

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ



ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΤΟΥ ΥΠΟΨΗΦΙΟΥ ΔΙΔΑΚΤΟΡΟΣ

ΠΑΝΑΓΙΩΤΗ ΜΑΣΑΟΥΤΗ

Θέμα:

Ο ΑΥΤΟΦΘΟΡΙΣΜΟΣ ΒΥΘΟΥ ΣΕ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΟΥ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΥΣ


ΜΑΙΟΣ 2016

Ευχαριστίες

Ευχαριστώ από καρδιάς όλους τους δασκάλους μου, για την έμπνευση και τη γνώση που απλόχερα μου χάρισαν. Ευχαριστώ ιδιαίτερα τους γονείς μου, Ματίνα και Γιώργο, και την αδερφή μου Δήμητρα, για την αμέριστη αγάπη τους σε κάθε βήμα της ζωής μου. Πάνω από όλα ευχαριστώ τη σύντροφο της ζωής μου Κατερίνα, για την αγνή και ουσιαστική συμπαράσταση, και την υπομονή της.

Ο Όρκος του Ιπποκράτη (Αρχαία Ελληνικά)

Ο ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ

 ΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΥΝΑ ΙΗΤΡΟΝ, ΚΑΙ ΔΣΚΛΗΠΙΟΝ,
ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ, ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ, ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝ
ΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ, ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙ
ΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ
ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ ΉΓΗΣΑΣΘ
ΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗ
Ν ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΑΣΘΑΙ, Κ
ΑΙ ΧΡΕΛΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣΘΑΙ, Κ
ΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΕΥΤΕΟΥ ΑΔΕΛΦΟΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝ
ΕΕΙΝ ΑΡΡΕΣΙ, ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ,
ΗΝ ΧΡΗΖΟΥΣΙ ΜΑΘΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΞΥ
ΓΓΡΑΦΗΣ, ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ
ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣ
ΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΞΑΝ
ΤΟΣ, ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΣΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ΛΟ
ΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ, ΙΗΤΡΙΚΩ, ΑΛΛΩ, ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ
ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΟΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟ
ΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗ
ΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΙΗ, ΕΙΡΨΕΙΝ, ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ
ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΔΙΤΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ, ΟΥΔΕΥ
ΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΙΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥ
ΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΨΟΝ ΔΩΣΩ, ΑΓΝΩΣ Δ
Ε ΚΑΙ ΟΣΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝ
ΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ, ΟΥ ΤΕΜΕΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘ
ΙΛΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙ ΠΡ
ΗΨΙΟΣ ΤΗΣΔΕ, ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΩ,
ΕΣΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΟΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤ
ΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΙΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΨΗΣ, Τ
ΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥ
ΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡ
ΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ, Α Δ' ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ,
Η ΙΔΩ, Η ΔΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΗΤΗΣ ΚΑΤΑ Β
ΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Δ ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑΛΕΕΣΘΑΙ
ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ, ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟ
ΙΑΥΤΑ, ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕ
Α ΠΟΙΕΟΝΤΙ, ΚΑΙ ΜΗ ΞΥΓΧΕΟΝΤΙ, ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘ
ΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ, ΠΑΡΑ Π
ΔΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΔΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙ
ΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΟΥΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩ.



Ο Όρκος του Ιπποκράτη (Νέα Ελληνικά)

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

ΧΡΟΝΟΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Ημερομηνία ορισμού τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής: 24 Φεβρουαρίου 2009

Ημερομηνία κατάθεσης διδακτορικής διατριβής: 11 Μαΐου 2016

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΑΘΗΝΩΝ

Πέτρος Π. Σφηκάκης, Καθηγητής

ΜΕΛΗ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

- 1) Ιωάννης Λαδάς, Καθηγητής (Επιβλέπων)
- 2) Μιχαήλ Αποστολόπουλος, Ομότιμος Καθηγητής
- 3) Δημήτριος Μπρούζας, Αναπληρωτής Καθηγητής

ΜΕΛΗ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

- 1) Ιωάννης Λαδάς, Καθηγητής
- 2) Χρυσάνθη Κουτσανδρέα, Καθηγήτρια
- 3) Μιχαήλ Αποστολόπουλος, Ομότιμος Καθηγητής
- 4) Δημήτριος Μπρούζας, Αναπληρωτής καθηγητής
- 5) Δημήτριος Παπακωνσταντίνου, Αναπληρωτής Καθηγητής
- 6) Γεώργιος Κυμιωνής, Αναπληρωτής Καθηγητής
- 7) Ηλίας Γεωργάλας, Επίκουρος Καθηγητής

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Όνοματεπώνυμο: Παναγιώτης Μασαούτης
Ημερ. Γέννησης : 3 Οκτωβρίου 1971
Τόπος Γέννησης: Αθήνα
Υπηκοότητα : Ελληνική

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ - ΠΤΥΧΙΑ

GMC Certificate of specialization in Ophthalmology (Ηνωμένο Βασίλειο)	Νοέμβριος 2006
Τίτλος Ειδικότητας Οφθαλμολογίας Εξετάσεις Πανεπιστημίου Αθηνών	Οκτώβριος 2006
MRCOphth (Diploma) Royal College of Ophthalmologists	Μάρτιος 2003
MRCSEd(Ophth) (Diploma) Royal College of Surgeons, Edinburgh	Νοέμβριος 2002
ICO (Diploma) International Council of Ophthalmologists	Μάρτιος 2002
ΠΤΥΧΙΟ ΙΑΤΡΙΚΗΣ (Λίαν Καλώς) Ιατρική Σχολή. Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών	Νοέμβριος 1995
Απολυτήριο Λυκείου (Άριστα) Λύκειο Άσπρων Σπιτιών, Βοιωτίας	Ιούνιος 1989

ΓΛΩΣΣΕΣ – ΠΙΣΤΟΠΟΙΗΣΕΙΣ -ΔΙΑΚΡΙΣΕΙΣ

Γαλλικά

Πτυχίο Γαλλικής Γλώσσας: "Superior III"
Institute Francais D' Athenes (1985)

Αγγλικά

Πτυχίο Αγγλικής Γλώσσας: "Lower Certificate"
Cambridge University (1987)

Πληροφορική

European Computer Driving License (ECDL) Certificate 2006

Διακρίσεις-Έπαινος

3ος Πανελλήνιος Διαγωνισμός Χημείας (Ένωση Ελλήνων Χημικών) 1989

ΘΕΣΕΙΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

<u>ΦΟΡΕΑΣ</u>	<u>ΘΕΣΗ</u>	<u>ΔΙΑΡΚΕΙΑ</u>
Ιδιωτικό Ιατρείο, Αθήνα	Ιδιώτης Χειρ. Οφθαλμίατρος	Ιανουάριος 2010 μέχρι σήμερα
Moorfields-Croydon Eye Unit, London, UK	Consultant	Απρίλιος 2012- Δεκέμβριος 2015
Α' Πανεπιστημιακή Οφθ/κή Κλινική ΓΝΑ Γ. Γεννηματάς, Αθήνα	Επιστημονικός Συνεργάτης	Μάϊος 2009 – Οκτώβριος 2014
Torbay Hospital, Devon, UK	Consultant	2/11/2008-1/5/2009
Epsom and St Helier NHS Trust, London	Επιμελητής	02/2008- 09/2008
Moorfields Eye Hospital, London, UK CATARACT FELLOW	Θέση Υποεξειδίκευσης	12 Μήνες: 02/2007- 02/2008
Moorfields Eye Hospital MEDICAL RETINA RESEARCH FELLOW	Θέση Υποεξειδίκευσης	18 Μήνες: 07/2005 – 02/2007
Moorfields Eye Hospital, London, UK	Επιμελητής	10 Μήνες: 07/2004 – 06/2005
Croydon University Hospital, London, UK	Επιμελητής	10 Μήνες: 08/2003 – 06/2004
South West Thames - Senior House Officer Rotation in Ophthalmology	Ειδικευόμενος	36 Μήνες: 08/2002– 07/2003 08/2001– 07/2002 08/2000– 07/2001
Θέσεις Ειδικότητας Οφθαλμολογίας		
<ul style="list-style-type: none"> ■ Royal Surrey and Lincoln County Hosp. ■ Royal Eye Infirmary (Plymouth) ■ Hull Royal Infirmary, Leighton Hospital ■ Oldham Royal infirmary ■ Furness General Hospital ■ Cheltenham Hospital 	Ειδικευόμενος	12 Μήνες: 07/1999 – 07/2000
414 Στρατιωτικό Νοσοκομείο, Αθήνα	Ειδικευόμενος	9 Μήνες: 01/1998 – 09/1998
<ul style="list-style-type: none"> ■ Ψυχιατρική 		
649 Τάγμα Εθνοφυλακής, Σάμος	Οπλίτης Ιατρός	6 Μήνες: 06/1997 – 12/1997
<ul style="list-style-type: none"> ■ Ιατρός Τάγματος 		
Κέντρο Υγείας Καρλοβάσσου, Σάμος	Υπηρεσία	14 Μήνες: 02/1996 – 03/1997
<ul style="list-style-type: none"> ■ Γενική Ιατρική 	Υπαίθρου	

ΑΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

1. Clinical outcome study of a modified surgical technique for pterygium excision (Pterygium Head Excision and Mini Conjunctival Autograft-PHEMICA)
P Massaoutis, S Khemka, W Ayliffe . **Can J Ophthalmol** 41:704 (2006) PMID 17224951
2. Traumatic Iris Loss in a pseudophakic patient
S Khemka, P Massaoutis "**Internet Journal of Ophthalmology & Visual Science" (IJOVS).**
3. Citalopram and Angle Closure Glaucoma, Case Report
P Massaoutis, D Goh **Br J Ophthalmol** 91:1086 (2007) PMID 17638821
4. Inadvertent intravitreal injection of Lidocaine 2%
P Massaoutis, M Niskopoulou, A Tufail
Internet Journal of Ophthalmology and Visual Sciences (IJOVS)
5. Patterns of ophthalmological complaints presenting to a dedicated ophthalmic accident & emergency department: inappropriate use and patients' perspective
S Hau, A S Ioannides, P Massaoutis, S Verma
Emerg Med J 25:740 (2008) PMID 18955608
6. Vitreous separation and diabetic macular oedema
S. Sivaprasad, Z. Ockrim, P. Massaoutis, F. Ikeji, P. Hykin, Z. Gregor
Retina 28:1435 (2008) PMID 18628722
7. Bilateral Simultaneous Central Serous Retinopathy As A Presenting Sign Of Metastatic Lung Adenocarcinoma P Massaoutis M Niskopoulou, C Pavesio
Internet Journal of Ophthalmology and Visual Sciences (IJOVS)
8. Light sensitivity and pain sensation during cataract surgery. A comparative study of two modes of anaesthesia. A S Ioannidis, K Papageorgiou, K I Alexandraki, P Massaoutis, A J Sinha and P S Andreou **Int Ophthalmol** ; (2010) PMID 20107867
9. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema, due to retinal vein occlusion. Haller JA, Bandello F et al (OZURDEX Geneva Study Group) **Ophthalmology**. 2010 Jun;117(6):1134-1146.e3. PMID: 20417567
10. Ranibizumab for diabetic macular edema difficult to treat with focal/grid laser. Kotsolis AI, Tsianta E, Niskopoulou M, Masaoutis P, Baltatzis S, Ladas ID. **Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol**. 2010 Nov;248(11):1553-7.doi:10.1007/s00417-010 1428-4. PMID:20585799
11. Dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema related to branch or central retinal vein occlusion twelve-month study results. Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, Blumenkranz MS, Gillies M, Heier J, Loewenstein A, Yoon YH, Jiao J, Li XY, Whitcup SM; Ozurdex GENEVA Study Group, Li J. **Ophthalmology**. 2011 Dec;118(12):2453-60.doi:10.1016/j.ophtha.2011.05.014. PMID:21764136

12. Symptomatic Recovery in Miller Fisher Syndrome Parallels Vestibular-Perceptual and not Vestibular-Ocular Reflex Function. Seemungal BM, Masaoutis P, Green DA, Plant GT, Bronstein AM. **Front Neurol.** 2011 Feb 11;2:2. doi:10.3389/fneur.2011.00002. eCollection 2011. PMID: 21350734
13. Cost-Effectiveness analysis of Ranibizumab versus Verteporfin Photodynamic therapy, Pegaptanib sodium, and best supportive care for the treatment of age related macular degeneration in Greece. K Athanasakis, V Frangoulakis, V Tsiantou, P Masaoutis, N Maniadakis, J Kyriopoulos
Clinical Therapeutics. 2012 Feb Vol34, Issue 2, 446-456. PMID:22289279
14. White pupillary reflex in a 3 year old boy
Masaoutis P, Koutsandrea C, Paraskevopoulos T, Georgalas I.
BMJ. 2014 Oct 21;349. PMID:25336274
15. The role of fundus autofluorescence imaging in the study of the course of posterior uveitis disorders. Malamos P, Masaoutis P, Georgalas I, Maselos S, Andrianopoulos K, Koutsandrea C, Markomichelakis NN. **Biomed Res Int.** 2015;2015:247469. PMID:25695054

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η απεικονιστικές τεχνικές επάνω στη διερεύνηση παθήσεων του αμφιβληστροειδούς, εξελίσσονται ραγδαία τα τελευταία χρόνια και περιλαμβάνουν την έγχρωμη και ανέρυθρη φωτογράφιση, την υπερηχογραφία, την τομογραφία οπτικής συνοχής, την φλουοραγγειογραφία και την αγγειογραφία με πράσινο ινδοκυανίνης.

Η τεχνική της απεικόνισης του αυτοφθορισμού του οφθαλμικού βυθού είναι μια σχετικά νέα, μη επεμβατική μέθοδος η οποία μας δίνει πολύ χρήσιμες πληροφορίες για την λειτουργική κατάσταση και ανατομική ακεραιότητα του μελάγχρου επιθηλίου.

Το αντικείμενο της διατριβής αυτής είναι τα ευρήματα της απεικόνισης αυτοφθορισμού σε φλεγμονώδεις παθήσεις του βυθού που συγκαταλέγονται στα σύνδρομα των "λευκών κηλίδων".

Η διατριβή αυτή εκπονήθηκε στην Α΄ Πανεπιστημιακή Οφθαλμολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών υπό την επίβλεψη του καθηγητή κ. Ι. Λαδά, τον οποίο και θα ήθελα να ευχαριστήσω για την εμπιστοσύνη του και την καθοδήγησή του. Θα ήθελα επίσης να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στους συναδέλφους κ. Π. Μαλάμο, κ. Ν. Μαρκομιχελάκη και τον επίκουρο καθηγητή κ. Η. Γεωργάλα, για την ουσιαστική συμβολή τους στη δημοσίευση της εργασίας επάνω στο θέμα της διατριβής.

Οφείλω τέλος, να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στα άλλα δύο μέλη της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής: τον ομότιμο καθηγητή κ Μ. Αποστολόπουλο και τον αναπληρωτή καθηγητή κ. Δ. Μπρούζα, για την υποστήριξη και συνεργασία τους.

Περιεχόμενα

Περιεχόμενα.....	10
A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	13
1. ΒΑΣΙΚΗ ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΤΟΥ ΟΦΘΑΛΜΙΚΟΥ ΒΥΘΟΥ	14
1.1 ΒΑΣΙΚΗ ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΟΦΘΑΛΜΟΥ	14
1.2 ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΥΣ.....	15
1.2.1 Στοιχεία Ιστολογίας Αμφιβληστροειδούς.....	15
1.2.2 Τοπογραφία αμφιβληστροειδούς.....	19
1.2.3 Αγγείωση και νεύρωση αμφιβληστροειδούς	22
1.3 ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΧΟΡΙΟΕΙΔΟΥΣ	23
1.4 ΧΡΩΣΤΙΚΕΣ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΥΣ ΚΑΙ ΛΙΠΟΦΟΥΣΚΙΝΗ	25
2. ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΟΦΘΑΛΜΙΚΟΥ ΒΥΘΟΥ	27
2.1 ΦΩΤΟΓΡΑΦΗΣΗ ΒΥΘΟΥ	27
2.2 ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΑ ΒΥΘΟΥ (Ultrasound - U/S).....	28
2.3 ΦΛΟΥΟΡΑΓΓΕΙΟΓΡΑΦΙΑ (Fundus Fluorescein Angiography-FFA)	30
2.3.1 Εισαγωγή	30
2.3.2 Εκτέλεση φλουοραγγειογραφίας	32
2.3.3 Φάσεις (χρόνοι) φλουοραγγειογραφίας	33
2.3.4 Ερμηνεία φλουοραγγειογραφίας.....	35
2.3.5 Επιπλοκές φλουοραγγειογραφίας	35
2.4 ΑΓΓΕΙΟΓΡΑΦΙΑ ΜΕ ΠΡΑΣΙΝΟ ΙΝΔΟΚΥΑΝΙΝΗΣ (ICGA).....	36
2.4.1 Εισαγωγή	36
2.4.2 Φάσεις (χρόνοι) ICGA	37
2.4.3 Επιπλοκές ICGA	38
2.5 ΟΠΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ ΣΥΝΟΧΗΣ (OCT)	38
2.5.1 Εισαγωγή	38
2.5.2 Βασικές αρχές λειτουργίας της OCT	39
2.5.3 Τεχνική λήψης OCT	41
2.5.4 Ερμηνεία ευρημάτων της OCT	43
2.5.5 Κλινικές εφαρμογές της OCT	44
2.6 ΑΥΤΟΦΘΟΡΙΣΜΟΣ ΒΥΘΟΥ (Fundus Autofluorescence - FAF).....	46

2.6.1	Εισαγωγή	46
2.6.2	Πηγές αυτοφθορισμού στον οφθαλμικό βυθό	47
2.6.3	Βασικές αρχές λειτουργίας συσκευών απεικόνισης αυτοφθορισμού	47
2.6.4	Φυσιολογικός αυτοφθορισμός βυθού	49
2.6.5	Παθολογικός αυτοφθορισμός βυθού	50
2.6.6	Κλινικές εφαρμογές FAF	53
3.	ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΟΥ ΒΥΘΟΥ ΠΟΥ ΠΑΡΟΥΣΙΑΖΟΝΤΑΙ ΩΣ ΚΙΤΡΙΝΟΛΕΥΚΕΣ ΚΗΛΙΔΕΣ	54
3.1	ΓΕΝΙΚΑ	54
3.2	ΘΞΕΙΑ ΟΠΙΣΘΙΑ ΠΟΛΥΕΣΤΙΑΚΗ ΠΛΑΚΩΔΗΣ ΕΠΙΘΗΛΙΟΠΑΘΕΙΑ ΤΟΥ ΜΕΛΑΓΧΡΟΥ ΕΠΙΘΗΛΙΟΥ (ARMPRE)	55
3.2.1	Εισαγωγή	55
3.2.2	Κλινικά ευρήματα.....	56
3.2.3	Αγγειογραφικά ευρήματα	56
3.2.4	Παθογένεια	56
3.2.5	Πρόγνωση – Θεραπεία	57
3.3	ΠΟΛΥΕΣΤΙΑΚΗ ΧΟΡΙΟΕΙΔΙΤΙΣ ΚΑΙ ΠΑΝΡΑΓΟΕΙΔΙΤΙΣ (MCP)	57
3.3.1	Εισαγωγή	57
3.3.2	Κλινική εικόνα.....	58
3.3.3	Διαγνωστικές μελέτες σε ασθενείς με MCP ¹¹⁶	59
3.3.4	Πρόγνωση – Θεραπεία	59
3.4	ΕΡΙΠΥΣΤΙΚΗ (SERPIGINOUS) ΧΟΡΙΟΕΙΔΙΤΙΣ	60
3.4.1	Εισαγωγή	60
3.4.2	Κλινικές μορφές και εκδηλώσεις.....	60
3.4.3	Αιτιοπαθογένεια	62
3.4.4	Απεικονιστικά ευρήματα	62
3.4.5	Αντιμετώπιση – Πρόγνωση	63
3.5	ΣΥΝΔΡΟΜΟ VOGT-ΚΟΥΑΝΑΓΙ-HARADA (VKH)	64
3.5.1	Εισαγωγή	64
3.5.2	Κλινική εικόνα και στάδια νόσου.....	64
3.5.3	Διαγνωστικά	65
3.5.4	Θεραπεία – Πρόγνωση	66
3.6	ΘΞΕΙΑ ΣΥΦΙΛΙΔΙΚΗ ΟΠΙΣΘΙΑ ΠΛΑΚΟΕΙΔΗΣ ΧΟΡΙΟΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΙΤΙΣ (ASPPC)	67
3.6.1	Εισαγωγή	67

3.6.2 Κλινική εικόνα.....	67
3.6.3 Αγγειογραφικά ευρήματα ASPPC.....	68
3.6.4 Θεραπεία – Πρόγνωση	69
B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	70
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	71
2. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....	72
3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	73
Α) Οξεία οπίσθια πολυεστιακή πλακώδης επιθηλιοπάθεια του ΜΕ (APMPPE)	74
Β) Φυματιώδης ερπυστικού τύπου χοριοειδίτις (serpiginous like TBC).....	76
Γ) Πολυεστιακή χοριοειδίτις και πανραγοειδίτις (MCP).....	77
Δ) Οξεία συφιλιδική οπίσθια πλακοειδής χοριοαμφιβληστροειδίτις (ASPPC).....	78
Ε) Σύνδρομο Vogt-Koyanagi-Harada (VKH).....	79
ΣΤ) Περιστατικά με απροσδιόριστη διάγνωση	81
4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	82
5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	90
Γ. Βιβλιογραφία	93

A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

- 1. ΒΑΣΙΚΗ ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΤΟΥ ΟΦΘΑΛΜΙΚΟΥ ΒΥΘΟΥ**
- 2. ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΤΟΥ ΟΦΘΑΛΜΙΚΟΥ ΒΥΘΟΥ**
- 3. ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΟΥ ΟΦΘΑΛΜΙΚΟΥ ΒΥΘΟΥ ΠΟΥ ΠΑΡΟΥΣΙΑΖΟΝΤΑΙ ΩΣ ΚΙΤΡΙΝΟΛΕΥΚΕΣ ΚΗΛΙΔΕΣ**

1. ΒΑΣΙΚΗ ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΤΟΥ ΟΦΘΑΛΜΙΚΟΥ ΒΥΘΟΥ

1.1 ΒΑΣΙΚΗ ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΟΦΘΑΛΜΟΥ

Το όργανο της όρασης, ο οφθαλμός, αποτελείται από τον οφθαλμικό βολβό, το οπτικό νεύρο και τα βοηθητικά εξαρτήματα (δακρυϊκή συσκευή, οφθαλμοκινητικοί μύες, βλέφαρα και επιπεφυκότας). Ο οφθαλμικός βολβός μοιάζει με μια φωτογραφική κάμερα και η βασική του αποστολή είναι η πρόσληψη εικόνας του εξωτερικού περιβάλλοντος και μετατροπή αυτής σε ηλεκτρικό σήμα. Το σήμα αυτό μεταφέρεται μέσω του οπτικού νεύρου και της οπτικής οδού στον εγκέφαλο, για περαιτέρω επεξεργασία. Ο οφθαλμικός βολβός απαρτίζεται ανατομικά από 3 χιτώνες:

α) Εξωτερικός χιτώνας (κερατοειδής και σκληρός χιτώνας).

Ο χιτώνας αυτός παρέχει στήριξη και προστασία στον οφθαλμικό βολβό. Επιπλέον, ο κερατοειδής είναι διαυγής και αποτελεί μέρος της διαθλαστικής συσκευής του οφθαλμού, ενώ ο σκληρός χιτώνας προσφέρει σημεία πρόσφυσης για τους οφθαλμοκινητικούς μύες και σημεία εισόδου για αγγεία και νεύρα.

β) Ραγοειδής ή Αγγειοειδής χιτώνας (ίριδα, ακτινωτό σώμα, χοριοειδής)

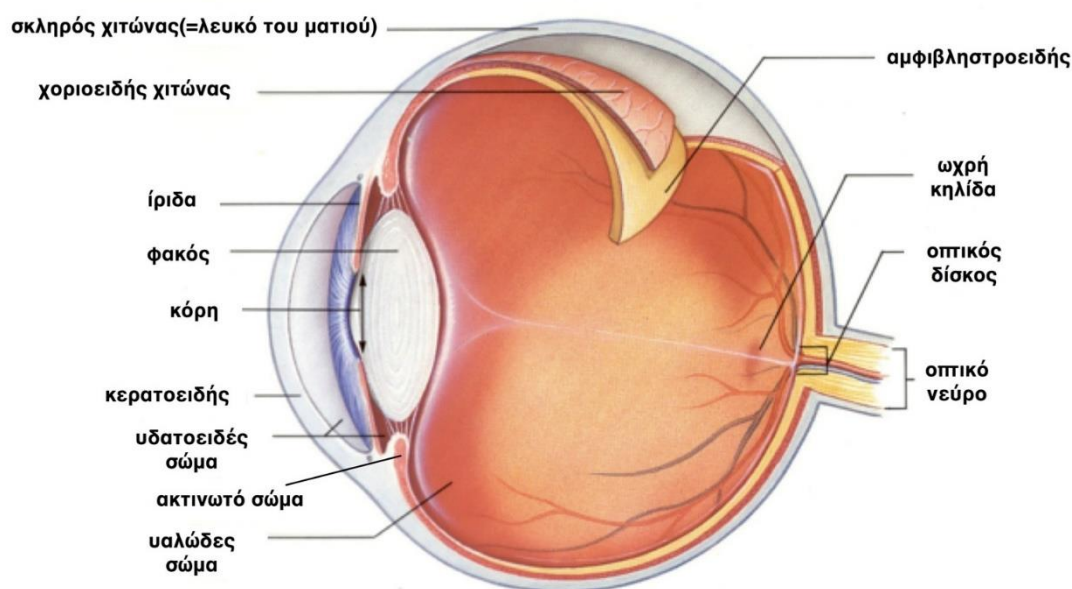
Ο χρωστικοφόρος αυτός χιτώνας εμπλέκεται στο πρόσθιο τμήμα του (ίριδα, ακτινωτό σώμα) με τη λειτουργία της προσαρμογής και την παραγωγή υδατοειδούς υγρού, ενώ το οπίσθιο τμήμα του (χοριοειδής) είναι αγγειοβριθές και προσφέρει αιμάτωση κυρίως στο έξω 1/3 της στιβάδας του αμφιβληστροειδούς.

γ) Αμφιβληστροειδής χιτώνας (αισθητηριακός χιτώνας οφθαλμού)

Ο χιτώνας αυτός είναι επιφορτισμένος με την πρόσληψη εξωτερικών φωτεινών ερεθισμάτων και τη μετατροπή τους σε ηλεκτρικό σήμα, το οποίο με τη σειρά του μεταφέρεται μέσω του οπτικού νεύρου και οπτικής οδού, στον ινιακό λοβό του εγκεφάλου για περαιτέρω επεξεργασία και αποκωδικοποίηση.

Χωροταξικά ο οφθαλμικός βολβός διαχωρίζεται σε πρόσθιο και οπίσθιο τμήμα. Το πρόσθιο τμήμα περιλαμβάνει τις ανατομικές δομές από την πρόσθια επιφάνεια του οφθαλμού έως τον κρυσταλλοειδή φακό (κερατοειδής, επιπεφυκότας, πρόσθιος σκληρός, ίριδα, ακτινωτό σώμα, πρόσθιος και οπίσθιος θάλαμος, κρυσταλλοειδής φακός). Το οπίσθιο τμήμα περιλαμβάνει τις ανατομικές δομές πίσω από τον

κρυσταλλοειδή φακό και συγκεκριμένα: το υαλοειδές σώμα, τον αμφιβληστροειδή, τον χοριοειδή, τον οπίσθιο σκληρό χιτώνα καθώς και την οπτική θηλή. Το εσωτερικό μέρος του οπίσθιου τμήματος του οφθαλμού είναι γνωστό ως “βυθός” και είναι ορατό κατά την επισκόπηση με οφθαλμοσκόπιο (βυθοσκόπηση).



Εικόνα 1. Ο οφθαλμικός βολβός. Σχηματικό διάγραμμα

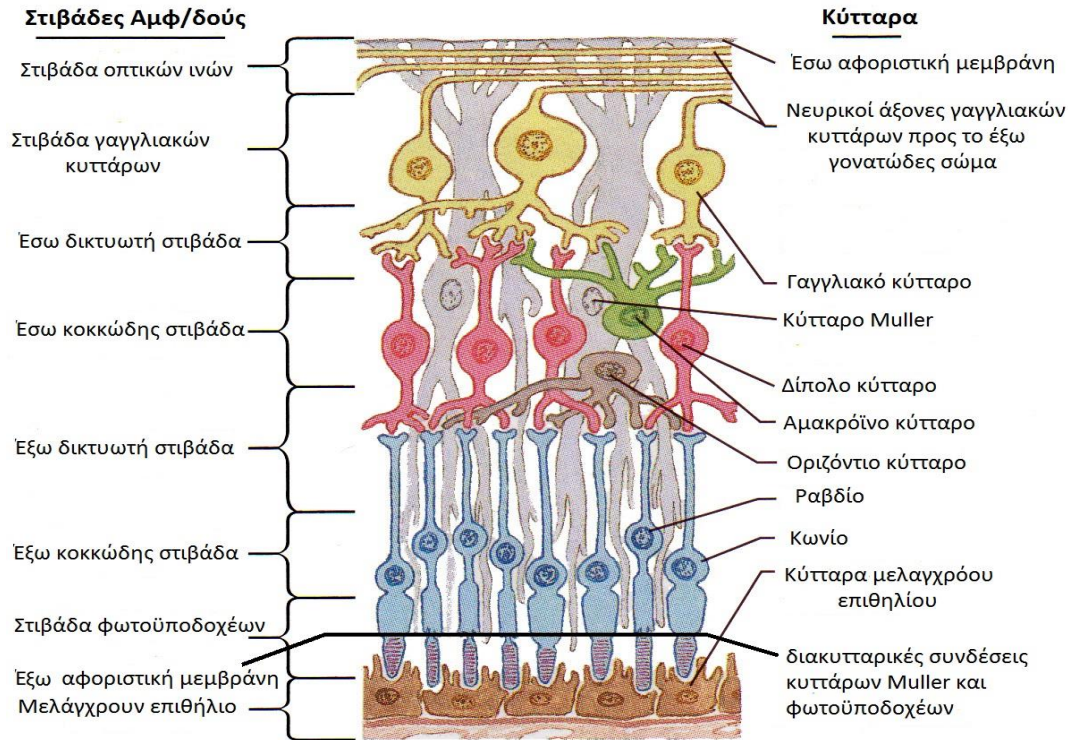
1.2 ANATOMIA ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΥΣ

1.2.1 Στοιχεία Ιστολογίας Αμφιβληστροειδούς

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

I. Ιδίως αμφιβληστροειδής.

Πρόκειται για τη μοίρα του αμφιβληστροειδούς που προσλαμβάνει τα οπτικά ερεθίσματα. Το πάχος του είναι μεγαλύτερο γύρω από την οπτική θηλή (0.56mm) και μειώνεται όσο μεταβαίνουμε περιφερικότερα (0.2mm στον ισημερινό και 0.1mm στην πριονωτή περιφέρεια). Αποτελείται από εννέα στιβάδες οι οποίες, όπως φαίνεται διαγραμματικά και στην εικόνα 2, διατάσσονται με την εξής σειρά (από έσω προς τα έξω):



Εικόνα 2. Στιβάδες αμφιβληστροειδούς

α) Έσω αφοριστική μεμβράνη. Καλύπτει την έσω επιφάνεια του αμφιβληστροειδούς μέχρι την οπτική θηλή. Αποτελείται από τις έσω απολήξεις των κυττάρων του Müller. Η στιβάδα αυτή απουσιάζει από την περιοχή του κεντρικού βοθρίου, τα μεγάλα αγγεία του αμφιβληστροειδούς και την οπτική θηλή. Το δε πάχος της είναι μικρότερο στην προιονωτή περιφέρεια και μεγαλύτερο προς τον οπίσθιο πόλο³⁻⁶.

β) Στιβάδα των οπτικών ινών. Είναι η στιβάδα των νευραξόνων των γαγγλιακών κυττάρων. Πρόκειται για αμύελες νευρικές ίνες που οδεύουν προς το οπτικό νεύρο (όπου και αποκτούν περίβλημα μυελίνης) και κατόπιν μέσω του οπτικού χιάσματος φτάνουν μέχρι το έξω γονατώδες σώμα¹.

γ) Στιβάδα των γαγγλιακών κυττάρων. Τη στιβάδα αυτή σχηματίζουν κυρίως τα σώματα των γαγγλιακών κυττάρων και οι προσεκβολές των κυττάρων του Müller. Τα κύτταρα αυτά περιβάλλονται από νευρογλοία η οποία τα διαχωρίζει μεταξύ τους. Τα γαγγλιακά κύτταρα είναι τοποθετημένα σε ένα στρώμα καθ' όλη την έκταση του αμφιβληστροειδούς, εκτός από την περιοχή της ωχράς κηλίδος (8-10 στρώματα) και την περιοχή κροταφικά της οπτικής θηλής (2 στρώματα)⁷. Επιπλέον απουσιάζουν πλήρως από το κεντρικό βοθρίο. Στον ανθρώπινο αμφιβληστροειδή υπάρχουν πάνω

από 1 εκατομμύρια γαγγλιακά κύτταρα και σε κάθε ένα από αυτά αντιστοιχούν περισσότεροι από 100 φωτοϋποδοχείς.

δ) Έσω δικτυωτή στιβάδα. Είναι η στιβάδα των συνάψεων μεταξύ των δενδριτών των γαγγλιακών κυττάρων και των νευραξόνων των δίπολων και των αμακρόϊνων κυττάρων της έσω κοκκώδους στιβάδας. Απουσιάζει από την περιοχή του κεντρικού βοθρίου^{1,7}.

ε) Έσω κοκκώδης (πυρηνική) στιβάδα. Η στιβάδα αυτή φέρει τους πυρήνες των δίπολων, οριζοντίων, αμακρόϊνων κυττάρων καθώς και των κυττάρων του Müller. Τα *δίπολα κύτταρα* αποτελούν τον πρώτο κατά σειρά νευρώνα για τη μετάδοση του οπτικού ερεθίσματος, καθώς οι δενδρίτες τους συνάπτονται με τα κωνία και ραβδία, ενώ οι νευρίτες τους με τους δενδρίτες των γαγγλιακών και αμακρόϊνων κυττάρων. Τα *οριζόντια κύτταρα* βρίσκονται στην έξω μοίρα της στιβάδας αυτής, πλησίον της έξω δικτυωτής. Συνδέονται κυρίως με τους φωτοϋποδοχείς αλλά και με τα δίπολα κύτταρα. Τα *αμακρόϊνα κύτταρα* βρίσκονται στην έσω μοίρα της έσω κοκκώδους στιβάδας και συνάπτονται κυρίως με τα γαγγλιακά κύτταρα. Απουσιάζουν από το κεντρικό βοθρίο. Τα *κύτταρα του Müller* είναι νευρογλοιακής προέλευσης. Έχουν μεγάλο μέγεθος και μακριές προσεκβολές, που σχηματίζουν τις έσω και έξω αφοριστικές μεμβράνες^{1,7}.

στ) Έξω δικτυωτή στιβάδα. Αποτελείται από τις συνάψεις μεταξύ των αξόνων των φωτοϋποδοχέων και των δενδριτών των δίπολων και των οριζοντίων κυττάρων της έσω κοκκώδους στιβάδας. Το μεγαλύτερο πάχος της απαντάται στην περιοχή της ωχράς κηλίδας. Εδώ οι νευράξονες των φωτοϋποδοχέων πορεύονται με λοξή πορεία και μαζί με τις προσεκβολές των κυττάρων του Müller σχηματίζουν τη στιβάδα του Henle^{1,7}.

ζ) Έξω κοκκώδης (πυρηνική) στιβάδα. Η στιβάδα αυτή περιέχει τα κυτταρικά σώματα των φωτοϋποδοχέων, δηλαδή των κωνίων και των ραβδίων. Τα κωνία είναι υπεύθυνα για την φωτοπική όραση (δηλαδή την όραση σε φωτεινές συνθήκες) και αποδίδουν έγχρωμα, υψηλής ευκρίνειας οπτικά ερεθίσματα. Ο συνολικός τους αριθμός είναι περί τα 6 εκατομμύρια¹. Υπάρχουν 3 τύποι κωνίων, ανάλογα με την ευαισθησία τους σε κάποιο μήκος κύματος του ορατού φωτός: τα μπλε, τα πράσινα και τα ερυθρά. Αντίθετα τα ραβδία είναι επιφορτισμένα με την μεσοπική και σκοτοπική όραση (δηλαδή την όραση σε ημίφως και σκότος), καθώς και με την αντίληψη κίνησης στο περιφερικό κυρίως οπτικό πεδίο. Παράγουν εικόνες στην κλίμακα του μαύρου και άσπρου. Ο συνολικός αριθμός τους προσεγγίζει τα 100-120 εκατομμύρια και είναι 500 φορές πιο

ευαίσθητα από τα κωνία². Η πυκνότητα των φωτοϋποδοχέων ποικίλλει στα διάφορα τμήματα του αμφιβληστροειδούς. Τα κωνία είναι άφθονα στην περιοχή της ωχράς κηλίδος και ελαττώνονται προς την περιφέρεια. Τα ραβδία απουσιάζουν στην ωχρά, αυξάνονται αλματωδώς προς τον ισημερινό και μειώνονται προς την περιφέρεια^{1,7}.

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

θ) Στιβάδα φωτοϋποδοχέων. Περιλαμβάνει το έσω και το έξω τμήμα των ραβδίων και των κωνίων.

Όπως προκύπτει από τα παραπάνω, η χωροταξική διάταξη των κυττάρων του αμφιβληστροειδούς είναι πολυεπίπεδη και πολύπλοκη. Υπάρχουν αλληπάλληλες κατά σειρά συνάψεις από τους φωτοϋποδοχείς έως τα γαγγλιακά κύτταρα, μέσω των οποίων το προσλαμβανόμενο οπτικό ερέθισμα υφίσταται την αρχική του επεξεργασία προτού προχωρήσει προς τα ανώτερα εγκεφαλικά κέντρα.^{8,9}

II. Μελάγχρουν επιθήλιο.

Το μελάγχρουν επιθήλιο (ME) του αμφιβληστροειδούς είναι ένα μονόστιβο στρώμα εξαγωνικών κυττάρων, τα οποία περιέχουν άφθονη μελαγχρωστική. Η έσω πλευρά των κυττάρων αυτών εμφανίζει προσεκβολές μήκους 5-7μm με μικρολάχνες, οι οποίες "υποδέχονται" τα έξω τμήματα των φωτοϋποδοχέων¹⁰. Η έξω πλευρά τους παρουσιάζει ιδιαίτερες πτυχώσεις που επικάθονται στη βασική τους μεμβράνη. Η βασική αυτή μεμβράνη αποτελεί τμήμα της μεμβράνης του Bruch, η οποία διαχωρίζει τα κύτταρα του ME από τα χοριοτριχοειδή του χοριοειδούς χιτώνα^{11,12}.

Το ME επεκτείνεται από την οπτική θηλή μέχρι την πριονωτή περιφέρεια¹³⁻¹⁵. Στα δύο αυτά σημεία φέρει και τις μοναδικές στερεές προσφύσεις με τον ιδίως αμφιβληστροειδή. Μεταξύ ME και του ιδίως αμφιβληστροειδούς υπάρχει ένας δυνητικός χώρος με εξωκυττάρια ουσία (Inter-Photoreceptor Matrix, IPM)¹⁰. Η IPM ασκεί μια ασθενή συγκολλητική λειτουργία μεταξύ των 2 αυτών πετάλων, τα οποία αν και σε στενή συνάφεια μεταξύ τους, μπορούν να διαχωριστούν σε περιπτώσεις όπως η αποκόλληση αμφιβληστροειδούς. Στο ME εδράζεται ο έξω αιματο-αμφιβληστροειδικός φραγμός, ο οποίος δημιουργείται από τις ισχυρές μεσοκυττάρια συνδέσεις (tight junctions) μεταξύ των πλάγιων επιφανειών των κυττάρων του^{12,16,17}. Ο φραγμός αυτός διαδραματίζει ιδιαίτερο προστατευτικό ρόλο, γιατί δεν επιτρέπει τη

δίοδο ορωδών και άλλων τοξικών ή μη στοιχείων της κυκλοφορίας, από το χοριοειδή προς τον ιδίως αμφιβληστροειδή.

Στις κύριες λειτουργίες του ΜΕ περιλαμβάνονται τα εξής¹⁰:

- Παρεμπόδιση της μεταφοράς μεγαλομοριακών ουσιών από το χοριοειδή προς τον ιδίως αμφιβληστροειδή μέσω του έξω αιματο-αμφιβληστροειδικού φραγμού.
- Συγκράτηση του ιδίως αμφιβληστροειδούς στη θέση του μέσω 2 μηχανισμών:
 - α) μηχανισμός αντλίας, μέσω ενεργητικής μεταφοράς υγρού από το υαλοειδές και τον αμφιβληστροειδή προς τον χοριοειδή. Έτσι εμποδίζεται η παρεμβολή υγρού μεταξύ ΜΕ και ιδίως αμφιβληστροειδούς.
 - β) δια της συγκολλητικής ιδιότητας των βλεννοπολυσακχαριδών που παρεμβάλλονται μεταξύ των μικρολαχνών του ΜΕ και των έξω τμημάτων των φωτοϋποδοχέων (IPM).
- Απορρόφηση υπερβολικού φωτός που εισέρχεται στον οφθαλμό και παρεμπόδιση διείσδυσης φωτός μέσω του σκληρού χιτώνα. Αυτό πραγματοποιείται από τα κοκκία μελανίνης εντός των κυττάρων του ΜΕ.
- Μεταφορά θρεπτικών και δομικών υλικών προς τον έξω αμφιβληστροειδή και απομάκρυνση τοξικών προϊόντων αποδόμησης και μεταβολισμού από αυτόν.
- Μεταβολισμός της βιταμίνης Α και μεταφορά της στους φωτοϋποδοχείς.
- Παραγωγή κυτοκινών (VEGF, PEDF)

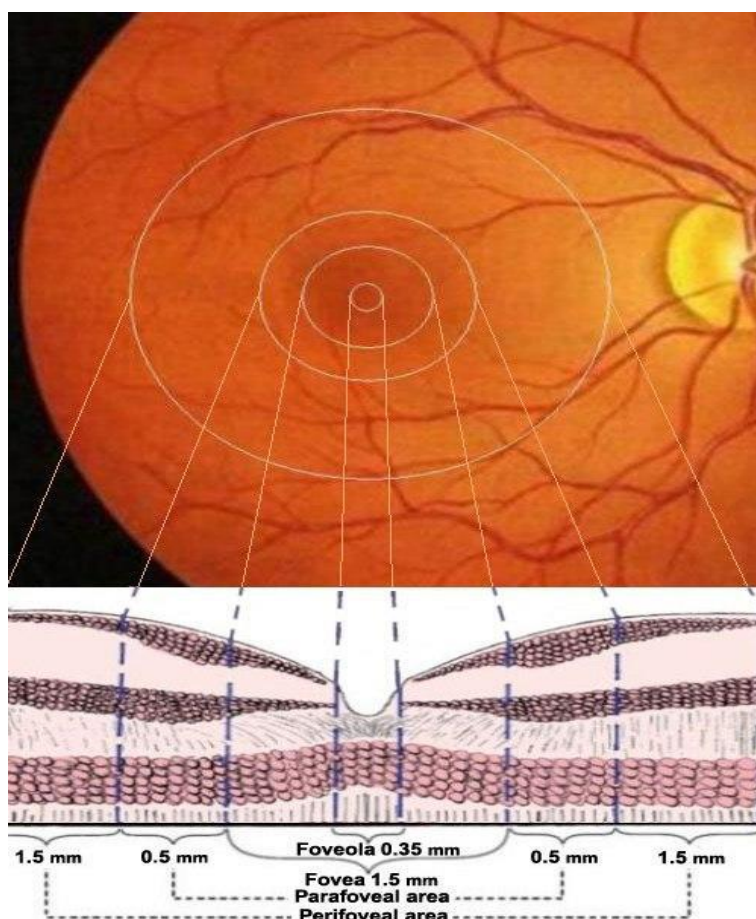
1.2.2 Τοπογραφία αμφιβληστροειδούς

Ο αμφιβληστροειδής συγκροτείται τοπογραφικά από δύο περιοχές, μια κεντρική ή οπίσθιο πόλο και μια περιφερική γύρω από αυτόν¹⁸.

