МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

КАТЕДРА ПО ОФТАЛМОЛОГИЯ

Д-р Яни Тодоров Здравков

ИЗСЛЕДВАНЕ И АНАЛИЗ НА ХОРИОИДЕЯТА ЧРЕЗ SD OCT

ДИСЕРТАЦИЯ

Научен ръководител : Доц. Д-р И. Танев, д.м.

София, 2017

Използвани съкращения

SD OCT – спектрал домейн оптична кохерентна томография

IOP – вътреочно налягане

OA – артерия офталмика

CAs – цилиарни артерии

ACAs – предни цилиарни артерии

PCAs – задни цилиарни артерии

OPP – очно перфузионно налягане

dBP – диастолично кръвно налягане

CNV – хороидна неоваскуларизация

sBP – систолично кръвно налягане

LYVE-1 – ендотелиален рецептор в лимфните съдове

ICNs – собствени хороидални неврони

VIP – вазоактивен интестинален пептид

NO – азотен окис

CCT – централна роговична дебелина

SLO – сканиращ лазерен офталмоскоп

PCT – перипапиларна хороидна дебелина

TD OCT – тайм домейн оптична кохерентна томография

EDI OCT – ОСР с подобрена дълбочинна визуализация

SS OCT – swept source OCT

ХД, CT – хороидна дебелина

SFCT – субфовейна хороидна дебелина

AL – аксиална дължина

RE – рефракционна грешка

СЪДЪРЖАНИЕ

ВЪВЕДЕНИЕ

ГЛАВА 1 ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

1.1. Ембриологични данни за хороидеята

1.2. Анатомия на хороидеята

1.3. Функции на хороидеята

1.3.1. Кръвоснабдяваща функция

1.3.2. Терморегулираща функция

1.3.3. Участие в контрола на ВОН

1.3.4. Хороидея и еметропизация

1.3.5. Секреторна функция

1.4. Исторически преглед на методите за изследване на хороидеята

1.4.1. Post mortem изследване

1.4.2. In vivo изследване

1.4.2.1. Парциална кохерентна интерферометрия

1.4.2.2. Ехография

1.4.2.3. Ядреномагнитен резонанс

1.4.2.4. Ангиография и хороидна васкулатура

1.4.2.4.1. Флуоресцеинова ангиография

1.4.2.4.2. ICG ангиография

1.4.2.5. Конфокален сканиращ лазерен офталмоскоп

1.5. ОСТ и хороидея

1.6. Приложение на ОСТ за изследване и анализ на хороидната дебелина

1.6.1. ОСТ изследване и анализ на хороидната дебелина при здрави индивиди

1.6.2. Фактори, влияещи на хороидната дебелина

1.6.2.1. Възраст

1.6.2.2. Аксиална дължина и рефракционна грешка

1.6.2.3. Пол

1.6.2.4. Денонощни колебания в хороидната дебелина

1.6.2.5. Вътреочно налягане

1.6.2.6. Физическо натоварване

1.6.2.7. Патологични клинични състояния

1.6.2.8. Други фактори (тютюнопушене, раса, кофеин и др.)

1.7. Изводи от литературния обзор

ГЛАВА 2 ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

ГЛАВА 3 МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

3.1. Клиничен материал

3.1.1. Брой и разпределение на пациентите по групи

3.1.2. Включващи критерии

3.1.3. Изключващи критерии

3.1.4. Продължителност на клиничното проучване

3.1.5. Клинична база

3.2. Методи на изследване

- Анамнеза за общи и очни заболявания
- Определяне на рефракцията и максимално коригираната зрителна острота
- Биомикроскопия
- Контактна ултразвукова пахиметрия
- Тонометрия по Goldmann
- Гониоскопия
- Индиректна фундусбиомикроскопия

- Компютърна периметрия
- Ехокардиография и доплерсонография
- Тредмил тест
- Факоемулсификация
- OCT

3.2.1. Статистически методи

3.2.1.1. Описателна статистика

3.2.1.2. Непараметрични тестове

3.2.1.3. Корелационен анализ

3.2.1.4. Дисперсионен анализ - Analysis of variance (ANOVA)

3.2.1.5. ROC анализ

ГЛАВА 4 РЕЗУЛТАТИ

4.1. Описателна статистика

4.1.1. Възрастово – полова структура

4.1.2. Дескриптивна статистика

4.2. Резултати по задача 1

4.3. Резултати по задача 2

4.4. Резултати по задача 3

4.5. Резултати по задача 4

4.6. Резултати по задача 5

ГЛАВА 5 ОБСЪЖДАНЕ

5.1. Обсъждане на резултатите по задача 1

5.2. Обсъждане на резултатите по задача 2

5.3. Обсъждане на резултатите по задача 3

5.4. Обсъждане на резултатите по задача 4

5.5. Обсъждане на резултатите по задача 5

5.6. Изводи

ГЛАВА 6 Изводи

ГЛАВА 7 Заключение

ПРИНОСИ

Приноси с научно-теоретичен характер

Приноси с научно-приложен характер

Приноси с потвърдителен характер

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

Приложение 2

Приложение 3

Приложение 4

Списък на публикациите, свързани с дисертационния труд

Участия в научни форуми, свързани с дисертационния труд

ЛИТЕРАТУРА

Въведение

Хороидеята съставлява задната част на увеята и се простира между диска на зрителния нерв и *ora serrata*. Напред преминава в другите две части на увеята – цилиарно тяло и ирис.

Започвайки своето образуване и диференциация още в самото начало на вътреутробното развитие тя се характеризира с комплексна структура и множество функции. Хистологично е съставена от 5 слоя – мембрана на *Bruch*, хориокапиларис, два съдови слоя и супрахороиден слой. Като една от най – добре кръвоснабдените човешки тъкани нейното кръвоснабдяване започва от *a. ophthalmica* и цилиарните артерии. Хороидеята е богато инервирана, посредством различни по произход и функция нервни влакна и окончания, чрез които хороидния кръвоток може да бъде адекватно регулиран.

Тя е ангажирана в различни по характер функции – от участие в оттока на вътреочната течност и контрола на вътреочното налягане, секреция на различни фактори и цитокини и се стигне до основното й действие, а именно да кръвоснабдява външната ретина и ретиналния пигментен епител, осигурявайки най – вече кислород и хранителни вещества.

Отдавна хороидеята представлява обект на научен интерес – нейната структура и предполагаемо участие в определени патологични състояния в офталмологията. Дълго време нейното изследване не е било възможно, основно поради постмортемния дренаж на хороидните съдове и последвалата от това липса на тонус и резистентност . Все пак в началото на 20^{ти} век са група научни изследователи успяват да направят първите измервания на хороидната дебелина. С появата и навлизането в практиката на ангиографиите започва нова ера в изследването и анализа на хороидеята, особено в контекста на патофизиологичната й роля при някои заболявания. С развиване на технологиите хороидното проучване се разширява и обогатява.

Истинския пробив настъпва с появата на OCT технологиите. Оптичната кохерентна томография (OCT) е ценен и рутинно използван в офталмологичната практика образен метод. От създаването си преди повече от 25 години, той непрекъснато се усъвършенства и развива с цел подобряване качеството на образите и измерванията, както и разширяване на показанията за приложението му. OCT предоставя обективна количествена и качествена информация за очните структури, с висока възпроизводимост на резултатите, което го прави ценен метод при диагностика и проследяване при множество заболявания, като глаукома, AMD, хороидни и хориоретинни клинични състояния. Благодарение на възможностите на OCT технологиите хороидеята подлежи на обстоен морфологичен и биометричен анализ.

Редица фактори оказват влияние върху хороидната дебелина – възраст, пол, аксиална дължина и др. . Така например миопите най – често са с по – тънка хороидея от еметропи и хиперметропи, но този факт е необходимо задължително да бъде разгледан и през призмата на останалите фактори, с цел минимизиране на грешките.

Изследване на хороидеята с OCT дава уникална възможност и необходимост да се изведат референтни стойности на хороидна дебелина и обем, и перипапиларен хороиден ъгъл при здрави доброволци, спрямо различни фактори. От друга страна анализа на споменатите биометрични показатели в контекста на определени нозологични единици е възможно да подобри диагностично/ терапевтичния потенциал,

а също и крайния зрителен резултат при някои хирургични процедури. Решение на част от тези предизвикателства е потърсено с разработването на настоящия научен труд.

ГЛАВА 1

Литературен обзор

1.1. Ембриологични данни за хороидеята

Хороидеята съставлява задната част на увеята, простирайки се от границите на диска на зрителния нерв до парс плана, а напред продължава в останалите увеални части - цилиарно тяло и ирис. Увеята започва да се формира през първия ембрионален месец , от мезенхималната обвивка на очните зачатъци на феталния преден мозък. По същото време от невралния гребен към увеята мигрират меланоцитни прекурсори, без да се диференцират в пигментни меланоцити до 7-8 ембрионален месец. През 2^{ри} ембрионален месец от мезенхима започва да се образува и хориокапилариса, но за да диференцира изцяло е необходим плътен контакт с развиващия се ретинален пигментен епител. Така увеята и в частност хороидеята имат различен произход спрямо ретината и ретиналния пигментен епител, които произхождат от невралната ектодерма.

Хороидеята е съставена от кръвоносни съдове, меланоцити, фибробласти, собствени имунокомпетентни клетки, а също и поддържаща колагенна и еластична съединителна тъкан. Като една от най – добре васкуларизираните тъкани в човешкото тяло нейната основна функция е кръвоснабдяване и доставка на кислород и нутриенти за външната ретина, а при видовете с аваскуларни ретини, и вътрешната ретина. Други присъщи на хороидеята функции са светлинната абсорбция (при видовете с пигментирани хороидеи), терморегулация посредством топлинно разсейване и модулация на вътреочното налягане (IOP) чрез вазомоторен контрол на кръвния ток. Хороидеята играе важна роля също така в дренажа на преднокамерната течност през увеосклералния път, който при хора съставлява приблизително 35% от общия дренаж.

При някои примати той може да достигне дори до 60%, а при зайци едва 3% от общия отток[1].

1.2. Анатомия на хороидеята

Хистологично хороидеята е съставена от 4 до 6 слоя, в зависимост от броя на съдовите слоеве (на *Sattler* и *Haller*) и от това дали *lamina fusca* е с хороиден или склерален произход. Най- често хороидеята се описва като съставена от 5 слоя: започвайки от ретиналната (вътрешната) страна, те са мембрана на Bruch, хориокапиларис, два съдови слоя на средни и големи съдове и супрахороидея[2].

При раждане човешката хороидеята е приблизително 200μm дебела, достигайки до близо 80μm на 90 годишна възраст[3]. При нечовекоподобни примати тя е по- тънка, приблизително 95 μm субфовейно и 55 μm в периферията[4], а при някои птици е 250 μm дебела в центъра и около 100 μm в периферията[5,6]. Изобилието от големи меланоцити обуславя тъмната пигментация на хороидеята при човекоподобни примати и хора[4]. При други видове, като например птици, меланоцитната популация в хороидеята е силно редуцирана, обуславяйки по- слабата хороидна пигментация[7].

Хороидната васкулатура води началото си от *arteria ophthalmica* (OA) , посредством 2-3 клончета на темпоралните и назалните главни цилиарни артерии (CAs) и предните цилиарни артерии (ACAs), които кръвоснабдяват кореспондиращите хемисфери от хороидеята. Главните CAs се разклоняват на 20-30 задни къси цилиарни артерии (къси PCAs), които навлизат в булба откъм задния полюс, заемайки специфичен параоптичен и парамакуларен модел на разклонение , и 2 задни дълги цилиарни артерии (дълги PCAs). Някои разклоненията на късите PCAs се насочват директно към макулната област. Тези артерии се наричат много къси цилиарни артерии[8].

Медиалните и латерални клончета на късите PCAs конвергират към диска на зрителния нерв, образувайки анастомозния кръг на *Haller* и *Zinn*, чрез горни и долни артериоларни анастомози. В 23% от популацията този кръг не е пълен, а при 33% е пълен, но със стеснени съдове, което прави диска на зрителния нерв при някои хора изключително раним при исхемични атаки[9].

Задните цилиарни артерии следват дълъг път във виртуалното супрахороидално пространство, давайки рекурентни клончета към макулата и към предната хороидея в областта на ora serrata. Предните цилиарни артерии перфорират склерата в зоната на инсерциите на мускулите, преминават през супрахороидното пространство и навлизат в

цилиарното тяло. Чрез рекурентни клончета ACAs също така участват в кръвоснабдяването на предната хороидея.

В редица in vivo проучвания е доказано , че PCAs и всички техни разклонения и хориокапилариса имат сегментно разпределение, без функционални анастомози помежду им, явявайки се крайни артерии[10]. Граничната зона между 2 такива крайни артерии е т.нар. *вододелна* зона, която е с влошено кръвоснабдяване и е податлива на хипоксично- исхемични инциденти. В подкрепа на този факт през 2009г *Mendrinos et al* правят ретроспективно проучване върху 50 индоцианин-грийн (ICG) снимки на 50 пациента с ексудативна форма на макулна дегенерация свързана с възрастта (AMD)[11]. Авторите откриват че в 88% хороидната неоваскуларизация (CNV) започва от вододелната зона, а в 50% тя има звездовидна форма[12].

Мембраната на *Bruch* хистологично се дели на 5 слоя (отвън навътре): базална мембрана на хориокапилариса, външна колагенозна зона, слой с еластични влакна, вътрешна колагенозна зона и базална мембрана на ретиналния пигментен епител (RPE).

Хориокапилариса представлява еднослойна гъста мрежа от капиляри. При хора, фиброзната базална мембрана на капилярния ендотел съставлява най- външния слой на мембраната на Bruch. Дебелината на хориокапилариса под фовеята е приблизително 10 μm, докато в периферията е около 7 μm. Капилярите произлизат от артериолите в слоя на Sattler, заемайки хексагонална дистрибуция, което пък стои в основата на образуването на типичните за хориокапилариса лобули. Според *Krebs et al* диаметъра на капилярите се поддържа относително константен посредством фиброзни „стълбчета“ , които се простират между мембраната на Bruch и фиброзния слой над външната граница на хориокапилариса[4]. Всеки от лобулите, 0.6 – 1.0 mm в диаметър, се състои от капилярна мрежа с радиално и циркумферентно разпределение , артериола в центъра и респективно венула по периферията. От зоната на екватора (200 μm) към макулната зона (50-60 μm) размера на лобулите прогресивно намалява . Капилярите са фенестрирани (по – големи и повече на брой в субфовейната зона) и със сравнително голям диаметър (прибл. 20- 30 μm)[13]. Именно поради големия диаметър на капилярите скоростта на червените кръвни телца е 77% по – бавна отколкото в ретинните капиляри[14]. При някои птици и примати капилярите са поляризирани, с фенестрации насочени или към ретината или към външната стена[7,15]. Добрата фенестрация на хориокапиларните съдове ги прави значително пропускливи за протеини, което допринася за повишеното онкотично налягане в екстраваскуларната строма, което пък определя посоката за движение на течностите – от ретината към хороидеята.

Дренажа на кръвта от лобулите се осъществява главно през венулите, разположени по периферията, в посока на аферентните и вортикозни вени. От 4 до 6 вортикозни вени са разположени на 2,5- 3 mm зад екватора, по- близо до вертикалния меридиан, отколкото до хоризонталния, отвеждат кръвта към горна и долна орбитална вена. Има предположения, че всяка такава периферна венула поема и част от дренажа на съседните на нея лобули. С отдалечаване от макулната зона плътността на венозните съдове става по- малка, а самите съдове постепенно губят своя тортуозитет, характерен за задния полюс. Може също така да се наблюдава и сегментарен венозен дренаж с *вододелни* зони насочен хоризонтално към диска на зрителния нерв и вертикално към папиломакуларната зона.

Съдовата зона на хороидеята се състои от външен слой на големи кръвоносни съдове (Haller) и вътрешен слой на средни и малки съдове (Sattler). Стромата (екстраваскуларната тъкан) съдържа колагенни и еластични влакна, фибробласти, несъдови гладкомускулни клетки, мастоцити, макрофаги, лимфоцити и изобилие от много големи меланоцити, разположени в близост до кръвоносните съдове.

Явявайки се междинна тъкан между хороидеята и склерата, супрахороидеята съдържа съставни елементи и от двете – колагенни влакна, фибробласти и меланоцити. При някои видове примати[16], птици[17,18], и зайци[19] този слой съдържа големи, ендотелни, изпълнени с течност лакуни , които са свързани с хориокапилариса. Съществуването им е загатното още преди близо 70 г. от *Walls*[20], но чак през 1987 *Meriney et al.* успяват електронномикроскопски да ги проучат и опишат по- подробно[21]. Доказано е че тези пространства притежават всички характеристики на лимфоендотелни лакуни. Съществуването им при хората продължава да бъде противоречиво. През 2008г. *Schrodl et al.* откриват , че LYVE-1 (lymphatic vessel endothelial hyaluronan receptor-1) и подопланин, два маркера за лимфатичен ендотел, липсват в съдовите стени на човешката хороидея[22,23].

Lamina fusca е най- външния слой на супрахороидеята, с дебелина приблизително 30 μm, съдържайки множество, оплоскостени, фузиформени меланоцити и фибробласт-подобни клетки, сред миелинизирани нервни аксони[7]. Синтез и секреция на екстрацелуларните матриксни компоненти като еластин, колаген и протеогликани са част от функциите на фибробластоподобните клетки. Функциите на меланоцитите, освен осигуряване на пигментация, са слабо проучени,въпреки че техните мембрани съдържат ендотелин-В- рецептор, който може би влияе върху трансмембранния транспорт на калциеви йони[24].

Инервацията на хороидеята е доста комплексна. Гладко- мускулните влакна в съдовите стени получават инервация от автономната нервна система (симпатикова и парасимпатикова), посредством периваскуларни плексуси. Нервни окончания са налице и в стромата, сред несъдовите гладко- мускулни влакна. Изолирани са също така собствени хороидални неврони (ICNs), първични аферентни сензорни неврони, които през *n. opphthalmicus* се свързват с *n.trigeminus*. Някои от тях дават пептид- позитивни колатерали, които завършват в или около съдовите стени и ICNs[25,26,27].

Парасимпатиковата инервация към хороидеята води началото си от *ganglion pterigopalatinum,* разположен в едноименната *fossa*[28]. Тези влакна са предимно холинергични, богати на вазодилататори като вазоактивен интестинален полипептид (VIP) и азотен окис (NO)[29,30], завършвайки в периваскуларния плексус, в несъдовите мускулни влакна и ICNs, като по този начин, чрез вазодилатация, те увеличават кръвотока.

Симпатиковите влакна идват от горния цервикален ганглий, бидейки норадренергични неврони те предизвикват вазоконстрикция[31].

Първичните аферентни сензорни неврони към тригеминалния нерв осигуряват сензорната инервация на хороидеята. Те използват пептиди като *substance-P* и *calcitonin gene-related peptide*[32], посредством които влияят върху кръвотока (вазодилатация) и редица други функции.

Специфичните за хороидеята ICNs са приблизително 2000 във всяко око, концентрирани предимно централно и темпорално, намалявайки към периферията.Те получават както симпатикова, така и парасимпатикова инервация, влияейки посредством кръвотока, на хороидната дебелина.

Друга присъща за хороидеята находка са несъдовите гладкомускулни влакна, описани от *Mueller* още през 1859г[33]. Дълго време се считало , че това са миофибробласти, докато през 2005г. *May et al.* провеждат имунохистохимично проучване върху 42 човешки очи, доказват, че тези влакна са изцяло гладкомускулни[25]. Те ги разделят на 3 отделни подрупи: а) в супрахороидеята и склерата , около входните отвърстия на PCAs, б) в слоя на големите съдове, в задния сегмент, в) в супрахороидеята , темпорално от фовейната зона. В заключение авторите изкакзват предположение, че тяхната функция е както съдова, така и зрителна.

1.3. Функции на хороидеята

1.3.1. Кръвоснабдяваща функция

Въпреки очевидността на ретиналните кръвоносни съдове, основния кръвоток към ретината се осъществява благодарение на хороидеята. В мезопични и особено в скотопични условия , фоторецепторите консумират 90% от доставения кислород към ретината и приблизително 90% от този кръвоток е от хороидеята[34,35]. В подобни случаи на висока кислородна консумация, за да премине кислорода през естествените бариери, като мембраната на Bruch и ретиналния пигментен епител, е необходим висок кислороден градиент, осигурен от изключително добрия кръвоток през хороидеята. *Alm* и *Bill* изказват предположението , че хороидния кръвоток е близо 10 пъти по – висок в сравнение с мозъчния, и че хороидеята е най- кръвоснабдената тъкан в човешкото тяло, спрямо единица тъканна маса[36,37]. В допълнение е важно да се отбележи, че кислородното налягане в хороидеята остава високо, с артерио- венозна разлика от 3%, в сравнение с 38% разлика в ретината.

Налице са примери, при някои животински видове, за почти или изцяло липсващо ретинално съдово русло. В подобни случаи цялото кръвоснабдяване на ретината (на вътрешната и външната ретина) е благодарение на хороидеята[38].

Разбира се , хороидеята, със своите богато фенестрирани капиляри, снабдява ретината както с кислород , така и с хранителни вещества. Фенестрациите са пермеабилни не само за глюкоза, но и за субстанции с ниско молекулно тегло като албумин и микроглобулин. Счита се , че именно тази пропускливост на хороидните капиляри, осигурява висока глюкозна концентрация в екстрацелуларната тъкан, което благоприятства транспорта на молекули през RPE, към ретината[39]. Високата протеинна пропускливост на хориокапилариса също така позволява задържането на високо онкотично налягане , което вероятно влияе върху посоката на придвижване на течността – от ретината през стромата и супрахороидеята, и навън от склерата[40].

В повечето човешки тъкани кръвния ток е подложен на авторегулация, така че флуктуациите в перфузионното налягане (артериално налягане минус венозно налягане) да не влияят съществено на кръвотока, заради компенсаторната дилатация или констрикция на артериоли, метаартериоли и капилярни сфинктери. В ретиналното и предно- увеалното кръвообръщение е налице подобна авторегулация, влияеща се от системните кислородни нива, вътреочното налягане и кръвно налягане, като по този начин поддържа константно кислородното налягане в тъканите. Влошаване на авторегулационната система, напр. в ретината, може да доведе до хипоксия и неоваскуларизация, какъвто е случая при диабетната ретинопатия или при ретинопатия при недоносени.

Отдавна в литературата е налице противиречие, дали хороидеята разполага с, подобна на ретината, авторегулационна система. През 2000г. *Delaey et al.* изказват тезата , че хороидеята не е подложена на авторегулация[41], за разлика от някои птици и животни(зайци и гълъби)[42]. В някои по – нови проучвания се загатва за наличието на частичен авторегулационен механизъм, като например че хороидния кръвоток се увеличава с 1,5% на всеки милиметър артериален въглероден диоксид над нормата (*Hg PCO2*)[43,44,45].

1.3.2. Терморегулираща функция

От дълго време съществува предположение, че изключително високия хороиден кръвоток може би служи и за терморегулация на ретината, особено в макулната зона, при екстремно високи или ниски температури, или при излагане на ярка светлина[46,47]. Така например при ниска осветеност и ниски температури на околната среда хороидеята действа като топлинен източник за ретината, и обратно при ярка светлина, за поглъщане на част от индуцираната топлината.

Поради недоказването на наличие на авторегулация на хороидния кръвен ток, се счита, че тези флуктуации може би се контролират посредством централно разположени рефлексни дъги[48,49,50].

Въпреки тези факти, подобна фунция на хороидеята не е изцяло доказана. Така например светлинно индуцираното покачване на ретинално-хороидната температура с 0,4 гр. по Целзий, при константно ВОН, е показател за липса на терморегулация.

1.3.3. Участие в контрола на ВОН

Бидейки част от увеята, хороидеята играе важна роля в увеосклералния път на отичане на преднокамерната течност, който в повечето случай е приблизително 35% от общия отток, а оттам и влияние върху вътреочното налягане. Показателни , за връзката между предната очна камера и хороидната тъкан, са две проучвания. През 1995г. *Wallman et al.* успяват да проследят специфични молекули в супрахороидеята, 4 часа след инжектирането на пероксидаза от хрян в предната очна камера[51]. Сходно откритие е направено и през 1998г., като в този случай в предната камера е инжектиран флуоресцеин- декстран.

1.3.4. Хороидея и еметропизация

След раждането в човешкото око започва процес на настройване на оптическите компоненти, така че в крайна сметка то да стане еметропично. Общоприетото схващане е ,че тази еметропизация е вследствие на общи (напр. зрителни) и генетични влияния. Когато този процес се „ объркa“ се получават рефрактивните аномалии (миопия и хиперметропия). В САЩ, напр. 25% от популацията са миопи[55,56]. Изясняване

механизмите на еметропизация биха имали значителен клиничен ефект върху превенция на миопията.

Доказателства, че рефракционното развитие на окото подлежи на зрителна регулация, могат да се открият в редица научни публикации[57,58,59,60]. Очи, които функционално са миопизирани, чрез носене на плюсова корекция, стават хиперметропични в периода на теста, същата промяна , но в обратна посока, се получава при дълго носене на минусови корекционни стъкла. След премахване на стъклата очите компенсират в обратна посока[61]. Вероятните механизми за това са два:

- чрез промяна в синтеза на екстацелуларни молекули в склерата
- чрез промяна в хороидната дебелина, която да компенсира функционалния дефокус.

Съществуват 3 вероятни начина, за това как хороидеята влияе върху елонгацията на окото[62,63]:

- като отговор на сигнали от RPE и ретината, хороидеята вероятно продуцира растежни фактори, които регулират растежа на склерата
- собствени растежни фактори
- чрез промяна в хороидната дебелина механично да влияе върху съответната зона на склерата

Разбира се има немалко твърдения и в обратната посока, а именно че размера на очната ябълка определя хороидната дебелина, изтъквайки че склерата е много по ригидна от останалите слоеве.

1.3.5. Секреторна функция

Като съдова тъкан не е учудващ факта, че хороидеята разполага със секреторни фунцкции- съдовоендотелиален растежен фактор (*VEGF*), базален фибробластен растежен фактор (*b-FGF*), и хепатоцитен растежен фактор (*HGF*)[64].

Наред с ангиогенните фактори, тя продуцира и сигнални молекули, функционално асоциирани в екстравазацията и вазомоторните промени, имуномодулация и клетъчна пролиферация. Такива молекули са трансформиращия растежен фактор-ß (*TGF-β*) , представлявайки цитокин, който може да се открие както в ендотелните клетки (*TGF-β1*) , така и в есктраваскуларната строма (*TGF-β2 and TGF-β3*). Също така някои матриксни металопротеази (*MMP1, MMP2, MMP3, MMP9*) и техните тъканни

инхибитори (*TIMP3*) се секретират в хороидеята, медиирайки неоваскуларизационния процес, например при *AMD*[65].

Все още само като хипотеза, но има предположение, че посредством секретирани сигнални молекули (тъканен плазминогенов активатор, *t- PA*, и др.), хороидеята влияе върху биосинтетичната активност на склерата, а оттам върху еметропизацията и растежа на очната ябълка, като цяло[66,67,68, 69].

1.4. Исторически преглед на методите за изследване на хороидеята

1.4.1 Post mortem изследване

Точното измерване на хороидната дебелина в далечното миналото (17в) се оказало много трудно за изпълнение, най-вече поради постпортемния дренаж на кръвта и загубата на тонус на хороидните кръвоносни съдове.

