

## Δομικές αλλοιώσεις του αμφιβληστροειδή σε ασθενείς με ήπια νοητική διαταραχή

I. Δεμρτζόγλου

### I. ΗΠΙΑ ΝΟΗΤΙΚΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΚΑΙ ΝΟΣΟΣ ALZHEIMER

Η Ήπια Νοητική Διαταραχή (ΗΝΔ) αντιπροσωπεύει ένα στάδιο νοητικής διαταραχής το οποίο υπερβαίνει τις αναμενόμενες λόγω ηλικίας νοητικές διαταραχές, ωστόσο οι λειτουργικές δραστηριότητες διατηρούνται σε μεγάλο βαθμό και συνεπώς η ΗΝΔ δε συμπεριλαμβάνεται στα διαγνωστικά κριτήρια της άνοιας<sup>1</sup>. Έχουν αναγνωρισθεί διάφορες υποομάδες της ΗΝΔ. Η αμνησική μορφή της ΗΝΔ στην οποία επικρατεί η εξασθένιση της μνήμης είναι συχνά πρόδρομος της νόσου Alzheimer (NA). Ποικιλία τύπων νοητικής διαταραχής απαντάται στη μη – αμνησική ΗΝΔ με τις εκτελεστικές

λειτουργίες να αποτελούν συνήθως την πιο κοινή διαταραχή. Η μη – αμνησική ΗΝΔ ενδεχομένως συνδέεται με αγγειακής αιτιολογίας εγκεφαλικές παθήσεις είτε ενδέχεται να αποτελεί πρόδρομο στάδιο μετωποκροταφικής άνοιας. Σημαντικός αριθμός ατόμων με ΗΝΔ ενδέχεται να έχει φυσιολογικό για την ηλικία νοητικό επίπεδο σε επόμενη επανεξέταση.

Η παθοφυσιολογία της ΗΝΔ είναι πολυπαραγοντική. Οι περισσότερες περιπτώσεις αμνησικής ΗΝΔ είναι αποτέλεσμα παθολογικών αλλοιώσεων που απαντώνται στη NA οι οποίες ωστόσο δεν είναι τόσο εκτεταμένες ώστε να προκαλέσουν κλινική άνοια<sup>2</sup>. Μη αμνησικού τύπου ΗΝΔ ενδέχεται να συνδέεται με αγγειακής αιτιολογίας εγκεφαλικές παθήσεις, βρεγματομετωπιαίες άνοιες ή μη ειδική παθολογία.

Ο επιπολασμός της ΗΝΔ αυξάνει με την ηλικία. Ο επιπολασμός είναι περίπου 10% σε άτομα ηλικίας από 70-79 έτη και περίπου 25% σε άτομα ηλικίας από 80-89 έτη.<sup>3</sup>

Οι διάφορες υποομάδες της ΗΝΔ εξελίσσονται σε NA με διαφορετικά ποσοστά. Η μελέτη των Roundtree και συν<sup>4</sup> έδειξε ότι το ποσοστό μετατροπής από αμνησική και μη – αμνησική ΗΝΔ σε NA ήταν 56% και 52% αντίστοιχα. Για όλες τις υποομάδες της ΗΝΔ το ποσοστό μετάπτωσης σε βάθος 4ετίας σε άνοια βρέθηκε 56% (14% ετησίως) και σε NA 46% (11% ετησίως)<sup>4</sup>. Τα πα-

*Medical School, Aristotle University of Thessaloniki.*

*Corresponding author: I. Demirtzoglou  
e-mail: iordanisdemirtzoglou@yahoo.com*

ραπάνω ποσοστά συγκρίθηκαν με αυτά υγιών ηλικιωμένων ατόμων τα οποία αναπτύσσουν ΝΑ σε ποσοστό 1-2% ετησίως. Ο Boyle και συν<sup>5</sup> αναφέρουν ότι ασθενείς με ΗΝΔ είναι σχεδόν 7 φορές πιθανότερο να αναπτύξουν ΝΑ συγκριτικά με ηλικιωμένα άτομα χωρίς νοητική διαταραχή.

Ο κίνδυνος για εμφάνιση ΝΑ είναι σημαντικά υψηλότερος σε γυναίκες συγκριτικά με άνδρες και επομένως η πιθανότητα εμφάνισης ΗΝΔ είναι μεγαλύτερη στις γυναίκες συγκριτικά με τους άνδρες.

Ως συνηθέστερο σύμπτωμα αναφέρεται η απώλεια μνήμης, συμφώνως με την επικρατούσα άποψη ότι η αμνησική μορφή απώλειας μνήμης αποτελεί τον πιο συχνό τύπο ΗΝΔ. Λιγότερο κοινές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν διαταραχή στην εύρεση καταλλήλων για την περίσταση λέξεων, διαταραχές προσοχής και μείωση των οπτικοχωρικών (visuospatial) ικανοτήτων (πχ αποπροσανατολισμό εντός γνωστού προς τον ασθενή περιβάλλοντος απουσία κινητικών ή αισθητηριακών παθήσεων που θα μπορούσαν να δικαιολογήσουν το σύμπτωμα αυτό).

Η ΗΝΔ είναι ετερογενής τόσο στις κλινικές εκδηλώσεις όσο και στη αιτιολογία. Η αμνησική ΗΝΔ συνήθως είναι αποτέλεσμα παθολογικών αλλοιώσεων που απαντώνται στη ΝΑ και η πλειονότητα των ασθενών με αμνησική ΗΝΔ μεταπίπτει σε ΝΑ εντός 6 μηνών. Μη αμνησική ΗΝΔ ενδέχεται να οφείλεται σε αγγειακής αιτιολογίας εγκεφαλική παθολογία, άνοια με σωματία Lewy, νόσο Parkinson, μετωποκροταφικές άνοιες, άτυπη ΝΑ ή μη ειδική υποκείμενη παθολογία.

Ασθενείς με ΗΝΔ συνήθως υποβάλλονται σε αξονική και κυρίως μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου. Αναφέρεται ότι ο ολικός όγκος του εγκεφάλου και του ιππόκαμπου στη μαγνητική τομογραφία είναι προγνωστικός (predictive) της μετάπτωσης από ΗΝΔ σε ΝΑ<sup>6</sup>. Επίσης, προγνωστική της μετάπτωσης από ΗΝΔ σε ΝΑ είναι η σοβαρότητα της διαταραχής της μνήμης και το αλληλόμορφο ε4 της απολιποπρωτεΐνης Ε<sup>7</sup>.

Διαγνωστικά απαιτούνται διάφορες νευρο-ψυχολο-

γικές δοκιμασίες προκειμένου να διαπιστωθεί αν οι ασθενείς παρουσιάζουν χαμηλότερο επίπεδο μνήμης από αυτό φυσιολογικών ατόμων αντίστοιχης ηλικίας σε τυποποιημένες δοκιμασίες μνήμης. Μέχρι σήμερα δεν υπάρχει θεραπεία για τους ασθενείς με ΗΝΔ.

Ο Roberts και συν<sup>8</sup> θεωρούν ότι ο κίνδυνος εμφάνισης ΗΝΔ είναι μικρότερος σε άτομα που ακολουθούν μεσογειακή διαίτα, πλούσια σε λαχανικά και μη κορεσμένα λιπαρά.

Καθότι η φυσική, κοινωνική και νοητική δραστηριότητα συχνά συστήνονται σε άτομα με ΝΑ και καθότι η ΗΝΔ συχνά προαναγγέλλει τη ΝΑ, πολλοί ειδικοί θεωρούν ότι δραστηριότητες που διεγείρουν τις νοητικές λειτουργίες μπορούν να βοηθήσουν ασθενείς με ΗΝΔ.

Η οποιασδήποτε συχνότητας μέτρου βαθμού σωματικής άσκησης στη μέση ή τρίτη ηλικία συσχετίστηκε με μικρά ποσοστά ΗΝΔ<sup>9</sup>.

Η ΝΑ αποτελεί επίκτητη νοητική διαταραχή και διαταραχή της συμπεριφοράς επαρκούς σοβαρότητας, η οποία επηρεάζει σημαντικά την κοινωνική και επαγγελματική δραστηριότητα των ασθενών. Η ΝΑ είναι ανίατη νόσος με μακρά και εξελικτική πορεία. Η ΝΑ, η πιο κοινή μορφή άνοιας<sup>10</sup>.

Παθοφυσιολογικά η ΝΑ προσβάλλει τις 3 διαδικασίες που διατηρούν υγιείς τους νευρώνες: επικοινωνία, μεταβολισμό και αποκατάσταση. Η βαθμιαία διακοπή των προαναφερόμενων διαδικασιών προκαλεί στα νευρικά κύτταρα του εγκεφάλου διακοπή της λειτουργίας τους, απώλεια συνάψεων με άλλους νευρώνες και τελικά νέκρωση. Η καταστροφή και νέκρωση των νευρικών κυττάρων προκαλεί απώλεια μνήμης, αλλαγές την προσωπικότητα και δυσκολίες στη διεύθυνση των καθημερινών δραστηριοτήτων.

Η παθολογική ανατομική της ΝΑ περιλαμβάνει νευροϊνιδιακά τολύπια και γεροντικές πλάκες σε μικροσκοπικό επίπεδο και ατροφία του εγκεφαλικού φλοιού η οποία απαντάται κυρίως σε περιοχές συσχέτισης και ιδιαίτερα στη μέσο κροταφικό λοβό. Το κύριο συστατικό των νευροϊνιδιακών τολυπιών είναι μία σχετιζόμενη

με το σύστημα των μικροσωληναρίων των νευρικών κυττάρων πρωτεΐνη  $\tau$  (tau). Τα νευροϊνιδιακά τολύπια αποτελούν αδιάλυτες ίνες που συσσωρεύονται στο εσωτερικό των νευρικών κυττάρων. Στη ΝΑ, υπερφωσφορυλιωμένη πρωτεΐνη  $\tau$  συσσωρεύεται στους μεγάλου και μετρίου μεγέθους πυραμιδικούς νευρώνες. Παράδοξως, μεταλλάξεις του γονιδίου που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη  $\tau$  δεν προκαλούν ΝΑ αλλά μετωποκροταφική άνοια. Τα νευροϊνιδιακά τολύπια αρχικά κατανέμονται πυκνότερα στη μέση επιφάνεια και στον πόλο του κροταφικού λοβού. Προσβάλλουν πιο σοβαρά τον φλοιό και τον ιππόκαμπο. Καθώς η νόσος εξελίσσεται, τα νευροϊνιδιακά τολύπια συσσωρεύονται σε διάφορες άλλες φλοιϊκές περιοχές, αρχόμενοι από περιοχές συσχέτισης υψηλής τάξης και λιγότερο συχνά σε πρωτεύουσες κινητικές και αισθητικές περιοχές.

Οι γεροντικές πλάκες αποτελούν πυκνές, αδιάλυτες εναποθέσεις πρωτεΐνης και κυτταρικού υλικού έξω και γύρω από τους νευρώνες. Οι γεροντικές πλάκες αποτελούνται από  $\beta$ -αμυλοειδές τμήμα της πρωτεΐνης που καλείται πρόδρομη πρωτεΐνη του αμυλοειδούς (amyloid precursor protein, APP). Τα τμήματα αυτά ενώνονται μεταξύ τους και αναμειγνύονται με άλλα μόρια, νευρώνες και μη νευρικά κύτταρα. Στη ΝΑ οι πλάκες συσσωρεύονται στον ιππόκαμπο (νευρική δομή υπεύθυνη για την κωδικοποίηση της μνήμης) και σε άλλες περιοχές του φλοιού υπεύθυνες για μηχανισμούς νόησης και λήψης αποφάσεων. Εάν οι γεροντικές πλάκες καθαυτές προκαλούν ΝΑ ή αποτελούν υποπροϊόν (byproduct) της ΝΑ παραμένει άγνωστο. Ωστόσο υπάρχουν πρόσφατες μελέτες που αποδεικνύουν ότι διαταραχές άλλων πρωτεϊνών προηγούνται.

Οι γεροντικές πλάκες και τα νευροϊνιδιακά τολύπια έχουν σχετικά ξεχωριστό και στερεοτυπικό πρότυπο (pattern) στρωματικής (laminar) κατανομής στον εγκεφαλικό φλοιό, γεγονός που υποδεικνύει προσβολή των φλοιοφλοιϊκών (corticocortical) διασυνδέσεων. Μολονότι τα νευροϊνιδιακά τολύπια και οι γεροντικές πλάκες είναι χαρακτηριστικά της ΝΑ, δεν είναι παθογνωμικά.

Νευροϊνιδιακά τολύπια ανευρίσκονται σε διάφορες άλλες νευροεκφυλιστικές διαταραχές όπως προοδευτική υπερπυρηνική παράλυση και άνοια των μποξέρ. Γεροντικές πλάκες μπορεί να ανευρίσκονται σε φυσιολογική γήρανση.

Επομένως η παρουσία και μόνο αυτών των αλλοιώσεων δεν αρκεί για να τεθεί η διάγνωση της ΝΑ. Αυτές οι αλλοιώσεις πρέπει να υπάρχουν σε επαρκή αριθμό και με χαρακτηριστική τοπογραφική κατανομή προκειμένου να πληρούνται τα ισχύοντα ιστοπαθολογικά κριτήρια. Εκτός των νευροϊνιδιακών τολυπίων και των γεροντικών πλακών άλλες βλάβες της ΝΑ περιλαμβάνουν την κοκκιωδοκενοτοπιώδη (granulovacuolar) εκφύλιση του Shimkowitz, neuropil ημάρια<sup>11</sup>, απώλεια νευρώνων και εκφύλιση συνάψεων.

Τα αίτια της ΝΑ παραμένουν άγνωστα. Έχουν ταυτοποιηθεί οι ακόλουθοι παράγοντες κινδύνου για άνοια τύπου Alzheimer<sup>12,13,14,15</sup>: προχωρημένη ηλικία, οικογενειακό ιστορικό, γονότυπος απολιποπρωτεΐνης ε4, παχυσαρκία, αντίσταση στην ινσουλίνη, αγγειακοί παράγοντες, δυσλιπιδαιμία, αρτηριακή υπέρταση, δείκτες φλεγμονής, σύνδρομο Down. Επίσης, επιδημιολογικές μελέτες υποδηλώνουν κάποιους πιθανούς παράγοντες κινδύνου όπως το αλουμίνιο<sup>16,17,9</sup> και προστατευτικοί παράγοντες όπως μόρφωση<sup>18,19</sup> και αντιφλεγμονώδη φάρμακα. Μέτριος έως σοβαρού βαθμού τραυματισμός στο κεφάλι συνδέεται με την ανάπτυξη ΝΑ και άλλων μορφών άνοιας σε βάθος χρόνου. Μεταλλάξεις σε γονίδια που κωδικοποιούν 3 πρωτεΐνες αναντίρροπα προκαλούν ΝΑ. Τα γονίδια αυτά (κωδικοποιούν την πρόδρομη πρωτεΐνη του αμυλοειδούς [APP στο χρωμόσωμα 21], την πρεσενιλίνη 1 [presenilin 1 στο χρωμόσωμα 14], την πρεσενιλίνη 2 [presenilin 2 στο χρωμόσωμα 1]) και οδηγούν σε υπερβολική παραγωγή της γλοιώδους 42αμινοξέων μορφής του  $\beta$ -αμυλοειδούς πεπτιδίου έναντι της λιγότερο γλοιώδους μορφής των 40αμινοξέων. Αυτό το  $\beta$ -πεπτίδιο θεωρείται ότι έχει νευροτοξικές ιδιότητες και οδηγεί σε μία σειρά από μη πλήρως κατανοητά γεγονότα, τα οποία οδηγούν σε νέκρωση των

νευρώνων, απώλεια των συνάψεων και σχηματισμό νευροϊνδιακών τολυπίων και γεροντικών πλακών. Το γονίδιο που κωδικοποιεί τον μεταφορέα της χοληστερίνης, απολιποπρωτεΐνη Ε, στο χρωμόσωμα 19 συνδέεται με πρόιμης εμφάνισης οικογενειακής και σποραδικής εμφάνισης ΝΑ. Το γονίδιο αυτό παρουσιάζει 3 αλληλόμορφα ε2, ε3 και ε4. Αν κάποιος φέρει μία φορά το ε4 έχει 3 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσει ΝΑ. Εάν το φέρει εις διπλούν, τότε ο κίνδυνος υπερδεκαπλασιάζεται.

Ο επιπολασμός (prevalence) της άνοιας σε άτομα άνω των 65ετών υπολογίζεται κατά προσέγγιση σε 6-10% με τη ΝΑ να ευθύνεται για τα 2/3 των περιπτώσεων αυτών. Ο επιπολασμός της ΝΑ αυξάνει με την ηλικία. Το 90% των περιπτώσεων είναι σποραδικές και απαντώνται σε άτομα άνω των 60ετών.

Ο Plassman και συν<sup>20</sup> διαπίστωσαν ότι ο κίνδυνος εμφάνισης ΝΑ είναι μεγαλύτερος στις γυναίκες συγκριτικά με τους άνδρες κυρίως λόγω του μεγαλύτερου προσδόκιμου ζωής.

Το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί από τη στιγμή της διάγνωσης μέχρι το θάνατο κυμαίνεται από 3έτη για άτομα μεγαλύτερα των 80ετών έως 10έτη εάν ο ασθενής είναι νεότερος. Η συνηθέστερη αιτία θανάτου σε ασθενείς με ΝΑ είναι η πνευμονία από εισρόφηση. Το έτος 2006, στις ΗΠΑ, η ΝΑ ήταν η 7η αιτία θανάτου<sup>21</sup>. Πρόσφατα έγινε η 6η αλλά με την εμφάνιση της Covid που αποτελεί 3η αιτία θανάτου τα τελευταία δύο χρόνια έγινε πάλι 7η.

Τα στάδια της ΝΑ είναι τα ακόλουθα:

- Προκλινική ΝΑ ή Ήπια Νοητική Διαταραχή.
- Ήπια ΝΑ
- Μέτρια ΝΑ
- Σοβαρή ΝΑ

Η αυτοψία ή η βιοψία αποτελούν τις μοναδικές μεθόδους οριστικής διάγνωσης ΝΑ, μολονότι η διάγνωση τίθεται συνήθως κλινικά, με γενικώς αποδεκτά κλινικά

κριτήρια και από τα ευρήματα της νευροψυχολογικής εκτίμησης.

Η θεραπεία είναι συμπτωματική και περιλαμβάνει αναστολείς της χολινεστεράσης και partial N – methyl – D – aspartate ανταγωνιστές. Συχνά χρησιμοποιούνται ψυχότροπα φάρμακα προκειμένου να αντιμετωπισθούν δευτερογενή συμπτώματα της ΝΑ, όπως κατάθλιψη, διέγερση και διαταραχές ύπνου.

## II. ΔΟΜΙΚΕΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΑΜΦΙΒΛΗ-ΣΤΡΟΕΙΔΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΝΟΣΟ ALZHEIMER

Οι οπτικές διαταραχές αποτελούν συνήθως τις πιο πρώιμες εκδηλώσεις σε ασθενείς με (ΝΑ)<sup>22, 23</sup>. Η εξέταση της οπτικής λειτουργίας σε ασθενείς με ΝΑ αποκαλύπτει διαταραχές στην ευαισθησία αντίθεσης<sup>24, 25</sup>, καθώς και στην αντίληψη βάθους<sup>26</sup>, κίνησης<sup>27, 28</sup> και χρωμάτων<sup>29</sup>. Ειδικότερα, οι Gilmore και συν<sup>25</sup> διαπιστώνουν ότι η σημαντική μείωση της ευαισθησίας αντίθεσης είναι σύμφωνη με αναφορές απώλειας γαγγλιακών κυττάρων τύπου Μ σε επίπεδο αμφιβληστροειδή και οπτικού φλοιού, σε ασθενείς με ΝΑ. Έτσι, η αλλοίωση της ευαισθησίας αντίθεσης στη ΝΑ ενδέχεται να αντανακλά μία ταχύτερη απώλεια κυττάρων, κυρίως γαγγλιακών τύπου Μ. Διαπιστώθηκε επίσης σημαντική συσχέτιση μεταξύ του δείκτη της σοβαρότητας της άνοιας και της μείωσης ευαισθησίας στην αντίληψη κίνησης<sup>27,28</sup>. Ο Gilmore και συν και σε αυτή τη μελέτη<sup>28</sup> υποστηρίζουν ότι η ΝΑ οδηγεί σε βλάβη των γαγγλιακών κυττάρων τύπου Μ. Στο παρελθόν, αυτές οι διαταραχές αποδόθηκαν σε αλλοιώσεις που εντοπίζονται στον εγκεφαλικό φλοιό<sup>30, 31</sup>.

Αναλυτικότερα, ο Lewis και συν<sup>30</sup> μελετώντας περιοχές του οπτικού φλοιού σε ασθενείς με ΝΑ, διαπίστωσαν ότι ο αριθμός των νευροϊνδιακών τολυπίων ήταν πολύ μικρός στον πρωτεύοντα οπτικό φλοιό (περιοχή 17), μεγαλύτερος κατά 20 περίπου φορές στην ανατο-

μικά άμεσα γειτνιάζουσα περιοχή οπτικής συσχέτισης του οπτικού φλοιού (περιοχή 18) και επιπλέον διπλάσια στην περιοχή οπτικής συσχέτισης υψηλής τάξης της κατώτερης κροταφικής έλικας. Διαστρωματικά, τα νευροϊνιδιακά τολύπια εντοπίστηκαν κυρίως στις στοιβάδες III και V, μολονότι διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές στην ποσοστιαία αναλογία των νευροϊνιδιακών τολυπίων στις δύο αυτές στοιβάδες στις διάφορες περιοχές του οπτικού φλοιού.

Αντίθετα, οι γεροντικές πλάκες επέδειξαν διαφορετικό και λιγότερο ειδικό πρότυπο τοπογραφικής και διαστρωματικής κατανομής. Ο συνολικός αριθμός των γεροντικών πλακών βρέθηκε όμοιος στις 3 οπτικές περιοχές ωστόσο διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές στον τύπο των γεροντικών πλακών στις περιοχές αυτές. Γεροντικές πλάκες βρέθηκαν σε κάθε στοιβάδα του φλοιού ωστόσο ήταν περισσότερες στις στοιβάδες III και V. Θεωρείται ότι τα νευροϊνιδιακά τολύπια βρίσκονται εντός των κυτταρικών σωμάτων ενός υποπληθυσμού πυραμιδικών νευρώνων, οι οποίοι παρέχουν μακρές φλοιοφλοιϊκές και υποφλοιϊκές προβολές, και ότι η απώλεια των νευρώνων αυτών διακόπτει οδούς συσχέτισης οι οποίες συνδέουν τον πρωτεύοντα οπτικό φλοιό με περιοχές που εμπλέκονται σε υψηλότερου επιπέδου συσχέτιση.

Η μερική διακοπή αυτών των οδών συσχέτισης ενδέχεται να είναι σχετική με την οπτική συμπτωματολογία που συχνά απαντάται σε ασθενείς με NA. Σε παρόμοια συμπεράσματα κατέληξε και η μελέτη των Hof και Morrison<sup>31</sup>. Βάσει εκτεταμένων κλινικών νευρο-οφθαλμολογικών εξετάσεων που περιελάμβαναν ηλεκτροαμφιβληστροειδογράφημα και προκλητά οπτικά δυναμικά, ο Rizzo και συν<sup>32</sup> κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι οπτικές διαταραχές σε ασθενείς με NA είναι πιθανότερο να σχετίζονται με παθολογικές αλλοιώσεις στο δευτερεύοντα οπτικό φλοιό παρά σε αλλοιώσεις του αμφιβληστροειδούς ή του οπτικού νεύρου. Ο Trick και συν<sup>33</sup> αναφέρουν βλάβες στα οπτικά πεδία, εντονότερες στο κατώτερο ήμισυ του πεδίου σε ασθενείς με

NA.

Διαπιστώθηκε μείωση της οπτικής ευαισθησίας στο σύνολο του ελεγχόμενου πεδίου των 60 μοιρών που επέλεξαν να μελετήσουν οι ερευνητές, ωστόσο τα ελλείμματα ήταν εντονότερα κυρίως στον κάτω ρινικό και κάτω κροταφικό αμφιβληστροειδή και είχαν συνήθως τοξοειδή διάταξη. Ασθενείς με σοβαρότερη άνοια επέδειξαν μεγαλύτερη μείωση της ευαισθησίας. Σε μερικές περιπτώσεις ελλείμματα βρέθηκαν και στο κέντρο του οπτικού πεδίου. Σε επανεξέταση, 14 από τους 23 ασθενείς με NA επέδειξαν περαιτέρω μείωση της ευαισθησίας των οπτικών πεδίων και μόνο 2 από του 23 έδειξαν βελτίωση.

Οι Armstrong και συν<sup>34</sup> μέτρησαν την πυκνότητα των πλακών και των νευροϊνιδιακών αλλοιώσεων σε ειδικές περιοχές του πρωτογενούς οπτικού φλοιού (γλωσσοειδής και σφηνοειδής έλικα), και συνέκριναν τα παθολογοανατομικά δεδομένα με τα δεδομένα των αναφερόμενων από τους Trick και συν οπτικών πεδίων<sup>33</sup>. Μεγαλύτερη πυκνότητα γεροντικών πλακών και νευροϊνιδιακών αλλοιώσεων βρέθηκε στη σφηνοειδή έλικα συγκριτικά με τη γλωσσοειδή έλικα, υποδηλώνοντας ότι οι περιφερικές διαφορές είναι σύμφωνες και θα μπορούσαν να εξηγήσουν την κατά κύριο λόγο εντόπιση των βλαβών στο κάτω ήμισυ του οπτικού πεδίου σε ασθενείς με NA. Εάν και κατά πόσο οι βλάβες στα οπτικά πεδία ασθενών με NA σχετίζονται μόνο με αλλοιώσεις του φλοιού ή οι αλλοιώσεις επεκτείνονται στο οπτικό νεύρο και τον αμφιβληστροειδή παραμένει ανοιχτό ερώτημα.

Αλλοιώσεις στις παραμέτρους του ηλεκτροαμφιβληστροειδογραφήματος που συμβαδίζουν με δυσλειτουργία των γαγγλιακών κυττάρων του αμφιβληστροειδούς έχουν καταγραφεί επίσης σε ασθενείς με NA<sup>35,36,37</sup>.

Η πρώτη ιστολογική απόδειξη απώλειας γαγγλιακών κυττάρων του αμφιβληστροειδή και εκφύλισης της κεφαλής του οπτικού νεύρου σε ασθενείς με NA αναφέρθηκε από τους Hinton και συν<sup>38</sup>. Η ίδια ερευνητική ομάδα δε διαπίστωσε νευροϊνιδιακή εκφύλιση, γερο-

ντικές πλάκες ή αμυλοειδική αγγειοπάθεια του αμφιβληστροειδή που τυπικά ανευρίσκονται στον εγκέφαλο ασθενών με NA. Αυτές οι ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις επιβεβαιώθηκαν στη συνέχεια από διάφορες επόμενες μελέτες<sup>39,40,41,42</sup>.

Οι Blanks και συν<sup>39</sup> κάνουν λόγο για κεντοπιώδη, «αφρώδη» εμφάνιση του κυτταροπλάσματος των γαγγλιακών κυττάρων του αμφιβληστροειδή σε ασθενείς με NA. Οι Sadun και Bassi<sup>40</sup> διαπιστώνουν επιπλέον ότι η μεγαλύτερη απώλεια γαγγλιακών κυττάρων του αμφιβληστροειδή εντοπίζεται κυρίως στα μεγαλύτερου μεγέθους γαγγλιακά κύτταρα (M-cells) που παρέχουν μεγάλο διαμετρήματος ίνες στο οπτικό νεύρο. Ο Blanks και συν<sup>41</sup> αναφέρουν συνολική μείωση κατά 25% του συνόλου των νευρώνων του αμφιβληστροειδούς σε NA συγκριτικά με άτομα ελέγχου.

Αναλυτικότερα, η μεγαλύτερη μείωση της πυκνότητας των νευρώνων (μείωση κατά 43%) διαπιστώθηκε σε διάμετρο 0-0,5mm από το κεντρικό βοθρίο, ενώ στα 0,5-1mm και 1-1,5mm η απώλεια των νευρώνων υπολογίστηκε στο 24 και 26% αντίστοιχα. Η κροταφική περιοχή του κεντρικού αμφιβληστροειδή εμφανίστηκε ως η περισσότερο προσβεβλημένη με πάνω από 52% μείωση της πυκνότητας των νευρώνων πλησίον του κεντρικού βοθρίου (0-0,5 από το κεντρικό βοθρίο). Οι Sadun και Bassi<sup>40</sup> αναφέρουν επίσης ότι νευρικές ίνες όλων των διαμετρημάτων βρέθηκαν προσβεβλημένες στον ίδιο βαθμό σε ασθενείς με NA. Ο Blanks και συν<sup>42</sup> μελετώντας την απώλεια των νευρικών ιών των γαγγλιακών κυττάρων στην περιφέρεια του αμφιβληστροειδή σε ασθενείς με NA, παρατήρησαν εντονότερη απώλεια στο άνω και κάτω τεταρτημόριο του αμφιβληστροειδή, η οποία κυμαινόταν μεταξύ 40 έως 49% στη μέση περιφέρεια και 50 έως 59% στην άκρα περιφέρεια. Η συνολική απώλεια νευρικών ιών στο σύνολο του αμφιβληστροειδή εκτιμήθηκε στο 36,4%. Η απώλεια των νευρικών ιών συνοδευόταν από αυξημένη αναλογία αστροκυττάρων προς νευρικές ίνες.

Άλλες όμως ιστολογικές μελέτες δεν επιβεβαίωσαν

τα αποτελέσματα αυτά<sup>40,41</sup>, ενδεχομένως λόγω διαφορών στη μεθοδολογική προσέγγιση. Ειδικότερα, οι Curcio και συν<sup>43</sup> δε διαπίστωσαν απώλεια γαγγλιακών κυττάρων εντός των κεντρικών 43 μοιρών της όρασης σε αμφιβληστροειδείς ατόμων που έπασχαν από NA συγκριτικά με αμφιβληστροειδείς ομάδες ελέγχου. Η πυκνότητα των υπεύθυνων για τις κεντρικές 11 μοίρες της όρασης γαγγλιακών κυττάρων βρέθηκε μειωμένη κατά το ένα τέταρτο σε αμφοτέρους τους ασθενείς με NA και των προσαρμοσμένων σε ηλικία και φύλο ατόμων της ομάδας ελέγχου συγκριτικά με αμφιβληστροειδείς νέων ατόμων.

Ο Davies και συν<sup>44</sup> διαπίστωσαν ότι δεν υπάρχει σημαντική διαφορά στο μέσο εμβαδό διαμημένων οπτικών νευρών ατόμων με NA συγκριτικά με οπτικά νεύρα ατόμων ελέγχου. Επιπλέον, δε διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά στην πυκνότητα του ελύτρου μυελίνης των αξόνων, στο συνολικό αριθμό των αξόνων ή στο μέσο εμβαδό των διαμημένων αξόνων του οπτικού νεύρου μεταξύ ατόμων με NA και ατόμων της ομάδας ελέγχου<sup>44</sup>.

Κλινικές μελέτες της κεφαλής του οπτικού νεύρου και της στοιβάδας των νευρικών ιών (ΣΝΙ) του αμφιβληστροειδή, χρησιμοποιώντας μεθόδους φωτογράφισης του βυθού, υποδήλωσαν οπτική νευροπάθεια με ανωμαλίες της ΣΝΙ ως συνιστώσα της NA<sup>45,46</sup>. Πρόσφατα, χρησιμοποιώντας την οπτική τομογραφία συνοχής, καταγράφηκε γενικευμένη μείωση του πάχους ΣΝΙ περιθηλαία σε ασθενείς με NA συγκριτικά με παρόμοιας ηλικίας υγιή άτομα<sup>37, 47, 48, 49, 50</sup>.

Επιπρόσθετα, οι Iseri και συν<sup>47</sup> ανέφεραν μείωση του συνολικού όγκου της ωχράς κηλίδας η οποία σχετιζόταν με τη σοβαρότητα της νόσου. Τα αποτελέσματα της μελέτης των Iseri και συν<sup>47</sup> βρίσκονται σε συμφωνία με την μελέτη των Blanks και συν<sup>41</sup> οι οποίοι απέδειξαν σε μελέτη νεκρών οφθαλμών συνολική μείωση της τάξης του 25% των νευρώνων στη στοιβάδα των γαγγλιακών κυττάρων στο κεντρικό βοθρίο και περιβοθρικά. Πρόσφατη μελέτη, χρησιμοποιώντας συνεστιακό laser

οφθαλμοσκόπιο, αναφέρει μείωση του πάχους της ΣΝΙ περιθηλαία σε ασθενείς με ΝΑ<sup>51</sup>. Αντίθετα, ο Kergoat και συν<sup>52</sup> δεν παρατήρησαν μείωση του πάχους της ΣΝΙ σε ΝΑ χρησιμοποιώντας την ίδια μέθοδο.

Ο Iseri και συν<sup>47</sup> κατέληξαν ότι η μείωση του αριθμού των γαγγλιακών κυττάρων του αμφιβληστροειδή ενδέχεται να οφείλεται είτε σε πρωτοπαθή εκφυλιστική εξεργασία είτε σε ανάδρομη εκφυλιστική εξεργασία περιοχών του εγκεφαλικού φλοιού. Οι Berisha και συν<sup>48</sup> μελέτησαν αιμοδυναμικές παραμέτρους του αμφιβληστροειδή και διαπίστωσαν στατιστικά σημαντική μείωση της διαμέτρου της στήλης φλεβικού αίματος και της φλεβικής ροής σε ασθενείς με ΝΑ ήπιας και μέτριας βαρύτητας συγκριτικά με την ομάδα των υγιών ατόμων. Ο Berisha και συν θεώρησαν πιθανό ότι οι μηχανισμοί που προκαλούν μείωση της ροής του αίματος στον αμφιβληστροειδή σχετίζονται με αυτούς που προκαλούν διαταραχές στην εγκεφαλική αιματική ροή, οι οποίοι είναι γνωστό ότι απαντώνται σε ασθενείς με ΝΑ.

Η Rotterdam Study<sup>53</sup> υποστηρίζει ότι η διαταραχή στην εγκεφαλική αιματική ροή προηγείται της άνοιας. Αμυλοειδική αγγειοπάθεια του εγκεφάλου, χαρακτηριζόμενη από εναπόθεση β-αμυλοειδούς στα τοιχώματα των αρτηριών και των αρτηριολίων, έχει διαπιστωθεί στη ΝΑ<sup>54,55,56</sup> και ο Suo και συν<sup>57</sup> απέδειξαν σε πειραματόζωα την άμεση και ειδική ικανότητα του β-αμυλοειδούς να προκαλεί στένωση στις εγκεφαλικές αρτηρίες οδηγώντας σε μείωση της αιματικής ροής του εγκεφάλου. Επιπρόσθετα με την αμυλοειδική αγγειοπάθεια, σε ασθενείς με ΝΑ, διαπιστώθηκε εναπόθεση ινιδίων κολλαγόνου στα τοιχώματα των τριχοειδών<sup>58,59</sup>, των φλεβών<sup>60,61</sup>, με αποτέλεσμα τη μείωση της διαμέτρου του αυλού ακόμα και την απόφραξή του.

Οι Van Horssen και συν<sup>62</sup> ανέφεραν συσσώρευση κολλαγόνου XVIII σε όλους τους τύπους των εγκεφαλικών αιμοφόρων αγγείων, αρτηρίες, αρτηριόλια, τριχοειδή, φλεβίδια και φλέβες σε ασθενείς με ΝΑ. Προτάθηκε, από την προαναφερόμενη ομάδα ερευνητών, ότι το κολλαγόνο XVIII συσχετίζεται με τη εναπόθεση αμυ-

λοειδούς στα αιμοφόρα αγγεία και ότι ενδέχεται να συμμετέχει στην παθογένεση της ΝΑ.

Επομένως ο Berisha και συν<sup>48</sup>, θεωρούν ότι είναι πιθανό οι μηχανισμοί που οδηγούν σε μείωση της αιματικής ροής στον αμφιβληστροειδή σε ασθενείς με ΝΑ να σχετίζονται με εκείνους τους μηχανισμούς που προκαλούν μείωση της εγκεφαλικής αιματικής ροής. Υποθέτουν ότι η μείωση της διαμέτρου της στήλης του φλεβικού αίματος οφείλεται στην αύξηση του πάχους των φλεβικών τοιχωμάτων λόγω εναπόθεσης κολλαγόνου, όπως διαπιστώθηκε και στις εγκεφαλικές φλέβες.

Παρόλ' αυτά, η ίδια ερευνητική ομάδα αναφέρει ότι δεν καταγράφηκε καμία συσχέτιση μεταξύ του πάχους της ΣΝΙ και της αιματικής ροής σε ασθενείς με ΝΑ. Υποθέτουν είτε ότι το υπό μελέτη δείγμα ήταν μικρό είτε ότι ενδέχεται να υπάρχουν διαφορετικοί μηχανισμοί που οδηγούν στη μείωση του πάχους της ΣΝΙ από τη μειωμένη αιματική ροή. Τα χρονικά σημεία κατά τα οποία συμβαίνουν οι διαταραχές του πάχους της ΣΝΙ και οι διαταραχές της αιματικής ροής του αμφιβληστροειδή, κατά τη διάρκεια της νόσου, χρήζουν περαιτέρω έρευνας. Είναι γνωστό ότι υπάρχουν διαταραχές στην εγκεφαλική αιματική ροή σε άτομα με ΗΝΔ<sup>63,64</sup>. Εάν και κατά πόσο στα άτομα αυτά παρατηρούνται και διαταραχές της αιματικής ροής του αμφιβληστροειδή χρήζει διερεύνησης. Αξίζει να σημειωθεί ότι στη μελέτη των Berisha και συν<sup>48</sup>, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση της ταχύτητας ροής του αίματος μεταξύ των ασθενών με ΝΑ και των υγιών ατόμων.

Σχετικά με το εάν ασθενείς με ΝΑ παρουσιάζουν μεγαλύτερη αναλογία κοίλανσης και οπτικού δίσκου (Cup/Disc ratio, C/D ratio) οι Tsai και συν<sup>45</sup> παρατήρησαν αυξημένη C/D ratio, αυξημένο όγκο κοίλανσης και μειωμένο εμβαδό νευροαμφιβληστροειδικού δακτυλίου σε ασθενείς με ΝΑ χρησιμοποιώντας optic nerve analyzer. Επίσης, οι Yan Lu και συν<sup>65</sup> αναφέρουν ότι σε ασθενείς με ΝΑ η C/D ratio καταγράφηκε αυξημένη κατά 39 – 43% συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου.

Οι Tamura και συν<sup>66</sup>, αναφέρουν ότι η αναλογία πρω-

τοπαθούς γλαυκώματος ανοιχτής γωνίας σε ασθενείς με NA είναι 24% ενώ στην ομάδα ελέγχου βρέθηκε 10%. Κατόπιν ανάλυσης δειγμάτων βιοψίας από την ίριδα και από το σύστημα απαγωγής του υδατοειδούς υγρού σε ασθενείς με πρωτοπαθές γλαύκωμα ανοιχτής γωνίας, διαπιστώθηκε αμυλοειδική αγγειοπάθεια της ίριδας ανάλογη με την αμυλοειδή αγγειοπάθεια που παρατηρείται στον εγκέφαλο ασθενών με NA<sup>67</sup>.

Επιπλέον, το πεπτίδιο της NA (Aβ 1- 42), ανιχνεύεται στο υδατοειδές υγρό ασθενών με σύνδρομο ψευδοαποφολιδώσης και γλαύκωμα<sup>68</sup>. Αντίθετα, ο Berisha και συν<sup>48</sup> δεν παρατήρησαν στατιστικά σημαντικές διαφορές της C/D ratio μεταξύ των ασθενών με NA και των υγιών ατόμων.

Από τη βιβλιογραφική ανασκόπηση προκύπτει ότι δεν υπάρχει ομοφωνία σχετικά με το αν υπάρχει ένα συγκεκριμένο υπόδειγμα απώλειας της ΣΝΙ και ποιό είναι αυτό.

Οι Parisi και συν<sup>37</sup>, μελετώντας ασθενείς με NA με OCT, διαπίστωσαν στατιστικά σημαντική γενικευμένη μείωση του πάχους της ΣΝΙ περιθηλαία καθώς και στατιστικά σημαντική μείωση του πάχους σε κάθε τεταρτημόριο.

Οι Iseri και συν<sup>47</sup> αναφέρουν ότι υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές του πάχους της ΣΝΙ μεταξύ των ασθενών με NA και των υγιών ατόμων εκτός από το κροταφικό τεταρτημόριο και τις ώρες 8 και 9. Επιπλέον, διαπίστωσαν ότι το πάχος του αμφιβληστροειδή σε όλες τις κατά ETDRS περιοχές της ωχράς σε ασθενείς με NA ήταν μειωμένο συγκριτικά με τα άτομα της ομάδας ελέγχου. Η λέπτυνση ήταν πιο έντονη στο ρινικό, κροταφικό και κατώτερο τεταρτημόριο. Οι Iseri και συν πρώτοι συσχέτισαν τη μείωση του όγκου του αμφιβληστροειδή στις κατά ETDRS περιοχές της ωχράς κηλίδας με τη βαρύτητα της NA. Ο όγκος του αμφιβληστροειδή στις περιοχές αυτές σε ασθενείς με NA βρέθηκε μειωμένος συγκριτικά με υγιή άτομα εκτός από τον ελάχιστο όγκο του κεντρικού βοθρίου. Η μείωση του όγκου του αμφιβληστροειδή στις ETDRS περιοχές ήταν

στατιστικά σημαντική εκτός από το έσω ρινικό και έσω κατώτερο τεταρτημόριο και το έξω κροταφικό και έξω ανώτερο τεταρτημόριο. Ο μέσος συνολικός όγκος της ωχράς σε ασθενείς με NA βρέθηκε στατιστικά σημαντικά μειωμένος σε σύγκριση με υγιή άτομα.

Οι Berisha και συν<sup>48</sup> μελετώντας με OCT ασθενείς ήπιες και μέτριας βαρύτητας NA διαπίστωσαν στατιστικά σημαντική μείωση του πάχους της ΣΝΙ στο άνω τεταρτημόριο συγκριτικά με υγιή άτομα. Μεταξύ ασθενών με NA και υγιών δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στο πάχος της ΣΝΙ στο κατώτερο, κροταφικό και ανώτερο τεταρτημόριο. Επίσης, δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του πάχους της ΣΝΙ και της αιματικής ροής του αμφιβληστροειδή σε ασθενείς με NA. Οι Berisha και συν ισχυρίζονται ότι οι διαφορές που προκύπτουν από τη δική τους μελέτη με αυτές των Parisi και συν και Iseri και συν οφείλονται στο γεγονός ότι οι δύο τελευταίες ομάδες περιέλαβαν στη μελέτη τους ασθενείς με πιο προχωρημένο στάδιο NA.

Επιπλέον αναφέρουν ότι οι διαφορές αυτές υποδηλώνουν το άνω τεταρτημόριο ως ενδεχόμενη θέση της πρωιμότερης αμφιβληστροειδικής βλάβης σε ασθενείς με NA. Οι Berisha και συν<sup>48</sup> υποστηρίζουν περαιτέρω τη διαπίστωση ότι η λέπτυνση της ΣΝΙ περιθηλαία εντοπίζεται κυρίως στο άνω τεταρτημόριο αναφέροντας μελέτη των Trick και συν<sup>33</sup> σύμφωνα με την οποία παρατηρήθηκαν, σε ασθενείς με NA, βλάβες στα οπτικά πεδία εντονότερες στο κατώτερο ήμισυ. Ανατομικά, νευρικές ίνες από το ανώτερο τμήμα του αμφιβληστροειδή προβάλλουν μέσω των οπτικών ακτινοβολιών του βρεγματικού λοβού στη σφηνοειδή έλικα του πρωτογενούς οπτικού φλοιού, ενώ νευρικές ίνες από το κατώτερο τμήμα του αμφιβληστροειδή στη γλωσσοειδή έλικα.

Σε ιστοπαθολογική μελέτη των αλλοιώσεων του φλοιού σε ασθενείς με NA, ο Armstrong<sup>34</sup> διαπίστωσε μεγαλύτερη πυκνότητα γεροντικών πλακών και νευροϊνδιακών αλλοιώσεων στη σφηνοειδή έλικα παρά στη γλωσσοειδή έλικα, και ισχυρίστηκε ότι αυτή η διαφο-



ρά θα μπορούσε να εξηγήσει την εντόπιση των βλαβών στα οπτικά πεδία στο κατώτερο ήμισυ όπως ανέφεραν οι Trick και συν<sup>33</sup>. Αυτό που δεν είναι γνωστό είναι εάν οι βλάβες των οπτικών πεδίων οφείλονται αποκλειστικά στις αλλοιώσεις του φλοιού. Οι Berisha και συν<sup>48</sup> αναφέρουν ότι η λέπτυνση της ΣΝΙ στο άνω τεταρτημόριο υποδηλώνει ότι οι βλάβες των οπτικών πεδίων που εντοπίζονται στο κάτω ήμισυ, ενδεχομένως να σχετίζονται με την εκφύλιση των νευρώνων του αμφιβληστροειδή.

Ο Yan Lu<sup>49</sup> χρησιμοποιώντας OCT διαπίστωσε ότι το πάχος της ΣΝΙ σε ασθενείς ήπιας και μέτριας βαρύτητας ΝΑ είναι στατιστικά σημαντικά μειωμένο στο ανώτερο και κατώτερο τεταρτημόριο συγκριτικά με υγιή άτομα. Ριδικά και κροταφικά το πάχος της ΣΝΙ βρέθηκε επίσης μειωμένο αλλά όχι στατιστικά σημαντικά. Οι Chi Y και συν<sup>5</sup> χρησιμοποιώντας OCT σε ασθενείς με ΝΑ αναφέρει μείωση του πάχους της ΣΝΙ στο άνω τεταρτημόριο συμφώνως με το Berisha και συν. Οι Chi Y και συν αναφέρουν επίσης ότι η μείωση του πάχους της ΣΝΙ σχετίζεται με τη βαρύτητα της ΝΑ σε αντίθεση με τους Parisi και συν<sup>37</sup> που δεν παρατήρησαν καμία συσχέτιση.

