



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**  
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**  
**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**  
**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ**  
**ΣΠΟΥΔΩΝ**  
**ΠΡΩΤΟΒΑΘΜΙΑ ΦΡΟΝΤΙΔΑ**  
**ΥΓΕΙΑΣ**



## **ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

# **ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΤΟΥ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥ ΟΙΔΗΜΑΤΟΣ ΤΗΣ ΩΧΡΑΣ ΚΗΛΙΔΑΣ (ΔΟΩ) ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΝΕΑΣ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΑΝΑΙΜΑΚΤΗΣ ΑΓΓΕΙΟΓΡΑΦΙΑΣ (OCT-A)**

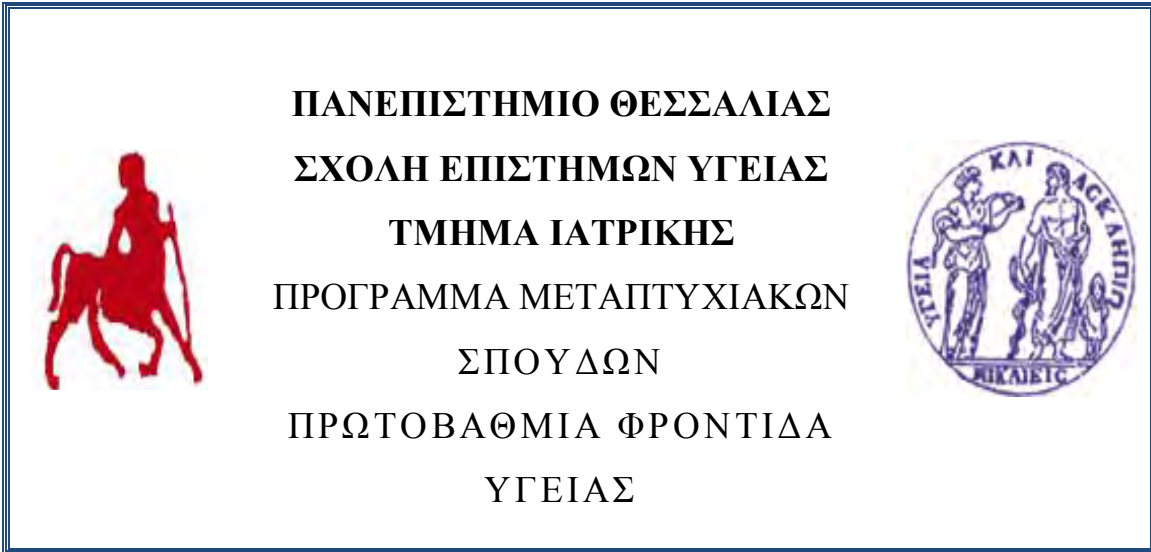
**ΑΝΑΓΝΩΣΤΟΠΟΥΛΟΥ ΣΟΦΙΑ**

**ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΗ ΟΦΘΑΛΜΙΑΤΡΟΣ**

### **ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

**ΑΝΔΡΟΥΔΗ ΣΟΦΙΑ**, Επίκουρος Καθηγήτρια Οφθαλμολογίας ... Επιβλέπουσα Καθηγήτρια  
**ΚΑΠΠΑΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ**, Καθηγητής Ιατρικής Φυσικής... Μέλος Τριμελούς Επιτροπής  
**ΔΑΡΔΙΩΤΗΣ ΕΥΘΥΜΙΟΣ**, Επίκουρος Καθηγητής Νευρολογίας... Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

**Λάρισα, 2018**



**MORPHOLOGICAL IMAGING OF DIABETIC MACULAR  
EDEMA (DME) WITH THE USE OF NEW TECHNOLOGY OCT-  
ANGIOGRAPHY (OCT-A)**

## ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	5
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	6
ABSTRACT.....	7
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	8
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
1.ΟΡΙΣΜΟΣ-ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΔΟΩ.....	9
2.ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΔΟΩ.....	11
3.ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΔΟΩ.....	14
4.ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΔΟΩ.....	18
5.ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΔΟΩ.....	19
6.OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY (OCTA).....	23
6.1.Ιστορική αναδρομή.....	23
6.2.Τι είναι η OCT Angiography.....	25
6.3.Απεικονιστικές δυνατότητες –ποσοτικοποιήσεις.....	26
6.4.Κλινικές εφαρμογές της OCTA.....	29
7.ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΤΗΣ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗΣ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΠΑΘΕΙΑΣ ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ OCTA.....	31
7.1.Απεικόνιση των χαρακτηριστικών της ΔΑ με τη χρήση της OCTA.....	31
7.2.Απεικόνιση της τριχοειδικής ισχαιμίας της ωχρικής ζώνης με τη χρήση της OCTA.....	32

## 8. ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΤΟΥ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥ ΟΙΔΗΜΑΤΟΣ ΩΧΡΑΣ ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ ΟΣΤΑ...34

### ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΣΚΟΠΟΣ.....	37
ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ .....	37
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	41
ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	49
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	54
ΒΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ.....	55
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ.....	65
Παράρτημα 1.....	65
Παράρτημα 2.....	66
Παράρτημα 3.....	66
Παράρτημα 4.....	67
Παράρτημα 5.....	68
Παράρτημα 6.....	69

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω την κα Ανδρούδη, επιβλέπουσα καθηγήτρια της εργασίας μου, για τη στήριξη και την καθοδήγηση που μου προσέφερε καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης και συγγραφής.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω την κα Δαστιρίδου Άννα, τον κο Ντόκο Αθανάσιο, τον κο Ντάφο Αντώνιο, ειδικούς οφθαλμιάτρους, και την Οφθαλμολογική Κλινική του Π.Γ.Ν. Λάρισας και του Γ.Ν. Λάρισας για την υποστήριξή τους κατά τη διάρκεια της εκπόνησης της εργασίας.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Σκοπός:** σκοπός της μελέτης αυτής είναι να ερευνηθούν οι νέες δυνατότητες απεικόνισης του διαβητικού οίδηματος της ωχράς κηλίδας με τη χρήση της νέας τεχνολογίας αναίμακτης αγγειογραφίας (optical coherence tomography angiography-OCTA). Πιο συγκεκριμένα, θα μελετηθεί η αλλαγή της μορφολογίας της ωχρικής ανάγγειας ζώνης (Foveal Avascular Zone-FAZ) σε ασθενείς με διαβητικό οίδημα ωχράς κηλίδας μετά από ενδοϋαλοειδική έγχυση αντιαγγειογενετικής θεραπείας (anti-vascular endothelial growth factor treatment, anti-VEGF treatment).

**Μέθοδος:** σε αυτή την προοπτική μελέτη συμμετείχαν συνολικά 18 οφθαλμοί με διαγνωσθέν διαβητικό οίδημα ωχράς κηλίδας (ΔΟΩ) από 14 ασθενείς που επισκέφτηκαν τα τακτικά και απογευματινά ιατρεία της Οφθαλμολογικής Κλινικής του Π.Γ.Ν.Λάρισας τη χρονική περίοδο Ιούνιος 2016-Μάιος 2017. Λήφθηκαν απεικονίσεις με τη χρήση της αγγειογραφίας OCTA στην περιοχή της ωχράς και στα δυο αγγειακά πλέγματα του αμφιβληστροειδή πριν και μετά από τρεις διαδοχικές εγχύσεις anti-VEGF θεραπευτικού παράγοντα. Μελετήθηκε η αλλαγή στη μορφολογία της FAZ και η σχέση αυτής με την απάντηση στη θεραπεία.

**Αποτελέσματα:** το 64.3% των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη ήταν άνδρες και 35.7% γυναίκες με μέσο όρο ηλικίας τα 65.7 έτη. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στο μέγεθος της FAZ πριν και μετά τη θεραπευτική παρέμβαση και στα δυο τριχοειδικά πλέγματα του αμφιβληστροειδή ( $p=0.396$  για το επιπολής και  $p=0.094$  για το εν τω βάθει τριχοειδικό δίκτυο αντίστοιχα). Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στο μέγεθος της FAZ μεταξύ οφθαλμών με καλή ανταπόκριση στη θεραπεία και οφθαλμών με φτωχή ανταπόκριση σε αυτή. Το μέγεθος της FAZ παρέμεινε μεγαλύτερο στο εν τω βάθει τριχοειδικό δίκτυο σε σχέση με το επιπολής πριν και μετά τη θεραπεία.

**Συμπεράσματα:** Το μέγεθος της FAZ παρέμεινε το ίδιο μετά τη χορήγηση τριών εγχύσεων ενδοϋαλοειδικής anti-VEGF θεραπείας.

## ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ:

διαβητικό οίδημα ωχράς, διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, απεικόνιση, οπτική τομογραφία συνοχής, αναίμακτη αγγειογραφία

## **ABSTRACT**

**Aim:** the aim of this study is to evaluate further the potentials of imaging the diabetic macular edema (DME) by using the new non-invasive imaging technology of optical coherence technology angiography (OCTA). Specifically, it will be evaluated if there will be changes in the morphology of the foveal avascular zone (FAZ) in DME patients after the intravitreal therapy injection of an anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF).

**Methods:** 18 eyes of 14 patients with DME took part in this prospective study. All the patients visited the Ophthalmology Department of the General University Hospital of Larisa during the period June 2016-May 2017. OCTA images of the two retinal capillary plexuses in the area of the fovea before and after three consecutive anti-VEGF intravitreal injections were taken. The morphological changes of the FAZ and the correlation between these changes and the treatment response to the anti-VEGF injections were evaluated.

**Results:** 64.3% of the patients who participated in this study were males and 35.7% were females. The mean age of the patients was 65.7 years old. There were no statistical significant changes in the size of FAZ in both retinal capillary plexuses (superficial and deep) before and after the anti-VEGF treatment ( $p=0.396$  and  $p=0.094$  respectively). There was also no statistical significant change in FAZ size between the two groups of good responders and poor responders to the anti-VEGF treatment. FAZ size remained larger in the deep capillary plexus than in the superficial capillary plexus before and after the intravitreal therapy.

**Conclusions:** FAZ size remained unchanged before and after three consecutive intravitreal anti-VEGF injections.

### **KEY-WORDS:**

diabetic macular edema, diabetic retinopathy, OCTA, DME, imaging

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) θεωρείται μια παγκόσμια πανδημία. Το 2014 υπολογίστηκε ότι περίπου 422 εκατομμύρια άνθρωποι έπασχαν από ΣΔ [1]. Ο αριθμός των ατόμων που προσβάλλονται από τη νόσο αυξάνεται λόγω της αύξησης της παχυσαρκίας και του αυξημένου προσδόκιμου ζωής. Οι επιπλοκές του ΣΔ περιλαμβάνουν τη μακροαγγειοπάθεια (που θεωρείται υπεύθυνη για το έμφραγμα μυοκαρδίου και τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια) και τη μικροαγγειοπάθεια (η οποία προκαλεί διαβητική νεφροπάθεια, νευροπάθεια και αμφιβληστροειδοπάθεια).

Η Διαβητική Αμφιβληστροειδοπάθεια (ΔΑ) είναι η κύρια αιτία τύφλωσης στον ενεργό πληθυσμό των ενηλίκων παγκοσμίως [2]. Το Διαβητικό Οίδημα της Ωχράς κηλίδας (ΔΟΩ) είναι η κύρια αιτία απώλειας όρασης σε διαβητικούς ασθενείς και υπολογίζεται ότι επηρεάζει περίπου 21 εκατομμύρια άτομα από τα 93 εκατομμύρια ασθενών με ΔΑ παγκοσμίως [3].

Το ΔΟΩ οφείλεται στη διάσπαση του έσω και έξω αιματο-αμφιβληστροειδικού φραγμού (ΑΑΦ), που με τη σειρά του οφείλεται σε μια σειρά μεταβολικών αλλαγών που προκαλούνται λόγω της υπεργλυκαιμίας [4]. Η διάσπαση του ΑΑΦ οδηγεί σε αυξημένη διαβατότητα των αγγείων, οπότε το οίδημα στην ωχρά κηλίδα εμφανίζεται ως συσσώρευση υγρού στην έσω και έξω δικτυωτή στιβάδα του αμφιβληστροειδή, καθώς επίσης και στον ενδοαμφιβληστροειδικό χώρο [5].

Η διάγνωση τίθεται με τη βιομικροσκόπηση, ενώ κλασσικές μέθοδοι απεικόνισης του ΔΟΩ θεωρούνται η έγχρωμη φωτογραφία βυθού, η φλουοροαγγειογραφία (ΦΑ) και η οπτική τομογραφία συνοχής (OCT) [6]. Ωστόσο, με τις μεθόδους αυτές δεν είναι δυνατή η λεπτομερής απεικόνιση της μικροκυκλοφορίας στην περιοχή της ωχράς καθώς και ο συνδυασμός απεικόνισης των δομικών και τριχοειδικών αλλαγών που συμβαίνουν στον αμφιβληστροειδή λόγω της παρουσίας οιδήματος. Η αγγειογραφία με οπτική τομογραφία συνοχής (optical coherence tomography angiography, OCTA) είναι μια νέα μέθοδος λεπτομερούς απεικόνισης του αγγειακού δικτύου του αμφιβληστροειδή και της ωχρικής ανάγγειας ζώνης (foveal avascular zone, FAZ). Δίνεται η δυνατότητα τρισδιάστατης και τμηματικής απεικόνισης των αγγειακών δομών του αμφιβληστροειδή και είναι δυνατός ο συνδυασμός παροχής δομικών και λειτουργικών πληροφοριών (έλεγχος ταυτόχρονα κλασσικών λήψεων OCT λήψεων και αγγειογραφίας) [7,8].

Η απεικόνιση της αμφιβληστροειδικής και χοριοειδικής κυκλοφορίας με τη χρήση της OCTA έχει εξελιχθεί τα τελευταία 10 χρόνια. Η απεικόνιση των αλλοιώσεων της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας έχει μελετηθεί εκτενώς. Λιγότερες αναλογικά μελέτες αντιστοιχούν στην παρατήρηση και καταγραφή των αλλαγών που προκύπτουν στον αμφιβληστροειδή λόγω της ύπαρξης του ΔΟΩ. Σκοπός της διπλωματικής



εργασίας είναι να μελετηθούν οι νέες δυνατότητες απεικόνισης του διαβητικού οιδήματος της ωχράς κηλίδας με τη χρήση της OCTA.

## **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

### **1.ΟΡΙΣΜΟΣ-ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΔΟΩ**

Το οίδημα της ωχράς κηλίδας στους ασθενείς με διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια αποτελεί την κύρια αιτία μείωσης της οπτικής οξύτητας, τόσο στην παραγωγική όσο και στη μη παραγωγική ΔΑ. Η παραμονή του για μεγάλο χρονικό διάστημα προκαλεί μόνιμες εκφυλιστικές αλλοιώσεις στην ανάγγεια ωχρική ζώνη (foveal avascular zone, FAZ) του κεντρικού βοθρίου με σοβαρές επιπτώσεις στην όραση.

Το ΔΟΩ είναι αποτέλεσμα αλλαγών της μικροκυκλοφορίας του αμφιβληστροειδή και των αιματοαμφιβληστροειδικών φραγμών και οφείλεται στη διαρροή συστατικών του πλάσματος στον περιβάλλοντα χώρο. Συγκεκριμένα, ως οίδημα ωχράς κηλίδας χαρακτηρίζεται η πάχυνση του νευροεπιθηλίου του αμφιβληστροειδή που εντοπίζεται σε απόσταση μιας θηλαίας διαμέτρου από το κέντρο της ανάγγειας ζώνης του κεντρικού βοθρίου και αναγνωρίζεται είτε κατά τη βιομικροσκοπηση είτε κατά τη στερεοσκοπική φωτογράφιση βυθού [9]. Ο όρος "Κλινικά Σημαντικό Οίδημα Ωχράς" (ΚΣΟΩ) (clinically significant macular edema, CMSE) προτάθηκε από την ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study). Σύμφωνα με αυτόν τον ορισμό, το ΚΣΟΩ ορίζεται κατά τη βιομικροσκοπηση στη σχισμοειδή λυχνία ως :

- η πάχυνση του αμφιβληστροειδή στο κέντρο της ωχράς ή σε ακτίνα 500μm απόσταση από αυτό ή
- η παρουσία ξηρών εξιδρωμάτων στο κέντρο της ωχράς ή σε ακτίνα 500μm απόσταση από αυτό και που σχετίζονται με αύξηση του πάχους στην αντίστοιχη περιοχή του αμφιβληστροειδή ή
- μια ζώνη αυξημένου πάχους αμφιβληστροειδή μεγέθους μεγαλύτερου ή ίσου μιας θηλαίας διαμέτρου, της οποίας οποιοδήποτε τμήμα βρίσκεται σε περιοχή εντός μιας θηλαίας διαμέτρου από το κέντρο της ωχράς [10].



Εικόνα 1. Κλινικά Σημαντικό Οίδημα Ωχράς

A. πάχυνση αμφ/δή στο ή εντός 500μm από το κέντρο της ωχράς. B. Σκληρά εξιδρώματα στο ή εντός 500μm από το κέντρο της ωχράς (εάν συνοδεύεται από πάχυνση του υποκείμενου αμφ/δή). Γ. πάχυνση αμφ/δή μεγέθους μεγαλύτερου ή ίσου μιας θηλαίας διαμέτρου εάν βρίσκεται εντός περιοχής μιας θηλαίας διαμέτρου από το κέντρο της ωχράς, αναδιατύπωση από :Photocoagulation for Diabetic Macular Edema. Archives of Ophthalmology. 1985;103(12):1796.

Η κατάταξη έγινε με βάση την έγχρωμη φωτογραφία βυθού από ειδικούς αναλυτές και δε χρησιμοποιήθηκε ο διαχωρισμός διάχυτο ή εστιακό οίδημα της ωχράς. Μια άλλη κατάταξη έγινε με βάση τα ευρήματα της επιδημιολογικής μελέτης του Wisconsin για τη Διαβητική Αμφιβληστροειδοπάθεια (WESDR) και αποτελεί τη διεθνή κλίμακα κλινικής σοβαρότητας της ΔΑ. Σύμφωνα με αυτή την κατάταξη το οίδημα ωχράς καθορίζεται από την ύπαρξη ή όχι αύξησης πάχους αμφιβληστροειδή ή λιπιδικών εξιδρωμάτων στην περιοχή της ωχράς. Επομένως, το ΔΟΩ είναι παρόν εάν κάποια εμφανής πάχυνση αμφιβληστροειδή ή ξηρά εξιδρώματα βρίσκονται στον οπίσθιο πόλο. Εφόσον το ΔΟΩ θεωρείται παρόν, τότε υπάρχει μια δεύτερη κατάταξη σε ήπιο, μέτριο ή σοβαρό οίδημα ωχράς ανάλογα με την εντόπιση του αυξημένου πάχους του αμφιβληστροειδή ή των εξιδρωμάτων σε σχέση με το κέντρο της ωχράς [11]. Οι όροι εστιακό και διάχυτο που χαρακτηρίζουν διαφορετικούς τύπους ΔΟΩ δεν έχουν προσδιορισθεί σαφώς στη βιβλιογραφία αν και χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη. (πίνακας 1, βλ. παράρτημα)

Στο εστιακό ΔΟΩ παρατηρούνται εντοπισμένες περιοχές πάχυνσης του αμφιβληστροειδή που οφείλονται κυρίως σε εστιακή διαρροή μεμονωμένων μικροαγγειοσυστημάτων (ΜΑ), ομάδων μικροαγγειοσυστημάτων ή και μεμονωμένων ενδοαμφιβληστροειδικών αγγειακών ανωμαλιών (intraretinal microvascular abnormalities, IRMA). Αρκετά συχνά οι ομάδες των μικροαγγειοσυστημάτων περιβάλλονται από δακτυλίους σκληρών εξιδρωμάτων τα οποία συνίστανται από λιποπρωτεϊνικές εναποθέσεις στις εξωτερικές στιβάδες του αμφιβληστροειδή.

Στο διάχυτο ΔΟΩ διαπιστώνεται διάχυτη αμφιβληστροειδική πάχυνση που οφείλεται σε γενικευμένη διαρροή που προέρχεται σχεδόν από όλο το περιβοθρικό τριχοειδικό δίκτυο, χωρίς διακριτές εστίες μικροανευρυσμάτων που διαρρέουν. Στο διάχυτο οίδημα μπορεί επιπλέον να παρατηρηθεί και κυστικό οίδημα της ωχράς (ΚΟΩ), το οποίο επέρχεται σαν αποτέλεσμα μιας γενικευμένης διάσπασης του αιματοαμφιβληστροειδικού φραγμού [9].

## **2.ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΔΟΩ**

Οι παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη ΔΑ και ΔΟΩ είναι ουσιαστικά οι ίδιοι και είναι οι εξής:

### **➤ Η διάρκεια νόσου Σακχαρώδη Διαβήτη**

Η διάρκεια νόσου αποτελεί μη τροποποιήσιμο παράγοντα κινδύνου εμφάνισης ΔΑ και ΔΟΩ. Σχεδόν όλοι οι ασθενείς με τύπου Ι ΣΔ θα αναπτύξουν κάποια μορφή ΔΑ όταν η διάρκεια της νόσου είναι μεγάλη [12]. Φαίνεται μάλιστα ότι η χρονική διάρκεια της νόσου είναι παράγοντας κινδύνου ανεξάρτητα από τον γλυκαιμικό έλεγχο [13]. Από μελέτη φάνηκε ότι το ποσοστό οποιασδήποτε μορφής ΔΑ αυξανόταν με τη χρονική διάρκεια της νόσου (σύγκριση διάρκειας νόσου < 10 ετών με διάρκεια  $\geq 20$  ετών ) [3]. Επίσης, συγκριτικά με ασθενείς με ΣΔ χωρίς ΔΟΩ οι ασθενείς με ΔΟΩ είχαν μεγαλύτερη χρονική διάρκεια νόσου [14]. Μελέτη σε ασθενείς με ΣΔ τύπου ΙI έδειξε ότι μετά από χρονική διάρκεια περίπου 20 ετών το 38 % των συμμετεχόντων εμφάνιζε κάποιας μορφής ΔΑ, ενώ μετά από 40 χρόνια νόσου το ποσοστό αυτό αυξανόταν περίπου στο 90%. Αντίστοιχα, μετά από χρονική διάρκεια 20 ετών το 1,6% των ασθενών εμφάνιζε ΔΟΩ, ενώ μετά από 40 χρόνια ενεργού νόσου το ποσοστό αυξανόταν περίπου στο 10% [15].

### **➤ Ο τύπος ΣΔ**

Γενικά παρατηρείται αυξημένο ποσοστό εμφάνισης ΔΑ (οποιασδήποτε μορφής συμπεριλαμβανομένου και του ΔΟΩ) σε ασθενείς με ΣΔ τύπου Ι σε σχέση με τύπου ΙΙ. Μάλιστα, ασθενείς με ΣΔ τύπου Ι με διάρκεια νόσου  $\geq 20$  έτη έχουν 5 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα για εμφάνιση ΔΟΩ σε σχέση με ασθενείς με ΣΔ τύπου ΙΙ με διάρκεια νόσου λιγότερο από 10 έτη [3].

### **➤ Η υπεργλυκαιμία**

Η υπεργλυκαιμία αποτελεί κυρίαρχο παράγοντα κινδύνου ανάπτυξης ΔΑ και ΔΟΩ. Υπάρχει ισχυρή ένδειξη ότι ο γλυκαιμικός έλεγχος με τιμές  $HbA1c < 7\%$  μειώνει τον κίνδυνο για ανάπτυξη και επιδείνωση της ΔΑ σε διαβητικούς ασθενείς [16]. Παρατηρήθηκε αύξηση του ποσοστού εμφάνισης ΔΑ και ΔΟΩ

όταν και η τιμή HbA1c αυξανόταν (σύγκριση ποσοστού όταν τιμή HbA1c>9% σε σχέση με τιμές HbA1c<=7%) [3]. Από μελέτες φαίνεται να υπάρχει συσχέτιση της αυξημένης τιμής HbA1c και του μη σωστού γλυκαιμικού ελέγχου με την εμφάνιση ΔΟΩ [3,14,15]. Ο γλυκαιμικός έλεγχος θα πρέπει ίσως να επιτυγχάνεται νωρίς κατά την πορεία της νόσου και να διατηρείται σε σωστά επίπεδα για όσο το δυνατόν περισσότερο, αφού φαίνεται ότι ο προστατευτικός του ρόλος διατηρείται ακόμα και όταν ο σωστός γλυκαιμικός έλεγχος χαθεί (μεταβολική μνήμη) [13]. Πάντως, ο γλυκαιμικός έλεγχος σε αυστηρά επίπεδα με HbA1c<6.5% δε φαίνεται να μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο για εμφάνιση ΔΑ ή για επιδείνωση σε ασθενείς με ΣΔ τύπου II [17,18].