I. Οπίσθιος πόλος

Ως οπίσθιος πόλος ή κεντρική περιοχή του αμφιβληστροειδούς, ορίζεται ένας κύκλος διαμέτρου 5,5-6,0 mm, ο οποίος εντοπίζεται κροταφικά της οπτικής θηλής, ανάμεσα στα κροταφικά αγγειακά τόξα. Στο κέντρο του ευρίσκεται μια ωοειδής περιοχή με διάμετρο περίπου 5,0 mm, η οποία στα παθολογοανατομικά παρασκευάσματα έχει ωχροκίτρινη απόχρωση και για το λόγο αυτό έλαβε την ονομασία **ωχρά κηλίδα** ("macula lutea")^{1,7,10}. Η ωχροκίτρινη απόχρωση οφείλεται στην παρουσία κίτρινων ενδοκυττάρων χρωστικών (ξανθίνες), οι οποίες εμφανίζουν τη μεγαλύτερη

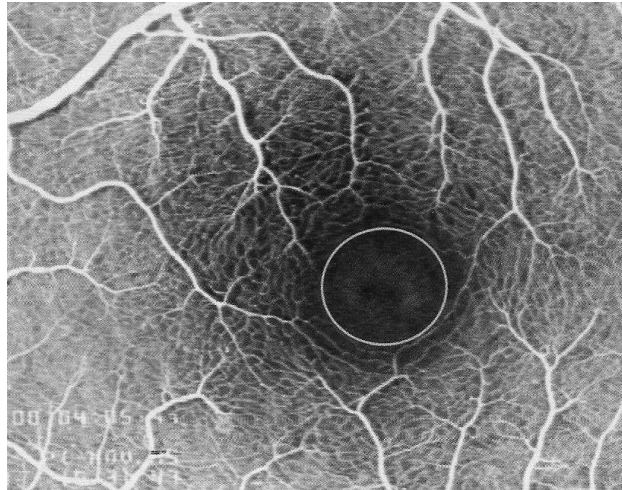
συγκέντρωση τους στην περιοχή της ωχράς κηλίδος και κυρίως στο κεντρικό βοθρίο^{19,20}. Προσλαμβάνονται κυρίως με την φυτική τροφή και φαίνεται ότι έχουν προστατευτικό και αντιοξειδωτικό ρόλο^{21,22}. Ο οπίσθιος πόλος φαίνεται διαγραμματικά στην (εικόνα 3) και διακρίνεται τοπογραφικά από το κέντρο προς την περιφέρεια στις ακόλουθες περιοχές:



Εικόνα 3. Τοπογραφία ωχράς κηλίδος

- a. Κεντρικό βοθρίδιο (“foveola”): Αποτελεί μικρό εντύπωμα στο κέντρο του κεντρικού βοθρίου (“fovea”). Έχει διάμετρο 0.35 mm και ελάχιστο πάχος 0.2mm. Στην περιοχή αυτή υπάρχουν μόνο κωνία (περίπου 2.500). Τα γαγγλιακά κύτταρα και η έσω δικτυωτή στιβάδα απουσιάζουν³.
- b. Κεντρικό βοθρίο (“fovea”): Έχει μέγεθος μια θηλαία διάμετρο (1,5 mm) και πάχος 0.4 mm. Εντοπίζεται περίπου 4.0 mm κροταφικά από το κέντρο της οπτικής θηλής και 0.8 mm κάτωθεν του οριζοντίου μεσημβρινού¹⁷. Στην περιοχή αυτή, η οποία είναι υπεύθυνη για την κεντρική όραση και την αντίληψη των χρωμάτων, ο ιδίως αμφιβληστροειδής είναι λεπτός, τα ραβδία απουσιάζουν

τελείως ή απαντώνται πολύ σπάνια, ενώ τα κωνία είναι πολυάριθμα, κυλινδρικά και πιο επιμήκη σε σχέση με εκείνα των άλλων περιοχών του βυθού. Στο κέντρο του κεντρικού βοθρίου, βρίσκεται η ανάγγεια ζώνη (διαμέτρου περίπου 400-500 μm), η οποία έχει χαρακτηριστική φλουοραγγειογραφική εικόνα με κεντρικό έλλειμμα φθορισμού περιβαλλόμενο από τριχοειδικό δακτύλιο (εικόνα 4).



Εικόνα 4. Ανάγγειος ζώνη

- c. Παραβοθρική περιοχή: Αποτελεί δακτύλιο πλάτους 0.5 mm γύρω από το κεντρικό βοθρίο. Η περιοχή αυτή περιέχει κωνία και ραβδία σε αναλογία 1:1.
- d. Περιβοθρική περιοχή: Είναι δακτύλιος με εύρος 1.5 mm γύρω από την παραβοθρική περιοχή. Περιέχει κωνία και ραβδία σε αναλογία 1:2.

II. Περιφέρεια

Η περιφέρεια του αμφιβληστροειδούς τοπογραφικά χωρίζεται στις παρακάτω ζώνες:

- a. Εγγύς περιφέρεια: Αποτελεί ζώνη με εύρος 1.5 mm γύρω από τον οπίσθιο πόλο
- b. Μέση περιφέρεια: Παριστά δακτύλιο πλάτους 3.0 mm γύρω από την εγγύς περιφέρεια.
- c. Άκρα περιφέρεια: Αποτελεί δακτύλιο γύρω από τη μέση περιφέρεια. Έχει πλάτος 9-10 mm κροταφικά και 16 mm ρινικά.
- d. Πριονωτή περιφέρεια: Καθορίζει το πρόσθιο όριο του αμφιβληστροειδούς. Εκτείνεται 2.0 mm κροταφικά και 0.7 mm ρινικά της άκρας περιφέρειας.

1.2.3 Αγγείωση και νεύρωση αμφιβληστροειδούς

Ο αμφιβληστροειδής αρδεύεται από δύο αγγειακά δίκτυα¹⁸. Τα έσω 2/3 του πάχους του (δηλαδή από έσω αφοριστική μέχρι και έσω κοκκώδη στιβάδα) αιματώνονται από την κεντρική αρτηρία του αμφιβληστροειδούς. Το υπόλοιπο έξω 1/3 του πάχους του (δηλαδή από έξω δικτυωτή έως τους φωτούποδοχείς και το μελάγχρουν επιθήλιο) τροφοδοτείται έμμεσα μέσω διάχυσης, από το χοριοτριχοειδικό δίκτυο.

Η κεντρική αρτηρία του αμφιβληστροειδούς αποτελεί τον πρώτο κλάδο της οφθαλμικής αρτηρίας²³. Εισέρχεται στο οπτικό νεύρο περίπου 12 mm πίσω από τον βολβό και στη συνέχεια, συνοδευόμενο από την κεντρική φλέβα, πορεύεται στο κέντρο του οπτικού νεύρου και εισέρχεται στην οφθαλμική κοιλότητα. Ακολούθως διακλαδίζεται σε άνω και κάτω κλάδο και στη συνέχεια ο καθένας από αυτούς σε ρινικό και κροταφικό με τις περαιτέρω διακλαδώσεις τους. Οι κλάδοι αυτοί πορεύονται στη στιβάδα των οπτικών ινών, κοντά στην έσω αφοριστική μεμβράνη και τα αρτηρίδια τους διακλαδίζονται και σχηματίζουν τα επιπολής και εν τω βάθη τριχοειδικά δίκτυα. Το τελευταίο απλώνεται στην έσω κοκκώδη στιβάδα. Οι τέσσερις αυτοί κλάδοι της κεντρικής αρτηρίας του αμφιβληστροειδούς (άνω και κάτω ρινικοί και κροταφικοί κλάδοι) είναι τελικοί. Έκαστος αρδεύει ένα τεταρτημόριο του αμφιβληστροειδούς χωρίς αναστομώσεις μεταξύ τους ούτε επικαλύψεις^{24,25}. Στο 25% των ανθρώπων παρατηρείται μια φυσιολογική παραλλαγή της αιμάτωσης του αμφιβληστροειδούς. Πιο συγκεκριμένα, διαπιστώνεται η παρουσία μιας ή περισσότερων θηλωχρικών αρτηριών, οι οποίες προέρχονται από την χοριοειδική κυκλοφορία (κυρίως από τις οπίσθιες βραχείες ακτινοειδείς αρτηρίες) και τροφοδοτούν την περιοχή του θηλωχρικού δεματίου^{3,17,26}.

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

Στα αμφιβληστροειδικά αγγεία υπάρχει ο έσω αμφιβληστροειδικός φραγμός, ο οποίος δημιουργείται από τις ισχυρές μεσοκυττάρειες συνδέσεις ("tight junctions") ανάμεσα στα ενδοθηλιακά κύτταρα του τοιχώματος τους^{9,27}. Λόγω του φραγμού αυτού, δεν επιτρέπεται η έξοδος ορωδών στοιχείων και άλλων μορίων (π.χ. λιπιδίων, πρωτεϊνών, μορίων φλουορεσκεΐνης κατά τη φλουοραγγειογραφία) από την κυκλοφορία προς τον ιδίως αμφιβληστροειδή^{9,27}.

Τα χοριοτριχοειδή διατάσσονται σε ένα επίπεδο παράλληλο προς τον αμφιβληστροειδή και έξωθεν της μεμβράνης του Bruch. Σχηματίζουν μικρές αυτοτελείς μονάδες, τα *λόβια* που έχουν μέγεθος μέχρι και ¼ θηλαίας διαμέτρου^{1,10}. Ο αμφιβληστροειδής δεν εμφανίζει αισθητική νεύρωση. Αυτός είναι ο λόγος που οι παθήσεις του αμφιβληστροειδούς δεν προκαλούν πόνο².

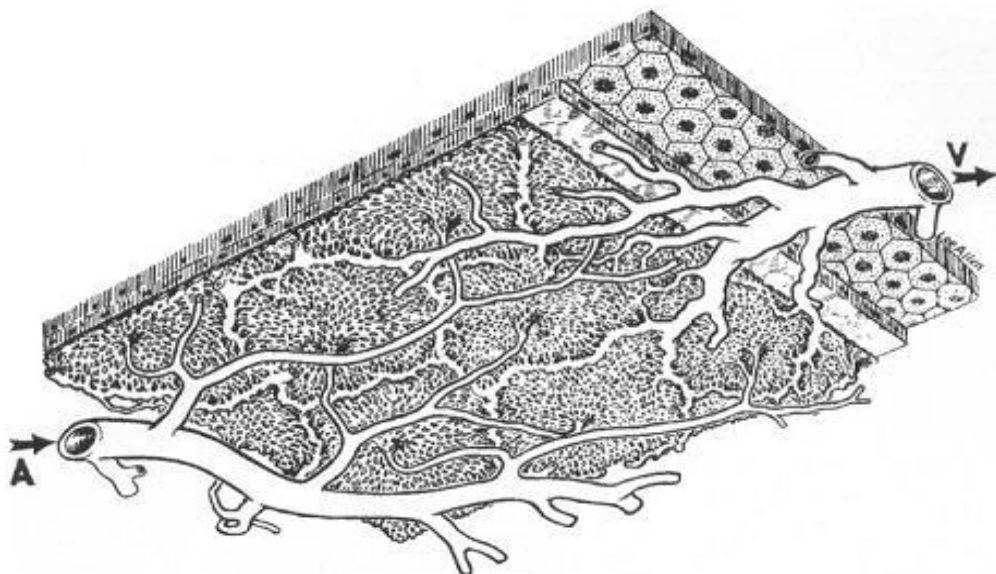
1.3 ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΧΟΡΙΟΕΙΔΟΥΣ

Ο χοριοειδής είναι το τμήμα εκείνο του ραγοειδούς χιτώνα, το οποίο βρίσκεται μεταξύ μελάγχρου επιθηλίου και σκληρού χιτώνα. Αποτελεί αγγειοβριθή μεμβράνη, η οποία εκτείνεται από τον οπτικό δίσκο μέχρι την πριονωτή περιφέρεια, όπου και συνεχίζει έμπροσθεν ως ακτινωτό σώμα. Προς τα έξω συνάπτεται χαλαρά με το σκληρό χιτώνα, σχηματίζοντας το υπερχοριοειδικό πέταλο. Σχηματίζει δε ισχυρή σύμφυση με τον σκληρό, στα όρια του οπτικού δίσκου και στα σημεία εξόδου των τεσσάρων περιδίνητων φλεβών από το βολβό (περιοχή του ισημερινού)⁷. Ο χοριοειδής απαρτίζεται από πέντε στιβάδες (εικόνα 5), οι οποίες εκ των έσω προς τα έξω είναι οι εξής:

- i. Μεμβράνη του Bruch
- ii. Στιβάδα χοριοτριχοειδών
- iii. Στιβάδα των μικρών και των μεσαίων αγγείων (στιβάδα Sattler)
- iv. Στιβάδα των μεγάλων αγγείων (στιβάδα Haller)
- v. Υπερχοριοειδικό πέταλο

Η αγγείωση του χοριοειδούς γίνεται μέσω των βραχέων και μακρών οπίσθιων ακτινοειδών αρτηριών καθώς και από παλίνδρομους κλάδους των πρόσθιων ακτινοειδών αρτηριών. Οι μεγάλοι κλάδοι των βραχέων οπίσθιων ακτινοειδών αρτηριών αρδεύουν τον χοριοειδή κατά τμήματα, τα οποία έχουν σχήμα τριγωνικό ή σφηνοειδές. Η κορυφή των τμημάτων αυτών είναι στραμμένη προς την ωχρά και η βάση προς την περιφέρεια²⁸. Η αιμάτωση του ρινικού και κροταφικού τμήματος του

χοριοειδούς είναι ανεξάρτητη η μια από την άλλη. Το όριο συναντήσεως αυτών των δύο περιοχών αποτελεί τη διαχωριστική ζώνη (watershed zone), η οποία γίνεται εμφανής στη φλουοραγγειογραφία.



Εικόνα 5. Διάγραμμα αγγειακού δικτύου χοριοειδούς χιτώνα. Παρατηρούμε τα μεγάλα αγγεία (A: αρτηρία, V: φλέβα) και τους μεσαίου μεγέθους κλάδους τους. Ενδιάμεσα αυτών των αγγείων, βρίσκεται το χοριοτριχοειδικό δίκτυο. Παρατηρούμε επίσης εσωτερικότερα την μεμβράνη του Bruch και τα εξαγωνικά κύτταρα του ME.

Η φλεβική παροχέτευση του χοριοειδικού αγγειακού δικτύου γίνεται μέσω 4-6 περιδίνητων φλεβών που εντοπίζονται 3 mm όπισθεν του ισημερινού και κάθε μια από αυτές απάγει αίμα από καθορισμένο τεταρτοκύκλιο του χοριοειδούς προς τις άνω και κάτω οφθαλμικές φλέβες^{1,10}.

Ο χοριοειδής νευρώνεται κυρίως από τα βραχεία οπίσθια ακτινοειδή νεύρα και δευτερευόντως από κλάδους των μακρών ακτινοειδών νεύρων. Οι αγγειοκινητικές ίνες προέρχονται από το συμπαθητικό σύστημα²⁸.

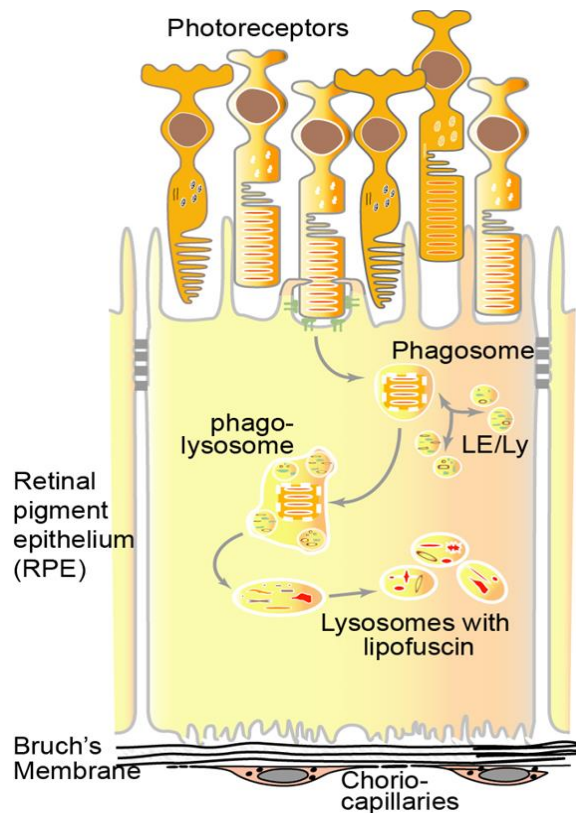
Οι λειτουργίες του χοριοειδούς επιγραμματικά συνοψίζονται ως εξής²⁸:

- 1) Θρέψη του μελάγχρου επιθηλίου και του έξω 1/3 του αμφιβληστροειδούς.
- 2) Με την ταχεία και εκτεταμένη κυκλοφορία αίματος, ο χιτώνας αυτός συμβάλλει σημαντικά στην απομάκρυνση της θερμότητας που αναπτύσσεται κατά την απορρόφηση της φωτεινής ακτινοβολίας και το βιοχημικό κύκλο της όρασης.
- 3) Απάντηση σε φλεγμονές και λοιμώξεις μέσω της παρουσίας ανοσοποιητικών κυττάρων εντός του χοριοειδούς.
- 4) Η παρουσία μελανοκυττάρων εντός του χοριοειδούς αποτρέπει την είσοδο φωτός δια μέσου του σκληρού χιτώνα.

1.4 ΧΡΩΣΤΙΚΕΣ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΥΣ ΚΑΙ ΛΙΠΟΦΟΥΣΚΙΝΗ

Σε φυσιολογικές συνθήκες ο βυθός του οφθαλμού, με την πολύπλοκη διαστρωμάτωση και τα εξειδικευμένα κυτταρικά του στοιχεία, περιέχει μια σειρά ενδοκυττάρων κυρίως χρωστικών ουσιών²⁹. Οι χρωστικές αυτές πέραν των βιοχημικών τους λειτουργιών, προσδίδουν στο βυθό τις χρωματικές του αποχρώσεις και έχουν μια ιδιαίτερη συμπεριφορά κατά την απεικόνιση αυτοφθορισμού. Οι κυριότερες είναι:

- i. Η **μελανίνη** που εντοπίζεται κυρίως στον χοριοειδή χιτώνα και το μελάγχρουν επιθήλιο (ME)
- ii. Οι **ξανθίνες** (Λουτεΐνη, Ζεαξανθίνη, μεσο-Ζεαξανθίνη) που απαντούν στον νευροαμφιβληστροειδή του κεντρικού βοθρίου³⁰



Εικόνα 6. Φαγοκυττάρωση έξω τμημάτων φωτοϋποδοχέων και λυσοσωμική πέψη τους, η οποία οδηγεί στην παραγωγή υπολειπόμενου άπεπτου υλικού αναφερόμενο ως ‘λιποφουσκίνη’.

- iii. Η **αιμοσφαιρίνη** που περιέχεται στο αίμα εντός των αγγείων αμφιβληστροειδούς και χοριοειδούς
- iv. Η **λιποφουσκίνη** που συσσωρεύεται εντός του ME.

Σε παθολογικές καταστάσεις η κατανομή και η ποσότητα αυτών των χρωστικών αλλάζει.

Λιποφουσκίνη: Αποτελεί μείγμα φθορισμοφόρων ουσιών (fluorophores), που συσσωρεύεται στα λυσοσώματα μη διαιρούμενων κυττάρων και αυξάνεται με την ηλικία³¹. Πρόκειται για προϊόν ατελούς πέψης ενδοκυττάρου συνήθως υλικού εντός των λυσοσωμάτων και δεν υποδηλώνει σε καμμία περίπτωση ελαττωματικά λυσοσωμικά ένζυμα. Στα κύτταρα του ΜΕ η λιποφουσκίνη προέρχεται κυρίως από την ανακύκλωση των έξω τμημάτων των φωτοϋποδοχέων και σχετίζεται με το φωτοβιοχημικό κύκλο της βιταμίνης Α³²⁻³⁴ (εικόνα 6). Πρόκειται για μείγμα πρωτεϊνών, λιπιδίων και κυρίως Α2Ε (N-retinyl-N-retinylidene-ethanolamine).

Η συσσώρευση της λιποφουσκίνης κατά τη φυσιολογική γήρανση³⁵ αλλά και σε παθολογικές καταστάσεις, επιβαρύνει τη λειτουργία του ΜΕ και μπορεί να οδηγήσει σε κυτταρική απόπτωση³⁶. Οι βιοχημικοί μηχανισμοί που έχουν προταθεί για μια τέτοια εξέλιξη είναι οι εξής:

α) δυσλειτουργία λυσοσωμάτων των κυττάρων του ΜΕ^{37,38}

β) βλάβη της κυτταρικής μεμβράνης των κυττάρων του ΜΕ^{39,40}

γ) βλάβη στο DNA των κυττάρων του ΜΕ^{41,42}

δ) φωτοχημική βλάβη από την αντίδραση στοιχείων της λιποφουσκίνης στο φως^{36,43-44}.

Μια τέτοια απόπτωση κυττάρων του ΜΕ, συμπαράσχει συνήθως σε απόπτωση και τους σύστοιχους φωτοϋποδοχείς, μέσω της διακοπής μεταβολικής τους υποστήριξης.

2. ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΟΦΘΑΛΜΙΚΟΥ ΒΥΘΟΥ

Πέρα από την κλινική εξέταση του οφθαλμικού βυθού (βυθοσκόπηση) μέσω άμεσης ή έμμεσης οφθαλμοσκόπησης, μια σειρά απεικονιστικών μεθόδων μας βοηθά στην διαγνωστική προσπέλαση αυτής της περιοχής του οφθαλμού. Κάθε μια από αυτές τις απεικονιστικές μεθόδους εξελίσσεται διαρκώς τεχνολογικά και διαθέτει συγκεκριμένα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα. Παρακάτω παραθέτονται οι κυριότερες.

2.1 ΦΩΤΟΓΡΑΦΗΣΗ ΒΥΘΟΥ

Η φωτογραφική απεικόνιση του οφθαλμικού βυθού μας επιτρέπει να καταγράψουμε φυσιολογικά ή παθολογικά του στοιχεία με μεγάλη λεπτομέρεια. Αυτό γίνεται με ειδικές (ψηφιακές πλέον), φωτογραφικές κάμερες προσαρμοσμένες στα οπτικά χαρακτηριστικά του οφθαλμού. Ανάλογα με τις δυνατότητες μιας τέτοιας κάμερας αλλά και του λογισμικού προγράμματος επεξεργασίας των φωτογραφικών λήψεων, ο οφθαλμίατρος μπορεί να πραγματοποιήσει τα εξής:

- i.** λήψεις με ή χωρίς μυδρίαση του εξεταζόμενου οφθαλμικού βυθού.
- ii.** απεικονίσεις διαφόρων μεγεθύνσεων τόσο του οπίσθιου πόλου, όσο και την περιφέρειας του οφθαλμικού βυθού.
- iii.** δυνατότητα έγχρωμης, ανέρυθρης και μονοχρωματικής λήψης (εικόνα 7).
- iv.** δυνατότητα χρήσης εργαλείων μετρήσεων (μήκος, διάμετρος, εμβαδόν) διαφόρων ανατομικών στοιχείων και βλαβών του βυθού.
- v.** δυνατότητα ψηφιακής αποθήκευσης και αντιπαραβολής με προηγούμενες ή επακόλουθες λήψεις.
- vi.** Στερεοσκοπικές λήψεις.

Τα ανωτέρω χαρακτηριστικά καθιστούν τη μέθοδο αυτή, ως ένα χρησιμότερο εργαλείο διάγνωσης, καταγραφής και παρακολούθησης μιας σειράς παθολογικών καταστάσεων ή παθήσεων του οφθαλμικού βυθού.



Εικόνα 7. Έγχρωμη φωτογράφιση (αριστερά), και ανέρυθρη φωτογράφιση (δεξιά) αριστερού οφθαλμικού βυθού με ερπυστική χοριοειδίτιδα.

2.2 ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΑ ΒΥΘΟΥ (Ultrasound - U/S)

Οι υπέρηχοι είναι ακουστικά κύματα συχνότητας μεγαλύτερης από 20KHz και δεν είναι αντιληπτά από το ανθρώπινο αυτί. Η διαγνωστική χρήση τους στην ιατρική λέγεται υπερηχογραφία (Ultrasonography-U/S). Η υπερηχογραφία χρησιμοποιείται στην οφθαλμολογία για τη μελέτη του οφθαλμικού βυθού, όταν υπάρχουν θολερότητες των διαθλαστικών μέσων (π.χ. αιμορραγία υαλοειδούς ή πυκνός καταρράκτης), οι οποίες δεν επιτρέπουν την άμεση επισκόπησή του. Επίσης εφαρμόζεται για τη μελέτη της πυκνότητας (σύστασης) κάποιας βλάβης² (π.χ. όγκοι χοριοειδούς χιτώνα). Η συχνότητα των υπερήχων που χρησιμοποιούνται για τη μελέτη του βυθού είναι από 8-25MHz. Η τεχνολογία του στυλεού της συσκευής υπερηχογραφίας βασίζεται στην αρχή του πιεζοηλεκτρικού φαινομένου και έχει εξελιχθεί σημαντικά τα τελευταία 50 χρόνια. Τα βασικά εξαρτήματα μιας συσκευής υπερηχογραφίας είναι: ο μεταλλάκτης, ο πομπός, ο δέκτης (που περιέχονται εντός ενός στυλεού χρήσης) και η οθόνη καταγραφής. Κατά τη μελέτη της υπερηχογραφίας, δέσμες υπερήχων εκπέμπονται από τον πομπό του στυλεού της συσκευής προς το εσωτερικό του οφθαλμού και ταυτόχρονα, ανακλώμενα από τον οφθαλμό κύματα υπερήχων περισυλλέγονται από τον δέκτη του στυλεού και μεταλλάσσονται σε ηλεκτρικό σήμα το οποίο καταγράφεται και απεικονίζεται στην οθόνη της συσκευής (εικόνα 8). Με τη χρήση των μαθηματικών τύπων που διέπουν τις φυσικές ιδιότητες των ηχητικών κυμάτων, και των φυσικών σταθερών που χαρακτηρίζουν τις οφθαλμικές δομές από τις οποίες διέρχονται οι υπέρηχοι, μπορούμε να καταγράψουμε μεγέθη, σύσταση και αποστάσεις εντός του

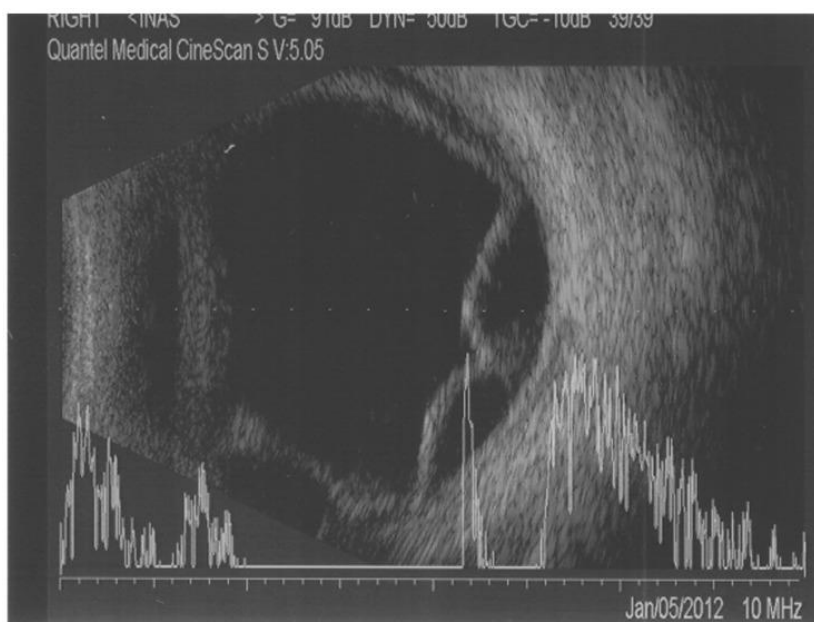
οφθαλμού. Δύο είδη υπερηχογραφίας έχουν επικρατήσει στην εξέταση του οφθαλμικού βυθού:



Εικόνα 8. Εξέταση β-υπερηχογραφίας οφθαλμού.

- i. A-υπερηχογραφία (Amplitude modulation-διαμόρφωση ως προς το μέγεθος). Είναι μονοδιάστατη μέθοδος, δηλαδή μια δέσμη υπερήχων εκπέμπεται σε έναν άξονα του οφθαλμού. Οι υπερήχοι που ανακλώνται από τα διάφορα μέσα του οφθαλμού, εμφανίζονται ως κάθετα στην ισοηλεκτρική γραμμή επάρματα. Το ύψος των επαρμάτων είναι ανάλογο με την ένταση των ανακλώμενων υπερήχων. Η απόσταση μεταξύ των επαρμάτων αντιστοιχεί στο χρόνο με επιστροφή που χρειάζονται οι υπερήχοι για να διανύσουν το διάστημα μεταξύ του στυλεού και των διαφόρων διαχωριστικών επιφανειών του οφθαλμού. Επειδή η ταχύτητα μετάδοσης των υπερήχων στα διάφορα στοιχεία του οφθαλμού είναι γνωστή, μπορεί να υπολογιστεί η απόσταση μεταξύ των επαρμάτων⁷. Για το λόγο αυτό η A-υπερηχογραφία έχει ιδιαίτερη ένδειξη εφαρμογής στη βιομετρία και στην ποσοτική υπερηχογραφία.
- ii. B-υπερηχογραφία (Brightness modulation - διαμόρφωση ως προς τη φωτεινότητα). Είναι μια δισδιάστατη μέθοδος, δηλαδή η δέσμη των υπερήχων εκπέμπεται σε ένα επίπεδο του οφθαλμού. Οι υπερήχοι που ανακλώνται απεικονίζονται με τη μορφή φωτεινών κηλίδων. Η φωτεινότητα, η πυκνότητα και η διάταξη των καταγραφόμενων αυτών φωτεινών κηλίδων, εξαρτάται από

την ένταση και τον τρόπο ανάκλασης των υπερήχων. Το σύστημα καταγραφής της φωτεινότητας των ανακλώμενων υπερήχων μας αποδίδει εικόνες στις αποχρώσεις του γκρι (gray scale). Η διάταξη των φωτεινών κηλίδων κατά το επίπεδο εκπομπής επιτρέπει την ανατομική απεικόνιση του εξεταζόμενου οφθαλμού (εικόνα 9). Για το λόγο αυτό η Β-υπερηχογραφία μπορεί να δώσει σημαντικές τοπογραφικές πληροφορίες⁷. Στερεομετρική αναπαράσταση των δεδομένων της Β-υπερηχογραφίας επιτυγχάνεται με την τρισδιάστατη υπερηχογραφία.



Εικόνα 9. Β-υπερηχογραφία σε συνδυασμό με Α-υπερηχογραφία. Έκχυμα χοριοειδούς με εμφανή χοριοαμφιβληστροειδική αποκόλληση. Η Β-υπερηχογραφία απεικονίζει την μορφολογία και έκταση της βλάβης ενώ τα επάρματα της Α-υπερηχογραφίας απεικονίζουν τη σύσταση της βλάβης

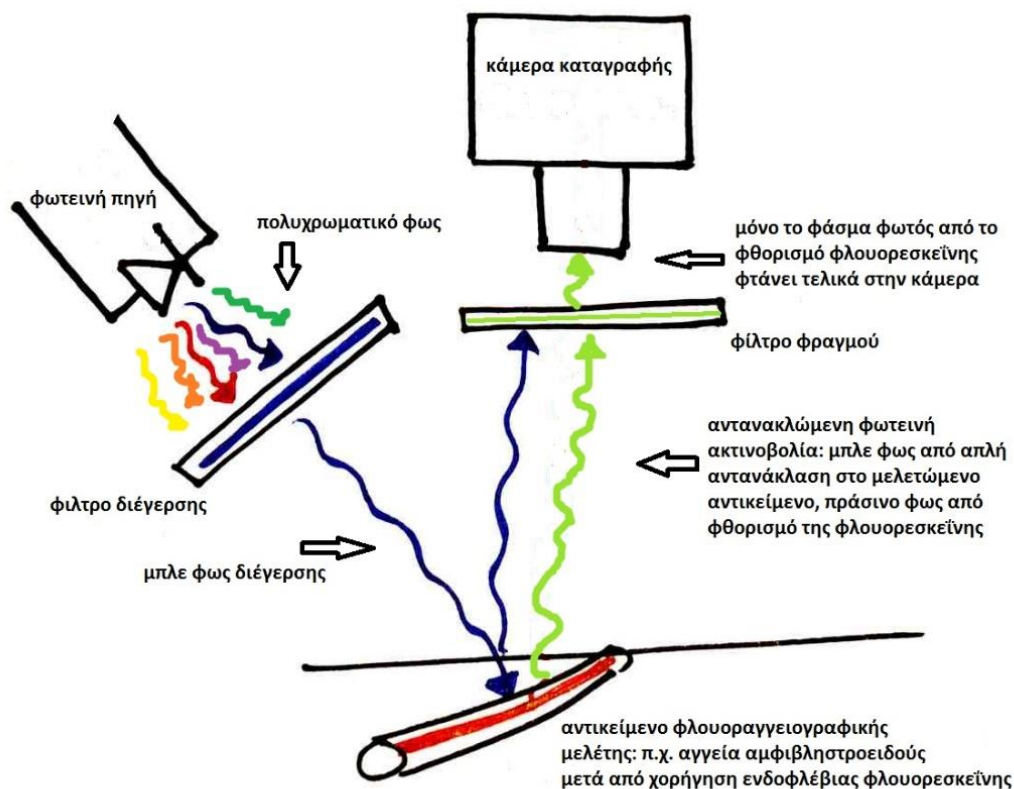
2.3 ΦΛΟΥΟΡΑΓΓΕΙΟΓΡΑΦΙΑ (Fundus Fluorescein Angiography-FFA)

2.3.1 Εισαγωγή

Η φλουοραγγειογραφία βυθού (fundus fluorescein angiography- FFA) είναι μια απεικονιστική μέθοδος που χρησιμεύει στη μελέτη της αμφιβληστροειδικής κυκλοφορίας, καθώς και διαφόρων παθήσεων του ιδίως αμφιβληστροειδούς, του μελάγχρου επιθηλίου και του χοριοειδούς. Για την εξέταση αυτή χρησιμοποιούνται ειδικές φωτογραφικές κάμερες, οι οποίες με τη βοήθεια ειδικών φίλτρων, καταγράφουν

το φθορισμό που παράγεται στον υπό μελέτη οφθαλμικό βυθό, ύστερα από ενδοφλέβια έγχυση φλουορεσκεΐνης.

Η *φλουορεσκεΐνη* ανήκει χημικά στην ομάδα των χρωστικών του τριφαινυλμεθανίου, έχει πορτοκαλο-κίτρινη απόχρωση και υπό κατάλληλες συνθήκες εμφανίζει το φαινόμενο του φθορισμού. Συγκεκριμένα τα ηλεκτρόνια του μορίου της φλουορεσκεΐνης, όταν αυτή βρίσκεται σε περιβάλλον με Ph πάνω από 6 (ιδανικά 7.4 όπως του αίματος) και διεγερθεί με μπλε φως (μήκους κύματος 465-490nm), μεταπίπτουν σε μια υψηλότερη αλλά και ασταθή ενεργειακή στάθμη. Κατά την αποδιέγερσή τους, επανέρχονται στην αρχική τους κατάσταση εκπέμποντας φωτεινή ενέργεια (φθορισμός) στο κιτρινοπράσινο φάσμα (μήκους κύματος 520-530nm)²⁸. Δηλαδή, τόσο η διέγερση όσο και ο φθορισμός της φλουορεσκεΐνης βρίσκονται εντός του ορατού φάσματος ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας.



Εικόνα 10. Σχηματική παράσταση βασικών αρχών λειτουργίας μιας συσκευής απεικόνισης φλουοραγγειογραφίας οφθαλμικού βυθού.

Τα φίλτρα της φωτογραφικής κάμερας έχουν επιλεγεί με βάση τα ανωτέρω χαρακτηριστικά φθορισμού της φλουορεσκεΐνης και διακρίνονται σε: α) φίλτρο διέγερσης και β) φίλτρο φραγμού. (εικόνα 10). Το φίλτρο διέγερσης, που βρίσκεται ανάμεσα στον οφθαλμό και το φλας της φωτογραφικής μηχανής, επιτρέπει μόνο στην μπλε ακτινοβολία να περάσει στον υπό μελέτη βυθό, απορροφώντας τα υπόλοιπα μήκη κύματος του ορατού φάσματος. Έτσι μόνο η μπλε ακτινοβολία προσπίπτει στο βυθό και διεγείρει τη φλουορεσκεΐνη που κυκλοφορεί ενδοαγγειακώς (ή επί παθολογικών καταστάσεων εκτός των αγγείων). Το φίλτρο φραγμού παρεμβάλλεται μεταξύ του φωτογραφούμενου βυθού και του φωτογραφικού φιλμ (σε παλαιού τύπου κάμερες) ή του φωτογραφικού αισθητήρα στις σύγχρονες ψηφιακές κάμερες βυθού. Το φίλτρο φραγμού απορροφά το μπλε φως που αντανακλάται από το βυθό, αλλά αφήνει να περάσει το κιτρινοπράσινο φως που προέρχεται από τον φθορισμό της φλουορεσκεΐνης. Τελικά αυτό που καταγράφεται από την κάμερα είναι μόνο το κιτρινοπράσινο φως από το φθορισμό της φλουορεσκεΐνης^{2,28}.

2.3.2 Εκτέλεση φλουοραγγειογραφίας

Η εξέταση της φλουοραγγειογραφίας (FFA) ξεκινά με την ενδοφλέβια έγχυση διαλύματος φλουορεσκεΐνης στη μεσοβασιλική φλέβα ή σε φλέβα της ραχιαίας άκρας χειρός. Υπάρχουν διάφορες συγκεντρώσεις εμπορικών σκευασμάτων ενδοφλέβιας φλουορεσκεΐνης. Αυτό που τυπικά χρησιμοποιείται είναι 5ml από διάλυμα 10% ή 3ml από διάλυμα 20% νατριούχου φλουορεσκεΐνης. Μετά την ενδοφλέβια χορήγηση, η φλουορεσκεΐνη κυκλοφορεί μέσα στα αγγεία σε δύο μορφές. Η μια μορφή είναι συνδεδεμένη με πρωτεΐνες πλάσματος μεγάλου μοριακού βάρους (κυρίως λευκωματίνες). Η μορφή αυτή, που αποτελεί συνήθως το 60-80% της ενιέμενης φλουορεσκεΐνης, δεν μπορεί να διεγερθεί και έτσι δεν φθορίζει. Η άλλη μορφή είναι ελεύθερη στο αίμα και ως εκ τούτου μπορεί ύστερα από κατάλληλη διέγερση να παρουσιάσει φθορισμό. Στον φυσιολογικό αμφιβληστροειδή λόγω του έσω αιματοαμφιβληστροειδικού φραγμού, η φλουορεσκεΐνη παραμένει μέσα στα αγγεία του και έτσι αυτά καταγράφονται από την κάμερα βυθού. Ομοίως η φλουορεσκεΐνη δεν εξέρχεται από τα μεγάλα χοριοειδικά αγγεία. Εξαγγειώνεται ωστόσο πολύ εύκολα από τα θυριδωτά τοιχώματα των χοριοτριχοειδών, προκαλώντας έτσι το διάχυτο φθορισμό υποστρώματος (background fluorescence), κατά τις πρώιμες φάσεις της μελέτης. Όταν ο έξω αιματοαμφιβληστροειδικός φραγμός είναι ακέραιος, η φυσιολογικώς εξαγγειούμενη από τα χοριοτριχοειδή φλουορεσκεΐνη, δεν δύναται να

διαπεράσει το μελάγχρουν επιθήλιο και να συσσωρευτεί υπό ή μέσα στον ιδίως αμφιβληστροειδή.