Първите по – акуратни измерени стойности на хороидната дебелина се появяват в литературата в началото на 20в. - измерени са стойности от порядъка на 220 μm в задната хороидея , основани на *in vitro* инжекция на хороидални съдови канали [70, 75]. Така определената дебелина продължава да се споменава в някои съвременни текстове [76]. Въпреки това се счита , че тази техника не е способна да оцени реалната или близка до реалната хороидна дебелина.

Друга посока в изследването на хороидеята е *In vivo* приложение на радиочестотни сигнали. За измерване на дебелината се използват екстраполирани радиочестотни честоти от хороидеята. Основен недостатък на тази техника са лъжливо високите стойности, например 420-430 микрона в областта на макулата[71]., а размера на грешката е приблизително 20 μm.

1.4.2. In vivo изследване

1.4.2.1. Парциална кохерентна интерферометрия (PCI)

В последствие, за *in vivo* изследване на хороидната дебелина[72] , предимно във фовейната област, била използвана парциална кохерентна интерферометрия (PCI) Техниката се развива на база *PCI* измервания на аксиалната дължина на очната ябълка. В последствие са приложени алгоритми , основани на изпитвания с животни, за да се определи постретиналния пик, който вероятно отговаря на хороидно- склералния

интерфейс. Измерената, по този начин, средна хороидна дебелина варира в широк диапазон, поради слабата степен на кохерентност – 426 μm (+/- 56 μm) [77, 78].

1.4.2.2 Ехография

Приложението на Б-ехография позволява да се проследи хороидното задебеляване при някои заболявания (напр. малигнен меланом), както и да се определи стадия на болестния процес [73]. Акуратно биометрично измерване на хороидната дебелина по този начин е невъзможно, именно поради това се използват и анализират морфологичните хороидни промени, в контекста на определено болестно състояние.

1.4.2.3 Ядреномагнитен резонанс

Високорезолюционния магнитен резонанс също предоставя информация за състоянието на хороидеята [74, 79]. Особено приложим се оказва за локализиране и дори диференциране на инципиентни малигнени процеси в хороидеята.Резолюцията и прецизността на метода обаче не се оказаха задоволителни за извличане на прецизни биометрични данни.

1.4.2.4. Ангиография и хороидна васкулатура

Познанието и изследването на хороидното кръвоснабдяване навлиза в нова ера с появата и навлизането на флуоресцеиновата (FA) и индоцианин ангиографиите (ICG) като диагностични методи в офталмологията.

1.4.2.4.1. Флуоресцеинова ангиография

Флуоресцеиновата ангиография води началото си с труда на Новотни и Алвис (1959)- студенти по медицина, които работят под супервизията на Джон Хикъм, а Доналд Гас започва да публикува своите резултати при работа с *FA* през 1967г. Научната работа е инициарана от професионалния интерес на тримата към откриване на фотографски начин за определяне на кислородната концентрация в ретиналното съдово русло. Принципа на методиката е следния – използва се багрило (20% разтвор на Na сол на флуоресцеин) , който се инжектира най- често в антекубиталната вена. За екситация се използва син филтър, с дължина на вълната 460 – 495 nm. Така получената синя светлина се абсорбира от несвързаните флуоресцеинови молекули, и емитират

светлина в жълто – зеления спектър (520 – 530 nm), която преминава през блок- филтър и се връща обратно във фундус камерата.

Основното приложение на флуоресцеиновата ангиография е насочено за анализ на ретинното кръвообръщение[80], и в по – малка степен на хороидното съдово русло. Възможностите за анализ на хороидната циркулация са с известна лимитираност. Този факт се асоциира с ретиналния пигментния епител, който блокира флуоресценцията от хороидните кръвоносни съдове , а също и заради ксантофилния пигмент , особено в задния полюс.

Въпреки това, някои абнормалности на хороидната перфузия могат да бъдат установени посредством флуоресцеиновата ангиография. Така например, забавеното артериално изпълване, последвано от капилярна и венозна хиперемия, което ангиографски изглежда като капилярна и венозна конгестия, може често да бъде открито при пациенти с централна серозна хориоретинопатия [81].

Друго хороидно заболяване, чиято акуратна диагностика изисква извършване на флуоресцеинова ангиография, е малигнения меланом. Въпреки че ФА не поставя диагнозата на 100% , тя дава някои много ценни насоки за това. Характерните ангиографски находки могат да варират между нормална флуоресценция, точковидна хипо- и хиперфлуоресценция, и т.нар. „ двойна циркулация“ [82].

1.4.2.4.2. ICG ангиография

ICG навлиза по – широко в практиката едва в началото на 90-те години [83]. Индоцианин грийн е водно разтворим, трикарбоцианиново багрило, с молекулна маса от 775 далтона и със способност за 98% свързаност с протеините. Именно поради тази причина дифузия през хориокапиларните фенестрации е малко вероятна. Ретенцията на багрилото в хороидното русло и слабия пермеабилитет правят *ICG* идеален способ за визуализация на хороидните кръвоносни съдове.При *ICG* флуоресценцията е в инфрачервения спектър, като се абсорбират лъчи с дължина на вълната между 790 и 805 nm, а емисионния спектър е между 770 и 880 nm, с пик 830 nm. За детекция на флуоресценцията се използват модифицирани инфрачервени фундус камери или сканиращ лазерен офталмоскоп (SLO). Физичните характеристики на тази техника позволяват визуализиране на хороидната васкулатура, през надлежащия меланин и ксантофилен пигмент, течности, липиди, хеморагии, посредством високорезолюционни

камери. Фармакодинамиката на багрилото определя свързване на 98% със серумните протеини [84]. Вследствие на това, по-малко багрило напуска фенестрираните съдове, визуализирайки по този начин хороидните съдове и лезии [85]. Множеството хороидни слоеве затрудняват интерпретацията на минимални оклузии или нарушена пропускливост. Поради този факт е необходимо тези структури да се наблюдават във вертикални срезове. Именно вертикалната сумация на образа затруднява изобразяването на отделните хороидни слоеве.

1.4.2.5. Конфокален сканиращ лазерен офталмоскоп (cSLO)

Конфокалния сканиращ лазерен офталмолскоп използва инфрачервен диоден лазер, с дължина на вълната 675nm, благодарение на което извършва бързи сканове на задния полюс . Отразения лъч се улавя от конфокален фотодиод, настроен спрямо ретинната равнина, получавайки дигитализиран образ. Конфокален филтър блокира всяка друга паразитна светлина, освен отразената от очното дъно.

С или без багрило, флуоресцеин или индоцианин- грийн, се получават и могат да се изследват стереоскопски висококонтрастни изображения на различна тъканна дълбочина.

В миналото е бил налице недостатък на *cSLO* , а именно че изображенията са били монохроматични, поради използването на лазерен източник, с една определена и константна дължина на вълната. С развиване на технологията фундусовите изображения могат да бъдат цветни, чрез комбиниране на снимки, направени с използване на зелен, син или червен лазерен външен източник, а също така с използване на багрила, като флуоресцеин и *ICG*. Съвременните приложения са високорезолюционни *FA* и *ICG* ангиографии, широкоъгълни изображения на ретина и хороидея през тесни зеници, микроперимeтрия и неинвазивна оценка на ретиналното и хороидното съдово русло . Така например детайлното изобразяване на съдовата циркулация на хороиден меланом, посредством *cSLO* и *ICG* , може да бъде в полза на хистопатологични проучвания [95,96]. Налице е дори комбинация на *cSLO* и оптична кохерентна томография, която вероятно ще открие нови хоризонти в изследователски, диагностичен и терапевтичен план [86].

Най-широко използваният днес конфокален лазер-сканиращ офталмоскоп е Хайделберг ретитен томограф (HRT). Той дава качествена и количествена информация

за глобалните и секторни топографските параметри на ДЗН. Методът е обективен, с добра възпроизводимост и с възможност за проследяване за прогресия на глаукома, което е и основното приложение на метода. Използват се две основни програми за извършване на морфометричния анализ на ДЗН [88]. Първата, *moorfields regression analysis*, се използва и при трите поколения *HRT* [87]. С нея се сравнява измерената площ на невроретиналния пръстен (НРП) със зададена от апарата стойност и съобразена с възрастта на пациента и размера на неговия ДЗН. Недостатък на този анализ е, че границите на ДЗН се определят субективно от оператора, което може да стане източник на грешки. Втората използвана програма (HRT 3), *glaucoma probability score*, е независима от оператора. Тя прави автоматичен анализ на изследвания ДЗН и го сравнява със предварително зададени нормални модели на диска [89]. Резултатът показва каква е вероятността така изглеждащия ДЗН да е нормален. Редица автори отределят програмата за установяване на прогресия, *topographic change analysis*, като най-информативна и полезна в клиничната практика. Тя не сравнява резултата с база от данни, а приема първото изследване за базово и сравнява всички поледвали с него, като отчита вариациите между тях. Има доказателства, че така може да установи глаукомна прогресия, преди да е настъпила промяна в периметъра или дори преди да е станала видима на стереофотографиите [90,91,92,93,94].

1.5. ОСТ и хороидея

Светлината, която има точно определена честота, е монохроматична и се възприема от човешкото око като един цвят.

Ако светлината от един монохроматичен източник се раздели на два снопа, то електромагнитните вълни в тези снопове имат еднаква честота и постоянна фазова разлика. Те се наричат кохерентни. При пресичане и взаимодействие в пространството на кохерентни лъчи е налице явлението интерференция [116, 117]. В този случай се извършва преразпределение на енергията на вълните в пространството, като на едни места вълните трайно отслабват, а на други се засилват. Получената вълнова картина, с изразени минимуми и максимуми на различни места , се нарича интерферентна картина . Тя се наблюдава при опита на *Young*, където светлината от точков източник се пропуска първо през един, а после през два успоредни тесни отвора и осветява перпендикулярно разположен екран [118]. Светлинните лъчи, които преминават през двата процепа са кохерентни и когато се наслагват върху екрана интерферират. На

екрана се наблюдава интерферентна картина, която се състои от редуващи се светли и тъмни ивици. Светлите ивици са интерферентни максимуми, а тъмните - интерферентни минимуми.

Често оптичната кохерентна томография се описва като оптичен аналог на ултразвука, генерирайки изображения чрез забавяне във времето и увеличавайки светлинните еха. Определяне на дължината в определена точка се нарича A scan, което е най – обикновеното измерване при OCT и е аналогично с A ехографията. Множество единични A сканове в съседни точки, в трансверзална посока, оформят линеен, подобно на хистологичен срез, B скан. Съединяването на отделни B сканове създава 3D изображение.

Всъщност основите на OCT могат да бъдат открити във фемтосекундната оптика, поради факта че забавянето на ехата е във фемтосекунди. Концепцията да се използват светлинни еха за да се изследват биологични тъкани е предложена още преди повече 40г. от *Michel Duguay* от AT&T Bell Laboratories [97,98] , в своята научна работа озаглавена “ фотографиране на светлината в полет“. Оптичната кохерентна томография (OCT) е широко използван в изследователската и клиничната практика метод вече над 25 години. Оптичната кохерентна томография , като метод за изобразяване на ретината е демонстрирана за първи път през 1991г. от екип учени от Университета Масачузетц [99,100] . В началото на своята разработка те използват фемтосекундна оптика за измерване на светлинните (оптическите) еха, докато не установяват , че посредством ниско-кохерентна интерферометрия това е по – точно и по – евтино. Така близо 20г. след разработките на Michel Duguay, вече било възможно да се прави на OCT на биологични тъкани. Офталмологичното и съдовото изобразяване са двете най – разпространени приложения на технологията в медицината .

В началото OCT е използвано главно за диагностика и проследяване на ретинални заболявания и глаукома. OCT е безконтактен, неинвазивен , обективен и образен метод. Той дава възможност в реално време и *in vivo* да се визуализират ретинните и хороидните слоеве подобно на хистологичен срез [101]. През годините методът се развива, като нарастват скоростта, резолюцията, дълбочината на сканиране, правят се софтуерни подобрения и др. Това допринася за разширяване на възможностите за неговото приложение. През последните години OCT се използва все по-широко освен

за глаукома, но и за диагностика и проследяване на редица ретинни и хориоретинни патологични състояния.

Опити за изследване на хороидеята са правени още с първата генерация ОСТ апарати - TD-OCT (ниско- кохерентен светлинен източник и интерферометър със сканираща референтна дъга), но поради ниската степен на пенетриране и резолюция резултатите не били окуражаващи [102] . При тях позицията на референтното огледало се променя, което значително намалява скоростта на сканиране.

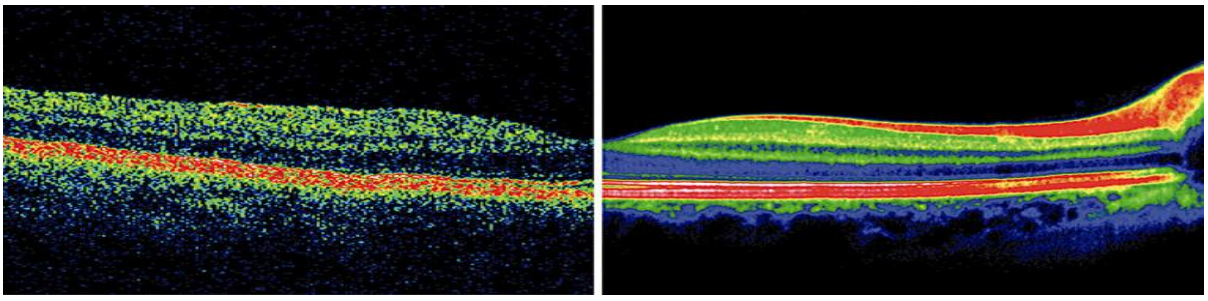
Развитието на ОСТ технологиите доведе до по – високо резолюционни и скоростни изображения, а оттам и до по – добра клинична и пазарна позиция.

Новата генерация се нарича *Fourier-domain* ОСТ, при която светлинните (оптичните) еха се измерват със спектрометър и високоскоростна , сканираща камера [105,106,107,108,109] . Първият подтип са спектрал- домейн ОСТ апарати (SD – OCT), с дължина на вълната от 840 nm, е описан за първи път от *Fercher et al* [103]. и *Hausler*[104] в средата на 90[те] години на миналия век, за да се развие и да се превърне в стандарт за ОСТ със своите 25000 – 80000 A scans за секунда. Особеното тук е , че референтното огледало е стационарно, не се отчита забавянето на ехата, а промяната е в честотния им спектър. Този факт и използването на математическия метод на Фурие за времево – честотен анализ увеличават неимоверно скоростта на сканиране.

Изобразяването на хороидеята обаче остава предизвикателство, поради трудността на сигнала да преодолее ретиналния пигментен епител . В стандартните SD – ОСТ апарати, различните тъканни дълбочини са кодирани чрез различни честоти на интерферентния спектър. С увеличаване на тъканната дълбочина, отразените, от дълбоките тъканни слоеве, светлинни еха изминават по – голямо разстояние до детектора в zero- delay line. Заради ниската им сигнална сила и висока честота спектрометъра не може да ги диференцира. Вследствие на това, структурите зад ретиналния пигментен епител са с по- лоша визуализация. Налице са два механизма за преодоляване на този проблем, единият от които е използване на високочувствителен спектрометър за високочестотните еха, а другият – увеличаване на броят на пикселите около zero-delay line. Въпреки това качеството на подобни ОСТ изображения не би било добро.

Някои ОСТ апарати са снабдени със специфични протоколи за подобрено изобразяване на хороидеята. Между 8 и 100 снимки на една и съща ретинна зона се правят, след което се обединяват, увеличава се съотношението сигнал/шум, за да се получи една снимка , с подобрено хороидно изображение.

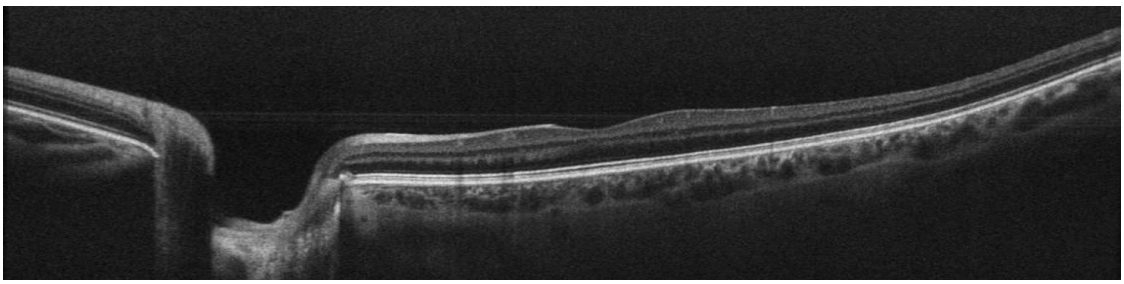
Друг подобен специфичен протокол се появява вследствие на техническите характеристики на SD – ОСТ. Тези апарати не са способни да различат позитивните от негативните еха; така при приближаване на ретината до zero-delay line, зад една определена точка позитивните еха стават негативни. По този начин се получава обърнат огледален образ, отразен през zero-delay line. При приближаване на апарата до окото обърнатия образ може да бъде хванат на екрана. Вследствие на това хороидеята е по – близо до zero-delay line, нейните еха са с висока сигнална сила и ниска честотност, а оттам и подобрената хороидна визуализация. Тази техника е описана за първи път от *R. Spaide*, наречена *EDI* и софтуерно интегрирана в SD – ОСТ апаратите. В следствие на пазара се появяват подобрена, за по – дълбоките слоеве, SD – ОСТ технология, а именно EDI-ОСТ [112]. При тази модификация свързания образ е обърнат наобратно, благодарение на което софтуерно се разчита като конвеционална ОСТ снимка, но със значително подобрена визуализация на хороидеята [113]. При EDI – ОСТ калиперите се поставят мануално на външната и вътрешната хороидна граница. Въпреки това в много проучвания метода дава много добра възпроизводимост, повтаряемост на резултатите, както интраобсервационно, така и интеробсервационно, дори без наличието на автоматизиран софтуер. Разликите между TD- и SD- ОСТ може да бъде демострирана с фиг.1.



Фиг.1. Вляво – TD- ОСТ изображение; Вдясно – SD- ОСТ

Втория подтип на Fourier-domain детекцията е *swept- source* ОСТ, с подобрена скорост, дълбочина на проникване и степен на резолюция, което разкрива в неподозирани детайли хороидната структура (фиг.2). С днешните SS- ОСТ апарати

границата от 100000 A scans за секунда е лесно преодоляна, посредством използването на *swept laser*, вследствие на което дължината на вълната достига 1040 nm, а аксиалната резолюция в рамките на 5 - 6-μm [110] (15 μm при TD – OCT), а в експериментални модели достига до 1 – 2 μm . 12-12 mm част от ретината , със 1000 x 1000 A scans , може да бъде изобразена в рамките на 2sec. [111] . Въпреки все по-съвършената OCT апаратура, изследването на хороидеята е лимитирано при някои случай, като непрозрачни очни среди, периферни процеси, голяма ХД и др.



Фиг.2. SS- OCT изображение

1.6. Приложение на OCT за изследване и анализ на хороидната дебелина

1.6.1 OCT изследване и анализ на хороидната дебелина при здрави индивиди

Хороидеята е била обект на проучване от дълги години. Редица учени са правели опити тя да бъде подробно описана – нейната структура, слоеве, и функции. Надеждата е била множество ретинни и хориоретинните заболявания, както и глаукома, да бъдат изучени в детайли, което би позволило по- ранен и адекватен диагностичен и терапевтичен процес.

Поради факта, че тя се намира между ретиналния пигментен епител и ригидната склера, изобразяването на хороидеята , исторически погледнато, е било затруднено. Конвенционалните OCT апарати са затрудняват от разсейването на светлината от кръвта, кръвоносните съдове и от надлежащия меланин, а също и от факта че точката на най – висока сензитивност е ситуирана върху задната хиалоидна мембрана. Това поставя хороидеята извън обсега на апарата, за разлика от витрео- ретиналния интерфейс.

С появата на новите генерации OCT апарати (*EDI OCT* и *SS OCT*) изобразяването на хороидеята стана възможно, давайки начало на редица научни проучвания на

офталмологични заболявания, в които участва хороидеята или пък е патофизиологично ангажирана в тях. Както при всеки измерващ метод, така и при ОСТ, е важно да се валидира повторяемостта на метода, за да се определи неговата точност, а оттам и възможността да се отчете истинска клинична промяна в ХД, а не измервателно вариране или грешка.

Дълго време изследването на хороидеята при некомпрометирани офталмологично пациенти е било непълно [119 - 125]. Изучаване на хороидеята при здрави индивиди добива все по-голяма популярност, поради нуждата да се определят референтните граници на хороидната дебелина и обем в зависимост от различни фактори, като възраст, раса, пол, рефракция и др..

Едно от пилотните изследвания в тази област е труда на *Margoris* и *Spaide*, които публикуват през 2009г. резултатите при изследване с SD- OCT на 54 здрави, немиопични очи , на средна възраст 50,4г. . Получената средна субфовейна дебелина е 287 μm, с тенденция за изтъняване на хороидеята с близо 15 μm на всяка декада живот. Авторите също така откриват асиметричност в хороидната дебелина, като тя е най – голяма субфовейно, изтънявайки в всички направление. 3mm назално от фовеята установената средна хороидна дебелина е 145 μm [114]. В това проучване хороидно – склералния интерфейс е обособен на 100% от пациентите. В други случаи обаче, например при по – дебели хороидеи, тази граница не е добре видима, поради лимитираните възможности на апарата, се получават противоречиви, към по – тънка хороидея, резултати.

Едно от първите по – обширни изследвания върху хороидната дебелина, при 50 здрави индивиди, е проведено през 2011г. от *Waheeda et al.*[126], с цел да се определи вариабилността на измерената с EDI – OCT, хороидна дебелина, с използване на коефициент на повторяемост, както препоръчват *Bland* и *Altman*[127]. На всеки участник са направени по два хоризонтални и два вертикални скана през фовеята, от два опитни и независими един от друг изследователи. Чрез мануално местене на калиперите е определена субфовейната ХД на всеки от четирите скана. За хороидни граници са приети както следва:

- Вътрешна граница – външната част на хиперрефлексната зона, която кореспондира с RPE
- Външна граница – хипорефлексна линия или границата на хороидно – склералния интерфейс

Средната възраст на участниците е 39г., с представители на различни раси. Измерената средна *SFCT* (субфвейна хороидна дебелина) е 332 (90) μm (range, 172–550 μm) и 332 (91) μm (range, 142–563 μm), съответно за дясно и ляво око. Средната аксиална дължина (*AL*) е 24.46 (1.12) mm (range, 22.24–26.96 mm) за дясно и 24.45 (1.50) mm (range, 22.09–26.89 mm) за ляво око. Следва статистическа обработка на данните, с използване на *Pearson* корелационен коефициент ($p < 0.001$) . Интраобсервационния коефициент на повторяемост (CR) , с приложен метод на Bland и Altman, е 23 μm. Интеробсервационния *CR* е 32 μm, докато междувизитния *CR* е 34 μm . Данните затвърждават метода като възпроизводим и надежден начин за определяне на ХД , въпреки по – големите вариации спрямо измерване на ретиналната дебелина. Това може да бъде обяснено с факта, че ретиналната дебелина се измерва със специални сегментарни алгоритми, които показват по – голяма точност спрямо мануалното измерване на ХД [128, 129]. Разликите в SFCT спрямо проучването на Spaede и Margolis могат да бъдат обяснени с по – високата средна възраст на техните участници(50,4г.)

В друго подобно проучване [134] сравнително се изследва и анализира хороидната дебелина на 43 здрави японски доброволци, чрез прототипно *swept- source* OCT [131] , с дължина на вълната 1060 nm, и 50000 скана в секунда и конвенционално SD - OCT. ХД се измерва по описания вече начин ,чрез мануално позициониране на калиперите, като вертикална линия между RPE и хороидно – склералния интерфейс [132, 133]. Измервания са направени субфовейно, и на 3 mm (темпорално, назално, горе и долу) от фовеята, като са използвани хоризонтален и вертикален (*H – line* и *V – line*) протокол. След статистически анализ авторите констатират следните стойности:

- Средна субфовейна хороидна дебелина - 354 ± 111 μm (range, 80–641 μm)
- Средна ХД (назално) - 227 ± 532 μm (range, 61–532 μm)
- Средна ХД (темпорално) -337 ± 102 μm (range, 102–634 μm)
- Средна ХД (горе) - 364 ± 86 μm (range, 191–573 μm)
- Средна ХД (долу) - 345 ± 108 μm (range, 94–634 μm)

Друг важен резултат е , че *SFCT* е сигнификантно по – голяма от назалната и темпорална ХД, докато подобни различия не се наблюдават във вертикално направление. Също така става видно , че темпоралната и горната ХД са значително по – големи от съответно назалната и долната ХД. Изследвани са също така някои фактори,

като възраст, аксиална дължина (AL) и рефрактивна грешка (RE) - как влияят на ХД. Като резултат се отчита най – голяма корелация между ХД и възрастта ($F = 20.86$; $P < 0.001$), и в по – малка степен между ХД и *AL* и *RE* ($F = 1.47$; $P = 0.22$; $F = 5.37$; $P < 0.05$). Използвания прототипен модел на ОСТ дава по – добра визуализация на хороидеята и по специално на *CSI*. Изведените резултати не показват съществени различия, спрямо тези получени с *SD – OCT*. Разликите, спрямо проучването на Spaede и Margolis се обясняват с това , че тук е изследвана друга етническа група, с различни AL, RE и възраст.

С навлизането и все по – широкото разпространение на ОСТ технологиите се появява необходимостта от проучвания [138 - 144], относно повторяемостта и възпроизводимостта на резултатите, получени с различни модели SD – OCT апарати. *Yamashita et al.* [135] през 2012г. провеждат подобна научна работа, сравнявайки измерената ХД с три различни SD – OCT апарати: Heidelberg Spectralis-OCT (Spectralis), Cirrus HD-OCT (Cirrus), and Topcon 3D OCT-1000 Mark II (Topcon). Както и в други публикации и тук е упомената невъзможността за точно определяне на хороидните граници, при дебелини над 500 μm и изразена пигментация. Поради денонощните колебания на ХД, всички измервания са направени по едно и също време, от един изследовател. Измерена е ХД на 43 здрави доброволци, като получените резултати са следните: 272.6, 272.8, и 269.2 μm с Spectralis, Cirrus, and Topcon, съответно, което демострира и потвърждава факта, че SD – OCT е надежден и същевременно повтарям и възпроизводим метод за изследване и анализ на ХД.

Научен интерес представлява не само субфовейната хороидна дебелина при здрави доброволци. Напоследък в литературата все по – често могат да се открият публикации относно хороидната дебелина и в други зони, като например папиломакуларната и перипапиларната зона. *Rossou et al.* [145] изследват ХД в папиломакулната зона, чрез EDI – OCT , като използват корелационни зависимостти на *Spearman* да анализират връзката между различните хороидни дебелини. Изследвайки 63 здрави доброволци на средна възраст 21г. , те откриват че хороидеята се удебелява с увеличаване на дистанцията от диска на зрителния нерв (ONH) , а също така че назално от ONH ХД е по – голяма , в сравнение с реципрочните участъци от папиломакулната зона.

През 2015г е проведено проучване върху връзката на перипапиларната ХД (*PCT*) с раса и възраст, като влияещи фактори. 166 очи (83 здрави доброволци) са включени [146].

РСТ се увеличава с увеличаване на дистанцията от ONH - 63.9 μm ± 18.1 (на 0 до 250 μm) до 170.3 μm ± 56.7 (на 1500 до 2000 μm от ONH). Резултатите демонстрират разлика в РСТ при различните раси, като например доброволците с африканско потекло имат по – дебели хороидеи, спрямо тези с европейско потекло. Възрастта също е отчетена като негативен фактор влияещ на РСТ и при двете потекла.