#### ➤ **Η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ)**

Πολλές επιδημιολογικές μελέτες υποστηρίζουν πως η ΑΥ αποτελεί παράγοντα κινδύνου για τη δημιουργία ΔΑ και ΔΟΩ [13]. Φαίνεται ότι το ποσοστό εμφάνισης ΔΑ σε διαβητικούς ασθενείς αυξάνεται με την αύξηση της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) (σύγκριση όταν η ΑΠ>140/90mmHg με ΑΠ<=140/90mmHg) [3]. Σε μελέτη για τους παράγοντες κινδύνου για ΔΑ και ΔΟΩ φάνηκε ότι στην ομάδα των διαβητικών με ΔΟΩ υπήρχε το μεγαλύτερο ποσοστό ατόμων με ΑΥ παρά τη χρήση αντι-υπερτασικής αγωγής [15]. Όμως ο αυστηρός έλεγχος της ΑΠ δε φαίνεται να μειώνει τον κίνδυνο της επιδείνωσης της ΔΑ [19].

#### ➤ **Η δυσλιπιδαιμία**

Πολλές τελευταίες μελέτες ασχολούνται με το ρόλο της δυσλιπιδαιμίας ως παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση ΔΑ αλλά και την επίδραση της αντιλιπιδαιμικής αγωγής στη ΔΑ και το ΔΟΩ [13]. Μελέτη έδειξε θετική συσχέτιση μεταξύ της τιμής χοληστερίνης και της εμφάνισης ΔΟΩ [20]. Μελέτες που ερεύνησαν την επίδραση της φαινοφιμπράτης σε ασθενείς με ΣΔ έδειξαν μείωση του ποσοστού των περιστατικών με παραγωγική ΔΑ και ΔΟΩ που χρήζουν laser θεραπεία σε σχέση με placebo [21] και μέτρια μείωση του πάχους της ωχράς σε ασθενείς με ΔΟΩ [22].

#### ➤ **Η παχυσαρκία**

Οι έρευνες μέχρι στιγμής δεν έχουν δώσει σαφή απάντηση στο ερώτημα εάν η παχυσαρκία σχετίζεται με την εμφάνιση ΔΑ και ΔΟΩ. Αποτελέσματα ερευνών δείχνουν ότι ίσως η παχυσαρκία επιδρά με διαφορετικό μηχανισμό στην παθογένεια της ΔΑ σε ασθενείς με ΣΔ τύπου I και τύπου II [13]. Σε έρευνα σε ασθενείς με ΣΔ τύπου II φάνηκε να υπάρχει μεγαλύτερος κίνδυνος για ανάπτυξη

αμφιβληστροειδοπάθειας στην ομάδα των παχύσαρκων ασθενών με BMI >35, ενώ δε φαίνεται να σχετίζεται με την εμφάνιση ΔΟΩ και παραγωγικής ΔΑ [15].

#### ➤ **Το κάπνισμα**

Το κάπνισμα φαίνεται να σχετίζεται με την εμφάνιση κάποιας μορφής ΔΑ, όχι όμως για σοβαρές μορφές ΔΑ σε ασθενείς με ΣΔ τύπου II [15]. Άλλη έρευνα έδειξε ότι ασθενείς ενεργοί καπνιστές είχαν μεγαλύτερες πιθανότητες για εμφάνιση ΔΟΩ σε σχέση με ασθενείς που δεν κάπνισαν ποτέ [14].

#### ➤ **Γενετικοί παράγοντες**

Φαίνεται ότι ίσως υπάρχει κάποιο κληρονομικό υπόβαθρο για την εμφάνιση σοβαρής μορφής ΔΑ ανεξάρτητα από τους υπόλοιπους παράγοντες κινδύνου κυρίως μέσω διαφόρων γονιδιακών πλειομορφισμών [13].

#### ➤ **Η διαβητική νεφροπάθεια**

Σε μελέτη παρατηρήθηκε ότι η ύπαρξη μικρολευκωματινουρίας και ιδιαίτερα μακρολευκωματινουρίας αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης οποιασδήποτε μορφής ΔΑ, συμπεριλαμβανομένου και σοβαρής μορφής ΔΑ και ΔΟΩ [15].

#### ➤ **Το φύλο- η φυλή**

Σε επιδημιολογική μελέτη για την εμφάνιση ΔΟΩ σε ασθενείς με ΣΔ δε φάνηκε διαφορά στον επιπολασμό ΔΑ και ΔΟΩ ανάλογα με το φύλο [3,14], ενώ άλλη μελέτη έδειξε ότι το ανδρικό φύλο σχετιζόταν στατιστικά με την εμφάνιση κάποιας μορφής ΔΑ [15]. Σε έρευνα στις ΗΠΑ φάνηκε ότι οι μη Ισπανόφωνοι έγχρωμοι είχαν μεγαλύτερες πιθανότητες για εμφάνιση ΔΟΩ σε σχέση με τους μη Ισπανόφωνους λευκούς. Επίσης, φάνηκε μια μη στατιστικά σημαντική αύξηση στα ποσοστά εμφάνισης ΔΟΩ στους Ισπανόφωνους λευκούς σε σχέση με τους μη Ισπανόφωνους λευκούς [14]. Συνολικά, ο επιπολασμός του ΔΟΩ ήταν μεγαλύτερος στους μη Ισπανόφωνους έγχρωμους και σχεδόν τριπλάσιος από τον αντίστοιχο στους μη Ισπανόφωνους λευκούς [14].

#### ➤ **Η εγκυμοσύνη**

Φαίνεται να υπάρχει σχεδόν τριπλάσιος κίνδυνος για εμφάνιση ΔΑ σε έγκυες με ΣΔ τύπου I σε σχέση με τύπου II, με ταχεία όμως υποχώρηση κατά την μετά τον τοκετό περίοδο [23]. Γενικά η ΔΑ και το ΔΟΩ

μπορούν να σημειώσουν ραγδαία επιδείνωση κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης ιδιαίτερα σε γυναίκες με ΣΔ τύπου II [13].

### **3.ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΔΟΩ**

Η παθογένεση του ΔΟΩ είναι περίπλοκη και ακόμα βρίσκεται υπό μελέτη. Φαίνεται ότι η αγγειογένεση και άλλες φλεγμονώδεις διεργασίες συμμετέχουν στην παθογένεσή του.

Το ΔΟΩ είναι μια πάθηση που αφορά την ωχρική ζώνη του αμφιβληστροειδή. Η λειτουργία του αιματοαμφιβληστροειδικού φραγμού (ΑΑΦ) παίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνισή του. Το μελάγχρουν επιθήλιο είναι ο εξωτερικός χιτώνας του αμφιβληστροειδή που δρα ως έξω αιματο-αμφιβληστροειδικός φραγμός. Μια από τις λειτουργίες του, που παίζει ρόλο στην εμφάνιση του ΔΟΩ, είναι η ρύθμιση της ανταλλαγής ουσιών μεταξύ του αμφιβληστροειδή και των χοριοτριχοειδών. Ο έσω αιματο-αμφιβληστροειδικός φραγμός αποτελείται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα των δυο τριχοειδικών δικτύων του αμφιβληστροειδή τα οποία είναι στενά συνδεδεμένα μεταξύ τους και τον προστατεύουν από την είσοδο δυνητικά βλαβερών ουσιών. Ο έσω ΑΑΦ περιλαμβάνει επίσης κύτταρα που βοηθούν στη δημιουργία του φραγμού, όπως τα περικύτταρα, τα αστροκύτταρα, τα κύτταρα Müller και κύτταρα μικρογλοίας, καθώς επίσης και τη βασική μεμβράνη (BM) που περιβάλλει τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα περικύτταρα.

Η υπεργλυκαιμία φαίνεται να είναι ο σημαντικότερος παράγοντας που επηρεάζει διαφορετικά μεταβολικά μονοπάτια και οδηγεί στην εμφάνιση ΔΑ και ΔΟΩ δημιουργώντας βλάβες στον αιματο-αμφιβληστροειδικό φραγμό.

Ο ακριβής, όμως, μηχανισμός της παθογένεσης του ΔΟΩ δεν είναι απολύτως γνωστός, καθώς η υπεργλυκαιμία δεν εξηγεί πλήρως το ευρύ φάσμα των αλλαγών που συμβαίνουν στην πορεία της ΔΑ.

#### **➤ Επιδράσεις της υπεργλυκαιμίας**

- Η υπεργλυκαιμία οδηγεί στην ενζυματική γλυκοζυλίωση πρωτεϊνών και στην παραγωγή τελικών προϊόντων γλυκοζυλίωσης, τα λεγόμενα AGEs (advanced glycation end-products). Τα AGEs, μεταξύ άλλων, διεγείρουν τους αντίστοιχους υποδοχείς (RAGE) στη μεμβράνη των ενδοθηλιακών κυττάρων και ενεργοποιούν μεταβολικά μονοπάτια τα οποία προάγουν την έκφραση φλεγμονωδών παραγόντων, όπως ο ICAM-1 (inflammatory intercellular adhesion molecule-1) και ο VEGF (vascular endothelial growth

factor), οδηγώντας σε οξειδωτικό στρες, απόπτωση των περικυττάρων, αυξημένη προσκόλληση λευκοκυττάρων, υποξία και αυξημένη διαπερατότητα των αγγείων. Το σύμπλεγμα AGE-RAGE προάγει την έναρξη προφλεγμονωδών αντιδράσεων που γενικά οδηγούν σε καταστροφή κυττάρων και οξειδωτικό στρες.

- Η αυξημένη τιμή της γλυκόζης στο αίμα ενεργοποιεί το μονοπάτι της παραγωγής πολυόλης, το οποίο σχετίζεται με την εκφύλιση νευρώνων. Μέσω της αναγωγής της αλδολάσης η γλυκόζη μετατρέπεται σε σορβιτόλη, η οποία παραμένει στον ενδοκυττάριο χώρο και οδηγεί στην καταστροφή του κυττάρου. Επίσης, ενεργοποιείται η απορρύθμιση της γλουταθειόνης (αντιοξειδωτική ουσία), οδηγώντας σε οξειδωτικό στρες και απόπτωση των κυττάρων.

- Η υπεργλυκαιμία ενεργοποιεί την πρωτεϊνική κινάση C (PKC) η οποία συμβάλλει στη διάσπαση του έσω ΑΑΦ καθώς εμπλέκεται σε πολλές λειτουργίες όπως στην ενεργοποίηση ανοσολογικών μηχανισμών και στην κυτταρική ανάπτυξη. Με τη δράση της PKC ξεκινά φλεγμονώδη απάντηση με τελικό αποτέλεσμα την έκφραση παραγόντων όπως ο VEGF, προάγοντας την αγγειογένεση.

- Τέλος, η υπεργλυκαιμία οδηγεί σε οξειδωτικό στρες μέσω της συσσώρευσης ελευθέρων ριζών ROS (reactive oxidative species), με συνέπεια ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις, όπως η πάχυνση της ΒΜ και η απώλεια των ενδοθηλιακών κυττάρων και περικυττάρων. Στην αύξηση των ROS συμβάλλουν επίσης τα AGEs, η μείωση της γλουταθειόνης ενώ οι ελεύθερες ρίζες προάγουν την ενεργοποίηση της PKC. Παρατηρείται, δηλαδή, μια αλληλεπίδραση όλων των ανωτέρω μηχανισμών στην παθογένεια της ΔΑ.

#### ➤ **Επιδράσεις του γλουταμικού οξέος**

Το γλουταμικό οξύ είναι ένας από τους κυριότερους νευροδιαβιβαστές του Νευρικού Συστήματος. Αυξημένα ποσοστά γλουταμικού στον εξωκυττάριο χώρο φαίνεται να σχετίζονται με μηχανισμούς απόπτωσης κυττάρων. Τα κύτταρα Müller είναι υπεύθυνα για τη ρύθμιση των επιπέδων του γλουταμικού στον ενδοκυττάριο και εξωκυττάριο χώρο. Στο ΣΔ παρατηρείται απορρύθμιση αυτού του μηχανισμού ελέγχου της ποσότητας του γλουταμικού με αποτέλεσμα την αυξημένη παραμονή του στον εξωκυττάριο χώρο του αμφιβληστροειδή και την τοξικότητα των κυττάρων.

#### ➤ **Επιδράσεις των προστατευτικών μεταβολιτών**

Στον αμφιβληστροειδή παράγονται νευροτροφικοί παράγοντες που είναι σημαντικοί για την ομοιόσταση και την καταστολή του οξειδωτικού στρες. Αυτού του είδους παράγοντας είναι ο BDNF (brain-derived neurotrophic factor) που προστατεύει τον αμφιβληστροειδή και το οπτικό νεύρο από ισχαιμία. Ο BDNF

φαίνεται να ρυθμίζει την αντίδραση των κυττάρων Müller στην εξωκυττάρια αύξηση του γλουταμικού διεγείροντας παράλληλα και τη σύνθεση του PEDF (pigment epithelium derived factor) κάτι που συνεπάγεται προστασία των κυττάρων από την υπερβολική ποσότητα γλουταμικού.

Στο ΣΔ παρατηρείται μια ανισορροπία στη σχέση μεταξύ νευροπροστατευτικών, αγγειοκατασταλτικών και αγγειογενετικών παραγόντων με υπερίσχυση των τελευταίων. Παρατηρείται δηλαδή μείωση των BDNF και PEDF και παράλληλα αύξηση του VEGF, ο οποίος οδηγεί στην προστασία των γαγγλιακών κυττάρων από την ισχαιμία, αλλά ταυτόχρονα οδηγεί στην παραγωγή του ΔΟΩ διασπώντας τον έσω ΑΑΦ.

Ο πιο σημαντικός αγγειογενετικός παράγοντας στον αμφιβληστροειδή θεωρείται ο VEGF. Ακόμη, σημειώνεται αύξηση και άλλων αγγειογενετικών παραγόντων όπως του PDGF (platelet-derived growth factor) και Ang-2 (angiopoietin-2). Αυξημένα επίπεδα VEGF οδηγούν σε αύξηση της έκφρασης του ICAM-1, ενώ μειωμένα επίπεδα του PEDF δεν είναι ικανά να αναστείλουν την αγγειογένεση. Η δυσανάλογη σχέση μεταξύ των δύο οδηγεί σε διαταραχή της λειτουργίας του έσω ΑΑΦ και της διαβατότητας των αγγείων.

#### ➤ **Ρόλος των κυττάρων Müller και της μικρογλοίας**

Τα κύτταρα Müller είναι ίσως τα σημαντικότερα κύτταρα γλοίας του αμφιβληστροειδή. Οι πυρήνες τους βρίσκονται στην έσω κοκκώδη στιβάδα, ενώ οι νευράξονες και οι δενδρίτες αυτών συνδέονται με τους πυρήνες άλλων κυττάρων του αμφιβληστροειδή. Τα κύτταρα αυτά επιτρέπουν την επικοινωνία μεταξύ των αμφιβληστροειδικών κυττάρων και άλλων δομών, όπως τα αγγεία του αμφιβληστροειδή, τον υποαμφιβληστροειδικό και υαλοειδικό χώρο. Είναι υπεύθυνα για τη ροή του εξωκυττάριου υγρού στα αγγεία, για τη διατήρηση του pH του αμφιβληστροειδή μέσω της ομοιόστασης του υδατοειδούς υγρού, για το μεταβολισμό της γλυκόζης στους νευρώνες και την παραγωγή του γλουταμικού.

Στο ΣΔ παρατηρείται διαταραχή στο μεταβολισμό των κυττάρων Müller με αποτέλεσμα να διαταράσσεται η ομοιόσταση των υγρών με αύξησή τους στον ενδοκυττάριο χώρο και δυσκολία στην παροχέτευσή τους στα αγγεία. Έτσι, αρχικά παρατηρείται οίδημα των κυττάρων με επακόλουθη ρήξη αυτών και αύξηση του υγρού στον εξωκυττάριο χώρο.

Επίσης, διάφοροι παράγοντες προκαλούν την φλεγμονώδη απάντηση στον αμφιβληστροειδή (αύξηση γλυκόζης, αύξηση γλουταμικού, οξειδωτικό στρες) ενεργοποιώντας την άμυνα του αμφιβληστροειδή και κυρίως τα κύτταρα της μικρογλοίας.



Τα κύτταρα μικρογλοίας αυξάνουν την αμυντική τους ικανότητα σε κατάσταση χρόνιου στρες, όπως στο ΣΔ, προκαλώντας αλλαγές στα κύτταρα του αμφιβληστροειδή. Τέτοιες αλλαγές είναι η σύνθεση και η μετακίνηση κυτοκινών, πρωτεασών και ROS στον εξωκυττάριο χώρο προκαλώντας κυτταρικό θάνατο. Αυξάνεται, επίσης, ο αριθμός τους γύρω από τα αγγεία προάγοντας την έκφραση του CCL-2 (chemokine C-C ligand-2) το οποίο συνεπάγεται τη «στρατολόγηση» των μακροφάγων του αμφιβληστροειδή.

Γενικά, φαίνεται ότι τα κύτταρα μικρογλοίας μαζί με τα κύτταρα Müller και τα αστροκύτταρα προάγουν διαδικασίες φλεγμονώδους απάντησης στον αμφιβληστροειδή. Επομένως, το ΔΟΩ και γενικά η ΔΑ θεωρούνται εκδηλώσεις παράλληλων διαδικασιών εκφύλισης νευρώνων και αγγείων.

**Οι κυριότερες δομικές και λειτουργικές διαταραχές που παρατηρούνται στο ΔΟΩ και γενικά στη ΔΑ είναι:**

- ✓ **στα ενδοθηλιακά κύτταρα:** η διάσπαση των συνδέσεων μεταξύ των κυττάρων του ενδοθηλίου και η απόπτωση των ενδοθηλιακών κυττάρων
- ✓ **στα περικύτταρα** (τροποποιημένα λεία μυϊκά κύτταρα που ρυθμίζουν την αγγειακή ροή στα τριχοειδή του αμφιβληστροειδή): η απώλεια των περικυττάρων που συνοδεύεται από εστιακό πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων και φαίνεται ότι αυτό σχετίζεται με τη δημιουργία μικροανευρυσμάτων από τα αδύναμα πλέον τοιχώματα των τριχοειδών
- ✓ **στη ΒΜ των ενδοθηλιακών κυττάρων:** η πάχυνση και η αλλαγή της δομής της ΒΜ, η οποία επιτρέπει τη διάχυση μορίων λόγω της αυξημένης διαβατότητάς της

Οι τρεις παραπάνω δομικές αλλαγές οδηγούν κυρίως στη διάσπαση του αιματοαμφιβληστροειδικού φραγμού. Επίσης, καταστάσεις οι οποίες είτε αυξάνουν τις ενδοτριχοειδικές υδροστατικές δυνάμεις (όπως η αρτηριακή υπέρταση, η νεφρική ανεπάρκεια) είτε μειώνουν την ωσμωτική πίεση (όπως η υπολευκωματιναιμία) μπορούν να προκαλέσουν βλάβες στον ήδη διαταραγμένο ΑΑΦ.

- ✓ **στην νευραγγειακή μονάδα** (κύτταρα Müller, αστροκύτταρα, γαγγλιακά κύτταρα, αμακρόνια, ενδοθηλιακά κύτταρα, περικύτταρα): οι βιοχημικές αλλαγές που επηρεάζουν δυσμενώς τη λειτουργία των νευρώνων και οδηγούν σε απώλεια των συνάψεων, απόπτωση των γαγγλιακών κυττάρων και σε αλλαγή του υποστηρικτικού ρόλου των κυττάρων Müller
- ✓ **στο μελάγχρουν επιθήλιο:** η διαταραχή του έξω ΑΑΦ με συνοδό διαφυγή ουσιών στον αμφιβληστροειδικό χώρο

Τέλος, παρατηρείται σημαντική φλεγμονώδης αντίδραση με κυριότερα χαρακτηριστικά αυτής την αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα, την ενεργοποίηση κυτοκινών και του συμπληρώματος, την ενεργοποίηση μικρογλοίας, μακροφάγων, λευκοκυττάρων και ουδετεροφίλων [24,25].

#### **4.ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΔΟΩ**

Μέχρι πρόσφατα, η εστιακή laser φωτοπηξία ήταν η κύρια θεραπεία του ΔΟΩ , η οποία μείωνε τον κίνδυνο της απώλειας όρασης κατά 50% συγκριτικά με την επιλογή της παρακολούθησης της πάθησης χωρίς θεραπευτική παρέμβαση. Τα τελευταία χρόνια έχει μελετηθεί εκτενώς ο ρόλος των VEGFs στην αγγειογένεση στον αμφιβληστροειδή και έχει αλλάξει η θεραπευτική προσέγγιση του ΔΟΩ με τη χρήση των anti-VEGF παραγόντων ως θεραπεία πρώτης γραμμής.

#### **Θεραπευτική αντιμετώπιση ΔΟΩ :**

##### **- laser φωτοπηξία**

Εστιακή: εφαρμόζεται σε μικροανευρύσματα που παρουσιάζουν διαρροή 500-3000 μm μακριά από τη foveola

Grid : εφαρμόζεται σε περιοχές της ωχράς με διάχυτο οίδημα και όχι πιο κοντά από 500μm από τη foveola και 500μm από τον οπτικό δίσκο

- **ενδοϋαλοειδική χορήγηση κορτικοστεροειδών**: η εφαρμογή της σε ψευδοφακικούς οφθαλμούς σε συνδυασμό έπειτα με laser θεραπεία έχει δείξει καλά αποτελέσματα όσον αφορά τη βελτίωση της οπτικής οξύτητας και τη μείωση του κεντρικού πάχους του αμφιβληστροειδή.

- **pars plana υαλοειδεκτομή** : εφαρμόζεται όταν το οίδημα σχετίζεται με ισχυρή έλξη από το οπίσθιο υαλοειδές.

- **ενδοϋαλοειδική χορήγηση anti-VEGF παραγόντων** : όπως προαναφέρθηκε, η ανακάλυψη ότι ο VEGF παίζει ρόλο στην εμφάνιση της διαβητικής νεοαγγείωσης και στην παθογένεση του ΔΟΩ άλλαξε τη θεραπευτική αντιμετώπισή του. Οι κύριοι φαρμακολογικοί αναστολείς της αγγειογένεσης που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του ΔΟΩ είναι οι ranibizumab και aflibercept, ενώ ο bevacizumab χρησιμοποιείται off-label [26,27].

Φαίνεται ότι οι anti-VEGFs έχουν καλύτερα αποτελέσματα όσον αφορά τη βελτίωση της οπτικής οξύτητας και το ίδιο αποδεκτές ανεπιθύμητες ενέργειες συγκριτικά με το εστιακό/grid laser ή συγκριτικά με καμία θεραπευτική παρέμβαση [28,29,30]. Λαμβάνοντας υπ' όψιν τη μέση διαφορά στην οπτική οξύτητα από την έναρξη θεραπείας μέχρι και ένα χρόνο μετά φαίνεται ότι και οι τρεις anti-VEGFs σχετίζονται κατά μέσο όρο με κλινικά σημαντική βελτίωση στην όραση συγκριτικά με την αρχική όραση, αν και το aflibercept φαίνεται ανώτερο σε αποτελεσματικότητα σε σχέση με το bevacizumab και το ranibizumab σε υποκατηγορίες ασθενών με ΔΟΩ [31,32].

## **5.ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΔΟΩ**

Ο απεικονιστικός έλεγχος των αμφιβληστροειδικών διαβρώσεων σε ασθενείς με ΣΔ είναι απαραίτητος για την ανίχνευση πρώιμων χαρακτηριστικών αλλοιώσεων, για την εξακρίβωση και καταγραφή αυτών, για την παρακολούθηση της εξέλιξής τους αλλά και για τον προγραμματισμό θεραπευτικών προσεγγίσεων. Στο ΔΟΩ είναι ιδιαίτερα σημαντική η τακτική παρακολούθηση της πάθησης αλλά και των αποτελεσμάτων των θεραπειών.

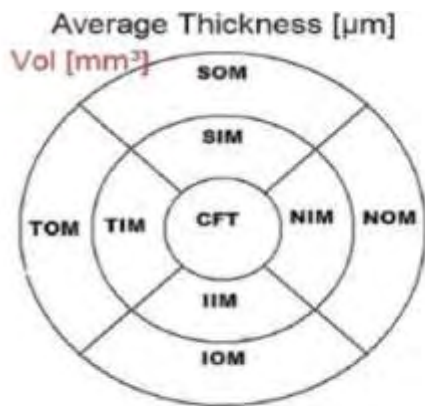
Οι κύριες μέθοδοι απεικόνισης των διαβητικών αμφιβληστροειδικών αλλοιώσεων και του ΔΟΩ είναι οι εξής :

### **➤ Η έγχρωμη φωτογραφία βυθού (Color Fundus Photography, CFP)**

Αποτελούσε για χρόνια την κύρια μέθοδο εξέτασης του οπίσθιου πόλου. Η μέθοδος χρησιμοποιήθηκε εξ αρχής για την ταξινόμηση της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας από την ETDRS.

