

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ  
Π.Γ.Ν.Α. «Γ. ΓΕΝΝΗΜΑΤΑΣ»  
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Ι. ΛΑΔΑΣ

«ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΚΕΝΤΡΙΚΟΥ ΠΑΧΟΥΣ  
ΚΕΡΑΤΟΕΙΔΟΥΣ ΜΕ ΠΑΧΟΣ ΟΠΤΙΚΩΝ ΙΝΩΝ  
ΚΑΙ ΤΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ ΤΗΣ ΟΠΤΙΚΗΣ  
ΘΗΛΗΣ ΜΕ ΗΡΤ ΙΙ ΣΤΗΝ ΟΦΘΑΛΜΙΚΗ  
ΥΠΕΡΤΟΝΙΑ ΚΑΙ ΣΤΟΥΣ ΔΙΑΦΟΡΟΥΣ  
ΤΥΠΟΥΣ ΓΛΑΥΚΩΜΑΤΟΣ»

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΧΡΗΣΤΟΣ Κ. ΠΙΤΣΑΣ  
ΟΦΘΑΛΜΙΑΤΡΟΣ

ΑΘΗΝΑ 2013

# **ΧΡΗΣΤΟΣ Κ. ΠΙΤΣΑΣ**

## **ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

ΘΕΜΑ: «Συσχέτιση κεντρικού πάχους κερατοειδούς με πάχος οπτικών ινών και των παραμέτρων της οπτικής θηλής με HRT II στην οφθαλμική υπερτονία και στους διαφόρους τύπους γλαυκώματος»

Α. Ημερομηνία αιτήσεως: **11/04/05** (ΑΡ. ΠΡΩΤΟΚ.: 7903)

Β. Ημερομηνία ορισμού 3μελούς Συμβουλευτικής επιτροπής: **23/05/05** (ΑΘΗΝΑ: 25/05/05, ΑΡ. ΠΡΩΤ.: 9057)

Γ. Τα μέλη της 3μελούς Συμβουλευτικής επιτροπής:

**1) ΠΑΝΤΕΛΗΣ ΕΚΑΤΟΜΑΤΗΣ** (ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΑΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ),

**2) ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΠΑΠΑΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΥ** (ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΑΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ),

**3) ΗΛΙΑΣ ΓΕΩΡΓΑΛΑΣ** (ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΑΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ).

Δ. Ημερομηνία ορισμού θέματος: **03/06/2005**

Ε. Αλλαγή μέλους τριμελούς Συμβουλευτικής επιτροπής λόγω θανάτου μέλους: **28/11/2011** (ΑΡ. ΠΡΩΤ: 2729)

ΣΤ. Ημερομηνία κατάθεσης της διδακτορικής διατριβής: **21/12/2012** (ΑΡ. ΠΡΩΤ: 3521)

Ζ. Αλλαγή μέλους τριμελούς και επταμελούς επιστημονικής επιτροπής λόγω θανάτου μέλους: **15/05/2013** (ΑΡ. ΠΡΩΤ: 8484)

Ημερομηνία αιτήσεως: **11/04/2005**

Ημερομηνία ορισμού 3μελούς Συμβουλευτικής επιτροπής: **23/05/2005**

Ημερομηνία ορισμού θέματος: **03/06/2005**

Ημερομηνία κατάθεσης της διδακτορικής διατριβής: **21/12/2012**

## ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Παντελής Εκατομάτης, Αναπλ. Καθηγητής Οφθαλμολογίας Παν/μίου Αθηνών

Δημήτριος Παπακωνσταντίνου, Επικ. Καθηγητής Οφθαλμολογίας Παν/μίου Αθηνών

Ηλίας Γεωργάλας, Επικ. Οφθαλμολογίας Παν/μίου Αθηνών

## ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1) Ιωάννης Λαδάς, Καθηγητής Οφθαλμολογίας Παν/μίου Αθηνών

2) Δημήτριος Μπρούζας, Επικ. Καθηγητής Οφθαλμολογίας Παν/μίου Αθηνών

3) Χρυσάνθη Κουτσανδρέα, Αναπλ. Καθηγήτρια Οφθαλμολογίας Παν/μίου Αθηνών

4) Αλέξανδρος Δαμανάκις, Αναπλ. Καθηγητής Οφθαλμολογίας Παν/μίου Αθηνών

5) Παντελής Εκατομάτης, Αναπλ. Καθηγητής Οφθαλμολογίας Παν/μίου Αθηνών

6) Δημήτριος Παπακωνσταντίνου, Επικ. Καθηγητής Οφθαλμολογίας Παν/μίου Αθηνών

7) Ηλίας Γεωργάλας, Επικ. Οφθαλμολογίας Παν/μίου Αθηνών

## ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ

Καθηγητής Μελέτιος Αθανάσιος Δημόπουλος

## **Η διδακτορική διατριβή έγινε αποδεκτή με το βαθμό**

Η έγκριση της Διδακτορικής Διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνωμών του συγγραφέα (Νόμος 5343/32, άρθρο 202,παρ.2)

*Στην ιερή μνήμη των γονέων μου*

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Το γλαύκωμα είναι ένα σημαντικό πρόβλημα υγείας, αφού αποτελεί μία από τις κυριότερες αιτίες τυφλότητας. Η συχνότητα του γλαυκώματος είναι περίπου 1% ανάμεσα στους ανθρώπους ηλικίας 40 ετών και 4% σε ανθρώπους ηλικίας 80 ετών. Περίπου 70 εκατομμύρια επηρεάζονται από γλαύκωμα παγκοσμίως και, σύμφωνα με τις περισσότερες επιδημιολογικές μελέτες, 50% είναι αδιάγνωστοι. Παραπέρα, σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, το γλαύκωμα είναι η πρωτεύουσα αιτία –αλλά που μπορεί να εμποδιστεί– μη αναστρέψιμης τύφλωσης παγκοσμίως. Πολλές μελέτες πληθυσμού (όπως η Olmsted study (160) και η St Lucia Eye Study (195)) δείχνουν ότι 10% των ασθενών που διαγνώστηκαν με γλαύκωμα θα τυφλωθούν και στους δύο οφθαλμούς και 20% θα τυφλωθούν μόνο στον ένα οφθαλμό μετά από 20 χρόνια. Το γλαύκωμα έχει επίδραση και στην ποιότητα ζωής. Μπορεί να προκαλέσει πτώσεις και τροχαία ατυχήματα. Το κόστος υγείας αυξάνει όσο αυξάνει η σοβαρότητα της νόσου.

Το γλαύκωμα είναι μία εκφυλιστική νόσος η οποία εξελίσσεται σε διάφορα στάδια, ξεκινώντας από το θάνατο των γαγγλιακών κυττάρων, την απώλεια των νευρικών ινών, τις αλλοιώσεις της οπτικής θηλής και ακόλουθα την απώλεια των οπτικών πεδίων.

Οι πρώτες αλλαγές στον αμφιβληστροειδή και στο οπτικό νεύρο είναι ασυμπτωματικές και δεν μπορούν να διαγνωσθούν κλινικά με τις υπάρχουσες διαγνωστικές μεθόδους.

Επιπλέον, δεν υπάρχει συμφωνία για τα κριτήρια της διάγνωσης των πρώιμων αλλοιώσεων που προηγούνται της βλάβης των οπτικών πεδίων στη λευκή αυτόματη περιμετρία (ΑΠ). Επομένως, κατά τη διάγνωση της λειτουργικής βλάβης στο γλαύκωμα, ένας βαθμός μη αναστρέψιμης βλάβης και εξέλιξης έχει ήδη συμβεί.

Ο στόχος της θεραπείας στο γλαύκωμα δεν είναι να διατηρήσουμε κάθε οπτική ίνα, αλλά να διατηρήσουμε την οπτική λειτουργία του ασθενή με την αναστολή ή καθυστέρηση της εξέλιξης του γλαυκώματος.

Η ανάπτυξη τεχνολογιών για την ανίχνευση και την αντιμετώπιση του γλαυκώματος περιλαμβάνει όργανα τα οποία παρέχουν αντικειμενικές μετρήσεις της δομής του οπτικού νεύρου και της στιβάδας των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδούς σε σχετικά υψηλές αναλύσεις σε σύγκριση με τη συνήθη στερεοφωτογράφιση του οπτικού δίσκου ή τη φωτογράφιση της στιβάδας των νευρικών ινών και την κλινική εξέταση. Αυτές οι τεχνολογίες μπορούν θεωρητικά να βοηθήσουν τόσο στην ανίχνευση του προπεριμετρικού γλαυκώματος όσο και στην αναγνώριση της εξέλιξης της νόσου πριν τη συνήθη εξέταση των οπτικών πεδίων ή την κλινική εξέταση. Μία σημαντική πρόκληση που σχετίζεται με αυτές τις τεχνολογίες είναι η κατάδειξη της χρησιμότητάς τους στη διάκριση

της πρώιμης γλαυκωματικής νόσου και στην αναγνώριση της πρώιμης εξέλιξης του γλαυκώματος.

Έτσι, οι μετρήσεις που παρέχονται από τις νέες μεθόδους δεν επαρκούν για το σαφή διαχωρισμό μεταξύ φυσιολογικών και γλαυκωματικών ασθενών, επειδή υπάρχει μια ευρεία αλληλοεπικάλυψη μεταξύ των δύο αυτών ομάδων. Ένα πλεονέκτημα όμως αυτών των εξετάσεων είναι η ποσοτική καταγραφή πολλών παραμέτρων και επομένως η δυνατότητα παρακολούθησης της μεταβολής τους.

Η καταγραφή εξέλιξης και όχι η απλή ανίχνευση της βλάβης είναι το πιο σημαντικό στοιχείο στις καινούργιες αυτές μεθόδους διάγνωσης του γλαυκώματος και θα έχει ιδιαίζουσα βαρύτητα στις διαγνωστικές και θεραπευτικές μας αποφάσεις.

Τα τελευταία χρόνια απεικονιστικές συσκευές που επιτρέπουν την ποσοτική εκτίμηση του πάχους των νευρικών ινών και των παραμέτρων της οπτικής θηλής έχουν εισαχθεί στη διαγνωστική του γλαυκώματος. Οι συσκευές αυτές είναι εφοδιασμένες με βάσεις δεδομένων φυσιολογικών ατόμων και ενσωματωμένα στατιστικά πακέτα που εκτιμούν την πιθανότητα ένα αποτέλεσμα μέτρησης να είναι παθολογικό. Οι συσκευές αυτές είναι: Confocal scanning laser ophthalmoscope (Heidelberg Retinal Tomography – HRT II), Scanning Laser Polarimeter (SLP – GDx VCC, Optical Coherence Tomography (Stratus OCT), Retinal thickness analyzer (RTA).

Ένα σημαντικό πρώτο βήμα στην πρώιμη διάγνωση και πρόληψη του γλαυκώματος είναι η αναγνώριση της ύπαρξης ενός ή περισσότερων μετρήσιμων και δυναμένων να μεταβληθούν παραγόντων κινδύνου. Η ανεύρεση παραγόντων κινδύνου στην οφθαλμική υπερτονία βοηθά στην εκτίμηση της πιθανότητας ανάπτυξης χρόνιου γλαυκώματος, ενώ η παχυμετρία μας επιτρέπει την εκτίμηση της αληθούς ενδοφθάλμιας πίεσης.

Φαίνεται ότι το πρωιμότερο σημείο ανίχνευσης του γλαυκώματος, ακόμη και στο ασυμπτωματικό στάδιο, είναι η ανεύρεση αλλοιώσεων στη στιβάδα των οπτικών ινών.

Ο αείμνηστος Αναπληρωτής Καθηγητής κ. Γεωργόπουλος Γεράσιμος μαζί με τον Επίκουρο Καθηγητή κ. Παπακωνσταντίνου Δημήτρη υπήρξαν οι εμπνευστές της παρούσας διατριβής και τους ευχαριστώ ιδιαίτερα για την εμπιστοσύνη τους και την ολόθερμη υποστήριξή τους. Χωρίς τις συμβουλές, τις παραινέσεις, τις υποδείξεις τους θα ήταν αδύνατη η υποστήριξη της παρούσης διατριβής.

Τον αείμνηστο Ομότιμο Καθηγητή Οφθαλμολογίας Μιχαήλ Μόσχο ευχαριστώ θερμά για την ευγενική του συμπαράσταση.

Τον Αναπληρωτή Καθηγητή Παντελή Εκατομάτη και τον Επίκουρο Καθηγητή κ. Γεωργάλα Ηλία ευχαριστώ ιδιαίτερα για την συμμετοχή και το ενδιαφέρον τους.

Τον Καθηγητή Οφθαλμολογίας Ιωάννη Λαδά ευχαριστώ θερμά για τον ενδιαφέρον, τη συμμετοχή και τις διευκολύνσεις που μου παρείχε.  
Τέλος, ευχαριστώ θερμά τη φιλόλογο Αρχοντούλα Κυζίκη για τη φιλολογική επιμέλεια της παρούσας διατριβής.

# **ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ**

ΠΡΟΛΟΓΟΣ .....5

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ .....9

## **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

ΕΙΣΑΓΩΓΗ .....23

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΝΑΤΟΜΙΑΣ – ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ:

-ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΗ .....30

-ΚΕΡΑΤΟΕΙΔΗ .....40

ΚΕΝΤΡΙΚΟ ΠΑΧΟΣ ΚΕΡΑΤΟΕΙΔΗ:

-ΜΕΘΟΔΟΙ ΜΕΤΡΗΣΗΣ .....51

-ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΣΤΗ ΜΕΤΡΗΣΗ  
ΤΗΣ ΕΝΔΟΦΘΑΛΜΙΑΣ ΠΙΕΣΗΣ .....58

HRT .....66

## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

ΕΙΣΑΓΩΓΗ .....97

ΥΛΙΚΟ – ΜΕΘΟΔΟΣ .....98

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ .....101

ΣΥΖΗΤΗΣΗ .....110

ΠΕΡΙΛΗΨΗ .....114

SUMMARY .....115

ΕΙΚΟΝΕΣ .....116

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....118



# **ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ**

## **ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ**

**Όνοματεπώνυμο:** ΧΡΗΣΤΟΣ ΠΙΤΣΑΣ

**Όνομα Πατέρα:** ΚΥΡΙΑΚΟΣ

**Ημερομηνία Γέννησης:** 07/02/1970

**Τόπος Γέννησης:** ΑΘΗΝΑ

**Διεύθυνση Κατοικίας:** ΚΩΛΕΤΤΗ 46 – 48, ΠΕΙΡΑΙΑΣ, Τ.Κ. 18537

**Οικογενειακή Κατάσταση:** Έγγαμος με 2 παιδιά

**Τηλέφωνο Κατοικίας:** 210 4525001

**Κινητό Τηλέφωνο:** 693 7000 333

**E-mail:** chrispitsas@yahoo.gr

**Ξένες Γλώσσες:** Αγγλικά

**Θέση Εργασίας:** Έμμισθη κλινική μετεκπαίδευση στον Καταρράκτη στο Moorfields Eye Hospital NHS Foundation Trust στο Λονδίνο UK (Cataract fellowship) (21/05/12-20/5/2013)  
Επιμελητής Β΄ Παναρκαδικού Γενικού Νοσοκομείου Τρίπολης (από 19/12/2008)

**Υποτροφίες:** 1988 από Ένωση Ελλήνων Εφοπλιστών.

# **ΣΠΟΥΔΕΣ**

## **ΔΕΥΤΕΡΟΒΑΘΜΙΑ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ:**

1981-1987: Α΄ Γυμνάσιο - Λύκειο Κερατσινίου, Πειραιάς

## **ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ:**

ΣΕΠ 88 - ΙΟΥΛ 95: Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών (μετά από Πανελλήνιες εξετάσεις)

ΙΟΥΛ 95: Πτυχίο Ιατρικής (Λίαν Καλώς)

## **ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ:**

21/05/12-20/05/13: Έμμισθη κλινική μετεκπαίδευση στον Καταρράκτη στο Moorfields Eye Hospital NHS Foundation Trust στο Λονδίνο UK (Cataract fellowship)

ΜΑΪ 06: Λήψη τίτλου ειδικότητας Οφθαλμολογίας.

Από 23/05/05: **Υποψήφιος Διδάκτορας** στην Ιατρική Σχολή του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.

ΦΕΒ 02 - ΦΕΒ 06:Ειδίκευση στην Οφθαλμολογία στην Κρατική Οφθαλμολογική Κλινική Γ.Ν.Α. “Γ. ΓΕΝΝΗΜΑΤΑΣ” (4 έτη)

13/3/98-19/12/98:Ειδίκευση στην Γενική Χειρουργική στην Α΄ Χειρουργική Κλινική του Ναυτικού Νοσοκομείου Αθηνών (9 μήνες)

## **ΓΝΩΣΗ Η/Υ:**

ΟΚΤ 01-ΑΠΡ 02: Σεμινάριο Πληροφορικής διάρκειας 150 ωρών. Λειτουργικό Microsoft Windows, οργάνωση γραφείου Microsoft Office-Word-Excel-P. Point-Access-Int. Explorer-Outlook.

## ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΣΤΑΔΙΟΔΡΟΜΙΑ

- Από **21/05/2012** έως **20/05/13**: Έμμισθη κλινική μετεκπαίδευση στον Καταρράκτη στο Moorfields Eye Hospital NHS Foundation Trust στο Λονδίνο UK (Cataract fellowship)
- Από **19/12/2008** έως **σήμερα** Επιμελητής Β΄ Οφθαλμολογίας στο Γενικό Παναρκαδικό Νοσοκομείο Τρίπολης.
- Από 17/09/2007 έως 17/12/2008 ιδιώτης οφθαλμίατρος στον Πειραιά.
- Από 01/08/2007 Επιστημονικός Συνεργάτης τμήματος γλαυκώματος Πανεπιστημιακής Οφθαλμολογικής Κλινικής “Γ. ΓΕΝΝΗΜΑΤΑΣ”
- Ειδικευμένος οφθαλμίατρος (επικουρικός) στο Ειδικό Οφθαλμολογικό Νοσοκομείο ΕΣΥΚΑ «ΟΦΘΑΛΜΙΑΤΡΕΙΟ ΑΘΗΝΩΝ», ασκώντας καθήκοντα Επιμελητή Β΄, τοποθετήθηκα στην Α΄ Οφθαλμολογική κλινική από 01/08/2006 και για χρονικό διάστημα δώδεκα (12) μηνών έως τις 31/07/2007.
- Ειδίκευση στην Οφθαλμολογία στην Κρατική Οφθαλμολογική Κλινική Γ.Ν.Α “Γ. ΓΕΝΝΗΜΑΤΑΣ”. (ΦΕΒ 02 - ΦΕΒ 06)
- Clinical attachment στην Οφθαλμολογία με τον κ. Mr. Frank Howes (Consultant Ophthalmic Surgeon – Director of the Department) στο Clayton Eye Centre, Clayton Hospital στο Wakefield το οποίο είναι μέρος του Mid-Yorkshire Hospitals NHS στην Αγγλία. (17-28 ΜΑΪ 04)
- Αγροτικός ιατρός επί θητεία στην περιφέρεια του Κέντρου Υγείας Μεγαλόπολης – Π.Γ.Ν. ΤΡΙΠΟΛΗΣ. (ΜΑΪ 01 - ΦΕΒ 02)
- Clinical attachment στην Οφθαλμολογία με την κα. Mrs. SIVA-YOHAM (Consultant Ophthalmic Surgeon) στο Burnley’s General Hospital and Blackburn Royal Infirmary στην Αγγλία. (20 ΑΠΡ - 07 ΜΑΪ 01)
- Αγροτικός ιατρός επί θητεία στην περιφέρεια του Κέντρου Υγείας Μεγαλόπολης – Π.Γ.Ν. ΤΡΙΠΟΛΗΣ.). (ΜΑΪ 00 - ΜΑΪ 01)

- Εργάστηκα ως ιατρός αγώνων σε σειρά Πανελλήνιων αγώνων πρωταθλήματος που διοργάνωσε η Ελληνική Γυμναστική Ομοσπονδία. (ΜΑΡ 00 – ΝΟΕ 00)
- Αγροτικός ιατρός επί θητεία στην περιφέρεια του Κέντρου Υγείας Αμφίκλειας – Γ.Ν. ΛΑΜΙΑΣ. (ΦΕΒ 99 - ΦΕΒ 00)
- Α΄ Χειρουργική Κλινική του Ναυτικού Νοσοκομείου Αθηνών (ΜΑΡ 98-ΔΕΚ 98– Ειδίκευση στην Γενική Χειρουργική – μέρος της στρατιωτικής μου θητείας)
- Υπηρέτησα ένα μέρος της στρατιωτικής μου θητείας μου στο Πολεμικό Ναυτικό ως ιατρός σε κανονιοφόρο πλοίο. (ΜΑΡ 97 - ΜΑΡ 98)
- Αγροτικός ιατρός (Υποχρεωτική υπηρεσία υπαίθρου) στην περιφέρεια του Κέντρου Υγείας Μεγαλόπολης – Π.Γ.Ν. ΤΡΙΠΟΛΗΣ. (ΝΟΕ 95 - ΜΑΡ 97)

## **ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ**

### **Μετεκπαίδευση μετά τη λήψη του πτυχίου**

Κατά τη διάρκεια της στρατιωτικής μου θητείας, για 9 μήνες στην Χειρουργική Κλινική του Ναυτικού νοσοκομείου Αθηνών (Μάρτιος 1998 μέχρι Δεκέμβριο 1998).

Ειδίκευση στην Οφθαλμολογία στην Κρατική Οφθαλμολογική Κλινική Αθηνών Γ. Ν. Α “Γ. ΓΕΝΝΗΜΑΤΑΣ”. (Φεβρουάριος 2002 μέχρι Φεβρουάριο 2006)

### **Μετεκπαίδευση μετά την απόκτηση του τίτλου ειδικότητας**

Από το Φεβρουάριο του 2006 μέχρι σήμερα στην Οφθαλμολογική Κλινική Γ.Ν.Αθηνών. “Γ. ΓΕΝΝΗΜΑΤΑΣ”.

Από 01/08/2006 μέχρι 31/07/2007 σαν ειδικευμένος οφθαλμίατρος (επικουρικός) ασκώντας καθήκοντα Επιμελητή Β΄ και μετεκπαιδευόμενος στο αντίστοιχο Διαθλαστικό Κέντρο στην Α΄ Οφθαλμολογική κλινική στο Ειδικό Οφθαλμολογικό Νοσοκομείο ΕΣΥΚΑ «ΟΦΘΑΛΜΙΑΤΡΕΙΟ ΑΘΗΝΩΝ».

19/12/08-σήμερα: **Επιμελητής Β΄ Οφθαλμολογίας** στο Γενικό Παναρκαδικό Νοσοκομείο Τρίπολης.

Από **21/05/2012** έως **20/05/2013**: Έμμισθη κλινική μετεκπαίδευση στον Καταρράκτη στο Moorfields Eye Hospital NHS Foundation Trust στο Λονδίνο UK (Cataract fellowship)

## **ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ** **ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ:**

### **ΠΡΟΦΟΡΙΚΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ:**

1. Effectiveness and Comparison of Dynamic Contour Tonometry (Pascal-DCT) and Goldmann Applanation Tonometry (GAT) in Penetrating (PKP).

Kandarakis A., **Pitsas C.**, Soubilis V., Chalikias J.

6<sup>th</sup> International Glaucoma Symposium – I.G.S., Athens, Greece, 2007

## **ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ** **ΣΥΝΕΔΡΙΑ:**

### **ΠΡΟΦΟΡΙΚΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ:**

1. Χειρουργική αντιμετώπιση του αποκλίνοντος στραβισμού προς αποφυγή του φαινομένου της παράδοξης μετεγχειρητικής διπλωπίας.

Παπαδέδες Κ., Καραγεωργόπουλος Δ., **Πίτσας Χ.**, Παπαδέδες Γ.

37ο Πανελλήνιο Οφθαλμολογικό Συνέδριο, Χαλκιδική, 2004

2. Η εμπειρία μας από την χρήση της αμνιακής μεμβράνης.

Μιλτσακάκης Δ., Μαρκομιχελάκης Ν., Καρφοπούλου Α., **Πίτσας Χ.**, Μουγνάι Χ., Παπαυεθυμίου Σ., Καλέντος Μ., Τζάντζαρη Α., Θεοδοσίου Χ., Κουρής Τ.

3ο Πανελλήνιο Συνέδριο Οφθαλμικών Φλεγμονών και Λοιμώξεων, Αθήνα, 2004

**3.** Irvine-Gass Syndrome amelioration by using a new foldable acrylic sulcus-fixated IOL.

Tsouris D., Howes F., **Pitsas C.**, Dubois V., Papadedes G.

39ο Πανελλήνιο Οφθαλμολογικό Συνέδριο, Θεσσαλονίκη, 2006

**4.** Φακοτραμπεκουλεκτομή έναντι επέμβασης σε δύο χρόνους σε ασθενείς με γλαύκωμα και καταρράκτη.

Γεωργόπουλος Γ., Παπακωνσταντίνου Δ., Μαργέτης Ι., Κούρτης Ν., **Πίτσας Χ.**, Καρμίρης Θ., Μόσχου Μ.

39ο Πανελλήνιο Οφθαλμολογικό Συνέδριο, Θεσσαλονίκη, 2006

**5.** Κλινική μελέτη της επίδρασης της φακοθρυψίας στα ενδοθηλιακά κύτταρα του κερατοειδή.

Παπακωνσταντίνου Δ., Γεωργόπουλος Γ., Μόσχου Μ., **Πίτσας Χ.**, Αποστολάκης Ι., Καρμίρης Θ., Εκατομάτης Π.

39ο Πανελλήνιο Οφθαλμολογικό Συνέδριο, Θεσσαλονίκη, 2006

**6.** Χειρουργική οπισθίου ημιμορίου (ΧΟΗ) και υποτενώνιος αναισθησία με υδροχλωρική λιδοκαΐνη 2% (ΥΑ).

Τζάκος Μ., **Πίτσας Χ.**, Φιλίπ Μ., Δίπλα Α., Σούμπλης Β., Κανδαράκης Α.

40ο Πανελλήνιο Οφθαλμολογικό Συνέδριο, Αθήνα, 2007

**7.** Χρήση τονομέτρου Pascal (DCT) και τονομέτρου Goldman (GAT) σε ασθενείς με μεταμόσχευση κερατοειδούς.

Κανδαράκης Α., **Πίτσας Χ.**, Σούμπλης Β., Δίπλα Α., Αρχοντίδης Ι., Χαλικιάς Ι.

40ο Πανελλήνιο Οφθαλμολογικό Συνέδριο, Αθήνα, 2007

**8.** Χειρουργική θεραπεία παράλυσης άνω λοξού.

Παπαδέδες Γ., Σαρακώτσης Δ., Παπαδέδες Κ., **Πίτσας Χ.**

42ο Πανελλήνιο Οφθαλμολογικό Συνέδριο, Κρήτη, 2009

**9.** Συσχέτιση της περιμετρίας βραχέως μήκους κύματος (SWAP) και του αναλυτή οπτικής θηλής (HRT) σε ασθενείς με οφθαλμική υπέρταση.

**Πίτσας Χ.**, Παπακωνσταντίνου Δ., Χαλκιαδάκης Ι., Σακκάς Η., Καρμίρης Ε., Γεωργάλας Η., Γεωργόπουλος Γ.

43ο Πανελλήνιο Οφθαλμολογικό Συνέδριο, Θεσσαλονίκη, 2010

**10.** Αντιμετώπιση χρόνιας διπλωπίας με υαλοειδεκτομή.

Τσουρής Δ., Κουφάκης Δ., **Πίτσας Χ.**, Παπαδέδες Γ.

6<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο υαλοειδούς – Αμφιβληστροειδούς, Αθήνα, 2011

## ΑΝΑΡΤΗΜΕΝΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ:

- 1.** Τοπογραφία κερατοειδούς. Εφαρμογές στην κλινική πράξη.  
Μιλτσακάκης Δ., Κανελλόπουλος Α., **Πίτσας Χ.**, Τσικριπής Π.,  
Καρφοπούλου Α., Καστραντά Α., Ράλλης Κ., Κουρής Τ.  
36ο Πανελλήνιο Οφθαλμολογικό Συνέδριο, Κρήτη, 2003
- 2.** Συγκλίνων στραβισμός μεγάλης γωνίας (πάνω από 45°) επί συγγενούς  
παράλυσης απαγωγού άμφω (άτυπο Möbius) - Χειρουργική  
αντιμετώπιση.  
Παπαδέδες Γ., **Πίτσας Χ.**, Παπαδέδες Κ.  
36ο Πανελλήνιο Οφθαλμολογικό Συνέδριο, Κρήτη, 2003
- 3** Χοληστερόλωση βολβού (σπινθηροβόλος σύγχυση) στον πρόσθιο  
θάλαμο.  
Χατζηστεφάνου Κ., Μαρκομιχελάκης Ν., Παροικάκης Σ., Τζανέτου Κ.,  
Παππά Ε., **Πίτσας Χ.**, Μουγνάι Χ., Τζάντζαρη Α., Κουρής Τ.  
37ο Πανελλήνιο Οφθαλμολογικό Συνέδριο, Χαλκιδική, 2004
- 4.** Εκλεκτική laser τραμπεκουλοπλαστική: μία νέα προσέγγιση στη  
θεραπεία του γλαυκώματος ανοιχτής γωνίας.  
Tsouris D., Ezzedin Luhishi, **Pitsas C.**, Mortzos P., Papadedes G., Khalid  
Waheed.  
37ο Πανελλήνιο Οφθαλμολογικό Συνέδριο, Χαλκιδική, 2004
- 5.** Η σημασία της παχυμετρίας στη μελέτη του γλαυκώματος.  
Tsouris D., Ezzedin Luhishi, **Pitsas C.**, Mortzos P., Papadedes G.  
37ο Πανελλήνιο Οφθαλμολογικό Συνέδριο, Χαλκιδική, 2004
- 6.** Επιπλοκές ραγοειδίτιδας σε παιδιά.  
**Χ. Πίτσας**, Κ. Ράλλης, Α. Τζάντζαρη, Χ. Μουγνάι, Τ. Κουρής, Ν.Ν.  
Μαρκομιχελάκης.  
Βραβευμένη με ΕΠΑΙΝΟ.  
38ο Πανελλήνιο Οφθαλμολογικό Συνέδριο, Μύκονος, 2005
- 7.** Skin disorders with ocular manifestations.  
Tsouris D., **Pitsas C.**, Papadedes G., Mortzos P., Howes F.  
38ο Πανελλήνιο Οφθαλμολογικό Συνέδριο, Μύκονος, 2005
- 8.** Binocular – functional visual field defect.  
Tsouris D., **Pitsas C.**, Papadedes G., Mavridis S., Mortzos P., Howes F.  
38ο Πανελλήνιο Οφθαλμολογικό Συνέδριο, Μύκονος, 2005
- 9.** An unusual presentation of orbital metastasis of a breast carcinoma.  
Tsouris D., **Pitsas C.**, Papadedes G., Mavridis S., Mortzos P., Howes F.  
38ο Πανελλήνιο Οφθαλμολογικό Συνέδριο, Μύκονος, 2005
- 10.** Μία περίπτωση αυτόματης καρωτιδοσηραγγώδους επικοινωνίας.

Παπαευθυμίου Ι., Καρύδας Γ., **Πίτσας Χ.**, Θεοδωρόπουλος Ε., Κωνσταντίνου Π., Κανελλόπουλος Σ., Μαρκομιχελάκης Ν., Κουρής Τ.  
38ο Πανελλήνιο Οφθαλμολογικό Συνέδριο, Μύκονος, 2005

**11.** Υγρά φακών επαφής: πόσο προστατεύουν τους χρήστες από τις λοιμώξεις του κερατοειδούς;

**Πίτσας Χ.**, Μιλτσακάκης Δ., Μουγνάι Χ., Τζάντζαρη Α., Τσικριπής Π., Κουρής Τ., Μυλωνά-Πετροπούλου Δ., Τζαννέτου Κ., Μαλάμου-Λαδά Ε.  
Βραβευμένη με ΕΠΑΙΝΟ.

38ο Πανελλήνιο Οφθαλμολογικό Συνέδριο, Μύκονος, 2005

**12.** Η μη σωστή ενστάλλαξη σταγόνων ως παράγοντας μη συμμόρφωσης στην τοπική θεραπεία.

Παπαδέδες Γ., Τσουρής Δ., **Πίτσας Χ.**, Παυλάκης Κ., Γαρδέλη Ι.

38ο Πανελλήνιο Οφθαλμολογικό Συνέδριο, Μύκονος, 2005

**13.** Κερατίτις από άτυπο μυκοβακτήριο μετά από PRK. Αναφορά περιστατικού.

Μιλτσακάκης Δ., Μυλωνά-Πετροπούλου Δ., **Πίτσας Χ.**, Τσικριπής Π., Μουγνάι Χ., Κων/νου Π., Τοπούζη Ε., Βρυώνη Γ., Γκαντέρης Γ.

39ο Πανελλήνιο Οφθαλμολογικό Συνέδριο, Θεσσαλονίκη, 2006

**14.** Παράλυση τροχλιακού νεύρου: συγγενής ή επίκτητη και πως αντιμετωπίζεται.

Παπαδέδες Γ. 1, Τσουρής Δ. 2, **Πίτσας Χ.** 2, Γαρδέλη Ι. 1, Παπαδέδες Κ.1.

39ο Πανελλήνιο Οφθαλμολογικό Συνέδριο, Θεσσαλονίκη, 2006

**15.** Μακροχρόνια θεραπεία με ακυκλοβίρη στην πρόληψη των υποτροπών πρόσθιας ραγοειδίτιδας από τον ιό του απλού έρπητα.

Ράλλης Κ., Μαλάμος Π., **Πίτσας Χ.**, Γεωργίου Ι., Λαμπροπούλου Α., Κουρής Τ., Μαρκομιχελάκης Ν.Ν.

39ο Πανελλήνιο Οφθαλμολογικό Συνέδριο, Θεσσαλονίκη, 2006

**16.** Συγκριτική μελέτη των ενδοθηλιακών κυττάρων του κερατοειδή μετά από φακοθρυψία με χρήση Visthesia.

Γεωργόπουλος Γ., Παπακωνσταντίνου Δ., **Πίτσας Χ.**, Αποστολάκης Ι., Καρμίρης Θ., Μόσχου Μ.

39ο Πανελλήνιο Οφθαλμολογικό Συνέδριο, Θεσσαλονίκη, 2006

**17.** Πόσο στοιχίζει η φακοθρυψία το 2006;

**Πίτσας Χ.**, Βλάχου Αν., Παπαδέδες Γ., Τσουρής Δ., Μουγνάι Χ., Κουρής Γα.

39ο Πανελλήνιο Οφθαλμολογικό Συνέδριο, Θεσσαλονίκη, 2006

**18.** FH-100: a foldable, sulcus-fixated, acrylic IOL.

Tsouris D., Papadedes G., Howes F., **Pitsas C.**

39ο Πανελλήνιο Οφθαλμολογικό Συνέδριο, Θεσσαλονίκη, 2006

**19.** Συμμόρφωση της τρίτης ηλικίας στην οφθαλμική θεραπεία.

Παπαδέδες Γ., Τσουρής Δ., **Πίτσας Χ.**

9ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γεροντολογίας - Γηριατρικής, Αθήνα, 2006



**20.** Πολυεστιακές χοριοειδικές νεοαγγειακές μεμβράνες μετά από LASIK.

Τσουρής Δ., **Πίτσας Χ.**, Παπαδέδες Γ., Gasswell G.

40ο Πανελλήνιο Οφθαλμολογικό Συνέδριο, Αθήνα, 2007

**21.** Endogenous bacterial endophthalmitis (EBE) and orbital abscess following endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP).

Τσουρής Δ., Παπαδέδες Γ., **Πίτσας Χ.**, Branca Marjanoviz., Gasswell G.

40ο Πανελλήνιο Οφθαλμολογικό Συνέδριο, Αθήνα, 2007

**22.** Αμφιβληστροειδικές αιμορραγίες σε νεογνό μετά από ενδομήτρια έκθεση σε κοκαΐνη.

Τσουρής Δ., **Πίτσας Χ.**, Παπαδέδες Γ., McLeod B.

40ο Πανελλήνιο Οφθαλμολογικό Συνέδριο, Αθήνα, 2007

**23.** Από την κερατοεπιπεφυκίτιδα στην θυρεοειδοπάθεια.

**Πίτσας Χ.**, Τσουρής Δ., Παπαδέδες Γ., Σούμπλης Β., Μαρούλη Ε., Κανδαράκης Α.

41ο Πανελλήνιο Οφθαλμολογικό Συνέδριο, Θεσσαλονίκη, 2008

**24.** Intravitreal triamcinolone acetonide as a protective agent during chromovitrectomy for idiopathic macular hole.

Tsouris D., Mota P., **Pitsas C.**, Rassam S.

41ο Πανελλήνιο Οφθαλμολογικό Συνέδριο, Θεσσαλονίκη, 2008

**25.** Hyperbaric Oxygen Therapy for Radiation Optic Neuropathy  
D. Tsouris, P. Mota, **C. Pitsas**, G. Papadedes

41ο Πανελλήνιο Οφθαλμολογικό Συνέδριο, Θεσσαλονίκη, 2008

**26.** Θόλωση όρασης σχετιζόμενη με τη χρήση ισοτρετινοΐνης.

**Πίτσας Χ.**, Τσουρής Δ., Παπακωνσταντίνου Δ., Παπαδέδες Γ..

42ο Πανελλήνιο Οφθαλμολογικό Συνέδριο, Κρήτη, 2009

**27.** Υπαμφιβληστροειδική χρωμοβιτρεκτομή: μία τεχνική για τον εντοπισμό κρυφίων ρωγμών σε φουσαλιδώδη ρηγματογενή αποκόλληση του αμφιβληστροειδή.

Τσουρής Δ., **Πίτσας Χ.**, Aylward B..

42ο Πανελλήνιο Οφθαλμολογικό Συνέδριο, Κρήτη, 2009

**28.** Παρουσίαση περίπτωσης οξείας δακρυοκυστίτιδας ως αίτιο προδιαφραγματικής κυτταρίτιδας σε βρέφος 2 μηνών.

**Πίτσας Χ.**, Τσουρής Δ., Παπαδέδες Γ., Τριπολίτης Κ., Μανής Π., Κοτταράκου Ν., Παπαρούνη Μ., Αντωνίου Ι., Δάυρος Ι., Μυλωνά Β.

43ο Πανελλήνιο Οφθαλμολογικό Συνέδριο, Θεσσαλονίκη, 2010

**29.** Ψευδοαποφολιδωτικό υλικό στην πρόσθια επιφάνεια του ενδοφακού οπισθίου θαλάμου μετά από φακοθρυψία.

Παπακωνσταντίνου Δ., Γεωργάλας Η., Κρασσάς Α., **Πίτσας Χ.**, Γεωργόπουλος Γ.

43ο Πανελλήνιο Οφθαλμολογικό Συνέδριο, Θεσσαλονίκη, 2010

**30.** Παρουσίαση περίπτωσης νόσου Stevens Johnson σε παιδί ηλικίας 20 μηνών με συμμετοχή οφθαλμικών βλεννογόνων.

**Πίτσας Χ.,** Παπαδέδες Γ., Τσουρής Δ., Παπαντώνη Β., Κοτταράκου Ν., Πετρόπουλος Α., Ρωμανού Χ., Κωνσταντίνου Ε., Αντωνίου Ι., Δαύρος Ι., Μυλωνά Β.

43ο Πανελλήνιο Οφθαλμολογικό Συνέδριο, Θεσσαλονίκη, 2010

**31.** Αποτελεί η περιφερική ελκώδης κερατίτιδα χαρακτηριστικό της σε φάση υποστροφής ρευματοειδούς αρθρίτιδας;

Τσουρής Δ., Παπαδέδες Γ., **Πίτσας Χ.**

43ο Πανελλήνιο Οφθαλμολογικό Συνέδριο, Θεσσαλονίκη, 2010

**32.** Απόστημα οφθαλμικού κόγχου οδοντικής αιτιολογίας σε ασθενή με ανοσοκατασταλτική αγωγή.

**Πίτσας Χ.,** Τζώρτζης Γ., Τσίντζος Σ., Μυλωνά Β.

43ο Πανελλήνιο Οφθαλμολογικό Συνέδριο, Θεσσαλονίκη, 2010

**33.** Προοδευτική εξωτερική οφθαλμοπληγία.

Παπαδέδες Γ., Γαρδέλη Ι., Τσουρής Δ., **Πίτσας Χ.,** Δημητρακόπουλος Π.

43ο Πανελλήνιο Οφθαλμολογικό Συνέδριο, Θεσσαλονίκη, 2010

**34.** Παραπομπή για ανισοκορία – αντιμετωπίζοντας μια τονική κόρη.

Παπαδέδες Γ., **Πίτσας Χ.,** Τσουρής Δ., Δημητρακόπουλος Π., Γαρδέλη Ι.

43ο Πανελλήνιο Οφθαλμολογικό Συνέδριο, Θεσσαλονίκη, 2010

**35.** Προσβολή του οφθαλμού λόγω κροταφικής αρτηρίτιδας σε ασθενή με ρευματοειδή αρθρίτιδα.

**Πίτσας Χ.,** Κουτσούκου Α., Μπακαλάκος Α., Γιατράκος Ι., Βαράτσος Α., Βασιλείου Β., Μυλωνά Β.

43ο Πανελλήνιο Οφθαλμολογικό Συνέδριο, Θεσσαλονίκη, 2010

**36.** Διαπυρηνικές βλάβες οριζόντων συζυγών κινήσεων.

Παπαδέδες Γ., Τσουρής Δ., Γαρδέλη Ι., Δημητρακόπουλος Π., **Πίτσας Χ.**

43ο Πανελλήνιο Οφθαλμολογικό Συνέδριο, Θεσσαλονίκη, 2010

**37.** Κατάργηση καθέτων συζυγών κινήσεων.

Παπαδέδες Γ., **Πίτσας Χ.,** Γαρδέλη Ι., Δημητρακόπουλος Π., Τσουρής Δ.

43ο Πανελλήνιο Οφθαλμολογικό Συνέδριο, Θεσσαλονίκη, 2010

## **VIDEO:**

**1.** Φακοθρυψία σε ασθενείς με μεταμόσχευση κερατοειδούς.

Μιλτσακάκης Δ., Μουγνιά Χ., Μαράκης Θ., **Πίτσας Χ.,** Καλέντζος Μ., Τζάντζαρη Α., Παπαευθυμίου-Όρχα Σ., Κουρής Τ.

36ο Πανελλήνιο Οφθαλμολογικό Συνέδριο, Κρήτη, 2003

# ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ - ΣΥΓΓΡΑΦΙΚΟ ΕΡΓΟ

## ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

1. Preliminary results following the use of a fixed combination of timolol-drimonidine in patients with ocular hypertension and primary open-angle glaucoma.  
Papaconstantinou D., Georgalas I., Kourtis N., **Pitsas C.**, Karmiris E., Koutsandrea C., Ladas I., Georgopoulos G.  
Clinical Ophthalmology 2009;3 227-230
2. Comparison of dynamic contour Tonometry and Goldmann applanation Tonometry following penetrating keratoplasty.  
Kandarakis A, Soumplis V, **Pitsas C**, Kandarakis S, Halikias J, Karagiannis D  
Can J Ophthalmol. 2010 Oct; 45(5):489-93.PMID: 20847755
3. Relationship between Short wavelength automated perimetry (SWAP) and Heidelberg retina tomograph in ocular hypertensive patients.  
**Pitsas C.**, Halkiadakis I., Georgalas I., Papaconstantinou D., Georgopoulos G. Medical School of Athens, 1<sup>st</sup> Department of Ophthalmology. Ahead of print

## ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

1. Ασυμπτωματική διάτρηση βολβού μετά από περιβολβική ένεση: πότε η μη θεραπεία γίνεται μία επιλογή;  
D.Tsouris, Mr Ezzedin Luhishi, **C. Pitsas**, G.Papadedes, Mr Khalid Waheed. ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ 2004, 14:321-324.
2. Καρωτιδοσηραγγώδης επικοινωνία.  
Γ. Παπαδέδες, Π. Μόρτζος, **Χ. Πίτσας**, Δ.Τσουρής, Μ. Ζαραφίδου, Κ. Παπαδέδες.  
ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΑ 2005, 17:46-48.
3. FH-1000: a new foldable, acrylic, sulcus-fixated intraocular lens.  
D. Tsouris, F. Howes, G. Papadedes, V. Dubois, **C. Pitsas**.  
ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ 2005, 15:531-536.

4. Οφθαλμική τοξοπλάσμωση, που εκδηλώνεται για πρώτη φορά στην ενήλικη ζωή.  
Σ. Παπαευθυμίου - Όρκα, Χ. Αντωνίου, Ν. Γιαννακόπουλος, Α. Τζάντζαρη, **Χ. Πίτσας**, Ι. Χαλκιαδάκης, Τα. Κουρής, Ν. Μαρκομιχελάκης.  
ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ 2006, 15:11-20.
5. Αποτελέσματα από τη χρήση του έτοιμου συνδυασμού τιμολόλης – βριμονιδίνης σε ασθενείς με οφθαλμική υπερτονία και μυχρόνιο γλαύκωμα ανοικτής γωνίας.  
Παπακωνσταντίνου Δ., Γεωργόπουλος Γ., Καλαντζής Γ., Διαγουρτάς Α., Καρμίρης Ε., Ρότσος Τ., Κοτούλας Α., **Πίτσας Χ.**, Δρούτσας Κ.  
ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ 2008, 18:246-250.

## ΜΕΛΟΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΩΝ ΕΤΑΙΡΕΙΩΝ

### Ελληνικές Επιστημονικές Εταιρείες

1. Ελληνική Οφθαλμολογική Εταιρεία
2. Ελληνική Εταιρεία Γλαυκώματος

## ΕΙΣΗΓΗΣΕΙΣ ΣΕ ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1. Ισχαιμικές Οπτικές Νευροπάθειες.  
Παπαδέδες Κ., Μόρτζος Π., **Πίτσας Χ.**, Τσουρής Δ., Παπαδέδες Γ.  
Τόμος Εισηγήσεων, 37ο Πανελλήνιο Οφθαλμολογικού Συνεδρίου, 192-198, 2004.
2. Βακτηριακά έλκη κερατοειδούς: Η μεταβαλλόμενη ευαισθησία των αντιβιοτικών και η εμφάνιση νέων.  
Μιλτσακάκης Δ., Μουγνάι Χ., **Πίτσας Χ.**, Τσικριπής Π.  
Τόμος Εισηγήσεων, 38ο Πανελλήνιο Οφθαλμολογικού Συνεδρίου, 69-72, 2005.
3. Σύγχρονες απόψεις ελέγχου της ενδοφθάλμιας πίεσεως.  
Κανδαράκης Α., **Πίτσας Χ.**, Σούμπλης Β.  
Τόμος Εισηγήσεων, 40ο Πανελλήνιο Οφθαλμολογικό Συνέδριο, 93-98, 2007.
4. Χειρουργική του γλαυκώματος: Νεότερες τεχνικές και προσεγγίσεις.  
Παπακωνσταντίνου Δ., Γεωργόπουλος Γ., Καρμίρης Ε., Διαγουρτάς Α., **Πίτσας Χ.**, Χαλκιαδάκης Ι., Αποστολόπουλος Μ.  
Τόμος Εισηγήσεων, 42ο Πανελλήνιο Οφθαλμολογικό Συνέδριο, 67-72, 2009.

## **ΟΜΙΛΙΕΣ:**

Στο 40ο Πανελλήνιο Οφθαλμολογικό Συνέδριο που διοργάνωσε η Ε.Ο.Ε. στις 23-26 Μαΐου του 2007 στην Αθήνα συμμετείχα ως ομιλητής σε κλινικό φροντιστήριο με θέμα «Πρώιμη διάγνωση γλαυκώματος».

Συμμετείχα ως ομιλητής στο κλινικό φροντιστήριο της Ελληνικής Οφθαλμολογικής Εταιρείας, που διοργανώθηκε στα πλαίσια της Επιστημονικής Ημερίδας, το Σάββατο 15 Μαρτίου 2008, στο Γεν. Περ. Νοσοκομείο “Γ. ΓΕΝΝΗΜΑΤΑΣ”, με θέμα: «Απεικονιστικές μέθοδοι στο γλαύκωμα».

Συμμετοχή στο Προεδρείο στις Προφορικές Ανακοινώσεις με θέμα: «Γλαύκωμα Ι» την Πέμπτη 28 Μαΐου 2009 στα πλαίσια του 42<sup>ου</sup> Πανελληνίου Οφθαλμολογικού Συνεδρίου που έγινε στην Χερσόνησος, Κρήτη. 27-31/05/2009

## **ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΕΡΓΟ**

### **Έρευνα διδακτορικής διατριβής**

Από το τμήμα Φλεγμονών και Ανοσολογίας Οφθαλμού της Κρατικής Οφθαλμολογικής Κλινικής Γ.Ν.Α “Γ. ΓΕΝΝΗΜΑΤΑΣ” συμμετείχα στο παρακάτω ερευνητικό πρόγραμμα:

“An 8-Week, Multicenter, Masked, Randomized Trial (with an 18-Week Masked Extension) to Assess the Safety and Efficacy of 700 µg and 350 µg Dexamethasone Posterior Segment Drug Delivery System (DEX PS DDS) Applicator System Compared with Sham DEX PS DDS Applicator System in the Treatment of Non Infectious Ocular Inflammation of the Posterior Segment in Patients with Intermediate Uveitis.”

Protocol Number: 206207-014-02

Διεθνής Πολυκεντρική Μελέτη με τη συμμετοχή πολλών κρατών.

*Χρηματοδότηση = Allergan International.*

Το ερευνητικό αυτό πρόγραμμα είναι στα πλαίσια Διεθνούς πολυκεντρικής Μελέτης με την εποπτεία του F.D.A. (Οργανισμού φαρμάκων και Τροφίμων των Η.Π.Α.