PCT е изследвана с EDI – OCT дори при деца , на възраст между 7 и 18г. [147] . Средната *PCT* е 165.49±33.76 μm , като тук за разлика от предходния случай е използват циркулярен скан , на 3.4mm от ONH. Отново се установява , че РСТ е по – малка при миопични очи, а също , че аксиалната дължина е в негативна корелация с хороидната дебелина, като цяло.

Съществуват разлики в хороидната дебелина при деца и възрастни. Освен дебелина в литературата могат да се срещнат публикации [157], които анализират и сравняват хороидната дебелина и обем при деца (3- 15г.) и възрастни (24 – 87г.) с *EDI – OCT*. Измерената средна *SFCT* и обем при деца са по – големи (260.4 ± 57.2 μm, 0.205 ± 0.045 mm3), отколкото при възрастни (206.1 ± 72.5 μm, 0.160 ± 0.056 mm3). Изтъняването на педиатричната хороидея е най – бързо в централната, субфовейна зона, и зависи от системни (*body mass index*) и очни фактори (*AL*) .

Разбира се , не всичко е толкова лесно изпълнимо и обяснимо. Винаги могат да се получат необясними разлики в измерванията, които да поставят под съмнение акуратността на метода. В опит [148] , още по – детайлно и точно , да се определят границите на хороидеята *Glenn et al.* (2014) сравняват измерената ХД, при три различни външни граници: задна съдова граница (съдова ХД); вътрешна граница на супрахороидния слой (стромална ХД) и вътрешна граница на склерата (тотална ХД). От изследваните 74 очи (от 50 до 85г.) само 43% имат добре отграничен супрахороиден слой(на снимките като хипорефлексна зона), който се асоциира с хиперметропия, а не с възраст, пол и аксиална дължина. При тези очи е отчетена разлика от близо 71 μm между съдовата и тоталната ХД, докато в случаите когато супрахороидния слой не е видим тази разлика е само 17.1 μm. Изказано е предположение, че процента на видим супрахороиден слой е в пряка асоциация с възрастта на кохортата. Важния въпрос, който възниква, е коя ХД всъщност се измерва и анализира?! Именно поради този факт е от изключително значение как и къде се определя хороидно – склералния интерфейс, а оттам и външната граница на хороидеята. Може би е по – добре да се акцентира върху

измервания на съдовата ХД – първо, поради лимитираната сигнална пенетрация на апарата, при по – дебели хороидеи, и второ, от функционална гледна точка, защото ХД е маркер за хороидна съдова перфузия, както при здрави, така и при индивиди с различни патологични състояния [149 – 156].

1.6.2 Фактори, влияещи на хороидната дебелина

1.6.2.1 Възраст

Възрастта като фактор, оказващ влияние върху хороидната дебелина , е отчетен в едно от първите научни разработки по този проблем, осъществен от Margolis и Spaede през 2009г. [114] . Изследвайки 30 здрави доброволци (54 очи) на средна възраст 50,4 г. , те извеждат заключението, че хороидната дебелина намалява с 15, 4 μm на всяка декада живот, вследствие на което хороидеята може би играе патофизиологична рола при различни възрасто-обусловени патологични очни състояния.

В подобно по дизайн проучване *Ikuno et al.*[235] също изследват корелацията между възраст и хороидна дебелина. Освен възрастта авторите проучват връзката между аксиална дължина и рефрактивна грешка , като фактори , и ХД. Изследвани са 43 здрави пациенти. След обстоен статистически анализ (*stepwise analysis, univariate regression analysis*), резултатите отново изтъкват негативната корелационна зависимост между възрастта и хороидната дебелина - 14 μm изтъняване на всяка декада живот. Поради факта , че ХД се повлиява от различни фактори, е много трудно да се отчете истинската зависимост между житейските години и ХД. Отчетените резултати са много сходни с цитираното по – горе проучване. В литературата могат да бъдат открити публикации, в които негативната корелационна зависимост е още по – изразена. Например *Abbey et al. (*2015г) [159] откриват, че ХД намалява с близо 25 μm на всяка декада. Тази зависимост те извеждат на базата на едно доста по – обширно проучване - 155 здрави доброволци , на средна възраст 54,5г. .

За разлика от цитираните по- горе проучвания, които използват EDI OCT за измервания на ХД, *Wakatsuki et al* (2015) [160 - 163] използват възможностите на SS – OCT, чрез което изследват връзката между възраст и ХД спрямо решетката на *ETDRS* (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study). Обект на научен интерес е кой от хороидните слоеве изтънява най – значително през годините. Изследвани са 115 здрави очи. Базалната ХД е най- малка в назалната част от решетката, последвана от

темпорална, долна и субфовейна зона. Изведена е дори регресионна формула, която отчита изтъняването на хороидеята спрямо всяка година живот. Така например всяка следваща година SFCT изтънява с 2,98 μm, горната ХД спрямо решетката на ETDRS с 2.52 μm, долната с 2.99 μm, назалната с 1.70 μm и темпоралната с 2.73 μm. Интересното и същевременно полезното в тази публикация е , че сравнително е изследвано изтъняването както на хориокапиларис/ слой на Satler, така и на слоя на Haller. Резултатите показват, че и двете така определени съдови зони изтъняват с годините , но изтъняването в слоя на големите съдове е близо 200 пъти по – слабо изразен, отколкото в другата съдова зона. Вследствие на това може да се изведе предположение, че субфовейното изтъняване се дължи главно на хориокапиларис/ слой на Satler зоната. Разбира се трябва да бъде отчетен факта, че макар и с SS – OCT хориокапилариса не е възможно да бъде изследван самостоятелно, поради своята тънкост и лимитите на апарата.

Интересно заключение правят *Zengin et al.* (2014) [236] – изказват предположение за съществуването на plateau , в процеса на увеличаване на СТ, в ранните постпубертетни години. Изследвайки 160 деца на възраст между 4 и 23 години те откриват, че субфовейната хороидна дебелина не зависи от възрастта до 15г. възраст, докато 16 – 23 годишните участници в проучването имат по – дебели SFCT спрямо по – младите участници. За по – голяма нагледност , констатираните резултати са поставени в следната схематична таблица:

	(4–7 years)	(8–11 years)	(12–15 years)	(16–19 years)	(20–23 years)	P-value
Age	5.90±1.02	9.37±1.15	13.46±0.94	17.81±1.33	22.21±1.10	0.001
(F/M)	16/16	16/16	16/16	16/16	16/16	1.0
SFCT	306.8±42.0	297.8±48.1	283.2±38.9	326.9±57.4	325.8±35.9	0.001
CCT	0.56±0.03a	0.55±0.03	0.54±0.03	0.53±0.03	0.53±0.03	0.024
ACD	2.89±0.20b	3.13±0.27	3.22±0.20	3.22±0.23	3.14±0.31	0.001
LT	3.65±0.13c	3.51±0.17	3.43±0.14	3.46±0.2	3.58±0.22	0.001
AL	22.33±0.70d	23.02±0.91	23.90±0.78	24.12±1.05	23.79±1.12	0.001

Където *CCT* – централна роговична дебелина; *ACD* –дълбочина на предна камера; *LT* – дебелина на лещата; *F/M* – мъже/ жени

1.6.2.2 Аксиална дължина и рефракционна грешка

Аксиалната дължина е друг фактор, който несъмнено оказва влияние върху хороидната дебелина. В литературата са налице публикации [164, 165] , които анализират различни корелационни зависимости между AL и ХД, основани на чистата дължина на очна ябълка, на сферичния рефрактивен елемент, на това дали пациентите са циклоплегирани и др. .

Хиперметропията е една от най – честите рефракционни причини за развитие на амблиопия. Именно поради това в началото на 20 [ти] век е подробно анализирана връзката между ретиналната дебелина и в частност *RNFL* (слой на ретиналните нервни влакна) [167 – 170] , оставяйки непроучени корелационни зависимости между ХД и хиперметропия и амблиопия. Едва през последните години е налице пробив в тази насока. През 2015г. *Mori et al.* [237] провеждат научно изследване на 24 деца между 3 и 6 г. възраст, в опит да изучат връзката между субфовейната хороидна дебелина и аксиалната дължина при японски деца, в предучилищна възраст, с хиперметропична анизометропична амблиопия. Хороидната дебелина е измерена чрез EDI OCT , а аксиалната дължина с безконтактен оптичен биометър. Разликите в сферичния еквивалент между двете очи , при всички деца, са повече от 1,5 диоптъра . В контролната група, съобразена по възраст и пол, са включени 24 очи (12 деца) , без амблиопия и анизометропия. Сферичния еквивалент на анизометропичното око варира между + 3,5 и +7,25 диоптъра, докато на другото е между +0,75 и + 3,50 диоптъра. Субфовейната хороидна дебелина е била сигнификантно по – голяма в амблиопичните очи, в сравнение с другото око (407,3 +/- 54,2 μm срещу 357,3 +/- 54,3 μm). Респективно аксиалната дължина е била значително по – малка в амблиопичните очи (21,16+/- 0,64 mm срещу 22,08 +/- 0,72mm). Средната субфовейна хороидна дебелина в другото неамблиопично око, от анизометропичната група, е по – голяма в сравнение с тази в контролната група, въпреки че не достига статистическа зависимост. Като следствие авторите изтъкват , че субфовейната хороидна дебелина при амблиопични деца е в негативна корелационна връзка с тяхната аксиална дължина. Друго споменато заключение е , че SFCT при хиперметропична амблиопия е абнормно увеличена, което може да окаже въздействие върху процеса на еметропизацията

Подобни резултати споделят и *Tenlik et al.* (2015) [238]. Изследваните от тях деца са 53, като средната възраст е 17,8 г. . Налице е сигнификантна негативна корелационна зависимост между ХД и AL при очите с амблиопия. Отново, както и в предходното проучване, субфовейната хороидна дебелина е по – голяма при хиперметропичните, амблиопични очи, в сравнение с другото око на същите деца, а също и с контролната група:

- 305,6 +/- 26,0 μm в амблиопичното око
- 282,7 +/- 30,7 μm в неамблиопичното око
- 280,1 +/- 8,8 μm в контролната група

Предходните проучвания ясно демонстрират хороидално задебеляване при пациенти с амблиопия, в сравнение с другото неамблиопично око, а също и с контролните групи пациенти. *Vejsi Oner et al.* (2016) [166] провеждат едно много интересно проучване, а именно дали лечението на амблиопията нормализира или поне дали влияе върху ХД при тези пациенти. Изследвани са 32 хиперметропични деца с унилатерална амблиопия. ХД е определна чрез EDI OCT преди и 6 месеца след започване на терапията (пълна рефрактивна корекция, права оклузия). Зрителната острота на шестия месец терапия се променя от 0.35 ± 0.3 до 0.16 ± 0.2 logMAR. Въпреки това хороидната дебелина не се променя значително, както в амблиопичното, така и в другото око, което е в потвърждение с конвенционалните патофизиологични обяснения на амблиопията.

Миопията, представлява друга рефракционна аномалия, която оказва влияние върху хороидната дебелина. От друга страна високата миопия е една от най – честите причини за зрителни нарушения по света [171] . Близо 1 % от населението на Земята страда от ексцесивна миопия. Почти винаги тя е свързана с патологични изменения, като аксиална елонгация, задна стафилома, периферни дегенерации, изтъняване на ретина и хороидея, хороидна неоваскуларизация (CNV) и др. . В основата на повечето от споменатите усложнения се счита, че стои аксиалната елонгация на очната ябълка. Влошеното зрение при тези пациенти е свързано с хориоретиналната атрофия, подпомогната от хороидното изтъняване, загуба на фоторецепторни клетки, CNV [172] и др. .

Както знаем, най – ранните изменения при висока миопия настъпват в хороидеята [173] , с нарастващ научен интерес относно нейната роля в патофизиологичния процес на миопията [132] .

Редица литературни публикации демонстрират изтънена хороидея при миопичните пациенти, сравнени с хиперметропични и здрави контроли [174, 175] . *Wang et al.* (2015) [176] изследват 178 високомиопични (над – 6 dsph) , китайски пациенти и 103 здрави, еметропични контроли, в опит да установят корелационната зависимост между хороидната дебелина, рефракционната грешка и аксиалната дължина. Изключващите критерии са всякаква друга очна патология, като диабетна ретинопатия, увеит, глаукома и др. . Използваните методи са EDI OCT, оптична биометрия (IOL Master), авторефрактометрия, и тонометрия. Дизайнът на проучването е сходен с други подобни разработки – един изследовател, измерва се субфовейната ХД, а също и на 1 mm и 3 mm от фовеята, по едно и също време в денонощието. За граници на хороидеята са използвани критериите, които вече бяха описани в проучването на *Waheeda et al.* [126] . Средната възраст и аксиална дължина на миопичната група пациенти са били 22,23 +/- 6,5 г. и 26,56 +/- 0,71 mm , докато на контролната 23,36 +/- 7,3 г. и 23,71 +/- 0.78 mm , респективно. Не са открити съществени разлики в двете групи по пол, възраст, ВОН (вътреочно налягане), ССТ, систолично и диастолично кръвно налягане, средно очно перфузионно налягане. Прави впечатление силно изтънената средна хороидна дебелина в миопичната група (200.54 ± 69.39 μm), спрямо контролната група (305, 43 +/- 56,63 μm). Това не е изненадващо, имайки предвид , че при висока миопия и аксиална елонгация е налице биомеханичен стречинг на ретина, хороидея и склера. Следователно тънката хороидея следва да се приеме , че е в дългосрочна корелация с високата миопия. Разликата с други подобни проучвания [174, 175, 177, 179] е , че този път аксиалната дължина и/ или сферичния еквивалент са статистически отчетени като фактори, влияещи на СТ. Отчетено е , че по - тънката хороидея не е строго асоциирана с диагнозата висока миопия, а е по – скоро вторично явление, вследствие на по – дългата AL, отколкото независим фактор.

Друга констатация е , че миопичните пациенти с CNV и *laquer cracks* дефекти [178] имат по – тънка хороидея, в сравнение със случаите без, което още веднъж демонстрира клиничната значимост на измерването на хороидната дебелина.

Отчетената средна хороидна дебелина е по – голяма спрямо други подобни публикации [180,181], което може да бъде обяснено с по – малката средна възраст на участниците. Въпреки това цялостните резултати са в унисон с вече известния факт, че по – голямата AL и сферичен еквивалент са в негативна корелационна зависимост с хороидната дебелина.

Въпреки, че може да започне в ранните постпубертетни години [182, 183] , много по – често миопията започва в детска възраст [184]. Именно заради това е важно да бъде отчетена асоциацията между миопия, хороидна дебелина и детската възраст. *Scott et al.* (2013) [186] сравняват хороидната дебелина при миопични и немиопични деца. Отново средната хороидна дебелина, както и при възрастните, е 16 % по – тънка при миопите (303 ± 79 μm), в сравнение с немиопичните очи (359 ± 77 μm), като най – ниските стойности са измерени назално и долно- назално от фовеята. Отчетено е , хороидеята изтънява с 19 μm на всеки диоптър миопия, а също че се удебелява с 13,1 μm през всяка година от детското развитие.

Бидейки силно васкуларизирана тъкан, е възможно хороидните промени при миопия да са следствие на микроваскуларните промени, които съпътстват миопията, а не само на аксиалното удължаване на очната ябълка [185].

1.6.2.3 Пол

Полът, като фактор, оказва по – слабо влияние върху хороидната дебелина, в сравнение с дискутираните по – горе фактори. Налице са дори противоречия в тази насока.

През 2011 г. *Li et al.* [187] провеждат научна разработка сред 93 здрави, датски студенти, на средна възраст 24.9 ± 2.6 години. Обект на измерване, с SD OCT , и анализ е хороидната дебелина и нейното полово разпределение. Средната ХД е 342 (±118) μm , а чрез множествен регресионен анализ е установено, че ХД изтънява с близо 58 μm на всели милиметър увеличаване на аксиалната дължина. Интересен факт е , че измерената средна хороидна дебелина при мъже е с 62 μm (18%) по – голяма , отколкото при представителите на женския пол. Тази констатация може да обясни половия ефект на хороидната дебелина спрямо различни клинични състояния, като централен серозен хориоретинит (RCS), миопия и макулна дегенерация свързана с възрастта. Резултатите са сходни с работата на *Barteselli et al.* (2012) [188] , където също се отчита , че хороидната дебелина и обем при мъже са по – големи (8%), отколкото при жени. *Mapelli et al.* (2011) пък докладват , че средната хороидна дебелина и обем при жени са по – големи, в сравнение с мъжете [189] .

Освен при възрастни подобни проучвания са правени и при деца, отново с цел да се установи дали има разлика в хороидната дебелина при двата пола. Например *Chhablani et al.* (2015) [190] изследват 255 очи на 136 здрави, индийски деца, на средна възраст 11,9

+/- 3,9 години. Половото разпределение е почти по равно – 62 момичета и 74 момчета. Като резултат е изтъкнато, че хороидната дебелина (ср. ХД - 312.1 ± 45.40 μm) е в корелационна зависимост с аксиална дължина, възраст и сферичен еквивалент, но не и с пола. Подобни резултати са получени и при изследване на здрави доброволци от Азия и Европа [145,157, 164] .

Двупосочността на резултатите налага провеждането на по – мащабни и детайлни проучвания, които да помогнат да се разкрие истинското влияние на пола върху хороидната дебелина.

1.6.2.4 Денонощни колебания в хороидната дебелина

Без съмнение хороидеята е с различна дебелина в различните части на денонощието. Определяне и анализ на флуктуациите в хороидната дебелина през деня и нощта е изключително важно, с оглед надеждността и информативността на редица публикации.

Tan et al. (2012г.) [115] , а също и *Meng Zhao et al.(*2016) [158] изследват с EDI – OCT денонощните колебания на хороидната дебелина при здрави, еметропични пациенти, връзката й с системни и очни фактори, както и възпроизводимостта на метода. Например в първото от споменатите проспективни проучвания са включени 12 здрави доброволци, на които двама независими изследователи измерват ХД по няколко пъти, в два последователни дни. Авторите откриват, че ХД показва значителни денонощни колебания (33.7 μm), с максимална измерена стойност 372.2 μm (сутрин) , като амплитудите са по – високи при очите с по – дебела хороидея. Открити са също така корелации между ХД и възраст (P = 0.032) , аксиална дължина (P < 0.001) и сферичен еквивалент (P < 0.001). Проучването показва добра интервизитна и интраобсервационна (2 μm разлика между двамата изследователи) възпроизводимост на резултатите, постигнати с SD – OCT [115,130, 136, 137].

Подобни резултати докладва и *Lee et al.* (2014)[191] . Тук бройката на включените здрави доброволци е увеличена до 100, на средна възраст 30,1 г. . Чрез SD OCT е измерена ХД в 8 , 11, 14 и 17 часа. Отчетени са също така евентуалните корелации между денонощните колебания на ХД с възраст, пол, аксиална дължина, системното артериално налягане и вътреочното налягане. Резултатите отново показват , че сутрешните стойности на ХД са най – високи - 278.28 ± 91.78 μm в 8 AM, 271.57 ±

89.08 μm в 11 AM, 266.39 ± 86.18 μm в 2 PM, и 264.92 ± 87.10 μm в 5 PM. Съществени разлики между дясно и ляво око не са открити. Спрямо възраст, пол, аксиална дължина и базална ХД - най – големите денонощни амплитуди са отчетени при мъже, с AL ≤ 24mm и базална CT ≥ 300 μm. Корелации между денонощните колебания на ХД , артериалното налягане и ВОН не са открити.

Ранните сутрешните стойности на хороидната дебелина (3 PM) са най – големи и в резултатите, докладвани от *Usui et al.* (2012)[192] , без да се влияят от артериално и вътреочно налягане.

1.6.2.5 Вътреочно налягане

Bui et al. изследват влиянието на вътреочното налягане върху ретиналното и хороидалното съдово русло. Авторите недвусмислено демонстрират, че при екстремно високи стойности на ВОН (над 50mmHg) плътността и диаметъра на хориокапиларните съдове драматично намалява, влошавайки като резултат хороидния кръвоток, а оттам и „изхранването“ на външната ретина. Все пак трябва да се отбележи, че макар и при повишено (20 – 50 mmHg) ВОН, хороидния кръвоток остава значително стабилен и адаптивен[52,53,54].

Несъмнено вътреочното налягане е фактор, оказващ влияние върху хороидната дебелина. За разлика от предходно споменати и дискутирани фактори, влиянието на ВОН върху ХД е трудно да бъде демонстрирано на здрави доброволци. За целта в, известните до този момент, научните публикации са включени пациенти с абнормни стпйности на IOP – с очна хипертензия, с първична и вторична откритоъгълна и закритоъгълна глаукома.

В едно от най – скорошните проучвания (2016) [193] по тази тема е използвана трабекулектомията, като метод за понижаване на вътреочното налягане. 37 очи с първична откритоъгълна глаукома са включени, като субфовейната и перипапиларна хороидна дебелина са измерени с SD OCT, предоперативно, на първа седмица, на трети и шести месец постоперативно, и са анализирани ВОН и AL като влияещи фактори. Отчетената средна SFCT предоперативно е била 182 μm ,267 (107) на първа седмица, 213 (97) μm на трети месец и 207 (91) μm на шестия постоперативен месец ($p < 0.001$). Перипапиларна ХД също се удебелява в всичките четири квадранта, с приблизително 2.9 μm на всеки mmHg редукция, както и с 4.8 μm на всеки милиметър намаляване на

аксиалната дължина. Следователно снижаването на ВОН след трабекулектомия удебелява хороидеята субфовейно и перипапиларно, поне до шестия постоперативен месец. След това - скъсяването на AL, а не ВОН, може да удебели перипапиларната хороидея, което е в унисон с предишни подобни публикации [194].

Консервативния подход за понижаване на ВОН също оказва влияние върху хороидната дебелина. Различните видове антиглаукомни капки, с своята фармакодинамика и фармакокинетика, повлияват по различен начин и степен както хороидната дебелина, така и вътреочното налягане. Карбоанхидразните (КАИ) инхибитори са тези , които имат най – изразен ефект върху хороидния кръвоток , а оттам и върху трофиката на диска на зрителния нерв [195, 196]. Дори *Siesky et al.* (2009) правят литературен обзор на 35 публикувани вече статии, относно ефекта на топикалните карбоанхидразни инхибитори върху очния кръвоток. Заключението, което е направено е ,че локалните КАИ инхибитори подобряват кръвотока в ретинната циркулация, в централната ретинна артерия и в задните къси цилиарни артерии, респективно хороидния, но не и в *a. opthalmica* [197].

Този факт намира потвърждение и в проучването на *Танев и сътр. (*2016)[198], където е проследена хороидната дебелина на шест пациента (7 очи) с първична откритоъгълна (ПОЪГ, 5 пациента) и първична закритоъгълна глаукома (ПЗЪГ, 1 пациент), преди и след започване на локална антиглаукомна терапия. Важен включващ критерий е всички глаукомни пациенти да са с новооткрита глаукома и до този момент да не са провеждали никаква антиглаукомна терапия. В контролната група са включени 7 здрави доброволци, съобразени по възраст, пол и аксиална дължина. Констатирано е , че средната SFCT не се различава съществено в двете групи (204,5 μm срещу 208,3 μm), и е негативна корелационна зависимост с възраст и аксиална дължина. След започване на терапията с локални КАИ инхибитори следва:

- Увеличаване на средната SFCT с 23 μm, като амплитудата е най – голяма при пациента с ПЗЪГ (45 μm)
- Най- малка динамика при най- младия пациент (49 г.)
- Изтъняване темпорално от фовеята при един пациент с ПОЪГ
- Макуларната ретинална дебелина остава константна
- позитивен ефект на КАИ инхибиторите върху хороидния кръвоток и оросяването на диска на зрителния нерв.

Цитираните резултати, че след започване на терапия и понижаване на налягането, ясно демонстрират IOP като незаобиколим фактор, оказващ влияние на CT, чрез повлияване на очния и хороидния, в частност, кръвоток.

1.6.2.6 Физическо натоварване

Очният кръвоток се състои главно от две циркулаторни системи : ретиналното и хороидното кръвообръщение. При здрави индивиди ретиналния кръвоток , при физически натоварвания, е подложен на авторегулационни механизми, чрез които пропорционално се увеличава съдовата резистентност, спрямо увеличеното очно перфузионно налягане (OPP). Вследствие на това при увеличаване на OPP е налице съвсем леко увеличаване на ретиналния кръвоток [199]. В хороидеята също като ретината е авторегулирана, но в много по – малка степен, което се демонстрира с незабавните промените в хороидната циркулация при физически натоварвания [200]. Различни публикации демонстрират стабилното кръвооросяване на ретината при натоварвания и почивка, докато хороидното оросяване, от цилиарните артерии, с кръв се увеличава при динамични физически упражнения [201].

И тук , както при други фактори оказващи влияние на хороидната дебелина, съществуват известни противоречия. *Okuno et al.* (2006) [200] докладват, че при физически натоварвания CT се увеличава с ≤ 10 %, спрямо изходната стойност, при покой. *Alwassia et al.* (2013) [202] съобщават , че нито ретиналната,нито хороидната дебелина (измерени с портативен SD OCT) се променят, 3 min след натоварванията. Подобни резултати могат да се открият и в други публикации [205, 206] . *Read et al.* (2011) [203] откриват леко, постфизическо удебеляване на хороидеята, което обаче не достига статистическа зависимост, отдавайки това на скъсяването на аксиалната дължина.

Пример за позитивно влияние на краткотрайното физическо натоварване върху хороидната деблина е проучването на *Saylin et al.* (2015) [207] , където се изследват 19 здрави доброволци (средна възраст 27г.), за промените в ретиналната и хороидната деблина, с SD OCT, на петата и петнадесета минута след 10 – минутно физическо натоварване на велоергометър. С цел стандартизиране на условията, при които се прави SD OCT , всички участници са поставени в едни и същи условия на натоварване. Средното кръвно налягане (*mBP*) е определено по формулата $mBP = dBP + 1/3$ (sBP − dBP), докато OPP е измерено по $OPP = 2/3\ (mBP) - IOP$. Резултатите показват

значително удебеляване на хороидеята : базална SFCT - 344.00 ± 64.71 μm (range 243–435 μm) , спрямо 370.63 ± 66.87 μm (range 252–471 μm) на 5 min след натоварване. На 15^{та} min хороидната дебелина изтънява до изходните стойности- 345.31 ± 63.58 μm (range 241–439 μm). Съществени промени в макуларната ретинална дебелина не са открити.

Промените в СТ преди и след динамични упражнения ясно демонстрират комплексния характер на авторегулаторните механизми в ретината и хороидеята. Взаимодействието на различни системни и локални контролни механизми е вероятно в основата на промяна в гладкомускулния тонус на хороидеята. Все пак са налице известни разлики в регулацията на ретиналния и хороидния кръвоток .

Въпреки, че СТ измерванията не адресират директно хороидния кръвоток, определян главно с лазерна доплер флоуметрия [204], все пак с подобни изследвания може да придобием представа за регулаторните механизми в ретината и хороидеята.

1.6.2.7 Патологични клинични състояния

Броят на заболяванията, при които се анализира хороидната дебелина, след въвеждането и разпространението на SD OCT, става все по – голям.