Αρχικά, η κάμερα με χρήση μεγέθυνσης κάλυπτε ένα πεδίο απεικόνισης εύρους 30°, έπειτα υπήρχε δυνατότητα εύρους απεικόνισης του αμφιβληστροειδή 30-55° ανά εικόνα λήψης, ενώ πλέον είναι δυνατό το πεδίο κάλυψης να είναι ευρύτερο συμπεριλαμβάνοντας στην φωτογραφία την ωχρά κηλίδα, τον οπτικό δίσκο, τα αγγειακά τόξα και μια περιοχή κροταφικά της ωχράς [33].

Η ETDRS προχώρησε σε διαβάθμιση του ΔΟΩ με βάση τη CFP που αφορούσε την περιοχή, το βαθμό πάχυνσης του αμφιβληστροειδή, τη συμμετοχή ή όχι της ωχράς σε αυτή και δημιούργησε ένα grid από 3 ομόκεντρους κύκλους με κέντρο την ωχρά και χωρισμένο σε 9 υποπεδία [10].



Circle Diameters: 1, 3, 6 mm ETDRS

Εικόνα 2. Τα εννιά υποπεδία της ETDRS που χωρίζουν την ωχρά σε κεντρικό βοθρίο, έσω ωχρά και έξω ωχρά.

*CFT* =κεντρικό πάχος ωχράς, *SIM*= άνω έσω ωχρά, *NIM*= έσω ωχρά ρινικά, *IIM*=κάτω έσω ωχρά, *TIM*=έσω ωχρά κροταφικά, *SOM*= άνω έξω ωχρά, *NOM*= έξω ωχρά ρινικά, *IOM* = κάτω έξω ωχρά, *TOM*=έξω ωχρά κροταφικά, *average thickness*= μέσο πάχος, *circle diameters*= κύκλοι διαμέτρων, αναδιατύπωση από Gopalakrishnan M, Sivaprasad S, Appukuttan B, Giridhar A. Normative spectral domain optical coherence tomography data on macular and retinal nerve fiber layer thickness in Indians. *Indian Journal of Ophthalmology*. 2014;62(3):316.

Μειονέκτημα της μεθόδου θεωρείται το γεγονός ότι ο εξεταστής πρέπει να προχωρήσει σε ξεχωριστή βαθμονόμηση της έκτασης της βλάβης για κάθε υποπεριοχή και τελικά να αποφασίσει για την έκταση της βλάβης με βάση τη ταξινόμηση της συνολικής εικόνας. Σε αυτό βοηθάει το μοντάζ φωτογραφιών που μπορεί όμως να υποκρύψει παθολογικές περιοχές [33]. Παλαιότερες δυσκολίες (που ξεπεράστηκαν λόγω της ψηφιακής μορφής της φωτογραφίας) ήταν η χαμηλής ποιότητας ανάλυση της ευκρίνειας και η δυσχέρεια στην απόδοση της ισορροπίας του χρωματικού τόνου πολύ σκουρόχρωμων ή ανοιχτόχρωμων περιοχών [34].

### ➤ Η Φλουοροαγγειογραφία (ΦΑ) (fluorescein angiography, FA)

Η ΦΑ έχει παίξει σημαντικό ρόλο στην έρευνα για την εξέλιξη της ΔΑ σε ασθενείς με ΣΔ. Μια κλασσική εικόνα λήψης με ΦΑ καλύπτει ένα εύρος πεδίου 30-55°. Αρχικά, γίνεται ενδοφλέβια έγχυση της χρωστικής φλουοροσκεΐνης και έπειτα λαμβάνονται εικόνες σε διαφορετικές φάσεις της αγγειογραφίας. Έτσι, γίνεται λήψη φωτογραφιών της πρώιμης φάσης (στην οποία απεικονίζεται η περιωχρική ζώνη), της ενδιάμεσης και όψιμης φάσης. Έπειτα αποτυπώνεται η εικόνα σε μονοχρωματικό φιλμ. Η μέθοδος

χρησιμοποιείται για τη διερεύνηση πολλών παθήσεων του βυθού, εκμεταλλευόμενη κυρίως την παθολογία των αγγείων, όπως τη διακοπή της τριχοειδικής αιμάτωσης (στην πρόιμη φάση) και τις διαρροές χρωστικής από τα πάσχοντα αγγεία (στην όψιμη, κυρίως, φάση) [34].

Σύμφωνα με την ETDRS, η χρήση της ΦΑ αποτελεί επίσημη μέθοδο ταξινόμησης του ΔΟΩ [34]. Η ΦΑ αποτελεί χρήσιμο εργαλείο για τη μελέτη και παρακολούθηση των παθοφυσιολογικών αλλαγών που συμβαίνουν σε ασθενείς με ΔΟΩ όπως για την έκταση της τριχοειδικής απώλειας και τη σοβαρότητα της αγγειακής διαρροής.

Έχουν παρατηρηθεί τυπικά πρότυπα διαρροών χρωστικής από τα αγγεία του αμφιβληστροειδή (λόγω βλάβης του αιματο-αμφιβληστροειδικού φραγμού). Στην περίπτωση οιδήματος λόγω ΣΔ έχουν παρατηρηθεί τα εξής πρότυπα: το πεταλοειδές, το τύπου κηρύθρας και η διάχυτη μορφή διαρροής. Με την ΦΑ παίρνουμε πληροφορίες για την εντόπιση της διαρροής στην οιδηματική περιοχή της ωχράς, όχι όμως για τη σχετιζόμενη με αυτή καταστροφή των νευροαισθητηριακών δομών του αμφιβληστροειδή [34]. Άλλη μία κατηγοριοποίηση των προτύπων διαρροής χρωστικής στο ΔΟΩ είναι το εστιακό, το διάχυτο και το κυστικό οίδημα [35].

Παρ' όλο που η ΦΑ αποτελεί μέθοδο απεικόνισης του ΔΟΩ δε χρησιμοποιείται στη καθημερινή πρακτική σήμερα λόγω της εξέλιξης της OCT καθώς και των πιθανών παρενεργειών της μεθόδου.

### ➤ **Η Οπτική τομογραφία συνοχής (optical coherence tomography, OCT)**

Η OCT είναι μια μη επεμβατική μέθοδος απεικόνισης του αμφιβληστροειδή που χρησιμοποιεί το φαινόμενο της ανάκλασης του φωτός για την οπτικοποίηση τομών σάρωσης του αμφιβληστροειδικού ιστού [34]. Η μέθοδος βασίζεται στην ανάλυση και μέτρηση του χρόνου καθυστέρησης της επανασκέδασης ή αντανάκλασης της προσπίπτουσας ακτινοβολίας που εκπέμπεται από τον αμφιβληστροειδή. Έτσι, αναγνωρίζονται τα διαφορετικά στρώματα του αμφιβληστροειδή, δίνοντας τη δυνατότητα μελέτης των μορφολογικών χαρακτηριστικών σε λεπτομέρεια παρόμοια με την in vivo ιστολογική εξέταση [36].

Η Time-Domain OCT (TD-OCT) αποτελεί την παλαιότερη τεχνολογία της OCT. Η Spectral-Domain OCT (SD-OCT) αποτελεί την μετέπειτα σε εξέλιξη τεχνολογία της OCT με δυνατότητα scanning αυξημένης πυκνότητας. Το κάθε λογισμικό αναγνωρίζει τα εσωτερικά και εξωτερικά στρώματα του αμφιβληστροειδή και την απόσταση μεταξύ τους και δίνει πληροφορίες για το πάχος του. Μετρήσιμοι

δείκτες που χρησιμοποιούνται για τη μελέτη του ΔΟΩ είναι το FCPT (fovea center point thickness), το CSMT (central subfield mean thickness) και το TRT (total retinal volume) [35].

Έχουν παρατηρηθεί διάφορες αλλαγές στην ωχρά κηλίδα λόγω ΣΔ με τη χρήση της OCT. Η κύρια αλλοίωση στην ωχρά λόγω ύπαρξης ΔΟΩ είναι η πάχυνση του αμφιβληστροειδή και η εξάλειψη της φυσιολογικής ωχρικής εμβάθυνσης σε ό,τι αφορά το κέντρο της ωχράς [34]. Ο υπολογισμός του μέσου πάχους του κεντρικού υποπεδίου της ωχράς (CSMT) μεγαλύτερο ή ίσο με 250μm χρησιμοποιείται για την ύπαρξη πιθανής παρουσίας ΔΟΩ και αποτελεί την πρωταρχική ποσοτικοποιημένη αλλαγή στο πάχος της ωχράς [35]. Η απώλεια της δομής των στρωμάτων του αμφιβληστροειδή στην OCT έχει φανεί ότι αντιστοιχεί σε περιοχές που έχει διακοπεί η τριχοειδική αιμάτωση και χαρακτηρίστηκε προγνωστικό σημείο σοβαρής ισχαιμίας [36]. Άλλες χαρακτηριστικές αλλαγές είναι η εμφάνιση κυστικών χώρων, ο σχηματισμός των λεγόμενων υποαμφιβληστροειδικών “retinal rockets”, η νευροαισθητηριακή αποκόλληση του αμφιβληστροειδή (ορώδης αποκόλληση), οι υαλοειδοωχρικές έλξεις, ίσως και η εξαφάνιση κάποιων ζωνών του αμφιβληστροειδή αυξημένης ή χαμηλής ανακλαστικότητας [34,35].

Επίσης, έχουν γίνει αρκετές μελέτες όσον αφορά τη σύγκριση των ευρημάτων των απεικονίσεων του ΔΟΩ με τη χρήση των OCT και ΦΑ καθώς και τη συμφωνία ή μη μεταξύ τους. Μια μελέτη έδειξε ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των προτύπων των αγγειακών διαρροών της ΦΑ με τις μορφολογικές αλλαγές στην OCT. Συγκεκριμένα, το πεταλοειδές πρότυπο διαρροής του ΔΟΩ στην ΦΑ φαίνεται να συσχετιζόταν με την εμφάνιση μεγάλων κύστεων στην έξω κοκκώδη και έξω δικτυωτή στιβάδα στην OCT. Επίσης, η διαρροή τύπου κηρύθρας συσχετιζόταν με την εμφάνιση κύστεων και οιδήματος στην έξω κοκκώδη και έξω δικτυωτή, έσω κοκκώδη και έσω δικτυωτή στιβάδα. Αντίθετα, ένας διάχυτος τύπος διαρροής στην ΦΑ δε συσχετιζόταν με χαρακτηριστικές αλλαγές στην OCT [37]. Άλλη έρευνα έδειξε ότι η σοβαρότητα της εμφάνισης (το μέγεθος) των κυστικών χώρων του ΔΟΩ στην περιοχή της ωχράς στην OCT σχετίζεται με συγκεκριμένα πρότυπα διαρροής χρωστικής στην ΦΑ, όπως ότι μεγάλες κύστεις στην ωχρά κηλίδα σχετίζονται με κυστικού τύπου διαρροή. Ο αριθμός των εμφανιζόμενων κύστεων δεν παρατηρείται να σχετίζεται με τα πρότυπα διαρροών [36].

Η OCT θεωρείται χρήσιμο εργαλείο στην απεικόνιση του ΔΟΩ, διότι οπτικοποιεί αλλαγές που προκύπτουν στην ανατομία του αμφιβληστροειδή και δίνει τη δυνατότητα πρώιμης ανίχνευσης αλλοιώσεων αλλά και παρακολούθησης της ανταπόκρισης στη θεραπεία [35]. Πλεονέκτημα της μεθόδου θεωρείται η δυνατότητα ακριβών μετρήσεων (γραμμικές αποστάσεις, μετρήσεις όγκου). Διάφορες μετρήσεις, όπως ο μέσος όρος πάχους αμφιβληστροειδή σε κάθε υποπεδίο του grid της ωχράς, μπορούν να αποδοθούν σε χάρτη ή με χρωματική κλίμακα [34]. Η απεικόνιση με τη χρήση OCT θεωρείται πιο

ευαίσθητη στην παρουσία ΔΟΩ σε σχέση με τη βιομικροσκοπήση και πιο ευαίσθητη για ήπιου βαθμού ΔΟΩ σε σχέση με τη φωτογραφία βυθού [35]. Γενικά, θεωρείται ένα αξιόπιστο μέσο απεικόνισης της ωχράς εύκολο ως προς τη χρήση του. Φαίνεται όμως να υπάρχει μικρή συσχέτιση μεταξύ της οπτικής οξύτητας και των μετρήσεων του πάχους της ωχράς σε διαβητικούς ασθενείς [6]. Μειονέκτημα της μεθόδου θεωρούνται τα συχνά artifacts στην απεικόνιση που οδηγούν σε εσφαλμένους υπολογισμούς. Ένα ακόμη μειονέκτημα (για ορισμένους τύπους μηχανημάτων OCT) θεωρείται το ενδεχόμενο κατά τη λήψη της εικόνας η ωχρά να μην αντιστοιχεί στο grid, οπότε και ο χάρτης αναφοράς πάχους της ωχράς που προκύπτει να μην υποδεικνύει την αντίστοιχη περιοχή [34].

#### ➤ **Ο Αυτοφθορισμός βυθού (fundus autofluorescence, FAF)**

Αποτελεί μη επεμβατική μέθοδο διερεύνησης πολλών παθήσεων του αμφιβληστροειδή. Μέσω της χρήσης κάμερας βυθού και ειδικών φίλτρων επιτρέπεται η καταγραφή του αυτοφθορισμού χωρίς τη χρήση χρωστικής. Το σήμα προέρχεται είτε από τη λιποφουσκίνη που συσσωρεύεται στο μελάγχρουν επιθήλιο είτε από τη μελανίνη στο μελάγχρουν και τον χοριοειδή. Μελέτες έδειξαν ότι με τη χρήση του αυτοφθορισμού σε μικρά μήκη κύματος παρατηρείται αυξημένος αυτοφθορισμός σε ασθενείς με ΔΟΩ με διαφορετικά πρότυπα αυτοφθορισμού [38,39]. Άλλη έρευνα έδειξε επίσης ότι σε ασθενείς με ΔΟΩ η ύπαρξη αυξημένου αυτοφθορισμού σχετιζόταν με επιδείνωση της οπτικής οξύτητας και με αυξημένο πάχος ωχράς στην απεικόνιση με OCT [39].

#### ➤ **Η Αγγειογραφία οπτικής τομογραφίας συνοχής (optical coherence tomography angiography, OCTA)**

Αποτελεί τη νεότερη τεχνολογία απεικόνισης της παθολογίας του αμφιβληστροειδή με δυνατότητα scanning με χρήση συσκευών SD ή SS-OCT και δημιουργίας χαρτών μικροαγγειακής ροής χωρίς τη χρήση χρωστικής ουσίας. Συνδυάζει έτσι τα κύρια πλεονεκτήματα απεικόνισης της OCT και της ΦΑ.

## **6. OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY (OCTA)**

### **6.1. Ιστορική αναδρομή**

Για την απεικόνιση των αγγείων του βυθού του οφθαλμού οι κλασσικές μέθοδοι αγγειογραφίας θεωρούνται η FA για την απεικόνιση της αμφιβληστροειδικής κυκλοφορίας και η αγγειογραφία με ινδοκυανίνη (ICGA) για τη χοριοειδική κυκλοφορία. Όμως αυτές οι απεικονιστικές μέθοδοι αποδίδουν

εικόνα σε δυο διαστάσεις. Έτσι καθίσταται δυσχερής η εντόπιση του βάθους και του μεγέθους της αλλοίωσης λόγω της φτωχής στερεοσκοπικής ικανότητας όρασης. Επίσης, δεν είναι δυνατή η διαστρωματική ανάλυση των αγγειακών δικτύων του αμφιβληστροειδή. Έτσι, απαιτείται για την εντόπιση της βλάβης η κατανόηση των διαφόρων προτύπων διαρροών χρωστικής.

Ένα ακόμη μειονέκτημα της κλασσικής αγγειογραφίας θεωρείται η χρονική διάρκεια της εξέτασης που την καθιστά όχι ιδανική για χρήση στην καθημερινή κλινική πράξη. Επίσης, υπάρχει το ενδεχόμενο εμφάνισης αλλεργικής αντίδρασης στη χρωστική, με εκδηλώσεις όπως ναυτία, έμετοι, δερματικό εξάνθημα ακόμη και ως αναφυλακτικό σοκ δυνητικά απειλητικό για τη ζωή. Η χρήση ινδοκυανίνης αντενδείκνυται κατά την εγκυμοσύνη και στη χρόνια νεφρική νόσο, οπότε είναι και δύσκολο το follow-up σε αυτές τις ομάδες ασθενών [7,40].

Όπως προαναφέρθηκε, η FA δεν είναι ικανή να απεικονίσει ξεχωριστά τις δομές των κύριων τριχοειδικών ενδοαμφιβληστροειδικών δικτύων. Φαίνεται ότι το επιπολής τριχοειδικό δίκτυο επικαλύπτει το εν τω βάθει [8,41], ενώ δεν απεικονίζεται ευκρινώς ούτε το περιθηλαίο τριχοειδικό δίκτυο. Δηλαδή δύο εκ των τριών κύριων τριχοειδικών δικτύων του αμφιβληστροειδή δεν απεικονίζονται ευκρινώς με τη φλουοροαγγειογραφία [42].

Επομένως, δημιουργήθηκε η ανάγκη για μια μη επεμβατική και τρισδιάστατη απεικόνιση των αγγειακών δικτύων του αμφιβληστροειδή.

Η OCT αποτέλεσε επαναστατική μέθοδο απεικόνισης των δομών του οφθαλμού δίνοντας δυνατότητες μετρήσεων και απεικόνισης με ευκρίνεια σε μέγεθος μm. Παρά την εξέλιξη της μεθόδου ως προς την ευκρίνεια, την ταχύτητα λήψης της εικόνας και την ευαισθησία, η κλασσική OCT δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην κλινική πράξη για την αναγνώριση αλλαγών στην μικροκυκλοφορία του αμφιβληστροειδή (όπως η εμφάνιση νεοαγγείωσης και η απόφραξη τριχοειδών) λόγω μικρής αντίθεσης στην ανακλαστικότητα του σήματος μεταξύ των μικρών αγγείων και των στατικών ιστών. Για πολλά χρόνια ερευνητές ασχολήθηκαν με την ανάπτυξη νέων τεχνικών απεικόνισης (εξελίξεις της OCT) της αντίθεσης των αγγείων από τον στατικό ιστό χρησιμοποιώντας και αλλάζοντας το σήμα που προέρχεται από τα κύτταρα της αιματικής κυκλοφορίας και το οποίο ανιχνεύεται από την OCT. Διάφορες τεχνικές πέραν της OCT, όπως η έγχρωμη Doppler υπερηχογραφία, το laser Doppler velocimetry, laser speckle assessment, χρησιμοποιήθηκαν για την μελέτη της μικροκυκλοφορίας του αμφιβληστροειδή αλλά δεν βρήκαν κλινική εφαρμογή. Λόγω της ευρείας χρήσης της OCT μελετήθηκε και η Doppler OCT που χρησιμοποιεί την αλλαγή φάσης Doppler (phase shift) που δημιουργεί η αγγειακή ροή μεταξύ δυο



παρακείμενων A-scan και υπολογίζει την αξονική ταχύτητα, χρησιμοποιεί δηλαδή το φαινόμενο Doppler για την ποσοτικοποίηση της αγγειακής ροής στα μεγάλα αγγεία. Δεν είναι όμως κατάλληλο για την αγγειογραφία της μικροκυκλοφορίας του αμφιβληστροειδή και του χοριοειδή καθώς τα μικρά αγγεία είναι σχεδόν κάθετα στην OCT δέσμη.

Καθώς η τεχνολογία της Time-Domain OCT (TD-OCT) με χαμηλές ταχύτητες δεν μπορούσε να υποστηρίξει την απεικόνιση αγγειογραφίας, η τελευταία προέκυψε μετά την εξέλιξη των δυο Fourier Domain OCT τεχνολογιών, της Spectral-Domain (SD-OCT) και της Swept-Source OCT (SS-OCT). Με τις συνεχείς βελτιώσεις των συστημάτων OCT σε ταχύτητα και λογισμικό άλλαξαν και οι μέθοδοι απεικόνισης της αγγειογραφίας, από τη σύγκριση μεταξύ δυο γειτονικών A-scan σε σύγκριση μεταξύ διαδοχικών B-scan (phase variance τεχνικές). Η αναγνώριση των αγγείων βασίζεται στη σύγκριση περιοχών κίνησης με στατικές περιοχές μεταξύ διαδοχικών B-scan. Έπειτα, αναζητήθηκε ένας τρόπος απομάκρυνσης του «θορύβου» του background (background phase noise) που υπάρχει στις phase-based τεχνικές. Η εναλλακτική που προέκυψε ήταν να χρησιμοποιηθεί η εναλλαγή στο εύρος ή την ένταση του σήματος της OCT για την ανίχνευση αγγειακής ροής.

Έτσι, η OCT αγγειογραφία που βασίζεται στο εύρος ή την εναλλαγή του σήματος (based on variance or amplitude) περιγράφηκε αρχικά το 2005 με τη χρήση ανάλυσης speckle variance. Το speckle pattern μένει σταθερό στο χρόνο για στατικούς ιστούς, ενώ αλλάζει για τους μη στατικούς ιστούς. Είναι ευαίσθητη σε ανίχνευση ροής κάθετης ή εγκάρσιας. Τελευταία, αναπτύχθηκε το λογισμικό split spectrum amplitude decorrelation angiography (SSADA) που βασίζεται στο εύρος ή την ένταση σήματος. Εδώ χωρίζεται επιπλέον το εύρος του OCT σήματος σε τέσσερα μέρη (δέσμες) χωρίς να προκύπτει αύξηση του χρόνου απόκτησης εικόνας με σκοπό την αύξηση του αριθμού των εικόνων που μπορούν να χρησιμοποιηθούν.

Έτσι σταδιακά φθάσαμε στη σύγκριση δυο διαδοχικών B-scans της ίδιας θέσης για ανίχνευση ροής στα αγγεία και στη δημιουργία αγγειογράμματος [43].

## **6.2.Τι είναι η OCTA αγγειογραφία**

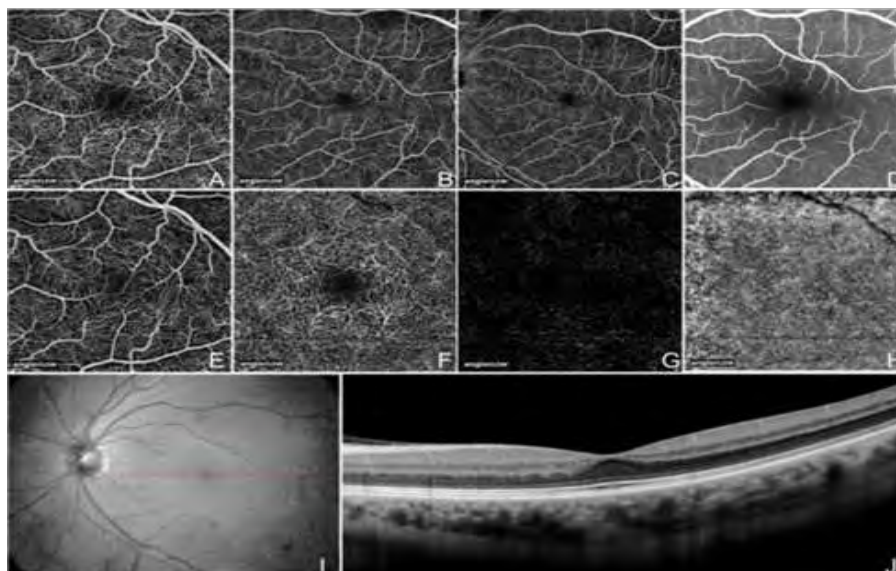
Η OCT αγγειογραφία είναι μια μη επεμβατική μέθοδος απεικόνισης του αγγειακού δικτύου του αμφιβληστροειδή, του χοριοειδή και της ανάγγειας ωχρικής ζώνης [44]. Με τη χρήση του αλγορίθμου SSADA ανιχνεύεται η κίνηση των ερυθροκυττάρων στον αυλό των αγγείων υπολογίζοντας την εναλλαγή στο εύρος της αντανάκλασης του σήματος στην OCT μεταξύ δυο διαδοχικών B-scan [41,45]. Κατά τη διενέργεια της εξέτασης προκαλείται περιορισμός της κίνησης του βολβού, οπότε τα σημεία κίνησης μεταξύ επαναλαμβανόμενων B-scans αντιπροσωπεύουν την μετακίνηση των ερυθροκυττάρων μέσα στα

αγγεία [7]. Χρησιμοποιώντας, δηλαδή, την αντίθεση που προκαλεί η κίνηση στην εκάστοτε περιοχή παράγονται εικόνες αγγειογραφίας που παρέχουν υψηλής ανάλυσης πληροφορίες για την αγγειακή ροή και τη μορφολογία ή τον όγκο των αγγείων [8]. (βλ. παράρτημα 2)

### 6.3. Απεικονιστικές δυνατότητες-ποσοτικοποιήσεις

Η OCTA χρησιμοποιεί τεχνικές αυτόματου διαχωρισμού ανατομικών περιοχών αναφοράς, όπως η έσω αφοριστική μεμβράνη (ILM) και η μεμβράνη του Bruch. Έπειτα, μπορούν να καθορισθούν οι στιβάδες του αμφιβληστροειδή με βάση τις περιοχές αναφοράς (δημιουργούνται τα λεγόμενα slabs). Η en face παρουσίαση των διαφορετικών slabs δημιουργεί μια εικόνα αγγειογράμματος (αντίστοιχα με την παραδοσιακή ΦΑ). Όμως, καθίσταται δυσχερής ο ακριβής διαχωρισμός των περιοχών σε παθολογικές περιπτώσεις (όπως σε ύπαρξη drusen, κύστεων, ενδοαμφιβληστροειδικού υγρού) όπου και απαιτείται χειροκίνητη διόρθωση και καθορισμός των slabs [43]. Με τη χρήση χρωματικού κώδικα δίνονται πληροφορίες για την αιματική ροή στα διάφορα slabs καθώς και για τη δομή τους [40,43].