Οι Paquet και συν<sup>69</sup> μελέτησαν ασθενείς με ΗΝΔ και ασθενείς με ήπια, μέτρια και σοβαρή ΝΑ με οπτική τομογραφία συνοχής και διαπίστωσαν ότι το πάχος της ΣΝΙ περιθηλαία μειώνεται σε όλες τις παραπάνω περιπτώσεις και ότι η μείωση του πάχους δεν παρουσιάζει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ατόμων με ΗΝΔ και ήπια ΝΑ. Οι MacKee και συν<sup>70</sup> μελέτησαν 41 εγκεφάλους δωρητών χωρίς νοητική διαταραχή, με ήπια νοητική διαταραχή και άνοια τύπου Alzheimer. Διαπίστωσαν ότι το 52% των ατόμων χωρίς νοητική διαταραχή και όλα τα άτομα με ήπια νοητική διαταραχή και άνοια παρουσίαζαν νευροϊνδιακές αλλοιώσεις στην περιοχή Brodmann 19 του οπτικού φλοιού. Όλα τα άτομα χωρίς νοητική διαταραχή τα οποία παρουσίαζαν νευροϊνδιακές αλλοιώσεις στη περιοχή Brodmann 19, παρουσίαζαν επίσης και αμυλοειδή αγγειοπάθεια

στην ίδια περιοχή. Διαπιστώθηκε ότι υπήρχαν αλλοιώσεις στην περιοχή Brodmann 19 σε άτομα χωρίς νοητική διαταραχή και με ήπια νοητική διαταραχή απουσία αλλοιώσεων στον ιππόκαμπο που είναι υπεύθυνος για τη λειτουργία της μνήμης.

### III. ΔΟΜΙΚΕΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΗΠΙΑ ΝΟΗΤΙΚΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ

Περιγράψαμε τις δομικές αλλοιώσεις του αμφιβληστροειδή σε ασθενείς με νόσο Alzheimer αρχόμενου και μέτριου σταδίου. Στο κεφάλαιο αυτό θα περιγράψουν οι δομικές αλλοιώσεις του αμφιβληστροειδή σε ασθενείς με Ήπια Νοητική Διαταραχή (ΗΝΔ) όπως αυτές καταγράφονται με τη χρήση της οπτικής τομογραφίας συνοχής.

Η ΗΝΔ θεωρείται πρόδρομο στάδιο της νόσου Alzheimer(ΝΑ) και αντιπροσωπεύει ένα μεταβατικό στάδιο μεταξύ αναμενόμενης ηλικιακής νοητικής μείωσης και αρχόμενης ΝΑ<sup>71,72,73,74,75</sup>. Όπως προαναφέρθηκε η ΗΝΔ χωρίζεται σε αμνησική και μη-αμνησική μορφή. Η αμνησική μορφή στην οποία παρατηρείται μειωμένη επεισοδιακή μνήμη χωρίς ωστόσο να υπάρχει αλλοίωση στην εκτελεστική λειτουργία, στην ομιλία ή σε άλλα πεδία, είναι πιθανότερο να εξελιχθεί σε αρχόμενη ΝΑ<sup>76,77,78,79,80</sup>.

Διαγνωστικές μέθοδοι για τη διάγνωση της ΝΑ είναι η μαγνητική τομογραφία (Magnetic Resonance imaging-MRI), η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (positron emission tomography-PET), βιοδείκτες του εγκεφαλονωτιαίου υγρού, γενετικοί δείκτες, αμυλοειδές πλάσμα<sup>81</sup> και νευροψυχιατρική εκτίμηση η οποία αποτελεί και το “golden standard” της pre-mortem διάγνωσης της ΝΑ<sup>82</sup>. Ωστόσο κάποιες από τις ανωτέρω διαγνωστικές μεθόδους είναι επεμβατικές, με υψηλό κόστος και απαιτούν χρόνο.

Ο αμφιβληστροειδής και ο εγκέφαλος έχουν κοινή

εμβρυολογική προέλευση και έχουν μεταξύ τους πολλές ιστολογικές ομοιότητες. Η κοινή προέλευση και η σύνδεση μεταξύ των δύο αυτών ιστών του κεντρικού νευρικού συστήματος θέτει το ερώτημα εάν και κατά πόσο ο αμφιβληστροειδής χιτώνας μπορεί να αντιπροσωπεύει τον εγκέφαλο σε φυσιολογικές και παθολογικές καταστάσεις. Πράγματι, δομικές αλλοιώσεις του εγκεφάλου σε ασθενείς με ΝΑ θα μπορούσαν να αντανακλώνται στον αμφιβληστροειδή<sup>83</sup>.

Ο αμφιβληστροειδής είναι εύκολα προσβάσιμος με τη χρήση φασματικής οπτικής τομογραφίας συνοχής υψηλής ευκρίνειας (spectral domain high resolution optical coherence tomography). Για την αρχή λειτουργίας και τις κλινικές εφαρμογές της οπτικής τομογραφίας συνοχής θα γίνει λόγος αναλυτικότερα σε άλλη ενότητα. Η οπτική τομογραφία συνοχής είναι μία μη επεμβατική, φιλική για τον εξεταζόμενο εξεταστική μέθοδος που επιτρέπει την ιστολογική απεικόνιση των ιστών σε πραγματικό χρόνο (in vivo) χωρίς να χρειασθεί βιοψία και ιστολογική εξέταση, κάτι που αποτελεί μοναδικό πλεονέκτημα. Η οπτική τομογραφία συνοχής παρέχει υψηλής ευκρίνειας δύο διαστάσεων διαστρωματικές απεικονίσεις του αμφιβληστροειδή και τρισδιάστατες μετρήσεις του όγκου του αμφιβληστροειδή. Χρησιμοποιείται για τη διάγνωση και παρακολούθηση διαφόρων οφθαλμικών παθήσεων όπως είναι το γλαύκωμα, αγγειακές παθήσεις του αμφιβληστροειδή, εκφυλιστικές ωχροπαθειες και άλλες παθήσεις του αμφιβληστροειδή και της ωχράς κηλίδας και είναι σε θέση να μετρήσει εξατομικευμένα το πάχος της κάθε μίας στιβάδας του αμφιβληστροειδή ξεχωριστά. Μεταξύ των στιβάδων του αμφιβληστροειδή που μπορεί να μετρηθεί η οπτική τομογραφία συνοχής είναι και το πάχος της στιβάδας των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδή περί την οπτική θηλή (Retinal Nerve Fiber Layer, RNFL) καθώς και το άθροισμα του πάχους των στιβάδων των γαγγλιακών κυττάρων και της έσω δικτυωτής στιβάδας (Ganglion Cell-Inner Plexiform Layer, GCIPL). Η στιβάδα των γαγγλιακών κυττάρων περιέχει το σώμα των

γαγγλιακών κυττάρων και η έσω δικτυωτή στιβάδα περιέχει τους δένδριτες των γαγγλιακών κυττάρων. Η στιβάδα των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδή αποτελείται από τους αξόνες των γαγγλιακών κυττάρων οι οποίοι συρρέουν προς το οπτικό τμήμα του σκληρού χιτώνα, ενώνονται και έτσι σχηματίζεται το οπτικό νεύρο και τα πρόσθια τμήματα της οπτικής οδού<sup>84</sup>.

Απόκλιση από το αναμενόμενο, βάσει ηλικίας, πάχους των στιβάδων αυτών αποτελεί βιοδείκτη για νευροεκφυλιστικές παθήσεις όπως η σκλήρυνση κατά πλάκας<sup>85,86</sup>, η νόσος του Parkinson<sup>87</sup> και αμυοτροφική πλευρική σκλήρυνση<sup>88</sup>. Πιο συγκεκριμένα, σε οφθαλμούς ασθενών με σκλήρυνση κατά πλάκας χωρίς προηγούμενη προσβολή οπτικής νευρίτιδας διαπιστώθηκε με τη χρήση οπτικής τομογραφίας συνοχής μειωμένο πάχος νευρικών ινών αμφιβληστροειδή περιθηλαία και μειωμένος όγκος του αμφιβληστροειδή στην περιοχή της ωχράς κηλίδας συγκριτικά με οφθαλμούς υγιών ατόμων<sup>85</sup>. Παρόμοια συμπεράσματα εξήχθησαν από άλλους ερευνητές που μελέτησαν με τη χρήση οπτικής τομογραφίας συνοχής οφθαλμούς ασθενών με σκλήρυνση κατά πλάκας και διαπίστωσαν μείωση του πάχους της στιβάδας των νευρικών ινών περιθηλαία και μείωση του συνολικού πάχους της στιβάδας των γαγγλιακών κυττάρων και της έσω δικτυωτής στιβάδας του αμφιβληστροειδή συγκριτικά με οφθαλμούς υγιών ατόμων<sup>86</sup>.

Τα αποτελέσματα προηγούμενων μελετών με τη χρήση οπτικής τομογραφίας συνοχής στην ΗΝΔ σχετικά με το πάχος του αμφιβληστροειδή, δε συμφωνούν μεταξύ τους. Σε διάφορες μελέτες διαπιστώθηκε λέπτυνση του αμφιβληστροειδή<sup>69, 89-115</sup>, σε άλλες μελέτες διαπιστώθηκε πάχυνση του αμφιβληστροειδή<sup>89,90,93,94,103</sup> και σε άλλες μελέτες δε διαπιστώθηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ του πάχους του αμφιβληστροειδή ασθενών με ΗΝΔ και υγιών ατόμων<sup>95,96,98,101,104</sup>. Πιθανές εξηγήσεις των διαφορετικών αυτών αποτελεσμάτων θα μπορούσαν να είναι η μεταβλητότητα στα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού, η μεταβλητότητα στην αξι-

ολόγηση της νοητικής λειτουργίας, η μεταβλητότητα στην αυστηρότητα εφαρμογής των παραγόντων σύγχυσης και τέλος η παρουσία γλοιώσης (υπερτροφία και πολλαπλασιασμός των αστοκυττάρων και άλλων ερευστικών κυττάρων του αμφιβληστροειδή, η οποία προηγείται του τελικού σταδίου της λέπτυνσης του αμφιβληστροειδή και για το λόγο αυτό ο αμφιβληστροειδής των ατόμων με ΗΝΔ καταγράφεται παχύτερος συγκριτικά με το πάχος του αμφιβληστροειδή στα υγιή άτομα.

Επίσης στις μέχρι σήμερα μελέτες υπάρχει ασυμφωνία για το εάν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ πάχους αμφιβληστροειδή και νοητικών λειτουργιών.

Αναλυτικότερα, οι Lad και συν.<sup>89</sup> μελέτησαν με τη χρήση της οπτικής τομογραφίας συνοχής το άθροισμα του πάχους της στιβάδας των γαγγλιακών κυττάρων και της έσω δικτυωτής στιβάδας (Ganglion Cell Layer+Inner Plexiform Layer-GCIPL) καθώς και το πάχος της στιβάδας των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδή περιθηλαία (Retinal Nerve Fiber Layer, RNFL) 15 ασθενείς με ΗΝΔ, 15 ασθενείς με αρχικού σταδίου ΝΑ και 18 υγιή άτομα ελέγχου. Από τα αποτελέσματα δεν διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στο πάχος του αμφιβληστροειδή μεταξύ των τριών ομάδων. Μάλιστα, οι ερευνητές κατέγραψαν περιοχές πάχυνσης των υπό μελέτη στιβάδων του αμφιβληστροειδή δίπλα σε περιοχές λέπτυνσης, υποδεικνύοντας ότι η RNFL και η GCIPL ενδεχόμενα υφίστανται δυναμικές μεταβολές κατά τη διάρκεια της εξέλιξης της ΝΑ.

Οι Knoll και συν.<sup>90</sup> μελέτησαν ασθενείς με ΗΝΔ με τη χρήση οπτικής τομογραφίας συνοχής και διαπίστωσαν μη σημαντική διαφορά στο πάχος της RNFL και του πάχους του αμφιβληστροειδή στην περιοχή της ωχράς κηλίδας συγκριτικά με οφθαλμούς υγιών ατόμων. Διαπίστωσαν επίσης, παραδόξως, μία ανάστροφη σχέση μεταξύ πάχους της στιβάδας των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδή περιθηλαία και επιπέδου νοητικής λειτουργίας. Πιο συγκεκριμένα, όσο πιο αυξημένο ήταν το πάχος της στιβάδας των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδή περιθηλαία τόσο μειωμένο ήταν το

επίπεδο της γνωστικής λειτουργίας. Η παράδοξη αυτή αύξηση του πάχους των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδή περιθηλαία σε οφθαλμούς ασθενών με ΗΝΔ αποδόθηκε από τους ερευνητές σε πιθανή μεταβολή (γλοιώση) των αστεροειδών νευρογλοιακών κυττάρων και των μικρονευρογλοιακών κυττάρων. Την αύξηση του πάχους της στιβάδας των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδή περιθηλαία ακολουθεί απώλεια νευρικών ινών και επακόλουθη μείωση του πάχους της στιβάδας των νευρικών ινών<sup>90</sup>. Προς υποστήριξη αυτής της υπόθεσης, ότι δηλαδή η γλοιώση προηγείται της ατροφίας, υπάρχουν ιστολογικές μελέτες που περιγράφουν ότι οι γλοιωτικές μεταβολές στον εγκέφαλο ασθενών με νόσο Alzheimer, προηγούνται των μεταβολών στον εγκέφαλο που επιφέρει η νόσος καθεαυτή<sup>91,92</sup>.

Οι Kwon και συν.<sup>93</sup> με τη χρήση οπτικής τομογραφίας συνοχής μελέτησαν το πάχος της στιβάδας των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδή περιθηλαία καθώς και το πάχος και τον όγκο του αμφιβληστροειδή στην περιοχή της ωχράς κηλίδας και διαπίστωσαν ότι σε ασθενείς με ΗΝΔ το μέσο πάχος της στιβάδας των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδή περιθηλαία (average RNFL thickness) ήταν αυξημένο συγκριτικά με το μέσο πάχος της στιβάδας των νευρικών ινών σε υγιή άτομα.

Οι Snyder και συν.<sup>94</sup>, μελέτησαν με τη χρήση οπτικής τομογραφίας συνοχής οφθαλμούς ασθενών με ΗΝΔ και διαπίστωσαν αύξηση του πάχους της έσω δικτυωτής στιβάδας του αμφιβληστροειδή συγκριτικά με το πάχος της ίδιας στιβάδας σε υγιή άτομα. Η αύξηση του πάχους αποδόθηκε από τους ερευνητές σε εναπόθεση β-αμυλοειδούς πρωτεΐνης στην έσω δικτυωτή στιβάδα του αμφιβληστροειδή με αποτέλεσμα την αύξηση πάχους της στιβάδας αυτής. Πιο συγκεκριμένα, οι ερευνητές μελέτησαν 63 νοητικά υγιή άτομα, τα οποία είχαν ένα συγγενή με νόσο Alzheimer. Στα άτομα αυτά κατέγραψαν με τη χρήση PET τη συγκέντρωση β-αμυλοειδούς στο νεόφλοιο. Κατόπιν, κατέγραψαν με ψηφιακή φωτογράφιση τον αριθμό και το εμβαδό των έγκλειστων σωματιδίων του αμφιβληστροειδή και με

τη χρήση της οπτικής τομογραφίας συνοχής το πάχος των στιβάδων του αμφιβληστροειδή σε άτομα με μικρή ποσότητα εναπόθεσης β-αμυλοειδούς στο νεοφλοιό του εγκεφάλου και σε άτομα με μεγαλύτερη ποσότητα. Από τη σύγκριση των δύο ομάδων φάνηκε ότι τα άτομα με μεγαλύτερη εναπόθεση β-αμυλοειδούς στο νεοφλοιό του εγκεφάλου παρουσίαζαν μεγαλύτερη εναπόθεση β-αμυλοειδούς και στον αμφιβληστροειδή και πιο συγκεκριμένα στην έσω δικτυωτή στιβάδα του αμφιβληστροειδή.

Οι Ferrari και συν.<sup>95</sup> με τη χρήση οπτικής τομογραφίας συνοχής μελέτησαν οφθαλμούς ασθενών με HND και σε ασθενείς με αρχόμενη και μέτρια νόσο Alzheimer και διαπίστωσαν μείωση του πάχους της στιβάδας των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδή περιθλαία στην ομάδα ασθενών με μέτρια νόσο Alzheimer και όχι σε ασθενείς με αρχόμενη νόσο Alzheimer και HND. Οι ερευνητές διατυπώνουν την άποψη ότι το πάχος της στιβάδας των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδή να μειώνεται αλλά σε πιο προχωρημένα στάδια της νόσου.

Οι Pillai και συν.<sup>96</sup> μελέτησαν με τη χρήση της οπτικής τομογραφίας συνοχής το πάχος της στιβάδας των νευρικών ινών περιθλαία, το πάχος της στιβάδας των γαγγλιακών κυττάρων του αμφιβληστροειδή στην περιοχή της ωχράς κηλίδας και τον όγκο του αμφιβληστροειδή στην περιοχή της ωχράς κηλίδας σε ασθενείς με νόσο Alzheimer, σε ασθενείς με άλλου τύπου άνοια, σε ασθενείς με HND και σε ασθενείς με Πάρκινσον και συγκρίναν τα αποτελέσματα των ομάδων αυτών με υγιή άτομα. Διαπίστωσαν ότι δεν υπάρχει διαφορά στο πάχος της στιβάδας των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδή περιθλαία, στο πάχος της στιβάδας των γαγγλιακών κυττάρων του αμφιβληστροειδή στην περιοχή της ωχράς κηλίδας ούτε και στον όγκο του αμφιβληστροειδή στην περιοχή της ωχράς κηλίδας μεταξύ των ασθενών και των υγιών ατόμων. Επίσης δε βρέθηκε καμία σημαντική συσχέτιση μεταξύ πάχους αμφιβληστροειδή και επιπέδου νοητικής λειτουργίας.

Οι Jiang και συν.<sup>97</sup> μελέτησαν αγγειογραφικά με τη χρήση της οπτικής τομογραφίας συνοχής (αγγειογραφία OCT χωρίς τη χρήση χρωστικής) το μικροαγγειακό δίκτυο στην ωχρά κηλίδα σε ασθενείς με HND και νόσο Alzheimer. Η αγγειογραφία OCT απεικόνισε το αγγειακό δίκτυο του αμφιβληστροειδή στην περιοχή της ωχράς κηλίδας, πιο συγκεκριμένα το επιφανειακό τριχοειδικό δίκτυο στην περιοχή της ωχράς κηλίδας και το εν τω βάθει τριχοειδικό δίκτυο στην περιοχή της ωχράς κηλίδας. Οι ερευνητές επίσης, με τη χρήση της οπτικής τομογραφίας συνοχής κατέγραψαν το άθροισμα του πάχους της στιβάδας των γαγγλιακών κυττάρων και της έσω δικτυωτής στιβάδας (Ganglion Cell Layer+Inner Plexiform Layer, GCIPL). Οι ασθενείς με νόσο Alzheimer εμφάνισαν μικρότερες πυκνότητες αγγείων από 0.6χλσ έως 2.5χλσ από το κέντρο του ανάγγειου κεντρικού βοθρίου συγκριτικά με υγιή άτομα. Ασθενείς με HND εμφάνισαν μικρότερη πυκνότητα αγγείων στο άνω ρινικό τεταρτημόριο της ωχράς κηλίδας συγκριτικά με υγιή άτομα. Ωστόσο οι ερευνητές δεν διαπίστωσαν σημαντικές διαφορές στο άθροισμα του πάχους της στιβάδας των γαγγλιακών κυττάρων και της έσω δικτυωτής στιβάδας(GCIPL) μεταξύ των ασθενών με HND και υγιών ατόμων. Παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση της πυκνότητας των αγγείων του εν τω βάθει τριχοειδικού πλέγματος στην περιοχή της ωχράς κηλίδας με το πάχος της GCIPL μόνο στους ασθενείς με νόσο Alzheimer, αλλά όχι στους ασθενείς με HND και στα υγιή άτομα. Επομένως οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ασθενείς με νόσο Alzheimer παρουσιάζουν μικρότερη πυκνότητα μικροαγγειακών δικτύων στην ωχρά κηλίδα του αμφιβληστροειδή.

Οι Gilbert και συν.<sup>98</sup> αναφέρουν ότι σε ασθενείς με νόσο Alzheimer παρατηρείται λέπτυνση των φλεβών του αμφιβληστροειδή και μείωση της αιματικής φλεβικής ροής του αμφιβληστροειδή συγκριτικά με υγιή άτομα. Σκοπός της μελέτης τους ήταν να διαπιστώσουν αν κάτι παρόμοιο συμβαίνει και σε ασθενείς με HND καθώς και να καταγραφεί το πάχος της στιβάδας των

νευρικών ινών του αμφιβληστροειδή περιθηλαία με τη χρήση της οπτικής τομογραφίας συνοχής. Μελέτησαν με τη χρήση retinal laser Doppler flowmetry τη διάμετρο στη στήλης αίματος, την ταχύτητα του αίματος και την αιματική ροή στην κροταφική φλέβα του αμφιβληστροειδή. Διαπίστωσαν ότι η διάμετρος της στήλης του αίματος ήταν πιο στενή σε ασθενείς με νόσο Alzheimer συγκριτικά με ασθενείς με ΗΓΔ και υγιή άτομα. Ωστόσο, η ταχύτητα του φλεβικού αίματος στην κροταφική αρτηρία ήταν μικρότερη τόσο τους ασθενείς με νόσο Alzheimer όσο και σε ασθενείς με ΗΝΔ συγκριτικά με υγιή άτομα. Επίσης, διαπιστώθηκε ότι δεν υπάρχουν σημαντικές διαφορές στο πάχος των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδή περιθηλαία μεταξύ των τριών ομάδων.

Οι Zhang και συν.<sup>99</sup> μελέτησαν με τη χρήση της αγγειογραφίας OCT το παραβοθηρικό επιφανειακό τριχοειδικό δίκτυο στην περιοχή της ωχράς κηλίδας και στην οπτική θηλή μελέτησαν περιθηλαία το τριχοειδικό δίκτυο και επιφανειακό αγγειακό πλέγμα. Επίσης, με τη χρήση της οπτικής τομογραφίας συνοχής κατέγραψαν το πάχος των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδή περιθηλαία και μελέτησαν ενδεχόμενη συσχέτιση των αγγειακών και δομικών αλλοιώσεων του αμφιβληστροειδή με το επίπεδο της γνωστικής λειτουργίας. Οι μετρήσεις αυτές έγιναν σε ασθενείς με ΗΝΔ, ασθενείς με νόσο Alzheimer και σε υγιή άτομα. Διαπιστώθηκε ότι δεν υπάρχει σημαντική διαφορά στο πάχος των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδή περιθηλαία μεταξύ ασθενών με ΗΝΔ, νόσο Alzheimer και υγιών ατόμων. Διαπιστώθηκε ωστόσο, σημαντική μείωση του παραβοθηρικού επιφανειακού τριχοειδικού πλέγματος σε ασθενείς με ΗΝΔ και νόσο Alzheimer. Επιπλέον, διαπιστώθηκε σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ των μικροαγγειακών αυτών μεταβολών στην ωχρά κηλίδα και περί της οπτικής θηλής με το επίπεδο νοητικής λειτουργίας.

Οι Almeida και συν.<sup>100</sup> με τη χρήση της οπτικής τομογραφίας συνοχής κατέγραψαν σε οφθαλμούς ασθενών

με ΗΝΔ το πάχος της στιβάδας των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδή περιθηλαία, το άθροισμα του πάχους των στιβάδων της γαγγλιακών κυττάρων του αμφιβληστροειδή και της έσω δικτυωτής στιβάδας του αμφιβληστροειδή στην περιοχή της ωχράς κηλίδας (Ganglion Cell Layer+Inner Plexiform Layer, GCIPL) και το άθροισμα του πάχους των τριών έσω στιβάδων του αμφιβληστροειδή στην περιοχή της ωχράς κηλίδας, δηλαδή της στιβάδας των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδή στην περιοχή της ωχράς κηλίδας, της στιβάδας των γαγγλιακών κυττάρων στην περιοχή της ωχράς κηλίδας και της έσω δικτυωτής στιβάδας του αμφιβληστροειδή στην περιοχή της ωχράς κηλίδας (macular Retinal Nerve Fiber Layer+Ganglion Cell Layer+Inner Plexiform Layer= macular Ganglion Cell Complex, mGCC) και συνέκριναν τα αποτελέσματα αυτό με αυτά υγιών ατόμων. Διαπιστώθηκε ότι δεν υπάρχει σημαντική διαφορά στο πάχος της στιβάδας των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδή περιθηλαία μεταξύ των δύο ομάδων. Αντίθετα, διαπιστώθηκε μείωση του πάχους στις στιβάδες των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδή στην περιοχή της ωχράς κηλίδας, μείωση του πάχους του GCIPL στην περιοχή της ωχράς κηλίδας και μείωση του πάχους του GCC στην περιοχή της ωχράς κηλίδας σε ασθενείς με ΗΝΔ συγκριτικά με υγιή άτομα. Διαπίστωσαν οι ερευνητές ότι σε ασθενείς με ΗΝΔ το πάχος των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδή περιθηλαία δεν παρουσιάζει σημαντική διαφορά με αυτό των υγιών ατόμων σε αντίθεση με το πάχος των έσω στιβάδων του αμφιβληστροειδή στην περιοχή της ωχράς κηλίδας όπου παρουσιάζει σημαντική διαφορά.

Οι Jing Wu και συν.<sup>101</sup> με τη χρήση της αγγειογραφίας OCT μελέτησαν το επιφανειακό και το εν το βάθει τριχοειδικό πλέγμα σε περιοχές παραβοθηρικά και περιβοθηρικά της ωχράς κηλίδας σε οφθαλμούς ασθενών με ΗΝΔ και υγιή άτομα. Διαπιστώθηκε σε ασθενείς με ΗΝΔ σημαντική μείωση της πυκνότητας του εν τω βάθει τριχοειδικού πλέγματος στις περισσότερες παραβοθηρικές περιοχές της ωχράς κηλίδας, ενώ δεν παρα-

τηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στην πυκνότητα του επιφανειακού τριχοειδικού δικτύου στις παραβοθρικές και περιβοθρικές περιοχές της ωχράς κηλίδας μεταξύ ασθενών με ΗΝΔ και υγιών ατόμων.

Μέχρι αυτό το σημείο περιγράψαμε μελέτες που δεν αναφέρουν σημαντικές διαφορές του πάχους της στιβάδας των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδή περιθηλαία μεταξύ ασθενών με ΗΝΔ και υγιών ατόμων. Μερικές από τις παραπάνω μελέτες διαπιστώνουν διαφορά του πάχους των έσω στιβάδων του αμφιβληστροειδή στην περιοχή της ωχράς κηλίδας μεταξύ ασθενών με ΗΝΔ και υγιών ατόμων αλλά καμία από αυτές δε διαπίστωσε σημαντική διαφορά στο πάχος των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδή περί την οπτική θηλή μεταξύ των δύο ομάδων. Επίσης, περιγράψαμε και κάποιες μελέτες που χρησιμοποιώντας τη νέα τεχνολογία της αγγειογραφίας OCT καταγράφουν την πυκνότητα του επιφανειακού και εν τω βάθει τριχοειδικού πλέγματος στην περιοχή της ωχράς κηλίδας.

Ακολουθεί περιγραφή μελετών βάσει των οποίων υπάρχει σημαντική διαφορά στο πάχος των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδή περιθηλαία μεταξύ ασθενών με ΗΝΔ και υγιών ατόμων.

Οι Crisculo και συν.<sup>102</sup> μελέτησαν με τη χρήση της αγγειογραφίας OCT διαφορές στην πυκνότητα του επιφανειακού τριχοειδικού δικτύου στην ωχρά κηλίδα και του εν τω βάθει τριχοειδικού δικτύου στην ωχρά κηλίδα καθώς και την πυκνότητα του τριχοειδικού δικτύου στην ανάγεια ζώνη του κεντρικού βοθρίου. Επίσης με τη χρήση της οπτικής τομογραφίας συνοχής μετρήθηκε το πάχος της στιβάδας των νευρικών ινών περιθηλαία και το σύμπλεγμα των γαγγλιακών κυττάρων στην ωχρά κηλίδα (Ganglion Cell Complex, GCC= στιβάδα νευρικών ινών+στιβάδα γαγγλιακών κυττάρων+έσω δικτυωτή στιβάδα). Η μελέτη των Crisculo και συν. έγινε με τη χρήση του AngioVue OCTA το οποίου το πρωτόκολλο καταγράφει το άθροισμα του πάχους τριών στιβάδων (GCC) ενώ οι περισσότερες άλλες μελέτες έγιναν με τομογραφία της Zeiss του οποίου το πρω-

τόκολλο καταγράφει το άθροισμα δύο στιβάδων του αμφιβληστροειδή (Ganglion Cell Layer+Inner Plexiform Layer, GCIPL) της στιβάδας των γαγγλιακών κυττάρων και της έσω δικτυωτής στιβάδας. Διαπιστώθηκε μείωση του πάχους της στιβάδας των νευρικών ινών περιθηλαία και μείωση του πάχους του συμπλέγματος των γαγγλιακών κυττάρων στην ωχρά κηλίδα (στιβάδα νευρικών ινών+στιβάδα γαγγλιακών κυττάρων+έσω δικτυωτή στιβάδα) σε ασθενείς με ΗΝΔ συγκριτικά με άτομα της ομάδας ελέγχου. Επίσης, διαπιστώθηκε μείωση της πυκνότητας του επιφανειακού και του εν τω βάθει τριχοειδικού πλέγματος στην περιοχή της ωχράς κηλίδας σε ασθενείς με ΗΝΔ συγκριτικά με υγιή άτομα καθώς και διεύρυνση της διαμέτρου της ανάγεια ζώνης του κεντρικού βοθρίου σε άτομα με ΗΝΔ.

Οι Ascaso και συν.<sup>103</sup> μελέτησαν με τη χρήση της οπτικής τομογραφίας συνοχής το πάχος της στιβάδας των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδή περιθηλαία και το πάχος και τον όγκο του αμφιβληστροειδή στην περιοχή της ωχράς κηλίδας σε ασθενείς με ΗΝΔ και αρχόμενη νόσο Alzheimer. Διαπιστώθηκε ότι ασθενείς με ΗΝΔ παρουσίαζαν μικρότερο πάχος της στιβάδας των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδή συγκριτικά με το πάχος υγιών ατόμων αλλά μεγαλύτερο πάχος συγκριτικά με ασθενείς με αρχόμενη νόσο Alzheimer. Επίσης διαπιστώθηκε ότι ασθενείς με ΗΝΔ παρουσίαζαν αυξημένο όγκο αμφιβληστροειδή στην περιοχή της ωχράς κηλίδας συγκριτικά με τα υγιή άτομα και τους ασθενείς με αρχόμενη νόσο Alzheimer. Σύμφωνα με τους ερευνητές, το μειωμένο πάχος της στιβάδας των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδή σε ασθενείς με ΗΝΔ και αρχόμενη νόσο Alzheimer υποδηλώνει απώλεια των νευρικών ινών. Το αυξημένο πάχος του όγκου του αμφιβληστροειδή στην περιοχή της ωχράς κηλίδας θα μπορούσε να εξηγηθεί με παρουσία φλεγμονής ή γλοίωσης του αμφιβληστροειδή σε ασθενείς με ΗΝΔ.

Οι Shen και συν.<sup>104</sup> μελέτησαν με τη χρήση οπτικής τομογραφίας συνοχής σε οφθαλμούς ατόμων με ΗΝΔ και υγιή άτομα το πάχος της στιβάδας των νευρικών

ινών και διαπίστωσαν ότι σε ασθενείς με ΗΝΔ το πάχος της στιβάδας στο κάτω τεταρτημόριο περιθηλαία ήταν αντιστρόφως ανάλογο με τη βαθμολογία επεισοδιακής μνήμης και πιο συγκεκριμένα εκμάθηση λίστας λέξεων, μνήμη ιστορίας και ανάκληση ιστορίας.

Οι Wu και συν.<sup>105</sup> μελέτησαν με τη χρήση οπτικής τομογραφίας συνοχής σε οφθαλμούς ασθενών με ΗΝΔ το πάχος της στιβάδας των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδή περιθηλαία και το άθροισμα του πάχους των τριών έσω στιβάδων του αμφιβληστροειδή (στιβάδα νευρικών ινών του αμφιβληστροειδή στην ωχρά κηλίδα+στιβάδα γαγγλιακών κυττάρων+έσω δικτυωτή στιβάδα, macular Retinal Nerve Fiber Layer+Ganglion Cell Layer+Inner Plexiform Layer=Ganglion Cell Complex, GCC) στην περιοχή της ωχράς κηλίδας. Διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική μείωση του πάχους της στιβάδας των νευρικών ινών στο κροταφικό τεταρτημόριο περιθηλαία καθώς και σημαντική μείωση του πάχους του συμπλέγματος GCC στην ωχρά κηλίδα σε ασθενείς με ΗΝΔ συγκριτικά με υγιή άτομα.

Οι Gau και συν.<sup>106</sup> μελέτησαν με τη χρήση οπτική τομογραφίας συνοχής οφθαλμούς ασθενών με ΗΝΔ και νόσο Alzheimer. Σε ασθενείς με ΗΝΔ διαπίστωσαν μείωση του πάχους της στιβάδας των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδή στο κάτω τεταρτημόριο της οπτικής θηλής συγκριτικά με το πάχος της στιβάδας των νευρικών ινών στο κάτω τεταρτημόριο ασθενών με νόσο Alzheimer. Επίσης, σε ασθενείς με ΗΝΔ διαπιστώθηκε μείωση του πάχους της στιβάδας των νευρικών ινών στο κροταφικό τεταρτημόριο της οπτικής θηλής συγκριτικά με το πάχος της στιβάδας των νευρικών ινών στο κροταφικό τεταρτημόριο της οπτικής θηλής υγιών ατόμων. Επιπλέον διαπιστώθηκε σημαντική μείωση του όγκου του αμφιβληστροειδή σε ασθενείς με ΗΝΔ και νόσο Alzheimer συγκριτικά με υγιή άτομα. Οι συγγραφείς δεν διαπίστωσαν σημαντική συσχέτιση των δομικών αλλοιώσεων του αμφιβληστροειδή με το επίπεδο της νοητικής λειτουργίας.

Οι Copolla και συν.<sup>107</sup> έκαναν βιβλιογραφική ανασκό-

πηση και μετα-ανάλυση εργασιών που με τη χρήση της οπτική τομογραφίας συνοχής μελέτησαν το πάχος των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδή σε ασθενείς με ΗΝΔ και υγιή άτομα. Οι μελέτες συμφωνούν ότι υπάρχει μία σημαντική μείωση του πάχους της στιβάδας των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδή σε ασθενείς με ΗΝΔ σε όλα τα τεταρτημόρια της οπτικής θηλής εκτός του άνω τεταρτημορίου όπου οι διαφορές του πάχους μεταξύ των ομάδων δεν ήταν στατιστικά σημαντικές.

Οι Liu D. και συν.<sup>108</sup> με τη χρήση οπτικής τομογραφίας συνοχής μελέτησαν ασθενείς με ΗΝΔ και ασθενείς με νόσο Alzheimer αρχικού, μέτριου και προχωρημένου σταδίου. Διαπίστωσαν ότι σε ασθενείς με ΗΝΔ και νόσο Alzheimer η μείωση πάχους της στιβάδας των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδή περιθηλαία ήταν προοδευτική καθώς προχωρούσε το στάδιο της νόσου. Πιο συγκεκριμένα, διαπιστώθηκε γενικευμένη μείωση του πάχους της στιβάδας των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδή και ειδικά στο άνω τεταρτημόριο της οπτικής θηλής σε ασθενείς με ΗΝΔ και αρχόμενη έως μέτριου σταδίου νόσο Alzheimer. Σε ασθενείς προχωρημένου σταδίου νόσου Alzheimer βρέθηκε σημαντική μείωση του πάχους των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδή κυρίως στο κάτω τεταρτημόριο της οπτικής θηλής.

Οι Kessler και συν.<sup>109</sup> με τη χρήση οπτικής τομογραφίας συνοχής μελέτησαν οφθαλμούς ασθενών με ΗΝΔ και ασθενών με νόσο Alzheimer. Διαπίστωσαν σημαντική μείωση του πάχους των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδή κυρίως στο κάτω τεταρτημόριο της οπτικής θηλής σε ασθενείς με ΗΝΔ και νόσο Alzheimer συγκριτικά με υγιή άτομα ενώ στους ασθενείς με νόσο Alzheimer διαπιστώθηκε σημαντική μείωση του πάχους και στο άνω τεταρτημόριο. Διαπιστώθηκε επίσης, ότι μεταξύ των ασθενών με ΗΝΔ και νόσο Alzheimer δεν υπάρχει σημαντική διαφορά στο πάχος της στιβάδας των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδή περιθηλαία και ότι το πάχος της στιβάδας δεν σχετιζόταν σε ασθενείς με νόσο Alzheimer με το σοβαρότητα της άνοιας.

Οι Gimenez και συν.<sup>110</sup> μελέτησαν με τη χρήση οπτι-

κής τομογραφίας συνοχής οφθαλμούς ασθενών με ΗΝΔ, αρχόμενου και μετρίου σταδίου νόσο Alzheimer και υγιή άτομα. Διαπίστωσαν σημαντική μείωση του πάχους της στιβάδας των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδή περιθηλαία καθώς και του πάχους του αμφιβληστροειδή στην ωχρά κηλίδα σε ασθενείς με ΗΓΔ και νόσο Alzheimer συγκριτικά με υγιή άτομα.

Οι Oktem και συν.<sup>111</sup> μελέτησαν με τη χρήση οπτική τομογραφίας συνοχής οφθαλμούς ατόμων με ΗΝΔ και νόσο Alzheimer. Διαπίστωσαν μείωση του πάχους της στιβάδας των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδή περιθηλαία σε ασθενείς με ΗΝΔ και νόσο Alzheimer συγκριτικά με υγιή άτομα. Δεν διαπίστωσαν σημαντικές διαφορές στο πάχος των νευρικών του αμφιβληστροειδή περιθηλαία μεταξύ ΗΝΔ και ασθενών με νόσο Alzheimer. Διαπιστώθηκε επίσης, σημαντική συσχέτιση μεταξύ του πάχους της στιβάδας των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδή περιθηλαία και της μείωσης της γνωστικής λειτουργίας. Οι συγγραφείς αναφέρουν ότι η μείωση του πάχους της στιβάδας των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδή οφείλεται σε εκφύλιση παρόμοια με την εκφύλιση του κεντρικού νευρικού συστήματος σε ασθενείς με ΗΝΔ και νόσο Alzheimer.

Οι Paquet και συν.<sup>69</sup> ήταν από τους πρώτους που μελέτησαν με τη χρήση οπτικής τομογραφίας συνοχής οφθαλμούς ασθενών με ΗΝΔ, αρχικού, μέτριου και σοβαρού σταδίου νόσο Alzheimer. Διαπίστωσαν μείωση του πάχους της στιβάδας των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδή περιθηλαία σε όλες τις παραπάνω ομάδες συγκριτικά με υγιή άτομα. Επίσης, δεν διαπίστωσαν σημαντικές διαφορές του πάχους των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδή περιθηλαία μεταξύ ασθενών με ΗΝΔ και αρχόμενου σταδίου νόσο Alzheimer.

Οι Gimenez και συν.<sup>112</sup> μελέτησαν ασθενείς με τη χρήση οπτικής τομογραφίας συνοχής οφθαλμούς ασθενών με υποκειμενικά προβλήματα μνήμης (subjective memory complaints), ασθενείς ΗΝΔ και υγιή άτομα. Τα άτομα με υποκειμενικά προβλήματα μνήμης δεν έχουν συμπτώματα εξασθένησης της μνήμης σε βαθμό ώστε

να γίνονται αντιληπτά από τους οικείους και έχουν φυσιολογικά αποτελέσματα στις νευροψυχολογικές εξετάσεις. Αντίθετα, ασθενείς με ΗΝΔ δεν έχουν φυσιολογικά αποτελέσματα στις νευροψυχολογικές εξετάσεις. Διαπιστώθηκε μείωση του πάχους του αμφιβληστροειδή στην περιοχή της ωχράς κηλίδας σε άτομα με υποκειμενικά προβλήματα μνήμης καθώς και σε ασθενείς με ΗΓΔ συγκριτικά με υγιή άτομα.

Ο Choi και συν.<sup>113</sup> μελέτησαν με τη χρήση της οπτικής τομογραφίας συνοχής οφθαλμούς ασθενών με ΗΝΔ και νόσο Alzheimer και διαπίστωσαν μείωση του πάχους της στιβάδας των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδή περιθηλαία καθώς και του πάχους του αθροίσματος της στιβάδας των γαγγλιακών κυττάρων του αμφιβληστροειδή και της έσω δικτυωτής στιβάδας στην ωχρά κηλίδα συγκριτικά με την ομάδα υγιών ατόμων. Διαπίστωσαν επίσης, ότι το μειωμένο πάχος και ο μειωμένος όγκος στις περιοχές της ωχράς κηλίδας τη στιγμή της διάγνωσης σχετίζεται με τη εξέλιξη της νόσου από ΗΝΔ σε νόσο Alzheimer τα επόμενα δύο χρόνια. Οι συγγραφείς αναφέρουν ότι το άθροισμα του πάχους της στιβάδας των γαγγλιακών κυττάρων και της έσω δικτυωτής στιβάδας στην ωχρά κηλίδα θα σχετίζονται με τη μετάπτωση της ΗΝΔ σε νόσο Alzheimer ισχυρότερα συγκριτικά με το πάχος της στιβάδας των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδή περιθηλαία.

Οι Jiang και συν.<sup>114</sup> κατέγραψαν το ρυθμό αιματικής ροής (retinal blood flow rate) και την ταχύτητα αιματικής ροής (retinal flow velocity) των προτριχοειδικών αρτηριδίων και των μετατριχοειδικών φλεβιδίων στην ωχρά κηλίδα καθώς και το άθροισμα του πάχους της στιβάδας των γαγγλιακών κυττάρων και της έσω δικτυωτής στιβάδας του αμφιβληστροειδή στην ωχρά κηλίδα σε οφθαλμούς ασθενών με ΗΝΔ και νόσο Alzheimer και υγιή άτομα. Ο ρυθμός αιματικής ροής των αρτηριδίων και των φλεβιδίων στην ωχρά κηλίδα ασθενών με νόσο Alzheimer βρέθηκε σημαντικά μειωμένος συγκριτικά με αυτόν των ασθενών με ΗΝΔ και υγιών ατόμων. Επίσης, ο ρυθμός αιματικής ροής των αρτηριδίων και των



φλεβιδίων στην περιοχή της ωχράς κηλίδας ασθενών με ΗΝΔ βρέθηκε μειωμένος συγκριτικά με υγιή άτομα. Η ταχύτητα της αιματικής ροής των αρτηριδίων στην ωχρά κηλίδα σε ασθενείς με νόσο Alzheimer ήταν σημαντικά μειωμένη συγκριτικά με υγιή άτομα ενώ σε ασθενείς με ΗΝΔ δεν υπήρχε σημαντική διαφορά συγκριτικά με υγιή άτομα. Η ταχύτητα της αιματικής ροής των φλεβιδίων στην ωχρά κηλίδα δεν παρουσίαζε σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων. Το άθροισμα του πάχους της στιβαδάς των γαγγλιακών κυττάρων και τη έσω δικτυωτής στιβάδας του αμφιβληστροειδή στην περιοχή της ωχράς κηλίδας ήταν σημαντικά μειωμένο σε ασθενείς με νόσο Alzheimer και ΗΝΔ συγκριτικά με αυτό υγιών ατόμων ενώ μεταξύ ασθενών με ΗΝΔ και νόσο Alzheimer δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές.

Οι Cheung και συν.<sup>115</sup> μελέτησαν με τη χρήση οπτικής τομογραφίας συνοχής οφθαλμούς ασθενών με ΗΝΔ και νόσο Alzheimer. Διαπίστωσαν σημαντική μείωση του αθροίσματος του πάχους της στιβάδας των γαγγλιακών κυττάρων του αμφιβληστροειδή και της έσω δικτυωτής στιβάδας σε όλες τις περιοχές της ωχράς κηλίδας (άνω, άνω-ρινικό, κάτω-ρινικό, κάτω, κάτω-χροταφικό και άνω χροταφικό τομέα) καθώς επίσης και μείωση του πάχους των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδή κυρίως στο άνω τεταρτημόριο περιθηλαία σε ασθενείς με ΗΝΔ και νόσο Alzheimer συγκριτικά με υγιή άτομα.

#### **IV. ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΤΟΥ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΗ ΚΑΙ ΤΗΣ ΟΠΤΙΚΗΣ ΘΗΛΗΣ**

Από το έξω τοίχωμα του οφθαλμικού κυστιδίου προέρχεται η στιβάδα της χρωστικής η οποία αποτελείται από κυλινδρικά κύτταρα με κοκκία χρωστικής στο κυτταρόπλασμα. Από το εσωτερικό τοίχωμα του οφθαλμικού κυστιδίου προέρχεται η στιβάδα των νευρώνων. Το

πρόσθιο ένα πέμπτο του εσωτερικού τοιχώματος παραμένει μονόστιβο κυλινδρικό επιθήλιο και μαζί με τη στιβάδα της χρωστικής εκτείνονται προς τα εμπρός επενδύοντας την έσω επιφάνεια του ακτινωτού σώματος και την οπίσθια επιφάνεια της ίριδας. Από τα οπίσθια τέσσερα πέμπτα του έσω υπόκοιλου τοιχώματος του οφθαλμικού κυστιδίου θα σχηματισθεί ο ιδίως ή φωτοαισθητηριακός αμφιβληστροειδής. Η έντονη μιτωτική δραστηριότητα που παρατηρείται στα πρώτα στάδια της διάπλασης του αμφιβληστροειδή έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία δύο ευδιάκριτων στιβάδων. Σχηματίζεται η εξωτερική κυτταροβριθής πυρηνική ζώνη και η εσωτερική αφοριστική που δεν εμφανίζει πυρηνικά στοιχεία. Κύτταρα της πυρηνικής ζώνης εισβάλλουν στην εσωτερική αφοριστική και σχηματίζονται η έξω και η έσω νευροβλαστική στιβάδα. Από την έσω νευροβλαστική στιβάδα προέρχονται τα γαγγλιακά κύτταρα, τα αμακρόνια κύτταρα και τα σώματα των νευρογλοιακών κυττάρων του Muller. Από την έξω νευροβλαστική στιβάδα θα σχηματισθούν τα δίπολα κύτταρα, τα οριζόντια κύτταρα και τα κωνία και τα ραβδία. Ήδη από τον όγδοο μήνα της εμβρυικής ζωής αναγνωρίζουμε όλες τις στιβάδες του ώριμου αμφιβληστροειδή.

Η ωχρά κηλίδα αρχίζει να διαμορφώνεται περίπου στο μέσο της εμβρυικής ζωής. Αρχικά παρατηρείται αύξηση του αριθμού των πυρήνων στη στιβάδα των γαγγλιακών κυττάρων. Άπο τον έβδομο μήνα παρατηρείται ανακατανομή των γαγγλιακών κυττάρων σε πιο περιφερικές περιοχές με αποτέλεσμα τη δημιουργία ενός κεντρικού εντυπώματος ή εμβύθισης, το κεντρικό βοθρίο. Στα κωνία του κεντρικού βοθρίου γίνονται κάποιες δομικές μεταβολές, όπως μείωση του πλάτους των εξωτερικών τμημάτων τους και επιμήκυνση της εσωτερικής αποφυάδας η οποία μεταφέρει τα ερεθίσματα στα δίπολα κύτταρα. Αποτέλεσμα των αλλαγών αυτών είναι η αύξηση το αριθμού των κωνίων στην περιοχή του κεντρικού βοθρίου και η μείωση του αριθμού των γαγγλιακών κυττάρων. Στη γέννηση τα γαγγλιακά κύτταρα έχουν στο κεντρικό βοθρίο μία στιβάδα.