# **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

# ΕΙΣΑΓΩΓΗ

## *Ορισμός*

Γλαύκωμα είναι η οπτική νευροπάθεια η οποία χαρακτηρίζεται από ατροφική κοίλανση της οπτικής θηλής, η οποία συνοδεύεται από απώλεια των οπτικών πεδίων και ενίοτε από αύξηση της ενδοφθαλμίου πίεσεως (ΕΟΠ).

## *Επιδημιολογία*

Η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας εκτιμά ότι 60 εκατομμύρια άνθρωποι σε όλο τον πλανήτη πάσχουν από χρόνια απλό γλαύκωμα, ενώ για 6,7 εκατομμύρια το γλαύκωμα αποτελεί την αιτία της τύφλωσης. Έτσι είναι η δεύτερη αιτία τύφλωσης παγκοσμίως όντας υπεύθυνο για το 15% των περιπτώσεων τυφλότητας. Από μια μελέτη στον ελληνικό χώρο ο επιπολασμός του γλαυκώματος είναι 2.8% (Kozobolis 2000 (108)). Σε αντίστοιχους πληθυσμούς ο επιπολασμός του γλαυκώματος ποικίλλει από 1.1% έως 3% (Quigley 1996 (147)). Μέχρι το 2020 εκτιμάται ότι ο αριθμός των γλαυκωματικών παγκοσμίως θα έχει ανέβει στα 79,6 εκατομμύρια, ενώ 11,2 εκατομμύρια θα έχουν τυφλωθεί από τη νόσο (Quigley 2006 (148)).

Το γλαύκωμα είναι η πρωτεύουσα αιτία μη αναστρέψιμης τύφλωσης παγκοσμίως, αλλά αρκετές πρότυπες εργασίες την περασμένη δεκαετία έχουν καταδείξει ότι είναι πιθανόν σε μεγάλο ποσοστό περιπτώσεων να σταματήσουν την αρχόμενη νόσο από το να γίνει συμπτωματική και να σταματήσει τις συμπτωματικές περιπτώσεις να προοδεύσουν σε ολική τύφλωση.

Ο επιπολασμός αυξάνεται με την αύξηση της ηλικίας και φτάνει στο 3.5% για ηλικίες πάνω από 70 έτη. Η συχνότητα του γλαυκώματος στις διάφορες ηλικίες εικονίζεται στην εικόνα 1 (σελ. 115).

## Παράγοντες κινδύνου

Οι διάφορες πολυκεντρικές μελέτες έχουν διαπιστώσει ότι η ύπαρξη διαφόρων προδιαθεσικών παραγόντων αυξάνει τον κίνδυνο πρόκλησης γλαυκώματος (Πίνακας 1). (Shields 2005)

Πίνακας 1. Παράγοντες κινδύνου γλαυκώματος

<b>Παράγοντες κινδύνου – με μεγάλη βεβαιότητα</b>	<b>Σχετικός κίνδυνος</b>
Ηλικία (για κάθε 10ετία πάνω από τα 40)	2
Μαύρη φυλή / λευκή φυλή	4
Οικογενειακό ιστορικό (συγγενείς πρώτου βαθμού)	2 με 4
ΕΟΠ (συγκρινόμενη με ΕΟΠ < 15mmHg)	
19 – 21 mmHg	3
21 – 29 mmHg	13
>30 mmHg	40
Μυωπία	1.5 με 3
Ψευδοαποφολίδωση	5 με 10
Διαστολική πίεση < 55mmHg	3
<b>Παράγοντες κινδύνου – με μέτρια βεβαιότητα</b>	
Μεγάλη κοίλανση οπτικής θηλής, σακχαρώδης διαβήτης, αιμορραγία οπτικής θηλής	
<b>Παράγοντες κινδύνου – όχι πλήρως επιβεβαιωμένοι</b>	
Συστολική αρτηριακή πίεση, περιθηλαία ατροφία, ημικρανίες (γλαύκωμα χαμηλής πίεσης), υποθυροειδισμός, άπνοια κατά τον ύπνο, αυτοανοσία	



## *ΕΟΠ και γλαύκωμα*

Οι ασθενείς με γλαύκωμα στην πλειοψηφία τους παρουσιάζουν αύξηση της ΕΟΠ χωρίς αυτό να είναι απαιτητό στοιχείο της νόσου. Οι ασθενείς με γλαύκωμα φυσιολογικής πίεσης οι οποίοι αποτελούν το 15 – 40% των ασθενών με γλαύκωμα έχουν φυσιολογική ΕΟΠ (51) (Dielemans I 1994). Όπως όμως φαίνεται και στον πίνακα 1, όλες οι μελέτες συμφωνούν ότι η υπερτονία είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την πρόκληση του γλαυκώματος.

Αυξημένη ΕΟΠ ευρίσκεται στο 5% του πληθυσμού άνω των 50 ετών ((147) Quigley HA 1996). Χωρίς θεραπεία ο ένας στους δέκα από αυτούς τους ασθενείς θα αναπτύξει γλαύκωμα σε 5 έτη από τη διάγνωση της οφθαλμικής υπερτονίας (Gordon 2002 (67)). Παρά το ότι ο αριθμός των ατόμων με οφθαλμική υπερτονία που θα αναπτύξει γλαύκωμα αυξάνεται όσο αυξάνεται το διάστημα παρακολούθησης, μόνο ένας μικρός αριθμός αυτών των ατόμων θα απολέσει λειτουργική όραση κατά τη διάρκεια της ζωής τους ( (105) Kitazawa 1977 & (157) Rosseti 1993). Τα αποτελέσματα της Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS) ((67) Gordon 2002) έδειξαν ότι η ελάττωση της ΕΟΠ ελαττώνει τον κίνδυνο της μετάπτωσης της οφθαλμικής υπερτονίας σε γλαύκωμα, όμως η επίπτωση των αποτελεσμάτων της μελέτης στην κλινική πρακτική μένει να διευκρινισθεί. Μια πρόσφατη μελέτη, συνεκτιμώντας τα αποτελέσματα προηγούμενων επιδημιολογικών μελετών, υπολόγισε ότι για να προλάβουμε την τύφλωση από το ένα μάτι μετά από 15 χρόνια σε ένα ασθενή πρέπει να δοθεί θεραπεία σε 12 – 83 ασθενείς με οφθαλμική υπερτονία, οι οποίοι ακόμα και στην περίπτωση που δεν ελάμβαναν θεραπεία δεν θα παρουσίαζαν λειτουργικές βλάβες ((191) Weinreb RN, et al 2004).

Όπως είναι γνωστό, η γλαυκωματική βλάβη παρουσιάζει διάφορα στάδια εξέλιξης ξεκινώντας από το θάνατο των γαγγλιακών κυττάρων, την απώλεια των νευρικών ινών, τη βλάβη της οπτικής θηλής και τελικά την απώλεια των οπτικών πεδίων (Εικόνα 2 –σελ. 116).

Οι πρώτες αλλαγές στον αμφιβληστροειδή και στο οπτικό νεύρο είναι ασυμπτωματικές και δεν μπορούν να διαγνωστούν κλινικά με τις υπάρχουσες διαγνωστικές μεθόδους. Σήμερα δεν υπάρχουν καθολικά αποδεκτά κριτήρια για τη διάγνωση της γλαυκωματικής βλάβης που προηγείται της απώλειας των οπτικών πεδίων. Από την άλλη πλευρά, η αναμονή για την εμφάνιση των σκοτωμάτων στα οπτικά πεδία προκειμένου να γίνει η διάγνωση ενέχει τον κίνδυνο να αφήσουμε χωρίς θεραπεία ένα ανεξακρίβωτο ποσοστό βλάβης στο οπτικό νεύρο. Διάφορες μέθοδοι απεικονιστικές και ψυχοφυσικές έχουν αναπτυχθεί με σκοπό την όσο το δυνατόν έγκυρη διάγνωση της πρώιμης βλάβης της

οπτικής οδού από την έναρξη αντιγλαυκωματικής αγωγής στους ασθενείς όπου υπάρχει ένδειξη. Μια μελέτη δεικνύει ότι στα μάτια με φυσιολογικά οπτικά πεδία αλλά με παθολογικό οπτικό νεύρο οι διάφορες απεικονιστικές και ψυχοφυσικές μέθοδοι δίδουν παθολογικά αποτελέσματα, μπορούν δηλαδή να διαφοροδιαγνωστούν μάτια με απλή οφθαλμική υπερτονία από μάτια με προπεριμετρικό γλαύκωμα ((11) Bagga H, 2006).

Έτσι, υπάρχει τώρα μία επείγουσα προσπάθεια εν εξελίξει να βρεθούν τρόποι να αποκαλύψουν τη νόσο σε πρώιμα στάδια, όπου υπάρχουν δομικές αλλαγές στο οπτικό νεύρο αλλά μη διαπιστούμενη απώλεια όρασης και να ανιχνεύσουμε την πρόοδο της ασθένειας, έτσι ώστε να εκτιμήσουμε την αποτελεσματικότητα μιας θεραπείας που παίρνει ο ασθενής και να καθορίσει αν χρειαστεί πρόσθετη παρέμβαση.

Ανάμεσα στα μέσα που βρίσκονται υπό έρευνα περιλαμβάνονται νέες απεικονιστικές τεχνολογίες που βλέπουμε την κεφαλή του οπτικού νεύρου και νέοι τύποι περιμετρίας που αποκαλύπτουν λεπτές αλλαγές στη λειτουργικότητα των αμφιβληστροειδικών γαγγλιακών κυττάρων ενός ασθενούς, μη αποκαλυπτούμενες με τη στάνταρτ αυτόματη περιμετρία (SAP).

Μα αυτές οι νέες τεχνολογίες ανασηκώνουν πολλά ερωτήματα. Για παράδειγμα, αυτές οι νέες απεικονιστικές τεχνολογίες αναπαριστούν πραγματικά τι φυσιολογικά συμβαίνει στη κεφαλή του οπτικού νεύρου και στη στιβάδα των αμφιβληστροειδικών οπτικών ινών; Και είναι οι νέες τεχνολογίες περιμετρίας πιο ευαίσθητες από τη στάνταρτ αυτόματη περιμετρία; Και σε μακριά σειρά παρακολουθήσεων μεγάλων αριθμών ασθενών είναι πιθανόν να αποδείξει ποιος τύπος από τις νέες τεχνολογίες είναι ανώτερος από την τρέχουσα gold standards για το δομικό και λειτουργικό έλεγχο;

Λέγοντας περισσότερα, γνωρίζοντας σύμφωνα με τις περισσότερες επιδημιολογικές μελέτες ότι το μισό των γλαυκωματικών ασθενών είναι αδιάγνωστοι, τι ρόλο μπορούν να έχουν αυτές οι νέες τεχνολογίες στο screening για το γλαύκωμα; Έχουν αρκετή ευαισθησία και ειδικότητα για να δώσουν τρόπους κόστους-αποτελεσματικότητας στο screening του πληθυσμού ή θα χάσουν μερικές περιπτώσεις ή θα οδηγήσουν σε λάθος διαγνώσεις και υπερβολικές και άχρηστες περαιτέρω έρευνες;

## *Απεικόνιση νευρικών ινών*

Είναι γνωστό ότι η απώλεια νευρικών ινών είναι το πρώτο κλινικό σημείο στο γλαύκωμα και προηγείται της εμφάνισης των σκοτωμάτων στα οπτικά πεδία. Τρεις δεκαετίες πριν ο Quigley και συνεργάτες ((149) Quigley HA et al 1982) απέδειξαν ότι στο πρώτο στάδιο που διαπιστώνονται σκοτώματα στα οπτικά πεδία έχει χαθεί ήδη το 40% των γαγγλιακών κυττάρων. Οι Sommer και συνεργάτες βρήκαν ότι το 60% των ασθενών με αύξηση της ΕΟΠ είχαν απώλεια νευρικών ινών, η οποία προηγείτο έως και 6 χρόνια των σκοτωμάτων στα οπτικά πεδία. Η OHTS ((67) Gordon et al 2002) έδειξε ότι το 55% των οφθαλμών που η οφθαλμική υπερτονία μετέπεσε σε γλαύκωμα είχαν πρόοδο της γλαυκωματικής κοίλανσης χωρίς την εμφάνιση σκοτωμάτων στα οπτικά πεδία. Τέλος, ο Meideros και οι συνεργάτες ((123) Medeiros et al 2003) πρόσφατα έδειξαν ότι μάτια με αλλοιώσεις στην οπτική θηλή ή στις νευρικές ίνες (προπεριμετρικό γλαύκωμα) και πάχος κερατοειδή κάτω από 545 microns είχαν 90% πιθανότητα να αναπτύξουν σκοτώματα στα οπτικά πεδία στην επταετία. Δυστυχώς, αν και η βλάβη των νευρικών ινών προηγείται της βλάβης των οπτικών πεδίων, η διαπίστωσή της είναι δύσκολη.

Η βιομικροσκοπική εξέταση του οπτικού δίσκου με τη χρήση σχισμοειδούς λυχνίας και ειδικού φακού και η απεικόνισή του με τη λήψη στερεοσκοπικών φωτογραφιών εξακολουθούν να αποτελούν τις κλασικές μεθόδους αναγνώρισης αλλοιώσεων γλαυκωματικού τύπου (Jonas JB, et al. 1999 (94)). Και οι δύο τεχνικές βασίζονται στην υποκειμενική εκτίμηση ενός καλά εκπαιδευμένου εξεταστή, διαφέρουν ωστόσο στον τύπο της διαθέσιμης πληροφορίας, με συνέπεια να προσφέρονται για διαφορετικές επιλογές ανάλυσης. Η κλινική εξέταση απαιτεί γραπτή περιγραφή ή σχεδιασμό του οπτικού νεύρου που αποτυπώνει τη σύνοψη της σχετικής πληροφορίας. Η παρακολούθηση της εξέλιξης του γλαυκώματος περιορίζεται στη σύγκριση των γραπτών περιγραφών του οπτικού δίσκου. Αν και η φωτογράφιση του οπτικού δίσκου παρέχει αντικειμενική πληροφορία χρήσιμη για μελλοντικές συγκρίσεις, η ερμηνεία της παραμένει υποκειμενική, καθώς είναι δεδομένες οι αποκλίσεις στην εκτίμηση μεταξύ διαφορετικών εξεταστών (Abrams LS, et al. 1994 (1)) , δεν δίνει ποσοτικά αποτελέσματα, απαιτεί χρόνο στην εκτέλεσή της και έχει περιορισμένη ευαισθησία και ειδικότητα. Ακόμη περισσότερο, η εκτίμηση της φωτογραφίας γίνεται με καθυστέρηση σε περιπτώσεις που δεν είναι ψηφιακή και πραγματοποιείται μετά την εμφάνιση του φιλμ, με αποτέλεσμα την καθυστερημένη λήψη απόφασης μέχρι την επόμενη εξέταση του ασθενούς.

Η εντοπισμένη απώλεια των νευρικών ινών διαπιστώνεται πιο εύκολα από μία διάχυτη απώλεια νευρικών ινών.

### *Η ΑΝΑΓΚΗ ΓΙΑ ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΙΚΕΣ ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ*

Οι στερεοφωτογραφίες του οπτικού δίσκου είναι η τρέχουσα gold standards μέθοδος για την αποκάλυψη δομικών γλαυκωματικών αλλαγών του.

Είναι ιδανική μέθοδος από την άποψη «ότι η κάμερα δεν ψεύδεται». Η δυσκολία ανακύπτει στην ερμηνεία τους, η οποία ποικίλλει όχι μόνο ανάμεσα στους διαφορετικούς ειδικούς στο γλαύκωμα αλλά και μεταξύ διαφορετικών όψεων από τον ίδιο ειδικό για το γλαύκωμα.

Είναι γνωστή η μελέτη που εκπονήθηκε από ερευνητές της μελέτης AGIS, όπου 14 ειδικοί για το γλαύκωμα εξέτασαν μία σειρά από 26 στερεοφωτογραφίες οπτικών νεύρων με διαφόρου βαθμού γλαυκωματικής βλάβης και οι ειδικοί ρωτήθηκαν να καθορίσουν το βαθμό της εντομής (notching) του οπτικού νεύρου {(2) The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 10. Variability among academic glaucoma subspecialists in assessing optic disc notching. Gaasterland DE, Blackwell B, Dally LG, Caprioli J, Katz LJ, Ederer F; Advanced Glaucoma Intervention Study Investigators. Trans Am Ophthalmol Soc. 2001;99:177-84;} . Οι ερευνητές βρήκαν ότι οι ειδικοί διαφωνούσαν στο 58% των περιπτώσεων. Επιπροσθέτως, όταν ζητήθηκε από 10 ειδικούς στο γλαύκωμα να εξετάσουν ξανά τις ίδιες στερεοφωτογραφίες του ίδιου δίσκου, όλοι κατηγοριοποίησαν μερικές από τις περιπτώσεις διαφορετικά από ό,τι είχαν κάνει προηγούμενα και πάνω από το μισό από αυτούς ξανακατηγοριοποίησαν τουλάχιστον 4 περιπτώσεις.

Διαφωνία ανάμεσα στους ειδικούς μπορεί επίσης να επικρατήσει σε σχέση με χρήση των στερεοφωτογραφιών στο καθορισμό της προόδου-επιδείνωσης του γλαυκώματος.

Σε μία μελέτη που εκπονήθηκε από το Wilmer Eye Institute, παρουσίασαν σε 3 ειδικούς για το γλαύκωμα 2 στερεοφωτογραφίες από 164 γλαυκωματικούς ασθενείς που πάθθηκαν με μέσο όρο διαφοράς 26 μηνών η μία από την άλλη και τους ζητήθηκε να κρίνουν αν τα μάτια χειροτέρευαν ((84) Jampel et al. 2008).

Η αναλογία που θεωρήθηκε να έχει προοδεύσει από τους 3 παρατηρητές κυμαινόταν από 7% μέχρι 38%. Και οι 3 ειδικοί παρατηρητές έφτασαν σε συμφωνία ότι μόνο 2 από τους δίσκους σίγουρα χειροτέρευαν, ενώ 2 από τους 3 συμφωνούσαν ότι 10 χειροτέρευαν.

Εντούτοις (οι ειδικοί ήταν masked), η μελέτη ήταν τυφλή και όσον αφορά και στην πραγματική σειρά των στερεοφωτογραφιών και στην

πραγματικότητα, 50% από τους δίσκους για τους οποίους συμφώνησαν 2 από τους 3 ειδικούς ότι υπήρχε πρόοδος - επιδείνωση, αυτοί στην πραγματικότητα είχαν φωτογραφηθεί στην αρχή της μελέτης.

Έτσι χρειαζόμαστε μερική βοήθεια από τα μηχανήματα. Χρειαζόμαστε να προσπαθήσουμε να μειώσουμε την observer variation.

Τα τελευταία χρόνια απεικονιστικές συσκευές που επιτρέπουν την ποσοτική εκτίμηση του πάχους των νευρικών ινών έχουν εισαχθεί στη διαγνωστική του γλαυκώματος. Οι συσκευές αυτές είναι εφοδιασμένες με βάσεις δεδομένων φυσιολογικών ατόμων και ενσωματωμένα στατιστικά πακέτα που εκτιμούν την πιθανότητα ένα αποτέλεσμα μέτρησης να είναι παθολογικό. Οι συσκευές αυτές είναι οι:

Confocal scanning laser ophthalmoscope (Heidelberg retinal Tomograph – HRT II – HRT III, Heidelberg Engineering Dossenheim Germany), Scanning laser polarimeter (GDx VCC, Carl Zeiss Meditec Inc Dublin CA) και Optical coherence tomography (Stratus OCT, Carl Zeiss Meditec Inc Dublin CA), Retinal thickness analyzer (RTA).

Ένα από τα μεγαλύτερα ερωτήματα στη διαγνωστική του γλαυκώματος είναι κατά πόσο αυτές οι συσκευές είναι αξιόπιστες και μπορούν να χρησιμοποιηθούν στη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων.

# ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΝΑΤΟΜΙΑΣ - ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ

## ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΗΣ

### ΣΤΙΒΑΔΑ ΓΑΓΓΛΙΑΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

Τα γαγγλιακά κύτταρα ονομάζονται έτσι διότι μοιάζουν με κύτταρα που απαντώνται στα νευρικά γάγγλια. Εντοπίζονται στην εσωτερη μοίρα του αμφιβληστροειδή, στην εσώτατη πυρηνική στιβάδα του αμφιβληστροειδούς (τη γαγγλιακή κυτταρική στιβάδα).

Στη μεγαλύτερη έκταση του αμφιβληστροειδή τα γαγγλιακά κύτταρα σχηματίζουν μια μονή στιβάδα, κυρίως στον πιο περιφερικό αμφιβληστροειδή. Στον οπίσθιο πόλο, αυτή η στιβάδα έχει, κατά μέσον όρο, δύο κύτταρα πάχος. Ωστόσο, ο αριθμός των στιβάδων αυξάνει από την περιφέρεια προς την ωχρά, όπου μπορεί να σχηματίζονται έως και 10 στιβάδες. Στη συνέχεια και πάλι μειώνεται προς το κεντρικό βοθρίο, όπου απουσιάζουν τελείως. Έτσι, στον περιβάλλοντα το βοθρίο χώρο, η γαγγλιακή κυτταρική στιβάδα έχει πάχος τέσσερα μέχρι έξι κύτταρα. Μέσα στο βοθρίο και τον άμεσα γειτονικό αμφιβληστροειδή, που αντιστοιχεί περίπου στην ανάγεια ζώνη, δεν υπάρχουν γαγγλιακά κύτταρα.

Τα γαγγλιακά κύτταρα αποτελούν τον 2<sup>ο</sup> αισθητικό νευρώνα στην οπτική οδό. Οι δενδρίτες των γαγγλιακών κυττάρων συνάπτονται στην έσω δικτυωτή στιβάδα με τις αποφύσεις των διπόλων κυττάρων που τα κυτταρικά τους σώματα βρίσκονται στην εσωτερική πυρηνική στιβάδα του αμφιβληστροειδούς. Υπάρχουν διάφοροι γαγγλιακοί κυτταρικοί τύποι που χαρακτηρίζονται από το μέγεθος και την ποικιλία του δενδριτικού μοτίβου. Η διάμετρός τους ποικίλλει από 10 έως 30  $\mu\text{m}$ . Τα περισσότερα εξ αυτών είναι μικρά (midget ganglion cells), που έχουν περίπου 10  $\mu\text{m}$  διάμετρο. Αυτά τα κύτταρα έχουν ένα πιο περιορισμένο δενδριτικό πεδίο και, όπως αναφέρθηκε, επικρατούν στον οπίσθιο πόλο του οφθαλμού. Υπάρχει όμως και ένας αριθμός κυττάρων μεγάλου μεγέθους και τα οποία ποικίλλουν σημαντικά σε σχέση με την έκταση των δενδριτών τους και του μοτίβου των συνάψεών τους. Γενικά ένα δεδομένο γαγγλιακό κύτταρο αντιδρά στην αλλαγή του αμφιβληστροειδικού φωτισμού παρά στο απόλυτο επίπεδο του φωτεινού ερεθίσματος. Η αντίδραση του γαγγλιακού κυττάρου στον αμφιβληστροειδικό φωτισμό χαρακτηρίζεται από μία αλλαγή στο βασικό ποσοστό των πολλαπλασιαζόμενων δυναμικών δράσης. Αυτό το πυροδοτούν ποσοστό καθορίζεται από μία περίπλοκη άθροιση των διαφόρων ανασταλτικών και διεγερτικών ώσεων που επηρεάζουν το γαγγλιακό κυτταρικό σώμα μέσω των πολλαπλών συνάψεων με τα

αμακρόινα και δίπολα κύτταρα μέσα στην έσω δικτυωτή στοιβάδα. Τα γαγγλιακά κύτταρα αντιδρούν στις αλλαγές του αμφιβληστροειδικού φωτισμού μόνον αν το ερέθισμα μπει στο δικό τους δεκτικό πεδίο.

Το δεκτικό πεδίο, γενικά κυκλικού σχήματος, αντιστοιχεί σε μία γεωγραφική περιοχή του αμφιβληστροειδούς περιβάλλουσα ένα γαγγλιακό κύτταρο, περιοχή εντός της οποίας η φωτοδιέγερση των ραβδίων και κωνίων αυξάνει ή μειώνει το πυροδοτούν ποσοστό του γαγγλιακού κυττάρου. Επειδή τα 1,2 εκατομμύρια γαγγλιακά κύτταρα μεταβιβάζουν ώσεις από τις διάφορες εκατοντάδες ραβδία και κωνία, εκατοντάδες υποδοχείς εξυπηρετούν κάθε αμφιβληστροειδικό γαγγλιακό κύτταρο. Στον οπίσθιο πόλο τα δεκτικά πεδία είναι μικρά και η αναλογία των υποδοχέων προς τα γαγγλιακά κύτταρα είναι χαμηλή. Στον πιο περιφερικό αμφιβληστροειδή, τα δεκτικά πεδία είναι ευρύτερα και πολύ περισσότεροι υποδοχείς επηρεάζουν την αποπόλωση ενός μοναδικού γαγγλιακού κυττάρου.

Τα δεκτικά πεδία επικαλύπτουν επίσης το ένα το άλλο, ιδιαίτερα στην αμφιβληστροειδική περιφέρεια. Η διέγερση ενός υποδοχέα μπορεί να επηρεάζει το πυροδοτούν ποσοστό διαφόρων γαγγλιακών κυττάρων. Τελικά, αν και το κέντρο ενός δεδομένου δεκτικού πεδίου καθορίζεται ανάλογα με τη θέση του γαγγλιακού κυττάρου, η διάμετρος του μπορεί να ποικίλλει στη διάρκεια του χρόνου, ανάλογα με την ένταση, το μέγεθος και τη συχνότητα του δεδομένου ερεθίσματος.

Η νευρογλοία στη γαγγλιακή κυτταρική στιβάδα αποτελείται από προβολές των κυττάρων Muller, των οποίων τα κυτταρικά σώματα ευρίσκονται στην έσω κοκκώδη στιβάδα. Οι αμφιβληστροειδικές αστροκυτταρικές προβολές περιβάλλουν τα αμφιβληστροειδικά τριχοειδή αγγεία και τα συνδεδεμένα με αυτά περιθηλιακά κύτταρα, απομονώνοντας τα γαγγλιακά κύτταρα από την αμφιβληστροειδική ροή του αίματος. Η ροή του αίματος σ' αυτήν την αμφιβληστροειδική στοιβάδα προέρχεται τελικά από την αμφιβληστροειδική κυκλοφορία.

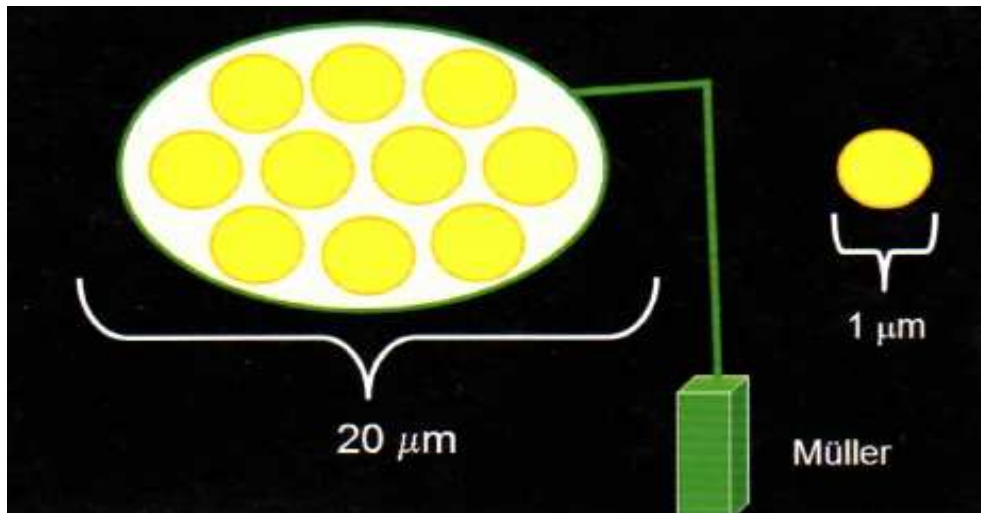
Τα γαγγλιακά κύτταρα είναι πολυσυναπτικά κύτταρα και οι δενδρίτες τους συνδέονται με τους άξονες των διπόλων και των αμακρόινων κυττάρων. Τα μικρά (midget) γαγγλιακά κύτταρα συνδέονται μέσω ενός μόνο midget-μονοσυναπτικού δίπολου νευρώνα, με ένα μοναδικό κωνιοφόρο κύτταρο.

## **ΣΤΙΒΑΔΑ ΝΕΥΡΙΚΩΝ ΙΝΩΝ**

Η στιβάδα των νευρικών ινών (RNFL) σχηματίζει μαζί με την έσω αφοριστική μεμβράνη την έσω στιβάδα του αμφιβληστροειδή, η οποία αποτελείται από αμύελους νευράξονες των γαγγλιακών κυττάρων

(περίπου 700.000 – 1.250.000 για κάθε οφθαλμό) (7, Arey LB 1934), αστροκύτταρα και αιμοφόρα αγγεία.

Από καθένα γαγγλιακό κύτταρο, ένας νευράξονας ξεκινά προς το υαλοειδές μέσα στη στιβάδα των νευρικών ινών, όπου οι νευράξονες ενώνονται σε ομάδες (σε δέσμες ινών) μέσα σε ανεξάρτητα κανάλια που σχηματίζονται από επιμηκυμένες αποφύσεις ειδικών αστροκυττάρων – των κυττάρων Müller (152, Radius RL 1981) (Εικόνα 3).



Εικόνα 3.

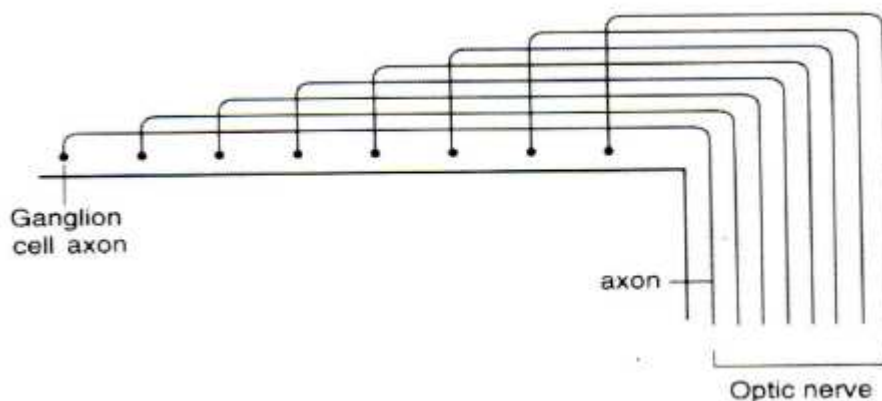
Τα άκρα αυτών των προβολών συμφύονται στην αμφιβληστροειδική επιφάνεια όπου σχηματίζουν μία πυκνή νευρογλοιακή στοιβάδα, την έσω αφοριστική μεμβράνη του αμφιβληστροειδούς. Η μεμβράνη είναι εξαιρετικά λεπτή και διαφανής και σ' αυτό οφείλεται το γεγονός ότι τα αμφιβληστροειδικά αγγεία είναι εύκολα ορατά με το οφθαλμοσκόπιο. Μέσα στις δέσμες των νευρικών ινών, οι αστροκυτταρικές προβολές περιβάλλουν μεμονωμένους νευράξονες. Αν και δεν είναι πλήρης η μόνωση με τις νευρογλοιακές ίνες, και παρόλο που υπάρχουν πολλές περιπτώσεις άμεσης –από νευράξονα σε νευράξονα– επαφής, δεν υπάρχει ένδειξη οποιασδήποτε φυσιολογικής ή ηλεκτροχημικής ανταλλαγής ανάμεσα σε νευράξονες της στιβάδας των νευρικών ινών.

Αυτό το σύμπλεγμα αστροκυτταρικών και κυττάρων Muller διαύλων που έχει ήδη διαμορφωθεί στην αρχή της εμβρυογένεσης μπορεί να παίζει κάποιο ρόλο στην ανάπτυξη και στον προσανατολισμό των αξόνων, καθώς αυτοί αναπτύσσονται από τα γαγγλιακά κύτταρα προς την οπτική θηλή.

Στα πρωτεύοντα θηλαστικά, οι νευράξονες που προέρχονται από γαγγλιακά κύτταρα που εντοπίζονται πιο κοντά στη κεφαλή του οπτικού νεύρου, που επίσης λέγεται και οπτικός δίσκος, κείτονται από κάτω από



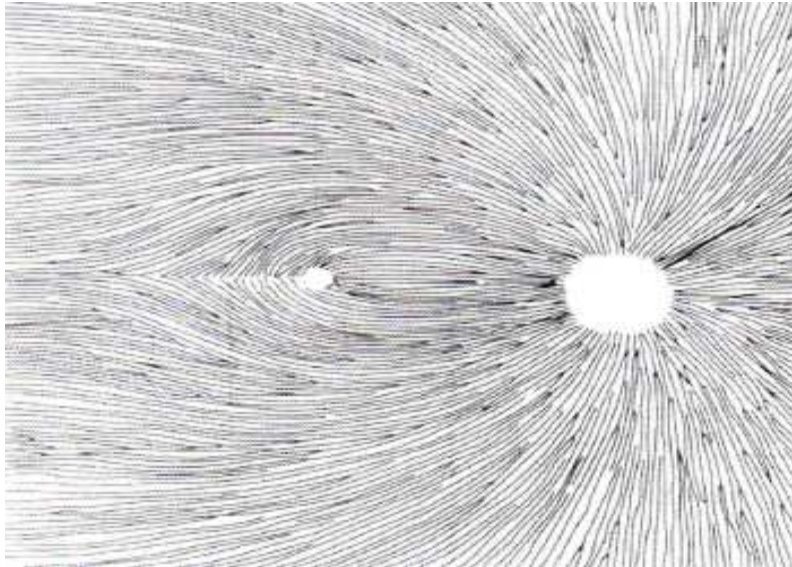
νευράξονες που εντοπίζονται πιο περιφερικά (131, Minckler DS et al 1980) (Εικόνα 4).



Εικόνα 4.

Λόγω αυτού, το πάχος της στιβάδας των νευρικών ινών αυξάνει από την περιφέρεια του αμφιβληστροειδή προς τον οπίσθιο πόλο, με τοπικές διαφορές (151, Radius RL 1980). Η τοπογραφία του πάχους της στιβάδας των νευρικών ινών αντανακλά τη διαμόρφωση του πλάτους του νευροαμφιβληστροειδικού δακτυλίου (neuroretinal rim), το οποίο στενεύει στο κροταφικό τμήμα της κεφαλής του οπτικού νεύρου και αυξάνει όλο και περισσότερο ρινικά, ανώτερα και κατώτερα ακολουθώντας τον κανόνα ISNT ( $I > S > N > T$ ) (91, Jonas JB et al 1988).

Οι νευράξονες των γαγγλιακών κυττάρων συγκλίνουν προς την κεφαλή του οπτικού νεύρου με ένα οργανωμένο πρότυπο. Οι νευράξονες που έρχονται από το ρινικό, ανώτερο και κατώτερο αμφιβληστροειδή έχουν μία σχετικώς ευθεία πορεία προς την κεφαλή του οπτικού νεύρου, ενώ οι νευράξονες που έρχονται από κροταφικές περιοχές του αμφιβληστροειδή διαγράφουν μια τοξοειδή πορεία γύρω από την ωχρική περιοχή, λόγω της ύπαρξης της οριζόντιας ραφής κροταφικά της ωχράς (Εικόνα 5).

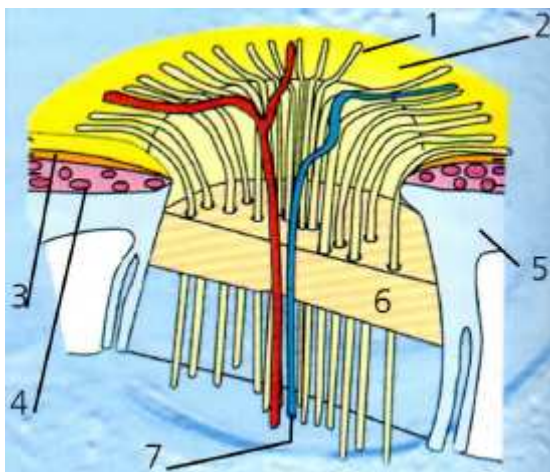


Εικόνα 5

Οι νευράξονες που προέρχονται από την ωχρά ‘τρέχουν’ κατευθείαν προς το κροταφικό χείλος της κεφαλής του οπτικού νεύρου και σχηματίζουν το θηλωχρικό δεμάτιο. (150, Radius RL 1979)

Οι αρτηρίες και οι φλέβες που προέρχονται από τα κεντρικά αμφιβληστροειδικά αγγεία κείτονται επιφανειακά πάνω στη στιβάδα των νευρικών ινών και μερικώς καλύπτονται από νευρικές ίνες. Λόγω αυτού, κατά την οφθαλμοσκόπηση φαίνονται ελαφρά θολωμένες.

Στην κεφαλή του οπτικού νεύρου, όλες οι δεσμίδες νευρικών ινών στρίβουν για να φύγουν από το οφθαλμικό βολβό διαμέσου του οπίσθιου σκληρικού τρήματος (Εικόνα 6).



Εικόνα 6. 1: νευράξονες γαγγλιακών κυττάρων 2: αμφιβληστροειδής 3: μελάγχρουν επιθήλιο 4: χοριοειδής 5: σκληρός 6: lamina cribrosa 7: αμφιβληστροειδικά αγγεία

Η κεφαλή του οπτικού νεύρου είναι ελαφρώς γερμένη έτσι ώστε οι κροταφικοί νευράξονες να ακολουθούν μία αμβλεία γωνία, ενώ οι νευράξονες από το ρινικό αμφιβληστροειδή στρίβουν υπό οξεία γωνία όπως εισέρχονται μέσα στο τρήμα. Η περιοχή της έσω οπής του σκληρικού τρήματος, το οποίο περιβάλλεται από το περιθηλαίο σκληρικό δακτύλιο του Elchnig, κυμαίνεται από 0.68 έως 4.42 mm<sup>2</sup> (interindividually) ενδοατομικώς. Αυτή η παραλλαγή στο μέγεθος επηρεάζει άμεσα την ενδοατομική μεταβλητότητα του μεγέθους της κεφαλής του οπτικού νεύρου, η οποία κυμαίνεται από 1.15 έως 4.94 mm<sup>2</sup> (90, Jonas JB et al 1988). Η περιοχή της κεφαλής του οπτικού νεύρου, στην κάθετη διάμετρο του, είναι περίπου 12% μεγαλύτερη στους μαύρους από τους λευκούς. Η ασυμμετρία στο μέγεθος της κεφαλής του οπτικού νεύρου έχει αναφερθεί να είναι λιγότερο από 1mm<sup>2</sup> στο 99% των ανθρώπων (185, Varma R et al 1994).

Οι νευρικές δεσμίδες καταλαμβάνουν το έξω τμήμα της κεφαλής του οπτικού νεύρου. Αυτές σχηματίζουν τον νευροαμφιβληστροειδικό δακτύλιο (neuroretinal rim). Το κέντρο της κεφαλής του οπτικού νεύρου δεν περιέχει νευράξονες, καταλαμβάνεται από τα κεντρικά αμφιβληστροειδικά αγγεία και τον συνδετικό τους ιστό, και κλινικά καθορίζεται ως 'κοίλανση' (cup) οπτικού δίσκου. Ενώ αντιθέτως η μέση κεφαλή του οπτικού νεύρου είναι ελαφρά καθέτως οβάλ, με οριζόντια διάμετρο περίπου 9% μικρότερη της καθέτου, η κοίλανση της κεφαλής του οπτικού νεύρου είναι ελαφρά οριζόντια οβάλ, με μια οριζόντια διάμετρο περίπου 8% μακρύτερη από την κάθετο. Η περιοχή της κοίλανσης της κεφαλής του οπτικού νεύρου κυμαίνεται από 0 έως 3.07 mm<sup>2</sup> και επηρεάζεται άμεσα από το μέγεθος της κεφαλής του οπτικού νεύρου: όσο μεγαλύτερη είναι η κεφαλή του οπτικού νεύρου, τόσο μεγαλύτερη είναι και η κοίλανση. (91, Jonas JB et al 1988).

Διαμέσου της πορείας του μέσα στο οπίσθιο σκληρικό κανάλι, το οπτικό νεύρο δέχεται κολλαγόνες επεκτάσεις από τον τριγύρω σκληρό οι οποίες σχηματίζουν την lamina cribrosa – ένα λεπτό διχτυώδες πλέγμα το οποίο αντιπροσωπεύει τη συνέχιση των έσω δύο-τρίτων του σκληρού κατά μήκος του σκληρικού τρήματος. Η κύρια λειτουργία της lamina cribrosa είναι να δίνει μηχανική υποστήριξη στις δεσμίδες των νευρικών ινών που μεταφέρουν τους νευράξονες των γαγγλιακών κυττάρων και στα αμφιβληστροειδικά αιμοφόρα αγγεία. Πίσω από τη lamina cribrosa, οι νευράξονες γίνονται εμμύελοι και το νεύρο σκεπάζεται – καλύπτεται από τα μηνιγγικά περιβλήματα. Αυτά προέρχονται από τα ενδοκρανιακά μηνιγγικά περιβλήματα και συγχωνεύονται με τις έξω στιβάδες του σκληρού. Σε ορισμένα άτομα, οι άξονες των γαγγλιακών κυττάρων εμφανίζονται τμηματικά εμμύελοι, συνήθως σε περιοχές κοντά στον

οπτικό δίσκο, τέτοιες περιοχές δεν προσλαμβάνουν ερεθίσματα και παράγουν τυφλά σημεία.

## ΑΙΜΑΤΩΣΗ

Η αιμάτωση του αμφιβληστροειδή προέρχεται από δύο πηγές:

1) Οι εξώτερες στιβάδες, συμπεριλαμβανομένων των ραβδίων και κωνίων καθώς και της έξω κοκκώδους στιβάδας (το 1/3 του αμφ/δή), τροφοδοτούνται από τα χοριοειδικά τριχοειδή, τα τριχοειδή δεν εισχωρούν στα προαναφερθέντα στρώματα του αμφιβληστροειδή, αλλά διαχέεται ιστικό υγρό μεταξύ των κυττάρων.

2) Οι εσωτερικές στιβάδες τροφοδοτούνται από την κεντρική αρτηρία και φλέβα. Οι αρτηρίες του αμφιβληστροειδούς είναι ανατομικά τελικές αρτηρίες και δεν υφίστανται αρτηριοφλεβικές αναστομώσεις.

Η κεντρική αρτηρία ακολούθως διαιρείται σε δύο κλάδους, τον άνω και κάτω. Μετά από διαδρομή λίγων χιλιοστών οι κλάδοι αυτοί διχοτομούνται σε άνω και κάτω κροταφικούς και ρινικούς κλάδους. Έκαστη των τεσσάρων αρτηριών, πλέον, τροφοδοτεί ένα τεταρτημόριο του αμφιβληστροειδή. Δεν υπάρχει επικάλυψη ούτε υφίστανται αναστομώσεις μεταξύ κλάδων στο ίδιο τεταρτημόριο.

Η στιβάδα των νευρικών ινών αιματώνεται από την κεντρική αρτηρία του αμφιβληστροειδή και το αίμα αποχετεύεται από την κεντρική φλέβα του αμφιβληστροειδή. Η αρτηρία εισέρχεται στο οπτικό νεύρο περίπου 1 εκατοστό πίσω από το βολβό του οφθαλμού προερχόμενη από την οφθαλμική αρτηρία. Στην κεφαλή του οπτικού νεύρου η κεντρική αρτηρία του αμφιβληστροειδή είναι μία πραγματική αρτηρία με μυϊκή επένδυση. Μέσα στον αμφιβληστροειδή, όμως, η μυϊκή επένδυση χάνεται και τα αγγεία γίνονται τώρα αρτηρίδια - αρτηριόλια. Μεταξύ των αρτηριολίων δεν υπάρχουν αναστομώσεις. Ως προς τη δομή, είναι όμοια με τα αρτηριόλια οπουδήποτε στο ανθρώπινο σώμα, όμως το έσω ελαστικό πέταλο απουσιάζει, ενώ στον έξω χιτώνα απαντώνται λεία μυϊκά κύτταρα. Οι αρτηριακοί κλάδοι πορεύονται εντός της στοιβάδας των νευρικών ινών κοντά στην έσω αφοριστική μεμβράνη. Από τα αρτηριόλια εκφύεται ένα διάχυτο τριχοειδικό δίκτυο, οι αυλοί του οποίου επενδύονται με μη θυριδωτά ενδοθηλιακά κύτταρα, Εξωτερικά του ενδοθηλίου βρίσκονται πολυάριθμα περικύτταρα υπό την ενδοθηλιακή βασική μεμβράνη. Μεταξύ των μη θυριδωτών ενδοθηλιακών κυττάρων των τριχοειδών του αμφιβληστροειδή υπάρχουν αποφρακτικές ζώνες – σφιχτές ενώσεις (tight junctions) οι οποίες σφραγίζουν αυτά τα διαστήματα και έτσι συμβάλλουν στη δημιουργία του έσω αιματο-αμφιβληστροειδικού φραγμού. Αυτά τα τριχοειδικά αγγεία σχηματίζουν επιπολής και εν τω βάθει δίκτυα που τροφοδοτούν

τις τέσσερις εσωτερικές στιβάδες του αμφιβληστροειδούς μέχρι την έσω κοκκώδη στιβάδα. Τα τριχοειδικά δίκτυα εμφανίζουν μεγαλύτερη συγκέντρωση στην ωχρά κηλίδα, όμως απουσιάζουν από το κεντρικό βοθρίο αυτής. Αυτή η ελεύθερη τριχοειδών ζώνη, που ονομάζεται ανάγγειος ζώνη του βοθρίου (FAZ), έχει κατά προσέγγιση διάμετρο ίση με 500μm. Οι αρτηρίες του αμφιβληστροειδούς νευρώνονται από συμπαθητικές μεταγαγγλιακές ίνες, ενώ πιθανώς δέχονται και κάποιες παρασυμπαθητικές νευρικές ίνες.

Η αμφιβληστροειδική κυκλοφορία επιδεικνύει έναν υψηλό βαθμό αυτορρύθμισης. Παρά την αυξανόμενη ενδοφθάλμια πίεση, η ροή του αίματος στον αμφιβληστροειδή διατηρείται σε ένα σταθερό επίπεδο μέχρις ότου η ενδοφθάλμια πίεση πλησιάσει το επίπεδο της συστολικής πίεσης του αίματος, οπότε στο σημείο αυτό η ροή του αίματος στον αμφιβληστροειδή μειώνεται.

## ΤΟΠΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΤΟΜΙΑ

Οι δέσμες των νευραξόνων μέσα στη στιβάδα των νευρικών ιών ακολουθούν μία κατευθείαν πορεία από τα γαγγλιακά κύτταρα από τα οποία προέρχονται προς την κεφαλή του οπτικού νεύρου. Οι νευράξονες από περιφερειακά ομαδοποιημένα γαγγλιακά κύτταρα περιορίζονται στις γειτονικές δέσμες νευρικών ιών. Εάν και μπορεί να υπάρχει κάποια ανταλλαγή των νευραξόνων ανάμεσα σε γειτονικές δέσμες νευρικών ιών, η πλευρική διασπορά των νευραξόνων μέσα στη στιβάδα των νευρικών ιών δεν είναι εκτεταμένη.

Η πορεία των δεσμών των νευρικών ιών μπορεί να αναγνωριστεί και μοιάζει με φωτεινές γραμμώσεις στην οφθαλμοσκόπηση. Αυτή η εικόνα είναι περισσότερο εμφανής εκεί όπου η στιβάδα των νευρικών ιών είναι πολύ παχιά, όπως στην περιοχή του θηλοωχρικού δεματίου και στις ανώτερες και κατώτερες τοξοειδείς δέσμες που είναι παράλληλες στους κύριους, άνω και κάτω, κροταφικούς κλάδους της κεντρικής αρτηρίας του αμφιβληστροειδούς.

Νευράξονες από το ρινικό αμφιβληστροειδή πορεύονται κατευθείαν στο ρινικό χείλος του οπτικού νεύρου. Νευράξονες από τον κροταφικό αμφιβληστροειδή ακολουθούν μία κάπως πιο περίπλοκη πορεία.

Οι δέσμες των νευρικών ιών, οι οποίες εκκινούν από τα γαγγλιακά κύτταρα που βρίσκονται ανάμεσα στην οπτική θηλή και στο κεντρικό βοθρίο, σχηματίζουν το θηλοωχρικό δεμάτιο και καταλήγουν στο κροταφικό χείλος της οπτικής θηλής.

Νευράξονες από γαγγλιακά κύτταρα ευρισκόμενα πέριξ του κεντρικού βοθρίου χωρίζονται σε ανώτερη και κατώτερη μοίρα από την οριζόντια ραφή που εκτείνεται από την ωχρά κηλίδα στην περιφέρεια του αμφιβληστροειδούς. Αν και αυτή η διαίρεση δεν είναι ακριβής ανατομικά, τα γαγγλιακά κύτταρα πάνω και κάτω από την οριζόντια ραφή στέλνουν τους νευράξονες αντίστοιχα στην ανώτερη και κατώτερη δεσμίδα νευρικών ινών. Η κατακόρυφη διαστρωμάτωση των νευραξόνων μέσα στη στιβάδα των νευρικών ινών δεν είναι καθορισμένη τόσο καλά όσο η οριζόντια κατανομή.