Το πεδίο απεικόνισης κυμαίνεται σε εύρος μεγέθους από 2x2  $\mu$ m και 12x12 mm, μειώνοντας την ποιότητα των scans όσο αυξάνεται το εύρος πεδίου [7]. Είναι δυνατή και η απεικόνιση της χοριοειδικής κυκλοφορίας με λεπτές τομές κάτω από τη μεμβράνη του Bruch, ωστόσο όσο βαθύτερα βρίσκονται τα αγγεία, τόσο πιο δύσκολη είναι η απεικόνιση της ροής [40].

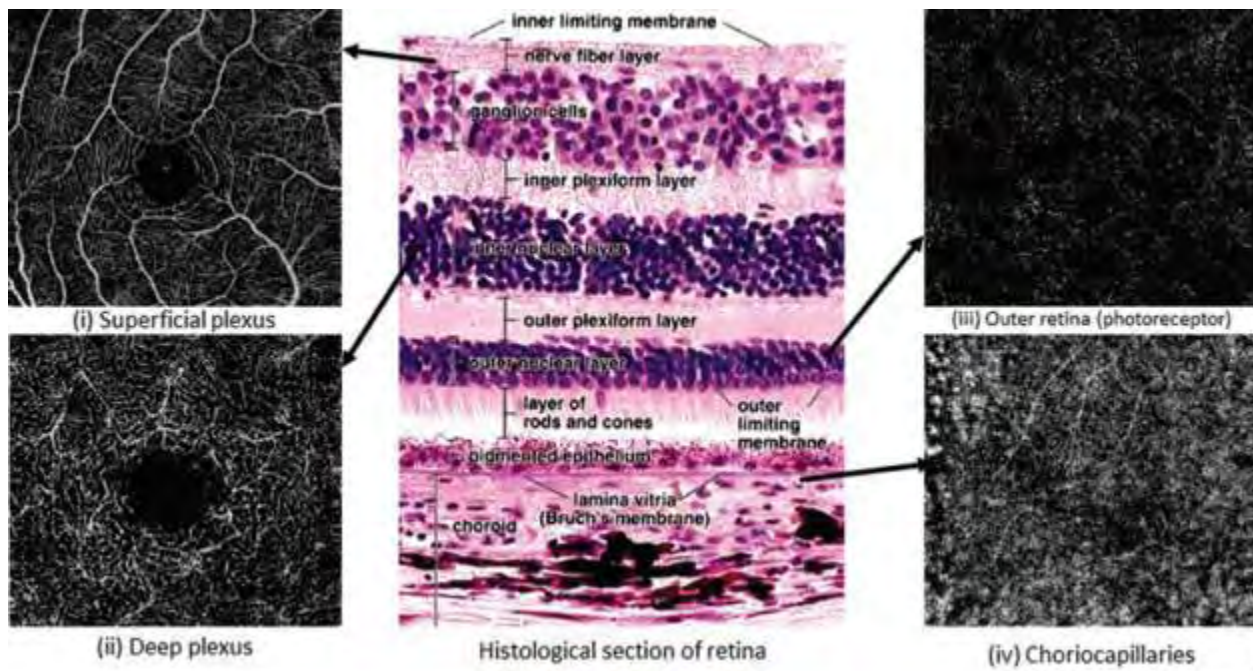


Εικόνα 4 .OCT αγγειόγραμμα και στρώματα διαχωρισμού φυσιολογικού βυθού με τη χρήση του AngiVue optical coherence tomography angiography (OCTA) software του RTVue XR Avanti (Optovue, Inc., Fremont, CA).

- A. 3 x 3 mm OCT αγγειόγραμμα ολικού πάχους
  - B. 6 x 6 mm OCT αγγειόγραμμα ολικού πάχους
  - C. 8 x 8 mm OCT. αγγειόγραμμα ολικού πάχους
  - D. ΦΑ περίπου 30° απεικονίζοντας λιγότερα αγγεία από τις A-C
  - E. 3 x 3 mm OCT αγγειόγραμμα του επιπολής τριχοειδικού δικτύου
  - F. 3 x 3 mm OCT αγγειόγραμμα του εν ω βάθει τριχοειδικού δικτύου
  - G. 3 x 3 mm OCT αγγειόγραμμα του έξω αμφιβληστροειδή χωρίς παρουσία αγγείων. Οι άσπρες περιοχές αποτελούν «θόρυβο»
  - H. 3 x 3 mm OCT αγγειόγραμμα των χοριοτριχοειδών. Οι μαύρες σκιάσεις προέρχονται από τα αγγεία του αμφιβληστροειδή
  - I. En-face OCT εικόνα
  - J. OCT b-scan εικόνα.
- Αναδιατύπωση από de Carlo et al, A review of optical coherence tomography angiography (OCTA). *International Journal of Retina and Vitreous*. 2015;1(1).

Διακρίνονται οι εξής ζώνες en face διαχωρισμού του αγγειακού δικτύου του αμφιβληστροειδή και του χοριοειδή:

- το επιπολής ή έσω τριχοειδικό δίκτυο (superficial capillary plexus, SCP): το δίκτυο που βρίσκεται στη στιβάδα των νευρικών ινών
- το ενδιάμεσο τριχοειδικό δίκτυο: στη στιβάδα των γαγγλιακών κυττάρων
- το εν τω βάθει τριχοειδικό δίκτυο (deep capillary plexus, DCP): βρίσκεται μεταξύ των ορίων έσω δικτυωτής /έσω κοκκώδους στιβάδας και έσω κοκκώδους /έξω δικτυωτής στιβάδας
- το τμήμα του έξω αμφιβληστροειδή: δεν περιέχει αγγεία
- η ζώνη των χοριοτριχοειδών
- η ζώνη του χοριοειδή [7].



Εικόνα 5. Η εντόπιση των en face ζωνών διαχωρισμού της OCTA σε σχέση με την ιστολογική εικόνα του αμφιβληστροειδή.

(i) το επιπολής τριχοειδικό δίκτυο στη στιβάδα των νευρικών ινών και γαγγλιακών κυττάρων

(ii) το εν τω βάθει τριχοειδικό δίκτυο στην έσω δικτυωτή στιβάδα

(iii) ο έξω αμφιβληστροειδής (φωτουποδοχείς)

(iv) τα χοριοτριχοειδή

Κεντρικά στην εικόνα : ιστολογική ανάλυση του αμφιβληστροειδή.

Από πάνω προς τα κάτω: Έσω αφοριστική μεμβράνη, στιβάδα των νευρικών ινών, στιβάδα των γαγγλιακών κυττάρων, έσω δικτυωτή στιβάδα, έσω κοκκώδης στιβάδα, έξω δικτυωτή στιβάδα, έξω κοκκώδης στιβάδα, έξω αφοριστική μεμβράνη, στιβάδα των ραβδίων και κωνίων, μελάγχρον επιθήλιο, μεμβράνη του Bruch, χοριοειδής

Αναδιατύπωση από Chalam K και Sambhav K. *Optical coherence tomography angiography in retinal diseases. Journal of Ophthalmic and Vision Research.* 2016;11(1):84

Με τη χρήση της en face αγγειογραφίας μπορούν να υπολογιστούν τα εξής:

- ο δείκτης ροής (flow index): το μέσο σήμα ροής σε μια επιλεγμένη περιοχή

- η αγγειακή πυκνότητα (vessel density): το ποσοστό της περιοχής που τροφοδοτείται από αγγεία και τριχοειδική μικροκυκλοφορία [8].

Άλλες παράμετροι που μπορούν να υπολογιστούν είναι :

- το τριχοειδικό dropout ή περιοχές χωρίς αγγείωση [40]
- περιοχές νεοαγγείωσης: το σύνολο των περιοχών σε ένα παθολογικό νεοαγγειακό δίκτυο που αναγνωρίζεται με την OCTA [46,47,48]

Γενικά, κάποιες από τις δυνατότητες των τεχνολογιών της OCTA για την ερμηνεία των ευρημάτων είναι:

- η ξεχωριστή απεικόνιση της 3D-αγγειογραφίας σε αμφιβληστροειδή και χοριοειδή μέσω του διαστρωματικού διαχωρισμού
- η παρουσίαση της en face OCT αγγειογραφίας (ανάλογη της κλασικής αγγειογραφίας)
- η συσχέτιση ανατομικών και αγγειακών ανωμαλιών με τη βοήθεια συνδυασμού κλασικών OCT εικόνων και OCT αγγειογραμμάτων
- ο υπολογισμός της έκτασης των περιοχών νεοαγγείωσης ή μη τριχοειδικής αιμάτωσης σε αμφιβληστροειδή και χοριοειδή [40].

#### **6.4. Κλινικές εφαρμογές της OCTA**

Σε γενικές γραμμές υπάρχουν τρεις τύποι αλλοιώσεων σχεδόν σε όλες τις αγγειακές παθήσεις του αμφιβληστροειδή και του χοριοειδή που μπορούν να απεικονιστούν με την OCTA:

- η διαταραχή της ροής των αγγείων (νεοαγγείωση)
- η ανώμαλη γεωμετρία /μορφολογία αγγείων (ανευρύσματα, διευρυμένα αγγεία)
- η απουσία ροής (ισχαιμικές περιοχές, απουσία τριχοειδών)

Έτσι, έχουμε τη δυνατότητα απεικόνισης ευρέως φάσματος διαταραχών, παρ'όλο που δεν απεικονίζεται η διαρροή και η συσσώρευση της χρωστικής που ανιχνεύονται με την FA [43].

Εκτός όμως της ανάδειξης των μορφολογικών αλλοιώσεων των αγγείων, η OCTA έχει συμβάλει περαιτέρω στην κατανόηση και απεικόνιση των αγγειακών στρωμάτων του αμφιβληστροειδή με μη επεμβατικό τρόπο [41,42].

Η OCTA είναι ικανή να εντοπίσει δυο τριχοειδικά δίκτυα, το επιπολής στη στιβάδα των γαγγλιακών κυττάρων και το εν τω βάθει στην έξω δικτυωτή στιβάδα [41].

Το επιπολής τριχοειδικό δίκτυο αποτελείται από αγγεία με ομοιογενές πάχος τοιχώματος, με συγκεκριμένη κατανομή αγγείων που προέρχονται από τα μεγάλα αγγειακά τόξα γύρω από την ανάγγεια ωχρική ζώνη (FAZ). Σχηματίζει ένα δίκτυο σαν ιστό αράχνης, ενώ γύρω από τη FAZ τα αγγεία κατανέμονται ομόκεντρα ως προς την ωχρά. Στο εν τω βάθει δίκτυο η αγγειακή ροή φαίνεται πιο πυκνή, με πολλαπλές και περίπλοκες οριζόντιες και ακτινωτές διασυνδέσεις μεταξύ των τριχοειδών. Τα αγγεία είναι μικρότερα σε μέγεθος. Φαίνεται να υπάρχουν κάθετες αναστομώσεις που συνδέουν το εν τω βάθει με το επιπολής δίκτυο [41]. Δηλαδή, το εν τω βάθει δίκτυο οργανώνεται σε πολλαπλά μικρά αγγειακά πλέγματα και τα τριχοειδή των οποίων συγκλίνουν σε ένα επίκεντρο. Τα όρια κάθε τριχοειδικού πλέγματος σχηματίζουν ένα πολύγωνο. Από την αγγειακή αρχιτεκτονική φαίνεται ότι τα μικρά αυτά τριχοειδικά πλέγματα παροχετεύουν στα επιπολής φλεβίδια [49].(βλ. παράρτημα 3)

Η FAZ, η οποία είναι ευαίσθητη σε κατάσταση ισχαιμίας, αποτελεί δείκτη παθολογικών διεργασιών ανάλογα με τη διεύρυνση ή τη σμίκρυνσή της. Το μέγεθός της αντικατοπτρίζει την κατάσταση μικροτριχοειδικής κυκλοφορίας στην ωχρά κηλίδα. Με τη χρήση της OCTA φάνηκε ότι σε φυσιολογικές συνθήκες η FAZ είναι μεγαλύτερη σε έκταση στο εν τω βάθει απ' ό,τι στο επιπολής αγγειακό δίκτυο [50]. Επίσης, μελέτη έδειξε ότι η μέση αγγειακή πυκνότητα είναι μεγαλύτερη στο DCP σε σχέση με το SCP σε όλες τις ηλικίες και σε όλες τις υποπεριοχές της ωχράς [51].

Γενικά, οι κύριες εφαρμογές της OCTA ανάλογα με τις παθήσεις είναι η απεικόνιση :

- της αμφιβληστροειδικής νεοαγγείωσης προς τον υαλοειδικό χώρο στη ΔΑ
- της αμφιβληστροειδικής τριχοειδικής ισχαιμίας στη ΔΑ και σε αποφρακτικές παθήσεις αγγείων
- της διεύρυνσης της ανάγγειας ωχρικής ζώνης στη ΔΑ
- των μορφολογικών αλλοιώσεων των αγγείων σε τηλεαγγειεκτασίες και στη ΔΑ
- της νεοαγγείωσης στην πολυποειδή χοριοειδική αγγειοπάθεια
- της χοριοειδικής ισχαιμίας στη χοριοειδεμία, στη ξηρή ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας
- της αγγειακής κυκλοφορίας στην κεφαλή του οπτικού νεύρου στο γλαύκωμα και στην πολλαπλή σκλήρυνση [43].

## **7.ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΤΗΣ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗΣ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΠΑΘΕΙΑΣ ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ OCTA**

Γενικά, η ΦΑ αναγνωρίζεται ευρέως ως σημαντικό εργαλείο για τη διάγνωση και την παρακολούθηση της διαβητικής ισχαιμίας στην περιοχή της ωχράς και της πορείας της θεραπείας της ΔΑ [52]. Παραμένει εξέταση εκλογής για την ανάλυση των χαρακτηριστικών της ΔΑ. Είναι πιο ευαίσθητη στην ανίχνευση πρώιμων αλλοιώσεων σε σχέση με τη βιομικροσκοπηση, είναι όμως επεμβατική, χρονοβόρα, με ανεπιθύμητες ενέργειες και αντενδείξεις που δεν την καθιστούν κατάλληλη για screening έλεγχο της ΔΑ [53]. Αντιθέτως, η OCTA είναι υποσχόμενη μέθοδος screening ασθενών καθώς είναι γρήγορη, ασφαλής, προσφέρει καλύτερη απεικόνιση των αγγείων του αμφιβληστροειδή και δυνατότητα μέτρησης των ισχαιμικών περιοχών της ωχράς και του οπτικού νεύρου [54]. Με τη χρήση της OCTA είναι δυνατή η απεικόνιση της δομής του αμφιβληστροειδή και της αγγειακής ροής σε αυτόν. Έτσι, λαμβάνονται πληροφορίες για την μικροκυκλοφορία σε αμφιβληστροειδή και χοριοειδή [44].

### **7.1. Απεικόνιση των χαρακτηριστικών της ΔΑ με τη χρήση της OCTA**

Σε γενικές γραμμές, η χρήση της OCTA βοηθά στην αναγνώριση μικροανευρυσμάτων (MA), αγγειακών αλλοιώσεων, περιοχών νεοαγγείωσης, ενδοαμφιβληστροειδικών μικροαγγειακών ανωμαλιών (IRMAs), καθώς και στην ανάδειξη περιοχών χωρίς τριχοειδική αιμάτωση (capillary dropout) και αλλαγών στη μορφολογία της FAZ [43].

Σύμφωνα με μελέτη, τα περισσότερα MA ανιχνεύονται ως σακκοειδείς σχηματισμοί, ως εστιακές προεκτάσεις σε διατεταμένα τριχοειδή στην ανάλυση πεδίου 3x3 mm [47]. Προέρχονται και από τα δύο τριχοειδικά δίκτυα, κυρίως από το εν τω βάθει [47,55,56]. Παρ' όλα αυτά, κάποια MA που ανιχνεύονται στην ΦΑ δεν γίνονται αντιληπτά στην OCTA [47,55,56]. Συχνά ανιχνεύονται στα όρια των περιοχών που δεν αιματώνονται από τριχοειδή [55]. Μια μελέτη έδειξε ότι η OCTA έχει περίπου 85% ευαισθησία και 75% ειδικότητα στην ανίχνευση MA σε σχέση με την ΦΑ [55]. Γενικά, είναι δυνατή η ανίχνευση της ακριβής εντόπισης των MA με τη χρήση της OCTA [55], όταν, ωστόσο, χρησιμοποιείται ανάλυση πεδίου εύρους 6x6mm δε γίνεται εύκολη η εντόπιση MA που ανιχνεύονται με την ΦΑ [46].

Αλλα ευρήματα στη ΔΑ, όπως το φαινόμενο του διαποτισμού (staining) στα τοιχώματα των αγγείων, τα IRMAs και οι περιοχές νεοαγγείωσης απεικονίζονται με διαφορετικές μορφολογίες σε ΦΑ και OCTA. Η στένωση των αρτηριολίων και το φαινόμενο διαποτισμού στα τοιχώματα των αγγείων που παρατηρούνται στην ΦΑ εμφανίζονται ως έντονη εξασθένηση του σήματος του αυλού των αγγείων στην OCTA. Περιοχές με IRMAs έχουν χαρακτηριστεί από διατεταμένα τελικά αγγεία που περιβάλλονται από

παθολογικά ανάγγειες περιοχές σε OCTA και ΦΑ [46]. Τα IRMAs είναι δυνατόν να απεικονιστούν και με τις δυο μεθόδους [55,56]. Η OCTA μπορεί να απεικονίσει περιοχές με νεοαγγείωση στον οπτικό δίσκο [47]. Επίσης, μελέτη έδειξε ότι περιοχές που έμοιαζαν με μικροανευρύσματα στην ΦΑ (εστιακά υπερφθορίζουσες περιοχές με διαρροή περιωχρικά) ήταν τελικά μικρές εστίες νεοαγγείωσης κατά την απεικόνιση με τη χρήση της OCTA [46]. Ακόμη μία μελέτη ανέδειξε ορατή νεοαγγείωση πάνω από την έσω αφοριστική μεμβράνη [57]. Μπορεί επίσης να γίνει ποσοτική εκτίμηση της έκτασης της ενεργού νεοαγγείωσης με μετρήσεις των αγγείων της περιοχής και του δείκτη ροής σε αυτά [40].

## **7.2. Απεικόνιση της τριχοειδικής ισχαιμίας της ωχρικής ζώνης με τη χρήση της OCTA**

Η ισχαιμία στην περιοχή της ωχρικής ζώνης σε διαβητικούς ασθενείς (diabetic macular ischemia, DMI) φαίνεται να σχετίζεται με τη λειτουργική καταστροφή του αμφιβληστροειδή και η διάγνωση αυτής αποτελεί κακό προγνωστικό σημείο στην εξέλιξη της ΔΑ [40,58,59]. Αποτελέσματα μελετών έδειξαν ότι η DMI σχετίζεται με μείωση της οπτικής οξύτητας σε περιπτώσεις μέτριας έως σοβαρής ισχαιμίας [49,60]. Ενδεικτικά στοιχεία ισχαιμίας της ωχράς αποτελούν οι μορφολογικές διαταραχές, η διεύρυνση της περιοχής FAZ και η απώλεια τριχοειδών πέριξ της ωχράς [59].

Στην ΦΑ οι περιοχές που στερούνται τριχοειδικής αιμάτωσης απεικονίζονται σκουρόχρωμες με απώλεια τριχοειδών μεταξύ των μεγαλύτερων αγγείων. Με τη χρήση της OCTA υπάρχει η δυνατότητα υπολογισμού της έκτασης των ισχαιμικών περιοχών μετρώντας τη διάμετρο της FAZ και τη συνολική έκταση της γύρω περιοχής που δεν αιματώνεται (vessel non-perfusion area) [61]. Επίσης, έχει παρατηρηθεί στατιστικά σημαντική διεύρυνση της FAZ σε ασθενείς με ΣΔ είτε έχει εμφανισθεί ΔΑ είτε όχι συγκριτικά με υγιή άτομα και αυτό αφορά αμφοτέρωτα τα τριχοειδικά δίκτυα [61]. Έχει προταθεί η χρήση του μεγέθους διεύρυνσης της FAZ ως δείκτης εξέλιξης της ΔΑ συμμετέχοντας στον καθορισμό του σταδίου της [20,62]. Σε άλλη μελέτη παρατηρήθηκε διεύρυνση της FAZ σε διαβητικούς ασθενείς καθώς και αλλαγή στη μορφολογία της στο 30% των διαβητικών ασθενών χωρίς ΔΑ [53]. Επιπλέον, φαίνεται να διευρύνεται η περιωχρική ενδοτριχοειδική ζώνη (perifoveal intercapillary area) και η ωχρική ζώνη χωρίς ροή (foveal nonflow zone) σε ασθενείς με ΣΔ σε σχέση με υγιείς και η διεύρυνση αυτή φαίνεται πιο εκσεσημασμένη όσο προχωρά το στάδιο εξέλιξης της ΔΑ [55,63]. Σε άλλη μελέτη που παρατηρήθηκε εκτός της διεύρυνσης FAZ και μείωση της πυκνότητας των αγγείων περιωχρικά και παραωχρικά υποστηρίχθηκε ότι η FAZ είναι ο λιγότερο ευαίσθητος βιοδείκτης της ΔΑ, ενώ η συνολική ανάγγεια περιοχή κεντρικά σε εύρος πεδίου 5,5mm ήταν πιο ευαίσθητος δείκτης. Γενικά, παρατηρείται μείωση της πυκνότητας της τριχοειδικής αιμάτωσης στον αμφιβληστροειδή διαβητικών ασθενών σε σχέση με υγιών ατόμων και περαιτέρω μείωση καθώς η ΔΑ εξελίσσεται. Η δυνατότητα της OCTA για χρωματική



απεικόνιση χάρτη τριχοειδικής πυκνότητας βοηθά στον υπολογισμό των αλλαγών που παρατηρούνται στην τριχοειδική αιμάτωση και στην εξέλιξη της ΔΑ [48].

Τέλος, μελέτη έδειξε ότι με τη χρήση της OCTA με ανάλυση πεδίου εύρους 3x3mm είναι δυνατή η πρόωμη ανίχνευση αλλαγών στον αμφιβληστροειδή (που δεν ανιχνεύονται στην κλινική εξέταση ή σε φωτογραφία ) σε ασθενείς με ΣΔ χωρίς ΔΑ σε σχέση με υγιή άτομα [53]. (βλ. παράρτημα 4)

Σε γενικές γραμμές, η OCTA απεικονίζει αμφιβληστροειδικές και χοριοτριχοειδικές αλλαγές σε όλα τα στάδια της ΔΑ:

- στη μη παραγωγική ΔΑ

Είναι δυνατή η απεικόνιση των MA, τριχοειδικών dropouts, της ελικοειδούς πορείας των τριχοειδών, της διεύρυνσης της FAZ καθώς και η απεικόνιση εστιακών ή και διάχυτων χοριοτριχοειδικών αλλοιώσεων με το διαστρωματικό έλεγχο του αμφιβληστροειδή.

- στην παραγωγική ΔΑ

Η OCTA απεικονίζει την μικρότερη πυκνότητα των τριχοειδών, τα ελικοειδή τριχοειδή, τις τριχοειδικές αγκύλες, τριχοειδικά dropouts, τη διεύρυνση και την ασυμμετρία της FAZ, τη νεοαγγείωση και χοριοτριχοειδικές ανωμαλίες κατά τόπους.

