideri, Menelaos Kanakis, Stylianos A. Kandarakis, Andreas Katsimpris, Aristotelis Karamaounas, Dimitrios Brouzas, Petros Petrou, Evangelia Papakonstantinou, Konstantinos Droutsas, Georgios Giannopoulos, Ilias Georgalas

**Drafting of the manuscript:** Dimitra Mitsopoulou, Anna Maria Sideri, Menelaos Kanakis, Stylianos A. Kandarakis, Andreas Katsimpris, Aristotelis Karamaounas, Dimitrios Brouzas, Petros Petrou, Evangelia Papakonstantinou, Konstantinos Droutsas, Georgios Giannopoulos, Ilias Georgalas

**Critical review of the manuscript for important intellectual content:** Dimitra Mitsopoulou, Anna Maria Sideri, Menelaos Kanakis, Stylianos A. Kandarakis, Andreas Katsimpris, Aristotelis Karamaounas, Dimitrios Brouzas, Petros Petrou, Evangelia Papakonstantinou, Konstantinos Droutsas, Georgios Giannopoulos, Ilias Georgalas

**Supervision:** Ilias Georgalas

### Disclosures

**Conflicts of interest:** In compliance with the ICMJE uniform disclosure form, all authors declare the following: **Payment/services info:** All authors have declared that no financial support was received from any organization for the submitted work. **Financial relationships:** All authors have declared that they have no financial relationships at present or within the previous three years with any organizations that might have an interest in the submitted work. **Other relationships:** All authors have declared that there are no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.

## References

1. Brown JC, Gerhardt TB, Kwon E: Risk factors for coronary artery disease. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2024.
2. Heart Disease. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2023). Accessed: Jan 2024; <https://www.cdc.gov/heartdisease/facts.htm>.
3. Salari N, Morddarvanjighi F, Abdolmaleki A, et al.: The global prevalence of myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. BMC Cardiovasc Disord. 2023, 23:206. [10.1186/s12872-023-03231-w](https://doi.org/10.1186/s12872-023-03231-w)
4. Kneijmerberg LS, Damman P, Duncker DJ, et al.: Pathophysiology and diagnosis of coronary microvascular