Χρειάζονται αρκετοί μήνες μέχρι την ολοκλήρωση της εξέλιξης των κωνίων και αυτός είναι ο λόγος που τα νεογέννητα έχουν ατελή κεντρική όραση.

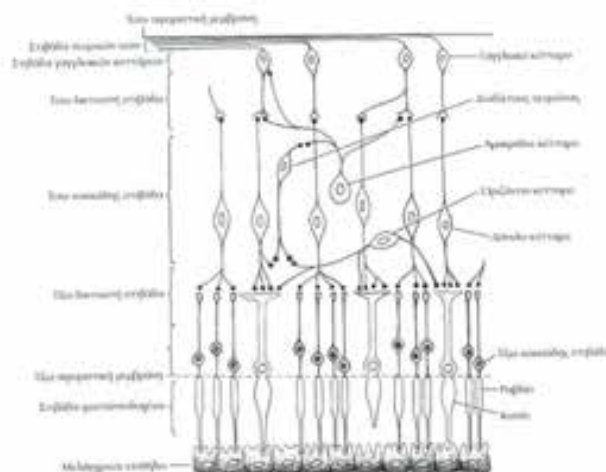
Τα γαγγλιακά κύτταρα του αμφιβληστροειδή σχηματίζουν άξονες που συγκλίνουν στην περιοχή όπου ο οπτικός μίσχος εγκαταλείπει την οπίσθια επιφάνεια του οφθαλμικού κυστιδίου. Ο κεντρικός αυλός του οπτικού μίσχου εξαφανίζεται σταδιακά καθώς νευρογλοιακά στηρικτικά κύτταρα καταλαμβάνουν τα διάκενα μεταξύ των νευρικών ινών των γαγγλιακών κυττάρων. Ο οπτικός μίσχος μαζί με τις νευρικές ίνες των γαγγλιακών κυττάρων θα σχηματίσουν το οπτικό νεύρο. Οι νευρικές ίνες επενδύονται με μυελίνη λίγο πριν τη γέννηση διαδικασία που θα συνεχισθεί για μεγάλο χρονικό διάστημα μετά τη γέννηση. Στον αυλό του οπτικού μίσχου βρίσκεται η υαλοειδική αρτηρία και η υαλοειδική φλέβα από τις οποίες θα σχηματισθούν η κεντρική αρτηρία και η κεντρική φλέβα του αμφιβληστροειδή. Ο χοριοειδής χιτώνας και η σκληρά μήνιγγα περιβάλλουν το οπτικό νεύρο ως συνέχεια του χοριοειδή χιτώνα και της σκληράς μήνιγγας του εγκεφάλου. Ο αμφιβληστροειδής είναι ο εσωτερικός αισθητηριακός χιτώνας του βολβού. Ο αμφιβληστροειδής εκτείνεται από την κυκλική περιφέρεια της οπτικής θηλής του οπτικού νεύρου μέχρι την προιονωτή περιφέρεια. Εμφανίζει μία έξω μελάγχρουν επιθήλιο, η οποία προέρχεται από την έξω στοιβάδα του οφθαλμικού κυστιδίου και ονομάζεται μελάγχρουν επιθήλιο του αμφιβληστροειδή (ME) και μία έσω νευρική πολύστιβη μοίρα η οποία προέρχεται από την έσω στοιβάδα του οφθαλμικού κυστιδίου και αποτελεί τον ιδίως ή νευρικό (αισθητηριακό) αμφιβληστροειδή.

Στον αμφιβληστροειδή γίνεται η μετατροπή της φωτεινής ενέργειας μέσω σύνθετων βιοχημικών διεργασιών σε νευρικά σήματα. Οι φωτοϋποδοχείς (κωνία και ραβδία), τα δίπολα και τα γαγγλιακά κύτταρα μεταφέρουν την οπτική πληροφορία μέχρι τα ανώτερα κέντρα της όρασης στον εγκεφαλικό οπτικό φλοιό. Επίσης υπάρχουν και άλλα νευρικά κύτταρα όπως τα οριζό-

ντια και αμακρόνια κύτταρα τα οποία επεξεργάζονται το νευρικό σήμα που παράγεται από το οπτικό ερέθισμα. Έτσι, στον αμφιβληστροειδή χιτώνα τα οπτικά ερεθίσματα μετατρέπονται σε νευρικές ώσεις οι οποίες ακολούθως μεταδίδονται μέσω της οπτικής οδού στο κεντρικό νευρικό σύστημα.

Ο αμφιβληστροειδής χιτώνας αποτελείται από δέκα στιβάδες. Οι στιβάδες αυτές δεν αντιπροσωπεύουν η κάθε μια και άλλη κυτταρική σύνθεση και δεν αποτελούν πραγματικές στιβάδες αλλά σχηματίζονται από το μελάγχρουν επιθήλιο, τα νευροτικά κύτταρα του ιδίως αμφιβληστροειδή και τις μεταξύ τους προσεκβολές και συνάψεις (εικ. 1)

Εικ. 1: Σχηματική παράσταση των κυτταρικών στιβά-



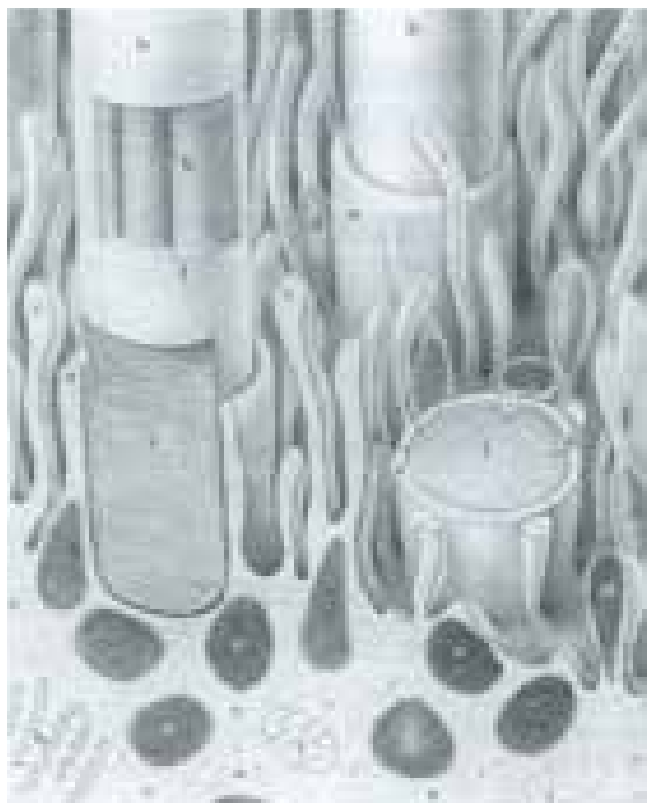
δων του αμφιβληστροειδή. CR Leeson, ST Leeson. *Histology*. Philadelphia: Saunders, 1976;556.

Τα κυτταρικά στοιχεία του αμφιβληστροειδή είναι τα ακόλουθα:

Το **μελάγχρουν επιθήλιο (ME)** είναι η εξωτερική στοιβάδα του αμφιβληστροειδή και σχηματίζεται από ένα μονό στίχο χρωστικοφόρων κυττάρων. Η βάση των κυττάρων αυτών είναι προς τον χοριοειδή χιτώνα, στη βασική μεμβράνη που αποτελεί μέρος της μεμβράνης του Bruch και η κορυφή τους βρίσκεται προς τον ιδίως

αμφιβληστροειδή. Στην περιφέρεια του βυθού έχουν κυβοειδές σχήμα, στην περιοχή του οπίσθιου πόλου γίνονται κυλινδρικά, στην ωχρά κηλίδα γίνονται πιο επιμήκη, πιο πυκνά και με πλουσιότερη μελάγχρωση. Η σύνδεση του με τη μεμβράνη του Bruch είναι στέρεη και αποτελεί τον έξω αμφιβληστροειδικό φραγμό, ο οποίος όταν διαταράσσεται δημιουργούνται διάφορες παθολογίες.

Τα κύτταρα του μελαγχρού επιθηλίου περιέχουν μελανοσώματα και άλλα κοκκία χρωστικής που βρίσκονται προς τη βάση των κυττάρων αυτών και αυξάνουν σε πυκνότητα από την περιφέρεια του βυθού προς την ωχρά κηλίδα. Επίσης υπάρχουν κοκκία λιποφουσκίνης και άλλα στοιχεία φαγοκυτάρωσης (εικ. 2)



Εικ. 2: Αναπαράσταση των ραβδίων και των κυττάρων του μελαγχρού επιθηλίου. M. J. Hogan, J. A. Alvarado, J. E. Weddell. *Histology of human eye*, W. B. Saunders Company, 1971:414.

Προς την κορυφή των κυττάρων του μελαγχρού επιθηλίου υπάρχουν μικρολάχνες που εισδύουν ανάμε-

σα στα εξωτερικά τμήματα των φωτοϋποδοχέων χωρίς να συνδέονται στέρεα με αυτά. Υπάρχει δηλαδή ένα δυνητικό διάστημα, αυτό είναι το υποαμφιβληστροειδικό διάστημα, που αποτελεί το υπόλειμμα του κενού που υπάρχει ανάμεσα στις δύο στιβάδες του οπτικού κυστιδίου κατά την εμβρυογένεση.

Οι **φωτοϋποδοχείς** είναι τα ραβδία και τα κωνία, τα οποία είναι ειδικά αισθητηριακά κύτταρα, τα οποία περιέχουν φωτοχρωστικές και απορροφούν τα φωτόνια της φωτεινής ακτινοβολίας.

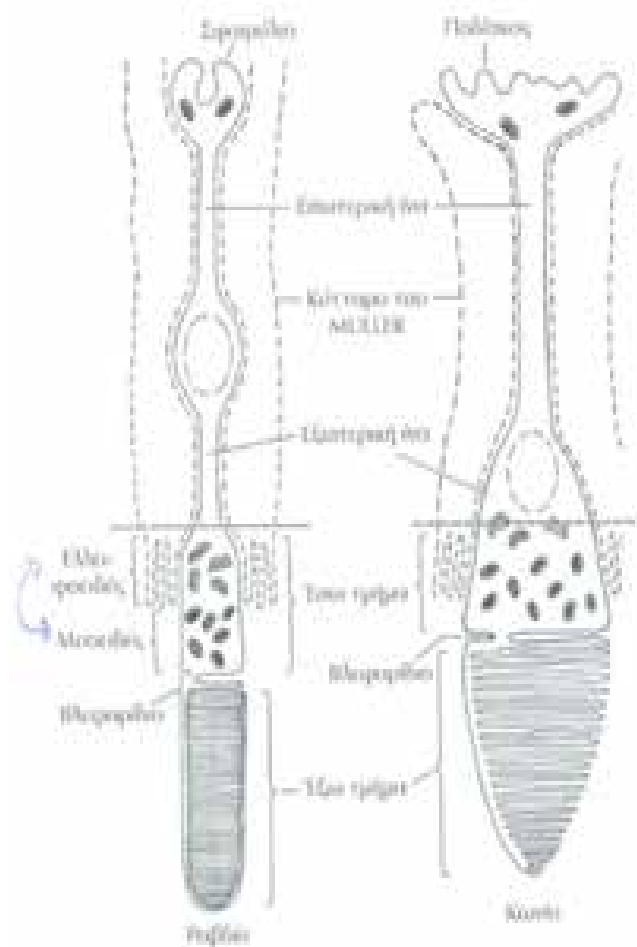
Οι ονομασίες κωνίο και ραβδίο προέρχονται από το σχήμα των φωτοϋποδοχέων. Τα ραβδία ενεργοποιούνται σε χαμηλές εντάσεις φωτισμού σε αντίθεση με τα κωνία που ενεργοποιούνται σε υψηλές εντάσεις φωτισμού.

Η περιοχή μετάβασης μεταξύ φωτοαισθητηριακών κυττάρων και μελαγχρού επιθηλίου είναι πολύ σημαντική από άποψη φυσιολογίας.

Η στενή επαφή οφείλεται σε παθητικές δυνάμεις (ενδοφθάλμια πίεση, οσμωτική πίεση, μεταφορά υγρών από υαλοειδές σώμα προς χοριοειδή, πίεση που ασκεί η παρουσία του υαλοειδούς), στις μικρολάχνες που βρίσκονται στην πρόσθια επιφάνεια των κυττάρων του μελαγχρού επιθηλίου και εισδύουν μεταξύ των φωτοϋποδοχέων και στο υλικό το οποίο υπάρχει στον εξωκυττάριο χώρο μεταξύ των δύο στιβάδων. Η εξωκυττάρια ουσία ονομάζεται διαφωτοαισθητηριακή ουσία ή διάμεση μεσοκυττάρια ουσία των οπτικών υποδοχέων. Η ουσία αυτή δεν είναι άμορφη αλλά είναι οργανωμένη σαν κυψέλη, περιβάλλει τους οπτικούς υποδοχείς και τα κύτταρα του μελαγχρού επιθηλίου και με αυτό τον τρόπο συνάπτονται μεταξύ τους πιο ισχυρά. Λειτουργικά εξυπηρετεί στην ανταλλαγή μεταβολιτών και πιθανώς βοηθάει στον προσανατολισμό των οπτικών υποδοχέων για καλύτερη σύλληψη του φωτός.

Τα κωνία και τα ραβδία από το μελάγχρουν επιθήλιο προς τα μέσα αποτελούνται από τα εξής τμήματα: το εξωτερικό τμήμα, το συνδεσμικό βλεφαρίδιο, το εσω-

τερικό τμήμα, η έξω ίνα, το κυτταρικό σώμα και η έσω ίνα (εικ 3.)



Εικ. 3: Κύτταρα φωτοϋποδοχέων. WJ Krause, GH Cutts. *Coincise Text of Histology*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1981;180.

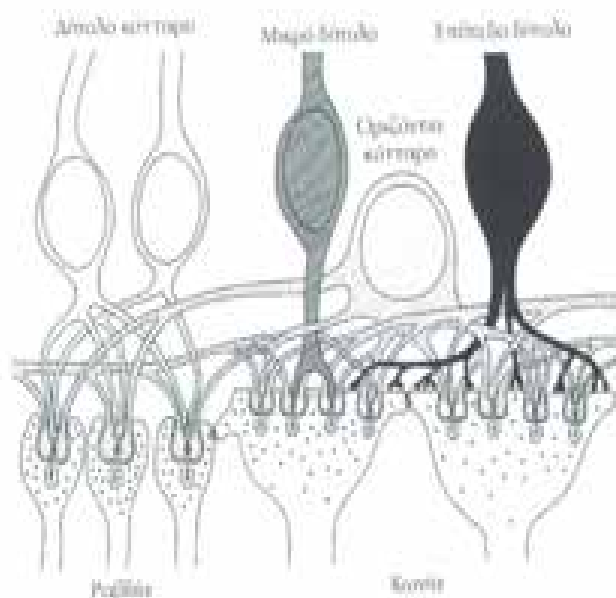
Το εξωτερικό τμήμα των ραβδίων και των κωνίων αποτελείται από μία στήλη μεμβρανωδών δίσκων η οποία περιβάλλεται από το πλασμόλημμα του κυττάρου. Κάθε δίσκος είναι ένας αποπλατυσμένος μεμβρανώδης σάκκος με στενό εσωτερικό διάστημα και χωρίζεται από τους άλλους δίσκους με ένα ενδιάμεσο διάστημα. Στη μεμβράνη των δίσκων βρίσκονται τα μόρια της οπτικής πορφύρας. Σε αυτά τα μόρια αρχίζει η βιοχημική μεταβολή που ενεργοποιείται από τα

φωτόνια του φωτός. Η κορυφή του εξωτερικού τμήματος προσανατολίζεται προς ο μελάγχρουν επιθήλιο ενώ η βάση προς το εσωτερικό τμήμα. Οι μεμβρανώδεις δίσκοι συνεχώς παράγονται στο εσωτερικό τμήμα και συνεχώς αποπίπτουν φτάνοντας στην κορυφή και φαγοκυτταρώνονται από τα κύτταρα του μελάγχρου επιθηλίου. Στα ραβδία, οι μεμβρανώδεις δίσκοι έχουν ίδια διάμετρο, ενώ στα κωνία οι εξωτερικοί δίσκοι στην κορυφή του εξωτερικού τμήματος μικραίνουν και δίνουν τη μορφή κώνου. Στους μεμβρανώδεις δίσκους των κωνίων περιέχονται μόρια μίας από τις οπτικές πορφύρες που συνολικά ονομάζονται ιωδοψίνη. Κάθε είδος από τις πορφύρες αυτές απορροφά ένα συγκεκριμένο μήκος κύματος φωτός. Με αυτό τον τρόπο τα κωνία εξυπηρετούν την αντίληψη των χρωμάτων.

Το συναπτικό βλεφαρίδιο ενώνει το εξωτερικό τμήμα με το εσωτερικό τμήμα των ραβδίων και των κωνίων και τα συνδέει μεταξύ τους. Αποτελείται από διάφορα ζεύγη σωληναρίων. Το πλασμόλημμα περιβάλλει το εξωτερικό τμήμα, το συναπτικό βλεφαρίδιο και το εσωτερικό τμήμα.

Στο εσωτερικό τμήμα διακρίνονται το ελλειπσοειδές προς το εξωτερικό τμήμα και το μυοειδές προς το εσωτερικό τμήμα. Το εσωτερικό τμήμα περιέχει κυτταρικά οργανύλια. Συγκεκριμένα, στην περιοχή του ελλειπσοειδούς υπάρχουν μιτοχόνδρια ενώ στην περιοχή του μυοειδούς υπάρχει ενδοπλασματικό δίκτυο και σύστημα Golgi.

Η έξω ίνα εκτείνεται από το εσωτερικό τμήμα των ραβδίων και των κωνίων μέχρι το κυτταρικό σώμα το οποίο περιέχει τον πυρήνα. Η έσω ίνα είναι αξονική προσεκβολή η οποία περιέχει μικροσωληνάκια και τερματίζει προς τα έσω σε ειδικές συναπτικές απολήξεις. Η μορφολογία των συναπτικών απολήξεων διαφέρει μεταξύ των ραβδίων και κωνίων. Στα ραβδία οι απολήξεις ονομάζονται σφαιρίδια και στα κωνία συναπτικοί πόδες ή ποδίσκοι. Οι συναπτικοί πόδες (ποδίσκοι) είναι αποπλατυσμένοι και περιέχουν περισσότερες από μία συναπτικές κοιλότητες (εικ. 4)



Εικ. 4: Συνάψεις ραβδίων και κωνίων. WJ Krause, GH Cutts. *Coincise Text of Histology*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1981;456.

Κάθε ραβδίον μπορεί να έχει συναπτική επαφή με ένα έως τέσσερα δίπολα κύτταρα. Υπάρχουν επίσης επαφές μεταξύ των ραβδίων και των κωνίων.

Τα **δίπολα κύτταρα** είναι τα πολυπληθέστερα κύτταρα του αμφιβληστροειδή. Αποτελούν το νευρώνα πρώτης τάξης του αμφιβληστροειδή. Το κυτταρικό τους σώμα περιέχει στρόγγυλο μεγάλο πυρήνα και μικρό κυτταρόπλασμα. Οι δένδριτες των δίπολων κυττάρων συνάπτονται με φωτοϋποδοχείς και οριζόντια κύτταρα και ο νευράξονας με γαγγλιακά και αμακρόνια κύτταρα. Τα δίπολα κύτταρα μεταφέρουν την πληροφορία από τους φωτοϋποδοχείς προς τα οριζόντια και τα γαγγλιακά κύτταρα και δέχονται εκτεταμένες αναδραστικές επαφές από τα αμακρόνια κύτταρα. Υπάρχουν συνολικά στον αμφιβληστροειδή εννέα τύποι διπλών κυττάρων και αυτό είναι ενδεικτικό της πολυπλοκότητας της επεξεργασίας και των επιδράσεων που δέχεται τελικά το οπτικό σήμα μέχρι να φτάσει στη μετάδοση του από τον αμφιβληστροειδή στην υπόλοιπη οπτική οδό.

Τα **γαγγλιακά κύτταρα** αποτελούν το νευρώνα δεύτερης τάξης στην οπτική οδό. Τα γαγγλιακά κύτταρα μπορεί να εμφανίζουν έναν δένδριτη (μονοπολικά) ή περισσότερους (πολυπολικά). Το μέγεθος του ποικίλλει σημαντικά. Υπάρχουν οκτώ διαφορετικοί τύποι γαγγλιακών κυττάρων με ποικιλία τύπων σύναψης και διακλάδωσης των δένδριτικών στοιχείων. Ωστόσο όλα τα γαγγλιακά κύτταρα έχουν ένα μόνο νευράξονα. Στην περιφέρεια του αμφιβληστροειδή αποτελούν μονό στίχο κυττάρων, προς τ πίσω δύο στίχους κυττάρων, στην περιφέρεια της ωχράς κηλίδας 8-9 στίχους και λείπουν εντελώς από το κεντρικό βοθρίο. Οι νευράξονες των γαγγλιακών κυττάρων οδεύουν παράλληλα προς την έσω επιφάνεια το αμφιβληστροειδή συρρέουν στο οπτικό τρήμα και σχηματίζουν το οπτικό νεύρο το μεγαλύτερο μέρος του οποίου καταλήγει στα έξω γονατώση σώματα. Μερικά γαγγλιακά κύτταρα συνάπτονται το κάθε ένα με ένα μόνο δίπολο κύτταρο. Σε αυτές τις μονοσυναπτικές συνδέσεις οφείλεται η υψηλή διακριτική ικανότητα, η δυνατότητα διάκρισης αντιθέσεων και η χρωματική αντίληψη. Από αυτά που έχουν αναφερθεί μέχρι τώρα συνάγεται το συμπέρασμα ότι το φως διεισδύει στο πάχος του αμφιβληστροειδή, διεγείρει τη στιβάδα των κωνίων και των ραβδίων η οποία αποτελεί την φωτοδέκτρια ή φωτοδιεγέρσιμη στιβάδα του αμφιβληστροειδή και από τη στιβάδα αυτή οι διεγέρσεις μεταβιβάζονται διαδοχικά στα οπτικά κύτταρα (νευροεπιθηλιακά), στα δίπολα (πρώτος αισθητικός νευρώνας) και τέλος στα γαγγλιακά κύτταρα (δεύτερος αισθητικός νευρώνας) των οποίων οι νευράξονες ενώνονται και σχηματίζουν το οπτικό νεύρο.

Τα **οριζόντια κύτταρα** μεταβιβάζουν την οπτική πληροφορία σε οριζόντια κατεύθυνση παράλληλα προς την επιφάνεια του αμφιβληστροειδή. Έχουν ένα μακρύ νευράξονα και αρκετούς βραχείς δένδριτες. Υπάρχει ωστόσο και η αμφίδρομη μετάδοση της πληροφορίας και έτσι δεν εφαρμόζεται στα κύτταρα αυτά η αμυγής έννοια του δένδριτη και του νευράξονα. Επίσης, τα αμακρόνια κύτταρα πέραν της οριζόντιας και σε από-

σταση μετάδοση της οπτικής πληροφορίας συμμετέχουν και σε κάποιες ανασταλτικές λειτουργίες.

Υπάρχουν τρεις τύποι οριζόντιων κυττάρων. Υπάρχουν οριζόντια κύτταρα που συνδέουν εκλεκτικά κωνία ευαίσθητα στα κυανά ερεθίσματα και κωνία ευαίσθητα σε ερυθρά και πράσινα ερεθίσματα.

Τα **αμακρόνια κύτταρα** έχουν ευρύ κυτταρικό σώμα και μια προσεκβολή η οποία έχει δενδριτικά και νευραξονικά χαρακτηριστικά. Μεταφέρουν την οπτική πληροφορία οριζόντια, έχουν πολύπλοκες συνάψεις με δίπολα κύτταρα, δενδρίτες και το σώμα των γαγγλιακών κυττάρων. Τα αμακρόνια κύτταρα έχουν σημαντικό ρόλο στη διαμόρφωση της πληροφορίας που φθάνει στο γαγγλιακό κύτταρο και εξυπηρετούν κυρίως ανασταλτικούς μηχανισμούς ανάδρασης. Υπάρχει διάφορα αμακρόνια κύτταρα ανάλογα με τη μορφολογία, το μέγεθος των δενδριτικών προσεκβολών και τη διαμόρφωση των συνδέσεων που κάνουν.

Οι **διαδικτυακοί νευρώνες** έχουν ταυτοποιηθεί πρόσφατα. Εντοπίζονται στη στιβάδα των αμακρόνιων κυττάρων. Οι προσεκβολές τους εκτείνονται και προς τις δύο συναπτικές στιβάδες και πιθανότατα δρουν αναδραστικά με κατεύθυνση από τις κατώτερες στιβάδες του αμφιβληστροειδή προς τους οπτικούς υποδοχείς. Λειτουργούν επίσης προσυναπτικά και μετασυναπτικά προς τα αμακρόνια κύτταρα και τις προσεκβολές τους.

Τα ερειστικά στοιχεία του αμφιβληστροειδή αποτελούνται από τα κύτταρα του Muller, τα μικρογλοιακά κύτταρα και τα αστροκύτταρα.

Τα **κύτταρα ή ίνες του Muller** αποτελούν μεγάλα, επιμήκη νευρογλοιακά κύτταρα τα οποία εκτείνονται από το ένα έως το άλλο άκρο του πάχους του αμφιβληστροειδή. Το κυτταρικό τους σώμα εκπέμπει δύο αποφυάδες, την έσω και την έξω. Οι έξω αποφυάδες διαπλέκονται μεταξύ τους και σχηματίζουν τον έξω αφοριστικό υμένα ο οποίος εμφανίζει πολυάριθμα τρήματα μέσω των οποίων διέρχονται τα κωνία και τα ραβδία. Λεπτότατα ινίδια προερχόμενα από τον έξω αφοριστι-

κό υμένα περιβάλλουν δίκην καλαθίων τα έσω τμήματα των κωνίων και των ραβδίων. Οι έξω αποφυάδες των ινών του Muller απολήγουν μέσω ποδίσκων οι οποίοι συνάπτονται μέσω συγκολλητικής ουσίας με τον έσω αφοριστικό υμένα. Η μεγάλη εξάπλωση των κυττάρων του Muller και των προσεκβολών τους συμβάλλει στην υπέρξη πολύ μικρού εξωκυττάρου χώρου στον αμφιβληστροειδή.

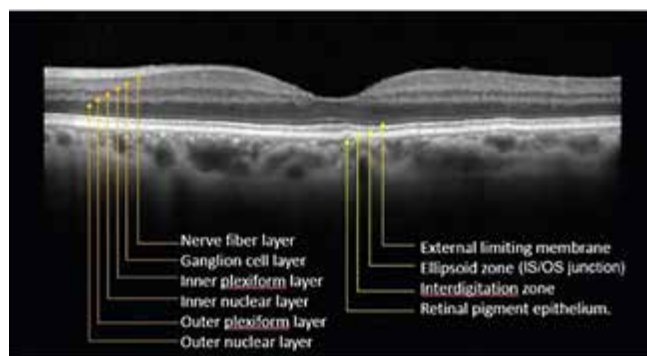
Τα **μικρογλοιακά κύτταρα** είναι φαγοκυτταρικά κύτταρα που βρίσκονται παντού στον αμφιβληστροειδή. Ο αριθμός τους αυξάνει σε καταστάσεις τραύματος και φλεγμονής.

Τα **αστεροειδή νευρογλοιακά κύτταρα ή αστροκύτταρα** βρίσκονται στον έσω αμφιβληστροειδή. Σχηματίζουν ένα ακανόνιστο υποστηρικτικό δίκτυο που περιβάλλει τις νευρικές ίνες και τα τριχοειδή του αμφιβληστροειδή. Πιο συγκεκριμένα, μέσω μίας αποφυάδας τους, τα αστεροειδή κύτταρα, συνάπτονται με το τοίχωμα κάποιου τριχοειδούς αγγείου (μυζητικοί ποδίσκοι) και μέσω των άλλων αποφυάδων τους περιβάλλουν τα νευρικά κύτταρα εξασφαλίζοντας με αυτόν τον τρόπο τη θρέψη των κυττάρων αυτών.

### Οι στιβάδες του αμφιβληστροειδή.

Ο αμφιβληστροειδής αποτελείται από δέκα στιβάδες (εικ. 5) οι οποίες από έξω προς τα μέσα είναι οι ακόλουθες:

1. Το μελάγχρουν επιθήλιο
2. Στιβάδα των κωνίων και των ραβδίων.
3. Έξω αφοριστικός υμένας
4. Έξω κοκκώδης στιβάδα
5. Έξω δικτυωτή στιβάδα
6. Έσω κοκκώδης στιβάδα
7. Έσω δικτυωτή στιβάδα
8. Στιβάδα των γαγγλιακών κυττάρων
9. Στιβάδα των νευρικών ινών
10. Έσω αφοριστικός υμένας



Εικ. 5: Απεικόνιση αμφιβληστροειδικού ιστού ολικού πάχους. (Carl Zeiss Meditec, Cirrus OCT).

Η **στιβάδα του μελαγχρόου** επιθηλίου εκτείνεται από τη είσοδο του οπτικού νεύρου μέχρι την προιονωτή περιφέρεια, συνάπτεται με το βασικό πέταλο του χοριοειδή ενώ με το ιδίως αμφιβληστροειδή απλώς εφάπτεται. Στη στιβάδα αυτή επιτελούνται σημαντικές λειτουργίες για τη φυσιολογική αποστολή του αμφιβληστροειδή. Τα κύτταρα του μελαγχρόου επιθηλίου συνδέονται μεταξύ τους στερεά με zonulae occludentes με αποτέλεσμα να σχηματίζεται ο έξω αμφιβληστροειδικός φραγμός, ο οποίος ελέγχει εκλεκτικά τη μεταφορά ουσιών από το χοριοειδή προς τον αμφιβληστροειδή. Μέσα στα κύτταρα του μελαγχρόου επιθηλίου υπάρχουν λυσοσώματα που επιτρέπουν τη φαγοκυττάρωση των αποριπτόντων εξωτερικών τμημάτων των φωτοϋποδοχέων. Στα κοκκία της χρωστικής που περιέχονται μέσα στα κύτταρα του μελαγχρόου επιθηλίου γίνεται η απορρόφηση του φωτός και έτσι αποφεύγεται ο υπέρμετρος διασκεδασμός του.

Η **στιβάδα των οπτικών υποδοχέων** εμφανίζει πάχος 50-60μ και αποτελείται αποκλειστικά από τα εξωτερικά τμήματα των ραβδίων και των κωνίων

Ο έξω αφοριστικός υμένας, είναι λεπτότατος (πάχος 1μ) δεν είναι πραγματικός υμένας αλλά σχηματίζεται από τις διακυτταρικές συνδέσεις των κυττάρων του Muller και των φωτοϋποδοχέων. Λειτουργεί ως φραγμός στη διέλευση μεγαλομοριακών ενώσεων.

Η **έξω κοκκώδης στιβάδα** με πάχος 40-60μ περιλαμ-

βάνει τα κυτταρικά σώματα των ραβδίων και των κωνίων. Εμφανίζει δύο ζώνες, τη έξω, αποτελούμενη από ένα στίχο κυττάρων (7-8 στίχους στην ωχρά κηλίδα) κωνίων και την έσω που αποτελείται από ραβδία διατεταγμένα σε 4-5 στίχους.

Η **έξω δικτυωτή στιβάδα** έχει πάχος 20μ, σχηματίζεται από τις έσω ίνες των φωτοϋποδοχέων και από τις συνάψεις μεταξύ των φωτοϋποδοχέων και των κύτταρων της έσω κοκκώδους στιβάδας και διακρίνεται σε τρεις ζώνες. Η έξω ζώνη αποτελείται από τις έσω αποφυάδες των οπτικών κυττάρων (στιβάδα του Henle), σαφής κυρίως στην περιφέρεια της ωχράς κηλίδας. Η μέση ζώνη αποτελείται από τις συνάψεις μεταξύ οπτικών και δίπολων κυττάρων. Η έσω ζώνη αποτελείται από τους δένδριτες των δίπολων κυττάρων.

Η **έσω κοκκώδης στιβάδα** με πάχος 30-35μ αποτελείται από τα κυτταρικά σώματα των οριζοντίων, διπόλων, αμακρόινων κυττάρων, των κυττάρων του Muller και ορισμένων παρεκτοπισμένων γαγγλιακών. Οι πυρήνες των οριζοντίων κυττάρων βρίσκονται προς την πλευρά της έξω δικτυωτής στιβάδας που έχουν και τις συνάψεις τους. Οι πυρήνες των αμακρόινων κυττάρων βρίσκονται προς την πλευρά της έσω δικτυωτής στιβάδας όπου έχουν και τις συνάψεις τους. Τα δίπολα κύτταρα έχουν τον δένδριτη τους στην έξω δικτυωτή στιβάδα και τον νευράξονα στην έσω δικτυωτή στιβάδα. Στην έσω κοκκώδη στιβάδα υπάρχει και το πλέγμα των εν τω βάθει τριχοειδών αγγείων του αμφιβληστροειδή.

Η **έσω δικτυωτή στιβάδα** με πάχος 20-30μ περιέχει τις συνάψεις μεταξύ των αξόνων των διπόλων κυττάρων και των δένδριτών των γαγγλιακών κυττάρων. Εδώ υπάρχουν επίσης και οι συνάψεις των αμακρόινων κυττάρων.

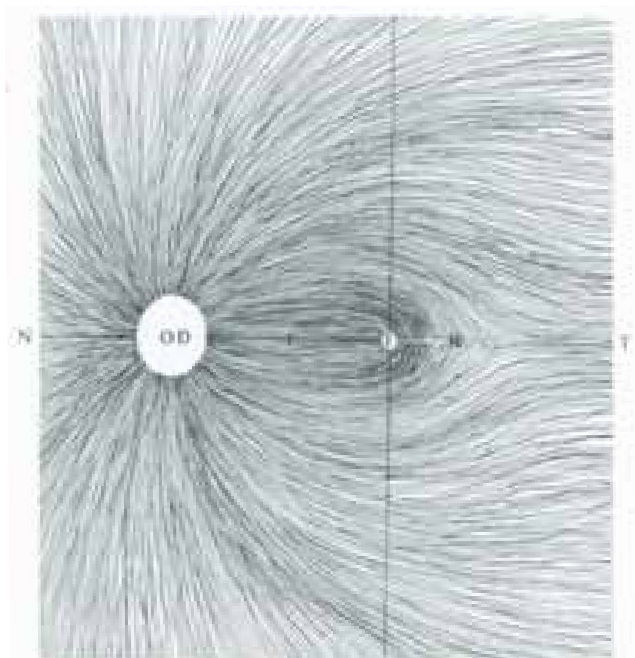
Η **στιβάδα των γαγγλιακών κυττάρων** με πάχος 10-20μ αποτελείται από τα ομώνυμα κύτταρα διατεταγμένων σε ένα στοίχο στην περιφέρεια του αμφιβληστροειδή και σε 8-9 στοίχους στην περιφέρεια της ωχράς κηλίδας. Προς την προιονωτή περιφέρεια τα γαγγλιακά κύτταρα αραιώνουν και η στιβάδα των νευρικών ιών

λεπτύνεται.

Η **στιβάδα των νευρικών ινών** περιλαμβάνει περίπου 1.000.000 αμύελων νευρικών ινών που κατευθύνονται στην οπτική θηλή του οπτικού νεύρου. Η στιβάδα των νευρικών ινών είναι παχύτερη στα όρια του δίσκου της θηλής όπου οι νευρικές ίνες συσσωρεύονται και συνωθούνται. Η ομάδα των νευρικών ινών που οδεύει από την ωχρά κηλίδα προς την οπτική θηλή ονομάζεται θηλωχρικό δεμάτιο και έχει μεγάλη λειτουργική σημασία γιατί μεταφέρει πληροφορίες που αφορούν στην οπτική οξύτητα. (εικ. 6, εικ. 7) Τα αγγεία του αμφιβληστροειδή βρίσκονται εντός της στιβάδας των νευρικών ινών όπως επίσης και το επιφανειακό τριχοειδικό πλέγμα.



Εικ. 6: Αντιστοιχία περιοχών αμφιβληστροειδή και ιστολογικής αρχιτεκτονικής. LA Remington. *Clinical Anatomy of the Visual System. Oxford: Butterworth – Heinemann 1998; σελ 11.*



Εικ. 7: Νευράξονες εκτεινόμενοι από τα γαγγλιακά κύτταρα προς την οπτική θηλή. M. J. Hogan, J. A. Alvarado, J. E. Weddell. *Histology of human eye, W. B. Saunders Company, 1971:536.*

### Αγγείωση του αμφιβληστροειδή

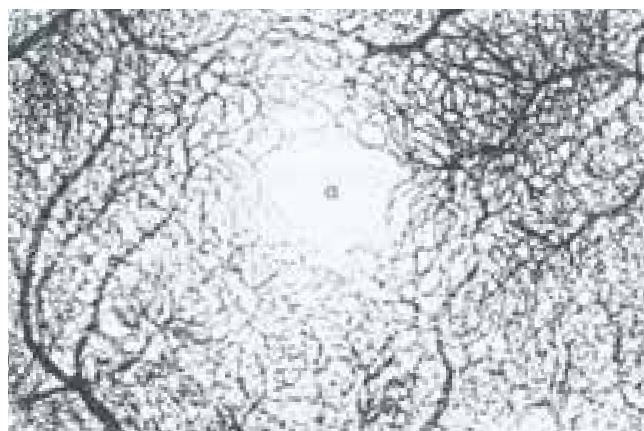
Η άρδευση του αμφιβληστροειδή προέρχεται για το μελάγχρουν επιθήλιο και τα ραβδία και τα κωνία από τη χοριοειδική κυκλοφορία και τον χοριοειδή μέσω της μεμβράνης του Bruch ενώ για τις εσωτέρες στιβάδες του αμφιβληστροειδή από την κεντρική αρτηρία του αμφιβληστροειδή. Η κεντρική αρτηρία του αμφιβληστροειδή είναι κλάδος της οφθαλμικής αρτηρίας που εκφύεται από την έσω καρωτίδα. Τα αγγεία του αμφιβληστροειδή προέρχονται από την κεντρική αρτηρία του αμφιβληστροειδή και την κεντρική φλέβα του αμφιβληστροειδή. Η κεντρική αρτηρία του αμφιβληστροειδή εκφυόμενη από την έσω καρωτίδα εισέρχεται εντός του οπτικού νεύρου από την κάτω επιφάνεια του (12 χιλιοστά όπισθεν του βολβού), πορεύεται στον κεντρικό άξονα του οπτικού νεύρου και έχει κροταφικά την ομώνυμη φλέβα. Αφού χορηγήσει την αρτηρία του οπτικού νεύρου αναδύεται στο βοθρίο της θηλής και διχάζεται σε άνω και κάτω κλάδο καθέναν από τους



οποίους υποδιαίρεται ταχέως. Σε έσω(ρινικό) και σε έξω(κροταφικό) κλάδο, οι οποίοι με τη σειρά τους διακλαδίζονται περαιτέρω και διανέμονται στον αμφιβληστροειδή. Οι ρινικοί κλάδοι κατευθύνονται ακτινοειδώς προς την προιονωτή περιφέρεια, ενώ οι κροταφικοί κλάδοι παχύτεροι, πορεύονται κατ'αρχάς τοξοειδώς γύρω από την ωχρά κηλίδα και χορηγούν στην περιοχή αυτή μικρά κλωνία (άνω και κάτω αρτηρία της ωχράς κηλίδας). Τα αγγεία του αμφιβληστροειδή είναι τελικά και δεν αμαστομώνονται με οποιοδήποτε άλλο σύστημα αγγείων. Οι κλάδοι της κεντρικής αρτηρίας του αμφιβληστροειδή πορεύονται εντός της στιβάδας των νευρικών ινών και διακλαδιζόμενες σχηματίζουν δύο τριχοειδικά δίκτυα, το έσω και το έξω. Το έξω τριχοειδικό δίκτυο βρίσκεται εντός της στιβάδας των νευρικών ινών, ενώ το έσω τριχοειδικό δίκτυο βρίσκεται στα όρια της έσω κοκκώδους και την έξω δικτυωτής στιβάδας. Από αυτά συνάγεται ότι η κεντρική αρτηρία του αμφιβληστροειδή εξασφαλίζει την θρέψη των γαγγλιακών και των διπλών κυττάρων ενώ τα οπτικά κύτταρα με τα κωνία και τα ραβδία τους στερούνται αιμοφόρων αγγείων και τρέφονται από το ιστικό υγρό που προέρχεται από τη χοριοτριχοειδική στιβάδα του χοριοειδή χιτώνα και για το λόγο αυτό οι παθήσεις του τελευταίου αυτού χιτώνα επηρεάζουν αισθητά τη λειτουργία των κωνίων και των ραβδίων.

Σε ποσοστό 15-20% του πληθυσμού υπάρχει θηλω-χορικός αρτηριακός κλάδος (cilioretinal) ο οποίος εισέρχεται στον αμφιβληστροειδή από την περιφέρεια της θηλής και προέρχεται από την χοριοειδική αγγείωση.

Στην κεντρική περιοχή της ωχράς κηλίδας σε διάμετρο 0.5 χιλιοστά αποσιάζουν πλήρως τα αγγεία ακόμη και τα τριχοειδή και η ζώνη ονομάζεται ανάγγειος ζώνη. Η περιοχή αυτή αγγειώνεται μόνο από τα υποκείμενα χοριοτριχοειδή και από το τα γύρω τριχοειδή της ωχρικής περιοχής του αμφιβληστροειδή και σχηματίζουν το περιβοθρικό τριχοειδικό δίκτυο στο κέντρο του οποίου υπάρχει η ανάγγεια ζώνη. (εικ. 8)



Εικ. 8: Τριχοειδικό δίκτυο της ωχράς κηλίδας. M. J. Hogan, J. A. Alvarado, J. E. Weddell. *Histology of human eye*, W. B. Saunders Company, 1971:513.

Στην περιφέρεια του αμφιβληστροειδή η αγγείωση τερματίζεται περίπου 1 χιλιοστό προ της προιονωτής περιφέρειας με σχηματισμό τριχοειδικών αγκυλών. Τα τριχοειδή αγγεία του αμφιβληστροειδή κατασκευάζονται από ένα στίχο θυριδωτού ενδοθηλίου που περιβάλλεται από περικύτταρα. Τα περικύτταρα εμφανίζουν συσπαστικότητα που διευκολύνει την αιματική ροή. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα ενώνονται μεταξύ τους με zonulae occludentes και αποτελούν τον έσω αιματο-αμφιβληστροειδικό φραγμό. Όπως προαναφέρθηκε ο έξω αιματο-αμφιβληστροειδικός φραγμός αποτελείται από τις στέρεες συνδέσεις μεταξύ των κυττάρων του μελαγχρόου επιθηλίου.

Οι φλέβες του αμφιβληστροειδή, αρχίζουν από τα τριχοειδή δίκτυα, δεν συμπορεύονται με τις αντίστοιχες αρτηρίες, αθροίζονται τελικά στη θηλή στην κεντρική φλέβα του αμφιβληστροειδή η οποία ακολουθώντας την ομώνυμη αρτηρία εκβάλλει στο σηραγγώδη κόλπο. Αύξηση της ενδοκρανιακής πίεσης δυσχερώνει την αποχέτευση του φλεβικού αίματος από τον αμφιβληστροειδή, οι φλέβες του αμφιβληστροειδή διευρύνονται, πορεύονται ελικοειδώς και η οπτική θηλή εμφανίζεται θολερή και οιδηματώδης.

### Η οπτική οδός

Η οπτική οδός περιλαμβάνει:

τον αμφιβληστροειδή  
το οπτικό νεύρο  
το οπτικό χίασμα  
τις οπτικές ταινίες  
τα έξω γονατώδη σώματα  
τις οπτικές ακτινοβολίες  
τον οπτικό φλοιό

### Το οπτικό νεύρο

Οι νευρικές ίνες του αμφιβληστροειδή ανακάμπτουν κατά 90 μοίρες αντίστοιχα προς την οπτική θηλή, όπου συρρέουν στο οπτικό τρήμα του σκληρού χιτώνα και σχηματίζουν το οπτικό νεύρο. Το μήκος του οπτικού νεύρου είναι 56-60χιλιοστά και τοπογραφικά αποτελείται από 4μοίρες:

τον οπτικό δίσκο ή οπτική θηλή (0.7-1χιλιοστά)  
την ενδοκογχική μοίρα (30-40χλσ)  
την ενδοκαναλική μοίρα (5-10χλσ)  
την ενδοκρανιακή μοίρα (10-20χλσ)

Η οπτική θηλή είναι η ενδοβολβική μοίρα του οπτικού νεύρου και βρίσκεται μέσα στο σκληρό χιτώνα του οφθαλμού. Σχηματίζεται από τους νευράξονες των γαγγλιακών κυττάρων. Οι νευράξονες από την περιφέρεια του αμφιβληστροειδή σχηματίζουν τις περιφερικές μοίρες της οπτικής θηλής, ενώ οι νευράξονες της κεντρικής περιοχής λαμβάνουν θέση στην κεντρική μοίρα της οπτικής θηλής.

Η ενδοκογχική μοίρα του οπτικού νεύρου εκτείνεται από το βολβό έως το οπτικό κανάλι. Το οπτικό νεύρο μέσα τον κόγχο περιβάλλεται από προεκτάσεις των μηνίγγων του εγκεφάλου, οι οποίες καταλήγουν στο σκληρό χιτώνα του βολβού. Η εξωτερική είναι η σκληρά μήνιγγα η οποία περιβάλλει τη μέση-λεπτή αραχνοειδή μήνιγγα. Η εσωτερική μήνιγγα είναι η αγγειώδης χοριοειδής μήνιγγα. Ο υπαραχνοειδής χώρος του εγκεφάλου εκτείνεται μέχρι το βολβό.

Στην ενδοκαναλική μοίρα το οπτικό νεύρο διέρχεται μέσα από το οπτικό κανάλι και περιβάλλεται από τις τρεις μήνιγγες (προεκτάσεις των μηνιγγών του εγκεφάλου).

Η σκληρή μήνιγγα συνέχεται στέρα με το περίσπεο που υπαλείφει το οστέινο οπτικό κανάλι. Ο υπαραχνοειδής χώρος του εγκεφάλου επικοινωνεί μέσω του οπτικού καναλιού με την ενδοκογχική, γύρω από οπτικό νεύρο, προέκτασή του.