2.3.3 Φάσεις (χρόνοι) φλουοραγγειογραφίας

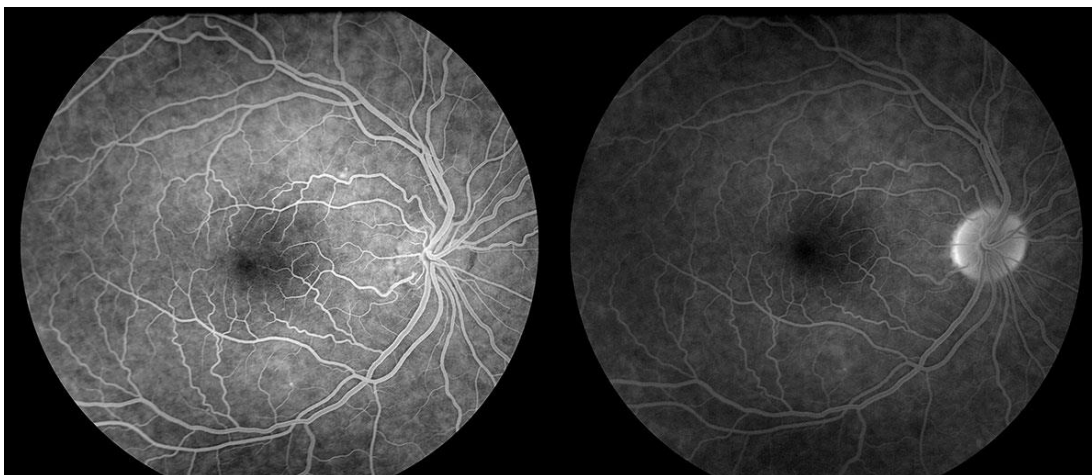
Μετά από ενδοφλέβια έγχυση, χρειάζονται περίπου 10-17 δευτερόλεπτα για να φτάσει η φλουορεσκεΐνη στον οφθαλμό (χρόνος βραχίονα-αμφιβληστροειδούς). Αρχικά η χρωστική εισέρχεται στην χοριοειδική κυκλοφορία και 1-2 δευτερόλεπτα αργότερα στην αμφιβληστροειδική. Αυτό πιθανώς συμβαίνει γιατί η διαδρομή προς τον χοριοειδή, μέσω των οπίσθιων βραχέων ακτινοειδών αρτηριών, είναι συντομότερη από την αντίστοιχη προς τον αμφιβληστροειδή μέσω της κεντρικής αρτηρίας και επιπλέον διότι η χοριοειδική κυκλοφορία έχει μικρότερες αιμοδυναμικές αντιστάσεις σε σύγκριση με την αμφιβληστροειδική²⁸. Ο χρόνος της εξέτασης ξεκινά με χρονόμετρο από τη στιγμή της ενδοφλέβιας έγχυσης του σκιαγραφικού και διακρίνεται στις ακόλουθες φάσεις:

- i. Χοριοειδική (προ αρτηριακή φάση). Στη φάση αυτή η χρωστική εισέρχεται στα αγγεία του χοριοειδούς και καταγράφεται ο διάχυτος φθορισμός του υποστρώματος. Αυτός προκύπτει από την έξοδο των ελευθέρων μορίων φλουορεσκεΐνης από τα θυριδωτά χοριοτριχοειδή στο μεσοκυττάριο χώρο του χοριοειδούς. Συνήθως διαρκεί 2 δευτερόλεπτα.



Εικόνα 11. Απεικόνιση φλουοραγγειογραφίας. Στα αριστερά βλέπουμε απεικόνιση αρτηριακής φάσης σε αριστερό οφθαλμό. Παρατηρείται η παρουσία σκιαγραφικού μόνο στο αρτηριακό δίκτυο. Το φλεβικό δίκτυο υποφθορίζει. Στα δεξιά βλέπουμε απεικόνιση αρτηριοφλεβικής (ή αλλιώς πρώιμης φλεβικής φάσης) δεξιού οφθαλμού. Παρατηρείται πλήρωση του αρτηριακού δικτύου με αρχόμενη ροή σκιαγραφικού στα τοιχώματα του φλεβικού δικτύου.

- ii. Αρτηριακή φάση. Διαρκεί λίγα δευτερόλεπτα. Κατά τη διάρκεια της, η φλουορεσκεΐνη εισέρχεται στο αμφιβληστροειδικό αρτηριακό δίκτυο (κεντρική αρτηρία αμφιβληστροειδούς και κλάδοι αυτής). Ταυτόχρονα συνεχίζεται η εξαγγείωση από τα χοριοτριχοειδή (εικόνα 11, αριστερά).
- iii. Φλεβική φάση. Στη φάση αυτή πληρούνται προοδευτικά τα αμφιβληστροειδικά φλεβικά αγγεία, ενώ είναι ήδη γεμάτες οι αμφιβληστροειδικές αρτηρίες και τα χοριοειδικά αγγεία. Η φλεβική αυτή περίοδος μπορεί να διακριθεί στις εξής επί μέρους φάσεις:
- α) Πρώιμη φλεβική ή αρτηριοφλεβική ή τριχοειδική φάση. Πρόκειται για τη φάση πλήρωσης των αμφιβληστροειδικών τριχοειδών και της αρχόμενης πλήρωσης αμφιβληστροειδικών φλεβών, οι οποίες φθορίζουν αρχικά κατά μήκος των τοιχωμάτων τους (εικόνα 11, δεξιά).
- β) Μέση φλεβική φάση. Η φλουορεσκεΐνη έχει πλέον γεμίσει εξ' ολοκλήρου τις αμφιβληστροειδικές φλέβες, οι οποίες στη φάση αυτή φθορίζουν στην ίδια ένταση με τις αρτηρίες (εικόνα 12, αριστερά).
- γ) όψιμη φλεβική φάση. Οι φλέβες έχουν μεγαλύτερη συγκέντρωση φλουορεσκεΐνης σε σχέση με τις αρτηρίες και ως εκ τούτου φθορίζουν περισσότερο. Επίσης επειδή έχει αρχίσει η απομάκρυνση της χρωστικής από τον χοριοειδή, ο διάχυτος φθορισμός υποστρώματος σταδιακά μειώνεται.



Εικόνα 12. Απεικόνιση φλουοραγγειογραφίας δεξιού οφθαλμού. Αριστερά βλέπουμε μια λήψη από τη μέση φλεβική φάση ενώ στα δεξιά βρισκόμαστε στην όψιμη φλεβική φάση με εξασθένηση του σκιαγραφικού στο αγγειακό δίκτυο και ελαφρά χρώση της οπτικής θηλής.

- iv. Όψιμη φάση επανακυκλοφορίας. 10-15 λεπτά μετά την ενδοφλέβια χορήγηση της χρωστικής ο φθορισμός του αμφιβληστροειδούς και χοριοειδούς καθίσταται ιδιαίτερα αδύναμος. Η χρωστική απομακρύνεται σταδιακά από την κυκλοφορία και από τα αγγεία του χοριοειδούς και αμφιβληστροειδούς, αφήνοντας μια πολύ ασθενή υπερφθορίζουσα χροιά στο βυθό (εικόνα 12 δεξιά). Αυτό οφείλεται στη χρώση κολλαγονούχων δομών της περιοχής (π.χ. σκληρός, μεμβράνη του Bruch), από την εξαγγειωμένη από τα χοριοτριχοειδή φλουορεσκεΐνη.

2.3.4 Ερμηνεία φλουοραγγειογραφίας

Διάφορες παθολογικές καταστάσεις του οφθαλμικού βυθού προκαλούν ανώμαλο φθορισμό κατά τη λήψη φλουοραγγειογραφίας. Ο ανώμαλος φθορισμός γενικά διακρίνεται σε υποφθορισμό και υπερφθορισμό. Στον υποφθορισμό υπάρχει ελάττωση ή και απουσία του φυσιολογικού φθορισμού. Αντιθέτως στον υπερφθορισμό, ο φθορισμός μιας περιοχής είναι εντονότερος και μεγαλύτερης διάρκειας ή/και έκτασης του αναμενόμενου. Η αξιολόγηση των δύο αυτών μορφών ανώμαλου φθορισμού γίνεται μετά από μελέτη των διακυμάνσεων τους στις πρώιμες και όψιμες φάσης της φλουοραγγειογραφίας και πάντοτε σε συνδυασμό με την αντίστοιχη οφθαλμοσκοπική εικόνα. Τυπικά ο ανώμαλος φθορισμός κατατάσσεται στις ακόλουθες μορφές, όπως φαίνονται στον πίνακα 1.

ΥΠΟΦΘΟΡΙΣΜΟΣ	ΥΠΕΡΦΘΟΡΙΣΜΟΣ
<ol style="list-style-type: none"> 1. Αποκλεισμός φθορισμού 2. Αγγειακό έλλειμμα 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ψευδο και αυτοφθορισμός 2. Φθορισμός εκ διαφάνειας 3. Όψιμος υπερφθορισμός <ol style="list-style-type: none"> a. Διαρροή (leakage) b. Λίμναση (pooling) c. Χρώση ιστού (staining)

Πίνακας 1. Μορφές ανώμαλου φθορισμού κατά την φλουοραγγειογραφία

2.3.5 Επιπλοκές φλουοραγγειογραφίας

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, η φλουορεσκεΐνη αποβάλλεται κυρίως από τους νεφρούς (και πολύ λιγότερο από το ήπαρ) δίδοντας χαρακτηριστικό χρωματισμό στα

ούρα των ασθενών. Η φλουοραγγειογραφία ως εξέταση θεωρείται ασφαλής, αρκεί να ληφθούν κατάλληλα προληπτικά μέτρα (έλεγχος αλλεργίας, άμεση πρόσβαση σε φάρμακα άμεσης ανάγκης, παρουσία αναισθησιολόγου κλπ). Όπως ισχύει σε κάθε ιατρική πράξη υπάρχει πάντα ο κίνδυνος επιπλοκών.⁴⁵⁻⁴⁸. Ενδεικτικά θα πρέπει οι ασθενείς να ενημερώνονται για τις παρακάτω επιπλοκές:

- a) Εξαγγείωση της φλουορεσκειΐνης κατά την έγχυση της. Αυτό μπορεί να προκαλέσει τοπικό πόνο, οίδημα και ερυθρότητα. Μπορεί να προληφθεί αν προηγηθεί έγχυση φυσιολογικού ορού μέσω του φλεβοκαθετήρα πριν τη χορήγηση της φλουορεσκειΐνης, έτσι ώστε να διαπιστωθεί η σωστή θέση του και η ακεραιότητα της καθετηριασμένης φλέβας.
- b) Ναυτία (2-4%) ή έμετος (0.3-0.4%), τα οποία μπορεί να περιοριστούν αν μειωθεί η ταχύτητα έγχυσης του φαρμάκου.
- c) Αλλεργική αντίδραση ποικίλης βαρύτητας (1,5%) π.χ. κνησμός, εξάνθημα, αγγειονευρωτικό οίδημα.
- d) Αναφυλακτικό shock (0.05%) και πάρα πολύ σπάνια θάνατος (0,00045%)

2.4 ΑΓΓΕΙΟΓΡΑΦΙΑ ΜΕ ΠΡΑΣΙΝΟ ΙΝΔΟΚΥΑΝΙΝΗΣ (ICGA)

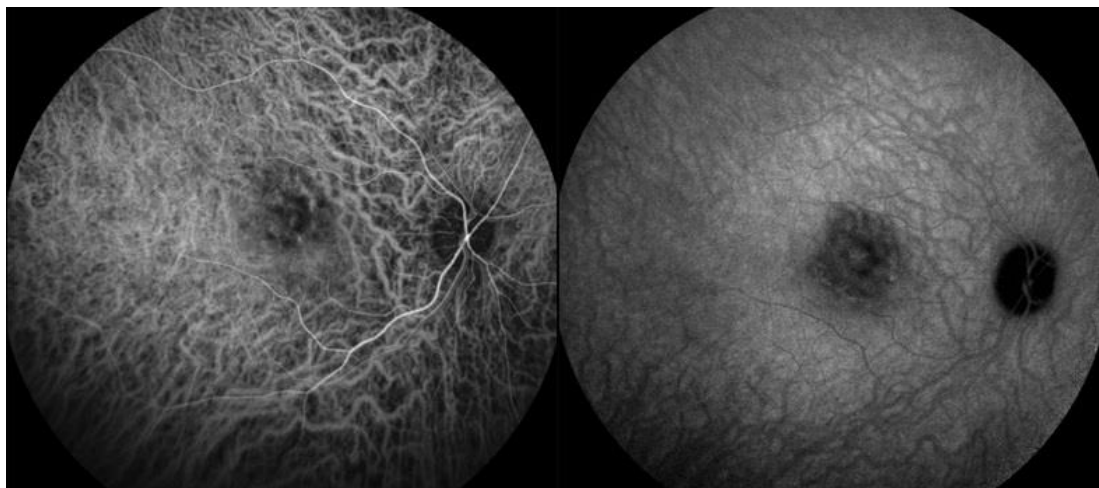
2.4.1 Εισαγωγή

Η χρωστική πράσινη ινδοκυανίνης (indocyanine green- ICG) χρησιμοποιήθηκε, μετά την έγκρισή της από το FDA 1959, αρχικά για την αγγειογραφική μελέτη του ήπατος και της καρδιάς⁴⁹. Η χρήση της επεκτάθηκε στην οφθαλμολογία λίγα χρόνια αργότερα⁵⁰, σε μια προσπάθεια καλύτερης απεικόνισης της χοριοειδικής κυκλοφορίας, λόγω των περιορισμών της φλουοραγγειογραφίας σε αυτόν τον τομέα.

Η πράσινη ινδοκυανίνη αποτελεί υδατοδιαλυτό τρικαρβονικό νατρίουχο άλας και έχει μεγάλο μοριακό βάρος (775 daltons). Δεν εισέρχεται στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό⁵¹, ούτε διέρχεται τον πλακούντα. Αποβάλλεται από τον οργανισμό σχεδόν αποκλειστικά από το ήπαρ. Δεν είναι τοξική και υπό κατάλληλες συνθήκες εμφανίζει το φαινόμενο του φθορισμού. Διεγείρεται με ακτινοβολία μήκους κύματος 790-810nm και εκπέμπει φθορισμό στα 820-850nm^{52,53}. Δηλαδή τόσο η ακτινοβολία διέγερσης, όσο και ο εκπεμπόμενος φθορισμός, ευρίσκονται κοντά στην περιοχή του υπέρυθρου φάσματος. Η αγγειογραφία με πράσινη ινδοκυανίνη (indocyanine green angiography- ICGA) εμφανίζει κάποια πλεονεκτήματα έναντι της FFA. Κατ' αρχήν με την ICGA (σε αντιδιαστολή με την FFA), δύνανται να απεικονιστούν υπερφθορίζουσες αλλοιώσεις

(π.χ. χοριοειδική νεοαγγείωση), που εντοπίζονται κάτω από αιμορραγίες, λιπίδια και συναθροίσεις μελαγχρωστικής. Η δυνατότητα αυτή απορρέει από το γεγονός ότι, το φως της διέγερσης αλλά και ο φθορισμός βρίσκονται κοντά στην περιοχή του υπέρυθρου φάσματος. Επίσης το φως στην περιοχή αυτή του φάσματος, απορροφάται μόνο κατά 21-38% από το μελάγχρουν επιθήλιο και τον χοριοειδή, σε αντίθεση με τον μπλε-πράσινο φθορισμό της FFA που απορροφάται κατά 59-75%⁵⁴. Ένα επιπλέον πλεονέκτημα της ICGA, έναντι της FFA, είναι η πολύ καλύτερη απεικόνιση των χοριοειδικών αγγείων. Αυτό οφείλεται τόσο στις προαναφερθείσες ιδιότητες του υπέρυθρου φάσματος διέγερσης και φθορισμού, όσο και στην μεγαλύτερη δέσμευση (98%) της ICG από τις πρωτεΐνες του αίματος, πράγμα που αυξάνει το ενδοαγγειακό χρόνο παραμονής της χρωστικής.⁵²

2.4.2 Φάσεις (χρόνοι) ICGA



Εικόνα 13. Πρώιμη (αριστερά) και όψιμη (δεξιά) λήψη ICGA δεξιού οφθαλμού σε ασθενή με ετερόπλευρη οξεία ιδιοπαθή ωχροπάθεια σχετιζόμενη με λοίμωξη από ιό Coxsackie.

Η εξέταση ξεκινά με ενδοφλέβια έγχυση 25-50mg ICG σε υδατικό διάλυμα 3ml, το οποίο περιέχει περίπου 5% ιωδιούχο νάτριο. Διακρίνονται οι 3 ακόλουθες φάσεις των οποίων τα χρονικά όρια μπορεί να ποικίλουν ελαφρώς για τεχνικούς και ιδιοσυγκρασιακούς λόγους:

- i. Πρώιμη φάση. Ξεκινά με την εμφάνιση της χρωστικής στη χοριοειδική κυκλοφορία. Σε αντίθεση με την FFA (και λόγω των προαναφερθέντων ιδιοτήτων της ICG), δεν καταγράφεται διάχυτος φθορισμός υποστρώματος ενώ ταυτόχρονα απεικονίζονται ευκρινώς τα χοριοειδικά αγγεία (κυρίως μέσου και

μεγάλου μεγέθους). Επίσης σκιαγραφούνται τα αγγεία του αμφιβληστροειδούς²⁸ (εικόνα 13, αριστερά).

- ii. Μέση φάση. Αρχίζει 5-6 λεπτά μετά την ενδοφλέβια έγχυση και διαρκεί περίπου 10-15 λεπτά. Σε αυτή τη φάση, προοδευτικά αυξάνει ο διάχυτος χοριοειδικός φθορισμός του υποστρώματος και πλέον τα χοριοειδικά αγγεία δε διακρίνονται με σαφήνεια.
- iii. Οψιμη φάση. Έπεται της μέσης φάσης, ξεκινά γύρω στα 15-20 λεπτά μετά την ενδοφλέβια έγχυση και διαρκεί περίπου άλλα 20 λεπτά. Στη φάση αυτή, ο διάχυτος χοριοειδικός φθορισμός του υποστρώματος είναι ομοιόμορφος. Τα μεγάλα χοριοειδικά και αμφιβληστροειδικά αγγεία υποφθορίζουν και φαίνονται σαν γραμμοειδείς σκιάσεις (εικόνα 13, δεξιά). Τέλος η οπτική θηλή απεικονίζεται σαν μαύρος κυκλικός δίσκος. Σε αυτή τη φάση, τυχόν σημεία παθολογικού φθορισμού γίνονται ευδιάκριτα λόγω της αντίθεσης με τον ομοιόμορφο φθορισμό του υποστρώματος.

2.4.3 Επιπλοκές ICGA

Γενικά η ICGA θεωρείται μια ασφαλής εξέταση, εφόσον ληφθούν τα κατάλληλα προληπτικά μέτρα. Άτομα με αλλεργία στο ιώδιο καθώς και άτομα με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία ή ουραιμία δεν πρέπει να υποβάλλονται σε αυτήν την εξέταση⁵⁵. Συγκριτικά με την FFA η εξέταση αυτή παρουσιάζει σπανιότερα επιπλοκές. Ήπιες επιπλοκές όπως ναυτία, έμετος, αλλεργικό εξάνθημα, εμφανίζονται στο 0,15% των ασθενών. Μέτριας βαρύτητας επιπλοκές όπως κνησμός και κνίδωση στο 0,2%, ενώ βαριές επιπλοκές όπως βρογχόσπασμος, οίδημα λάρυγγος, αναφυλακτικό shock, στο 0,05%⁵⁶.

2.5 ΟΠΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ ΣΥΝΟΧΗΣ (OCT)

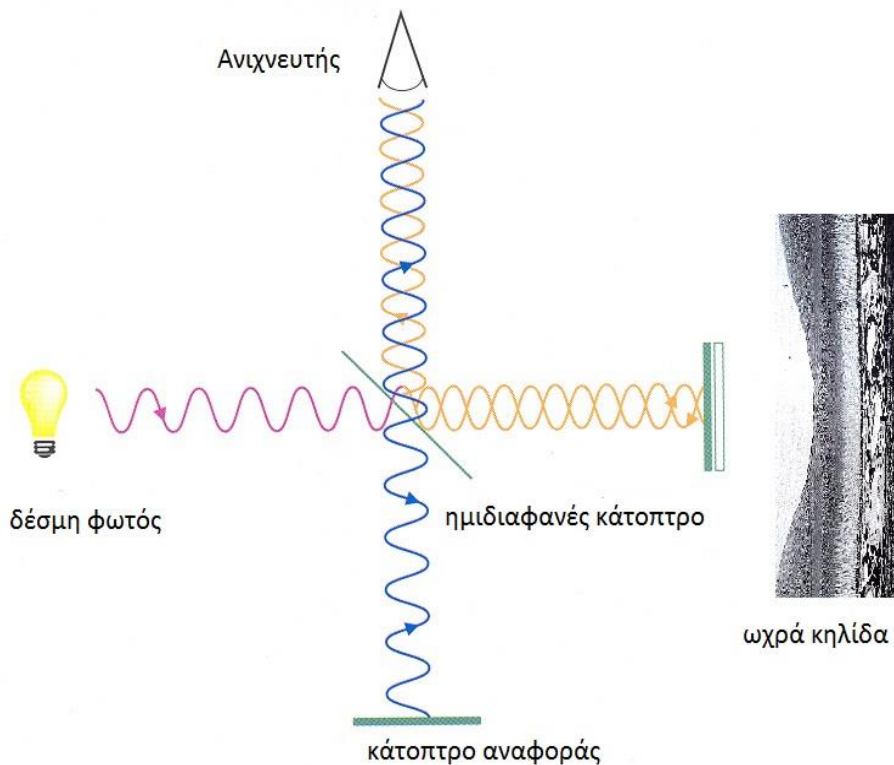
2.5.1 Εισαγωγή

Η οπτική τομογραφία συνοχής (Optical coherence tomography - OCT) είναι μια σύγχρονη διαγνωστική, μη επεμβατική μέθοδος απεικόνισης του αμφιβληστροειδούς που εξελίχθηκε θεαματικά τα τελευταία χρόνια. Η OCT μπορεί να παρομοιασθεί με την Β-υπερηχογραφία, με τη διαφορά ότι η πρώτη χρησιμοποιεί φως αντί για ηχητικά κύματα. Στην απεικόνιση με OCT, μια δέσμη φωτός κατευθύνεται στον προς εξέταση ιστό και κατόπιν καταγράφεται η αντανάκλαση της. Οι εσωτερικές δομές του ιστού

προσδιορίζονται μετρώντας τον χρόνο καθυστέρησης και την ένταση του φωτός που ανακλάται από τα μικροδομικά του στοιχεία⁵⁷⁻⁵⁹. Η δυνατότητα της μεθόδου αυτής να πραγματοποιεί, γρήγορα και αξιόπιστα, υψηλής ανάλυσης τομές του εξεταζόμενου ιστού με ακρίβεια μικρομέτρων, την καθιστά πλέον απαραίτητη στην μελέτη παθήσεων του αμφιβληστροειδούς. Η εξέταση με OCT δεν απαιτεί άμεση επαφή με τον οφθαλμό ούτε χρήση σκιαγραφικού και είναι πολύ καλά ανεκτή από τον ασθενή.

2.5.2 Βασικές αρχές λειτουργίας της OCT

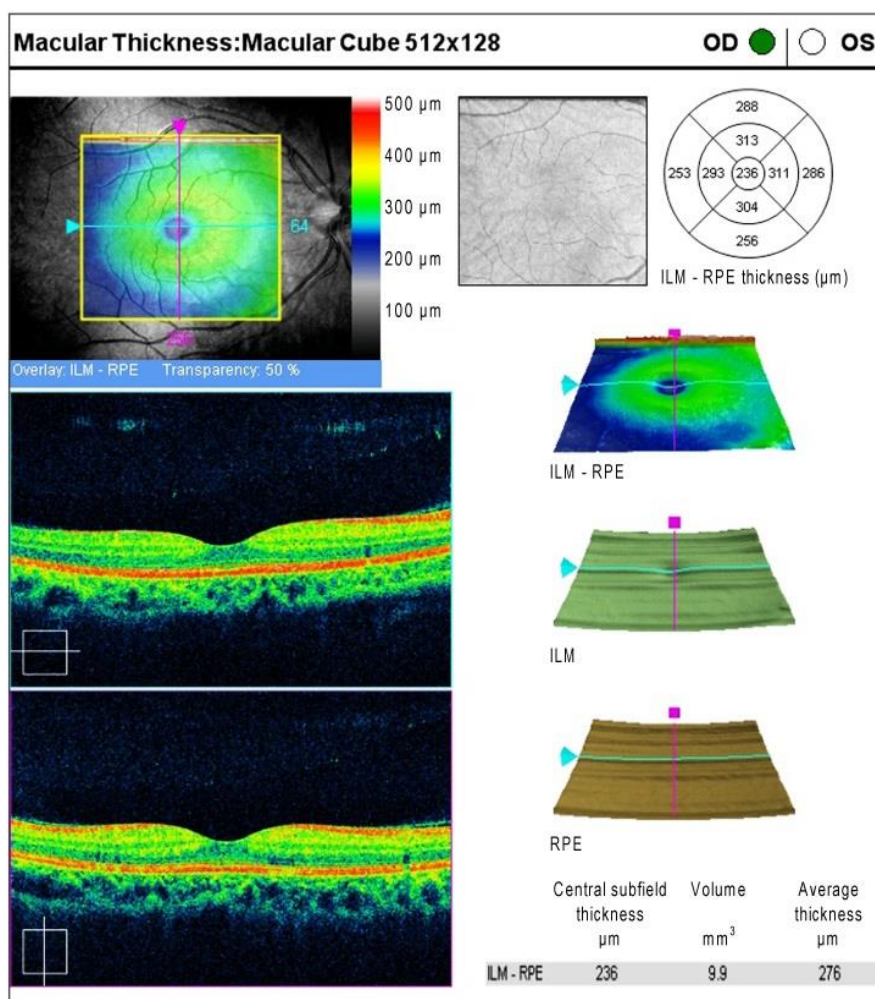
Η μέθοδος αυτή βασίζεται στην ιδιότητα του φωτός να υφίσταται μετρήσιμες μεταβολές των φυσικών του χαρακτηριστικών, όταν περνά μέσα από έναν ημιδιαφανή ιστό. Οι μεταβολές αυτές του φωτός δημιουργούνται εξ' αιτίας της μικροσκοπικής δομής του εξεταζόμενου ιστού. Η κλασική αρχή της οπτικής που περιγράφει τέτοια φαινόμενα είναι γνωστή ως χαμηλής συμφωνίας μήκους συμβολομετρία (low coherence length interferometry) και περιεγράφηκε για πρώτη φορά από τον Newton⁶⁰. Με το συμβολόμετρο (interferometer), συγκρίνεται η προς εξέταση οπτική ακτίνα ή κύμα φωτός με μια άλλη οπτική ακτίνα ή κύμα φωτός αναφοράς (εικόνα 14). Αυτό επιτυγχάνεται κατευθύνοντας τη φωτεινή δέσμη σε ένα σύστημα καθρεπτών διάσπασης ακτίνας (beam-splitter) που τη διασπούν σε δύο μέρη εκ των οποίων το ένα μεταδίδεται και το άλλο ανακλάται. Το πρώτο μέρος της ακτίνας που μεταδίδεται πηγαίνει στον οφθαλμό, από όπου ανακλάται από τις διαφορετικές δομές που συναντάει. 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 αυτή από τον καθρέπτη αναφοράς-επιστρέφουν στο αρχικό σύστημα καθρεπτών διάσπασης ακτίνας, όπου και συναντώνται μόνο αν φτάσουν την ίδια ακριβώς χρονική στιγμή. Αυτό συμβαίνει μόνο όταν η απόσταση του καθρέπτη αναφοράς είναι η ίδια με αυτήν του εξεταζόμενου ιστού. Τότε δημιουργείται ένα φαινόμενο, γνωστό ως συμβολή (interference), το οποίο μπορεί να μετρηθεί από ένα 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 ακρίβεια την απόσταση και το πάχος των διαφορετικών οφθαλμικών ιστών. Μόλις πραγματοποιηθεί η πρώτη αξονική μέτρηση, τότε η οπτική δέσμη μετακινείται εγκάρσια, εκτελώντας διαδοχικές γρήγορες αξονικές μετρήσεις και η σχετική θέση των εξεταζόμενων ιστών μπορεί να μετρηθεί με ακρίβεια.



Εικόνα 14. Σχηματική απεικόνιση οπτικού συμβολόμετρου μερικής συμφωνίας για μέτρηση αποστάσεων. Υψηλής ακρίβειας μετρήσεις του χρόνου και των αποστάσεων μπορεί να επιτευχθούν, συγκρίνοντας μια δέσμη φωτός με μια άλλη. Δέσμη φωτός εκπέμπεται από φωτεινή πηγή (μωβ κύμα), προς μερικώς ανακλώμενο κάτοπτρο και χωρίζεται σε δύο δέσμες, μια δέσμη αναφοράς (μπλε κύμα) και μια δέσμη μέτρησης (πορτοκαλί κύμα). Η δέσμη μέτρησης, ανακλάται από τον εξεταζόμενο ιστό με διαφορετικούς χρόνους καθυστέρησης, καθώς προσπίπτει σε διαφορετικά μικροστοιχεία της εσωτερικής δομής του. Η δέσμη αναφοράς, ανακλάται από το κάτοπτρο αναφοράς που βρίσκεται σε μεταβλητή απόσταση με μεταβαλλόμενους χρόνους καθυστέρησης. Οι δύο αυτές δέσμες συμβάλλουν. Η έντασή τους καταγράφεται από τον ανιχνευτή. Το γεωμετρικό μήκος των βραχιόνων μέτρησης και αναφοράς προσδιορίζουν τη χρονική καθυστέρηση της δέσμης αναφοράς, ως προς τις τεχνικές ανακλάσεις της δέσμης μέτρησης.

Οι εικόνες που παίρνουμε είναι δύο ή τριών διαστάσεων και αναπαριστούν διαφορές στην οπτική ανάκλαση ή διάχυση από διατομές ιστού⁶¹. Το σύνολο των μετρήσεων αυτών αποτελεί μια διαστρωματική εικόνα του υπό εξέταση ιστού (υαλοειδές, αμφιβληστροειδής και έσω χοριοειδής). Τα νεότερης γενιάς μηχανήματα OCT (Spectral Domain - SD-OCT), έχουν πλέον υπερκεράσει αυτά της προηγούμενης γενιάς (Time Domain – TD OCT) σε ταχύτητα, ανάλυση και αξιοπιστία. Με τα μηχανήματα αυτά επιτυγχάνονται 20-50.000 αξονικές λήψεις (A-scans) το δευτερόλεπτο με

αξονική (κατά τον προσθιοπίσθιο άξονα) διακριτική ικανότητα από 5-7 μm . Με τον τρόπο αυτό επιτυγχάνεται μια πολύ γρήγορη και λεπτομερής απεικόνιση των στιβάδων του αμφιβληστροειδούς. Κατά την εξέταση με OCT, η φωτεινή δέσμη που χρησιμοποιείται προέρχεται από τη χρήση “υπερφωτεινών διόδων” (“superluminescent diodes”) μήκους κύματος 820-870 nm, με τη μορφή ακτίνας συνεχούς φωτός χαμηλής συνοχής.



Εικόνα 15. OCT απεικόνιση ωχράς κηλίδος δεξιού οφθαλμού με φυσιολογικά χαρακτηριστικά. Στην εκτύπωση περιλαμβάνονται: τοπογραφικός χάρτης ωχράς, 2 υψηλής ευκρίνειας τομογραφίες που διέρχονται από το κεντρικό βοθρίο, τμηματικός χάρτης μετρήσεων πάχους ωχράς κηλίδος καθώς και απεικονίσεις επιφανειών ME και έσω αφοριστικής μεμβράνης.

2.5.3 Τεχνική λήψης OCT

Η εξέταση μπορεί να πραγματοποιηθεί με διάμετρο κόρης τουλάχιστον 3mm, και συνήθως οι υπό εξέταση οφθαλμοί υποβάλλονται σε μυδρίαση για καλύτερη ποιότητα

λήψεων. Ο ασθενής όπως φαίνεται στην εικόνα 16, τοποθετεί το σαγόνι και το μέτωπο του σε ρυθμιζόμενη υποδοχή της συσκευής και ο υπό εξέταση οφθαλμός ευθυγραμμίζεται ηλεκτρονικά με τον φακό λήψης από τον εξεταστή.



Εικόνα 16. Λήψη OCT με μηχανήμα Cirrus spectral domain του οίκου Zeiss.

Ο ασθενής κατόπιν προσηλώνει το βλέμμα του σε ένα εσωτερικό ή εξωτερικό στόχο και καλείται για λίγα δευτερόλεπτα να παραμείνει ακίνητος και χωρίς βλεφαρισμούς. Αφού έχει επιλέξει το πρωτόκολλο σάρωσης και έχει εστιάσει στην υπό εξέταση περιοχή του βυθού, ο χειριστής ενεργοποιεί το κουμπί έναρξης της λήψης. Η λήψη πραγματοποιείται σε δευτερόλεπτα και το λογισμικό της συσκευής ύστερα από κατάλληλη επεξεργασία μας προβάλλει μορφολογικούς χάρτες και μετρήσεις που επιτρέπουν τη λεπτομερή αξιολόγηση των δομών του οφθαλμικού βυθού. Πιο συγκεκριμένα μας δίδεται η δυνατότητα ποσοτικής αξιολόγησης του οπτικού δίσκου, της στιβάδας των οπτικών ινών, της στιβάδας των γαγγλιακών κυττάρων καθώς και του κεντρικού βοθρίου, σε σύγκριση με μια ενσωματωμένη βάση δεδομένων φυσιολογικών ανθρώπων ανά ηλικία, φύλο και φυλή. Υπάρχουν πολλά πρωτόκολλα εξέτασης OCT, τα οποία κυμαίνονται από απλές γραμμικές σαρώσεις μέχρι ομάδες παράλληλων, ορθογώνιων, ακτινοειδών και κυκλικών σαρώσεων. Οι εικόνες που μας δίνει η OCT μπορούν να αποδοθούν σε τόνους του γκριζου ή με ψευδή χρώματα (εικόνα 15). Στην απεικόνιση σε τόνους του γκριζου, το λευκό χρώμα αντιστοιχεί στο ισχυρότερο και το μαύρο χρώμα στο ασθενέστερο σήμα που προέρχεται από τους ιστούς. Η χρήση χρώματος στις εικόνες της OCT μπορεί να αυξήσει τη

διακριτική ικανότητα μεταξύ παρεμφερών ιστικών δομών. Το λευκό και κόκκινο χρώμα αντιστοιχεί στο ισχυρότερο (-50 dB) και το μαύρο και μπλε χρώμα στο ασθενέστερο (-95 dB) οπτικό σήμα από τις υπό μελέτη περιοχές του βυθού. Ιστοί με διαφορετικές οπτικές ιδιότητες απεικονίζονται με διαφορετικά χρώματα.

Ο κλινικός μπορεί να περιηγηθεί στην απεικονιζόμενη περιοχή του βυθού και να επιλέξει τις οριζόντιες ή κάθετες τομές του αμφιβληστροειδούς που τον ενδιαφέρουν. Μπορεί με αυτόν τον τρόπο να παρατηρήσει, με μεγάλη διακριτική ανάλυση (λίγων μικρομέτρων), τη διαστρωμάτωση του αμφιβληστροειδούς με εικόνες που μοιάζουν με ιστολογικές τομές. Υπάρχει επίσης η δυνατότητα τρισδιάστατης απεικόνισης μιας περιοχής. Τα τελευταία χρόνια, με κάποιες επιπλέον τροποποιήσεις των οπτικών στοιχείων των συσκευών OCT (enhanced depth imaging), έγινε πλέον δυνατή η καταγραφή και βαθύτερων δομών του βυθού όπως ο χοριοειδής χιτώνας. Το OCT είναι δύσκολο έως αδύνατο να πραγματοποιηθεί σε ασθενείς με θόλωση των διαθλαστικών μέσων, όπως σε παθολογικές καταστάσεις του κερατοειδούς, προχωρημένο καταρράκτη ή αιμορραγία υαλοειδούς. Άλλες καταστάσεις που μπορεί να επηρεάσουν την ακρίβεια των γραμμικών μετρήσεων είναι η ύπαρξη ενδοβόλβιας σιλκόνης καθώς και οι αλλαγές στον κερατοειδή μετά από διαθλαστικές επεμβάσεις laser.

2.5.4 Ερμηνεία ευρημάτων της OCT

Έχει αποδειχθεί η ύπαρξη αντιστοιχίας, μεταξύ της ιστολογικής εικόνας του αμφιβληστροειδή και της απεικόνισής του με την OCT⁶². Στον φυσιολογικό αμφιβληστροειδή απεικονίζονται με ευκρίνεια οι στιβάδες του ανάλογα με την ανακλαστικότητα τους. Η πρώτη γραμμοειδής δομή που καταγράφεται είναι η έσω αφοριστική μεμβράνη, η οποία παρουσιάζει υψηλή ανακλαστικότητα, ενώ μπορεί να είναι εμφανές και το οπίσθιο φλοιώδες υαλοειδές, σαν περιοχή μέσης ανακλαστικότητας πάνω από την έσω αφοριστική μεμβράνη. Υψηλή ανακλαστικότητα εμφανίζει επίσης η στιβάδα των οπτικών ινών (RNFL), ενώ μέση ανακλαστικότητα παρατηρείται στις δικτυωτές στιβάδες (έσω και έξω). Αντίθετα, η στιβάδα των γαγγλιακών κυττάρων και οι κοκκώδεις (πυρηνικές) στιβάδες (έσω και έξω) είναι ελαφρά υποανακλαστικές. Τα αγγεία του αμφιβληστροειδούς μπορεί να είναι ορατά με τη μορφή μικρής κυκλικής υπερανακλαστικής εστίας, η οποία συνοδεύεται από κατακόρυφη σκιά έντονης υποανακλαστικότητας που εκτείνεται στα βαθύτερα στρώματα. Μετά την έξω κοκκώδη στιβάδα, καταγράφεται η έξω αφοριστική μεμβράνη σαν γραμμοειδής δομή μέσης υπερανακλαστικότητας. Ακολουθούν δύο

παχύτερες γραμμοειδείς δομές υψηλής ανακλαστικότητας. Η μεν πρώτη αντιστοιχεί στο επίπεδο σύνδεσης των έσω με τα έξω τμήματα των φωτοϋποδοχέων (IS/OS), η δε άλλη αντιστοιχεί στο σύμπλεγμα ME/χοριοτριχοειδών και έχει πάχος περίπου 70 μm ⁶³. Τέλος κάτω από το σύμπλεγμα αυτό, φαίνονται σαν περιοχή μέσης ανακλαστικότητας τα μεγάλα αγγεία του χοριοειδούς. Σε σχέση με τις μετρήσεις πάχους του αμφιβληστροειδούς, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι οι τιμές μεταξύ των μηχανημάτων διαφορετικών κατασκευαστών δεν είναι άμεσα συγκρίσιμες και τα φυσιολογικά τους όρια διαφέρουν. Αυτό συμβαίνει γιατί στα διάφορα μηχανήματα OCT, χρησιμοποιούνται διαφορετικοί αλγόριθμοι τμηματοποίησης (segmentation). Σε παθολογικές καταστάσεις, αυξημένη ανακλαστικότητα εμφανίζουν οι φλεγμονώδεις διηθήσεις, η ίνωση, τα σκληρά εξιδρώματα, λεκιθόμορφο υλικό και οι αιμορραγίες. Ελαττωμένη ανακλαστικότητα παρατηρείται στις συλλογές ορώδους υγρού (ορώδεις αποκολλήσεις του ME ή του ιδίως αμφιβληστροειδούς) και στο οίδημα του αμφιβληστροειδή, λόγω της χαμηλής ανακλαστικότητας τους. Εικόνα χαμηλής ανακλαστικότητας παρουσιάζει και το μελάγχρουν επιθήλιο σε περιοχές που έχει υποστεί βλάβη ή ατροφία λόγω απουσίας χρωστικής. Η θόλωση των διαθλαστικών μέσων οδηγεί σε γενικευμένη υποανακλαστικότητα λόγω εξασθένησης της προσπίπτουσας δέσμης φωτός.

Εντοπισμένη υποανακλαστικότητα μπορεί να είναι το αποτέλεσμα σκίασης που παρατηρείται υποκείμενα των βλαβών με αυξημένη ανακλαστικότητα, όπως συμβαίνει στα σκληρά εξιδρώματα, τις αιμορραγίες και την αποκόλληση του μελάγχρου επιθηλίου. Η ερμηνεία λοιπόν των ευρημάτων της OCT βασίζεται στην ικανότητα του εξεταστή να διαπιστώνει μορφολογικές αλλαγές του αμφιβληστροειδούς, γνωρίζοντας καλά την εικόνα της φυσιολογικής απεικόνισης του. Στην αξιολόγηση και ερμηνεία των εικόνων της OCT συμβάλλουν επίσης η βυθοσκόπηση και τυχόν άλλες απεικονίσεις της περιοχής (έγχρωμη και ανέρυθρη φωτογράφιση, FFA).

2.5.5 Κλινικές εφαρμογές της OCT

Η διαγνωστική τεχνική της OCT έχει ευρεία εφαρμογή σε πληθώρα οφθαλμικών παθήσεων, προσφέροντας σημαντική βοήθεια, τόσο στη διαφορική τους διάγνωση, όσο και στην παρακολούθηση της πορείας τους μετά από φαρμακευτική ή χειρουργική αντιμετώπισή τους. Ενδεικτικά, αναφέρονται παρακάτω παθήσεις που διαγιγνώσκονται και παρακολουθούνται εκτενώς με OCT σήμερα.

Σε περιπτώσεις οφθαλμών με επιαμφιβληστροειδική μεμβράνη, η OCT συμβάλλει σημαντικά στην ποσοτική μέτρηση του πάχους του αμφιβληστροειδούς, στην εκτίμηση της μορφολογίας του, καθώς και στην ανίχνευση τυχόν έλξεων. Η συνεκτίμηση με την κλινική εικόνα, καθορίζουν την αναγκαιότητα ή μη της χειρουργικής αντιμετώπισης. Η αξιολόγηση της μετεγχειρητικής πορείας και του τελικού αποτελέσματος γίνονται επίσης, με την OCT⁶⁴.

Στην μελέτη των οπών της ωχράς, η OCT έχει χρησιμοποιηθεί για την διερεύνηση της παθογένειας, την μέτρηση της διαμέτρου της οπής, του πάχους του αμφιβληστροειδούς, την υαλοειδο-αμφιβληστροειδική σχέση, τη σταδιοποίηση⁶⁵⁻⁶⁷ καθώς και την διαφορική διάγνωση από ατελείς οπές, ψευδο-οπές και κύστες ωχράς. Είναι και σε αυτές τις παθήσεις, πολύτιμο εργαλείο κατά την παρακολούθηση του μετεγχειρητικού αποτελέσματος^{68,69}.