## **ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΟΠΤΙΚΟΥ ΝΕΥΡΟΥ**

Για περιγραφικούς σκοπούς, το οπτικό νεύρο μπορεί να διαιρεθεί σε τέσσερα τμήματα ή μοίρες: 1) ενδοφθάλμια (1mm) με την οποία κυρίως θα ασχοληθούμε, 2) ενδοκόγχια (25 mm), 3) ενδοαυλική (5 mm) και 4) ενδοκράνια (10 mm)

### *ΕΝΔΟΦΘΑΛΜΙΑ ΜΟΙΡΑ:*

Η ενδοφθάλμια μοίρα περιλαμβάνει τον οπτικό δίσκο και το τμήμα εκείνο του νεύρου που βρίσκεται εντός του σκληρού χιτώνα. Ο οπτικός δίσκος βρίσκεται περίπου 3 mm ρινικώς της ωχράς κηλίδας και ελαφρώς ψηλότερα από τον οπίσθιο πόλο του οφθαλμού. Έχει διάμετρο περίπου 1,5 mm και χροιά ωχρο-ρόδινη. Είναι σαφώς ωχρότερος από τον περιβάλλοντα αμφιβληστροειδή. Το χείλος του δίσκου είναι επίπεδο ή ελαφρώς υπεργεμένο, ενώ η κεντρική μοίρα του δίσκου εμφανίζει μικρή κοίλανση. Από την κοίλανση αυτή εισέρχονται και εξέρχονται του οφθαλμού τα αμφιβληστροειδικά αγγεία. Ο οπτικός δίσκος αναφέρεται συχνά και ως κεφαλή του οπτικού νεύρου. Ο όρος «οπτική θηλή» είναι μάλλον άστοχος, καθώς ο δίσκος δεν προέχει από τον περιβάλλοντα αμφιβληστροειδή.

Ο οπτικός δίσκος σχηματίζεται από το σύνολο των γαγγλιακών αξόνων του αμφιβληστροειδή. Οι άξονες του συστήματος των κωνίων, το οποίο επικρατεί στον οπίσθιο πόλο, φέρονται κατευθείαν στην έξω (κροταφική) πλευρά του οπτικού δίσκου. Άλλοι άξονες προερχόμενοι από την κροταφική μοίρα του αμφιβληστροειδή δεν αναμιγνύονται με τους άξονες του συστήματος των κωνίων, αλλά ακολουθούν καμπύλη πορεία πάνω και κάτω από αυτούς, σχηματίζοντας την άνω και την κάτω τοξοειδή δέσμη ινών. Άξονες προερχόμενοι από περιφερικότερες και

κεντρικότερες περιοχές του αμφιβληστροειδή αναμιγνύονται κατά την πορεία τους, φθάνοντας όμως στο δίσκο οι περιφερικοί αμφιβληστροειδικοί άξονες καταλαμβάνουν εντός του νεύρου περιφερική θέση, ενώ οι κεντρικής προέλευσης άξονες καταλαμβάνουν κεντρική θέση. Η πλήρης απουσία ραβδίων και κωνίων στον οπτικό δίσκο καθιστά την περιοχή αυτή του αμφιβληστροειδή ανερέθιστη στο φως, καλούμενη και τυφλή κηλίδα.

Καθώς οι άξονες των γαγγλιακών κυττάρων του αμφιβληστροειδή κάμπτονται απότομα προς τα πίσω για να εισέλθουν στον οπτικό δίσκο, εμφανίζονται αμύελοι και υποστηριζόμενοι από αστροκύτταρα στην περιφέρεια του δίσκου. Τους άξονες αυτούς καλύπτει η έσω αφοριστική μεμβράνη του αμφιβληστροειδή. Στην περιοχή αυτή απουσιάζουν τα χρωστικοφόρα κύτταρα (μελανοκύτταρα του αμφιβληστροειδή και του χοριοειδή).

Οι δέσμες των αξόνων ή οπτικών νευρικών ινών τελικά εξέρχονται του βολβού, φερόμενες προς τα πίσω διαμέσου των οπών του ηθμοειδούς πετάλου, ενώ τα αμφιβληστροειδικά αγγεία διέρχονται από ξεχωριστά ανοίγματα. Το ηθμοειδές πέταλο αποτελεί τη συνέχεια του σκληρού στη θέση αυτή και αποτελείται από ινώδη ιστό και ελαστικό ιστό.

### *ΑΙΜΑΤΩΣΗ ΕΝΔΟΦΘΑΛΜΙΑΣ ΜΟΙΡΑΣ*

Αυτή αιματώνεται από κλάδους του αναστομωτικού αγγειακού κύκλου του Zinn στο σκληρό πέριξ του οπτικού νεύρου. Ο ατελής αυτός κύκλος δέχεται αίμα από τις οπίσθιες βραχείες ακτινοειδείς αρτηρίες. Η κεντρική αρτηρία του αμφιβληστροειδή δεν τροφοδοτεί την ενδοφθάλμια μοίρα του οπτικού νεύρου.

Η αποχέτευση του φλεβικού αίματος της πρόσθιας μοίρας του οπτικού νεύρου συμβαίνει σχεδόν αποκλειστικά μέσω της κεντρικής φλέβας του αμφιβληστροειδή (121, 70).

Αναφορικά με τη φυσιολογία της οφθαλμικής αιματικής ποής, πρέπει να τονισθεί ότι η αμφιβληστροειδική κυκλοφορία χαρακτηρίζεται από χαμηλά επίπεδα αιματικής ποής, υψηλά επίπεδα διάχυσης οξυγόνου και αυξημένη αυτορρύθμιση. Αντίθετα, η χοριοειδική κυκλοφορία χαρακτηρίζεται από υψηλά επίπεδα αιματικής ροής, χαμηλά επίπεδα διήθησης οξυγόνου και ελαττωμένη αυτορρύθμιση (59).

### *ΛΙΓΑ ΛΟΓΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΝΔΟΚΟΓΧΙΑ ΜΟΙΡΑ*

Μόλις διαπεράσουν το ηθμοειδές πέταλο οι ίνες του οπτικού νεύρου, αποκτούν έλυτρα μυελίνης, τα οποία σχηματίζονται από ολιγοδενδροκύτταρα. Η παρουσία της μυελίνης και των

ολιγοδενδροκυττάρων ευθύνεται για την αύξηση της διαμέτρου του οπτικού νεύρου στα 3-4 mm μόλις περάσει το ηθμοειδές πέταλο.

Η ενδοκόγχια μοίρα του οπτικού νεύρου έχει μήκος περί τα 25 mm, κατά 6 mm μεγαλύτερο της απόστασης μεταξύ βολβού και οπτικού τρήματος. Το οπτικό νεύρο καλύπτεται από ένα πυκνό έλυτρο σκληρής μήνιγγας, ένα λεπτό ενδιάμεσο αραχνοειδές και ένα εσωτερικό αγγειακό χοριοειδές έλυτρο.

Περί τα 12 mm πίσω από το βολβό, η κεντρική αρτηρία και η φλέβα του αμφιβληστροειδή διατιτραίνουν το σκληρό έλυτρο του νεύρου στην κάτω-έσω επιφάνειά του. η αρτηρία διελαύνει λοξώς στον υπαραχνοειδή χώρο προτού εισχωρήσει στο οπτικό νεύρο. Η φλέβα ακολουθεί μια μεγαλύτερη πορεία εντός του υπαραχνοειδούς χώρου ευρισκόμενη πίσω από την αρτηρία. Στη συνέχεια, τα κεντρικά αμφιβληστροειδικά αγγεία καταλαμβάνουν αξονική θέση και φερόμενα πρόσθια αναδύονται στον οπτικό δίσκο.

## *ΔΟΜΗ ΟΠΤΙΚΟΥ ΝΕΥΡΟΥ*

Το οπτικό νεύρο αποτελείται από περίπου 1.200.000 εμμύελους άξονες, εκ των οποίων σχεδόν το 90% είναι μικρής διαμέτρου (1 μm) και οι υπόλοιποι διαμέτρου 2-10 μm. Οι μικρότεροι άξονες προέρχονται από τα γαγγλιακά κύτταρα νάνους (midget) που συνδέονται με τα κωνία. Οι μεγαλύτεροι άξονες προέρχονται από τα γαγγλιακά κύτταρα που συνδέονται με τα ραβδία στις περιφερικές περιοχές του αμφιβληστροειδή.

## **ΚΕΡΑΤΟΕΙΔΗΣ**

### *ΑΝΑΤΟΜΙΑ – ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΚΕΡΑΤΟΕΙΔΗ*

Ο κερατοειδής αποτελεί το 1/6 της πρόσθιας επιφάνειας του ινώδους χιτώνα του βολβού. Επειδή η καμπυλότητά του είναι μεγαλύτερη από την υπόλοιπη του οφθαλμικού βολβού, ένα λεπτό όριο, το σκληροκερατοειδικό όριο, σημειώνει τη μετάβαση του κερατοειδούς στο σκληρό χιτώνα. Όπως φαίνεται από την πρόσθια επιφάνειά του, ο κερατοειδής είναι κυρτός και κάπως ελλειπτικός στο σχήμα. Το σχήμα του είναι σχεδόν κυκλικό με πρόσθια κάθετο διάμετρο 10,6 mm και πρόσθια οριζόντια διάμετρο 11,7 mm. Στις γυναίκες ο κερατοειδής είναι περίπου 0,1 mm μικρότερος από τον κερατοειδή στους άνδρες. Στην παρατήρηση από την οπίσθια (έσω) πλευρά ο κερατοειδής έχει ίσες την



οριζόντια και κάθετη διάμετρο, 11,7 mm περίπου. Στην παρατήρηση από τα πλάγια έχει περισσότερο ελλειπτικό σχήμα, με το κέντρο να είναι περισσότερο κυρτό και την περιφέρεια περισσότερο επίπεδη. Είναι παχύτερος στην περιφέρεια (0,74 – 0,95 mm), ενώ κεντρικά είναι λεπτότερος (0,5 – 0,6 mm).

Η ακτίνα καμπυλότητας της πρόσθιας επιφάνειας είναι κατά μέσο όρο 7,8 mm (6,8 – 8,5 mm), ενώ στην οπίσθια επιφάνεια είναι 6,5 mm (6,2 – 6,8 mm). Η ακτίνα καμπυλότητας αλλάζει και γίνεται σταδιακά πιο επίπεδη καθώς πλησιάζει στο σκληροκερατοειδές όριο. Η διαφορά καμπυλότητας των διαφόρων μεσημβρινών του κερατοειδή δημιουργεί τον αστιγματισμό. Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί ότι συχνότερα είναι κυρτότερος στην κάθετη παρά στην οριζόντια διάστασή του (αστιγματισμός σύμφωνα με τον κανόνα).

Τα κεντρικά 4 mm του κερατοειδή αποτελούν την οπτική ζώνη διαμέσου της οποίας λαμβάνεται η κεντρική όραση. Στο σημείο αυτό η πρόσθια και οπίσθια επιφάνεια είναι σχεδόν παράλληλες. Καθώς όμως αλλάζει το πάχος του ιστού περιφερικά, η πρόσθια και οπίσθια επιφάνεια δεν συνεχίζουν παράλληλα αλλά χωρίζονται.

Ο ιστός του είναι κυρίως ινώδης και περιέχει σχετικά λίγα κύτταρα. Στο σημείο όπου συνδέεται με το σκληρό, το ονομαζόμενο σκληροκερατοειδές όριο, αδιαφανείς ίνες από το σκληρό καλύπτουν τα σημεία ένωσης του σκληρού με τον κερατοειδή.

Ο κερατοειδής είναι ένας διαφανής χιτώνας. Η διαφάνειά του οφείλεται στην ειδική διάταξη των κυττάρων και των κολλαγόνων ινών μέσα σε μια θεμέλια ουσία από όξινους πολυσακχαρίτες, στην απουσία αγγείων και στη σχετική αφυδάτωση του κερατοειδή. Είναι ένας αφυδατωμένος ιστός, εκτός από την εσωτερική και εξωτερική του επιφάνεια. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι τα ινίδια του κερατοειδή από κολλαγόνο είναι κατ' ουσία όμοια με αυτά που υπάρχουν στον σκληρό. Παρόλα αυτά όμως, ο σκληρός είναι ένας ενυδατωμένος ιστός. Εάν ενυδατωθεί και ο κερατοειδής, γίνεται κι αυτός αδιαφανής. Και το αντίστροφο, σε περίπτωση αφυδάτωσης του σκληρού εμφανίζονται διαυγείς περιοχές.

Ο κερατοειδής αποτελεί την κύρια δομή που είναι υπεύθυνη για τη διάθλαση του φωτός, καθώς αυτό εισέρχεται στον οφθαλμό. Διαχωρίζει τον αέρα με δείκτη διάθλασης 1,00 από το υδατοειδές υγρό με δείκτη διάθλασης 1,33.

## **EMBRΥΟΛΟΓΙΑ**

Η έναρξη της διαμόρφωσης του κερατοειδή ξεκινά από το διαμορφούμενο φακό και από το οφθαλμικό κυπέλλιο. Η εμβρυολογική

του προέλευση είναι διττή: το επιθήλιο με τη βασική του μεμβράνη προέρχεται από το επιφανειακό έξω δέρμα (εκτόδερμα), ενώ το ενδοθήλιο από το μέσο βλαστικό δέρμα (μεσέγγυμα). Μεταξύ του επιθηλίου και του ενδοθηλίου σχηματίζεται μια στιβάδα πυκνού διαφανούς μεσυγγυματικού συνδετικού ιστού, του στρώματος. Η βασική στιβάδα επιθηλίου στηρίζεται πάνω στη μεμβράνη του Bowman, η οποία προέρχεται από το μεσέγγυμα. Η Δεσκεμέτειος μεμβράνη σχηματίζεται από τα επιθηλιακά κύτταρα που προέρχονται από τη νευρική ακρολοφία. Το επιθήλιο αρχίζει να διαπλάσσεται με το σχηματισμό μιας μόνο στιβάδας από κυβοειδή κύτταρα. Την 6<sup>η</sup> εμβρυϊκή εβδομάδα σχηματίζεται δεύτερη στιβάδα. Την 28<sup>η</sup> εμβρυϊκή εβδομάδα υπάρχουν 4 στιβάδες, ενώ κατά τη γέννηση υπάρχουν 5 στιβάδες επιθηλιακών κυττάρων.

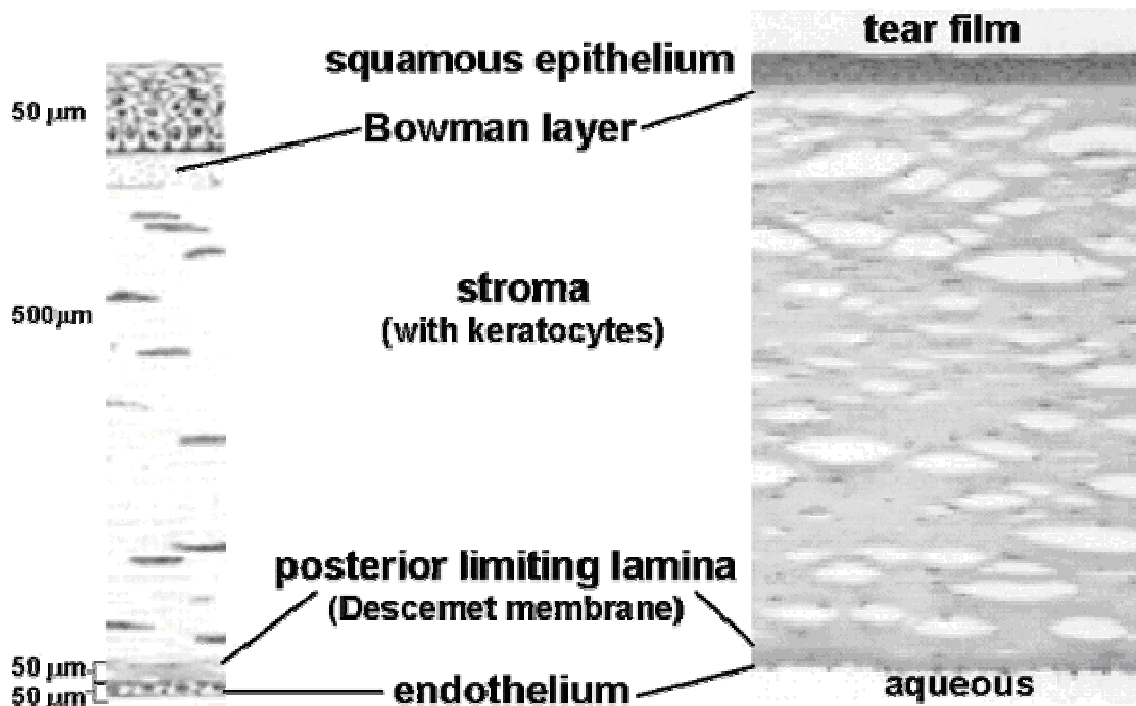
Το ενδοθήλιο παρουσιάζεται κατά την 5<sup>η</sup> εμβρυϊκή εβδομάδα από μεσεγγυματογενή κύτταρα πολυγωνικού σχήματος, τα οποία μεταναστεύουν όπισθεν της στιβάδας του επιθηλίου. Μεταξύ των καταβολών του επιθηλίου και του ενδοθηλίου υπάρχουν λεπτά ινίδια, οι ινοβλάστες, που παράγονται τοπικά, και μεσεγγυματογενή κύτταρα τύπου ινοβλαστών, που μεταναστεύουν από την καταβολή του σκληροκερατοειδικού ορίου.

Την 8<sup>η</sup> εμβρυϊκή εβδομάδα μπορούν να διακριθούν οι 3 κύριες στιβάδες του κερατοειδή: το επιθήλιο, το στρώμα και το ενδοθήλιο. Η Δεσκεμέτειος μεμβράνη παράγεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα κατά τη 12<sup>η</sup> εμβρυϊκή εβδομάδα, ενώ η μεμβράνη του Bowman δημιουργείται διά της διαφοροποίησεως της ίδιας ουσίας του κερατοειδή.

## **ΙΣΤΟΛΟΓΙΑ**

Ο κερατοειδής αποτελείται από 6 στιβάδες (Εικόνα 7):

1. το στρώμα των δακρύων
2. το επιθήλιο
3. τη μεμβράνη του Bowman
4. το στρώμα ή θεμέλια ουσία
5. τη Δεσκεμέτειο μεμβράνη
6. το ενδοθήλιο



Εικόνα 7.

## 1. ΤΟ ΣΤΡΩΜΑ ΤΩΝ ΔΑΚΡΥΩΝ

Καλύπτει την πρόσθια επιφάνεια του βολβού. Έχει πάχος 34-35μm και εμφανίζει 3 στιβάδες: την έξω λιπιδική, τη μέση υδαρή και την έσω βλενωδή.

Έξω στιβάδα (λιπιδική) – περιέχει εστέρες λιπών, χοληστερόλη και ελεύθερα λιπαρά οξέα. Παράγεται κυρίως από τους αδένες του Meibomius και του Moll και ίσως και από τους αδένες του Zeiss. Η στιβάδα αυτή επιβραδύνει την εξάτμιση των δακρύων, λιπαίνει τον κερατοειδή και εμποδίζει την υπερχειλίση των δακρύων.

Μέση στιβάδα (υδαρής) – είναι η παχύτερη και σχηματίζεται από τους επικουρικούς δακρυϊκούς αδένες των Krause και Wolfring και από τους αδένες της μηνοειδούς πτυχής και της εγκανθίδας. Έχει πυκνότητα όμοια με εκείνη του ορού του αίματος και περιέχει ανόργανες ουσίες, γλυκόζη, ένζυμα, πρωτεΐνες, γλυκοπρωτεΐνες και τις περισσότερες από τις αντιβακτηριακές ουσίες (λευκωματίνη, λυσοζύμη, σφαιρίνες και ανοσοσφαιρίνες).

Έσω στιβάδα (υδαρής) – εκκρίνεται από τα κύτταρα του Goblet στον επιπεφυκότα, τις κρύπτες του Henle στην επιφάνεια του επιπεφυκότα και από τους αδένες του Manz, οι οποίοι βρίσκονται κοντά στο σκληροκερατοειδικό όριο. Η βλέννα εξαπλώνεται με τη βοήθεια των κινήσεων των βλεφάρων, προσροφάται κάτω από το επιθήλιο του

κερατοειδή και με αυτόν τον τρόπο τον μετατρέπει από υδροφοβικό σε υδρόφιλο.

## 2. ΤΟ ΕΠΙΘΗΛΙΟ

Καλύπτει την πρόσθια επιφάνεια του κερατοειδή και αποτελεί συνέχεια του επιθηλίου του βολβικού επιπεφυκότα. Το επιθήλιο του κερατοειδούς στερείται μελανοκυττάρων, εκτός από το σκληροκερατοειδικό όριο στις σκουρόχρωμες φυλές. Το μεγαλύτερο μέρος του επιθηλίου στερείται επίσης ανοσιακών δενδριτικών κυττάρων του Langerhans, ωστόσο αυτά τα κύτταρα εμφανίζονται στην περιφέρεια του επιθηλίου του κερατοειδούς.

Το πάχος του είναι περίπου 50μm με 60 μm και αποτελείται από 5-6 στιβάδες κυττάρων. Το πάχος του επιθηλίου αυξάνεται προς την περιφέρεια και στο σκληροκερατοειδικό όριο και μπορεί να αποτελείται από 10 ή περισσότερες στιβάδες κυττάρων και συνεχεται με το επιθήλιο του επιπεφυκότα. Στο σημείο αυτό το επιθήλιο μεταπίπτει κατά συνέχεια στον βολβικό επιπεφυκότα.

Τα επιφανειακά του κύτταρα είναι πλακώδη εμπύρνα μη κερατοποιημένα λεπιδωτά επιθηλιακά κύτταρα, ενώ στις βαθύτερες στιβάδες αυτά είναι κυλινδρικά.

Αποτελείται από 3 στιβάδες: την επιφανειακή μη κερατινοποιημένη, τη μεσαία και τη βασική στιβάδα:

Η επιφανειακή μη κερατινοποιημένη στιβάδα αποτελείται από 2 σειρές αποπλατυσμένων κυττάρων, με επίπεδο πυρήνα και λιγότερα κυτταρικά οργανύλια και συνδέονται μεταξύ τους με δεσμοσωμάτια. Μετά από παρατήρηση με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, στην έξω πλευρά των επιφανειακών κυττάρων ανευρίσκονται μικρολάχνες και μικροπτυχώσεις, οι οποίες εκτείνονται στην υπερκείμενη δακρυϊκή στιβάδα και συγκρατούν τη βλενώδη στιβάδα του στρώματος των δακρύων. Εκκρίνεται, επίσης, γλυκογόνο, το οποίο μαζί με τη βλέννη του στρώματος των δακρύων μετατρέπει την πρόσθια επιφάνεια από σχετικά υδρόφοβη σε σχετικά υδρόφιλη. Κάποια από τα κύτταρα είναι πιο λεπτά με πολλές μικρολάχνες, ενώ άλλα πιο σκουρόχρωμα έχουν λιγότερες μικρολάχνες και είναι τοποθετημένα κεντρικά. Πιστεύεται ότι οι μικρολάχνες και οι μικροαύλακες αυτών των επιφανειακών κυττάρων βοηθούν στη διατήρηση του δακρυϊκού φιλμ καθώς επίσης και στην εφύγρανση των κυττάρων. Η βλεννίνη βοηθά στη σύνδεση του επιθηλίου με τη βλενώδη (έσω) στιβάδα του στρώματος των δακρύων. Υπάρχουν, τέλος, κυτταρικά μικροστομάτια που συμμετέχουν στην πινοκύτωση και στο μεταβολισμό του κερατοειδή (πρόσληψη οξυγόνου), καθώς και στέρεες συνδέσεις (zonulae occludentes) και δεσμοσωμάτια που δημιουργούν ημιδιαπερατή μεμβράνη, η οποία επιτρέπει τη διείσδυση

υγρών και μορίων διά των κυττάρων και όχι ανάμεσα από αυτά. Τα κύτταρα της επιφανειακής στιβάδας γερνούν και αποπίπτουν και στη συνέχεια αντικαθίστανται από νεότερα προερχόμενα από τη μεσαία στιβάδα.

Η μεσαία στιβάδα του επιθηλίου αποτελείται από 2-3 σειρές πολυεδρικών κυττάρων με κυρτές πρόσθιες επιφάνειες και αντίστοιχα κοίλες οπίσθιες. Ο πυρήνας τους είναι ωοειδής ή κυκλικός. Πολλαπλά δεσμοσώματα συνδέουν τα κύτταρα με τα γειτονικά τους και με τα υποκείμενα βασικά κύτταρα. Τα πλάγια όρια αυτών των κυττάρων εμφανίζουν πολλές αλληλοσυνδέσεις και η παρουσία πολλών ασθενών συνδεσμικών χασμάτων (gap junctions) επιτρέπει ελεύθερη ενδοκυτταρική επικοινωνία σε αυτή τη στιβάδα.

Στη βασική στιβάδα σχηματίζεται μια σειρά από κύτταρα που είναι ψηλά κυλινδρικά με ωοειδή πυρήνα μετατοπισμένο προς την επιφάνειά τους, κάθετο μ' αυτήν και με αυξημένες μιτώσεις. Η βάση τους επικάθεται επί της βασικής μεμβράνης του επιθηλίου, η οποία εκκρίνεται από τα βασικά κύτταρα του επιθηλίου και δεν είναι μέρος της μεμβράνης του Bowman, όπως πίστευαν παλαιότερα. Η σύνδεση των κυττάρων με τη βασική μεμβράνη και τους υποκείμενους ιστούς γίνεται με ημιδεσμοσώματα και χαλαρές συνδέσεις. Τα ημιδεσμοσωμάτια επίσης προσδένονται με το στρώμα μέσω ινιδίων «δίκηνη άγκυρας», τα οποία διαπερνούν τη βασική μεμβράνη και τη μεμβράνη του Bowman. Τα ινίδια αυτά αποτελούνται από κολλαγόνο τύπου VII και μετά από πολλαπλές διακλαδώσεις στο στρώμα καταλήγουν σε ένα σύμπλεγμα δικτυωτού από ινίδια κολλαγόνου τύπου VI.

Η βασική μεμβράνη είναι ευδιάκριτη και είναι θετική στη χρώση PAS (periodic acid-Schiff). Είναι συνδεδεμένη ισχυρά με την υποκείμενη μεμβράνη του Bowman. Με τα κύτταρα της μεσαίας στιβάδας συνδέονται με δεσμοσώματα και κυτταρικές αλληλοεγκολπώσεις (interdigitations). Όταν είναι ελαττωματική η σύνδεση του επιθηλίου με τη βασική μεμβράνη ή της βασικής μεμβράνης με τους υποκείμενους ιστούς, τότε προκύπτει η υποτροπιάζουσα απόπτωση του επιθηλίου.

Τα κύτταρα της βασικής στιβάδας είναι υπεύθυνα για τη μίτωση, δηλαδή την αναπαραγωγή των κυττάρων. Το νέο κύτταρο ξεκινά ως ακόμα ένα βασικό κύτταρο, το οποίο καθώς ωριμάζει προωθείται προς την επιφάνεια του επιθηλίου. Νέα κύτταρα σχηματίζονται με μιτωτική διαίρεση στη στιβάδα των βασικών κυττάρων του σκληροκερατοειδικού ορίου. Κεντρομόλες αμοιβαδοειδείς κινήσεις των κυττάρων γίνονται από την περιφέρεια προς το κέντρο του κερατοειδή. Στο σκληροκερατοειδές όριο το επιθήλιο συμπλέκεται σε ακτινοειδείς φολίδες (το όριο του Vogt) οι οποίες παρέχουν αυξημένη επιφάνεια για τα βασικά κύτταρα, κάτι που είναι ιδανικό για την παραγωγή νέων κυττάρων.

Τα βασικά κύτταρα γίνονται ενδιάμεσα και τα ενδιάμεσα επιφανειακά. Σχηματίζονται έτσι προοδευτικά 3 στιβάδες αποπλατυσμένων κυττάρων, τα οποία ονομάζονται περυγοειδή κύτταρα. Πηγή για τη δημιουργία βασικών κυττάρων αποτελούν μητρικά κύτταρα (stem cells), τα οποία υπάρχουν σε μια ζώνη εύρους 0,5-1mm γύρω-γύρω στην περιφέρεια του κερατοειδή. Ο χρόνος για την πλήρη ανανέωση του επιθηλίου είναι 7 ημέρες. Μια απλή απόπτωση μπορεί να αποκατασταθεί μέσα σε μερικές ώρες ή ένα 24ωρο χωρίς ουλή. Εάν όμως θιγεί και η βασική μεμβράνη με τα ημιδεσμοσώματα, η πλήρης αποκατάσταση μπορεί να διαρκέσει και μήνες.

Μεταξύ των επιθηλιακών κυττάρων διατρέχουν οι ελεύθερες νευρικές απολήξεις των αισθητικών νευρικών ινών, οι οποίες είναι κυρίως για την αίσθηση του πόνου.

### 3. Η ΜΕΜΒΡΑΝΗ ΤΟΥ BOWMAN

Ινώδης στιβάδα, ομογενής και διαφανής, πάχους 8-14mm, χωρίς κύτταρα και χωρίς τη δυνατότητα αναγέννησης, βρίσκεται κάτω από τη βασική μεμβράνη του επιθηλίου του κερατοειδούς. Αποτελείται από κολλαγόνα ινίδια, τα οποία διαπλέκονται άναρχα και περιβάλλονται από βλεννοπρωτεΐνη μέσα σε μεσοκυττάρια ουσία. Η πρόσθια επιφάνειά της είναι λεία ενώ η οπίσθια είναι ανώμαλη, λόγω των προεκβολών της μεμβράνης εντός του στρώματος.

Παρατήρηση με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο αποκαλύπτει ότι το κολλαγόνο εδώ είναι πιο λεπτό και πιο άτακτα τοποθετημένο από ό,τι στο στρώμα.

Παρουσιάζει πολυάριθμες μικρές οπές διά μέσου των οποίων διέρχονται τα νευρίδια προς το επιθήλιο. Καθώς τα νεύρα του κερατοειδή περνούν μέσα από τη μεμβράνη του Bowman χάνουν το έλυτρο του Schwann και διακλαδίζονται γυμνά στο επιθήλιο.

Η μεμβράνη του Bowman ουσιαστικά δεν είναι μεμβράνη αλλά ένα μεταβατικό στρώμα προς τη θεμέλια ουσία του κερατοειδή. Η έσω επιφάνειά της συγχωνεύεται μέσα στο στρώμα.

Όταν τραυματίζεται επουλώνεται μέσω της δημιουργίας αδιαφανούς ουλής. Περιφερικά, η μεμβράνη του Bowman τελειώνει στο σκληροκερατοειδικό όριο.

### 4. ΤΟ ΣΤΡΩΜΑ (θεμέλια ουσία του κερατοειδή)

Αποτελεί το 90% του πάχους του κερατοειδή, 500μm περίπου. Διαφανής, ινώδης και συμπαγής, αποτελείται από πολλές φολίδες κολλαγόνων ινιδίων που κείτονται παράλληλα με την επιφάνειά του. Περιλαμβάνει

κολλαγόνα ινίδια, ινοβλάστες (κερατοκύτταρα) και ενδιάμεση θεμέλια ουσία.

Τα παράλληλα κολλαγόνα ινίδια είναι κυρίως τύπου I, με λιγότερη ποσότητα από τύπου III, V, VI. Τα κολλαγόνα ινίδια έχουν διάμετρο 25-35nm και σχηματίζουν αποπλατυσμένες δεσμίδες, τα πετάλια, 200-300 στον αριθμό σ' ολόκληρο το στρώμα και παράλληλα με την επιφάνεια του κερατοειδή.

Κάθε πετάλιο συντίθεται από σχεδόν παράλληλες δεσμίδες ινών του κολλαγόνου. Τα πετάλια αυτά διατίθενται οριζόντια, διασταυρώνονται μεταξύ τους κατά  $90^\circ$ , δηλαδή ένα πετάλιο κατά τον άξονα  $90^\circ \rightarrow 270^\circ$  διασταυρώνεται με ένα πετάλιο κατά τον άξονα  $0^\circ \rightarrow 180^\circ$ . Η κατεύθυνση των ινιδίων μέσα σε κάθε φολίδα είναι η ίδια, διατρέχοντας σε ορθή γωνία με τις αντίστοιχες των παρακείμενων φολίδων. Οι φολίδες συνδέονται μεταξύ τους με ινίδια που διαπερνούν από τη μια φολίδα στην άλλη. Τα κολλαγόνα ινίδια, τα οποία τείνουν να είναι μεγαλύτερα στο οπίσθιο τμήμα του κερατοειδή, έχουν διάμετρο περίπου 21 με 65 nm και κείτονται μέσα σε γλυκοζο-αμινογλυκάνες.

Ακριβώς μπροστά του περιφερικού άκρου της Δεσκεμετείου μεμβράνης, οι κολλαγόνες ίνες του στρώματος, διατιθέμενες κατά κυκλική κατεύθυνση, σχηματίζουν τον πρόσθιο δακτύλιο του Schwalbe, επί του οποίου καταλήγουν οι ίνες του σκληροκερατοειδικού ηθμού ή trabeculum, της γωνίας του προσθίου θαλάμου.

Τα κερατοκύτταρα αποτελούν είδος φαγοκυττάρων, τα οποία προσλαμβάνουν χρωστικές σιδήρου (σιδηρίαση), αργύρου (αργυρίαση) και πιθανόν βακτηρίδια. Είναι αποπλατυσμένα και βρίσκονται ανάμεσα στις δεσμίδες και σπάνια μέσα σ' αυτές. Παράγουν τα συστατικά του στρώματος. Ανάμεσα στις δεσμίδες μπορεί να υπάρχουν και κύτταρα του αίματος, λεμφοκύτταρα, μακροφάγα και πολυμορφοπύρηνα, τα οποία αυξάνουν σε περίπτωση φλεγμονής. Κατόπιν τραυματισμού, τα κερατοκύτταρα πολλαπλασιάζονται μέσω της μιτωτικής και μειωτικής διαίρεσης και συντελούν στην επούλωση του τραύματος.

Η θεμέλια ουσία περιλαμβάνει πρωτεογλυκάνες που αφενός προστατεύουν τις ίνες του κολλαγόνου από τα διάφορα ένζυμα, αφετέρου, με την αναγκαία ποσότητα ύδατος που συγκρατούν, διατηρούν σταθερή την απόσταση μεταξύ των ινιδίων. Η κανονικότητα της διάταξης των ινιδίων και η διατήρηση της απόστασης μεταξύ τους συμβάλλουν στην ελαχιστοποίηση της διάχυσης του φωτός και στη διαφάνεια του κερατοειδή.

## 5. ΔΕΣΚΕΜΕΤΕΙΟΣ MEMBRANE

Βρίσκεται στην οπίσθια επιφάνεια του στρώματος και πρόκειται για τη βασική μεμβράνη του ενδοθηλίου. Είναι λεπτή, άμορφος, ελαστική,

συμπαγής, ομοιογενής και μεγάλης ανθεκτικότητας, ανάλογη της μεμβράνης του Bruch και του περιφακίου. Ανθεκτική στις χημικές ουσίες, στα πρωτεολυτικά ένζυμα, στην κυτταρική διήθηση από τον πρόσθιο θάλαμο, στη μόλυνση, στη διήθηση των αγγείων και στον τραυματισμό. Εκκρίνεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και αναγεννάται ταχέως μετά από τραυματισμό. Έχει πάχος περίπου 3μm κατά τη γέννηση αλλά αυξάνει με το χρόνο φτάνοντας τα 10-12μm κατά την ενηλικίωση. Αποτελείται από λεπτά κολλαγόνα ινίδια τύπου IV τοποθετημένα σε ένα εξαγωνικό πρότυπο μέσα σε μεσοκυττάρια ουσία και δεν διαθέτει κύτταρα. Είναι θετική στη χρώση PAS. Τα ινίδια είναι διατεταγμένα σε ένα εξάγωνο πρότυπο ώστε να προδίδεται ελαστικότητα (δεσκεμετοκήλη). Υπάρχει σαφής οριοθέτηση μεταξύ του στρώματος και της Δεσκεμετείου μεμβράνης και είναι παχύτερη από το ενδοθήλιο. Η σύνδεση με το στρώμα είναι σχετικά αδύνατη και με το ενδοθήλιο συνδέεται με ένα είδος παραλλαγής ημιδεσμοσωμάτων. Όταν διατέμνεται, τείνει να στρέφεται προς τον πρόσθιο θάλαμο, ενώ μπορεί πολύ εύκολα να διαχωριστεί από το στρώμα και το ενδοθήλιο.

Η Δεσκεμέτειος μεμβράνη τερματίζει περιφερικά στο σκληροκερατοειδικό όριο όπου υπάρχει πάχυνση από κολλαγόνο συνδετικό ιστό που ονομάζεται γραμμή του Schwalbe (η Δεσκεμέτειος μεταπίπτει απότομα στο trabeculum στο έσω τοίχωμα από το κανάλι του Schlemm). Το όριο του trabeculum με τη δεσκεμέτειο μεμβράνη ονομάζεται γραμμή του Schwalbe.

Στην άκρα περιφέρεια του κερατοειδή υπάρχουν μικρές προεξοχές της οπίσθιας επιφάνειας της Δεσκεμετείου μεμβράνης προς τον πρόσθιο θάλαμο. Αυτές οι προεξοχές, οι οποίες επικαλύπτονται από ενδοθήλιο, ονομάζονται Hassal-Henle σωμάτια και γίνονται ορατά στη σχισμοειδή λυχνία ως μικρές, σκούρες, στρογγυλές περιοχές στην περιφέρεια, ιδίως στους οφθαλμούς των ηλικιωμένων ή έπειτα από σοβαρό τραυματισμό του κερατοειδή. Επί οιδήματος του κερατοειδή επέρχεται αύξηση της καμπυλότητας της εξωτερικής του επιφάνειας και σμίκρυνση της καμπυλότητας της εσωτερικής επιφάνειας, με αποτέλεσμα την πτύχωση της Δεσκεμετείου μεμβράνης (γραμμοειδής κερατίτιδα, striate keratitis).

## 6. ΤΟ ΕΝΔΟΘΗΛΙΟ

Βρίσκεται προς τη μεριά του προσθίου θαλάμου σε επαφή με το υδατοειδές υγρό. Αποτελείται από μία μόνο στιβάδα αποπλατυσμένων πολυεδρικών κυττάρων, των οποίων οι κυτταρικές τους μεμβράνες συνδέονται ή μια με την άλλη, και είναι τοποθετημένα με τέτοιο αρμονικό τρόπο που δίνουν την όψη μωσαϊκού.

Τα κύτταρά του επικαλύπτουν την οπίσθια επιφάνεια της δεσκεμετείου μεμβράνης και είναι συνεχόμενα με τα ενδοθηλιακά κύτταρα που



επενδύουν το χώρο της ιριδοκερατοειδικής γωνίας και της πρόσθιας επιφάνειας της ίριδας.

Η σύνδεση των κυττάρων με τη Δεσκεμέτριο μεμβράνη είναι χαλαρή και γίνεται με ένα είδος παραλλαγής ημιδεσμοσωμάτων. Τα κύτταρα συνδέονται μεταξύ τους με ενδοεγκολπώσεις και χαλαρές συνδέσεις. Προς την επιφάνεια εμφανίζουν προσεκβολές (maculae occludentes). Με τον τρόπο αυτό επιτρέπεται η είσοδος, μέσω των μεσοκυττάρων διαστημάτων, θρεπτικών ουσιών όπως γλυκόζης και αμινοξέων μαζί με ύδωρ. Η περίσσεια του ύδατος αποβάλλεται με την αντλία του ενδοθηλίου, ενός ενεργού μηχανισμού που μεταφέρει ιόντα και ύδωρ και διατηρεί την ισορροπία της διάχυσης των υγρών και της ενεργού μεταφοράς των υγρών. Το ενδοθήλιο έχει σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της κατάστασης της σχετικής αφυδάτωσης του κερατοειδή και η σωστή του λειτουργία είναι καθοριστική στην προστασία του στρώματος από τη διείσδυση υγρών. Αυτά τα κύτταρα διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στον έλεγχο της ομαλής εφύγρανσης του κερατοειδή, είτε με την ιδιότητα του φραγμού εμποδίζοντας την πρόσβαση νερού από το υδατοειδές υγρό στο στρώμα του κερατοειδούς είτε σαν ενεργός μηχανισμός μεταφοράς ουσιών. Κάθε κύτταρο έχει 20 με 30 λεπτές προβολές (microvilli), οι οποίες προεξέχουν στο υδατοειδές υγρό, προσδίδοντας έτσι μια αυξημένη επιφάνεια για την απομάκρυνση αποβλήτων και τη λήψη θρεπτικών ουσιών.

Τα κύτταρα του ενδοθηλίου είναι πλούσια σε κυτταρικά οργανύλια. Το κυταρόπλασμά τους αποτελείται από πολυάριθμα μιτοχόνδρια, εκτεταμένο ενδοπλασματικό δίκτυο και συσκευή Golgi, δείχνοντας ότι το ενδοθήλιο διαδραματίζει ενεργό ρόλο στη σύνθεση και μεταφορά ουσιών (μιτοχόνδρια με υψηλή μεταβολική δραστηριότητα). Δεν διαιρούνται και δεν αναπληρώνονται. Ο αριθμός τους είναι περίπου 500.00 και η πυκνότητά τους στους νέους κυμαίνεται από 3.000 μέχρι 4.000 κυτ./mm<sup>2</sup>. Με την ηλικία η πυκνότητά τους μειώνεται, φτάνοντας στα 1.000-2.000 κυτ./mm<sup>2</sup> στην ηλικία των 80 ετών. Η ελάχιστη αναγκαία πυκνότητα για επαρκή λειτουργία είναι 400-700 κυτ./mm<sup>2</sup>. Απώλεια των ενδοθηλιακών κυττάρων οδηγεί σε πλεομορφισμό τους και πολυμεγεθισμό και μπορεί να διαταράξει την ισορροπία ύδατος στον κερατοειδή.

### *ΤΑ ΑΓΓΕΙΑ ΤΟΥ ΚΕΡΑΤΟΕΙΔΗ*

Το κεντρικό τμήμα του κερατοειδή στερείται αγγείων. Έμμεση άρδευση γίνεται από τη σκληροκεράτιο ζώνη, η οποία είναι πλούσια εφοδιασμένη από κλάδους των επιπεφυκοτικών αγγείων, προερχόμενα από τις πρόσθιες ακτινοειδείς αρτηρίες. Τα αγγεία αυτά σχηματίζουν ένα επιφανειακό πλέγμα, από τα οποία αγγειακοί κλάδοι φέρονται καθέτως προς τον κερατοειδή. Από τους κλάδους αυτούς άλλοι καταλήγουν στις

αγκύλες εντός της σκληροκεράτιου ζώνης ενώ άλλοι παλινδρομούν και αναστομώνονται με τις οπίσθιες αρτηρίες του επιπεφυκότα. Το φλεβικό σύστημα έχει την ίδια κατανομή με το αρτηριακό.

Ο κερατοειδής τρέφεται με διάχυση από το υδατοειδές υγρό και από τριχοειδή στην περιφέρεια. Το κεντρικό τμήμα του κερατοειδή προσλαμβάνει οξυγόνο έμμεσα από τον αέρα μέσω του οξυγόνου που είναι διαλυμένο στη δακρυϊκή στιβάδα, ενώ το περιφερικό τμήμα προσλαμβάνει οξυγόνο με διάχυση από τα πρόσθια ακτινοειδή αγγεία.

Λεμφικά αγγεία δεν υπάρχουν στον κερατοειδή. Αυτά άρχονται κοντά στο σκληροκερατοειδές όριο και διαιρούνται σε 3 ομάδες:

1. Λεμφικές αγκύλες του Teichman (συνοδεύουν τα φλεβικά αγγεία)
2. Ακτινοειδή λεμφικά αγγεία (αποτελούν τη συνέχεια των περιφερικών αγκύλων)
3. Περικεράτιος λεμφικός δακτύλιος, ο οποίος διαιρείται σε 2 τμήματα: το κροταφικό (εκβάλλει στα προωτιαία γάγγλια) και το ρινικό (εκβάλλει στα υπογνάθια γάγγλια).

Νεοαγγείωση του κερατοειδή παρατηρείται σε παθολογικές καταστάσεις όπως τραύματα, ανοξία από φακούς επαφής, εγκαύματα και κερατίτιδες. Μετά την υποχώρηση της παθολογικής νεοαγγείωσης μπορούμε να διακρίνουμε το τοίχωμα των αγγείων που είχαν δημιουργηθεί (αγγεία φαντάσματα).

## *ΤΑ ΝΕΥΡΑ ΤΟΥ ΚΕΡΑΤΟΕΙΔΗ*

Η νεύρωση του κερατοειδή είναι αισθητική και γίνεται από τον οφθαλμικό (πρώτο) κλάδο του τριδύμου νεύρου μέσω των βραχέων ακτινοειδών νεύρων και του προσθίου ακτινοειδούς νεύρου. Τα μακρά ακτινοειδή νεύρα εισέρχονται στο σκληρό από το περιχοριοειδικό διάστημα σε μικρή απόσταση πίσω από το σκληροκερατοειδές όριο. Ο αριθμός των κλαδίσκων είναι 70-80, οι οποίοι αφού διέλθουν το σκληροκερατοειδές όριο, διαιρούνται για να σχηματίσουν το δακτυλιοειδές πλέγμα και σχηματίζουν 3 δίκτυα: ένα στο στρώμα, ένα στην περιοχή της στιβάδας του Bowman και ένα μέσα στο επιθήλιο. Με την είσοδό τους στον κερατοειδή (2-3mm) χάνουν το έλυτρο της μυελίνης και καθώς διαπερνούν τη μεμβράνη του Bowman και προχωρούν προς το κέντρο και προς το επιθήλιο διχάζονται και λεπτύνονται, απογυμνώνονται και από τα κύτταρα του Schwann.

Οι άξονες με τα περιβλήματα του Schwann σχηματίζουν πλέγμα εντός του στρώματος, από το οποίο εκφύονται νευρικές ίνες, οι οποίες σχηματίζουν κάτω από τη μεμβράνη του Bowman το τελικό δίκτυο του Virchow. Από το δίκτυο αυτό νευρικά ινίδια διέρχονται διά των πόρων της μεμβράνης του Bowman, για να σχηματίσουν ένα υποεπιθηλιακό πλέγμα και έπειτα να καταλήξουν μεταξύ των επιθηλιακών κυττάρων

υπό μορφή ανώμαλων πλακών, αγκυλών, διευρύνσεων ή και ελεύθερων απολήξεων. Το επιφανειακό έξω τμήμα του κερατοειδή νευρώνεται από δεύτερο ανεξάρτητο πλέγμα προερχόμενο από τα επιπεφυκοτικά, επισκληρίδια και σκληρικά νεύρα, τα οποία εισέρχονται εντός του κερατοειδή στο πρόσθιο τριτημόριο του στρώματος.

Η Δεσκεμέτειος μεμβράνη και το ενδοθήλιο δεν έχουν νευρικές ίνες. Ο κερατοειδής περιέχει νευρικές απολήξεις για το άλγος και το ψύχος και πιθανώς για την αφή και την πίεση, όχι όμως για τη θερμότητα.

Τα αισθητικά νεύρα επιτελούν καθοριστικό ρόλο στη διατήρηση της ακεραιότητας του επιθηλίου. Η απώλεια της αισθητικότητας του κερατοειδή προκαλεί διαταραχή στη μεταβολική δραστηριότητα των επιθηλιακών κυττάρων με αποτέλεσμα την απόπτωσή τους. Μειωμένη είναι και η επουλωτική ικανότητα λόγω της μείωσης της μιτωτικής δραστηριότητας των επιθηλιακών κυττάρων ως αποτέλεσμα της βλάβης των αισθητικών νευριδίων.

## **ΜΕΘΟΔΟΙ ΜΕΤΡΗΣΗΣ ΠΑΧΟΥΣ ΤΟΥ ΚΕΝΤΡΙΚΟΥ ΚΕΡΑΤΟΕΙΔΗ**

Η πρώτη οπτική μέτρηση του πάχους του κερατοειδή σε ανθρώπινο οφθαλμό χρονολογείται από το 1880.

Υπάρχουν δύο μέθοδοι παχυμετρίας: η παχυμετρία με υπέρηχους και η οπτική παχυμετρία.

Η παχυμετρία στη σχισμοειδή λυχνία, που πραγματοποιείται με την προσαρμογή οπτικού παχύμετρου στην λυχνία Haag – Streit (Εικόνα 8) και στηρίζεται στο σκεδασμό του φωτός, ήταν για πολλά χρόνια η μοναδική μέθοδος (Doughty MJ et al 2000)(53).



Εικόνα 8. Οπτικό παχύμετρο στη λυχνία Haag – Streit

Η παχυμετρία με υπέρηχους είναι η πιο ευρέως διαδεδομένη αποτελώντας το «golden standard».

Η παχυμετρία με υπέρηχους είναι σήμερα η κύρια μέθοδος μέτρησης του πάχους του κεντρικού κερατοειδούς (ΠΚΚ).

Βασίζεται στη χρονική διαφορά με την οποία ανακλώνται οι υπέρηχοι από την πρόσθια και οπίσθια επιφάνεια του κερατοειδούς και εξαρτάται από την εμπειρία του εξεταστή.

Ενέργεια υπερήχων εκπέμπεται από την άκρη του probe ενεργώντας ταυτόχρονα τόσο ως συσκευή εκπομπής σημάτων όσο και ως δέκτης.

Κάποια από την ενέργεια αντανακλάται πίσω στο probe με τη μορφή μιας ηχούς. Τα στοιχεία μέτρησης μπορούν να υπολογιστούν βασισμένα στο χρόνο τον οποίο η ηχώ διανύει προς το probe μετά από την πρόπτωση των υπερήχων στον κερατοειδή και την αντίστοιχη ταχύτητα πορείας των. Η παχυμετρία υπερήχων χρησιμοποιεί υψηλής συχνότητας ηχητικά κύματα για να ανιχνεύσει την επιθηλιακή και την ενδοθηλιακή στιβάδα του κερατοειδή, οι οποίες είναι ιδιαίτερα ηχοαντανακλαστικές. Γνωρίζοντας την ταχύτητα του ήχου στον ιστό του κερατοειδή, η απόσταση μεταξύ των επιφανειών μπορεί να υπολογιστεί με την ανίχνευση και υπολογισμό της χρονικής υστέρησης μεταξύ των απεικονισμένων ηχητικών κυμάτων από τις 2 επιφάνειες. Η μέθοδος αυτή είναι «επαφής» και γίνεται υπό τοπική αναισθησία με σταγόνες (Εικόνα 9).