- σε ΔΟΩ

Απεικονίζονται μικροαγγειακές ανωμαλίες, όπως τριχοειδικές αγκύλες και ελικοειδείς τριχοειδικοί κλάδοι κοντά σε περιοχές με πυκνά κατανεμημένες κύστεις.

- σε διαβητικούς ασθενείς χωρίς διαγνωσμένη ΔΑ

Παρατηρούνται σε μικρό ποσοστό μικροαγγειακές ανωμαλίες, όπως τριχοειδικά dropouts, διατεταμένες τριχοειδικές αγκύλες, ελικοειδείς τριχοειδικοί κλάδοι, περιοχές με μειωμένη αγγειακή ροή, ακανόνιστη μορφολογία FAZ ή και διεύρυνση αυτής, καθώς και εστιακές ή διάχυτες αλλαγές στην χοριοτριχοειδική κυκλοφορία [57].

Τέλος, κάποιοι περιορισμοί της OCTA όσον αφορά την απεικόνιση των αλλοιώσεων της ΔΑ σε σχέση με την ΦΑ είναι οι εξής :

- το μικρό εύρος πεδίου απεικόνισης: ακόμα και το εύρος του πεδίου ανάλυσης 6x6mm είναι μικρότερο από το standard πεδίο έγχρωμης φωτογραφίας (περίπου 20° έναντι 30°). Βέβαια, με τις νεότερες αναβαθμίσεις λογισμικού υπάρχει δυνατότητα ανάλυσης πεδίου έως και 12x12mm.
- η δύσκολη ανίχνευση MA: με την ανάλυση εύρους πεδίου 6x6mm δεν διακρίνονται εύκολα τα MA. Στις μέρες μας η ανάγκη για χρήση της εστιακής laser θεραπείας του ΔΟΩ έχει μειωθεί σημαντικά λόγω της υπεροχής της anti-VEGF θεραπείας. Σε ορισμένες όμως περιπτώσεις είναι αναγκαία η ακριβής εντόπιση και ταυτοποίηση των διαρρεόντων MA σε απόσταση 3000μm από το κέντρο της ωχράς ώστε να εφαρμοσθεί εστιακό laser. Επομένως, η OCTA δεν μπορεί μέχρι στιγμής να αντικαταστήσει την ΦΑ για την ένδειξη της laser φωτοπηξίας
- όταν το εύρος βάθους ανάλυσης που ρυθμίζεται στην OCTA είναι μικρό, μπορεί στην περιοχή της νεοαγγείωσης που βρίσκεται πέρα των ορίων της ILM να μην γίνεται αντιληπτή η κίνηση των ερυθροκυττάρων και έτσι να μην αναγνωρίζεται η παθολογική περιοχή.
- Δεν ανιχνεύει διαρροή χρωστικής

Αντίθετα, η OCTA σε σχέση με την ΦΑ:

- απαιτεί λιγότερο χρόνο συνολικής εξέτασης
- δεν απαιτεί έγχυση ενδοφλέβιας χρωστικής
- ανιχνεύει κάποια περιοχές τριχοειδικής ισχαιμίας που δεν γίνονται αντιληπτές στην ΦΑ λόγω διαρροής χρωστικής
- ανιχνεύει μικρές εστίες νεοαγγείωσης μη ορατές με την ΦΑ [7,46].

## **8. ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΤΟΥ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥ ΟΙΔΗΜΑΤΟΣ ΩΧΡΑΣ ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ OCTA**

Σύμφωνα με την έρευνα του Mané το κυστεοειδές ΔΟΩ απεικονίζεται σε όλα τα αγγειογράμματα ως μαύρες στρογγυλόμορφες περιοχές κενές σήματος ροής [64]. Οι περιοχές αυτές στα αγγειογράμματα ταυτίζονται με τις κυστεόμορφες περιοχές της en face απεικόνισης. Επιπλέον, δεν παρατηρείται καθόλου τριχοειδική αιμάτωση εντός των κύστεων. Γενικά, οι κύστεις φαίνονται πιο πολλές και πιο ευκρινείς στο εν τω βάθει τριχοειδικό δίκτυο [64]. Άλλη έρευνα αναφέρει ότι οι κυστικοί χώροι απεικονίζονται στα εν

τω βάθει αγγειογράμματα σαν διακριτές περιοχές διαφορετικού μεγέθους έντασης σήματος, ενώ οι αλλαγές τους είναι σχεδόν μη ορατές στο επιπολής δίκτυο [65].

Επίσης, φαίνεται ότι οι ενδοαμφιβληστροειδικές κύστεις περιβάλλονται από περιοχές τριχοειδικής ισχαιμίας στην πλειοψηφία των περιπτώσεων στο εν τω βάθει τριχοειδικό δίκτυο (περισσότερο σε σχέση με το επιπολής) υποδεικνύοντας μια γεινίαση μεταξύ κύστεων και περιοχών χωρίς τριχοειδική κυκλοφορία [64]. Οι περιοχές που δεν αιματώνονται από τα τριχοειδή απεικονίζονται ως γκριζόχρωμες ακανόνιστου σχήματος περιοχές που περιβάλλονται από παρακείμενα τριχοειδή [64]. Οι κυστικές περιοχές διαφέρουν από τις περιοχές μη τριχοειδικής αιμάτωσης από το σχήμα τους και από το ότι οι κύστεις απεικονίζονται ακριβώς το ίδιο και στην en face εικόνα και στην κλασσική OCT [64,66]. Στα όρια των περιοχών μη τριχοειδικής αιμάτωσης παρατηρούνται τριχοειδή ακανόνιστης μορφής με αλλοίωση του σήματος που προέρχεται από αυτά [67]. Στην ίδια έρευνα τα όρια των περιοχών μη τριχοειδικής αιμάτωσης δεν ήταν ευδιάκριτα στο εν τω βάθει δίκτυο.

Τα μικροανευρύσματα εντοπίζονται κυρίως στην έσω κοκκώδη στιβάδα, δηλαδή στο εν τω βάθει δίκτυο. Από έρευνα κατανομής και συχνότητας παρουσίας MA στο ΔΟΩ με τη χρήση της OCTA παρατηρήθηκε γενικά αυξημένος αριθμός MA στο εν τω βάθει δίκτυο σε σχέση με το επιπολής [62,63] είτε στην περιοχή του οιδήματος είτε εκτός οιδήματος, με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης των μικροανευρυσμάτων εντός της περιοχής οιδήματος στο DCP [68]. Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην ποσότητα των MA εντός και εκτός οιδήματος στο SCP. Πιθανό είναι, λοιπόν, τα MA στο DCP να συνεισφέρουν στην παθογένεια του ΔΟΩ κυρίως της κυστικής μορφής [66,68].

Όσον αφορά την αγγειακή πυκνότητα στην παραωχρική ζώνη δε φάνηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην πυκνότητα μεταξύ των ατόμων με ΔΟΩ και ατόμων με ΔΑ χωρίς ΔΟΩ (τουλάχιστον σε μετρήσεις στο επιπολής τριχοειδικό δίκτυο) [65]. Η ίδια μελέτη υποστήριξε ότι η περιοχή της ωχράς χωρίς τριχοειδική αιμάτωση (υπολογιζόμενη με βάση την αγγειακή πυκνότητα και τη FAZ) δεν είναι μεγαλύτερη σε άτομα με ΔΟΩ σε σχέση με άτομα με ΔΑ χωρίς ΔΟΩ και δε σχετίζεται με το πάχος του αμφιβληστροειδή. Η πιθανή εξήγηση που δίνεται γι' αυτό το συμπέρασμα είναι ότι οι κυστικοί χώροι διαμορφώνουν τα πρότυπα του τριχοειδικού δικτύου χωρίς να προκαλούν οι ίδιοι απώλεια τριχοειδών. Άλλη έρευνα αναφέρει στατιστικά σημαντικές διαφορές στην πυκνότητα της αγγειακής ροής στο εν τω βάθει δίκτυο μεταξύ οφθαλμών με ΔΟΩ και χωρίς ΔΟΩ, όχι όμως στο επιπολής [69]. Ο Mané επίσης στη μελέτη του έδειξε ότι η μέση τριχοειδική πυκνότητα είναι μειωμένη και στα δυο πλέγματα σε οφθαλμούς με κυστεοειδές ΔΟΩ σε σχέση με υγιή άτομα [64].

Όσον αφορά τη FAZ, μελέτη έδειξε ότι η παρουσία κύστεων δεν επηρέασε στατιστικώς σημαντικά το μέγεθος της FAZ (στο επιπολής δίκτυο). Η αλλαγή στην αρχιτεκτονική του αμφιβληστροειδή λόγω των κύστεων δημιούργησε λάθη στον διαχωρισμό των στρωμάτων (segmentation error) με αποτέλεσμα γραμμές διαχωρισμού να διασχίζουν τις κύστες και να χάνονται σημεία του DCP οδηγώντας σε διεύρυνση της FAZ σε αυτό το δίκτυο [65]. Άλλη έρευνα ανέδειξε διεύρυνση της FAZ στο DCP σε σχέση με το SCP σε μάτια με ΔΟΩ [69, 51] και μάλιστα μεγαλύτερη διεύρυνση FAZ σε ΔΟΩ και παραγωγική ΔΑ έναντι ΔΟΩ σε μη παραγωγική ΔΑ [69], δείχνοντας ότι μάλλον το ΔΟΩ επηρεάζει περισσότερο το DCP. Η έρευνα του Mao ανέδειξε επίσης διεύρυνση της FAZ σε μάτια με ΔΟΩ σε σχέση με υγιή άτομα [67].

Είναι ακόμα υπό μελέτη εάν οι απεικονιζόμενες αλλαγές στη μικροτριχοειδική κυκλοφορία μπορούν να εμφανισθούν είτε μετά την anti-VEGF θεραπεία του ΔΟΩ είτε μετά από την αυτόματη υποχώρηση του οιδήματος της ωχράς. Ο De Carlo ανέφερε επανεμφάνιση μικροκυκλοφορίας ή τη μετακίνηση των αγγείων μετά από ενδοϋαλοειδική anti-VEGF θεραπεία [56]. Κάτι τέτοιο δεν παρατηρήθηκε στην έρευνα του Mané, ο οποίος υποστήριξε ότι η μέση τριχοειδική πυκνότητα δεν αλλάζει σημαντικά μετά την υποχώρηση του οιδήματος (αυτόματα ή μετά από θεραπεία). Τα λίγα ορατά τριχοειδή που εντοπίστηκαν μετά την υποχώρηση του οιδήματος τα αποδίδει είτε στην παρουσία των τριχοειδών που είχαν παρεκτοπιστεί στα τοιχώματα των κύστεων είτε στην παρουσία προβολών artifacts του SCP πάνω στο DCP. Μετά την υποχώρηση του οιδήματος οι περιοχές που καταλάμβαναν οι κύστες και οι περιοχές χωρίς αιμάτωση γύρω τους παρέμειναν χωρίς τριχοειδή [64]. Ακόμη μια έρευνα υποστήριξε ότι η μέση τριχοειδική πυκνότητα στο επιπολής και το εν τω βάθει δίκτυο παρέμεινε σταθερή μετά από μια μοναδική ενδοϋαλοειδική έγχυση anti-VEGF θεραπείας, το ίδιο συνέβη και με το μέγεθος της FAZ [70]. Σε άλλη μελέτη η εξαφάνιση του ενδοαμφιβληστροειδικού υγρού οδήγησε σε μείωση της FAZ μεταξύ των επισκέψεων των ασθενών [71]. Αυτό εξηγείται λόγω της μετάθεσης των αγγείων που συνδυάζεται με την υποχώρηση του οιδήματος και λόγω της επανεμφάνισης του σήματος ροής.

Επομένως, παρατηρούνται ποιοτικές αλλαγές στη μικροκυκλοφορία είτε λόγω μετατόπισης τριχοειδών είτε λόγω εξαφάνισής τους εξαιτίας της αύξησης του οιδήματος κυρίως στη στιβάδα του DCP. Παρατηρείται δηλαδή, αναδιαμόρφωση των αγγείων, μετατόπιση και παρεκτόπιση αγγείων, αποκλεισμός ροής και δυσχέρεια στον διαχωρισμό των πλεγμάτων με αποτέλεσμα λάθη στον διαχωρισμό των στρωμάτων και δυσκολία στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων [71]. (βλ. παράρτημα 5 και 6)

## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

### **ΣΚΟΠΟΣ**

Σκοπός της διπλωματικής εργασίας είναι να μελετηθούν οι νέες δυνατότητες απεικόνισης του διαβητικού οιδήματος της ωχράς κηλίδας με τη χρήση της OCTA. Στην συγκεκριμένη εργασία σκοπός ήταν η μελέτη της μορφολογία της ωχρικής ανάγγειας ζώνης (Foveal Avascular Zone-FAZ) σε ασθενείς με διαβητικό οίδημα ωχράς κηλίδας. Μελετήθηκε η αλλαγή στην απεικόνιση της FAZ πριν και μετά την έγχυση ενδοϋαλοειδικά anti-VEFG παράγοντα.

### **ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ**

#### **Πληθυσμός μελέτης**

Πρόκειται για μία προοπτική μελέτη παρατήρησης απεικόνισης της μορφολογίας του ΔΟΩ και πιο συγκεκριμένα, της ωχρικής ανάγγειας ζώνης στον αμφιβληστροειδή ασθενών με ΣΔ με τη χρήση της νέας τεχνολογίας OCTA. Τα άτομα που συμμετείχαν στη μελέτη είχαν ήδη διαγνωσθεί με ΣΔ τύπου I ή II από γιατρό αντίστοιχης ειδικότητας και εμφάνιζαν διαβητικό οίδημα ωχράς κηλίδας κατά τη διάρκεια της κλινικής εξέτασης. Η διάγνωση του ΔΟΩ έγινε με βιομικροσκόπηση στη σχισμοειδή λυχνία από ειδικό οφθαλμίατρο έπειτα από ενστάλλαξη μυδριατικών κολλυρίων (TROPIXAL EY.DRO.SOL 0,5% FLx10ML, PHENYLEPHRINE/COOPER EY.DRO.SOL 5% FLx10ML) και επιβεβαιώθηκε με απεικονιστικό έλεγχο. Οι ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη επισκέφθηκαν τα Τακτικά και Απογευματινά Ιατρεία του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας (Π.Γ.Ν.Λ.). Η χρονική περίοδος λήψης των απεικονίσεων ορίστηκε το χρονικό διάστημα από 06/2016 έως και 05/2017. Για την συλλογή πληροφοριών μελετήθηκε το αρχείο των ιατρικών φακέλων των ασθενών που βρίσκεται στα Εξωτερικά Ιατρεία και Απογευματινά Ιατρεία της Οφθαλμολογικής Κλινικής του Π.Γ.Ν.Λάρισας. Η μελέτη διεξήχθη στα πλαίσια της διπλωματικής εργασίας του Μεταπτυχιακού Προγράμματος «Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας» του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας κατόπιν έγκρισης του επιστημονικού συμβουλίου του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας σε συνάρτηση με τη διακήρυξη του Ελσίνκι.

Κριτήρια εισόδου στη μελέτη ορίστηκαν τα εξής:

- ✓ οι ασθενείς να είναι ενήλικες (> 18 ετών), άνδρες και γυναίκες

- ✓ οι ασθενείς να έχουν διαγνωσθεί με ΣΔ τύπου I ή II και να λαμβάνουν αντιδιαβητική αγωγή με από του στόματος αντιδιαβητικά δισκία ή και με χορήγηση ινσουλίνης υποδορίως
- ✓ να υπάρχει κεντρικό ΔΟΩ με κεντρικό πάχος αμφιβληστροειδή CRT (Central Retinal Thickness) μεγαλύτερο των 250μm στην OCT απεικόνιση.

Όλα τα άτομα που συμμετείχαν στη μελέτη ήταν ελεύθερα θεραπείας (treatment naïve patients). Τα άτομα αυτά δηλαδή δεν είχαν λάβει ποτέ ενδοϋαλοειδική θεραπεία του ΔΟΩ με οποιονδήποτε anti-VEGF παράγοντα ή κορτικοστεροειδές. Τουλάχιστον ο ένας από τους δύο οφθαλμούς από κάθε ασθενή που διαγνώστηκε με ΔΟΩ συμπεριλήφθηκε στη μελέτη.

Δεν συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη άτομα με διάγνωση σοβαρών υαλοειδοωχρικών έλξεων καθώς επίσης και άτομα με σοβαρές θολερότητες οπτικών μέσων, όπως με ιστορικό ενδοϋαλοειδικής αιμορραγίας, με σημαντικό βαθμό οπίσθιο υποκαψικό και πυρηνικό καταρράκτη. Ασθενείς με έλλειψη συνεργασία και αδυναμία προσήλωσης αποκλείστηκαν από την μελέτη.

Δεδομένα που συμπεριλήφθηκαν και καταγράφηκαν είναι δημογραφικά χαρακτηριστικά και σύντομο ατομικό αναμνηστικό για τη συγκεκριμένη νόσο (φύλο, ηλικία, χρονική διάρκεια νόσου ΣΔ, θεραπεία με αντιδιαβητικά δισκία ή και χορήγηση υποδορίως ινσουλίνης) και πρόσφατα ευρήματα οφθαλμολογικών εξετάσεων (οπτική οξύτητα, σταδιοποίηση της ΔΑ, ιστορικό χρήσης anti-VEGF ενδοϋαλοειδικών ενέσεων, OCT-OCTA απεικονίσεις).

Σε όλους τους ασθενείς της έρευνας διενεργήθηκε πλήρης οφθαλμολογικός έλεγχος που περιελάμβανε έλεγχο οπτικής οξύτητας με οπτότυπο Snellen, έλεγχο προσθίων μορίων οφθαλμού στη σχισμοειδή λυχνία, μέτρηση ενδοφθάλμιας πίεσης και βυθοσκόπηση στη σχισμοειδή λυχνία.

Ο έλεγχος της οπτικής οξύτητας (visual acuity, VA) πραγματοποιήθηκε με χρήση οπτότυπου Snellen και έπειτα η οπτική οξύτητα μετατράπηκε σε logMAR για στατιστικούς λόγους. Η σταδιοποίηση της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας έγινε με βάση την προτεινόμενη Κλίμακα Διαβητικής Αμφιβληστροειδοπάθειας που προτάθηκε από το Diabetic Retinopathy Project Group.[11] Τα στάδια είναι τα εξής : α) χωρίς ΔΑ (no apparent retinopathy), β) ήπια μη παραγωγική ΔΑ (mild Non Proliferative Diabetic Retinopathy- mild NPDR), γ) μέτρια μη παραγωγική ΔΑ (moderate NPDR), δ) σοβαρή μη παραγωγική ΔΑ (severe NPDR), ε) παραγωγική ΔΑ (Proliferative Diabetic Retinopathy-PDR). Τα στάδια της μη παραγωγικής ΔΑ αποτελούν το στάδιο υποστρώματος και στη μελέτη αποτελούν το γκρουπ ασθενών με μη παραγωγική ΔΑ υποστρώματος (NPDR). Οι ασθενείς έλαβαν μια σειρά τριών διαδοχικών

ενέσεων ανά μήνα σε κάθε πάσχοντα οφθαλμό σύμφωνα με το εγκεκριμένο EPAR του φαρμάκου. Στη συγκεκριμένη μελέτη ο anti-VEGF παράγοντας που χορηγήθηκε ήταν ο aflibercept (φιαλίδιο EYLEA Bayer Pharma AG 40mg/ml με δοσολογία έγχυσης 2mg aflibercept). Έγινε καταγραφή των τριών πρώτων ενδοϋαλοειδικών εγχύσεων anti-VEGF παράγοντα. Έπειτα μελετήθηκαν οι απεικονίσεις της ωχράς (OCT, OCT reports και OCTA) αμέσως μετά την πρώτη και την τρίτη σε σειρά ενδοϋαλοειδική έγχυση anti-VEGF παράγοντα. Η τελευταία OCTA απεικόνιση θεωρήθηκε αυτή που λήφθηκε ως και ένα μήνα μετά την τρίτη διαδοχική έγχυση anti-VEGF παράγοντα. Ως καλή ανταπόκριση( + responders, positive response) στην anti-VEGF θεραπεία θεωρήθηκε μια μείωση του κεντρικού πάχους της ωχράς στον κεντρικό δακτύλιο του grid της ωχράς της ETDR μελέτης (ETDRS CRT) ως και 50μm, ενώ φτωχή ανταπόκριση στη θεραπεία θεωρήθηκε μια μείωση του CRT μικρότερη των 50μm, καθόλου μείωση ή και αύξηση του CRT (- responders , poor response).

### **OCTA απεικόνιση-λήψη εικόνων**

Όλες οι απεικονίσεις έχουν πραγματοποιηθεί με τη χρήση του μηχανήματος DRI OCT Triton (Topcon, CA,USA) από ειδικό οφθαλμίατρο. Η τεχνολογία Swept Source του μηχανήματος χρησιμοποιεί laser μεγάλου μήκους κύματος υπέρυθρου φωτός (1050nm) το οποίο είναι μη ορατό από τον εξεταζόμενο ασθενή και βοηθά επίσης στην καλύτερη διείσδυση στους ιστούς. Η ταχύτητα λήψης είναι η μέγιστη δυνατή φθάνοντας τα 100.000 A-scans ανά δευτερόλεπτο, οδηγώντας έτσι στην απόκτηση μιας ευκρινούς εικόνας B-scan που αποτελείται από πολλά A-scans σε δεδομένο χρόνο.

Η περιοχή του scanning είχε ως κέντρο την ωχρά και περιελάμβανε τα πεδία απεικόνισης μεγέθους εύρους 6x6mm. Περιοχή οιδήματος ορίστηκε η περιοχή όπου το κεντρικό πάχος του αμφιβληστροειδή είναι μεγαλύτερο των 250μm (> 250μm) και αφορά την ωχρά κηλίδα. Η ωχρά κηλίδα ορίστηκε ως η κεντρική περιοχή εντός 1mm διαμέτρου δακτυλίου του grid της ωχράς σύμφωνα με την ETDRS. Η περιοχή της ωχρικής ανάγγειας ζώνης (FAZ) ορίστηκε ως η περιοχή κεντρικά της ωχράς όπου δεν εμφανίζονται καθόλου αγγεία στην απεικόνιση.

Χρησιμοποιήθηκαν αυτόματοι αλγόριθμοι διαχωρισμού των ζωνών του επιπολής και του εν τω βάθει τριχοειδικού δικτύου του αμφιβληστροειδή. Αναλυτικότερα, στις απεικονίσεις της μελέτης εμφανίζονται οι εξής τέσσερις δομικές ζώνες διαχωρισμού: το επιπολής τριχοειδικό δίκτυο (SCP), το εν τω βάθει τριχοειδικό δίκτυο (DCP), ο εξωτερικός αμφιβληστροειδής (outer retina) και ο χοριοειδής, αν και τη μελέτη αφορούν οι απεικονίσεις των δυο τριχοειδικών πλεγμάτων. Η περιοχή 2,6μm κάτω από την έσω αφοριστική μεμβράνη (ILM) ορίστηκε ως η γραμμή αναφοράς κάτω από την οποία ξεκινά η εμφάνιση

του SCP και έχει αρκετό πάχος για να συμπεριλάβει τη στιβάδα των γαγγλιακών κυττάρων φθάνοντας ως και 15,6μm κάτω από το όριο της έσω δικτυωτής και έσω κοκκώδους στιβάδας (IPL/INL). Το DCP απεικονίζεται σε μια περιοχή (slab) που ξεκινά 15,6μm κάτω από το όριο της έσω δικτυωτής και έσω κοκκώδους στιβάδας (IPL/INL) και καταλήγει 70,2 μm κάτω από αυτό. Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν κάθε φορά μία λήψη ανά επίπεδο ανά ασθενή, δηλαδή μια λήψη που αφορούσε το επιπολής και μια το εν τω βάθει τριχοειδικό δίκτυο, κατά προτίμηση αυτές με την καλύτερη ευκρίνεια ανάλυσης.

Για την ανάλυση της FAZ ισχύει η εξής διαδικασία: επιλέχθηκε αρχικά μια λήψη στο επίπεδο του επιπολής τριχοειδικού δικτύου σε en-face προβολή και καθορίστηκαν τα όρια της ανάγγειας ζώνης χειροκίνητα από τον εξεταστή (όχι αυτόματα), έπειτα το ίδιο πραγματοποιήθηκε και για τον καθορισμό των ορίων FAZ στο εν τω βάθει τριχοειδικό δίκτυο. Τέλος, ολοκληρώνοντας τη διαδικασία χειροκίνητης οριοθέτησης της FAZ σε κάθε τριχοειδικό δίκτυο υπολογίζεται αυτόματα από το λογισμικό το μέγεθος της FAZ σε τετραγωνικά μικροεκατοστόμετρα ( $\mu\text{m}^2$ ).