Η χρήση της στην μελέτη της κεντρικής ορώδους χοριοαμφιβληστροειδοπάθειας είναι σημαντική⁷⁰. Χρησιμοποιείται επίσης εκτενώς, στην διάγνωση και παρακολούθηση της θεραπείας της ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς κηλίδας, έχοντας σχεδόν αντικαταστήσει την φλουοραγγειογραφία κατά το χρονικό διάστημα της αγωγής⁷¹. Η εξέταση OCT θεωρείται απαραίτητη πλέον, στην μελέτη οποιασδήποτε μορφής οιδήματος της ωχράς κηλίδας (διαβητικό, ψευδοφακικό, αγγειακό, φλεγμονώδες, στα πλαίσια δυστροφίας). Η χαρτογράφηση που μας παρέχει σε αυτές τις καταστάσεις μας βοηθά στη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων καθώς και στην εκτίμηση της αποτελεσματικότητας αυτών.

Στις φλεγμονώδεις παθήσεις του αμφιβληστροειδούς και χοριοειδούς η OCT χρησιμεύει στην έμμεση ανίχνευση φλεγμονής των έξω στιβάδων (μέσω ασάφειας IS/OS και συμπλέγματος ME/χοριοτριχοειδών) καθώς και επιπλοκών όπως το κυστικό οίδημα ωχράς (ΚΟΩ), την ανάπτυξη χοριοειδικών νεοαγγειακών μεμβρανών (XNM) και επιαμφιβληστροειδικών μεμβρανών (EAM)⁷².

Τέλος η μελέτη του βυθού με OCT, έχει συμβάλλει και στην διάγνωση και παρακολούθηση σπανιότερων καταστάσεων όπως, παραβοθρικές τηλαγγειεκτασίες, σύνδρομο Coats's, λεκιθόμορφες δυστροφίες και άλλες.

2.6 ΑΥΤΟΦΘΟΡΙΣΜΟΣ ΒΥΘΟΥ (Fundus Autofluorescence - FAF)

2.6.1 Εισαγωγή

Ο αυτοφθορισμός του οφθαλμικού βυθού (FAF), είναι μια σχετικά νέα μη επεμβατική τεχνική, που ήρθε να συμπληρώσει τις καθιερωμένες μεθόδους απεικόνισης (έγχρωμη και ανέρυθρη φωτογράφιση, FFA, ICGA και OCT), επάνω στη διαγνωστική διερεύνηση παθήσεων του οπίσθιου τμήματος του οφθαλμού. Οι ρίζες αυτής της μεθόδου ξεκινούν από το φασματοφωτόμετρο βυθού που αναπτύχθηκε από την ομάδα του Delori^{73,74}. Η μέθοδος βελτιώθηκε με την εμφάνιση του συνεστιακού σαρωτή Laser (confocal Scanning Laser Ophthalmoscope-cSLO) από την ομάδα του Webb⁷⁵ και την εφαρμογή του στην καταγραφή αυτοφθορισμού του βυθού από την ομάδα του von Ruckmann⁷⁶. Τέλος ο Spaide κατάφερε να βελτιώσει τα φίλτρα διέγερσης και καταγραφής σε εμπορικά διαθέσιμες κάμερες βυθού (Topcon TRC-50DX), καθιστώντας αυτές ικανές στη λήψη καλής ποιότητας εικόνων αυτοφθορισμού⁷⁷.

Η μελέτη αυτοφθορισμού εκμεταλλεύεται και καταγράφει με ειδικά φίλτρα διέγερσης και απορρόφησης, την παρουσία φθορισμοφόρων (fluorophores) μορίων στον οφθαλμικό βυθό. Αυτά τα μόρια συσσωρεύονται είτε κατά την φυσιολογική γήρανση είτε σε παθολογικές καταστάσεις, τόσο ενδοκυττάρια όσο και εξωκυττάρια. Αυτοφθορισμός παρατηρείται όταν κάποιο φθορισμοφόρο μόριο απορροφά ηλεκτρομαγνητική ενέργεια (φως κατάλληλου μήκους κύματος), φθάνοντας έτσι σε υψηλότερη ενεργειακή κατάσταση (διέγερση) και κατόπιν επανέρχεται στην αρχική του ισορροπία εκπέμποντας φως σε μεγαλύτερο μήκος κύματος (φθορισμός)⁷⁸.

Στο κεφάλαιο 1.4 έγινε αναφορά στις χρωστικές του οφθαλμικού βυθού και πιο ειδικά στην σύσταση και προέλευση της λιποφουσκίνης. Η συσσώρευση της χρωστικής αυτής κατά τη φυσιολογική γήρανση³⁵ αλλά και σε παθολογικές καταστάσεις, αυξάνει τα επίπεδα FAF του βυθού και επιβαρύνει τη λειτουργία του ME, δυνάμενη έτσι να οδηγήσει σε κυτταρική απόπτωση³⁶. Η μελέτη αυτοφθορισμού, είναι μια μη επεμβατική μέθοδος που μας βοηθά στην καταγραφή μεταβολών των φθορισμοφόρων μορίων του βυθού (κυρίως της λιποφουσκίνης), σε μια πληθώρα παθήσεων του οπίσθιου τμήματος του οφθαλμικού βολβού. Η συσσώρευση της λιποφουσκίνης σχετίζεται άμεσα με το φωτοβιοχημικό κύκλο και την λειτουργική αλληλεξάρτηση μεταξύ ME και φωτοϋποδοχέων. Ως εκ τούτου η καταγραφή της μέσω του αυτοφθορισμού, μας δίνει πληροφορίες για τη μεταβολική κατάσταση και ακεραιότητα

του ΜΕ, κάτι που δεν μπορούμε να αποκομίσουμε από άλλη απεικονιστική ή λειτουργική διαγνωστική μέθοδο.

2.6.2 Πηγές αυτοφθορισμού στον οφθαλμικό βυθό

Έχουν περιγραφεί 2 τύποι FAF ανάλογα με το μήκος κύματος διέγερσης που χρησιμοποιείται. Ο πρώτος και πιο διαδεδομένος είναι ο αυτοφθορισμός με μπλε φως διέγερσης (**Short Wavelength Fundus Autofluorescence, SW-FAF**). Η λιποφουσκίνη αποτελεί την κύρια⁷⁹ (αλλά όχι τη μοναδική)^{80,81} πηγή αυτοφθορισμού στον ανθρώπινο βυθό. Η διέγερση της με μπλε φως (480-510nm) προκαλεί το μέγιστο αυτοφθορισμό γύρω στα 600-640nm^{78,82-84}. Η ένταση του αυτοφθορισμού σε έναν φυσιολογικό βυθό εξαρτάται από την ηλικία^{75,76,85}, την ποικίλη παρουσία άλλων χρωστικών (μελανίνη, ξανθίνες) και φθορισμοφόρων μορίων^{33,86} αλλά και το βαθμό ύπαρξης καταρράκτη^{87,88}. Από πειραματικές μελέτες προκύπτει ότι ο SW-FAF αυξάνεται με την ηλικία, κορυφώνεται γύρω στα 70 έτη και κατόπιν εξασθενεί ελαφρά⁸⁹. Σε ανθρώπους ηλικίας 70 ετών η λιποφουσκίνη και η μελανολιποφουσκίνη (σύμπλεγμα λιποφουσκίνης με μελανίνη) καταλαμβάνουν το 20-30% του κυτταροπλάσματος των κυττάρων του ΜΕ⁹⁰. Αυτή η καμπύλη οφείλεται σε φυσιολογική γήρανση και απώλεια κυττάρων του ΜΕ. Ο κρυσταλλικός οφθαλμικός φακός περιέχει και αυτός χρωστικές ουσίες οι οποίες αυξάνονται με τη γήρανση κατά την εξέλιξη του φαινομένου του καταρράκτη. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την μεγαλύτερη εξασθένηση του σήματος αυτοφθορισμού από το βυθό.

Ο δεύτερος τύπος FAF προκύπτει από τη χρήση υπέρυθρου φωτός διέγερσης (**Near Infrared Fundus Autofluorescence, NIR-FAF**). Η μελανίνη και οι σύνθετες μορφές της (οξειδωμένη μελανίνη, μελανολιποφουσκίνη) αποτελούν την κύρια πηγή αυτού του τύπου αυτοφθορισμού⁹¹. Η διέγερση γίνεται με σχεδόν υπέρυθρη ακτινοβολία (787nm) ενώ τα φίλτρα απορρόφησης επιτρέπουν ανίχνευση φθορισμού πάνω από 800nm.

Ο οφθαλμικός βυθός και στις δύο περιπτώσεις διέγερσης, παράγει ένα πολύ ασθενές σήμα αυτοφθορισμού. το οποίο μπορεί να ανιχνευθεί και να καταγραφεί ως ασπρόμαυρη εικόνα με ειδικές συσκευές.

2.6.3 Βασικές αρχές λειτουργίας συσκευών απεικόνισης αυτοφθορισμού

Οι κάμερες αυτοφθορισμού στηρίζονται σε παρόμοια διάταξη με τις κάμερες φλουοραγειογραφίας (εικόνα 10), με τη διαφορά ότι χρησιμοποιούν διαφορετικού

είδους φίλτρα διέγερσης και απορρόφησης. Υπάρχουν 2 βασικές κατηγορίες συσκευών απεικόνισης FAF:

A) αυτές που χρησιμοποιούν συνεστιακό σάρωμα με ειδικό Laser (Confocal scanning Laser Ophthalmoscope-cSLO) όπως το Spectralis (Heidelberg Engineering), το OPTOS Widefield (OPTOS), και η F-10 (Nidek).

B) αυτές που χρησιμοποιούν κάμερα βυθού με ειδικά φίλτρα, όπως η TRC-50DX (Topcon), η CR2 Plus AF (Canon) και η VISUCAM Pro (Zeiss).



Εικόνα 17. Συσκευή Spectralis (Heidelberg Engineering)

Στον πίνακα 2, φαίνονται οι ποιοτικές διαφορές των 2 κατηγοριών συσκευών απεικόνισης FAF.

Σύγκριση SW-FAF μεταξύ cSLO και κάμερας βυθού		
	cSLO	Κάμερα βυθού
Μήκος κύματος διέγερσης	488nm	535-580nm
Μήκος κύματος φίλτρου φραγμού	500nm	615-715nm
Απορρόφηση συλλεγόμενου φθορισμού από κρυσταλλικό φακό και αίμα	Ναι	Όχι
Επίδραση καταρράκτη	Μικρή	Σημαντική
Ποιότητα αντίθεσης εικόνας	Καλή	Ικανοποιητική
Δυνατότητα υπέρυθρου αυτοφθορισμού	Ναι	Όχι

Πίνακας 2. Σύγκριση SW-FAF μεταξύ συστημάτων cSLO και κάμερας βυθού

Αξίζει εδώ να σημειωθούν κάποια ιδιαίτερα χαρακτηριστικά ορισμένων cSLO συσκευών FAF όπως:

- Η δυνατότητα συσχέτισεως ή και ταυτόχρονης λήψης FAF και OCT (Spectralis)
- Η δυνατότητα πανοραμικού αυτοφθορισμού μέχρι και 200° του βυθού (OPTOS)
- Η δυνατότητα λήψεως εικόνων αντανάκλασης (reflectance images) φωτός διαφόρων μηκών κύματος (near infrared, green, blue). Με αυτόν τον τρόπο γίνονται πιο εύκολα διακριτές κάποιες χρωστικές του βυθού, όπως μελανίνη και χρωστικές αίματος (π.χ. μικροανευρύσματα, αιμορραγίες)
- Η δυνατότητα λήψης NIR-FAF μετά από κατάλληλη διέγερση

Σε γενικές γραμμές τα συστήματα cSLO, μέσω του συνεστιακού σαρώματος (confocal scanning), της ανίχνευσης κίνησης οφθαλμού (tracking) και της δυνατότητας άθροισης και συμβολής πολλών λήψεων (image-averaging), αποδίδουν πιο ευκρινείς εικόνες με λιγότερες παρεμβολές και παράσιτα⁹².

Στα μειονεκτήματα τους συγκαταλέγεται η ποιοτικά κατώτερη συλλογή σήματος αυτοφθορισμού σε υπεγεργμένες αλλοιώσεις του χοριοαμφιβληστροειδούς (όγκοι, αποκολλήσεις ME) λόγω της συνεστιακότητας σε ένα μόνο επίπεδο λήψης. Επίσης, καθώς οι συσκευές cSLO χρησιμοποιούν για FAF τα ίδια φίλτρα με την FFA, αυτό σημαίνει ότι η λήψη FAF δεν μπορεί να γίνει μετά από έγχυση φλουορεσκεΐνης. Αυτό δεν ισχύει στα συστήματα κάμερας βυθού τα οποία χρησιμοποιούν διαφορετικά φίλτρα διέγερσης και απορρόφησης για FAF, από αυτά της FFA. Η έκθεση του βυθού στο LASER των συσκευών cSLO είναι μικρής διάρκειας και ενέργειας και έχει κριθεί ασφαλής με βάση τους διεθνείς κανόνες ασφαλείας⁹³.

2.6.4 Φυσιολογικός αυτοφθορισμός βυθού

Κατά την απεικόνιση SW-FAF (διέγερση με 488 nm) ενός φυσιολογικού βυθού (εικόνα 18, αριστερά) αναμένονται τα εξής⁹⁴:

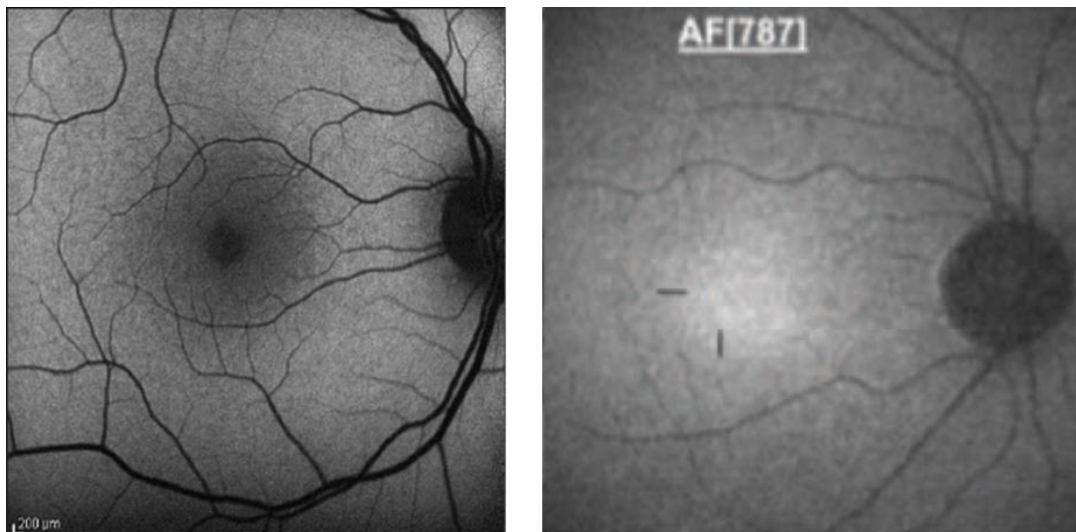
A) Ο οπτικός δίσκος εμφανίζεται σκοτεινός, εξαιτίας της έλλειψης λιποφουσκίνης (ή άλλων φθορισμοφόρων) στους ιστούς που τον απαρτίζουν.

B) Τα αγγεία του αμφιβληστροειδούς εμφανίζονται επίσης σκοτεινά εξαιτίας τόσο της απουσίας λιποφουσκίνης εντός αυτών, όσο και από την σημαντική απορρόφηση του προσπίπτοντος φωτός διέγερσης από τα στοιχεία του αίματος.

Γ) Στην περιοχή της ωχράς το σήμα αυτοφθορισμού είναι σημαντικά μειωμένο στο κεντρικό βοθρίο. Από τα όρια του κεντρικού βοθρίου και σε ακτίνα μιας θηλαίας

διαμέτρου, υπάρχει μια σταδιακή αύξηση του αυτοφθορισμού. Πέραν των ορίων τούτων, ο αυτοφθορισμός ενός φυσιολογικού βυθού παραμένει ομοιόμορφα κατανομημένος. Η χαρακτηριστική αυτή ιδιαιτερότητα στο κεντρικό σήμα αυτοφθορισμού, οφείλεται στην παρουσία των χρωστικών των έσω στοιβάδων της ωχράς (Λουτεΐνη, Ζεαξανθίνη και μεσο-Ζεαξανθίνη)³⁰ και πιθανά στην πυκνότερη παρουσία μελανίνης στα κύτταρα του ΜΕ του κεντρικού βοθρίου³⁴. Οι παραπάνω χρωστικές απορροφούν μέρος του εκπεμπόμενου φθορισμού από το ΜΕ, με αποτέλεσμα την σημαντική εξασθένηση του καταγραφόμενου σήματος. Υπάρχουν φυσικά αρκετές ποιοτικές διαφορές SW-FAF μεταξύ φυσιολογικών ατόμων που πιθανότατα αντικατοπτρίζουν την ποικίλη τοπογραφική κατανομή των ανωτέρω χρωστικών αλλά και την παρουσία θολεροτήτων των οπτικών μέσων. Η γενική ωστόσο εικόνα δεν διαφέρει πολύ από αυτή της εικόνας 18, αριστερά.

Ο φυσιολογικός NIR-FAF (διέγερση στα 787nm), δίνει παρόμοια εικόνα σε ότι αφορά τον οπτικό δίσκο και τα αιμοφόρα αγγεία. Η μόνη διαφορά είναι: α) το ασθενέστερο σήμα και β) ότι το κεντρικό βοθρίο υπεραυτοφθορίζει λόγω της πυκνότερης παρουσίας μελανίνης στο κεντρικό μελάγχρον επιθήλιο⁹⁴. (εικόνα 18, δεξιά)



Εικόνα 18. Φυσιολογικός αυτοφθορισμός οπίσθιου πόλου δεξιού οφθαλμού. Η αριστερή φωτογραφία δείχνει SW-FAF με διέγερση στα 488nm, ενώ στα δεξιά βλέπουμε NIR-FAF με διέγερση στα 787nm.

2.6.5 Παθολογικός αυτοφθορισμός βυθού

Ανώμαλος SW-FAF προκύπτει σε καταστάσεις όπου η φυσιολογική σύσταση και συσσώρευση λιποφουσκίνης (αλλά και άλλων χρωστικών και φθορισμοφόρων του

αμφιβληστροειδούς) διαταράσσεται αλλά και σε καταστάσεις δυσλειτουργίας (ή και απουσίας) κυττάρων του ΜΕ. Επιπλέον σε ορισμένες παθήσεις εμφανίζονται στο βυθό παθολογικά στοιχεία, με ιδιότητες απορρόφησης ή αύξησης του αυτοφθορισμού (ινική, ουλώδης ιστός, μετανάστευση χρωστικής). Στους παρακάτω Πίνακες (3 και 4) αναφέρονται επιγραμματικά τα αίτια υπό και υπεραυτοφθορισμού.

Πίνακας -3. Αίτια μειωμένου σήματος SW-FAF (Υποαυτοφθορισμός)

A. Ελάττωση ή απουσία λιποφουσκίνης στο επίπεδο του ΜΕ

- Ατροφία ΜΕ (πχ γεωγραφική ατροφία)
- Κληρονομικές παθήσεις αμφιβληστροειδούς (πχ μεταλλάξεις του γονιδίου RPE65)

B. Αυξημένη παρουσία μελανίνης

- Υπερτροφία ΜΕ

Αυξημένη απορρόφηση σήματος από εξωκυττάριο υλικό/κύτταρα/υγρό, έμπροσθεν του ΜΕ

- Ενδοαμφιβληστροειδικό υγρό (π.χ. οίδημα ωχράς)
- Μετανάστευση κυττάρων που περιέχουν μελανίνη (πχ κύτταρα ΜΕ)
- Κρυσταλλικά drusen ή άλλες κρυσταλλικές εναποθέσεις
- Πρόσφατες ενδο και υποαμφιβληστροειδικές αιμορραγίες
- Ίνωση, ουλές, παρυφές εγκαυμάτων Laser
- Θόλωση οπτικών μέσων

Πίνακας 4. Αίτια αυξημένου σήματος SW-FAF (Υπεραυτοφθορισμός)

A) Υπερβολική συσσώρευση λιποφουσκίνης στο ME

- Λιποφουσκινοπάθειες
(Stargardt's, Best's, pattern, adult vitelliform dystrophies)
- Ξηρά ηλικιακή εκφύλιση ωχράς κηλίδος (μεθοριακή ζώνη ME που πρόκειται να υποκύψει σε επέκταση γεωγραφικής ατροφίας)

B) Ύπαρξη φθορισμοφόρων ουσιών εκατέρωθεν του ME

- Ενδοαμφιβληστροειδικό υγρό
- Υγρό κάτω από αποκόλληση ME
- Drusen
- Μετανάστευση κυττάρων που περιέχουν λιποφουσκίνη
(κύτταρα ME, μακροφάγα)
- Παλαιές ενδο ή υποαμφιβληστροειδικές αιμορραγίες
- Μεγάλα χοριοειδικά αγγεία μέσω περιοχών απουσίας του ME
- Χοριοειδικοί σπίλοι και μελανώματα

Γ) Ελάττωση της φυσιολογικής κεντρικής απορρόφησης

- Εξάντληση των χρωστικών (ξανθίνες) του κεντρικού βοθρίου
(π.χ. τύπου 2 Ιδιοπαθής Παραβοθρική Τηλαγγειεκτασία)
- Μετατόπιση ή σύμπτυξη των χρωστικών του κεντρικού βοθρίου
(π.χ. κυστικό οίδημα ωχράς)

Δ) Drusen οπτικής θηλής

E) Παρεμβολές κατά τη λήψη (artefacts)

Παθολογικός NIR-FAF παρατηρείται σε παθήσεις που αυξάνουν την παρουσία μελανίνης ή παραγώγων αυτής τόσο στον χοριοειδή (σπίλοι, νευροϊνομάτωση), όσο και στον αμφιβληστροειδή χιτώνα (ηλικιακή εκφύλιση ωχράς, μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια).

2.6.6 Κλινικές εφαρμογές FAF

Η αξιολόγηση των εικόνων αυτοφθορισμού γίνεται τις περισσότερες φορές σε συνδυασμό με άλλες απεικονιστικές μεθόδους (όπως έγχρωμη φωτογράφιση, FFA, ICG, OCT). Είναι γρήγορη και μη επεμβατική διαδικασία και δεν απαιτεί χρήση ενδοφλέβιου σκιαγραφικού. Προσφέρει πληροφορίες για την μεταβολική δραστηριότητα και ανατομική ακεραιότητα του μελάγχρου επιθηλίου και κατ' επέκταση των φωτοϋποδοχέων. Έχει επίσης συσχετιστεί μέσω ταυτόχρονων μελετών με μικροπεριμετρία και ηλεκτροαμφιβληστροειδογραφία (ΗΑΓ) και με την λειτουργική κατάσταση των φωτοϋποδοχέων⁹⁵.

Η μελέτη FAF μας έχει βοηθήσει στην κατανόηση πολλών παθήσεων του αμφιβληστροειδούς και ως σχετικά νέα μέθοδος οι εφαρμογές της συνεχώς επεκτείνονται. Καθώς η αξία της έχει ήδη αναγνωριστεί, συμπεριλαμβάνεται πλέον και σε όλο και περισσότερες πολυκεντρικές μελέτες. Στην κλινική πράξη χρησιμοποιείται για⁷⁹:

- α) προγνωστικούς λόγους (γεωγραφική ατροφία ωχράς, υγρά ΗΕΩ, χρόνια κεντρική ορώδης, αγγειοειδείς ταινίες), μέσω της αξιολόγησης της ακεραιότητας του ΜΕ.
- β) διαγνωστικούς σκοπούς, όπως σε λεκιθόμορφες δυστροφίες ωχράς, drusen οπτικής θηλής, Ιδιοπαθή Παραβοθρική Τηλαγγειεκτασία.
- γ) φαινοτυπικό προσδιορισμό σε οικογένειες με κληρονομικές παθήσεις του αμφιβληστροειδούς (μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια, δυστροφίες κωνίων)
- δ) για παρακολούθηση της δραστηριότητας και του θεραπευτικού αποτελέσματος ορισμένων φλεγμονωδών παθήσεων του συμπλέγματος ΜΕ/χοριοτριχοειδή (σύνδρομα λευκών κηλίδων).
- ε) περιοδικούς ελέγχους τοξικότητας σε ασθενείς που βρίσκονται σε αγωγή με υδροξυχλωροκίνη.

3. ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΟΥ ΒΥΘΟΥ ΠΟΥ ΠΑΡΟΥΣΙΑΖΟΝΤΑΙ ΩΣ ΚΙΤΡΙΝΟΛΕΥΚΕΣ ΚΗΛΙΔΕΣ

3.1 ΓΕΝΙΚΑ

Ο οφθαλμικός βυθός αποτελεί πεδίο εκδήλωσης φλεγμονωδών νοσημάτων ποικίλης αιτιολογίας (π.χ. αυτοάνοσης ή λοιμώδους) τα οποία συγκαταλέγονται στις οπίσθιες ραγοειδίτιδες. Η φλεγμονή μπορεί να αφορά τον ιδίως αμφιβληστροειδή με τα αγγεία του, το μελάγχρουν επιθήλιο, τα χοριοτριχοειδή, το χοριοειδικό στρώμα ή συνδυασμό των ανωτέρω. Υπάρχει ένα ετερογενές υποσύνολο τέτοιων φλεγμονωδών παθήσεων το οποίο εκδηλώνεται με την παρουσία κιτρινόλευκων κηλίδων στον οφθαλμικό βυθό. Αυτές οι παθήσεις πέρα από την παρεμφερή βυθοσκοπική εικόνα δεν φαίνεται να μοιράζονται κοινά αιτιολογικά και προγνωστικά χαρακτηριστικά. Παραδοσιακά στη βιβλιογραφία κάποια από αυτά έχουν αναγνωριστεί και ομαδοποιηθεί ως "σύνδρομα λευκών κηλίδων" (πίνακας 5) ενώ υπάρχουν και πολλά άλλα τα οποία εκδηλώνονται με παρόμοιο τρόπο και περιλαμβάνονται στη διαφορετική διάγνωση (πίνακας 6).

Πίνακας 5. Αναγνωρισμένα σύνδρομα λευκών κηλίδων

- **Σύνδρομο πολλαπλών παροδικών λευκών κηλίδων (MEWDS)**
- **Οξεία οπίσθια πολυεστιακή πλακώδης επιθηλιοπάθεια του μελάγχρου επιθηλίου (APMPPE)**
- **Στικτική χοριοειδοπάθεια των εσωτερικών στιβάδων (PIC)**
- **Πολυεστιακή χοριοειδίτις και πανραγοειδίτις (MCP)**
- **Ερπυστική χοριοειδίτις (Serpiginous choroiditis)**
- **Χοριοειδοπάθεια δίκην κνηγετικών χόνδρων (Birdshot choroidopathy)**
- **Οξεία ζωνιαία κρύφια αμφιβληστροειδοπάθεια των εξωτερικών στιβάδων (AZOOR)**
- **Διάχυτη ετερόπλευρη υποξεία νευροαμφιβληστροειδίτιδα (DUSN)**

Είναι προφανές ότι μια τέτοια μορφολογική ταξινόμηση μπορεί να είναι προβληματική και αποπροσανατολιστική, καθώς δεν υπάρχει κανένας άλλος κοινός παρονομαστής ως προς την αιτιολογία, πρόγνωση και θεραπεία, καθεμιάς εξ αυτών των παθήσεων. Καθώς η γνώση μας επί των μηχανισμών και παθολογοανατομικού υποβάθρου αυτών των παθήσεων εξελίσσεται, είναι πολύ πιθανό να αλλάξει και η ταξινόμηση τους. Στο κεφάλαιο αυτό περιγράφονται οι παθήσεις με τις οποίες σχετίζεται το έργο αυτής της διατριβής.

Πίνακας 6. Παθήσεις που εμφανίζουν λευκές κηλίδες στο βυθό

- **Οφθαλμική ιστοπλάσμωση (POHS)**
- **Οξεία συφιλιδική οπίσθια πλακοειδής χοριοαμφιβληστροειδίτις (ASPPC)**
- **Χοριοειδοπάθεια λόγω λοίμωξης από *Pneumocystis Carinii***
- **Σαρκοείδωση**
- **Συμπαθητική οφθαλμία**
- **Νόσος Vogt-Koyanagi-Harada (VKH)**
- **Νόσος Αδαμαντιάδη-Behcet**
- **Οφθαλμικό λέμφωμα**

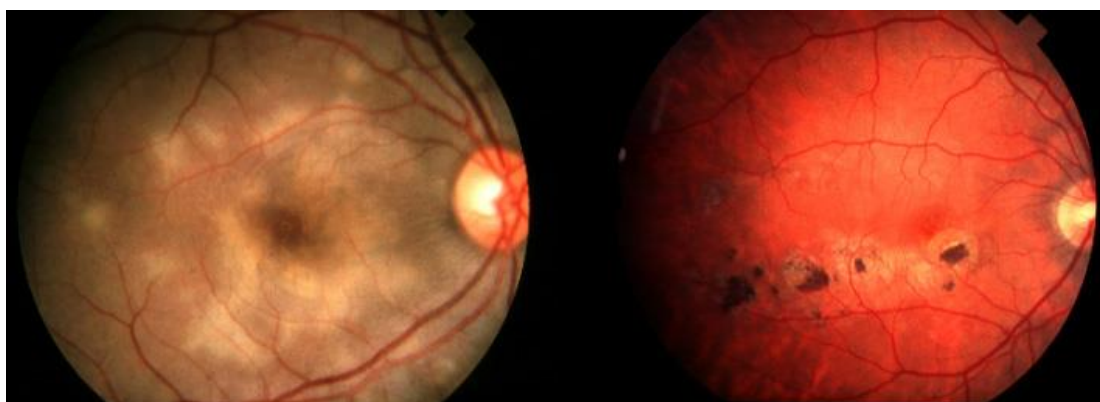
3.2 ΟΞΕΙΑ ΟΠΙΣΘΙΑ ΠΟΛΥΕΣΤΙΑΚΗ ΠΛΑΚΩΔΗΣ ΕΠΙΘΗΛΙΟΠΑΘΕΙΑ ΤΟΥ ΜΕΛΑΓΧΡΟΥ ΕΠΙΘΗΛΙΟΥ (ARMPPE)

3.2.1 Εισαγωγή

Η ARMPPE περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Gass το 1968⁹⁶ και είναι μια αγνώστου αιτιολογίας πάθηση, που εκδηλώνεται σε υγιείς κατά τα άλλα νέους ενήλικες, ηλικίας 20-50 ετών. Είναι αμφοτερόπλευρη νόσος αν και πολλές φορές με ασύμμετρη ή καθυστερημένη προσβολή του δεύτερου οφθαλμού. Το 1/3 των ασθενών παρουσιάζει πρόδρομα συμπτώματα γριππώδους συνδρομής ή πρόσφατη ιογενή νόσο⁹⁶⁻⁹⁷. Τα κύρια συμπτώματα είναι φωτοψίες και προοδευτική απώλεια όρασης με μεταμορφοψίες και παρακεντρικά σκοτώματα του οπτικού πεδίου.

3.2.2 Κλινικά ευρήματα

Κατά την κλινική εξέταση δεν παρατηρείται ερυθρότητα ή άλγος του οφθαλμού και συνήθως δεν υπάρχει φλεγμονώδης αντίδραση στον πρόσθιο θάλαμο. Κύτταρα του υαλοειδούς παρατηρούνται στο 30-50% των περιπτώσεων⁹⁸. Βυθοσκοπικά, κατά την οξεία φάση, οι ασθενείς παρουσιάζουν πλακοειδείς, επίπεδες, κιτρινωπές αλλοιώσεις στον οπίσθιο πόλο, μεγέθους συνήθως μικρότερου της οπτικής θηλής (εικόνα 19, αριστερά). Οι αλλοιώσεις αυτές βρίσκονται στο επίπεδο μεταξύ έξω αμφιβληστροειδούς και χοριοειδοτριχοειδών και με την πάροδο του χρόνου (3-10 εβδομάδες) αποδράμουν, αφήνοντας στο ΜΕ ατροφικές αλλοιώσεις γεωγραφικού χαρακτήρα με εναπόθεση χρωστικής⁹⁷. Η βελτίωση της οπτικής οξύτητας συνήθως έπεται της ανατομικής βελτίωσης.



Εικόνα 19. Έγχρωμες φωτογραφίες δεξιού οπισθίου πόλου δύο διαφορετικών ασθενών με ARMPPE. Στα αριστερά βλέπουμε ασθενή σε οξεία φάση με φαιοκίτρινες πλάκες με ασαφή όρια στην περιοχή της ωχράς. Στα δεξιά βλέπουμε ασθενή σε αποδρομή της νόσου με υπολειπόμενες ατροφίες ΜΕ και συσσωρεύσεις χρωστικής

3.2.3 Αγγειογραφικά ευρήματα

Τα χαρακτηριστικά φλουοραγγειογραφικά ευρήματα της νόσου αυτής κατά την οξεία φάση είναι: υποφθορισμός στις περιοχές των πλακωδών αλλοιώσεων κατά τις πρώιμες φάσεις και χρώση με ήπια διαρροή αυτών κατά τις όψιμες φάσεις. Αντίστοιχα, τα χαρακτηριστικά ευρήματα στην ICGA^{96,215} κατά την οξεία φάση, είναι πρώιμος υποφθορισμός που μπορεί να παραμείνει μέχρι τις όψιμες λήψεις.

3.2.4 Παθογένεια

Η παθογένεια και παθοφυσιολογία της ARMPPE δεν είναι πλήρως διευκρινισμένη⁹⁹. Η συσχέτισή της με πρόδρομα συμπτώματα ιογενούς λοίμωξης καθώς και με

εμβολιασμούς παραπέμπει σε μηχανισμό ανώμαλης ανοσοαντίδρασης μετά από έκθεση σε εξωτερικό αντιγόνο^{100,101}. Αρχικά ο Gass⁹⁶ υποστήριξε ότι σε ασθενείς με ΑΡΜΡΕΕ, η πρωταρχική προσβολή είναι φλεγμονή ή λοίμωξη των κυττάρων του ΜΕ. Ο Deutmann¹⁰² αργότερα αντέκρουσε, υποστηρίζοντας ότι το πρωταρχικό γεγονός της νόσου είναι η απόφραξη χοριοτριχοειδών λόγω αγγειΐτιδας (choriocapillaritis). Από τις μέχρι τώρα απεικονιστικές μελέτες και κυρίως της ICGA, έχει φανεί ότι η νόσος προσβάλλει τα χοριοτριχοειδή, το ΜΕ και τον έξω αμφιβληστροειδή χωρίς όμως να υπάρχει συμφωνία ως προς την ακριβή εντόπιση της πρωταρχικής προσβολής.

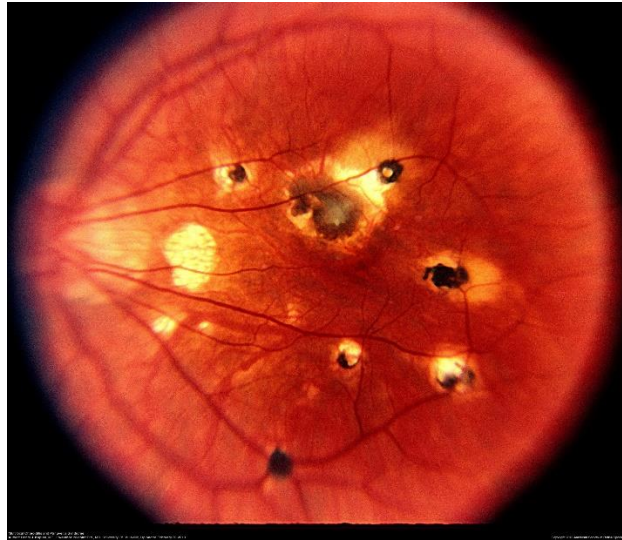
3.2.5 Πρόγνωση – Θεραπεία

Η νόσος είναι αυτοπεριοριζόμενη και δεν απαιτεί συνήθως θεραπεία. Η πρόγνωση είναι σχετικά καλή με τελική όραση πάνω από 5/10 στην πλειοψηφία των ασθενών⁹⁸. Παράγοντες που επιδεινώνουν την πρόγνωση είναι: α) προσβολή του κεντρικού βοθρίου β) ετερόπλευρη εμφάνιση της νόσου, γ) μεγαλύτερη ηλικία και δ) υποτροπή (πολύ σπάνια)¹⁰³. Υπάρχει μικρή πιθανότητα ανάπτυξης χοριοειδικής νεοαγγειακής μεμβράνης ενώ εξαιρετικά σπάνια η νόσος μπορεί να συνοδευτεί με αγγειΐτιδα του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ)¹⁰⁴. Ασθενείς με κλινικά διαγνωσμένη ΑΡΜΡΕΕ, οι οποίοι παρουσιάζουν έντονη κεφαλαλγία και συμπτώματα μηνιγγισμού, οφείλουν να υποβάλλονται σε πλήρη νευρολογική εκτίμηση. Στις περιπτώσεις αγγειΐτιδας του ΚΝΣ, καθώς και σε εκείνες με πλακοειδή προσβολή του κεντρικού βοθρίου, συνιστάται η έναρξη συστηματικής κορτιζονοθεραπείας.

3.3 ΠΟΛΥΕΣΤΙΑΚΗ ΧΟΡΙΟΕΙΔΙΤΙΣ ΚΑΙ ΠΑΝΡΑΓΟΕΙΔΙΤΙΣ (MCP)

3.3.1 Εισαγωγή

Η MCP, η οποία περιγράφηκε για πρώτη φορά από τους Nozik και Dorsch το 1973, είναι μια αγνώστου αιτιολογίας, συνήθως αμφοτερόπλευρη φλεγμονώδης πάθηση του οφθαλμού¹⁰⁵. Συναντάται συνήθως σε γυναίκες ηλικίας μεταξύ 20-60 ετών¹⁰⁶⁻¹⁰⁷. Αν και πρόκειται για πανραγοειδίτιδα, ταξινομείται στα "σύνδρομα λευκών κηλίδων" λόγω των χαρακτηριστικών αλλοιώσεων που προκαλεί στον οφθαλμικό βυθό.



Εικόνα 20. Έγχρωμη φωτογραφία βυθού αριστερού οφθαλμού, πάσχοντος από MCP. Παρατηρούνται χαρακτηριστικές χρόνιες ανενεργές αλλοιώσεις με εναπόθεση χρωστικής.

Τα αίτια της MCP παραμένουν άγνωστα. Η επικρατούσα θεωρία γύρω από την παθογένεια της νόσου υποστηρίζει ότι πρόκειται για αυτοάνοση αντίδραση επί αντιγόνων του αμφιβληστροειδούς ύστερα από διέγερση του ανοσοποιητικού από κάποιο εξωτερικό παθογόνο. Στην ταξινόμηση της MCP και άλλων παρόμοιων κλινικών οντοτήτων όπως PIC, και η διάχυτη υπαμφιβληστροειδική ίνωση, δεν είναι ξεκάθαρο για τον αν πρόκειται για διαφορετικές παθήσεις ή για φάσμα εκδηλώσεων της ίδιας νόσου¹⁰⁸. Ο Gass πρότεινε την κατάταξη της MCP και άλλων συνδρόμων λευκών κηλίδων στο κλινικό φάσμα της AZOOR^{109,110}, κάτι το οποίο αμφισβητήθηκε έντονα από άλλους κλινικούς ερευνητές⁷. Τέλος οι Jampol και Becker ανέπτυξαν μια κοινή γενετική υπόθεση γύρω από τα αυτοάνοσα φλεγμονώδη νοσήματα που εκδηλώνονται ως λευκές κηλίδες στον οφθαλμικό βυθό¹¹¹⁻¹¹³. Η υπόθεση αυτή μπορεί να εξηγήσει την οικογενή εμφάνιση συνδρόμων λευκών κηλίδων καθώς και την ποικιλομορφία των κλινικών εκδηλώσεων και πορείας αυτών.

3.3.2 Κλινική εικόνα

Οι ασθενείς με MCP προσέρχονται με ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη μείωση όρασης, φωτοψίες¹¹⁴ και χαρακτηριστικές αλλοιώσεις του βυθού όπως φαίνονται στην εικόνα 20. Οι αλλοιώσεις αυτές είναι στρογγυλές ή ωοειδείς, διαμέτρου συνήθως από 50-350μm και κατανέμονται διάσπαρτα ή κατά ομάδες τόσο στον οπίσθιο πόλο, όσο και στην περιφέρεια του οφθαλμικού βυθού. Αμφότεροι οφθαλμοί προσβάλλονται

συνήθως, αλλά μπορεί να υπάρχει ασυμμετρία τόσο ως προς τον χρόνο προσβολής, όσο και ως προς την έκταση των βλαβών. Οι βλάβες αυτές εντοπίζονται στο επίπεδο μεταξύ του έξω αμφιβληστροειδούς και του χοριοειδούς. Έχουν λευκοκίτρινο χρώμα κατά την οξεία φάση ενώ οι χρόνιες, ανενεργές βλάβες εμφανίζουν χαρακτηριστικά ατροφίας, με ποικίλη εναπόθεση χρωστικής εντός ή στην περιφέρειά τους¹⁰⁷. Οι βυθοσκοπικές βλάβες της MCP ομοιάζουν με αυτές των νόσων POHS και PIC. Στους πάσχοντες από MCP οφθαλμούς ωστόσο, υπάρχει πάντα ποικίλης έντασης φλεγμονή, τόσο στο πρόσθιο, όσο και στο οπίσθιο τμήμα. Το γεγονός αυτό είναι κάτι που διαφοροποιεί τη νόσο αυτή από τις POHS και PIC¹¹⁵. Η MCP, μπορεί να επιπλακεί από κυστικό οίδημα ωχράς (ΚΟΩ), από προϊούσα κεντρική υπαμφιβληστροειδική ίνωση και τέλος από πιθανή ανάπτυξη χοριοειδικής νεοαγγειακής μεμβράνης (XNM) στην περιοχή της ωχράς κηλίδος¹⁰⁶.

3.3.3 Διαγνωστικές μελέτες σε ασθενείς με MCP¹¹⁶

Η διάγνωση της MCP είναι κλινική. Τα αγγειογραφικά ευρήματα είναι συνήθως περισσότερα από τις κλινικά ορατές βλάβες. Κατά την FFA, παρατηρείται πρόμιος υποφθορισμός και όψιμος υπερφθορισμός (εκ χρώσεως) των ενεργών βλαβών. Επιπλέον μπορεί να καταγραφούν αγγειογραφικά οι πιθανές επιπλοκές της νόσου (ΚΟΩ, XNM). Κατά την ICGA, παρατηρούνται βλάβες που εμφανίζουν υποφθορισμό καθ' όλη τη διάρκεια της αγγειογραφίας. Η μελέτη οπτικών πεδίων μπορεί να μας δείξει μεγέθυνση του τυφλού σημείου, σκοτώματα που αντιστοιχούν σε περιοχές χοριοαμφιβληστροειδικών βλαβών, αλλά και ενίοτε μεγάλα κροταφικά σκοτώματα που δεν αντιστοιχούν σε βλάβες του βυθού.