Εικόνα 9. Παχύμετρο υπερήχων

Έχουν αναφερθεί αποκλίσεις στις μετρήσεις έως και 65μm. Αποκλίσεις, σύμφωνα με Miglior S et al (2004), μεγαλύτερες από 15μm παρουσιάζονται στο 10% των περιπτώσεων, όταν ο ίδιος εξεταστής εκτελεί τις μετρήσεις και στο 22% των περιπτώσεων όταν είναι διαφορετικοί εξεταστές (127). Πρόσφατη μελέτη από Wickham L et al (2005) έδειξε ότι μετρήσεις του ΠΚΚ που πραγματοποιούνται σε διάστημα 3 μηνών είναι δυνατόν να διαφέρουν κατά μέσο όρο 10-20±20 μm και επομένως μία μέτρηση δεν είναι αρκετή (194).

Μία δυναμικά πιο αξιόπιστη μέθοδος μέτρησης του ΠΚΚ, όπως έδειξε ο Rainer G et al (2004), είναι η οπτική παχυμετρία (interferometry) που δεν

απαιτεί επαφή με τον εξεταζόμενο κερατοειδή και στηρίζεται στην μεταβολή της ταχύτητας του φωτός κατά τη διέλευσή του από την πρόσθια και οπίσθια επιφάνεια του κερατοειδή (153).

Οπτική παχυμετρία αποτελεί η μέτρηση της πλάγιας επιφάνειας του κερατοειδή μέσω ενός διαχωρισμένου πρίσματος και της ευθυγράμμισης των διαχωρισμένων εικόνων προσπίπτοντας από την επιθηλιακή στιβάδα ως την ενδοθηλιακή στιβάδα του κερατοειδούς. Τα ηλεκτρικά σήματα που προσλαμβάνονται υποβάλλονται σε επεξεργασία, καταγράφονται και αναλύονται σε ηλεκτρονικό υπολογιστή. Η μέθοδος αυτή είναι «μη επαφής», ενώ διάφορες εταιρείες έχουν αναπτύξει διαφορετικές παραλλαγές στις οποίες, εκτός από το πάχος του κερατοειδή, με εξαιρετικά μεγάλη ακρίβεια μπορούν να προσδιοριστούν, να απεικονισθούν σε δύο ή και σε τρεις διαστάσεις και να μετρηθεί το πάχος των επιμέρους στιβάδων του κερατοειδούς. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα, εκτός από τη μέτρηση του πάχους του κερατοειδούς, με την οπτική παχυμετρία να εκτιμάται το βάθος και η παθολογία του.

Οι μετρήσεις του ΠΚΚ φαίνεται ότι είναι ακριβέστερες από εκείνες της υπερηχητικής παχυμετρίας, και σύμφωνα με μία άλλη μελέτη μικρότερες κατά 20  $\mu\text{m}$ . Στην ίδια αρχή στηρίζεται η παχυμετρία που προκύπτει από τη χρήση του Orbscan όπως επίσης και από το OCT.

Η οπτική τομογραφία συνοχής (OCT) παρουσιάζει μια εγκάρσια διατομή του κερατοειδή καθώς και ένα συνολικό χάρτη του πάχους του.

Βέβαια, η παχυμετρία με το Orbscan και ίσως και οι άλλες μέθοδοι οπτικής παχυμετρίας δεν είναι αξιόπιστες μετά από διαθλαστικές επεμβάσεις, ιδιαίτερα όταν υπάρχουν θολώσεις του κερατοειδή (haze) (Iskander NG et al 2001) (83).

Άλλες μέθοδοι είναι η βιομικροσκοπηση (specular microscopy) καθώς και η παχυμετρία με χρήση υπερήχων υψηλής συχνότητας, οι οποίες υπολογίζουν και το πάχος των διαφόρων στρωμάτων του κερατοειδή.

Έτσι, η παχυμετρία του κεντρικού κερατοειδούς γίνεται είτε με στυλέο που έρχεται σε επαφή με τον κερατοειδή είτε με συστήματα μη επαφής. Τα διάφορα μηχανήματα μέτρησης ΚΠΚ χρησιμοποιούν υπερήχους διαφόρων συχνοτήτων ή διάφορα οπτικά συστήματα. Ως 'gold standard' της παχυμετρίας θεωρούνται τα εύχρηστα παχύμετρα επαφής με υπερήχους 10 ή 20 MHz. Το UBM (50 MHz) και το Artemis (70 MHz) που χρησιμοποιούν υπερήχους υψηλών συχνοτήτων μπορούν να μετρήσουν με μεγαλύτερη ακρίβεια το ΚΠΚ, έχουν όμως υψηλότατο κόστος. Τα υπόλοιπα μηχανήματα υψηλής τεχνολογίας με οπτικά συστήματα είναι επίσης υψηλού κόστους και για την ορθή χρήση τους είναι απαραίτητη η γνώση του τρόπου μέτρησης, των πιθανών περιορισμών και των αποκλίσεων από τα αντίστοιχα παχύμετρα υπερήχων. (Orbscan, Pentacam Scheimpflug system, Optical Low Coherence Reflectometry, OCT Visante).

Στα τελευταία τεχνολογίας παχύμετρα υπερήχων έχουν προστεθεί προγράμματα αυτόματης «διόρθωσης» της μετρούμενης ΕΟΠ σε σχέση με το ΚΠΚ. Θα πρέπει ωστόσο να τονιστεί, όπως προτείνεται και από τις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Γλαυκώματος, ότι δεν υπάρχει σαφής αλγόριθμος μετατροπής της ΕΟΠ σε σχέση με το ΚΠΚ. Οι τιμές μετατροπής είναι ενδεικτικές. Κλινικά μία μέση διόρθωση 3 mm Hg ανά 50μm απόκλιση από τα 550μm θεωρείται αποδεκτή, π.χ. εάν το ΚΠΚ είναι 650μm, η πραγματική ΕΟΠ θα είναι περίπου -6 mm Hg από την μετρούμενη.

Η παχυμετρία σήμερα χρησιμοποιείται σε στερεότυπους οφθαλμικούς ελέγχους όταν υπάρχει υποψία παθολογίας του κερατοειδή. Είναι μια έγκυρη και καθιερωμένη εξέταση για πολλές οφθαλμολογικές παθήσεις, όπως το οίδημα του κερατοειδή, η ενδοθηλιακή δυστροφία Fuch και η φυσαλιδώδης κερατοπάθεια. Η παχυμετρία μπορεί να βοηθήσει στην αξιολόγηση της τρέχουσας θεραπείας και είναι συχνά μια ακριβής ένδειξη για την πρόοδο της ασθένειας. Το πάχος του κερατοειδή είναι ένα σημαντικό κριτήριο για την αξιολόγηση του κινδύνου μετεγχειρητικής αστάθειας του κερατοειδή και για τον καθορισμό της κατάλληλης χειρουργικής προσέγγισης. Διαδοχικές παχυμετρίες του κερατοειδή χρησιμοποιούνται για να τεκμηριωθεί η ανάλυση μιας δυσλειτουργίας του κερατοειδή ή το κατά πόσο μια χειρουργική επέμβαση έχει επιπτώσεις στο πάχος του.

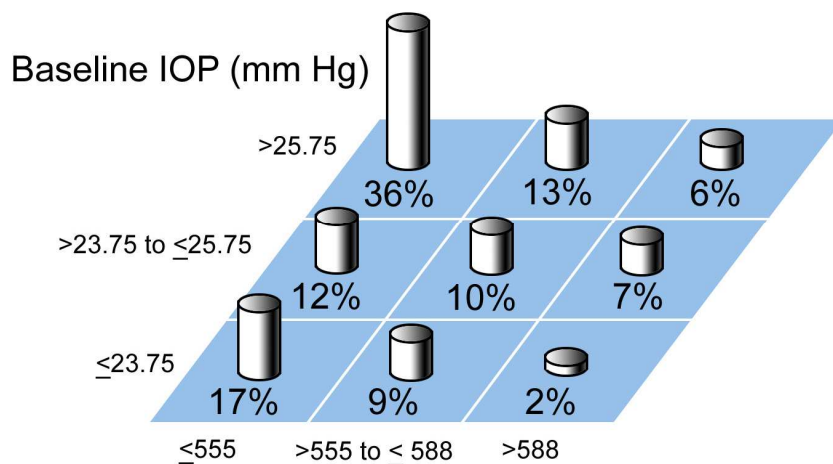
Η μέτρηση του πάχους του κερατοειδή έχει εκτιμηθεί πρόσφατα ως ένα σημαντικό στοιχείο στην αντιμετώπιση ασθενών με γλαύκωμα, καθώς επίσης και εκείνων με υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης γλαυκώματος (δηλ. τους ύποπτους για γλαύκωμα). Ιδιαίτερα, το κεντρικό πάχος κερατοειδή (CCT) έχει βρεθεί ότι επηρεάζει τη μέτρηση της ενδοφθάλμιας πίεσης (ΕΟΠ). Η ΕΟΠ μέχρι πριν από λίγα χρόνια ήταν ο κύριος και σχεδόν μόνος παράγοντας που λαμβάνονταν υπόψιν για την αξιολόγηση των γλαυκωματικών ασθενών και των υπόπτων για γλαύκωμα. Το τονόμετρο επιπεδώσεως Goldman αποτελεί το golden standard για την κλινική μέτρηση της ΕΟΠ. Αυτός ο τύπος τονομέτρησης (GAT) χρησιμοποιεί ένα ειδικό probe για να επιπεδώσει μέρος του κερατοειδούς χιτώνα. Η ΕΟΠ καθορίζεται από το ποσό της δύναμης που απαιτείται για να επιπεδωθεί ο κερατοειδής. Αν θεωρήσουμε μέσο κεντρικό πάχος του κερατοειδή στους υγιείς ανθρώπινους οφθαλμούς τα 545 μm, ένας λεπτός κεντρικός κερατοειδής (π.χ. 490 μm) μπορεί να εξηγήσει την απώλεια οπτικών πεδίων σε έναν οφθαλμό παρά τις κανονικές μετρήσεις επιπέδωσης της ΕΟΠ, επειδή οι μετρήσεις δεν απεικονίζουν μια υψηλότερη αληθινή ΕΟΠ. Αντιθέτως, ένας παχύς κεντρικός κερατοειδής (π.χ. 610 μm) μπορεί να εξηγήσει την υψηλή μέτρηση της ΕΟΠ που συνδυάζεται με ένα φυσιολογικό οπτικό πεδίο και οπτική θηλή λόγω μιας χαμηλότερης πραγματικής ΕΟΠ. Σύμφωνα με την American Academy of

Ophthalmology (AAO), η μέτρηση του κεντρικού πάχους του κερατοειδούς βοηθάει στην ερμηνεία των μετρήσεων της ΕΟΠ και οδηγεί στην αξιολόγηση του υποκείμενου κινδύνου για ανάπτυξη γλαυκώματος (AAO, 2005). Αυτή τη στιγμή, δεν υπάρχει κανένας τύπος που υπολογίζει εκ νέου την ΕΟΠ με τη μέτρηση του κεντρικού πάχους του κερατοειδή, δεδομένου ότι η σχέση μεταξύ του CCT και ΕΟΠ δεν είναι γραμμική, και δεν υπάρχει κανένας αποδεκτός, καθολικός αλγόριθμος.

Η Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS) καθιέρωσε το πάχος του κερατοειδή ως παράγοντα κινδύνου για το γλαύκωμα. Η OHTS αποτελεί μια μακροπρόθεσμη, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη πολυκεντρική κλινική μελέτη, η οποία στόχευσε να καθορίσει εάν η μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης θα απέτρεπε ή θα καθυστερούσε την αρχή της γλαυκωματικής απώλειας των οπτικών πεδίων ή/και της βλάβης των οπτικών θηλών στους οφθαλμικά υπέρτονους ασθενείς και θα συγκέντρωνε στοιχεία για να βοηθήσει στον προσδιορισμό των ασθενών με υψηλό κίνδυνο για ανάπτυξη πρωτοπαθούς γλαυκώματος ανοικτής γωνίας και εκείνων που έχουν προοπτική να ωφεληθούν από την πρόωπη έναρξη φαρμακευτικής αγωγής. Το πάχος του κερατοειδή μετρήθηκε μόνο αφού άρχισε η μελέτη και δεν χρησιμοποιήθηκε για να καθοδηγήσει τη θεραπεία. Για τους εγγραμμένους ασθενείς της Ocular Hypertension Treatment Study τα αποτελέσματα προσδιόρισαν το κεντρικό πάχος του κερατοειδούς μικρότερο από 556  $\mu\text{m}$  και το κάθετο ή οριζόντιο c/d ratio μεγαλύτερο από 0,4 ως παράγοντες κινδύνου για τη γλαυκωματική βλάβη. Τα αποτελέσματα της Ocular Hypertension Treatment Study (Kass, et al, 2002 (99): Gordon, et al, 2002(67)) προτείνουν ότι οι μετρήσεις της ΕΟΠ πρέπει να ρυθμίζονται για τους ανώμαλα παχείς ή λεπτούς κερατοειδείς χιτώνες. Έτσι, η ενδοφθάλμια πίεση-στόχος είναι χαμηλότερη για έναν λεπτό κερατοειδή και υψηλότερη για έναν παχύ κερατοειδή. Τα μάτια με παχείς κερατοειδείς έχουν πραγματική ΕΟΠ που είναι χαμηλότερη από τη μετρούμενη ΕΟΠ. Αντιθέτως, τα μάτια με λεπτούς κερατοειδείς έχουν πραγματική ΕΟΠ που είναι μεγαλύτερη από τη μετρούμενη ΕΟΠ. Κατά συνέπεια, τα άτομα με παχύτερους κερατοειδείς χιτώνες μπορούν να καταχωρηθούν εκ παραδρομής ως οφθαλμικά υπέρτονα.

## Ocular hypertension study (OHTS)

Percentage of patients who developed glaucoma during study, stratified by IOP and CCT



Central Corneal Thickness (microns)



Εικόνα 10. Τα αποτελέσματα της Ocular Hypertension Treatment Study

Η επίδραση του πάχους του κερατοειδή στην τονομετρία κατά Goldmann (GAT) αποτέλεσε αντικείμενο έρευνας για πολλές δεκαετίες και επιβεβαιώθηκε κυρίως με την ανάπτυξη της παχυμετρίας. Είναι πλέον δεδομένο ότι η τιμή της ΕΟΠ κατά GAT σε πιο παχείς κερατοειδείς είναι ψευδώς υψηλότερη, ενώ σε λεπτότερους κερατοειδείς είναι ψευδώς χαμηλότερη.

Έτσι, πολλοί από τους υπερτονικούς ασθενείς με αυξημένο ΠΚΚ μπορεί να θεωρηθεί ότι έχουν «πραγματική» ΕΟΠ στα φυσιολογικά όρια, ενώ αντίθετα οφθαλμοί με μειωμένο ΠΚΚ μπορεί να έχουν «πραγματική» ΕΟΠ υψηλότερη από το φυσιολογικό εύρος τιμών. Ωστόσο, υπάρχει και μία άλλη ερμηνεία, που αποδίδει τον αυξημένο κίνδυνο γλαυκώματος των οφθαλμών με χαμηλό ΠΚΚ σε μία ευπάθεια και άλλων δομών τους, όπως π.χ. της lamina cribrosa, με αποτέλεσμα να τους καθιστά πιο ευάλωτους στην αυξημένη ΕΟΠ.

Παρόλο που ο προσδιορισμός του ΠΚΚ αποτελεί πλέον αναπόσπαστο τμήμα της διαγνωστικής προσέγγισης του γλαυκώματος, η κλινική εμπειρία απέδειξε ότι η κεντρική παχυμετρία έχει και αρκετούς περιορισμούς. Μελέτες που διενεργήθηκαν με τη συμμετοχή πολλών εξεταστών έδειξαν ότι η μέτρηση του ΚΠΚ είχε διακυμάνσεις έως 20μm σε ποσοστό 20% των ατόμων που συμμετείχαν. Τα αποτελέσματα της παχυμετρίας, ακόμη και από έμπειρο εξεταστή, μπορεί να ποικίλλουν σημαντικά.

Αυτό λοιπόν που στην κλινική πράξη είναι σημαντικό είναι η κατηγοριοποίηση των ασθενών σε σχέση με το ΠΚΚ σε λεπτούς (520



μm), μέτρια παχείς και παχείς (>580 μm) κερατοειδείς. Όσο απομακρυνόμαστε από τα 550 μm προς τα κάτω και κυρίως σε τιμές <520 μm αυξάνεται ο κίνδυνος γλαυκώματος και απαιτείται στενότερη παρακολούθηση του ασθενούς. Αντίθετα, όσο απομακρυνόμαστε προς τα άνω (ιδίως >580 μm) αισθανόμαστε πιο 'ασφαλείς' και μπορούμε να αυξήσουμε το μεσοδιάστημα παρακολούθησης των υπερτονικών ασθενών μας. Εννοείται ότι για την αντιμετώπιση των ασθενών αυτών είναι αναγκαίος ο συνυπολογισμός όλων των υπόλοιπων παραγόντων κινδύνου και ευρημάτων από την κλινική εξέταση και το ιστορικό του ασθενούς.

Μια ακόμη πολύ σημαντική χρήση της παχυμετρίας του κερατοειδούς είναι στον προεγχειρητικό έλεγχο των ασθενών για διαθλαστική χειρουργική. Όλοι οι ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε LASIK υποβάλλονται σε παχυμετρία κερατοειδούς. Η ασφαλής επιδίωξη – στόχος κατά τη διάρκεια της επέμβασης LASIK είναι η διατήρηση κεντρικού τμήματος κερατοειδούς κάτω από το flap, ικανό να εξασφαλίσει τη σταθερότητα και ακεραιότητα του κερατοειδή και να αποτρέψει κύρτωση ή εκτασία. Αν και το ελάχιστο ασφαλές πάχος του υπολειμματικού υφάσματος του κερατοειδή δεν είναι ακριβώς προσδιορισμένο, λέγεται ότι είναι τουλάχιστον 250 μm, ενώ πολλοί χειρουργοί συνιστούν 275 με 300 μm. Αν λοιπόν ο κερατοειδής είναι λεπτός (<500 μm), τότε οι μέθοδοι PRK ή LASEK προτιμώνται από τη LASIK. Δεδομένου ότι τουλάχιστον 250 μm πάχος υφάσματος κερατοειδούς διατηρούνται χωρίς φωτοεκτομή για την αποτροπή μετεγχειρητικής εκτασίας και ότι το πάχος του flap είναι 130 με 160 μm, μόνο περιορισμένο μέρος είναι διαθέσιμο για θεραπεία σε λεπτούς κερατοειδείς. Και επειδή το πραγματικό πάχος του flap μετά την τομή του μικροκερατοτόμου μπορεί να διαφέρει κατά περίπτωση (s/d 16 – 30 μm), πολλές φορές κρίνεται χρήσιμη η διεγχειρητική παχυμετρία μετά την τομή του flap, για την καλύτερη εκτίμηση του ποσού φωτοεκτομής που μπορεί να εφαρμοστεί.

Τέλος, μια ακόμη χρήση της παχυμετρίας του κερατοειδούς είναι όταν προσδιορίζουμε αν η χρήση φακών επαφής προκαλεί οίδημα κερατοειδούς.

Συνοψίζοντας, ως ενδείξεις για την εφαρμογή παχυμετρίας σύμφωνα με την American Medical Association αναφέρονται οι εξής:

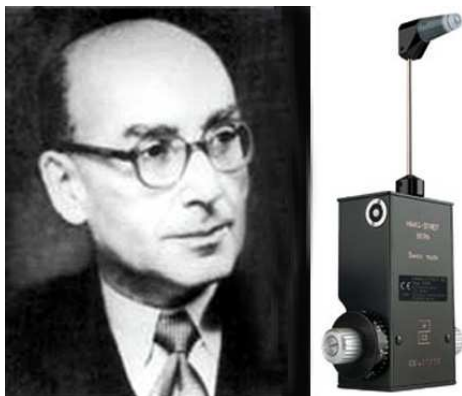
1. Ενδοθηλιακή δυστροφία του Fuchs ή φυσαλιδώδης κερατοπάθεια
2. Οπίσθια πολύμορφη δυστροφία
3. Απόρριψη μοσχεύματος μετά από κερατοπλαστική
4. Οίδημα κερατοειδούς
5. Προεγχειρητική εκτίμηση ασθενή που πρόκειται να υποβληθεί σε κερατοπλαστική
6. Μετεγχειρητική εκτίμηση ασθενή μετά από κερατοπλαστική

7. Ασθενείς με οφθαλμική υπερτονία
8. Ασθενείς με κοίλανση οπτικού δίσκου μεγαλύτερη από 0,3.

## ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΠΑΧΟΥΣ ΤΟΥ ΚΕΡΑΤΟΕΙΔΗ ΣΤΗ ΜΕΤΡΗΣΗ ΤΗΣ ΕΝΔΟΦΘΑΛΜΙΑΣ ΠΙΕΣΗΣ

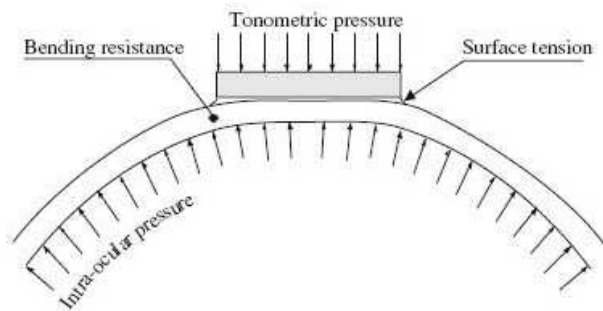
### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Είναι γεγονός ότι ο σημαντικότερος παράγων κινδύνου στο γλαύκωμα είναι η ενδοφθάλμια πίεση (ΕΟΠ). Η μέτρηση της ΕΟΠ αποτελεί την κυριότερη παράμετρο στη διάγνωση και παρακολούθηση του γλαυκώματος. Το τονόμετρο επιπέδωσης Goldmann θεωρείται από το 1950 έως σήμερα το πιο αξιόπιστο όργανο για τη μέτρηση της ΕΟΠ που καθορίζει και τη θεραπευτική αντιμετώπιση στο γλαύκωμα.



Εικόνα 11. Το τονόμετρο επιπέδωσης Goldmann

Η μέτρηση της ΕΟΠ με το τονόμετρο επιπέδωσης βασίζεται στο νόμο Imbert - Fick, σύμφωνα με τον οποίο, εάν μία επίπεδη επιφάνεια Α ασκήσει δύναμη F σε τμήμα σφαίρας όπου υπάρχει πίεση P, τότε ισχύει η σχέση  $F = P \cdot A$ . Δύο άλλες δυνάμεις που συμμετέχουν στην επιπέδωση του κερατοειδούς είναι: η επιφανειακή τάση της δακρυϊκής στιβάδας (S) που διευκολύνει την επιπέδωση και η ακαμψία του κερατοειδή (B) που την εμποδίζει. Η τελική συσχέτιση των δυνάμεων κατά τη μέτρηση της ΕΟΠ με το τονόμετρο επιπέδωσης αποδίδεται με τη σχέση:  $F + S = PA + B$ .



Εικόνα 12. Κερατοειδική παραμόρφωση υπό ΕΟΠ και τονομετρική πίεση

Οι Goldmann και Schmidt 1957 (66) θεώρησαν ότι οι δυνάμεις S και B αλληλοεξουδετερώνονται όταν χρησιμοποιείται τονόμετρο με διάμετρο κεφαλής 3,06 mm (A) σε φυσιολογικό κερατοειδή πάχους 500μm. Υπέθεσαν, επίσης, ότι η πίεση επιπέδωσης είναι ίδια για όλους τους κερατοειδείς. Ωστόσο, είναι γνωστό ότι απαιτείται μεγαλύτερη δύναμη επιπέδωσης για τον παχύ κερατοειδή και μικρότερη για το λεπτό κερατοειδή. Στην κλινική πράξη (Whitacre MM, Stein R 1993) υπάρχει η τάση να μη λαμβάνεται υπόψη η επίδραση της οφθαλμικής ακαμψίας στη μέτρηση της ΕΟΠ και να θεωρείται αμελητέα (193). Είναι γνωστό πλέον ότι το πάχος του κεντρικού κερατοειδή (ΠΚΚ) αποκλίνει αρκετά από τα 500μm. Το 1997 η Rotterdam study κατέληξε σε ένα μέσο ΠΚΚ 537μm, αλλά με εύρος μεγάλο 427 - 620μm (196).

Το 1975 ο Ehlers, μετά από μέτρηση της ΕΟΠ με μανόμετρο στον πρόσθιο θάλαμο, κατέληξε ότι αυτή είναι ίση με την πίεση που μετράται με το τονόμετρο επιπέδωσης όταν το ΠΚΚ είναι 520μm. Υπολόγισε δε ότι η μετρούμενη ΕΟΠ με το τονόμετρο επιπέδωσης αποκλίνει κατά 0,7 mm Hg από την πραγματική ΕΟΠ για κάθε 10μm απόκλιση του ΠΚΚ από τα 520μm (56). Χαρακτηριστικά δημοσιεύτηκε περιστατικό από Johnson M et al 1978, ασθενούς 17 ετών με ΠΚΚ 900μm και μετρούμενη ΕΟΠ 35 mm Hg, ενώ η πραγματική ήταν 11 mm Hg (88).

Η Rotterdam study –πληθυσμιακή μελέτη– απέδειξε ότι η ΕΟΠ σε φυσιολογικούς οφθαλμούς αυξάνεται κατά 0,19 mm Hg για κάθε 10μm αύξηση του ΠΚΚ. Η μελέτη είχε κατατάξει τους οφθαλμούς σε φυσιολογικούς και υπερτονικούς σύμφωνα με την ΕΟΠ. Ένα ποσοστό υπερτονικών οφθαλμών μπορούσε στην πραγματικότητα να έχει φυσιολογική ΕΟΠ, αλλά λόγω του μεγαλύτερου ΠΚΚ, προέκυψε υψηλότερη τιμή της ΕΟΠ.

Παρόλο που αρκετοί ερευνητές ασχολήθηκαν με την επίδραση του ΠΚΚ στην μέτρηση της ΕΟΠ και στην κατηγοριοποίηση του γλαυκώματος βάσει αυτού (ιδιαίτερα για γλαυκώματα φυσιολογικής πίεσης), η Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS) το 2002 (99) ήταν εκείνη που

εισήγαγε τη μέτρηση του ΠΚΚ στη μελέτη της οφθαλμικής υπερτονίας και τη μετάπτωση αυτής σε γλαύκωμα. Παράλληλα, η ταχεία εξέλιξη της διαθλαστικής χειρουργικής και η συνειδητοποίηση των μεταβολών που επιφέρει στη μέτρηση της ΕΟΠ έκανε επιτακτική την ανάπτυξη διαγνωστικών μεθόδων που είναι ανεξάρτητες των μεταβολών του ΠΚΚ.

## **ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΟ ΠΑΧΟΣ ΤΟΥ ΚΕΝΤΡΙΚΟΥ ΚΕΡΑΤΟΕΙΔΗ**

### *ΗΛΙΚΙΑ*

Το πάχος του κερατοειδή σταθεροποιείται μέχρι την ηλικία των 5-9 ετών χωρίς να μεταβάλλεται στην ενήλικη ζωή, τουλάχιστον για άτομα της λευκής φυλής όπως έδειξε ο Doughty MJ et al (2000) (52). Στην OHTS, όπως έδειξε ο Brandt J et al (2001), με διαφορετική φυλετική σύνθεση ασθενών βρέθηκε αρνητική συσχέτιση ηλικίας και πάχους : το ΠΚΚ μειώνεται 6,3  $\mu\text{m}$  κατά δεκαετία (22).

### *ΦΥΛΟ*

Δεν φαίνεται να υπάρχουν διαφορές στο ΠΚΚ μεταξύ ανδρών και γυναικών, όπως έδειξε ο Doughty MJ et al (2000) (52). Στην OHTS βρέθηκε ότι οι γυναίκες έχουν κατά 5  $\mu\text{m}$  παχύτερο κερατοειδή από τους άνδρες.

### *ΦΥΛΗ*

Υπάρχουν ενδείξεις από διάφορες μελέτες ότι οι μαύροι (520 - 530  $\mu\text{m}$ ) και οι Ιάπωνες (531  $\mu\text{m}$ ) έχουν λεπτότερο ΠΚΚ από τους λευκούς (545 - 550  $\mu\text{m}$ ), όπως έδειξε ο Doughty MJ et al (2000) και ο Brandt J et al (2004) (52, 23).

### *ΗΜΕΡΗΣΙΑ ΔΙΑΚΥΜΑΝΣΗ*

Υπάρχει ημερήσια διακύμανση του ΠΚΚ: αυξάνεται τις πρωινές και μειώνεται τις απογευματινές ώρες. Η μεταβολή είναι της τάξης του 7,2% (εύρος 2,1 - 14,3%), αλλά επηρεάζει σημαντικά την ημερήσια διακύμανση της ΕΟΠ, όπως έδειξε ο Doughty MJ et al (2000) (52).

## ΑΛΛΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Η διακύμανση του ΠΚΚ οφείλεται στις μεταβολές του πάχους στο στρώμα το οποίο αποτελείται από ινίδια κολλαγόνου και μεσοκυττάρια ουσία. Δεν υπάρχει συσχέτιση αξονικού μήκους όπως και άλλων ανατομικών παραμέτρων του οφθαλμού με το πάχος του κερατοειδή. Όμως, στις υψηλές μυωπίες με γλαύκωμα το ΠΚΚ σχετίζεται στατιστικά σημαντικά με το βαθμό της μυωπίας (133). Ορμονικές μεταβολές επιδρούν στο ΠΚΚ και η ύπαρξη ξηροφθαλμίας το ελαττώνει. Αντίθετα η χρήση φακών επαφής αυξάνει το ΠΚΚ. Τα φάρμακα, επίσης, είναι δυνατόν να επιδράσουν στο ΠΚΚ. Το πάχος του κερατοειδή μεταβάλλεται σε ποικίλες νόσους με αντίστοιχες μεταβολές στην ΕΟΠ: η δυστροφία του Fuchs χαρακτηρίζεται από αυξημένο ΠΚΚ (587  $\mu\text{m}$ ), ενώ αντίθετα οι δυστροφίες του στρώματος από μειωμένο ΠΚΚ (493  $\mu\text{m}$ ). Τέλος, αυξημένο πάχος κερατοειδή παρατηρείται στη φυσαλιδώδη κερατοπάθεια, όπως έδειξε ο Doughty MJ et al (2000) (52).

## ΤΟ ΠΑΧΟΣ ΤΟΥ ΚΕΝΤΡΙΚΟΥ ΚΕΡΑΤΟΕΙΔΗ ΣΤΗΝ ΟΦΘΑΛΜΙΚΗ ΥΠΕΡΤΟΝΙΑ

Η σημασία του ΠΚΚ στη διάγνωση του γλαυκώματος έγινε ευρέως αντιληπτή μετά τη δημοσίευση των αποτελεσμάτων της OHTS (99). Στη μελέτη αυτή συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με ΕΟΠ μεταξύ 24 και 32 mm Hg στον ένα οφθαλμό και >21 mm Hg στον άλλο. Η στατιστική ανάλυση έδειξε ότι ο πιο σημαντικός παράγοντας κινδύνου για τη μετάπτωση της οφθαλμικής υπερτονίας σε γλαύκωμα ήταν το λεπτό πάχος κερατοειδή. Αναφέρεται χαρακτηριστικά ότι το 36% των ασθενών με ΕΟΠ > 25,75 mm Hg και ΠΚΚ < 555  $\mu\text{m}$  ανέπτυξαν γλαύκωμα, ενώ το ίδιο συνέβη μόλις στο 2% των ασθενών με ΕΟΠ < 25,75 mm Hg και ΠΚΚ > 555  $\mu\text{m}$ . (Εικόνα 10)

Το 25% των ασθενών της συγκεκριμένης μελέτης είχαν ΠΚΚ > 600  $\mu\text{m}$  και έτσι, αν λάβουμε υπόψη το συντελεστή διόρθωσης του Ehlers, τότε η πραγματική ΕΟΠ ήταν κατά 7 mm Hg μικρότερη από τη μετρούμενη και οι ασθενείς δεν είχαν υπερτονία στην πραγματικότητα. Επίσης, οι ασθενείς με παχύτερο κερατοειδή παρουσίαζαν μικρότερη πτώση της ΕΟΠ μετά από ενστάλαξη αντιγλαυκωματικών κολλυρίων. Η μελέτη αυτή ακολουθεί άλλες προγενέστερες που δείχνουν ότι ασθενείς με οφθαλμική υπερτονία είχαν αυξημένο ΠΚΚ. Σύμφωνα με τον Shah και συνεργάτες (2000), οι οποίοι μέτρησαν το ΠΚΚ σε ασθενείς που παρακολουθούνταν σε τμήμα γλαυκώματος, το μέσο ΠΚΚ σε υγιείς ήταν

554 μm, σε ασθενείς με χρόνια απλούν γλαύκωμα 550 μm και σε ασθενείς με οφθαλμική υπερτονία 580 μm. Σύμφωνα με τη μετατροπή κατά Ehlers, το 35% των ασθενών με διάγνωση οφθαλμικής υπερτονίας είχε φυσιολογική ΕΟΠ (163). Λογική συνέπεια των προηγουμένων είναι ότι ασθενείς με υπερτονία και λεπτό κερατοειδή έχουν περισσότερες αλλοιώσεις σε διαγνωστικές δοκιμασίες που ανιχνεύουν πρώιμα τη γλαυκωματική βλάβη (Blue on Yellow περιμετρία, Frequency Doubling Perimetry και GDx) από ασθενείς με υπερτονία και παχύ κερατοειδή. Το συμπέρασμα αυτών των μελετών είναι η σημασία της μέτρησης του ΠΚΚ στη διάγνωση της οφθαλμικής υπερτονίας και η ανάδειξη του στον κυριότερο παράγοντα κινδύνου μετάπτωσής της σε γλαύκωμα.

## **ΤΟ ΠΑΧΟΣ ΤΟΥ ΚΕΝΤΡΙΚΟΥ ΚΕΡΑΤΟΕΙΔΗ ΣΤΟ ΧΡΟΝΙΟ ΑΠΛΟΥΝ ΓΛΑΥΚΩΜΑ**

Δεν υπάρχουν πολλά στοιχεία για την επίδραση του ΠΚΚ στην εξέλιξη του γλαυκώματος σε ασθενείς με ήδη εγκατεστημένη γλαυκωματική βλάβη. Η Early Manifest Glaucoma Trial (EMGT) μελέτησε ασθενείς με διαφόρους τύπους γλαυκώματος από τους οποίους μία ομάδα έλαβε θεραπεία με φάρμακα ή Laser τραμπεκουλοπλαστική με στόχο την ελάττωση της ΕΟΠ κατά 25%, ενώ η άλλη ομάδα δεν έλαβε θεραπεία. Μετά από παρακολούθηση 6 ετών, εξέλιξη των γλαυκωματικών αλλοιώσεων παρουσίασε το 45% αυτών που έλαβαν θεραπεία και το 62% χωρίς θεραπεία. Η μελέτη αυτή από Leske MC, Heijl A et al (2003) έδειξε ότι το ΠΚΚ δεν είναι παράγοντας που επηρεάζει την εξέλιξη του γλαυκώματος (115).

Αντίθετα αποτελέσματα παρουσίασαν δύο άλλες μελέτες από τις ΗΠΑ: στη πρώτη από Kim JW et al (2004) βρέθηκε ότι οι οφθαλμοί με λεπτότερο κερατοειδή εμφανίζουν πιο προχωρημένο γλαύκωμα κατά τη διάγνωση (103), ενώ στη δεύτερη από Herndon LW et al (2004), ότι εξέλιξη των ελλειμμάτων στα οπτικά πεδία συμβαίνει συχνότερα σε οφθαλμούς με λεπτούς κερατοειδείς. Μάλιστα, η βαρύτητα στην πρόγνωση του γλαυκώματος παρέμενε ακόμα και όταν λαμβανόταν υπόψη η διόρθωση της ΕΟΠ σύμφωνα με το ΠΚΚ (74). Η στατιστική αυτή συσχέτιση έδωσε το έναυσμα στον Jonas JB et al (2005) για να διερευνηθεί η σχέση του ΠΚΚ με την ανατομία ηθμοειδούς πετάλου, χωρίς όμως θετικό αποτέλεσμα (89). Οι συγγραφείς παραθέτουν σαν πιθανούς λόγους για την ασυμφωνία των δύο μελετών τους διαφορετικούς πληθυσμούς ασθενών (οι μελέτες που έγιναν στην Αμερική περιλάμβαναν περισσότερους έγχρωμους με λεπτότερο κερατοειδή) και τα διαφορετικά αρχικά επίπεδα ΕΟΠ.

## **ΤΟ ΠΑΧΟΣ ΤΟΥ ΚΕΝΤΡΙΚΟΥ ΚΕΡΑΤΟΕΙΔΗ ΣΤΟ ΓΛΑΥΚΩΜΑ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ**

Κατά τρόπο αντίστροφο από την οφθαλμική υπερτονία, οι ασθενείς με γλαύκωμα φυσιολογικής πίεσης έχουν λεπτότερο κερατοειδή. Σύμφωνα με το Shah και συνεργάτες (1999) (162), το μέσο ΠΚΚ σε ασθενείς με χρόνια απλούν γλαύκωμα ήταν 550 μm και σε ασθενείς με γλαύκωμα φυσιολογικής πίεσης 514 μm. Βάσει της μετατροπής κατά Ehlers, το 44% των ασθενών με διάγνωση γλαυκώματος φυσιολογικής πίεσης είχαν τελικά χρόνια απλούν γλαύκωμα.

## **ΤΟ ΠΑΧΟΣ ΤΟΥ ΚΕΝΤΡΙΚΟΥ ΚΕΡΑΤΟΕΙΔΗ ΣΤΟ ΨΕΥΔΟΑΠΟΦΟΛΙΔΩΤΙΚΟ ΓΛΑΥΚΩΜΑ**

Οι ασθενείς με ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα έχουν λεπτότερο κερατοειδή από τους ασθενείς με χρόνια απλούν γλαύκωμα.

## **ΕΟΠ ΚΑΙ ΠΑΧΟΣ ΚΕΝΤΡΙΚΟΥ ΚΕΡΑΤΟΕΙΔΗ**

Από τα ανωτέρω προκύπτει η ανάγκη να γίνεται συνεκτίμηση του ΠΚΚ για τη διάγνωση της οφθαλμικής υπερτονίας και την ταξινόμηση του γλαυκώματος. Δεν υπάρχει όμως ένας παράγοντας διόρθωσης ευρέως αποδεκτός και είναι αμφίβολη η γραμμική συσχέτιση του ΠΚΚ και της ΕΟΠ σε πολύ παχύ ή λεπτό κερατοειδή.

Οι παράγοντες διόρθωσης ποικίλουν ανάλογα με το είδος του τονόμετρου που χρησιμοποιείται (το Topo-Rep επηρεάζεται λιγότερο από το ΠΚΚ) και διαφέρουν αν έχει προηγηθεί διαθλαστική διόρθωση.

## **Η ΕΝΔΟΦΘΑΛΜΙΑ ΠΙΕΣΗ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΜΕΤΑΒΟΛΗ ΤΟΥ ΠΑΧΟΥΣ ΤΟΥ ΚΕΝΤΡΙΚΟΥ ΚΕΡΑΤΟΕΙΔΗ ΚΑΤΑ ΤΙΣ ΔΙΑΘΛΑΣΤΙΚΕΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ**

Ένα εκατομμύριο διαθλαστικές επεμβάσεις πραγματοποιούνται κάθε χρόνο κυρίως σε μύωπες μέσης ηλικίας. Η μυωπία είναι γνωστός παράγων κινδύνου στο γλαύκωμα και πολλοί ασθενείς που υποβάλλονται σε διαθλαστικές επεμβάσεις θα αναπτύξουν γλαύκωμα στο μέλλον. Έτσι είναι πολύ πιθανόν οι ασθενείς που ο οφθαλμίατρος του μέλλοντος θα πρέπει να μελετήσει και να θεραπεύσει να έχουν υποβληθεί σε LASIK και να έχουν ΕΟΠ 18 mm Hg και ΠΚΚ 425μm. Οι περισσότεροι

ερευνητές συμφωνούν ότι υπάρχει μείωση της ΕΟΠ μετά από διαθλαστικές επεμβάσεις, αλλά δεν υπάρχει συμφωνία ως προς το μέγεθος της μείωσης και εάν αυτή εξαρτάται από το ποσό της διόρθωσης και συνεπώς από την ελάττωση του ΠΚΚ.

Ο Vakili και συνεργάτες (2002) (183) μελέτησαν την ΕΟΠ 6 μήνες και 1 χρόνο μετά από LASIK με 3 τονόμετρα: το Goldmann, το Tono-Pen, και το πνευματόνometro. Η μέση μείωση του ΠΚΚ ήταν  $32 \pm 30 \mu\text{m}$ , αλλά η αντίστοιχη μείωση της ΕΟΠ ήταν ελάχιστη με το Goldmann και το Tono-Pen. Οι μετρήσεις της ΕΟΠ με το πνευματόνometro ήταν μειωμένες κατά 1,1 mm Hg. Αντίθετα ο Arimoto (2002) (8) βρήκε ότι η ελάττωση της ΕΟΠ σχετίζεται με το μέγεθος της διόρθωσης. Άλλοι ερευνητές, όπως ο Agudelo LM et al (2002), ενώ αναγνωρίζουν την ελάττωση της ΕΟΠ μετά από LASIK (3), βρίσκουν ότι αυτή δεν έχει σχέση με το μέγεθος της διόρθωσης αλλά με την προεγχειρητική ΕΟΠ.

Η ακρίβεια των διάφορων τονομέτρων μετά από LASIK δεν έχει διευκρινισθεί. Ο Arimoto δεν βρήκε διαφορά μεταξύ τονόμετρου Goldmann και πνευματόνometρου, ενώ ο Duch (2001) (55) και οι Bayraktar (14) υποστηρίζουν ότι το πνευματόνometro είναι ακριβέστερο. Επίσης, διάφορες μελέτες δείχνουν ότι η ΕΟΠ ελαττώνεται και μετά από τη διόρθωση υπερμετρωπίας με LASIK. Η ελάττωση αυτή είναι δύσκολο να εξηγηθεί, γιατί οι επεμβάσεις αυτές δεν επηρεάζουν το ΠΚΚ, ενώ συγχρόνως αυξάνουν την καμπυλότητα του κερατοειδή, γεγονός που οδηγεί σε υπερεκτίμηση της ΕΟΠ.

Οι μεταβολές της ΕΟΠ μετά από τη διαθλαστική χειρουργική δημιούργησαν την ανάγκη ύπαρξης τονομέτρων που βασίζονται σε διαφορετικές αρχές από εκείνες του τονόμετρου Goldmann και δεν εξαρτώνται από τις μεταβολές του ΠΚΚ. Διαθέσιμο στο εμπόριο είναι το τονόμετρο περιγράμματος (Dynamic Contour Tonometry) που είναι τονόμετρο επαφής. Έχει ένα ειδικά σχεδιασμένο ακροδέκτη με κοίλη διαμόρφωση που εφαρμόζει σφικτά στην επιφάνεια του κερατοειδούς χωρίς να προκαλεί επιπέδωση. Από τους Kandarakis et al (2010) (97) έχει βρεθεί ότι το τονόμετρο περιγράμματος είναι ανώτερο από το τονόμετρο Goldmann σε κερατειδείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση κερατοειδούς ηλικίας μικρότερους ενός έτους. Έχει βρεθεί από τους Kaufmann C et al (2004) και Siganos DS et al (2004) ότι οι ενδείξεις του δεν επηρεάζονται από τις μεταβολές που προκαλεί η διαθλαστική χειρουργική στον κερατοειδή (100, 166).



## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Το πάχος του κεντρικού κερατοειδή θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στη διάγνωση της οφθαλμικής υπερτονίας, του γλαυκώματος φυσιολογικής πίεσης και πιθανά στον καθορισμό της πίεσης στόχου.

Μία μόνο μέτρηση του ΠΚΚ δεν θεωρείται αρκετή.

Τα άτομα που υποβάλλονται σε διαθλαστικές επεμβάσεις θα πρέπει να τονομετρούνται πριν και μετά την επέμβαση. Άτομα με παράγοντες κινδύνου για γλαύκωμα (θετικό οικογενειακό ιστορικό, σύνδρομο διασποράς χρωστικής κ.λ.π.) θα πρέπει να υποβάλλονται επιπλέον και σε απεικόνιση του οπτικού νεύρου καθώς και των νευρικών ινών.

Πίνακας 2: Παράγοντες διόρθωσης της ενδοφθάλμιας πίεσης σύμφωνα με διάφορες μελέτες

<i>Συγγραφέας</i>	<i>ΕΟΠ/Παράγοντας διόρθωσης</i>	<i>Σχόλιο</i>
Ehlers 1975 (56)	0.71 mm Hg / 10μm	
Whitacre 1993 (193)	0.18 – 0.49 mm Hg / 10μm	
Chatterjee 1997 (38)	0.46 mm Hg / 10μm	PRK
Rotterdam study 1997 (196)	0.19 mm Hg / 10μm	
Rosa 1998 (156)	0.71 mm Hg / 10μm	PRK
Emara 1998 (57)	0.27 mm Hg / 10μm	LASIK
Shah 1999 (162)	0.11 mm Hg / 10μm	
Doughty and Zaman 2000 (52)	0.5 mm Hg / 10μm	Ανασκόπηση
Duch 2001 (55)	0.41 mm Hg / 10μm	LASIK

# CONFOCAL SCANNING LASER OPHTHALMOSCOPY (HEIDELBERG RETINA TOMOGRAPH- HRT)

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Το γλαύκωμα είναι μια προοδευτική οπτική νευροπάθεια. Έτσι, η εξέταση του οπτικού νεύρου πρέπει να βρίσκεται στον πυρήνα των εξετάσεων για την εκτίμηση του γλαυκώματος τόσο για τη διάγνωση όσο και για την παρακολούθηση. Εντούτοις, αυτό ήταν πολύ διαφορετικό πριν από 30 χρόνια. Το επικρατούν δόγμα εκείνη τη στιγμή αναγνώριζε την τριάδα των γλαυκωματικών σημείων: το χαρακτηριστικό χάσιμο του οπτικού πεδίου με τη χειροκίνητη κινητική περιμετρία, μια μεγαλύτερη κοίλανση του γλαυκωματικού οπτικού δίσκου και την υψηλή ενδοφθάλμια πίεση. Η στάνταρτ στατική ουδική αυτόματη περιμετρία ήταν στο χείλος της εισαγωγής της στην κλινική πρακτική. Ο οπτικός δίσκος εξεταζόταν μονόφθαλμα με το άμεσο οφθαλμοσκόπιο ή με μια περιστασιακή στερεοσκοπική ματιά με ένα ξεχωριστό φακό.

Για τους περισσότερους οφθαλμιάτρους, το πρωτοπαθές γλαύκωμα ανοικτής γωνίας είχε ακόμα εννοιολογικό περιεχόμενο σαν μια ασθένεια της αυξημένης ενδοφθάλμιας πίεσης και η κλινική εξέταση έδινε έμφαση στις μετρήσεις ενδοφθάλμιας πίεσης στο ιατρείο και, περιστασιακά, στην εξέταση της ημερήσιας διακύμανσης της πίεσης. Το επίπεδο της ενδοφθάλμιας πίεσης καθόριζε αν η θεραπεία έπρεπε να αρχίσει (ή να προχωρήσει όπως αρμόζει). Οι ασθενείς με οφθαλμική υπερτονία με φυσιολογικά οπτικά πεδία και με φυσιολογική εμφάνιση των οπτικών δίσκων θεραπεύονταν με το να μειώνουμε την ενδοφθάλμια πίεση κάτω από 21 mm Hg. Οι ασθενείς με γλαύκωμα θεραπεύονταν επίσης με το να μειώνουμε την ενδοφθάλμια πίεση κάτω από 21 mm Hg, ανεξάρτητα με το στάδιο της ασθένειας.

Στα τελευταία χρόνια της δεκαετίας του 1970 και στις αρχές της επόμενης δεκαετίας, η διάγνωση και η διαχείριση του γλαυκώματος ξεκίνησε να αλλάζει. Η εξέταση με το αυτόματο οπτικό πεδίο γρήγορα υιοθετήθηκε στις αρχές του 1980 και πρόσφερε στον κλινικό οφθαλμίατρο μια τυποποιημένη εξέταση ιατρείου με βελτιωμένη αναπαραγωγιμότητα, η οποία δεν εξαρτιόταν από τη διαθεσιμότητα ενός υψηλά εξειδικευμένου τεχνικού οπτικών πεδίων. Μερικοί σκέφτονταν ότι η εκτίμηση του οπτικού δίσκου μπορούσε επίσης να βελτιωθεί κάνοντάς την αντικειμενική, ποσοτικοποιημένη, αναπαραγώγιμη, γρήγορη και, περισσότερο από όλα, πρακτική.

Έννοιες που έδειχναν πρωτότυπες σχεδόν πάντα προέρχονταν από προηγούμενη εργασία. Και σ' αυτήν την περίπτωση υπήρξαν αποτυχημένες προσπάθειες να αναπτύξουν και να εφαρμόσουν ποσοτικοποιημένες εκτιμήσεις του οπτικού δίσκου στην κλινική πρακτική. Αν και υπήρχαν ποσοτικοποιημένες μέθοδοι για την ανάλυση των φωτογραφιών του οπτικού δίσκου και άλλα εξειδικευμένα απεικονιστικά συστήματα ήταν κοντά στο να αναπτυχθούν –το καθένα από τα οποία είχε τους ενθουσιαστές και υποστηρικτές του– αυτές οι προσπάθειες καθυστερούσαν επειδή ήταν κοπιώδεις, απαιτούσαν καλά διασταλμένες κόρες και καθαρά διαθλαστικά μέσα ή χρειάζονταν hardware ή λειτουργικό που ήταν υπερβολικά ακριβό. Αυτό ήταν έτοιμο να αλλάξει.