Για τη λήψη των εικόνων χρησιμοποιήθηκε το ίδιο μηχάνημα σε όλους τους ασθενείς και αφού είχε προηγηθεί φαρμακευτική μυδρίαση. Οι ασθενείς ήταν καθιστοί μπροστά από το OCT μηχάνημα, ενώ η κεφαλή τους σταθεροποιούνταν με τη βοήθεια ενός υποπωγώνιου και ενός μετωπιαίου στηρίγματος. Οι ασθενείς κλήθηκαν να προσηλώσουν το βλέμμα τους στην κύρια βλεμματική θέση για να επιτευχθεί κεντρική λήψη με κέντρο την ωχρά.

### **Ανάλυση εικόνων**

Στη μελέτη αυτή η ανάλυση των εικόνων έγινε με τη χρήση του λογισμικού ImageNet 5.07.

### **Στατιστική ανάλυση**

Οι ποσοτικές μεταβλητές καταγράφηκαν ως μέσες τιμές (mean)  $\pm$  τυπική απόκλιση (standard deviation) και οι ποιοτικές εκφράστηκαν ως ποσοστά. Τιμές P-value  $<0.05$  θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με το στατιστικό πρόγραμμα SPSS v.21, με τη χρήση των στατιστικών μεθόδων x2 t-test, Wilcoxon και Mann-Whitney, για μη παραμετρικό δείγμα.



## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

### ▪ Οι ασθενείς και τα χαρακτηριστικά τους

Στη μελέτη ελέγχθηκαν 18 οφθαλμοί από συνολικά 14 ασθενείς με ΣΔ τύπου I ή II. Συγκεκριμένα, από τους υπό μελέτη ασθενείς το 64.3% ήταν άνδρες και το 35.7% ήταν γυναίκες. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν τα 65.7 έτη (minimum παρατηρηθείσα ηλικία ήταν τα 41 έτη και maximum τα 81 έτη – range 41-81). Όλοι οι ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη είχαν διάρκεια νόσου μεγαλύτερη των 5 ετών. Το 21.4% ελάμβαναν μόνο από του στόματος αντιδιαβητική αγωγή, ενώ το 78.6% των ασθενών ήταν ινσουλινοθεραπευόμενο. Στο 55.6% των οφθαλμών έγινε διάγνωση μη παραγωγικής ΔΑ (NPDR), ενώ στο 44.4% υπήρχε παραγωγική ΔΑ (PDR).

Πίνακας 2-5. Περιγραφική στατιστική των χαρακτηριστικών των ασθενών

Πίνακας 2. Φύλο ασθενών

Φύλο	Συχνότητα	% ποσοστό
Άνδρες	9	64,3
Γυναίκες	5	35,7

Πίνακας 3. Ηλικία ασθενών

	N	Εύρος	Ελάχιστη	Μέγιστη	Μέσος όρος	Τυπική απόκλιση
Ηλικία	14	40,00	41,00	81,00	65,7143	11,24160

Πίνακας 4. Συστηματική θεραπεία ασθενών

Συστηματική θεραπεία	Συχνότητα	% ποσοστό
Per os αντιδιαβητική αγωγή	3	21,4
Ινσουλινοθεραπεία	11	78,6

Πίνακας 5. Στάδιο ΔΑ οφθαλμών

Στάδιο ΔΑ	Συχνότητα	% ποσοστό
NPDR	10	55.6
PDR	8	44.6

NPDR= Μη παραγωγική διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια

PDR= Παραγωγική διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια

- Συσχέτιση της FAZ στο επιπολής τριχοειδικό δίκτυο SCP (FAZ SCP) με την ανταπόκριση στην ενδοϋαλοειδική θεραπεία με anti-VEGF παράγοντα

Αρχικά έγινε καταγραφή του εμβαδού της FAZ στο επιπολής τριχοειδικό δίκτυο και βρέθηκε ότι η μέση τιμή του εμβαδού της FAZ είναι 384164.1  $\mu\text{m}^2$  (0.38  $\text{mm}^2$ ). Από τις αντίστοιχες μετρήσεις του εμβαδού της FAZ μετά την χορήγηση τριών διαδοχικών εγχύσεων anti-VEGF θεραπείας βρέθηκε ότι η μέση τιμή του εμβαδού της FAZ στο SCP είναι 422752.3  $\mu\text{m}^2$  (0.42  $\text{mm}^2$ ). Παρατηρείται δηλαδή μια διεύρυνση της FAZ στο SCP μετά από θεραπεία με τρεις anti-VEGF ενέσεις, η οποία όμως δεν είναι στατιστικά σημαντική ( $p=0.396$ ), όπως προέκυψε από τη στατιστική ανάλυση με τη μέθοδο Wilcoxon.

Πίνακας 6. Εμβαδό της FAZ στο SCP πριν και μετά την έγχυση τριών ενδοϋαλοειδικών ενέσεων anti-VEGF

	N	Εύρος	Ελάχιστο	Μέγιστο	Μέσος όρος	Τυπ.απόκλιση
FazSCP1 (μm)	18	678867,00	126211,00	805078,00	384164,1111	164804,84270
FazSCP2 (μm)	18	796289,00	234141,00	1030430,00	422752,2778	201880,36787
SCPdif (μm)	18	533079,00	-129837,00	403242,00	38588,1667	127290,86644

FAZ SCP1= εμβαδόν της FAZ στο SCP πριν τη θεραπεία

FAZ SCP2= εμβαδόν της FAZ στο SCP μετά τη θεραπεία

SCPdif= SCP difference=SCP2-SCP1= διαφορά εμβαδού της FAZ πριν και μετά τη θεραπεία

- Συσχέτιση της FAZ στο εν τω βάθει τριχοειδικό δίκτυο DCP (FAZ DCP) με την ανταπόκριση στην ενδοϋαλοειδική θεραπεία με anti-VEGF παράγοντα

Πραγματοποιήθηκε υπολογισμός του εμβαδού της FAZ στο εν τω βάθει τριχοειδικό δίκτυο και βρέθηκε ότι η μέση τιμή του εμβαδού της FAZ στο DCP είναι 933601.8  $\mu\text{m}^2$  (0.93  $\text{mm}^2$ ). Αντίστοιχα, η μέση τιμή του εμβαδού της FAZ στο DCP μετά τη χορήγηση των τριών διαδοχικών θεραπευτικών ενέσεων anti-VEGF υπολογίστηκε ως 672411.2  $\mu\text{m}^2$  (0.67  $\text{mm}^2$ ). Συνεπώς, παρατηρήθηκε μια μείωση του εμβαδού της FAZ στο DCP μετά την anti-VEGF θεραπεία, η οποία όμως δεν θεωρείται στατιστικά σημαντική ( $p=0.094$ ), όπως προέκυψε από τη στατιστική ανάλυση με τη μέθοδο Wilcoxon.

Πίνακας 7. Εμβαδόν της FAZ στο DCP πριν και μετά την έγχυση τριών ενδοϋαλοειδικών ενέσεων anti-VEGF

	N	Εύρος	Ελάχιστο	Μέγιστο	Μέσος όρος	Τυπ. Απόκλιση
FazDCP1 (μm)	18	2379375,00	163477,00	2542852,00	933601,7778	693058,87903
FazDCP2 (μm)	18	2858906,00	236250,00	3095156,00	672411,2222	649573,87998
DCPdif (μm)	18	2198671,00	-1646367,00	552304,00	-261190,5556	578710,75219

FAZ DCP 1= εμβαδόν της FAZ στο DCP πριν τη θεραπεία

Faz DCP2= εμβαδόν της FAZ στο DCP μετά τη θεραπεία

DCPdif= DCP difference=DCP2-DCP1= διαφορά εμβαδού της FAZ πριν και μετά τη θεραπεία

- Επιμέρους συσχέτιση της FAZ με την ανταπόκριση στην ενδοϋαλοειδική θεραπεία με anti-VEGF παράγοντα (positive response/poor response) σε επιπολής και εν τω βάθει τριχοειδικό δίκτυο

Όπως προαναφέρθηκε, ως θετική απάντηση στη θεραπεία (positive+ response) ορίστηκε μια μείωση του κεντρικού πάχους της ωχράς  $\geq 50$  μm στο κεντρικό grid του δακτυλίου της ωχράς (ETDRS central retinal thickness) όπως παρουσιάζεται στα OCT reports της κάθε απεικόνισης. Αντίστοιχα, ορίστηκε ως μειωμένη ανταπόκριση (non - response) στην anti-VEGF θεραπεία κάθε μείωση του κεντρικού πάχους της ωχράς  $< 50$  μm. Τα άτομα με μειωμένη ανταπόκριση στη θεραπεία είχαν αρχικά μεγαλύτερη μέση τιμή FAZ σε SCP και DCP απ' ό,τι οι (+) responders και μεγαλύτερη μέση τιμή FAZ στο DCP μετά την έγχυση anti-VEGF θεραπείας, χωρίς όμως τα αποτελέσματα να φθάνουν σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ( $p=0.829$ ,  $p=1$  και  $p=0.46$  αντίστοιχα), βασισμένα στη στατιστική ανάλυση με τη μέθοδο Mann-Whitney.

Πίνακας 8. Εμβαδόν της FAZ σε SCP και DCP σε σχέση με την θετική ή μειωμένη ανταπόκριση στη χορήγηση τριών διαδοχικών ενδοϋαλοειδικών ενέσεων anti-VEGF παράγοντα

	(-) Responders			(+) Responders			(-) Responders vs (+) Responders
	Μέσος όρος	Εύρος	Τυπική απόκλιση	Μέσος όρος	Εύρος	Τυπική απόκλιση	Mann-Whitney
SCP1 (μm)	400933	384785	195243,7226	363203	311132,5	126673,3212	p=0,829
SCP2 (μm)	409743,2	410097,5	152320,3045	439013,625	305332	261922,977	p=0,897
DCP1 (μm)	961125,9	630824,5	794264,0091	899196,625	692502	594123,2474	p=1
DCP2 (μm)	821055,1	542812,5	850661,5895	486606,375	459492	152747,234	p=0,460

- Συσχέτιση της FAZ σε επιπολής και εν τω βάθει τριχοειδικό δίκτυο (FAZ SCP και FAZ DCP) με επιμέρους χαρακτηριστικά των ασθενών

Στη συγκεκριμένη περίπτωση χρησιμοποιήθηκαν μόνο οι αρχικές μετρήσεις της FAZ πριν τη χορήγηση anti-VEGF θεραπείας σε επιπολής και εν τω βάθει τριχοειδικό δίκτυο.

- ✓ Σχέση της FAZ με το στάδιο της νόσου (NPDR DME/PDR DME): δεν παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαφορά στο εμβαδό της FAZ ανάμεσα στο γκρουπ ασθενών με μη παραγωγική ΔΑ (NPDR) και στο γκρουπ ασθενών με παραγωγική ΔΑ (PDR) και ΔΟΩ και στα δυο αγγειακά πλέγματα ( p= 0.904 για το SCP ,p=0.258 για το DCP)

Πίνακας 9. Σχέση της FAZ στο SCP με το στάδιο της νόσου

		SCP1 (μm)			
		Μέσος όρος	Εύρος	Τυπική απόκλιση	
Στάδιο ΔΑ	NPDR	379757,9	311132,5	194868,8265	t-test (p=0.904)
	PDR	389,671	355253,5	130673,6658	

NPDR= Μη παραγωγική διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια

PDR= Παραγωγική διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια

Πίνακας 10. Σχέση της FAZ στο DCP με το στάδιο της νόσου

		DCP1 (μm)			
		Μέσος όρος	Εύρος	Τυπική απόκλιση	
Στάδιο ΔΑ	NPDR	1092691,5	686425,5	851223,571	t-test (p=0.258)
	PDR	734739,625	687426	391867,6184	

NPDR= Μη παραγωγική διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια

PDR= Παραγωγική διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια

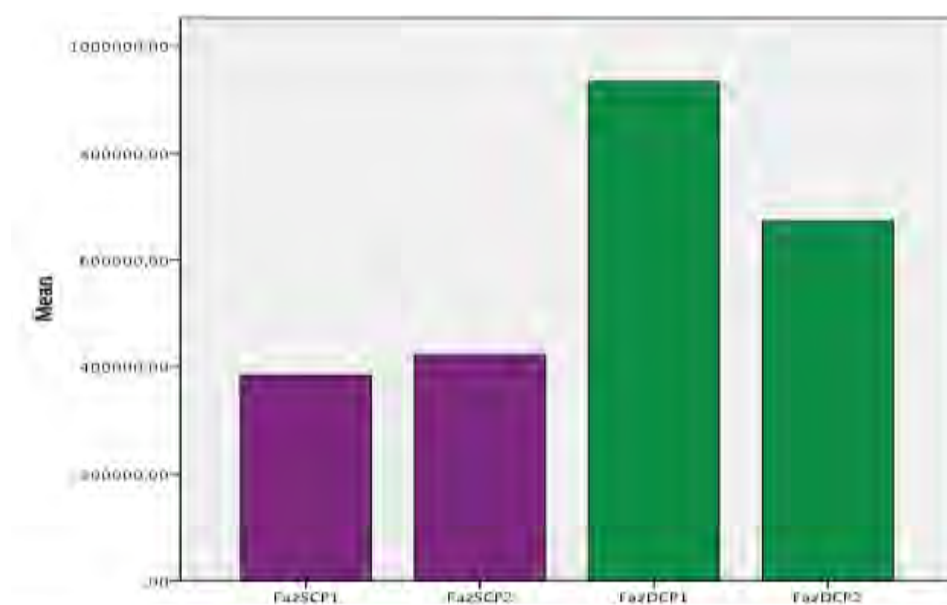
- Επιπλέον παρατηρήθηκαν τα εξής :
  - ✓ Το μέγεθος της FAZ παρέμενε μεγαλύτερο στο DCP σε σχέση με το αντίστοιχο μέγεθος στο SCP πριν και μετά τη χορήγηση της anti-VEGF θεραπείας.

Πίνακας 11. Διαφορά του εμβαδού της FAZ σε SCP και DCP

	N	Ελάχιστο	Μέγιστο	Μέσος όρος	Τυπική απόκλιση
DCPSCPdif 1(μm)	18	19375,00	2107969,00	549437,6667	673812,01546
DCPSCPdif 2 (μm)	18	-226758,00	2635312,00	249658,9444	620068,05758

DCPSCPdif 1= FAZ DCP-FAZ SCP= διαφορά εμβαδού της FAZ μεταξύ του εν τω βάθει και του επιπολής τριχοειδικού δικτύου πριν τη θεραπεία

DCPSCPdif 2= FAZ DCP-FAZ SCP= διαφορά εμβαδού της FAZ μεταξύ του εν τω βάθει και του επιπολής τριχοειδικού δικτύου μετά τη θεραπεία



Εικόνα 10. Μέση τιμή εμβαδού της FAZ ( σε μm<sup>2</sup>) σε SCP και DCP πριν και μετά την χορήγηση τριών διαδοχικά anti-VEGF ενέσεων

- ✓ Η μέση τιμή του κεντρικού πάχους της ωχράς στον δακτύλιο πάχους 1mm της ETDRS στις OCT αναφορές είναι 338.2 μm και 270.2 μm πριν και μετά την anti-VEGF θεραπεία

αντίστοιχα. Η μέση τιμή της οπτικής οξύτητας εκφρασμένη σε logMAR ήταν 0.5116 και 0.4113 πριν και μετά τη θεραπεία αντίστοιχα

- ✓ Παρατηρήθηκε μια στατιστικά σημαντική μείωση του κεντρικού πάχους της ωχράς (central retinal thickness) όπως υπολογίζεται από τον κεντρικό δακτύλιο διαμέτρου 1mm στο grid της ωχράς της ETDRS (ETDRS CRT) μετά την anti-VEGF θεραπεία. Υπολογίστηκε ότι η μέση μείωση του πάχους μετά τη θεραπεία ήταν 68 $\mu$ m ( $p < 0.001$ )
- ✓ Παρατηρήθηκε μια στατιστικά σημαντική βελτίωση της οπτικής οξύτητας μετά την anti-VEGF θεραπεία, όπως εκφράζεται σε λογαριθμική κλίμακα logMAR .Η μέση μείωση της logMAR μετά τη θεραπεία υπολογίστηκε κατά 0.1 της λογαριθμικής κλίμακας ( $p = 0.012$ )

Πίνακας 12. Κεντρικό πάχος ωχράς και οπτική οξύτητα πριν και μετά τη θεραπεία

	N	Μέσος όρος	Τυπική απόκλιση
ETDRSCRT1 ( $\mu$ m)	18	338,2222	96,14912
ETDRSCRT2 ( $\mu$ m)	18	270,1667	97,47715
VAllogMAR1	18	0,5116	0,43092
VAllogMAR2	18	0,4113	0,40084

ETDRS CRT1 = Κεντρικό πάχος ωχράς στον δακτύλιο πάχους 1mm της ETDRS πριν τη θεραπεία

ETDRS CRT2= Κεντρικό πάχος ωχράς στον δακτύλιο πάχους 1mm της ETDRS μετά τη θεραπεία

VAllogMAR1= οπτική οξύτητα πριν τη θεραπεία εκφρασμένη σε logMAR

VAllogMAR2= οπτική οξύτητα μετά τη θεραπεία εκφρασμένη σε logMAR



Πίνακας 13. Σχέση κεντρικού πάχους ωχράς και οπτικής οξύτητας με τη θεραπεία

	Όλοι οι ασθενείς		
	Μέσος όρος	Τυπική απόκλιση	
CRT2-CRT1 (μm)	-68,05556	80,52656	Wilcoxon signed-rank p<0,001
VA2-VA1	-0,1003444	0,1396274	Wilcoxon signed-rank p=0,012

CRT2 - CRT1= Κεντρικό πάχος ωχράς μετά τη θεραπεία - κεντρικό πάχος ωχράς πριν τη θεραπεία

VA2-VA1= οπτική οξύτητα μετά τη θεραπεία - οπτική οξύτητα πριν τη θεραπεία (εκφρασμένη σε logMAR)

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στη συγκεκριμένη μελέτη χρησιμοποιήσαμε την τεχνολογία της αναίμακτης OCT αγγειογραφίας για να μελετήσουμε την αλλαγή στην μορφολογία της ανάγγειας ωχρικής ζώνης (FAZ) σε οφθαλμούς που έχουν διαγνωσθεί με διαβητικό οίδημα ωχράς κηλίδας και οι οποίοι έλαβαν ως θεραπεία ενδοϋαλοειδική χορήγηση anti-VEGF παραγόντων. Συγκεκριμένα, υπολογίσαμε αρχικά το εμβαδό της FAZ πριν τη χορήγηση ενός σχήματος τριών διαδοχικών ενδοϋαλοειδικών ενέσεων anti-VEGF παράγοντα με μεσοδιαστήματα διάρκειας ενός μήνα και περίπου τέσσερις μήνες μετά υπολογίστηκε εκ νέου το μέγεθος της FAZ στα δυο αγγειακά πλέγματα του αμφιβληστροειδή. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στο μέγεθος της FAZ στο επιπολής και στο εν τω βάθει τριχοειδικό δίκτυο πριν και μετά τη χορήγηση σχήματος anti-VEGF θεραπείας.

Η κλασική αγγειογραφία με φλοϋοροσκεΐνη (ΦΑ) έχει δείξει στο παρελθόν ότι η FAZ είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς με ΔΟΩ σε σχέση με υγιείς μάρτυρες [72]. Αν και φαίνεται ότι η FAZ απεικονίζεται με όμοιο τρόπο σε OCTA και ΦΑ [73], δεν είναι δυνατή η απεικόνιση του εν τω βάθει αγγειακού δικτύου στην ΦΑ λόγω απεικονιστικών δυσχερειών (διαρροές χρωστικής υπερκαλύπτουν την απεικόνιση, το επιπολής υπερκαλύπτει το εν τω βάθει δίκτυο) και έτσι δεν απεικονίζεται στη ΦΑ το δίκτυο που φαίνεται να επηρεάζεται πρωτίστως στο ΔΟΩ [74]. Με τη χρήση της OCTA έχουμε τη δυνατότητα να απεικονίσουμε

και τα δυο αγγειακά πλέγματα και να κατανοήσουμε ίσως περαιτέρω την παθοφυσιολογία του ΔΟΩ και τη σχέση της εμφάνισής του με το περιοχικό αγγειακό δίκτυο.

Αν και ο ακριβής συνδυασμός γεγονότων στην παθογένεση του ΔΟΩ δεν είναι απολύτως γνωστός, έρευνες έχουν δείξει ότι πρώτα εμφανίζεται απώλεια των περικυττάρων και έπειτα των ενδοθηλιακών κυττάρων, κάτι που συνεπάγεται την εμφάνιση τριχοειδών με ελλείψεις κυττάρων και την επακόλουθη απόφραξή τους. Έπειτα η ενεργοποίηση της μικρογλοίας και η απελευθέρωση του VEGF παράγοντα οδηγεί στη διάσπαση του ΑΑΦ των γειτονικών τριχοειδών [75,76,77]. Φαίνεται ότι αυτή η διάσπαση του ΑΑΦ που ευοδώνεται λόγω της αύξησης του VEGF παίζει αρχικά σημαντικό ρόλο στην έναρξη της φλεγμονώδους αντίδρασης που παρατηρείται στο ΔΟΩ. Η θεραπεία με ενδοϋαλοειδική έγχυση anti-VEGF παραγόντων θεωρείται πλέον πρώτης εκλογής για τη θεραπεία του ΔΟΩ [78]. Μελέτες επικεντρώνονται συνεχώς στην αποτελεσματικότητα των anti-VEGF παραγόντων και στην ανθεκτικότητα ορισμένων περιπτώσεων ΔΟΩ στη θεραπεία.

Η FAZ είναι μια κεντρική περιοχή της ωχράς στον αμφιβληστροειδή χωρίς τριχοειδή. Βρίσκεται στο πιο ευαίσθητο οπτικά σημείο του αμφιβληστροειδή και οποιαδήποτε αλλαγή σε δομή και αιματική κυκλοφορία της περιοχής επηρεάζει την όραση του ατόμου. Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι η FAZ διευρύνεται σε ασθενείς με ΔΑ σε σχέση με υγιή άτομα [61,79,80]. Φαίνεται μάλιστα ότι το μέγεθος της FAZ αυξάνεται όταν και το στάδιο της ΔΑ εξελίσσεται σε πιο σοβαρό [57,61,79,80], ενώ έχει παρατηρηθεί διεύρυνση της FAZ σε ασθενείς με ΣΔ χωρίς την παρουσία κλινικά διαγνωσμένης ΔΑ [53]. Στη δική μας μελέτη δε φάνηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στο μέγεθος της FAZ πριν τη χορήγηση θεραπείας μεταξύ των γκρουπ ασθενών με παραγωγική ΔΑ και μη παραγωγική ΔΑ πιθανώς λόγω μικρού δείγματος πληθυσμού. Άλλη μελέτη έδειξε μεγαλύτερη διεύρυνση της FAZ σε οφθαλμούς με παραγωγική ΔΑ και ΔΟΩ σε σχέση με οφθαλμούς με μη παραγωγική ΔΑ και ΔΟΩ [63], ενώ άλλη μελέτη υποστηρίζει ότι δεν υπάρχει διαφορά στο μέγεθος της FAZ μεταξύ ατόμων με ΔΑ και ΔΟΩ και ατόμων με ΔΑ χωρίς ΔΟΩ [65].

Στη μελέτη φάνηκε ότι η FAZ είναι μεγαλύτερη σε έκταση στο εν τω βάθει τριχοειδικό δίκτυο σε σχέση με το επιπολής σε οφθαλμούς με ΔΟΩ και παραμένει μεγαλύτερη στο εν τω βάθει δίκτυο και μετά τη χορήγηση anti-VEGF θεραπείας. Μελέτες όπου χρησιμοποιήθηκε η τεχνολογία της OCTA έχουν δείξει ότι η FAZ είναι μεγαλύτερη στο εν τω βάθει τριχοειδικό δίκτυο συγκριτικά με το επιπολής σε φυσιολογικούς οφθαλμούς [43,81], αλλά και σε οφθαλμούς με ΔΑ [79]. Το εύρημα της μελέτης αυτής έρχεται σε συμφωνία με αυτό άλλων ερευνών που έδειξαν ότι η FAZ είναι μεγαλύτερη στο DCP σε σχέση με το SCP σε περιπτώσεις ύπαρξης ΔΟΩ, κάτι που υποδεικνύει ότι η ύπαρξη του ΔΟΩ επηρεάζει κυρίως

το εν τω βάθει τριχοειδικό πλέγμα [51,71]. Σε μελέτη που χρησιμοποίησε την τεχνολογία της OCTA για την απεικόνιση του χρόνιου διαβητικού οιδήματος της ωχράς φάνηκε ότι οι κυστικοί χώροι του οιδήματος γεινιάζουν με περιοχές τριχοειδικής ισχαιμίας κυρίως στο DCP όπου και περιβάλλονται από μια ευρύτερη περιοχή φτωχής τριχοειδικής αιμάτωσης, κάτι που επίσης υποδεικνύει τη σχέση μεταξύ της τριχοειδικής απόφραξης και της εμφάνισης του οιδήματος στον αμφιβληστροειδή [64].