R. Spaede е един от пионерите в изследването и анализирането на хороидеята. Именно той през 2009г. описва и въвежда изцяло нова нозологична единица – хороидална атрофия свързана с възрастта (*ARCA*) [208, 210] , благодарение на появата на EDI OCT. Изследва 28 очи (17 пациента) , при средна възраст 80,4 г. . Мозаични пигментни промени в очните дъна са открити при всички очи. Както вече бе споменато, при нормални обстоятелства хороидната дебелина намалява с напредване на възрастта, но при определени индивиди тази хороидна загуба е по – силно изразена. Измерена средна субфовейна СТ е 69.8 microns, намалявайки още повече назално. Въпреки че пациентите с *ARCA* се характеризират с относително добър визус (Spaede описва 20/40 зрителна острота), те все пак имат някои субективни зрителни оплаквания, особено при четене, а клиничната находка във фундуса много наподобява на миопично , тигроидно очно дъно. Характерните изменения при това клинично състояние са загуба (атрофия) на хороидни меланоцити и на определени хороидни съдове и вследствие компенсаторно уголемяване на останалите съдове. Именно тези големи съдове е възможно да бъдат изобразени с EDI OCT. Зоните с *ARCA* не са униформни –

хиперпигментирани участъци се редуват с хипопигментирани. Хороидната атрофия свързана с възрастта е различна нозология от географската атрофия при суха форма за макулна дегенерация свързана с възрастта. При географска атрофия е налице депигментирана зона, с ясно очертани граници, през която прозира запазените хороидни съдове и дебелина, докато при *ARCA* хороидеята е генерализирано изтънена.Пациентите с *ARCA* са по – склонни да развият глаукома с ниско или с нормално налягане, поради влошената преламинарна циркулация на зрителния нерв, в основата на която са задните къси цилиарни артерии. В изследвана от Spaede група е налице известно припокриване на *ARCA* с AMD. В 13 очи не са установени данни за напреднала AMD, докато в 10 от очите са открити географска атрофия и хороидна неоваскуларизация, поставяйки нови въпроси относно причините за образуване на CNV [209]. Въпреки някои недостатъци на това проучване (малкия брой пациенти) , описаното клинично състояние може да даде нови насоки в разбирането на патофизиологичния механизъм при AMD, а оттам и нови терапевтични възможности.

Изследване на хороидеята може да бъде изследвано, например за диференциална диагноза на макулна дегенерация свързана с възрастт и някои маскиращи състояния. Някои пациенти се оплакват от частично намалено зрение и пигментни промени в макулата. EDI OCT при тези пациенти може да бъде доста информативно, идентифицирайки друзи и/или изтънена хороидея, насочвайки клиницista към описаната по – горе нозологична единица – *ARCA*. Все още обаче не е напълно изяснено дали *ARCA* не е отделен подтип на AMD. Изследвана е също така ролята на хороидното изтъняване в зрителната функция , при пациенти с суха форма на AMD, независимо от географска атрофия или други фактори. Освен при суха форма, изследване и анализ на хороидеята намира приложение и при влажната(ексудативна) форма на AMD.

Varsha Manjunath et al. (2011) [211] изследват хороидната дебелина при 47 пациенти с суха и влажна AMD. Крайните резултати демонстрират вариабилност в средната хороидна дебелина, като например близо 1/3 от пациентите имат CT по – малка от средната, при други пък тя е по – голяма. Пациентите с влажна форма на AMD имат хороидна дебелина 194.6 μm, докато тези със суха - 213.4 μm. Обратна корелационна връзка е открита между CT и възрастта в групата със суха AMD, въпреки че броя на интравитреалните инжекции с *anti – VEGF*, продължителността на заболяването и зрителната острота не демонстрират сигнификантна корелация с хороидната дебелина.

Изследването на хороидеята с SD OCT може да бъде от диференциално – диагностична полза при случаи с ексудативна AMD и напреднала форма на витилиформена макулна дегенерация (с късно начало) (*AOFVD*), със субретинална течност, но без CNV. *Coscas et al.* (2014) [212] анализират и сравняват хороидната дебелина при пациенти с *AOFVD* и макулна дегенерация свързана с възрастта. Включени са 38 пациенти. Субфовейната CT при пациентите с *AOFVD* и субретинална течност е сигнификантно по – голяма (325.66 ± 85.98 μm) от тази при сухата и ексудативна AMD - 158.55 ± 57.87 μm и 157.53 ± 67.08 μm, респективно. Не са открити съществени разлики в CT на двете очи, при индивидите с *AOFVD*. Проучването демострира удебеляване на хороидната дебелина при пациенти с *AOFVD* и изтъняване при такива с суха и ексудативна форма на AMD. Тези откритие показват, че патогенетичните механизми са различни при двете клинични състояния.

Измерване на хороидеята с SD OCT е от полза за определяне ефекта на интравитреалните инжекции с anti – VEGF върху хороидната дебелина, при пациенти с ексудативна AMD, диабетен макулен оток (DME) и др. . *Mcdonell et al.* (2014) [213] изследват ефекта на anti – VEGF препаратите върху CT , при 47 пациента, които са получили средно по 7 инжекции, като периода на проучването е 24 месеца. Безспорно е доказано, че субфовейната CT намалява в очите, които са инжектирани, повече , отколкото в неинжектираните очи. *Knigendorf et al.* (2016) [214] пък провеждат сходно по цел проучване, само че при пациенти с диабетен макулен оток. Влючват 39 пациенти с DME , които за 6 месечния срок на проучването, получават средно 3 интравитреални инжекции с Bevacizumab. Резултатите ясно показват изтъняване на хороидеята след започване на anti – VEGF терапията:

- 234.10 ± 8.63 μm, 246.89 ± 8.94 μm, и 238.12 ± 8.20 μm назално, субфовейно и темпорално, респективно
- 210.46 ± 8.00 μm, 215.66 ± 8.29 μm, и 212.43 ± 8.14 μm на шестия месец

Макар клиничното значение на изтъняването на хороидеята при пациенти с DME да не е известно все още, то може да доведе до дългосрочни нежелани ефекти върху ретиналното и хороидното съдово русло, затова е обект на бъдещи проучвания. Подобен на ефект върху хороидеята имат и други anti – VEGF медикаменти. *Mazaraki*

et al. (2015) [215] демонстрират, че *aflibercept* има сходен с *bevacizumab* ефект върху хороидеята – води до намаляване на хороидната дебелина с между 15 и 20 μm.

Хороидалното изобразяване може да даде допълнителна информация при наличие на възпалителни процеси в задния очен сегмент, като панувеит, мултифокален хороидит, болест на Вог- Коянаги-Харада (VKH), централен серозен хориоретинит и др. . Инфилтрация на хороидеята може да доведе до нейното задебеляване, което да бъде отчетено с EDI OCT. Също така благодарение на тази технология могат да се открият някои от характеристиките на субретинално- хороидалните лезии, например изначалната локализация на процеса (субретинално, под ретиналния пигментен епител или хороидея). Освен локализация на процеса, апарата дава възможност да се определят и други характерни черти, като васкуларизираност и плътност.

Nakai et al. (2012) [220] открива, че базалната хороидна дебелина при 12 пациента с VKH болест е по – голяма отколкото в контролната група, а също така , че намалява след започване на терапията. В друго проучване *Imamura et al.* (2009) [216] откриват , хороидеята е задебелена при пациенти с централен серозен хориоретинит (RCS), в сравнение с контролната група. Също така е отчетено, че при RCS пациентите не се наблюдава нормалното изтъняване на хороидеята свързано с възрастта. *Maruko et al.* (2010) [217] отново се фокусират върху пациенти с RCS, но в този случай оценяват влиянието на различни терапевтични подходи върху хороидната дебелина. След определяне на CT преди започване на терапия (значително по голяма CT, в сравнение с контролната група), една част от пациентите започват лазерна коагулация, а другите фотодинамична терапия. Интересното заключение е , че там където е приложена фотодинамична терапия, още на четвъртата седмица е налице сигнификантно изтъняване на хороидеята, докато при другите пациенти не се наблюдава промяна по този показател. Дори при едногодишно проследяване изтънението остава стабилно [218].

Този факт има потенциална клинична стойност : лазерната терапия може и да помогне в даден епизод от заболяването, но няма ефект върху рецидивите. Именно те не са особено чести след фотодинамична терапия (PDT), което показва че при този вид терапия се повлиява подлежащия проблем на хороидната съдова хиперпропускливост, което не може да се каже за лазерната фотокоагулация.

Ретиналните дегенерации също са свързани с известна хороидна патология. *Fujiwara et al.* (2009) [219] анализират хороидните характеристики при пациенти с пигментен ретинит (RP), чрез EDI OCT. Те откриват ,че субфовейната CT е значително изтънена при пациентите с RP, в сравнение с контролната група, но пък не корелира нито със зрителната острота, нито с ретиналната дебелина.

Друго важно клинично приложение на изследването на хороидеята е при глаукома. Глаукоматозната оптиконевропатия се характеризира със загуба на аксоните на ретинните ганглийни клетки, водейки до морфологични промени в диска на зрителния нерв и във вътрешните ретинални слоеве [221]. В литературата съществуват публикации, неединодушни в наличието на глаукомни промени във външните слоеве на ретината и хороидеята [222].

Ya Xing Wang et al. (2014) [223] анализират SD OCT изображения на хороидеята на 3468 индивида, включени в The Beijing Eye Study 2011. Средната възраст на участниците е 64.6±9.8г. . След съобразяване и напасване по възраст, пол, аксиална дължина, дълбочина на предната очна камера и лещена дебелина е констатирано, че субфовейната CT не е сигнификантно асоциирана с наличието на откритоъгълна глаукома.

До подобно заключение достигат и *Wei et al.*(2015) [224] , изследвайки 52 пациенти с първична откритоъгълна глаукома. Също както и в предходно цитираното проучване авторите не откриват съществени разлики в базалната субфовейната хороидна дебелина при пациенти с POAG и здрави контроли. Не са открити корелации между CT и периметричните дефекти.

Макар сред бялата раса честотата на закритоъгълната глаукома да е много по-ниска спрямо откритоъгълната форма, в някои популации, напр. в Азия, нейната честота може да достигне до 50% от всички глаукомни пациенти [225, 226]. Закритоъгълното състояние (болест) се характеризира с плитка предна камера, дебела леща, къса аксиална дължина и стръмна роговична кривина, съчетана с тесен иридокорнеен ъгъл. Зеничен блок и „претрупване“ на камерния ъгъл от структури затрудняващи отока, предствляват вероятно основните механизми за повишаване на IOP. Според *Quigley et al.* [225] хороидната експанзия също трябва да се счита като вероятна предиспозиция за

развитие на закрит ъгъл. *Huang* et al [227] изследват 210 очи със закрит преднокамерен ъгъл . Разделят пациентите в няколко подгрупи, както следва:

- Суспектни за закрит ъгъл: пигментирана трабекуларна мрежа (ТМ) видима до 180гр. при статична гониоскопия, без периферни синехии (PAS), ВОН под 21mmHg и без глаукомна неврооптикопатия
- Остър първично закрит ъгъл: наличие на остър глаукомен пристъп, с характерната симптоматика и находка
- Първично закрит ъгъл: пигментирана трабекуларна мрежа (ТМ) видима до 180гр. при статична гониоскопия, ВОН над 21mmHg и наличие на PAS, но без глаукомна неврооптикопатия
- Първична закритоъгълна глаукома: глаукомна невооптикопатия в съчетание с критериите от предходната група.

Като заключение на своето проучване авторите откриват ,че хороидната дебелина (ХД) и в четирите групи е по – голяма в сравнение с контролната при здрави контроли. Най- дебела хороидея е измерена при пациентите от 2-ра група, потвърждавайки хипотезата че хороидната експанзия е възможна причина за закрит ъгъл. От друга страна ХД е по- голяма в 3-та спрямо 4-та група, вероятно поради факта, че продължително повишеното ВОН редуцира хороидния кръвоток и оттам е налице трайно изтъняване на ХД.

В друго проучване *Arora et al.* [228] изследват и сравняват биометричните данни на ретината и хороидеята при пациенти със закритоъгълна и откритоъгълна глаукома, и здрави контроли. Те откриват че хороидната дебелина при закритоъгълната група е сигнификантно по- голяма, в сравнение с останалите две групи, изтъквайки отново хороидната експанзия като вероятна предиспозия за развитие на закритоъгълна глаукома

Подобни са резултатите, до които достигат *Танев и сътр.* (2016) [229]. За целите на статията бяха изследвани 10 пациента, разделени в две групи – пет пациента с ПЗЪГ и пет с ПОЪГ. На базата на проведените изследвания може да заключим, че базисната субфовейна хороидна дебелина при пациенти с ПЗЪГ е по-голяма с близо 50 μm , отколкото измерената при другата група. Подобни значителни разлики бяха

наблюдавани и на другите два локуса- назално и темпорално от фовеята, в хоризонтална равнина, респ 25 μm и 27 μm.

Сигнификантно по– голямата базисна хороидна дебелина при пациентите с ПЗЪГ и голямата динамична способност извеждат ХД като нова вероятна причина за този вид глаукома, наред с познатите до този момент плитка предна камера, дебела леща, къса аксиална дължина и стръмна роговична кривина, съчетана с тесен иридокорнеен ъгъл, което е в унисон с откритите в литературата данни.

1.6.2.8 Други фактори (раса, тютюнопушене, кофеин и др.)

Макар и в по – малка степен СТ зависи и от други фактори, като раса, тютюнопушене и употреба на кофеин.Така например *Rhodes et al.* [146] установяват ,че перипапиларната хороидна дебелина при доброволци с африканско потекло е по – голяма от други , с европейски произход. За разлика от перипапиларната субфовейната хороидна дебелина не се отличава съществено при различните раси, въпреки че в проучването на *Karapetyan et al* (2016) [230] доброволците от бялата раса са с най – голяма средна аксиална дължина.

Хроничното тютюнопушене е свързано с изтънена хороидея, което може би в основата на по – честото развитие на AMD при пушачи [232] . *Sizmaz et al.* (2013) [231] оценяват ефекта на една единствена, изпушена цигара върху СТ. Те сравняват базалната SFCT преди пушенето, на 1 и 3^ти^ час след това и установяват , че е налице драстично изтъняване на хороидеята - 301.1±63.1 μm (преди), 284.2±56.7 μm (1^и^ час) и 270.8±80.0 μm (3^ти^ час).

Злоупотребата с кофеин също води до намаляване на СТ. *Dervişoğulları et al.(*2016) [233] анализират промените в СТ след орално приемане на 200 mg кофеин. Хороидеята изтънява значително спрямо изходните стойности, което продължава поне 4 часа. Подобни резултати са констатирани и след употреба на кафе, като разликата , че чак 24 часа след приема на напитката хороидеята възвръща своята изходна стойност [234].

1.7 Изводи от литературния обзор

Хороидеята е една от най – добре васкуларизираните тъкани в човешкия организъм. Като такава нейната основна роля е кръвоснабдяване на външната ретина. Други ,

присъщи нейни функции са участие в терморегулацията, в контрола на вътреочното налягане, в секрецията на разнообразни молекули, в еметропизацията и други по – слабо проучени . Въпреки нейната значимост за зрителния анализатор , дълго време не е било възможно нейното детайлно проучване и анализиране. Опитите за това датират още в началото на миналия век. Постепенно информацията за хороидеята се раазширява и допълва, чрез различни методи и техники – както постмортемно , така *in vivo*. Истинския пробив в изучаването на хороидеята започва с навлизането на ОСТ технологиите в ежедневната офталмологична практика. Разбира се , първите генерации ОСТ не са били способни да изобразяват в подробности хороидеята. Но със всяка следваща стъпка в тази насока „ затъмнението“ върху хороидеята намалявало. Едва след появата на SD ОСТ и по специално модификацията за подобрено изобразяване в дълбочина, станало възможно нейното обективно изследване и анализ.

SD ОСТ изследването на хороидеята представлява вълнуващ и иновативен подход към разбирането на хороидната роля в патофизиологията на различни заболявания . От клинична гледна точка хороидното изобразяване е ценно и информативно както при здрави индивиди, така и при оценяването на първични хороидни процеси, като RCS или тумори, но също така и при възпалителни и дегенеративни процеси, при глаукома, при диференциално диагностичен анализ. От друга страна трябва да се има предвид вариабилността на ХД, именно поради тази причина малки разлики в дебелината при различни индивиди или при един човек може да не са сигнификантни.

Информациите в литературата относно приложението на ОСТ като изобразяваща техника за хороидея, стават все повече и повече, изследванията стават все по-детайлни и информативни. Въпреки това, няма ясно доказателство за корелацията между хороидната дебелина и хороидния кръвоток, особено в контекста на патогенетичния процес при някои ретинни и хориоретинни заболявания. Новите проучвания, които са на хоризонта, върху хороидното изобразяване, особено с SS-ОСТ и ОСТ-ангиографиите, без съмнение ще разкрият нови информативни данни за ролята на хороидеята при различни патологични процеси.

Обект на изследване в настоящия научен труд е хороидната дебелина, възможностите за измерване и анализ, както при здрави доброволци, така и при различни клинични състояния.

ГЛАВА 2

Цел и задачи

Цел:

Да се проучат възможностите за изследване и анализ на хороидната дебелина и обем при здрави доброволци и в хода на определени клинични състояния чрез спектрал – домейн оптична кохерентна томография (SD OCT)

Задачи:

1. Създаване на пилотен модел за оценка на хороидната дебелина чрез SD OCT
2. Изследване на влиянието на физическото натоварване върху хороидната дебелина и обем при здрави индивиди
3. Да се изследва факторите, влияещи на повторяемост и надеждност на получените резултати
4. Изследване на влиянието на факоемулсификацията, като хирургичен метод за отстраняване на катаракта, върху хороидната дебелина
5. Изследване на динамиката на хороидната дебелина при пациенти с глаукома (първична откритоъгълна и първична закритоъгълна глаукома)
6. Определяне на чувствителност и специфичност на метода за оценка на ХД в диагностиката на глаукомния процес

ГЛАВА 3

Материал и методи

3.1. Клиничен материал

3.1.1. Брой и разпределение на пациентите по групи

В настоящето клинично проучване са включени 140 очи на 138 лица, на възраст между 21 г. и 85 г., като от тях 72 жени и 66 мъже. Проведени са две наблюдения. В първо наблюдение са включени 140 очи на 138 лица, с цел да се анализира динамиката на хороидната дебелина и обем при здрави индивиди спрямо различни фактори и при определени клинични състояния. Здравите лица са 61, като са изследвани 63 очи. За определяне влиянието на факоемулсификацията върху хороидната дебелина са включени 45 пациента със сенилна катаракта. От друга страна за проследяване измененията на хороидната дебелина и обем в хода на глаукомния процес са набрани 32 пациента с първична откритоъгълна (ПОЪГ) и първична закритоъгълна глаукома (ПЗЪ).

- Група здрави доброволци : 63 очи
- Група пациенти с катаракта : 45 очи
- Група пациенти с ПОЪГ и ПЗЪГ : 32

Във второ наблюдение са включени само здравите индивиди (63 очи) , с цел да се анализират промените във времето на изследваните биометрични показатели. За тази цел всички здрави участници са изследвани между 30 и 45 дни след първоначалното наблюдение.

Както в първо, така и във второ наблюдение здравите лица са разделени в няколко подгрупи спрямо различни фактори:

- Спрямо възраст :
  - 20 – 30 г. : 33 очи
  - Над 30г.: 30 очи
- Спрямо тютюнопушене:
  - Непушачи : 32 очи
  - Пушачи: 31 очи

- Спрямо рефракционна грешка:
    - Еметропи и хиперметропи : 31
    - Миопи: 31

3.1.2. Включващи критерии

3.1.2.1. Включващи критерии за здрави лица:

- Липса на анамнеза за прекарани патологични процеси в преден и заден очен сегмент
- Зрителна острота 1.0
- Вътреочно налягане 10 – 21 mmHg
- Прозрачни очни среди

3.1.2.2. Включващи критерии за пациентите с сенилна катаракта:

- Зрителна острота ≤ 0.6
- Без анамнеза или данни за съпътстващ глаукомен процес
- Предоперативна възможност за адекватно определяне на хороидните граници

3.1.2.3. Включващи критерии за пациентите с ПОЪГ и ПЗЪГ:

- Некомпенсирано вътреочно налягане ≥ 24mmHg
- Да не са третирани с антиглаукомни капки ≥ 45 дни
- Зрителна острота ≥ 0.4
- Прозрачни очни среди, липса на друга очна патология
- Гониоскопия: за ПОЪГ – открит камерен ъгъл ; за ПЗЪГ – закрит
- Наличие на изменения от глаукомен тип при фундусбиомикроскопията : асиметрия между двете папили ≥ 0.2; вертикално елогирана екскавация; изтъняване на невроретиналния пръстен обратно на правилото ISNT; хеморагия на ДЗН
- Характерна за глаукома периметрична находка
- Типични за глаукома OCT промени

3.1.3. Изключващи критерии

- Възраст ≤ 18г.
- Предшестваща очна хирургия ≤ 6м.
- Наличие на причини за вторична глаукома

3.1.4. Продължителност на клиничното проучване

Клиничното проучване се проведе за период от 3 години : от 14/12/2013 до 14/12/2016г.

3.1.5. Клинична база

Всички дейности свързани с научната разработка са извършени в 3^{то} очно отделение на Клиника по очни болести и в Клиника по кардиология (функционален сектор), УМБАЛ „ Александровска“ ЕАД.

3.2. Методи на изследване

В своя дизайн това клинично проучване е обсервационно и проспективно. Всички пациенти бяха информирани за естеството на проучването. При всички пациенти се извърши обстоен офталмологичен преглед, в следната последователност:

- Анамнеза за общи и очни заболявания
- Определяне на рефракция(след циклоплегия) и максимално коригирана зрителна острота
- Биомикроскопия
- Контактна ултразвукова пахиметрия - извършена с автоматичен режим на апарата OcuScan RxP (Alcon, Forth Worth, Texas, USA).
- Тонометрия по Goldmann
- Индиректна гониоскопия - извършена с триогледална леща на Goldmann. За оценка на преднокамерния ъгъл бе приложена класификацията на Shaffer (1960 г.) със следните степени:
    - Цепковиден ъгъл - няма видим иридокорнеален контакт, но не могат да се видят структурите на иридокорнеалния ъгъл. Рискът от затваряне на ъгъла е много висок
    - Степен 0 (0°) - съществува иридокорнеален контакт, но не могат да се видят структурите на иридокорнеалния ъгъл
    - Степен I (10°) - много тесен ъгъл - вижда се само линията на Schwalbe. Има висок риск от затваряне на ъгъла
    - Степен II (20°) - умерено тесен ъгъл - виждат се линията на Schwalbe и трабекулума, без склералната шпора. Възможно е, но е малко вероятно затваряне на ъгъла
    - Степен III (20°- 35°) - открит камерен ъгъл - вижда се склералната шпора. Не е възможно затваряне на ъгъла

- Степен IV (35°- 45°) - широк камерен ъгъл - виждат се всички структури от линията на Schwalbe до цилиарната панделка. Не е възможно затваряне на ъгъла.

- Индиректна фундусбиомикроскопия - използва се биомикроскоп и 90 dpt леща, при мидриаза
- Компютърна периметрия

При стандартизирани условия е проведена САП, SITA Standard 24-2 на HFA II (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA). В клиничното прочване са включени само достоверни периметрични изследвания - загуба на фиксация, фалшиво позитивни и фалшиво негативни резултати < 25%.

- Ехокардиография и доплерсонография

Съвременните ехокардиографски методи като тъканен доплер и двуразмерен спекъл трекинг характеризират по-точно механиката на миокардната контракция и релаксация (миокардна деформация), което е важно за ранното установяване на нарушенията на сърдечната функция с оглед подобряване на лечението и прогнозата на пациентите. Клиничното приложение на тъканния доплер е важно за както и за ранното диагностициране на систолната и диастолната сърдечна недостатъчност. Двуразмерната спекъл трекинг ехокардиография се използва за определяне на ранните субклинични промени на миокарда при различни заболявания. Обстойния ехокардиологичен преглед се извърши с оглед да се прецени кардиологичния статус на здравите участици в проучването, преди функционалното натоварване. При нито един от селектираните за целта участници не се установиха патологични отклонения. Отчетени индекси при доплерсонография:

- Интима-медия дебелина (IMT) - индекс за формирането на атеросклеротични плаки е представен като средната стойност на интима-медия, измерена 1 см от бифуркацията на общата каротидна артерия
- Сърце-глезен индекс (CAVI) – индекс за артериална ригидност (артериосклерозата) отразява най-ранните структурни и функционални промени на съдовете.

- Тредмил тест

Тест с натоварване, който се прилага при пациенти с нисък коронарен риск, при който се цели повишаване на кислородната консумация, индуциране на исхемични ЕКГ промени и/или гръдна болка с оглед преценка необходимостта от инвазивно изследване.

За целите на проучването всички здрави лица бяха подложени (двукратно) на стандартизиран тредмил тест, като физическото натоварване се преустановява при достигане субмаксимални нива на натоварване.

- Факоемулсификация

На всички пациентите със старческа катаракта бе извършена факоемулсификация, като хирургична процедура за отстраняване на катаракта, по утвърдена в отделението методика, без компликации. Всички операции бяха извършени от един и същи оператор, на един и същи апарат (Stellaris, B&L). Настройките на машината и техниката за разчупване на ядрото (*non stop chop*) бяха константни, което доведе близки стойности на наблюдаваните показатели:

- Чисто оперативно време (15 – 20 min) – времето от извършване на основния разрез до хидрацията на разрезите
- Средно ултразвуково време (APT) – 4 -10 s.

На всеки един пациент от тази група в капсулния сак бе имплантирана една и съща вътреочна хидрофобна леща (Pre-loaded I- Stream GL , MD Tech, Italy).

- ОСТ

В настоящето клинично проучване бе използван SD OCT апарат 3D OCT – 2000 FA Plus (Topcon Corporation, Japan) и софтуерна версия 8.11. Техническите спецификации на апарата са : скорост на снимане 50000 A scans/s; сканираща пенетрация 2,3mm; резолюционна способност 5 – 6 μm; 16,5 MP камера с възможност за FA/FAF (автофлуоресценция).