Στις αρχές του 1984, μερικοί επιστήμονες στο La Jolla, California και στο Heidelberg, Germany άρχισαν να χρησιμοποιούν ένα συνεστιακό απεικονιστικό σύστημα για να εκτιμήσουν τον οπτικό δίσκο, την τοπογραφία του οπτικού δίσκου, ώστε να βελτιώσουν τη διάγνωση και την παρακολούθηση του γλαυκώματος.

Το 1991, το μηχάνημα βελτιώθηκε αισθητά (Heidelberg retina Topography (HRT): Heidelberg Engineering) και ήταν αποτελεσματικό, αξιόπιστο και έτοιμο να μπει σε εφαρμογή στην κλινική πρακτική. Ακαδημαϊκοί, ειδικοί στο γλαύκωμα, ξεκίνησαν να το χρησιμοποιούν στη λήψη μερικών κλινικών αποφάσεων. Η αποδοχή στις Ηνωμένες Πολιτείες έγινε το 1999. Τότε ακριβώς το συνεστιακό σαρωτικό λέιζερ οφθαλμοσκόπιο έτυχε ευρείας αποδοχής. Εκείνη την εποχή υπήρχαν εκατοντάδες δημοσιευμένα άρθρα που εξέταζαν την εγκυρότητα και επικύρωναν την συγκεκριμένη τεχνολογία.

Σήμερα, η κεντρική σημαντικότητα του οπτικού νεύρου στο γλαύκωμα έχει γίνει γενικά αποδεκτή. Έχει αναγνωριστεί ότι η εξέταση του οπτικού δίσκου βρίσκεται στο διαγνωστικό πυρήνα της ανίχνευσης του γλαυκώματος και της αποκάλυψης της προόδου του. Εδώ και δύο δεκαετίες περίπου το μηχάνημα χρησιμοποιείται στα ιατρεία σε όλο τον κόσμο. Η υποκειμενικότητα της εκτίμησης του οπτικού δίσκου έχει πάρα πολύ απομακρυνθεί. Η επικοινωνία, η συμβολή και η συνεργασία που οδήγησε στην ανάπτυξη του μηχανήματος έχει κλιμακωθεί. Παραφράζοντας τα συμπεράσματα του AIGS, ενός παγκόσμιου συναινετικού συνεδρίου που έγινε το Νοέμβριο του 2003 στο Σαν Ντιέγκο: μια μέθοδος που αποκαλύπτει την ανωμαλία και τεκμηριώνει τη δομή του οπτικού νεύρου θα πρέπει να είναι μέρος της ρουτίνας της κλινικής διαχείρισης του γλαυκώματος. Η ευαισθησία και η ειδικότητα των απεικονιστικών μηχανημάτων είναι συγκρίσιμα με την ερμηνεία και εκτίμηση των έγχρωμων στερεοφωτογραφιών από έμπειρους ειδικούς και η ψηφιακή απεικόνιση, συμπεριλαμβανομένης και της χρήσης του συνεστιακού σαρωτικού λέιζερ οφθαλμοσκόπιου, συστήνεται ως ένα

κλινικό εργαλείο που θα βοηθήσει και θα επαυξήσει την εκτίμηση του οπτικού δίσκου στη διαχείριση του γλαυκώματος.

Παρά αυτήν την αισιόδοξη πλευρά της εκτίμησης του οπτικού δίσκου με το συνεστιακό σαρωτικό λέιζερ οφθαλμοσκόπιο, υπάρχουν ακόμα πολλά να γίνουν για να βελτιωθεί. Μέθοδοι για να μειώσουμε την εισαγωγή σφαλμάτων από το χειριστή ακόμα εκτιμώνται (όπως για παράδειγμα, να αυτοματοποιήσουμε την τοποθέτηση στα όρια του δίσκου ή ακόμα και να την εξαλείψουμε). Μέθοδοι που επαυξάνουν τους αλγορίθμους που διακρίνουν-ξεχωρίζουν τους γλαυκωματικούς οπτικούς δίσκους από τους μη γλαυκωματικούς επίσης εξετάζονται και γίνεται προσπάθεια να εξελιχθούν. Τελικά, η εκτίμηση της προόδου έχει μόλις αρχίσει να γίνεται κατανοητή και η επικείμενη διαθεσιμότητα των δεδομένων ανάλυσης από πολυετείς μελέτες 15 ετών με το συνεστιακό σαρωτικό λέιζερ οφθαλμοσκόπιο προσφέρει την υπόσχεση οριστικών αλγορίθμων για την παρακολούθηση της προόδου του γλαυκώματος.

## ***ΑΡΧΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ – ΤΕΧΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ***

Ο Heidelberg Τομογράφος Αμφιβληστροειδούς II (HRT II) είναι ένα συνεστιακό-ομοεστιακό σύστημα σάρωσης με laser σχεδιασμένο για την απόκτηση και την ανάλυση τρισδιάστατων εικόνων του οπισθίου τμήματος του οφθαλμού (111, Kruse FL et al 1989, 30: Burk RO et al 1991), δηλ. της κεφαλής του οπτικού νεύρου και της στιβάδας των νευρικών ινών με παράλληλη μείωση της ανάγκης για καλά διεσταλμένη κόρη και καθαρά διαθλαστικά μέσα (189) Weinreb RN et al, (1989).

Οι κύριες κλινικές εφαρμογές του οργάνου είναι η ποσοτική ανάλυση της κεφαλής του οπτικού νεύρου ΟΝΗ στο γλαύκωμα και η ανάλυση του πάχους του αμφιβληστροειδή για να ποσοτικοποιεί το διαβητικό οίδημα της ωχράς.

Συγκεκριμένα, το όργανο δίνει τη δυνατότητα για ποσοτικοποιημένη περιγραφή της τοπογραφίας της κεφαλής του οπτικού νεύρου και τις σχετιζόμενες με το χρόνο αλλαγές της. Η σημαντικότερη κλινική εφαρμογή ρουτίνας του Heidelberg Τομογράφου Αμφιβληστροειδούς II είναι να ανιχνεύει γλαυκωματική βλάβη της κεφαλής του οπτικού νεύρου και να παρακολουθεί τη γλαυκωματική εξέλιξη.



Εικόνα 13: HRT

### *ΑΡΧΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ*

Το HRT είναι confocal scanning laser οφθαλμοσκόπιο. Χρησιμοποιώντας ένα γρήγορο σαρωτικό σκανάρισμα με το 670nm diode laser, το κομπιούτερ δημιουργεί, σημείο-σημείο και στιβάδα-στιβάδα, μια τρισδιάστατη εικόνα της περιοχής του οπτικού νεύρου. Το HRT, επίσης, προμηθεύει ανακλαστικές-κατοπτρικές εικόνες από το φως που αντανακλά από την επιφάνεια του οπτικού δίσκου και μετατρέπει την εικόνα σε τοπογραφικό χάρτη.

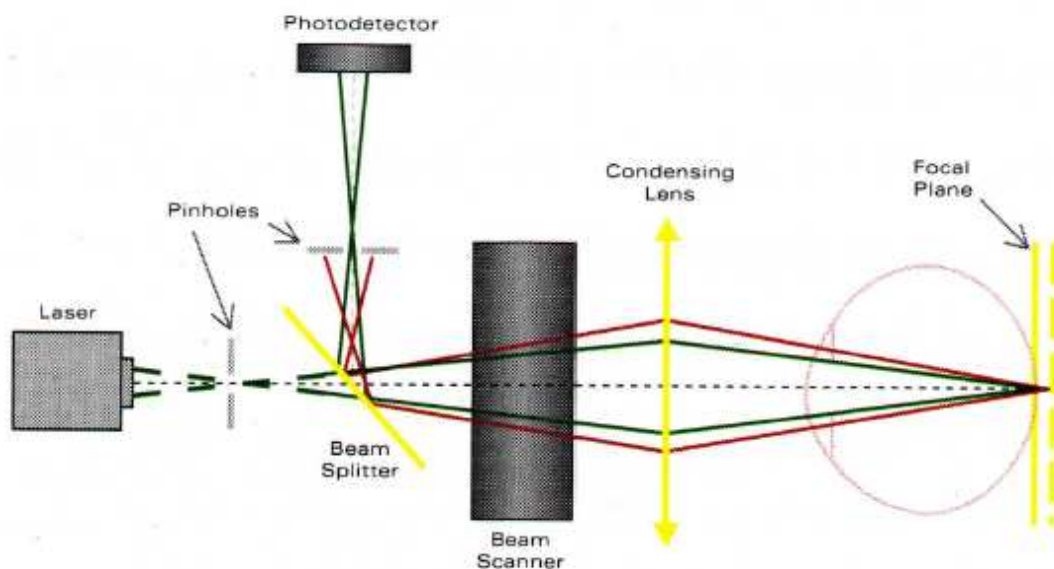
Για να αποκτηθούν οι ψηφιακές ομοεστιακές εικόνες του οπισθίου τμήματος, μία ακτίνα laser εστιάζεται στον αμφιβληστροειδή και περιοδικά αντανακλάται από ταλαντώμενα κάτοπτρα, έτσι ώστε ένας δισδιάστατος τομέας του αμφιβληστροειδή να σαρώνεται κατά ακολουθία.

Η ποσότητα του αντανακλώμενου φωτός σε κάθε σαρωμένο σημείο μετράται με χρήση ενός φωτοευαίσθητου ανιχνευτή.

Το σύστημα χρησιμοποιεί δύο συζευγμένες μικρές οπές, μία εμπρός από την πηγή του λέιζερ και μία άλλη εμπρός από τον ανιχνευτή. Μια δέσμη λέιζερ εστιάζεται επί του αμφιβληστροειδούς και εκτρέπεται περιοδικά από παλλόμενους καθρέπτες, έτσι ώστε ένας δισδιάστατος τομέας του αμφιβληστροειδούς σαρώνεται διαδοχικά. Έτσι, ένα συνεστιακό οπτικό σύστημα έχει την ιδιότητα να επιτρέπει μόνο σε μια λεπτή τομή του ιστού στόχου να εστιάζεται στο επίπεδο απεικόνισης (οι ακτίνες Laser που αντανακλώνται από τα υψηλότερα ή χαμηλότερα εστιακά επίπεδα

δεσμεύονται) και έτσι απεικονίζονται οπτικές τομές του ιστού που αποδίδονται ως υψηλής ευκρίνειας τοπογραφικές εικόνες.

### Confocal Laser Scanning System



Εικόνα 14: Αρχή συνεστίασης (confocality)

Ένα διάφραγμα είναι τοποθετημένο μπροστά από τον ανιχνευτή φωτός, η ομοεστιακή τρύπα (pinhole), έτσι ώστε το φως που προέρχεται κύρια από τα ανταποκρινόμενα εστιακά επίπεδα να φτάσει στον ανιχνευτή και αυτό το φως να συνεισφέρει στη δημιουργία της εικόνας.

Σε ένα ομοεστιακό οπτικό σύστημα, το φως μπορεί να φτάσει τον ανιχνευτή αν αντανακλάται από μία στενή περιοχή που περιβάλλει το τιθέμενο εστιακό επίπεδο.

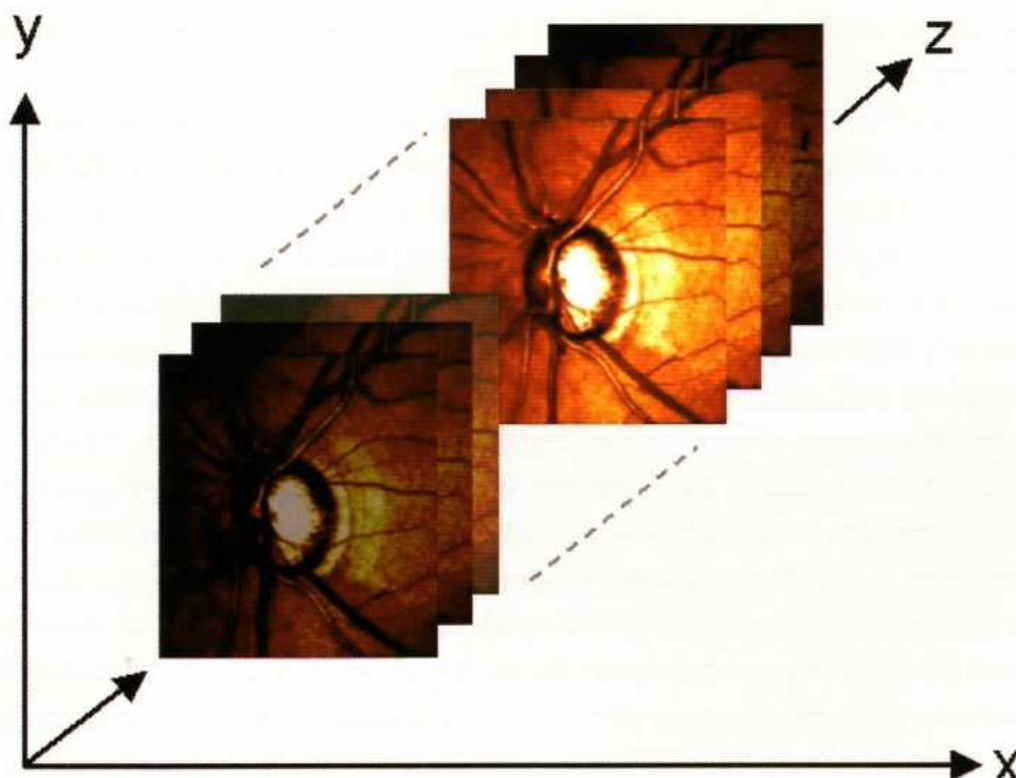
Το φως που αντανακλάται έξω από το εστιακό επίπεδο είναι εξαιρετικά συμπιεσμένο. Γι' αυτό το λόγο, μία δισδιάστατη ομοεστιακή εικόνα μπορεί να θεωρείται ως οπτικό τμήμα-τομή μέσω ενός εξεταζόμενου αντικειμένου στο σημείο του εστιακού επιπέδου.

Αν μία σειρά εικόνων του οπτικού τομέα-τομής αποκτάται για διαφορετικές θέσεις του εστιακού επιπέδου, το αποτέλεσμα είναι μία κείμενη τρισδιάστατη εικόνα. Μία δισδιάστατη ομοεστιακή εικόνα μπορεί να θεωρείται ως οπτική τομή μέσω ενός τριών διαστάσεων εξεταζόμενου αντικειμένου στο σημείο του εστιακού επιπέδου.

Διαδοχικές οπτικές τομές αποκτώνται σε διαφορετικά βάθη για διαφορετικές θέσεις του εστιακού επιπέδου, για να παράγουν μια διαστρωματική τριών διαστάσεων εικόνα. Έτσι, το αποτέλεσμα είναι μία

κείμενη τρισδιάστατη εικόνα. Αυτή η τεχνική τρισδιάστατης εικόνας είναι γνωστή ως «τομογραφία σάρωσης με Laser».

Η εκπεμπόμενη ακτίνα ξαναδιευθύνεται – ανακατευθύνεται στον άξονα- $x$  και στον άξονα  $-y$  κατά μήκος ενός επιπέδου εστίασης κατακόρυφου – κάθετα στον οπτικό άξονα (άξονας- $z$ ) χρησιμοποιώντας δύο (ταλαντωμένους καθρέπτες) ταλαντώμενα κάτοπτρα για να αποκτήσουν μια  $15 * 15$ , δύο διαστάσεων εικόνα ανακλώμενη από την επιφάνεια του αμφιβληστροειδούς και του οπτικού δίσκου.



Εικόνα 15: Τριών διαστάσεων οπτικές τομές

Από την κατανομή της ποσότητας του αντανακλώμενου φωτός κατά μήκος του οπτικού άξονα στις τρισδιάστατες εικόνες, το ύψος της αμφιβληστροειδικής επιφάνειας υπολογίζεται σε κάθε σημείο. Αυτή η επεξεργασία καταλήγει σε ένα στρώμα μετρήσεων ύψους, το οποίο απεικονίζεται επίσης στη μορφή μίας «εικόνας τοπογραφίας». Η εικόνα τοπογραφίας περιέχει πλήρεις πληροφορίες σχετικά με το διαστηματικό σχήμα της αμφιβληστροειδικής επιφάνειας και χρησιμοποιείται ως ποσοτική περιγραφή αυτού του σχήματος.

Το φως που προέρχεται από βαθύτερα ή ρηχότερα από αυτό το εστιακό επίπεδο (π.χ. όχι από το συγκεκριμένο εστιακό επίπεδο) συμπιέζεται να δώσει οπτικές τομές του οπισθίου πόλου που ανταποκρίνονται στο προκαθορισμένο εστιακό επίπεδο (Εικόνα 14).



Το βάθος του εστιακού επιπέδου αυτόματα προσαρμόζεται μετακινώντας–μετατοπίζοντας την ομοεστιακή σπή για να λαμβάνουμε πολλαπλές οπτικές τομές διαμέσου του ιστού ενδιαφέροντός μας, έτσι ώστε να δημιουργήσουμε μια στρωματική (σε στιβάδες) τριών διαστάσεων εικόνα–απεικόνιση. Έτσι, η τριών διαστάσεων εικόνα περιέχει πληροφορίες από πολλαπλά εστιακά επίπεδα όπως το εστιακό επίπεδο μετατοπίζεται διαμέσου του ιστού, που στην περίπτωση αυτή, είναι ο οπτικός δίσκος.

Το HRT II αποκτά ανακλώμενες εικόνες-απεικονίσεις χρησιμοποιώντας 16 με 64 απεικονιστικά επίπεδα σε ένα βάθος 4 mm. Ο αριθμός των (δισδιάστατων) οπτικών τομών αυξάνει σε μεγαλύτερο σαρωτικό βάθος, έτσι ώστε να απεικονίσει βαθύτερες οπτικές κοιλάνσεις. Αυτές οι (δισδιάστατες) οπτικές τομές μετά συνδυάζονται για να δημιουργήσουν ένα τριών διαστάσεων περιγραμμικό (contour) χάρτη της επιφάνειας του οπτικού δίσκου.

Το σύστημα αποδίδει την τοπογραφική εικόνα που εμπεριέχει τρισδιάστατη πληροφορία της μορφολογίας της κεφαλής του οπτικού νεύρου με βάση τα δεδομένα των δισδιάστατων διαδοχικών οπτικών τομών (Εικόνα 15). Το σύστημα καταγραφής διορθώνει τις ατέλειες που προκαλούνται από τις σακκαδικές κινήσεις του ματιού κατά τη λήψη της εικόνας.

Οι μετρήσεις λαμβάνονται ταχέως και υπό φυσιολογικές συνθήκες δεν απαιτείται διαστολή της κόρης. Η αναπαραγωγιμότητα είναι της τάξης των 7 μικρών (μm).

Το τελικό αποτέλεσμα παράγει έναν τοπογραφικό χάρτη από 384 \* 384 μετρήσεις ύψους της τοπογραφικής επιφάνειας του αμφιβληστροειδούς και / ή του οπτικού δίσκου.

Έτσι το HRT II αποκτά μια σειρά πάνω από 64 οπτικές τομές σε βάθος με μεσοδιάστημα 1/16 mm. Ο αριθμός των αποκτώμενων εικόνων ποικίλλει (από 1 σε 4 mm), εξαρτώμενη από το πάχος του εξεταζόμενου ιστού.

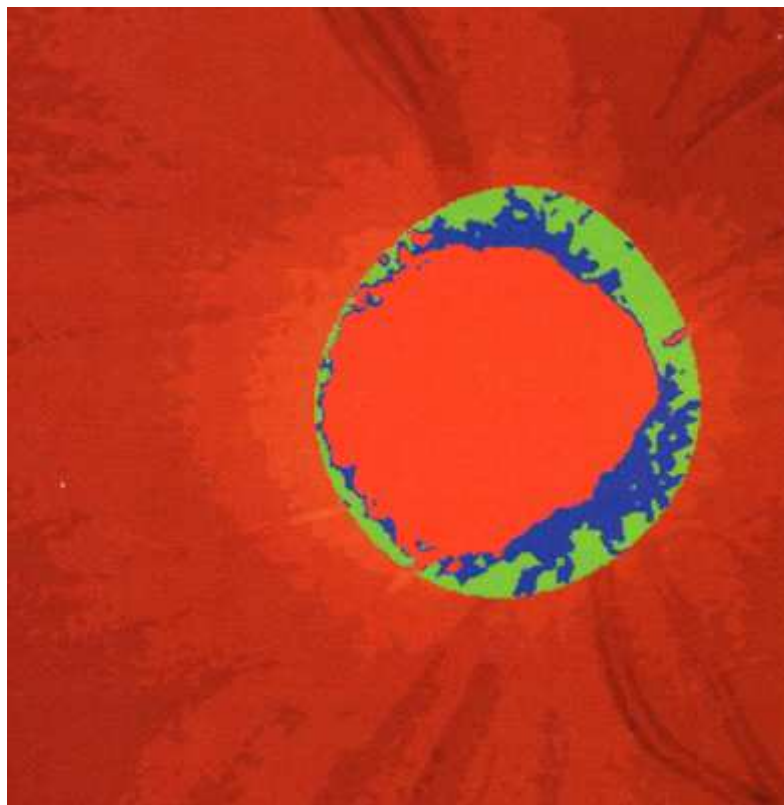
Το μέγεθος του πεδίου οράσεως είναι 15 μοίρες \* 15 μοίρες, με πυκνότητα 384 \* 384 στοιχεία εικόνας (pixels).

### *ΤΟΠΟΓΡΑΦΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ (THE TOPOGRAPHY IMAGE)*

Η τοπογραφική εικόνα αναμεταδίδει πληροφορίες σχετικά με το ύψος από την επιφάνεια του περιγράμματος του οπτικού δίσκου και του αμφιβληστροειδή. Αυτή η εικόνα είναι επίσης κωδικοποιημένη ψευδό-χρωματικά, αλλά βασίζεται στο καλούπι μετρήσεων ύψους που κατασκευάζεται από τον καθορισμό του βάθους της μέγιστης αντανάκλασης στο άξονα -z σε κάθε pixel. Pixels που εμφανίζονται



φωτεινότερα στην τοπογραφική εικόνα βρίσκονται βαθύτερα και τα σκοτεινά pixels είναι ανασηκωμένα. Έτσι, ο νευροαμφιβληστροειδικός δακτύλιος εμφανίζεται σκοτεινότερος από τον περιβάλλοντα αμφιβληστροειδή και η βάση της κοίλανσης συνήθως εμφανίζεται η πιο φωτεινή.



Εικόνα 16: Τοπογραφική εικόνα

Η εικόνα τοπογραφίας δείχνει, με έγχρωμους κωδικούς, τις διαφορετικές περιοχές της κεφαλής του οπτικού νεύρου (πράσινη, μπλε, κόκκινη). Η κόκκινη περιοχή αντιστοιχεί στην κάψα της κεφαλής του οπτικού νεύρου. Η υπόλοιπη περιοχή χωρίζεται σε ασταθή (μπλε) και σε σταθερά (πράσινα) μέρη του νευρο-αμφιβληστροειδικού δακτυλίου. Στην πράσινη περιοχή του νευρο-αμφιβληστροειδικού δακτυλίου, το ύψος ποικίλλει ελάχιστα μόνον και είναι περίπου στο ίδιο ύψος με την επιφάνεια του αμφιβληστροειδή.

Η ακρίβεια της μέτρησης ύψους σε κάθε σημείο είναι περίπου 20 μικρόμετρα (0,021 mm) για υγιείς και γλαυκωματικούς οφθαλμούς, με οπτική οξύτητα των 6/12 ή καλύτερη και κυλινδρικό διαθλαστικό σφάλμα λιγότερο της μιας διοπτρίας. Η αναπαραγωγιμότητα είναι χειρότερη σε οφθαλμούς με μεγαλύτερους βαθμούς κυλινδρικού διαθλαστικού σφάλματος (167: Sihota R et al 2002). Κανονικά, δεν χρειάζεται να διασταλεί η κόρη του οφθαλμού κατά την εξέταση.

Για να αντλήσουμε τριών διαστάσεων δομές της κεφαλής του οπτικού νεύρου, τα όρια της κεφαλής του οπτικού νεύρου σχεδιάζονται χειροκίνητα από το χειριστή τοποθετώντας την contour line στο εσωτερό όριο του δακτυλίου του Elschning και το λειτουργικό του συστήματος υπολογίζει τις στερεομετρικές παραμέτρους μέσα από αυτήν τη γραμμή. Οι τιμές των στερεομετρικών παραμέτρων υπολογίζονται για όλη την κεφαλή του οπτικού νεύρου και για 6 προκαθορισμένους τομείς. Η Heidelberg Retina Tomography (HRT) παρέχει ένα χάρτη του οπτικού νεύρου, απεικονίζοντας την κοίλανση και το δίσκο καθώς και την περιοχή της κοιλάνσεως (Εικόνα αντανάκλασης 17).

### *EIKONA ANTANAKLASHS (THE REFLECTANCE IMAGE)*

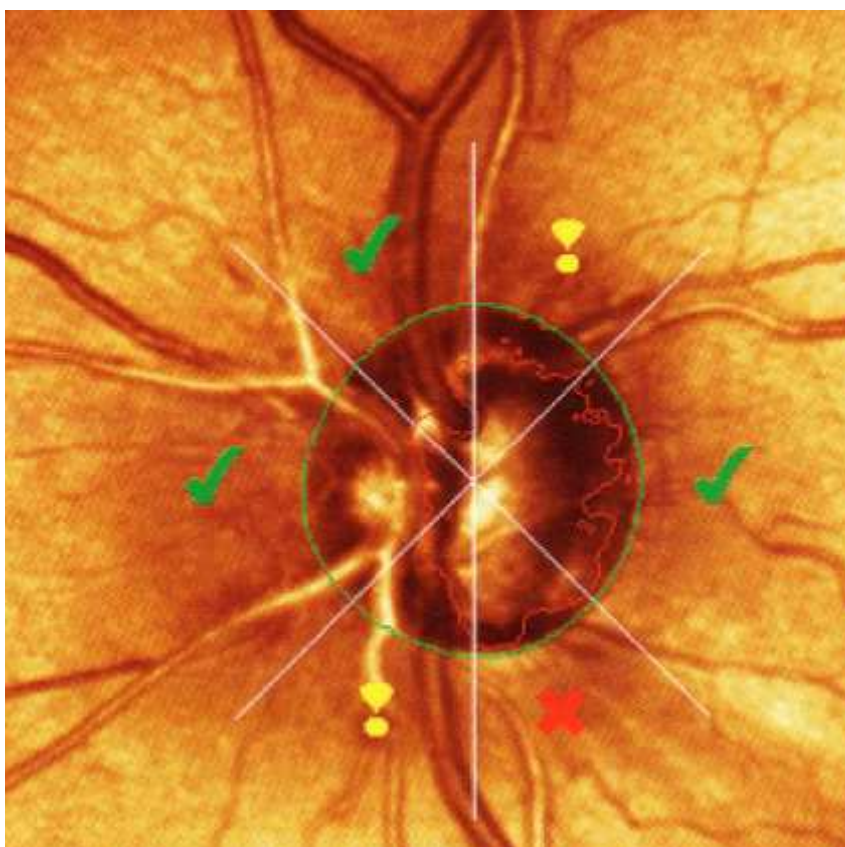
Η εικόνα αντανάκλασης είναι μια ψευδο-χρωματική εικόνα που εμφανίζεται παρόμοια με φωτογραφία του οπτικού δίσκου. Αν έχει παρθεί κανονικά, η εικόνα πρέπει να είναι καθαρή και ομοιόμορφα φωτισμένη με ακριβή σύνορα και ορατά τα όρια του οπτικού δίσκου και των αμφιβληστροειδικών αγγείων. Η εικόνα είναι το άθροισμα των δύο διαστάσεων εικόνων αντανάκλασης και παρουσιάζεται σαν ένας χάρτης διαστάσεων 384 \* 384 pixels εικονογραφώντας το βαθμό της αντανάκλασης από περιοχές του οπτικού δίσκου και του παραθηλαίου αμφιβληστροειδή. Σκοτεινότερες περιοχές είναι περιοχές με ελαττωμένη συνολική αντανάκλαση και φωτεινότερες περιοχές, όπως η βάση της κοίλανσης, είναι περιοχές μεγαλύτερης αντανάκλασης. Αυτό δεν εξισώνεται με μετρήσεις ύψους και λίγο σχετίζεται με τη συνολική τοπική αντανάκλαση της εικόνας. Η εικόνα αντανάκλασης έχει αξία στο να τοποθετήσεις και να ζωγραφίσεις την contour line γύρω στα όρια του δίσκου.

Στην εικόνα αντανάκλασης, η κεφαλή του οπτικού νεύρου υποδιαιρείται σε έξι τομείς: Κροταφικό - temporal, Ανώτερο Κροταφικό – Temporal superior, Ρινικό Ανώτερο – nasal superior, Ρινικό - nasal, Κατώτερο Ρινικό – nasal inferior, Κατώτερο Κροταφικό – temporal inferior.

Κάθε τομέας ταξινομείται μεμονωμένα με βάση την «Ανάλυση Καταστολής Moorfields»- Regression Analysis (παλινδρομη ανάλυση κατά Moorfields - γραμμική παλινδρόμηση μεταξύ της περιοχής του οπτικού δίσκου και λογάριθμο της περιοχής του νευροαμφιβληστροειδικού δακτυλίου).

Η αναλογία της περιοχής του νευρο-αμφιβληστροειδικού δακτυλίου (πράσινο, μπλε) με την περιοχή του οπτικού δίσκου (πράσινο, μπλε και κόκκινο) στον τομέα συγκρίνεται με μία βάση δεδομένων φυσιολογική. Ο τομέας κατόπιν ταξινομείται ως εντός φυσιολογικών ορίων – within normal limits (πράσινο μαρκάρισμα), οριακός – borderline (κίτρινο

θαυμαστικό) ή εκτός φυσιολογικών ορίων – outside normal limits (κόκκινος σταυρός).



Εικόνα 17: Εικόνα αντανάκλασης

Για τις στερεομετρικές παραμέτρους, η αναπαραγωγιμότητα εξαρτάται από την παράμετρο που εξετάζεται και τυπικά είναι καλύτερη για την rim area. Οι HRT στερεομετρικοί παράγοντες έχουν συγκριθεί με τον αριθμό των νευρικών ινών που μετρήθηκαν ιστολογικά σε οφθαλμούς πρωτευόντων θηλαστικών. Υπήρχε μια στατιστικά σημαντική συσχέτιση για τις περισσότερες παραμέτρους, ειδικά όμως για αυτές που περιέγραφαν το rim και το cup. (201: Yücel YH et al 1998).

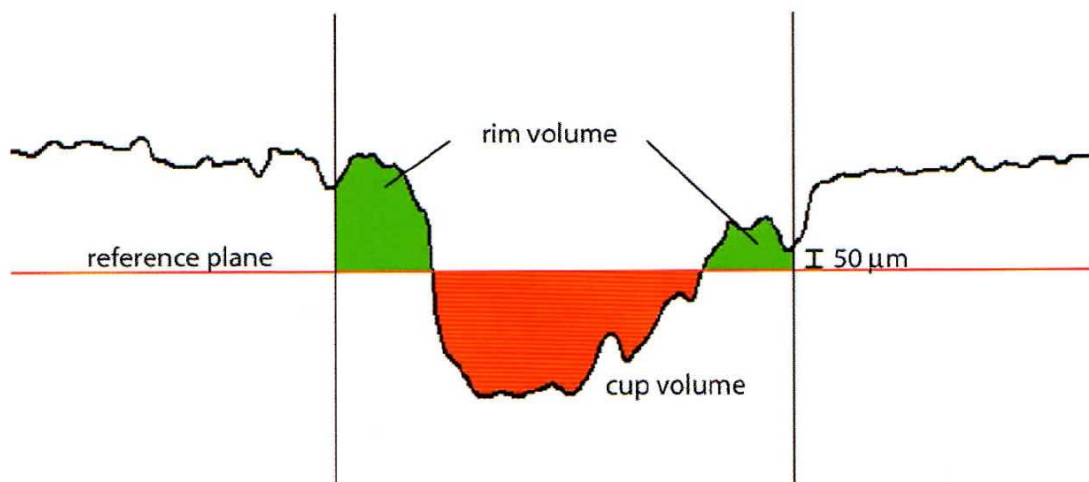
Οι HRT μετρήσεις είναι αναπαραγωγίμες και συσχετίζονται με τα ιστολογικά ευρήματα.

Το λειτουργικό πρόγραμμα του Heidelberg Τομογράφου Αμφιβληστροειδούς II παρέχει λειτουργίες για την ποσοτικοποιημένη περιγραφή και εκτίμηση της τρισδιάστατης τοπογραφίας της κεφαλής του οπτικού νεύρου και την ποσοτικοποιημένη περιγραφή των τοπογραφικών εικόνων.

Επιπρόσθετα, αυτόματη διακριτική (discriminant) ανάλυση, χρησιμοποιώντας συνδυασμούς των παραμέτρων του οπτικού δίσκου, κατηγοριοποιεί κάθε οφθαλμό ως πιθανόν γλαυκωματικό ή φυσιολογικό. Όπως προείπαμε, για τον καθορισμό των στερεομετρικών παραμέτρων είναι απαραίτητη η ένθεση από παρατηρητή της contour line που καθορίζει τα όρια του δίσκου. Η ίδια contour line τοποθετείται αυτόματα στην ίδια θέση στις εικόνες που λαμβάνονται διαδοχικά κατά τη διενέργεια των επανελέγχων στον ίδιο οφθαλμό, έτσι ώστε να γίνεται ο υπολογισμός των στερεομετρικών παραμέτρων με βάση την ίδια contour line κάθε φορά. Η σύγκριση ορισμένων συγκεντρωτικών παραμέτρων με ειδικά για την ηλικία φυσιολογικά δεδομένα παρέχει την πληροφορία καθορισμού μιας συγκεκριμένης παραμέτρου εντός ή εκτός των φυσιολογικών ορίων.

Το περίγραμμα οριοθετεί το εξωτερικό όριο του οπτικού δίσκου.

Αυτός ο κύκλος αναφοράς καθίσταται το όριο του δίσκου και τίθεται καλύτερα επιλέγοντας το ορατό έσω τμήμα του πιθανού χείλους του σκληρού. Η ζώνη αυτή θα πρέπει να είναι η πλέον σταθερή για τον καθορισμό του ορίου του δίσκου, καθώς δεν είναι πιθανό να μεταβληθεί. Μετά που η contour line-περίγραμμα σχεδιάστηκε γύρω από τα όρια του οπτικού δίσκου, το λειτουργικό πρόγραμμα του HRT II αυτόματα τοποθετεί ένα επίπεδο αναφοράς (reference plane) παράλληλο στην παραθηλαία αμφιβληστροειδική επιφάνεια, τοποθετημένο 50  $\mu\text{m}$  κάτω από την αμφιβληστροειδική επιφάνεια όπου μετράται κατά μήκος της contour line στο θηλωχρικό δεμάτιο (μεταξύ 350° και 356°), που είναι πιθανότερο να παραμείνει σταθερή για μεγαλύτερη περίοδο.



Εικόνα 18: Καθορισμός επιπέδου αναφοράς (reference plane)

Οι περιοχές που καθορίζονται άνωθεν, κάτωθεν και ενδιάμεσα του ύψους του περιγράμματος και της κοιλάνσεως κωδικοποιούνται χρωματικά.

Στην τελική παρουσίαση, το κόκκινο αναπαριστά την κοίλανση και το πράσινο και το μπλε καθορίζουν τον ιστό του νευροαμφιβληστροειδικού δακτυλίου, με το μπλε να αναπαριστά τις περισσότερες κεκλιμένες περιοχές. (Εικόνα 16)

Η οπτική ακτινοβολία που χρησιμοποιεί το HRT δεν μπορεί να διεισδύσει στον ιστό, με αποτέλεσμα να περιορίζεται στην απεικόνιση της επιφάνειας του οπτικού δίσκου και του παραθηλαίου αμφιβληστροειδή. Επίσης, πρέπει να σημειωθεί ότι το HRT δεν μετρά απευθείας το πάχος των οπτικών νευρικών ιών. Η εικόνα ευθυγραμμίζεται για κάθε παρέκκλιση και το ύψος της παραθηλαίας επιφάνειας του αμφιβληστροειδούς υπολογίζεται σε σχέση με το επίπεδο αναφοράς (reference plane). Θεωρώντας ότι το επίπεδο αυτό διαχωρίζει τη στιβάδα των οπτικών ιών από τις υποκείμενες στιβάδες του αμφιβληστροειδή, απεικονίζεται ο χάρτης του πάχους των οπτικών ιών. Δύο παράμετροι του HRT συνοψίζουν τα δεδομένα αυτά: RNFL thickness and RNFL cross-sectional area.

Η απεικόνιση της τοπογραφίας του δίσκου και ο προσδιορισμός των επακόλουθων στερεομετρικών παραμέτρων εξαρτώνται από την τοποθέτηση της contour line από τον εξεταστή.

Οι κυριότερες στερεομετρικές τοπογραφικές παράμετροι είναι: disc area, cup area, rim area, cup/disc area ratio, rim/disc area ratio, cup volume, rim volume, mean cup depth, maximum cup depth, height variation contour, cup shape measure, mean RNFL thickness, RNFL cross-sectional area, horizontal cup/disc ratio, vertical cup/disc ratio.

Απεικονίζονται συνολικά **22 στερεομετρικές παράμετροι**:

<b>Περιοχή δίσκου [mm<sup>2</sup>] Disc area</b>	Περιοχή του οπτικού δίσκου. (Η συνολική περιοχή που εσωκλείεται από το περίγραμμα)
<b>Περιοχή κάψας [mm<sup>2</sup>] Cup area</b>	Η κυπελλοειδής περιοχή του οπτικού δίσκου. (Περιοχή που εσωκλείεται από το περίγραμμα και βρίσκεται κάτω από το επίπεδο αναφοράς)
<b>Περιοχή δακτυλίου [mm<sup>2</sup>] Rim area</b>	Περιοχή του νευρο-αμφιβληστροειδικού δακτυλίου. (Περιοχή που εσωκλείεται από το περίγραμμα και βρίσκεται πάνω από το επίπεδο αναφοράς)
<b>Αναλογία περιοχής κάψας/δίσκου</b>	Αναλογία μεταξύ περιοχής κάψας του δίσκου και περιοχής οπτικού δίσκου.

<b>Cup/disc area ratio</b>	(cup area) / (disc area)
<b>Αναλογία περιοχής δακτυλίου/δίσκου</b>	Αναλογία μεταξύ περιοχής νευρο-αμφιβληστροειδικού δακτυλίου και περιοχής οπτικού δίσκου.
<b>Rim/disc area ratio</b>	(rim area) / (disc area)
<b>Όγκος κάψας [mm<sup>3</sup>] Cup volume</b>	Όγκος κάψας του οπτικού δίσκου. (Ο όγκος εσωκλείεται από το περίγραμμα και βρίσκεται κάτω από το επίπεδο αναφοράς)
<b>Όγκος δακτυλίου [mm<sup>3</sup>] Rim volume</b>	Όγκος του νευρο-αμφιβληστροειδικού δακτυλίου. (Ο όγκος εσωκλείεται από το περίγραμμα και βρίσκεται επάνω από το επίπεδο αναφοράς).
<b>Μέσο βάθος κάψας [mm] Mean cup depth</b>	Μέσο βάθος κυπέλλου του οπτικού δίσκου.
<b>Μέγιστο βάθος κάψας [mm] Maximum cup depth</b>	Μέγιστο βάθος του κυπέλλου του οπτικού δίσκου.
<b>Απόκλιση ύψους του περιγράμματος [mm] Height variation contour</b>	Απόκλιση ύψους της αμφιβληστροειδικής επιφάνειας κατά μήκος του περιγράμματος: η διαφορά ύψους μεταξύ του υψηλότερου και χαμηλότερου σημείου του περιγράμματος
<b>Μέτρηση σχήματος κάψας Cup shape measure</b>	Μέτρηση του συνολικού τρισδιάστατου σχήματος του κυπέλλου του οπτικού δίσκου.
<b>Μέσο Πάχος RNFL [mm] Mean RNFL thickness</b>	Μέσο πάχος των αμφιβληστροειδικών νευρικών ινών κατά μήκος του περιγράμματος (μέτρηση σχετική με το επίπεδο αναφοράς)
<b>RNFL περιοχή διατομής [mm<sup>2</sup>] RNFL cross-sectional area</b>	Η συνολική περιοχή διατομής των αμφιβληστροειδικών νευρικών ινών κατά μήκος του περιγράμματος (μέτρηση σχετική με το επίπεδο αναφοράς)
<b>Γραμμική αναλογία κάψας/ δίσκου Linear cup/disc ration</b>	Μέσος λόγος διαμέτρου κάψας / δίσκου. (Τετραγωνική ρίζα του λόγου της περιοχής κάψας / δίσκου)
<b>Μέγιστο ύψος περιγράμματος [mm] Maximum contour elevation</b>	Θέση του υψηλότερου σημείου της αμφιβληστροειδικής επιφάνειας κατά μήκος του περιγράμματος, μέτρηση σχετική με το μέσο ύψος της περιθηλικής αμφιβληστροειδικής επιφάνειας

<b>Μέγιστη καταστολή περιγράμματος [mm]</b> <b>Maximum contour depression</b>	Θέση του βαθύτερου σημείου της αμφιβληστροειδικής επιφάνειας κατά μήκος του περιγράμματος, μέτρηση σχετική με το μέσο ύψος της περιθηλικής αμφιβληστροειδικής επιφάνειας
<b>CLM κροταφικό – ανώτερο [mm]</b> <b>CLM temporal-superior</b>	Διαμόρφωση περιγράμματος (CLM) κροταφικά προς άνω: διαφορά μεταξύ μέσου ύψους αμφιβληστροειδικής επιφάνειας κατά μήκος του περιγράμματος στο κροταφικό τεταρτημόριο και το κροταφικό-άνω όγδοο.
<b>CLM κροταφικό – κάτω [mm]</b> <b>CLM temporal-inferior</b>	Διαμόρφωση περιγράμματος (CLM) κροταφικά προς κάτω: διαφορά μεταξύ μέσου ύψους αμφιβληστροειδικής επιφάνειας κατά μήκος του περιγράμματος στο κροταφικό τεταρτημόριο και το κροταφικό-κάτω όγδοο.
<b>Μέση απόκλιση (SD) [mm]</b> <b>Average variability</b>	Μέση απόκλιση όλων των σημείων μέτρησης που βρίσκονται μέσα από το περίγραμμα.
<b>Ύψος αναφοράς [mm]</b> <b>Reference height</b>	Θέση του επιπέδου αναφοράς, σχετική με το μέσο ύψος της περιθηλικής αμφιβληστροειδικής επιφάνειας.
<b>FSM τιμή διαχωρίζουσας λειτουργίας</b> <b>FSM discriminant function value</b>	Αποτέλεσμα διαχωρίζουσας ανάλυσης με πολλές μεταβλητές: Τιμή της διαχωρίζουσας λειτουργίας σύμφωνα με τους Mikelberg et al., J Glaucoma 1995; 4:242-247 (128) and Iester et al., Ophthalmology 1997;104:545-548 (79). Η κεφαλή του οπτικού νεύρου είναι ταξινομημένη ως «φυσιολογική» εάν η τιμή λειτουργίας της είναι θετική, και «εκτός φυσιολογικών ορίων» σε άλλη περίπτωση.
<b>RB τιμή διαχωρίζουσας λειτουργίας</b> <b>RB discriminant function value</b>	Αποτέλεσμα διαχωρίζουσας ανάλυσης με πολλές μεταβλητές: Τιμή της διαχωρίζουσας λειτουργίας σύμφωνα με τους Burk et al.. Η κεφαλή του οπτικού νεύρου είναι ταξινομημένη ως «φυσιολογική» εάν η τιμή λειτουργίας της είναι θετική, και «εκτός φυσιολογικών ορίων» σε άλλη περίπτωση



Όπως και στις άλλες τεχνολογίες που περιγράφονται, για την ορθή εξαγωγή συμπερασμάτων πρέπει να ληφθούν υπόψη και οι διακυμάνσεις που παρουσιάζονται σε διαδοχικές εξετάσεις. Τέλος, παραμένει αναγκαία η υιοθέτηση των τοπογραφικών παραμέτρων-μετρήσεων που παρουσιάζουν τη μεγαλύτερη ευαισθησία στη διάγνωση και παρακολούθηση του γλαυκώματος (Πίνακας).

Πίνακας 3. Παράμετροι με την καλύτερη ROC (Receiver Operating Characteristic) καμπύλη, που σημαίνει με τον καλύτερο συνδυασμό ευαισθησίας – ειδικότητας στη διάγνωση του γλαυκώματος. (68) Greaney MJ et al, (2002), (124) Medeiros FA et al, (2004). (176) Tanito M et al, (2004).

<b>HRT</b>
Rim area
nasal of inferior (240-270°)
temporal of superior (60-90°)
inferior of temporal (330-360°)
superior of temporal (0-30°)
Superotemporal (30-60°)
Cup shape measure
Rim Volume
Vertical cup to disc ratio

Μελέτες της αναπαραγωγιμότητας των μετρήσεων που πραγματοποιούνται με το HRT αναφέρονται στη δυναμική ικανότητα της μεθόδου για την ανίχνευση μικρών αλλαγών στην τοπογραφία του οπτικού δίσκου κατά τη διάρκεια διαδοχικών εξετάσεων (130) Mikelberg FS et al, (1993).

Το λογισμικό επιτρέπει τη σημείο προς σημείο (pixel by pixel) σύγκριση της αρχικής εικόνας (baseline) με διαδοχικές εξετάσεις (follow up) και εκτίμηση της διακύμανσης ή σταθερότητας των κατά τόπους αλλαγών. Καθώς οι τοπογραφικές παράμετροι υπολογίζονται με βάση τη θέση του επιπέδου αναφοράς, εξαρτώνται άμεσα από αυτήν. Η προαναφερθείσα χρήση του ίδιου επιπέδου αναφοράς (με βάση την ίδια contour line) λύνει σε μεγάλο βαθμό το πρόβλημα. Έχει τεκμηριωθεί ότι αλλαγές του ύψους του επιπέδου αναφοράς είναι υπεύθυνες για ένα ποσοστό 70% της



διακύμανσης των μετρήσεων από εξέταση σε εξέταση (172) Tan JC et al, (2003).

Η HRT είναι χρήσιμη στην περιγραφή παραμέτρων του δίσκου και την καταγραφή μιας αρχικής τιμής αναφοράς, αλλά χωρίς να έχει διαγνωστική αξία. Η σημαντικότερη εφαρμογή της φαίνεται να είναι η τοπογραφική περιγραφή και παρακολούθηση της γλαυκωματικής κεφαλής του οπτικού νεύρου.

Η HRT είναι περισσότερο χρήσιμη σε ασθενείς με φυσιολογικού μεγέθους οπτικά νεύρα και για παρακολούθηση της προοδευτικής κοιλάνσεως. Οι ασθενείς είναι δυνατό να παρακολουθηθούν διαδοχικά για την ανάλυση της εξέλιξης, χρησιμοποιώντας μια μεγαλύτερη επιλέξιμη βάση δεδομένων εθνικής καταγωγής. Αυτό ενδεχομένως αποτελεί ένα από τα περισσότερο δυνατά σημεία του μηχανήματος αυτού. Το αποτέλεσμα είναι ένας χάρτης πιθανοτήτων, στον οποίο τονίζονται οι θέσεις σημαντικής μεταβολής, με το κόκκινο χρώμα να δηλώνει ύφεση και το πράσινο ανύψωση. Αυτό είναι ανεξάρτητο από το επίπεδο αναφοράς και δεν απαιτεί σχεδιασμό περιγράμματος. Η HRT έχει φανεί χρήσιμη σε ασθενείς με ασυνήθη μεγέθη οπτικών δίσκων, τα οποία είναι συνήθως περισσότερο δύσκολο να διαγνωστούν.

## *Η ΕΚΤΥΠΩΣΗ*

Η αρχική εκτύπωση αναφοράς (Εικόνα 19) είναι μια περίληψη των διαφορετικών εργαλείων και περιέχει ένα μεγάλο ποσό πληροφοριών.

Στην κορυφή της εκτύπωσης έχει τις πληροφορίες του ασθενούς.