Στην ενδοκρανιακή μοίρα το οπτικό νεύρο εγκαταλείπει το οπτικό κανάλι και πορεύεται προς τα πίσω, άνω και έξω εντός του υπαραχνοειδή χώρου και φτάνει στο οπτικό χίασμα, στο έδαφος της τρίτης κοιλίας.

### Το οπτικό χίασμα

Στο οπτικό χίασμα οι οπτικές ίνες από το ρινικό μισό του αμφιβληστροειδή (συμπεριλαμβανομένου και του ρινικού μισού της ωχράς κηλίδας, συνολικά το 53% των συνολικών νευρικών ιών του αμφιβληστροειδή) διασταυρώνονται στη μέση γραμμή με τις αντίστοιχες οπτικές ίνες της άλλης πλευράς και εισέρχονται στην οπτική ταινία της αντίθετης πλευράς. Οι νευρικές ίνες του ανώτερου ρινικού αμφιβληστροειδή διατρέχουν στο πρόσθιο τμήμα του χιάσματος, ενώ του κατώτερου ρινικού αμφιβληστροειδή στο οπίσθιο τοίχωμα του χιάσματος. Οι νευρικές ίνες του κροταφικού μισού του αμφιβληστροειδή καταλήγουν στην ομόπλευρη οπτική ταινία αχίαστες.

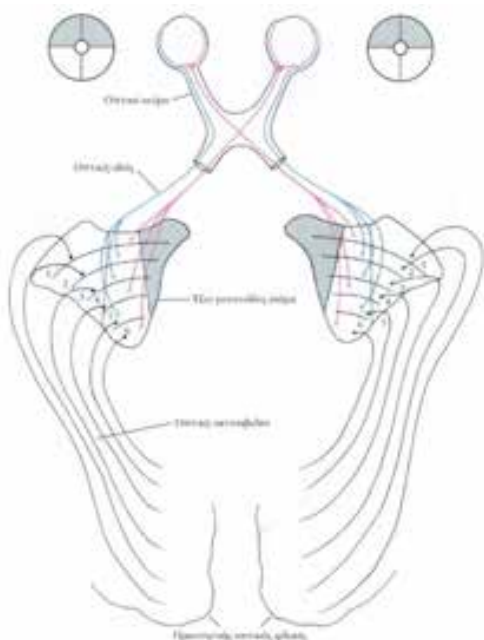
### Οπτικές ταινίες

Πρόκειται για κυλινδρικές συμπιεσμένες δεσμίδες οπτικών ιών που ξεκινούν από την οπίσθια έξω περιοχή του χιάσματος και καταλήγουν στο σύστοιχο έξω γονατώδες σώμα. Κάποιες οπτικές ίνες εγκαταλείπουν την οπτική ταινία και καταλήγουν στον προτετραδυμικό πυρήνα και εξυπηρετούν το αντανακλαστικό κορικό αντανακλαστικό.

### Τα έξω γονατώδη σώματα

Κάθε γονατώδες σώμα αποτελείται από έξι σιβάδες που διαχωρίζονται από λευκές δεσμίδες οπτικών ιών με διαμόρφωση σαν καμάρες, διαδοχικά τοποθετημένες η μία πάνω στην άλλη. Οι σιβάδες αριθμούνται από 1-6

και περιέχουν δύο ειδών κύτταρα. Οι στιβάδες 1 και 2 περιέχουν μεγαλύτερα κύτταρα (magnoellular layers) και οι στιβάδες 3-6 περιέχουν μικρότερα κύτταρα (parvocellular layers). Υπάρχουν μορφολογικές διαφορές ανάμεσα στα γαγγλιακά κύτταρα του αμφιβληστροειδή των οποίων οι ίνες καταλήγουν σε στους δύο αυτούς τύπους κυττάρων. Οι άξονες των μεγαλύτερων γαγγλιακών κυττάρων (magnoellular) καταλήγουν σε διαφορετικές περιοχές του οπτικού φλοιού από τα μικρότερα κύτταρα (parvocellular) με ταχύτερη ανταπόκριση και μεταβίβαση. Οι χιαζόμενες οπτικές ίνες καταλήγουν στις στιβάδες 1,4 και 6 ενώ οι αχιάστες στιβές στις στιβάδες 2,3 και 5 (εικ. 9)



Εικ. 9: Προβολές αμφιβληστροειδή στα έξω γονατώδη σώματα. R. S. Snell – M. A. Lemp, *Clinical Anatomy of the Eye*, Blackwell Scientific Publications 1989, σελ. 333.

Κάθε έξω γονατώδες σώμα περιλαμβάνει περίπου 1.000.000 νευρικά κύτταρα όσο περίπου και ο αριθμός των οπτικών ινών του οπτικού νεύρου και της οπτικής ακτινοβολίας.

### Οπτικές ακτινοβολίες

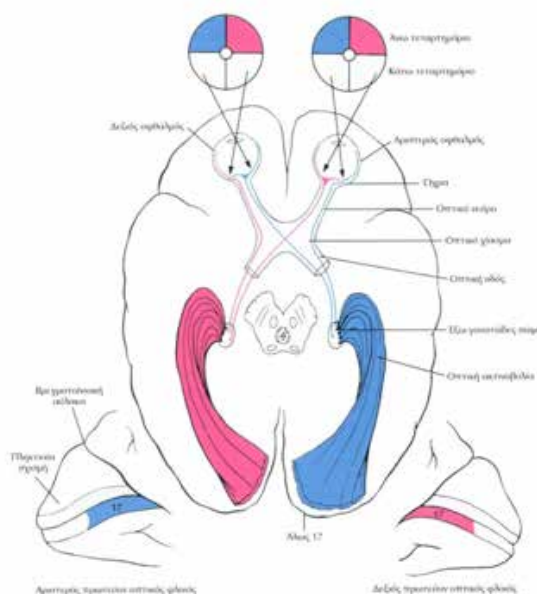
Από τις στιβάδες του έξω γονατώδους σώματος ξεκινούν οι οπτικές ακτινοβολίες οι οποίες πορεύονται εντός

της λευκής ουσίας του σύστοιχου εγκεφαλικού ημισφαιρίου και καταλήγουν στον εγκεφαλικό οπτικό φλοιό. Πιο συγκεκριμένα οι ίνες που προέρχονται από το έξω τμήμα των στιβάδων του έξω γονατώδους σώματος μεταφέρουν τα ερεθίσματα του κατώτερου αμφιβληστροειδή και καταλήγουν στο κάτω χείλος της πληκτραίας σχισμής. Οι ίνες που ξεκινούν από το έσω τμήμα των στιβάδων του έξω γονατώδους σώματος μεταφέρουν τα ερεθίσματα από τον ανώτερο αμφιβληστροειδή και καταλήγουν στο άνω χείλος της πληκτραίας σχισμής.

### Οπτικός φλοιός

Ο οπτικός φλοιός διακρίνεται στον πρωτεύοντα (περιοχή 17 κατά Brodmann ή πιο πρόσφατα V1) και στον δευτερεύοντα οπτικό φλοιό 9περιοχές 18, 19 ή πιο πρόσφατα V2, V3, V4, V5)

Ο πρωτεύον οπτικός φλοιός εντοπίζεται στο βάθος της πληκτραίας σχισμής, δέχεται κεντρομόλες ίνες από τα έξω γονατώδη σώματα μέσω της οπτικής ακτινοβολίας (εικ. 10)



Εικ. 10: Η οπτική οδός από την κάτω όψη του εγκεφάλου. R. S. Snell – M. A. Lemp, *Clinical Anatomy of the Eye*, Blackwell Scientific Publications 1989, σελ. 336.

Ο οπτικός φλοιός του δεξιού εγκεφαλικού ημισφαιρίου δέχεται ερεθίσματα από το κροταφικό μισό του

αμφιβληστροειδή του δεξιού οφθαλμού και το ρινικό μισό του αμφιβληστροειδή του αριστερού οφθαλμού. Αντίστοιχα δέχεται τα ερεθίσματα και ο οπτικός φλοιός του αριστερού εγκεφαλικού ημισφαιρίου. Ίνες από τον ανώτερο αμφιβληστροειδή καταλήγουν στο άνω τοίχωμα της πηκτραίας σχισμής, ενώ ίνες του κατώτερου αμφιβληστροειδή καταλήγουν στο κάτω τοίχωμα της πηκτραίας σχισμής. Οι ίνες που προέρχονται από την ωχρά κηλίδα του αμφιβληστροειδή παρά τη μικρή τους έκταση στον αμφιβληστροειδή αντιπροσωπεύονται περίπου στο 1/3 το συνολικού οπτικού φλοιού.

Τα κύτταρα του οπτικού φλοιού είναι οργανωμένα σε οριζόντιες στιβάδες και κατακόρυφες κολόνες. Ίνες προερχόμενες από τις μεγαλοκυτταρικές (magnocellular) περιοχές των έξω γονατωδών σωμάτων σχετίζονται πιθανόν με ερεθίσματα από κινούμενους στόχους και με χαμηλής συχνότητας ευαισθησία αντίθεσης, μεταβιβάζοντας το ερέθισμα τους σε ειδικές περιοχές του οπτικού φλοιού. Ίνες προερχόμενες από μικροκυτταρικές (parvocellular) περιοχές των έξω γονατωδών σωμάτων εξυπηρετούν τη χρωματική αντίληψη και την υψηλής συχνότητας ευαισθησίας αντίθεσης και καταλήγουν επίσης σε ειδικές στιβάδες του οπτικού φλοιού.

Οι συνδέσεις του οπτικού φλοιού με άλλες περιοχές του εγκεφάλου όπως τα πρόσθια διδύμα και τα μετωπιαία οπτικά πεδία εξυπηρετούν τον οπτικό προσανατολισμό, τις σακκαδικές κινήσεις των οφθαλμών (συνδέσεις με πρόσθια διδύμα) καθώς και τις συνδυασμένες οφθαλμικές κινήσεις, εκούσιες ή αντανάκλαστικές και το αντανάκλαστικό της κόρης στην κοντινή όραση (συνδέσεις στο μετωπιαίο λοβό).

Ο δευτερεύων εγκεφαλικός φλοιός εντοπίζεται γύρω από τον πρωτεύοντα οπτικό φλοιό στην έσω και έξω επιφάνεια του σύστοιχου ημισφαιρίου. Οι περιοχές του δευτερεύοντα οπτικού φλοιού δέχονται κεντρομόλες ίνες από τον πρωτεύοντα οπτικό φλοιό. Ο δευτερεύων οπτικός φλοιός σχετίζεται με τον συσχετισμό των οπτικών πληροφοριών που λαμβάνει ο πρωτεύων οπτικός φλοιός για τη δημιουργία οπτικής εμπειρίας και ανα-

γνώρισης. Ο δευτερεύων φλοιός ενδεχόμενα με αισθητικές-κινητικές ρυθμίσεις των οφθαλμών, έχοντας διασυνδέσεις με αντίστοιχους πυρήνες κρανιακών νεύρων.

### Περιοχές του φλοιού του εγκεφάλου που σχετίζονται με την όραση

Το ινιακό οφθαλμικό πεδίο θεωρείται ότι βρίσκεται στην περιοχή του δευτερεύοντα οπτικού φλοιού και η λειτουργία του φαίνεται να είναι αντανάκλαστική και σχετίζεται με τις λεπτές κινήσεις των οφθαλμών κατά την παρακολούθηση κινούμενου στόχου (κινήσεις παρακολούθησης- pursuit movements). Οι αντίστοιχες περιοχές των δύο ημισφαιρίων συνδέονται μεταξύ τους καθώς και με τα πρόσθια διδύμα.

Το μετωπιαίο οφθαλμικό πεδίο συνδέεται με τα πρόσθια διδύμα, τα οποία με τη σειρά τους συνδέονται με τους πυρήνες των οφθαλμοκινητικών νεύρων. Θεωρείται ότι η περιοχή αυτή συνδέεται με τον έλεγχο των εκούσιων σακκαδικών κινήσεων.

Το αισθητικό κέντρο του λόγου του Wernicke συνδέεται με την περιοχή του Broca, λαμβάνει ίνες από τον οπτικό και ακουστικό φλοιό και επιτρέπει την κατανόηση του προφορικού και γραπτού λόγου, ώστε το άτομο να καταλαβαίνει την πρόταση που βλέπει και να την επαναλαμβάνει λεκτικά.<sup>116-130</sup>

## V. ΟΠΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ ΣΥΝΟΧΗΣ

Η οπτική τομογραφία συνοχής (Optical Coherence Tomography, OCT) αποτελεί απαραίτητο και αναντικατάστατο εργαλείο ενός σύγχρονου οφθαλμολογικού ιατρείου. Η έλευση της στην οφθαλμολογία έφερε πραγματική επανάσταση γιατί έπαιξε καθοριστικό ρόλο στην κατανόηση, διάγνωση και παρακολούθηση της θεραπείας πολλών οφθαλμικών παθήσεων<sup>31</sup>.

Η οπτική τομογραφία συνοχής αποτελεί μια σχετική νέα απεικονιστική και διαγνωστική μέθοδο του οφθαλ-

μού. Επιτυγχάνει τομογραφική απεικόνιση των εσωτερικών δομών στους βιολογικούς ιστούς υπολογίζοντας την ένταση και το χρόνο καθυστέρησης του ανακλώμενου ή διαχεόμενου φωτός. Έχει τη δυνατότητα να πραγματοποιεί σαρώσεις υψηλής διακριτικής ικανότητας της τάξης των 1-15μm, ανάλυση η οποία είναι 1-2 φορές μεγαλύτερη από άλλες απεικονιστικές μεθόδους όπως η υπερηχογραφία, η μαγνητική τομογραφία ή η υπολογιστική τομογραφία. Η κύρια εφαρμογή της οπτικής τομογραφίας συνοχής στην Οφθαλμολογία είναι η απεικόνιση των στιβάδων του αμφιβληστροειδή. Η εξεταστική αυτή μέθοδος επιτρέπει την ιστολογική απεικόνιση των ιστών σε πραγματικό χρόνο χωρίς να χρειαστεί βιοψία και ιστολογική εξέταση, κάτι που αποτελεί μοναδικό πλεονέκτημα αυτής της εξεταστικής μεθόδου<sup>132, 133</sup>.

Η εφαρμογή της οπτικής τομογραφίας συνοχής στην Οφθαλμολογία είναι ιδιαίτερα σημαντική καθώς ο οφθαλμός προσφέρεται, λόγω παρουσίας διαυγών μέσων (κερατοειδής, κρυσταλλοειδής φακός, υαλώδες σώμα) στη μελέτη με φως. Η οπτική τομογραφία συνοχής επιτυγχάνει διαστρωματικές (cross-sectional) υψηλής ανάλυσης εικόνες του αμφιβληστροειδή και του προσθίου ημιμορίου του οφθαλμού, σε πραγματικό χρόνο και χωρίς να έρθει σε επαφή με τον οφθαλμό<sup>134</sup>. Λειτουργεί συμπληρωματικά με άλλες μεθόδους απεικόνισης του βυθού του οφθαλμού όπως η φωτογράφιση του βυθού και η αγγειογραφία με φλουοροσείνη. Σήμερα η αγγειογραφία με φλουοροσείνη τείνει να εγκαταληφθεί λόγω της έλευσης της αγγειογραφίας του αμφιβληστροειδή με τη χρήση της οπτικής τομογραφίας συνοχής (angio-optical coherence tomography, Angio-OCT) η οποία αποτελεί εξέλιξη της οπτικής τομογραφίας συνοχής. Η οπτική τομογραφία συνοχής μπορεί να απεικονίσει δομές του αμφιβληστροειδή όπως η ωχρά κηλίδα και η οπτική θηλή καθώς να απεικονίσει την εσωτερική μορφολογία του, να απεικονίσει δηλαδή τις δέκα στιβάδες του αμφιβληστροειδή. Επίσης επιτρέπει την απεικόνιση των δομών του προσθίου ημιμορίου

του οφθαλμού όπως ο κερατοειδής, η ίριδα, η γωνία του προσθίου θαλάμου και ο κρυσταλλοειδής φακός.

Με τη χρήση της οπτικής τομογραφίας συνοχής είναι δυνατή η διάγνωση και η παρακολούθηση πολλών παθήσεων της ωχράς κηλίδας όπως κυστικό οίδημα ωχράς κηλίδας, η ηλικιακή εκφύλιση ωχράς κηλίδας ξηρής και υγρής μορφής, επιωχρική μεμβράνη, το σύνδρομο υαλοειδοωχρικής έλξης, η οπή ωχράς κηλίδας πλήρους ή μερικούς πάχους<sup>135,136,137,138,139,140</sup>, και η ρετινόσχιση. Είναι επίσης δυνατό να εκτελούμε μορφολογικούς και ποσοτικούς υπολογισμούς στον αμφιβληστροειδή.

Η οπτική τομογραφία συνοχής είναι χρήσιμη στη διάγνωση και στην παρακολούθηση του γλαυκωματικού και του διαβητικού ασθενή. Πιο συγκεκριμένα, στο γλαυκωματικό ασθενή, με την οπτική τομογραφία συνοχής μετράμε ο πάχος των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδή περί της οπτικής θηλής. Το γλαύκωμα προκαλεί απώλεια νευρικών ινών και επομένως λέπτυνση της στιβάδας των νευρικών ινών περί της οπτικής θηλής. Η οπτική τομογραφία συνοχής είναι σε θέση να καταγράψει αυτή τη λέπτυνση και να διαπιστώσει αν σε βάθος χρόνου παρατηρείται περαιτέρω λέπτυνση της στιβάδας των νευρικών ινών και επομένως επιδείνωση του οπτικού πεδίου του γλαυκωματικού ασθενή<sup>141-147</sup>. Μελέτες σε γλαυκωματικούς ασθενείς έχουν δείξει ότι το πάχος της στιβάδας των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδή περί την οπτική θηλή σχετίζεται σημαντικά με την οπτική λειτουργία<sup>148, 149</sup>. Στο διαβητικό ασθενή, με τη χρήση της οπτικής τομογραφίας συνοχής, καταγράφεται η παρουσία οιδήματος της ωχράς κηλίδας, το οποίο σχετίζεται με μείωση της όρασης<sup>138,150-153</sup> και αποτελεί την κύρια αιτία απώλειας της όρασης στο διαβητικό πληθυσμό, διεξάγεται θεραπεία με ενδοαλοειδικές εγχύσεις αντιαγγειογενετικού παράγοντα και αξιολογείται η ανταπόκριση του οιδήματος στη θεραπεία. Η χρήση της οπτικής τομογραφίας συνοχής στην παρακολούθηση του διαβητικού ασθενή αποτελεί, μαζί την ηλικιακή εκφύλιση ωχράς κηλίδας υγρής μορφής, αποτελεί ενδεχομένως την πιο σημαντι-

κή εφαρμογή της οπτικής τομογραφίας συνοχής στην Οφθαλμολογία.

Οι εικόνες που προκύπτουν από τις μετρήσεις της οπτικής τομογραφίας συνοχής μπορούν να αναλυθούν ποσοτικά με ειδικούς αλγορίθμους, ώστε αυτόματα να εξαχθούν συμπεράσματα σχετικά με το πάχος και τον όγκο του αμφιβληστροειδή στην περιοχή της ωχράς κηλίδας ή το πάχος της στιβάδας των νευρικών ιών του αμφιβληστροειδή περί της οπτικής θηλής καθώς να γίνει και χαρτογράφηση της κεφαλής του οπτικού νεύρου χωρίς επέμβαση από την πλευρά του εξεταστή.

### Αρχές λειτουργίας

Η αρχή λειτουργίας της οπτικής τομογραφίας συνοχής είναι ανάλογη με αυτή της Β-υπερηχογραφίας με τη διαφορά ότι αντί για ήχο χρησιμοποιεί φως. Επιτυγχάνει διαστρωματικές εικόνες, υπολογίζοντας την ένταση και το χρόνο καθυστέρησης του ανακλώμενου ή διαχεόμενου φωτός από την εσωτερική δομή των ιστών. Οι εικόνες που λαμβάνουμε είναι δύο ή τριών διαστάσεων και αναπαριστούν διαφορές στην οπτική ανάκλαση ή διάχυση από διατομές του ιστού<sup>139</sup>.

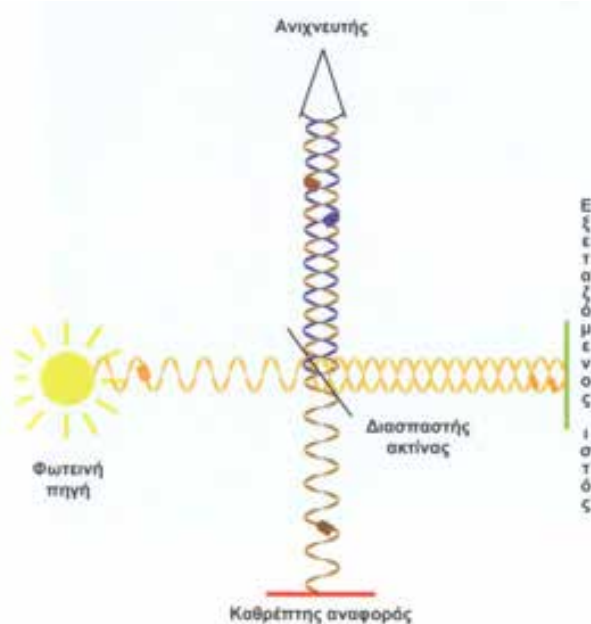
Η εφαρμογή της οπτικής τομογραφίας συνοχής έχει το μειονέκτημα ότι περιορίζεται σε ιστούς που είναι προσυτοι στο φως, γεγονός που την καθιστά ιδανική εξεταστική μέθοδο για την Οφθαλμολογία. Δεν απαιτεί άμεση επαφή με τον εξεταζόμενο οφθαλμό και η χρήση του φωτός επιτρέπει στην οπτική τομογραφία συνοχής πολύ μεγαλύτερη διακριτική ικανότητα από αυτή που επιτυγχάνεται με τη χρήση των υπερήχων. Η οπτική τομογραφία συνοχής έχει αξονική (κατά τον προσθολπίσθιο άξονα) διακριτική ικανότητα περίπου 5μm περίπου 20 φορές μεγαλύτερη από αυτή της υπερηχογραφίας. Έτσι γίνεται δυνατή η λεπτομερής απεικόνιση των στιβάδων του αμφιβληστροειδή.

Κατά την εξέταση με την οπτική τομογραφία συνοχής, αρχικά γίνεται μέτρηση της αξονικής απόστασης μέσα στον προς εξέταση ιστό. Αυτό επιτυγχάνεται στέλνοντας φως, με τη μορφή ακτίνας συνεχούς φωτός χα-

μηλής συνοχής, μέσα στον οφθαλμό και μετρώντας την καθυστέρηση και την ένταση της ανάκλασης ή της διάχυσης του από τις διάφορες στιβάδες του οφθαλμού. Τα όρια και οι διαφορετικές οπτικές ιδιότητες των διαφόρων ιστών του οφθαλμού ανακλούν ή διαχέουν το φως με διαφορετικό τρόπο και ένταση, με αποτέλεσμα η μέτρηση του φωτός που επιστρέφει στο μηχανήμα να μας δίνει πληροφορίες σχετικά με τις αποστάσεις και τις διαστάσεις των διαφόρων ιστών. Η βασική διαφορά μεταξύ οπτικής τομογραφίας συνοχής και της Β-υπερηχογραφίας είναι πως η ταχύτητα του φωτός είναι περίπου ένα εκατομμύριο φορές μεγαλύτερη από την ταχύτητα του ήχου και κατά συνέπεια οι μετρήσεις των αποστάσεων που γίνονται με φως απαιτούν ταχύτερη διακριτική ικανότητα χρόνου σε σύγκριση με αυτές που γίνονται με βάση τον ήχο.

Η λειτουργία της οπτικής τομογραφίας συνοχής βασίζεται σε μία μέθοδο οπτικής μέτρησης που λέγεται συμβολομετρία (interferometry) χαμηλής συνοχής. Η τεχνική αυτή περιγράφηκε για πρώτη φορά από το Νεύτωνα και σήμερα χρησιμοποιείται για τη διενέργεια οπτικών μετρήσεων υψηλής διακριτικής ικανότητας σε συστήματα οπτικών ιών<sup>54-159</sup>. Με το συμβολόμετρο (interferometer) συγκρίνεται η προς εξέταση οπτική ακτίνα ή κύμα φωτός με μια άλλη οπτική ακτίνα ή κύμα φωτός αναφοράς. Αυτό επιτυγχάνεται κατευθύνοντας τη φωτεινή δέσμη σε ένα σύστημα καθρεπτών διάσπασης της ακτίνας (beam-splitter) που τη διασπούν σε δύο μέρη: το ένα μεταδίδεται και το άλλο ανακλάται. Το πρώτο μέρος της ακτίνας που μεταδίδεται πηγαίνει στον οφθαλμό, από όπου ανακλάται από τις διαφορετικές δομές. Το δεύτερο μέρος της ακτίνας στέλνεται σε έναν καθρέπτη αναφοράς τοποθετημένο σε καθορισμένη απόσταση, από όπου ανακλάται. Και οι δύο ακτίνες – η προερχόμενη από τον οφθαλμό και η προερχόμενη από τον καθρέπτη αναφοράς – επιστρέφουν στο αρχικό σύστημα καθρεπτών διάσπασης ακτίνας, όπου και συναντώνται μόνο αν φθάσουν την ίδια ακριβώς χρονική στιγμή. Αυτό συμβαίνει μόνο όταν η απόσταση του

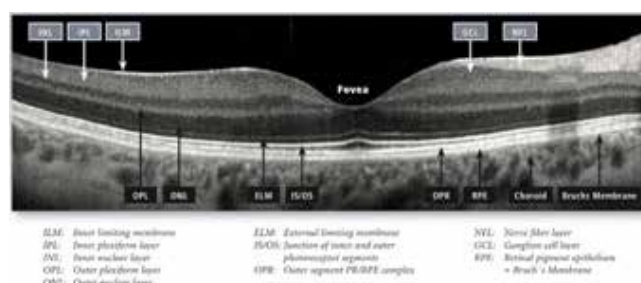
καθρέπτη αναφοράς είναι η ίδια με την απόσταση του εξεταζόμενου ιστού. Τότε δημιουργείται ένα φαινόμενο γνωστό και ως συμβολή (interference), το οποίο μπορεί να μετρηθεί από φωτοευαίσθητο ανιχνευτή. Αυξομειώνοντας την απόσταση του καθρέπτη αναφοράς και συγκρίνοντας τις ανακλώμενες φωτεινές ακτίνες με αυτές που προέρχονται από τον οφθαλμό, μπορούμε να μετρήσουμε με ακρίβειας την απόσταση και το πάχος των διαφορετικών οφθαλμικών ιστών (εικ. 11)



Εικ. 11: Αναπαράσταση αρχής λειτουργίας οπτικής τομογραφίας συνοχής. Αναδημοσίευση: Γεώργιος Π. Θεοδοσιάδης, “Οπτική Τομογραφία Συνοχής (OCT) αμφιβληστροειδής – γλαύκωμα”, σελίδα 3.

Ο πιο απλός τύπος μέτρησης που μπορεί να μας δώσει η οπτική τομογραφία συνοχής είναι ανάλογος της αξονικής μέτρησης της απόστασης που λαμβάνουμε με την Α-υπερηχογραφία. Με αυτή ανιχνεύουμε το προερχόμενο από τον εξεταζόμενο ιστό σήμα με το συμβολόμετρο, το επεξεργαζόμαστε ηλεκτρονικά (με βάση το διαφορετικό δείκτη διάθλασης του κάθε ιστού στο φως) και το προβάλλουμε σε έναν ηλεκτρονικό υπολογιστή, παίρνοντας έτσι πληροφορίες σχετικά με την απόσταση και το πάχος του ιστού. Επειδή η ένταση του ανακλώμενου ή διαχεόμενου φωτός είναι πολύ

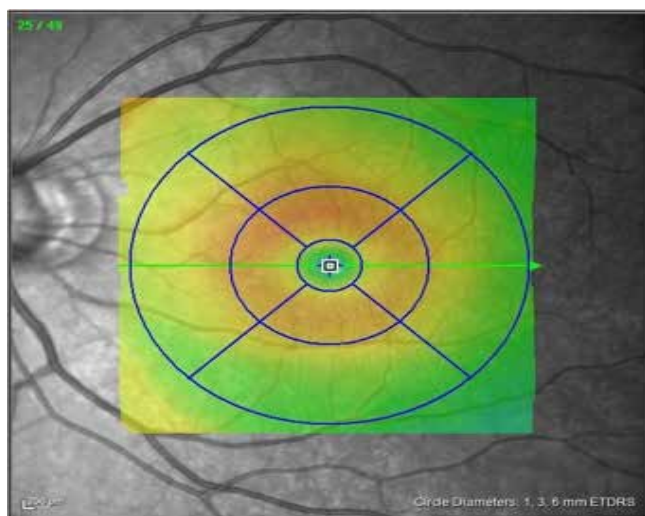
μικρή (περίπου -50 με -90 decibels του προσπίπτοντος φωτός), είναι απαραίτητοι πολλοί ισχυροί ανιχνευτές για την ανίχνευση των εξαιρετικά αδύναμων σημάτων από τους οφθαλμικούς ιστούς. Μόλις πραγματοποιηθεί η πρώτη αξονική μέτρηση, τότε η οπτική δέσμη μετακινείται εγκάρσια, εκτελώντας διαδοχικές γρήγορες μετρήσεις και η σχετική θέση των εξεταζόμενων ιστών μπορεί να μετρηθεί με ακρίβεια. Το σύνολο των μετρήσεων αυτών αποτελεί τη μια διαστρωματική εικόνα του οφθαλμικού ιστού (εικ 12)



Εικ. 12: Διαστρωματική απεικόνιση των δέκα στιβάδων του αμφιβληστροειδή στην περιοχή της ωχράς κηλίδας. (Carl Zeiss Meditec, Cirrus OCT).

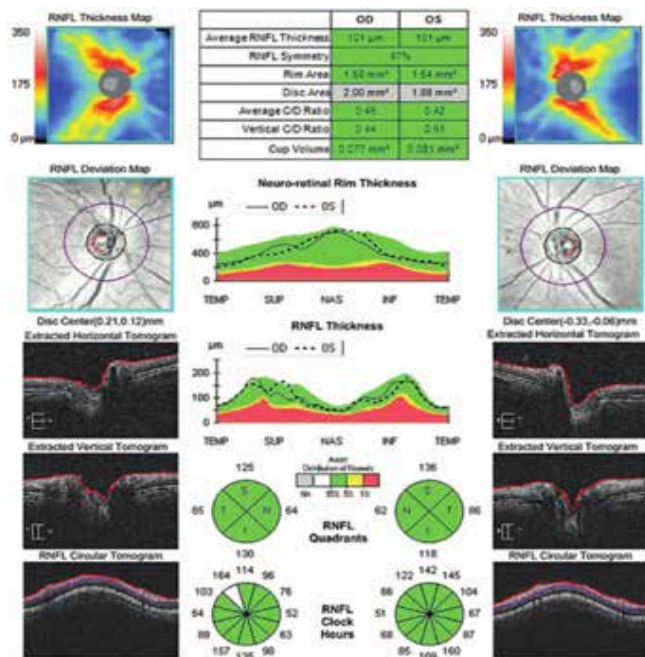
Κατά τη διάρκεια της σάρωσης πραγματοποιούνται έως και 100.000 αξονικές λήψεις (100.000 a-scans/sec) και σε κάθε αξονική λήψη πραγματοποιούνται 1024 σημειακές μετρήσεις σε βάθος ιστού 2mm. Το μηχάνημα αποθηκεύει την εικόνα της οπτικής τομογραφίας συνοχής μαζί με τη βασισμένη σε τόνους του γκριζου εικόνα βίντεο του αμφιβληστροειδή με την καταγραφή της σάρωσης επάνω στον αμφιβληστροειδή. Οι σαρώσεις γίνονται με τη βοήθεια του λογισμικού, με βάση συγκεκριμένα πρότυπα και υπάρχει η δυνατότητα ποιότητας και ποσοτικής επεξεργασίας της εικόνας, καθώς και δημιουργία τοπογραφικών χαρτών.

Το λογισμικό των μηχανημάτων παρέχει διάφορα πρωτόκολλα ανάλυσης των σαρώσεων. Υπάρχει η δυνατότητα χαρτογράφησης της ωχράς κηλίδας με καταγραφή του πάχους και του όγκου του αμφιβληστροειδή και η σύγκρισή του με προηγούμενες εξετάσεις ώστε να απεικονισθεί η εξέλιξη της πάθησης (εικ. 13)



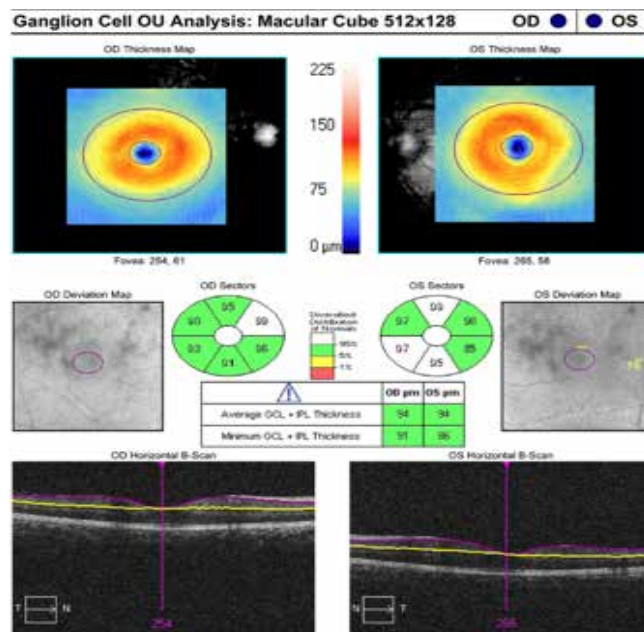
Εικ. 13: Χαρτογράφηση της ωχράς κηλίδας. Αναδημιούσηση: *International Journal of Retina and Vitreous*, original article “Large-cube optical coherence tomography in diabetic macular edema”.

Είναι δυνατή επίσης χαρτογράφηση του πάχους των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδή περί την οπτικής θηλή και της κεφαλής του οπτικού νεύρου (εικ. 14),



Εικ. 14: Χαρτογράφηση της στιβάδας των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδή περί την οπτικής θηλή και χαρτογράφηση της κεφαλής του οπτικού νεύρου (Carl Zeiss Meditec, Cirrus OCT).

Υπολογίζοντας διάφορες παραμέτρους όπως κοίλανση, διάμετρο, πάχος και όγκο χείλους της οπτικής θηλής) που είναι σημαντικές για την αξιολόγηση και παρακολούθηση του γλαυκωματικού ασθενή. Επίσης, είναι πλέον δυνατή και η καταγραφή του πάχους των έσω στιβάδων του αμφιβληστροειδή στην περιοχή της ωχράς κηλίδας (εικ. 15)



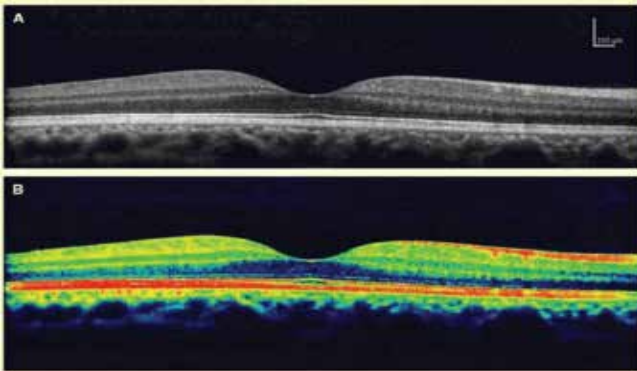
Εικ. 15: Χαρτογράφηση των έσω στιβάδων του αμφιβληστροειδή στην περιοχή της ωχράς κηλίδας (Carl Zeiss Meditec, Cirrus OCT).

Το λογισμικό του μηχανήματος διαθέτει επίσης πρωτόκολλα που εφαρμόζουν τεχνικές επεξεργασίας εικόνας με σκοπό να διευκολυνθεί η ερμηνεία των σαρώσεων. Το πρωτόκολλο Normalize αφαιρεί τα χρωματικά κορεσμένα σημεία της σάρωσης, κάνοντας ανακατανομή των χρωμάτων σε όλη τη χρωματική κλίμακα. Το πρωτόκολλο Align μειώνει τα σφάλματα που δημιουργούνται λόγω της αξονικής μετακίνησης του οφθαλμού. Πιο σύγχρονα συστήματα όπως το eye-tracker μειώνουν ακόμη περισσότερο τα σφάλματα που δημιουργούνται λόγω της μετακίνησης του οφθαλμού. Τα πρωτόκολλα εξομάλυνσης Gaussian και Median αξιολογούν τις σαρώσεις και ελαχιστοποιούν τα παράσιτα, χωρίς να



μειώνεται αισθητά η ποιότητα της σάρωσης. Τέλος, το πρωτόκολλο Proportional διατηρεί τις αναλογίες της αρχικής σάρωσης εμφανίζοντας εικόνες που είναι ελαφρώς συμπιεσμένες στον κάθετο άξονα.

Στο λογισμικό υπάρχει ενσωματωμένη βάση δεδομένων φυσιολογικών τιμών για το πάχος της στιβάδας των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδή περί της οπτικής θηλής, για το πάχος και τον όγκο του αμφιβληστροειδή στις περιοχές της ωχράς κηλίδας, καθώς και για το πάχος των έσω στιβάδων του αμφιβληστροειδή στην περιοχή της ωχράς κηλίδας. Οι εικόνες που μας δίνει η οπτική τομογραφία συνοχής μπορούν να αποδοθούν σε τόνους του γκριζου ή με ψευδή χρώματα (εικ. 16)



Εικ. 16: Απόδοση της εικόνας της ωχράς κηλίδας σε τόνους του γκριζου και απόδοση με ψευδή χρώματα. (Carl Zeiss Meditec, Cirrus OCT).

Η απεικόνιση σε τόνους του γκριζου χρησιμοποιείται ήδη από την υπερηχογραφία και μας δίνει καλή ερμηνεία της εικόνας. Το λευκό χρώμα αντιστοιχεί στο ισχυρότερο και το μαύρο στο ασθενέστερο σήμα που προέρχεται από τους ιστούς. Όταν η ένταση του σήματος πέφτει κάτω από ένα όριο, τότε το σήμα απεικονίζεται με μαύρο χρώμα, σε μια προσπάθεια να αφαιρεθεί ο θόρυβος από την εικόνα. Το μειονέκτημα της απόδοσης της εικόνας σε τόνους του γκριζου είναι η μειωμένη διακριτική ικανότητα στην ένταση του σήματος. Αυτό οφείλεται στο ότι οι οθόνες των ηλεκτρονικών υπολογιστών απεικονίζουν μόνο 8-bit ή 256 επίπεδα τόνων του γκριζου και στο ότι το ανθρώπινο μάτι έχει μειωμένη δι-

ακριτική ικανότητα στους τόνους του γκριζου, με αποτέλεσμα να μη μπορεί να αντιληφθεί το χρωματικό εύρος των εικόνων που παρέχει η οπτική τομογραφία συνοχής. Αντίθετα, οι οθόνες των ηλεκτρονικών υπολογιστών απεικονίζουν 32-bit ή περισσότερα χρωματικά επίπεδα και το ανθρώπινο μάτι μπορεί να ξεχωρίσει εκατομμύρια διαφορετικά χρώματα. Έτσι, η χρήση χρώματος στις εικόνες της οπτικής τομογραφίας συνοχής μπορεί να αυξήσει τη διακριτική ικανότητα μεταξύ παρεμφερών ιστικών δομών. Το λευκό και το κόκκινο χρώμα αντιστοιχεί στο ισχυρότερο (-50db) και το μαύρο και μπλε χρώμα στο ασθενέστερο (-95db) προερχόμενο από τους ιστούς σήμα. Το μειονέκτημα της χρωματικής απόδοσης είναι η δημιουργία σφαλμάτων (artifacts) κατά τη απεικόνιση. Ιστοί με διαφορετικές οπτικές ιδιότητες απεικονίζονται με διαφορετικά χρώματα. Αξίζει όμως να σημειωθεί ότι ενώ η οπτική τομογραφία συνοχής απεικονίζει πραγματικές διαστάσεις, τα διαφορετικά χρώματα της εικόνας αντιπροσωπεύουν διαφορετικές οπτικές ιδιότητες και όχι απαραίτητα διαφορετικής μορφολογίας ιστούς. Επομένως, δε θα πρέπει να ερμηνεύουμε τις εικόνες της οπτικής τομογραφίας συνοχής σαν ιστολογικά παρασκευάσματα. Περιοχές ίδιου χρώματος στην οπτική τομογραφία συνοχής δεν αναπαριστούν αναγκαστικά τον ίδιο ιστό, αλλά μπορεί να είναι διαφορετικοί ιστοί με παρόμοιες οπτικές ιδιότητες.

### Ερμηνεία

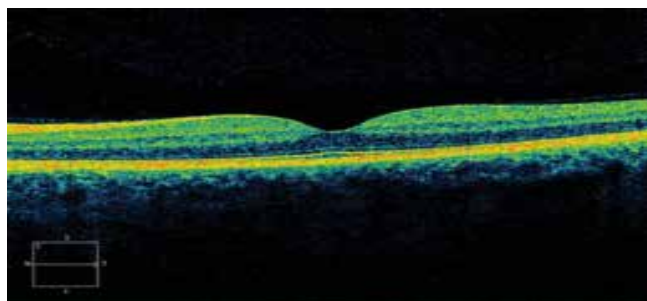
Το φως προσπίπτοντας σε ένα ιστό μπορεί να υποστεί αντανάκλαση, μετάδοση, απορρόφηση ή διάχυση. Το μεταδιδόμενο φως μπορεί ελεύθερα να προχωρήσει σε βαθύτερες στιβάδες του ιστού. Το φως που απορροφάται ουσιαστικά αφαιρείται από την προσπίπτουσα φωτεινή δέσμη. Η απορρόφηση συμβαίνει συνήθως από ιστούς με χρωστική, όπως αιμοσφαιρίνη ή μελανίνη με φάσμα απορρόφησης κοντά στην ενέργεια του προσπίπτοντος φωτός. Η οπτική διάχυση συμβαίνει όταν έχουμε ετερογενή υλικά, και οφείλεται στους διαφορετικούς δείκτες διάθλασης των συστατικών του υπό εξέταση ιστού, όπως κυτταρικοί πυρή-

νες, κυτταρόπλασμα, κυτταρικές μεμβράνες, νευρικές ίνες, αιμοφόρα αγγεία, κ.α.

Όταν η φωτεινή ακτίνα της οπτικής τομογραφίας συνοχής πέφτει πάνω στον υπό εξέταση ιστό, αρχικά χάνει μέρος της έντασης της λόγω απορρόφησης και διάχυσης, καθώς διασχίζει τον ιστό. Κατόπιν, ανακλάται από δομές σε διαφορετικά βάθη του ιστού. Τέλος, το φως χάνει πάλι μέρος της έντασής του, καθώς διασχίζει τον ιστό, επιστρέφοντας στο μηχανισμό ανίχνευσης της οπτικής τομογραφίας συνοχής. Όταν συμβαίνει ισχυρή απορρόφηση ή διάχυση του φωτός από τον ιστό, όπως σε αιμορραγίες, ισχαιμικό οίδημα των έσω στιβάδων του αμφιβληστροειδή σε περίπτωση αρτηριακής εμβολής ωχρικού κλάδου, σκληρά εξιδρώματα σε έδαφος διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας υποστρώματος, κ.α., το φως χάνει μεγάλο μέρος της έντασής του και παρατηρείται το φαινόμενο της σκίασης των υποκείμενων ιστών.

#### Απεικόνιση φυσιολογικής ωχράς κηλίδας

Έχει διαπιστωθεί σε ιστολογικές μελέτες ότι οι εικόνες της οπτικής τομογραφίας συνοχής έρχονται σε πλήρη συμφωνία με τη μορφολογία του αμφιβληστροειδή. Η πρώτη, κυμαινόμενη πάχος, κόκκινη στιβάδα στην εσωτερική επιφάνεια του αμφιβληστροειδή με υψηλή αντανάκλαστικότητα είναι η στιβάδα των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδή, της οποίας το πάχος προοδευτικά αυξάνει από το κεντρικό βοθρίο της ωχράς κηλίδας οδεύοντας προς την κεφαλή του οπτικού νεύρου (εικ. 17)



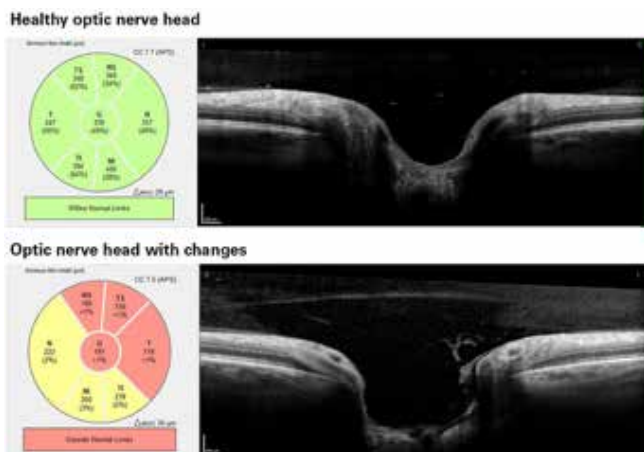
Εικ. 17: Αριστερά επάνω της τομής απεικονίζεται η προοδευτική αύξηση του πάχους της στιβάδας των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδή από το κεντρικό βοθρίο προς την οπτική θηλή. (Carl Zeiss Meditec, Cirrus OCT).

Με μαύρο και μπλε χρώμα λόγω χαμηλής αντανάκλαστικότητας απεικονίζονται η στιβάδα των γαγγλιακών κυττάρων, η έσω και η έξω κοκκώδης στιβάδα. Η έσω δικτυωτή έχει ελαφρώς μεγαλύτερη αντανάκλαστικότητα, ενώ η έξω δικτυωτή στιβάδα έχει μεγαλύτερη αντανάκλαστικότητα. Το όριο μεταξύ έσω και έξω τμήματος των οπτικών υποδοχέων καταγράφεται ως μια κόκκινη λεπτή γραμμή υψηλής αντανάκλαστικότητας ακριβώς πάνω από το μελάγχρουν επιθήλιο, πιθανόν λόγω της διαφοράς διάθλασης μεταξύ του έσω τμήματος και του καλά οργανωμένου με πολλαπλούς δίσκους σε ροδοψίνη έξω τμήματος. Το ύψος της γραμμής αυξάνεται υπό του κεντρικού βοθρίου λόγω της αύξησης του μήκους των κωνίων στην περιοχή αυτή. Επίσης πάνω από τη γραμμή που απεικονίζει το όριο μεταξύ έσω και έξω τμημάτων των οπτικών υποδοχέων καταγράφεται λεπτή γραμμή υψηλής αντανάκλαστικότητας που αντιστοιχεί στην έξω αφοριστική μεμβράνη. Η παχιά κόκκινη επιφάνεια υψηλής αντανάκλαστικότητας, που απεικονίζεται κάτω από τη στιβάδα των οπτικών υποδοχέων, αντιστοιχεί στη στιβάδα του μελαγχρού επιθηλίου και των χοριοτριχοειδών. Λόγω της γεινίασης των κυττάρων του μελαγχρού επιθηλίου και των χοριοτριχοειδών, συχνά δεν είναι δυνατό να διαχωριστούν τα δύο αυτά διαφορετικά ανατομικά στοιχεία. Κάτω από τη στιβάδα των χοριοτριχοειδών καταγράφονται αδύναμα σήματα μαύρου και μπλε χρώματος (λόγω εξασθένησης του οπτικού σήματος που διαπερνά τον αμφιβληστροειδή, το μελάγχρουν επιθήλιο και τα χοριοτριχοειδή) που αντιστοιχούν στον χοριοειδή. Υπάρχουν τεχνικές όπως η ενισχυμένη απεικόνιση βάθους (enhanced depth imaging), διαθέσιμη πλέον σε διάφορα μηχανήματα τομογραφίας, οι οποίες μπορούν να απεικονίσουν σε βάθος αγγεία του χοριοειδή χιτώνα.