Ο κύριος σκοπός της μελέτης αυτής είναι η μορφολογική απεικόνιση της FAZ σε οφθαλμούς με ύπαρξη ΔΟΩ και να μελετηθεί αν υπάρχει αλλαγή στο μέγεθος της FAZ μετά τη χορήγηση ενδοϋαλοειδικής anti-VEGF θεραπείας. Στη μελέτη αυτή δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στο μέγεθος της FAZ πριν και μετά τη θεραπεία με τρεις διαδοχικές εγχύσεις anti-VEGF παράγοντα σε οφθαλμούς με ΔΟΩ στους οποίους δεν είχε χορηγηθεί κάποιου είδους θεραπεία έως και έξι μήνες πριν την έγχυση αναφοράς. Αυτό έρχεται σε συμφωνία με τη μελέτη του Michaelides που έδειξε ότι το μέγεθος της FAZ δεν αλλάζει στατιστικώς σημαντικά μετά τη θεραπεία με εγχύσεις του anti-VEGF παράγοντα bevacizumab μετά από τέσσερις μήνες follow-up χρησιμοποιώντας όμως ως απεικονιστική μέθοδο τη ΦΑ και όχι την OCTA [82]. Επίσης, άλλη μελέτη (με μικρότερο δείγμα πληθυσμού) η οποία στηρίχθηκε στην απεικόνιση με τη χρήση της OCTA για να αναλύσει τη FAZ και την αγγειακή πυκνότητα του περιωχρικού αγγειακού δικτύου σε περιπτώσεις με ΔΟΩ μετά από χορήγηση μονοδόσης anti-VEGF παράγοντα έδειξε στατιστικά σημαντική ομοιότητα στο μέγεθος της FAZ πριν και μετά τη θεραπεία. Η έρευνα επίσης ανέφερε ότι η αξιολόγηση της απεικόνισης της FAZ στο επιπολής τριχοειδικό δίκτυο ίσως είναι πιο αξιόπιστος δείκτης για την ανάλυση των διαφορών που παρατηρούνται, διότι οι κυστικοί χώροι επηρεάζουν κυρίως τα όρια της FAZ στο DCP μετατοπίζοντας τα αγγεία [70]. Επίσης, η έρευνα του Mané υποστηρίζει ότι γενικά παρατηρείται μια μείωση στην αγγειακή πυκνότητα και στα δυο αγγειακά πλέγματα σε μάτια με ΔΟΩ και ότι η μείωση αυτή παραμένει και μετά τη θεραπεία. Η ίδια έρευνα υποστηρίζει ότι δε φαίνεται να υπάρχει επαναιμάτωση των περιοχών αγγειακής ισχαιμίας στην περιοχή του οιδήματος μετά την υποχώρηση αυτού (η έρευνα αφορούσε όμως περιπτώσεις χρόνιου εγκατεστημένου οιδήματος) [64]. Αυτό έρχεται σε αντίθεση με έρευνα του de Carlo που αναφέρει ότι σε κάποιες περιπτώσεις ίσως να υπάρχει επαναιμάτωση περιοχών με ισχαιμία μετά από χορήγηση anti-VEGF θεραπείας [66].

Σε αντίθεση με το αποτέλεσμα της μελέτης αυτής κάποιες άλλες μελέτες υποστηρίζουν ότι το μέγεθος της FAZ μπορεί να διευρυνθεί μετά από anti-VEGF θεραπεία σε περιπτώσεις με ΔΟΩ, όπως αυτό απεικονίζεται με τη βοήθεια της κλασσικής ΦΑ [83,84,85]. Συγκεκριμένα, η έρευνα του Erol αναφέρει ότι μετά από τρεις θεραπευτικές εγχύσεις του anti-VEGF παράγοντα bevacizumab το μέγεθος της FAZ

αυξήθηκε και μάλιστα περισσότερο στις περιπτώσεις με ήπια μορφή ΔΑ [85]. Η εξήγηση που δόθηκε από τους ερευνητές για την παρατήρηση αυτή είναι ότι ίσως το αγγειακό δίκτυο στην περιοχή της ωχράς στις περιπτώσεις με ήπια ΔΑ είναι πιο ευάλωτο στις επιδράσεις του anti-VEGF σε σχέση με το αγγειακό δίκτυο σε ήδη σοβαρή μορφή ΔΑ. Επίσης είναι δύσκολο να διαφοροποιήσει κανείς τη φυσική εξέλιξη της νόσου από τις ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου πάνω στη FAZ. Η εξέλιξη της ωχροπάθειας, ανεξάρτητα από την επιρροή του anti-VEGF παράγοντα στην αγγειακή ροή, θα μπορούσε να είναι πιο γρήγορη σε ήπιες και μέτριες μορφές μη παραγωγικής ΔΑ, διότι η ισχαιμία και η διεύρυνση της FAZ έχουν ήδη εμφανισθεί σε σοβαρές μορφές ΔΑ [85]. Επίσης, και άλλη μελέτη υποστηρίζει ότι οι anti-VEGF παράγοντες έχουν μια αγγειοσυσταλτική δράση πάνω στα μικρά αγγεία γύρω από τη FAZ προκαλώντας μια διεύρυνση της FAZ όπως αυτή απεικονίζεται με την κλασσική ΦΑ [86]. Αντίθετα, ο Gill στην έρευνά του αναφέρει ότι η υποχώρηση του οιδήματος της ωχράς μετά από θεραπευτική αντιμετώπιση ίσως εξηγεί το γιατί παρατηρήθηκε στη μελέτη του μεγαλύτερη μείωση του μεγέθους της FAZ στο εν τω βάθει τριχοειδικό δίκτυο. Στην ίδια μελέτη η μείωση του μεγέθους της FAZ δικαιολογήθηκε ως εξής: σε κάποιες περιπτώσεις η υποχώρηση του οιδήματος της ωχράς οδήγησε σε επανεμφάνιση σήματος αγγειακής ροής στην περιοχή και έτσι μειώθηκε το μέγεθος της FAZ, ενώ σε άλλες περιπτώσεις η υποχώρηση του οιδήματος οδήγησε σε περιορισμό της υπάρχουσας παρεκτόπισης των αγγείων και επομένως μείωση του μεγέθους της FAZ [71].

Διαχωρίζοντας τα περιστατικά σε περιπτώσεις με καλή ανταπόκριση (+ responders) και με φτωχή ανταπόκριση (- responders) στην anti-VEGF θεραπεία παρατηρήθηκε μια αρχικά μεγαλύτερη μέση τιμή FAZ και στα δυο αγγειακά πλέγματα και μια μεγαλύτερη μέση τιμή FAZ στο DCP μετά τη θεραπεία στους (-) responders, χωρίς όμως τα ευρήματα αυτά να φθάσουν επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας. Η μελέτη του Lee έδειξε ότι οι (-) responders (ισχύουν οι ίδιοι ορισμοί για +/- responders με την παρούσα μελέτη) είχαν μεγαλύτερη μέση τιμή FAZ στο DCP, μεγαλύτερο μέσο αριθμό μικροανευρυσμάτων και χαμηλότερη μέση αγγειακή πυκνότητα σε σχέση με τους (+) responders υποστηρίζοντας ότι η ακεραιότητα του περιωχρικού δικτύου στο DCP παίζει ρόλο στην απάντηση του οιδήματος στην anti-VEGF θεραπεία. Δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δυο γκρουπ στις προαναφερθείσες παραμέτρους για το επιπολής τριχοειδικό δίκτυο[69].

Σε πολλές μελέτες τίθεται το θέμα της αξιοπιστίας της απεικόνισης με χρήση της OCTA του εν τω βάθει τριχοειδικού δικτύου σε παθολογίες όπως το ΔΟΩ [87,88]. Είναι συχνό το φαινόμενο του σφάλματος διαχωρισμού των περιοχών των αγγειακών δικτύων (segmentation error) λόγω της ύπαρξης των κύστεων. Συνήθως η έσω και η έξω δικτυωτή στιβάδα του αμφιβληστροειδή απωθούνται από τους κυστικούς

χώρους και οι γραμμές των slabs διαπερνούν τις κύστεις χάνοντας σημεία του DCP και δημιουργώντας έτσι φαινομενικά μια διευρυμένη ανάγεια ζώνη [65]. Μελέτες αναφέρουν ότι το επιπολής τριχοειδικό δίκτυο επηρεάζεται λιγότερο από την παρουσία των κύστεων και η απεικόνισή του είναι λιγότερο επιρρεπής σε σφάλματα[65]. Είναι ορθότερο να προσαρμόζονται από τον εξεταστή τα όρια των slabs ώστε να συμπεριλαμβάνονται ολόκληρα σε πάχος η έσω κοκκώδης και η έξω δικτυωτή στιβάδα [69,71].

Στη μελέτη αυτή παρατηρήθηκε επίσης μια στατιστικά σημαντική μείωση του κεντρικού πάχους του αμφιβληστροειδή (CRT), όπως αυτό υπολογίστηκε στον κεντρικό δακτύλιο διαμέτρου 1mm του grid της ωχράς, μετά την ενδοϋαλοειδική χορήγηση τριών ενέσεων anti-VEGF παράγοντα, δηλαδή τέσσερις περίπου μήνες μετά την αρχική μέτρηση αναφοράς. Αυτό έρχεται σε συμφωνία με μελέτες που αφορούν την αποτελεσματικότητα των anti-VEGF παραγόντων στη θεραπεία του ΔΟΩ. Μελέτη που αφορούσε διαφορετικό anti-VEGF παράγοντα από την παρούσα μελέτη αλλά είχε το ίδιο χρονικό διάστημα follow-up έδειξε στατιστικά σημαντική μείωση του CRT μετά από τρεις εγχύσεις anti-VEGF παράγοντα[85]. Άλλη μελέτη που αφορούσε τον ίδιο anti-VEGF παράγοντα αλλά διαφορετικά χρονικά διαστήματα παρακολούθησης (διαφορετικά θεραπευτικά πρωτόκολλα) έδειξε επίσης στατιστικά σημαντική μείωση του CRT μετά τις πέντε πρώτες αρχικές εγχύσεις anti-VEGF παράγοντα[89]. Γενικά, έχει παρατηρηθεί στατιστικά σημαντική μείωση του κεντρικού πάχους της ωχράς σε ΔΟΩ μετά τη χορήγηση anti-VEGF παραγόντων, αλλά η ακριβής σύγκριση με τις μελέτες αυτές είναι δυσχερής λόγω διαφορετικών θεραπευτικών πρωτοκόλλων.

Τέλος, στη μελέτη παρατηρήθηκε μια στατιστικά σημαντική βελτίωση της οπτικής οξύτητας εκφρασμένη σε logMAR με μια μέση μείωση της τάξης του 0.1(όταν μειώνεται η τιμή σε logMAR βελτιώνεται η οπτική οξύτητα). Η βελτίωση της οπτικής λειτουργίας μετά την έγχυση anti-VEGF παραγόντων σε οφθαλμούς με ΔΟΩ έχει παρατηρηθεί σε αρκετές μελέτες [85,89,90,91]. Και εδώ, όμως, είναι δυσχερής η σύγκριση των αποτελεσμάτων των μελετών λόγω των διαφορών των θεραπευτικών πρωτοκόλλων σε ουσίες, θεραπευτικό σχήμα, σε χρόνο παρακολούθησης και σε μέθοδο εκτίμησης της οπτικής οξύτητας.

Στη μελέτη αυτή υπήρχαν κάποιοι περιορισμοί. Σημαντικός περιορισμός της μελέτης θεωρείται το μικρό δείγμα του πληθυσμού. Επίσης, δε συμπεριλήφθηκε στο σχεδιασμό της μελέτης η παρουσία ομάδας ελέγχου υγιών μαρτύρων, ενώ στο δείγμα μελέτης των ασθενών δεν υπήρχε επαρκές αντιπροσωπευτικό δείγμα όλων των τύπων ΔΟΩ. Επιπλέον, δεν ήταν δυνατή η σύγκριση των απεικονίσεων και των αποτελεσμάτων της OCTA με αντίστοιχα από χρήση ΦΑ. Ακόμα ένας περιορισμός θεωρείται το γεγονός ότι εκτός μελέτης τέθηκαν χαμηλής ποιότητας και μη σωστού κεντρικού fixation απεικονίσεις με αποτέλεσμα κάποιες, ίσως, σοβαρές μορφές ΔΟΩ να έχουν βγει εκτός μελέτης. Τέλος, δεν μπορεί να

θεωρηθεί αποφεύξιμη η πιθανότητα λαθών λόγω χειροκίνητων μεθόδων καθορισμού των ορίων της ανάγγειας ζώνης.

## **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

Η OCTA μας δίνει τη δυνατότητα να απεικονίσουμε και τα δυο αγγειακά πλέγματα του αμφιβληστροειδή και να κατανοήσουμε περισσότερο την παθοφυσιολογία παθήσεων, όπως αυτής του ΔΟΩ. Το μέλλον της τεχνολογίας της OCTA είναι υποσχόμενο [92]. Με τη χρήση των μετρήσεων της OCTA στα επιμέρους τριχοειδικά πλέγματα θα παρακολουθείται με μεγαλύτερη ακρίβεια η ανταπόκριση στη θεραπεία του ΔΟΩ. Αξίζει να σημειωθεί ότι υπάρχουν πλέον πολλές μετρήσιμες πληροφορίες λόγω της απεικόνισης με χρήση της OCTA που δεν αφορούν μόνο την ανάγγεια ζώνη. Ωστόσο, πολλές από τις πληροφορίες αυτές δεν έχουν ακόμα συσχετισθεί με την καθημερινή κλινική πράξη και γίνεται προσπάθεια συσχέτισής τους.

Στη μελέτη αυτή δε φάνηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στο μέγεθος της FAZ πριν και μετά την ενδοϋαλοειδική θεραπεία με anti-VEGF παράγοντα. Περισσότερες μελέτες με μεγαλύτερο δείγμα πληθυσμού, μεγαλύτερο χρόνο follow-up και με περισσότερες εγχύσεις anti-VEGF παραγόντων θα είναι χρήσιμες για να επιβεβαιώσουν μια συσχέτιση μεταξύ μεγέθους FAZ και χρήσης anti-VEGF παραγόντων.

Φαίνεται, όμως, ότι η χρήση της OCTA, μόνη της ή σε συνδυασμό με την απεικόνιση της φλουροαγγειογραφίας, θα αποτελέσει τον ακρογωνιαίο λίθο στην πρόληψη, σταδιοποίηση, θεραπεία και παρακολούθηση της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας και του διαβητικού οιδήματος της ωχράς κηλίδας.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Diabetes [Internet]. World Health Organization. 2017 [cited 19 January 2017]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>
2. Koblin Klein B. Overview of Epidemiologic Studies of Diabetic Retinopathy. *Ophthalmic Epidemiology*. 2007;14(4):179-183.
3. Yau J, Rogers S, Kawasaki R, Lamoureux E, Kowalski J, Bek T et al. Global Prevalence and Major Risk Factors of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care*. 2012;35(3):556-564.
4. Romero-Aroca P. Targeting the Pathophysiology of Diabetic Macular Edema. *Diabetes Care*. 2010;33(11):2484-2485.
5. Zhang X, Zeng H, Bao S, Wang N, Gillies M. Diabetic macular edema: new concepts in pathophysiology and treatment. *Cell & Bioscience*. 2014;4(1):27.
6. Midena EVujosevic S. Diagnosing and monitoring diabetic macular edema: structural and functional tests. *International Ophthalmology*. 2012;35(5):623-628.
7. de Carlo T, Romano A, Waheed N, Duker J. A review of optical coherence tomography angiography (OCTA). *International Journal of Retina and Vitreous*. 2015;1(1).
8. Chalam K, Sambhav K. Optical coherence tomography angiography in retinal diseases. *Journal of Ophthalmic and Vision Research*. 2016;11(1):84.
9. Λαδάς Ι. ΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΥΣ. 1<sup>η</sup> εκδ. ΑΘΗΝΑ: Π.Χ. Πασχαλίδης; 2005:296-300.
10. Grading Diabetic Retinopathy from Stereoscopic Color Fundus Photographs—An Extension of the Modified Airlie House Classification. *Ophthalmology*. 1991;98(5):786-806.
11. Wilkinson C, Ferris F, Klein R, Lee P, Agardh C, Davis M et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*. 2003;110(9):1677-1682.
12. Klein R, Knudtson M, Lee K, Gangnon R, Klein B. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XXII. *Ophthalmology*. 2008;115(11):1859-1868.

13. Lee R, Wong T, Sabanayagam C. Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss. *Eye and Vision*. 2015;2(1).
14. Varma R, Bressler N, Doan Q, Gleeson M, Danese M, Bower J et al. Prevalence of and Risk Factors for Diabetic Macular Edema in the United States. *JAMA Ophthalmology*. 2014;132(11):1334.
15. Hammes H, Welp R, Kempe H, Wagner C, Siegel E, Holl R. Risk Factors for Retinopathy and DME in Type 2 Diabetes—Results from the German/Austrian DPV Database. *PLOS ONE*. 2015;10(7):e0132492.
16. Mohamed Q, Gillies M, Wong T. Management of Diabetic Retinopathy. *JAMA*. 2007;298(8):902.
17. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(24):2560-2572.
18. Gerstein H, Miller M, Byington R, Goff Jr D, Bigger J, Buse J, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(24):2545-2559.
19. Do D, Wang X, Vedula S, Marrone M, Sleilati G, Hawkins B, et al. Blood pressure control for diabetic retinopathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;1:CD006127.
20. Wong T, Cheung N, Tay W, Wang J, Aung T, Saw S et al. Prevalence and Risk Factors for Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology*. 2008;115(11):1869-1875.
21. Keech A, Mitchell P, Summanen P, O'Day J, Davis T, Moffitt M et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2007;370(9600):1687-1697.
22. Massin P, Peto T, Ansquer J, Aubonnet P, MacuFEN Study Investigators f. Effects of Fenofibric Acid on Diabetic Macular Edema: The MacuFen study. *Ophthalmic Epidemiology*. 2014;21(5):307-317.
23. Egan A, McVicker L, Heerey A, Carmody L, Harney F, Dunne F. Diabetic Retinopathy in Pregnancy: A Population-Based Study of Women with Pregestational Diabetes. *Journal of Diabetes Research*. 2015;2015:1-7.



24. Das A, McGuire P, Rangasamy S. Diabetic Macular Edema: Pathophysiology and Novel Therapeutic Targets. *Ophthalmology*. 2015;122(7):1375-1394.
25. Romero-Aroca P, Baget-Bernaldiz M, Pareja-Rios A, Lopez-Galvez M, Navarro-Gil R, Verges R. Diabetic Macular Edema Pathophysiology: Vasogenic versus Inflammatory. *Journal of Diabetes Research*. 2016;2016:1-17.
26. Bowling B. *Kanski's clinical ophthalmology*. 8th ed. [London]: Elsevier; 2016: 529-531.
27. Cai S, Bressler N. Aflibercept, bevacizumab or ranibizumab for diabetic macular oedema. *Current Opinion in Ophthalmology*. 2017;28(6):636-643.
28. Bressler S, Glassman A, Almutkhtar T, Bressler N, Ferris F, Googe J et al. Five-Year Outcomes of Ranibizumab With Prompt or Deferred Laser Versus Laser or Triamcinolone Plus Deferred Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. *American Journal of Ophthalmology*. 2016;164:57-68.
29. Chen G, Li W, Tzekov R, Jiang F, Mao S, Tong Y. Ranibizumab Monotherapy or Combined with Laser versus Laser Monotherapy for Diabetic Macular Edema: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS ONE*. 2014;9(12):e115797
30. Heier J, Korobelnik J, Brown D, Schmidt-Erfurth U, Do D, Midena E et al. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2016;123(11):2376-2385
31. Wells J, Glassman A, Ayla A. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(13):1193-1203
32. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCRnet) public web site [Internet]. [Drcrnet.jaeb.org](http://drcrnet.jaeb.org). 2018 [cited 14 May 2018]. Available from: <http://drcrnet.jaeb.org/ViewPage.aspx?PageName=Presentations>
33. Sadda S, Tan C, Chew M, Lim L. Advances in retinal imaging for diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Indian Journal of Ophthalmology*. 2016;64(1):76-83
34. Danis R, Hubbard L. Imaging of Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema. *Current Diabetes Reports*. 2011;11(4):236-243.
35. BuAbbud J, Al-latayfeh M, Sun J. Optical Coherence Tomography Imaging for Diabetic Retinopathy and Macular Edema. *Current Diabetes Reports*. 2010;10(4):264-269.

36. Yeung L, Lima V, Garcia P, Landa G, Rosen R. Correlation between Spectral Domain Optical Coherence Tomography Findings and Fluorescein Angiography Patterns in Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2009;116(6):1158-1167
37. Bolz M, Ritter M, Schneider M, Simader C, Scholda C, Schmidt-Erfurth U. A Systematic Correlation of Angiography and High-Resolution Optical Coherence Tomography in Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2009;116(1):66-72
38. Pece A, Isola V, Holz F, Milani P, Brancato R. Autofluorescence Imaging of Cystoid Macular Edema in Diabetic Retinopathy. *Ophthalmologica*. 2010;224(4):230-235.
39. Chung H, Park B, Shin H, Kim H. Correlation of Fundus Autofluorescence with Spectral-Domain Optical Coherence Tomography and Vision in Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2012;119(5):1056-1065
40. Jia Y, Bailey S, Hwang T, McClintic S, Gao S, Pennesi M et al. Quantitative optical coherence tomography angiography of vascular abnormalities in the living human eye. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2015;112(18):E2395-E2402.
41. Savastano M, Lumbroso B, Rispoli M. IN VIVO CHARACTERIZATION OF RETINAL VASCULARIZATION MORPHOLOGY USING OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY. *Retina*. 2015;35(11):2196-2203.
42. Spaide R, Klancnik J, Cooney M. Retinal Vascular Layers Imaged by Fluorescein Angiography and Optical Coherence Tomography Angiography. *JAMA Ophthalmology*. 2015;133(1):45-50.
43. Gao S, Jia Y, Zhang M, Su J, Liu G, Hwang T et al. Optical Coherence Tomography Angiography. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2016;57(9):OCT27.
44. Jia Y, Tan O, Tokayer J, Potsaid B, Wang Y, Liu J et al. Split-spectrum amplitude-decorrelation angiography with optical coherence tomography. *Optics Express*. 2012;20(4):4710-4725.
45. Tokayer J, Jia Y, Dhalla A, Huang D. Blood flow velocity quantification using split-spectrum amplitude-decorrelation angiography with optical coherence tomography. *Biomedical Optics Express*. 2013;4(10):1909-1924.

46. Hwang T, Jia Y, Gao S, Bailey S, Lauer A, Flaxel C et al. OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY FEATURES OF DIABETIC RETINOPATHY. *Retina*. 2015;35(11):2371-2376.
47. Ishibazawa A, Nagaoka T, Takahashi A, Omae T, Tani T, Sogawa K et al. Optical Coherence Tomography Angiography in Diabetic Retinopathy: A Prospective Pilot Study. *American Journal of Ophthalmology*. 2015;160(1):35-44.e1.
48. Agemy S, Sripsema N, Shah C, Chui T, Garcia P, Lee J et al. RETINAL VASCULAR PERFUSION DENSITY MAPPING USING OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY IN NORMALS AND DIABETIC RETINOPATHY PATIENTS. *Retina*. 2015;35(11):2353-2363.
49. Bonnin S, Mané V, Couturier A, Julien M, Paques M, Tadayoni R et al. NEW INSIGHT INTO THE MACULAR DEEP VASCULAR PLEXUS IMAGED BY OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY. *Retina*. 2015;35(11):2347-2352.
50. Samara W, Say E, Khoo C, Higgins T, Magrath G, Ferenczy S et al. CORRELATION OF FOVEAL AVASCULAR ZONE SIZE WITH FOVEAL MORPHOLOGY IN NORMAL EYES USING OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY. *Retina*. 2015;35(11):2188-2195.
51. Coscas F, Sellam A, Glacet-Bernard A, Jung C, Goudot M, Miere A et al. Normative Data for Vascular Density in Superficial and Deep Capillary Plexuses of Healthy Adults Assessed by Optical Coherence Tomography Angiography. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2016;57(9):OCT211.
52. Classification of Diabetic Retinopathy from Fluorescein Angiograms. ETDRS report number 11. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology*. 1991;98(5):807-822.
53. de Carlo T, Chin A, Bonini Filho M, Adhi M, Branchini L, Salz D et al. DETECTION OF MICROVASCULAR CHANGES IN EYES OF PATIENTS WITH DIABETES BUT NOT CLINICAL DIABETIC RETINOPATHY USING OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY. *Retina*. 2015;35(11):2364-2370.