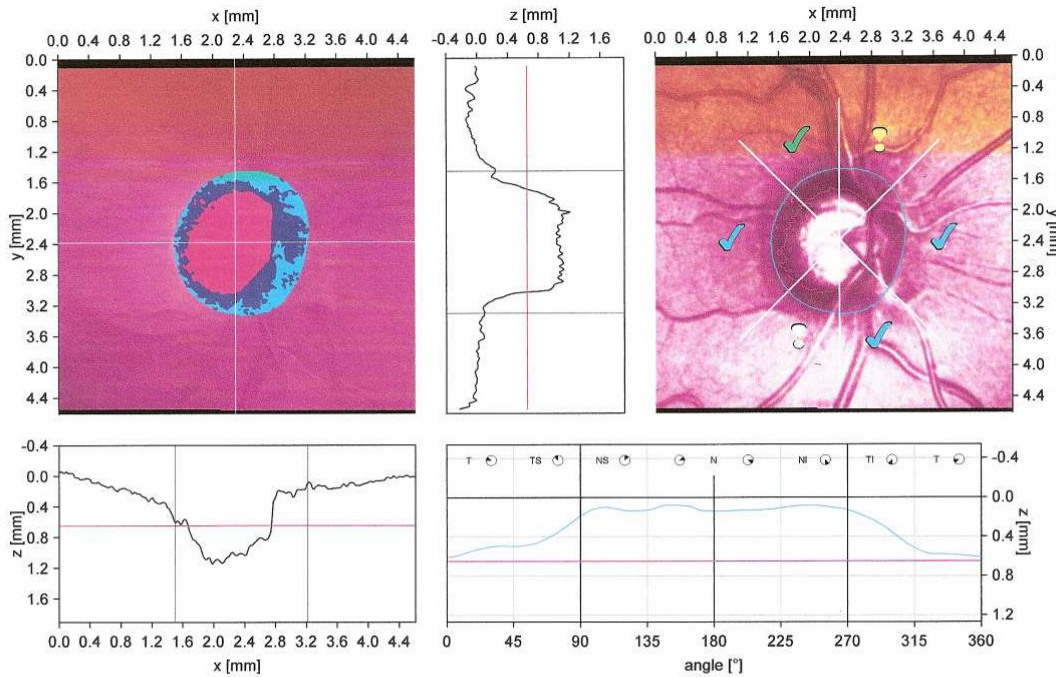
Το δεύτερο τμήμα περιλαμβάνει την τοπογραφική εικόνα στην αριστερή πλευρά (ψευδο-χρωματική με πληροφορίες κοιλάνσεως και νευροαμφιβληστροειδικού δακτυλίου), την κάθετη διαδραστική ανάλυση στο μέσο και στα δεξιά την εικόνα αντανάκλασης επικαλυπτόμενη με την Moorfields analysis. Η τρίτη σειρά έχει την οριζόντια διαδραστική ανάλυση στα αριστερά και το γράφημα της contour height line στη δεξιά πλευρά. Κάτω, υπάρχει η στερεομετρική ανάλυση στην αριστερή πλευρά και το γράφημα της Moorfields analysis στη δεξιά. Στον πυθμένα της Moorfields κατηγοριοποίησης είναι μια συνολική αναφορά του πώς η εικόνα κατηγοριοποιείται σαν Φυσιολογική (Normal), οριακή (Borderline) ή έξω από τα φυσιολογικά όρια (Outside Normal Limits). Η μαύρη γραμμή στο γράφημα της height contour αντιπροσωπεύει το μέσο ύψος της περιθηλαίας αμφιβληστροειδικής επιφάνειας. Αυτό είναι το σημείο μηδέν για τον άξονα z. Το επίπεδο αναφοράς (κόκκινη γραμμή) εκτίθεται στην εκτύπωση έτσι ώστε το μέγεθος της κοιλάνσεως γίνεται φανερό. Οι κάθετες και οριζόντιες μαύρες γραμμές σημειώνουν την άκρη του δίσκου όπως έχει καθοριστεί από την contour line.

Sex: male DOB: 17/Mar/1971 Pat-ID: 2210 93239

OD

Examination: Date: 12/May/2005

Scan: Focus: -3.00 dpt Depth: 3.75 mm Operator: AM IOP: ---



Stereometric Analysis ONH		Normal Range
Disk Area	2.634 mm <sup>2</sup>	1.69 - 2.82
Cup Area	1.183 mm <sup>2</sup>	0.26 - 1.27
Rim Area	1.450 mm <sup>2</sup>	1.20 - 1.78
Cup Volume	0.379 cmm	-0.01 - 0.49
Rim Volume	0.541 cmm	0.24 - 0.49
Cup/Disk Area Ratio	0.449	0.16 - 0.47
Linear Cup/Disk Ratio	0.670	0.36 - 0.80
Mean Cup Depth	0.414 mm	0.14 - 0.38
Maximum Cup Depth	0.902 mm	0.46 - 0.90
Cup Shape Measure	-0.089	-0.27 - -0.09
Height Variation Contour	0.528 mm	0.30 - 0.47
Mean RNFL Thickness	0.371 mm	0.18 - 0.31
RNFL Cross Sectional Area	2.136 mm <sup>2</sup>	0.95 - 1.61
Reference Height	0.649 mm	
Topography Std Dev.	26 μm	

**Moorfields Classification: Borderline (\*)**

(\*) Moorfields regression classification (Ophthalmology 1998;105:1557-1563). Classification based on statistics. Diagnosis is physician's responsibility.

**Comments:**

Date: 12/May/2005 Signature:

Software: IR1-V1.7/4160

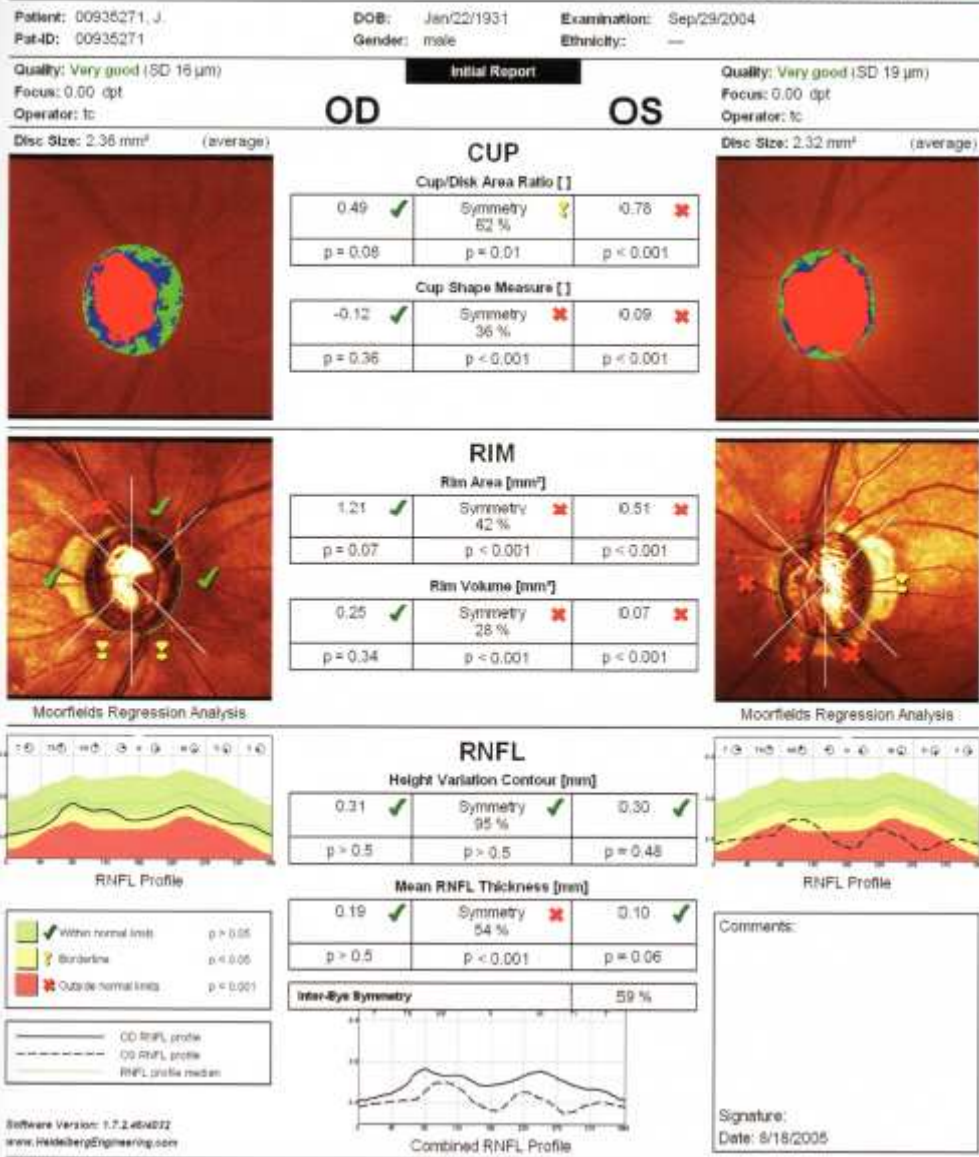
Εικόνα 19: Εκτύπωση HRT

22 παράμετροι είναι διαθέσιμοι στην εκτύπωση για ανάλυση. Οι πιο σημαντικοί είναι σε μαύρη εκτύπωση. Γειτονική σε κάθε παράμετρο είναι  $\pm 1$  σταθερά απόκλιση από τη μέση τιμή της φυσιολογικής βάσης δεδομένων. Συγκρίνοντας τη μετρημένη παράμετρο με τη φυσιολογική διακύμανση, ο οφθαλμίατρος θα έχει μια ιδέα του πού η καθεμιά πέφτει μέσα σ' αυτή τη διακύμανση, βασισμένη σε μια σωστά τοποθετημένη contour line. 7 επιπρόσθετοι παράμετροι είναι διαθέσιμοι στην οθόνη του υπολογιστή που δεν είναι διαθέσιμοι στην εκτύπωση. Ενώ η εκτύπωση προμηθεύει το κύριο όγκο (σώμα) των πληροφοριών, η οθόνη του υπολογιστή έχει επιπρόσθετες πληροφορίες και είναι ανεκτίμητες στην εκτίμηση της εικόνας του HRT II. Και οι δύο πρέπει να χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια της ανάλυσης της εικόνας. Έτσι συνολικά περίπου 100 συνεχείς στερεομετρικές μεταβλητές υπάρχουν για την εκτίμηση ανάλυσης της εικόνας του HRT II – συνολικές (global) και τμηματικές (sectorial) τιμές.

### *ΟU QUICKVIEW*

#### *ΓΡΗΓΟΡΗ ΜΑΤΙΑ ΚΑΙ ΤΩΝ ΔΥΟ ΟΦΘΑΛΜΩΝ*

Μια άλλη επιλογή είναι η εκτύπωση 'γρήγορη ματιά και των δύο οφθαλμών' (Εικόνα 20), η οποία επιτρέπει να εκτυπωθούν και οι δύο οφθαλμοί σε μία φόρμα συνοψίζοντας τις πιο σημαντικές πληροφορίες σε μια μόνο σελίδα. Διαφορές ανάμεσα στους οφθαλμούς εύκολα διαπιστώνονται με αυτή την εκτύπωση



Εικόνα 20: Εικόνα ‘γρήγορη ματιά και των δύο οφθαλμών’

Οι εικόνες τοπογραφίας και ανάκλασης βλέπονται με τη σταθερά απόκλιση, με το διάγραμμα μέσου ύψους περιγράμματος και τις πέντε πιο σημαντικές παραμέτρους μαζί με linear cup/disc ratio. Στον πυθμένα της σελίδας βρίσκονται οι contour lines και για τους δύο οφθαλμούς βάζοντας τη μία πάνω στην άλλη σε μία κλίμακα. Στον φυσιολογικό αμφιβληστροειδή, η στιβάδα των νευρικών ινών είναι παχύτερη άνω –κροταφικά και κάτω– κροταφικά έτσι ώστε η contour line να εμφανίζεται σαν μια σειρά από λόφους και κοιλάδες.

Καθώς η στιβάδα των νευρικών ινών χάνεται στο γλαύκωμα, η retinal contour επιπεδώνεται και ζωγραφίζεται πιο κοντά στο κόκκινο επίπεδο αναφοράς. Ο φυσιολογικός αμφιβληστροειδής έχει την κλασική εμφάνιση διπλής καμπούρας (double hump) εξαιτίας της παχύτερης στιβάδας νευρικών ινών στους ανώτερους και κατώτερους πόλους, μα πολλοί ξεχωριστοί θα επιδεικνύουν άλλες παραλλαγές. Το μέσο ύψος της contour line ζωγραφίζεται ωρολογιακά για το δεξιό οφθαλμό και αντιωρολογιακά για τον αριστερό οφθαλμό, ξεκινώντας από την κροταφική περιοχή και κινώντας άνω, ρινικά και κάτω και τελειώνοντας πίσω στην κροταφική τοποθεσία. Η contour μπορεί να ελαττώνεται τοπικά (εστιακή ζημιά) ή διάχυτα με μια περιοχή της contour line ή ολόκληρη τη γραμμή να πέφτει κοντά στο επίπεδο αναφοράς.

Σε αυτήν την εκτύπωση λοιπόν εμφανίζονται οι 5 σημαντικές παράμετροι: Rim Area, Rim Volume, Cup shape measure, Height Variation Contour, mean RNFL Thickness. Γίνεται αυτοματοποιημένη ταξινόμηση των 5 κύριων παραμέτρων ως

- «εντός φυσιολογικών ορίων» - «within normal limits» ( $p > 0.05$ )
- «οριακός» - «borderline» ( $p = 0.05$ )
- «εκτός φυσιολογικών ορίων» - «outside normal limits» ( $p < 0.001$ )

Όλες οι παράμετροι έχουν διορθωθεί για το μέγεθος του οπτικού δίσκου και την ηλικία και γίνεται ανάλυση ασυμμετρίας για όλες τις παραμέτρους, έλεγχος ασυμμετρίας μεταξύ δεξιού και αριστερού οφθαλμού και υπολογισμός της p value και τελική ταξινόμηση ως φυσιολογικό, οριακό, εκτός φυσιολογικών ορίων, όπως προείπαμε.

Το μέγεθος του οπτικού δίσκου χαρακτηρίζεται ως:

Μικρό – small  $< 1.6 \text{ mm}^2$

Μέσο όρο – Average =  $1.6 \text{ mm}^2 - 2.5 \text{ mm}^2$

Μεγάλο – Large  $> 2.5 \text{ mm}^2$

Μία άλλη διαθέσιμη εκτύπωση είναι η αναφορά παρακολούθησης (Follow-Up Report) . Αυτή η εκτύπωση είναι παρόμοια με την αρχική αναφορά, με διαθέσιμες πληροφορίες για αυτήν τη μέρα εξέτασης όπως επίσης και για την αρχική-βασική εξέταση και για το μήκος του χρόνου σε μήνες ανάμεσα στις εξετάσεις. Τα άλλα τμήματα είναι παρόμοια με την αρχική αναφορά, με λεπτές διαφορές. Στην εικόνα τοπογραφίας, περιοχές που χειρότερεψαν παρουσιάζονται σε κόκκινο χρώμα και περιοχές που βελτιώθηκαν φαίνονται σε πράσινο χρώμα. Στο γράφημα ύψους της contour line, η αρχική και βασική εξέταση τοποθετούνται η μία πάνω στην άλλη για σύγκριση: η βασική σε γκρι χρώμα και η τρέχουσα εξέταση σε πράσινο χρώμα.

## *ΓΡΑΜΜΙΚΕΣ ΔΙΑΧΩΡΙΣΤΙΚΕΣ ΣΥΝΑΡΤΗΣΕΙΣ (linear discriminant functions): FSM και RB*

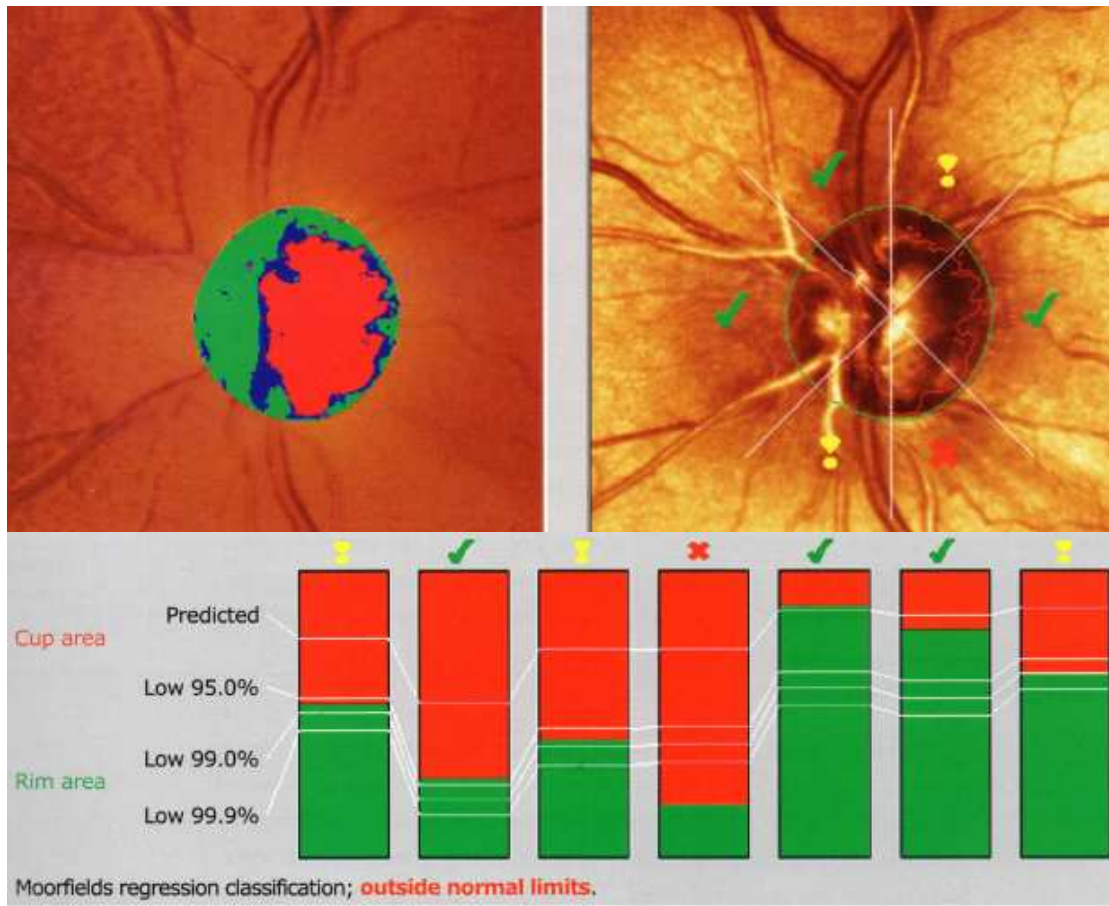
Ο Mikelberg (128) ανέπτυξε μια discriminant function analysis, η οποία παίρνει υπόψη αρκετές παραμέτρους (rim volume, cup shape measure, height variation of the contour line) και κατηγοριοποιεί ασθενείς να είναι είτε φυσιολογικοί είτε γλαυκωματικοί. Αυτή η μέτρηση βρέθηκε να έχει 87% ευαισθησία και 84% ειδικότητα. Φαίνεται στην οθόνη του υπολογιστή κάτω από τα προκαθορισμένα τμήματα (FSM discriminant function value). Εντούτοις, μεγάλα οπτικά νεύρα με μεγάλες φυσιολογικές κοιλάνσεις μπορεί λανθασμένα να κατηγοριοποιηθούν σαν γλαυκωματικά. Ο Bathija R (13), επίσης, ανέπτυξε μια discriminant function analysis, η οποία παίρνει υπόψη αρκετές παραμέτρους (rim volume, cup shape measure, height variation of the contour line, RNFL thickness) και βρίσκεται στην οθόνη του υπολογιστή κάτω από τα καθορισμένα τμήματα (RB discriminant function value). Θετικές τιμές κατηγοριοποιούνται σαν φυσιολογικές (within normal limits) σε αντίθεση με αρνητικές τιμές που κατηγοριοποιούνται ως έξω από τα φυσιολογικά όρια (outside normal limits). Για μεγάλες οπτικές θηλές η RB εμφανίζει μεγαλύτερη ειδικότητα από την FSM (λιγότερα ψευδώς θετικά).

### ***Moorfields Regression Analysis (MRA):***

Η Moorfields Regression Analysis είναι μια αλγόριθμος αυτοματοποιημένης ταξινόμησης της οπτικής θηλής που πραγματοποιείται με τη σύγκριση στερεομετρικών παραμέτρων με μια κανονιστική βάση δεδομένων (normative database).

Τα αποτελέσματα της Ανάλυσης Καταστολής κατά Moorfields – Regression Analysis (Wollstein G, Garway-Heath DF, Hitchings RA: Ταυτοποίηση αρχόμενων γλαυκωματικών περιστατικών με οφθαλμοσκόπηση σάρωσης με Laser (Ophthalmology 1998; 105:1557-1563 (197)) δομούνται ξανά σε στήλες καθολικών (MRA global) τιμών και τιμών τομέα (MRA sectoral). Οι λεπτομέρειες της ταξινόμησης και τα αποτελέσματα για κάθε τομέα απεικονίζονται κάτω από τον πίνακα. Κάτω από τα γραφικά, το αποτέλεσμα της συνολικής ταξινόμησης της εξετασθείσας κεφαλής του οπτικού νεύρου εμφανίζεται σε μορφή κειμένου.





Εικόνα 21: Moorfields Regression Analysis - MRA

Για κάθε τομέα και καθολικά, ο πίνακας δείχνει τη μετρηθείσα περιοχή δακτυλίου (rim area) (πραγματική - actual [mm<sup>2</sup>]) και την κατά ηλικία προβλεπόμενη περιοχή δακτυλίου από το πραγματικό μέγεθος του δίσκου (προβλεπόμενη - predicted [mm<sup>2</sup>]) στη βάση μίας ανάλυσης καταστολής της φυσιολογικής βάσης δεδομένων. Δηλαδή, μετά το σχεδιασμό του περιγράμματος της οπτικής θηλής (contour line) γίνεται υπολογισμός της rim area (RA) και η Moorfields Regression Analysis (MRA) διορθώνει την παράμετρο rim area (RA) με την παράμετρο disc area (DA) και την ηλικία. Συγκρίνει την παράμετρο rim area (RA) με τη βάση δεδομένων φυσιολογικών ατόμων.

Ο πίνακας επιπλέον επιδεικνύει τα κατώτερα (Low) 95%, 99% και 99.9% όρια ενδιαμέσου σίγουρου διαστήματος (χαμηλό 95.0% CI lim. [mm<sup>2</sup>], χαμηλό 99.0% CI lim. [mm<sup>2</sup>], χαμηλό 99.9% CI lim. [mm<sup>2</sup>]) που αποκτήθηκαν από την ανάλυση καταστολής της φυσιολογικής βάσης δεδομένων. Οι συνακόλουθες σειρές του πίνακα δείχνουν τα ίδια δεδομένα εκφρασμένα σε ποσοστά επί τοις εκατό της περιοχής του δίσκου (πραγματικό - actual [%], προβλεπόμενο - predicted [%], χαμηλό

95.0% CI lim. [%], χαμηλό 99.0% CI lim. [%], χαμηλό 99.9% CI lim. [%]).

Κάτω από τον πίνακα εμφανίζεται μία γραφική αναπαράσταση αυτών των δεδομένων. Κάθε στήλη αντιπροσωπεύει τη συνολική περιοχή του οπτικού δίσκου στον αντίστοιχο τομέα. Διαιρείται στο ποσοστιαίο μερίδιο της περιοχής δακτυλίου (πράσινο) και της περιοχής της κάψας (κόκκινο).

*Προβλεπόμενα:* 50% όλων των κεφαλών οπτικών νεύρων στη φυσιολογική βάση δεδομένων έχουν ένα ποσοστιαίο μερίδιο της περιοχής δακτυλίου που είναι μεγαλύτερο από αυτό το όριο.

*Χαμηλό 95.0%/ Χαμηλό 99.0%/ Χαμηλό 99.9%:* 95.0%/ 99.0%/ 99.9% από όλες τις κεφαλές οπτικού νεύρου στη φυσιολογική βάση δεδομένων έχουν ένα ποσοστιαίο μερίδιο της περιοχής δακτυλίου που είναι μεγαλύτερο από αυτό το όριο.

Τα κατώτερα όρια σίγουρου διαστήματος, τα οποία εξαρτώνται από το απόλυτο μέγεθος του δίσκου και από την ηλικία του ασθενή διαβάζονται ως ακολούθως:

- Αν το ποσοστιαίο μερίδιο της μετρηθείσας περιοχής δακτυλίου σε έναν τομέα είναι μεγαλύτερος από ή ίσος με το κατώτερο 95,0% όριο σίγουρου διαστήματος, ο αντίστοιχος τομέας (MRA sectoral) ταξινομείται ως «εντός φυσιολογικών ορίων» - «within normal limits» (✓)
- Αν το ποσοστιαίο μερίδιο της μετρηθείσας περιοχής δακτυλίου σε έναν τομέα είναι μεταξύ του κατώτερου 95,0% και του κατώτερου 99,9% ορίου σίγουρου διαστήματος, ο αντίστοιχος τομέας ταξινομείται ως «οριακός» - «borderline» (!)
- Αν το ποσοστιαίο μερίδιο της μετρηθείσας περιοχής δακτυλίου σε έναν τομέα είναι κάτω από το κατώτερο 99,9% όριο σίγουρου διαστήματος, ο αντίστοιχος τομέας ταξινομείται ως «εκτός φυσιολογικών ορίων» - «outside normal limits» (x)

Οι ίδιοι κανόνες εφαρμόζονται και στην καθολική ταξινόμηση (MRA global).

Η εξετασθείσα κεφαλή του οπτικού νεύρου (MRA classification) κατόπιν ταξινομείται ως ακολούθως:

- Αν το αποτέλεσμα ταξινόμησης για όλους τους τομείς και για το καθολικό είναι «εντός φυσιολογικών ορίων», η συνολική ταξινόμηση της εξετασθείσας περιοχής του οπτικού νεύρου είναι «εντός φυσιολογικών ορίων» - «within normal limits»
- Αν το αποτέλεσμα ταξινόμησης για έναν ή περισσότερους τομείς ή το καθολικό είναι «οριακό» και για όλους τους άλλους τομείς ή το καθολικό «εντός φυσιολογικών ορίων», η συνολική ταξινόμηση της εξετασθείσας περιοχής της κεφαλής του οπτικού νεύρου είναι «οριακή» - «borderline».



- Αν το αποτέλεσμα ταξινόμησης ενός ή περισσότερων τομέων ή του καθολικού είναι «εκτός φυσιολογικών ορίων», τότε ανεξάρτητα από τα αποτελέσματα της ταξινόμησης για τους άλλους τομείς, η συνολική ταξινόμηση της κεφαλής του οπτικού νεύρου είναι «εκτός φυσιολογικών ορίων» - «outside normal limits».

### *ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ MRA*

Για την Moorfields Regression Analysis, η παράμετρος disc area πρέπει να είναι μεταξύ: 1,0 – 3,6 mm<sup>2</sup> για τους καυκάσιους, 1,4 – 3,4 mm<sup>2</sup> για τους Αφρικανούς και 0,9 – 4,1 mm<sup>2</sup> για τους Ινδούς (βάση δεδομένων φυσιολογικών ατόμων). Ακόμα, οπτικοί δίσκοι με σημαντική κλίση (tilting) ή ανώμαλη ανατομία είναι πιθανότερο να μην ταξινομηθούν σωστά.

## **HRT και παρακολούθηση γλαυκώματος**

### *Ανάλυση εξέλιξης – Progression Analysis*

### *Topographic Change Analysis Map - TCA*

Η ανάλυση της γλαυκωματικής εξέλιξης πραγματοποιείται με το λειτουργικό πρόγραμμα του Heidelberg Τομογραφία Αμφιβληστροειδή II με ποσοτικοποιημένη περιγραφή των κροταφικών αλλαγών της τοπογραφίας της κεφαλής του οπτικού νεύρου. Είναι μια στατιστική τεχνική η οποία συγκρίνει τη διακύμανση της αρχικής εξέτασης με αυτήν που παρατηρείται ανάμεσα στην αρχική και τις επόμενες επανεξετάσεις. Το πρόγραμμα αυτόματα χρησιμοποιεί τη χρονολογικά παλαιότερη εξέταση ενός οφθαλμού ως βασική εξέταση. Όλες οι επόμενες εξετάσεις του ίδιου οφθαλμού θεωρούνται ως παρακολουθητικές εξετάσεις. Η ανάλυση προόδου πραγματοποιείται αυτόματα μόλις υπολογιστεί μία παρακολουθητική τοπογραφία.

Ως μέρος της ανάλυσης προόδου, η βασική και οι παρακολουθητικές τοπογραφίες κανονικοποιούνται μεταξύ τους, συμπεριλαμβάνοντας τη διόρθωση εκτόπισης, περιστροφή, κλίση, μεγέθυνση και προοπτική αλλαγών. Η διαδικασία της κανονικοποίησης διασφαλίζει ότι αλλαγές μεταξύ των εικόνων που οφείλονται σε διαφορετικές συνθήκες εικονοποίησης εκμηδενίζονται και ότι η βασική αλλά και οι παρακολουθητικές εξετάσεις μπορούν να συγκριθούν για να ανιχνευθεί η γλαυκωματική εξέλιξη. Η διαδικασία κανονικοποίησης δίνει, επίσης, τη

δυνατότητα μεταφοράς του βασικού περιγράμματος προς τις παρακολουθητικές εξετάσεις.

Η ανίχνευση γλαυκωματικής εξέλιξης πραγματοποιείται στη βάση του επονομαζόμενου “χάρτη ανάλυσης πιθανότητας αλλαγής” (Chauhan BC et al, 2000 (42)). Εν συντομία, σε κάθε εξέταση με τον Heidelberg Τομογρ. Αμφιβλ. ΙΙ, αποκτώνται σειρές τρισδιάστατων εικόνων από τις οποίες το πρόγραμμα υπολογίζει τις αντίστοιχες εικόνες τοπογραφίας (και κατόπιν την εικόνα μέσης τοπογραφίας). Οι έξι εικόνες τοπογραφίας κανονικοποιούνται, όπως περιγράφεται παραπάνω. Στη συνέχεια, αθροίσματα των εφαπτόμενων pixels 4\*4 συνδυάζονται στα επονομαζόμενα super pixels. Αυτό οδηγεί σε μία ελάχιστη μείωση της διαστηματικής πιστότητας, αλλά το πλεονέκτημα είναι ότι για κάθε super pixel υπάρχουν 48 βασικές και 48 παρακολουθητικές μετρήσεις ύψους. Αυτή η ποσότητα δεδομένων επιτρέπει μία λεπτομερή στατιστική ανάλυση. Οι 96 μετρήσεις ύψους σε κάθε super pixel χρησιμοποιούνται για να πραγματοποιηθεί ένα τεστ F (ανάλυση διακύμανσης F-test): το πρόγραμμα συγκρίνει την “εντός απόκλισης” της βασικής και των παρακολουθητικών εξετάσεων με τη “δεξαμενή απόκλισης” όλων των βασικών και παρακολουθητικών εξετάσεων. Αν η δεξαμενή απόκλισης όλων των βασικών και παρακολουθητικών εξετάσεων αυξάνεται σημαντικά, τότε υπήρξε αλλαγή ύψους στην αντίστοιχη θέση. Το αποτέλεσμα είναι ο επονομαζόμενος χάρτης πιθανότητας. Δείχνει την πιθανότητα σφάλματος του F τεστ. Τα super pixels με πιθανότητα σφάλματος κάτω του 5% για την απόρριψη της υπόθεσης ίσων αποκλίσεων δηλώνουν μία σημαντική αλλαγή στην αντίστοιχη θέση.

Για να εξασφαλίσουμε την υψηλότερη ακρίβεια στην ανίχνευση αλλαγής, τουλάχιστον δύο –και κατά προτίμηση τρεις– παρακολουθητικές εξετάσεις πρέπει να είναι διαθέσιμες για μία ανάλυση εξέλιξης.

Η ανάλυση εξέλιξης πραγματοποιείται μόνο αν τουλάχιστον δύο τοπογραφίες έχουν υπολογιστεί από τις τρεις σειρές εικόνων και είναι διαθέσιμες.

Η ανάλυση εξέλιξης-progression analysis δείχνει τη βασική εξέταση (πρώτη στήλη) και όλες τις παρακολουθητικές εξετάσεις (δεύτερη και ακόλουθες στήλες) που πραγματοποιούνται γι’ αυτό τον οφθαλμό. Η άνω σειρά εικόνων δείχνει τις τοπογραφίες, η δεύτερη σειρά δείχνει τις εικόνες αντανάκλασης.

Η τρίτη σειρά εικόνων δείχνει τις αλλαγές ύψους του οπτικού δίσκου και της αμφιβληστροειδικής επιφάνειας που μετρήθηκαν σε κάθε παρακολουθητική εξέταση σε σύγκριση με τη βασική εξέταση, ανεξάρτητα από τη σπουδαιότητα της αλλαγής. Οι περιοχές που είναι κατασταλαμμένες στην παρακολουθητική εξέταση εμφανίζονται με κόκκινο χρώμα, ενώ οι περιοχές που είναι αυξημένες στην παρακολουθητική εξέταση εμφανίζονται με πράσινο χρώμα. Όσο μεγαλύτερη η αλλαγή,

τόσο πιο έντονο και το χρώμα. Έτσι, κόκκινα ή πράσινα super pixel δηλώνουν στατιστικά σημαντικές μεταβολές ( $p < 0.05$ ) του ύψους της επιφάνειας του αμφιβληστροειδούς και της οπτικής θηλής, όπου κόκκινο δηλώνει στατιστικά σημαντική μείωση και πράσινο στατιστικά σημαντική αύξηση (Εικόνα 22).

Οι κόκκινες ή πράσινες περιοχές που τοποθετούνται επάνω από τις εικόνες αντανάκλασης δηλώνουν την ύπαρξη σημαντικών αλλαγών ύψους επιφάνειας, όπως ανιχνεύθηκαν με το χάρτη ανάλυσης της πιθανότητας αλλαγής. Οι κόκκινες περιοχές δηλώνουν σημαντική καταστολή, ενώ οι πράσινες περιοχές δηλώνουν σημαντική ενίσχυση της κεφαλής του οπτικού νεύρου ή της αμφιβληστροειδικής επιφάνειας στην παρακολουθητική εξέταση σε σύγκριση με τη βασική εξέταση.

Λαμβάνοντας υπόψη τη ρύθμιση που επιλέχτηκε για τον κανόνα σπουδαιότητας, μία αλλαγή μαρκάρεται ως σημαντική μόνο (κόκκινο ή πράσινο) αν έχει υπάρξει μία σημαντική αλλαγή στο ύψος επιφάνειας αυτής της περιοχής, σε σύγκριση με τη βασική εξέταση, σε 2 συνεχόμενες ή 3 συνεχόμενες παρακολουθητικές εξετάσεις.



Εικόνα 22: Ανάλυση εξέλιξης

Στην απεικόνιση του χάρτη πιθανότητας αλλαγής, τα σκούρα pixels δηλώνουν μία σημαντική αλλαγή στο ύψος επιφάνειας (Πιθανότητα

αλλαγής = Πιθανότητα σφάλματος του F-test < 5%). Οι λευκές διαστρωματικές στιγμές αντιπροσωπεύουν σημαντική αλλαγή.

Η απεικόνιση της εικόνας διαφοράς ύψους επιφανείας δείχνει τις αλλαγές ύψους που είναι προφανείς σε αυτή την παρακολουθητική εξέταση όπως συγκρίνεται με τη βασική, ανεξάρτητα από το επίπεδο σπουδαιότητάς τους. Περιοχές που είναι πιο κατασταλαμμένες στην παρακολουθητική εξέταση είναι έγχρωμα κωδικοποιημένες με τη χρήση του κόκκινου.

Περιοχές που είναι πιο ενισχυμένες στην παρακολουθητική εξέταση είναι έγχρωμα κωδικοποιημένες με χρήση του πράσινου. Όσο μεγαλύτερη η αλλαγή τόσο πιο έντονα και τα χρώματα.

Έτσι, δημιουργείται ο χάρτης τοπογραφικής μεταβολής (TCA) και η μεταβολή θα πρέπει να επαναλαμβάνεται σε 3 από τις 4 τελευταίες επανεξετάσεις.

Σαν κριτήρια γλαυκωματικής επιδείνωσης στο χάρτη τοπογραφικής μεταβολής (TCA) θεωρούνται μια περιοχή εντός του οπτικού δίσκου μεγέθους > 20 κόκκινα superpixels, με την προϋπόθεση τα κόκκινα superpixels να μην εντοπίζονται επί των αγγείων της οπτικής θηλής.

Ο χάρτης TCA εντοπίζει αλλαγές στον οπτικό δίσκο (106, 39, 18, 58, 40) με ευαισθησία 78% και ειδικότητα 70% (106) και έχει κάποια προγνωστική αξία για εμφάνιση μελλοντικών αλλαγών στα οπτικά πεδία (41). 22,2% και 55,4% των TCA- επιδεινούμενων οφθαλμών παραμένουν σταθεροί (δηλαδή, δεν εμφανίζουν μεταβολές στα οπτικά πεδία και στις στερεοσκοπικές φωτογραφίες των οπτικών θηλών) (106, 39, 18, 58, 40).

Η **ποιότητα εικόνας** εκφράζεται ως μέσος όρος της πρότυπης απόκλισης (Std. Dev.) και μέσος όρος έμπιστου μεγέθους διαστήματος (Conf. Intvl) των μετρήσεων ύψους στην εικόνα τοπογραφίας. Το μέσο έμπιστο μέγεθος διαστήματος τυπικά είναι περίπου τρεις φορές η μέση τυπική απόκλιση. Οι τιμές μικρής μέσης πρότυπης απόκλισης (<20μm) δηλώνουν εξαιρετική ποιότητα εικόνας. Μία μέση πρότυπη απόκλιση έως και 50μm είναι αποδεκτή. Οι υψηλότερες τιμές ( π.χ. κατώτερη ποιότητα εικόνας) κανονικά δεν πρέπει να προκύπτει.

## **ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΑΣΘΕΝΟΥΣ**

Το 670 – nm διοδικό λέιζερ, που χρησιμοποιείται στο HRT II, δεν εκθέτει σε κανένα κίνδυνο ασφαλείας και κατηγοριοποιείται σαν κλάσης 1 σύστημα λέιζερ. Η ένταση της σάρωσης του διοδικού λέιζερ είναι 100 φορές χαμηλότερο από τη φωτεινότητα ενός φλας μιας ψηφιακής κάμερας βυθού κάνοντας τη διαδικασία απεικόνισης πολύ πιο άνετη για τον ασθενή από τη συμβατική φωτογράφιση του βυθού.

## ΚΛΙΝΙΚΗ ΧΡΗΣΙΜΟΤΗΤΑ HRT – ΔΙΑΓΝΩΣΗ

- Διαγνωστική ικανότητα: διαχωρισμός φυσιολογικής–γλαυκωματικής οπτικής θηλής
- Προγνωστική ικανότητα

Διαγνωστική ικανότητα του HRT ως προς τις στερεομετρικές παράμετρους:

Σύμφωνα με τον Oddone F, (2008) (135) για τις ακόλουθες στερεομετρικές παραμέτρους η διαγνωστική ικανότητα του HRT είναι: για RB AUC=0.76, για CSM AUC=0.75, για Vertical cup-to-disk ratio AUC=0.73.

Σύμφωνα με τον Burgansky-Eliash Z (2007) (28) για τις ακόλουθες στερεομετρικές παραμέτρους η διαγνωστική ικανότητα του HRT είναι: linear cup/disc ratio AUC=0.897, Cup shape measure AUC=0.871, Rim area AUC=0.839. Με χρησιμότερες παραμετρους την rim area και την CSM.

Διαγνωστική ικανότητα του HRT ως προς τις γραμμικές διαχωριστικές συναρτήσεις:

Οι μετρήσεις της RB παρουσιάζουν ευαισθησία 67,6% - 78% και ειδικότητα 88% και οι μετρήσεις της FSM ευαισθησία 70,4 – 87% και ειδικότητα 84%. Με την RB να είναι καλύτερη συνάρτηση για όλα τα μεγέθη οπτικής θηλής και για όλα τα στάδια νόσου.

Διαγνωστική ικανότητα του HRT ως προς τον αλγόριθμο αυτοματοποιημένης ταξινόμησης MRA: αυτές οι μετρήσεις παρουσιάζουν ευαισθησία 71,4 – 73,9% και ειδικότητα 91,9%.

Ως προς την προγνωστική ικανότητα και αξία του HRT, η παράμετρος cup-disc area ratio είναι δυνατόν να αντικαταστήσει τις μετρήσεις από στερεοσκοπικές φωτογραφίες οπτικής θηλής για τον υπολογισμό του κινδύνου εμφάνισης γλαυκώματος σε ασθενείς με οφθαλμική υπερτονία. Ο Weinreb et al (2010) (188) βρήκε ότι, για την προγνωστική ακρίβεια κατά την παρακολούθηση στην OHTS, η πλειοψηφία των οφθαλμών που ταξινομήθηκαν από το HRT ως ‘outside normal limits’ κατά τη baseline εξέταση δεν εμφάνισαν γλαύκωμα κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ανάπτυξη τεχνολογιών για την ανίχνευση και την αντιμετώπιση του γλαυκώματος περιλαμβάνει όργανα τα οποία παρέχουν αντικειμενικές μετρήσεις της δομής του οπτικού νεύρου και της στιβάδας των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδούς σε σχετικά υψηλές αναλύσεις σε σύγκριση με τη συνήθη στερεοφωτογράφιση του οπτικού δίσκου ή τη φωτογράφιση της στιβάδας των νευρικών ινών και την κλινική εξέταση. Αυτές οι τεχνολογίες μπορούν θεωρητικά να βοηθήσουν τόσο στην ανίχνευση του προπεριμετρικού γλαυκώματος όσο και στην αναγνώριση της εξέλιξης της νόσου πριν από τη συνήθη εξέταση των οπτικών πεδίων ή την κλινική εξέταση. Μία σημαντική πρόκληση που σχετίζεται με αυτές τις τεχνολογίες είναι η κατάδειξη της χρησιμότητάς τους στη διάκριση της πρώιμης γλαυκωματικής νόσου και στην αναγνώριση της πρώιμης εξέλιξης του γλαυκώματος.

Πρόσφατα αποτελέσματα από μία συμπληρωματική μελέτη της OHTS κατέδειξαν τη δυνατότητα της CLSO να αναγνωρίζει ορισμένα χαρακτηριστικά αναφοράς του οπτικού δίσκου, τα οποία είναι προγνωστικά για την εξέλιξη της οφθαλμικής υπερτονίας σε γλαύκωμα.

Αποτελέσματα από τη μελέτη OHTS, τα οποία δείχνουν ότι το μειωμένο κεντρικό πάχος του κερατοειδή αποτέλεσε έναν παράγοντα κινδύνου για εξέλιξη σε γλαύκωμα, οδήγησαν στην ταχεία και ευρεία αποδοχή της παχυμετρίας ως μίας καθιερωμένης μέτρησης στην αξιολόγηση των ασθενών με γλαύκωμα, με υποψία γλαυκώματος ή με οφθαλμική υπερτονία. Περαιτέρω μελέτη είναι απαραίτητη για την καλύτερη αποτύπωση της σημασίας της και ίσως και άλλων συσχετισμών σε ασθενείς με γλαύκωμα, όπως οι διαφορές στην κερατοειδική ελαστικότητα ή άλλες δομικές ιδιότητες.

Βελτιώσεις στην εξέταση των οπτικών πεδίων έχουν καταστήσει αυτήν την όψη της αξιολόγησης του γλαυκώματος καλύτερη και περισσότερο βολική για τους ασθενείς, όπως επίσης και για τους γιατρούς. Τα πρωτόκολλα του Σουηδικού Διαδραστικού Εξεταστικού Αλγόριθμου (SITA) για την εξέταση οπτικών πεδίων κατά Humphrey έχουν μειώσει τους χρόνους εξέτασης, καθιστώντας τον παράγοντα κόπωσης κατά την εξέταση λιγότερο σημαντικό για τους ασθενείς. Ένα πρόγραμμα του SITA είναι πλέον διαθέσιμο για τη μικρού μήκους κύματος αυτοματοποιημένη περιμετρία (SITA SWAP), το οποίο βοηθά στην

ανίχνευση της απώλειας οπτικού πεδίου λόγω γλαυκώματος σε ένα πρωιμότερο στάδιο. Η περιμετρία με τη χρήση της τεχνολογίας διπλασιασμού συχνότητας (FDT) μπορεί επίσης να βοηθήσει στην πρώιμη διάγνωση του γλαυκώματος και είναι χρήσιμη για το διαγνωστικό έλεγχο του γλαυκώματος. Νέο λογισμικό, όπως το Glaucoma Progression Analysis (GPA), έχει καταστήσει την αναγνώριση της εξέλιξης στην πάροδο του χρόνου περισσότερο αντικειμενική. Μία συνεχιζόμενη πρόκληση σε αυτό το πεδίο αντιμετώπισης του γλαυκώματος είναι η δημιουργία ακόμη πιο αντικειμενικών λειτουργικών δοκιμασιών της όρασης. Η ανάπτυξη του pattern ηλεκτροαμφιβληστροειδογραφήματος (PERG), της χαρτογράφησης των οπτικών προκλήτων δυναμικών ή άλλων μη ψυχοφυσιολογικών δοκιμασιών της οπτικής λειτουργίας μπορεί να καταστήσει την εξάρτηση από την ακρίβεια των ανταποκρίσεων των ασθενών ένα λιγότερο σημαντικό ζήτημα.

Φαίνεται ότι το πρωιμότερο σημείο ανίχνευσης του γλαυκώματος, ακόμη και στο ασυμπτωματικό στάδιο, είναι η ανεύρεση αλλοιώσεων στη στιβάδα των οπτικών ινών.

Για να μπορέσουμε να διαγνώσουμε το χρόνιο γλαύκωμα νωρίτερα, θα πρέπει να διευρύνουμε τα πεδία έρευνας αλλά και πιθανώς τον ορισμό που έχουμε θέσει για το χρόνιο γλαύκωμα και η έρευνά μας θα πρέπει να περιλαμβάνει την ανίχνευση αλλοιώσεων των οπτικών ινών με αντίστοιχες αλλοιώσεις της οπτικής θηλής ή αλλοιώσεις των οπτικών ινών με αντίστοιχες αλλοιώσεις στα οπτικά πεδία.

Ο συνδυασμός περισσότερων εξετάσεων συμβάλλει στην πρώιμη διάγνωση, γιατί η ανεύρεση αντίστοιχων αλλοιώσεων με διαφορετικές μεθόδους αυξάνει σημαντικά την αξιοπιστία.

Επιπλέον, μας παρέχεται από τις εξετάσεις αυτές και η πιθανή θέση όπου τα μελλοντικά σκοτώματα θα αναπτυχθούν και το γεγονός αυτό έχει ιδιαίτερη διαγνωστική βαρύτητα επί αμφιβόλων αλλοιώσεων στο οπτικά πεδία στην κλασική αυτόματη περιμετρία.

Οι συσκευές απεικόνισης συμπληρώνουν τη βασική αξιολόγηση του γλαυκώματος, που περιλαμβάνει περιμετρία, στερεοσκοπική φωτογράφιση του οπτικού δίσκου και κλινική στερεοσκοπική εξέταση του οπτικού δίσκου με ένα φακό 90-D και σχισμοειδή λυχνία. Συμπερασματικά, οι νέες απεικονιστικές μέθοδοι προσφέρουν σημαντική βοήθεια συνεκτίμησης με τα άλλα δεδομένα στη σύγχρονη διαγνωστική και αντιμετώπιση του γλαυκώματος.

Στο άμεσο μέλλον αναμένονται βελτιώσεις στο λογισμικό των μεθόδων που θα αντανakλούν στη συνεχή βελτίωση της κατανόησής μας όσον αφορά στο χαρακτηρισμό γλαυκωματικού τύπου αλλαγών στο οπτικό νεύρο.

# **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**



## **ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Η διάγνωση του γλαυκώματος βασίζεται στην ανίχνευση των σημείων βλάβης του οπτικού νεύρου που συνοδεύονται από σκοτώματα του οπτικού πεδίου. Η βλάβη του οπτικού δίσκου μπορεί να συμβεί πριν εμφανιστούν σκοτώματα του οπτικού πεδίου. Σύμφωνα με τη μελέτη θεραπείας της οφθαλμικής υπερτονίας (OHTS), αλλαγές του δίσκου και μετατροπή σε γλαύκωμα εντοπίστηκε πριν από αλλοιώσεις του οπτικού πεδίου σε 57% των ασθενών (67).

Επιπλέον, τα αποτελέσματα της OHTS έχουν δείξει ότι πολλές στερεομετρικές παράμετροι αναφοράς του Heidelberg Retinal Tomograph (HRT) ή του Moorfields Regression Analysis (MRA) που ήταν παθολογικές ήταν προγνωστικές για την ανάπτυξη του γλαυκώματος (204).

Ωστόσο, η ακριβής φύση της σχέσης μεταξύ απώλειας του οπτικού πεδίου και της βλάβης του οπτικού δίσκου δεν είναι απόλυτα γνωστή. Συνεπώς, πολλές μελέτες έχουν διεξαχθεί για να αξιολογήσουν τη συσχέτιση μεταξύ των παραμέτρων του HRT και των δεικτών του οπτικού πεδίου (25, 80, 179, 82, 21, 49).

Προηγούμενες μελέτες βρήκαν μια συσχέτιση μεταξύ των δεικτών της κλασικής λευκής περιμετρίας (WWP) και των στερεομετρικών παραμέτρων της HRT σε ασθενείς με γλαύκωμα (25, 82, 21).

Για ασθενείς με οφθαλμική υπερτονία υπάρχουν αντικρουόμενα στοιχεία. (25, 179, 21).

Η blue on yellow ή short wavelength automated perimetry (SWAP) έχει σχεδιαστεί να εκτιμήσει την απώλεια της ευαισθησίας σε βραχεία μήκη κύματος. Από πολλές μελέτες έχει προκύψει ότι η SWAP μπορεί να ανιχνεύσει γλαυκωματική βλάβη νωρίτερα από ό,τι η λευκή περιμετρία, βασισμένη στην ικανότητά της να στοχεύει ένα συγκεκριμένο υποπληθυσμό γαγγλιακών κυττάρων του αμφιβληστροειδούς (86, 87, 158, 159, 50, 145, 85). Υπάρχουν αποδείξεις ότι τα σκοτώματα στην SWAP (87) προηγούνται της απώλειας οπτικού πεδίου της λευκής περιμετρίας κατά 4 με 5 έτη σε οφθαλμούς με οφθαλμική υπερτονία και ύποπτους για γλαύκωμα. Επιπλέον, έχει αναφερθεί ότι η SWAP επιδεικνύει στενότερη συμφωνία με τη δομική αξιολόγηση της γλαυκωματικής βλάβης από ό,τι η WWP. (86, 87, 158, 159, 50, 145, 85). Ο Teesalu και οι συνεργάτες του (178) ανέφεραν ότι η μέση απόκλιση στην SWAP συσχετίζεται καλά με τις παραμέτρους του HRT στους ασθενείς με οφθαλμική υπερτονία και γλαύκωμα. Ωστόσο, είναι ένα θέμα συζήτησης αν τα αποτελέσματά τους μπορούν να γενικευτούν, επειδή η μελέτη τους είχε μικρό αριθμό συμμετεχόντων και χρησιμοποίησε μια παλαιότερη έκδοση του HRT.