3.3.4 Πρόγνωση – Θεραπεία

Η MCP είναι μια χρόνια πάθηση με εξάρσεις και υφέσεις. Η θεραπευτική προσέγγιση στη νόσο αυτή εξαρτάται από τα επίπεδα ενδοφθάλμιας φλεγμονής καθώς και την παρουσία επιπλοκών της νόσου όπως ΚΟΩ και XNM¹⁰⁶. Σε ήπιες περιπτώσεις, τοπική θεραπεία με κορτικοστεροειδή και μυδριατικά κολλύρια σε συνδυασμό με παραβόλβιες εγχύσεις (υποτενόνιες ή ενδοκογχικές) κορτικοστεροειδών, μπορεί να είναι επαρκή για την αντιμετώπιση της νόσου¹⁰⁷. Σε πιο σοβαρές ωστόσο περιπτώσεις, απαιτείται συστηματική θεραπεία με κορτιζόνη ή ανοσοκατασταλτικά¹¹⁷. Σε περιπτώσεις ετερόπλευρου ανθεκτικού ΚΟΩ, μπορεί να γίνει χρήση ενδοϋαλοειδικής έγχυσης ή ενθέματος κορτιζόνης. Αν η νόσος επιπλακεί με χοριοειδική νεοαγγείωση,

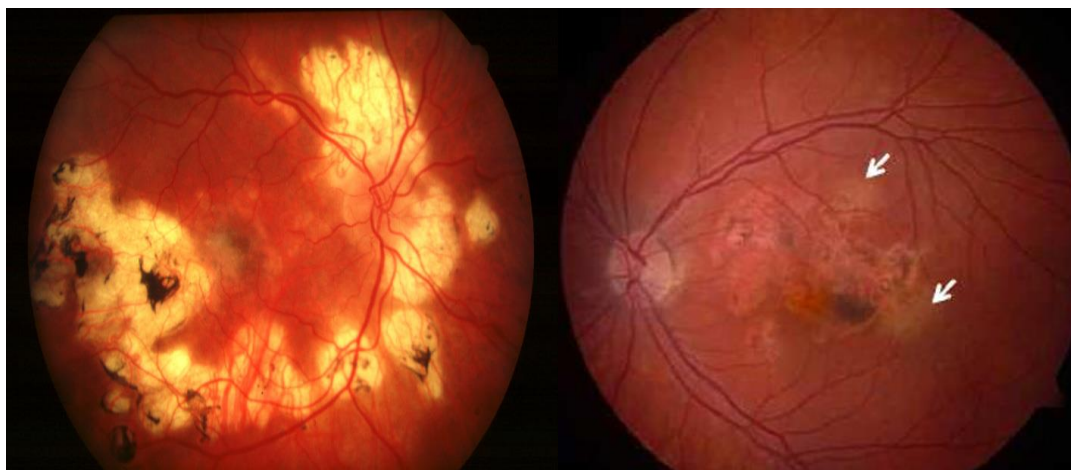
εφαρμόζεται θεραπεία με ενδοϋαλοειδικές εγχύσεις αντί-VEGF παράγοντα που μπορεί να συνδυαστεί με συστηματική ανοσοκαταστολή. Η πρόγνωση για την οπτική οξύτητα των ασθενών με MCP εξαρτάται από την πορεία της φλεγμονής (αριθμός και ένταση των εξάρσεων), τη βαρύτητα των πιθανών επιπλοκών (ΚΟΩ, ΧΝΜ, υπαμφιβληστροειδική ίνωση)^{106,118} καθώς και τις παρενέργειες της κορτιζονοθεραπείας (καταρράκτης, γλαύκωμα).

3.4 ΕΡΠΥΣΤΙΚΗ (SERPIGINOUS) ΧΟΡΙΟΕΙΔΙΤΙΣ

3.4.1 Εισαγωγή

Ο όρος ερπυστική χοριοειδίτις περιγράφει μια “γεωγραφικού” τύπου οπίσθια ραγοειδίτιδα με χαρακτηριστικές προοδευτικές αλλοιώσεις του βυθού (δίκην σεραπνίνας) στο επίπεδο χοριοτριχοειδών και ΜΕ. Ο όρος «serpiginous choroiditis» αποδόθηκε στον Gass το 1970¹¹⁹, αν και περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Hutchinson το 1900¹²⁰. Πρόκειται για σπάνια, χρόνια υποτροπιάζουσα, αμφοτερόπλευρη νόσο με ασαφή αιτιοπαθογένεια.

3.4.2 Κλινικές μορφές και εκδηλώσεις



Εικόνα 21. Δύο διαφορετικές κλινικές μορφές ερπυστικής χοριοειδίτιδας. Στα αριστερά βλέπουμε την “κλασσική” τυπική μορφή, με αλλοιώσεις που ξεκινούν στην περιθηλαία περιοχή και επεκτείνονται στην περιοχή της ωχράς κηλίδας. Στα δεξιά¹²¹ βλέπουμε την άτυπη μορφή (ωχρική), με αλλοιώσεις που ξεκινούν στην περιοχή της ωχράς και επεκτείνονται φυγόκεντρα, ενώ παραμένει αλώβητη η περιθηλαία περιοχή.

Οι ασθενείς με ερπυστική χοριοειδίτιδα προσέρχονται με συμπτώματα θάμβους, παρακεντρικών σκοτωμάτων, μεταμορφοψίας και φωτοψιών¹²²⁻¹²⁵. Κατά την κλινική εξέταση δεν παρατηρείται φλεγμονή στο πρόσθιο τμήμα του οφθαλμού, ενώ όταν

παρατηρείται υαλίτιδα είναι συνήθως ήπια¹²⁶. Κατά την επικρατούσα αντίληψη η κλινική ταξινόμηση ερπυστικού τύπου χοριοειδίτιδων παρουσιάζεται στον πίνακα 7. (Οι δύο βασικές κλινικές μορφές φαίνονται στην εικόνα 21) :

A) Κλασσική Ερπυστική Χοριοειδίτις. Είναι η συχνότερη μορφή και εμφανίζει “γεωγραφικού” τύπου βλάβες στην περιθηλαία περιοχή η οποίες κατά την φάση επούλωσης αφήνουν ατροφικές αλλοιώσεις στο επίπεδο χοριοτριχοειδών, ΜΕ και έξω αμφιβληστροειδούς. Αθροίσεις μελαγχρωστικής παρατηρούνται συνήθως στην περιφέρεια τέτοιων χρόνιων βλαβών. Νέες ενεργές βλάβες εμφανίζονται στις παρυφές παλαιότερων ως ασαφείς φαιοκίτρινες αλλοιώσεις με τάση επέκτασης προς την περιοχή της ωχράς κηλίδος. Το διάστημα μεταξύ ενεργών φάσεων της νόσου ποικίλει από μερικές εβδομάδες έως και μερικά έτη¹²⁵.

A. Μη λοιμώδης	<ul style="list-style-type: none"> • Κλασσική μορφή (έναρξη στην περιθηλαία περιοχή) • Ωχρική μορφή (έναρξη στην περιοχή της ωχράς)
B. Λοιμώδης	<ul style="list-style-type: none"> • Πολυεστιακή ή ωχρική ερπυστικού τύπου <ul style="list-style-type: none"> ○ Μυκοβακτηρίδιο φυματίωσης ○ Ερπητοϊοί ○ Ωχρά σπειροχαίτη

Πίνακας 7. Κλινική ταξινόμηση ερπυστικής χοριοειδίτιδας

B) Ωχρική Ερπυστική Χοριοειδίτις. Απαντά στο 1/3 των περιπτώσεων. Σε αυτή τη μορφή έχουμε βλάβες που ξεκινούν κεντρικά στην περιοχή της ωχράς και δεν προσβάλλουν την περιθηλαία περιοχή^{124,127,128}. Τείνουν να εξελίσσονται και να επεκτείνονται προοδευτικά αφήνοντας αλλοιώσεις που δεν μοιάζουν με την ατροφία της κλασσικής μορφής. Η συσσώρευση χρωστικής στις αλλοιώσεις αυτές εμφανίζεται κυρίως στο κέντρο τους. Η μορφή αυτή έχει χειρότερη πρόγνωση λόγω προσβολής του κεντρικού βοθρίου και των μεγαλύτερης συχνότητας επιπλοκών (ΕΑΜ, ΚΟΩ, ΧΝΜ). Επιπλέον μπορεί να υπάρχει συσχέτιση με λοιμώδη παράγοντα (φυματίωση, σύφιλη, ερπητοϊοί, τοξόπλασμα). Ως εκ τούτου είναι απαραίτητος ένας διεξοδικός εργαστηριακός έλεγχος, ο οποίος περιλαμβάνει την ανίχνευση αντισωμάτων (σύφιλης, τοξοπλάσματος, ερπητοϊών), Mantoux/Quantiferon Gold tests, ακτινογραφία θώρακος και ανάλυση υδατοειδούς υγρού με PCR, προκειμένου να απομονωθεί πιθανό λοιμώδες αίτιο.

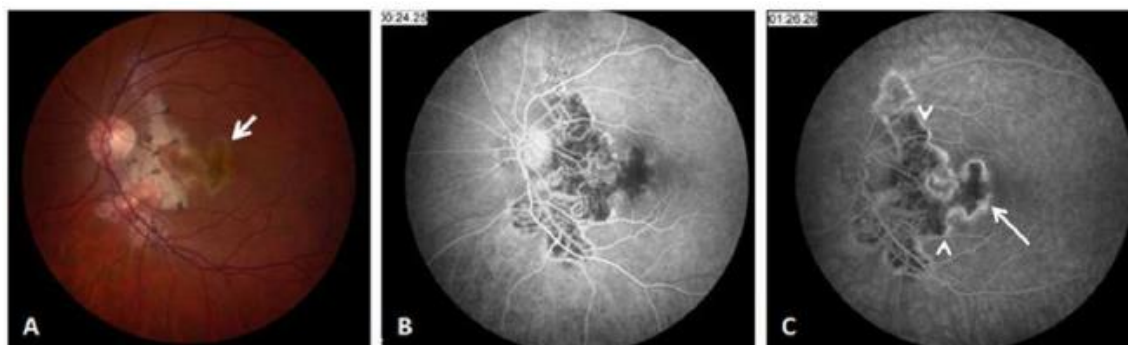
Γ) Πολυεστιακή (ή ωχρική) λοιμώδης ερπυστικού τύπου. Πρόκειται για άτυπες μορφές ερπυστικού τύπου χοριοειδίτιδας οι οποίες σχετίζονται με λοιμώδη αίτια αναφερόμενα στον πίνακα 7. Τα συχνότερο αίτιο είναι ο βάκιλος της φυματίωσης. Σε αυτήν την κλινική μορφή που μπορεί να είναι ετερόπλευρη, οι βλάβες δεν προσβάλλουν την περιθηλαία περιοχή και υπάρχει έντονη φλεγμονώδης αντίδραση στο υαλοειδές και ενίοτε και στον πρόσθιο θάλαμο¹²⁹⁻¹³³. Η αγγειογραφική εικόνα είναι παρόμοια με την κλασσική μορφή και η θεραπεία περιλαμβάνει κατάλληλο αντιμικροβιακό σχήμα.

3.4.3 Αιτιοπαθογένεια

Η αιτιοπαθογένεια της ερπυστικής χοριοειδίτιδας παραμένει αδιευκρίνιστη με πολλές υποθέσεις διατυπωμένες στη βιβλιογραφία¹³⁴⁻¹³⁶. Οι επικρατέστερες από αυτές, εμπλέκουν αυτοάνοσου τύπου μηχανισμούς ή λοιμώδη αίτια. Οι αρχικές βλάβες φαίνεται να ξεκινούν στο επίπεδο του συμπλέγματος χοριοτριχοειδών/ΜΕ.

3.4.4 Απεικονιστικά ευρήματα

Η αγγειογραφική απεικόνιση του βυθού, σε περιπτώσεις ερπυστικής χοριοειδίτιδας, μας βοηθάει στην διάγνωση και παρακολούθηση ενεργών βλαβών, στην αξιολόγηση του θεραπευτικού αποτελέσματος καθώς και στην ανίχνευση επιπλοκών όπως η χοριοειδική νεοαγγείωση.



Εικόνα 22. Έγχρωμη φωτογράφιση (Α) και φλουοραγγειογραφία αριστερού βυθού (Β και C) πάσχοντος από ενεργό ερπυστική χοριοειδίτιδα. Παρατηρούμε επέκταση της βλάβης κεντρικά. Κατά την πρώιμη και μέση φάση της FFA (εικόνα Β) παρατηρείται υποφθορισμός της ενεργού βλάβης σε σχέση με τις παλαιότερες. Στις όψιμες φάσεις της FFA (εικόνα C), παρατηρείται υπερφθορισμός στις παρυφές της ενεργού βλάβης.

Φλουοραγειογραφία: Οι ενεργές βλάβες υποφθορίζουν με ασαφή όρια κατά την πρώιμη φάση της εξέτασης. Αυτό θεωρείται αποτέλεσμα ατελούς πλήρωσης ή βλάβης των χοριοτριχοειδών και πιθανά συνοδού οιδήματος του υπερκείμενου ΜΕ και αμφιβληστροειδούς. Κατά την μέση και όψιμη φλεβική φάση τα εξωτερικά όρια των ενεργών βλαβών αρχίζουν να υπερφθορίζουν λόγω διαρροής των παρακείμενων υγιών χοριοτριχοειδών. Στις πολύ όψιμες φάσεις παρατηρείται διάχυτος υπερφθορισμός της ενεργού βλάβης και ανώμαλη χρώση των παλαιότερων ανενεργών βλαβών^{133,137}.

ICGA: Τα ευρήματα της ICGA στην ερπυστική χοριοειδίτιδα χωρίζονται σε 4 κατηγορίες που αντανακλούν και τα προτεινόμενα στάδια της φλεγμονής¹³⁸⁻¹⁴²: α) Υποφθορίζουσες βλάβες κατά την υποκλινική ή χοριοειδική νόσο, (χωρίς αλλοιώσεις στην FFA), β) Υποφθορίζουσες βλάβες μεγαλύτερης έκτασης από την FFA κατά την ενεργό φάση, γ) Υπερφθορίζουσες αλλοιώσεις κατά την φάση επούλωσης και δ) Υποφθορίζουσες βλάβες με σαφώς περιγεγραμμένα όρια κατά την ανενεργό φάση.

OCT: Τα χαρακτηριστικά ευρήματα των ενεργών βλαβών της ερπυστικής χοριοειδίτιδας στο OCT είναι ασυνέχειες της στιβάδας των φωτοϋποδοχέων με σύστοιχη υπερανακλαστικότητα της στιβάδας του ΜΕ/χοριοτριχοειδών¹⁴³⁻¹⁴⁴. Επιπλέον με την εξέταση αυτή μπορούμε να ανιχνεύουμε πιθανές επιπλοκές της νόσου όπως EAM, ΚΟΩ, ΧΝΜ και υπαμφιβληστροειδικό υγρό.

3.4.5 Αντιμετώπιση – Πρόγνωση

Με βάση την επικρατούσα υπόθεση περί αυτοάνοσης αιτιοπαθογένειας της νόσου, η θεραπευτική προσέγγιση γίνεται με τη χρήση ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων^{122,145}. Πριν την έναρξη ανοσοκατασταλτικής αγωγής ωστόσο, επιβάλλεται ο αποκλεισμός συστηματικής ή/και οφθαλμικής λοίμωξης από μικροβιακούς παράγοντες που μιμούνται την κλινική εικόνα ερπυστικής χοριοειδίτιδας (μυκοβακτηρίδιο φυματίωσης, ερπητοϊοί και ωχρά σπειροχαίτη). Υψηλός βαθμός υποψίας για ενεργό λοίμωξη πρέπει να υπάρχει στις εξής περιπτώσεις: α) άτυπη κλινική εμφάνιση, β) φλεγμονή προσθίου θαλάμου και έντονη φλεγμονή οπισθίου θαλάμου, γ) ασθενείς που έζησαν ή ταξίδεψαν σε ενδημική για φυματίωση περιοχή του κόσμου, δ) ασθενείς που ήρθαν σε επαφή με πάσχοντες από φυματίωση.

Η προτεινόμενη στρατηγική της θεραπείας της ερπυστικής χοριοειδίτιδας¹⁴⁵⁻¹⁴⁶ είναι ο γρήγορος έλεγχος της φλεγμονής με υψηλές δόσεις συστηματικής κορτιζονοθεραπείας και η ταυτόχρονη χρήση ανοσοτροποποιητικών, προς αποφυγή υποτροπών. Η δόση της κορτιζόνης μπορεί με αυτόν τον τρόπο να μειωθεί σταδιακά. Τα ανοσοτροποποιητικά

που έχουν χρησιμοποιηθεί για αυτό τον σκοπό είναι η κυκλοσπορίνη, η αζαθειοπρίνη, το mycophenolate mofetil, ενώ σε ανθεκτικές περιπτώσεις έχει δοκιμασθεί με επιτυχία η κυκλοφωσφαμίδη. Η λοιμώδης μορφή ερπυστικής χοριοειδίτιδας απαιτεί την προσθήκη κατάλληλου αντιμικροβιακού σχήματος.

Η φυσική πορεία της κλασσικής ερπυστικής χοριοειδίτιδας είναι προοδευτική με υποτροπές και εμφάνιση νέων βλαβών στον οπίσθιο πόλο σε συνέχεια των ορίων προηγούμενων. Χωρίς θεραπεία, οι πάσχοντες οδηγούνται σε προοδευτική απώλεια της κεντρικής τους όρασης^{133,146}. Κατά συνέπεια, η πρόγνωση της νόσου είναι συνυφασμένη με το βαθμό αποτελεσματικής καταστολής της φλεγμονής και πρόληψης υποτροπών. Η πρόγνωση είναι σαφώς πιο επιφυλακτική σε ασθενείς με ωχρική εμφάνιση της νόσου καθώς και σε όσους αναπτύσσουν επιπλοκές όπως χοριοειδική νεοαγγείωση. Η χρήση μοντέρνων ανοσοτροποποιητικών θεραπειών έχει βελτιώσει την πρόγνωση τέτοιων ασθενών τα τελευταία χρόνια¹⁴⁶.

3.5 ΣΥΝΔΡΟΜΟ VOGT-KOYANAGI-HARADA (VKH)

3.5.1 Εισαγωγή

Το σύνδρομο VKH είναι μια πολυφασική, αυτοάνοση, φλεγμονώδης πάθηση με οφθαλμικές, δερματικές, ακουστικές και νευρολογικές εκδηλώσεις. Αν και η παθοφυσιολογία της νόσου δεν έχει πλήρως ξεκαθαριστεί, κεντρικό ρόλο φαίνεται να παίζει μια T-λεμφοκυτταρική, αυτοάνοση προσβολή των μελανοκυττάρων¹⁴⁷⁻¹⁵⁰. Σε αυτό το συμπέρασμα συνηγορούν τόσο η τάση της VKH να προσβάλλει ιστούς και όργανα που περιέχουν μελανοκύτταρα, (οφθαλμός, έσω ούς, μήνιγγες, τρίχες, δέρμα), όσο και η μεγαλύτερη επίπτωσή της σε φυλές με αυξημένη χρωστική δέρματος (Ασιάτες, Ιάπωνες, Λατινοαμερικάνοι)¹⁵¹. Είναι μια νόσος που προσβάλλει συνήθως ενήλικες γυναίκες και άνδρες από 20-50 ετών¹⁵²⁻¹⁵⁴, ενώ έχουν περιγραφεί και μεμονωμένα παιδιατρικά περιστατικά¹⁵⁵⁻¹⁵⁷.

3.5.2 Κλινική εικόνα και στάδια νόσου

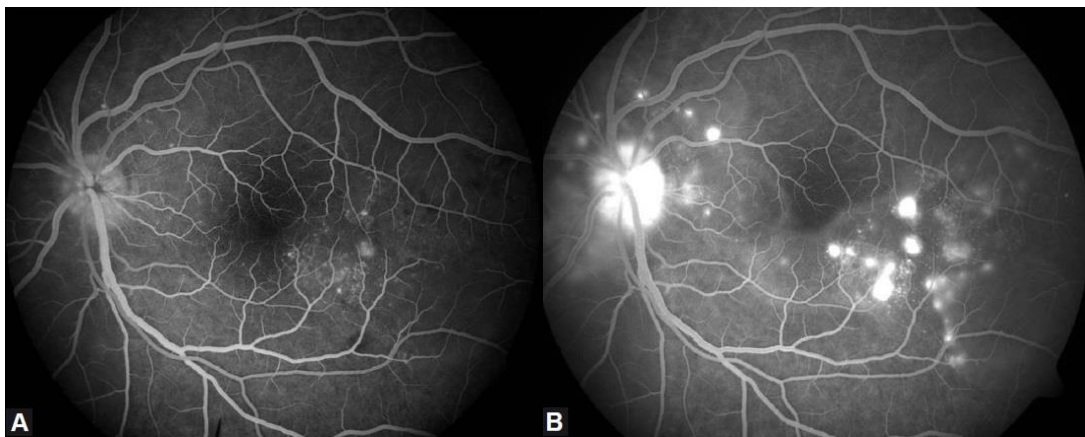
Η νόσος VKH παρουσιάζει 4 διακριτές κλινικές φάσεις:

- i. Πρόδρομη φάση. Διαρκεί 3-5 ημέρες και χαρακτηρίζεται από νευρολογικές και ακουστικές εκδηλώσεις (πονοκέφαλοι, εμβοές, αυχενική δυσκαμψία, απώλεια ακοής)¹⁵⁸. Κατά τη φάση αυτή, η εξέταση εγκεφαλονωτιαίου υγρού δείχνει λεμφοκυτταρική πλειοκυττάρωση, η οποία μπορεί να επιμείνει για εβδομάδες.

- ii. Ραγοειδίτιδική φάση. Εκδηλώνεται ως διάχυτη χοριοειδίτιδα με εξιδρωματικές αποκολλήσεις του αμφιβληστροειδούς και οίδημα οπτικής θηλής. Μπορεί επίσης να υπάρχουν υπαμφιβληστροειδικά ιζήματα και ευρήματα φλεγμονής τόσο στον πρόσθιο θάλαμο, όσο και στο υαλοειδές.
- iii. Φάση ανάρρωσης. Η εμφάνιση δερματικών εκδηλώσεων (λεύκη, αλωπεκία, πολίωση), ξεκινά στη φάση αυτή η οποία μπορεί να κρατήσει για μήνες ή και χρόνια¹⁵⁸. Τα οφθαλμικά ευρήματα στη φάση αυτή περιλαμβάνουν διαταραχές χρωστικής στο βυθό που δίνουν κατά τη βυθοσκόπηση την χαρακτηριστική χροιά "ηλιοβασιλέματος" (sunset glow), διάσπαρτες εναποθέσεις χρωστικής (pigment clumping) καθώς και κατά τύπους χοριοαμφιβληστροειδικές ατροφίες¹⁵⁸⁻¹⁶⁰.
- iv. Χρόνια φάση υποτροπών. Χαρακτηρίζεται από χρόνιες υποτροπιάζουσες πρόσθιες ραγοειδίτιδες, ενώ συνεχίζονται και οι δερματικές εκδηλώσεις της νόσου.

3.5.3 Διαγνωστικά

Κατά τα αρχικά στάδια της νόσου, η φλουοραγγειογραφική μελέτη ασθενών με VKH εμφανίζει πολλαπλές εστίες διαρροής σε όλο το βυθό, καθώς και υπαμφιβληστροειδική συλλογή φλουορεσκεΐνης (pooling) στις περιοχές εξιδρωματικών αποκολλήσεων του αμφιβληστροειδούς¹⁶¹⁻¹⁶² (εικόνα 23). Η οπτική θηλή παρουσιάζει υπερφθορισμό ("hot disc").



Εικόνα 23. FFA αριστερού οφθαλμού ασθενούς με VKH

Η ICGA, η οποία απεικονίζει καλύτερα την χοριοειδική κυκλοφορία, εμφανίζει διάσπαρτες υποφθορίζουσες κηλίδες τόσο κατά την οξεία φάση της νόσου, όσο και κατά χρόνια φάση. Στην μεν πρώτη περίπτωση οι κηλίδες αυτές σημαίνουν ενεργό

φλεγμονή¹⁶³, ενώ στη δεύτερη μπορεί να απεικονίζουν ουλοποίηση στο χοριοειδικό στρώμα¹⁶⁴. Ως εκ τούτου ο Chee et al¹⁶², διαπίστωσαν ότι αν και η ICGA δεν είναι και τόσο χρήσιμη ως προγνωστικό εργαλείο για την νόσο VKH, θα μπορούσε ωστόσο να μας βοηθήσει στην παρακολούθηση του θεραπευτικού αποτελέσματος καθώς και στην έγκαιρη ανίχνευση υποτροπών χοριοειδικής φλεγμονής.

Το OCT μας δείχνει με μεγάλη ευκρίνεια της περιοχές ορώδους αποκόλλησης του αμφιβληστροειδούς¹⁶⁵⁻¹⁶⁶, ενώ με την εξέλιξη των δυνατοτήτων απεικόνισης βαθύτερων στρωμάτων του βυθού (enhanced depth imaging- EDI-OCT), διαπιστώθηκε πάχυνση του χοριοειδούς κατά την οξεία φάση, η οποία υποχωρεί μετά από ανταπόκριση στη θεραπεία¹⁶⁷⁻¹⁶⁸. Το πάχος του χοριοειδούς στην EDI-OCT είναι λεπτότερο κατά τη χρόνια φάση της νόσου¹⁶⁹⁻¹⁷⁰.

Η διάγνωση της νόσου βασίζεται αποκλειστικά στα κλινικά ευρήματα. Το 2001 δημοσιεύτηκαν αναθεωρημένα διαγνωστικά κριτήρια για τη νόσο VKH από ένα διεθνές συμβούλιο ειδικών επί της νόσου αυτής¹⁵¹ (Πίνακας 8)

	Προσβολή οφθαλμών	Προσβολή ΚΝΣ ή/και έσω ωτός	Προσβολή δέρματος
Πλήρης VKH	+	+	+
Ατελής VKH	+	+	—
Πιθανή VKH	+	—	—

Πίνακας 8. Αναθεωρημένα διαγνωστικά κριτήρια για τη νόσο VKH

Απαραίτητη προϋπόθεση για την εφαρμογή των πιο πάνω κριτηρίων είναι η παρουσία αμφοτερόπλευρης οφθαλμικής συμμετοχής και η απουσία ιστορικού οφθαλμικού τραύματος. Με την τελευταία προϋπόθεση αποκλείεται η σύγχυση της νόσου VKH με την συμπαθητική οφθαλμία που έχει παρόμοιες κλινικές εκδηλώσεις. Έτσι λοιπόν για τη διάγνωση πλήρους μορφής VKH, απαιτούνται εκδηλώσεις εκτός από τους οφθαλμούς και από το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ)/έσω ούς και το δέρμα. Σε περίπτωση μόνο χαρακτηριστικών οφθαλμικών ευρημάτων, μιλούμε για πιθανή VKH.

3.5.4 Θεραπεία – Πρόγνωση

Η θεραπεία της VKH περιλαμβάνει τη χρήση υψηλών δόσεων συστηματικής (per os ή ενδοφλέβιας) κορτιζόνης κατά την οξεία φάση, με την προσθήκη ανοσοτροποποιητικών όπου κριθεί αναγκαίο¹⁷¹⁻¹⁷². Συνήθως οι ασθενείς αυτοί παραμένουν σε

ανοσοκατασταλτική θεραπεία για τουλάχιστο 6 μήνες, καθώς υποτροπιάζουν συχνά σε πρόωμη διακοπή θεραπείας. Υποτενόσιες εγχύσεις και ενδοϋαλοειδικά ενθέματα κορτιζόνης (Ozurdex; Allergan Inc) έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί με επιτυχία σε τέτοιες περιπτώσεις¹⁷³⁻¹⁷⁴.

Ανοσοτροποποιητική αγωγή ενδείκνυται σε ανεπαρκή έλεγχο της φλεγμονής με μονοθεραπεία κορτιζόνης ή σε περιπτώσεις που διαφορετικά θα απαιτούσαν μεγάλες δόσεις κορτιζόνης επί μακρό χρονικό διάστημα, προκειμένου να κρατήσουν τη νόσο υπό έλεγχο¹⁵³. Πολλά είδη ανοσοτροποποιητικών έχουν εφαρμοστεί σε ασθενείς με VKH, συμπεριλαμβανομένων των κλασσικών αντιμεταβολιτών, των αναστολέων των Τ-λεμφοκυττάρων αλλά και των νεότερων βιολογικών παραγόντων¹⁷⁵⁻¹⁷⁷. Καλοί προγνωστικοί παράγοντες στη βιβλιογραφία φαίνεται να είναι: η νεαρή ηλικία, η έγκαιρη και επαρκής έναρξη ανοσοκαταστολής καθώς και η καλή οπτική οξύτητα κατά τον πρώτο μήνα θεραπείας¹⁷⁸⁻¹⁸⁰.

3.6 ΟΞΕΙΑ ΣΥΦΙΛΙΔΙΚΗ ΟΠΙΣΘΙΑ ΠΛΑΚΟΕΙΔΗΣ ΧΟΡΙΟΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΙΤΙΣ (ASPPC)

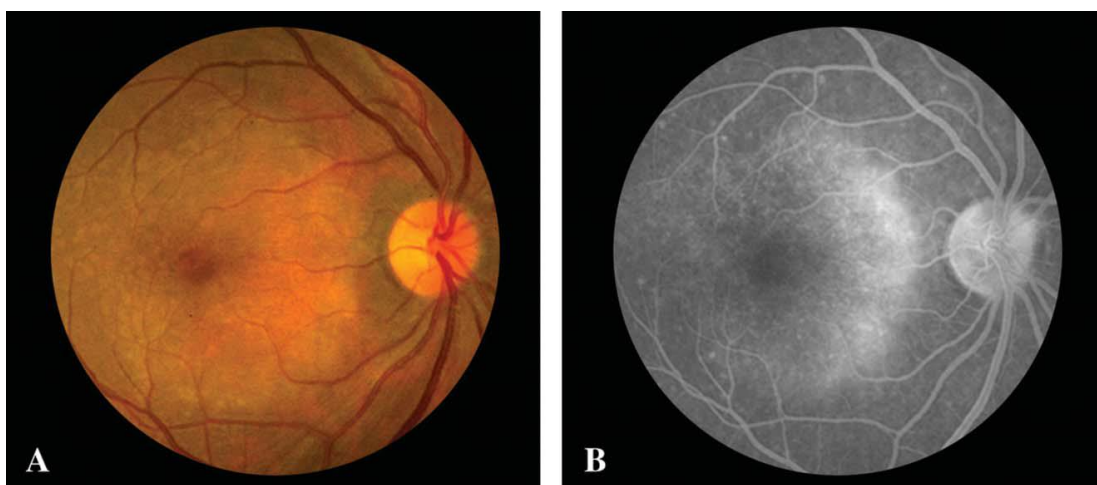
3.6.1 Εισαγωγή

Η σύφιλη αποτελεί μια συστηματική, σεξουαλικά μεταδιδόμενη λοίμωξη, η οποία οφείλεται στη σπειροχάιτη *Treponema Pallidum*. Οι οφθαλμικές εκδηλώσεις της σύφιλης εμφανίζονται κατά το δεύτερο στάδιο ή συνηθέστερα κατά τη λανθάνουσα περίοδο μεταξύ δευτέρου και τρίτου σταδίου της λοίμωξης και μπορεί να αφορούν τόσο το πρόσθιο όσο και το οπίσθιο τμήμα του οφθαλμού^{181,182}. Η ASPPC (acute syphilitic posterior placoid chorioretinitis) αποτελεί μια σχετικά σπάνια αλλά χαρακτηριστική οφθαλμική εκδήλωση της συστηματικής σύφιλης, η οποία περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον de Souza et al¹⁸³ το 1988. Ο όρος ASPPC αποδόθηκε από τον Gass¹⁸⁴ το 1990. Ο Eandi, et al, εκ μέρους της διεθνούς ομάδας μελέτης της σύφιλης (International Syphilis Study Group), δημοσίευσαν μια σειρά τέτοιων περιστατικών και έκαναν μια διεξοδική επιθεώρηση της βιβλιογραφίας το 2012¹⁸⁵.

3.6.2 Κλινική εικόνα

Κλινικά η νόσος εμφανίζεται κυρίως σε νέους άνδρες (ηλικίας από 28-57 έτη). Χαρακτηρίζεται από προοδευτική απώλεια όρασης λόγω ετερόπλευρης ή

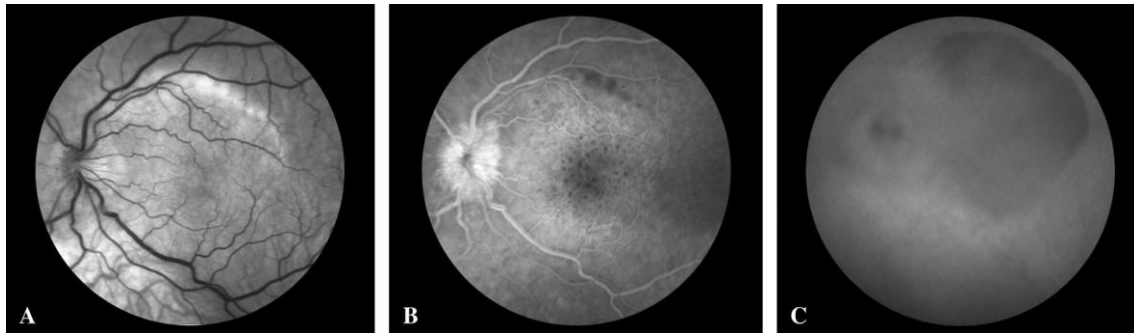
αμφοτερόπλευρης προσβολής της ωχράς κηλίδας από μια ή περισσότερες, κιτρινωπές, ωοειδείς πλάκες στο επίπεδο του έξω αμφιβληστροειδούς/ΜΕ (εικόνα 24 αριστερά). Μπορεί να παρατηρηθεί ήπια φλεγμονώδης αντίδραση του προσθίου θαλάμου και άλλοτε άλλου βαθμού υαλίτιδα στο 1/3 των περιπτώσεων. Η οπτική θηλή και τα αμφιβληστροειδικά αγγεία μπορεί σπανίως να συμμετέχουν στην φλεγμονώδη αντίδραση. Όλοι οι ασθενείς με ASPPC είναι θετικοί σε τουλάχιστο μια από τις ορολογικές εξετάσεις αίματος για σύφιλη (VDRL, FTA-Abs, TRHA, RPR), ενώ πάνω από το 50% είναι θετικοί και σε επίπεδο ανάλυσης εγκεφαλονωτιαίου υγρού (νευροσύφιλη)¹⁸⁵. Επίσης γύρω στο 40% των πασχόντων αναφέρουν βλεννοδερματικές εκδηλώσεις δευτερογενούς σύφιλης στο πρόσφατο ιστορικό τους.



Εικόνα 24. Έγχρωμη φωτογραφία βυθού και FFA ασθενούς με ASPPC¹⁸⁵.

3.6.3 Αγγειογραφικά ευρήματα ASPPC

Η FFA και η ICGA μας παρέχουν χρήσιμες επιπλέον πληροφορίες σχετικά με τον παθολογικό μηχανισμό της νόσου. Κατά τις πρώιμες λήψεις FFA παρατηρούνται χαρακτηριστικές υποφθορίζουσες κεντρικές βλάβες (αντίστοιχες με τη βυθοσκοπική εικόνα), οι οποίες υπερφθορίζουν στις όψιμες φάσεις (εικόνα 24 δεξιά). Στις όψιμες φάσεις μπορεί να παρατηρηθούν στικτοί υποφθορισμοί εντός της υπερφθορίζουσας βλάβης (leopard spots). Κατά τη λήψη FFA στους ασυμπτωματικούς οφθαλμούς προσβεβλημένων ασθενών, παρατηρήθηκαν στικτοί υπερφθορισμοί στο επίπεδο του ΜΕ οι οποίοι ανάρρωσαν πλήρως μετά από θεραπεία¹⁸⁵.



Εικόνα 25. Περιστατικό με ASPPC αριστερού οφθαλμού. Α. Ανέρυθρη φωτογραφία. Β. Όψιμη φάση FFA. C. Όψιμη φάση ICGA

Στην ICGA παρατηρείται υποφθορισμός στην περιοχή της βλάβης, τόσο στις πρώιμες φάσεις όσο και στις όψιμες¹⁸⁵ (εικόνα 25C). Κατά τη λήψη OCT, δεν παρατηρείται συνήθως υποαμφιβήστροειδικό υγρό ή οίδημα της ωχράς κηλίδας. Έχουν ωστόσο αναφερθεί περιστατικά με διαταραχές στο επίπεδο της έξω αφοριστικής μεμβράνης, ελλειψοειδούς στιβάδας και ME¹⁸⁶⁻¹⁸⁹. Η ερμηνεία των ευρημάτων αυτών έχει διχάσει τους κλινικούς ερευνητές ως προς την διαλεύκανση του παθολογοανατομικού υπόβαθρου της νόσου αυτής. Κάποιοι υποστηρίζουν ότι ο κύριος μηχανισμός της ASPPC είναι μια χοριοειδική αγγειίτιδα προκαλούμενη από την ανοσοαντίδραση στο λοιμώδες αίτιο με δευτερογενή προσβολή άλλων γειτονικών δομών (ME-έξω αμφιβληστροειδής)¹⁹⁰⁻¹⁹³. Αντίθετα κάποιοι άλλοι υποστηρίζουν ότι η πρωταρχική βλάβη λόγω ανοσοαντίδρασης προκαλείται στο ME, με δευτερογενή διάχυση σε γειτονικές δομές^{183,191}.

3.6.4 Θεραπεία – Πρόγνωση

Η θεραπεία της ASPPC είναι ταυτόσημη με τη θεραπεία της νευροσύφιλης, δηλαδή υψηλές ενδοφλέβιες δόσεις πενικιλίνης. Συγκεκριμένα δίδονται ενδοφλεβίως 24 εκατομμύρια μονάδες πενικιλίνης-G την ημέρα για 2 εβδομάδες. Σε περίπτωση αλλεργίας στην πενικιλίνη μπορεί να χρησιμοποιηθούν τετρακυκλίνη ή ερυθρομυκίνη. Η αντιμικροβιακή αυτή θεραπεία συνδυάζεται συνήθως με τοπική ή και συστηματική χρήση κορτικοστεροειδών¹⁹⁴. Οι ασθενείς με ASPPC έχουν 30-50% πιθανότητα να είναι θετικοί για τον ιό του AIDS, καθώς και να έχουν ταυτόχρονη προσβολή του ΚΝΣ. Για αυτόν το λόγο θα πρέπει να γίνεται ο απαραίτητος κλινικο-εργαστηριακός έλεγχος. Με την έγκαιρη χορήγηση κατάλληλης θεραπείας, οι βλάβες στην περιοχή της ωχράς υποχωρούν και η όραση αποκαθίσταται στην συντριπτική πλειοψηφία των πασχόντων.

B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

- 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ**
- 2. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ**
- 3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ**
- 4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ**
- 5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Υπό τον γενικό όρο «οπίσθιες ραγοειδίτιδες» ταξινομούνται διάφορες φλεγμονώδεις παθήσεις, οι οποίες πλήττουν πρωταρχικά τον χοριοειδή, τον αμφιβληστροειδή ή και τους δύο αυτούς χιτώνες ταυτόχρονα. Η επιτυχής ιστολογική εντόπιση του επιπέδου της φλεγμονής, μας επιτρέπει μια πιο ακριβή περιγραφή και κλινική ταξινόμηση σε αμφιβληστροειδίτιδες, χοριοειδίτιδες και χοριοαμφιβληστροειδίτιδες. Στις περιπτώσεις πολύ-επίπεδης συμμετοχής στη φλεγμονώδη διεργασία μιας οπίσθιας ραγοειδίτιδας, η ανίχνευση του αρχικά προσβαλλόμενου ιστού μπορεί να ρίξει φως στην παθοφυσιολογία της και συνάμα να μας βοηθήσει στην διάγνωση, παρακολούθηση και πρόγνωση. Η διαγνωστική προσπέλαση και παρακολούθηση των ασθενών με οπίσθια ραγοειδίτιδα έχει εξελιχθεί σημαντικά με την πρόοδο της τεχνολογίας απεικόνισης του βυθού, μέσω FFA, ICGA και OCT. Αυτά τα απεικονιστικά εργαλεία σε συνδυασμό με την βιομικροσκοπική εξέταση και βυθοσκόπηση, χρησιμοποιούνται πλέον κατά την βασική εκτίμηση τέτοιων ασθενών.¹⁹⁵⁻¹⁹⁶.

Τα τελευταία χρόνια, ο αυτοφθορισμός του οφθαλμικού βυθού (FAF) εισήχθη στην κλινική οφθαλμολογία ως μια μη επεμβατική μέθοδος απεικόνισης, η οποία παρέχει για πρώτη φορά ποιοτικές πληροφορίες για την μεταβολική κατάσταση και ακεραιότητα του ME^{35,74}. Αυτή η νέα μέθοδος έχει ήδη φανεί ιδιαίτερα χρήσιμη στην κλινική αξιολόγηση διαφόρων παθήσεων του αμφιβληστροειδούς^{77,78,197}. Αυξημένο επίσης είναι τελευταία το ενδιαφέρον επάνω στη χρήση του FAF στις φλεγμονώδεις παθήσεις του αμφιβληστροειδούς και του συμπλέγματος ME-χοριοειδούς¹⁹⁸⁻²⁰⁴.

Οι φλεγμονώδεις παθήσεις του αμφιβληστροειδούς, που εκδηλώνονται κυρίως ως αγγειϊτίδες ή νεκρωτικές αμφιβληστροειδίτιδες (Νόσος Αδαμαντιάδη- Behcet, τοξοπλάσμωση, ερπητικής αιτιολογίας οξεία αμφιβληστροειδική νέκρωση), μπορούν να ανιχνευθούν σχετικά εύκολα κατά την βυθοσκόπηση. Ειδικά σε περιπτώσεις υπόπτου αγγειϊτίδας η FFA είναι πολύ χρήσιμη τόσο στην διάγνωση όσο και στην εκτίμηση της έκτασης της αγγειακής φλεγμονής και της πιθανής ισχαιμίας²⁰⁵⁻²⁰⁹.