За целите на проучването е налице следното разпределение: здравите лица са двукратно изследвани от 3^{ма} независими изследователи, с различна степен на опитност (ниска, средна, висока), а пациентите с катаракта и глаукома са снимани и анализирани от само един изследовател . Всички участници бяха изследвани при сходни обстоятелства, спрямо време, тютюнопушене и прием на кофеин :

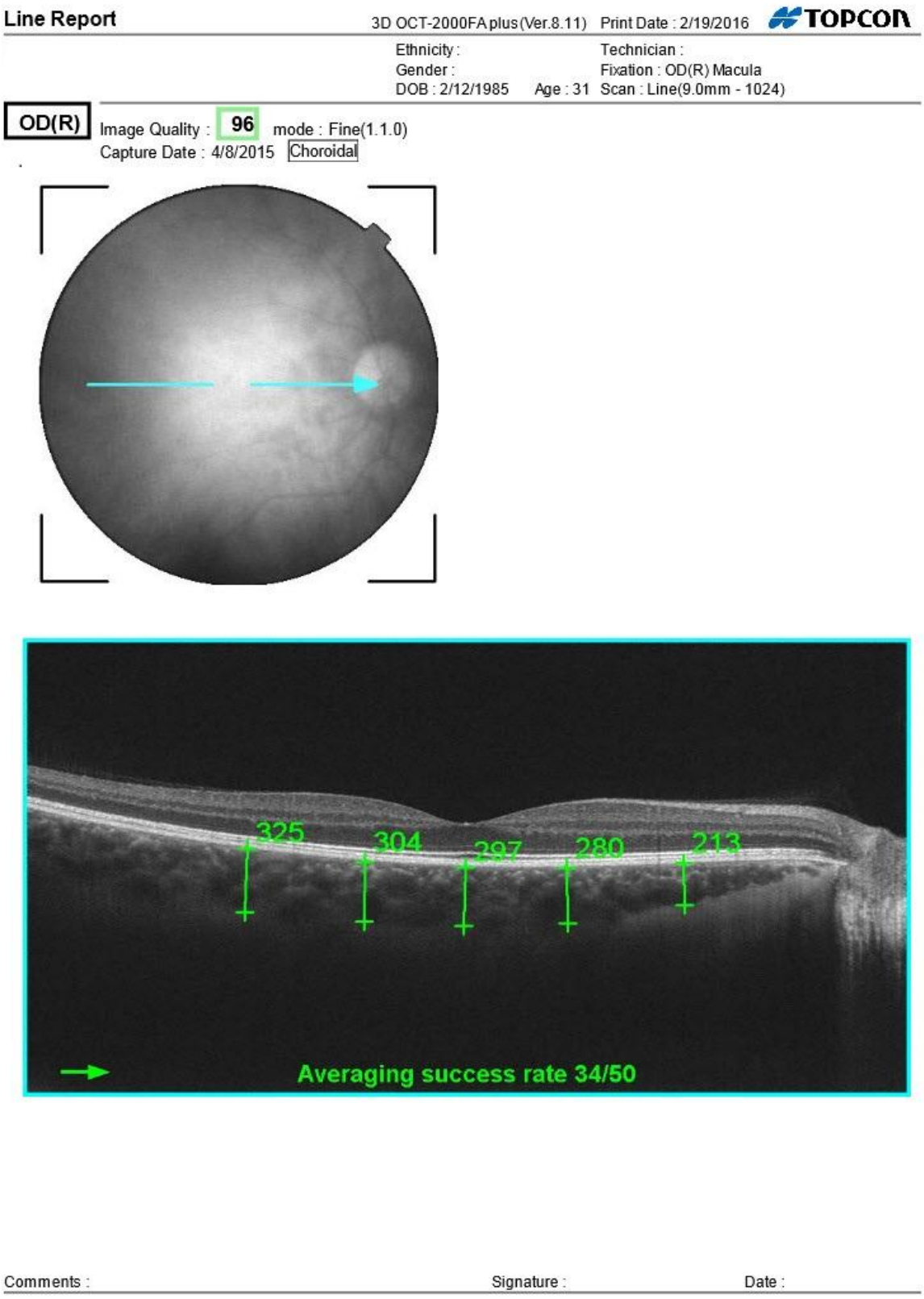
- Между 9 – 11 AM
- Без тютюнопушене ≥ 3 часа преди изследването
- Без употреба на кафе ≥ 3часа преди изследването

За достоверни изображения се приеха само тези снимки с индекс ≥ 30, с добра видимост на *RPE* и *CSI*. Първите изображения за всеки участник в проучването бяха зададени като *follow – up,* с цел по – добра центровка на снимките (да няма вариации в изследваната зона).

Приложиха се следните ОСТ програми:

- *Macula line* – има възможност за сканиране в избрана от изследващия област и посока – от 1024 A scans се формира един B скан с дължина 9mm. В случая на всеки един от участниците се направи хоризонтален и вертикален срез през фовеята. С цел подобряване на визуализацията на хороидеята се използва OCT reference focus : Choroid. Тази програма ни даде възможност за получаване на качествена и количествена информация за хороидеята. Мануално позициониране на калиперите позволява да се използват измервателните способности на апарата. Единия калипер се поставя на външната част на хиперрефлективната линия отговаряща на RPE, а другия се поставя на хороидно/склералния интерфейс (CSI). По този начин имаме възможност за адекватно измерване на хороидната дебелина, цялостно и в отделни точки. Обект на интерес бяха 5 локуса : субфовейно, на 1000 μm и 2000 μm назално и темпорално от фовеята (*SFCT, 1000N, 1000T, 2000N, 2000T*) . Здравите лица се снимаха преди и 3-5min. след тредмил теста. На фиг.А е демонстрирано описаното по – горе действие.

Фиг.А

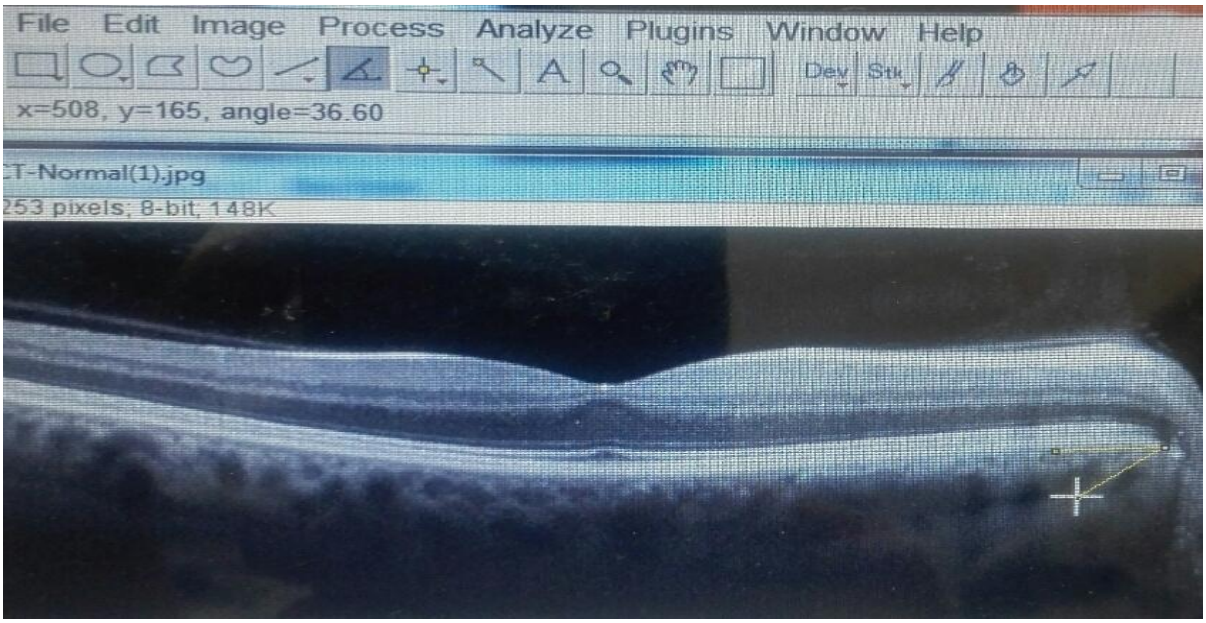


Пациентите с катаракта се изследват с ОСТ предоперативно (ps), на 1и (1d), 7и (7d) и 30ти (30d) ден след операцията. Използваният протокол ОСТ е *Macula*

line, като точките, в които се изследва ХД са три – субфовейно (*SFCT*), 1000 μm назално (*nas*) и 1000 μm темпорално (*tem*) от фовеята, в хоризонтална равнина. Същият протокол позволява, също така, изследване и анализ на перипапиларния ъгъл (*ps, 1d, 7d, 30d*) (Фиг.А1).

Пациентите с глаукома се изследват с ОСТ преди започване на антиглаукомната терапия (*prior Th*) и 7дни (*7d post Th*) и повече от 30 дни след иницииране на терапия (≥ *30d post Th*). Използваният протокол отново е *Macula line*, като точките, в които се изследва ХД са три – субфовейно (*SFCT*), 1000 μm назално (*1000N*) и 1000 μm темпорално (*1000T*) от фовеята, в хоризонтална равнина. Същият протокол позволява, също така, изследване и анализ на перипапиларния ъгъл (*prior Th, 7d post Th, ≥ 30d post Th*).

Фиг.А1



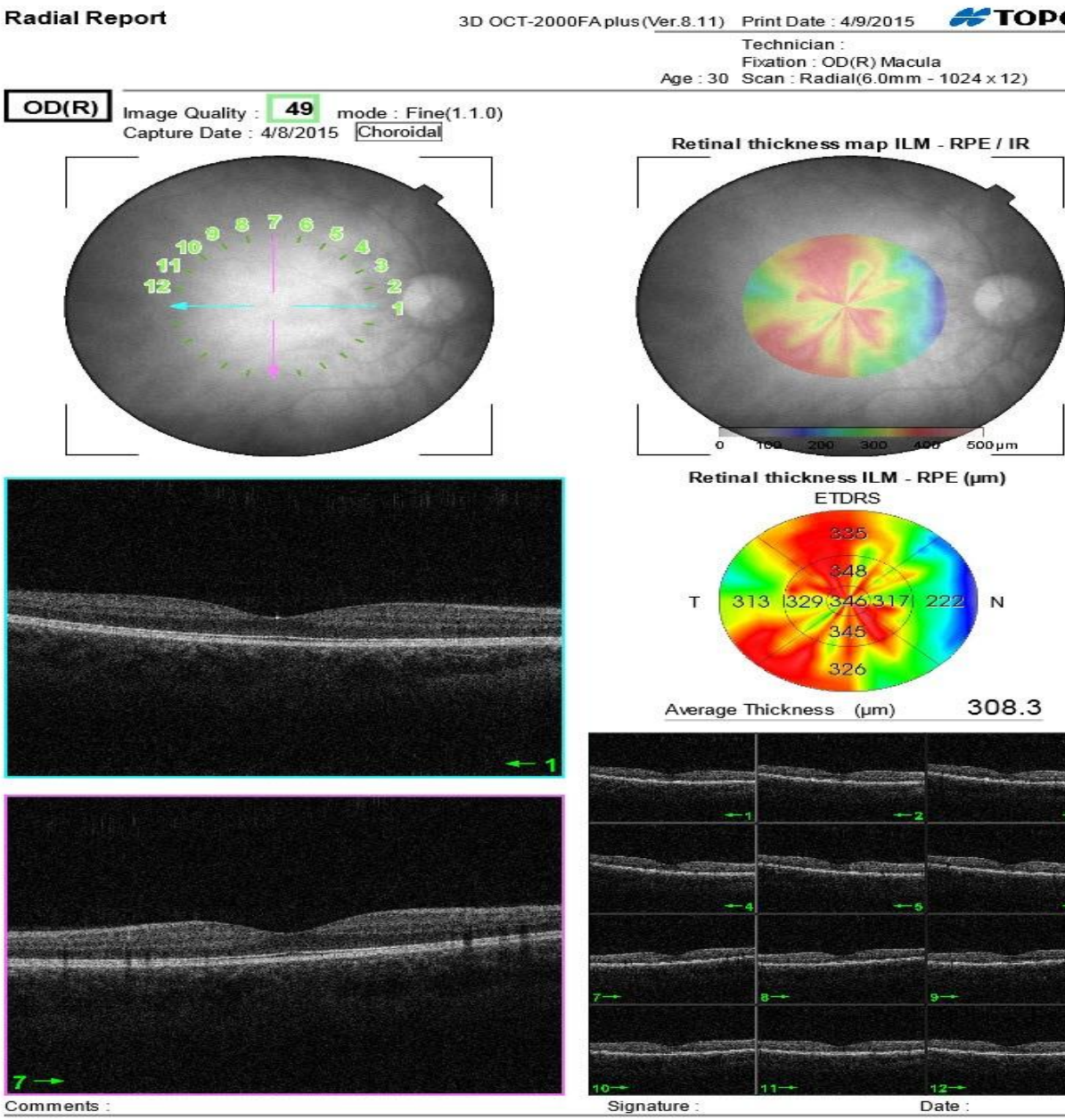
Друг биометричен показател на хороидеята, който може да бъде добит от тази програма е перпапиларния ъгъл. За тази цел се използва препоръчаната от NIH (National health institute) програма – *Image J*. Това приложение дава възможност за добиване на разностранна информация от различни видове изображения. Ние се спряхме на възможността да измерваме перипапиларния хороиден ъгъл (*PPA*) преди и след натоварване.

- *Macula: Radial scan* – при тази програма се получават 12 радиални (спрямо фовеята) скана , с дължина 6mm, добити от 1024 А скана. Отново за по – добра визуализация на хороидеята се използва ОСТ reference focus : Choroid. Особеността, която трябва да се отбележи, при

този протокол е , че апарата дава възможност за модифициране (преместване) на линиите, които съответстват на *ILM* (вътрешна лимитираща мембрана) и *RPE* (фиг.Б). Именно благодарение на тази апаратна способност (мануално поставяне на споменатите линии на хороидните граници) успяхме да изградим 3D изображение на хороидеята , при здравите лица. Това ни даде възможност за получаване на няколко показатели:

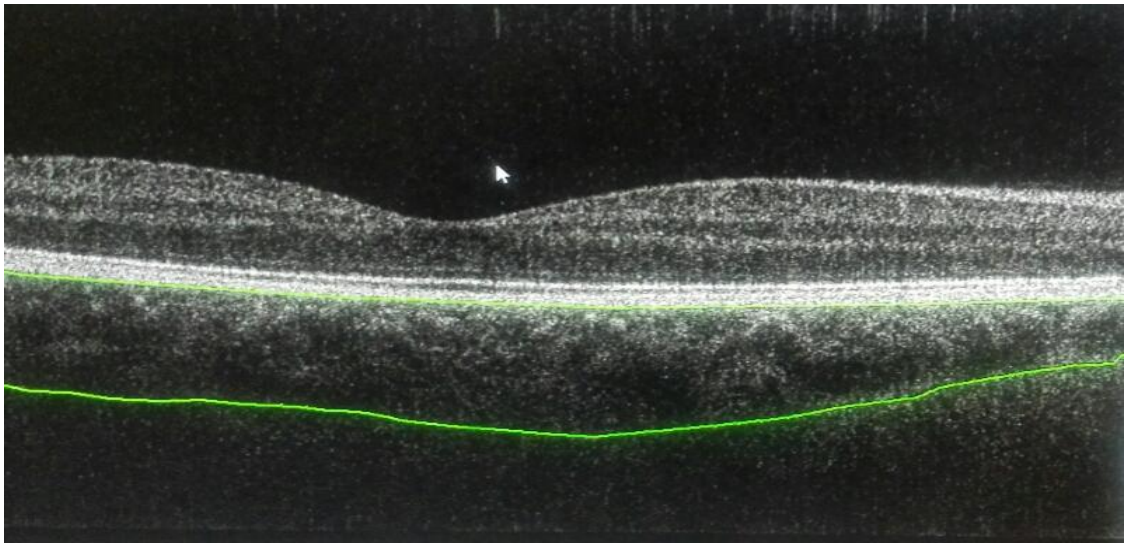
- Average choroidal thickness – средна хороидна дебелина преди и след натоварване (*Ave thickness*)

Фиг.Б

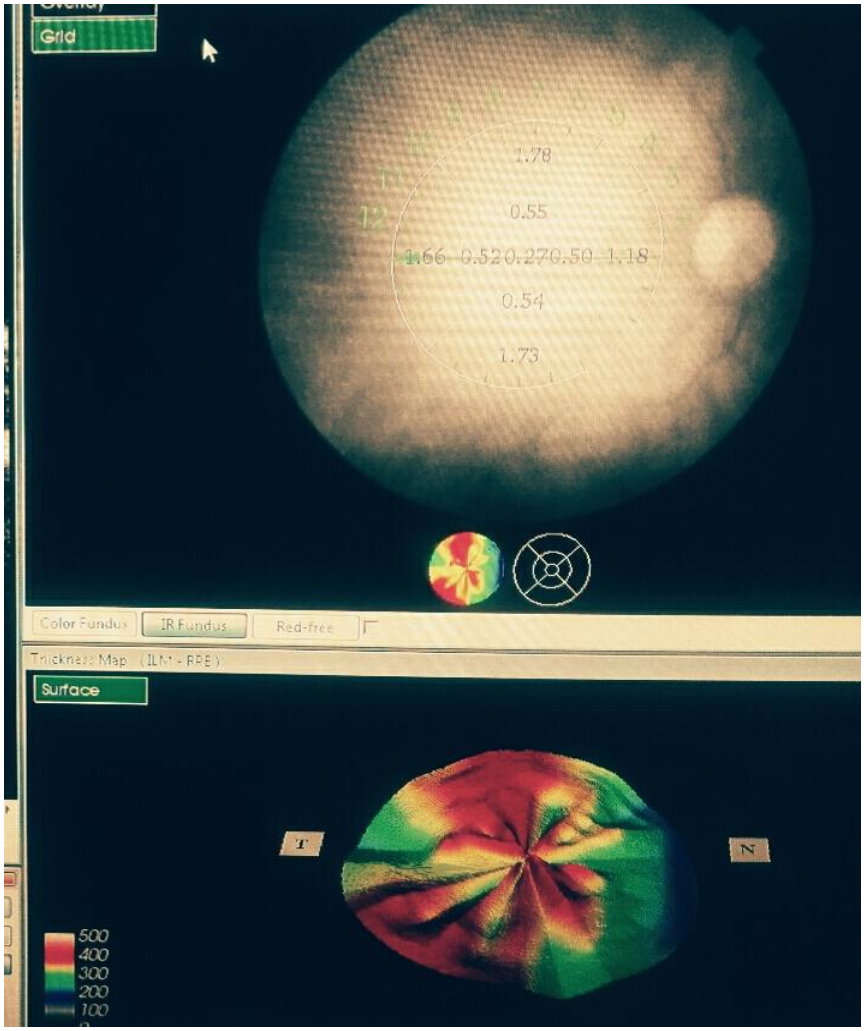


- Хороиден обем преди и след натоварване, както като средна стойност (*T Vol.*), така и в 9 отделни подзони (*V 1z – 9z*) , спрямо ETDRS решетката (фиг.В, фиг.Г)

Фиг.В



Фиг.Г



3.2.1. Статистически методи

- Дескриптивна статистика

- средна аритметична, медиана – мерки за оценка на централната тенденция;
- стандартно отклонение – мярка за оценка на разсейването;
- честотни таблици - абсолютни честоти – броят на единиците в отделно взета група; относителни честоти – броят на единиците в отделно взета група отнесен към общия брой единици в съвкупността;
- графично представяне на резултатите.

- Тест на Колмогоров-Смирнов при една извадка (One-Sample Kolmogorov-Smirnov test) или тест на Шапиро-Уйлк (Shapiro-Wilk test) – за сравнение на формата на честотните разпределения на количествените променливи с формата на нормалното разпределение.
- Т-тест при две независими групи (Independent-Samples T-test) – сравняване на две независими групи при нормално разпределение на изследваната променлива.
- Т-тест при две зависими групи (повторни измервания) (Paired Samples T-Test) - сравняване на две зависими групи при нормално разпределение на изследваната променлива.
- Еднофакторен дисперсионен анализ (Analysis of Variance – ANOVA) – проверка за равенство на средните на повече от две независими групи.
- Тест за множествени сравнения (Post Hoc Tests – Tukey). Прилага се след ANOVA теста за подвойкови сравнения.
- Непараметричен тест на Ман-Уитни (Mann-Whitney test) при сравняване на две независими групи – използва се при рангови данни или когато формата на честотното разпределение е различна от формата на нормалното разпределение.
- Непараметричен тест на Уилкоксон (Wilcoxon Signed Ranks Test) при сравняване на две зависими групи (повторни измервания) – използва се при рангови данни или когато формата на честотното разпределение е различна от формата на нормалното разпределение.

- Корелационен коефициент на Пирсън (Pearson Correlation) за изследване на корелационните връзки между две количествени променливи с нормално разпределение.
- Рангов корелационен коефициент на Спирман (Spearman's rho) за изследване на корелационните връзки между две променливи измерени в рангова скала или количествени променливи без нормолно разпределение.
- ROC анализ

Използваното критично ниво на значимост е α=0,05. Съответната нулева хипотеза се отхвърля, когато P стойността (P-value) е по-малка от α. За обработка на данните от проучването е използван специализирания статистически пакет SPSS версия 13.0 Програмите Microsoft Excel и Microsoft Word (MS Office 2007) са използвани за постояване на таблици и графики.

3.2.1.1.Описателна статистика

От методите на описателната статистика в дисертационния труд са определяни средна стойност, медиана, стандартно отклонение, доверителен интервал. Чрез тестът на Колмогоров-Смирнов е определено дали разпределението на изследваните променливи е нормално. Определянето на средна аритметична стойност и стандартно отклонение е удачно, когато разпределението на изследваните променливи в една извадка е нормално.

Средната аритметична стойност се изчислява като се сумират всички стойности на променливата и се разделят на техния брой.

В случаите, когато разпределението на стойностите на променливата не е нормално е определена медиана. Това е стойността, при която половината от стойностите на променливата са под, а другата половина над нея.

Стандартното отклонение е израз на средното отклонение на стойностите на променливата от средната им стойност и се определя посредством квадратно осредняване на отклоненията.

Доверителен интервал в математическата статистика е интервал, който покрива неизвестен параметър на случайна величина с гарантирана вероятност. Или това е интервалът, който вероятно включва истинската стойност на променливата за популацията. „Истинска стойност” представлява концепция за средната стойност, която би се получила, ако имаме данни за цялата популация.

3.2.1.2. Непараметрични тестове

За оценка на разликите между групите по отношение на изследваните показатели са използвани следните методи: Kruskal Wallis Test и Mann-Whitney Test.

Kruskal Wallis Test се използа за проверка дали повече от две независими променливи са взети от едно и също разпределение.

Mann-Whitney Test се използа за проверка дали две независими променливи са взети от едно и също разпределение сравнено с дадена алтернативна хипотеза.

3.2.1.3. Корелационен анализ

При този анализ се сравняват коефициентите на корелацията между една или повече двойки променливи, за да се установят статистически взаимозависимости между тях.

Статистическите процедури, с които се определя степента на взаимозависимост, се отнасят до категорията на корелационния анализ. Корелационен индекс е степента, в която две променливи са взаимно свързани. Целта на корелационния модел е да идентифицира степента на свързаност между два феномена. Корелационният анализ може да се прилага, когато има събрани данни в две различни променливи. Условно едната променлива е X, а другата Y. За X и Y за всяко изследвано лице трябва да има стойности. Обикновено с X се означава независимата променлива (фактора), а с Y - зависимата променлива (резултата).

Най-широко използваният индекс за праволинейна зависимост е коефициентът на корелация на Пиърсън. Стандартният символ, с който се бележи коефициента на корелация е R. Има стойност от (-1) до 1. Когато R=0, няма линейна връзка между променливите, т.е няма никаква корелация. Когато R=1 или R=-1, имаме перфектна линейна връзка между двете променливи. Това означава, че диаграмата в тези случаи ще бъде права линия. Знакът пред R показва посоката на зависимостта между двете променливи. При интерпретация на корелационния анализ описваме посоката на връзката – дали е положителна или отрицателна, дали има права или обратна зависимост. Това означава, че ако имаме положителен знак, повишаването на значимостта на едната променлива ще доведе до повишаване на значимостта и на другата, както и обратното. Когато знакът е отрицателен, тогава повишаването на значимостта на едната променлива води до понижаване значимостта на другата, както и обратното.

R е по-лесен за работа, когато е повдигнат на квадрат. Така може да се представи зависимостта между двете променливи като процент от вариации между тях. Тогава

говорим за коефициент на детерминация. Коефициентът на детерминация се нарича още коефициент на определеност и показва какъв процент от промените във факторната променлива ще доведат до промени в резултативната променлива.

3.2.1.4. Дисперсионен анализ - Analysis of variance (ANOVA)

С дисперсионния анализ се установява дали определени факторни променливи от категориен тип предизвикват систематична вариация в дадена променлива от количествен тип. Еднофакторният дисперсионен анализ проверява хипотеза за наличие или отсъствие на статистически валидна зависимост между една зависима количествена променлива (Y) и една независима категорийна променлива (X). Формират определен брой групи на променливата Y и се изчисляват средните ѝ стойности за отделните групи. Разликите между средните стойности в различните категории (групи) определят дали съществува или отсъства факторно влияние. При статистически значими различия в средните стойности между групите се приема, че Y зависи от X. При две или повече независими променливи от категориен тип се прави многофакторен анализ. С помощта на дисперсионния анализ се установява зависимост, но не може да се определи точно нейната степен. Това се определя по нататък чрез корелационния анализ.

3.2.1.5. ROC анализ

ROC анализът (Receiver Operating Characteristic Analysis) се използва за определяне диагностичните възможности на изследваните показатели.

Чувствителността характеризира способността на метода при наличие на заболяване да определя правилно болните индивиди като болни.

$$\text{Чувствителност} = \frac{\text{Истински положителни}}{\text{Истински положителни} + \text{Фалшиво отрицателни}}$$

Специфичността характеризира способността на метода при отсъствие на заболяване да определя правилно здравите индивиди, като здрави.

$$\text{Специфичност} = \frac{\text{Истински отрицателни}}{\text{Истински отрицателни} + \text{Фалшиво положителни}}$$

AUROC със стойност 1.0 за даден показател представя неговата най-висока диагностична точност и дискриминационна възможност между здрави и болни. AUROC равна и по-ниска от 0.5 показва, че неговият диагностичен потенциал е слаб и без клинично значение.

Глава 4

Резултати

4.1. Описателна статистика

4.1.1. Възрастово – полова структура

В настоящето клинично проучване са включени 140 очи на 138 лица, на възраст между 21 г. и 85 г., като от тях 72 са жени и 66 са мъже. Проведени са две наблюдения.

В първо наблюдение са включени 140 очи на 138 лица, с цел да се изследва и анализира динамиката на хороидните биометрични ОСТ показатели при здрави индивиди, спрямо различни фактори и при определени клинични състояния. Участниците в проучването са групирани в 3 основни групи – група на здравите доброволци, група на пациентите с катаракта и група на пациенти с глаукома. Групата на здравите наброява 61 лица , като изследваните очи са 63. Друга група е съставена от 45 пациента със сенилна катаракта (45 очи) - за определяне влиянието на факоемулсификацията върху хороидната дебелина. От друга страна за проследяване измененията на хороидната дебелина в хода на глаукомния процес се формира трета група - 32 пациента (32 очи) с ПОЪГ и ПЗЪГ.

- Здрави доброволци : 63 очи

Таб. 4.1.1.1.

Пол	**N**	**%**	**Възраст**			
			Mean	**SD**	**Min**	**Max**
Мъже	32	50,8	31,50	9,870	22	67
Жени	31	49,2	32,71	9,558	22	67
Общо	63	100,0	32,10	9,658	22	67

- Пациенти с катаракта : 45 очи

Таб. 4.1.1.2.

Пол	**N**	**%**	**Възраст**			
			Mean	**SD**	**Min**	**Max**
Мъже	23	51	67,3	11,0	50,0	82,0
Жени	22	49	68,2	7,2	55,0	85,0
Общо	45	100	67,8	9,2	50,0	85,0

- Пациенти с ПОЪГ и ПЗЪГ : 32

Таб. 4.1.1.3.

Група	Пол	N	%	Възраст			
				Mean	SD	Min	Max
POAG	Мъже	9	45,0	60,11	9,64	49,00	82,00
	Жени	11	55,0	62,27	7,03	51,00	75,00
	Общо	20	100,0	61,30	8,14	49,00	82,00
PACG	Мъже	2	16,7	55,00	5,66	51,00	59,00
	Жени	10	83,3	69,20	10,32	53,00	84,00
	Общо	12	100,0	66,83	10,98	51,00	84,00

Във второ наблюдение е включена само групата на здравите индивиди от първо наблюдение (63 очи) - с цел да се анализират промените във времето на изследваните биометрични показатели. За тази цел всички здрави участници са изследвани между 30 и 45 дни след първоначалното наблюдение.