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να συγκρίνει και να συσχετίσει τις παραμέτρους του HRT με σκοτώματα που εντοπίστηκαν στην SWAP σε ασθενείς με οφθαλμική υπέρταση.

## **ΜΕΘΟΔΟΙ**

Στην προοπτική αυτή μελέτη περιελήφθησαν 146 ασθενείς με οφθαλμική υπέρταση (OY), οι οποίοι εξετάστηκαν στο Τμήμα Γλαυκώματος του Πανεπιστημίου Αθηνών μεταξύ Νοεμβρίου 2008 και Νοεμβρίου του 2010.

Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε πλήρη οφθαλμολογική εξέταση που περιελάμβανε βιομικροσκόπηση στη σχισμοειδή λυχνία, αυτοματοποιημένη λευκή περιμετρία (White-on-white Perimetry - WWP), blue on yellow ή short wavelength automated perimetry (SWAP) με τον αναλυτή Humphrey (Full threshold program 30-2) και αναλυτή της οπτικής θηλής (Heidelberg Retinal Tomograph - HRT). Έγκριση για τη μελέτη ελήφθη από την Επιτροπή Δεοντολογίας του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών.

Τα κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη ήταν: (1) ενδοφθάλμια πίεση > 24 mm Hg σε δύο διαφορετικές μετρήσεις στον ένα οφθαλμό, και ενδοφθάλμια πίεση > 21 mm Hg στον άλλο οφθαλμό κατά το χρόνο της διάγνωσης, (2) υγιή οπτικά νεύρα που ορίζονται ως: α) με κάθετη C/D ασυμμετρία μικρότερη από 0,2 και β) με πηλίκιο C/D μικρότερο από 0,7 και άθικτο νευροαμφιβληστροειδικό δακτύλιο χωρίς περιθηλαίες αιμορραγίες, εγκοπές ή ωχρότητα στην οπτική θηλή, (3) φυσιολογικό οπτικό πεδίο λευκής περιμετρίας Humphrey full threshold, (4) απουσία ιστορικού άλλης οφθαλμικής νόσου ή οφθαλμικής χειρουργικής επέμβασης, και (5) οπτική οξύτητα με διόρθωση 10/10 στον αριστερό και δεξιό οφθαλμό.

Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη ήταν: (1) διαθλαστική ανωμαλία μεγαλύτερη από  $\pm 5,00$  διοπτρίες σφαιρικό ισοδύναμο ή μεγαλύτερο από  $\pm 2,50$  διοπτρίες κύλινδρο, (2) διαταραχές της χρωματικής αντίληψης, (3) θολερότητα του φακού σε εξέταση στη σχισμοειδή λυχνία (Lens Classification System III > 1), και (4) σύνδρομο κεκλιμένου οπτικού δίσκου (tilted optic disk) ή περιθηλαία εκτεταμένη ατροφία.

### *Περιμετρία*

Αποδεκτοί δείκτες αξιοπιστίας για τα οπτικά πεδία θεωρήθηκαν ψευδώς θετικές απαντήσεις, ψευδώς αρνητικές απαντήσεις και απώλειες προσήλωσης λιγότερες από 25%. Κάθε φορά που ένα οπτικό πεδίο δεν πληρούσε τα κριτήρια αξιοπιστίας, επαναλαμβανόταν μέσα σε διάστημα 1 μηνός και τελικά εντασσόταν στη μελέτη μόνο όταν ήταν αξιόπιστο. Όλοι οι ασθενείς είχαν κάνει τουλάχιστον τέσσερα οπτικά πεδία (δύο με

τη λευκή και δύο με την έγχρωμη περιμετρία) σε κάθε οφθαλμό για να περιορίσουν το φαινόμενο της εκμάθησης. Η λευκή περιμετρία είχε πραγματοποιηθεί πριν από τη SWAP ως κριτήριο ένταξης στη μελέτη. Η SWAP επαναλήφθηκε μέσα σε ένα μεσοδιάστημα 4 μηνών.

Ένα από τα παρακάτω κριτήρια χρησιμοποιήθηκε για το χαρακτηρισμό της λευκής περιμετρίας σαν παθολογική:

- (1) ομάδα τριών ή περισσότερων γειτονικών σημείων με ελάττωση ευαισθησίας που αντιστοιχεί στο  $p < 0,05$  στο pattern probability plots συγκρινόμενα με φυσιολογικά άτομα αντίστοιχης ηλικίας,
- (2) δύο παρακείμενα γειτονικά σημεία με ελάττωση ευαισθησίας που αντιστοιχεί στο  $p < 0,01$  (κανένα από τα οποία δεν βρίσκεται στην περιφέρεια ή σε γειτονία με το φυσιολογικό τυφλό σημείο),
- (3) παθολογικό το glaucoma hemifield test.

Ένα από τα ακόλουθα κριτήρια χρησιμοποιήθηκαν για να καθοριστεί μη φυσιολογική τα αποτελέσματα της SWAP περιμετρίας (144):

- (1) ομάδα από τέσσερα ή περισσότερα συνεχόμενα γειτονικά σημεία με ελάττωση ευαισθησίας που αντιστοιχεί στο  $p < 0,05$  στο pattern probability plots συγκρινόμενα με φυσιολογικά άτομα αντίστοιχης ηλικίας,
- (2) ομάδα από 3 γειτονικά σημεία με ελάττωση ευαισθησίας που αντιστοιχεί στο  $p < 0,01$  στο pattern deviation plot,
- (3) pattern standard deviation (PSD) με ελάττωση ευαισθησίας που αντιστοιχεί στο  $p < 0,02$ .

Η θέση των ελλειμμάτων (σκοτωμάτων) του οπτικού πεδίου επαληθεύτηκε με διαδοχικές εξετάσεις. Αρκετοί ασθενείς στην παρούσα μελέτη έδειξαν σε μερικά σημεία μειωμένη ευαισθησία στη λευκή περιμετρία (WWP). Ωστόσο, τα αποτελέσματα αυτά δεν πληρούν τα κριτήρια για την ανώμαλη λευκή περιμετρία και συνεπώς τα οπτικά πεδία θεωρήθηκαν φυσιολογικά.

*Optic Nerve Head Topography (ONH) - Οπτική Τοπογραφία κεφαλής του οπτικού νεύρου.*

Όλοι οι ασθενείς είχαν αξιόπιστες μετρήσεις SWAP και HRT που είχαν πραγματοποιηθεί εντός μεσοδιαστήματος 2 εβδομάδων. Οι μετρήσεις τοπογραφίας της κεφαλής του οπτικού νεύρου (O.N.H.) πραγματοποιήθηκαν με το HRT II (Heidelberg Engineering, GmbH, Heidelberg, Germany), με λογισμικό έκδοσης το IR1-V1.7/4160. Λεπτομέρειες αυτής της τεχνικής είχαν δημοσιευτεί προγενέστερα (62, 54, 111, 45, 190, 130, 43). Ασθενείς των οποίων η ποιότητα των εικόνων του HRT II είχε μια πρότυπη απόκλιση  $< 35$  συμπεριλήφθησαν στη μελέτη.

Η contour line του οπτικού δίσκου σχεδιάστηκε κατά μήκος του εσωτερικού χείλους του σκληρικού δακτυλίου από έναν έμπειρο ερευνητή (Χ.Π.). Ένα επίπεδο αναφοράς είχε ρυθμιστεί αυτόματα 50 mm πίσω από το μέσο ύψος της γραμμής περιγράμματος του χείλους του δίσκου στο κροταφικό τμήμα μεταξύ 350 και 356 μοιρών.

Μετά, το HRT II υπολόγιζε την disc area (mm<sup>2</sup>) και άλλες στερεομετρικές παραμέτρους του ONH. Οι παράμετροι ήταν: cup and rim areas (mm<sup>2</sup>), cup-to-disc (C/D), mean and maximum cup depths (mm), height variation contour (HVC) (mm), cup shape measure, mean RNFL thickness (mm), και RNFL cross-sectional area (mm<sup>2</sup>). Οι παράμετροι για το global disc χρησιμοποιήθηκαν στη στατιστική ανάλυση. Τα αποτελέσματα του HRT κατηγοριοποιήθηκαν ως φυσιολογικά ή παθολογικά (οριακά / παθολογικά) σύμφωνα με το MRA.

### *Στατιστική ανάλυση*

Ο οφθαλμός με την υψηλότερη ενδοφθάλμια πίεση κατά την ένταξη χρησιμοποιήθηκε για τη στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων. Το στατιστικό λογισμικό SPSS 16.0 για Windows (Statistical software SPSS 16.0 for Windows) χρησιμοποιήθηκε για τη διεξαγωγή της στατιστικής ανάλυσης. Περιγραφική ανάλυση (mean-μέσος όρος, median-διάμεσος, standard deviation-τυπική απόκλιση, min, max) χρησιμοποιήθηκε για να περιγράψει τις συνεχείς μεταβλητές.

Το Kolmogorov-Smirnov test εφαρμόστηκε για την εξέταση της κανονικότητας της κατανομής (normality). Το Pearson chi-square test χρησιμοποιήθηκε για να ελεγχθεί αν οι ειδικές κατηγορικές μεταβλητές (categorical variables) είναι ανεξάρτητες μεταξύ τους. Ο Spearman's rho coefficient υπολογίστηκε προκειμένου να εκτιμηθεί η συσχέτιση συγκεκριμένων συνεχών μεταβλητών και η k-statistic χρησιμοποιήθηκε για να καθορίσει τη δύναμη της συμφωνίας μεταξύ του "HRT" και "by classification" One-way Analysis of Variance (ANOVA). Η One-way Analysis of Variance (ANOVA) και η Least Significance Difference (LSD) χρησιμοποιήθηκε για να υπολογιστεί η ισότητα τριών ή περισσότερων μέσων όρων. Τιμή P <0,05 θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική για όλες τις στατιστικές δοκιμασίες.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Εκατόν σαράντα έξι οφθαλμοί από 146 ασθενείς πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής της μελέτης.

Τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού των ασθενών της μελέτης παρουσιάζονται στους πίνακες 4 και 5.

Στον πίνακα 4 δίνονται τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών της μελέτης:

Πίνακας 4. Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών	
Άνδρες (n and %)	58 (39.7%)
Γυναίκες (n and %)	88 (60.3%)
Ηλικία (έτη)	53 ± 10.5
IOP (mm Hg)	25 ± 5.4
Cup-to-disk ratio	0.31 ± 0.16
CCT (μm)	559 ± 37

Στον πίνακα 5 δίνονται οι παράμετροι του HRT, της λευκής και της SWAP περιμετρίας στην ομάδα μελέτης των ασθενών με οφθαλμική υπέρταση

	<b>Mean</b>	<b>Std. Deviation</b>
<b>DA</b>	2035,66	436,153
<b>CA</b>	0,6881	0,44132
<b>RA</b>	1347,29	336,587
<b>CV</b>	0,19007	0,192084
<b>RV</b>	0,35427	0,148844

<b>C/DAR</b>	0,31954	0,167752
<b>LC/DR</b>	0,54210	0,160617
<b>MeCD</b>	0,26328	0,113574
<b>MaCD</b>	8,06097	89,659696
<b>CSM</b>	-0,13725	0,083360
<b>HVC</b>	0,40236	0,101354
<b>RNFLt</b>	0,24388	0,074054
<b>RNFLc</b>	1,22655	0,391424
<b>RH</b>	0,40125	0,140932
<b>TSD</b>	22,04	11,397
<b>WWP MD (dB)</b>	- 1. 2	0,4
<b>WWP CPSD (dB)</b>	1.1	1.2
<b>SWAP MD (dB)</b>	-3,1300	3,38049
<b>SWAP CPSD (dB)</b>	2,2887	1,23732

SWAP, short-wavelength automated perimetry; WWP: white on white perimetry; MD, mean deviation; PSD, pattern standard deviation ; SF, short fluctuation ; CPSD, corrected pattern standard deviation; DA, disk area ; CA, cup area; RM: rim area; CV: cup volume ; RV: rim volume; C/DAR: cup/disk area ratio; LC/DR: linear cup/disk ratio ; MeCD: mean cup depth; MaCD: maximum cup depth; CSM: cup shape measure ; HVC: height variation contour ; RNFLt, mean retinal nerve fiber layer thickness; RNFLc, retinal nerve fiber layer cross sectional area; RH: reference height; TSD: topography Std dev.;

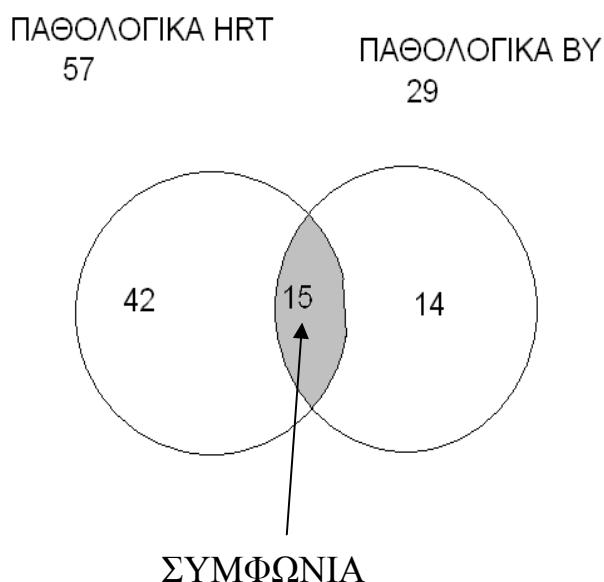
**Πίνακας 5:** Οι παράμετροι του HRT, της λευκής και της SWAP περιμετρίας στην ομάδα μελέτης των ασθενών με οφθαλμική υπερτονία

Όλοι οι ασθενείς ήταν Καυκάσιοι.

Ελλείμματα (σκοτώματα) στα οπτικά πεδία στην SWAP βεβαιώθηκαν σε 29 οφθαλμούς (19,9%).

Είκοσι οκτώ οφθαλμοί (19,2%) κατηγοριοποιήθηκαν ως ύποπτοι και είκοσι εννέα οφθαλμοί κατηγοριοποιήθηκαν ως παθολογικοί (19.9%) σύμφωνα με το MRA.

Έξι οφθαλμοί είχαν παθολογικά SWAP και HRT (4.11%) και εννέα οφθαλμοί είχαν παθολογική SWAP περιμετρία και οριακό (borderline) HRT (6.16%).



Εικόνα 23: Διάγραμμα Venn που δείχνει τον αριθμό των εξετάσεων που κατηγοριοποιήθηκαν ως παθολογικές από το HRT και την SWAP.

Από τα 57 παθολογικά (παθολογικά μαζί με τα οριακά) HRT και από τα 29 παθολογικά SWAP υπήρχε συμφωνία σε 15. Και σε αυτά τα 15, υπήρχε αντιστοιχία βλάβης στο HRT και αντιστοιχία βλάβης στο οπτικό πεδίο SWAP σε 9.

Μεταξύ των 29 οφθαλμών με σκοτώματα στην SWAP, 14 (48,3%) χαρακτηρίστηκαν ως φυσιολογικοί σύμφωνα με το MRA, 6 (20,7%) ως παθολογικοί και 9 (31%) ως ύποπτοι.

Η k statistic είναι 0,116 ( $p = 0,12$ ) και ως εκ τούτου υπάρχει μια πολύ φτωχή συμφωνία μεταξύ των μεθόδων.

		Symmetric Measures			
		Value	Asymp. Std. Error <sup>a</sup>	Approx. T <sup>b</sup>	Approx. Sig.
Measure of Agreement	Kappa	<b>,116</b>	,076	1,564	,118
	N of Valid Cases	146			

a. Not assuming the null hypothesis.

b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.

Πίνακας 7: Δείχνει τη τιμή k, δηλαδή τη συμφωνία μεταξύ των δύο μεθόδων.

Η τιμή **K** μπορεί να ερμηνευθεί ως ακολούθως:

<b>Τιμή K</b>	<b>Δύναμη συμφωνίας</b>
< 0.20	Φτωχή (Poor)
0.21 - 0.40	Υποφερτή (Fair)
0.41 - 0.60	Μεσαία (Moderate)
0.61 - 0.80	Καλή (Good)
0.81 - 1.00	Πολύ καλή (Very good)

Επιπλέον, δεν ανιχνεύθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των παραμέτρων της HRT και των παραμέτρων της SWAP περιμετρίας (πίνακας 6).



**Πίνακας 6. Συσχέτιση του coefficient (Pearson's r) ανάμεσα στις παραμέτρους του HRT και των δεικτών της SWAP περιμετρίας**

	DA	CA	RA	CV	RV	C/DAR	LC/DR	MeCD	MaCD	CSM	HVC	RNFLt	RNFLc	RH	TSD
SWAP MD (dB)	,116	,069	,028	,088	,035	,039	,039	,099	,085	,076	,027	,078	,094	-,018	-,055
	,164	,409	,741	,290	,673	,642	,641	,238	,310	,362	,749	,350	,261	,833	,508
SWAP PSD (dB)	-,201*	-,096	-,076	-,122	-,041	-,052	-,052	-,110	-,119	-,009	,025	-,025	-,065	,048	-,045
	<b>,015</b>	,248	,361	,143	,627	,531	,534	,186	,152	,915	,767	,766	,440	,565	,591
SWAP SF (dB)	-,052	-,022	,056	-,005	,040	-,026	-,026	-,010	,048	-,141	-,044	,038	,060	,025	,048
	,588	,817	,559	,959	,671	,781	,782	,913	,617	,136	,645	,693	,527	,789	,614
SWAP CPSD (dB)	-,135	-,055	-,096	-,084	-,048	-,003	-,003	-,062	-,102	,065	,032	-,055	-,084	,083	-,107
	154	,560	,309	,377	,615	,976	,975	,513	,284	,491	,733	,565	,375	,384	,258

SWAP, short-wavelength automated perimetry; WWP: white on white perimetry; MD, mean deviation; PSD, pattern standard deviation ; SF, short fluctuation ; CPSD, corrected pattern standard deviation; DA, disk area ; CA, cup area; RM: rim area; CV: cup volume ; RV: rim volume; C/DAR: cup/disk area ratio; LC/DR: linear cup/disk ratio ; MeCD: mean cup depth; MaCD: maximum cup depth; CSM: cup shape measure ; HVC: height variation contour ; RNFLt, mean retinal nerve fiber layer thickness; RNFLc, retinal nerve fiber layer cross sectional area; RH: reference height; TSD: topography Std dev.;

\*\* . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

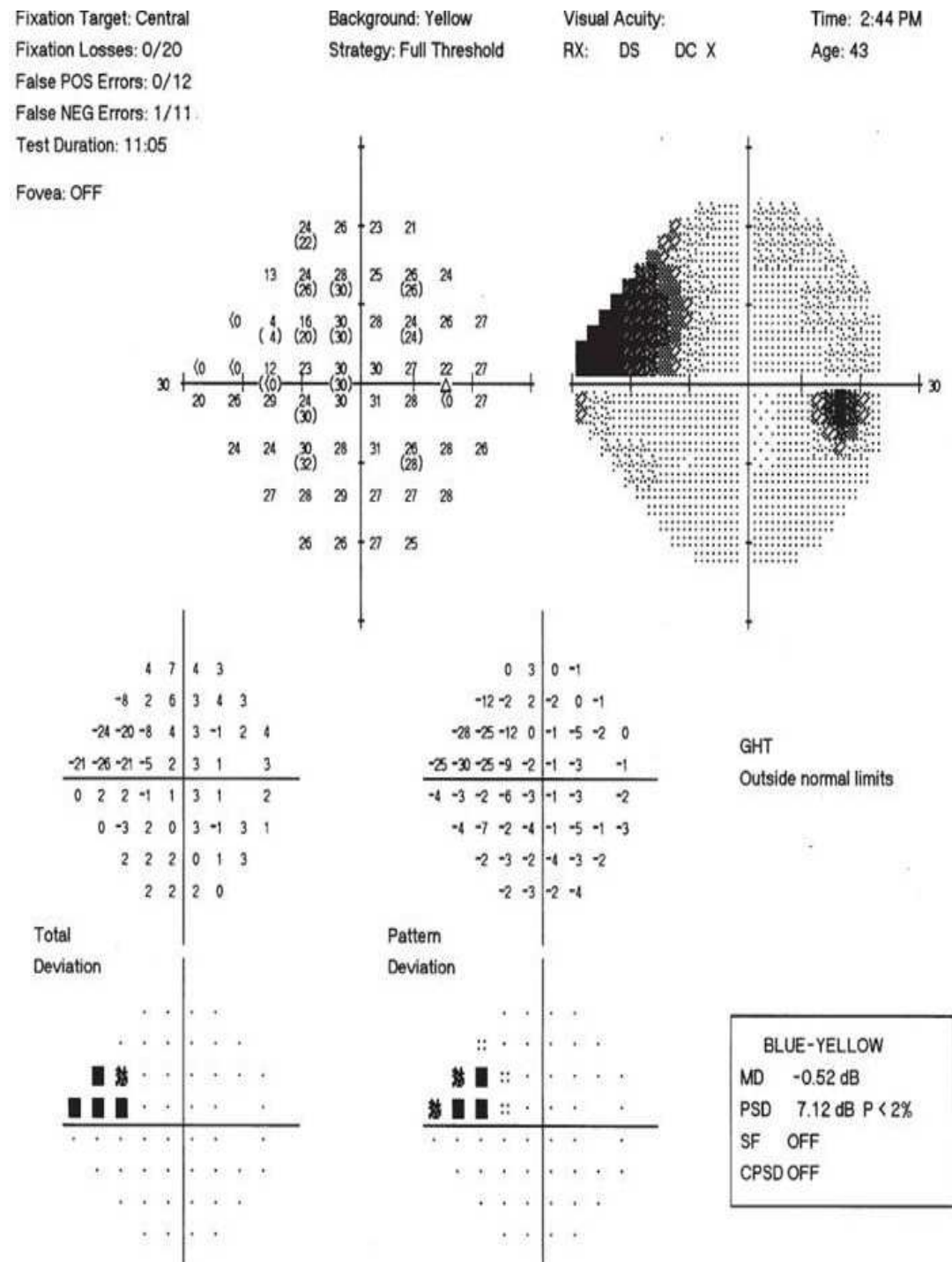
\* . Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

**Bold:** significant correlation

Το σχήμα 1 δείχνει τοπογραφική αντιστοιχία βλάβης στο οπτικό πεδίο SWAP και τοπογραφική αντιστοιχία βλάβης στο HRT.

Σχήμα 1. Τα αποτελέσματα ενός ασθενούς με οφθαλμική υπερτονία δείχνει ένα έλλειμμα στην SWAP (α) και του παθολογικού HRT (β)

Σχήμα 1α



# Σχήμα 1β.

Heidelberg Retina Tomograph  
Initial Report

HEIDELBERG  
ENGINEERING

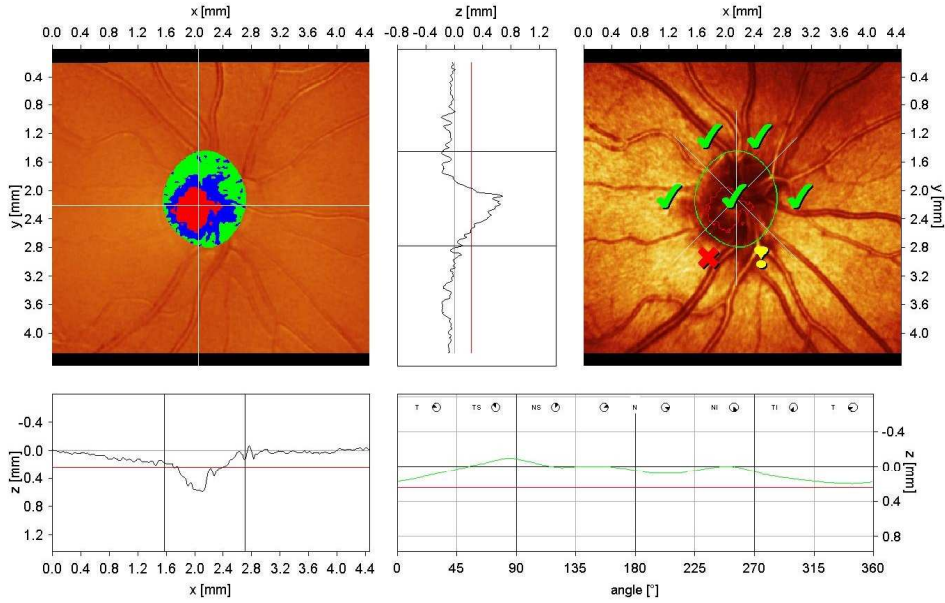
Patient:

Pat-ID: --- Ethnicity: Caucasian

OD

Examination: Date: 29/Sep/2010

Scan: Focus: -3.00 dpt Depth: 2.50 mm Operator: krassas IOP: ---



Stereometric Analysis ONH	Normal Range	
Disc Area	1.22 mm <sup>2</sup>	1.63 - 2.43
Cup Area	0.25 mm <sup>2</sup>	0.11 - 0.68
Rim Area	0.97 mm <sup>2</sup>	1.31 - 1.96
Cup Volume	0.03 mm <sup>3</sup>	-0.01 - 0.18
Rim Volume	0.19 mm <sup>3</sup>	0.30 - 0.61
Cup/Disc Area Ratio	0.20	0.07 - 0.30
Linear Cup/Disc Ratio	0.45	0.27 - 0.55
Mean Cup Depth	0.15 mm	0.10 - 0.27
Maximum Cup Depth	0.50 mm	0.32 - 0.76
Cup Shape Measure	-0.25	-0.28 - -0.15
Height Variation Contour	0.30 mm	0.31 - 0.49
Mean RNFL Thickness	0.19 mm	0.20 - 0.32
RNFL Cross Sectional Area	0.73 mm <sup>2</sup>	0.99 - 1.66
Reference Height	240 μm	
Topography Std Dev.	15 μm	
FSM	0.32	
RB	1.22	

predicted [mm <sup>2</sup> ]	cup	rim
global	Low 95.9%	Low 99.9%
temporal	Low 95.9%	Low 99.9%
tmp.hup	Low 95.9%	Low 99.9%
tmp.inf	Low 95.9%	Low 99.9%
nasal	Low 95.9%	Low 99.9%
nst.hup	Low 95.9%	Low 99.9%
nst.inf	Low 95.9%	Low 99.9%

Moorfields Classification: Outside normal limits (\*)  
 (\*) Moorfields regression classification (Ophthalmology 1998;105:1557-1563). Classification based on statistics. Diagnosis is physician's responsibility.

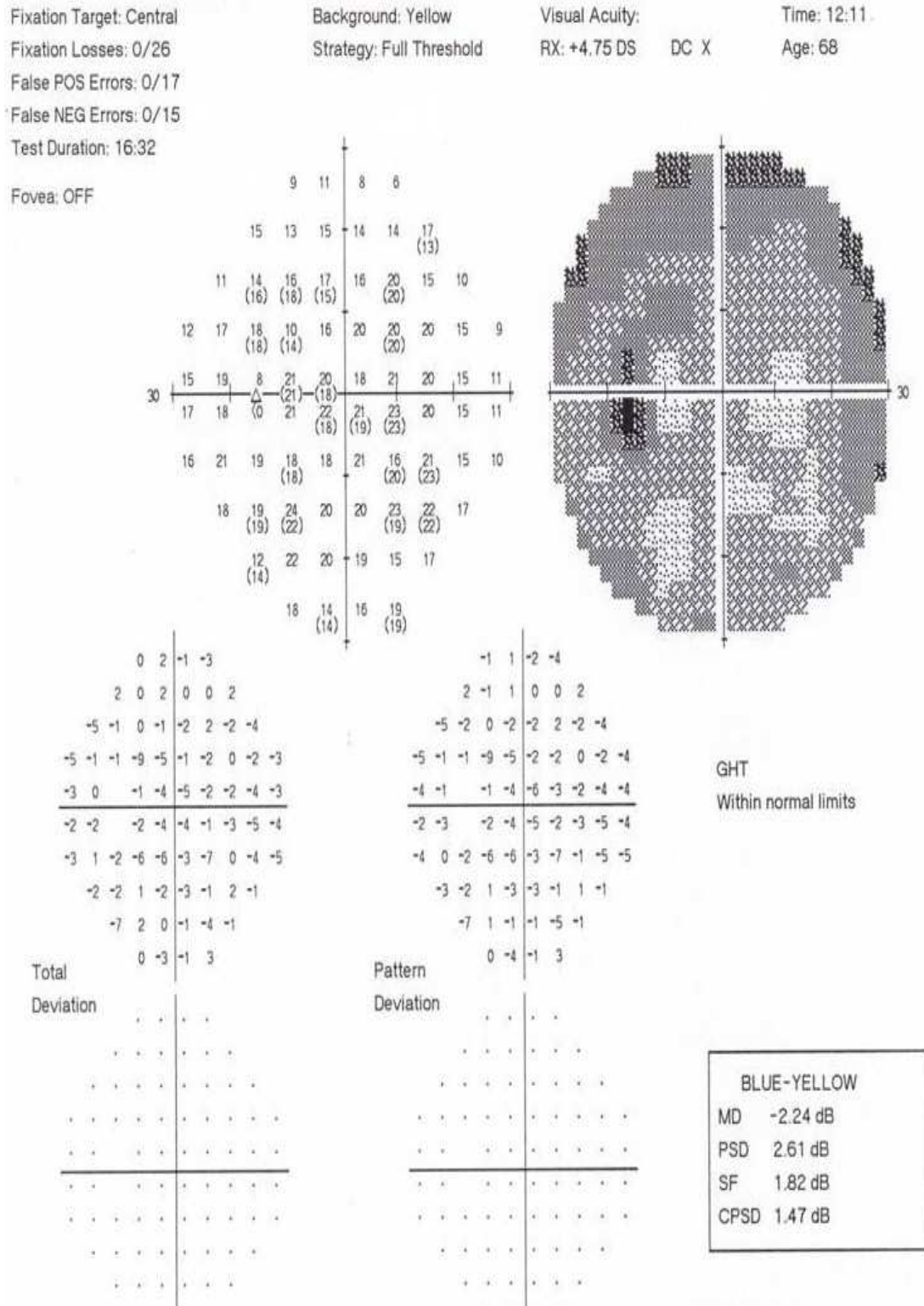
Comments:

Software Version: 3.1.2/4160

Ενώ το σχήμα 2 δείχνει κανονική SWAP και παθολογικό HRT.

Σχήμα 2. Τα αποτελέσματα ενός ασθενούς με οφθαλμική υπέρταση δείχνει κανονική SWAP (α) και παθολογικού HRT (β)

Σχήμα 2α



# Σχήμα 2β

Heidelberg Retina Tomograph  
Initial Report

**HEIDELBERG**  
**ENGINEERING**

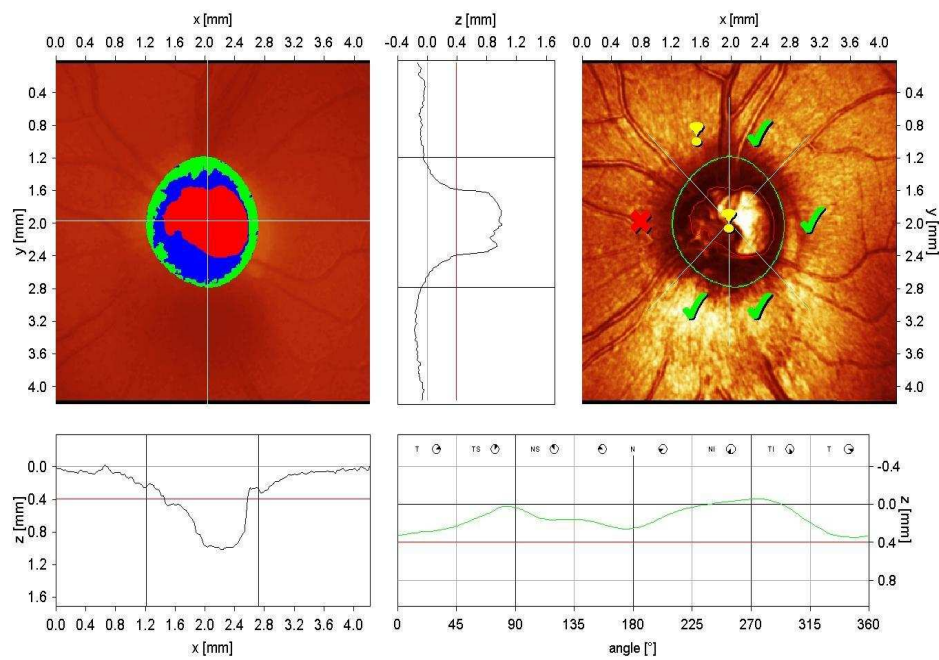
Patient:

Pat-ID: --- Ethnicity: Caucasian

**OS**

Examination: Date: 07/Jun/2010

Scan: Focus: 1.00 dpt Depth: 3.25 mm Operator: pardalis IOP: ---



Stereometric Analysis ONH	Normal Range	
Disc Area	1.86 mm <sup>2</sup>	1.63 - 2.43
Cup Area	0.74 mm <sup>2</sup>	0.11 - 0.68
Rim Area	1.12 mm <sup>2</sup>	1.31 - 1.96
Cup Volume	0.30 mm <sup>3</sup>	-0.01 - 0.18
Rim Volume	0.26 mm <sup>3</sup>	0.30 - 0.61
Cup/Disc Area Ratio	0.40	0.07 - 0.30
Linear Cup/Disc Ratio	0.63	0.27 - 0.55
Mean Cup Depth	0.38 mm	0.10 - 0.27
Maximum Cup Depth	0.85 mm	0.32 - 0.76
Cup Shape Measure	-0.07	-0.28 - -0.15
Height Variation Contour	0.41 mm	0.31 - 0.49
Mean RNFL Thickness	0.25 mm	0.20 - 0.32
RNFL Cross Sectional Area	1.19 mm <sup>2</sup>	0.99 - 1.66
Reference Height	393 μm	
Topography Std Dev.	9 μm	
FSM	-1.56	
RB	1.23	

predicted (mm <sup>2</sup> )	cap	rim
global	1.86	1.12
temporal	0.74	1.12
temp-sup	0.74	1.12
temp-inf	0.74	1.12
nasal	0.74	1.12
nas-sup	0.74	1.12
nas-inf	0.74	1.12

Moorfields Classification: Outside normal limits (\*)  
(\*) Moorfields regression classification (Ophthalmology 1998;105:1557-1563). Classification based on statistics. Diagnosis is physician's responsibility.

Comments:

Software Version: 3.1.2/4160

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Πολλά στοιχεία δείχνουν ότι η έγκαιρη διάγνωση και έγκαιρη θεραπεία της γλαυκωματικής βλάβης μπορεί να ωφελήσει την κλινική πορεία της νόσου.

Εάν δομικές ή ψυχοφυσικές μεθόδους ή ο συνδυασμός και των δύο θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί για το σκοπό αυτό, παραμένει ένα θέμα συζήτησης (75, 164, 76). Σε μία προσπάθεια να διερευνηθεί το θέμα αυτό, η παρούσα μελέτη εφαρμόζει τις δύο τεχνικές με καλή ευαισθησία και ειδικότητα στην πρώιμη ανίχνευση της γλαυκωματικής βλάβης σε μια ομάδα ασθενών με οφθαλμική υπέρταση.

Η παρούσα μελέτη έδειξε ότι μεταξύ των ασθενών με οφθαλμική υπέρταση 19,9% είχαν παθολογικά HRT βασισμένη στο MRA. Ομοίως με την παρούσα μελέτη, ο Struthidis κ.ά. (171) έδειξε ότι 20,1% των ασθενών με οφθαλμική υπέρταση είχε global MRA εκτός των φυσιολογικών ορίων. Μια ανώμαλη global MRA κατάταξη σχετίζεται με έναν αυξημένο κατά 2 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εξέλιξης είτε του HRT ή του οπτικού πεδίου.

Περίπου το 20% των οφθαλμών είχε σκοτώματα στην SWAP. Ο Polo et al (145) ανίχνευσαν σκοτώματα στην SWAP σε 36% του πληθυσμού των ασθενών τους με οφθαλμική υπέρταση. Μετά από τουλάχιστον τρία χρόνια παρακολούθησης, αναπτύχθηκαν σκοτώματα στη λευκή περιμετρία (WWP) στο 19% των ασθενών με σκοτώματα στην SWAP, σε αντίθεση με μόλις το 4% των οφθαλμών με φυσιολογικά αποτελέσματα στην SWAP αναφοράς.

Ωστόσο, η παρούσα μελέτη έδειξε ότι μόνον έξι οφθαλμοί (4,1%) με οφθαλμική υπέρταση και παθολογικό HRT είχε επίσης σκοτώματα του οπτικού πεδίου στην SWAP. Αρκετές προηγούμενες μελέτες διερεύνησαν τη δυνατότητα της έγκαιρης δομικής βλάβης και των σκοτωμάτων της SWAP σε ασθενείς με οφθαλμική υπέρταση και φυσιολογική λευκή περιμετρία (WWP). Οι Ugurlu et al (182) ανέφεραν δομικές βλάβες και σκοτώματα του οπτικού πεδίου στην SWAP σε ποσοστό 16,7% των οφθαλμών με υποψία ή αρχόμενο γλαύκωμα. Οι Γεωργόπουλος et al (63) ανέφεραν ότι 14,6% των οφθαλμών με οφθαλμική υπέρταση είχε παθολογική SWAP και παθολογική πολωσιμετρία σάρωσης με λέιζερ (SLP).

Η παρούσα μελέτη έδειξε φτωχή συμφωνία μεταξύ των δύο εξεταζόμενων μεθόδων της SWAP και του HRT. Ομοίως με την παρούσα μελέτη, ο Bozkurt (21) και οι συνεργάτες ανέφεραν εύλογη συμφωνία



μεταξύ της HRT και της περιμετρίας με διπλασιασμό συχνότητας (FDT), αν και στον πληθυσμό ασθενών τους περιλαμβάνονται ασθενείς με πρωτοπαθές γλαύκωμα ανοιχτής γωνίας με πιο προχωρημένη νόσο από τον πληθυσμό των δικών μας ασθενών. Υπάρχουν πολλές εξηγήσεις γι' αυτό το εύρημα. Καθώς τα δύο όργανα μετρούν διαφορετικές ιδιότητες-χαρακτηριστικά του γλαυκώματος, η έλλειψη στενής σύνδεσης μεταξύ των δύο μεθόδων, η μία δομική και η άλλη λειτουργική, δύναται απλώς να αντανακλά το γεγονός ότι η πρώτη ανιχνεύσιμη μεταβολή της νόσου μπορεί να είναι είτε δομική είτε λειτουργική, ανάλογα με το στάδιο της ασθένειας ή με παράγοντες που έχουν σχέση με τον ασθενή.

Μια δεύτερη πιθανή εξήγηση είναι ότι η ανάλυση της κεφαλής του οπτικού νεύρου με το HRT δεν είναι τόσο ευαίσθητη μέθοδος ανίχνευσης πρώιμης δομικής βλάβης όπως είναι η ανάλυση της στιβάδας των νευρικών ινών με την οπτική τομογραφία συνοχής (OCT) ή με το SLP.

Ο Γεωργόπουλος et al (63) ανέφεραν στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της παραμέτρου "Number" της SLP και του pattern standard deviation (PSD) στη SWAP και της corrected PSD (CPSD). Ο Bowd et al (20) ανέφεραν ότι μεταξύ του Stratus OCT, του HRT II και του GDx-variable corneal compensation, το πάχος της RNFL με το OCT είχε την ισχυρότερη σχέση με την ευαισθησία του οπτικού πεδίου. Επιπλέον, ο Leung et al (117) έδειξε ότι οι μετρήσεις της RNFL με το Spectralis OCT πέτυχαν μεγαλύτερη ευαισθησία στην ανίχνευση του γλαυκώματος από τις μετρήσεις του οπτικού δίσκου με το HRT.

Είναι γνωστό ότι το μέγεθος οπτικού δίσκου επηρεάζει τη διαγνωστική απόδοση της HRT, με μεγάλους δίσκους να συνδέονται με υψηλότερες ευαισθησίες και χαμηλότερες ειδικότητες (126, 136, 71). Άλλη πιθανή εξήγηση για την ασυμφωνία μεταξύ των μετρήσεων της RNFL και των μετρήσεων του νευροαμφιβληστροειδικού δακτυλίου του HRT είναι ότι ο νευροαμφιβληστροειδικός δακτύλιος περιλαμβάνει επίσης μη νευρωνικούς συνδετικούς και υποστηρικτικούς ιστούς. Σε περίπτωση που η απώλεια του μη νευρωνικού ιστού δεν είναι συγχρονισμένη με τη νευρωνική βλάβη, είναι πιθανό ότι η συμφωνία μεταξύ απώλειας του νευροαμφιβληστροειδικού δακτυλίου και της RNFL μπορεί να είναι φτωχή (116). Τέλος, υπάρχουν τουλάχιστον δύο καλά τεκμηριωμένες μελέτες που δείχνουν ότι η SWAP μπορεί να μην είναι αρκετά ευαίσθητη για την ανίχνευση λειτουργικών βλαβών πριν τη λευκή περιμετρία (WWP) (184, 120).

Παρά τη φτωχή συμφωνία μεταξύ των δύο μεθόδων, οι ανωμαλίες στο HRT και στην SWAP μπορεί να προσδώσουν σε μια μειονότητα οφθαλμών έναν αυξημένο κίνδυνο για γλαύκωμα.

Αν και δεν υπάρχουν ακόμα αρκετά δεδομένα για να υποστηρίξουν την άποψη ότι ανωμαλίες και στις δύο μεθόδους, και στο HRT και στην SWAP περιμετρία, αυξάνουν τον κίνδυνο για την ανάπτυξη

γλαυκώματος, υπάρχουν μελέτες που δείχνουν ότι ο συνδυασμός των δομικών και λειτουργικών δεδομένων αυξάνει την ευαισθησία και την ειδικότητα της διάγνωσης του γλαυκώματος (75, 76, 125).

Συμπερασματικά, η παρούσα μελέτη διερεύνησε τη συσχέτιση των παραμέτρων του HRT και της SWAP για την εκτίμηση μιας ομάδας ασθενών με οφθαλμική υπερτονία. Σε ένα μικρό αριθμό οφθαλμών, σκοτώματα στη SWAP συνυπήρχαν με ανωμαλίες του οπτικού δίσκου που ανιχνεύτηκαν με το HRT.

Στους περισσότερους οφθαλμούς, ωστόσο, οι δύο μέθοδοι ανιχνεύουν διαφορετικά χαρακτηριστικά και ιδιότητες του γλαυκώματος.

Όμως, ο συνδυασμός περισσότερων απεικονιστικών και ψυχοφυσικών εξετάσεων συμβάλλει στην όσο το δυνατόν έγκυρη διάγνωση της πρώιμης βλάβης της οπτικής οδού, γιατί η ανεύρεση αντίστοιχων αλλοιώσεων με διαφορετικές μεθόδους αυξάνει σημαντικά την αξιοπιστία.

Οι μετρήσεις που παρέχονται από τις νέες μεθόδους δεν επαρκούν για το σαφή διαχωρισμό μεταξύ φυσιολογικών και γλαυκωματικών ασθενών, επειδή υπάρχει μία ευρεία αλληλοεπικάλυψη μεταξύ των δύο αυτών ομάδων. Ένα πλεονέκτημα, όμως, αυτών των εξετάσεων είναι η ποσοτική καταγραφή πολλών παραμέτρων και επομένως η δυνατότητα παρακολούθησης της μεταβολής τους.

Η καταγραφή εξέλιξης και όχι η απλή ανίχνευση της βλάβης είναι το πιο σημαντικό στοιχείο στις καινούριες αυτές μεθόδους διάγνωσης του γλαυκώματος και θα έχει ιδιαίζουσα βαρύτητα στις διαγνωστικές και θεραπευτικές μας αποφάσεις.

Η ανίχνευση αλλοιώσεων με τις νέες εξετάσεις παρέχει τη δυνατότητα απομόνωσης μιας ομάδας ασθενών με οφθαλμική υπερτονία, οι οποίοι έχουν αυξημένες πιθανότητες ανάπτυξης γλαυκωματικών αλλοιώσεων στο μέλλον. Στη μελέτη μας αναγνωρίστηκε ένα ποσοστό ασθενών με λειτουργικές και δομικές βλάβες οι οποίες εντοπίζονταν σε αντίστοιχες περιοχές. Η ομάδα αυτή των ασθενών χρειάζεται πιο στενή παρακολούθηση και οι ασθενείς αυτοί πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία.

Αντίθετα, ασθενείς που δεν παρουσιάζουν ελλείμματα όταν εξετάζονται με τις δύο αυτές μεθόδους μπορεί απλά να παρακολουθούνται, αποφεύγοντας έτσι τα προβλήματα που συνοδεύουν τη μακροχρόνια χορήγηση αντιγλαυκωματικής αγωγής.

Η εξέταση της δομής του οπτικού νεύρου με το HRT επιτρέπει την ποσοτική εκτίμησή του και, σε συνδυασμό με την ευκολία που παρέχει η καταγραφή και η επεξεργασία των αποτελεσμάτων, την καθιστά μια εύκολη, γρήγορη και βασική εξέταση στην οφθαλμική υπερτονία.

Είναι ουσιαστικό να καταλάβει ο κλινικός οφθαλμίατρος την ειδική δύναμη αλλά και τις αδυναμίες του κάθε μηχανήματος, ώστε κάθε φορά



να χρησιμοποιούνται οι καλύτερες ποιοτικές πληροφορίες από τα μηχανήματα αυτά. Οι αυτοματοποιημένες αυτές μέθοδοι, που συμβάλουν στην αποκάλυψη σημαντικών και επαναλαμβανόμενων ελλειμμάτων τόσο στα οπτικά πεδία όσο και στη δομή του οπτικού νεύρου, χρειάζονται και είναι πλέον απαραίτητες, ώστε ο κλινικός οφθαλμίατρος να μπορεί εύκολα να αναγνωρίζει και να χρησιμοποιεί τις πληροφορίες αυτές για τη λήψη αποφάσεων σχετικά με τη θεραπευτική διαχείριση των ασθενών με οφθαλμική υπερτονία.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**ΣΚΟΠΟΣ:** Να συγκρίνουμε και να συσχετίσουμε τις παραμέτρους της κεφαλής του οπτικού νεύρου που λαμβάνονται με το HRT με τα ελλείμματα (σκοτώματα) που εντοπίστηκαν από την short-wavelength automatic perimetry (SWAP) σε οφθαλμούς με οφθαλμική υπερτονία (OHT).

**ΜΕΘΟΔΟΣ:** Η μελέτη περιελάμβανε με τυχαία επιλογή τον ένα οφθαλμό από 146 διαδοχικούς ασθενείς με οφθαλμική υπερτονία. Όλοι οι ασθενείς που περιελήφθησαν στην μελέτη είχαν αξιόπιστα οπτικά πεδία, SWAP και μετρήσεις HRT που πραγματοποιήθηκαν εντός 2 εβδομάδων. Οι οφθαλμοί κατηγοριοποιήθηκαν ως φυσιολογικοί ή παθολογικοί, σύμφωνα με τα κριτήρια του οπτικού πεδίου και του Moorfields regression analysis MRA για το HRT.

**ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:** Η ανάλυση της συσχέτισης μεταξύ των δεικτών του οπτικού πεδίου { mean deviation (MD), pattern standard deviation (PSD) και corrected pattern standard deviation (CPSD)} και των παραμέτρων του HRT έγινε με τη χρήση του Spearman correlation coefficient (r) και η συμφωνία μεταξύ των εξετάσεων, για τον χαρακτηρισμό των οφθαλμών, υπολογίστηκε με την τιμή k.

Αποτελέσματα: Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν  $53 \pm 10,5$  χρόνια και το μέσο πάχος του κεντρικού κερατοειδούς (CCT) ήταν  $559 \pm 37$   $\mu\text{m}$ . Είκοσι-εννέα οφθαλμοί (19,9%) είχαν σκοτώματα στην SWAP. Είκοσι εννέα οφθαλμοί (19,9%) είχαν φυσιολογικό HRT. Έξι οφθαλμοί (4,1%) είχαν φυσιολογικό HRT και σκοτώματα στην SWAP. Άλλοι εννέα οφθαλμοί (6,2%) είχαν "οριακό" HRT και σκοτώματα στη SWAP.

Το k statistic είναι 0,116 ( $\rho = 0,12$ ), και έτσι υπάρχει μια πολύ χαμηλή συμφωνία μεταξύ των δύο μεθόδων. Δεν ανιχνεύθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των παραμέτρων της HRT και των παραμέτρων της SWAP.

**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:** Τα σκοτώματα στην SWAP μπορεί να συνυπάρχουν με βλάβες του οπτικού δίσκου που ανιχνεύει το HRT σε οφθαλμούς με οφθαλμική υπερτονία. Στους περισσότερους οφθαλμούς, ωστόσο, οι δύο μέθοδοι ανιχνεύουν διαφορετικά χαρακτηριστικά του γλαυκώματος.

## SUMMARY

**AIMS:** To compare and correlate optic nerve head parameters obtained by HRT with defects detected by short-wavelength automatic perimetry (SWAP) in eyes with ocular hypertension (OHT).