Το κεντρικό βοθρίο απεικονίζεται χαρακτηριστικά ως ένα κεντρικό εντύπωμα – εμβύθιση με σαφώς λεπτότερο αμφιβληστροειδή και αυξημένη στιβάδα οπτικών υποδοχέων. Τα αιμοφόρα αγγεία του αμφιβληστροειδή απορροφούν μεγάλο μέρος της φωτεινής ακτίνας και σκίαση των υποκείμενων στιβάδων.

### Φυσιολογική οπτική θηλή

Η απεικόνιση της οπτικής οπτικής θηλής είναι απαραίτητη για την εκτίμηση του ασθενή με γλαύκωμα ή νευρο-οφθαλμολογική νόσο. Η φυσιολογική κοίλανση της οπτικής θηλής είναι ευδιάκριτη. (εικ. 18)

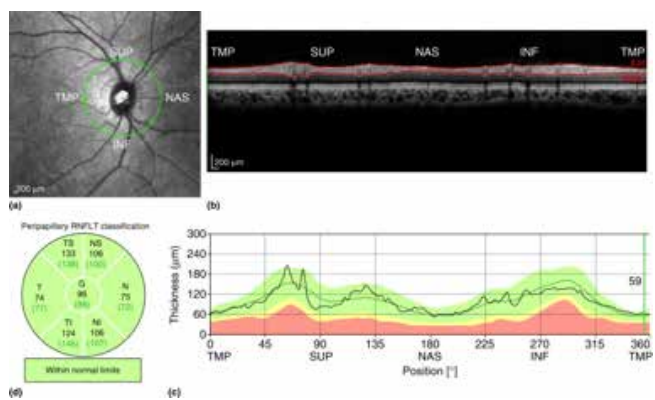


Εικ 18: Τομογραφική απεικόνιση της οπτικής θηλής. Heidelberg Engineering OCT.

Στην επιφάνεια του αμφιβληστροειδή περί την οπτική θηλή διακρίνεται παχιά ζώνη υψηλής αντανακλαστικότητας, η οποία καταλαμβάνει σχεδόν ολόκληρο το πάχος του αμφιβληστροειδή κοντά στα όρια της θηλής και αντιστοιχεί στη στιβάδα των νευρικών ινών. Το μέλαγχρον επιθήλιο και τα χοριοτριχοειδή καταγράφονται ως μια στιβάδα υψηλής αντανακλαστικότητας που διακόπτεται στο ηθμοειδές πέταλο. Το όριο μεταξύ έξω και έσω τμημάτων των φωτοϋποδοχέων καταγράφεται ως μια λεπτή κόκκινη γραμμή πάνω από το μέλαγχρον επιθήλιο. Το σημείο όπου σταματούν οι στιβάδες των φωτοϋποδοχέων, το μέλαγχρον επιθήλιο και τα χοριοτριχοειδή, αποτελεί το όριο της θηλής. Μεταξύ της στιβάδας των νευρικών ινών και των φωτοϋποδοχέων ακολουθούν με μαύρο και μπλε χρώμα λόγω χαμηλής αντανακλαστικότητας, η στιβάδα των γαγγλιακών κυττάρων, η έσω και η έξω κοκκώδης στιβάδα. Η έσω δικτυωτή στιβάδα έχει ελαφρώς μεγαλύτερη αντανακλαστικότητα, ενώ η έξω δικτυωτή έχει αυξημένη αντανακλαστικότητα.

### Φυσιολογική περιθηλαία περιοχή

Η εκτίμηση του πάχους της στιβάδας των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδή περί την οπτική θηλή είναι σημαντική για τη διάγνωση και τη θεραπεία του γλαυκωματικού ασθενή. Η εκτίμηση του πάχους της στιβάδας των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδή είναι πλέον χρήσιμη και για την αξιολόγηση διαφόρων νευροεκφυλιστικών παθήσεων όπως, νόσο Alzheimer, σκλήρυνση κατά πλάκας, νόσο Parkinson και πλευρική αμυοτροφική σκλήρυνση. Η οπτική τομογραφία συνοχής διεξάγει κυκλοτερείς σαρώσεις γύρω από το κέντρο της οπτικής θηλής και καθορίζονται τα τέσσερα τεταρτημόρια περί της οπτικής θηλής (άνω, κροταφικό, κάτω και ρινικό τεταρτημορίου). Η στιβάδα των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδή καταγράφεται ως μια ζώνη υψηλής αντανκλαστικότητας (εικ. 19)



Εικ. 19: Στιβάδα νευρικών ινών του αμφιβληστροειδή περιθηλαία. Heidelberg Engineering OCT.

Το μέγιστο πάχος της σημειώνεται στο άνω κροταφικό και το κάτω κροταφικό τμήμα. Το μέλαγχρον επιθήλιο και τα χοριοτριχοειδή καταγράφονται ως μια υψηλής αντανακλαστικότητας ζώνη, ενώ το όριο μεταξύ έσω και έξω τμήματος φωτοϋποδοχέων απεικονίζεται ως μια λεπτή κόκκινη γραμμή υψηλής αντανακλαστικότητας ακριβώς πάνω από το μέλαγχρον επιθήλιο. Η στιβάδα των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδή ανιχνεύεται αυτόματα και καταγράφεται το πάχος της.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Petersen RC. Conceptual overview. In: Petersen RC. *Mild Cognitive Impairment: Aging to Alzheimer's Disease*. 1-14. New York, NY: Oxford University Press, 2003.
2. Morris JC, Storandt M, Miller JP, et al. Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2001; 58(3):397-405.
3. Roberts RO, Geda YE, Knopman DS, et al. The Mayo Clinic Study of Aging: design and sampling, participation, baseline measures and sample characteristics. *Neuroepidemiology* 2008; 30(1):58-69.
4. Rountree SD, Waring SC, Chan WC, et al. Importance of subtle amnesic and nonamnesic deficits in mild cognitive impairment: prognosis and conversion to dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007; 24(6):476-482.
5. Best Evidence, Boyle PA, Wilson RS, Aggarwal NT, et al. Mild cognitive impairment: risk of Alzheimer disease and rate of cognitive decline. *Neurology* 2006; 67(3):441-445.
6. Risacher SL, Saykin AJ, West JD, Shen L, Firpi HA, McDonald BC; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). Baseline MRI predictors of conversion from MCI to probable AD in the ADNI cohort. *Current Alzheimer Research* 2009; 6(4):347-361.
7. Boyle PA, Buchman AS, Wilson RS, Kelly JF, Bennett DA. The APOE epsilon4 allele is associated with incident mild cognitive impairment among community-dwelling older persons. *Neuroepidemiology* 2010; 34(1):43-49.
8. Roberts RO, Geda YE, Cerhan JR, Knopman DS, Cha RH, Christianson TJ, et al. Vegetables, Unsaturated Fats, Moderate Alcohol Intake, and Mild Cognitive Impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 2010; 29(5):413-423.
9. Geda YE, Roberts RO, Knopman DS, Christianson TJ, Pankratz VS, Ivnik RJ, et al. Physical exercise, aging, and mild cognitive impairment: a population-based study. *Arch Neurol* 2010; 67(1):80-86.
10. Hebert LE, Scherr PA, Bienias JL, Bennett DA, Evans DA. Alzheimer disease in the US population: prevalence estimates using the 2000 census. *Arch Neurol* 2003; 60(8):1119-1122.
11. Swerdlow RH, Khan SM. The Alzheimer's disease mitochondrial cascade hypothesis: an update. *Exp Neurol* 2009; 218(2):308-315.
12. Rocchi A, Orsucci D, Tognoni G, Ceravolo R, Siciliano G. The role of vascular factors in late-onset sporadic Alzheimer's disease. Genetic and molecular aspects. *Curr Alzheimer Res* 2009; 6(3):224-237.
13. S Roriz-Filho J, Sá-Roriz TM, Rosset I, Camozzato AL, Santos AC, Cha-ves ML, et al. (Pre)diabetes, brain aging, and cognition. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1792(5):432-443.
14. Naderali EK, Ratcliffe SH, Dale MC. Obesity and Alzheimer's disease: a link between body weight and cognitive function in old age. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2009; 24(6):445-449.
15. de la Monte SM. Insulin resistance and Alzheimer's disease. *BMB Rep* 2009; 42(8):475-481.
16. Perl DP. Relationship of aluminum to Alzheimer's disease. *Environ Health Perspect* 1985; 63:149-153.
17. Perl DP, Moalem S. Aluminum and Alzheimer's disease, a personal perspective after 25 years. *J Alzheimers Dis* 2006; 9(3 Suppl):291-300.
18. Goldbourt U, Schnaider-Beeri M, Davidson M. Socioeconomic status in relationship to death of vascular disease and late-life dementia. *J Neurol Sci* 2007; 257(1-2):177-181.
19. McDowell I, Xi G, Lindsay J, Tierney M. Mapping the connections between education and dementia. *J Clin Exp Neuropsychol* 2007; 29(2):127-141.
20. Plassman BL, Langa KM, Fisher GG, et al. Prevalence of dementia in the United States: the aging, demographics, and memory study. *Neuroepidemiology* 2007; 29(1-2):125-132.
21. Heron MP, Hoyert DL, Murphy SL, Xu JQ, Kochanek KD, Tejada-Vera B. Deaths: Final data for 2006; 57(14). Hyattsville, Md: National Vital Statistics Reports; 2009.
22. Sadun AA, Borchert M, De Vita E, Hinton DR, Bassi CJ. Assessment of visual impairment in patients with

- Alzheimer's disease. *Am J Ophthalmol* 1987; 104:113-120.
23. Katz B, Rimmer S. Ophthalmic manifestations of Alzheimer's disease. *Surv Ophthalmol* 1989; 34:31-43.
  24. Cronin-Golomb A, Corkin S, Rizzo JF, Cohen J, Growdon JH, Banks KS. Visual dysfunction in Alzheimer's disease: relation to normal aging. *Ann Neurol* 1991; 29:41-52.
  25. Gilmore GC, Whitehouse PJ. Contrast sensitivity in Alzheimer's disease: a 1-year longitudinal analysis. *Optom Vis Sci* 1995; 72:83-91.
  26. Mendez MF, Cherrier MM, Meadows RS. Depth perception in Alzheimer's disease. *Percept Mot Skills* 1996; 83:987-995.
  27. Trick GL, Silverman SE. Visual sensitivity to motion: age-related changes and deficits in senile dementia of the Alzheimer type. *Neurology* 1991; 41:1437-1440.
  28. Gilmore GC, Wenk HE, Naylor LA, Koss E. Motion perception and Alzheimer's disease. *J Gerontol* 1994;49:52-57.
  29. Cronin-Colomb A. Vision I Alzheimer's disease. *Gerontologist* 1995; 35:370-376
  30. Lewis DA, Campbell MJ, Terry RD, Morrison JH. Lamellar and regional distributions of neurofibrillary tangles and neuritic plaques in Alzheimer's disease: a quantitative study of visual and auditory cortices. *J Neurosci* 1987; 7:1799-1808.
  31. Hof PR, Morrison JH. Quantitative analysis of a vulnerable subset of pyramidal neurons in Alzheimer's disease: II. Primary and secondary visual cortex. *J Comp Neurol* 1990; 301:55-64.
  32. Rizzo JF 3rd, Cronin-Golomb A, Growdon JH, et al. Retinocalcarine function in Alzheimer's disease: a clinical and electrophysiological study. *Arch Neurol* 1992; 49:93-101.
  33. Trick GL, Trick LR, Morris P, Wolf M. Visual field loss in senile dementia of the Alzheimer's type. *Neurology* 1995; 45:68-74.
  34. Armstrong RA. Visual field defects in Alzheimer's disease patients may reflect differential pathology in the primary visual cortex. *Optom Vis Sci* 1996; 73:677-682.
  35. Trick GL, Barris MC, Bickler M. Abnormal pattern electroretinograms in patients with senile dementia of the Alzheimer type. *Ann Neurol* 1989; 26:226-231.
  36. Katz B, Rimmer S, Iragui V, Katzman R. Abnormal pattern electro-retinogram in Alzheimer's disease: evidence for retinal ganglion cell degeneration? *Ann Neurol* 1989; 26:221-225.
  37. Parisi V, Restuccia R, Fattapposta F, Mina C, Bucci MG, Pierelli F. Morphological and functional retinal impairment in Alzheimer's disease patients. *Clin Neurophysiol* 2001; 112:1860-1867.
  38. Hinton DR, Sadun AA, Blanks JC, Miller CA. Optic-nerve degeneration in Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 1986; 315:485-487.
  39. Blanks JC, Hinton DR, Sadun AA, Miller CA. Retinal ganglion cell degeneration in Alzheimer's disease. *Brain Res* 1989; 501:364-372.
  40. Sadun AA, Bassi CJ. Optic nerve damage in Alzheimer's disease. *Ophthalmology* 1990; 97:9-17.
  41. Blanks JC, Torigoe Y, Hinton DR, Blanks RH. Retinal pathology in Alzheimer's disease. I. Ganglion cell loss in foveal/parafoveal retina. *Neurobiol Aging* 1996; 17:377-384.
  42. Blanks JC, Schmidt SY, Torigoe Y, Porrello KV, Hinton DR, Blanks RH. Retinal pathology in Alzheimer's disease. II. Regional neuron loss and glial changes in GCL. *Neurobiol Aging* 1996; 17:385-395.
  43. Curcio CA, Drucker DN. Retinal ganglion cells in Alzheimer's disease and aging. *Ann Neurol* 1993; 33:248-257.
  44. Davies DC, McCoubrie P, McDonald B, Jobst KA. Myelinated axon number in the optic nerve is unaffected by Alzheimer's disease. *Br J Ophthalmol* 1995; 79:596-600.
  45. Tsai CS, Ritch R, Schwartz B, et al. Optic nerve head and nerve fiber layer in Alzheimer's disease. *Arch Ophthalmol* 1991; 109: 199-204.
  46. Hedges TR 3rd, Perez Galves R, Speigelman D, Barbas NR, Peli E, Yardley CJ. Retinal nerve fiber layer abnormalities in Alzheimer's disease. *Acta Ophthalmol Scand* 1996; 74:271-275.

47. Iseri PK, Altinas T, Yuksel N. Relationship between cognitive impairment and retinal morphological and visual functional abnormalities in Alzheimer disease. *J Neuroophthalmol* 2006; 26:18-24.
48. F. Berisha, G.T. Feke, C.L. Trempe, J.W. Mcmeel, C.L. Schepens, Retinal abnormalities in early Alzheimer's disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48:2285-2289.
49. Lu Y, Li Z, Zhang X, Ming B, Jia J, Wang R, Ma D. Retinal nerve fiber layer abnormalities in early Alzheimer's disease: Evidence in optical coherence tomography. *Neurosci Lett* 2010; 480(1):69-72.
50. Chi Y, Wang YH, Yang L. The investigation of retinal fiber loss in Alzheimer's disease. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* 2010; 46(2):134-139.
51. Danesh-Meyer HV, Birch H, Ku JY, Carroll S, Gamble G. Reduction of optic nerve fibers in patients with Alzheimer disease identified by laser imaging. *Neurology* 2006; 28(67):1852-1854.
52. Kergoat H, Kergoat MJ, Justino L, Chertkow H, Robillard A, Bergman H. An evaluation of the retinal nerve fiber layer thickness by scanning laser polarimetry in individuals with dementia of the Alzheimer type. *Acta Ophthalmol Scand* 2001; 79:187-191.
53. Ruitenberg A, den Heijer T, Bakker SL, et al. Cerebral hypoperfusion and clinical onset of dementia: the Rotterdam Study. *Ann Neurol* 2005; 57:789-794.
54. Ellis RJ, Olichney JM, Thal LJ, et al. Cerebral amyloid angiopathy in the brains of patients with Alzheimer's disease: the CERAD experience, Part XV. *Neurology* 1996; 46:1592-1596.
55. Vinters HV, Wang ZZ, Secor DL. Brain parenchymal and microvascular amyloid in Alzheimer's disease. *Brain Pathol* 1996; 6:179-195.
56. Jellinger KA. Alzheimer disease and cerebrovascular pathology: an update. *J Neural Transm* 2002; 109:813-836.
57. Suo Z, Humphrey J, Kundtz A, Sethi F, et al. Soluble Alzheimers beta-amyloid constricts the cerebral vasculature in vivo. *Neurosci Lett* 1998; 257:77-80.
58. Kalaria RN, Pax AB. Increased collagen content of cerebral microvessels in Alzheimer's disease. *Brain Res* 1995; 705:349-352.
59. De Jong GI, De Vos RA, Steur EN, Luiten PG. Cerebrovascular hypoperfusion: a risk factor for Alzheimer's disease?—animal model and postmortem human studies. *Ann NY Acad Sci* 1997; 826:56-74.
60. Brown WR, Moody DM, Thore CR, Challa WR. Cerebrovascular pathology in Alzheimer's disease and leukoencephalopathy. *Ann NY Acad Sci* 2000; 903:39-45.
61. Brown WR, Moody DM, Challa VR, Thore CR, Anstrom JA. Venous collagenosis and arteriolar tortuosity in leukoencephalopathy. *J Neurol Sci* 2002; 203-204:159-163.
62. van Horsen J, Wilhelmus MM, Heljasvaara R, et al. Collagen XVIII: a novel heparan sulfate proteoglycan associated with vascular amyloid depositions and senile plaques in Alzheimer's disease brains. *Brain Pathol* 2002; 12:456-462.
63. Johnson KA, Jones K, Holman BL, et al. Preclinical prediction of Alzheimer's disease using SPECT. *Neurology* 1998; 50:1563-1571.
64. Maalikjy Akkawi N, Borroni B, Agosti C, et al. Volume cerebral blood flow reduction in pre-clinical stage of Alzheimer disease: evidence from an ultrasonographic study. *J Neurol* 2005; 252:559-563.
65. Lu Y, Li Z, Zhang X, Ming B, Jia J, Wang R, Ma D. Retinal nerve fiber layer abnormalities in early Alzheimer's disease: Evidence in optical coherence tomography. *Neurosci Lett* 2010 Aug 9; 480(1):69-72.
66. Tamura H, Kawakami H, Kanamoto T, Kato T, Yokoyama T, Sasaki K, Izumi Y, Matsumoto M, Mishima HK. High frequency of open angle glaucoma in Japanese patients with Alzheimer's disease *J Neurol Sci* 2006; 246(1-2):79-83.
67. Ziangirova GG, Antonova OV. Local senile ocular amyloidosis in the pathogenesis of open-angle glaucoma and pseudo-exfoliative syndrome. *Vestn Ross Akad Med Nauk* 2003; (2):40-43. Russian.
68. Janciauskiene S, Krakau T. Alzheimer's peptide and serine proteinase inhibitors in glaucoma exfoliation

syndrome.

69. Paquet C, Boissonnot M, Roger F, Dighiero P, Gil R, Hugon J. Ab-normal retinal thickness in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neuroscience Letters* 2007; 420(2):97-99.
70. McKee AC, Au R, Cabral HJ, Kowall NW, Seshadri S, Kubilus CA, Drake J, Wolf PA. Visual association pathology in preclinical Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 2006; 65(6):621-630.
71. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999; 56:303-308.
72. Kelley BJ, Petersen RC. Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurol Clin* 2007; 25:577-609.
73. Levey A, Lah J, Goldstein F, et al. Mild cognitive impairment: an opportunity to identify patients at high risk for progression to Alzheimer's disease. *Clin Ther* 2006; 28:991-1001.
74. Werner P, Korczyn AD. Mild cognitive impairment: conceptual, assessment, ethical, and social issues. *Clin Interv Aging* 2008; 3:413-420.
75. Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, et al. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; 56:1133-1142.
76. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, et al. Mild cognitive impairment: beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med* 2004; 256:240-246.
77. Petersen RC, Roberts RO, Knopman DS, et al. Mild cognitive impairment: ten years later. *Arch Neurol* 2009; 66:1447-1455.
78. Morris JC, Cummings J. Mild cognitive impairment (MCI) represents early-stage Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2005; 7:235-239.
79. Markesbery WR, Schmitt FA, Kryscio RJ, et al. Neuropathologic substrate of mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2006; 63:38-46.
80. Ikram MK, Cheung CY, Wong TY, Chen CP. Retinal pathology as biomarker for cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83:917-922.
81. Grossman I, Lutz MW, Crenshaw DG, Saunders AM, Burns DK, Roses AD. Alzheimer's disease: diagnostics, prognostics and the road to prevention. *EPMA J* 2010; 1(2):293-303.
82. Thal LJ, Kantarci K, Reiman EM, Klunk WE, Weiner MW, Zetterberg H, et al. The role of biomarkers in clinical trials for Alzheimer disease. *Alzheimer disease and associated disorders* 2006; 20(1):6-15.
83. Hart NJ, Koronyo Y, Black KL, Koronyo-Hamaoui M. Ocular indicators of Alzheimer's: exploring disease in the retina. *Acta Neuropathol* 2016; 132:767-87.10.1007/s00401-016-1613-6
84. Galetta K.M., Calabresi P.A., Frohman E.M., Balcer L.J. Optical coherence tomography (OCT): imaging the visual pathway as a model for neurodegeneration. *Neurotherapeutics* 2011; 8:117-132.
85. Martinez-Lapiscina EH, Arnow S, Wilson JA, Saidha S, Preiningerova JL, Oberwahrenbrock T, et al. Retinal thickness measured with optical coherence tomography and risk of disability worsening in multiple sclerosis: a cohort study. *The Lancet Neurology* 2016; 15(6):574-584.
86. Petzold A, Balcer LJ, Calabresi PA, Costello F, Frohman TC, Frohman EM, et al. Retinal layer segmentation in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Neurology* 2017; 16(10):797-812.
87. Hajee ME, March WF, Lazzaro DR, et al. Inner retinal layer thinning in Parkinson disease. *Arch Ophthalmol* 2009; 127:737-741.
88. Simonett JM, Huang R, Siddique N, Farsiu S, Siddique T, Volpe NJ, et al. Macular sub-layer thinning and association with pulmonary function tests in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Scientific Reports* 2016; 6:29187.
89. Eleonora M. Lad, Dibyentu Mukherjee, Sandra S. Stinnett, Scott W. Cousins, Guy G. Potter, James R. Burke, Sina Farsiu, Heather Whitson, Evaluation of inner retina

layers as biomarkers in mild cognitive impairment to moderate Alzheimer's disease, *PLoS One*, 2018; 13(2).

90. Knoll B, Simonett J, Volpe NJ, Farsiu S, Ward M, Rademaker A, et al. Retinal nerve fiber layer thickness in amnesic mild cognitive impairment: Case-control study and meta-analysis. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring* 2016; 4:85-93.

91. Mandybur TI. Cerebral amyloid angiopathy and astrocytic gliosis in Alzheimer's disease. *Acta neuropathologica* 1989; 78(3):329-931.

92. Bates KA, Fonte J, Robertson TA, Martins RN, Harvey AR. Chronic gliosis triggers Alzheimer's disease-like processing of amyloid precursor protein. *Neuroscience* 2002; 113(4):785-796.

93. Jin Young Kwon, Ji Ho Yong, Ji Sang Han, Do Gyun Kim, Analysis of the Retinal Nerve Fiber Layer thickness in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment, *Korean J Ophthalmol* 2017; 31(6):548-556.

94. Snyder P.J., Johnson L.N., Lim Y.Y., Santos C.Y., Alber J., Maruff P. Nonvascular retinal imaging markers of preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (Amst)* 2016; 4:169-178.

95. Ferrari L, Huang SC, Magnani G, Ambrosi A, Comi G, Leocani L. Optical Coherence Tomography Reveals Retinal Neuroaxonal Thinning in Frontotemporal Dementia as in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's disease: JAD* 2017; 56(3):1101-1107.

96. Pillai JA, Bermel R, Bonner-Jackson A, Rae-Grant A, Fernandez H, Bena J, Jones SE, Ehlers JP, Leverenz JB Retinal Nerve Fiber Layer Thinning in Alzheimer's Disease: A Case-Control Study in Comparison to Normal Aging, Parkinson's Disease, and Non-Alzheimer's Dementia. *Am J Alzheimers dis Other Dement* 2016; 31(5)430-436.

97. Jiang H, Wei Y, Shi Y, Wright CB, Sun X, Gregori G, Zheng F, Vanner EA, Lam BL, Rundek T, Wang J, Altered Macular Microvasculature in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *J Neuroophthalol* 2017.

98. Gilbert T. Feke, Bradley T. Hyman, Robert A. Stern, and Louis R. Pasquale, Retinal blood flow in mild cognitive

impairment and Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2015; 1(2):144-151.

99. Zhang YS, Zhou N, Knoll BM, Samra S, Ward MR, Weintraub S, Fawzi AA. Parafoveal vessel loss and correlation between peripapillary vessel density and cognitive performance in amnesic mild cognitive impairment and early Alzheimer's Disease on optical coherence tomography angiography. *PLoS One* 2019; 14(4):e0214685. doi: 10.1371/journal.pone.0214685. eCollection 2019.

100. Ana L.M. Almeida, a Leopoldo A. Pires, a Evelyn A. Figueiredo, b Luciana V.F. Costa-Cunha, c Leandro C. Zacharias, d Rony C. Preti, d Mário L.R. Monteiro, d and Leonardo P. Correlation between cognitive impairment and retinal neural loss assessed by swept-source optical coherence tomography in patients with mild cognitive impairment *Cunh a, b, c, d, \*Alzheimers Dement* 2019; 11:659-669.

101. Jing Wu, Xiaojun Zhang, Guliqwaer Azhati, Tingting Li, Guoxing Xu, Fang Liu Retinal microvascular attenuation in mental cognitive impairment and Alzheimer's disease by optical coherence tomography angiography. *Acta Ophthalmol* 2020; 98(6):781-787.

102. Criscuolo C, Cennamo G, Montorio D, Carotenuto A, Strianese A, Salvatore E, Tranfa F, Cennamo G, Lanzillo R, Brescia Morra V. Assessment of retinal vascular network in amnesic mild cognitive impairment by optical coherence tomography angiography. *PLoS One* 2020; 15(6):e0233975. doi: 10.1371/journal.pone.0233975. eCollection 2020.

103. Ascaso FJ, Cruz N, Modrego PJ, et al. Retinal alterations in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: an optical coherence tomography study. *J Neurol* 2014; 261:1522-1530.

104. Shen Y, Liu L, Cheng Y, Feng W, Shi Z, Zhu Y, Wu W, Li C, Retinal nerve fiber layer thickness is associated with episodic memory deficit in mild cognitive impairment patients. *Curr Alzheimer Res* 2014; 11(3):259-266.

105. Wu Y, Wang XN, Wang N, Han Y, Ma D, Lu Y. Regularity changes of the retinal nerve fiber layer and macular ganglion cell complex in patients with the amnesic mild cognitive impairment. *Int J Neurosci* 2018:1-5.



106. Gao L, Liu Y, Li X, Bai Q, Liu P. Abnormal retinal nerve fiber layer thickness and macula lutea in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Arch Gerontol Geriatr* 2015; 60(1):162-167.
107. Gianluca Coppola, Antonio Di Renzo, Lucia Ziccardi, Francesco Martelli, Antonello Fadda, Gianluca Manni, Piero Barboni, Francesco Pierelli, Alfredo A. Sadun, and Vincenzo Parisi. Optical Coherence Tomography in Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis. *PLoS One* 2015; 10(8).
108. Liu D, Zhang L, Li Z, Zhang X, Wu Y, Yang H, Min B, Zhang X, Ma D, Lu Y. Thinner changes of the retinal nerve fiber layer in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *BMC Neurol* 2015; 15:14.
109. Kesler A, Vakhapova V, Korczyn AD, Naftaliev E, Neudorfer M. Retinal thickness in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Clin Neurol Neurosurg* 2011; 113(7):523-526.
110. Gimenez-Castejon D, Gomez-Gallego M, Martinez-Martinez ML, Dudekova M, Lajara-Blesa J. [How far reaches earliness of optical coherence tomography in cognitive impairment]. *Rev Neurol* 2016; 63(1):5-10.
111. Oktem EO, Derle E, Kibaroglu S, Oktem C, Akkoyun I, Can U. The relationship between the degree of cognitive impairment and retinal nerve fiber layer thickness. *Neurol Sci* 2015; 36(7):1141-1146.
112. Giménez Castejón D, Dudekova M, Gómez Gallego M, Lajara Blesa J. Macular Thickness in Subjective Memory Complaints and Mild Cognitive Impairment: A Non-Invasive Biomarker. *Neuroophthalmology* 2016; 40(1):16-22.
113. Choi SH, Park SJ, Kim NR. Macular Ganglion Cell -Inner Plexiform Layer Thickness Is Associated with Clinical Progression in Mild Cognitive Impairment and Alzheimers Disease. *PLoS One* 2016; 11(9).
114. Jiang H, Liu Y, Wei Y, Shi Y, Wright CB, Sun X, Rundek T, Baumel BS, Landman J, Wang J. Impaired retinal microcirculation in patients with Alzheimer's disease. *PLoS One* 2018; 13(2):e0192154.
115. Cheung CY, Ong YT, Hilal S, Ikram MK, Low S, Ong YL, Venketasubramanian N, Yap P, Seow D, Chen CL, Wong TY. Retinal ganglion cell analysis using high-definition optical coherence tomography in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2015; 45(1):45-56.
116. Querfurth HW, LaFerla FM. Alzheimer's disease. *The New England journal of medicine* 2010; 362(4):329-344.
117. Cogan DG. Visual disturbances with focal progressive dementing disease. *Am J Ophthalmol* 1985; 100(1):68-72.
118. Uhlmann RF, Larson EB, Koepsell TD, Rees TS, Duckert LG. Visual impairment and cognitive dysfunction in Alzheimer's disease. *J Gen Intern Med* 1991; 6(2):126-132.
119. Pache M, Smeets CH, Gasio PF, Savaskan E, Flammer J, Wirz-Justice A, et al. Colour vision deficiencies in Alzheimer's disease. *Age Ageing* 2003; 32(4):422-426.
120. Whittaker KW, Burdon MA, Shah P. Visual field loss and Alzheimer's disease. *Eye* 2002; 16(2):206-208.
121. Mielke R, Kessler J, Fink G, Herholz K, Heiss WD. Dysfunction of visual cortex contributes to disturbed processing of visual information in Alzheimer's disease. *The International journal of neuroscience* 1995; 82(1-2):1-9.
122. Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV, et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Archives of neurology* 2001; 58(12):1985-1992.
123. Eraslan M, Çerman E, Çekiç O, Balci S, Dericioğlu V, Sahin Ö, Süer D, Chabou B, Tuncer Elmaci EN., Neurodegeneration in ocular and central nervous systems: optical coherence tomography study in normal-tension glaucoma and Alzheimer disease. *Turk J Med Sci* 2015; 45(5):1106-1114.
124. Mwanza JC, Durbin MK, Budenz DL, Sayyad FE, Chang RT, Neelakantan A, Godfrey DG, Carter R, Crandall AS. Glaucoma diagnostic accuracy of ganglion cell-inner plexiform layer thickness: comparison with nerve fiber layer and optic nerve head. *Ophthalmology* 2012; 19(6):1151-1158.
125. Kilimann I, Grothe M, Heinsen H, Alho EJ, Grinberg L, Amaro E Jr., et al. Subregional basal forebrain atrophy in Alzheimer's disease: a multicenter study. *J Alzheimers Dis* 2014; 40(3):687-700.
126. Yu AJ, Dayan P. Uncertainty, neuromodulation, and

attention. *Neuron* 2005; 46(4):681-692.

127. den Haan J, Verbraak FD, Visser PJ, Bouwman FH. Retinal thickness in Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement* 2017; 6:162-170.

128. de Voogd S, Ikram MK, Wolfs RC, Jansonius NM, Hofman A, de Jong PT. Incidence of open-angle glaucoma in a general elderly population: the Rotterdam Study. *Ophthalmology* 2005; 112:1487-1493.

129. Wolfs RC, Borger PH, Ramrattan RS, Klaver CC, Hulsman CA, Hofman A. Changing views on open-angle glaucoma: definitions and prevalences—The Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41:3309-3321.

130. Bayer AU, Ferrari F, Erb C. High occurrence rate of glaucoma among patients with Alzheimer's disease. *Eur Neurol* 2002; 47:165-168.

131. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, Hee MR, Flotte t, Gregory K, Puliafiti CA, et al. Optical Coherence Tomography.

132. Fujimoto JG, Brezinski ME, Tearney GJ, Boppart SA, Bouma B, Hee MR, Southern JF, Swanson EA. Optical biopsy and imaging using Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology* 1998; 105(2):360-370.

133. Tearney GJ, Brenziski ME, Bouma BE, Boppart SA, Pitris C, Spathern JF, Fujimoto JG. In vivo endoscopic optical biopsy with Optical Coherence Tomography. *Science* 1997; 276(5321):2037-2039.

134. Schuman JS, Puliafito CA, Fujimoto JG. Optical Coherence Tomography of ocular diseases. Thorofare, NJ: SLACK Incorporated; 2004.

135. Dogra MR, Gupta A, Gupta V. Atlas of Optical Coherence Tomography of Macular Diseases, Taylor & Francis, New York (2004).

136. M. Altaweel and M. Ip, "Macular hole: improved understanding of pathogenesis, staging, and management based on optical coherence tomography." *Semin Ophthalmol* 2003; 18(2):58-66.

137. Gaudric A, Haouchine B, Massin P, Paques M, Blain P, Erginay A. "Macular hole formation: new data provided

by optical coherence tomography." *Arch Ophthalmol* 1999; 117(6):744-751.

138. Hee MR, Puliafito CA, Wong C, Duker JS, Reichel E, Schuman JS, Swanson EA, Fujimoto JG. "Optical coherence tomography of macular holes." *Ophthalmology* 1995; 102(5):748-756.

139. Puliafito CA, Hee MR, Lin CP, Reichel E, Schuman JS, Duker JS, Izatt JA, Swanson EA, Fujimoto JG. "Imaging of macular diseases with optical coherence tomography." *Ophthalmology* 1995; 102(2):217-229.

140. Hee MR, Baumal CR, Puliafito CA, Duker JS, Reichel E, J. R. Wilkins JR, Coker JG, Schuman JS, Swanson EA, Fujimoto JG. "Optical coherence tomography of age-related macular degeneration and choroidal neovascularization." *Ophthalmology* 1996; 103(8):1260-1270.

141. Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, Vessani RM, Susanna R, Weinreb RN. "Evaluation of retinal nerve fiber layer, optic nerve head, and macular thickness measurements for glaucoma detection using optical coherence tomography." *Am J Ophthalmol* 2005; 139(1):44-55.

142. Mujat M, Chan RC, Cense B, Park BH, Joo C, Akkin T, Chen TC, de Boer JF. "Retinal nerve fiber layer thickness map determined from optical coherence tomography images." *Opt Express* 2005; 13(23):9480-9491.

143. Blumenthal EZ, Williams JM, R. N. Weinreb, Girkin CA, Berry CC, Zangwill LM. "Reproducibility of nerve fiber layer thickness measurements by use of optical coherence tomography." *Ophthalmology* 2000; 107(12):2278-2282.

144. Budenz DL, Chang RT, Huang X, Knighton RW, Tielsch JM. "Reproducibility of retinal nerve fiber thickness measurements using the Stratus OCT in normal and glaucomatous eyes." *Invest Ophthalmol Visual Sci* 2005; 46(7):2440-2443.

145. Carpineto P, Ciancaglini M, Zuppardi E, Falconio G, Doronzo E, Mastropasqua L. "Reliability of nerve fiber layer thickness measurements using optical coherence tomography in normal and glaucomatous eyes." *Ophthalmology* 2003; 110(1):190-195.

146. Paunescu LA, Schuman JS, Price LL, Stark PC, Beaton

- S, Ishikawa H, Wollstein G, Fujimoto JG. "Reproducibility of nerve fiber thickness, macular thickness, and optic nerve head measurements using StratusOCT." *Invest Ophthalmol Visual Sci* 2004; 45(6):1716-1724.
147. Wollstein G, Schuman JS, Price LL, Aydin A, Stark PC, Hertzmark E, Lai E, Ishikawa H, Mattox C, Fujimoto JG, Paunescu LA. "Optical coherence tomography longitudinal evaluation of retinal nerve fiber layer thickness in glaucoma." *Arch Ophthalmol* 2005; 123(4):464-470.
148. Leung CKS, Yung WH, Ng ACK, Woo J, Tsang MK, Tse KK. "Evaluation of scanning resolution on retinal nerve fiber layer measurement using optical coherence tomography in normal and glaucomatous eyes." *J Glaucoma* 2004; 13(6):479-485.
149. Schuman JS, Hee HR, Puliafito CA, Wong C, Pedut-Kloizman T, Lin CP, Hertzmark E, Izatt JA, Swanson EA, Fujimoto JG. "Quantification of nerve fiber layer thickness in normal and glaucomatous eyes using optical coherence tomography: A pilot study." *Arch Ophthalmol* 1995; 113(5):586-596.
150. Antcliff RJ, Stanford MR, Chauhan DS, Graham EM, Spalton DJ, Shilling JS, ffytche TJ, Marshall J. "Comparison between optical coherence tomography and fundus fluorescein angiography for the detection of cystoid macular edema in patients with uveitis." *Ophthalmology* 2000; 107(3):593-599.
151. Hee MR, Puliafito CA, Duker JS, Reichel E, Coker JG, Wilkins JR, Schuman JS, Swanson EA, Fujimoto JG. "Topography of diabetic macular edema with optical coherence tomography." *Ophthalmology* 1998; 105(2):360-370.
152. Massin P, Allouch C, Haouchine B, Metge F, Paques M, Tangui L, Erginay A, Gaudric A. "Optical coherence tomography of idiopathic macular epiretinal membranes before and after surgery." *Am J Ophthalmol* 2000; 130(6):732-739.
153. Otani T, Kishi S, Maruyama Y. "Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography." *Am J Ophthalmol* 1999; 127(6):688-693.
154. Govetto A, Lalane RA, Sarraf D, Figueroa MS, Hubschman JP. *Insights Into Epiretinal Membranes: Presence of Ectopic Inner Foveal Layers and a New Optical Coherence Tomography Staging Scheme.* *Am J Ophthalmol* 2017; 175:99-113.
155. Wolf S, Schnurrbusch UW. Spectral domain optical coherence tomography use in macular diseases: a review. *Ophthalmologica* 2010; 224(6):333-340.
156. Bauman CR. Clinical applications of optical coherence tomography. *Curr Opin Ophthalmol* 1999; 10(3):182-188.
157. Takada K, Yokohama I, Chida K, Noda J. "New measurement system for fault location in optical waveguide devices based on an interferometric technique." *Appl Opt* 1987; 26(9):1603-1606. 0003-6935 Google Scholar.
158. Youngquist RC, Carr S, Davies DEN. "Optical coherence-domain reflectometry: a new optical evaluation technique." *Opt Lett* 1987; 12(3):158-160. <https://doi.org/10.1038/327158a0> 0146-9592 Google Scholar.
159. Fercher AF, Mendedoht K, Werner W. "Eye-length measurement by interferometry with partially coherent light." *Opt Lett* 1988; 13(3):186-188.

## Η επίδραση της ενστάλαξης οφθαλμικών σταγόνων στην ευαισθησία στις αντιθέσεις φωτεινότητας (contrast sensitivity)

Θ. Χατζημπαλής

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Είναι γνωστό ότι διάφορα φάρμακα μπορούν να επιδράσουν στην όραση, είτε αυτό αποτελεί το στόχο της λήψης του φαρμάκου (θεραπευτική αγωγή), είτε αυτό αποτελεί ανεπιθύμητη ενέργεια ενός φαρμάκου που λαμβάνεται για άλλο λόγο. Ιατροί πολλών ειδικοτήτων έχουν ακούσει ασθενείς τους να παραπονιούνται ότι 'δεν βλέπουν καλά' μετά από τη λήψη κάποιων φαρμάκων. Ο Klein και οι συνεργάτες<sup>1</sup> έδειξαν ότι πολλές κατηγορίες φαρμάκων συσχετίζονται με μείωση των επιδόσεων στις οπτικές λειτουργίες. Αναφέρουν για παράδειγμα ότι τα αντιυπερτασικά φάρμακα μπορούν να συνδέονται με μείωση της καλύτερα διορθωμένης οπτικής οξύτητας, της όρασης για κοντά και της ευαισθησίας στις αντιθέσεις φωτεινότητας (ΕΑΦ). Επίσης πολλά συνήθη φάρμακα μπορεί να συνδέονται με επιδράσεις στις οπτικές λειτουργίες σε άτομα της μέσης και μεγάλης ηλικίας, γεγονός το οποίο μπορεί να επηρεάζει την ικανότητα εκπλήρωσης σύνθετων δραστηριοτήτων καθώς και την ποιότητα ζωής τους.<sup>2</sup>

Medical School, Aristotle University of Thessaloniki.

Corresponding author: T. Chatzimpalis  
e-mail: theodoschat@gmail.com

### ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΩΣ ΧΟΡΗΓΟΥΜΕΝΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΙ ΟΦΘΑΛΜΟΣ

Πολλά συστηματικώς χορηγούμενα φάρμακα μπορούν να προκαλέσουν ποικίλες ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τον οφθαλμό π.χ. δακρύρροια, ξηροφθαλμία, εναποθέσεις στον κερατοειδή, κερατίτιδα, διαταραχές της προσαρμογής, μύση ή μυδρίαση, θολερότητα στο φακό, καταρράκτη, αύξηση της ενδοφθάλμιας πίεσης, γλαύκωμα, ραγοειδίτιδα, μελάγχρωση ή βλάβες στον αμφιβληστροειδή, οπτική νευρίτιδα, αμβλυωπία, νευροοφθαλμικές διαταραχές, διαταραχές της προσαρμογής στο σκοτάδι, διαταραχές της αντίληψης των χρωμάτων κ.α., σύμφωνα με τα αναφερόμενα στοιχεία για τα φάρμακα από τον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων.<sup>3</sup>

### ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΩΣ ΧΟΡΗΓΟΥΜΕΝΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΙ ΘΑΜΒΟΣ ΟΡΑΣΗΣ

Αυτό όμως που ιδιαίτερα ερευνά η μελέτη μας, οι ασθενείς το περιγράφουν ως θάμβος όρασης ή θολή όραση. Αυτού του είδους τα υποκειμενικά συμπτώματα μπορεί να είναι συνδεδεμένα με εκπτώσεις στην ΕΑΦ. Θάμβος όρασης ή θολή όραση έχει αναφερθεί ότι μπορούν να προκαλέσουν πολλά συστηματικώς χορηγούμενα φάρμακα όπως π.χ. η ομεπραζόλη, η ινδαπαμί-

δη, η ιμιδαπρίλη, η βεξαφιβράτη, τα αντισταμινικά, η διμενυδρινάτη, η μεκλοζίνη, η εθειοναμίδη, η ινδιναβίρη, η ριμπαβιρίνη, η σιλντεναφίλη, η μιτομυκίνη-*c* κ.α., σύμφωνα με τα φυλλάδια των οδηγιών και ανεπιθύμητων ενεργειών των αναφερόμενων φαρμάκων.<sup>3</sup>

## ΟΦΘΑΛΜΙΚΑ ΚΟΛΛΥΡΙΑ, ΤΟΠΙΚΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΚΑΙ ΘΑΜΒΟΣ ΟΡΑΣΗΣ

Πολλά από τα κολλύρια που χρησιμοποιούνται στη συνήθη οφθαλμολογική πράξη, πέρα από την επιθυμητή φαρμακολογική τους δράση που έχουν ως θεραπευτικά μέσα, μπορεί να παρουσιάζουν ανεπιθύμητες ενέργειες με την μορφή τοπικών ερεθισμών, δυσανεξίας, θάμβους όρασης κ.α. Στη μελέτη μας θα αξιολογήσουμε κατά πόσο τέτοιου είδους φαινόμενα και ειδικά το αναφερόμενο από τον ασθενή ως θάμβος όρασης, που παρουσιάζεται πολλές φορές μετά από την ενστάλαξη κάποιων κολλυρίων, είναι συσχετισμένα με εκπτώσεις στην ΕΑΦ.

Σκοπός της διατριβής είναι να εκτιμηθεί η **άμεση επίδραση της ενστάλαξης** διαφόρων οφθαλμικών κολλυρίων στην ΕΑΦ και ειδικότερα εκείνων τα οποία είναι συνδεδεμένα με την πρόκληση συμπτωμάτων που περιγράφονται ως θάμβος όρασης ή θολή όραση και κατά συνέπεια μπορούν να επηρεάσουν τις καθημερινές δραστηριότητες των χρηστών. Κάποιοι ασθενείς αναφέρουν υποκειμενικά συμπτώματα «θολής όρασης» ή «θάμβους όρασης» παροδικά μετά από την ενστάλαξη κάποιων οφθαλμικών κολλυρίων. Η εξέταση της ΕΑΦ σε αυτούς τους ασθενείς, πριν και μετά από την ενστάλαξη των οφθαλμικών κολλυρίων που λαμβάνουν, σύμφωνα με το ερευνητικό πρωτόκολλο μας, αναμένεται να αποκαλύψει τις διαταραχές της όρασης σε σχέση με αυτή την παράμετρο. Ενδεχόμενες τέτοιες μεταβολές μετά την ενστάλαξη των σταγόνων αλλά και η πιθανή διατήρησή τους για κάποιο χρονικό διάστημα μπορεί να επηρεάζουν κάποιες δραστηριότητες των ατόμων αυτών όπως π.χ. τη νυχτερι-

νή οδήγηση, την οδήγηση σε βροχή ή ομίχλη. Ο καθορισμός και η ανάλυση των αποτελεσμάτων μπορεί να δημιουργήσει την ανάγκη παροχής οδηγιών στα άτομα που χρησιμοποιούν αυτά τα κολλύρια, δίνοντας τους πληροφορίες για το χρόνο και τη μορφή διαταραχής της όρασης, βοηθώντας τους έτσι να ρυθμίσουν κατάλληλα τις διάφορες δραστηριότητές τους. Κάποια από τα φάρμακα που θα χρησιμοποιηθούν στη μελέτη μας είναι αντιγλαυκωματικά κολλύρια, με βιβλιογραφικές αναφορές που δείχνουν μεσοπρόθεσμη ή μακροπρόθεσμη βελτίωση της ΕΑΦ μετά από την χρήση των κολλυρίων αυτών, οφειλόμενη στην καλύτερη ρύθμιση της ενδοφθάλμιας πίεσης σε αυτούς τους γλαυκωματικούς ασθενείς. Όμως οι προ και μετά την ενστάλαξη διακυμάνσεις της ΕΑΦ δεν έχουν μελετηθεί. Για όλα τα επιλεγμένα φάρμακα υπάρχει αναφορά ότι μπορούν να προκαλέσουν θάμβος ή διαταραχές της όρασης μετά την ενστάλαξη, χωρίς όμως να τεκμηριώνεται η συσχέτιση αυτών των υποκειμενικών ενοχλημάτων με μεταβολές στην ΕΑΦ.