Таб. 4.1.1.1.

Пол	N	%	Възраст			
			Mean	SD	Min	Max
Мъже	32	50,8	31,50	9,870	22	67
Жени	31	49,2	32,71	9,558	22	67
Общо	63	100,0	32,10	9,658	22	67

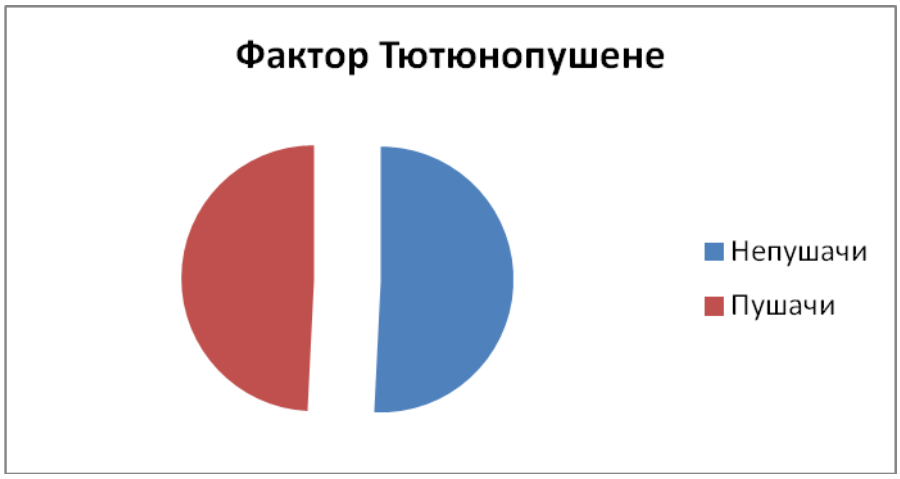
Освен спрямо фактор възраст, както в първо, така и във второ наблюдение здравите лица са разделени в няколко подгрупи, спрямо други фактори:

- Спрямо фактор възраст :



- ≤ 29г. : 33 очи
- 30 – 39г. : 20 очи
- ≥ 39г. : 10 очи

• Спрямо фактор тютюнопушене



- Непушачи : 32 очи
- Пушачи : 31 очи

• Спрямо фактор рефракционна грешка и аксиална дължина



- Еметропи : 18
- Хиперметропи : 14
- Миопи : 31

• Спрямо фактор пол
  - Мъже : 32
  - Жени : 31

4.1.2. Дескриптивна статистика

Направи се теста на Колмогоров-Смирнов за проверка нормалното рзпределение на променливата. Установи се нормално разпределение на стойностите на изследваните показатели ($p<0.001$), което позволи да се продължи със статистическата обработка на резултатите. Изчисли се средна аритметична стойност и стандартно отклонение за всеки показател (базални стойности) в трите основни групи. Групата на здравите доброволци са изследвани последователно от 3^{ма} независими един от друг изследователи, двукратно (таб.4.1.2.1.) . Групите с катаракта и глаукома са изследвани само от един изследовател, еднократно.

Таб.4.1.2.1

	1во наблюдение						2ро наблюдение					
	1ви изсл		**2ри изсл**		**3ти изсл**		**1ви изсл**		**2ри изсл**		**3ти изсл**	
	Mean	SD	**Mean**	SD	**Mean**	SD	**Mean**	SD	**Mean**	SD	**Mean**	SD
SFCT µm	**342,51**	88,52	**343,48**	90,32	**342,97**	89,45	**341,51**	88,36	**343,7**	90,24	**342,7**	89,26
1000N, µm	**313,02**	78,24	**313,24**	79,51	**312,87**	77,58	**311,97**	78,12	**312,17**	77,3	**312,38**	78,11
1000T, µm	**333,56**	82,91	**336,06**	84,62	**333,62**	83,55	**332,03**	82,8	**335,92**	84,51	**332,52**	83,54
2000N, µm	**242,89**	70,82	**244,59**	73,07	**239,79**	71,94	**241,6**	70,97	**245,02**	73,59	**239,65**	72,35
2000T, µm	**314,62**	72,69	**311,65**	75,08	**314,13**	75,58	**313,14**	73,67	**312,02**	74,72	**313,94**	75,52
AveCT, µm	**297,73**	50,13	**295,32**	51,7	**292,8**	50,6	**296,86**	49,89	**295,05**	51,6	**292,41**	50,65
CT µm	**309,3**	72,14	**309,76**	73,65	**308,67**	72,52	**308,03**	71,76	**309,75**	73,03	**308,43**	72,64
PPA, гр	**23,09**	7,6	**23,07**	7,59	**23,07**	7,58	**23,01**	7,55	**23,04**	7,67	**23,12**	7,68
Vol.,mm(3)	**0,94**	0,16	**0,94**	0,16	**0,94**	0,16	**0,94**	0,16	**0,94**	0,16	**0,94**	0,16

От таб.4.1.2.1 се вижда, че хороидната дебелина е най – голяма във субфовейната област (≈ 341 µm), и при тримата изследователи. Друг факт, който заслужава да бъде отчетен, е че назално хороидеята е по – тънка, отколкото темпорално от фовеята, в изследваната хоризонтална равнина. Друг констатация е, че с отдалечаване от фовеята хороидеята бележи изтъняване. Това съотношение (назално/ темпорално) се запазва както на 1000 µm , така и на 2000 µm от фовеята. Отчетените средни стойности на хороидна дебелина, перипапиларен хороиден ъгъл (PPA) и хороиден обем (Vol.) са ≈295,03 µm, ≈23,07 градуса, 0.94 mm^3, респективно.

В останалите две основни групи, на пациентите с катаракта и глаукома, средната аритметична стойност и стандартното отклонение за всеки един показател (базални стойности), бяха отчетени и нанесени в табл. 4.1.2.2. .

Таб.4.1.2.2.

	Група катаракта		Група глаукома	
	Mean	SD	**Mean**	SD
SFCT,µm	**226,27**	70,12	**240,16**	58,67
1000N,µm	**206,67**	68,21	**226,59**	42,91
1000T,µm	**204,89**	57,89	**239,13**	53,7
CT,µm	**212,57**	63,36	**232,34**	52,76
PPA,mm(3)	**18,58**	6,67	**21,13**	3,64
AOD500,µm			**141,46**	33,12
TIA500, гр.			**15,01**	3,19

От таб.4.1.2.2. е видно, че и в двете групи субфовейната ХД отново е по – голяма в сравнение с назално и темпорално направление от фовеята. Подобно на групата на здравите контроли, назално ХД е по – малка отколкото темпорално. При сравнение между двете групи е видно, че субфовейната ХД при пациентите с глаукома е значително по – голяма спрямо катарактната група (240,16 µm срещу 226,27 µm). Подобна разлика между двете групи, дори и в по – голяма степен, е налице при сравнение на ХД в назално (≈ 20 µm) и темпорално (≈ 35 µm) направление от фовеята. Перипаларния хороиден ъгъл при пациентите с глаукома също е по – голям в сравнение с катарактната група (21,13 градуса срещу 18,58 градуса).

4.2. Резултати по задача 1 : Създаване на пилотен модел за оценка на хороидната дебелина чрез SD OCT

В настоящето клинично проучване бе използван SD OCT апарат 3D OCT – 2000 FA Plus (Topcon Corporation, Japan) и софтуерна версия 8.11. Техническите спецификации на апарата са : скорост на снимане 50000 A scans/s; сканираща пенетрация 2,3mm; резолюционна способност 5 – 6 µm; 16,5 MP камера с възможност за FA/FAF (автофлуоресценция). Използваният OCT апарат е с фабрично вграден софтуер за подобрено изобразяване на по – дълбоките тъканни слоеве, а именно EDI технологията за по – добра визуализация на хороидеята.

Благодарение на тази софтуерна модификация (*EDI*) в настоящето клинично проучване бе извършена количествена и качествена оценка на хороидеята в различни направления. Всеки един от участниците в тази научна работа беше изследван с OCT апарата. Здравите доброволци бяха изследвани от трима, независими един от друг изследователи, с различна степен на опитност (ниска, средна , висока). Пациентите с катаракта и пациентите с глаукома бяха изследвани от един изследовател. С цел обективизиране на изследването и получените резултати всички участници бяха поставени в сходни условия. Условията и методите на изследването са описани подробно в раздел 3.2 (Методи). За достоверни изображения се приеха само тези снимки с индекс ≥ 30, с добра видимост на RPE и CSI.

Изгради се модел и алгоритъм за оценка на хороидната дебелина, обем и перипапиларен ъгъл при участниците в настоящето клинично проучване . За целта се използваха два OCT протокола:

• *Macula line* – в случая на всеки един от участниците (група здрави, група катаракти, група глаукома) се направи хоризонтален ОСТ срез през фовеята. С цел подобряване на визуализацията на хороидеята се използва ОСТ reference focus : *Choroid*. Тази програма ни даде възможност за получаване на качествена и количествена информация за хороидеята. Мануално позициониране на калиперите позволява да се използват измервателните способности на апарата. Единият калипер се поставя на външната част на хиперрефлективната линия отговаряща на RPE, а другият се поставя на хороидно/склералния интерфейс (CSI). По този начин имаме възможност за адекватно измерване на хороидната дебелина, цялостно (*T CT*) и в отделни точки. Обект на интерес бяха 5 отделни локуса : субфовейно, на 1000 μm и 2000 μm назално и темпорално от фовеята (*SFCT, 1000N, 1000T, 2000N, 2000T*) . Резултатите от изследване с *Macula line* протолол позволи изграждането на двуизмерно изображение на хороидеята.

От друга страна изследването на хороидеята бе разширено благодарение на програмата *Image J*. Вследствие на това, бе събрана и анализирана информация за големината на перипапиларният хороиден ъгъл , в трите основни групи (здрави, катаракти, глаукоми).

• *Macula: Radial scan* – отново за по – добра визуализация на хороидеята се използва ОСТ reference focus : Choroid. Особеността, която трябва да се отбележи, при този протокол е , че апарата дава възможност за модифициране(преместване) на линиите, които съответстват на ILM (вътрешна лимитираща мембрана) и RPE . Именно благодарение на тази апаратна способност(мануално модифициране на споменатите линии на хороидните граници) успяхме да изградим 3D изображение на хороидеята. Това бе извършено само в групата на здравите участници, поради намалената прозрачност на очните среди и незадоволителното качество на изображенията в останалите две групи. Този иновативен подход позволи да бъдат изведени и анализирани следните показатели:

- *Average choroidal thickness* – средна хороидна дебелина преди и след натоварване (*Ave thickness*), за 12^{те} радиални скана.

- Хороиден обем преди и след натоварване, както като средна стойност (*T Vol*.), от 12^{те} радиални скана, така и в 9 отделни подзони (*V 1z – 9z*) , спрямо ETDRS решетката.

4.3. Резултати по задача 2 : Изследване на влиянието на физическото натоварване върху хороидната дебелина и обем при здрави индивиди

За оценка на влиянието на физическото натоварване, като фактор, върху хороидната дебелина и обем бе използван Т-тест при две зависими групи (повторни измервания) (Paired Samples T-Test) – статистически метод за сравняване на две зависими групи при нормално разпределение на изследваната променлива.

Таб. 4.3.1. (Paired Samples T-Test)

Показател	N	Mean	Median	SD	Min	Max	P
SFCT,µm (преди)	**63**	**342,51**	**344,00**	**88,52**	**158,00**	**540,00**	*<0,001*
SFCTµm (след)	63	351,06	347,00	91,11	150,00	557,00	
1000N,µm (преди)	**63**	**313,02**	**316,00**	**78,24**	**150,00**	**495,00**	*0,080*
1000N,µm (след)	63	316,73	330,00	79,78	146,00	513,00	
1000Tµm (преди)	**63**	**333,56**	**329,00**	**82,91**	**150,00**	**537,00**	*0,403*
1000T,µm (след)	63	331,27	331,00	85,68	144,00	546,00	
2000N µm (преди)	**63**	**242,89**	**245,00**	**70,82**	**111,00**	**411,00**	*0,258*
2000N,µm (след)	63	245,92	249,00	78,17	94,00	451,00	
2000T,µm (преди)	**63**	**314,62**	**310,00**	**72,69**	**196,00**	**467,00**	*0,613*
2000T,µm (след)	63	313,11	310,00	73,82	195,00	502,00	

От таб. 4.3.1. се вижда, че статистическа значима промяна в хороидната дебелина след физическо натоварване е налице само в субфовейната област (342,51 / 351,06 µm). Във всички останали 4 локуса на изследване динамиката на ХД не достига статистическа значимост. Назално от фовеята се отчита леко удебеляване, като на 1000 µm то е 3,71 µm (313,02 / 316,73 µm) , а на 2000 µm е малко по – малко - 3,03 µm (242,89 / 245,92 µm). Противиположно на това, в темпорална посока имаме дори изтъняване на хороидеята, като отново динамиката отслабва с отдалечаване от фовейната зона , съответно - 2,29 µm на 1000 µm (333,56 / 331,27 µm) и - 1,51 µm на 2000 µm (314,62 / 313,11 µm).

Перипапиларния хороиден ъгъл (*PPA*) е друг биометричен показател, който бе изведен благодарение на протокола *Macula line* и програмата *Image J*. Бе изследвана и анализирана промяната в *PPA* преди и след физическо натоварване , при всички здрави доброволци. Отчетена бе сигнификантно уголемяване на споменатия ъгъл (23,09 / 25,16 градуса). С цел онагледяване получените резултати са поставени в таблица 4.3.2. .

Таб.4.3.2. (Paired Samples T-Test)

Показател	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
PPA , градуси (преди)	**63**	**23,09**	**21,79**	**7,60**	**10,18**	**46,01**	*<0,001*
PPA (след)	63	25,16	23,01	8,92	10,86	51,13	

Освен в 5 ^{те} отделни точки в хоризонталната равнина (*Macula line*) ХД беше изследвана и анализирана и като единична , средна стойност. Постигнато бе по два начина, първият от които бе да се сумират отделните стойности в петте, споменати по – горе, точки на изследване, с цел извеждане на средна аритметична стойност *(T CT*). Алтернативният начин за получаване на средна стойност на хороидеята бе осъществен апаратно , посредством протокола *Radial macula scan* и модифициране(преместване) на линиите, които съответстват на ILM (вътрешна лимитираща мембрана) и RPE (ретинен пигментен епител). Този подход позволи автоматичното извеждане на стойността *Ave thickness* на хороидеята. Влиянието на физическото натоварване върху ХД , изразено в тези две стойности (*T CT, Ave thickness*) е демонстрирано в таб. 4.3.3. .

Таб.4.3.3. (Paired Samples T-Test)

Показател	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
Ave thickness,µm (преди)	**63**	**297,73**	**308,90**	**50,13**	**180,00**	**385,60**	*<0,001*
Ave thickness,µm (след)	63	303,41	316,60	51,54	175,70	405,80	
T CT,µm (преди)	**63**	**309,30**	**312,80**	**72,14**	**178,20**	**483,40**	*0,100*
T CT post,µm (след)	63	311,77	319,60	75,00	171,60	502,60	

От таб. 4.3.3. се вижда, че и двата изследвани показателя търпят позитивна промяна , след извършената физическа активност. От статистическа гледна точка обаче, промяната е сигнификантна само при *Ave thickness* (297,73 / 303,41 µm).

Определи се корелационната връзка между изследваните ОСТ параметри (*Ave thickness и T CT*) . При статистически значимите корелации се изчиски коефициент на *Пирсън* (r). Установи се статистически значима и добра корелация между изследваните ОСТ параметри, която е по -висока преди натоварване, отколкото след , с абсолютна стойност на коефициента съответно r=0,903 и r=0,891. Получените стойности са поставени в таб.4.3.4. .

Таб.4.3.4. Pearson Correlation

Average thickness,µm vs T CT ,µm (преди)	
R	**P**
0,903	*<0,001*
Average thickness,µm vs T CT ,µm (след)	
0,891	*<0,001*

Освен върху ХД в хода на проучването изследвахме влиянието на физическото натоварване върху хороидният обем (Paired Samples T-Test). С цел онагледяване резултатите са поставени в таб. 4.3.5. .

Таб.4.3.5. (Paired Samples T-Test)

Показател	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
T Vol ,mm(3) (преди)	**63**	**0,94**	**0,97**	**0,16**	**0,56**	**1,26**	*<0,001*
T Vol,mm(3) (след)	63	0,96	0,99	0,16	0,55	1,34	
V 1z. ,mm(3) (преди)	**63**	**0,26**	**0,27**	**0,05**	**0,13**	**0,35**	*<0,001*
V 1z. mm(3) (след)	63	0,27	0,28	0,05	0,13	0,38	
V 2z. , mm(3) (преди)	**63**	**0,52**	**0,54**	**0,10**	**0,28**	**0,68**	*0,010*
V 2z.,mm(3) (след)	63	0,53	0,55	0,10	0,29	0,70	

V 3z. ,mm(3) (преди)	**63**	**0,50**	**0,51**	**0,11**	**0,25**	**0,72**	*0,005*
V 3z. mm(3) (след)	63	0,51	0,53	0,10	0,27	0,74	
V 4z. .mm(3) (преди)	**63**	**0,51**	**0,53**	**0,11**	**0,30**	**0,68**	*0,142*
V 4z. mm(3) (след)	63	0,51	0,53	0,10	0,26	0,74	
V 5z..mm(3) (преди)	**63**	**0,51**	**0,53**	**0,10**	**0,29**	**0,70**	*<0,001*
V 5z. mm(3) (след)	63	0,52	0,54	0,10	0,27	0,73	
V 6z. mm(3) (преди)	**63**	**1,63**	**1,67**	**0,27**	**1,03**	**2,08**	*<0,001*
V 6z. mm(3) (след)	63	1,67	1,69	0,27	1,03	2,16	
V 7z. mm(3) (преди)	**63**	**1,39**	**1,42**	**0,31**	**0,74**	**2,08**	*<0,001*
V 7z. mm (3) (след)	63	1,43	1,46	0,31	0,81	2,06	
V 8z. mm(3) (преди)	**63**	**1,56**	**1,58**	**0,28**	**1,02**	**2,06**	*0,004*
V 8z. mm(3) (след)	63	1,59	1,63	0,28	1,00	2,23	
V 9z. mm(3) (преди)	**63**	**1,59**	**1,66**	**0,30**	**0,95**	**2,19**	*<0,001*
V 9z. mm(3) (след)	63	1,63	1,66	0,32	0,88	2,32	

От таб.4.3.5. се вижда, базовите стойности на хороидния обем (ХО) в 9^{те} подзони се различават съществено. Прави впечатление фактът, че ХО назално (V 3z - 0,50 mm^3; V 7z - 1,39 mm^3) и долу (V 4z – 0,51mm^3 ; V 8z – 1,56 mm^3) е по – малък , в сравнение с темпорално (V 5z - 0,51mm^3; V 7z - 1,59 mm^3) и горе (V 2z – 0,52mm^3; V 6z – 1,63mm^3), съответно. Вследствие на извършената физическа активност ХО бележи сигнификантна, положителна динамика, най- силно изразена в V1z (0,26 / 0,27 mm^3), V 5z.(0,51/0,52 mm^3), V 6z (1,63/1,67 mm^3), V 7z (1,39/1,43 mm^3) и V 9z (1,59/1,63 mm^3), . Тази констатация намира изражение както в средната стойност (*T Vol*), така и в отделните подзони. Единствената зона където не отчитаме промяна в ХО е *V 4z* (0,51/0,51 mm^3).

Посредством коефициента на *Пърсън* (r) се изследва корелацията между изследваните ОСТ параметри . Корелационният анализ между *T CT и T Vol* демонстрира статистически значима и добра корелация, като тя е по изразена преди физическото натоварване (r=0.869), отколкото след (r=0,865) (таб.4.3.6.).

Таб.4.3.6. Pearson Correlation

T CT ,µm vs T Vol ,mm(3) преди	
R	**P**
0,869	*<0,001*
T CT ,µm vs T Vol ,mm(3) след	
0,865	*<0,001*

- Фактори, които влияят на динамиката на хороидната дебелина и обем , при оказано физическо натоварване.

4.3.1.1. Рефракция

Отчетените стойности на хороидната дебелина, обем и перипапиларен хороиден ъгъл , преди и след физическо натоварване, се анализираха след като всички здрави доброволци се разделиха в три подгрупи, спрямо рефрактивната им грешка (еметропи (Е), N = 18; хиперметропи (Н), N = 14; миопи (М), N = 31). Получените стойности, за трите рефрактивни подгрупи, са нанесени в таб.4.3.1.1.1. .

Таб.4.3.1.1.1. Paired Samples T-Test

Група	Показател	N	Първо измерване			Второ измерване		
			Mean	SD	p	Mean	SD	p
Е	Ave thickness,µm, преди	18	327,86	45,55	0,025	326,88	44,98	0,027
	Ave thickness,µm, след	18	334,61	45,22		333,64	45,48	
Н	Ave thickness,µm, преди	14	292,54	50,39	0,002	292,13	50,21	0,003
	Ave thickness,µm, след	14	299,29	51,19		298,55	51,08	
М	Ave thickness,µm, преди	31	282,58	46,07	0,018	281,57	45,95	0,009
	Ave thickness,µm, след	31	287,16	48,28		286,27	47,89	
Е	PPA, градуси, преди	18	27,3	8,64	0,007	27,21	8,51	0,006
	PPA след	18	29,57	10		29,48	10,02	
Н	PPA, градуси, преди	14	23,35	8,08	0	23,31	8,12	0
	PPA след	14	27,18	8,77		27,13	8,54	
М	PPA, градуси, преди	31	20,52	5,59	0,013	20,44	5,54	0,002
	PPA след	31	21,69	6,95		21,67	6,6	
Е	T CT ,µm преди	18	352,21	68,07	0,067	350,87	67,49	0,034
	T CT ,µm след	18	357,92	69,89		357,3	69,63	
Н	T CT ,µm преди	14	307,43	62,26	0,013	306,16	60,99	0,009
	T CT ,µm след	14	315,39	63,53		314,41	63,95	
М	T CT ,µm преди	31	285,23	68,87	0,329	283,99	68,92	0,52
	T CT ,µm след	31	283,35	70,63		282,73	70,36	
Е	T Vol ,mm(3) преди	18	1,04	0,15	0,103	1,03	0,15	0,071
	T Vol ,mm(3) сслед	18	1,05	0,15		1,05	0,15	
Н	T Vol ,mm(3) преди	14	0,92	0,16	0,001	0,92	0,16	0,001
	T Vol ,mm(3) сслед	14	0,94	0,16		0,94	0,16	
М	T Vol ,mm(3) преди	31	0,89	0,15	0,001	0,89	0,15	0
	T Vol ,mm(3) сслед	31	0,92	0,15		0,92	0,15	

От таб.4.3.1.1.1. се вижда, че в двете поредни наблюдения почти всички обследвани показатели, при оказано физическо напрежение, се увеличават и в трите подгрупи, с изключение на *T CT* при миопи (Paired Samples T-Test) . Показателите *Ave thickness* и *PPA* бележат значителен ръст , и в трите подгрупи. Така например , най-сигнификантната промяна се отчита в групата на хиперметропите (Ave thickness, $p \leq 0,002$; PPA , $p \leq 0,001$). Отново при хиперметропите ($p \leq 0,009$) е налице съществено увеличаване в стойността на *T CT*, след физическо натоварване , докато при еметропите динамиката също е положителна, но не и в двете наблюдения ($p \leq 0,067$). За разлика от другите две подгрупи, при миопите и *T CT* е налице отрицателна динамика ($p \leq 0,52$),

макар и в пренебрежимо малки размери (≤ 3 μm) . От таблицата е видно, също така, че ХО бележи сигнификантно увеличаване само при миопи и хиперметропи (p ≤ 0,001).

Едновременният сравнителен анализ на трите подгрупи (ANOVA Test) ясно демонстрира, че е налице съществена разлика в отчетените стойности (*T CT, Ave thickness, PPA, T Vol*), както преди, така и след физическо натоварване (p ≤ 0,05). От тях най – големите разлики се отчитат при *T CT* (p ≤ 0,002) след физическо натоварване, като при еметропи е 357,92 μm, при хиперметропи е 315,39 μm, а при миопи – 283,35 μm (таб.4.3.1.1.2.). Най – малки, но съществени, разлики са в показателя *SFCT* (p ≤ 0,01) : еметропи – 386,83 μm; хиперметропи – 355,79 μm; миопи – 310,77 μm.

Таб.4.3.1.1.2. (ANOVA Test)

Показател	**Група**	**N**	**Първо измерване**			**Второ измерване**		
			Mean	**SD**	**p**	**Mean**	**SD**	**P**
T CT ,μm преди	E	18	352,21	68,07	0,006	350,87	67,49	0,005
	H	14	307,43	62,26		306,16	60,99	
	M	31	285,23	68,87		283,99	68,92	
T CT ,μm след	E	18	357,92	69,89	0,002	357,30	69,63	0,002
	H	14	315,39	63,53		314,41	63,95	
	M	31	283,35	70,63		282,73	70,36	

Направи се също така сравнение резултатите по двойки (Post Hoc Test / Tukey HSD/) . От получените резултати ясно се вижда, че статистически значима разлика при всеки един от показателите (*T CT, Ave thickness, T Vol, PPA*) е налице само при сравнение между група еметропи и група миопи (p ≤ 0,05) (таб.4.3.1.1.3.), както преди, така и след натоварване. Най – големите разлики между еметропи и миопи са при показателя *T CT* (p ≤ 0,002), а най- малки – при *T Vol* (p ≤ 0,014). Разликите в стойностите между другите групи (еметропи/хиперметропи; хиперметропи/ миопи) не достигат статистически сигнификантен праг (p ≥ 0,05).

Таб.4.3.1.1.3. (Post Hoc Test / Tukey HSD/)

Показател	**Първо измерване**			**Второ измерване**		
	E vs H	**E vs M**	**H vs M**	**E vs H**	**E vs M**	**H vs M**
	p	**P**	**p**	**p**	**P**	**p**
T CT ,μm, преди	0,157	**0,004**	0,564	0,154	**0,004**	0,561
T CT ,μm след	0,202	**0,002**	0,326	0,196	**0,002**	0,332

Показател	**Първо измерване**			**Второ измерване**		
	E vs H	**E vs M**	**H vs M**	**E vs H**	**E vs M**	**H vs M**

	p	P	p	p	P	p
T Vol,mm(3) преди	0,067	**0,006**	0,895	0,087	**0,009**	0,901
T Vol,mm(3) след	0,115	**0,010**	0,845	0,138	**0,014**	0,856

4.3.1.2. Възраст

Спрямо възрастта си , здравите контроли бяха разделени в три подгрупи: 33 човека са ≤ 30г.; 20 човека са от 30 до 39г.; и 10 ≥ 39г. . Отчетените стойности са нанесени в табл. 4.3.1.2.1.