**METHODS:** Prospective, cross-sectional study. One hundred forty six consecutive patients with OHT.

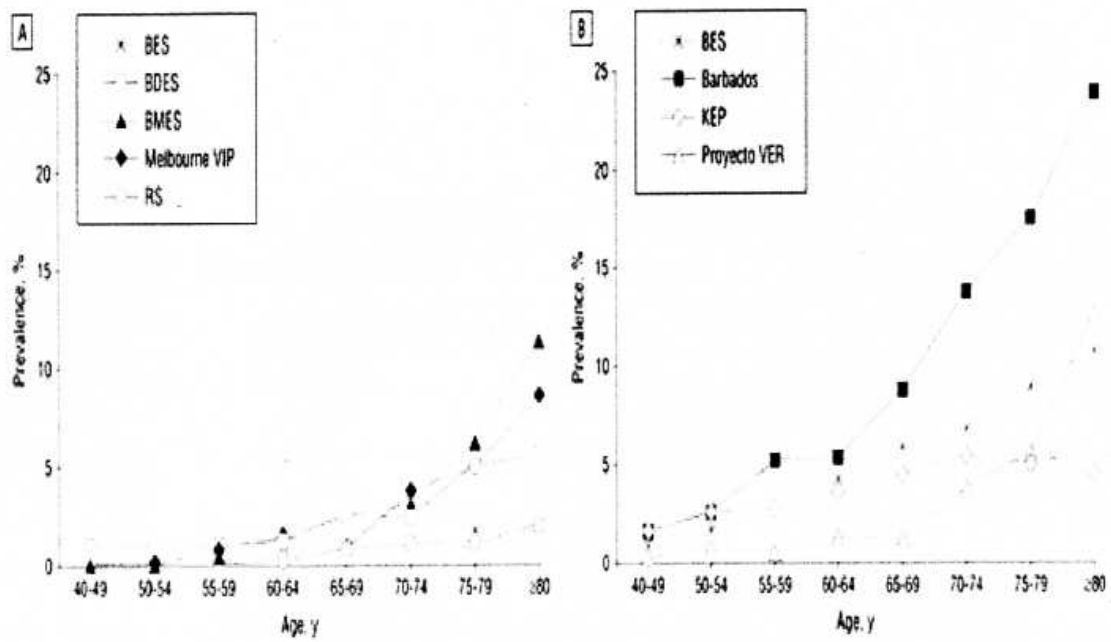
All subjects had reliable SWAP and HRT measurements performed within a 2-week period. The eyes were classified as normal/abnormal according to visual field criteria and Moorfields regression analysis (MRA). One eye of each patient was analyzed.

Correlations between visual field indices {mean deviation, pattern standard deviation (PSD) and corrected PSD} and HRT parameters were analyzed using Spearman correlation coefficient (r) and the agreement between the tests in classifying eyes was defined with k value.

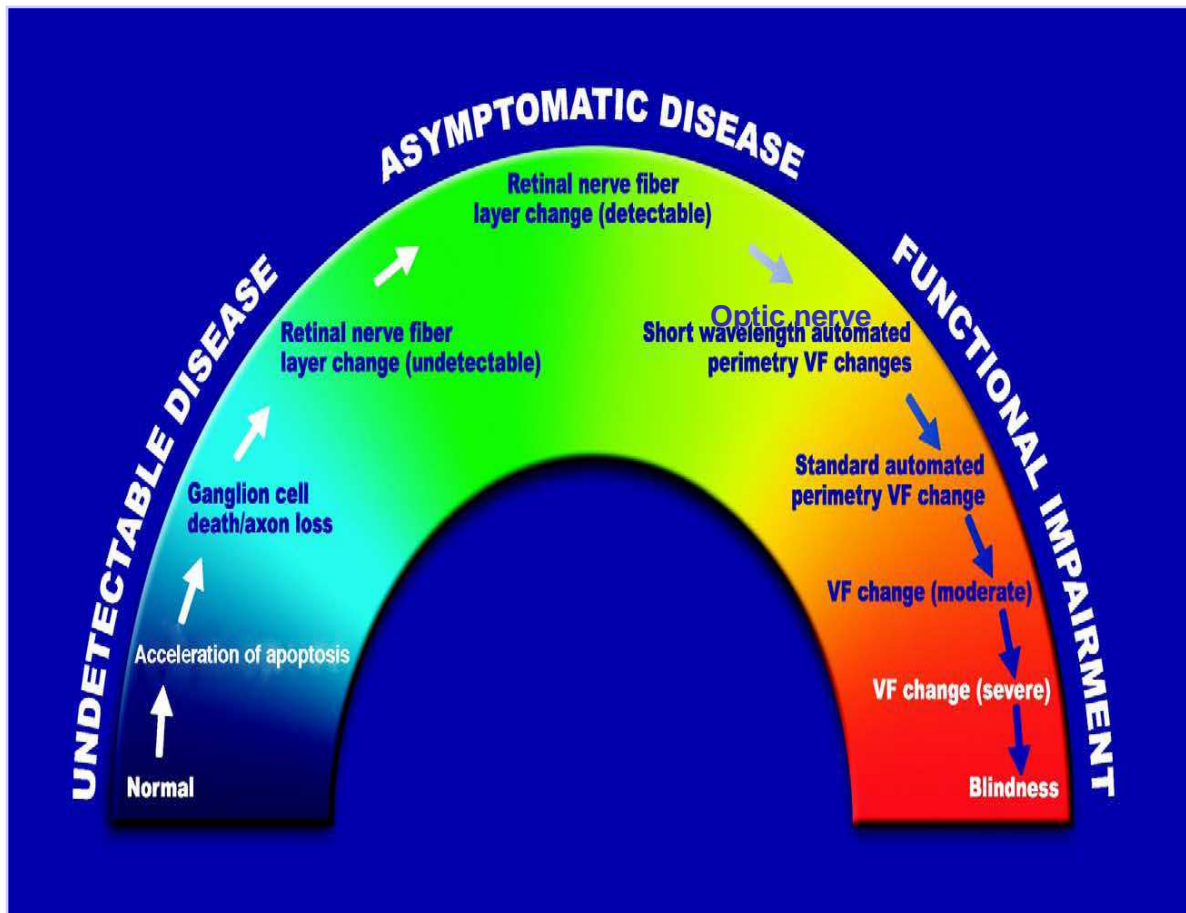
**RESULTS:** Mean age of the patients was  $53 \pm 10.5$  years and mean central corneal thickness (CCT) was  $559 \pm 37 \mu\text{m}$ . Twenty-nine eyes (19.9%) had SWAP visual field defects. Twenty nine eyes (19.9%) had abnormal HRT evaluation. Six eyes (4.1%) had abnormal HRT evaluation and SWAP visual field defects. Another nine eyes (6.2%) had “suspicious” HRT evaluation and SWAP visual field defects. The k statistic is 0.116 ( $p=0.12$ ) and thus there is a very poor agreement between the methods. No statistical significant correlation between HRT and SWAP parameters was detected.

**CONCLUSIONS:** SWAP visual field defects may coexist with abnormalities of optic disc detected by HRT in eyes with OHT. In most eyes, however, the two methods detect different glaucoma properties.

# ΕΙΚΟΝΕΣ



Εικόνα 1 : Συχνότητα του γλαυκώματος σε λευκούς (A) και μαύρους (B) σύμφωνα με τις διάφορες μελέτες



Εικόνα 2.

## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Abrams LS, Scott IU, Spaeth GL, Quigley HA, Varma R. Agreement among optometrists, ophthalmologists, and residents in evaluating the optic disc for glaucoma. *Ophthalmology*. 1994 Oct;101(10):1662-7.
2. AGIS study: Gaasterland DE, Blackwell B, Dally LG, Caprioli J, Katz LJ, Ederer F; The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 10. Variability among academic glaucoma subspecialists in assessing optic disc notching. *Advanced Glaucoma Intervention Study Investigators. Trans Am Ophthalmol Soc*. 2001;99:177-84;
3. Agudelo LM, Molina CA, Alvarez DL. Changes in intraocular pressure after laser in situ keratomileusis for myopia, hyperopia, and astigmatism. *J Refract Surg*. 2002 Jul-Aug;18(4):472-4.
4. Ahmed E: *Textbook of Ophthalmology*, 2009
5. American Academy of Ophthalmology Refractive Errors Panel. Refractive errors. Preferred Practice Pattern. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; September 2002.
6. American Academy of Ophthalmology Glaucoma Panel. Primary open-angle glaucoma suspect. Preferred Practice Pattern. Limited Rev. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; October 2002.
7. Arey LB, Shaible AJ. The nerve fibre composition of the optic nerve. *Anat Rec* 1934;58 (suppl.):3.
8. Arimoto A, Shimizu K, Shoji N, Enomoto K, Kohara M. Underestimation of intraocular pressure in eyes after laser in situ keratomileusis. *Jpn J Ophthalmol*. 2002 Nov-Dec;46(6):645-9.
9. Artes PH, Chauhan BC. Longitudinal changes in the visual field and optic disc in glaucoma. *Prog Retin Eye Res*. 2005 May;24(3):333-54. Epub 2005 Jan 24.
10. Azuara-Blanco A, Katz LJ, Spaeth GL, Nicholl J, Lanzl IM. Detection of changes of the optic disc in glaucomatous eyes: clinical examination and image analysis with the Topcon Imagenet system. *Acta Ophthalmol Scand*. 2000 Dec;78(6):647-50.
11. Bagga H, Feuer WJ, Greenfield DS. Detection of psychophysical and structural injury in eyes with glaucomatous optic neuropathy and normal standard automated perimetry. *Arch Ophthalmol*. 2006 Feb;124(2):169-76

12. Balazsi AG, Rootman J, Drance SM, Schulzer M, Douglas GR. The effect of age on the nerve fiber population of the human optic nerve. *Am J Ophthalmol.* 1984 Jun;97(6):760-6.
13. Bathija R, Zangwill L, Berry CC, Sample PA, Weinreb RN. Detection of early glaucomatous structural damage with confocal scanning laser tomography. *J Glaucoma.* 1998 Apr;7(2):121-7.
14. Bayraktar S, Bayraktar Z. Central corneal thickness and intraocular pressure relationship in eyes with and without previous LASIK: comparison of Goldmann applanation tonometer with pneumatonometer. *Eur J Ophthalmol.* 2005 Jan-Feb;15(1):81-8.
15. Bechmann M, Thiel MJ, Neubauer AS, et al. Central corneal thickness measurements with retinal optical coherence tomography device versus standard ultrasonic pachymetry. *Cornea.* 2001;20(1):50-54.
16. Bechmann M., Thiel MJ., Roesen B., Ullrich S., Ulbig MW., Ludwig K. - Central corneal thickness determined with optical coherence tomography in various types of glaucoma. *Br.J.Ophthalmol.* 2000; 84: 1233-1237.
17. Bovellet R., Kaufman SC., Thompson HW. Hamano H. - Corneal thickness measurements with the Topcon SP- 2000P specular microscope and an ultrasound pachymeter. *Arch. Ophthalmol.* 1999; 117: 868-870.
18. Bowd C, Balasubramanian M, Weinreb RN, Vizzeri G, Alencar LM, O'Leary N, Sample PA, Zangwill LM. Performance of confocal scanning laser tomograph Topographic Change Analysis (TCA) for assessing glaucomatous progression. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009 Feb;50(2):691-701.
19. Bowd C, Zangwill LM, Berry CC, Blumenthal EZ, Vasile C, Sanchez-Galeana C, Bosworth CF, Sample PA, Weinreb RN. Detecting early glaucoma by assessment of retinal nerve fiber layer thickness and visual function. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001 Aug;42(9):1993-2003.
20. Bowd C, Zangwill LM, Medeiros FA, et al. Structure-function relationships using confocal scanning laser ophthalmoscopy, optical coherence tomography, and scanning laser polarimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:2889 –95
21. Bozkurt B, Yilmaz PT, Irkec M. Relationship between Humphrey 30-2 SITA Standard Test, Matrix 30-2 threshold test, and Heidelberg retina tomograph in ocular hypertensive and glaucoma patients. *J Glaucoma.* 2008;17:203-10
22. Brandt JD, Beiser JA, Kass MA, Gordon MO. Central corneal thickness in the Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS). . *Ophthalmology.* 2001 Oct;108(10):1779-88

23. Brandt JD, Beiser JA, Gordon MO, Kass MA; Central corneal thickness and measured IOP response to topical ocular hypotensive medication in the Ocular Hypertension Treatment Study. Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS) Group. *Am J Ophthalmol.* 2004 Nov;138(5):717-22.
24. Brandt J. Corneal thickness in glaucoma screening, diagnosis and management. *Curr Opin Ophthalmol* 2004; 15;85-89
25. Brigatti L, Caprioli J. Correlation of visual field with scanning confocal laser optic disc measurements in glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 1995;113:1191–1194.
26. Brigatti L, Weitzman M, Caprioli J. Regional test-retest variability of confocal scanning laser tomography. *Am J Ophthalmol.* 1995;120:433-440.
27. Brown KE, Gongdon NG Corneal structure and biomechanics: impact on the diagnosis and management of glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol.* 2006; 17(4): 338-43.
28. Burgansky-Eliash Z, Wollstein G, Bilonick RA, Ishikawa H, Kagemann L, Schuman JS. Glaucoma detection with the Heidelberg retina tomograph 3. *Ophthalmology.* 2007 Mar;114(3):466-71
29. Burk RO, Noack H, Rohrschneider K, Völcker HE. Prediction of glaucomatous visual fields defects by reference plane independent three-dimensional optic nerve parameters. In: Wall M, Wild JM (eds). *Perimetry update 1998/1999: proceedings of the XIII International Perimetric Society Meeting, Gardone Riviera (BS), 1998.* The Hague: Walter Kugler, 1999;pp. 463-474
30. Burk RO, Rohrschneider K, Noack H, Völcker HE. [Volumetric analysis of the optic papilla using laser scanning tomography. Parameter definition and comparison of glaucoma and control papilla]. *Klin Monbl Augenheilkd.* 1991 Jun;198(6):522-9
31. Burk RO, Vihanninjoki K, Bartke T, Tuulonen A, Airaksinen PJ, Völcker HE, König JM. Development of the standard reference plane for the Heidelberg retina tomograph. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2000 May;238(5):375-84.
32. Burk RO. [Laser-scanning-tomography in clinical routine]. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2012 Feb;229(2):119-25
33. Burvenich H., De Clerco J. - The combined IOP and CCT measurement in glaucoma screening. *Bull.Soc.belge Ophtalmol.* 2000; 276:15-18.
34. Burvenich H., Sallet G., De Clerco J. - The correlation between IOP measurement, central corneal thickness and corneal curvature. *Bull.Soc.belge Ophtalmol.* 2000; 276:23-26.



35. Buzard KA, Introduction to biomechanics of the cornea. *Refract Corneal Surg.* 1992 Mar-Apr; 8(2): 127-38.
36. Canadian Ophthalmological Society. Practice guidelines for refractive surgery. Policy Statements and Guidelines. Ottawa, ON: Canadian Ophthalmological Society; June 2000
37. Caprioli J. Clinical evaluation of the optic nerve in glaucoma. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1994;92:589-641.
38. Chatterjee A, Shah S, Bessant DA, Naroo SA, Doyle SJ. Reduction in intraocular pressure after excimer laser photorefractive keratectomy. Correlation with pretreatment myopia. *Ophthalmology.* 1997 Mar;104(3):355-9.
39. Chauhan BC, Hutchison DM, Artes PH, Caprioli J, Jonas JB, LeBlanc RP, Nicolela MT. Optic disc progression in glaucoma: comparison of confocal scanning laser tomography to optic disc photographs in a prospective study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009 Apr;50(4):1682-91. Epub 2008 Dec 5. Erratum in: *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009 Jul;50(7):3136.
40. Chauhan BC, McCormick TA, Nicolela MT, LeBlanc RP. Optic disc and visual field changes in a prospective longitudinal study of patients with glaucoma: comparison of scanning laser tomography with conventional perimetry and optic disc photography. *Arch Ophthalmol.* 2001 Oct;119(10):1492-9.
41. Chauhan BC, Nicolela MT, Artes PH. Incidence and rates of visual field progression after longitudinally measured optic disc change in glaucoma. *Ophthalmology.* 2009 Nov;116(11):2110-8
42. Chauhan BC, Blanchard JW, Hamilton DC, LeBlanc RP. Technique for detecting serial topographic changes in the optic disc and peripapillary retina using scanning laser tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000 Mar;41(3):775-82.
43. Chauhan BC, LeBlanc RP, McCormick TA, et al. Test-retest variability of topographic measurements with confocal scanning laser tomography in patients with glaucoma and control subjects. *Am J Ophthalmol.* 1994;118:9-15.
44. Chen E, Gedda U, Landau I. Thinning of the papillomacular bundle in the glaucomatous eye and its influence on the reference plane of the Heidelberg retinal tomography. *J Glaucoma.* 2001 Oct;10(5):386-9.
45. Cioffi GA, Robin AL, Eastman RD, et al. Confocal laser scanning ophthalmoscope: reproducibility of optic nerve head topographic measurements with the confocal scanning laser ophthalmoscope. *Ophthalmology.* 1993;100:57-62.
46. Coleman AL, Sommer A, Enger C, Knopf HL, Stamper RL, Minckler DS. Interobserver and intraobserver variability in the

- detection of glaucomatous progression of the optic disc. *J Glaucoma*. 1996 Dec;5(6):384-9.
47. Copt RP., Thomas Ft., Mermoud A. - Corneal thickness in ocular hypertension, primary open-angle glaucoma, and normal tension glaucoma. *Arch.Ophthalmol*. 1999; 117:14-16.
  48. Curcio CA, Allen KA. Topography of ganglion cells in human retina. *J Comp Neurol*. 1990 Oct 1;300(1):5-25.
  49. Danesh-Meyer HV, Ku JY, Papchenko TL, et al. Regional correlation of structure and function in glaucoma, using the disc damage likelihood scale, Heidelberg Retina Tomograph and visual fields. *Ophthalmology*. 2006; 113:603–611.
  50. Demirel S, Johnson CA. Incidence and prevalence of short wavelength automated perimetry deficits in ocular hypertensive patients. *Am J Ophthalmol* 2001;131:709–15
  51. Dielemans I, Vingerling JR, Wolfs RC, Hofman A, Grobbee DE, de Jong PT. The prevalence of primary open-angle glaucoma in a population-based study in The Netherlands. The Rotterdam Study. *Ophthalmology*. 1994 Nov;101(11):1851-5.
  52. Doughty MJ, Zaman ML Human corneal thickness and its impact on intraocular pressure measures: a review and meta-analysis approach. *Surv Ophthalmol*. 2000 Mar-Apr;44(5):367-408
  53. Doughty MJ, Müller A, Zaman ML. Assessment of the reliability of human corneal endothelial cell-density estimates using a noncontact specular microscope. *Cornea*. 2000 Mar;19(2):148-58
  54. Dreher AW, Tso PC, Weinreb RN. Reproducibility of topographic measurements of the normal and glaucomatous nerve head with the laser tomographic scanner. *Am J Ophthalmol*. 1991; 111:221–229.
  55. Duch S, Serra A, Castanera J, Abos R, Quintana M. Tonometry after laser in situ keratomileusis treatment. *J Glaucoma*. 2001 Aug;10(4):261-5.
  56. Ehlers N, Bramsen T, Sperling S. Applanation tonometry and central corneal thickness. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1975 Mar;53(1):34-43
  57. Emara B, Probst LE, Tingey DP, Kennedy DW, Willms LJ, Machat J. . Correlation of intraocular pressure and central corneal thickness in normal myopic eyes and after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg*. 1998 Oct;24(10):1320-5
  58. Ervin JC, Lemij HG, Mills RP, Quigley HA, Thompson HW, Burgoyne CF. Clinician change detection viewing longitudinal stereophotographs compared to confocal scanning laser tomography in the LSU Experimental Glaucoma (LEG) Study. *Ophthalmology*. 2002 Mar;109(3):467-81

59. Flammer J, Orgül S, Costa VP, Orzalesi N, Krieglstein GK, Serra LM, Renard JP, Stefánsson E. The impact of ocular blood flow in glaucoma. *Prog Retin Eye Res.* 2002 Jul;21(4):359-93
60. Ford BA, Artes PH, McCormick TA, Nicoleta MT, LeBlanc RP, Chauhan BC. Comparison of data analysis tools for detection of glaucoma with the Heidelberg Retina Tomograph. *Ophthalmology.* 2003 Jun;110(6):1145-50.
61. Garway-Heath DF, Wollstein G, Hitchings RA. Aging changes of the optic nerve head in relation to open angle glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 1997 Oct;81(10):840-5.
62. Garway-Heath DF, Hitchings RA. Quantitative evaluation of the optic nerve head in early glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1998;82:352–61.
63. Georgopoulos GT, Halkiadakis I, Patsea E, et al Study of patients with ocular hypertension with scanning laser polarimetry and shortwavelength automatic perimetry. *Ophthalmologica.* 2006;220(6):361- 7.
64. Giraldez Fernandez MJ, Diaz Rey A, Cervino A, Yebra-Pimentel E. A comparison of two pachymetric systems: Slit-scanning and ultrasonic. *CLAO J.* 2002;28(4)-.221-223.
65. Goldmann H. Applanation tonometry. In Newell FW, ed. *Glaucoma Transactions of the Second Conference*, New York: Josiah Macy Jr. Foundation, 1957: 167- 220.
66. GOLDMANN H, SCHMIDT T. [Applanation tonometry]. *Über applanationstonometrie Ophthalmologica.* 1957 Oct;134(4):221-42.
67. Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002;120:714–20
68. Greaney MJ, Hoffman DC, Garway-Heath DF, Nakla M, Coleman AL, Caprioli J. Comparison of optic nerve imaging methods to distinguish normal eyes from those with glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002 Jan;43(1):140-5.
69. Harwerth RS, Carter-Dawson L, Shen F, Smith EL 3rd, Crawford ML. Ganglion cell losses underlying visual field defects from experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999 Sep;40(10):2242-50.
70. Hayreh SS. The blood supply of the optic nerve head and the evaluation of it - myth and reality. *Prog Retin Eye Res.* 2001 Sep;20(5):563-93
71. Healey PR, Lee AJ, Aung T et al. Diagnostic accuracy of the Heidelberg Retina Tomograph for glaucoma a population-based assessment. *Ophthalmology.* 2010 ;117:1667-73.

72. Heidelberg Retina Tomograph. In: Iester M, Garway-Heath D, Lemij H (eds). Optic nerve head and retinal nerve fibre analysis. European Glaucoma Society, Editnce Dogma, Sanova, Italy, 2005:57-98
73. Heijl A, Bengtsson B, Hyman L, Leske MC. Early Manifest Glaucoma Trial Group. Natural history of open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 2009; 116:2271-2276.
74. Herndon LW, Weizer JS, Stinnett SS. Central corneal thickness as a risk factor for advanced glaucoma damage. *Arch Ophthalmol.* 2004 Jan;122(1):17-21
75. Horn FK, Nguyen NX, Mardin CY, Jünemann AG. Combined use of frequency doubling perimetry and polarimetric measurements of retinal nerve fiber layer in glaucoma detection. *Am J Ophthalmol.* 2003;135:160-8.
76. Horn FK, Lämmer R, Mardin CY, et al. Combined evaluation of frequency doubling technology perimetry and scanning laser ophthalmoscopy for glaucoma detection using automated classification. *J Glaucoma.* 2012 ;21:27-34
77. Hudson C, Charles SJ, et al. Objective morphological assessment of macular hole surgery by scanning laser tomography. *Br J Ophthalmol.* 1997; 81:107-11
78. Iester M, Mikelberg FS, Swindale NV, Drance SM. ROC analysis of Heidelberg Retina Tomograph optic disc shape measures in glaucoma. *Can J Ophthalmol.* 1997 Oct;32(6):382-8
79. Iester M, Mikelberg FS, Drance SM. The effect of optic disc size on diagnostic precision with the Heidelberg retina tomograph. *Ophthalmology.* 1997 Mar;104(3):545-8.
80. Iester M, Mikelberg F, Courtright P, et al. Correlation between the visual field indices and Heidelberg Retina Tomograph parameters. *J Glaucoma.* 1997; 6:78–82.
81. Iester M, Mardin CY, Budde WM, Jünemann AG, Hayler JK, Jonas JB. Discriminant analysis formulas of optic nerve head parameters measured by confocal scanning laser tomography. *J Glaucoma.* 2002 Apr;11(2):97-104.
82. Iester M, Traverso CE, De Feo F, et al. Correlation between frequency doubling technology and Heidelberg Retina Tomograph. *J Glaucoma.* 2005; 14:368–374.
83. Iskander NG, Anderson Penno E, Peters NT, Gimbel HV, Ferensowicz M. Accuracy of Orbscan pachymetry measurements and DHG ultrasound pachymetry in primary laser in situ keratomileusis and LASIK enhancement procedures. *J Cataract Refract Surg.* 2001 May;27(5):681-5

84. Jampel HD, Friedman D, Quigley H, Vitale S, Miller R, Knezevich F, Ding Y. Agreement among glaucoma specialists in assessing progressive disc changes from photographs in open-angle glaucoma patients. *Am J Ophthalmol*. 2009 Jan;147(1):39-44
85. Jampel HD, Singh K, Lin SC, et al. Assessment of visual function in glaucoma: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2011 ;118:986-1002.
86. Johnson CA, Adams AW, Casson EJ, Brandt JD. Progression of early glaucomatous visual field loss as detected by blue-on-yellow and standard white-on-white automated perimetry. *Arch Ophthalmol*. 1993;111:651-656.
87. Johnson CA, Adams AJ, Casson EJ, Brandt JD. Blue-on-yellow perimetry can predict the development of glaucomatous visual field loss. *Arch Ophthalmol*. 1993;111:645-650.
88. Johnson M, Kass MA, Moses RA, Grodzki WJ. Increased corneal thickness simulating elevated intraocular pressure. *Arch Ophthalmol*. 1978 Apr;96(4):664-5.
89. Jonas JB, Holbach L. Central corneal thickness and thickness of the lamina cribrosa in human eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005 Apr;46(4):1275-9.
90. Jonas JB, Gusek GC, Naumann GO. Optic disc, cup and neuroretinal rim size, configuration and correlations in normal eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1988 Jul;29(7):1151-8.
91. Jonas JB, Naumann GO. [Parapapillary region in normal and glaucoma eyes. II. Correlation of planimetric findings to intrapapillary, perimetry and general data]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 1988 Aug;193(2):182-8
92. Jonas JB, Gusek GC, Guggenmoos-Holzmann I, Naumann GO. Size of the optic nerve scleral canal and comparison with intravital determination of optic disc dimensions. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1988;226(3):213-5.
93. Jonas JB, Stroux A, Velten I, Juenemann A, Martus P, Budde WM. Central corneal thickness correlated with glaucoma damage and rate of progression. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005; 46(4): 1269-74.
94. Jonas JB, Budde WM, Panda-Jonas S. Ophthalmoscopic evaluation of the optic nerve head. *Surv Ophthalmol*. 1999 Jan-Feb;43(4):293-320.
95. Kamal DS, Viswanathan AC, Garway-Heath DF, Hitchings RA, Poinosawmy D, Bunce C. Detection of optic disc change with the Heidelberg retina tomograph before confirmed visual field change in ocular hypertensives converting to early glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 1999 Mar;83(3):290-4.

96. Kamal DS, Garway-Heath DF, Hitchings RA, Fitzke FW. Use of sequential Heidelberg retina tomograph images to identify changes at the optic disc in ocular hypertensive patients at risk of developing glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 2000 Sep;84(9):993-8.
97. Kandarakis A, Soumplis V, Pitsas C, Kandarakis S, Halikias J, Karagiannis D. Comparison of dynamic contour tonometry and Goldmann applanation tonometry following penetrating keratoplasty. *Can J Ophthalmol.* 2010 Oct;45(5):489-93
98. Kanski JJ, *Clinical Ophthalmology, A Systematic Approach*, 5th ed. Butterworth Heinemann, 2003.
99. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, Parrish RK 2nd, Wilson MR, Gordon MO. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2002 Jun;120(6):701-13
100. Kaufmann C, Bachmann LM, Thiel MA. Comparison of dynamic contour tonometry with goldmann applanation tonometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004 Sep;45(9):3118-21.
101. Keltner JL, Johnson CA, Anderson DR, et al; Ocular Hypertension Treatment Study Group. The association between glaucomatous visual fields and optic nerve head features in the Ocular Hypertension Treatment Study. *Ophthalmology.* 2006;113:1603-12.
102. Kerrigan-Baumrind LA, Quigley HA, Pease ME, Kerrigan DF, Mitchell RS. Number of ganglion cells in glaucoma eyes compared with threshold visual field tests in the same persons. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000 Mar;41(3):741-8.
103. Kim JW, Chen PP. Central corneal pachymetry and visual field progression in patients with open-angle glaucoma. *Ophthalmology.* 2004 Nov;111(11):2126-32.
104. Kisilevsky M, Hudson C, et al Agreement of the Heidelberg Retina Tomograph II macula edema module with fundus biomicroscopy in diabetic maculopathy. *Arch Ophthalmol.* 2006;124:337-42.
105. Kitazawa Y, Horie T, Aoki S, Suzuki M, Nishioka K. Untreated ocular hypertension. A long-term prospective study. *Arch Ophthalmol.* 1977 Jul;95(7):1180-4.
106. Kourkoutas D, Buys YM, Flanagan JG, Hatch WV, Balian C, Trope GE. Comparison of glaucoma progression evaluated with Heidelberg retina tomograph II versus optic nerve head stereophotographs. *Can J Ophthalmol.* 2007 Feb;42(1):82-8.

107. Kourkoutas D, Georgopoulos G, Maragos A, Apostolakis I, Tsekouras G, Karanasiou IS, Papaconstantinou D, Iliakis E, Moschos M. New nonlinear multivariable model shows the relationship between central corneal thickness and HRTII topographic parameters in glaucoma patients. *Clin Ophthalmol.* 2009;3:313-23.
108. Kozobolis VP, Detorakis ET, Tsilimbaris M, Siganos DS, Vlachonikolis IG, Pallikaris IG. Crete, Greece glaucoma study. *J Glaucoma.* 2000 Apr;9(2):143-9.
109. Krohn MA, Keltner JL, Johnson CA. Comparison of photographic techniques and films used in stereophotogrammetry of the optic disk. *Am J Ophthalmol.* 1979 Nov;88(5):859-63.
110. Kruse FE, Burk RO, Völcker HE, Zinser G, Harbarth U. [3-dimensional biomorphometry of the papilla using a laser tomography scanning procedure--initial experiences with pathologic papillar findings]. *Fortschr Ophthalmol.* 1989;86(6):710-3.
111. Kruse FE, Burk ROW, Volcker HE, et al. Reproducibility of topographic measurements of the optic nerve head with laser tomographic scanning. *Ophthalmology.* 1989;96:1320–1324.
112. Lee GA, Khaw PT, Ficker LA, Shah P. The corneal thickness and intraocular pressure story: Where are we now? *Clin Experiment Ophthalmol.* 2002;30(5):334-337.
113. Lens Al., Sheila Coyne Nemeth, Janice K. Ledford: *Ocular Anatomy and Physiology*, 2nd edition, 2008
114. Leske MC, Connell AM, Schachat AP, Hyman L The Barbados Eye Study. Prevalence of open angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1994; 112(6): 821-9.
115. Leske MC, Heijl A, Hussein M, Bengtsson B, Hyman L, Komaroff E; Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the early manifest glaucoma trial. Early Manifest Glaucoma Trial Group. *Arch Ophthalmol.* 2003 Jan;121(1):48-56.
116. Leung CK, Liu S, Weinreb RN, et al. Evaluation of retinal nerve fiber layer progression in glaucoma a prospective analysis with neuroretinal rim and visual field progression. *Ophthalmology.* 2011;118(8):1551-7.
117. Leung CK, Ye C, Weinreb RN, et al. Retinal nerve fiber layer imaging with spectral-domain optical coherence tomography a study on diagnostic agreement with Heidelberg Retinal Tomograph. *Ophthalmology.* 2010;117:267-74.
118. Li Q, Li M, Fan Z, Wang N. The influence of central corneal thickness and corneal curvature and axial length on the measurement of intraocular pressure. *Van Ke Xue Bao.* 2002; 18(3): 176-80.

119. Lichter PR. Variability of expert observers in evaluating the optic disc. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1976;74:532-72.
120. Liu S, Lam S, Weinreb RN, et al. Comparison of standard automated perimetry, frequency-doubling technology perimetry, and shortwavelength automated perimetry for detection of glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011; 52:7325-31.
121. Mackenzie PJ, Cioffi GA. Vascular anatomy of the optic nerve head. *Can J Ophthalmol.* 2008 Jun;43(3):308-12
122. Mardin CY, Horn FK, Jonas JB, Budde WM. Preperimetric glaucoma diagnosis by confocal scanning laser tomography of the optic disc. *Br J Ophthalmol.* 1999 Mar;83(3):299-304.
123. Medeiros FA, Sample PA, Zangwill LM, Bowd C, Aihara M, Weinreb RN. Corneal thickness as a risk factor for visual field loss in patients with preperimetric glaucomatous optic neuropathy. *Am J Ophthalmol.* 2003 Nov;136(5):805-13.
124. Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, Weinreb RN. Comparison of the GDx VCC scanning laser polarimeter, HRT II confocal scanning laser ophthalmoscope, and stratus OCT optical coherence tomograph for the detection of glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2004 Jun;122(6):827-37.
125. Medeiros FA, Zangwill LM, Girkin CA, et al. Combining Structural and Functional Measurements to Improve Estimates of Rates of Glaucomatous Progression. *Am J Ophthalmol.* 2012 Feb 6. [Epubahead of print]
126. Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, et al. Influence of disease severity and optic disc size on the diagnostic performance of imaging instruments in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:1008– 15.
127. Miglior S, Albe E, Guareschi M, Mandelli G, Gomasasca S, Orzalesi N. Intraobserver and interobserver reproducibility in the evaluation of ultrasonic pachymetry measurements of central corneal thickness. *Br J Ophthalmol.* 2004 Feb;88(2):174-7.
128. Mikelberg FS, Parfitt CM, Swindale NV, Graham SL, Drance SM, Gosine R. Ability of the heidelberg retina tomograph to detect early glaucomatous visual field loss. *J Glaucoma.* 1995 Aug;4(4):242-7.
129. Mikelberg FS, Drance SM, Schulzer M, Yidegiligne HM, Weis MM. The normal human optic nerve. Axon count and axon diameter distribution. *Ophthalmology.* 1989 Sep;96(9):1325-8.
130. Mikelberg FS, Wijsman K, Schulzer M. Reproducibility of topographic parameters obtained with the Heidelberg Retina Tomograph. *J Glaucoma.* 1993;2:101–103.



131. Minckler DS. The organization of nerve fiber bundles in the primate optic nerve head. *Arch Ophthalmol.* 1980 Sep;98(9):1630-6.
132. Mistlberger A, Liebmann JM, Greenfield DS, et al. Heidelberg retina tomography and optical coherence tomography in normal, ocular-hypertensive and glaucomatous eyes. *Ophthalmology.* 1999;106:2027-2032.
133. Nomura H, Ando F, Niino N, Shimokata H, Miyake Y. The relationship between intraocular pressure and refractive error adjusting for age and central corneal thickness. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2004 Jan;24(1):41-5.
134. Odberg T, Riise D Early diagnosis of glaucoma. The value of successive stereophotography of the optic disc. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1985 Jun;63(3):257-63.
135. Oddone F, Centofanti M, Rossetti L, Iester M, Fogagnolo P, Capris E, Manni G. Exploring the Heidelberg Retinal Tomograph 3 diagnostic accuracy across disc sizes and glaucoma stages: a multicenter study. *Ophthalmology.* 2008 Aug;115(8):1358-65.
136. Oddone F, Centofanti M, Tanga L, et al. Influence of disc size on optic nerve head versus retinal nerve fiber layer assessment for diagnosing glaucoma. *Ophthalmology.* 2011; 118:1340-7.
137. O'Leary N, Crabb DP, Mansberger SL, Fortune B, Twa MD, Lloyd MJ, Kotecha A, Garway-Heath DF, Cioffi GA, Johnson CA. Glaucomatous progression in series of stereoscopic photographs and Heidelberg retina tomograph images. *Arch Ophthalmol.* 2010 May;128(5):560-8.
138. Pakravan M, Parsa A, Sanagou M, Parsa CF. Central corneal thickness and correlation to optic disc size: a potential link for susceptibility to glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2007; 91(1): 26-28.
139. Palmberg P. Answers from the ocular hypertension treatment study. *Archiv Ophthalmol.* 2002;120 (6):829-830.
140. Park SJ, Ang GS, Nicholas S, Wells AP. The effect of thin, thick, and normal corneas on Goldmann intraocular pressure measurements and correction formulae in individual eyes. *Ophthalmology.* 2012 Mar;119(3):443-9.
141. Patsea E., Amariotakis A., Halkiadakis I., Georgopoulos G. et al. Central cornea thickness in myopia with and without glaucoma. WGC 2005, Vienna, Austria.
142. Patsea E., Amariotakis A., Georgopoulos G., et al: Central cornea/ thickness changes according to glaucoma type and antiglaucomatous treatment. Abstracts of 4th I.G.S Barcelona, Spain, 19-22/3/2003.

143. Phillips LJ, Cakanac CJ, Eger MW, Lilly ME. Central cornea/ thickness and measured IOP: A clinical study. *Optometry*. 2003;74(4):218-225.
144. Polo V, Larrosa JM, Pinilla I, et al. Optimum criteria for shortwavelength automated perimetry. *Ophthalmology*. 2001; 108:285–289.
145. Polo V, Larrosa JM, Pinilla I, et al. Predictive value of shortwavelength automated perimetry: a 3-year follow-up study. *Ophthalmology* 2002; 109:761–5.
146. Price FW Jr., Koller DL., Price MO. - Central corneal pachymetry in patients undergoing laser in-situ keratomileusis. *Ophthalmology* 1999; 106:2216-2220.
147. Quigley HA. Number of people with glaucoma worldwide. *Br J Ophthalmol*. 1996 May;80(5):389-93.
148. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol*. 2006 Mar;90(3):262-7.
149. Quigley HA, Addicks EM, Green WR. Optic nerve damage in human glaucoma. III. Quantitative correlation of nerve fiber loss and visual field defect in glaucoma, ischemic neuropathy, papilledema, and toxic neuropathy. *Arch Ophthalmol*. 1982 Jan;100(1):135-46.
150. Radius RL, Anderson DR. The course of axons through the retina and optic nerve head. *Arch Ophthalmol*. 1979 Jun;97(6):1154-8.
151. Radius RL. Thickness of the retinal nerve fiber layer in primate eyes. *Arch Ophthalmol*. 1980 Sep;98(9):1625-9.
152. Radius RL, de Bruin J. Anatomy of the retinal nerve fiber layer. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1981 Nov;21(5):745-9.
153. Rainer G, Findl O, Petternel V, Kiss B, Drexler W, Skorpik C, Georgopoulos M, Schmetterer L. Central corneal thickness measurements with partial coherence interferometry, ultrasound, and the Orbscan system. *Ophthalmology*. 2004 May;111(5):875-9.
154. Rainer G, Petternel V, Findl O, et al. Comparison of ultrasound pachymetry and partial coherence interferometry in the measurement of central corneal thickness. *J Cataract Refract Surg*. 2002;28(12):2142-2145.
155. Reinstein DZ, Silverman RH, Raevsky T, et al. Arc-scanning very high-frequency digital ultrasound for 3D pachymetric mapping of the cornea/ epithelium and stroma in laser in situ keratomileusis. *J Refract Surg*. 2000;16(4):414-430.

156. Rosa N, Cennamo G, Breve MA, La Rana A. Goldmann applanation tonometry after myopic photorefractive keratectomy. *Acta Ophthalmol Scand.* 1998 Oct;76(5):550-4.
157. Rossetti L, Marchetti I, Orzalesi N, Scorpiglione N, Torri V, Liberati A. Randomized clinical trials on medical treatment of glaucoma. Are they appropriate to guide clinical practice? *Arch Ophthalmol.* 1993 Jan;111(1):96-103.
158. Sample PA, Irak I, Martinzez GA, Yamagishi N. Asymmetries in the normal short-wavelength visual field: implications for shortwavelength automated perimetry. *Am J Ophthalmol.* 1997;124:46-52.
159. Sample PA. Short-wavelength automated perimetry: its role in the clinic and for understanding ganglion cell function. *Prog Retin Eye Res.* 2000;19:369-383.
160. Schoff EO, Hattenhauer MG, Ing HH, Hodge DO, Kennedy RH, Herman DC, Johnson DH. Estimated incidence of open-angle glaucoma in Olmsted County, Minnesota. *Ophthalmology.* 2001 May;108(5):882-6.
161. Schultz RO, Radius RL, Hartz AJ, Brown DB, Eytan ON, Ogawa GS, Kuhn E, Simons KB. Screening for glaucoma with stereo disc photography. *J Glaucoma.* 1995 Jun;4(3):177-82.
162. Shah S, Chatterjee A, Mathai M, Kelly SP, Kwartz J, Henson D, McLeod D. Relationship between corneal thickness and measured intraocular pressure in a general ophthalmology clinic. *Ophthalmology.* 1999 Nov;106(11):2154-60.
163. Shah S. Accurate intraocular pressure measurement-the myth of modern ophthalmology? *Ophthalmology.* 2000 Oct;107(10):1805-7.
164. Sharma P, Sample PA, Zangwill LM, Schuman JS. Diagnostic tools for glaucoma detection and management. *Surv Ophthalmol.* 2008 ;53 Suppl1:S17-32.
165. Shimmyo M, Orloff PN. Corneal thickness and axial length. *Am J Ophthalmol.* 2005; 139(3): 553-554.
166. Siganos DS, Papastergiou GI, Moedas C. Assessment of the Pascal dynamic contour tonometer in monitoring intraocular pressure in unoperated eyes and eyes after LASIK. *J Cataract Refract Surg.* 2004 Apr;30(4):746-51.
167. Sihota R, Gulati V, Agarwal HC, Saxena R, Sharma A, Pandey RM Variables affecting test-retest variability of Heidelberg Retina Tomograph II stereometric parameters. *J Glaucoma.* 2002 Aug;11(4):321-8.

168. Singh RP, Goldberg I, Graham SL, et al. Central corneal thickness, tonometry and ocular dimensions in glaucoma and ocular hypertension. *J Glaucoma*. 2001;10(3):206-210.
169. Snell RS, Lemp MA, Clinical anatomy of the eye, 2nd ed. Blackwell Scientific Publications, 1998. Newell FW *Ophthalmology, Principles and Concepts*. CV Mosby, 1986.
170. Strouthidis NG, Garway-Heath DF. New developments in Heidelberg Retina Tomograph for glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2008;19(2):141-8.
171. Strouthidis NG, Gardiner SK, Owen VM, et al. Predicting progression to glaucoma in ocular hypertensive patients. *J Glaucoma*. 2010;19:304-9.
172. Tan JC, Garway-Heath DF, Fitzke FW, Hitchings RA. Reasons for rim area variability in scanning laser tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003 Mar;44(3):1126-31.
173. Tan JC, Hitchings RA. Reference plane definition and reproducibility in optic nerve head images. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003 Mar;44(3):1132-7.
174. Tan JC, Hitchings RA. Approach for identifying glaucomatous optic nerve progression by scanning laser tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003 Jun;44(6):2621-6.
175. Tan JC, Poinoosawmy D, Hitchings RA. Tomographic identification of neuroretinal rim loss in high-pressure, normal-pressure, and suspected glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004 Jul;45(7):2279-85.
176. Tanito M, Itai N, Ohira A, Chihara E. Reduction of posterior pole retinal thickness in glaucoma detected using the Retinal Thickness Analyzer. *Ophthalmology*. 2004 Feb;111(2):265-75.
177. Taravella M, Walker M. Corneal edema, postoperative. *eMedicine Ophthalmology Topic 64*. Omaha, NE: eMedicine.com; updated September 19, 2001. Available at: <http://www.emedicine.com/oph/topic64.htm>. Accessed October 30, 2003.
178. Teesalu P, Vihanninjoki K, Airaksinen PJ, et al. Correlation of blueon- yellow visual fields with scanning confocal laser optic disc measurements. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1997; 38:2452-9.
179. Tole DM, Edwards MP, Davey KG, et al. The correlation of the visual field with scanning laser ophthalmoscope measurements in glaucoma. *Eye*. 1998; 12:686–690.
180. Tuulonen A, Lehtola J, Airaksinen PJ. Nerve fiber layer defects with normal visual fields. Do normal optic disc and normal

- visual field indicate absence of glaucomatous abnormality? *Ophthalmology*. 1993 May;100(5):587-97; discussion 597-8.
181. Uchida H, Brigatti L, Caprioli J Detection of structural damage from glaucoma with confocal laser image analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1996 Nov;37(12):2393-401.
182. Ugurlu S, Hoffman D, Garway-Heath D, Caprioli J: Relationship between structural abnormalities and short-wavelength peri-metric defects in eyes at risk for glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2000; 129:592-598.
183. Vakili R, Choudhri SA, Tauber S, Shields MB Effect of mild to moderate myopic correction by laser-assisted in situ keratomileusis on intraocular pressure measurements with goldmann applanation tonometer, tono-pen, and pneumatonometer. *J Glaucoma*. 2002 Dec;11(6):493-6.
184. van der Schoot J, Reus NJ, Colen TP, Lemij HG. The ability of shortwavelength automated perimetry to predict conversion to glaucoma. *Ophthalmology*. 2010;117 :30-4.
185. Varma R, Tielsch JM, Quigley HA, Hilton SC, Katz J, Spaeth GL, Sommer A. Race-, age-, gender-, and refractive error-related differences in the normal optic disc. *Arch Ophthalmol*. 1994 Aug;112(8):1068-76.
186. Vessani RM, Moritz R, Batis L, et al. Comparison of quantitative imaging devices and subjective optic nerve head assessment by general ophthalmologists to differentiate normal from glaucomatous eyes. *J Glaucoma* 2009; 18:253-261.
187. Wang YX, O'Leary N, Strouthidis NG, White ET, Ho TA, Garway-Heath DF. Comparison of Neuroretinal Rim Area Measurements Made by the Heidelberg Retina Tomograph I and the Heidelberg Retina Tomograph II. *J Glaucoma*. 2012 May 8. [Epub ahead of print].
188. Weinreb RN, Zangwill LM, Jain S, Becerra LM, Dirkes K, Piltz-Seymour JR, Cioffi GA, Trick GL, Coleman AL, Brandt JD, Liebmann JM, Gordon MO, Kass MA; Predicting the onset of glaucoma: the confocal scanning laser ophthalmoscopy ancillary study to the Ocular Hypertension Treatment Study. OHTS CSLO Ancillary Study Group. *Ophthalmology*. 2010 Sep;117(9):1674-83.
189. Weinreb RN, Dreher AW, Bille JF. Quantitative assessment of the optic nerve head with the laser tomographic scanner. *Int Ophthalmol*. 1989 Jan;13(1-2):25-9.
190. Weinreb RN, Lusky M, Bartsch DU, et al. Effect of repetitive imaging on topographic measurements of the optic nerve head. *Arch Ophthalmol*. 1993;111:636-638.

191. Weinreb RN, Friedman DS, Fechtner RD, Cioffi GA, Coleman AL, Girkin CA, Liebmann JM, Singh K, Wilson MR, Wilson R, Kannel WB. Risk assessment in the management of patients with ocular hypertension. *Am J Ophthalmol.* 2004 Sep;138(3):458-67.
192. Whitacre MM, Stein RA, Hassanein K. The effect of cornea/ thickness on applanation tonometry. *Am J Ophthalmol.* 1993;115:592-596.
193. Whitacre MM, Stein R. Sources of error with use of Goldmann-type tonometers. *Surv Ophthalmol.* 1993 Jul-Aug;38(1):1-30.
194. Wickham L, Edmunds B, Murdoch IE. Central corneal thickness: will one measurement suffice? *Ophthalmology.* 2005 Feb;112(2):225-8.
195. Wilson MR, Kosoko O, Cowan CL Jr, Sample PA, Johnson CA, Haynatzki G, Enger C, Crandall D. Progression of visual field loss in untreated glaucoma patients and glaucoma suspects in St. Lucia, West Indies. *Am J Ophthalmol.* 2002 Sep;134(3):399-405.
196. Wolfs RC, Klaver CC, Vingerling JR, Grobbee DE, Hofman A, ce Jong PI. Distribution of central cornea/ thickness and its association with intraocular pressure: The Rotterdam Study. *Am J Ophthalmol* 1997; 123:767-72.
197. Wollstein G, Garway-Heath DF, Hitchings RA Identification of early glaucoma cases with the scanning laser ophthalmoscope. *Ophthalmology.* 1998 Aug;105(8):1557-63.
198. Wollstein G, Garway-Heath DF, Fontana L, Hitchings RA. Identifying early glaucomatous changes. Comparison between expert clinical assessment of optic disc photographs and confocal scanning ophthalmoscopy. *Ophthalmology.* 2000 Dec;107(12):2272-7.
199. Yannof M, Duker JS, *Ophthalmology* 2nd ed. Mosby, 2004.
200. Yaylali V., Kaufman SC., Thompson HW. -Cornea Ithickness measurements with the Orbscan Topography System and ultrasonic pachymetry. *J.Cataract Refract.Surg.* 1997; 23:1345-1350.
201. Yücel YH, Gupta N, Kalichman MW, Mizisin AP, Hare W, de Souza Lima M, Zangwill L, Weinreb RN. Relationship of optic disc topography to optic nerve fiber number in glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 1998 Apr;116(4):493-7.
202. Zangwill L, Schakiba S, Caprioli J, Weinreb RN. Agreement between clinicians and a confocal scanning laser ophthalmoscope in estimating cup-to-disc ratios. *Am J Ophthalmol.* 1995; 19:415-421.
203. Zangwill LM, Bowd C, Berry CC, Williams J, Blumenthal EZ, Sánchez-Galeana CA, Vasile C, Weinreb RN. Discriminating between normal and glaucomatous eyes using the Heidelberg Retina

- Tomograph, GDx Nerve Fiber Analyzer, and Optical Coherence Tomograph. Arch Ophthalmol. 2001 Jul;119(7):985-93.
204. Zangwill LM, Weinreb RN, Beiser JA, et al. Baseline topographic optic disc measurements are associated with the development of primary open-angle glaucoma: the Confocal Scanning Laser Ophthalmoscopy Ancillary Study to the Ocular Hypertension Treatment Study. Arch Ophthalmol 2005; 123:1188–97.
205. Zeyen T, Miglior S, Pfeiffer N, Cunha-Vaz J, Adamsons I; European Glaucoma Prevention Study Group. Reproducibility of evaluation of optic disc change for glaucoma with stereo optic disc photographs. Ophthalmology. 2003 Feb;110(2):340-4.