## ΕΠΙΛΟΓΗ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Φάρμακα για τα οποία αναφέρεται θάμβος όρασης ή οπτικές διαταραχές μετά την ενστάλαξη.<sup>3</sup>

## Η ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ ΣΤΙΣ ΑΝΤΙΘΕΣΕΙΣ ΦΩΤΕΙΝΟΤΗΤΑΣ (CONTRAST SENSITIVITY)

Η Ευαισθησία στις Αντιθέσεις Φωτεινότητας (ΕΑΦ) αποτελεί μέθοδο εκτίμησης της ποιότητας της όρασης. Ο όρος **«ευαισθησία στις αντιθέσεις φωτεινότητας»** αποτελεί προσπάθεια ελληνικής απόδοσης του διεθνούς όρου **‘contrast sensitivity’**. Ο καθορισμός της ΕΑΦ αποτελεί μια προχωρημένη μέθοδο εκτίμησης της οπτικής λειτουργίας. Η ΕΑΦ μας δίνει στοιχεία και λεπτομέρειες για την ποιότητα και ‘καθαρότητα’ της όρασης που δεν μπορούν να εκτιμηθούν με την κλασική εκτίμηση της

οπτικής οξύτητας. Χαρακτηριστικό είναι το παράδειγμα απόμων που διαμαρτύρονται στον οφθαλμίατρο ότι ‘δεν βλέπουν καλά’, ενώ οι μετρήσεις της οπτικής οξύτητας δίνουν αποτελέσματα υψηλής όρασης (ακόμα και 10/10 χωρίς διόρθωση, αμφοτερόπλευρα, σύμφωνα με τα οπτότυπα Snellen). Είναι προφανές ότι στις περιπτώσεις αυτές έχει διαταραχθεί το ποιοτικό στοιχείο της όρασης, το οποίο μπορεί να αξιολογηθεί με την ΕΑΦ. Η ΕΑΦ αποκτά ιδιαίτερη σημασία σε κάποιες δραστηριότητες της καθημερινής ζωής, όταν οι οπτικές απαιτήσεις είναι αυξημένες, όπως στην οδήγηση το σούρουπο ή τη νύχτα (Εικόνα 1), με ομίχλη ή βροχή, σε ιδιαίτερες συνθήκες φωτισμού στους εργασιακούς χώρους κ.α.<sup>4</sup>



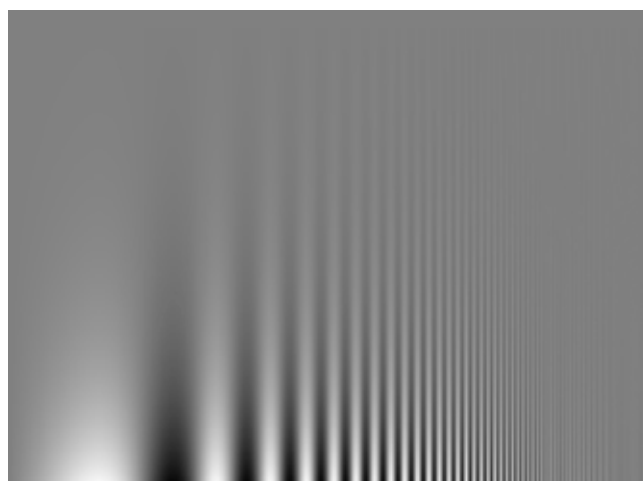
*Εικ. 1: Είναι εμφανές στο αριστερό μέρος της εικόνας η μειωμένη αντίληψη (κατά τη διάρκεια νυχτερινής οδήγησης) που έχει ο ασθενής με έκπτωση στην ΕΑΦ.*

## ΑΝΑΛΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΑΦ

Η λειτουργία της όρασης ξεκινάει από τη λήψη των φωτεινών ερεθισμάτων από το αισθητήριο όργανο που είναι ο οφθαλμός και καταλήγει στην επεξεργασία των εικόνων από τον εγκέφαλο. Όλες οι εικόνες που λαμβάνονται από τον αμφιβληστροειδή αναλύονται σε ζώνες φωτεινές και σκοτεινές (ή λιγότερο φωτεινές). Στον εγκέφαλο πραγματοποιείται η επεξεργασία αυτών των

ζωνών και ο ανασχηματισμός της εικόνας, μέσα από πολύπλοκες λειτουργίες, έτσι ώστε να μπορούμε να αντιληφθούμε την αρχική εικόνα. Η νευροφυσιολογία και η ψυχοφυσιολογία μέσα από την εμπάθυση στον τρόπο λειτουργίας του αμφιβληστροειδή και του εγκεφαλικού φλοιού (περιοχές που σχετίζονται με την όραση) οδήγησαν σε μεθόδους μέτρησης και αξιολόγησης της ΕΑΦ. Μέσα στις δυνατότητες της ανθρώπινης όρασης ανήκει και η ικανότητα της αντίληψης των αντιθέσεων φωτεινότητας, δηλαδή η ικανότητα να αντιλαμβάνεται τις διαφορές φωτεινότητας ανάμεσα σε ένα αντικείμενο και τα πράγματα (ή χώρο) που το περιβάλλουν.<sup>5</sup>

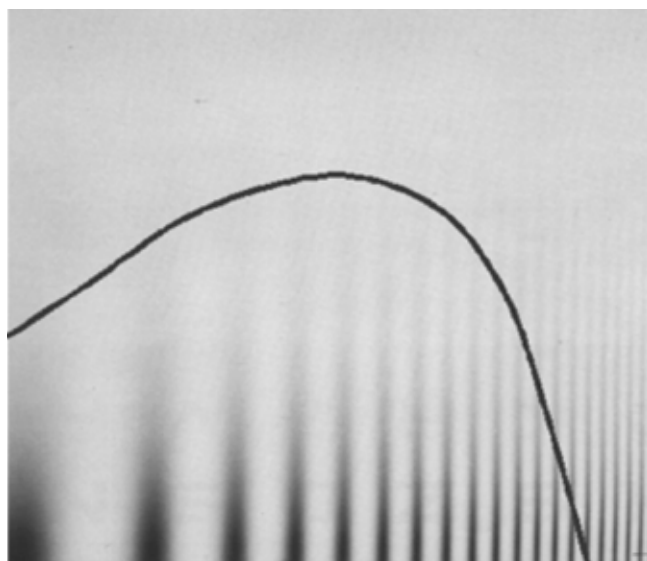
Ο όρος «**Αντίθεση Φωτεινότητας**» (**ΑΦ**) αποτελεί μια προσπάθεια απόδοσης στα ελληνικά του διεθνούς όρου ‘**Contrast**’. Είναι κατανοητό ότι αυτή η ικανότητα (και η μέτρησή της) είναι πολύ πιο εκλεπτυσμένη από την αναγνώριση στόχων ή αντικειμένων (σε συγκεκριμένες αποστάσεις) όπως αυτή καταμετράται με τα κλασσικά οπτότυπα (π.χ. του Snellen). Στα οπτότυπα κατά Snellen ο εξεταζόμενος καλείται να αναγνωρίσει αριθμούς, γράμματα ή σχήματα μαύρου χρώματος σε λευκό πίνακα, δηλαδή με την μέγιστη ΑΦ. Στον προσδιορισμό της ποιότητας της οπτικής οξύτητας κατά τη μελέτη της ΕΑΦ, χρησιμοποιούνται σχέδια με διαρκώς



*Εικ. 2: Ειδικά σχέδια που χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο της ΕΑΦ και παρουσιάζουν ημιτονοειδή διαμόρφωση στη μεταβολή της φωτεινότητάς τους.*

μειούμενη ΑΦ και αξιολογείται η χαμηλότερη ΑΦ που είναι αντιληπτή από τον εξεταζόμενο. Στη μελέτη μας χρησιμοποιήθηκε ο προσδιορισμός της ΕΑΦ με ειδικά 'οπτότυπα' που είναι σχέδια με κάθετες εναλλασσόμενες φωτεινές και λιγότερο φωτεινές (σκοτεινές) ζώνες, παρουσιάζοντας **ημιτονοειδή διαμόρφωση στη μεταβολή της φωτεινότητάς τους**. (Εικόνα 2)

Το πάχος των ζωνών ενός σχεδίου που χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό της ΕΑΦ καθορίζεται από τη χωρική συχνότητα (αριθμός των κύκλων του σχεδίου που αντιστοιχεί σε κάθε μοίρα οπτικής γωνίας). Ένας κύκλος αποτελείται από ένα ζεύγος ζωνών: μιας φωτεινής και της γειτονικής της λιγότερο φωτεινής (ή σκοτεινής). Κατά την εξέταση της ΕΑΦ ο εξεταζόμενος υποβάλλεται σε έλεγχο με σχέδια διαφορετικών συχνοτήτων. Το ζητούμενο σε κάθε χωρική συχνότητα είναι η ανεύρεση της χαμηλότερης ΑΦ η οποία είναι αντιληπτή για τον εξεταζόμενο. Το αντίστροφο αυτής της χαμηλότερης τιμής ΑΦ που γίνεται αντιληπτή είναι η ΕΑΦ σε κάθε χωρική συχνότητα που εξετάζεται. Οι φυσιολογικές τιμές είναι διαφορετικές για κάθε χωρική συχνότητα. Αφού προσδιορισθούν οι τιμές της ΑΦ (και κατ' επέκταση οι τιμές της ΕΑΦ) για κάθε χωρική συχνότητα προχωράμε στη δημιουργία της καμπύλης της ΕΑΦ. (Εικόνα 3)



Εικ. 3: Καμπύλη φυσιολογικών τιμών της ΕΑΦ.

Η μορφή της καμπύλης της ΕΑΦ έχει ιδιαίτερη σημασία καθώς διάφορες παθολογικές καταστάσεις μπορεί να επηρεάσουν κατ' επιλογή τις χαμηλές ή τις υψηλές χωρικές συχνότητες. Η φυσιολογική μορφή της καμπύλης, πέρα από τα διεθνή βιβλιογραφικά δεδομένα, καθορίζεται από τις ιδιαίτερες συνθήκες κάθε εργαστηρίου καθώς διάφοροι παράγοντες μπορούν να την επηρεάσουν. Σημαντικοί παράγοντες μπορεί να είναι οι συνθήκες φωτισμού του χώρου στον οποίο διενεργείται η εξέταση όπως και η συγκεκριμένη μέθοδος που χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό της ΑΦ.

Για τους παραπάνω λόγους δημιουργήσαμε στη μελέτη μας **δύο ομάδες ελέγχου (control group)** για την ελαχιστοποίηση της επίδρασης των εξωτερικών παραγόντων στα τελικά αποτελέσματα και συμπεράσματα. Η πρώτη ομάδα ελέγχου αποτελείται από 30 οφθαλμούς ατόμων στα οποία δεν ενσταλάχθηκε κολλύριο, αλλά η μέτρηση της ΕΑΦ πραγματοποιήθηκε στις ίδιες χρονικές στιγμές με τα άτομα στα οποία ενσταλάχθηκε κάποιο κολλύριο. Η δεύτερη ομάδα ελέγχου αποτελείται από τον έτερο οφθαλμό (αυτόν δηλαδή στον οποίο δεν ενσταλάχθηκε κάποιο κολλύριο) όλων των ατόμων που συμμετείχαν στη μελέτη.

Από τη μαθηματική σκοπιά τα συγκεκριμένα 'οπτότυπα' που χρησιμοποιήσαμε στη μελέτη μας, δηλαδή τα σχέδια με κάθετες εναλλασσόμενες φωτεινές και λιγότερο φωτεινές ζώνες παρουσιάζουν ημιτονοειδή διαμόρφωση της μεταβολής της φωτεινότητάς τους και αποτελούν την αναλυτικότερη μορφή εικόνας. Στην καθημερινή οφθαλμολογική πρακτική η λήψη της οπτικής οξύτητας με τα κλασικά οπτότυπα αποτελεί την πιο εύκολα πραγματοποιήσιμη και την πιο διαδεδομένη μέθοδο αξιολόγησης της όρασης. Σε οποιαδήποτε όμως μελέτη σε βάθος ή μεγάλη οφθαλμολογική έρευνα η λήψη της ΕΑΦ αποτελεί αναπόσπαστο στοιχείο της ποιότητας και ευκρίνειας της όρασης, λαμβάνοντας υπόψη ότι στην καθημερινή ζωή και σε σχέση με τα αντικείμενα που μας περιβάλλουν, σπανίως υπάρχει η σχέση απόλυτης ΑΦ (μαύρο αντικείμενο σε λευκό φόντο). Υπάρχει πληθώρα βιβλιογραφικών αναφορών που

λαμβάνουν την ΕΑΦ σαν αναπόσπαστο στοιχείο της έρευνας της όρασης σε θέματα καταρράκτη,<sup>6,7,8,9,10,11</sup> διαθλαστικής χειρουργικής,<sup>12,13,14</sup> νευρίτιδας του οπτικού νεύρου<sup>15</sup>, παθήσεων του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος<sup>16,17</sup>, και ειδικότερα σκλήρυνσης κατά πλάκας<sup>18, 19</sup>, παιδικής αμβλυωπίας,<sup>20, 21, 22, 23, 24, 25, 26</sup> δυσλεξίας<sup>27</sup> κ.α.

## ΔΕΚΤΙΚΑ ΠΕΔΙΑ

Είναι γνωστό ότι βασικό χαρακτηριστικό μιας αισθητικής λειτουργίας είναι η ύπαρξη αισθητικών μονάδων σε παράλληλη διάταξη. Κάθε αισθητική μονάδα αποτελείται από ένα αισθητικό νευρώνα με τους υποδοχείς του. Η έκταση της επιφάνειας που καταλαμβάνουν οι υποδοχείς αυτοί ονομάζεται **δεκτικό πεδίο** του αισθητικού νευρώνα. Μία τέτοια λειτουργική δομή ανταποκρίνεται στην ανατομία του συστήματος της όρασης, αφού όπως γνωρίζουμε, η οπτική πληροφορία που προέρχεται από διαφορετικά σημεία του οπτικού πεδίου μεταφέρεται μέσω διαφορετικών νευρώνων από τον αμφιβληστροειδή προς τον οπτικό φλοιό.<sup>28</sup> Ο Kuffler<sup>29</sup> και ο Barlow<sup>30</sup> πρώτοι ανέπτυξαν την έννοια του δεκτικού πεδίου στο σύστημα της όρασης. Οι ερευνητές αυτοί δουλεύοντας στο επίπεδο του γαγγλιακού κυττάρου του αμφιβληστροειδή (ΓΚΑ) και του δεκτικού του πεδίου κατέληξαν στα εξής συμπεράσματα:

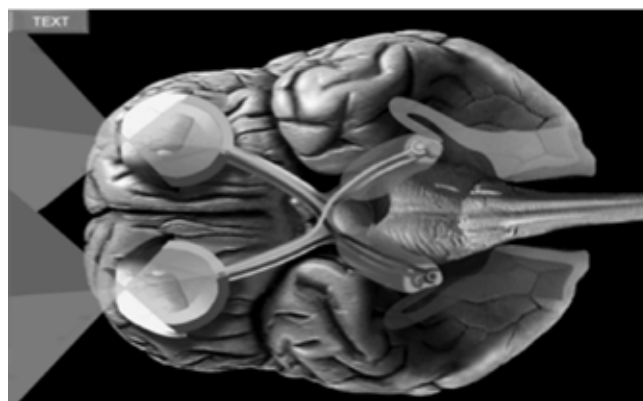
- Τα ΓΚΑ παρουσιάζουν μία συνεχή χαμηλή δραστηριότητα, ακόμη και όταν δεν δέχονται φωτεινά ερεθίσματα.
- Η προβολή λεπτής φωτεινής δέσμης στον αμφιβληστροειδή προκαλεί διέγερση δεδομένου ΓΚΑ όταν προέρχεται από συγκεκριμένη περιοχή του οπτικού πεδίου, ενώ αντίθετα προκαλεί αναστολή της δραστηριότητας του ίδιου κυττάρου, όταν προέρχεται από άλλη περιοχή του οπτικού πεδίου.

Η αντίδραση των ΓΚΑ δεν είναι ενιαία, αλλά εξαρτάται από τη θέση στο δεκτικό πεδίο τους, η οποία θα διεγερθεί από το φωτεινό ερέθισμα. Πολλά από τα

ΓΚΑ συνδέονται με μεγάλο, ή σχετικά μεγάλο, αριθμό φωτοϋποδοχέων οι οποίοι καλύπτουν μία περιοχή του αμφιβληστροειδή, συνήθως κυκλική, που ονομάζεται δεκτικό πεδίο του γαγγλιακού κυττάρου. Το **δεκτικό πεδίο του γαγγλιακού κυττάρου** αποτελείται από το κέντρο και από την περιφέρεια. Υπάρχουν ΓΚΑ «**on - center**» και ΓΚΑ «**off - center**». Τα πρώτα αυξάνουν την αποστολή κεντρομόλων ώσεων όταν φωτισθεί το κέντρο του δεκτικού πεδίου και την ελαττώνουν όταν φωτισθεί η περιφέρεια του. Τα δεύτερα έχουν αντίστροφη λειτουργία. Ιδανικές συνθήκες μέγιστης διέγερσης ενός ΓΚΑ διαμορφώνονται όταν υπάρχει αντίθεση φωτισμού ανάμεσα στο κέντρο και στην περιφέρεια του δεκτικού πεδίου. Από την ΑΦ προκύπτει και η έννοια της ΕΑΦ ενός ΓΚΑ. Πρόσφατα έχουν γίνει μελέτες και για το μηχανισμό της ΕΑΦ στη διόφθαλμη όραση.<sup>31, 32, 33</sup>

## ΟΠΤΙΚΗ ΟΔΟΣ

Οι magnocellular (M) και parvocellular (P) οδοί (ΕΙΚΟΝΑ 4) είναι οι σημαντικότεροι οδοί του οπτικού συστήματος, αν λάβουμε υπόψη μας ότι αποτελούνται από τους περισσότερους νευράξονες που σχηματίζουν το οπτικό νεύρο, καθώς και από το μεγαλύτερο μέρος της λαμβανόμενης όρασης, όπως αποδεικνύεται σε περιστατικά καταστροφής αυτών των οδών.<sup>34, 35</sup>



Εικ. 4: Σχηματική παράσταση των P και M οδών.



Η ιστολογική εξέταση αποκαλύπτει ότι οι Μ και Ρ οδοί είναι διαφορετικοί. Τα Μ ΓΚΑ ονομάζονται έτσι από το μεγαλύτερο κυτταρικό τους σώμα (εκ του λατινικού magno) και καταλήγουν στις στοιβάδες 1 και 2 στα έξω γονατώδη σώματα.<sup>36</sup> Τα Ρ ΓΚΑ καταλήγουν στις στοιβάδες 3 έως 6 στα έξω γονατώδη σώματα.<sup>37, 38</sup> Οι καταλήξεις των Μ και Ρ ΓΚΑ φαίνεται λοιπόν ότι είναι διαφορετικές στα έξω γονατώδη σώματα και παραμένουν έτσι ως τον πρωτεύοντα οπτικό φλοιό (V1), με την Μ οδό να τερματίζει κυρίως στη στοιβάδα 4Ca του V1 και την Ρ οδό να τερματίζει κυρίως στις στοιβάδες 4A και 4Cβ του V1.<sup>39</sup>

Και η φυσιολογία όμως των Μ και Ρ οδών είναι διαφορετική. Η Μ οδός θεωρείται μη ευαίσθητη στα χρώματα όταν η φωτεινότητα είναι ισορροπημένη, έχει υψηλότερη ΕΑΦ και αντιδρά σε χαμηλότερες χωρικές συχνότητες και υψηλότερες χρονικές συχνότητες. Η Ρ οδός είναι ευαίσθητη στα χρώματα, έχει χαμηλότερη ΕΑΦ και αντιδρά σε υψηλότερες χωρικές συχνότητες και χαμηλότερες χρονικές.<sup>40, 41, 42, 43, 44</sup>

## ΕΙΔΙΚΑ ΣΧΕΔΙΑ

Σύμφωνα με τη μαθηματική ανάλυση κατά Fourier<sup>45</sup> οποιαδήποτε κατανομή του φωτός που προβάλλεται πάνω στον αμφιβληστροειδή μπορεί να αναλυθεί σε επιμέρους συνθετικά που παρουσιάζουν ημιτονοειδή διαμόρφωση της φωτεινότητας. Τα σχέδια με περιοδική διακύμανση της φωτεινότητας ονομάζονται «κιγκλιδωτά» (ΚΣ) και είναι ενδεδειγμένα για την πραγματοποίηση νευροφυσιολογικών και ψυχοφυσιολογικών εξετάσεων στο πεδίο της όρασης.

Ως **χωρική (spatial) συχνότητα** ενός ΚΣ ορίζεται ο αριθμός των κύκλων του σχεδίου που αντιστοιχεί σε κάθε μοίρα οπτικής γωνίας. Η χωρική συχνότητα εκφράζεται σε κύκλους ανά βαθμό (c/d). Ένας κύκλος αποτελείται από ένα ζεύγος γειτονικών ζωνών (μιας φωτεινής και μιας σκοτεινής ή λιγότερο φωτεινής). Σύμ-

φωνα με τις εργασίες των Campbell και συνεργατών<sup>46, 47, 48</sup> και Schiller και συνεργατών<sup>49</sup>, γίνεται φανερό ότι η παράμετρος «χωρική συχνότητα» υφίσταται προοδευτική ανάλυση στα διάφορα επίπεδα της οπτικής οδού. Ως **χρονική (temporal) συχνότητα** ορίζεται ο αριθμός των κύκλων μεταβολής της φωτεινότητας ανά δευτερόλεπτο, με μονάδα μέτρησης το Hertz.

## ΑΝΑΛΥΣΗ ΚΑΤΑ FOURIER

Η ανάλυση κατά Fourier αποτελεί μία μαθηματική μέθοδο, η οποία επιτρέπει τη μετατροπή οποιουδήποτε σχήματος σε ένα άθροισμα επιμέρους συνθετικών τα οποία παρουσιάζουν ημιτονοειδή διαμόρφωση φωτεινότητας.<sup>45</sup>

$$G(f_x, f_y) = -\infty \text{ss} + \infty g(x, y) \exp \{-2\pi i (f_x X + f_y Y)\} dx dy$$

$$g(x, y) = -\infty \text{ss} + \infty G(f_x, f_y) \exp \{-2\pi i (f_x X + f_y Y)\} df_x df_y$$

Όπως παρατηρούμε, ο ένας τύπος μπορεί να προκύψει από τον άλλο. Τα  $f_x, f_y$  είναι ζεύγη χωρικών συχνοτήτων. Υπάρχουν δύο συναρτήσεις  $f_x$  και  $f_y$  επειδή η συνάρτηση  $g(x, y)$  ορίζεται σε χώρο δύο διαστάσεων. Κάθε συνάρτηση  $g(x, y)$  μπορεί να αναλυθεί σε ένα άθροισμα χωρικών συχνοτήτων και αντιστρόφως κάθε άθροισμα χωρικών συχνοτήτων αντιστοιχεί σε μία συγκεκριμένη συνάρτηση  $g(x, y)$ .

## ΕΙΣΩΣΗ MICHAELSON

Κάθε εικόνα που προβάλλεται στον αμφιβληστροειδή μπορεί να οριστεί από τρία μεγέθη: ένα άθροισμα χωρικών συχνοτήτων, ένα άθροισμα χρονικών συχνοτήτων και ένα άθροισμα από μήκη κύματος. Κατά τη μελέτη της **Χρονικής (Temporal) ΕΑΦ** δύο από τα τρία μεγέθη παραμένουν σταθερά (η χωρική συχνότητα και το μήκος κύματος) και μόνον η χρονική συχνότητα με-

ταβάλλεται. Η μελέτη της Χρονικής ΕΑΦ γίνεται είτε με τη χρήση ακίνητων ΚΣ που παρουσιάζουν διαρκή μεταβολή της φωτεινότητάς τους στο χρόνο (με εναλλαγή φάσης κατά 180° ανάμεσα στις περισσότερες και λιγότερο φωτισμένες ζώνες) είτε με τη χρήση ομογενούς φωτεινού ερεθίσματος του οποίου η φωτεινότητα αυξομειώνεται διαρκώς (Flicker-test). Κατά τη μελέτη της **Χωρικής (Spatial) ΕΑΦ** διατηρούνται σταθερά τα μεγέθη της χρονικής συχνότητας και του μήκους κύματος, ενώ μεταβάλλεται η χωρική συχνότητα.<sup>50</sup>

**Στη μελέτη μας μετρήσαμε τη Χωρική ΕΑΦ** με τη χρήση ΚΣ στα οποία μεταβάλλαμε τον προσανατολισμό, το εύρος της κάθε ζώνης και την ΑΦ. Όπως γνωρίζουμε, κάθε ΚΣ διαθέτει ζώνες φωτεινές και σκοτεινές (ή λιγότερο φωτεινές) που εναλλάσσονται στο χώρο με περιοδική διακύμανση. Η διαφορά ανάμεσα στη μέγιστη και στην ελάχιστη φωτεινότητα χαρακτηρίζει την ένταση της ΑΦ. Τα βασικά χαρακτηριστικά ενός ΚΣ με ημιτονοειδή διαμόρφωση φωτεινότητας μπορούν να εξαχθούν με βάση τη μέγιστη φωτεινότητα ( $L_{max}$ ) και την ελάχιστη φωτεινότητα ( $L_{min}$ ):

- Μέση φωτεινότητα ( $L_0$ ) =  $(L_{max} + L_{min}) / 2$
- Εύρος =  $L_{max} - L_{min}$
- ΑΦ =  $(L_{max} - L_{min}) / (L_{max} + L_{min})$  (**Εξίσωση Michaelson**)

Σύμφωνα με την εξίσωση Michaelson γίνεται προφανές ότι τόσο η ΑΦ όσο και η ΕΑΦ (που όπως γνωρίζουμε ισούται με  $1/ΑΦ$ ) μετρούνται με καθαρούς αριθμούς (χωρίς μονάδα μέτρησης).

## ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΥ ΤΟΥ ΟΥΔΟΥ ΤΗΣ ΑΦ

Για τον προσδιορισμό του ουδού της ΑΦ χρησιμοποιούνται πολυάριθμες ψυχοφυσιολογικές μέθοδοι. Προϋπόθεση για την σωστή πραγματοποίηση μιας εξέτασης αποτελεί η κατάλληλη ενημέρωση του ασθενή.<sup>51, 52, 53, 54</sup>

Όλες οι ψυχοφυσιολογικές μέθοδοι βασίζονται κυρίως στις 3 παρακάτω τεχνικές:

### α. ΤΕΧΝΙΚΗ ΤΟΥ ΜΕΣΟΥ ΕΠΙΠΕΔΟΥ

Σύμφωνα με αυτήν, αφού παρουσιάσουμε το ΚΣ στον εξεταζόμενο, του ζητάμε να προσδιορίσει μόνος του το επίπεδο του ουδού της ΑΦ κατά την κρίση του. Ο εξεταζόμενος καταφεύγει σε αυξομειώσεις της ΑΦ και προσδιορίζει τελικά ως ουδό το μέσο επίπεδο της ΑΦ που κατά την κρίση του βρίσκεται ανάμεσα στα όρια της εμφάνισης και της εξαφάνισης του σχεδίου. Η τεχνική αυτή επίσης ονομάζεται τεχνική του κεντρικού σημείου ή τεχνική αυτοπροσδιορισμού του ουδού.

### β. ΤΕΧΝΙΚΗ ΤΗΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗΣ ΤΟΥ ΟΡΙΟΥ

Για την πραγματοποίηση αυτής της τεχνικής παρουσιάζεται αρχικά το ΚΣ με τιμές της ΑΦ ευρισκόμενες μακριά από την περιοχή τιμών του ουδού του εξεταζόμενου (είτε σε χαμηλότερο είτε σε υψηλότερο επίπεδο). Κατόπιν μεταβάλλεται προοδευτικά η ΑΦ πλησιάζοντας στην περιοχή τιμών του ουδού του εξεταζόμενου και του ζητείται να σημειώσει την εμφάνιση ή την εξαφάνιση του ΚΣ. Μειονέκτημα αυτής της τεχνικής είναι η μεγάλη εξάρτηση από την ψυχική διάθεση του εξεταζόμενου.

### γ. ΤΕΧΝΙΚΗ ΤΗΣ ΕΠΙΒΕΒΑΗΜΕΝΗΣ ΕΠΙΛΟΓΗΣ

Σ' αυτήν την τεχνική παρουσιάζονται στον εξεταζόμενο ΚΣ που βρίσκονται κοντά στην περιοχή τιμών του ουδού της ΑΦ, ενώ η κρίση για τον εάν ο εξεταζόμενος διακρίνει το παρουσιαζόμενο σχέδιο ανήκει στον εξεταστή. Σε κάθε αλλαγή (του προσανατολισμού) του σχεδίου που πραγματοποιεί ο εξεταστής, ο εξεταζόμενος θα πρέπει να προσδιορίσει τον προσανατολισμό έστω και αν δεν είναι απόλυτα σίγουρος γι' αυτό. Καθώς η τιμή της ΑΦ μειώνεται συνεχώς ο εξεταζόμενος φτάνει στο σημείο που δεν μπορεί πλέον να απαντήσει σωστά για τον προσανατολισμό του σχεδίου. Αυτή η τιμή της ΑΦ

θεωρείται ως η πρώτη ‘υποουδική’ τιμή ενώ η αμέσως προηγούμενη είναι η τιμή της ΑΦ που καταγράφεται ως αντιληπτή για τη συγκεκριμένη χωρική συχνότητα.

**Αυτή η τεχνική** ακολουθήθηκε στη μελέτη μας.

## ΕΑΦ ΚΑΙ ΗΛΙΚΙΑ

Η ΕΑΦ ακολουθεί μια φθίνουσα πορεία σύμφωνα με τη φυσιολογική γήρανση του οργανισμού.<sup>55,56,57,58,59</sup> Τα βρέφη δεν παρουσιάζουν φυσιολογικά επίπεδα ΕΑΦ ειδικά στις χαμηλές χωρικές συχνότητες.<sup>60</sup> Η ΕΑΦ αναπτύσσεται προοδευτικά από τον πρώτο έως τον έκτο μήνα της ζωής.<sup>61</sup> Οι μέθοδοι για τη μέτρηση της ΕΑΦ μπορούν να χρησιμοποιηθούν μόνο στα παιδιά που έχουν ήδη συμπληρώσει το τρίτο έτος της ζωής τους. Σε ηλικία τριών ετών η ΕΑΦ δεν έχει ακόμα αναπτυχθεί στα επίπεδα της ΕΑΦ των ενηλίκων, είναι δε χαμηλότερη σε όλο το φάσμα των χωρικών συχνοτήτων.<sup>62</sup> Η καμπύλη της ΕΑΦ στα παιδιά φτάνει στα επίπεδα της φυσιολογικής καμπύλης των ενηλίκων στην ηλικία των οκτώ ετών. Έτσι σε παιδιά που έχουν συμπληρώσει το όγδοο έτος της ζωής τους ο έλεγχος της ΕΑΦ και τα διαγνωστικά συμπεράσματα που προκύπτουν από αυτόν, ακολουθεί τις ίδιες παραμέτρους και κριτήρια με αυτά που ακολουθούνται για τους ενηλίκους.<sup>63</sup> Η κύρια ένδειξη για τον έλεγχο της ΕΑΦ στα παιδιά είναι η αμβλυωπία. Σύμφωνα με τους O'Connor και Fielder<sup>64</sup> οπτικές δυσλειτουργίες που οφείλονται στην προωρότητα δεν περιορίζονται μόνο στην οπτική οξύτητα αλλά μπορούν να επηρεάσουν και την ΕΑΦ.

Η ΕΑΦ έχει χρησιμοποιηθεί σε μελέτες για την αξιολόγηση της οπτικής λειτουργίας του γενικού πληθυσμού.<sup>65,66</sup> Στα ηλικιωμένα άτομα παρατηρείται μία προοδευτική μεταβολή της ΕΑΦ.<sup>67,68,69,70</sup> Σύμφωνα με τον Jessa και τους συνεργάτες η οπτική λειτουργία των ηλικιωμένων ατόμων δεν μπορεί να εκτιμηθεί σωστά μόνο με τεχνικές μέτρησης της οπτικής οξύτητας, επειδή στα άτομα αυτά παρατηρείται έκπτωση της ΕΑΦ

(στις υψηλές χωρικές συχνότητες) που οφείλεται τόσο σε φαινόμενα δυσλειτουργίας των νευρώνων, όσο και στη μείωση φωτισμού του αμφιβληστροειδή λόγω της επερχόμενης μύσης.<sup>71</sup> Αντίθετα, σύμφωνα με κάποιους ερευνητές, η ΕΑΦ στις μέσες και χαμηλές χωρικές συχνότητες δεν υφίσταται σημαντικές μεταβολές σχετιζόμενες με την ηλικία.<sup>72,73</sup> Σύμφωνα όμως με τον Freeman και τους συνεργάτες<sup>74</sup> η μειωμένη ΕΑΦ σε ηλικιωμένα άτομα μπορεί να επηρεάζει την αστάθεια τους. Τέλος, ο Siesky και οι συνεργάτες<sup>75</sup> μελέτησαν την ΕΑΦ σε γυναίκες και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι υπάρχει μείωση της ΕΑΦ μετά την εμμηνόπαυση.

## ΕΑΦ ΚΑΙ ΑΜΒΛΥΩΠΙΑ

Η ΕΑΦ έχει χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση νέων μεθόδων στην αντιμετώπιση της αμβλυωπίας.<sup>76,77,78,79,80,81,82</sup> Σύμφωνα με μελέτη του Baker και των συνεργατών<sup>83</sup> τα άτομα με αμβλυωπία λόγω στραβισμού έχουν μηχανισμούς διόφθαλμης σύνθεσης της ΕΑΦ.

Σε παλαιότερες μελέτες βρέθηκε ότι η ΕΑΦ πλεονεκτεί έναντι της μέτρησης της οπτικής οξύτητας στην παρακολούθηση της απόδοσης των διαφόρων θεραπευτικών μεθόδων στην αμβλυωπία.<sup>84,85</sup> Η βελτίωση της ΕΑΦ του αμβλυωπικού οφθαλμού κατά τη διάρκεια του πρώτου μήνα θεραπείας αποτελεί ευνοϊκό προγνωστικό παράγοντα.<sup>86</sup> Σε περιστατικά αμβλυωπίας οφειλόμενης σε ανισομετροπία βρέθηκε έκπτωση της ΕΑΦ σε όλες τις χωρικές συχνότητες<sup>87,88</sup>, αντίθετα σε περιστατικά αμβλυωπίας που οφειλόταν σε στραβισμό βρέθηκε ότι η έκπτωση της ΕΑΦ αφορούσε μόνον τις υψηλές χωρικές συχνότητες.<sup>89,90</sup> Άλλοι όμως ερευνητές έδειξαν ότι οι μεταβολές της ΕΑΦ μπορεί να κυμαίνονται από έκπτωση μόνο στο φάσμα των υψηλών χωρικών συχνοτήτων μέχρι και έκπτωση στο σύνολο των χωρικών συχνοτήτων αναλόγως με το βαθμό της βλάβης.<sup>91</sup>

## ΕΑΦ ΚΑΙ ΚΑΤΑΡΡΑΚΤΗΣ

Η ΕΑΦ έχει χρησιμοποιηθεί πολύ στην αξιολόγηση διαφόρων τεχνικών για την αφαίρεση του καταρράκτη, καθώς και στην εκτίμηση των πλεονεκτημάτων και μειονεκτημάτων διαφόρων τύπων ενδοφακών.<sup>92,93</sup> Ο καταρράκτης σύμφωνα με τους Hess και Woo<sup>94</sup> προκαλεί μεταβολές στην ΕΑΦ τόσο από την αλλαγή της διοπτρικής ισχύος όσο και από τη διάχυση του φωτός. Η Mela και οι συνεργάτες<sup>95</sup> χρησιμοποίησαν την ΕΑΦ για την αξιολόγηση διαφόρων τεχνικών αφαίρεσης του καταρράκτη και ειδικά για τη σύγκριση της EXTRA και INTRA. Ο Tzelikis και οι συνεργάτες<sup>96,97</sup> μελέτησαν την ΕΑΦ μετά από εγχείριση καταρράκτη και τοποθέτηση ασφαιρικού ή σφαιρικού ενδοφακού. Κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η χρήση του ασφαιρικού ενδοφακού αυξάνει την ΕΑΦ σε φωτοπικές ή/και μεσοπικές συνθήκες. Ο Mester και οι συνεργάτες<sup>98,99</sup> μελέτησαν τη λειτουργία της όρασης σε ασθενείς που τοποθετήθηκε πολυεστιακός ενδοφακός μετά από εγχείριση καταρράκτη. Παρατήρησαν ότι υπήρχε βελτίωση της ΕΑΦ μετά από εξάσκηση στη χρήση του ενδοφακού. Ο Gatine<sup>100,101</sup> σε δημοσιεύσεις για τα τελευταία δεδομένα στις εγχειρήσεις καταρράκτη παρουσιάζει τα πλεονεκτήματα των πολυεστιακών ενδοφακών για τη μακρινή και την κοντινή όραση, αποδεχόμενος τον συμβιβασμό μιας ελαφρώς μειωμένης ΕΑΦ και αυξημένης αίσθησης θάμβους.

## ΕΑΦ ΚΑΙ ΓΛΑΥΚΩΜΑ

Η πρώτη βιβλιογραφική αναφορά σε σχέση με την ΕΑΦ και τα αρχικά στάδια του γλαυκώματος προέρχεται από τους Arden και Jacobson το 1978.<sup>102</sup> Οι περισσότεροι ερευνητές συμφωνούν ότι η ΕΑΦ μειώνεται στο γλαύκωμα.<sup>103,104,105</sup> Σε μελέτη του Chung και των συνεργατών<sup>106</sup> η ΕΑΦ βελτιώθηκε σε ασθενείς με γλαύκωμα «χαμηλής πίεσεως» μετά από φαρμακευτικό αποκλει-

σμό των διαύλων ασβεστίου. Ο Onal και οι συνεργάτες<sup>107</sup> χρησιμοποίησαν την ΕΑΦ ως διαγνωστικό εργαλείο στη μελέτη του γλαυκώματος. Στην έρευνα που πραγματοποίησαν παρατήρησαν ότι η μελέτη της ΕΑΦ με το Functional Acuity Contrast Test (FACT) παρουσιάζει ευαισθησία και ειδικότητα για τους νεο-διαγνωσθέντες γλαυκωματικούς ασθενείς και μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως συμπληρωματική μέθοδος στις ήδη υπάρχουσες. Ο Evans και οι συνεργάτες<sup>108</sup> μελέτησαν την επίδραση της θεραπείας με λατανοπρόστη στη λειτουργία της όρασης όπως αυτή αποτυπώθηκε με τη μέτρηση της ΕΑΦ σε διάφορες χωρικές συχνότητες. Κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η θεραπεία με λατανοπρόστη έναντι της θεραπείας με τιμολόλη μηλαινική βελτιώνει την ΕΑΦ σε διαφορετικές χωρικές συχνότητες. Επίσης, ο Yeom και οι συνεργάτες<sup>109</sup> χρησιμοποίησαν την ΕΑΦ για την αξιολόγηση νέας αντιγλαυκωματικής αγωγής.

Ο Hot και οι συνεργάτες<sup>110</sup> ανέπτυξαν μια μέθοδο αυτόματης περιμετρίας βασισμένη στην ΕΑΦ με πολύ καλά και αξιόπιστα αποτελέσματα συγκρινόμενα τόσο με την κλασσική περιμετρία όσο και με την Retina Tomograph II (HRT). Ο Black και οι συνεργάτες<sup>111</sup> χρησιμοποίησαν τη μελέτη της ΕΑΦ ως στοιχείο αξιολόγησης της μείωσης της οπτικής λειτουργίας σε ηλικιωμένους ασθενείς με γλαύκωμα, καθώς και την επίδραση στην αύξηση του κινδύνου πτώσεων των ατόμων. Ο Prata και οι συνεργάτες<sup>112</sup> μελέτησαν τις μεταβολές στην οπτική λειτουργία γλαυκωματικών ασθενών, μετά από την έναρξη αντιγλαυκωματικής αγωγής και μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης. Παρατήρησαν ότι η ΕΑΦ βελτιώθηκε στις υψηλές χωρικές συχνότητες μετά από την έναρξη της θεραπείας. Ο Sun και οι συνεργάτες<sup>113</sup> μελέτησαν την ΕΑΦ σε γλαυκωματικούς ασθενείς σε σχέση με τις M και P νευρικές οδούς. Παρατήρησαν ότι η ΕΑΦ από την M οδό ήταν μειωμένη ενώ από την P οδό ήταν ελάχιστα επηρεασμένη. Αυτά τα αποτελέσματα συμφωνούν με το μοντέλο της δυσλειτουργίας του γαγγλιακού κυττάρου οφειλόμενης σε μειωμένη πυκνότητα των συνάψεων.

## ΕΑΦ ΚΑΙ ΔΙΑΘΛΑΣΤΙΚΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ

Σημαντικός είναι ο ρόλος που παίζει η ΕΑΦ στη Διαθλαστική Χειρουργική. Ο Sakata και οι συνεργάτες<sup>114</sup> μελέτησαν την επίδραση της Φωτοδιαθλαστικής Κερατεκτομής (Photorefractive Keratectomy – PRK) στην ΕΑΦ και τις εκτροπές ανώτερης τάξης και κατέληξαν στο ότι καθώς αυξάνονται οι εκτροπές ανώτερης τάξης μειώνεται η ΕΑΦ μετά από την επέμβαση. Η μελέτη της ΕΑΦ χρησιμοποιήθηκε και από το Nakano και τους συνεργάτες<sup>115</sup> για την αξιολόγηση της χρήσης μιτομυκίνης C στην Laser Epithelial Keratomileusis (LASEK). Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η βελτίωση της ΕΑΦ μετά από την επέμβαση είναι ένας από τους παράγοντες που επιβεβαιώνουν την ασφάλεια της τεχνικής και την αποτελεσματικότητά της για την πρόληψη του “haze”. Ο Yu και οι συνεργάτες<sup>116</sup> χρησιμοποίησαν την ΕΑΦ για την αξιολόγηση τριών διαφορετικού τύπου ενδοφακών για την αντιμετώπιση της υψηλής μυωπίας. Ο Zhang και οι συνεργάτες<sup>117</sup> συνέκριναν τα αποτελέσματα στην όραση μετά από συμβατική Laser in situ Keratomileusis (LASIK) και wavefront-guided LASIK. Στα στοιχεία αξιολόγησης συμπεριέλαβαν την ΕΑΦ μελετώντας 5 χωρικές συχνότητες πριν και μετά τις επεμβάσεις. Ο Wang και οι συνεργάτες<sup>118</sup> χρησιμοποίησαν την ΕΑΦ για την αξιολόγηση μιας νέας τεχνικής στην epi-LASIK.

Σε αναφορά της Αμερικανικής Ακαδημίας Οφθαλμολογίας το 2008 βρέθηκε βελτιωμένη ΕΑΦ, μετά από διαθλαστική επέμβαση για τη διόρθωση μυωπίας και αστιγματισμού, χρησιμοποιώντας τη wavefront-guided σε σχέση με τη συμβατική LASIK.<sup>119</sup> Η ΕΑΦ επίσης βελτιώνεται μετά από τοπογραφικά οδηγούμενη διόρθωση προηγούμενης έκκεντρης LASIK.<sup>120</sup> Ο Dougherty και οι συνεργάτες<sup>121</sup> χρησιμοποίησαν τη μελέτη της ΕΑΦ στην εκτίμηση της τοπογραφικά οδηγούμενης LASIK με ασφαιρική περιοχή. Ο Murray και οι συνεργάτες<sup>122</sup> μελέτησαν την ΕΑΦ σε άτομα που είχαν υποβληθεί σε επέμβαση διαθλαστικής χειρουργικής, χρησιμοποι-

ώντας σχέδια με διαφορετικούς προσανατολισμούς. Κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι όταν οι τιμές του root-mean-square σφάλματος είναι ασυνήθιστα υψηλές, όπως συμβαίνει στη διαθλαστική χειρουργική, είναι σκόπιμο η ΕΑΦ να μετράται με περισσότερους από έναν προσανατολισμούς.