- dysfunction in ST-elevation myocardial infarction. *Cardiovasc Res*. 2020, 116:787-805. [10.1093/cvr/cvz301](https://doi.org/10.1093/cvr/cvz301)
5. Vancheri F, Longo G, Vancheri S, Hainin M: Coronary microvascular dysfunction. *J Clin Med*. 2020, 9:2880. [10.3390/jcm9092880](https://doi.org/10.3390/jcm9092880)
  6. Hammer J, Konicievska K, Bruno RM, Virdis A, Hammer AJ, Taddei S: The eye and the heart. *Eur Heart J*. 2015, 34:1270-8. [10.1093/eurheartj/ehu023](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu023)
  7. Gopinath R, Chiba J, Plant AJ, et al.: Associations between retinal microvascular structure and the severity and extent of coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2014, 236:25-30. [10.1016/j.atherosclerosis.2014.06.014](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.06.014)
  8. Samperis DM, Duhic AM, Chen FK, Zawadzki RJ, Sampson DD: Towards standardizing retinal optical coherence tomography angiography: a review. *Light Sci Appl*. 2022, 11:63. [10.1038/s41377-022-00740-9](https://doi.org/10.1038/s41377-022-00740-9)
  9. Wang J, Jiang J, Zhang Y, Qian YW, Zhang JF, Wang ZL: Retinal and choroidal vascular changes in coronary heart disease: an optical coherence tomography angiography study. *Biomed Opt Express*. 2019, 10:1532-44. [10.1364/OE.10.001532](https://doi.org/10.1364/OE.10.001532)
  10. Coarite F, Veerith T, Logan A, Denniston AK, Blanch RJ: Retinal blood flow in critical illness and systemic disease: a review. *Ann Intensive Care*. 2020, 10:152. [10.1186/s13613-020-00768-3](https://doi.org/10.1186/s13613-020-00768-3)
  11. Sideri AM, Kanakis M, Katsimpris A, et al.: Correlation between coronary and retinal microangiopathy in patients with STEMI. *Transl Vis Sci Technol*. 2025, 12:8. [10.1167/tvst.12.5.8](https://doi.org/10.1167/tvst.12.5.8)
  12. Monteiro-Henriques I, Rocha-Sousa A, Barbosa-Breda J: Optical coherence tomography angiography changes in cardiovascular systemic diseases and risk factors: A Review. *Acta Ophthalmol*. 2022, 100:e1-e15. [10.1111/aoa.14851](https://doi.org/10.1111/aoa.14851)
  13. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al.: The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021, 372:n71. [10.1136/bmj.n71](https://doi.org/10.1136/bmj.n71)
  14. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses (2011). Accessed: 7 Dec 2023; [https://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp)
  15. Arnould L, Guenancia C, Gabrielle PH, et al.: Influence of cardiac hemodynamic variables on retinal vessel density measurement on optical coherence tomography angiography in patients with myocardial infarction. *J Fr Ophthalmol*. 2020, 45:216-21. [10.1016/j.jfo.2019.07.026](https://doi.org/10.1016/j.jfo.2019.07.026)
  16. Arnould L, Guenancia C, Azemar A, et al.: The EYE MI pilot study: a prospective acute coronary syndrome cohort evaluated with retinal optical coherence tomography angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018, 59:4299-306. [10.1167/iovs.18.24290](https://doi.org/10.1167/iovs.18.24290)
  17. Moshetova IK, Vorobyeva IV, Dgebuadze A, Ostroumova OD, Arablinskiy AV, Delver EP, Belogurov AA: Ophthalmological monitoring in patients with hypertension and coronary heart disease. *Russ J Clin Ophthalmol*. 2021, 21:51-7. [10.32364/2331-7729.2021.21.2.51.57](https://doi.org/10.32364/2331-7729.2021.21.2.51.57)
  18. Alan G, Guenancia C, Arnould L, et al.: Retinal vascular density as a novel biomarker of acute renal injury after acute coronary syndrome. *Sci Rep*. 2019, 9:8060. [10.1038/s41598-019-44647-9](https://doi.org/10.1038/s41598-019-44647-9)
  19. Aschauer J, Aschauer S, Pollreisz A, et al.: Identification of subclinical microvascular biomarkers in coronary heart disease in retinal imaging. *Transl Vis Sci Technol*. 2021, 10:24. [10.1167/tvst.10.13.24](https://doi.org/10.1167/tvst.10.13.24)
  20. Zhong P, Li Z, Lin Y, et al.: Retinal microvasculature impairments in patients with coronary artery disease: an optical coherence tomography angiography study. *Acta Ophthalmol*. 2022, 100:325-33. [10.1111/aoa.14806](https://doi.org/10.1111/aoa.14806)
  21. Zhong P, Qin J, Li Z, et al.: Development and validation of retinal vasculature nomogram in suspected angina due to coronary artery disease. *J Atheroscler Thromb*. 2022, 29:579-96. [10.5551/jat.62059](https://doi.org/10.5551/jat.62059)
  22. Kim DS, Kim BS, Cho H, Shin JH, Shin YU: Associations between choriocapillaris flow on optical coherence tomography angiography and cardiovascular risk profiles of patients with acute myocardial infarction. *J Pers Med*. 2022, 12:839. [10.3390/jpm12050839](https://doi.org/10.3390/jpm12050839)
  23. Matuleviciute I, Sidaraitė A, Tatarūnas V, Veikūtenė A, Dobiliūnė O, Žaliamėnė D: Retinal and choroidal thinning—a predictor of coronary artery occlusion? *Diagnostics (Basel)*. 2022, 12:2016. [10.3390/diagnostics12082016](https://doi.org/10.3390/diagnostics12082016)
  24. Ay JE, Dural HE, Er A, Doğan M, Gökbeke HB, Yılmaz ÖF: Is it useful to do OCTA in coronary artery disease patients to improve SYNTAX based cardiac revascularization decision? *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2023, 42:103540. [10.1016/j.pdpdt.2023.103540](https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2023.103540)
  25. Hammappi MA, Arnould L, Molloux A, et al.: Vascular density with optical coherence tomography angiography and systemic biomarkers in low and high cardiovascular risk patients. *Sci Rep*. 2020, 10:16718. [10.1038/s41598-020-73861-z](https://doi.org/10.1038/s41598-020-73861-z)
  26. Zhong P, Hu Y, Jiang L, et al.: Retinal microvasculature changes in patients with coronary total occlusion on optical coherence tomography angiography. *Front Med (Lausanne)*. 2021, 8:708491. [10.3389/fmed.2021.708491](https://doi.org/10.3389/fmed.2021.708491)
  27. Silva M, Paiva L, Teixeira R, Ferreira M, Gonçalves L: Microcirculation function assessment in acute myocardial infarction: A systematic review of microcirculatory resistance indices. *Front Cardiovasc Med*. 2022, 9:1041444. [10.3389/fcvm.2022.1041444](https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.1041444)
  28. Vaidya K, Tucker B, Patel S, Ng MK: Acute coronary syndromes (ACS)—unravelling biology to identify new therapies—the microcirculation as a frontier for new therapies in ACS. *Cells*. 2021, 10:2188. [10.3390/cells10092188](https://doi.org/10.3390/cells10092188)
  29. Rehan R, Yong A, Ng M, Weaver J, Puranik R: Coronary microvascular dysfunction: a review of recent progress and clinical implications. *Front Cardiovasc Med*. 2023, 10:1111721. [10.3389/fcvm.2023.1111721](https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1111721)
  30. De Vito A, Manfredonia L, Lamendola P, et al.: Coronary microvascular dysfunction in patients with acute coronary syndrome and no obstructive coronary artery disease. *Clin Res Cardiol*. 2019, 108:1364-70. [10.1007/s00392-019-01472-4](https://doi.org/10.1007/s00392-019-01472-4)
  31. Hanssen H, Streese L, Vilsen W: Retinal vessel diameters and function in cardiovascular risk and disease. *Prog Retin Eye Res*. 2022, 91:101095. [10.1016/j.proretres.2022.101095](https://doi.org/10.1016/j.proretres.2022.101095)
  32. Witt N, Wong TY, Hughes AD, et al.: Abnormalities of retinal microvascular structure and risk of mortality from ischemic heart disease and stroke. *Hypertension*. 2006, 47:975-81. [10.1161/01.HYP.0000167177.72048.6c](https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000167177.72048.6c)
  33. Spaide RF, Fujimoto JG, Waheed NK, Sadda SR, Staurenghi G: Optical coherence tomography angiography.