Από την άλλη μεριά ωστόσο, η φλεγμονές στο σύμπλεγμα χοριοειδούς και ME δεν είναι και τόσο εύκολα ανιχνεύσιμες μέσω βυθοσκόπησης και FFA απεικόνισης, λόγω των υπερκείμενων στρωμάτων του ιδίως αμφιβληστροειδούς και των χρωστικών του ME. Χαρακτηριστικά παραδείγματα είναι τα σύνδρομα “λευκών κηλίδων” και οι φλεγμονές του χοριοειδικού στρώματος, στα οποία η απεικόνιση εκλογής είναι η ICGA. Με την χρήση ICGA σε τέτοιες περιπτώσεις μπορούμε να προσδιορίσουμε

καλύτερα την έκταση και το βάθος της φλεγμονώδους διεργασίας και κατά συνέπεια να βοηθηθούμε στη διαφορική διάγνωση, πρόγνωση και παρακολούθηση²¹⁰⁻²¹³.

Στις φλεγμονές του συμπλέγματος χοριοειδούς-ME η χρήση του FAF θα μπορούσε να είναι ένα πολύ καλό εργαλείο εκτίμησης της συμμετοχής του ME στην παθογένεια και την κλινική πορεία της νόσου.

Στην προσπάθεια βελτιστοποίησης των παραπάνω απεικονιστικών μεθόδων στην αξιολόγηση ασθενών με οπίσθια ραγοειδίτιδα, έχει διατυπωθεί η ανάγκη καθορισμού κατάλληλων διαγνωστικών πρωτοκόλλων. Με τον τρόπο αυτό θα μπορούμε να αντλούμε τις κλινικές πληροφορίες που χρειαζόμαστε με τον λιγότερο επεμβατικό για τον ασθενή τρόπο.

Μέχρι την παρούσα μελέτη δεν υπήρχε δημοσιευμένη εργασία που να ερευνά τη συσχέτιση μεταξύ ICGA και FAF σε ασθενείς με διάφορες μορφές οπίσθιας ραγοειδίτιδας. Ο στόχος της μελέτης μας ήταν να αναδείξουμε τη διαγνωστική χρησιμότητα του FAF και να ερευνήσουμε αν ο συνδυασμός ICGA και FAF θα μπορούσε να μας δώσει περισσότερες και χρησιμότερες πληροφορίες ως προς τη διάγνωση και παρακολούθηση διάφορων κλινικών οντοτήτων οπίσθιας ραγοειδίτιδας. Ο τελικός σκοπός είναι η αναγνώριση παθολογικών ή άλλων χρήσιμων χαρακτηριστικών αυτοφθορισμού, που θα συμβάλλουν στην κατάρτιση διαγνωστικών πρωτοκόλλων απεικόνισης των διαφόρων φλεγμονωδών παθήσεων του αμφιβληστροειδούς και του χοριοειδούς.

2. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Η μελέτη μας περιέλαβε σειρά κλινικών περιστατικών και διεξήχθη κατόπιν συνεργασίας των τμημάτων Οφθαλμικής Ανοσολογίας και Φλεγμονών της Κρατικής οφθαλμολογικής κλινικής και του τμήματος Αμφιβληστροειδούς της Α' Πανεπιστημιακής οφθαλμολογικής κλινικής, στο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Γ. Γεννηματάς». Η πραγματοποίηση της παρούσας κλινικής έρευνας έγινε μετά από έγκριση της Επιστημονικής Επιτροπής Ηθικής και Δεοντολογίας του Γ.Ν. Αθηνών «Γ. Γεννηματάς» (Αρ. Πρωτ. 22211/02-09-09). Όλοι οι συμμετέχοντες ασθενείς είχαν ενημερωθεί για την έρευνα και έδωσαν τη συγκατάθεσή τους, βάσει της διακήρυξης του Helsinki (1964) και της τελευταίας τροποποίησής της (Seoul, 2008).

Οι ασθενείς που μελετήθηκαν είχαν πρόσφατη διάγνωση φλεγμονής του οπίσθιου τμήματος του οφθαλμού και είχαν υποβληθεί στον απαραίτητο κλινικοεργαστηριακό

έλεγχο προς ανίχνευση ή αποκλεισμό λοιμωδών αιτίων. Όλοι οι ασθενείς κατά τη βασική τους διαγνωστική εκτίμηση και πριν την έναρξη θεραπείας (όπου αυτή ήταν ενδεδειγμένη), υπεβλήθησαν σε πλήρη οφθαλμολογικό έλεγχο που περιελάμβανε μέτρηση οπτικής οξύτητας, βιομικροσκόπηση του προσθίου τμήματος του οφθαλμού και βυθοσκόπηση. Επιπλέον απεικονιστική μελέτη με SW-FAF (εφεξής: FAF), ICGA, και FFA εφαρμόστηκε σε όλους τους συμμετέχοντες έπειτα από μυδρίαση με κατάλληλα κολλύρια (Τροπικαμίδη 0.5% σε συνδυασμό με Φενυλεφρίνη 5% και Κυκλοπεντολάτη 1% όπου κρινόταν αναγκαίο). Ασθενείς με σημαντικές θολερότητες στα οπτικά μέσα (κερατοειδής, κρυσταλλικός φακός και υαλοειδής) αποκλείστηκαν από τη μελέτη.

Για την απεικόνιση ICGA, ακολουθήθηκε ένα προτυποποιημένο πρωτόκολλο για οπίσθιες ραγοειδίτιδες²⁰², κάνοντας χρήση του συστήματος ψηφιακής αγγειογραφίας HRA 2 Spectralis (Heidelberg, Germany). Το ίδιο μηχάνημα χρησιμοποιήθηκε και για τις λήψεις FAF και FFA. Τέλος σε ορισμένα περιστατικά ελήφθησαν και τομογραφίες οπτικής συνοχής (OCT) τόσο με το σύστημα RTVue (Optovue Inc., Fremont, USA), όσο και με το σύστημα HRA 2 Spectralis (Heidelberg, Germany). Κατόπιν οι ασθενείς έλαβαν κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή (όπου υπήρχε ένδειξη) και ετέθησαν υπό παρακολούθηση. Κατά τη φάση της ίασης ή αποδρομής, οι ασθενείς υπεβλήθησαν εκ νέου στις παραπάνω αναφερόμενες εξετάσεις. Άμεση σύγκριση μεταξύ αρχικών και τελικών απεικονίσεων με FAF και ICGA πραγματοποιήθηκε με σκοπό τη διερεύνηση κλινικής συσχέτισης μεταξύ των δύο αυτών μεθόδων. Επιπλέον έγινε προσπάθεια ανατομικού καθορισμού της φλεγμονώδους προσβολής τόσο κατά την οξεία φάση όσο και κατά τη φάση αποδρομής ή ίασης. Καταγράφηκαν τέλος, η πορεία και έκβαση των επί μέρους κλινικών οντοτήτων καθώς και ο αντίκτυπος τους στην ανατομική ακεραιότητα και λειτουργία του ΜΕ στους υπό μελέτη ασθενείς.

3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στη μελέτη μας συμπεριλήφθηκαν 19 μάτια από 13 ασθενείς πάσχοντες από διάφορες μορφές οπίσθιας ραγοειδίτιδας. Ακριβής διάγνωση ετέθη βάση κλινικοεργαστηριακών και απεικονιστικών ευρημάτων (FFA, ICGA, OCT, FAF) στις περισσότερες περιπτώσεις. (Πίνακας 9) Σε αυτά τα περιστατικά προσδιορίστηκε το ανατομικό επίπεδο αρχικής ή κύριας προσβολής και ταξινομήθηκαν σε χοριοτριχοειδίτιδες²¹⁴⁻²¹⁵ και σε φλεγμονές του στρώματος του χοριοειδούς²¹⁶⁻²¹⁷. Δεν ετέθη ακριβής διάγνωση

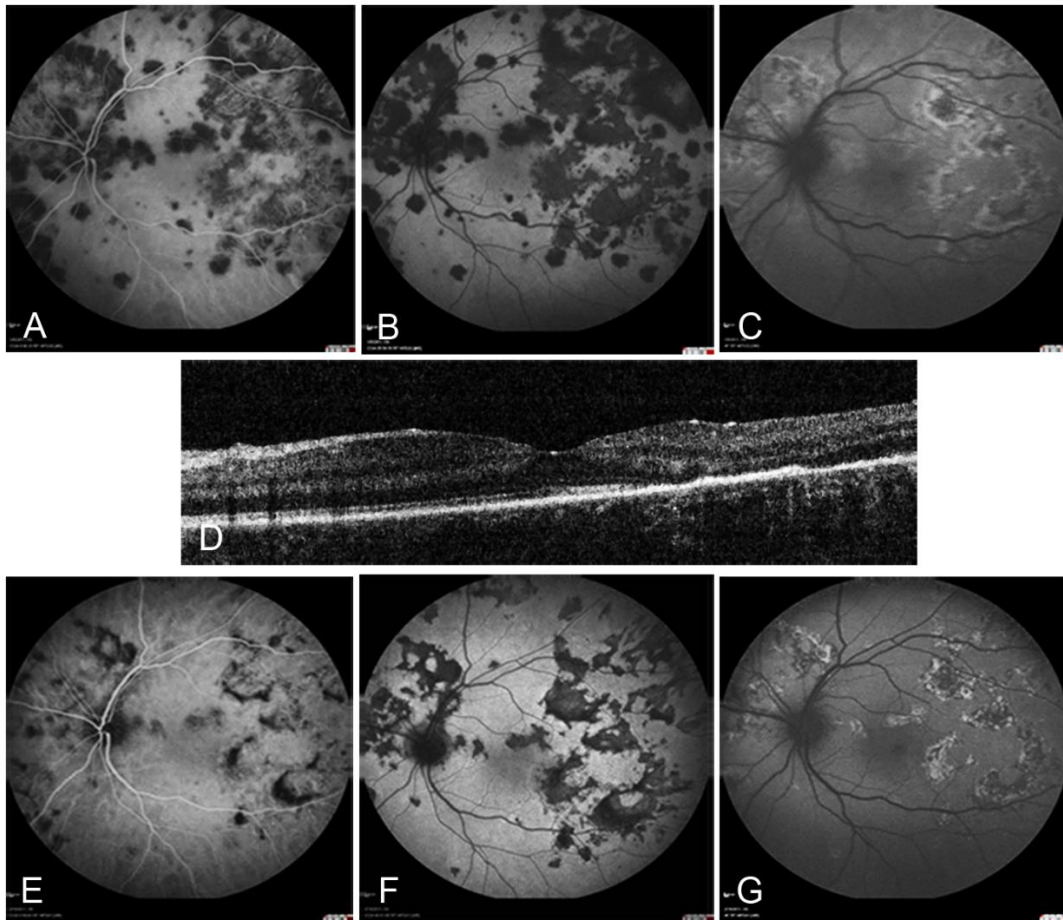
σε 2 οφθαλμούς 2 ασθενών παρά την εκτεταμένη διερεύνηση. Στα περιστατικά αυτά ωστόσο ταυτοποιήθηκε το ανατομικό επίπεδο της αρχικής προσβολής και η αλληλουχία της φλεγμονώδους επέκτασης στις δομές του οπισθίου πόλου. Η συνδυαστική απεικονιστική μελέτη κάθε κλινικής οντότητας με FAF και ICG παρουσιάζεται παρακάτω.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ		ΑΣΘΕΝΕΙΣ	ΜΑΤΙΑ
ARMPPE		3	5
Serpiginous like-TBC		4	4
MCP		2	4
ASPPC		1	2
VKH		1	2
Αδιάγνωστα	Ανατομικό επίπεδο φλεγμονής		
	<i>Μελάγχρουν επιθήλιο</i>	0	0
	<i>Έσω χοριοειδής</i>	0	0
	<i>Ολικού πάχους</i>	2	2

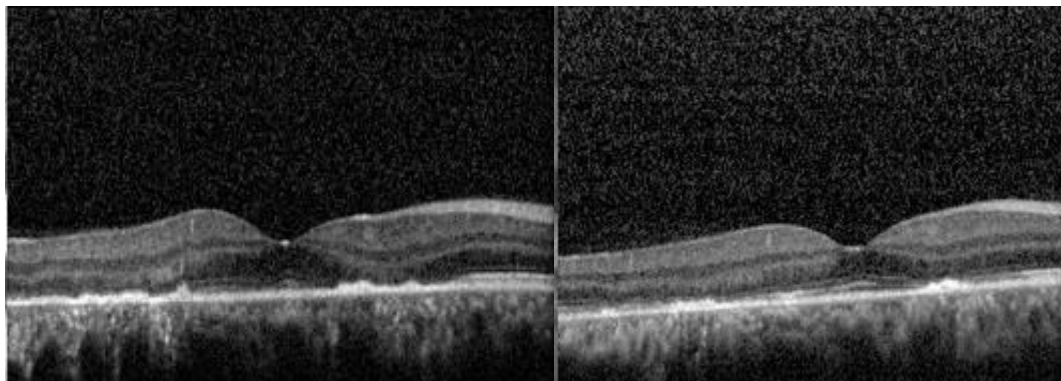
Πίνακας 9. Κατάταξη των υπό μελέτη οφθαλμών σε διαγνωστικές ομάδες

A) Οξεία οπίσθια πολυεστιακή πλακώδης επιθηλιοπάθεια του ME (ARMPPE)

Μελετήσαμε 5 οφθαλμούς 3 ασθενών με διάγνωση ARMPPE. Κατά την οξεία φάση της νόσου, παρατηρήθηκαν ταυτόχρονα δύο διαφορετικοί αγγειογραφικοί τύποι βλαβών στην ICGA, σε διαφορετικές περιοχές των προσβεβλημένων οφθαλμικών βυθών. Στον πρώτο τύπο σαφείς πλακώδεις περιοχές υποφθορισμού εμφανίστηκαν κατά την πρώιμη φάση της ICGA και παρέμειναν έως τις πολύ όψιμες λήψεις. Στο δεύτερο τύπο, υποφθορίζουσες περιοχές εμφανίστηκαν κυρίως στις όψιμες φάσεις (εικόνα 26A και 26B). Στα ίδια περιστατικά και κατά την οξεία φάση της νόσου ο FAF μας έδειξε από την μια μεριά ασαφώς περιγεγραμμένες (μόλις ορατές) υπεραυτοφθορίζουσες βλάβες που αντιστοιχούσαν με τον πρώτο τύπο αγγειογραφικών βλαβών στην ICGA, ενώ σε άλλες περιοχές παρατηρήθηκαν σαφώς περιγεγραμμένες περιοχές με στικτό υπεραυτοφθορισμό στο κέντρο, υπεραυτοφθορίζον περίγραμμα και μερική υποαυτοφθορίζουσα άλω, που αντιστοιχούσαν στο δεύτερο τύπο αγγειογραφικών βλαβών στην ICGA (εικόνα 26C). Το OCT κατά την οξεία φάση παρουσίασε πάχυνση του συμπλέγματος ME-χοριοτριχοειδών και διαταραχή της στιβάδας των φωτοϋποδοχέων (IS/OS και ELM), όπως φαίνεται στην εικόνα 26D και εικόνα 27 αριστερά.



Εικόνα 26. Απεικονιστική μελέτη ασθενούς με ΑΡΜΡΡΕ κατά την οξεία φάση (Α-Δ) και κατά τη φάση αποδρομής (Ε-Γ). Α+Ε: πρώιμες φάσεις ICGA, Β+Γ: όψιμες φάσεις ICGA, C+G: FAF, D: OCT.



Εικόνα 27. OCT ωχράς κηλίδος δεξιού οφθαλμού σε ασθενή με ΑΡΜΡΡΕ. Στα αριστερά είναι η λήψη κατά την οξεία φάση, ενώ στα δεξιά κατά τη φάση αποδρομής. Η λήψη έγινε ακριβώς στην ίδια περιοχή της ωχράς μέσω του ειδικού λογισμικού “eye tracking and registration” του μηχανήματος Spectralis (Heidelberg Germany).

Κατά το στάδιο της αποδρομής και ανάρρωσης, οι διαταραχές αυτές στο OCT εξομαλύνθηκαν σε μεγάλο βαθμό (Εικόνα 27 δεξιά). Επίσης στο στάδιο αυτό, οι

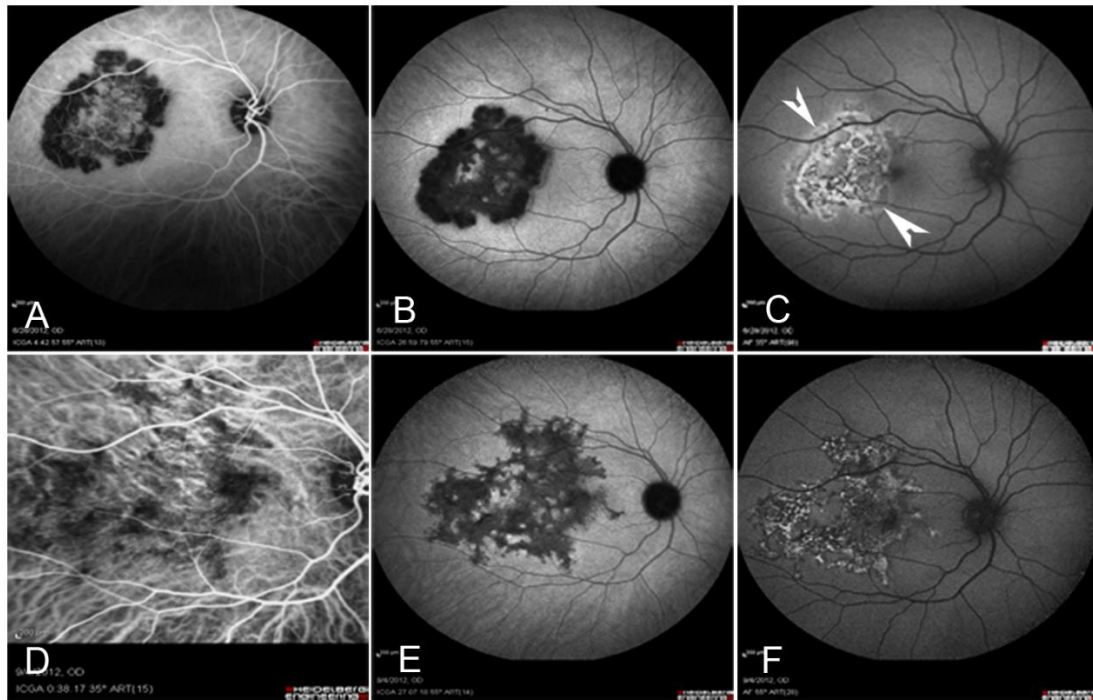
πρώιμες υποφθορίζουσες βλάβες που συναντήσαμε κατά την οξεία φάση στην ICGA εξαφανίζονται, ενώ οι όψιμες υποφθορίζουσες βλάβες (της οξείας φάσης) παραμένουν (εικόνες 26E και 26F). Παρατηρήθηκε υψηλότερη συσχέτιση μεταξύ βλαβών του αυτοφθορισμού και της όψιμης φάσης ICGA κατά την φάση αποδρομής (εικόνες 26F και 26G), σε σχέση με την οξεία φάση σε όλα τα περιστατικά μας.

B) Φυματιώδης ερπυστικού τύπου χοριοειδίτις (serpiginous like TBC)

Μελετήσαμε 4 οφθαλμούς από 4 ασθενείς με ερπυστικού τύπου χοριοειδίτιδα, παρουσία θετικής Mantoux και Quantiferon gold test. Κατά την οξεία φάση, η ICGA έδειξε περιοχές εκσεσημασμένου υποφθορισμού που περιέβαλλαν περιοχές υπερφθορισμού, καθ' όλη τη διάρκεια της αγγειογραφίας (εικόνες 28A και 28B). Οι βλάβες αυτές είχαν χαρακτηριστικά άτυπης ερπυστικής χοριοειδίτιδας. Η απεικόνιση FAF φανέρωσε βλάβες με δαντελοειδή υπεραυτοφθορισμό κεντρικά, περιβαλλόμενες μερικώς από σαφώς περιγεγραμμένη ισο ή υποαυτοφθορίζουσα ζώνη της οποίας τα εξωτερικά όρια έδιναν ασθενή υπεραυτοφθορισμό (εικόνα 28C).

Κατά το στάδιο αποδρομής μετά από κατάλληλη θεραπευτική αγωγή (συνδυασμός αντιφυματικών παραγόντων και κορτιζόνης), η ICGA έδειξε σημαντική υποχώρηση του πρώιμου υποφθορισμού στην περιοχή της βλάβης (εικόνα 28D). Ωστόσο ο όψιμος υποφθορισμός παρέμεινε και μάλιστα ήταν μεγαλύτερης έκτασης σε σύγκριση με την οξεία φάση της νόσου (εικόνα 28E). Η απεικόνιση FAF έδειξε βλάβες μεγαλύτερες από την οξεία φάση και με μια αξιοσημείωτη αντιστοιχία με αυτές στις όψιμες φάσεις της ICGA. Επιπλέον τα όρια της βλάβης είχαν σαφές υποαυτοφθορίζον περίγραμμα (εικόνα 28F).

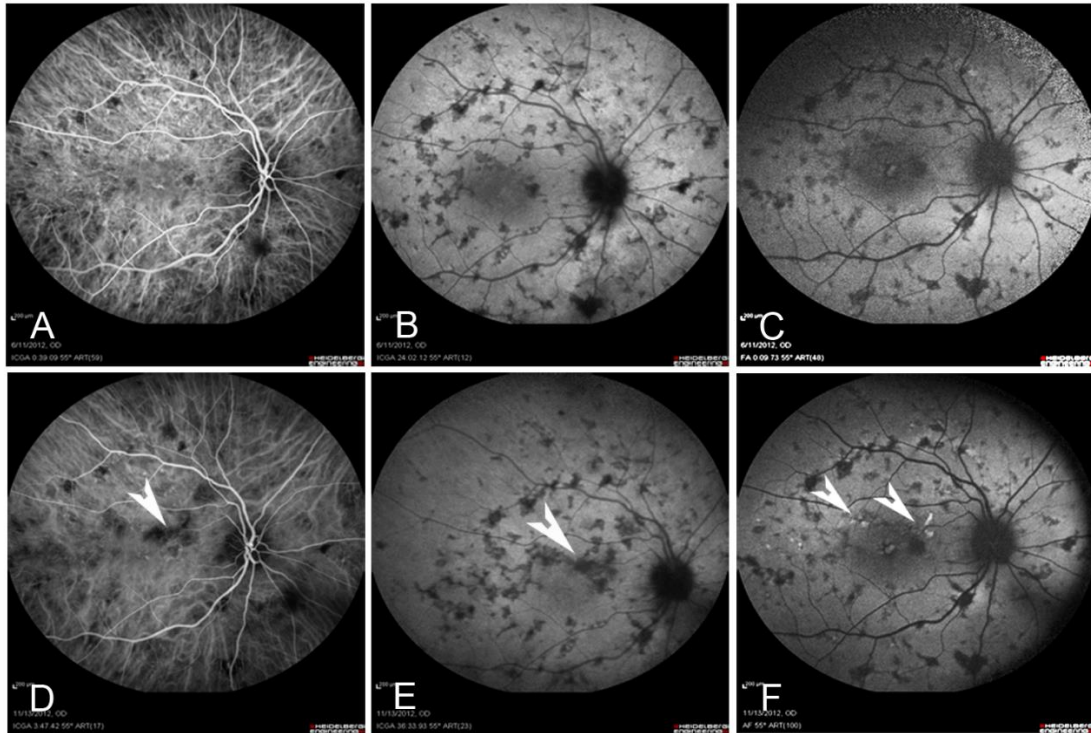
Στα περιστατικά μας με φυματιώδη ερπυστικού τύπου χοριοειδίτιδα, φάνηκε μια ισχυρή συμμετοχή των χοριοτριχοειδών στην φλεγμονώδη διεργασία κατά την οξεία φάση (πρώιμος βαθύς υποφθορισμός στην ICGA). Η απεικόνιση FAF μας έδειξε τη σημαντική προσβολή του ME από τη νόσο η οποία οδήγησε σε μόνιμες βλάβες που ήταν εμφανείς και μετά την επαναπλήρωση των αρχικώς προσβεβλημένων χοριοτριχοειδών κατά τη φάση της αποδρομής. Επιπλέον τα υπεραυτοφθορίζοντα όρια της βλάβης κατά την παρακολούθηση ήταν ένας πολύ καλός δείκτης δραστηριότητας της νόσου, καθώς στις περιοχές αυτές παρατηρήθηκε επέκταση των βλαβών (εικόνα 28C βέλη και εικόνα 28F).



Εικόνα 28. Άτυπη, ερπυστικού τύπου φυματιώδης χοριοειδίτις δεξιού οφθαλμού. A-C: Ενεργός φάση νόσου. D-F: φάση αποδρομής μετά από θεραπεία. A+D: πρώιμες φάσεις ICGA, B+E: όψιμες φάσεις ICGA, C+F: FAF πριν και μετά την θεραπευτική αγωγή.

Γ) Πολυεστιακή χοριοειδίτις και πανραγοειδίτις (MCP)

Στα 2 περιστατικά μας με MCP (4 οφθαλμοί), η ICGA μας έδειξε πολλαπλές υποφθορίζουσες κηλίδες κατά την πρώιμη φάση (εικόνα 29A), οι οποίες γίνονταν περισσότερες και πιο σαφείς κατά τις όψιμες φάσεις της εξέτασης (εικόνα 29B). Αυτές οι όψιμες βλάβες της ICGA είχαν άμεση συσχέτιση και αντιστοιχία με τις υποαυτοφθορίζουσες βλάβες στον FAF (εικόνα 29C), υποδηλώνοντας κυρίως συμμετοχή του ME στην πάθηση αυτή. Όλοι οι ασθενείς με MCP ετέθησαν υπό κατάλληλη ανοσοκατασταλτική θεραπεία με πρωτόκολλο σταδιακής μείωσης της δοσολογίας. Κατά την πορεία της παρακολούθησης, νέες βλάβες γίνονταν σαφέστερα πιο εμφανείς κατά την απεικόνιση FAF (εικόνα 29F) ως στικτοί υπεραυτοφθορισμοί, συγκριτικά με τις λιγότερες υποφθορίζουσες βλάβες στην ICGA (εικόνες 29D και 29E). Η συγκριτική απεικόνιση περιστατικών MCP, με ICGA και FAF δεν έδειξε τον τύπο διαχωρισμού ευρημάτων μεταξύ έσω χοριοειδικής στιβάδας και ME που είδαμε στα περιστατικά με APMPEE (δηλαδή, έντονη πρωτογενής συμμετοχή χοριοτριχοειδών με μικρότερη συμμετοχή ME).



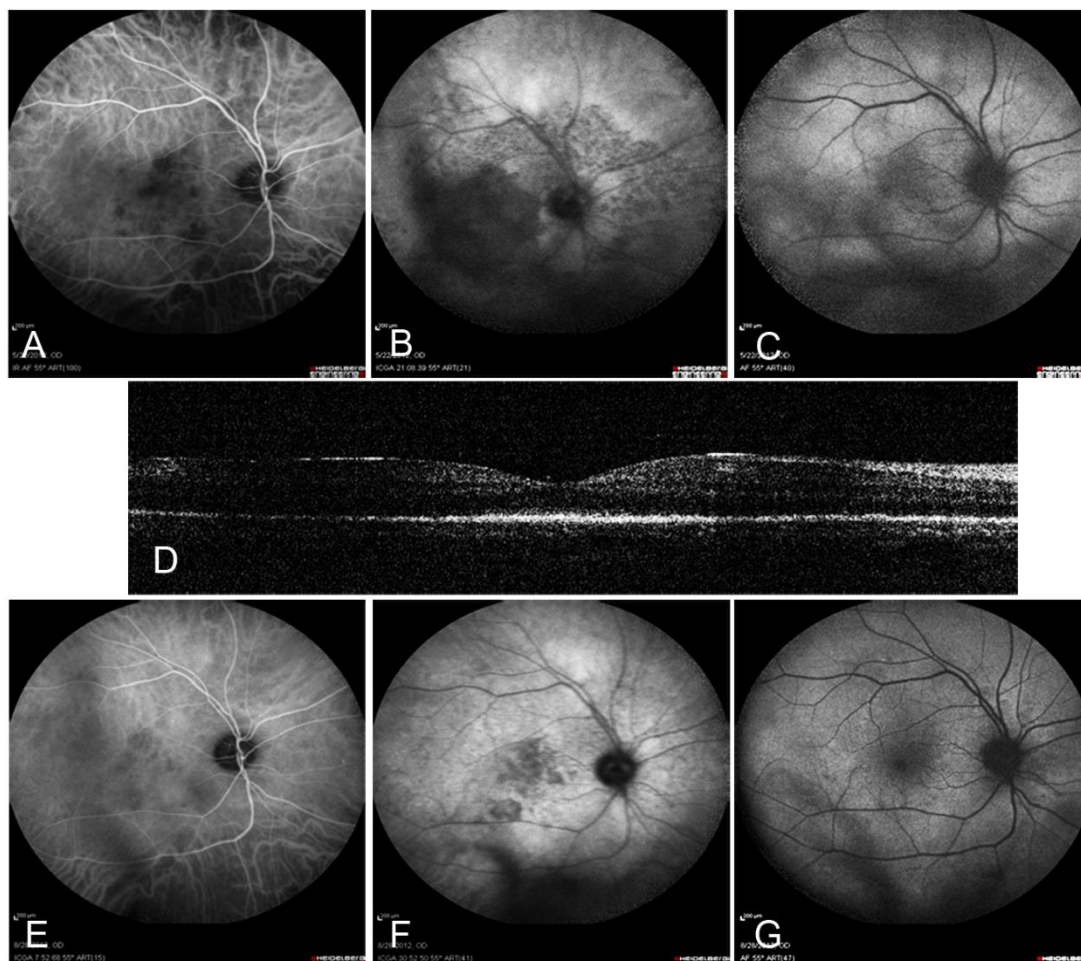
Εικόνα 29. Απεικόνιση δεξιού οφθαλμού με MCP χρησιμοποιώντας ICGA και FAF. A-C: αρχική εκτίμηση, D-F: εκτίμηση κατά την φάση παρακολούθησης. A+D: πρώιμες φάσεις ICGA, B+E: όψιμες φάσεις ICGA, C+F: FAF.

Στην ICGA των ασθενών μας με MCP, λίγες ήταν οι βλάβες πρώιμου υποφθορισμού σε σχέση με αυτές που έγιναν εμφανείς κατά τις όψιμες φάσεις και οι οποίες ήταν αντίστοιχες με τις υποαυτοφθορίζουσες βλάβες στον FAF. Αυτό υποδηλώνει περιορισμένη συμμετοχή του έσω χοριοειδούς στη φλεγμονή σε σχέση με το ME. Επιπλέον στην MCP ο FAF φάνηκε πιο ευαίσθητος και ακριβής από την ICGA και τη βυθοσκόπηση, τόσο στις οξείες όσο και στις εγκατεστημένες βλάβες του ME. Τις μεν οξείες ή νέες βλάβες μόνο ο FAF κατάφερε να καταγράψει ως στικτό υπεραυτοφθορισμό σε περιοχές που απεικονίζονταν φυσιολογικές σε προηγούμενες εξετάσεις (εικόνες 29C και 29F), τις δε εγκατεστημένες βλάβες η μελέτη FAF κατάφερε να τις καταγράψει με μεγαλύτερη ακρίβεια και ευκρίνεια σε σχέση με την ICGA και τη βυθοσκόπηση.

Δ) Οξεία συφιλιδική οπίσθια πλακοειδής χοριοαμφιβληστροειδίτις (ASPPC)

Στο υπό μελέτη περιστατικό μας με αμφοτερόπλευρη ASPPC κατά την οξεία φάση, η ICGA έδειξε λίγες μικρές εστίες υποφθορισμού κατά τις πρώιμες λήψεις της αγγειογραφίας (εικόνα 30A). Στις όψιμες λήψεις εμφανίστηκε μεγαλύτερη περιοχή

στικτού υποφθορισμού (εικόνα 30B), η οποία ήταν αντίστοιχη με περιοχή διάχυτου υπεραυτοφθορισμού κατά την απεικόνιση FAF οπίσθιου πόλου (εικόνα 30C). Η OCT κατέγραψε διαταραχές στο σύμπλεγμα ΜΕ και ελλειψοειδούς ζώνης στην αντίστοιχη περιοχή βλάβης των ICGA και FAF (εικόνα 30D). Μετά από κατάλληλη αντιμικροβιακή θεραπεία, τόσο ο όψιμος υποφθορισμός στην ICGA, όσο και ο διάχυτος σύστοιχος υπεραυτοφθορισμός κατά την FAF υποχώρησαν και αυτό συνοδεύτηκε από αύξηση της οπτικής οξύτητας (εικόνες 30F+30G).

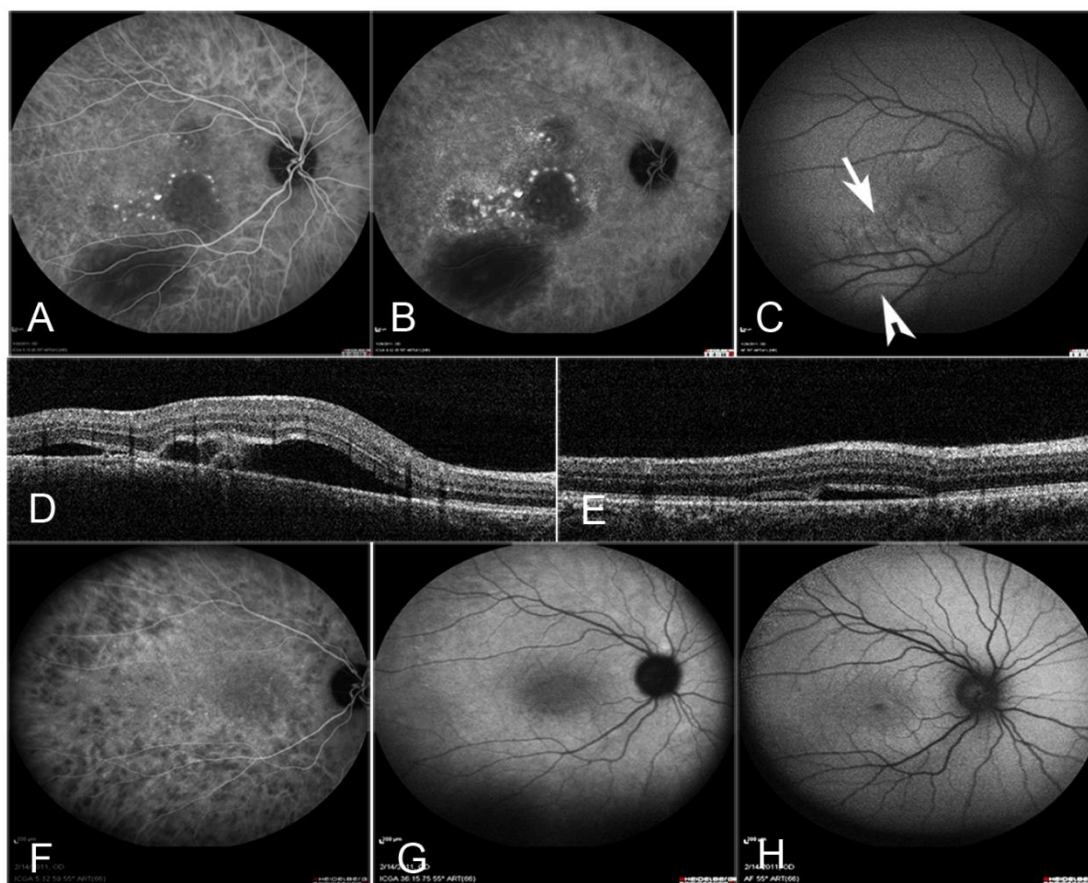


Εικόνα 30. Απεικόνιση δεξιού οπίσθιου πόλου, ασθενούς με αμφοτερόπλευρη ASPPC. A-D: Οξεία φάση, E-G: Φάση αποδρομής. A+E: πρώιμες φάσεις ICGA, B+F: όψιμες φάσεις ICGA, D: OCT, C+G: FAF.

Ε) Σύνδρομο Vogt-Koyanagi-Harada (VKH)

Η νόσος Vogt-Koyanagi-Harada είναι μια πολυσυστηματική πάθηση η οποία προσβάλλει τους οφθαλμούς προκαλώντας πανραγοειδίτιδα και εξιδρωματικές αποκολλήσεις του αμφιβληστροειδούς. Μελετήσαμε 1 ασθενή με αμφοτερόπλευρη νόσο VKH, μέσω απεικονίσεων ICGA, FAF και OCT.

Κατά την οξεία φάση της νόσου, η ICGA έδειξε υποφθορίζοντα στίγματα κατά τις πρώιμες λήψεις (εικόνα 31A) τα οποία μετατράπηκαν σε υπερφθορίζουσες κηλίδες κατά τις μεσαίες και όψιμες λήψεις της αγγειογραφίας (εικόνα 31B). Επιπλέον, μεγάλες ωοειδείς ή κυκλικές περιοχές υποφθορισμού (αντιπροσωπευτικές των περιοχών αποκόλλησης του νευρο-αμφιβληστροειδούς), φάνηκαν να περιβάλλονται από θερμά σημεία ("hot spots").



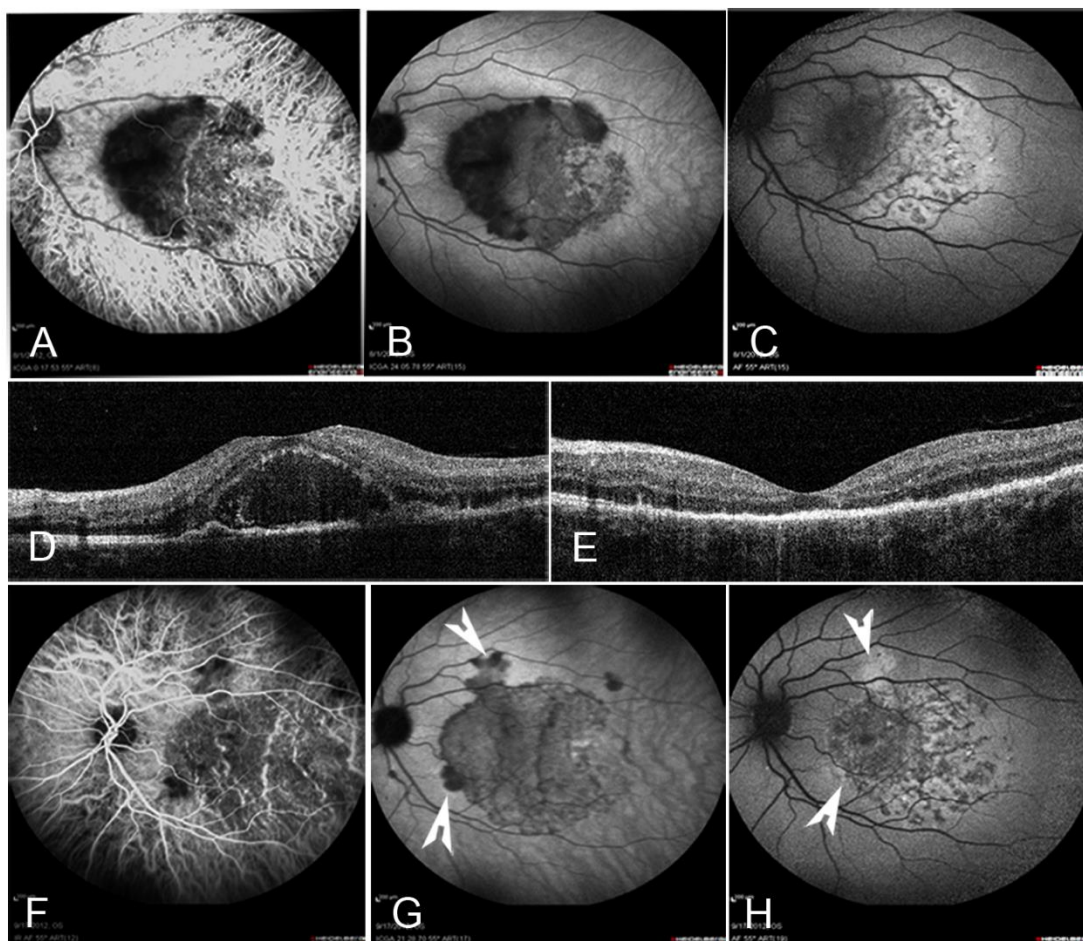
Εικόνα 31. Απεικόνιση δεξιού οπισθίου πόλου ασθενούς με VKH κατά την οξεία φάση (A-D), και κατά τη φάση αποδρομής (E-H). A: πρώτη φάση ICGA, F: μέση φάση ICGA κατά την φάση αποδρομής, B+G: όψιμες φάσεις ICGA, D+E: OCT πριν και μετά τη θεραπεία, C+H: FAF πριν και μετά τη θεραπεία.

Η απεικόνιση FAF έδειξε ασαφώς περιγεγραμμένες περιοχές υπεραυτοφθορισμού (αντίστοιχα με τις περιοχές υποφθορισμού στην ICGA), περιβαλλόμενες μερικώς από αμυδρές μεικτές, στικτές υπερ και υποαυτοφθορίζουσες βλάβες (εικόνα 31C). Το OCT έδειξε τις χαρακτηριστικές πολυ-λοβώδεις εξιδρωματικές αποκολλήσεις του νευρο-αμφιβληστροειδούς (εικόνα 31D), οι οποίες υποχώρησαν σχεδόν πλήρως μετά από θεραπεία (εικόνα 31E). Κατά το στάδιο της αποδρομής της νόσου (6 μήνες μετά την έναρξη ανοσοκαταστολής) παρατηρήθηκε μια σχεδόν πλήρης εξαφάνιση των

ευρημάτων FAF (εικόνα 31H), ενώ αντίθετα μικρές υποφθορίζουσες εστίες παρέμειναν στις μέσες φάσεις της ICGA (εικόνα 31F).

ΣΤ) Περιστατικά με απροσδιόριστη διάγνωση

Στην κατηγορία αυτή περιλάβαμε δύο ασθενείς με ετερόπλευρη χοριο-αμφιβληστροειδίτιδα στην περιοχή της ωχράς. Και οι 2 αυτοί ασθενείς ήταν αρνητικοί για σύφιλη και φυματίωση και τέθηκαν υπό παρακολούθηση μετά από έναρξη συστηματικής κορτιζονοθεραπείας. Το κοινό τους χαρακτηριστικό ήταν ο σημαντικός πρόωμος και όψιμος υποφθορισμός στην ICGA κατά την οξεία φάση, πράγμα που είναι συμβατό με χοριοειδική ισχαιμία (εικόνες 32A, 32B). Η απεικόνιση FAF παρουσίασε διάχυτο, πλακοειδή, στικτό υπεραυτοφθορισμό (εικόνα 32C), γεγονός που υποδηλώνει πιθανή συμμετοχή του ΜΕ στην φλεγμονώδη διεργασία κατά την οξεία φάση.