Таб.4.3.1.2.1. (Paired Samples T-Test)

Възрастова група	Показател	N	Първо измерване			Второ измерване		
			Mean	SD	p	Mean	SD	p
<29	SFCT,µm, преди	33	358,06	88,06	0,002	356,79	87,88	0,002
	SFCTµm след	33	367,55	89,62		366,52	88,64	
30-39	SFCT,µm, преди	20	342,25	82,29	0,008	341,55	82,87	0,008
	SFCTµm след	20	352,3	86,75		351,65	87,13	
>39	SFCT,µm, преди	10	291,7	91,43	0,544	291	90,23	0,364
	SFCTµm след	10	294,2	90,25		294,7	89,85	
<29	Ave thickness,µm, преди	33	312,92	48,56	0,001	312,3	48,2	0,001
	Ave thickness,µm, след	33	319,9	49,52		318,64	49,45	
30-39	Ave thickness,µm, преди	20	294,16	43,44	0,07	293,12	42,92	0,032
	Ave thickness,µm, след	20	298,5	45		298,39	44,74	
>39	Ave thickness,µm, преди	10	254,74	44,92	0,023	253,41	44,64	0,016
	Ave thickness,µm, след	10	258,84	45,25		257,69	45,24	
<29	PPA , градуси преди	33	23,22	7,71	0,001	23,14	7,57	0
	PPA след	33	25,24	9,37		25,17	9,15	
30-39	PPA , градуси преди	20	25,3	7,69	0,003	25,19	7,8	0,001
	PPA след	20	27,33	8,75		27,22	8,67	
>39	PPA , градуси преди	10	18,21	4,9	0,003	18,21	4,9	0,001
	PPA след	10	20,57	6,35		20,71	6,13	
<29	T Vol,mm(3) преди	33	0,99	0,15	0,002	0,99	0,15	0,001
	T Vol,mm(3) след	33	1,01	0,15		1,01	0,15	
30-39	T Vol,mm(3) преди	20	0,93	0,14	0,01	0,94	0,14	0,005
	T Vol,mm(3) след	20	0,95	0,14		0,96	0,13	
>39	T Vol,mm(3) преди	10	0,78	0,14	0,009	0,78	0,14	0,01
	T Vol,mm(3) след	10	0,81	0,14		0,81	0,14	

Стойностите в таблица 4.3.1.2.1. демонстрират, че и в трите възрастови подгрупи е налице сигнификантно увеличаване на стойностите, след физическа активност (Paired Samples T-Test) . Единствено в групата на здравите доброволци ≥ 39г. *SFCT* бележи отрицателна динамика (≈ 1 µm).

След приложен ANOVA Test се установи, че статистически значими разлики между трите възрастови подгрупи не са налице само при сравнение на стойностите *PPA* ($p \geq 0,05$, таб.4.3.1.2.2.), за разлика от показателите *T CT, Ave thickness, T Vol* , където $p \leq 0,05$ (Приложение 1).

Таб.4.3.1.2.2. ANOVA Test

Показател	**Възрастова група**	**N**	**Първо измерване**			**Второ измерване**		
			Mean	SD	P	Mean	SD	P
PPA, градуси преди	<29	33	23,22	7,71	**0,052**	23,14	7,57	**0,055**
	30-39	20	25,30	7,69		25,19	7,80	
	>39	10	18,21	4,90		18,21	4,90	
PPA след	<29	33	25,24	9,37	**0,148**	25,17	9,15	**0,158**
	30-39	20	27,33	8,75		27,22	8,67	
	>39	10	20,57	6,35		20,71	6,13	

Резултатите от подвойковият анализ (Post Hoc Test / Tukey HSD/) показаха липсата на еднозначност. От една страна, не се отчетоха разлики, покриващи статистическия праг, между група ≤ 30г. и група 30 – 39г. ($p \geq 0,05$). От друга ,сигнификантни разлики между група ≤ 30г. и група ≥ 39г се установиха в показателите *Ave thickness* ($p \leq 0,002$), *T CT* ($p \leq 0,021$), *T Vol* ($p \leq 0,001$) (Приложение 1). Докато между група 30 – 39г. и група ≥ 39г разликите са в стойностите на показателите *PPA* ($p \leq 0,041$) и *T Vol* ($p \leq 0,026$) (таб.4.3.1.2.3.).

Таб.4.3.1.2.3. (Post Hoc Test / Tukey HSD/)

Показател	**Първо измерване**			**Второ измерване**		
	<30 vs 30-39	**<30 vs >39**	**30-39 vs >39**	**<30 vs 30-39**	**<30 vs >39**	**30-39 vs >39**
	P	**p**	**p**	**P**	**p**	**P**
T V pre,mm(3)	0,369	0,001	0,028	0,411	0,001	0,026
T V post,mm(3)	0,347	0,001	0,033	0,385	0,001	0,029

4.3.1.3. Пол

Спрямо пол, здравите доброволци се подразделиха в две подгрупи – мъже (N = 32) и жени (N =31). Сравнявайки промените в хороидната дебелина (Paired Samples T-Test), обем и перипапиларен хороиден ъгъл , които настъпват след физическо натоварване, при всички показатели имаме значително увеличаване на стойностите ($p \leq 0,05$) (Приложение 1). Критичното ниво за значимост не е достигнато единствено при показателя *T CT* , във второ наблюдение при жените ($p = 0,517$). При поточковия анализ разлика откриваме единствено при *SFCT* стойностите - само при мъжете се увеличава сигнификантно ($p \leq 0,001$). Стойностите в останалите 4 точки на интерес при

Macula line протокол , и при двата пола, се увеличават, но без това да е статистически значимо ($p \geq 0,05$). Данните за това са нанесени в та.4.3.1.3.1.

Таб.4.3.1.3.1. (Paired Samples T-Test)

Пол	**Показател**	**N**	**Първо измерване**			**Второ измерване**		
			Mean	**SD**	**p**	**Mean**	**SD**	**p**
Мъже	**SFCT,µm преди**	**32**	**351,44**	**80,60**	**0,000**	**350,47**	**80,10**	**0,000**
	SFCTµm след	32	364,56	83,88		363,41	83,08	
	1000N,µm преди	32	327,03	71,76	0,086	326,44	71,34	0,126
	1000N,µm след	32	332,28	72,07		331,16	72,20	
	1000Tµm преди	32	341,34	82,83	0,617	339,56	82,85	0,778
	1000T,µm след	32	339,31	82,95		338,41	82,83	
	2000Nµm преди	32	262,97	64,64	0,409	260,88	65,32	0,209
	2000N,µm след	32	266,34	73,21		266,09	73,00	
	2000T,µm преди	32	325,09	73,06	0,905	323,09	72,40	0,868
	2000T,µm след	32	324,53	73,61		323,88	73,34	
Жени	SFCT,µm преди	31	333,29	96,49	0,115	332,26	96,60	0,068
	SFCTµm след	31	337,13	97,41		336,97	97,12	
	1000N,µm преди	31	298,55	83,09	0,478	297,03	83,06	0,236
	1000N,µm след	31	300,68	85,22		300,87	85,10	
	1000Tµm преди	31	325,52	83,58	0,497	324,26	83,39	0,585
	1000T,µm след	31	322,97	89,01		322,23	89,05	
	2000Nµm преди	31	222,16	71,92	0,451	221,71	72,08	0,479
	2000N,µm след	31	224,84	78,64		224,35	78,72	
	2000T,µm преди	31	303,81	71,88	0,508	302,87	70,98	0,742
	2000T,µm след	31	301,32	73,35		301,68	73,49	

С Independent Samples T-Test бе извършено сравнение между групите – мъже/жени. Резултатите ясно демонстрират, че изследваните в научния труд биометрични ОСТ показатели са с по – високи стойности при мъжете. Единствената зона, със сигнификантна разлика, между мъже и жени е 2000 µm назално от фовеята - 2000N ($p \leq 0,05$). С подобни, значими, разлики в стойностите се характеризират *Ave thickness* и *T Vol* ($p \leq 0,05$, табл.4.3.1.3.2), докато други (*T CT* и *PPA*) не достигат критичния праг ($p \geq 0,05$, Приложение 1).

. Табл.4.3.1.3.2. Independent Samples T-Test

Показател	**Пол**	**N**	**Първо измерване**			**Второ измерване**		
			Mean	**SD**	**p**	**Mean**	**SD**	**P**
T Vol,mm(3) преди	Мъже	32	1,00	0,15	0,003	1,00	0,15	0,002
	Жени	31	0,88	0,16		0,88	0,15	
T Vol,mm(3) след	Мъже	32	1,02	0,15	0,004	1,02	0,15	0,003
	Жени	31	0,90	0,16		0,90	0,15	

4.3.1.4. Тютюнопушене

По този показател здравите доброволци са разделени в две подгрупи – непушачи (N= 32) и пушачи (N = 31). Някои от показатели (*T Vol., PPA, Ave thickness*) бележат сигнификантно увеличаване на стойностите , след натоварване, и в двете групи ($p \leq 0,05$). Други (*T CT*) също се увеличават, но без да достигат статистическа значимост, както при пушачи, така и при непушачи ($p \geq 0,05$) (Приложение 1). При анализ на динамиката на хороидния обем , спрямо ETDRS решетката, в групата на пушачите значително увеличаване на ХО се отчита само в V 1z, V 5z , V 7z и V 9z, докато при непушачите във всяка една от деветте подзони ХО сигнификантно се увеличава. За демонстрация, стойностите на ХО са нанесени в таб. 4.3.1.4.1. .

Таб.4.3.1.4.1. Paired Samples T-Test

Тютюно-пушене	**Показател**	**N**	**Първо измерване**			**Второ измерване**		
			Mean	**SD**	**P**	**Mean**	**SD**	**P**
Не	V 1z.,mm(3) преди	32	0,26	0,05	**0,009**	0,26	0,05	**0,000**
	V 1z. след	32	0,27	0,05		0,27	0,05	
	V 2z преди	32	0,51	0,10	**0,000**	0,51	0,10	**0,000**
	V 2z. след	32	0,53	0,10		0,53	0,10	
	V 3z.преди	32	0,50	0,11	**0,002**	0,50	0,11	**0,001**
	V 3z. след	32	0,51	0,10		0,51	0,10	
	V 4z. преди	32	0,51	0,10	**0,025**	0,51	0,10	**0,009**
	V 4z. след	32	0,52	0,10		0,52	0,10	
	V 5z. преди	32	0,52	0,10	**0,025**	0,52	0,10	**0,009**
	V 5z. след	32	0,53	0,10		0,53	0,10	
	V 6z. преди	32	1,60	0,29	**0,000**	1,57	0,34	**0,000**
	V 6z. след	32	1,67	0,30		1,64	0,34	
	V 7z. преди	32	1,41	0,31	**0,000**	1,41	0,31	**0,000**
	V 7z. след	32	1,45	0,30		1,45	0,30	
	V 8z. преди	32	1,59	0,28	**0,000**	1,59	0,28	**0,000**
	V 8z. след	32	1,64	0,28		1,64	0,28	
	V 9z. преди	32	1,60	0,33	**0,000**	1,60	0,33	**0,000**
	V 9z. след	32	1,64	0,34		1,64	0,34	
Да	V 1z.,mm(3) преди	31	0,26	0,06	**0,002**	0,26	0,06	**0,001**
	V 1z. след	31	0,26	0,06		0,26	0,06	
	V 2z преди	31	0,53	0,10	0,739	0,53	0,10	0,693
	V 2z. след	31	0,53	0,10		0,53	0,10	
	V 3z.преди	31	0,50	0,11	0,118	0,50	0,11	0,096
	V 3z. след	31	0,51	0,11		0,52	0,11	
	V 4z. преди	31	0,51	0,11	0,951	0,51	0,11	0,746
	V 4z. след	31	0,51	0,11		0,51	0,11	
	V 5z. преди	31	0,50	0,10	**0,000**	0,50	0,10	**0,000**
	V 5z. след	31	0,51	0,11		0,52	0,11	
	V 6z. преди	31	1,65	0,24	0,271	1,65	0,24	0,225

	V 6z. след	31	1,67	0,24		1,67	0,24	
	V 7z. преди	31	1,38	0,32	**0,026**	1,38	0,32	**0,027**
	V 7z. след	31	1,40	0,32		1,40	0,32	
	V 8z. преди	31	1,53	0,29	0,489	1,53	0,28	0,490
	V 8z. след	31	1,54	0,28		1,54	0,28	
	V 9z. преди	31	1,57	0,28	**0,003**	1,57	0,28	**0,003**
	V 9z. след	31	1,61	0,30		1,61	0,30	

Сравнителният анализ показва наличие на разлики в стойностите на изследваните показатели между пушачи и непушачи, макар те да не са статистически значими. Всеки един от показателите е с по – ниски стойности при пушачи, отколкото при непушачи, преди и след натоварване. Така например базалната *SFCT* (преди натоварване) при непушачи е 356,16 μm, срещу 328,42 μm при пушачи, а *T Vol* е 0,97 mm^3 и 0,94 mm^3, съответно за непушачи и пушачи (таб.4.3.1.4.2.)

Таб.4.3.1.4.2. (Independent Samples T-Test)

Показател	**Тютюно-пушене**	**N**	**Първо измерване**			**Второ измерване**		
			Mean	**SD**	**P**	**Mean**	**SD**	**P**
SFCT,μm преди	Не	32	356,16	86,19	0,216	354,84	86,21	0,226
	Да	31	328,42	90,09		327,74	89,84	

4.3.1.5. Аксиална дължина

С цел анализ на корелационната зависимост между всички изследвани биометричните ОСТ показатели и аксиалната дължина се изчисли коефициент на Пърсън (r). Резултатите са нанесени в таб.4.3.1.5.1. .

Таб.4.3.1.5.1. Pearosn Correlation

	Първо измерване		**Второ измерване**	
	AL, mm		**AL, mm**	
	R	**p**	**R**	**P**
Ave thickness,μm преди	**-0,392**	*0,001*	**-0,401**	*0,001*
Ave thickness, след	**-0,426**	*0*	**-0,424**	*0,001*
PPA , градуси, преди	**-0,337**	*0,007*	**-0,346**	*0,005*
PPA ,след	**-0,397**	*0,001*	**-0,407**	*0,001*
T CT ,μm преди	**-0,42**	*0,001*	**-0,421**	*0,001*
T CT ,μm след	**-0,417**	*0,001*	**-0,417**	*0,001*
T Vol,mm(3) преди	**-0,34**	*0,006*	**-0,322**	*0,01*
T Vol,mm(3) след	**-0,379**	*0,002*	**-0,364**	*0,003*

От таблица 4.3.1.5.1. се вижда, че е налице сигнификантна отрицателна корелационна зависимост между аксиалната дължина (АД) на окото и хороидната дебелина (*T CT, Ave thickness*), хороидния обем (*T Vol*) и перипапиларния хороиден ъгъл (*PPA*), т.е. увеличаването на АД е свързано с намаляване на биометричните ОСТ показатели. От тях най – високи стойности на коефицента на Пърсън се достигат между АД и *Ave thickness* (r =0,426), а най – ниски между АД и *PPA* (r=0,337).

Благодарение на възможностите за многоточковият анализ на ХД и ХО откриваме единични зони, в които корелацията между тях и АД не е статистически значима ($p \geq 0,05$). За ХД това е 2000 μm темпорално от субфовейната зона ($p = 0,107$, $r =0,205$), а за ХО това са V 2z ($p =0,198$, $r = 0,164$), V 6z ($p = 0,822$, $r = 0,029$) и V 9z. ($p = 0,126$, $r= 0,195$) (Приложение 1).

4.4. Резултати по задача 3: Да се изследват факторите, влияещи на повторяемост и надеждност на получените резултати

За изпълнение на тази задача се подложи на изследване интер- и интраобсервационното отклонение в получените стойности на хороидната дебелина (*T CT, Ave CT*), хороидния обем (*T Vol*) и перипапиларни хороиден ъгъл (*PPA*).

За обследване на индивидуалната интеробсервационна грешка на всеки един от тримата изследователи се сравниха получените резултати при двукратното изследване на всички здрави доброволци. При тримата изследователи повечето стойности бяха със сигнификантно ниска степен на вариативност , при двете последователни наблюдения. Най – висока вариативност бе получената при стойностите на *Ave Thickness* ($p \leq 0,002$) , а най – ниска при *T Vol* ($p \leq 0,938$). Средните разлики при онези резултати, при които бе отчетена вариативност, над статистически допустимата, бяха пренебрежимо малки – около и под 1 μm , 1 mm^3, 1 градус, съответно за дебелина, обем и ъгъл . За демонстрация в таб.4.4.1. са нанесени резултатите на един от изследователите.

Таб.4.4.1. Paired Samples T-Test

Разлика (първо - второ измерване) – изследовател 1					
Показател	**Mean Differences**	**SD**	**95% CI of the Difference**		**P**
T CT ,μm преди	1,2746	2,6376	0,6103	1,9389	*0,000*
T CT,,μm след	0,2984	2,0087	0,1925	1,2043	**0,051**
T V pre,mm(3)	0,0014	0,0147	-0,0023	0,0051	**0,438**
T V post,mm(3)	0,0001	0,0145	-0,0035	0,0038	**0,938**
Average thickness,μm преди	0,8683	2,0815	0,3440	1,3925	*0,002*
Average thickness,μm след	0,8778	2,0082	0,3720	1,3835	*0,001*

PPA, градуси (преди)	0,0756	0,3146	-0,0037	0,1548	**0,061**
PPA градуси (след)	0,0486	0,6034	-0,1034	0,2005	**0,525**

С цел изследване повторяемостта на получените резултати се анализира интраобсервационната грешка в получените резултати на хороидната дебелина (*T CT, Ave CT*), хороидния обем (*T Vol*) и перипапиларни хороиден ъгъл (*PPA*) между тримата изследователи, във всяко от двете измервания. Както в първо, така и във второ наблюдение, средната разлика между тримата изследователи беше пренебрежимо малка. Най – малка средна разлика, между тримата екзаминатори, беше отчетена в първо наблюдение, при изследване на *T Vol* (Mean differences ≤ 0,008 mm^3), а най – висока при *Ave thickness* (Mean differences ≤ 3, 5936 μm) . Резултатите от този анализ са нанесени в таб.4.4.2. .

Таб.4.4.2.

Средна разлика (Изсл.1- Изсл.2- Изсл.3)								
Показател	Първо наблюдение				Второ наблюдение			
	Mean Differences	SD	95% CI of the Difference		Mean Differences	SD	95% CI of the Difference	
SFCT,μm преди	-0,3069	6,6676	-1,9861	1,3723	-0,7937	7,0967	-2,581	0,9936
1000N,μm преди	0,0952	15,7634	-3,8747	4,0652	-0,2751	15,8653	-4,2708	3,7205
1000Tμm преди	-0,0423	7,4467	-1,9177	1,8331	-0,9947	7,4967	-2,8828	0,8933
2000Nμm преди	2,0635	7,6779	0,1299	3,9972	1,3016	8,6422	-0,8749	3,4781
2000T,μm преди	0,328	8,2225	-1,7428	2,3989	-0,5291	8,5174	-2,6742	1,616
SFCTμm след	0,8149	9,3506	-1,54	3,1698	-0,1058	9,6574	-2,538	2,3264
1000N,μm след	-0,381	15,3398	-4,2442	3,4823	-0,8043	15,347	-4,6694	3,0608
1000T,μm след	-0,2751	9,4468	-2,6543	2,104	-0,8783	9,608	-3,298	1,5414
2000N,μm след	2,8148	10,5867	0,1486	5,4811	2,3492	11,2533	-0,4849	5,1833
2000T,μm след	1,7884	16,3254	-2,3231	5,8999	1,5238	15,8756	-2,4744	5,522
Ave thickness,μm	3,2857	8,8776	1,0499	5,5215	2,9682	9,8068	0,4984	5,438
Ave thickness,μm	3,5936	8,4065	1,4765	5,7108	3,0984	9,1336	0,7981	5,3987
PPA градуси(пре	0,0107	0,3001	-0,0649	0,0863	-0,0722	0,4262	-0,1795	0,0352
PPA след	0,101	0,4036	-0,0006	0,2027	0,0508	0,5358	-0,0842	0,1857
T CT ,μm преди	0,4232	5,8813	-1,058	1,9044	-0,272	5,9867	-1,7797	1,2358
T CT,μm след	1,0603	7,0305	-0,7103	2,8309	0,3873	7,0942	-1,3994	2,174
T Vol mm^3 преди	-0,0008	0,0022	-0,0013	-0,0002	-0,0016	0,0104	-0,0042	0,001
T Vol mm^3 след	-0,0017	0,0028	-0,0024	-0,001	-0,002	0,0116	-0,0049	0,0009

Освен това, получените резултати на всеки един от изследователите бяха сравнявани с резултатите на другите двама (Paired Samples Test), с оглед различната степен (ниска, средна, висока) на опитност за работа с OCT апарата. Статистическият анализ на тези данни ясно показва сигнификантно ниската степен на вариативност в стойностите

между отделните екзаминатори. В болшинството от случаите на сравнявани показатели се отчетоха разлики, които не бяха статистически незначими. Сравнителният анализ на резултатите на екзаминатори с висока и средна степен на опитност (изсл.1 и изсл.2) показа, че най – незначителна разлика се установи при изследване на *T CT*, в първо наблюдение ($p \leq 0,905$), а най – голямата разлика се отчете при изследване на перипапиларния хороиден ъгъл ($p \leq 0,51$). За демонстрация, в таб.4.4.2. е представен сравнителния анализ между получени стойности на изследовател 1 и 2.

Таб.4.4.3. (Paired Samples Test)

Разлика (изсл.1 - изсл. 2)										
Показател	Първо измерване					Второ измерване				
	Mean Differences	SD	95% CI of the Difference		p	Mean Differences	SD	95% CI of the Difference		p
Ave thickness,µm преди	2,405	14,733	-1,306	6,115	0,2	1,773	15,084	-2,026	5,57	0,35
Ave thickness,µm след	2,048	10,059	-0,486	4,581	0,111	1,081	10,124	-1,469	3,63	0,4
T CT ,µm преди	-0,46	7,254	-2,287	1,366	0,616	-1,722	8,463	-3,854	0,41	0,11
T CT ,µm след	0,149	9,909	-2,346	2,645	0,905	-1,102	9,939	-3,605	1,4	0,38
T V ,mm(3) преди	0,003	0,006	0,002	0,004	0	0,001	0,015	-0,002	0,01	0,48
T V ,mm(3) след	0,001	0,009	-0,001	0,004	0,26	0,001	0,017	-0,004	0,01	0,78
PPA , градуси преди	0,016	0,45	-0,097	0,129	0,778	-0,108	0,639	-0,269	0,05	0,18
PPA след	0,152	0,605	-0,001	0,304	0,051	0,076	0,804	-0,126	0,28	0,46

При съпоставяне на резултатите на изследовател с висока (изсл.1) и такъв с ниска степен (изсл.3) на опитност се отчетоха сходни резултати с тези от таб.4.4.3. . Единственият показател, при който е налице статистически значима вариация е *Ave thickness* ($p \leq 0,05$), който изсл. 3 измерва с ≈ 4 µm по – малко от изсл.1 (Приложение 2).

Между изсл.2 и изсл.3 сигнификантните разлики отново са при показателя Ave thickness, и то само след оказана физическа активност. Всички останали показатели са с изключително близки стойности.

4.5. Резултати по задача 4 : Изследване на влиянието на факоемулсификацията, като хирургичен метод за отстраняване на катаракта, върху хороидната дебелина

В таб.4.5.1. са нанесени стойностите на хороидната дебелина на групата с катаракта, преди и след факоемулсификация.

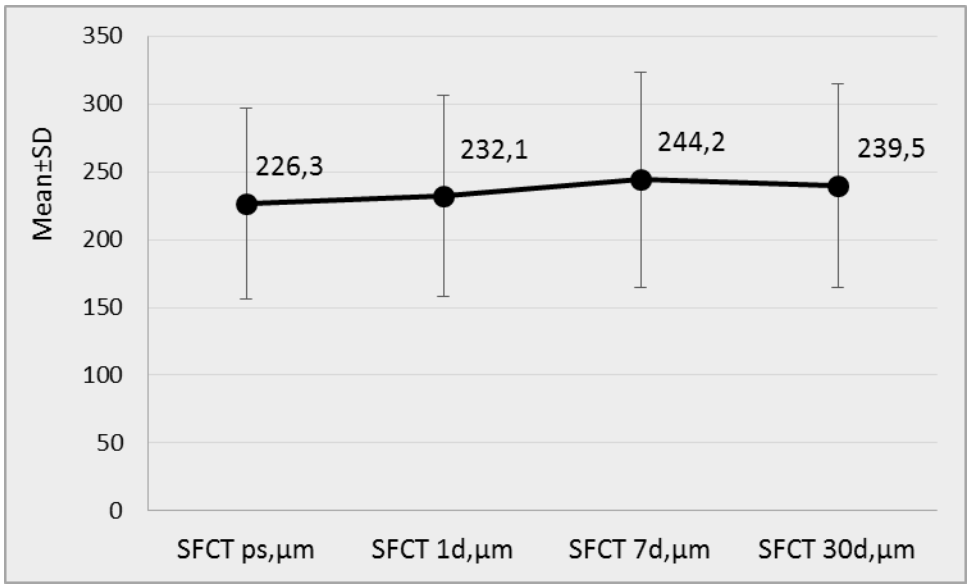
Таб.4.5.1.

Показател	N	Ps		1 d		7 d		30 d	
		Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
SFCT	45	**226,27**	70,12	**232,09**	74,40	**244,24**	79,28	**239,47**	75,12

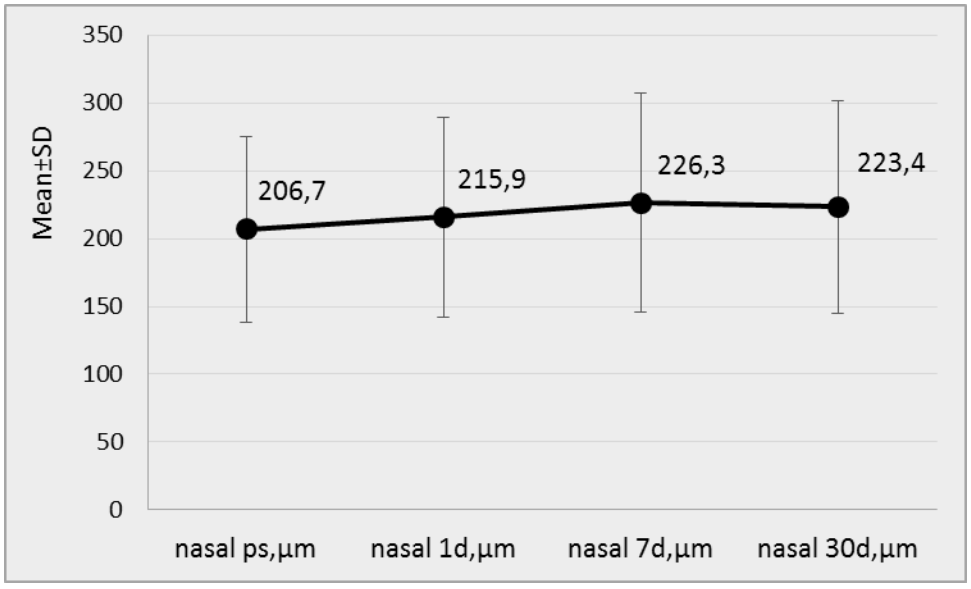
nasal	45	**206,67**	68,21	**215,87**	73,81	**226,33**	80,53	**223,44**	78,52
tem.	45	**204,89**	57,89	**215,67**	62,91	**225,27**	63,09	**225,07**	64,42

От таблицата се вижда, че факоемулсификацията, като фактор, води до положителна динамика в стойностите на ХД. Субфовейната хороидна зона (*SFCT*) се характеризира с по – високи стойности, в сравнение с зоните на 1000 µm назално (nas) и темпорално (tem) от фовеята, съответно 226,27 µm, 206,67 µm и 204,89 µm. Резултатите демонстрират устойчив ръст на стойностите до 7^{ми} постоперативен ден (фиг.1, фиг.2, фиг.3). Лек регрес се забелязва в стойностите от 30 ^{ти} постоперативен ден.