54. Lee J, Rosen R. Optical Coherence Tomography Angiography in Diabetes. *Current Diabetes Reports*. 2016;16(12).
55. Salz D, de Carlo T, Adhi M, Moulton E, Choi W, Bauman C et al. Select Features of Diabetic Retinopathy on Swept-Source Optical Coherence Tomographic Angiography Compared With Fluorescein Angiography and Normal Eyes. *JAMA Ophthalmology*. 2016;134(6):644.
56. Couturier A, Mané V, Bonnin S, Erginay A, Massin P, Gaudric A et al. CAPILLARY PLEXUS ANOMALIES IN DIABETIC RETINOPATHY ON OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY. *Retina*. 2015;35(11):2384-2391.
57. Choi W, Waheed N, Moulton E, Adhi M, Lee B, De Carlo T et al. ULTRAHIGH SPEED SWEPT SOURCE OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY OF RETINAL AND CHORIOCAPILLARIS ALTERATIONS IN DIABETIC PATIENTS WITH AND WITHOUT RETINOPATHY. *Retina*. 2017;37(1):11-21.
58. Sim D, Keane P, Fung S, Karampelas M, Sadda S, Fruttiger M et al. Quantitative Analysis of Diabetic Macular Ischemia Using Optical Coherence Tomography. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2014;55(1):417.
59. Hwang T, Gao S, Liu L, Lauer A, Bailey S, Flaxel C et al. Automated Quantification of Capillary Nonperfusion Using Optical Coherence Tomography Angiography in Diabetic Retinopathy. *JAMA Ophthalmology*. 2016;134(4):367.
60. Sim D, Keane P, Zarranz-Ventura J, Fung S, Powner M, Platteau E et al. The Effects of Macular Ischemia on Visual Acuity in Diabetic Retinopathy. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2013;54(3):2353.
61. Takase N, Nozaki M, Kato A, Ozeki H, Yoshida M, Ogura Y. ENLARGEMENT OF FOVEAL AVASCULAR ZONE IN DIABETIC EYES EVALUATED BY EN FACE OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY. *Retina*. 2015;35(11):2377-2383.
62. Kim D, Fingler J, Zawadzki R, Park S, Morse L, Schwartz D et al. Noninvasive Imaging of the Foveal Avascular Zone with High-Speed, Phase-Variance Optical Coherence Tomography. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2012;53(1):85-92.

63. Schottenhamml J, Moulton E, Ploner S, Lee B, Novais E, Cole E et al. AN AUTOMATIC, INTERCAPILLARY AREA-BASED ALGORITHM FOR QUANTIFYING DIABETES-RELATED CAPILLARY DROPOUT USING OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY. *Retina*. 2016;36:S93-S101
64. Mané V, Dupas B, Gaudric A, Bonnin S, Pedinielli A, Bousquet E et al. CORRELATION BETWEEN CYSTOID SPACES IN CHRONIC DIABETIC MACULAR EDEMA AND CAPILLARY NONPERFUSION DETECTED BY OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY. *Retina*. 2016;36:S102-S110.
65. Tarassoly K, Miraftebi A, Soltan Sanjari M, Parvaresh M. THE RELATIONSHIP BETWEEN FOVEAL AVASCULAR ZONE AREA, VESSEL DENSITY, AND CYSTOID CHANGES IN DIABETIC RETINOPATHY, AN OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY STUDY. *Retina*. 2017;0:1-7.
66. de Carlo T, Chin A, Joseph T, Bauman C, Witkin A, Duker J et al. Distinguishing Diabetic Macular Edema From Capillary Nonperfusion Using Optical Coherence Tomography Angiography. *Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina*. 2016;47(2):108-114.
67. Mao L, Weng S, Gong Y, Yu S. Optical coherence tomography angiography of macular telangiectasia type 1: Comparison with mild diabetic macular edema. *Lasers in Surgery and Medicine*. 2017;49(3):225-232.
68. Hasegawa N, Nozaki M, Takase N, Yoshida M, Ogura Y. New Insights Into Microaneurysms in the Deep Capillary Plexus Detected by Optical Coherence Tomography Angiography in Diabetic Macular Edema. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2016;57(9):OCT348-355.
69. Lee J, Moon B, Cho A, Yoon Y. Optical Coherence Tomography Angiography of DME and Its Association with Anti-VEGF Treatment Response. *Ophthalmology*. 2016;123(11):2368-2375.
70. Ghasemi Falavarjani K, Iafe N, Hubschman J, Tsui I, Sadda S, Sarraf D. Optical Coherence Tomography Angiography Analysis of the Foveal Avascular Zone and Macular Vessel Density After Anti-VEGF Therapy in Eyes With Diabetic Macular Edema and Retinal Vein Occlusion. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2017;58(1):30-34.

71. Gill A, Cole E, Novais E, Louzada R, de Carlo T, Duker J et al. Visualization of changes in the foveal avascular zone in both observed and treated diabetic macular edema using optical coherence tomography angiography. *International Journal of Retina and Vitreous*. 2017;3:19.
72. Conrath J, Giorgi R, Raccach D, Ridings B. Foveal avascular zone in diabetic retinopathy: quantitative vs qualitative assessment. *Eye*. 2004;19(3):322-326.
73. Yu S, Lu J, Cao D, Liu R, Liu B, Li T et al. The role of optical coherence tomography angiography in fundus vascular abnormalities. *BMC Ophthalmology*. 2016;16(1).
74. Mendis K, Balaratnasingam C, Yu P, Barry C, McAllister I, Cringle S et al. Correlation of Histologic and Clinical Images to Determine the Diagnostic Value of Fluorescein Angiography for Studying Retinal Capillary Detail. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2010;51(11):5864.
75. Antonetti D, Klein R, Gardner T. Diabetic Retinopathy. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(13):1227-1239.
76. Hammes H, Feng Y, Pfister F, Brownlee M. Diabetic Retinopathy: Targeting Vasoregression. *Diabetes*. 2010;60(1):9-16.
77. Frank R. Diabetic Retinopathy. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(1):48-58.
78. Nguyen Q, Brown D, Marcus D, Boyer D, Patel S, Feiner L et al. Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2012;119(4):789-801.
79. Di G, Weihong Y, Xiao Z, Zhikun Y, Xuan Z, Yi Q et al. A morphological study of the foveal avascular zone in patients with diabetes mellitus using optical coherence tomography angiography. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2015;254(5):873-879.
80. Freiberg F, Pfau M, Wons J, Wirth M, Becker M, Michels S. Optical coherence tomography angiography of the foveal avascular zone in diabetic retinopathy. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2015;254(6):1051-1058.

81. Ghassemi F, Mirshahi R, Bazvand F, Fadakar K, Faghihi H, Sabour S. The quantitative measurements of foveal avascular zone using optical coherence tomography angiography in normal volunteers. *Journal of Current Ophthalmology*. 2017;29(4):293-299.
82. MICHAELIDES M, FRASER-BELL S, HAMILTON R, KAINES A, EGAN C, BUNCE C et al. MACULAR PERFUSION DETERMINED BY FUNDUS FLUORESCEIN ANGIOGRAPHY AT THE 4-MONTH TIME POINT IN A PROSPECTIVE RANDOMIZED TRIAL OF INTRAVITREAL BEVACIZUMAB OR LASER THERAPY IN THE MANAGEMENT OF DIABETIC MACULAR EDEMA (BOLT STUDY). *Retina*. 2010;30(5):781-786.
83. Feucht N, Schönbach E, Lanzl I, Lohmann C, Kotliar K, Maier. Changes in the foveal microstructure after intravitreal bevacizumab application in patients with retinal vascular disease. *Clinical Ophthalmology*. 2013;:173.
84. Chen E, Hsu J, Park C. Acute Visual Acuity Loss Following Intravitreal Bevacizumab for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmic Surgery, Lasers, and Imaging*. 2009;40(1):68-70.
85. Erol N, GURSOY H, KIMYON S, TOPBAS S, COLAK E. Vision, Retinal Thickness, and Foveal Avascular Zone Size After Intravitreal Bevacizumab for Diabetic Macular Edema. *Advances in Therapy*. 2012;29(4):359-369.
86. Papadopoulou D, Mendrinou E, Mangioris G, Donati G, Pournaras C. Intravitreal Ranibizumab May Induce Retinal Arteriolar Vasoconstriction in Patients with Neovascular Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2009;116(9):1755-1761.
87. Spaide R, Fujimoto J, Waheed N. IMAGE ARTIFACTS IN OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY. *Retina*. 2015;35(11):2163-2180.
88. Ghasemi Falavarjani K, Al-Sheikh M, Akil H, Satta S. Image artefacts in swept-source optical coherence tomography angiography. *British Journal of Ophthalmology*. 2016;101(5):564-568.
89. Campos Polo R, Rubio Sánchez C, Garcia Guisado D, Díaz Luque M. Aflibercept for clinically significant diabetic macular edema: 12-month results in daily clinical practice. *Clinical Ophthalmology*. 2018;Volume 12:99-104.

90. Ziemssen F, Schlottman P, Lim J, Agostini H, Lang G, Bandello F. Initiation of intravitreal aflibercept injection treatment in patients with diabetic macular edema: a review of VIVID-DME and VISTA-DME data. *International Journal of Retina and Vitreous*. 2016;2(1).
91. Korobelnik J, Kleijnen J, Lang S, Birnie R, Leadley R, Misso K et al. Systematic review and mixed treatment comparison of intravitreal aflibercept with other therapies for diabetic macular edema (DME). *BMC Ophthalmology*. 2015;15(1).
92. Nagiel A, Sadda S, Sarraf D. A Promising Future for Optical Coherence Tomography Angiography. *JAMA Ophthalmology*. 2015;133(6):629.



ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 1

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.

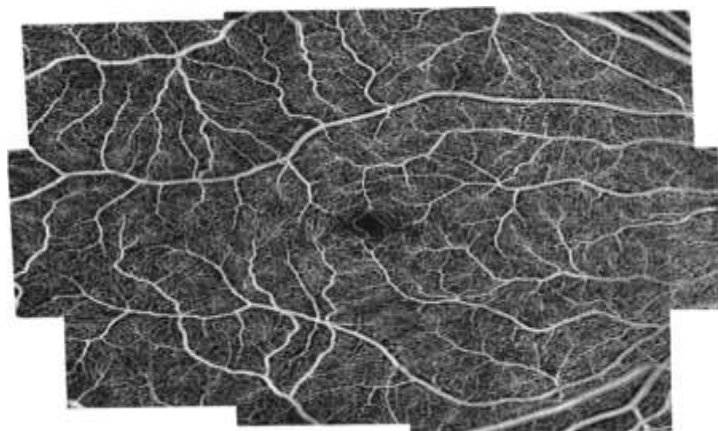
**ΔΙΕΘΝΗΣ ΚΛΙΜΑΚΑ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΣΟΒΑΡΟΤΗΤΑΣ ΔΟΩ**

<b>Προτεινόμενο Επίπεδο Σοβαρότητας Ασθένειας</b>	<b>Παρατηρούμενα Ευρήματα στην Βιομικροσκόπηση μετά από Μυδρίαση</b>
Πιθανώς Απόν Διαβητικό Οίδημα Ωχράς Πιθανώς Παρόν Διαβητικό Οίδημα Ωχράς	Όχι εμφανής πάχυνση αμφιβληστροειδή ή ξηρά εξιδρώματα στον οπίσθιο πόλο Κάποια εμφανής πάχυνση αμφιβληστροειδή ή ξηρά εξιδρώματα στον οπίσθιο πόλο
<b>Εάν υπάρχει Διαβητικό Οίδημα Ωχράς , μπορεί να κατηγοριοποιηθεί ως εξής:</b>	
<b>Προτεινόμενο Επίπεδο Σοβαρότητας Ασθένειας</b>	<b>Παρατηρούμενα Ευρήματα στην Βιομικροσκόπηση μετά από Μυδρίαση*</b>
Παρόν Διαβητικό Οίδημα Ωχράς	-Ήπιο διαβητικό οίδημα ωχράς : παρατηρούνται πάχυνση του αμφ/δή ή ξηρά εξιδρώματα στον οπίσθιο πόλο αλλά μακριά από το κέντρο της ωχράς - Μέτριο διαβητικό οίδημα ωχράς : παρατηρούνται πάχυνση του αμφ/δή ή ξηρά εξιδρώματα που πλησιάζουν το κέντρο της ωχράς αλλά δεν το περιλαμβάνουν - Σοβαρό διαβητικό οίδημα ωχράς : παρατηρούνται πάχυνση του αμφ/δή ή ξηρά εξιδρώματα στο κέντρο της ωχράς

\* Η παρουσία σκληρών εξιδρωμάτων αποτελεί ένδειξη τωρινού ή παλαιότερου οιδήματος της ωχράς. Το διαβητικό οίδημα της ωχράς ορίζεται ως πάχυνση του αμφ/δή και απαιτεί τρισδιάστατη απεικόνιση που αποδίδεται καλύτερα με βιομικροσκόπηση στη σχισμοειδή λυχνία έπειτα από μυδρίαση ή/και με στερεοσκοπική φωτογραφία βυθού

*Από Wilkinson C, Ferris F, Klein R, Lee P, Agardh C, Davis M et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. Ophthalmology. 2003;110(9):1677-1682*

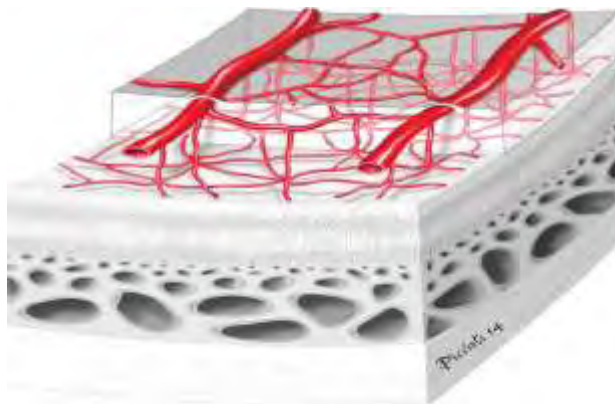
## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 2



Εικόνα 3. OCTA wide-field montage φυσιολογικού βυθού ενήλικα άνδρα

*Αναδιατύπωση από de Carlo T, Romano A, Waheed N, Duker J. A review of optical coherence tomography angiography (OCTA). International Journal of Retina and Vitreous. 2015;1(1).*

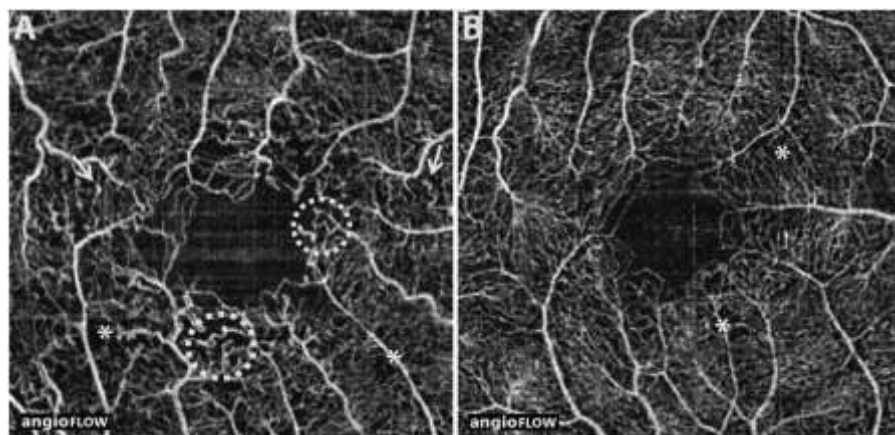
## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 3



Εικόνα 6. Απεικόνιση της μορφολογίας των αγγείων του επιπολής και του εν τω βάθει τριχοειδικού δικτύου με τις κάθετες αναστομώσεις

*Αναδιατύπωση από Savastano M et al. IN VIVO CHARACTERIZATION OF RETINAL VASCULARIZATION MORPHOLOGY USING OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY. Retina. 2015;35(11):2196-2203.*

#### ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 4



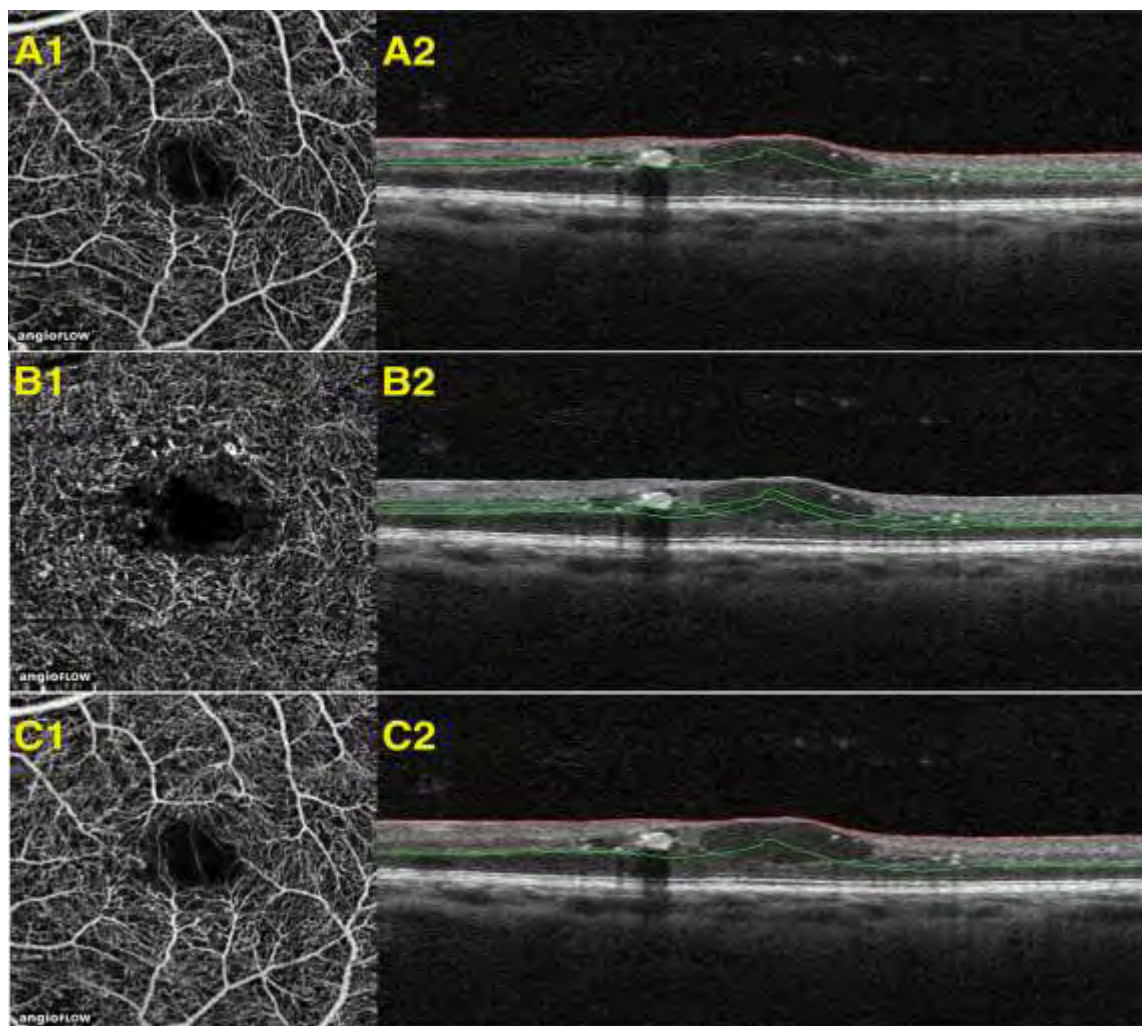
Εικόνα 7. Περιοχές χωρίς τριχοειδική αιμάτωση σε διαβητικούς ασθενείς.

A. 3x3-mm OCT αγγειόγραμμα. Με \* απεικονίζονται οι περιοχές χωρίς τριχοειδική πλήρωση. Μέσα στον κύκλο φαίνεται η ελίκωση των αγγείων. Με βέλος υποδεικνύονται τα MA. Φαίνεται η διεύρυνση της FAZ και η αναδιαμόρφωσή της

B. 3x 3-mm OCT αγγειόγραμμα όπου φαίνονται με \* πιο στενές περιοχές χωρίς τριχοειδική αιμάτωση

*Αναδιατύπωση από de Carlo T et al. DETECTION OF MICROVASCULAR CHANGES IN EYES OF PATIENTS WITH DIABETES BUT NOT CLINICAL DIABETIC RETINOPATHY USING OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY. Retina. 2015;35(11):2364-2370.*

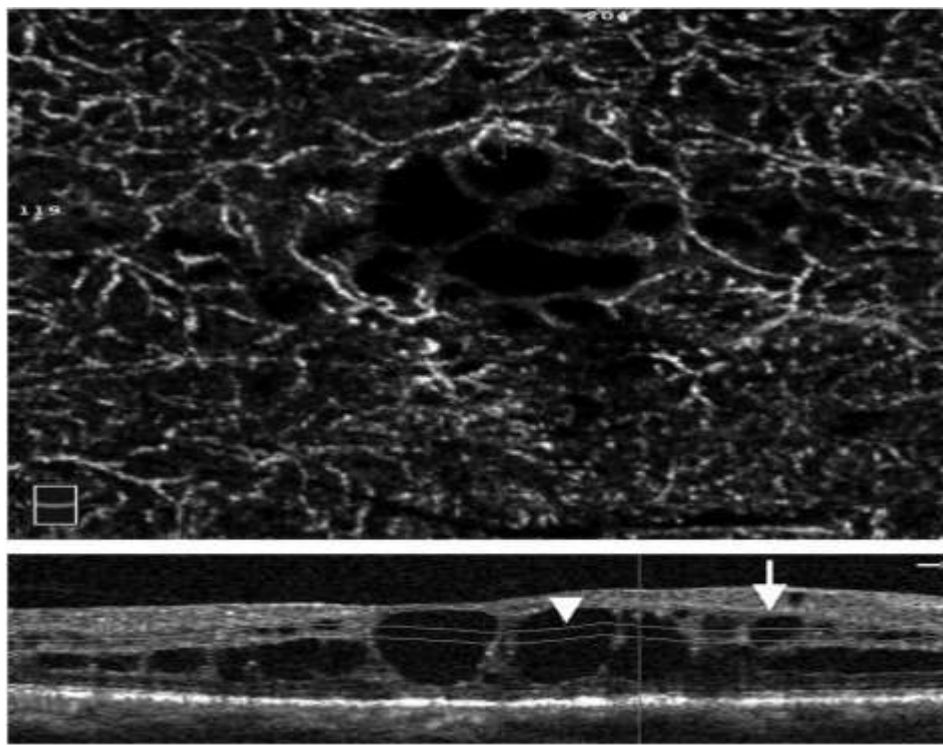
## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 5



Εικόνα 8. Απεικόνιση του επιπολής, του εν τω βάθει τριχοειδικού δικτύου και ο συνδυασμός τους .Απεικονίζονται OCTA- B scans σε αντιστοιχία με τα στρώματα διαχωρισμού. Οι εικόνες προέρχονται από ασθενή με ΔΟΩ. Οι A1, A2 απεικονίζουν OCTA εικόνες σε αντιστοιχία με OCT B-scan στο επιπολής τριχοειδικό δίκτυο Οι B1, B2 απεικονίζουν OCTA εικόνες σε αντιστοιχία με OCT B-scan στο εν τω βάθει τριχοειδικό δίκτυο Οι C1, C2 απεικονίζουν OCTA εικόνες σε αντιστοιχία με OCT B-scan τον συνδυασμό των πλεγμάτων.

*Αναδιατύπωση από Gill A et al. Visualization of changes in the foveal avascular zone in both observed and treated diabetic macular edema using optical coherence tomography angiography. International Journal of Retina and Vitreous. 2017;3:19.*

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 6



Εικόνα 9. Λάθη διαχωρισμού σε ΔΟΩ . Απεικόνιση του DCP αγγειογράμματος με γραμμές ζωνών διαχωρισμού . Εξαιτίας της αλλοίωσης της αρχιτεκτονικής του αμφιδή , οι γραμμές διαχωρισμού δεν αναγνωρίζουν σωστά τα στρώματα και διαπερνούν τις κύστεις (άκρη βέλους) χάνοντας σημεία του DCP (βέλος).

*Αναδιτύπωση από Tarassoly K. et al. THE RELATIONSHIP BETWEEN FOVEAL AVASCULAR ZONE AREA, VESSEL DENSITY, AND CYSTOID CHANGES IN DIABETIC RETINOPATHY, AN OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY STUDY. Retina. 2017;0:1-7.*