Εικόνα 32. Απεικονίσεις αριστερού οπισθίου πόλου ασθενούς με άτυπη ετερόπλευρη εντοπισμένη χοριο-αμφιβληστροειδίτιδα. A-D: απεικονίσεις κατά την οξεία φάση, E-H: απεικονίσεις κατά τη φάση αποδρομής. A+F: πρώιμες φάσεις ICGA, B+G: όψιμες φάσεις ICGA, D+E: OCT, C+H: FAF.

Η απεικόνιση με OCT στην ίδια περιοχή έδειξε διαταραχή της ελλειψοειδούς στιβάδας (IS/OS) και ορώδη αποκόλληση της ωχράς κηλίδος (εικόνα 32D).

Κατά τη φάση της αποδρομής μερικές εβδομάδες αργότερα, παρατηρήθηκε σχεδόν πλήρης αποκατάσταση της αιμάτωσης στις ισχαιμικές περιοχές του χοριοειδούς στην ICGA (εικόνες 32F και 32G), με απουσία πρώιμου υποφθορισμού στο μεγαλύτερο μέρος της βλάβης. Αυτό συνοδεύτηκε και από πλήρη ύφεση της ορώδους αποκόλλησης της ωχράς όπως φάνηκε στο OCT (εικόνα 32E). Η απεικόνιση FAF σε αυτό το στάδιο μας έδειξε μεικτές διάστικτες ανωμαλίες αυτοφθορισμού στο κέντρο της βλάβης καθώς και 2 εστίες υπεραυτοφθορισμού στις παρυφές της βλάβης όπως φαίνονται με λευκά βέλη στην εικόνα 32H. Οι δύο αυτές εστίες θεωρήθηκαν ένδειξη δραστηριότητας της νόσου σε αυτές τις περιοχές, πράγμα που επιβεβαιώθηκε με την ICGA, η οποία έδειξε αντίστοιχες εστίες πρώιμου και όψιμου υποφθορισμού (εικόνες 32F, 32G βέλη).

4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Υπάρχουν πολλές απεικονιστικές μέθοδοι που χρησιμοποιούνται στις μέρες μας για τη διάγνωση και παρακολούθηση παθήσεων του οπίσθιου τμήματος του οφθαλμού. Αυτές περιλαμβάνουν τις καθιερωμένες FFA, ICGA και OCT καθώς και τη νεότερη, μη επεμβατική μέθοδο του αυτοφθορισμού (FAF), η οποία κερδίζει συνεχώς έδαφος στον τομέα των ραγοειδιτίδων. Η απεικόνιση με FAF όπως αναφέρθηκε στο γενικό μέρος, βασίζεται στις ιδιότητες φθορισμού διαφόρων φθορισμοφόρων μορίων του οφθαλμικού βυθού και κυρίως της λιποφουσκίνης που βρίσκεται στο ME ως παραπροϊόν ατελούς λυσοσωματικής πέψης των φαγοκυτταρωμένων έξω τμημάτων των φωτοϋποδοχέων. Η μελέτη FAF είναι μια ποιοτικού τύπου μελέτη καθώς τα επίπεδα αυτοφθορισμού δεν είναι δυνατό να αξιολογηθούν ποσοτικά με την παρούσα τεχνολογία. Οι όροι «υποαυτοφθορισμός» και «υπεραυτοφθορισμός» προκύπτουν από την ποιοτική σύγκριση του σήματος μεταξύ της υπό μελέτη βλάβης και του φυσιολογικού βυθού. Σε καταστάσεις χοριοαμφιβληστροειδικής φλεγμονής, το ME παρουσιάζει αυξημένη μεταβολική δραστηριότητα, η οποία με τη σειρά της οδηγεί (μέσω εναλλακτικών μεταβολικών δρόμων) στην αυξημένη παραγωγή ουσιών με ιδιότητες αυτοφθορισμού²¹⁸⁻²²⁰. Συνεπώς σε τέτοιες περιπτώσεις, αυξημένα επίπεδα αυτοφθορισμού θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως ένας έμμεσος δείκτης ενεργού φλεγμονής στο επίπεδο του ME.

Στην παρούσα μελέτη, αξιολογήσαμε τη συσχέτιση μεταξύ των ευρημάτων FAF και ICGA σε πάσχοντες από διάφορες κλινικές μορφές οπίσθιας ραγοειδίτιδας. Επιπλέον διερευνήσαμε αν ο συνδυασμός των 2 αυτών απεικονιστικών μεθόδων μας παρέχει περισσότερες και κλινικά πιο χρήσιμες πληροφορίες που θα συνέβαλλαν στη διάγνωση και στη βέλτιστη παρακολούθηση τέτοιων περιπτώσεων.

Η πλειοψηφία των περιστατικών που μελετήσαμε ταξινομούνται υπό την γενική κατηγορία «σύνδρομα λευκών κηλίδων», η οποία περιλαμβάνει με την ευρύτερη χρήση της μια πληθώρα κλινικών οντοτήτων. (Πίνακας 5). Σε γενικές γραμμές η αιτιοπαθογένεια αυτών των παθήσεων είναι αδιευκρίνιστη, ενώ αρκετές φορές συσχετίζονται με λοιμώδη αίτια^{100-101, 221-224} ή απαντούν πιο συχνά σε άτομα που εκφράζουν συγκεκριμένους τύπους HLA παραγόντων.²²⁵⁻²²⁷

Ο όρος «σύνδρομα λευκών κηλίδων» χαρακτηρίζεται από πολλούς κλινικούς ερευνητές ατυχής, λόγω της ετερογένειας των παθήσεων που περιλαμβάνει καθώς και λόγω της απουσίας «λευκών κηλίδων» στον βυθό σε κάποιες από αυτές τις οντότητες (MEWDS, AZOOR). Ο όρος «ιδιοπαθείς πολυεστιακές χοριοαμφιβληστροειδίτιδες» έχει προταθεί ως ακριβέστερος²²⁸. Σε κάθε περίπτωση η ξεχωριστή ομαδοποίηση παραμένει χρήσιμη καθώς αυτές οι παθήσεις πιθανόν να μοιράζονται κοινούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς. Αρκετές φορές είναι δύσκολος ο σαφής κλινικός διαχωρισμός τέτοιων περιστατικών, και τότε χαρακτηρίζονται ως ενδιάμεσες κλινικές οντότητες (όπως και τα απροσδιόριστης διάγνωσης περιστατικά της μελέτης μας).

Δεν είναι ξεκάθαρο ποια είναι η πρωταρχική εστία φλεγμονής σε ιστολογικό επίπεδο σε αυτές τις παθήσεις (χοριοτριχοειδή ή ME), αν και η εξάπλωσή της μπορεί να επηρεάσει όλες τις δομές από το χοριοειδικό στρώμα ως τον ιδίως αμφιβληστροειδή. Με τη συνδυαστική μας μελέτη, χρησιμοποιώντας ICGA και FAF, προσπαθήσαμε να ανιχνεύσουμε το ανατομικό επίπεδο πρωταρχικής φλεγμονώδους προσβολής καθώς και τη συμμετοχή και βιωσιμότητα του ME σε διάφορες μορφές πολυεστιακής χοριοειδοαμφιβληστροειδίτιδας.

Θεωρήσαμε ότι αυτό θα είχε ιδιαίτερη σημασία, καθώς θα μας βοηθούσε τόσο στην διαφορική διάγνωση όσο και στην αξιολόγηση της φυσικής πορείας (ή του θεραπευτικού αποτελέσματος) τέτοιων παθήσεων σε βάθος χρόνου. Παρακάτω αναλύονται και συζητούνται τα ευρήματά μας ανά κλινική διάγνωση.

Οξεία οπίσθια πολυεστιακή πλακώδης επιθηλιοπάθεια του ΜΕ (ΑΡΜΡΡΕ)

Έχει ήδη περιγραφεί ότι οι βλάβες κατά την οξεία φάση της ΑΡΜΡΡΕ υποφθορίζουν καθ' όλη τη διάρκεια της ICGA (πρώιμες και όψιμες φάσεις)²²⁹⁻²³². Αυτό έχει αποδοθεί σε πιθανή παροδική ισχαιμία των χοριοτριχοειδών λόγω αποφρακτικής αγγειίτιδας^{229,230}. Έχει επίσης γίνει καταγραφή των ευρημάτων της FAF σε ασθενείς με ΑΡΜΡΡΕ^(94,233-235). Ο Souka AAR et al.²⁰¹, κατέγραψαν σε τέτοια περιστατικά τον FAF σε συνδυασμό με OCT καθ' όλη την πορεία της νόσου. Διεπίστωσαν υποαυτοφθορισμό κατά την οξεία φάση ο οποίος οφειλόταν φαινόμενο «masking» λόγω οιδήματος των έξω στιβάδων του αμφιβληστροειδούς. Με τη σταδιακή υποχώρηση του οιδήματος εμφανίστηκε υπεραυτοφθορισμός ο οποίος αποδόθηκε στην απώλεια φωτουποδοχέων με επακόλουθη απελευθέρωση φθορισμοφόρων μορίων στην περιοχή της βλάβης. Η μελέτη των δικών μας περιστατικών ΑΡΜΡΡΕ με ICGA, ανέδειξε επίσης την διαταραχή πλήρωσης των χοριοτριχοειδών στο επίκεντρο της οξείας φάσης. Κατά την αποδρομή της ΑΡΜΡΡΕ παρατηρήθηκε μια φάση επαναπλήρωσης αυτών των χοριοτριχοειδών. Η ICGA μας επέτρεψε την ακριβή καταγραφή και χαρτογράφηση αυτών των σταδίων, που συνυπήρχαν σε διακριτές γεωγραφικές περιοχές του οπισθίου πόλου, υπό την μορφή πολλαπλών πολύμορφων ασύγχρονων πλακοειδών βλαβών. Η περαιτέρω ανάλυση και συσχετισμός μεταξύ ICGA και FAF, μας επέτρεψε να προσδιορίσουμε με ακρίβεια τον αντίκτυπο της φλεγμονώδους και ισχαιμικής διεργασίας στο επίπεδο του ΜΕ, τόσο ως προς τη χρονική πορεία, όσο και ως προς την έκταση της βλάβης. Σαφώς περιγεγραμμένες βλάβες αυτοφθορισμού ήταν εμφανείς κατά το στάδιο της αποδρομής, υποδηλώνοντας εγκατεστημένες βλάβες στο ΜΕ. Αντίθετα αχνές και ασαφείς βλάβες στικτού υπεραυτοφθορισμού είχαν άμεση συσχέτιση με περιοχές οξείας φλεγμονώδους προσβολής των χοριοτριχοειδών στην ICGA, πράγμα που υποδηλώνει ότι δεν υπάρχει πρωτογενής συμμετοχή του ΜΕ κατά την αρχική φάση της νόσου. Στο ίδιο συμπέρασμα συνηγορεί και μια ακόμα ενδιαφέρουσα παρατήρηση: το γεγονός ότι η έκταση των αρχικών βλαβών χοριοτριχοειδικής ισχαιμίας (όπως καταγράφηκε στις πρώιμες λήψεις ICGA), ήταν πολύ πιο εκτεταμένη από τις καταγραφόμενες βλάβες του ΜΕ (όψιμος υποφθορισμός στην ICGA και ανώμαλος αυτοφθορισμός στην FAF) κατά τη φάση αποδρομής της νόσου. Αυτό σημαίνει ότι όχι όλες οι αρχικές ισχαιμικές βλάβες θα προκαλέσουν τελικά μόνιμη βλάβη στο ΜΕ. Μια τέτοια έκβαση πιθανόν να εξαρτάται από την έκταση και τη διάρκεια της χοριοτριχοειδικής ισχαιμίας καθώς και την βιωσιμότητα

του ΜΕ. Αυτό που διαπιστώσαμε ήταν ότι σχετικά μικρές ισχαιμικές βλάβες ανάρρωσαν πλήρως χωρίς να επηρεάσουν το υπερκείμενο ΜΕ. Ο συνδυασμός ICGA-FAF μας οδήγησε τελικά στο συμπέρασμα ότι, το πρωταρχικό γεγονός στην οξεία φάση της νόσου είναι η φλεγμονή του χοριοτριχοειδικού δικτύου με δευτερογενή ισχαιμία που επιδρά επί των γειτονικών ιστών (ΜΕ και φωτοϋποδοχείς). Κατά το στάδιο της αποδρομής υπήρξε ισχυρή συσχέτιση, τόσο ως προς την έκταση όσο και ως προς το σχήμα, μεταξύ περιοχών όψιμου υποφθορισμού κατά την ICGA και ανώμαλου αυτοφθορισμού κατά την απεικόνιση FAF. Σύμφωνα με την παρατήρηση αυτή, τόσο ο αυτοφθορισμός όσο και η όψιμη φάση της ICGA φαίνεται να καταγράφουν, με μεγάλη ακρίβεια και συσχέτιση, ολόκληρη την έκταση λειτουργικής ή και ανατομικής βλάβης του ΜΕ που παραμένει μετά την αποδρομή της οξείας φλεγμονώδους φάσης. Η απεικόνιση με OCT μας βοήθησε στην ανίχνευση της επέκτασης της φλεγμονής στην περιοχή των έξω στιβάδων του αμφιβληστροειδούς και ΜΕ κατά την οξεία φάση. Στο στάδιο αποδρομής υπήρξε σαφής βελτίωση αλλά όχι πλήρης αποκατάσταση των προσβεβλημένων δομών (εικόνα 27).

Φυματιώδης ερπυστικού τύπου χοριοειδίτις (ΦΕΤΧ)

Η ερπυστική χοριοειδίτις (ΕΧ), όπως είδαμε στο γενικό μέρος, είναι μια χρόνια, προοδευτική, υποτροπιάζουσα φλεγμονώδης νόσος που πλήττει κυρίως τα χοριοτριχοειδή και το ΜΕ²³⁶. Η φυματιώδης ερπυστικού τύπου χοριοειδίτις (ΦΕΤΧ) είναι μια ξεχωριστή κλινική οντότητα, η οποία ξεκινά με πολυεστιακές χοριοειδικές βλάβες που συνενώνονται και επεκτείνονται σαν σερπαντίνα στον οπίσθιο πόλο προσβεβλημένων οφθαλμών^{130,237,238}. Η διάγνωση σε τέτοιες περιπτώσεις (όπως και στη δική μας), υποστηρίζεται από θετική Mantoux ή/και Quantiferon gold test, απουσία άλλου λοιμώδους ή μη λοιμώδους αιτίου οπίσθιας ραγοειδίτιδας, και από θετικό θεραπευτικό αποτέλεσμα σε αντιφυματική αγωγή^{239,240}.

Τα ευρήματα FAF σε περιπτώσεις ΕΧ και ΦΕΤΧ έχουν περιγραφεί σε συνδυασμό με SD-OCT^{241,242}, FFA^{243,244}, ή και μεμονωμένα^{144, 233}. Στα δικά μας περιστατικά ΦΕΤΧ, η απεικόνιση FAF μελετήθηκε σε συνδυασμό με ICGA, η οποία θεωρείται ως η πλέον ενδεδειγμένη αγγειογραφική μέθοδος μελέτης χοριοειδικής φλεγμονής. Από τη συνδυαστική αυτή μελέτη παρατηρήσαμε ότι η παρουσία υπεραυτοφθορίζουσας άλω στα όρια των ερπυστικού τύπου βλαβών, υποδηλώνει ενεργό φλεγμονή του υποκείμενου έσω χοριοειδούς πράγμα που επιβεβαιώσαμε και στην ICGA. Έτσι σε

αυτές τις περιοχές ήταν αναμενόμενο να παρατηρηθεί μια σαφής επέκταση στις βλάβες του ΜΕ σε μετέπειτα λήψεις FAF. Αντίθετα στην περίπτωση που οι βλάβες είχαν υποαυτοφθορίζουσα άλω (φάση αποδρομής), δεν παρατηρήθηκε επέκταση της ζημιάς του ΜΕ κατά την μετέπειτα απεικόνιση με FAF ή ICGA.

Μια ακόμα παρατήρηση ήταν ότι (σε αντιδιαστολή με τα περιστατικά με ΑΡΜΜΡΕ), το μέγεθος της βλάβης του ΜΕ στην ερπυστικού τύπου φυματιώδη χοριοειδίτιδα (όπως απεικονίζεται στη FAF), φαίνεται να επεκτείνεται και πέρα από τα όρια της αρχικής φλεγμονώδους διεργασίας στον έσω χοριοειδή όπως καταγράφεται από τις πρώιμες λήψεις της ICGA κατά την οξεία φάση. Αυτό πιθανά να σημαίνει πρωτογενή ή έντονη προσβολή των κυττάρων του ΜΕ σε αυτές τις περιπτώσεις. Κατ' επέκταση θα μπορούσε να συμπεράνει κανείς ότι η έγκαιρη έναρξη κατάλληλης αντιφλεγμονώδους θεραπείας (σε συνδυασμό με αντιφυματική αγωγή), θα βελτιώνει τη βιωσιμότητα του ΜΕ και την πρόγνωση για την κεντρική όραση. Αυτό έρχεται σε συμφωνία και με την εργασία των Cardillo Piccolino F et al¹⁴⁴, η οποίοι παρατήρησαν χαμηλότερου βαθμού υποαυτοφθορισμό κατά το στάδιο της αποδρομής (δηλαδή καλύτερη κατάσταση του ΜΕ) σε περιστατικά με ταχεία έναρξη αντιφλεγμονώδους θεραπείας.

Πολυεστιακή χοριοειδίτις (MCP)

Η MCP έχει μια σημαντική επίδραση στη μορφολογία και λειτουργία του ΜΕ²⁴⁵. Σε μια πρόσφατη μελέτη των Haen και Spaide¹⁹⁹ επάνω σε 36 οφθαλμούς με MFC, φάνηκε ότι οι υποαυτοφθορίζουσες κηλίδες στον FAF ήταν πολύ περισσότερες από τις ορατές βλάβες κατά την κλινική εξέταση με βυθοσκόπηση. Κατηγοριοποίησαν αυτές τις βλάβες στην απεικόνιση FAF σε 2 ομάδες ανάλογα με το μέγεθός τους. Αυτές που είχαν >125μm διάμετρο ήταν ορατές και κλινικά. Όσες είχαν <125μm διάμετρο δεν ήταν ορατές κατά τη βυθοσκόπηση και σε ορισμένες περιπτώσεις φάνηκε να συσχετίζονται με εμφάνιση χοριοειδικής νεοαγγείωσης ή την μετέπειτα εμφάνιση ορατών βλαβών. Στο συμπέρασμα ότι τα ευρήματα της απεικόνισης FAF στην MFC, αποτελούν έναν πιο αξιόπιστο δείκτη δραστηριότητας της νόσου σε σχέση με τις επεμβατικές FFA και ICGA, κατέληξαν με την εργασία τους οι Shakoor και Vitale²⁴⁶. Αναλύοντας τα ευρήματα της συνδυαστικής μας μελέτης (FAF+ICGA) 4 οφθαλμών με MFC, διαπιστώσαμε κατ' αρχήν ότι δεν υπήρξε διαφοροποίηση ευρημάτων κατά την οξεία φάση, μεταξύ έσω χοριοειδούς και ΜΕ, όπως στις προηγούμενες 2 κλινικές οντότητες που παρουσιάσαμε. Και στα δικά μας περιστατικά, τα ευρήματα στην απεικόνιση FAF (υποαυτοφθορίζουσες βλάβες), φάνηκε να καταγράφουν με

μεγαλύτερη ακρίβεια την συμμετοχή του ΜΕ στη φλεγμονώδη δραστηριότητα σε σχέση με την ICGA και την βυθοσκόπηση. Η πρώιμες φάσεις της ICGA έδωσαν λιγιστά ευρήματα συμμετοχής του έσω χοριοειδούς κατά την οξεία φάση σε σχέση με τα ευρήματα στον FAF, και το ίδιο παρατηρήθηκε και κατά τις όψιμες λήψεις. Η ανωτερότητα της FAF επί της ICGA επιβεβαιώθηκε και στις περιπτώσεις που παρατηρήθηκαν υποτροπές της νόσου. Σε αυτές τις περιπτώσεις, νέες υπεραυτοφθορίζουσες βλάβες που παρατηρήθηκαν σε περιοχές πρότερου φυσιολογικού αυτοφθορισμού, ήταν ενδεικτικές προοδευτικών αλλοιώσεων που έγιναν κλινικά εμφανείς αργότερα (εικόνα 29F).

Με βάση τις ανωτέρω παρατηρήσεις μας, συμπεράναμε ότι στην MCP, οι βλάβες στο ΜΕ (όπως καταγράφονται στον FAF και τις όψιμες λήψεις ICGA), ξεπερνούν κατά πολύ σε αριθμό τις χοριοτριχοειδικές αλλοιώσεις (πρώιμες φάσεις της ICGA), είναι μόνιμες και δεν αποδράμουν με το χρόνο. Αυτό συνηγορεί στην θεωρία που υποστηρίζεται από μερίδα ερευνητών, ότι στην MCP (σε αντίθεση με την ΑΡΜΡΕΕ), το ΜΕ αποτελεί το επίκεντρο της φλεγμονώδους διεργασίας, με διάχυση εκατέρωθεν της στιβάδας αυτής, και ως εκ τούτου φέρει και το μεγαλύτερο βάρος των κλινικών και απεικονιστικών βλαβών.^{95,199} Περισσότερες μελέτες πάνω στην παθογένεση της MCP απαιτούνται προκειμένου να επιβεβαιωθεί αυτή η υπόθεση. Παρόλα αυτά είναι προφανής η αξία της μελέτης FAF στην διάγνωση και παρακολούθηση τέτοιων περιστατικών.

Οξεία συφιλιδική οπίσθια πλακοειδής χοριοαμφιβληστροειδίτις (ASPPC)

Η αγγειογραφική εικόνα της ASPPC με FFA και ICGA, αναφέρθηκε στο κεφάλαιο 3.6 και έχει περιγραφεί στην βιβλιογραφία¹⁸⁵. Επιπλέον έχουν περιγραφεί ευρήματα και στην OCT σε τέτοια περιστατικά, τα οποία περιορίζονται στη διαταραγμένη καταγραφή της έξω αφοριστικής μεμβράνης και της στιβάδας IS/OS, με απουσία συνήθως ενδο ή υπαμφιβληστροειδικού υγρού¹⁸⁶⁻¹⁸⁹. Η ερμηνεία των ευρημάτων αυτών έχει διχάσει τους κλινικούς ερευνητές ως προς την διαλεύκανση του παθολογοανατομικού υπόβαθρου της νόσου αυτής. Κάποιοι υποστηρίζουν ότι ο κύριος μηχανισμός της ASPPC είναι μια χοριοειδική αγγειίτιδα προκαλούμενη από την ανοσοαντίδραση στο λοιμώδες αίτιο με δευτερογενή προσβολή άλλων γειτονικών δομών (ΜΕ-έξω αμφιβληστροειδής)¹⁹⁰⁻¹⁹³. Αντίθετα κάποιοι άλλοι υποστηρίζουν ότι η

πρωταρχική βλάβη λόγω ανοσοαντίδρασης προκαλείται στο ΜΕ, με δευτερογενή διάχυση σε γειτονικές δομές^{183,184,191}.

Στο περιστατικό μας με αμφοτερόπλευρη ASPPC έγινε ταυτόχρονη απεικόνιση με FAF, ICGA και OCT τόσο κατά την οξεία όσο και κατά την φάση αποδρομής μετά από αντιμικροβιακή θεραπεία. Τα ευρήματα της ICGA έδειξαν περιορισμένη συμμετοχή του χοριοειδούς κατά τις πρώιμες λήψεις, με λιγιστές εστίες υποφθορισμού. Αντίθετα, κατά τις όψιμες φάσεις της ICGA, παρατηρήθηκε εκσεσημασμένος υποφθορισμός σε μεγάλη πλακοειδή έκταση του οπισθίου πόλου αμφοτερόπλευρα. Η προέλευση αυτού το υποφθορισμού σε ιστολογικό επίπεδο φάνηκε να ξεκαθαρίζει με την απεικόνιση FAF που φανέρωσε διάχυτο υπεραυτοφθορισμό στην ίδια περιοχή, απουσία υπαμφιβληστροειδικού υγρού στο OCT (που πιθανά να έδινε παρόμοια εικόνα). Με τα ευρήματα μας αυτά ενισχύεται η υπόθεση ότι στην ASPPC, η πρωτογενής φλεγμονώδης προσβολή αφορά στα κύτταρα του ΜΕ, τα οποία υφίστανται μεταβολικό stress (όπως καταγράφεται από τον αυξημένο αυτοφθορισμό). Η φλεγμονώδης διεργασία κατόπιν φαίνεται να διαχέεται δευτερογενώς στον έσω χοριοειδή (περιορισμένα ευρήματα πρώιμης φάσης ICGA) και στις έξω στιβάδες του αμφιβληστροειδούς (ευρήματα διαταραχής της ELM και IS/OS στο OCT). Κατά τη φάση ίασης/αποδρομής τα ευρήματα της ICGA και FAF εξομαλύνθηκαν (μείωση του όψιμου υποφθορισμού στην ICGA και μείωση του υπεραυτοφθορισμού στη FAF), και αυτό συνοδεύτηκε από σημαντική βελτίωση της οπτικής οξύτητας. Η συμβολή του αυτοφθορισμού στην περίπτωση αυτή, πέρα από τον εντοπισμό του επιπέδου ιστικής φλεγμονής/βλάβης στην περιοχή του ΜΕ, ήταν σημαντική και για την παρακολούθηση της κλινικής πορείας κατά τη φάση ίασης/αποδρομής.

Νόσος Vogt-Koyanagi-Harada (VKH)

Η νόσος VKH είναι μια αμφοτερόπλευρη κοκκιωματώδης πανραγοειδίτιδα συνοδευόμενη από συστηματικές εκδηλώσεις και σχετιζόμενη με μια αυτοάνοση αντίδραση κατά μελανοκυττάρων^{153, 247}. Τα κλινικά στάδια της νόσου περιγράφηκαν στο κεφάλαιο 3.5.2 του γενικού μέρους. Τα χαρακτηριστικά ευρήματα της FFA κατά την οξεία φάση της νόσου είναι εστιακές διαρροές και πολλαπλές εξιδρωματικές αποκολλήσεις αμφιβληστροειδούς. Τα ευρήματα αυτά θεωρείται ότι προέρχονται από αλλοιώσεις στο ΜΕ οι οποίες προκαλούνται από κοκκιώματα του χοριοειδούς^{153,216}. Κάποιοι ασθενείς με VKH προχωρούν προοδευτικά στη χρόνια μορφή της νόσου η

οποία συνοδεύεται με αποχρωματισμό του χοριοειδούς από μελανίνη και με συσσωρεύσεις κυττάρων του ME¹⁵³. Ο Koizumi et al. μελέτησαν τον FAF δέκα οφθαλμών κατά την οξεία φάση της νόσου και 6 μήνες αργότερα²⁴⁸. Κατέταξαν τα ευρήματά τους σε 2 χαρακτηριστικά μοτίβα. Το πρώτο αφορούσε έναν ήπιο υπεραυτοφθορισμό που υποχώρησε σταδιακά σε φυσιολογικά επίπεδα στη φάση αποδρομής. Αυτό παρατηρήθηκε σε ασθενείς που έλαβαν νωρίς εντατική ανοσοκατασταλτική θεραπεία. Το δεύτερο μοτίβο χαρακτηρίστηκε από διάσπαρτο και εκτεταμένο υπεραυτοφθορισμό, ο οποίος αντιστοιχούσε σε περιοχές υποφθορισμού στην ICGA. Αυτά τα ευρήματα υποχώρησαν μετά από 6 μήνες αφήνοντας ανάμεικτη εικόνα στικτών υπερ και υποαυτοφθορισμών σε όλη την έκταση του οφθαλμικού βυθού. Το δεύτερο αυτό μοτίβο παρατηρήθηκε σε ασθενείς στους οποίους είτε δεν δόθηκε, είτε καθυστέρησε η έναρξη της αγωγής. Κατά τη χρόνια φάση της νόσου, ο FAF είναι σε γενικές γραμμές φυσιολογικός, καθώς ο βυθός δίκην “ηλιοβασιλέματος” (“sunset glow”) δεν σχετίζεται με απώλεια κυττάρων ME, παρά με απώλεια χοριοειδικών μελανοκυττάρων^{216,249,250}. Σε αυτή τη φάση της νόσου ο FAF σε συνδυασμό με το OCT, καταγράφουν με μεγαλύτερη ευκρίνεια τις ατροφικές βλάβες του ME και τις αλλοιώσεις στις έξω στιβάδες του αμφιβληστροειδούς αντίστοιχα²⁵⁰. Τα δικά μας ευρήματα, επιβεβαίωσαν ότι η ICGA αποτελεί την απεικόνιση εκλογής τόσο για τη διαγνωστική διερεύνηση, όσο και για την παρακολούθηση της VKH, καθώς πρόκειται για φλεγμονή του χοριοειδικού στρώματος με δευτερογενή αντίκτυπο στο ME και αμφιβληστροειδή. Το OCT μας βοήθησε με την απεικόνιση των χαρακτηριστικών πολλαπλών αποκολλήσεων του νευροαμφιβληστροειδούς που έχουν ήδη περιγραφεί²⁵¹. Τα ευρήματά μας από τη μελέτη FAF περιορίστηκαν στην χαρτογράφηση των αποκολλήσεων του αμφιβληστροειδούς (όπου και παρατηρήθηκε διάχυτος υπεραυτοφθορισμός), και στις πολλαπλές εστίες στικτού υπεραυτοφθορισμού γύρω από αυτές. Ο υποαμφιβληστροειδικός χώρος έχει ήδη περιγραφεί στη βιβλιογραφία ως πηγή πιθανού αυξημένου αυτοφθορισμού σε παθήσεις που χαρακτηρίζονται από αποκολλήσεις αμφιβληστροειδούς^{252,253}. Αυτό αποδίδεται στην διαταραγμένη φαγοκυττάρωση και μεταβολισμό των έξω τμημάτων των φωτοϋποδοχέων, λόγω απομάκρυνσης του ME από το νευροαμφιβληστροειδή. Οι στικτές υπεραυτοφθορίζουσες βλάβες γύρω από τις αποκολλήσεις, πιθανά να αποτελούν ένδειξη εστιακής δυσλειτουργίας του ME (λόγω της υποκείμενης φλεγμονής του

χοριοειδικού στρώματος) η οποία θα μπορούσε να εξηγήσει και την γειτονική παρουσία υπαμφιβληστροειδικού υγρού.

Περιστατικά απροσδιόριστης διάγνωσης

Σε άτυπα περιστατικά που δεν μπορούν να ταξινομηθούν σε κάποιο κλινικό τύπο χοριοαμφιβληστροειδίτιδας, είναι πρωταρχικής σημασίας ο αποκλεισμός λοιμώδους αιτίου. Στα δικά μας αντίστοιχα περιστατικά η προς αυτόν το σκοπό διερεύνηση στάθηκε άκαρπη και καθυστέρησε την έναρξη συστηματικής κορτιζονοθεραπείας. Η κατανόηση του επιπέδου φλεγμονής μέσω διεξοδικής απεικόνισης με ICGA, FFA, OCT και FAF, μας ήταν εξαιρετικά χρήσιμη στην διαμόρφωση θεραπευτικού πλάνου και στην παρακολούθηση του θεραπευτικού αποτελέσματος. Διαπιστώσαμε ότι σε τέτοια άτυπα περιστατικά, όταν καταγράφεται συμμετοχή του ΜΕ στην οξεία φάση, η απεικόνιση FAF μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως ένα μη επεμβατικό εργαλείο παρακολούθησης της φλεγμονώδους δραστηριότητας σε συνδυασμό με την ICGA όπου αυτό κριθεί αναγκαίο.

5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η απεικόνιση του οφθαλμικού βυθού με FAF είναι μια νέα, μη επεμβατική μέθοδος που μας δίνει επιπλέον πληροφορίες για τη λειτουργική κατάσταση και ανατομική ακεραιότητα του ΜΕ. Αν και οι παρατηρήσεις μας αφορούν σε μικρό αριθμό περιστατικών, η συνδυαστική απεικονιστική μελέτη με ICGA, FAF και OCT, μας έδωσε τη δυνατότητα να συλλέξουμε πολλές και χρήσιμες πληροφορίες. Από τη μελέτη μας προέκυψαν τα εξής συμπεράσματα:

- Είναι η πρώτη διεθνώς μελέτη που διερεύνησε τους συσχετισμούς μεταξύ FAF και ICGA σε διάφορες κλινικές οντότητες οπίσθιας ραγοειδίτιδας. Σε πολλές από αυτές τις περιπτώσεις έγινε επιπλέον χρήση του OCT για καλύτερη ερμηνεία των παρατηρήσεων μας
- Στις περιπτώσεις με ΑΡΜΡΡΕ διαπιστώσαμε ως αρχική και κύρια εστία της φλεγμονώδους προσβολής, τα χοριοτριχοειδή. Με τις παρατηρήσεις μας ενισχύσαμε με περισσότερα στοιχεία τη θέση που έχει εκφραστεί στη βιβλιογραφία σχετικά με την παθοφυσιολογία της νόσου. Συγκεκριμένα, θεωρούμε ότι η

απόφραξη των χοριοτριχοειδών (πιθανά λόγω τοπικής αγγειΐτιδας) είναι στο επίκεντρο της παθοφυσιολογίας της APMPE. Με βάση τις σχετικά πιο ήπιες εκδηλώσεις της νόσου στον FAF και το OCT σε σύγκριση με τις βλάβες της ICGA πιστεύουμε ότι τα ευρήματα από τις εξωτερικές στιβάδες του αμφιβληστροειδούς είναι δευτερογενή είτε λόγω διάχυσης της φλεγμονής από τον έσω χοριοειδή, είτε λόγω της ισχαιμίας των χοριοτριχοειδών. Στην άποψη αυτή συνηγορεί και το γεγονός ότι όχι όλες οι βλάβες του έσω χοριοειδούς (όπως απεικονίζονται στις πρώιμες φάσεις της ICGA) κατά την οξεία φάση, θα προκαλέσουν μόνιμη βλάβη του ΜΕ (όπως απεικονίζεται στον FAF) κατά τη φάση αποδρομής της νόσου.

- Στη φυματιώδη ερπυστικού τύπου χοριοειδίτιδα (ΦΕΤΧ), διαπιστώσαμε ότι η απεικόνιση FAF αποτελεί έναν πολύ αξιόπιστο και μη επεμβατικό τρόπο παρακολούθησης της κλινικής πορείας και του θεραπευτικού αποτελέσματος. Πιο συγκεκριμένα ο υπεραυτοφθορισμός στα όρια των βλαβών υποδηλώνει ενεργό νόσο και αυτό επιβεβαιώνεται με την ICGA. Μια επιπλέον παρατήρηση στη νόσο αυτή (σε αντίθεση με την APMPE) είναι η μεγαλύτερη συμμετοχή του ΜΕ και ο σοβαρότερος αντίκτυπος της φλεγμονής στη βιωσιμότητα των κυττάρων του. Αυτό καταδεικνύει την ανάγκη για έγκαιρη διάγνωση και έναρξη κατάλληλης συνδυαστικής θεραπείας (αντιφυματική και ανοσοκατασταλτική).
- Στα περιστατικά με MCP διαπιστώσαμε την ανωτερότητα της απεικόνισης FAF στην ανάδειξη ενεργού νόσου και υποτροπών σε σύγκριση με την ICGA και τη βυθοσκόπηση. Παρατηρήσαμε νέες βλάβες και υποτροπές να καταγράφονται στον FAF ως στικτές υπεραυτοφθορίζουσες κηλίδες. Ο δε αριθμός των εγκατεστημένων βλαβών του ΜΕ στην απεικόνιση με FAF (κηλίδες υποαυτοφθορισμού), ήταν πολύ μεγαλύτερος από αυτές που φάνηκαν σε ICGA και βυθοσκόπηση. Η παρατηρήσεις αυτές ενισχύουν την άποψη ότι στην MCP, το ΜΕ αποτελεί το επίκεντρο της φλεγμονώδους διεργασίας (με διάχυση εκατέρωθεν της στιβάδας αυτής), και ως εκ τούτου φέρει και το μεγαλύτερο βάρος των κλινικών και απεικονιστικών βλαβών.
- Η συνδυαστική απεικόνιση ICGA-FAF-OCT, περιστατικού με αμφοτερόπλευρη ASPPC, έδειξε μεγαλύτερη προσβολή του ΜΕ σε σχέση με τον έσω χοριοειδή και τον ιδίως αμφιβληστροειδή. Αυτή η παρατήρηση ενισχύει την υπόθεση ότι η πρωταρχική και κύρια βλάβη στην πάθηση αυτή είναι στη στιβάδα του ΜΕ. Η απεικόνιση FAF φάνηκε πολύ χρήσιμη και κατά την παρακολούθηση της νόσου,

καταγράφοντας μια σχεδόν πλήρη υποχώρηση των ευρημάτων και ομαλοποίηση ύστερα από έγκαιρη και επαρκή αντιμικροβιακή θεραπεία.

- Η νόσος VKH ως φλεγμονώδης νόσος του στρώματος του χοριοειδούς επηρεάζει δευτερογενώς το ΜΕ και ως εκ τούτου τα ευρήματα στην απεικόνιση FAF είναι περιορισμένα και σε καμιά περίπτωση αντιπροσωπευτικά του βαθμού δραστηριότητας της νόσου. Θεωρούμε ότι στη νόσο αυτή απεικόνιση εκλογής για τη διάγνωση και παρακολούθηση είναι η ICGA σε συνδυασμό με το OCT.
- Σε άτυπα περιστατικά πολυεστιακής χοριοαμφιβληστροειδίτιδας, η χρήση του FAF μπορεί να μας βοηθήσει στην εκτίμηση του βαθμού συμμετοχής του ΜΕ στην φλεγμονώδη διεργασία και να αποτελέσει ένα μη επεμβατικό εργαλείο παρακολούθησης της κλινικής πορείας ή του θεραπευτικού αποτελέσματος.

Γ. Βιβλιογραφία

1. Snell RS, Lemp MA. Clinical anatomy of the eye, 2nd edition (1998) Blackwell Science Inc.
2. Gerhard K Lang: Οφθαλμολογία-συνοπτικό εγχειρίδιο, 2nd edition (2006) Thieme pp 293-298
3. Apple DJ, Rabb MF: Clinicopathologic correlation of ocular diseases; A text and stereoscopic Atlas. 2nd Edition, CV Mosby, St Louis, (1978), pp 246-362
4. Blanks JC: Morphology and topography of the retina. In Ryan SJ ed, Retina. 3rd Edition, Vol 1, CV Mosby, St Louis, (2001), pp32-53
5. Hogan MJ, Alvarado JA, Weddell JE: Histopathology of the Human Eye. WB Saunders, Philadelphia, (1971), pp 405-498
6. Jakobiec FA: Ocular Anatomy, Embryology and Teratology. Harper&Row, New York, (1982), pp 24-26
7. Στάγκος NT, Κλινική Οφθαλμολογία. 1η έκδοση, University Studio Press, Θεσσαλονίκη, (2002)
8. Kolb H: The architecture of functional neural circuits in the vertebrate retina (The Proctor Lecture). Invest Ophthalmol Vis Sci (1994)35:2385
9. Werblin F: Synaptic connections, receptive fields, and pattern of activity formed at each cellular level from photoreceptors to ganglion cells (The Friedenwald lecture). Invest Ophthalmol Vis Sci (1991) 32:459
10. Remington LA: Clinical anatomy and physiology of the visual system. 3rd Edition Elsevier Butterworth Heinemann, St Louis, (2012)
11. Hageman GS, Marmor MF, Yao X-Y, Johnson LV: The interphotoreceptor matrix mediates primary retinal adhesion. Arch Ophthalmol (1995) 113:655
12. Marmor MF: The retinal pigment epithelium. In Yanoff M, Duker JS Ophthalmology. CV Mosby, London (1999) 8:2. 1-4
13. Spitzas M: The fine structure of the chorioretinal border tissues in the adult human eye. Adv Ophthalmol (1974) 28:78
14. Spitzas M, Hogan MJ: Outer segments of photoreceptors and the retinal pigment epithelium. Interrelationship in the human eye. Arch Ophthalmol (1970) 84:810
15. Zinn KM, Benjamin-Henkind JV: Anatomy of the human retinal pigment epithelium. Cambridge, Harvard University Press (1979) pp 3-31.

16. Cuhna-Vaz J: The blood ocular barriers. *Surv Ophthalmol* (1979) 23:279
17. Loewenstein A, Green WR: Retina Histology. In Guyer DR, Yannuzzi LA et al (eds): *Retina-Vitreous-Macula*. Vol 1, WB Saunders, Philadelphia (1999); pp 1-20
18. Weitter JJ, Shiyong R: Retinal and choroidal circulation. In Yanoff M, Duker JS (eds) *Ophthalmology*. CV Mosby, London (1999) pp 8:3 1-4
19. Bone RA, Landrum JT, Fernandez L, Tarsis SL. Analysis of macular pigment by HPLC: Retinal distribution and age study. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* (1988) 28, 843–849.
20. Handelman GJ, Dratz EA, Reay CC, van Kuijk JG. Carotenoids in the human macula and whole retina. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* (1988) 29, 850–855.
21. Perry A, Rasmussen H, Johnson EJ. Xanthophyll (lutein, zeaxanthin) content of fruits, vegetables and corn and egg products. *J. Food Comp. Anal.* (2009) 22, 9–15.
22. Maiani G, Periago Caston MJ, Catasta G et al. Carotenoids: Actual knowledge on food sources, intakes, stability and bioavailability and their protective role in humans. *Mol. Nutr. Food Res.* (2009) 53, S194–S218
23. Hayreh SS: The ophthalmic artery; Part III: Branches. *Br J Ophthalmol* (1962) 46:212
24. Harris A, Bingaman DP, Ciula TA, Martin BJ: Retinal and Choroidal blood flow in health and disease. In Ryan SJ (ed): *Retina*. 3rd edition, Vol 1, CV Mosby, St Louis, (2001) pp 68-88
25. Pournaras CJ, Donati G: Retinal and choroidal circulation. In Gragoudas E, D'Amico DJ (eds): *Principles and practice of ophthalmology*, 2nd edition, Vol 3, WB Saunders, Philadelphia, (2000) pp 1804-19.
26. Hayreh SS: The cilio-retinal arteries. *Br J Ophthalmol* (1963) 47:71
27. Shakib M, de Oliveira LF: Studies on the permeability of the blood-retinal barrier, IV. Junctional complexes of the retinal vessels and the role in the permeability of the blood retinal barrier. *Exp Eye Res* (1966) 5:229
28. Παπαστρατηγάκης BN: *Εγχειρίδιο παθήσεων της ωχράς*. 1η έκδοση (2010). Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας, Αθήνα, pp 12-13
29. Styles, I. B., Calcagni, A., Claridge, E. Orihuela-Espina, F. and Gibson, J. M. “Quantitative analysis of multi-spectral fundus images,” *Medical Image Analysis: Special Issue on Functional Imaging and Modelling of the Heart (FIMH 2005)*, vol. 10, pp. 578–597, 2006.