- Prog Retin Eye Res.* 2018, 64:1-55. [10.1016/j.preteyeres.2017.11.005](https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2017.11.005)
34. Dhirachalkulpanich D, Chantongdee K, Zheng Y, Soare NA: A systematic review of OCT and OCT angiography in retinal vasculitis. *J Ophthalmic Inflamm Infect.* 2023, 13:1. [10.1186/s12248-023-00327-4](https://doi.org/10.1186/s12248-023-00327-4)
  35. Miguel A, Silva A, Barbosa-Breda J, et al.: OCT-angiography detects longitudinal microvascular changes in glaucoma: a systematic review. *Br J Ophthalmol.* 2022, 106:667-75. [10.1136/bjophthalmol-2020-318156](https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2020-318156)
  36. Namvar E, Ahmadi H, Maleki A, Nowroozzadeh MH: Sensitivity and specificity of optical coherence tomography angiography for diagnosis and classification of diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Ophthalmol.* 2023, 35:2068-78. [10.1177/11206721231167458](https://doi.org/10.1177/11206721231167458)
  37. Ho S, Ly A, Ohno-Matsui K, Kalloniatis M, Dinig GS: Diagnostic accuracy of OCTA and OCT for myopic choroidal neovascularisation: a systematic review and meta-analysis. *Eye (Lond).* 2023, 37:11-9. [10.1038/s41433-023-02227-8](https://doi.org/10.1038/s41433-023-02227-8)
  38. Mohammadi S, Gouravani M, Salehi MA, et al.: Optical coherence tomography angiography measurements in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Neuroinflammation.* 2023, 20:55. [10.1186/s12974-023-02763-4](https://doi.org/10.1186/s12974-023-02763-4)
  39. Katsimpris A, Papadopoulos I, Voulgari N, et al.: Optical coherence tomography angiography in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Eye (Lond).* 2023, 37:2847-54. [10.1038/s41433-023-02458-7](https://doi.org/10.1038/s41433-023-02458-7)
  40. Katsimpris A, Karamaounas A, Sideri AM, Katsimpris J, Georgalas I, Petrou P: Optical coherence tomography angiography in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Eye (Lond).* 2022, 36:1419-26. [10.1038/s41433-021-01648-1](https://doi.org/10.1038/s41433-021-01648-1)
  41. Tan W, Yao X, Le TT, et al.: The application of optical coherence tomography angiography in systemic hypertension: a meta-analysis. *Front Med (Lausanne).* 2021, 8:778330. [10.3389/fmed.2021.778330](https://doi.org/10.3389/fmed.2021.778330)
  42. Overbaugh KJ: Acute coronary syndrome. *Am J Nurs.* 2009, 109:42-52; quiz 53. [10.1097/01.NAJ.0000351108.29509.a2](https://doi.org/10.1097/01.NAJ.0000351108.29509.a2)