## ΕΑΦ ΚΑΙ ΆΛΛΕΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΤΟΥ ΟΦΘΑΛΜΟΥ

Παθολογικές καταστάσεις του κερατοειδή αλλά και ο αρχόμενος καταρράκτης συχνά προκαλούν μεταβολή της διοπτρικής ισχύος του οφθαλμού και διάχυση του φωτός. Στην καμπύλη της ΕΑΦ η διαθλαστική μεταβολή συνδυάζεται με έκπτωση της ΕΑΦ στις υψηλές χωρικές συχνότητες, ενώ η διάχυση του φωτός με έκπτωση της ΕΑΦ σε όλες τις χωρικές συχνότητες.<sup>123</sup>

Διάφοροι ερευνητές μελέτησαν την καμπύλη της ΕΑΦ σε διαβητικούς ασθενείς.<sup>124,125</sup> Σε πολλούς από τους ασθενείς η ΕΑΦ παρουσίασε έκπτωση σε όλες τις χωρικές συχνότητες ανεξάρτητα από την παρουσία ή μη στοιχείων αμφιβληστροειδοπάθειας υποστρώματος.<sup>126,127,128,129</sup> Η ΕΑΦ χρησιμοποιήθηκε και στη μελέτη της μελαγχρωστικής αμφιβληστροειδοπάθειας.<sup>130</sup> Ο Hyvarinen και οι συνεργάτες παρατήρησαν ότι οι μεταβολές στην καμπύλη της ΕΑΦ συμβαδίζουν με τα υποκειμενικά ενοχλήματα στην όραση των ασθενών με μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια.<sup>131</sup>

Σε πρόσφατη έρευνα από τον Kappel και τους συνεργάτες (2009), παρατηρήθηκε ότι στη χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια «δίκην κυνηγετικών χόνδρων» είναι σύνηθες εύρημα η μειωμένη ΕΑΦ, ενώ μπορεί να υπάρχει ακόμα και σε απουσία άλλων συμπτωμάτων από την όραση. Οι συγγραφείς θεωρούν ότι η ΕΑΦ έχει μεγάλη χρησιμότητα στη μελέτη της νόσου αλλά και στην παρακολούθηση της πορείας των ασθενών.<sup>132</sup> Η ΕΑΦ έχει επίσης χρησιμοποιηθεί στη μελέτη της αμφιβληστροειδοπάθειας της προωρότητας<sup>133</sup>, καθώς και

σε άλλες αμφιβληστροειδοπάθειες.<sup>134,135,136</sup>

Μεγάλη είναι η συμβολή της ΕΑΦ και στην οπτική νευρίτιδα. Πολλοί ασθενείς με προσβολή του οπτικού νεύρου και φυσιολογική οπτική οξύτητα, παρουσιάζουν έκπτωση της ΕΑΦ στις μέσες και χαμηλές χωρικές συχνότητες.<sup>137,138,139</sup> Αλλά μπορεί να συμβεί και το αντίστροφο, δηλαδή έκπτωση της οπτικής οξύτητας με διατήρηση της ΕΑΦ.<sup>140</sup> Μια αποδράμουσα οπτική νευρίτιδα μπορεί να ανιχνευθεί με την ΕΑΦ.<sup>141,142</sup> Επίσης η ΕΑΦ έχει χρησιμοποιηθεί για τη διάγνωση υποκλινικών περιπτώσεων τοξικής προσβολής του οπτικού νεύρου από εθαμβουτόλη.<sup>143</sup>

Ο Marshman και οι συνεργάτες μελέτησαν τις μεταβολές της ΕΑΦ στο σύνδρομο Duane.<sup>144</sup>

## ΕΑΦ ΚΑΙ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΟΥ ΚΕΝΤΡΙΚΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Στους ασθενείς με νόσο Alzheimer παρατηρείται έκπτωση της ΕΑΦ.<sup>145,146,147</sup> Η ΕΑΦ έχει χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση των ασθενών με ενδοκρανιακή υπέρταση.<sup>148</sup> Σύμφωνα με μια άλλη μελέτη σε αυτούς τους ασθενείς βρέθηκε ότι η εξέλιξη των μεταβολών της ΕΑΦ συμβαδίζει με την εξέλιξη του οιδήματος της θηλής του οπτικού νεύρου.<sup>149</sup> Σε ασθενείς με νόσο του Parkinson βρέθηκε χαρακτηριστική έκπτωση της ΕΑΦ που αποδόθηκε στην έλλειψη ντοπαμίνης<sup>10</sup>, ενώ σε άλλη μελέτη παρατηρήθηκε απώλεια της μπλε/κίτρινης ΕΑΦ.<sup>150</sup> Σίγουρα, όμως, από τις πιο σημαντικές εφαρμογές της ΕΑΦ αποτελεί η συμβολή της στη μελέτη της προσβολής του οπτικού νεύρου σε περιπτώσεις σκλήρυνσης κατά πλάκας.<sup>151, 152, 153</sup> Σε ορισμένες περιπτώσεις σκλήρυνσης κατά πλάκας βρέθηκε έκπτωση της ΕΑΦ που εντοπιζόταν μόνο σε ορισμένο προσανατολισμό των ΚΣ.<sup>154,155</sup> Ακόμα, η ΕΑΦ χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη της οπτικής λειτουργίας παιδιών με νευροϊνωμάτωση τύπου 1 και γλοίωμα της οπτικής οδού.<sup>156</sup> Τέλος, η ΕΑΦ έχει χρησιμοποιηθεί και στη μελέτη ασθενών με σχιζοφρένεια.<sup>157</sup>

## ΕΑΦ ΚΑΙ ΟΔΗΓΗΣΗ

Σε έρευνες (2005, 2007, 2008) για την ασφάλεια στην οδήγηση μελετήθηκε, μεταξύ άλλων οπτικών παραμέτρων και η ΕΑΦ των οδηγών.<sup>158,159,160,161</sup> Επίσης η ΕΑΦ έχει χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση επαγγελματιών οδηγών φορτηγών.<sup>162</sup>

## ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Στη μελέτη εξετάστηκαν 330 οφθαλμοί, 165 από μων λευκής φυλής (Caucasian) με ηλικία από 21 έως 65 ετών, μέσος όρος 31,58±9,70 έτη. Τα άτομα αυτά ήταν 83 άνδρες (με ηλικία από 21 έως 59 ετών, μέσος όρος 31,54±9,62 έτη) και 82 γυναίκες (με ηλικία από 21 έως 65 ετών, μέσος όρος 31,61±9,85 έτη).

Δημιουργήθηκαν 11 ομάδες μελέτης:

**Η πρώτη ομάδα (ομάδα δικλοφαινάκης νατριούχου)** περιελάμβανε 30 οφθαλμούς 30 ατόμων (με ηλικία από 21 έως 59 ετών, μέσος όρος 30,83±10,13 έτη) στους οποίους έγινε ενστάλαξη 1 σταγόνες οφθαλμικού κολλυρίου δικλοφαινάκης νατριούχου 0,1%. Τα άτομα αυτά ήταν 15 άνδρες (με ηλικία από 22 έως 59 ετών, μέσος όρος 31,20±10,94 έτη) και 15 γυναίκες (με ηλικία από 21 έως 50 ετών, μέσος όρος 30,47±9,63 έτη).

**Η δεύτερη ομάδα (ομάδα ελέγχου δικλοφαινάκης νατριούχου)** περιελάμβανε τους έτερους 30 οφθαλμούς των 30 ατόμων, στους οποίους δεν έγινε ενστάλαξη του κολλυρίου.

**Η τρίτη ομάδα (ομάδα λατανοπρόστης)** περιελάμβανε 30 οφθαλμούς 30 ατόμων (με ηλικία από 22 έως 65 ετών, μέσος όρος 31,73±10,95 έτη) στους οποίους έγινε ενστάλαξη 1 σταγόνες οφθαλμικού κολλυρίου λατανοπρόστης 0,005%. Τα άτομα αυτά ήταν 15 άνδρες (με ηλικία από 22 έως 55 ετών, μέσος όρος 30,73±9,69 έτη) και 15 γυναίκες (με ηλικία από 22 έως 65 ετών, μέσος όρος 32,73±12,35 έτη).

**Η τέταρτη ομάδα (ομάδα ελέγχου λατανοπρόστης)**

περιελάμβανε τους έτερους 30 οφθαλμούς των 30 ατόμων, στους οποίους **δεν** έγινε ενστάλαξη του κολλυρίου.

**Η πέμπτη ομάδα (ομάδα συνδυασμού δορζολαμίδης υδροχλωρικής και τιμολόλης μηλεϊνικής)** περιελάμβανε 30 οφθαλμούς 30 ατόμων (με ηλικία από 21 έως 52 ετών, μέσος όρος  $32,60 \pm 10,08$  έτη) στους οποίους έγινε ενστάλαξη 1 σταγόνας οφθαλμικού κολλυρίου συνδυασμού δορζολαμίδης υδροχλωρικής 2% και τιμολόλης μηλεϊνικής 0,5%. Τα άτομα αυτά ήταν 15 άνδρες (με ηλικία από 22 έως 50 ετών, μέσος όρος  $33,73 \pm 9,65$  έτη) και 15 γυναίκες (με ηλικία από 21 έως 52 ετών, μέσος όρος  $31,47 \pm 10,70$  έτη).

**Η έκτη ομάδα (ομάδα ελέγχου συνδυασμού δορζολαμίδης υδροχλωρικής και τιμολόλης μηλεϊνικής)** περιελάμβανε τους έτερους 30 οφθαλμούς των 30 ατόμων, στους οποίους **δεν** έγινε ενστάλαξη του κολλυρίου.

**Η έβδομη ομάδα (ομάδα βριμονιδίνης τρυγικής)** περιελάμβανε 30 οφθαλμούς 30 ατόμων (με ηλικία από 21 έως 55 ετών, μέσος όρος  $32,43 \pm 8,86$  έτη) στους οποίους έγινε ενστάλαξη 1 σταγόνας οφθαλμικού κολλυρίου βριμονιδίνης τρυγικής 0,2%. Τα άτομα αυτά ήταν 15 άνδρες (με ηλικία από 21 έως 55 ετών, μέσος όρος  $32,40 \pm 10,15$  έτη) και 15 γυναίκες (με ηλικία από 21 έως 48 ετών, μέσος όρος  $32,47 \pm 7,72$  έτη).

**Η όγδοη ομάδα (ομάδα ελέγχου βριμονιδίνης τρυγικής)** περιελάμβανε τους έτερους 30 οφθαλμούς των 30 ατόμων, στους οποίους **δεν** έγινε ενστάλαξη του κολλυρίου.

**Η ένατη ομάδα (ομάδα τεχνητών δακρύων)** περιελάμβανε 30 οφθαλμούς 30 ατόμων (με ηλικία από 22 έως 48 ετών, μέσος όρος  $30,80 \pm 9,34$  έτη) στους οποίους έγινε ενστάλαξη 1 σταγόνας οφθαλμικού κολλυρίου τεχνητών δακρύων. Τα άτομα αυτά ήταν 15 άνδρες (με ηλικία από 22 έως 43 ετών, μέσος όρος  $30,07 \pm 8,60$  έτη) και 15 γυναίκες (με ηλικία από 22 έως 48 ετών, μέσος όρος  $31,53 \pm 10,28$  έτη).

**Η δέκατη ομάδα (ομάδα ελέγχου τεχνητών δακρύων)** περιελάμβανε τους έτερους 30 οφθαλμούς των 30 ατόμων, στους οποίους **δεν** έγινε ενστάλαξη του κολλυρίου.

Παρά το γεγονός ότι σε κάθε ομάδα υπήρχε ομάδα ελέγχου που περιελάμβανε τους έτερους οφθαλμούς των ατόμων (αυτούς στους οποίους δεν έγινε ενστάλαξη κολλυρίου), δημιουργήσαμε και μια επιπλέον **ομάδα γενικού ελέγχου** για ασφαλέστερη σύγκριση των αποτελεσμάτων. Η ομάδα αυτή περιελάμβανε 30 οφθαλμούς 15 ατόμων (με ηλικία από 21 έως 52 ετών, μέσος όρος  $30,53 \pm 8,98$  έτη) στους οποίους **δεν** έγινε ενστάλαξη κανενός οφθαλμικού κολλυρίου. Τα άτομα αυτά ήταν 8 άνδρες (με ηλικία από 21 έως 52 ετών, μέσος όρος  $30,75 \pm 9,91$  έτη) και 7 γυναίκες (με ηλικία από 23 έως 42 ετών, μέσος όρος  $30,29 \pm 8,58$  έτη).

Τα βήματα τα οποία πραγματοποιήθηκαν για την εκπλήρωση της παρούσας μελέτης ήταν τα εξής:

Κάθε άτομο είχε την ενημέρωση ότι θα γινόταν εξέταση της ΕΑΦ στους δύο οφθαλμούς (**χρονικό σημείο 0**) και στη συνέχεια θα ακολουθούσε ενστάλαξη οφθαλμικού κολλυρίου στον έναν οφθαλμό. Μετά από την πάροδο 20 λεπτών (**χρονικό σημείο 20**) και 40 λεπτών (**χρονικό σημείο 40**) από την ενστάλαξη του κολλυρίου θα γινόταν νέα αξιολόγηση της ΕΑΦ σε αμφοτέρους τους οφθαλμούς.

Μετά από αυτήν την αρχική ενημέρωση ακολουθήθηκε η παρακάτω εξεταστική διαδικασία:

- Λήψη λεπτομερούς ατομικού και οικογενειακού ιστορικού (συστηματικών και οφθαλμικών νόσων)
- Λήψη οπτικής οξύτητας
- Εξέταση στη σχισμοειδή λυχνία των προσθίων μορίων και εξαρτημάτων
  - βλεφάρων
  - επιπεφυκώτων
  - κερatoειδούς
  - προσθίου θαλάμου
  - ίριδας
  - κόρης
  - φακού
- Βυθοσκόπηση αμφιβληστροειδούς
  - θηλής

- ωχράς
- αγγείων

Δεν πραγματοποιήθηκε τονομέτρηση για να μην επηρεαστεί η διαύγεια του κερατοειδή, κάτι που θα μπορούσε να επιδράσει στην ΕΑΦ.

Η εξέταση της ΕΑΦ γινόταν σε ειδικό χώρο με μεσοπικές συνθήκες φωτισμού.

Η συσκευή καθορισμού της ΕΑΦ που χρησιμοποιήθηκε ήταν η Mentor B-VAT® II-SG, MODEL 22-4819, MENTOR O&O INC. NORWELL, MA 02061 USA – ELECTROHOME LTD. CANADA. Πιο συγκεκριμένα χρησιμοποιήθηκαν ΚΣ με κάθετες εναλλασσόμενες φωτεινές και λιγότερο φωτεινές (σκοτεινές) ζώνες, παρουσιάζοντας **ημιτονοειδή διαμόρφωση στη μεταβολή της φωτεινότητάς τους**. (Εικόνα 2) Ο εξεταστής σε αυτή τη συσκευή μπορεί να ρυθμίσει τον προσανατολισμό του σχεδίου, τη χωρική συχνότητα και την ΑΦ.

Η πρώτη αξιολόγηση της ΕΑΦ γινόταν πριν από την ενστάλαξη του κολλυρίου. Ο εξεταζόμενος έπρεπε να απαντήσει για τον προσανατολισμό του συγκεκριμένου σχεδίου σύμφωνα με την τεχνική της **επιβεβλημένης επιλογής**.

Δηλαδή σε κάθε αλλαγή του προσανατολισμού του σχεδίου που πραγματοποιούσε ο εξεταστής (με ειδικό κομβίο χειρισμού), ο εξεταζόμενος θα έπρεπε να προσδιορίσει τον προσανατολισμό του σχεδίου (των κάθετων ζωνών) ανάμεσα στις τρεις διαφορετικές θέσεις (αριστερά-πλάγια, κάθετη, δεξιά-πλάγια), έστω και αν δεν ήταν απόλυτα σίγουρος ότι μπορούσε να απαντήσει. Εφόσον σε τέσσερις διαδοχικές αλλαγές του προσανατολισμού του σχεδίου ο ασθενής απαντούσε σωστά τουλάχιστον στις τρεις, ο εξεταστής θεωρούσε ότι αυτή η τιμή ΑΦ ήταν αντιληπτή και προχωρούσε στη μείωση της τιμής της ΑΦ.

Καθώς η τιμή της ΑΦ μειωνόταν συνεχώς ο εξεταζόμενος έφτανε στο σημείο που δεν μπορούσε να απαντήσει σωστά για τον προσανατολισμό του σχεδίου. Αυτή η τιμή της ΑΦ λαμβανόταν ως η πρώτη υποουδική τιμή ενώ η αμέσως προηγούμενη είναι η τιμή της ΑΦ που

αποτελεί τον ουδό του εξεταζόμενου για τη συγκεκριμένη χωρική συχνότητα. Το αντίστροφο αυτής της τιμής είναι η ΕΑΦ για τη συγκεκριμένη χωρική συχνότητα.

Η εξέταση συνεχιζόταν για τις υπόλοιπες χωρικές συχνότητες ενώ στη συνέχεια γινόταν αντίστοιχη μελέτη στον έτερο οφθαλμό.

Οι χωρικές συχνότητες οι οποίες εξετάστηκαν ήταν 1,5 c/d, 3 c/d, 4,6 c/d, 6 c/d, 8,5 c/d, 12 c/d και 20 c/d (τιμές παρόμοιες με αυτές στη διεθνή βιβλιογραφία).

Μετά από την ολοκλήρωση αυτής της διαδικασίας (**σημείο 0**) ακολουθούσε η ενστάλαξη οφθαλμικού κολλυρίου στον έναν οφθαλμό του εξεταζόμενου. Ο εξεταστής και ο εξεταζόμενος παρέμεναν στο χώρο πραγματοποίησης της εξέτασης και μετά από 20 λεπτά (**σημείο 20**) επαναλαμβανόταν η εξέταση. Σαράντα λεπτά (**σημείο 40**) από την ενστάλαξη του οφθαλμικού κολλυρίου επαναλαμβανόταν η εξέταση για μια ακόμη φορά.

Οι τρεις καμπύλες που προέκυψαν για τον κάθε οφθαλμό κάθε ασθενή αξιολογήθηκαν συγκριτικά.

## ΣΥΝΟΠΤΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

- Τέσσερα από τα 30 άτομα στα οποία έγινε ενστάλαξη 1 σταγόνας οφθαλμικού κολλυρίου **δικλοφαινάκης νατριούχου 0,1%** παρουσίασαν παροδική θόλωση της όρασης σχετιζόμενη με μείωση της ΕΑΦ ειδικά στις χαμηλές συχνότητες (1,5 c/d & 3 c/d). Η ΕΑΦ επανήλθε στα προ της ενστάλαξης επίπεδα, στα 40 λεπτά.

- Ένα από τα 30 άτομα στα οποία έγινε ενστάλαξη 1 σταγόνας οφθαλμικού κολλυρίου **λατανοπρόστης 0,005%** παρουσίασε μείωση της ΕΑΦ στις χαμηλές συχνότητες (1,5 c/d & 3 c/d) που διήρκησε επίσης περίπου 40 λεπτά.

- Δύο από τα 30 άτομα στα οποία έγινε ενστάλαξη 1 σταγόνας οφθαλμικού **κολλυρίου συνδυασμού δοξζολαμίδης υδροχλωρικής 2% και τιμολόλης μηλεϊνικής**



**0,5%** παρουσίασαν μείωση της ΕΑΦ στις χαμηλές συχνότητες (1,5 c/d & 3 c/d) που αποκαταστάθηκε περίπου σε 40 λεπτά.

Σε όλες τις παραπάνω περιπτώσεις η καλύτερα διορθωμένη οπτική οξύτητα δεν επηρεάστηκε.

- Τέσσερα από τα 30 άτομα στα όποια έγινε ενστάλαξη 1 σταγόνας οφθαλμικού κολλυρίου **βριμονιδίνης τρυγικής 0,2%** παρουσίασαν κάμψη σε υψηλές χωρικές συχνότητες (20c/d) με παράλληλη μικρή κάμψη της καλύτερα διορθωμένης οπτικής οξύτητας που και πάλι όμως ήταν παροδική. Στην επανάληψη της εξέτασης σε 40 λεπτά υπήρχε σημαντική βελτίωση.

- Τέσσερα από τα 30 άτομα στα όποια έγινε ενστάλαξη **τεχνητών δακρύων** είχαν βελτίωση της ΕΑΦ στις μεσαίες και υψηλές συχνότητες.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η πρώτη βιβλιογραφική αναφορά για τη μέτρηση της ΕΑΦ μετά από ενστάλαξη οφθαλμικών σταγόνων έγινε από τους Kay και Morrison το 1987, με συνέχεια από τους ίδιους συγγραφείς το 1988. Οι συγγραφείς στην πρώτη τους εργασία μελέτησαν την επίδραση της διαμέτρου της κόρης και της προσαρμογής, στην ΕΑΦ φυσιολογικών και ατροπινισμένων οφθαλμών. Η παράλυση της προσαρμογής (από +1 έως +4 διοπτρίες) προκάλεσε μεγάλη μείωση της ΕΑΦ στις μεσαίες και υψηλές χωρικές συχνότητες (απώλεια 51% της ΕΑΦ ανά διοπτρία στις χωρικές συχνότητες 3-38 c/d και 19% στις χωρικές συχνότητες <3 c/d). Για τη διάμετρο της κόρης δεν βρέθηκε να επηρεάζει την ΕΑΦ, εκτός από τις κόρες 2 χιλιοστών όπου εμφανίστηκε σημαντική μείωση της ΕΑΦ στις χωρικές συχνότητες 0,5 και 1 c/d.<sup>163</sup>

Οι συγγραφείς στη δεύτερη τους εργασία μελέτησαν την επίδραση οφθαλμικών σταγόνων φυσοστιγμίνης θειικής 0,25% στην οπτική λειτουργία φυσιολογικών ατόμων. Στα άτομα παρατηρήθηκε έντονη μύση, παροδική διαταραχή του εγγύς σημείου και αύξηση του

εύρους προσαρμογής με αιχμή στα 30 λεπτά και επαναφορά στα 90 λεπτά. Η ΕΑΦ στις χωρικές συχνότητες 3-30 c/d μειώθηκε παροδικά ακολουθώντας την πορεία της αύξησης της προσαρμογής.<sup>164</sup>

Στην τρίτη τους εργασία μελέτησαν την αποτελεσματικότητα των οφθαλμικών σταγόνων ατροπίνης ή της ενδομυϊκής ατροπίνης για την αντιμετώπιση της επίδρασης της φυσοστιγμίνης στην οπτική λειτουργία. Μια ενδομυϊκή ένεση 2 mg ατροπίνης θειικής έγινε 8 ή 120 λεπτά πριν από την ενστάλαξη του οφθαλμικού κολλυρίου φυσοστιγμίνης θειικής 0,25%. Η ένεση δεν απέτρεψε την παροδική μείωση της ΕΑΦ από τη φυσοστιγμίνη. Αντίθετα, οι οφθαλμικές σταγόνες ομοατροπίνης υδροβρωμικής 2% ανταγωνίστηκαν αποτελεσματικά την επίδραση της φυσοστιγμίνης.<sup>165</sup>

Ο Zulauf το 1990 μελέτησε τη βραχυπρόθεσμη (2 ώρες) επίδραση της ενστάλαξης των οφθαλμικών κολλυρίων πινδολόλης 1% και τιμολόλης 0,5% στην ΕΑΦ φυσιολογικών ατόμων. Η ΕΑΦ βρέθηκε συγκριτικά χαμηλότερη στην ομάδα της τιμολόλης, υψηλότερη στην ομάδα της πινδολόλης και ακόμα υψηλότερη στην ομάδα ελέγχου.<sup>166</sup>

Τα επόμενα χρόνια δεν υπήρξαν πολλές αναφορές στη διεθνή βιβλιογραφία για την αξιολόγηση της ΕΑΦ αμέσως μετά από την ενστάλαξη οφθαλμικών κολλυρίων. Οι περισσότεροι ερευνητές επικεντρώθηκαν στην αξιολόγηση της ΕΑΦ μετά από μεσοπρόθεσμη ή μακροπρόθεσμη χρήση. Άλλωστε, επειδή 3 από τα κολλύρια τα οποία έχουμε συμπεριλάβει στη μελέτη μας είναι αντιγλαυκωματικά, υπάρχουν αναφορές γι' αυτά τα κολλύρια με βελτίωση της ΕΑΦ μετά από μακροχρόνια χρήση, ημέρες έως μήνες, λόγω του θεραπευτικού τους αποτελέσματος στην αρχική νόσο.

Με το συμπέρασμα ότι η αξιολόγηση της ΕΑΦ αμέσως μετά από την ενστάλαξη οφθαλμικών κολλυρίων δεν έχει μελετηθεί επαρκώς συμφωνούν και ο Hiraoka και οι συνεργάτες σε πρόσφατη έρευνα (Δεκέμβριος 2009), όπου μελέτησαν την επίδραση στην ΕΑΦ τριών αντιγλαυκωματικών κολλυρίων: τιμολόλης μηλεϊνικής

(ion-activated gel), τιμολόλης μηλεϊνικής (thermosetting gel) και βρινζολαμίδης. Η ΕΑΦ αξιολογήθηκε πριν και 2, 5, 10 και 15 λεπτά μετά από την ενστάλαξη των κολλυρίων σε φυσιολογικά άτομα. Υπήρχε στατιστικά σημαντική μείωση της ΕΑΦ για 5 έως 10 λεπτά μετά την εφαρμογή της τιμολόλης, ανάλογα με τη μορφή του σκευάσματος.<sup>167</sup>

Σχετικά με τις οφθαλμικές σταγόνες δικλοφαινάκης νατριούχου ο Rossetti και οι συνεργάτες (1996) μελέτησαν την αποτελεσματικότητα του κολλυρίου στη μείωση της φλεγμονής και την προφύλαξη από κυστοειδές οίδημα της ωχράς μετά από εγχείρηση καταρράκτη. Ένα μήνα μετεγχειρητικά, η ομάδα της δικλοφαινάκης παρουσίασε σαφώς βελτιωμένη ΕΑΦ στη χωρική συχνότητα των 10,5 c/d συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου, ενώ δεν παρουσίασαν καμία διαφορά μεταξύ τους στην οπτική οξύτητα.<sup>168</sup>

Στο δικό μας υλικό η επίδραση της δικλοφαινάκης μελετήθηκε στο αμέσως μετά την ενστάλαξη χρονικό διάστημα.

Σχετικά με τις οφθαλμικές σταγόνες λατανοπρόστης ο Evans και οι συνεργάτες (2008) μελέτησαν την επίδραση του κολλυρίου στη σταθεροποίηση της οπτικής λειτουργίας σε ασθενείς με πρωτοπαθές γλαύκωμα ανοιχτής γωνίας. Η ΕΑΦ αξιολογήθηκε στις χωρικές συχνότητες 3, 6, 12 και 18 c/d. Παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς που έλαβαν 3 μήνες λατανοπρόστη (μετά από λήψη τιμολόλης για 3 μήνες) παρουσίασαν βελτίωση της ΕΑΦ στη χωρική συχνότητα 3 c/d. Αντίθετα οι ασθενείς που έλαβαν 3 μήνες τιμολόλη (μετά από λήψη λατανοπρόστης για 3 μήνες) παρουσίασαν σημαντική μείωση της ΕΑΦ στις χωρικές συχνότητες 3 και 18 c/d. Αυτές οι μεταβολές της ΕΑΦ ήταν ανεξάρτητες από τις μεταβολές στην ενδοφθάλμια πίεση (ΕΟΠ), εφόσον δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στην ΕΟΠ ανάμεσα στις δύο ομάδες μετά το πέρας της θεραπείας.<sup>108</sup>

Ο Siesky και οι συνεργάτες (2006) μελέτησαν την επίδραση του σταθερού συνδυασμού λατανοπρόστης και

τιμολόλης έναντι του συνδυασμού δορζολαμίδης και τιμολόλης, στην οπτική λειτουργία και την αιμοδυναμική του οφθαλμού ασθενών με πρωτοπαθές γλαύκωμα ανοιχτής γωνίας. Παρατήρησαν ότι δεν υπήρχαν συγκριτικές διαφορές στην ΕΑΦ ανάμεσα σε αυτές τις δύο ομάδες.<sup>169</sup>

Σχετικά με τις οφθαλμικές σταγόνες τιμολόλης μηλεϊνικής και δορζολαμίδης υδροχλωρικής υπάρχουν αρκετές βιβλιογραφικές αναφορές με βελτίωση της ΕΑΦ μετά από τη χρήση τους λόγω της θεραπευτικής επίδρασης των σταγόνων αυτών στο γλαύκωμα.

Ο Prata και οι συνεργάτες (2009) μελέτησαν την οπτική λειτουργία ασθενών ύστερα από τη χρήση τριών διαφορετικών αντιγλαυκωματικών κολλυρίων (τιμολόλης μηλεϊνικής 0,5%, βριμονιδίνης τρυγικής 0,2%, τραβοπρόστης 0,004%). Μεταξύ των υπόλοιπων οπτικών παραμέτρων μελέτησαν και την ΕΑΦ πριν και μετά από θεραπεία 4 εβδομάδων. Στο τέλος της θεραπείας παρατήρησαν ότι υπήρχε μείωση της ΕΟΠ και βελτίωση της ΕΑΦ στις υψηλές συχνότητες (12 c/d και 18 c/d), και στις τρεις ομάδες μελέτης<sup>112</sup>

Ο Siesky και οι συνεργάτες (2008) συμπεριέλαβαν τη μέτρηση της ΕΑΦ στη μελέτη τους για την επίδραση της δορζολαμίδης και της βρινζολαμίδης στον κορεσμό του αμφιβληστροειδή σε οξυγόνο και στη μείωση της μικροκυκλοφορίας σε ασθενείς με πρωτοπαθές γλαύκωμα ανοιχτής γωνίας. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με δορζολαμίδη ή βρινζολαμίδη για 3 μήνες και στη συνέχεια «χιαστί», μετά από περίοδο έκπλυσης (wash out) 4 εβδομάδων με τιμολόλη. Οι ερευνητές παρατήρησαν βελτίωση του κορεσμού σε οξυγόνο με τη χρήση της δορζολαμίδης και της βρινζολαμίδης χωρίς να υπάρχει συγκριτική διαφορά στην ΕΑΦ ανάμεσα στις δύο ομάδες.<sup>170</sup>

Ο Sponsel (2004) μελέτησε την ΕΑΦ σε υγιείς ενήλικες μετά από τη χορήγηση οφθαλμικού κολλυρίου τιμολόλης 0,5% ή βηταξολόλης 0,5%, δις ημερησίως, για 35 ημέρες, καθώς και μετά από περίοδο έκπλυσης 21 ημερών. Τα άτομα τα οποία έλαβαν αγωγή με τιμολό-

λη παρουσίασαν βελτίωση της ΕΑΦ στις 35 ημέρες. Τα άτομα, όμως, τα οποία έλαβαν αγωγή με βηταξολόλη παρουσίασαν σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση της ΕΑΦ. Και στις δύο ομάδες η ΕΑΦ επέστρεψε στα φυσιολογικά επίπεδα μετά από την περίοδο έκπλυσης.<sup>171</sup>

Ο Evans και οι συνεργάτες (1999) μελέτησαν συγκριτικά την αιμοδυναμική του οφθαλμού, σε ασθενείς με πρωτοπαθές γλαύκωμα ανοιχτής γωνίας, μετά από θεραπεία με οφθαλμικό κολλύριο τιμολόλης έναντι οφθαλμικού κολλυρίου βηταξολόλης. Μετά από θεραπεία 4 εβδομάδων για κάθε κολλύριο και περίοδο έκπλυσης 4 εβδομάδων, παρατήρησαν βελτίωση της ΕΑΦ με τη χρήση του κολλυρίου της βηταξολόλης.<sup>172</sup>

Ο Drance (1998) συνέκρινε την επίδραση της θεραπείας με οφθαλμικό κολλύριο τιμολόλης, βηταξολόλης ή πιλοκαρπίνης στην οπτική λειτουργία ασθενών με πρωτοπαθές γλαύκωμα ανοιχτής γωνίας. Σύμφωνα με τις παρατηρήσεις του συγγραφέα, η τιμολόλη παρουσιάζει μεγαλύτερη υποτονική δράση συγκριτικά με τα άλλα δύο κολλύρια, όχι όμως και ευνοϊκότερη επίδραση στην ΕΑΦ των ασθενών.<sup>173</sup>

Οι Pomerance και Evans (1994) μελέτησαν την ΕΑΦ ασθενών με πρωτοπαθές γλαύκωμα ανοιχτής γωνίας, πριν και μετά από θεραπεία με οφθαλμικό κολλύριο β-αποκλειστή. Η ΕΑΦ των ασθενών βελτιώθηκε στατιστικά σημαντικά σε όλες τις χωρικές συχνότητες, μετά τη θεραπεία.<sup>174</sup>

Ο Tytla και οι συνεργάτες (1990) μελέτησαν την χρονική ΕΑΦ σε 26 ασθενείς με οφθαλμική υπερτονία και σε 22 ασθενείς με πρωτοπαθές γλαύκωμα ανοιχτής γωνίας, πριν και μετά από θεραπεία με οφθαλμικό κολλύριο τιμολόλης. Όλοι οι γλαυκωματικοί ασθενείς παρουσίαζαν μειωμένη ΕΑΦ σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (άτομα με φυσιολογική ΕΟΠ), η οποία δεν βελτιώθηκε παρόλη την αντιγλαυκωματική αγωγή. Τα άτομα με υπερτονία χωρίστηκαν σε 3 υποομάδες οι οποίες μπορεί να αντιστοιχούν σε διαφορετικό βαθμό κινδύνου να αναπτύξουν γλαύκωμα. Στην πρώτη υποομάδα υπήρχε φυσιολογική ΕΑΦ η οποία είχε την τάση να αντιστέκε-

ται στην υψηλή ΕΟΠ. Στη δεύτερη υποομάδα παρουσιάστηκε αρχικά μείωση της ΕΑΦ η οποία όμως επανήλθε στα φυσιολογικά επίπεδα μετά από τη ρύθμιση της ΕΟΠ. Στην τρίτη υποομάδα υπήρχε μειωμένη ΕΑΦ η οποία όμως δεν επανήλθε με τη μείωση της ΕΟΠ. Σύμφωνα με τους συγγραφείς αυτό αντιστοιχεί σε πρώιμες γλαυκωματικές βλάβες.<sup>175</sup>

Ο Arend και οι συνεργάτες (2003) μελέτησαν την ΕΑΦ σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με πρωτοπαθές γλαύκωμα ανοιχτής γωνίας, πριν και μετά από θεραπεία 4 εβδομάδων με τα οφθαλμικά κολλύρια δορζολαμίδης, τιμολόλης και λατανοπρόστης. Η ΕΑΦ μετά από τη θεραπεία βρέθηκε βελτιωμένη στη χωρική συχνότητα 6 c/d για την ομάδα της δορζολαμίδης συγκριτικά με την ομάδα της τιμολόλης.<sup>176</sup>

Ο Harris και οι συνεργάτες (1999) μελέτησαν την επίδραση οφθαλμικών σταγόνων δορζολαμίδης στην ΕΑΦ ατόμων με γλαύκωμα χαμηλής πίεσης, στις 2 και 4 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας. Και στις δύο χρονικές στιγμές, η ΕΑΦ βρέθηκε βελτιωμένη στις χωρικές συχνότητες 3 και 6 c/d.<sup>177</sup>

Ο Sponsel και οι συνεργάτες (1997) μελέτησαν την επίδραση οφθαλμικών σταγόνων δορζολαμίδης υδροχλωρικής 2% στην ΕΑΦ φυσιολογικών ατόμων σε συνθήκες φυσιολογικής αναπνοής, εισπνοής διοξειδίου του άνθρακα και υπεραερισμού. Μετά από 4 ημέρες θεραπείας, 3 φορές ημερησίως, παρατηρήθηκε ότι σε κατάσταση υπεραερισμού μειώθηκε στατιστικά σημαντικά η ΕΑΦ της ομάδας ελέγχου στη χωρική συχνότητα των 4 c/d, ενώ σε κατάσταση υποκαπνίας στη χωρική συχνότητα του 1 c/d. Αντίθετα στην ομάδα που έλαβε την αγωγή με δορζολαμίδα η ΕΑΦ παρέμεινε σταθερή.<sup>178</sup>

Σχετικά με τις οφθαλμικές σταγόνες βριμονιδίνης ο Evans και οι συνεργάτες (2003) μελέτησαν την επίδραση του κολλυρίου στην ΕΑΦ νεοδιαγνωσθέντων ασθενών με πρωτοπαθές γλαύκωμα ανοιχτής γωνίας. Μετά από θεραπεία 3 μηνών βρέθηκε βελτίωση της ΕΑΦ στις χωρικές συχνότητες 6 και 12 c/d στους δεξιούς οφθαλμούς, 3 και 12 c/d στους αριστερούς οφθαλμούς. Στην ομάδα

ελέγχου που χρησιμοποιήθηκε τιμολόγη παρατηρήθηκε μείωση της ΕΑΦ στη χωρική συχνότητα 18 c/d στους δεξιούς οφθαλμούς, ενώ η πτώση της ΕΟΠ ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες.<sup>179</sup>

Ο Sponsel και οι συνεργάτες (2002) μελέτησαν την επίδραση που μπορεί να έχει σε γλαυκωματικούς ασθενείς ή ασθενείς με υπερτονία η θεραπευτική αγωγή με κολλύριο βριμονιδίνης 0,2% (δισ ημερησίως) ή λατανοπρόστης 0,005% (το πρωί), με παράλληλη χορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων από το στόμα. Οι ασθενείς έλαβαν αντιγλαυκωματική αγωγή την πρώτη εβδομάδα στον έναν οφθαλμό, τη δεύτερη εβδομάδα και στους δύο οφθαλμούς, ενώ την τρίτη και τέταρτη εβδομάδα έλαβαν επιπλέον αγωγή από το στόμα (ινδομεθακίνη 25 mg, 4 φορές ημερησίως). Οι οπτικές λειτουργίες αξιολογήθηκαν πριν και σε 1, 2 και 4 εβδομάδες. Η ΕΑΦ παρέμεινε σταθερή ή βελτιωμένη στη διάρκεια της θεραπείας με τα οφθαλμικά κολλύρια, ενώ η προσθήκη της ινδομεθακίνης δεν είχε καμία σημαντική επίδραση.<sup>180</sup>

Ο McCarty και οι συνεργάτες (2003) μελέτησαν την πιθανή νευροπροστατευτική δράση των οφθαλμικών σταγόνων βριμονιδίνης στη LASIK. Η ενστάλαξη των σταγόνων έγινε 3 φορές ημερησίως, για 3 ημέρες πριν από την επέμβαση και για 3 εβδομάδες μετά την επέμβαση, καθώς και άπαξ στο τέλος της επέμβασης. Οι ασθενείς αξιολογήθηκαν προεγχειρητικά και 1 ημέρα, 1 και 3 μήνες μετά την επέμβαση. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μεταβολή της ΕΑΦ ανάμεσα στους οφθαλμούς που έγινε ενστάλαξη βριμονιδίνης και στους οφθαλμούς ελέγχου (τους έτερους οφθαλμούς των ιδίων ατόμων).<sup>181</sup>

Ο Edwards και οι συνεργάτες (2008) μελέτησαν την επίδραση οφθαλμικών σταγόνων βριμονιδίνης τρυγικής 0,15% σε 6 ασθενείς με προβλήματα νυχτερινής όρασης μετά από διαθλαστική επέμβαση. Η ΕΑΦ των ατόμων βελτιώθηκε 1 ώρα μετά την ενστάλαξη. Στον 1 μήνα μετά από την θεραπεία η ΕΑΦ παρέμεινε βελτιωμένη σε μεσοπικές συνθήκες φωτισμού.<sup>182</sup>

Δεδομένου ότι η μελέτη αυτή αφορούσε μόνον 6 ασθενείς και μάλιστα μετά από επέμβαση LASIK την καθιστά διαφορετική από το δικό μας δείγμα που αποτελείται από 30 φυσιολογικά άτομα. Άλλωστε στις οδηγίες του φαρμάκου περιλαμβάνεται και η θόλωση της όρασης που στο δείγμα μας ήταν ανιχνεύσιμη σε κάποιο ποσοστό ατόμων (4 στα 30), ήταν όμως παροδική.

Ο Merin και οι συνεργάτες (2008) μελέτησαν τα πιθανά ευεργετικά αποτελέσματα της θεραπείας με οφθαλμικές σταγόνες βριμονιδίνης τρυγικής 0,2% (δισ ημερησίως) στην οπτική λειτουργία ατόμων με δυστροφίες αμφιβληστροειδή. Συνολικά η θεραπεία δόθηκε για 18-36 μήνες και οι μετρήσεις των οπτικών λειτουργιών γινόταν ανά 6-8 μήνες. Δεν παρατηρήθηκαν μεταβολές στην ΕΑΦ ανάμεσα στους οφθαλμούς που έλαβαν τη θεραπεία και στους οφθαλμούς ελέγχου (οι έτεροι οφθαλμοί των ιδίων ατόμων).<sup>183</sup>

Συμπερασματικά σε σχέση με τα αντιγλαυκωματικά κολλύρια (λατανοπρόστης, τιμολόλης, δορζολαμίδης, βριμονιδίνης) που είναι τα συνηθέστερα και χρησιμοποιούνται ευρέως σήμερα, υπάρχουν ποικίλες αναφορές στη βιβλιογραφία που όμως προκαλούν σε κάποιο βαθμό σύγχυση δεδομένου ότι οι μεταβολές της ΕΑΦ σε άλλες από αυτές σχετίζονται με βελτίωση της οπτικής οξύτητας, που και αυτό συναρτάται με την κατάσταση των οπτικών νεύρων του κάθε συγκεκριμένου ασθενή, και σε άλλες αναφέρονται αποτελέσματα ανεξάρτητα από τις διακυμάνσεις της ΕΟΠ. Στη συντριπτική πλειοψηφία των μελετών η ΕΑΦ αξιολογήθηκε ημέρες, εβδομάδες ή μήνες μετά από την έναρξη της ενστάλαξης των οφθαλμικών σταγόνων. Στη δική μας μελέτη σκοπός ήταν να εξάγουμε ένα ξεκάθαρο συμπέρασμα για τη συμπεριφορά της ΕΑΦ αμέσως μετά από την ενστάλαξη κάθε κολλυρίου ξεχωριστά και αυτά τα αποτελέσματα παραθέτουμε, ώστε οι ασθενείς να έχουν μια σαφή συσχέτιση της ενστάλαξης κάθε συγκεκριμένης σταγόνας με την οπτική διαταραχή που ενδεχομένως βιώνουν στα επόμενα λεπτά μετά την ενστάλαξη. Αυτό θα τους βοηθήσει να λάβουν τα μέτρα τους

εφόσον βιώνουν τέτοια φαινόμενα που θα μπορούσαν να επηρεάσουν άμεσα τις δραστηριότητες τους σε αυτό το διάστημα μετά την ενστάλαξη.

Είναι επίσης γνωστό ότι πολλά άτομα με ξηροφθαλμία παραπονιούνται για θολή όραση. Αυτή η θολή όραση έχει αποδοθεί σε διαταραχή του δακρυϊκού φιλμ. Σχετικά με τις οφθαλμικές σταγόνες τεχνητών δακρύων υπάρχουν πολλές βιβλιογραφικές αναφορές.

Ο Akin και οι συνεργάτες (2006) μελέτησαν την επίδραση που έχει η ενστάλαξη τεχνητών δακρύων στην ΕΑΦ ατόμων με ξηροφθαλμία. Ο έλεγχος της ΕΑΦ, σε χαμηλές και υψηλές χωρικές συχνότητες, πραγματοποιήθηκε πριν και 5 λεπτά μετά από την ενστάλαξη τεχνητών δακρύων. Στα άτομα με ξηροφθαλμία παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση της ΕΑΦ μετά την ενστάλαξη των σταγόνων τόσο στις υψηλές όσο και στις χαμηλές χωρικές συχνότητες.<sup>184</sup>

Ο Rolando και οι συνεργάτες (1998) μελέτησαν την ΕΑΦ ατόμων με ξηροφθαλμία πριν και μετά την ενστάλαξη τεχνητών δακρύων. Στην πρώτη ομάδα συμπεριελήφθησαν άτομα με ξηροφθαλμία και επιθηλιακές βλάβες, στη δεύτερη ομάδα άτομα με ξηροφθαλμία χωρίς επιθηλιακές βλάβες και η τρίτη ομάδα ήταν η ομάδα ελέγχου (με φυσιολογική δακρυϊκή στοιβάδα). Ο έλεγχος της ΕΑΦ πραγματοποιήθηκε πριν και 15 λεπτά μετά από την ενστάλαξη τεχνητών δακρύων. Πριν από την ενστάλαξη η ΕΑΦ βρέθηκε πολύ μειωμένη στην πρώτη ομάδα σε σχέση με την ομάδα ελέγχου και αρκετά μειωμένη στη δεύτερη ομάδα. Μετά από την ενστάλαξη η χωρική ΕΑΦ βελτιώθηκε σε όλες τις ομάδες.<sup>185</sup>

Ο Rieger (1993) μελέτησε την ΕΑΦ ατόμων με ξηροφθαλμία πριν και μετά την ενστάλαξη τεχνητών δακρύων. Κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ΕΑΦ βελτιώθηκε στατιστικά σημαντικά στα άτομα στα οποία έγινε ενστάλαξη ενώ δεν μεταβλήθηκε στα άτομα στα οποία δεν έγινε ενστάλαξη.<sup>186</sup>

Ο Huang και οι συνεργάτες (2002) μελέτησαν την επίδραση των τεχνητών δακρύων στην ΕΑΦ ατόμων με ξηροφθαλμία. Δημιουργήθηκαν 3 ομάδες μελέτης

(πρώτη ομάδα: άτομα με ξηροφθαλμία και σικτική επιθηλιακή κερατοπάθεια, δεύτερη ομάδα: άτομα με ξηροφθαλμία χωρίς σικτική επιθηλιακή κερατοπάθεια, τρίτη ομάδα: φυσιολογικά άτομα) και η ΕΑΦ αξιολογήθηκε συγκριτικά πριν και 1 λεπτό μετά από την ενστάλαξη τεχνητών δακρύων. Πριν από την ενστάλαξη των σταγόνων, η πρώτη ομάδα είχε σημαντικά χαμηλότερη ΕΑΦ σε σχέση με την τρίτη ομάδα. Μετά την ενστάλαξη, υπήρχε σημαντική βελτίωση της ΕΑΦ στην πρώτη ομάδα, ενώ δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στις άλλες ομάδες.<sup>187</sup>

Αντίθετα αποτελέσματα βρήκαν ο Ridder και οι συνεργάτες σε μια σειρά από εργασίες (2003, 2005, 2009) με τη χρήση χρονικής ΕΑΦ. Μελέτησαν τη βραχυπρόθεσμη (λίγα λεπτά) επίδραση των τεχνητών δακρύων στην οπτική λειτουργία φυσιολογικών ατόμων με γυαλιά, φακούς επαφής και ατόμων με ξηροφθαλμία. Παρατήρησαν μείωση της ΕΑΦ (χρονικής) μετά την ενστάλαξη, ειδικότερα σε άτομα με φακούς επαφής και μετά από τη χρήση σκευασμάτων τεχνητών δακρύων υψηλού ιξώδους.<sup>188-191</sup>

Στην παραπάνω αναφορά τα αποτελέσματα είναι αμφιλεγόμενα δεδομένου ότι σχετίζονται με τη σύγχρονη χρήση φακών επαφής και τη χορήγηση σκευασμάτων υψηλού ιξώδους. Στη δική μας μελέτη εξάγεται το συμπέρασμα ότι η χορήγηση ενός χαμηλού ιξώδους υποκατάστατου των δακρύων μπορεί να βελτιώσει την ΕΑΦ προφανώς σε άτομα με προβλήματα του δακρυϊκού φιλμ.

Υπάρχουν και βιβλιογραφικές αναφορές για άλλα κολλύρια (που δεν περιλαμβάνονται στην παρούσα μελέτη) και τη συσχέτισή τους με την ΕΑΦ.