30. Bone RA, Landrum JT, Friedes LM, Gomez CM, Kilburn MD, Menendez E, Vidal I, Wang W: Distribution of Lutein and Zeaxanthin Stereoisomers in the Human Retina. *Exp Eye Res* (1997) 64:211-218.
31. Terman A, Brunk UT. Oxidative stress, accumulation of biological ‘garbage’, and aging. *Antioxid Redox Signal* (2006)8:197–204.
32. Wing GL, Blanchard GC, Weiter JJ. The topography and age relationship of lipofuscin concentration in the retinal pigment epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1978;17:601–607.
33. Feeney-Burns L, Berman ER, Rothmann H. Lipofuscin of human retinal pigment epithelium. *Am J Ophthalmol* 1980;90:783–791.
34. Weiter JJ, Delori FC, Wing GL, Fitch KA. Retinal pigment epithelial lipofuscin and melanin and choroidal melanin in human eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1986;27:145–152.
35. Delori FC, Goger DG, Dorey CK. Age-related accumulation and spatial distribution of lipofuscin in RPE of normal subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* (2001) 42:1855–1866
36. Sparrow JR, Cai B. Blue light-induced apoptosis of A2E-containing RPE: involvement of caspase-3 and protection by Bcl-2. *Invest Ophthalmol Vis Sci* (2001) 42:1356–1362
37. Holz FG, Schutt F, Kopitz J, Eldred GE, Kruse FE, Volcker HE, Cantz M: Inhibition of lysosomal degradative functions in RPE cells by a retinoid component of lipofuscin. *Invest Ophthalmol Vis Sci* (1999) 40:737–743
38. Bergmann M, Schutt F, Holz FG, Kopitz J: Inhibition of the ATP-driven proton pump in RPE lysosomes by the major lipofuscin fluorophore A2-E may contribute to the pathogenesis of age-related macular degeneration. *FASEB* (2004) J 18:562–564
39. De S, Sakmar TP: Interaction of A2E with model membranes. Implications to the pathogenesis of age-related macular degeneration. *J Gen Physiol* (2002) 120:147–157
40. Sparrow JR, Cai B, Jang YP, Zhou J, Nakanishi K: A2E, a fluorophore of RPE lipofuscin, can destabilize membrane. *Adv Exp Med and Biol* (2006) 572:63–68
41. Sparrow JR, Zhou J, Cai B. DNA is a target of the photodynamic effects elicited in A2E-laden RPE by blue-light illumination. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44:2245-51

42. Hammer M, Richter S, Guehrs KH, Schweitzer D. Retinal pigment epithelium cell damage by A2-E and its photo-derivatives. *Mol Vis*. 2006;12:1348–54
43. Sparrow JR, Nakanishi K, Parish CA: The lipofuscin fluorophore A2E mediates blue light-induced damage to retinal pigmented epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* (2000) 41:1981–1989
44. Schutt F, Davies S, Kopitz J, Holz FG, Boulton ME: Photodamage to human RPE cells by A2-E, a retinoid component of lipofuscin. *Invest Ophthalmol Vis Sci* (2000) 41:2303–2308
45. Butner RW, McPherson AR: Adverse reactions in intravenous fluorescein angiography. *Am Ophthalmol* (1983)15:1084
46. Mandava N, Guyer DR, Yannuzzi LA, et al: Principles of fluorescein angiography. In Guyer DR, Yannuzzi LA, Chang, et al (eds): *Retina-Vitreous-Macula*, Vol 1, WB Saunders, Philadelphia, (1999) pp 29-38
47. Pacinariu RI: Low incidence of side effects following intravenous fluorescein angiography. *Ann Ophthalmol* (1982) 14:32
48. Yannuzzi LA, Rohrer KT, Tindel LJ et al: Fluorescein angiography complication survey. *Ophthalmology*, (1986) 93:611
49. Fox IJ, Wood EH: Applications of dilution curves recorded from the right side of the heart or venous circulation with the aid of a new indicator dye. *Mayo Clin Proc* (1957) 32:541
50. Hochheimer BF: Angiography of the retina with indocyanine green. *Arch Ophthalmol* (1971) 86:564
51. Kettener SG, Wiengrand BD: Hepatic clearance of indocyanine green. *Clin Res* (1959) 7:289
52. Baker KJ: Binding of sulfobromophthalein sodium and indocyanine green by α 1-lipoproteins. *Proc Soc Exp Biol Med* (1996) 122:957
53. Gorescy CA: Initial distribution and rate of uptakes of sulfobromophthalein in the liver. *Am J Physiol* (1964) 207:13
54. Geeraets WJ, Berry ER: Ocular spectral characteristics as related to hazards from lasers and other light sources. *Am J Ophthalmol* (1968) 66:15
55. Bischoff PM, Flower RW: Ten years' experience with choroidal angiography using indocyanine dye: a new routine examination or an epilogue. *Doc Ophthalmol* (1985) 60:235

56. Hope-Rose M, Yannuzzi LA, Gragoudas ES et al: Adverse reactions due to indocyanine green. *Ophthalmology* 1994) 101:529
57. Youngquist RC, Carr S, Davies DEN. Optical coherence-domain reflectometry: a new optical evaluation technique. *Opt Lett.* 1987; 12:158-60.
58. Takada K, Yokohoma I, Chida K et al. New measurement system for fault location in optical waveguide devices based on an interferometric technique. *Appl Opt.* 1987; 26:1603-606.
59. Gilgen HH, Novak RP, Salathe RP et al. Submillimeter optical reflectometry. *IEEE J Lightwave Technol.* 1989; 7:1225-1233
60. Born M, Wolf E. *Principles of Optics*, 6th ed. (1980) New York: Pergamon Press
61. Θεοδοσιάδης Π. Γ. *Οπτική Τομογραφία Συνοχής (OCT) Αμφιβληστροειδής-Γλαύκωμα, Εξειδικευμένες Ιατρικές Εκδόσεις Α. Ν. Μαρσανιώτης, Αθήνα, 2007.*
62. Toth CA, Narayan DG, Boppart SA et al. A comparison of retinal morphology viewed by optical coherence tomography and by light microscopy. *Arch Ophthalmol.* 1997; 115:1425-1428.
63. Hee MR, Izatt JA, Swanson EA et al. Optical coherence tomography of the human retina. *Arch Ophthalmol.* 1995; 113:325-332.
64. Massin P, Allouch C, Haouchine B et al. Optical Coherence Tomography of idiopathic macular epiretinal membranes before and after surgery. *Am J Ophthalmology* 2000; 130:732-739
65. Chauhan DS, Anticiff RJ et al. Papillofoveal traction in macular hole formation. The role of optical coherence tomography. *Arch Ophthalmology* 2000; 118: 32-38
66. Ito Y, Terasaki H, Suzuki T et al. Mapping posterior vitreous detachment by optical coherence tomography in eyes with idiopathic macular hole. *Am J Ophthalmology* 2003;135:351-55
67. Gaudric A, Haouchine et al. Macular hole formation. New data provided by Optical Coherence Tomography. *Arch Ophthalmology* 1999; 117:744-751.
68. Ip M, Baker B, Duker J et al. Anatomical outcomes of surgery for idiopathic macular hole as determined by optical coherence tomography. *Arch Ophthalmology* 2002; 120:29-35.
69. Kwok AK, Lai TY, Yip WW. Correlation of clinical and optical coherence tomography findings in postoperative macular hole closure status. *Ophthalmic Surg Lasers* 2003; 34:25-32.

70. Tomohiro I, Hagimura N, Sato T et al. Evaluation of Serous Chorioretinopathy with Optical Coherence Tomography. *Am J Ophthalmology* 2000;129:16-20.
71. Hee MR, Baumal CR, Puliafito CA et al. Optical Coherence Tomography of Age Related Macular Degeneration and Choroidal Neovascularisation. *Ophthalmology* 1998;105:360-370.
72. Onal S, Tugal-Tutkun I, Neri P, P Herbort C: Optical coherence tomography imaging in uveitis. *Int Ophthalmol.* 2014 Apr;34(2):401-35.
73. Delori FC. Spectrophotometer for non-invasive measurement of intrinsic fluorescence and reflectance of the ocular fundus. *Appl Optics* 1994;33:7429–7452.
74. Delori FC, Dorey CK, Staurenghi G, et al. In vivo fluorescence of the ocular fundus exhibits retinal pigment epithelium lipofuscin characteristics. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36:718–729
75. Webb RH, Hughes GW, Delori FC. Confocal scanning laser ophthalmoscope. *Appl Optics* 1987;26:1492–1499.
76. von Ruckmann A, Fitzke FW, Bird AC. Distribution of fundus autofluorescence with a scanning laser ophthalmoscope. *Br J Ophthalmol* 1995;79:407–412.
77. Spaide RF. Fundus autofluorescence and age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2003;110:392–399.
78. Schmitz-Valckenberg S et al. Fundus autofluorescence imaging:Review and perspectives. *Retina* 2008;28(3): 385–409.
79. Reinboth JJ, Gautschi K, Munz K, Eldred GE, Reme CE. Lipofuscin in the retina: quantitative assay for an unprecedented autofluorescent compound (pyridinium bis-retinoid, A2-E) of ocular age pigment. *Exp Eye Res* 1997;65:639–643
80. Liu J, Itagaki Y, Ben-Shabat S, Nakanishi K, Sparrow JR. The biosynthesis of A2E, a fluorophores of aging retina, involves the formation of the precursor, A2-PE, in the photoreceptor outer segment membrane. *J Biol Chem* 2000 275:29354–29360
81. Fishkin N, Jang YP, Itagaki Y, et al. A2-rhodopsin: a new fluorophore isolated from photoreceptor outer segments. *Org Biomol Chem* 2003 7;1:1101–1105
82. Gray DC, Merigan W, Wolfing JI et al. In vivo fluorescence imaging of primate retinal ganglion cells and retinal pigment epithelial cells. *Optics Express* (2006) 14:7144–7158

83. Delori FC, Fleckner MR, Goger DG et al. Autofluorescence distribution associated with drusen in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*(2000) 41:496–504
84. Delori FC, Goger DG, Keilhauer CN et al. Bimodal spatial distribution of macular pigment: evidence of a gender relationship. *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis* (2006) 23:521–538
85. Kitagawa K, Nishida S, Ogura, Y : In vivo quantification of autofluorescence in human retinal pigment epithelium. *Ophthalmologica* (1989) 199:116–121
86. Bone, RA, Landrum, JT, Cains, A: Optical density spectra of the macular pigment in vivo and in vitro. *Vision Res* (1992) 32:105–110
87. Pokorny J, Smith VC, Lutze M: Aging of the human lens. *Appl Opt* (1987) 26:1437–1440
88. van de Kraats J, van Norren D: Optical density of the young and aging human ocular media in the visible and the UV. *J Opt Soc Am A Ophthalmol Image Sci Vis* (2007)
89. Boulton MD, Dayhaw-Barker F, Ramponi P, Cubeddu R: Age-related changes in the morphology, absorption and fluorescence of melanosomes and lipofuscin granules of the retinal pigment epithelium. *Vision Res* (1990) 30:1291–1303
90. Feeney-Burns L, Hilderbrand ES, Eldridge S: Aging human RPE: Morphometric analysis of macular, equatorial, and peripheral cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* (1984) 25:195–200
91. Keilhauer CN, Delori FC. Near-infrared autofluorescence imaging of the fundus: Visualization of ocular melanin. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:3556–3564.
92. Park SP, Siringo FS, Pensec N, Hong IH et al. Comparison of fundus autofluorescence between fundus camera and confocal scanning laser ophthalmoscope-based systems. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2013 Nov 1;44(6):536-43
93. Institute, ANS, American National Standard for the Safe Use of Lasers: ANSI Z136.1. Orlando, FL: Laser Institute of America; 2000
94. Holz FG, Schmitz-Valckenberg S, Spaide RF et al. Atlas of Fundus Autofluorescence Imaging. Springer (2007) p:70
95. Wakabayashi T, Sawa M, Gomi F, Tsujikawa M. Correlation of fundus autofluorescence with photoreceptor morphology and functional changes in eyes with retinitis pigmentosa. *Acta Ophthalmol*. 2010; 88(5):e177–83

96. Gass JD. Acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy. *Arch Ophthalmol.* 1968;80(2):177-85.
97. Figueroa MS, Ciancas E, Mompean B, Quereda C, "Treatment of multiple evanescent white dot syndrome with cyclosporine," *European Journal of Ophthalmology* (2001) vol. 11, no.1, pp. 86–88
98. Vianna R, Van Egmond J, Priem H, Kestelyn P. Natural history and visual outcome in patients with APMPE. *Bull Soc Belge Ophtalmol.* 1993;248(1):73-6.
99. Park D, Schatz H, McDonald HR, Johnson RN, "Acute multifocal posterior placoid pigment epitheliopathy: a theory of pathogenesis," *Retina* (1995) vol. 15, no. 4, pp. 351–352
100. Fine HF, Kim E, Flynn TE, Gomes NL, Chang S, "Acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy following varicella vaccination," *British Journal of Ophthalmology* (2010) vol. 94, no. 3, pp. 282–283
101. Mendrinos E, Baglivo E, "Acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy following influenza vaccination," *Eye* (2010) vol. 24, no. 1, pp. 180–181
102. Deutman AF, Lion F. Choriocapillaris nonperfusion in acute multifocal placoid pigment epitheliopathy. *Am J Ophthalmol.* 1977;84(5):652-7.
103. Pagliarini S, Piguet B, Ffytche TJ, Byrd AC. Foveal involvement and lack of visual recovery in APMPE associated with uncommon features. *Eye* 1995;9:42–47.
104. Wilson CA, Choromokos EA, Sheppard R, "Acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy and cerebral vasculitis," *Archives of Ophthalmology* (1988) vol. 106, no. 6, pp. 796–800
105. Nozik RA, Dorsch W: A new chorioretinopathy associated with anterior uveitis. *Am J Ophthalmol.* 1973;76(5):758-62.
106. Brown J Jr, Folk JC, Reddy CH, Kimura AE. Visual prognosis of multifocal choroiditis and panuveitis, punctate inner choroidopathy, and the diffuse Subretinal fibrosis syndrome. *Ophthalmology.* 1996;103(7):1100-5.
107. Vianna RN, Ozdal PC, Souza Filho JP, Ventura MP, Saraiva VS, Deschenes J. Longterm follow-up of patients with multifocal choroiditis and panuveitis. *Acta Ophthalmol Scand.* 2004;82(6):748-53.
108. Quillen DA, Davis JB, Gottlieb JL et al., "The white dot syndromes," *American Journal of Ophthalmology* (2004) vol. 137, no. 3, pp. 538–550

109. Gass JD. Acute zonal occult outer retinopathy. Donders Lecture: The Netherlands Ophthalmological Society, Maastricht, Holland, June 19,1992. *J Clin Neuroophthalmol.* 1993;13(2):79-97.
110. Gass JD. Are acute zonal occult outer retinopathy and the white spot syndromes (AZOOR complex) specific autoimmune diseases? *Am J Ophthalmol.* 2003;135(3):380-1. Comment on: *Am J Ophthalmol.* 2003;135(3):376-9.
111. Jampol LM, Wiredu A. MEWDS, MFC, PIC, AMN, AIBSE, and AZOOR: one disease or many? *Retina.* 1995;15(5):373-8.
112. Becker KG. The common genetic hypothesis of autoimmune inflammatory disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2001;1(5):399-405.
113. Jampol LM, Becker KG. White spot syndromes of the retina: a hypothesis based on the common genetic hypothesis of autoimmune/inflammatory disease. *Am J Ophthalmol.* 2003;135(3):376-9. Comment in: *Am J Ophthalmol.* 2003;135(3):380-1.
114. Bryan RG, Freund KB, Yannuzzi LA, Spaide RF, Huang SJ, Costa DL, "Multiple evanescent white dot syndrome in patients with multifocal choroiditis," *Retina* (2002) vol.22, no. 3, pp. 317–322
115. Dreyer RF, Gass JDM: "Multifocal choroiditis and panuveitis. A syndrome that mimics ocular histoplasmosis," *Archives of Ophthalmology* (1984) vol. 102, no. 12, pp. 1776–1784
116. Folk JC, Walker JD. Multifocal choroiditis with panuveitis, diffuse Subretinal fibrosis, and punctate inner choroidopathy. In: Ryan SJ, Schachat AP, Hinton DR, Wilkinson P, editors. *Retina.* 4th ed. St Louis: Mosby; 2006.
117. Michel SS, Ekong A, Baltatzis S, Foster CS. Multifocal choroiditis and panuveitis: immunomodulatory therapy. *Ophthalmology* 2002;109:378–383.
118. Cantrill HL, Folk JC. Multifocal choroiditis associated with progressive Subretinal fibrosis. *Am J Ophthalmol.* 1986;101(2):170-80.
119. Gass, JDM. *Stereoscopic Atlas of Macular Diseases: A Funduscopy and Angiographic Presentation.* St Louis: CV Mosby Co; 1970. p. 66
120. Hutchinson J. Serpiginous choroiditis in scrofulous subjects: choroidal lupus. *Arch Surg (Lond).* 1900; 11:126–35.
121. Nazari H, Rao NA. Seriginous choroiditis and infectious multifocal serpiginoid choroiditis. *Surv Ophthalmol.* 2013;58(3): 203-232

122. Abrez H, Biswas J, Sudharshan S. Clinical profile, treatment, and visual outcome of serpiginous choroiditis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2007; 15(4):325–35.
123. Abu el-Asrar AM. Serpiginous (geographical) choroiditis. *Int Ophthalmol Clin.* 1995; 35(2):87–91.
124. Hardy RA, Schatz H. Macular geographic helicoid choroidopathy. *Arch Ophthalmol.* 1987; 105(9):1237–42.
125. Laatikainen L, Erkkilä H. A follow-up study on serpiginous choroiditis. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1981; 59(5):707–18.
126. Chisholm IH, Gass JD, Hutton WL. The late stage of serpiginous (geographic) choroiditis. *Am J Ophthalmol.* 1976; 82(3):343–51.
127. Mansour AM, Jampol LM, Packo KH, Hrisomalos NF. Macular serpiginous choroiditis. *Retina.* 1988; 8(2):125–31.
128. Sahu DK, Rawoof A, Sujatha B. Macular serpiginous choroiditis. *Indian J Ophthalmol.* 2002; 50(3):189–96.
129. Bodaghi B, LeHoang P. Ocular tuberculosis. *Curr Opinion Ophthalmol.* 2000; 11(6):443–8.
130. Gupta A, Bansal R, Gupta V, et al. Ocular signs predictive of tubercular uveitis. *Am J Ophthalmol.* 2010; 149(4):562–70.
131. Gupta A, Gupta V. Tubercular posterior uveitis. *Int Ophthalmol Clin.* 2005; 45(2):71–88.
132. Gupta V, Gupta A, Rao NA. Intraocular tuberculosis--an update. *Surv Ophthalmol.* 2007; 52(6): 561–87
133. Helm CJ, Holland GN. Ocular tuberculosis. *Surv Ophthalmol.* 1993;38 (3): 229–56.
134. Baarsma GS, Deutman AF. Serpiginous (geographic) choroiditis. *Doc Ophthalmol.* 1976; 40(2): 269–85.
135. Hyvarinen L, Maumenee AE, George T, Weinstein GW. Fluorescein angiography of the choriocapillaris. *Am J Ophthalmol.* 1969; 67(5):647–66.
136. Maumenee AE. Clinical entities in “uveitis”. An approach to the study of intraocular inflammation. *Am J Ophthalmol.* 1970; 69(1):1–27.
137. Schatz M, Maumenee AE, Patz A. Geographic helicoid peripapillary choroidopathy: clinical presentation and fluorescein angiographic findings. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.* 1974; 78:747–61.

138. Giovannini A, Mariotti C, Ripa E, Scassellati-Sforzolini B. Indocyanine green angiographic findings in serpiginous choroidopathy. *Br J Ophthalmol*. 1996; 80(6):476–40.
139. Giovannini A, Ripa E, Scassellati-Sforzolini B, et al. Indocyanine green angiography in serpiginous choroidopathy. *Eur J Ophthalmol*. 1996; 6(3):299–306.
140. Squirrell DM, Bholra RM, Talbot JF. Indocyanine green angiographic findings in serpiginous choroidopathy: evidence of a widespread choriocapillaris defect of the peripapillary area and posterior pole. *Eye (Lond)*. 2001; 15(Pt 3):336–8
141. Bouchenaki N, Cimino L, Auer C, et al. Assessment and classification of choroidal vasculitis in posterior uveitis using indocyanine green angiography. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2002; 219(4): 243–9.
142. Cohen SY, Dubois L, Quentel G, Gaudric A. Is indocyanine green angiography still relevant? *Retina*. 2011; 31(2):209–21.
143. Gallagher MJ, Yilmaz T, Cervantes-Castañeda RA, Foster CS. The characteristic features of optical coherence tomography in posterior uveitis. *Br J Ophthalmol*. 2007; 91(12):1680–5.
144. Cardillo Piccolino F, Grosso A, Savini E. Fundus autofluorescence in serpiginous choroiditis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009; 247(2):179–85.
145. Jabs DA, Rosenbaum JT, Foster CS, et al. Guidelines for the use of immunosuppressive drugs in patients with ocular inflammatory disorders: recommendations of an expert panel. *Am J Ophthalmol*. 2000; 130(4):492–513.
146. Christmas NJ, Oh KT, Oh DM, Folk JC. Long-term follow-up of patients with serpiginous choroiditis. *Retina*. 2002; 22(5):550–6.
147. Yokoyama MM, Matsui Y, Yamashiroya HM, et al. Humoral and cellular immunity studies in patients with Vogt-Koyanagi-Harada syndrome and pars planitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1981; 20:364–370.
148. Norose K, Yano A. Melanoma specific Th1 cytotoxic T lymphocyte lines in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Br J Ophthalmol* 1996; 80:1002–1008.
149. Gocho K, Kondo I, Yamaki K. Identification of autoreactive T cells in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42:2004–2009.
150. Sugita S, Takase H, Taguchi C, et al. Ocular infiltrating CD4+ T cells from patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease recognize human melanocyte antigens. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47:2547–2554.

151. Read RW, Holland GN, Rao NA, et al. Revised diagnostic criteria for Vogt-Koyanagi-Harada disease: report of an international committee on nomenclature. *Am J Ophthalmol* 2001; 131:647–652.
152. Bykhovskaya I, Thorne JE, Kempen JH, et al. Vogt-Koyanagi-Harada disease: clinical outcomes. *Am J Ophthalmol* 2005; 140:674–678.
153. Moorthy RS, Inomata H, Rao NA. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Surv Ophthalmol* 1995; 39:265–292.
154. Sasamoto Y, Ohno S, Matsuda H. Studies on corticosteroid therapy in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Ophthalmologica* 1990; 201:162–167.
155. Martin TD, Rathinam SR, Cunningham ET Jr. Prevalence, clinical characteristics, and causes of vision loss in children with Vogt-Koyanagi-Harada disease in South India. *Retina* 2010; 30:1113–1121.
156. Rathinam SR, Vijayalakshmi P, Namperumalsamy P, et al. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome in children. *Ocul Immunol Inflamm* 1998; 6:155–161.
157. Al Hemidan AI, Tabbara KF, Althomali T. Vogt-Koyanagi-Harada associated with diabetes mellitus and celiac disease in a 3-year-old girl. *Eur J Ophthalmol* 2006; 16:173–177.
158. Rao NA, Gupta A, Dustin L, et al. Frequency of distinguishing clinical features in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Ophthalmology* 2010; 117:591–599; 599 e1.
159. Pan D, Hirose T. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome: review of clinical features. *Semin Ophthalmol* 2011; 26:312–315.
160. Rao NA, Sukavatcharin S, Tsai JH. Vogt-Koyanagi-Harada disease diagnostic criteria. *Int Ophthalmol* 2007; 27:195–199.
161. Attia S, Khochtali S, Kahloun R, et al. Clinical and multimodal imaging characteristics of acute Vogt-Koyanagi-Harada disease unassociated with clinically evident exudative retinal detachment. *Int Ophthalmol* 2015; epub ahead of print.
162. Chee SP, Jap A, Cheung CM. The prognostic value of angiography in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Am J Ophthalmol* 2010; 150:888–893.
163. Herbort CP, Mantovani A, Bouchenaki N. Indocyanine green angiography in Vogt-Koyanagi-Harada disease: angiographic signs and utility in patient follow-up. *Int Ophthalmol* 2007; 27:173–182.
164. Knecht PB, Mantovani A, Herbort CP. Indocyanine green angiography-guided management of Vogt-Koyanagi-Harada disease: differentiation between choroidal scars and active lesions. *Int Ophthalmol* 2013; 33:571–577.

165. Ishihara K, Hangai M, Kita M, Yoshimura N. Acute Vogt-Koyanagi-Harada disease in enhanced spectral-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2009; 116:1799–1807.
166. Tsujikawa A, Yamashiro K, Yamamoto K, et al. Retinal cystoid spaces in acute Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Am J Ophthalmol* 2005; 139:670–677.
167. Maruko I, Iida T, Sugano Y, et al. Subfoveal choroidal thickness after treatment of Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Retina* 2011; 31:510–517.
168. Nakayama M, Keino H, Okada AA, et al. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Retina* 2012; 32:2061–2069.
169. Nakai K, Gomi F, Ikuno Y, et al. Choroidal observations in Vogt-Koyanagi-Harada disease using high-penetration optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012; 250:1089–1095.
170. Takahashi H, Takase H, Ishizuka A, et al. Choroidal thickness in convalescent Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Retina* 2014; 34:775–780.
171. Read RW, Yu F, Accorinti M, et al. Evaluation of the effect on outcomes of the route of administration of corticosteroids in acute Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Am J Ophthalmol* 2006; 142:119–124.
172. Lai TY, Chan RP, Chan CK, Lam DS. Effects of the duration of initial oral corticosteroid treatment on the recurrence of inflammation in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Eye (Lond)* 2009; 23:543–548.
173. Hosoda Y, Hayashi H, Kuriyama S. Posterior subtenon triamcinolone acetate injection as a primary treatment in eyes with acute Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Br J Ophthalmol* 2015 Sep;99(9):1211-4
174. Latronico ME, Rigante D, Caso F, et al. Bilateral dexamethasone intravitreal implant in a young patient with Vogt-Koyanagi-Harada disease and refractory uveitis. *Clin Rheumatol* 2015; 34:1145–1148.
175. Urzua CA, Velasquez V, Sabat P, et al. Earlier immunomodulatory treatment is associated with better visual outcomes in a subset of patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Acta Ophthalmol* 2015; epub ahead of print.
176. Caso F, Rigante D, Vitale A, et al. Long-lasting uveitis remission and hearing loss recovery after rituximab in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Clin Rheumatol* 2014; 99:1211–1214; Epub ahead of print.

177. Dolz-Marco R, Gallego-Pinazo R, Diaz-Llopis M. Rituximab in refractory Vogt-Koyanagi-Harada disease. *J Ophthalmic Inflamm Infect* 2011; 1:177–180.
178. Read RW, Rechodouni A, Butani N, et al. Complications and prognostic factors in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Am J Ophthalmol* 2001; 131:599–606.
179. Sakata VM, da Silva FT, Hirata CE, et al. High rate of clinical recurrence in patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease treated with early high-dose corticosteroids. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015; 253:785–790.
180. Chee SP, Jap A, Bacsal K. Spectrum of Vogt-Koyanagi-Harada disease in Singapore. *Int Ophthalmol* 2007; 27:137–142.
181. Margo CE, Hamed LM. Ocular syphilis. *Surv Ophthalmol* 1992;37:203–220.
182. Tamesis RR, Foster CS. Ocular syphilis. *Ophthalmology* 1990;97:1281–1287.
183. De Souza EC, Jalkh AE, et al. Unusual central chorioretinitis as the first manifestation of early secondary syphilis. *Am J Ophthalmol* 1988;105:271–276.
184. Gass JDM, Braunstein RA, Chenoweth RG. Acute syphilitic posterior placoid chorioretinitis. *Ophthalmology* 1990;97:1288–1297.
185. Eandi CM, Neri P, Adelman RA, Yannuzzi LA, Cunningham ET Jr; International Syphilis Study Group. Acute syphilitic posterior placoid chorioretinitis: report of a case series and comprehensive review of the literature. *Retina*. 2012 Oct;32(9):1915-41.
186. Chen J, Lee L. Posterior placoid chorioretinitis: an unusual ocular manifestation of syphilis. *Clin Ophthalmol* 2008;2:669–673.
187. Meira-Freitas D, Farah ME, Hofling-Lima AL, Aggio FB. Optical coherence tomography and indocyanine green angiography findings in acute syphilitic posterior placoid choroidopathy: case report. *Arq Bras Oftalmol* 2009;72:832–835
188. Brito P, Penas S, Carneiro A, et al. Spectral-domain optical coherence tomography features of acute syphilitic posterior placoid chorioretinitis: the role of autoimmune response in pathogenesis. *Case Rep Ophthalmol* 2011;2:39–44.
189. Signorini DJ, Monteiro MC, de Sá CA, et al. Prevalence of HIV syphilis coinfection in a university hospital in the city of Rio de Janeiro in 2005. *Rev Soc Bras Med Trop* 2007;40:282–285.
190. Baglivo E, Kapetanios A, Safran AB. Fluorescein and indocyanine green angiographic features in acute syphilitic macular placoid chorioretinitis. *Can J Ophthalmol* 2003;38:401–405.

191. Bellmann C, Holz FG, Breitbart A, Voelcker H. Bilaterale akute syphilitische posteriore plakoide Chorioretinopathie (ASPPC). Angiographie- und Autofluoreszenz- Merkmale. *Ophthalmologie* 1999;96:522–528
192. Guyer DR, Puliafito CA, Mones JM, et al. Digital indocyanine-green angiography in chorioretinal disorders. *Ophthalmology* 1992;99:287–291.
193. Ho AC, Yannuzzi LA, Guyer DG, et al. Intraretinal leakage of indocyanine green dye. *Ophthalmology* 1994;101:534–541.
194. Zamani M, Garfinkel RA. Corticosteroid-induced modulation of acute syphilitic posterior placoid chorioretinitis. *Am J Ophthalmol* 2003;135:891–894.
195. Craandjik A, Van Beek CA. Indocyanine green fluorescence angiography of the choroid. *Brit. J. Ophthalmol.* (1976) 60: 377-85.
196. Lim JJ. Recent developments in indocyanine green angiography. *Curr Opin Ophthalmol.* (1996) Jun;7(3):46-50
197. Yannuzzi LA, Ober MD, Slakter JS, et al. Ophthalmic fundus imaging: today and beyond. *Am J Ophthalmol* (2004) 137(3):511–524.
198. Koizumi H, Pozzoni MC, Spaide RF. Fundus autofluorescence in birdshot chorioretinopathy. *Ophthalmology* (2008) 115(5):e15-e20.
199. Haen SP, Spaide RF. Fundus autofluorescence in multifocal choroiditis and panuveitis. *Am J Ophthalmol* (2008) 145(5):847–853.
200. Spaide RF. Autofluorescence imaging of acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy. *Retina* (2006) 26(4):479–482.
201. Souka AA, Hillenkamp J, Gora F, Gabel VP, Framme C. Correlation between optical coherence tomography and autofluorescence in acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* (2006) 244(10):1219–1223.
202. Furino C, Boscia F, Cardascia N, Alessio G, Sborgia C. Fundus autofluorescence and multiple evanescent white dot syndrome. *Retina* (2009) 29(1):60–63.
203. Yenerel NM, Kucumen B, Gorgun E, Dinc UA. Atypical presentation of multiple evanescent white dot syndrome (MEWDS). *Ocul Immunol Inflamm* (2008) 16(3):113–115.
204. Shiraga F, Ojima Y, Matsuo T et al. Feeder vessel photocoagulation of subfoveal choroidal neovascularization secondary to age related macular degeneration. *Ophthalmology* (1998) 105:662-669.

205. De Laey J J. Fluorescein angiography in posterior uveitis. *Int Ophthalmol Clin.* (1996) 35:33–58.
206. Walker S, Iguchi A, Jones NP. Frosted branch aneurysms: A review. *Eye* (2005) 18:527–32.
207. Graham EM, Stanford MR, Shilling JS, Sanders MD. Neovascularisation associated with posterior uveitis. *Br J Ophthalmol* (1987) 71:826–33.
208. Bentley CR, Stanford M, Shilling JS, Sanders MD, Graham EM. Macular ischemia in posterior uveitis. *Eye* (1993) 7:411–14.
209. Yilmaz G, Akova Y, Aydin P. Macular ischemia in Behçet's disease. *Eye* (2000) 14:717–20.
210. Herbort CP, Neri P, El Aseur A et al. Is ICGA still relevant in inflammatory eye disorders? Why this question has to be dealt with separately from other eye conditions? *Retina* (2012) 32:1701-1703, Editorial.
211. Cimino L, Auer C, Herbort CP. Sensitivity of indocyanine green angiography for the follow-up of active inflammatory choriocapillaropathies. *Ocular Immunol Inflamm* (2000) 8:275–83.
212. Herbort CP. Posterior uveitis: new insights provided by indocyanine green angiography. *Eye* (1998) 12:757-9.
213. Herbort CP, Auer C, Wolfensberger TJ, Ambresin A, Bouchenaki N. Contribution of indocyanine green angiography (ICGA) to the appraisal of choroidal involvement in posterior uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* (1999) 40 (4): S383.
214. Deutman AF, Oosterhui JA, Boen-Tan TN et al. Acute Posterior Multifocal Placoid Pigment Epitheliopathy. Pigment epitheliopathy or choriocapillaritis? *Br J Ophthalmol* (1972) 56:863-874.
215. Cimino L, Mantovani A, Herbort CP. Primary inflammatory choriocapillaropathies. In: Pleyer U, Mondino B (eds). *Essentials in Ophthalmology: Uveitis and Immunological Disorders*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer;(2004) 209-231.
216. Rao NA. Pathology of Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Int Ophthalmol* (2007) 27:81–85.
217. Stalmans P, Van Aken EH, Veckeneer M et al. Toxic effect of indocyanine green to retinal pigment epithelium related to osmotic effects of the solvent. *Am J Ophthalmol* (2002) 134:282-5.

218. Kayatz P, Thumann G, Luther TT et al.: "Oxidation causes melanin fluorescence," *Investigative Ophthalmology and Visual Science* (2001) vol. 42, no. 1, pp. 241–246
219. Sarna T, Burke JM, Korytowski W et al., "Loss of melanin from human RPE with aging: possible role of melanin photooxidation," *Experimental Eye Research* (2003) vol. 76, no. 1, pp. 89–98
220. Schraermeyer U, Peters S, Thumann G, Kociok N, Heimann K, "Melanin granules of retinal pigment epithelium are connected with the lysosomal degradation pathway," *Experimental Eye Research* (1999) vol. 68, no. 2, pp. 237–245
221. Spaide RF, Sugin S, Yannuzzi LA, et al: Epstein-Barr virus antibodies in multifocal choroiditis and panuveitis. *Am J Ophthalmol* (1991) 112: 410-3
222. Borruat FX, Piguet B, Herbort CP: Acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy following mumps. *Ocul Immunol Inflamm* (1998) 6: 189-93
223. Priya K, Madhavan HN, Reiser BJ, et al: Association of herpesviruses in the aqueous humor of patients with serpiginous choroiditis: a polymerase chain reaction-based study. *Ocul Immunol Inflamm* (2002) 10: 253-61
224. Frau E, Dussaix E, Offret H, et al: The possible role of herpes viruses in multifocal choroiditis and panuveitis. *Int Ophthalmol* (1990) 14: 365- 9
225. Feltkamp TE: Ophthalmological significance of HLA associated uveitis. *Eye* (1990) 4 (Pt 6): 839-44
226. Becker KG, Simon RM, et al. Clustering of non-major histocompatibility complex susceptibility candidate loci in human autoimmune diseases. *Proc National Acad Sci USA* 1998; 95:9979-9984.
227. Borruat FX, Herbort CP, Spertini F, et al: HLA typing in patients with multiple evanescent white dot syndrome (MEWDS). *Ocul Immunol Inflamm* (1998)6:39-41
228. Crawford CM, Igboeli O, "A review of the inflammatory chorioretinopathies: the white dot syndromes," *ISRN Inflammation* (2013) vol.2013, Article ID783190, 9 pages
229. Howe LJ, Woon H, Graham EM, Fitzke F, Bhandari A, Marshall J. Choroidal hypoperfusion in acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy. An indocyanine green angiography study. *Ophthalmology*. 1995;102:790–8.

230. Park D, Schatz H, McDonald HR, Johnson RN. Indocyanine green angiography of acute multifocal posterior placoid pigment epitheliopathy. *Ophthalmology*. 1995;102:1877–83.
231. Dhaliwal RS, Maguire AM, Flower RW, Arribas NP. Acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy. An indocyanine green angiographic study. *Retina*. 1993;13:317–25.
232. Uyama M, Matsunaga H, Matsubara T, Fukushima I, Takahashi K, Nishimura T. Indocyanine green angiography and pathophysiology of multifocal posterior pigment epitheliopathy. *Retina*. 1999;19:12–21.
233. Yeh S, Forooghian F, Wong WT, et al. Fundus autofluorescence imaging of the white dot syndromes. *Arch Ophthalmol*. 2010;128:46–56.
234. Samy A, Lightman S, Ismetova F, Talat L, Tomkins-Netzer O, “Role of autofluorescence in inflammatory/infective diseases of the retina and choroid” *Journal of Ophthalmology*, vol. 2014, Article ID 418193, 9 pages
235. Lee CS, Lee AY, Forooghian F, Bergstrom CS, Yan J, Yeh S. Fundus autofluorescence features in the inflammatory maculopathies. *Clin Ophthalmol*. 2014;8:2001–12
236. Lim W, Buggage RR, Nussenblatt RB, “Serpiginous choroiditis,” *Survey of Ophthalmology* (2005) vol. 50, no. 3, pp. 231–244
237. Bansal R, Gupta A, Gupta V, Dogra MR, Bambery P, Arora SK, “Role of anti-tubercular therapy in uveitis with latent/manifest tuberculosis,” *American Journal of Ophthalmology* (2008) vol. 146, no. 5, pp. 772.e2–779.e2
238. Vasconcelos-Santos DV, Rao PK, Davies JB, Sohn EH, Rao NA, “Clinical features of tuberculous serpiginous-like choroiditis in contrast to classic serpiginous choroiditis,” *Archives of Ophthalmology* (2010) vol. 128, no. 7, pp. 853–858
239. Mackensen F, Becker MD, Wiehler U et al.: “QuantiFERON TB-Gold—a new test strengthening long-suspected tuberculous involvement in serpiginous-like choroiditis,” *American Journal of Ophthalmology* (2008) vol. 146, no. 5, 761–766
240. Gupta V, Bansal R, Gupta A, “Continuous progression of tubercular serpiginous-like choroiditis after initiating antituberculosis treatment,” *American Journal of Ophthalmology* (2011) vol. 152, no. 5, pp. 857.e2–863.e2
241. Bansal R, Kulkarni P, Gupta et al.: “High-resolution spectral domain optical coherence tomography and fundus autofluorescence correlation in tubercular

- serpiginous-like choroiditis,” *Journal of Ophthalmic Inflammation and Infection* (2011) vol. 1, no. 4, 157–163
242. Arantes TEF, Matos K, Garcia CR et al.: “Fundus autofluorescence and spectral domain optical coherence tomography in recurrent serpiginous choroiditis: case report,” *Ocular Immunology and Inflammation* (2011) vol. 19, no. 1, 39–41
 243. Carreno E, Portero A, Herreras JM, Lopez MI: “Assesment of fundus autofluorescence in serpiginous and serpiginous-like choroidopathy,” *Eye* (2012) vol. 26, no. 9, pp. 1232–1236
 244. Gupta A, Bansal R, Gupta V and Sharma A. Fundus autofluorescence in serpiginous-like choroiditis. *Retina* (2012) 32:814-25.
 245. Matsumoto Y, Haen SP, Spaide RF: “The white dot syndromes,” *Comprehensive Ophthalmology Update* (2007) vol. 8, no. 4, pp. 179–204
 246. Shakoor A, Vitale AT: “Imaging in the diagnosis and management of multifocal choroiditis and punctate inner choroidopathy,” *International Ophthalmology Clinics* (2012) vol. 52, no. 4, pp. 243–256
 247. Rao NA, Irvine ARJr.: “Mechanisms of inflammatory response in sympathetic ophthalmia and VKH syndrome,” *Eye* (1997) vol. 11, no. 2, pp. 213–216
 248. Koizumi H, Maruyama K, Kinoshita S, “Blue light and near-infrared fundus autofluorescence in acute Vogt-Koyanagi-Harada disease,” *British Journal of Ophthalmology* (2010) vol. 94,no. 11, pp. 1499–1505
 249. Inomata H, Sakamoto T: “Immunohistochemical studies of Vogt-Koyanagi-Harada disease with sunset sky fundus,” *Current Eye Research* (1990) vol. 9, pp. 35–40
 250. Vasconcelos-Santos D.V., Sohn E.H., Sadda S., Rao N.A. Retinal pigment epithelial changes in chronic Vogt–Koyanagi–Harada disease: fundus autofluorescence and spectral domain-optical coherence tomography findings. *Retina*. 2010;30:33–41.
 251. Yamaguchi Y, Otani T, Kishi S. Tomographic features of serous retinal detachment with multilobular dye pooling in acute Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Am J Ophthalmol* (2007)144(2):260-5
 252. Spaide RF, Klzncnik JM Jr. Fundus autofluorescence and central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology* (2005) 112:825-833
 253. Spaide RF, Noble K, Morgan A, Freund KB. Vitelliform macular dystrophy. *Ophthalmology* (2006) 113:1392-1400