Οι Morrison και Reilly (1989) μελέτησαν την επίδραση των οφθαλμικών σταγόνων υοσκίνης υδροβρωμικής 0,025% σε φυσιολογικούς οφθαλμούς. Μετά από την ενστάλαξη 3 σταγόνων κολλυρίου ανά 5 λεπτά και την επίτευξη της μυδρίασης, παρατήρησαν ότι η ΕΑΦ στις χωρικές συχνότητες 10 και 20 c/d παρέμεινε αναλλοίωτη, ενώ στις χωρικές συχνότητες 2, 3 και 5 c/d μειώθηκε

παροδικά.<sup>192</sup>

Ο Lee και οι συνεργάτες (2007) μελέτησαν τις μεταβολές στην ΕΑΦ 30 λεπτά μετά από την ενστάλαξη οφθαλμικού κολλυρίου τροπικαμίδης 1% σε φυσιολογικά άτομα. Η ΕΑΦ βρέθηκε μειωμένη στις χωρικές συχνότητες 2, 20, 3, 40, 10, 17 και 25 c/d, ενώ δεν μεταβλήθηκε στις χωρικές συχνότητες 0,33 και 0,66 c/d.<sup>193</sup>

Ο Bradbury και οι συνεργάτες (1991) μελέτησαν τη θεραπευτική δράση οφθαλμικών σταγόνων κυστεαμίνης 0,2% (6 φορές ημερησίως) σε ασθενείς με κυστίνωση. Τρεις από τους πέντε ασθενείς που έλαβαν τη θεραπεία παρουσίασαν βελτίωση στην οπτική οξύτητα και στην ΕΑΦ.<sup>194</sup>

Ο Bonomi και οι συνεργάτες (1992) χρησιμοποίησαν τοπική συμπληρωματική θεραπεία με δαλιπραζόλη 0,5% σε ασθενείς με πρωτοπαθές γλαύκωμα ανοιχτής γωνίας που ήδη ελάμβαναν θεραπεία με τιμολόλη 0,5%. Μετά από θεραπεία 6 μηνών δεν βρέθηκε διαφορά στην ΕΑΦ των ασθενών παρόλη την επιπρόσθετη υποτονική δράση της δαλιπραζόλης.<sup>195</sup>

Ο Ginsburg και οι συνεργάτες (1995) μελέτησαν την επίδραση των σταγόνων φλουρβιπροφένης στην ΕΑΦ ασθενών που υποβλήθηκαν σε χειρουργείο καταρράκτη. Η αγωγή περιελάμβανε ενστάλαξη των σταγόνων 4 φορές ημερησίως, δυο ημέρες προεγχειρητικά και 3 μήνες μετεγχειρητικά. Στα άτομα με μετεγχειρητικό κυστοειδές οίδημα της ωχράς παρατηρήθηκε βελτίωση της ΕΑΦ σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Επίσης, με τη χρήση του κολλυρίου, παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση της ΕΑΦ στη χωρική συχνότητα των 12 c/d σε όλα τα άτομα που συμμετείχαν στη μελέτη ανεξάρτητα αν παρουσίασαν ή όχι μετεγχειρητικό κυστοειδές οίδημα της ωχράς.<sup>196</sup>

Ο Heier και οι συνεργάτες (2000) μελέτησαν τη θεραπευτική επίδραση των οφθαλμικών σταγόνων κετορολάκης 0,5% και πρεδνιζολόνης 1,0% (κάθε μια χωριστά ή σε συνδυασμό) στο κυστοειδές οίδημα της ωχράς μετά από αφαίρεση καταρράκτη. Μετά το πέρας της θεραπείας (υποχώρηση του οιδήματος ή 3μηνη) παρα-

τηρήθηκε βελτίωση της ΕΑΦ των ασθενών που αντιστοιχούσε στη βελτίωση της οπτικής οξύτητας.<sup>197</sup>

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να δοθεί ένα ξεκάθαρο μήνυμα για την άμεση επίδραση που έχει η ενστάλαξη των οφθαλμικών κολλυρίων στην οπτική απόδοση (μέσω της ΕΑΦ) στα άτομα ώστε σε περίπτωση που εμφανίζουν κάποια διαταραχή να προσαρμόσουν το χρόνο της ενστάλαξης ή τις δραστηριότητές τους ανάλογα με τη χρονική διάρκεια της διαταραχής που βιώνουν.

Συμπερασματικά λοιπόν από την παρούσα μελέτη συνάγεται ότι:

1. Άτομα τα οποία αναφέρουν θάμβος όρασης μετά από ενστάλαξη κάποιου οφθαλμικού κολλυρίου είναι πολύ πιθανό να έχουν μια παροδική διαταραχή της ΕΑΦ.
2. Η διαταραχή της ΕΑΦ δεν διαπιστώθηκε στις ίδιες συχνότητες για τα οφθαλμικά κολλύρια που μελετήθηκαν.
3. Η διαταραχή της ΕΑΦ στα κολλύρια που μελετήθηκαν είναι παροδική και διαρκεί από 20 έως 40 λεπτά.
4. Η βελτίωση της ΕΑΦ συνοδεύεται από την υποκειμενική αίσθηση του ατόμου ότι εξαφανίζεται το θάμβος όρασης.
5. Άτομα με συμπτώματα θολής όρασης αμέσως μετά από τη χρήση κάποιου οφθαλμικού κολλυρίου θα μπορούσαν να περιμένουν λίγο χρόνο μέχρι να φύγει η υποκειμενική αίσθηση θάμβους και έτσι να επανέλθει η ΕΑΦ προτού προβούν σε δραστηριότητες που έχουν υψηλές οπτικές απαιτήσεις (π.χ. οδήγηση το σούρουπο ή σε ομίχλη) ή να προσαρμόσουν το χρόνο ενστάλαξης ανάλογα με τις δραστηριότητές τους.

Ειδικότερα από τα κολλύρια που μελετήθηκαν συνάγεται ότι:

- Η δικλοφαινάκη νατριούχος προκάλεσε, σε 4 άτομα από τα 30, παροδική θόλωση της όρασης σχετιζόμενη με μείωση της ΕΑΦ ειδικά στις χαμηλές συχνότητες (1,5 και 3 c/d). Η ΕΑΦ επανήλθε στα προ της ενστάλαξης επίπεδα, στα 40 λεπτά.

- Η λατανοπρόστη προκάλεσε, σε 1 άτομο από τα 30, μείωση της ΕΑΦ στις χαμηλές συχνότητες (1,5 και 3 c/d) που διήρκησε επίσης περίπου 40 λεπτά.

- Ο συνδυασμός δορζολαμίδης υδροχλωρικής και τιμολόλης μηλεϊνικής προκάλεσε, σε 2 άτομα από τα 30, μείωση της ΕΑΦ στις χαμηλές συχνότητες (1,5 και 3 c/d) που αποκαταστάθηκε περίπου σε 40 λεπτά.

Σε όλες τις παραπάνω περιπτώσεις η καλύτερα διορθωμένη οπτική οξύτητα δεν επηρεάστηκε. Κατά συνέπεια στα άτομα που κάνουν χρήση των κολλυρίων αυτών μπορεί να επηρεασθεί η οπτική λειτουργία σε μεσοπικές συνθήκες. Κυρίως οδηγού βαρέων οχημάτων, πιλότοι κλπ. μπορεί να έχουν κάποια παροδική δυσχέρεια στη «λεπτή» οπτική λειτουργία (νύχτα, σούρουπο, ομίχλη, βροχή).

- Η βριμονιδίνη τρυγική προκάλεσε, σε 4 άτομα από τα 30, κάμψη σε υψηλές χωρικές συχνότητες (20 c/d) με παράλληλη μικρή κάμψη της καλύτερα διορθωμένης οπτικής οξύτητας που και πάλι όμως ήταν παροδική. Στην επανάληψη της εξέτασης σε 40 λεπτά υπήρχε σημαντική βελτίωση.

Στα άτομα αυτά δεν επηρεάστηκαν οι χαμηλές χωρικές συχνότητες. Κατά συνέπεια η δυσχέρεια τους έχει σχέση με τις εν γένει δραστηριότητες τους και απαιτείται προσαρμογή ανάλογα με την ένταση της συμπτωματολογίας τους.

- Τα τεχνητά δάκρυα προκάλεσαν, σε 4 άτομα από τα 30, βελτίωση της ΕΑΦ στις μεσαίες και υψηλές συχνότητες.

Άτομα με ξηροφθαλμία μπορούν να βελτιώσουν την οπτική τους απόδοση και άνεση σε κάθε δραστηριότητα (σχεδιαστήριο, υπολογιστή, οδήγηση), ενσταλάζοντας κατά διαστήματα (κρίνοντας από την ένταση των συμπτωμάτων τους) μια σταγόνα τεχνητού δακρύου.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Klein BE, Klein R, Knudtson MD, Lee KE, Danforth LG, Reinke JO, Adler AM. Associations of selected medications and visual function: the Beaver Dam Eye Study. *Br J Ophthalmol* 2003; 87(4):403-408.
2. Klein BE, Moss SE, Klein R, Lee KE, Cruickshanks KJ. Associations of visual function with physical outcomes and limitations 5 years later in an older population: the Beaver Dam eye study. *Ophthalmology* 2003; 110(4):644-650.
3. Εθνικό Συνταγολόγιο/2007. Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων - ΕΟΦ, Αθήνα, 2007. ISBN 978-960-86876-8-4.
4. Jindra LF, Zemon V. Contrast sensitivity testing: a more complete assessment of vision. *J Cataract Refract Surg* 1989; 15(2):141-148.
5. Nordmann JP, Casanova C, Laroche L, Saraux H. Contrast sensitivity is not only an additional complementary test. *J Fr Ophtalmol* 1989; 12(6-7):455-460.
6. Datta S, Foss AJ, Grainge MJ, Gregson RM, Zaman A, Masud T, Osborn F, Harwood RH. The importance of acuity, stereopsis, and contrast sensitivity for health-related quality of life in elderly women with cataracts. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49(1):1-6.
7. Caporossi A, Martone G, Casprini F, Rapisarda L. Prospective randomized study of clinical performance of 3 aspheric and 2 spherical intraocular lenses in 250 eyes. *J Refract Surg* 2007; 23(7):639-648.
8. Dick HB. Recent developments in aspheric intraocular lenses. *Curr Opin Ophthalmol* 2009; 20(1):25-32.
9. Gunenc U, Celik L. Long-term experience with mixing

and matching refractive array and diffractive CeeOn multifocal intraocular lenses. *J Refract Surg* 2008; 24(3):233-242.

10. Hayashi K, Hayashi H. Effect of anterior capsule contraction on visual function after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2007; 33(11):1936-1940.

11. Pardhan S, Gilchrist J. The importance of measuring binocular contrast sensitivity in unilateral cataract. *Eye* 1991; 5(1):31-35.

12. Alfonso JF, Madrid-Costa D, Poo-López A, Montés-Micó R. Visual quality after diffractive intraocular lens implantation in eyes with previous myopic laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2008; 34(11):1848-1854.

13. Alfonso JF, Fernández-Vega L, Señaris A, Montés-Micó R. Prospective study of the Acri.LISA bifocal intraocular lens. *J Cataract Refract Surg* 2007; 33(11):1930-1935.

14. Blaylock JF, Si Z, Aitchison S, Prescott C. Visual function and change in quality of life after bilateral refractive lens exchange with the ReSTOR multifocal intraocular lens. *J Refract Surg* 2008; 24(3):265-273.

15. Jung CS, Bruce B, Newman NJ, Biousse V. Visual function in anterior ischemic optic neuropathy: effect of Vision Restoration Therapy—a pilot study. *J Neurol Sci* 2008; 268(1-2):145-149.

16. Bodis-Wollner I. Visual acuity and contrast sensitivity in patients with cerebral lesions. *Science* 1972; 178(62):769-771.

17. Bodis-Wollner L, Marx MS, Mitra S, Bobak R, Mylin L, Yahr M. Visual dysfunction in Parkinson disease. Loss in spatiotemporal contrast sensitivity. *Brain* 1987; 110:1675-1698.

18. Regan D, Silver R, Murray TJ. Visual acuity and contrast sensitivity in multiple sclerosis. Hidden visual loss. *Brain* 1977; 100:563-579.

19. Nordmann JP, Saraux H, Rouillet E. Contrast sensitivity in multiple sclerosis. A study in 35 patients with and without optic neuritis. *Ophthalmologica* 1987; 195:199-204.

20. Hess RG, Howell ER. The threshold contrast sensitivity

function in strabismic amblyopia. Evidence for a two type classification. *Vision Res* 1977; 17:1049-1055.

21. Nordmann JP, Freeman RD. The effect of visual noise on contrast sensitivity in amblyopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989; 30:303 (ARVO Abstract).

22. Rydberg A, Han Y. Assessment of contrast sensitivity in children aged 3 years 9 months – 6 years with normal vision, visual impairment due to ocular disease and strabismic amblyopia. *Strabismus* 1999; 7(2):79-95.

23. Brown VA, Doran RM, Woodhouse JM. The use of computerized contrast sensitivity, Arden gratings and low contrast letter charts in the assessment of amblyopia. *Ophthalmic Physiol Opt* 1987; 7(1):43-51.

24. Chatzistefanou KI, Theodossiadis GP, Damanakis AG, Ladas ID, Moschos MN, Chimonidou E. Contrast sensitivity in amblyopia: the fellow eye of untreated and successfully treated amblyopes. *JAAPOS* 2005; 9(5):468-474.

25. Chen PL, Chen JT, Fu JJ, Chien KH, Lu DW. A pilot study of anisometric amblyopia improved in adults and children by perceptual learning: an alternative treatment to patching. *Ophthalmic Physiol Opt* 2008; 28(5):422-428.

26. Huang C, Tao L, Zhou Y, Lu ZL. Treated amblyopes remain deficient in spatial vision: a contrast sensitivity and external noise study. *Vision Res* 2007; 47(1):22-34.

27. Skottun BC, Skoyles JR. Dyslexia and rapid visual processing: a commentary. *J Clin Exp Neuropsychol* 2008; 30(6):666-673.

28. Brindley GS. Physiology of the retina and visual pathway. Arnold E. ed., London, 1970.

29. Kuffler SW. Discharge pattern and functional organization of mammalian retina. *J Neurophysiol* 1953; 16:37-68.

30. Barlow HB. Summation and inhibition in the frog retina. *J Physiol* 1953; 119:69-88.

31. Baker DH, Meese TS, Georgeson MA. Binocular interaction: contrast matching and contrast discrimination are predicted by the same model. *Spat Vis* 2007; 20(5):397-413.

32. Gagnon RW, Kline DW. Senescent effects on binocular



- summation for contrast sensitivity and spatial interval acuity. *Curr Eye Res* 2003; 27(5):315-321.
33. Hood AS, Morrison JD. The dependence of binocular contrast sensitivities on binocular single vision in normal and amblyopic human subjects. *J Physiol* 2002; 540(Pt 2):607-622.
34. Silveria LCL, Perry VH. The topography of magnocellular projecting ganglion cells (M ganglion cells) in the primate retina. *Neuroscience* 1991; 40:217-237.
35. Schiller PH, Finlay BL, Vohman SF. Quantitative studies of single cells properties in monkey striate cortex III: Spatial Properties. *J Neurophysiol* 1976; 39:1334-1351.
36. Perry VH, Oehler R, Cowey A. Retinal ganglion cells that project to the dorsal lateral geniculate nucleus in the macaque monkey. *Neuroscience* 1984; 12:1101-1123.
37. Conley M, Fitzpatrick D. Morphology of retinogeniculate axons in the macaque. *Vis Neurosci* 1989; 2:287-296.
38. Michael CR. Retinal afferent arborization patterns, dendritic field orientations, and the segregation of function in the lateral geniculate nucleus of the monkey. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988; 85:4914-4918.
39. Fitzpatrick D, Lund JS, Blasdel GG. Intrinsic connections of macaque striate cortex: afferent and efferent connections of lamina 4C. *J Neurosci* 1985; 5:3329-3349.
40. Derrington AM, Lennie P. Spatial and temporal contrast sensitivities of neurons in lateral geniculate nucleus of macaque. *J Physiol* 1984; 357:219-240.
41. Hicks TP, Lee BB, Vidyasagar TR. The responses of cells in the macaque lateral geniculate nucleus to macaque lateral geniculate nucleus to sinusoidal gratings. *J Physiol* 1983; 337:183-200.
42. Schiller PH, Malpeli JG. Functional specificity of lateral geniculate nucleus laminae of the rhesus monkey. *J Neurophysiol* 1978; 41:788-797.
43. Shapley R, Kaplan E, Soodak R. Spatial summation and contrast sensitivity of X and Y cells in the lateral geniculate nucleus of the macaque. *Nature* 1981; 292:543-545.
44. Gualtieri M, Bandeira M, Hamer RD, Costa MF, Oliveira AG, Moura AL, Sadun F, De Negri AM, Berezovsky A, Salomão SR, Carelli V, Sadun AA, Ventura DF. Psychophysical analysis of contrast processing segregated into magnocellular and parvocellular systems in asymptomatic carriers of 11778 Leber's hereditary optic neuropathy. *Vis Neurosci* 2008; 25(3):469-474.
45. Campbell FW, Robson JG. Application of Fourier analysis to the visibility of gratings. *J Physiol* 1968; 197:551-566.
46. Campbell FW, Cooper GF, Robson JG, Sachs MB. The spatial selectivity of visual cells of the cat and the squirrel monkey. *J Physiol* 1969; 204:120-121.
47. Campbell FW, Maffei L, Piccolino M. The contrast sensitivity of the cat. *J Physiol* 1973; 229:719-731.
48. Campbell FW, Cooper GF. The spatial selectivity of visual cells of the cat. *J Physiol* 1969; 203:223-235.
49. Schiller PH, Logothetis NK, Charles ER. Role of the color-opponent and broadband channels in vision. *Vis Neurosci* 1990; 5:321-346.
50. Banks MS. The development of spatial and temporal contrast sensitivity. *Curr Eye Res* 1982; 2:191-198.
51. Bradley A, Freeman RD. Contrast sensitivity in anisometric amblyopia. *Invent Ophthalmol Vis Sci* 1981; 21:467-476.
52. Bradley A, Freeman RD. Contrast sensitivity in children. *Vision Res* 1982; 22:953-959.
53. Bradley A, Freeman RD. Reply to comments on variability in contrast sensitivity methodology. *Vision Res* 1984; 24:775.
54. Ginsburg AP, Cannon MW. Comments on variability in contrast sensitivity methodology. *Vision Res* 1984; 24:287.
55. Skeel RL, Schutte C, van Voorst W, Nagra A. The relationship between visual contrast sensitivity and neuropsychological performance in a healthy elderly sample. *J Clin Exp Neuropsychol* 2006; 28(5):696-705.
56. Elliott DB. Contrast sensitivity decline with ageing: a neural or optical phenomenon? *Ophthalmic Physiol Opt* 1987; 7(4):415-419.
57. Elliott D, Whitaker D, MacVeigh D. Neural contribution

to spatiotemporal contrast sensitivity decline in healthy ageing eyes. *Vision Res* 1990; 30(4):541-547.

58. Nomura H, Ando F, Niino N, Shimokata H, Miyake Y. Age-related change in contrast sensitivity among Japanese adults. *Jpn J Ophthalmol* 2003; 47(3):299-303.

59. Oen FT, Lim TH, Chung MP. Contrast sensitivity in a large adult population. *Ann Acad Med Singapore* 1994; 23(3):322-326.

60. Meijler AP, Van Den Berg TJ. High contrast sensitivity in babies found using eye movement reflex. *Doc Ophthalmol Proc Series* 1982; 31:229-235.

61. Banks MS, Stephens BR. The contrast sensitivity of human infants to grating differing in duty cycle. *Vision Res* 1982; 22:739-744.

62. Atkinson J, French J, Braddick O. Contrast sensitivity function of preschool children. *Br J Ophthalmol* 1981; 65:525-529.

63. Hyvarinen L. Contrast sensitivity in visually impaired children. *Acta Ophthalmol* 1983; 157:58-62.

64. O'Connor AR, Fielder AR. Visual outcomes and perinatal adversity. *Semin Fetal Neonatal Med* 2007; 12(5):408-414.

65. Medina-Alvarez Tostado L, Díaz-Pérez JM, Durán-Iñiguez F. Visual contrast sensitivity in healthy Mexican population. *Salud Publica Mex* 1995; 37(4):310-315.

66. Dreer LE, McGwin G Jr, Scilley K, Meek GC, Dyer A, Seker D, Owsley C. Development of a nursing home vision-targeted health-related quality of life questionnaire for older adults. *Aging Ment Health* 2007; 11(6):722-733.

67. Ross JE, Clarke DD, Bron AJ. Effects of age on contrast sensitivity function. Uniocular and binocular findings. *Br J Ophthalmol* 1985; 69:51-56.

68. Burton KB, Owsley C, Sloane ME. Aging and neural spatial contrast sensitivity: photopic vision. *Vision Res* 1993; 33(7):939-946.

69. Haegerstrom-Portnoy G, Schneck ME, Brabyn JA. Seeing into old age: vision function beyond acuity. *Optom Vis Sci* 1999; 76(3):141-158.

70. Haegerstrom-Portnoy G. The Glenn A. Fry Award

Lecture 2003: Vision in elders—summary of findings of the SKI study. *Optom Vis Sci* 2005; 82(2):87-93.

71. Jessa Z, Evans B, Thomson D, Rowlands G. Vision screening of older people. *Ophthalmic Physiol Opt* 2007; 27(6):527-546.

72. Owsley C, Sekuler R, Boldt C. Aging and low-contrast vision: face perception. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1981; 21(2):362-365.

73. Owsley C, Sekuler R, Seimsen D. Contrast sensitivity throughout adulthood. *Vision Res* 1983; 23:689-699.

74. Freeman EE, Broman AT, Turano KA, West SK; SEE Project. Motion-detection threshold and measures of balance in older adults: the SEE Project. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49(12):5257-5263.

75. Siesky BA, Harris A, Patel C, Klaas CL, Harris M, McCranor LJ, Lauer J, Kaplan B. Comparison of visual function and ocular hemodynamics between pre- and post-menopausal women. *Eur J Ophthalmol* 2008; 18(2):320-323.

76. Odell NV, Leske DA, Hatt SR, Adams WE, Holmes JM. The effect of Bangerter filters on optotype acuity, Vernier acuity, and contrast sensitivity. *JAAPOS* 2008; 12(6):555-559.

77. Gottlob I, Stangler-Zuschrott E. Effect of levodopa on contrast sensitivity and scotomas in human amblyopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990; 31(4):776-780.

78. Harvey EM, Dobson V, Miller JM, Clifford-Donaldson CE. Changes in visual function following optical treatment of astigmatism-related amblyopia. *Vision Res* 2008; 48(6):773-787.

79. Lew H, Seong GJ, Kim SK, Lee JB, Han SH. Mesopic contrast sensitivity functions in amblyopic children. *Yonsei Med J* 2003; 44(6):995-1000.

80. Lew H, Han SH, Lee JB, Lee ES. Contrast sensitivity function of sound eye after occlusion therapy in the amblyopic children. *Yonsei Med J* 2005; 46(3):368-371.

81. Menon V, Shailesh G, Sharma P, Saxena R. Clinical trial of patching versus atropine penalization for the treatment of anisometric amblyopia in older children. *JAAPOS* 2008; 12(5):493-497.

82. Zhou Y, Huang C, Xu P, Tao L, Qiu Z, Li X, Lu ZL. Perceptual learning improves contrast sensitivity and visual acuity in adults with anisometropic amblyopia. *Vision Res* 2006; 46(5):739-750. Erratum in: *Vision Res* 2007; 47(15):2113. 61
83. Baker DH, Meese TS, Mansouri B, Hess RF. Binocular summation of contrast remains intact in strabismic amblyopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48(11):5332-5338.
84. Lundh BL, Lennerstrand G. Effects of amblyopia therapy on contrast sensitivity reflected in the visuogram. *Acta Ophthalmol* 1983; 61:431-446.
85. Thorn F, Comerford JP. Use of various measures of visual acuity and contrast sensitivity in evaluation of monocular occlusion and active training of three adult amblyopes. *Am J Optom Physiol Opt* 1983; 60:347-351.
86. Abrahamson M, Sjostrand J. Contrast sensitivity and acuity relationship in strabismic and anisometropic amblyopia. *Br J Ophthalmol* 1988; 72:44-49.
87. Lundh BL, Derefeldt G, Nyberg S, Lennerstrand G. Picture simulation of contrast sensitivity in organic and functional amblyopia. *Acta Ophthalmol* 1981; 59:774-783.
88. Tagami Y, Jimura T, Ohnuma T, Isayama Y, Masumi K, Bo H, Yamamoto M. Supraliminal contrast sensitivity function in anisometropic amblyopia. *Acta Soc Ophthalmol Jpn* 1984; 88:222-229.
89. Sjostrand J. Contrast sensitivity in children with strabismic and anisometropic amblyopia, a study of the effect of treatment. *Acta Ophthalmol* 1981; 59:25-34.
90. Campos EC, Prampolini ML, Gulli R. Contrast sensitivity differences between strabismic and anisometropic amblyopia: objective correlate means of visual evoked responses. *Doc Ophthalmol* 1984; 58:45-50.
91. Rogers GL, Bremer DL, Leguire LE. The contrast sensitivity function and childhood amblyopia. *Am J Ophthalmol* 1987; 104:64-68.
92. Auffarth GU, Rabsilber TM, Kohlen T, Holzer MP. Design and optical principles of multifocal lenses. *Ophthalmologie* 2008; 105(6):522-526.
93. Bhattacharjee H, Bhattacharjee K, Medhi J. Visual performance: Comparison of foldable intraocular lenses. *J Cataract Refract Surg* 2006; 32(3):451-455.
94. Hess RV, Woo G. Vision through cataract. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1978; 17:428-436.
95. Mela EK, Koliopoulos JX, Pharmakakis NM, Gartaganis SP. Contrast sensitivity after extracapsular and intracapsular cataract extraction. *Doc Ophthalmol* 1998; 95(2):121-131.
96. Tzelikis PF, Akaishi L, Trindade FC, Boteon JE. Ocular aberrations and contrast sensitivity after cataract surgery with AcrySof IQ intraocular lens implantation. Clinical comparative study. *J Cataract Refract Surg* 2007; 33(11):1918-1924.
97. Tzelikis PF, Akaishi L, Trindade FC, Boteon JE. Spherical aberration and contrast sensitivity in eyes implanted with aspheric and spherical intraocular lenses: a comparative study. *Am J Ophthalmol* 2008; 145(5):827-833.
98. Mester U, Fahle M, Ott G, Kaymak H. Functional vision training after MIOL implantation. *Ophthalmologie* 2008; 105(6):533-537.
99. Mester U, Kaymak H. Comparison of the AcrySof IQ aspheric blue light filter and the AcrySof SA60AT intraocular lenses. *J Refract Surg* 2008; 24(8):817-825.
100. Gatinel D. Presbyopia surgery. *Rev Prat* 2008; 58(10):1049-1054.
101. Gatinel D. Recent advances in cataract surgery. *Rev Prat* 2008; 58(12):1287-1293.
102. Arden GB, Jacobson JJ. A simple test for contrast sensitivity: Preliminary results indicate value in screening for glaucoma. *Invest Ophthalmol* 1978; 17:23-32.
103. Gonella A, De Matiello MLF. Contrast sensitivity in glaucoma: Its relation to the loss of luminosity. *Doc Ophthalmol Proc Series* 1987; 33:423-427.
104. Blanchard DL. Contrast sensitivity: A useful tool in glaucoma. *Glaucoma* 1988; 10:151-153.
105. Douce C, Paycha A, Zenatti C. Correlation entre glaucoma a angle ouvert et sensibilite au contraste. *Ophthalmologie* 1991; 5:470-472.

106. Chung HS, Harris A, Evans DW, Kagemann L, Garzosi HJ, Martin B. Vascular aspects in the pathophysiology of glaucomatous optic neuropathy. *Surv Ophthalmol* 1999; 43 Suppl 1:S43-50.
107. Onal S, Yenice O, Cakir S, Temel A. FACT contrast sensitivity as a diagnostic tool in glaucoma: FACT contrast sensitivity in glaucoma. *Int Ophthalmol* 2008; 28(6):407-412.
108. Evans DW, Bartlett JD, Houde B, Than TP, Shaikh A. Latanoprost-induced stabilization of central visual function in patients with primary open-angle glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther* 2008; 24(2):224-229.
109. Yeom HY, Hong S, Kim SS, Kim CY, Seong GJ. Influence of topical bimatoprost on macular thickness and volume in glaucoma patients with phakic eyes. *Can J Ophthalmol* 2008; 43(5):563-566.
110. Hot A, Dul MW, Swanson WH. Development and evaluation of a contrast sensitivity perimetry test for patients with glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49(7):3049-3057.
111. Black AA, Wood JM, Lovie-Kitchin JE, Newman BM. Visual impairment and postural sway among older adults with glaucoma. *Optom Vis Sci* 2008; 85(6):489-497.
112. Prata TS, Piassi MV, Melo LA Jr. Changes in visual function after intraocular pressure reduction using antiglaucoma medications. *Eye (Lond)* 2009; 23(5):1081-1085.
113. Sun H, Swanson WH, Arvidson B, Dul MW. Assessment of contrast gain signature in inferred magnocellular and parvocellular pathways in patients with glaucoma. *Vision Res* 2008; 48(26):2633-2641.
114. Sakata N, Tokunaga T, Miyata K, Oshika T. Changes in contrast sensitivity function and ocular higher order aberration by conventional myopic photorefractive keratectomy. *Jpn J Ophthalmol* 2007; 51(5):347-352.
115. Nakano EM, Bains HS, Hirai FE, Portellinha W, Oliveira M, Nakano K. Comparison of laser epithelial keratomileusis with and without mitomycin C for wavefront customized surface ablations. *J Refract Surg* 2007; 23(9 Suppl):S1021-1028.
116. Yu A, Wang Q, Xue A, Zhu S, Wang S, Chen Y, Sun J. Comparison of contrast sensitivity after angle-supported, iris-fixated and posterior chamber phakic intraocular lens implantation for high myopia. *Ophthalmologica* 2008; 222(1):53-57.
117. Zhang J, Zhou YH, Wang NL, Li R. Comparison of visual performance between conventional LASIK and wavefront-guided LASIK with iris-registration. *Chin Med J (Engl)* 2008; 121(2):137-142.
118. Wang QM, Fu AC, Yu Y, Xu CC, Wang XX, Chen SH, Yu AY. Clinical investigation of off-flap epi-LASIK for moderate to high myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49(6):2390-2394.
119. Schallhorn SC, Farjo AA, Huang D, Boxer Wachler BS, Trattler WB, Tanzer DJ, Majmudar PA, Sugar A; American Academy of Ophthalmology. Wavefront-guided LASIK for the correction of primary myopia and astigmatism a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2008; 115(7):1249-1261.
120. Wu L, Zhou X, Ouyang Z, Weng C, Chu R. Topography-guided treatment of decentered laser ablation using LaserSight's excimer laser. *Eur J Ophthalmol* 2008; 18(5):708-715.
121. Dougherty PJ, Waring G 3rd, Chayet A, Fischer J, Fant B, Bains HS. Topographically guided laser in situ keratomileusis for myopia using a customized aspherical treatment zone. *J Cataract Refract Surg* 2008; 34(11):1862-1871.
122. Murray IJ, Parry NR, Ritchie SI, Bremner RE, Brahma A, Ikram K, Tahir HJ. Importance of grating orientation when monitoring contrast sensitivity before and after refractive surgery. *J Cataract Refract Surg* 2008; 34(4):551-556.
123. Maione M, Berardi D, Camevali R, Delfini E. Variations of the contrast sensitivity in patients with cataract. *Ann Ottalmol Clin Ocul* 1984; 110:959-966.
124. Abrishami M, Heravian J, Derakhshan A, Mousavi M, Banaee T, Daneshvar R, Moghaddam HO. Abnormal

- Cambridge low-contrast grating sensitivity results associated with diabetic retinopathy as a potential screening tool. *East Mediterr Health J* 2007; 13(4):810-818.
125. Wong R, Khan J, Adewoyin T, Sivaprasad S, Arden GB, Chong V. The ChromaTest, a digital color contrast sensitivity analyzer, for diabetic maculopathy: a pilot study. *BMC Ophthalmol* 2008; 8:15. 96
126. Ghafour IM, Foulds WS, Allan D, McClure E. Contrast sensitivity in diabetic subjects with and without retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1982; 66:492-495.
127. Howes SC, Caelli T, Mitchell P. Contrast sensitivity in diabetic with retinopathy and cataract. *Austr J Ophthalmol* 1982; 10:173-178.
128. Hyvarinen L, Laurinen P, Rovamo J. Contrast sensitivity in evaluation of visual impairment due to diabetes. *Acta Ophthalmol* 1983; 61:94-101.
129. Della Sala S, Bertoni G, Sommazzi L, Stubbe F, Wilkins AJ. Impaired contrast sensitivity in diabetic patients with and without retinopathy: A new technique for rapid assessment. *Br J Ophthalmol* 1985; 69:136-142.
130. Lindberg CR, Fishman GA, Anderson RJ, Vasquez V. Contrast sensitivity in retinitis pigmentosa. *Br J Ophthalmol* 1981; 65:855-858.
131. Hyvarinen L, Rovamo J, Laurinen P, Peltoma A. Contrast sensitivity function in evaluation of visual impairment due to retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol* 1981; 61:742-750.
132. Kappel PJ, Monnet D, Yu F, Brezin AP, Levinson RD, Holland GN. Contrast Sensitivity Among Patients With Birdshot Chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol* 2009; 147(2):351-356.
133. Soong GP, Shapiro M, Seiple W, Szlyk JP. Macular structure and vision of patients with macular heterotopia secondary to retinopathy of prematurity. *Retina* 2008; 28(8):1111-1116.
134. Brown B, Lovie-Kitchin J. Contrast sensitivity in central and paracentral retina in age related maculopathy. *Clin Exp Optom* 1987; 70:145-148.
135. Chaudhary V, Mao A, Hooper PL, Sheidow TG. Triamcinolone acetonide as adjunctive treatment to verteporfin in neovascular age-related macular degeneration: a prospective randomized trial. *Ophthalmology* 2007; 114(12):2183-2189.
136. Maia-Lopes S, Silva ED, Silva MF, Reis A, Faria P, Castelo-Branco M. Evidence of widespread retinal dysfunction in patients with stargardt disease and morphologically unaffected carrier relatives. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49(3):1191-1199.
137. Tagami Y, Ohnuma T, Mizokami K, Isayama Y. Comparison of spatial contrast sensitivity with visual field in optic neuropathy and glaucoma. *Doc Ophthalmol* 1981; 26:147-154.
138. Tagami Y, Isayama Y, Masumi K, Bo H. Supraliminal contrast sensitivity functions to square - wave gratings in patients with optic neuritis. *Acta Soc Ophthalmol Jpn* 1982; 86:1071-1075.
139. Tagami Y, Ysayama Y, Masumi K, Bo H. Supraliminal contrast sensitivity functions in recovered optic neuritis. *Jpn J Ophthalmol* 1982; 26:205-212.
140. Hyvarinen L, Laurinen P, Rovamo J. Contrast sensitivity in evaluation of visual impairment due to degeneration of the macula and optic nerve lesions. *Acta Ophthalmol* 1983; 61:161-170.
141. Beck RW, Ruchman MC, Savico PJ, Schatz NJ. Contrast sensitivity measurements in acute and resolved optic neuritis. *Br J Ophthalmol* 1984; 68:756-759.
142. Sanders EA, Volkens AC, Van Der Poel JC, Van Lith GH. Spatial contrast sensitivity function in optic neuritis. *Neuro-ophthalmol* 1984; 4:255-259.
143. Salmon JF, Carmichael TR, Welsh NH. Use of contrast sensitivity measurement in the detection of subclinical ethambutol toxic optic neuropathy. *Br J Ophthalmol* 1987; 71:192-196.
144. Marshman WE, Dawson E, Neveu MM, Morgan MJ, Sloper JJ. Increased binocular enhancement of contrast sensitivity and reduced stereoacuity in Duane syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42(12):2821-2825.
145. Cronin-Golomb A. Vision in Alzheimer's disease.

Gerontologist 1995; 35(3):370-376.

146. Cronin-Golomb A, Gilmore GC, Neargarder S, Morrison SR, Laudate TM. Enhanced stimulus strength improves visual cognition in aging and Alzheimer's disease. *Cortex* 2007; 43(7):952-966.

147. Nissen MJ, Corkin S, Buonanno FS, Growdown JH, Wray SH, Bauer J. Spatial vision in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1985; 42:667-671.

148. Bulens C, Meerwaldt JD, Koudstaal PJ, Van der Wildt GJ. Spatial contrast sensitivity in benign intracranial hypertension. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51(10):1323-1329.

149. Kupersmith MJ, Siegel IM, Carr RE. Subtle disturbances of vision with compressive lesions of the anterior visual pathway measured by contrast sensitivity. *Ophthalmology* 1982; 89:68-72.

150. Haug BA, Hermsteiner EM, Bandelow B, Paulus W. Parallel increase of heterochromatic increment threshold and postadaptation thresholds in Parkinson's disease and in neuroleptic treatment. *Vision Res* 1997; 37(24):3535-3547.

151. Tulunay-Keesey U, Brooks BR, Kukuljan R, Ver Hoeve JN. Effect of orientation on spatiotemporal contrast sensitivity in multiple sclerosis. *Vision Res* 1994; 34(1):123-136.

152. Regan D, Bartol S, Murray TJ. Spatial frequency discrimination in normal and in patients with multiple sclerosis. *Brain* 1982; 105:735-754.

153. Kupersmith MJ, Seiple WH, Nelson JI, Carr RE. Contrast sensitivity loss in multiple sclerosis. Selectivity by eye, orientation and spatial frequency measured with the evoked potential. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1984; 25:632-639.

154. Regan D, Maxner C. Orientation-dependent loss of contrast sensitivity for pattern and flicker in multiple sclerosis. *Clin Vis Sci* 1986; 1:1-23.

155. Sekuler R, Owsley C, Berenberg R. Contrast sensitivity during provoked visual impairment in multiple sclerosis. *Ophthalmic Physiol Opt* 1986; 6:229-232.

156. Dalla Via P, Opocher E, Pinello ML, Calderone M,

Viscardi E, Clementi M, Battistella PA, Laverda AM, Dalt L, Perilongo G. Visual outcome of a cohort of children with neurofibromatosis type 1 and optic pathway glioma followed by a pediatric neuro-oncology program. *Neuro Oncol* 2007; 9(4):430-437.

157. Revheim N, Butler PD, Schechter I, Jalbrzikowski M, Silipo G, Javitt DC. Reading impairment and visual processing deficits in schizophrenia. *Schizophr Res* 2006; 87(1-3):238-245.

158. Wood JM, Owens DA. Standard measures of visual acuity do not predict drivers' recognition performance under day or night conditions. *Optom Vis Sci* 2005; 82(8):698-705.

159. Zhang L, Baldwin K, Munoz B, Munro C, Turano K, Hassan S, Lyketsos C, Bandeen-Roche K, West SK. Visual and cognitive predictors of performance on brake reaction test: Salisbury eye evaluation driving study. *Ophthalmic Epidemiol* 2007; 14(4):216-222.

160. Gray R, Regan D. Glare susceptibility test results correlate with temporal safety margin when executing turns across approaching vehicles in simulated low-sun conditions. *Ophthalmic Physiol Opt* 2007; 27(5):440-450.

161. Stav WB, Justiss MD, McCarthy DP, Mann WC, Lanford DN. Predictability of clinical assessments for driving performance. *J Safety Res* 2008; 39(1):1-7.

162. Mantyarvi M, Tuppurainen K, Rouhiainen H. Visual function in professional truck drivers. *Int Arch Occup Environ Health* 1998; 71(5):357-362.

163. Kay CD, Morrison JD. A quantitative investigation into the effects of pupil diameter and defocus on contrast sensitivity for an extended range of spatial frequencies in natural and homotropinized eyes. *Ophthalmic Physiol Opt* 1987; 7(1):21-30.

164. Kay CD, Morrison JD. The effects of physostigmine sulphate eyedrops on human visual function. *Q J Exp Physiol* 1988; 73(4):501-510.

165. Kay CD, Morrison JD. An evaluation of the effectiveness of intramuscular atropine or homatropine eyedrops in preventing the effects of physostigmine eyedrops on human vision. *Q J Exp Physiol* 1988; 73(4):511-519.

166. Zulauf M. Pindolol and timolol: short-term influence on angioscotomas and static brightness contrast sensitivity. *Ophthalmologica* 1990; 201(1):37-44.
167. Hiraoka T, Daito M, Kiuchi T, Okamoto F, Oshika T. Time course of changes in contrast sensitivity function after application of antiglaucomatous eyedrops. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 2009; 113(12):1139-1144.
168. Rossetti L, Bujtar E, Castoldi D, Torrazza C, Orzalesi N. Effectiveness of diclofenac eyedrops in reducing inflammation and the incidence of cystoid macular edema after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 1996; 22 (Suppl 1):794-799.
169. Siesky B, Harris A, Sines D, Rechtman E, Malinovsky VE, McCranor L, Yung CW, Zalish M. A comparative analysis of the effects of the fixed combination of timolol and dorzolamide versus latanoprost plus timolol on ocular hemodynamics and visual function in patients with primary open-angle glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther* 2006; 22(5):353-361.
170. Siesky B, Harris A, Cantor LB, Kagemann L, Weitzman Y, McCranor L, Marques C, Werne A, Stefansson E. A comparative study of the effects of brinzolamide and dorzolamide on retinal oxygen saturation and ocular microcirculation in patients with primary open-angle glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2008; 92(4):500-504.
171. Sponsel WE. Sustained perimacular vascular and visual response to topical beta blockers in normal human eyes. *Brain Res Bull* 2004; 62(6):529-535.
172. Evans DW, Harris A, Cantor LB. Primary open-angle glaucoma patients characterized by ocular vasospasm demonstrate a different ocular vascular response to timolol versus betaxolol. *J Ocul Pharmacol Ther* 1999; 15(6):479-487.
173. Drance SM. A comparison of the effects of betaxolol, timolol, and pilocarpine on visual function in patients with open-angle glaucoma. *J Glaucoma* 1998; 7(4):247-252.
174. Pomerance GN, Evans DW. Test-retest reliability of the CSV-1000 contrast test and its relationship to glaucoma therapy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35(9):3357-3361.
175. Tytla ME, Trope GE, Buncic JR. Flicker sensitivity in treated ocular hypertension. *Ophthalmology* 1990; 97(1):36-43.
176. Arend O, Harris A, Wolter P, Remky A. Evaluation of retinal haemodynamics and retinal function after application of dorzolamide, timolol and latanoprost in newly diagnosed open-angle glaucoma patients. *Acta Ophthalmol Scand* 2003; 81(5):474-479.
177. Harris A, Arend O, Kagemann L, Garrett M, Chung HS, Martin B. Dorzolamide, visual function and ocular hemodynamics in normal-tension glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther* 1999; 15(3):189-197.
178. Sponsel WE, Harrison J, Elliott WR, Trigo Y, Kavanagh J, Harris A. Dorzolamide hydrochloride and visual function in normal eyes. *Am J Ophthalmol* 1997; 123(6):759-766.
179. Evans DW, Hosking SL, Gherghel D, Bartlett JD. Contrast sensitivity improves after brimonidine therapy in primary open angle glaucoma: a case for neuroprotection. *Br J Ophthalmol* 2003; 87(12):1463-1465.
180. Sponsel WE, Paris G, Trigo Y, Pena M, Weber A, Sanford K, McKinnon S. Latanoprost and brimonidine: therapeutic and physiologic assessment before and after oral nonsteroidal anti-inflammatory therapy. *Am J Ophthalmol* 2002; 133(1):11-18.
181. McCarty TM, Hardten DR, Anderson NJ, Rosheim K, Samuelson TW. Evaluation of neuroprotective qualities of brimonidine during LASIK. *Ophthalmology* 2003; 110(8):1615-1625.
182. Edwards JD, Burka JM, Bower KS, Stutzman RD, Sediq DA, Rabin JC. Effect of brimonidine tartrate 0.15% on night-vision difficulty and contrast testing after refractive surgery. *J Cataract Refract Surg* 2008; 34(9):1538-1541.
183. Merin S, Obolensky A, Farber MD, Chowder I. A pilot study of topical treatment with an alpha2-agonist in patients with retinal dystrophies. *J Ocul Pharmacol Ther* 2008; 24(1):80-86.
184. Akin T, Karadayi K, Aykan U, Certel I, Bilge AH. The effects of artificial tear application on contrast sensitivity in

dry and normal eyes. *Eur J Ophthalmol* 2006; 16(6):785-790.

185. Rolando M, Iester M, Macrí A, Calabria G. Low spatial-contrast sensitivity in dry eyes. *Cornea* 1998; 17(4):376-379.

186. Rieger G. Contrast sensitivity in patients with keratoconjunctivitis sicca before and after artificial tear application. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1993; 231(10):577-579.

187. Huang FC, Tseng SH, Shih MH, Chen FK. Effect of artificial tears on corneal surface regularity, contrast sensitivity, and glare disability in dry eyes. *Ophthalmology* 2002; 109(10):1934-1940.

188. Ridder WH 3rd, LaMotte J, Hall JQ Jr, Sinn R, Nguyen AL, Abufarie L. Contrast sensitivity and tear layer aberrometry in dry eye patients. *Optom Vis Sci* 2009; 86(9):E1059-1068.

189. Ridder WH 3rd, Lamotte JO, Ngo L, Fermin J. Short-term effects of artificial tears on visual performance in normal subjects. *Optom Vis Sci* 2005; 82(5):370-377.

190. Ridder WH 3rd, Tomlinson A, Paugh J. Effect of artificial tears on visual performance in subjects with dry eye. *Optom Vis Sci* 2005; 82(9):835-842.

191. Ridder WH 3rd, Tomlinson A. The effect of artificial tears on visual performance in normal subjects wearing contact lenses. *Optom Vis Sci* 2003; 80(12):826-831.

192. Morrison JD, Reilly J. The effects of 0.025% hyoscine hydrobromide eyedrops on visual function in man. *Ophthalmic Physiol Opt* 1989; 9(1):41-45.

193. Lee EJ, Ong G, Rajak S, Casswell AG. Changes in chromatic and achromatic contrast sensitivities following tropicamide administration. *Eye (Lond)* 2007; 21(2):187-190.

194. Bradbury JA, Danjoux JP, Voller J, Spencer M, Brocklebank T. A randomised placebo-controlled trial of topical cysteamine therapy in patients with nephropathic cystinosis. *Eye (Lond)* 1991; 5(Pt 6):755-760.

195. Bonomi L, Marchini G, Marraffa M, De Franco I, Perfetti S, Ferri E. Effects of the association of alpha and beta-blocking agents in glaucoma. *J Ocul Pharmacol* 1992; 8(4):279-283.

196. Ginsburg AP, Cheetham JK, DeGryse RE, Abelson M. Effects of flurbiprofen and indomethacin on acute cystoid macular edema after cataract surgery: functional vision and contrast sensitivity. *J Cataract Refract Surg* 1995; 21(1):82-92.

197. Heier JS, Topping TM, Baumann W, Dirks MS, Chern S. Ketorolac versus prednisolone versus combination therapy in the treatment of acute pseudophakic cystoid macular edema. *Ophthalmology* 2000; 107(11):2034-2038; discussion 2039.