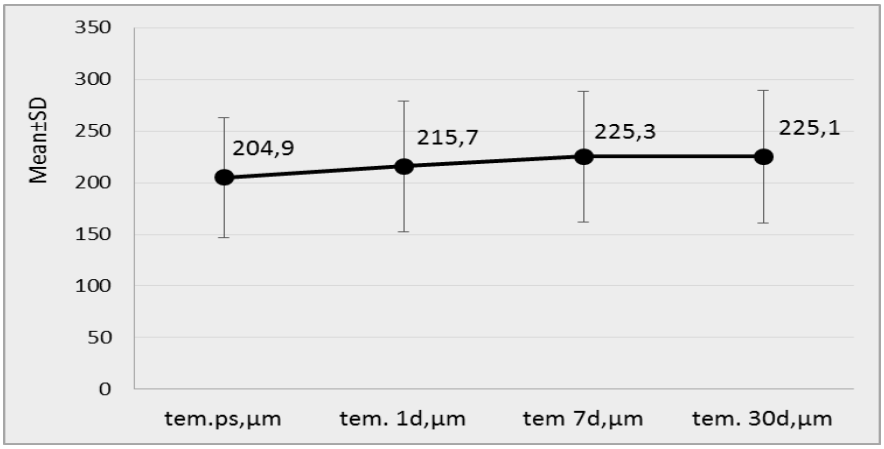
Фиг.1



Фиг.2



Фиг.3



Сравнителният анализ (Paired Samples Test) от 4^{те} дни на изследване показва, че статистически значими разлики, в трите точки, има както между стойностите от предоперативния ден (ps) и 7^{ми} и 30^{ти} ден, така и между 1^{ви} и 7^{ми} ден ($p \leq 0,05$) (таб.4.5.2.). Между 7^{ми} и 30^{ти} ден, също между 1^{ви} и 30^{ти} ден вариациите в стойностите не достигат критичния праг ($p \geq 0,05$).

Таб.4.5.2. (Paired Samples Test)

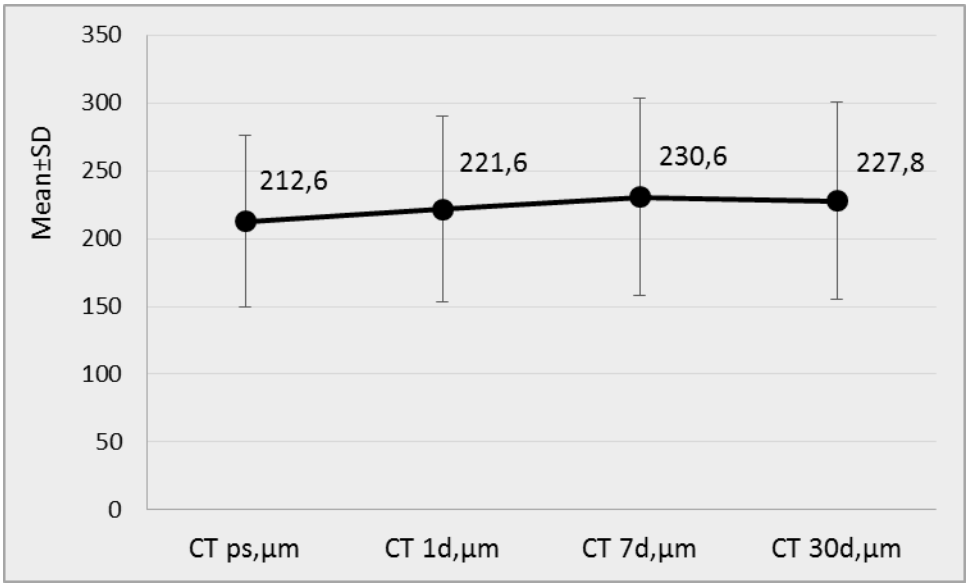
Показател	ps vs 1d	ps vs 7d	ps vs 30d	1d vs 7d	1d vs 30d	7d vs 30d
	P	P	P	P	p	P
SFCT	0,175	**<0,001**	**0,001**	**<0,001**	0,138	**0,302**
nasal	**0,012**	**<0,001**	**<0,001**	**0,006**	0,087	**0,359**
tem.	**0,002**	**<0,001**	**<0,001**	**0,006**	0,041	**0,961**

На подобен анализ се подложиха перипапиларния хороиден ъгъл (*PPA*) и хороидната дебелина (*CT*), като средна аритметична стойност. Подобно на резултатите от таб.4.5.1. и тук средната стойност на ХД и *PPA* показват стабилно покачване до 7 ^{я} постоперативен ден, но само при *CT* е последвано от обратно развитие след това (таб.4.5.3.) (фиг.4).

Таб.4.5.3.

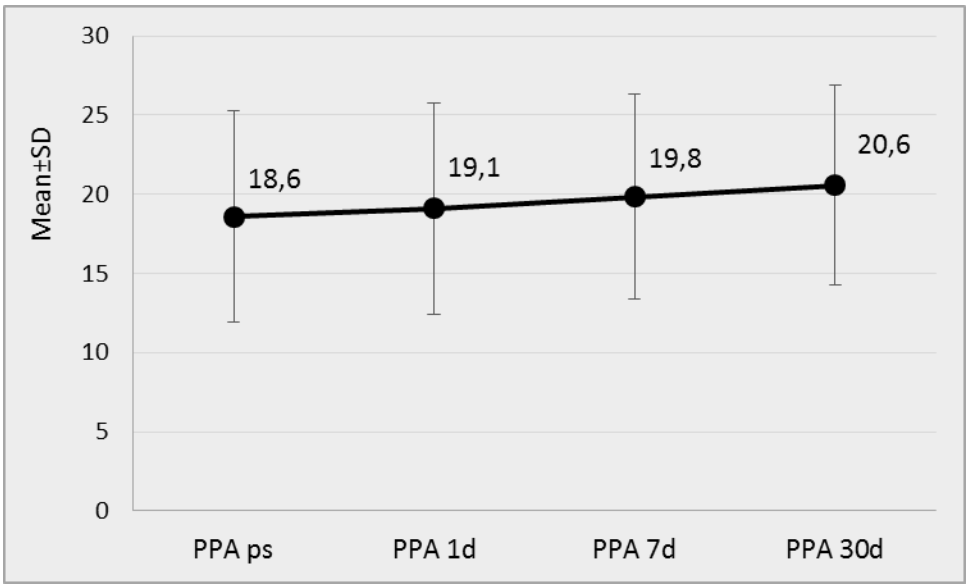
Показател	N	Ps		1 d		7 d		30 d	
		Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
PPA	45	18,58	6,67	19,11	6,67	19,84	6,45	20,58	6,29
CT	45	212,57	63,36	221,56	68,61	230,61	72,47	227,77	72,64

Фиг.4



При *PPA* положителната динамика персистира минимум до 30^ти постоперативен ден (фиг.5).

Фиг.5



С цел изследване на корелация между изследваните ОСТ параметри се изчисли коефициент на Пирсън (r) . Корелационният анализ между *CT* и *PPA* демонстрира статистически значима и добра корелация, най – силно изразена предоперативно и в 1^и постоперативен ден (r =0,786, p ≤ 0,001 ,таб.4.5.4.).

Таб.4.5.4. Pearson Correlation

	PPA – CT	
	R	p
Ps	0,786	<0,001
1 d	0,785	<0,001

7 d	0.780	<0,001
30 d	0,695	<0,001

Бе извършен сравнителен анализ на изследваните стойности спрямо фактор пол, резултатите от който демонстрираха липсата на сигнификантни разлики между двата пола ($p \geq 0,05$, таб.4.5.5.).

Таб.4.5.5. (Independent Samples Test)

Показател	**p**
SFCT ps	0,841
Nas ps	0,819
tem. Ps	0,763
SFCT 1d	0,611
Nas 1d	0,400
tem. 1d	0,426
SFCT 7d	0,618
Nas 7d	0,708
Tem 7d	0,453
SFCT 30d	0,453
Nas 30d	0,629
tem. 30d	0,481
PPA ps	0,690
PPA 1d	0,697
PPA 7d	0,749
PPA 30d	0,656
CT ps	0,804
CT 1d	0,489
CT 7d	0,674
CT 30d	0,618

На подобен корелационен анализ бяха подложени и други фактори, като възраст (*Age*), аксиална дължина (*AL*) и ефективно фако време (*EPT*). Резултатите показват наличието на несигнификантна, отрицателна корелационна зависимост между изследваните биометрични OCT показатели и фактори AL и Age. Също несигнификантна, но положителна корелация е налице с фактор EPT ($p \geq 0,05$, таб.4.5.6.)

Таб.4.5.6.

	Age		AL		EPT	
	R	P	R	p	R	p
SFCT ps	**-0,363**	0,014	**-0,254**	0,092	**0,169**	0,268
Nas ps	**-0,281**	0,062	**-0,251**	0,096	**0,156**	0,307

Tem .ps	**-0,305**	0,042	**-0,105**	0,493	**0,143**	0,349
SFCT 1d	**-0,306**	0,041	**-0,282**	0,060	**0,188**	0,216
Nas 1d	**-0,240**	0,113	**-0,246**	0,104	**0,242**	0,109
tem. 1d	**-0,291**	0,053	**-0,187**	0,218	**0,237**	0,117
SFCT 7d	**-0,293**	0,050	**-0,271**	0,072	**0,197**	0,195
Nas 7d	**-0,293**	0,051	**-0,221**	0,145	**0,280**	0,063
Tem 7d	**-0,221**	0,145	**-0,223**	0,142	**0,224**	0,139
SFCT30 d	**-0,299**	0,046	**-0,291**	0,052	**0,343**	0,021
Nas 30d	**-0,345**	0,020	**-0,182**	0,232	**0,362**	0,015
tem. 30d	**-0,294**	0,050	**-0,210**	0,166	**0,366**	0,013
PPA ps	**-0,383**	0,009	**-0,158**	0,299	**0,136**	0,373
PPA 1d	**-0,403**	0,006	**-0,158**	0,299	**0,142**	0,352
PPA 7d	**-0,433**	0,003	**-0,145**	0,341	**0,171**	0,263
PPA 30d	**-0,444**	0,002	**-0,059**	0,702	**0,178**	0,242
CT ps	**-0,327**	0,028	**-0,216**	0,154	**0,162**	0,289
CT 1d	**-0,277**	0,066	**-0,247**	0,102	**0,221**	0,144
CT 7d	**-0,302**	0,043	**-0,232**	0,125	**0,250**	0,097
CT 30d	**-0,319**	0,033	**-0,225**	0,137	**0,390**	0,008

4.6. Резултати по задача 5 : Изследване на динамиката на хороидната дебелина при пациенти с глаукома (първична откритоъгълна и първична закритоъгълна глаукома)

След статистическа обработка в таб.4.6.1. са нанесени средните стойности на изследваните биометрични ОСТ показатели при група глаукома (*SFCT, 1000N, 1000T, CT, PPA*). Всеки един от показателите е изследван преди започване на антиглаукомната терапия (*prior Th*), на $7^{и}$ ден (*7d post Th*) и ≥ 30 дни (*30d post*) след това.

Таб.4.6.1.

Prior Th SFCT,µm	32	240,16	244,00	58,670	100	347
7d Post Th SFCT,µm	32	265,47	272,50	65,483	123	389
≥30d Post Th SFCT,µm	32	255,56	258,50	61,375	116	368
Prior Th 1000N,µm	32	226,59	224,50	412,946	68	2533
7d Post Th 1000N,µm	32	251,47	261,00	63,142	94	367
≥30d Post Th 1000N,µm	32	243,44	249,50	62,911	94	354
Prior Th 1000T,µm	32	239,13	237,50	52,702	114	331
7d Post Th 1000T,µm	32	261,03	262,50	56,467	143	371

≥30d Post Th 1000T,μm	32	252,72	251,00	53,797	129	359
PPA prior, градуси	32	21,13	22,00	3,643	12	28
PPA 7d, градуси	32	23,88	24,00	4,904	14	35
PPA 30d,градуси	32	22,91	23,50	4,343	14	33

От таб.4.6.1. е видно, че хоризонтално субфовейната ХД (*SFCT*, 240.16 μm) е по – голяма, в сравнение с 1000 μm назално (*1000N*, 226.59 μm) и темпорално (*1000T*, 239.13 μm) от фовеята. Резултатите показват, че всеки един от изследваните показатели, след започване на терапията, е с по – високи стойности, спрямо преди това. От друга страна стойностите на 7^{и} ден са по – големи от тези на 30^{ти} ден, от започване на лечение. Цитираните резултати са валидни както за цялата група глаукома (N =32, табл.4.6.1.), така и след подразделянето й на подгрупа първична откритоъгълна глаукома (*POAG, ПОЪГ*), и на подгрупа първична закритоъгълна глаукома (*PACG, ПЗЪГ*) (Приложение 3). Средните стойности на изследваните показатели се различават съществено между двете подгрупи. Всеки един от показателите в таб.4.6.1. е с по – високи стойности при *PACG*. Така например *SFCT* при пациентите със закритоъгълна глаукома е 290,05 μm, докато при *POAG* е 209,95 μm (Приложение 3).

Следва да се отбележи, че степента на намаляване на *IOP*, след започване на терапия, оказва статистически значимо влияние само върху определени показателите (*1000T, PPA*, $p \leq 0,05$), и то само в група *POAG*. В таб.4.6.2. са резултатите от направено корелационно изследване между промяната в *IOP* (*Diff IOP*) и промяната в ХД (*Diff SFCT, 1000T, 1000N, PPA*), спрямо базалните стойности.

Таб.4.6.2. Pearson Correlation

	Diff_IOP					
	POAG		PACG		Общо POAG и PACG	
	r	P	R	p	r	p
Diff_SFCT_7d	0,361	0,118	0,127	0,693	0,254	0,161
Diff_SFCT_30d	0,291	0,214	-0,375	0,230	0,029	0,877
Diff_1000N_7d	-0,282	0,229	-0,304	0,337	-0,230	0,205
Diff_1000N_30d	-0,267	0,254	0,047	0,885	-0,215	0,237
Diff_1000T_7d	0,565	0,009	0,152	0,636	0,424	0,016
Diff_1000T_30d	0,699	0,001	0,487	0,108	0,562	0,001
Diff_PPA_7d	0,491	0,028	0,255	0,423	0,350	0,049
Diff_PPA_30d	0,402	0,079	-0,093	0,774	0,224	0,217

Сравнителният анализ показва наличието на сигнификантна разлика между стойностите от преди и след терапия, валидна и за двете подгрупа. При сравнение между стойностите от 7^{и} и 30^{и} ден след започване на терапия, положението е подобно

– наличие на значителни статистически разлики ($p \leq 0,05$). И в двете подгрупи (*POAG, PACG*) разликите са по – големи при сравняване на стойностите без и със терапия ($p \leq 0,001$), отколкото между тези само с терапия ($p \leq 0,018$) (таб.4.6.3.) .

Таб.4.6.3. (Wilcoxon Signed Ranks Test)

Група	Показател	Prior Th vs 7d Post Th	Prior Th vs ≥30d Post Th	7d Post Th vs ≥30d Post Th
		p	p	p
POAG	SFCT	<0,001	<0,001	0,002
	1000N	0,001	0,001	0,018
	1000T	0,001	0,001	0,015
	PPA	0,001	0,002	0,005
PACG	SFCT	0,002	0,002	0,003
	1000N	0,002	0,002	0,006
	1000T	0,002	0,002	0,003
	PPA	0,002	0,003	0,006

При сравнение на стойностите спрямо фактор пол, разликите не достигат статистически значимият праг ($p \leq 0,05$)(таб.4.6.4.).

Таб.4.6.4. Сравнителен анализ между мъже и жени (Mann-Whitney U Test)

Показател	P
Prior Th SFCT,µm	0,968
Prior Th 1000N,µm	0,677
Prior Th 1000T,µm	0,889
7d Post Th SFCT,µm	0,827
7d Post Th 1000N,µm	0,796
7d Post Th 1000T,µm	0,968
≥30d Post Th SFCT,µm	0,968
≥30d Post Th 1000N,µm	0,890
≥30d Post Th 1000T,µm	0,796
PPA prior, градуси	0,968
PPA 7d, градуси	0,591
PPA 30d,градуси	0,537

С цел определяне на корелационната зависимост на изведените показатели и различни фактори (*дълбочина на предна очна камера, ACD; cup/disc ratio, CDR; централна роговична дебелина, CCT; аксиална дължина, AL; възраст*) се определи коефициент на Пърсън (*r*). В подгрупа *POAG* е налице отрицателна корелационна зависимост на стойностите и *AL, CDR , Age* и отчасти *ACD*, преди и след започване на

лечението. Единствено фактор *CCT* е в положителна, несигнификантна корелация със стойностите, независимо дали преди или след терапия (p ≥ 0,05) (Приложение 3).

В подгрупа *PACG* корелационните зависимости на стойностите и повечето от изброените фактори се променят. Единствено при фактори *Age* и *ACD* корелацията не се различава съществено от тази в подгрупа *POAG*. Положителна корелация е налице при фактор *AL* и *CDR*, а отрицателна при *CCT* и *Age* (таб.4.6.5.).

Таб.4.6.5. Pearson Correlation

PACG	ACD,mm		CDR		CCT,µm		Age		AL, mm	
	R	P	r	p	r	p	r	p	r	p
Prior Th SFCT,µm	0,061	0,850	0,053	0,870	-0,529	0,077	-0,879	<0.001	0,251	0,432
Prior Th 1000N,µm	-0,146	0,651	0,131	0,684	-0,380	0,224	-0,853	<0.001	0,181	0,573
Prior Th 1000T,µm	0,095	0,769	0,023	0,943	-0,584	0,046	-0,938	<0.001	0,318	0,313
7d Post Th SFCT,µm	0,120	0,710	0,173	0,591	-0,478	0,116	-0,780	0,003	0,100	0,758
7d Post Th 1000N,µm	-0,086	0,789	0,129	0,689	-0,409	0,187	-0,858	0,000	0,079	0,808
7d Post Th 1000T,µm	0,049	0,880	0,066	0,839	-0,562	0,057	-0,897	<0.001	0,260	0,415
≥30d Post Th SFCT,µm	0,195	0,544	0,014	0,967	-0,573	0,051	-0,821	0,001	0,139	0,666
≥30d Post Th 1000N,µm	-0,014	0,966	0,136	0,673	-0,423	0,171	-0,834	0,001	0,059	0,856
≥30d Post Th 1000T,µm	0,102	0,753	0,015	0,963	-0,507	0,092	-0,863	<0.001	0,186	0,562
PPA prior, градуси	0,093	0,774	0,076	0,815	-0,464	0,129	-0,769	0,003	0,444	0,148
PPA 7d, градуси	-0,141	0,663	0,227	0,478	-0,272	0,393	-0,461	0,132	0,065	0,840
PPA 30d,градуси	0,170	0,598	0,155	0,630	-0,378	0,225	-0,551	0,063	0,176	0,584

Направен бе сравнителен анализ на стойностите спрямо фактор локални карбоанхидразни инхибитори, като самостоятелна или ко – терапия, който не установи съществени разлики между двете групи (p ≥ 0,05). Единствено перипапиларният хороиден ъгъл, на 7и и 30и ден, е сигнификантно по – голям , ако в антиглаукомната терапия присъства КАИ препарат (таб.4.6.6.).

Таб.4.6.6. Сравнителен анализ между Да/Не - Терапия (KAI) (Mann-Whitney U Test)

Показател	Терапия (KAI)	**N**	**Mean**	**Median**	**SD**	**Min**	**Max**	**p**
PPA prior, градуси	Не	17	21,00	21,00	2,96	14,00	26,00	0,530
	Да	15	21,27	22,00	4,40	12,00	28,00	
PPA 7d, градуси	Не	17	22,06	22,00	3,70	14,00	28,00	0,015
	Да	15	25,93	27,00	5,39	15,00	35,00	
PPA 30d,градуси	Не	17	21,65	22,00	3,37	14,00	28,00	0,025
	Да	15	24,33	25,00	4,97	14,00	33,00	
	Да	15	21,58	22,07	10,31	8,87	39,57	

Броят на използваните антиглаукомни медикаменти, като фактор, не е в статистически значима корелация с нито една от изведените стойности ($p \geq 0,05$). За онагледяване в табл.4.6.7. са нанесени резултатите за *SFCT*, без и с терапия.

Таб.4.6.7. Spearman Correlations

	Брой медикаменти					
	POAG		PACG		Общо POAG и PACG	
	R	p	r	p	r	p
Prior Th SFCT,µm	-0,345	0,136	0,215	0,502	0,119	0,517
Prior Th 1000N,µm	-0,322	0,166	0,336	0,286	0,100	0,586
Prior Th 1000T,µm	-0,330	0,155	0,098	0,761	0,098	0,594

4.7. Резултати по задача 6 : Определяне на чувствителност и специфичност на метода за оценка на ХД в диагностиката на глаукомния процес

Базовите стойности на изведените показатели, които се срещат както в група здрави, така и в група глаукома, бяха подложени на сравнителен статистически анализ. Резултатите са нанесени в табл. 4.7.1. .

4.7.1. Kruskal Wallis Test

Показател	**Група**	**N**	**Mean**	**SD**	**Median**	**Min**	**Max**	**X^2**	**df**	**P**
Възраст	Здрави	63	32,10	9,66	29,00	22,00	67,00	57,45	2	<0,001
	POAG	20	61,30	8,14	60,00	49,00	82,00			
	PACG	12	66,83	10,98	69,00	51,00	84,00			
SFCT	Здрави	63	342,51	88,52	344,00	158,00	540,00	34,13	2	<0,001
	POAG	20	209,95	48,67	216,50	100,00	301,00			
	PACG	12	290,50	34,44	279,00	245,00	347,00			
1000N	Здрави	63	313,02	78,24	316,00	150,00	495,00	29,98	2	<0,001
	POAG	20	197,60	58,20	203,00	68,00	289,00			
	PACG	12	271,58	41,33	270,50	217,00	325,00			
1000T	Здрави	63	333,56	82,91	329,00	150,00	537,00	34,63	2	<0,001
	POAG	20	212,90	43,23	213,00	114,00	297,00			
	PACG	12	282,83	35,57	273,50	239,00	331,00			
PPA	Здрави	63	23,09	7,60	21,79	10,18	46,01	7,19	2	0,027
	POAG	20	19,46	3,36	19,55	12,31	24,82			
	PACG	12	23,83	2,11	23,15	20,81	27,82			
T CT	Здрави	63	309,30	72,14	312,80	178,20	483,40	62,21	2	<0,001
	POAG	20	207,65	13,70	531,50	203,00	359,00			
	PACG	12	281,42	45,68	542,50	221,00	361,00			

От таб.4.7.1. е видна съществената разлика в наблюдаваните показатели между двете групи. Най – малки различия са налице при показателя *PPA* ($p \leq 0{,}027$).

Бе извършен също така сравнителен анализ на стойностите по двойки, резултатите от който са нанесени в таб.4.7.2. .

Таб.4.7.2. Mann-Whitney Test

Показател	Здрави POAG	Здрави PACG	POAG PACG
	P	p	P
Възраст	<0,001	<0,001	0,149
SFCT	<0,001	0,032	<0,001
1000N	<0,001	0,052	0,001
1000T	<0,001	0,025	<0,001
PPA	0,125	0,206	<0,001
T CT	<0,001	<0,001	0,059

Видно от таб.4.7.2. е , че получените стойности при повечето показатели са с големи разлики, в трите изследвани двойки.

Прави впечатление съществената разлика във възрастта като фактор, между здрави и глаукомно болните участници. Именно поради тази причина бе извършена многофакторна логистична регресия, където и възрастта се включва като фактор. В таб.4.7.3., например, са поставени резултатите от тази регресия между здрави и пациентите с *POAG*.

Tab.4.7.3. Логистична регресия – (здрави- POAG)

Фактор	**OR**	**95% C.I.for OR**		**p**
Пол	0,524	0,048	5,707	0,596
Възраст	1,248	1,081	1,440	0,002
SFCT	0,913	0,831	1,003	0,058
1000N	1,040	0,967	1,119	0,294
1000T	1,042	0,990	1,096	0,116
PPA	1,204	0,831	1,744	0,327

Специфичността и чувствителността на създаденият модел да отграничава здрави очи от очи с *POAG* и здрави очи от такива с *PACG* е анализирана поотделно с помощта на различни хороидни показатели. Чувствителността на метода е в границите от 57,1% до 85,7%, а специфичността варира от 55% to 85%, докато стойността на *AROC* от 0.614 to 0.908 при сравняване на групата здрави с групата ПОЪГ (таб.4.7.4. ; таб.4.7.5.).

Таб.4.7.4. ROC – (Здрави - POAG)

Показател	AUC	SE	P	95% CI for AUC	
SFCT	0,904	0,033	<0,001	0,839	0,970
1000N	0,885	0,036	<0,001	0,814	0,956
1000T	0,908	0,032	<0,001	0,845	0,972
PPA	0,614	0,062	0,125	0,492	0,737

От таб.4.7.4. е видно, че дискриминиращите възможности на отделните показатели са различни. С най – високи се характеризират 1000T (*AROC*= 0,908), а с най – ниски *PPA* (*AROC* = 0,614).

Таб.4.7.5.

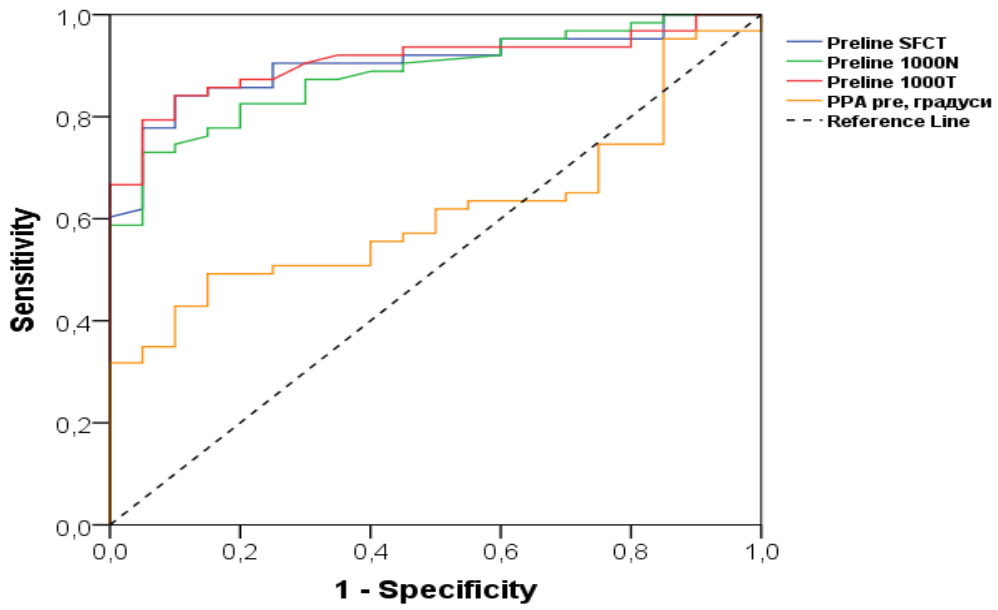
Показател	Cut-off	Sensitivity	Specificity
SFCT	<248,50	0,857	0,850
1000N	<234,00	0,825	0,800
1000T	<247,50	0,857	0,850
PPA	<20,19	0,571	0,550

В таб.4.7.5. са нанесени и т.нар. cut off стойности (гранични) за всеки от анализираните показатели. Стойности по- малки от граничните се асоциират с наличието на POAG и дискриминират здравите от болните. Например стойности на *SFCT* <248,50 са характерни за POAG групата, с приблизително 85% на чувствителност и специфичност.

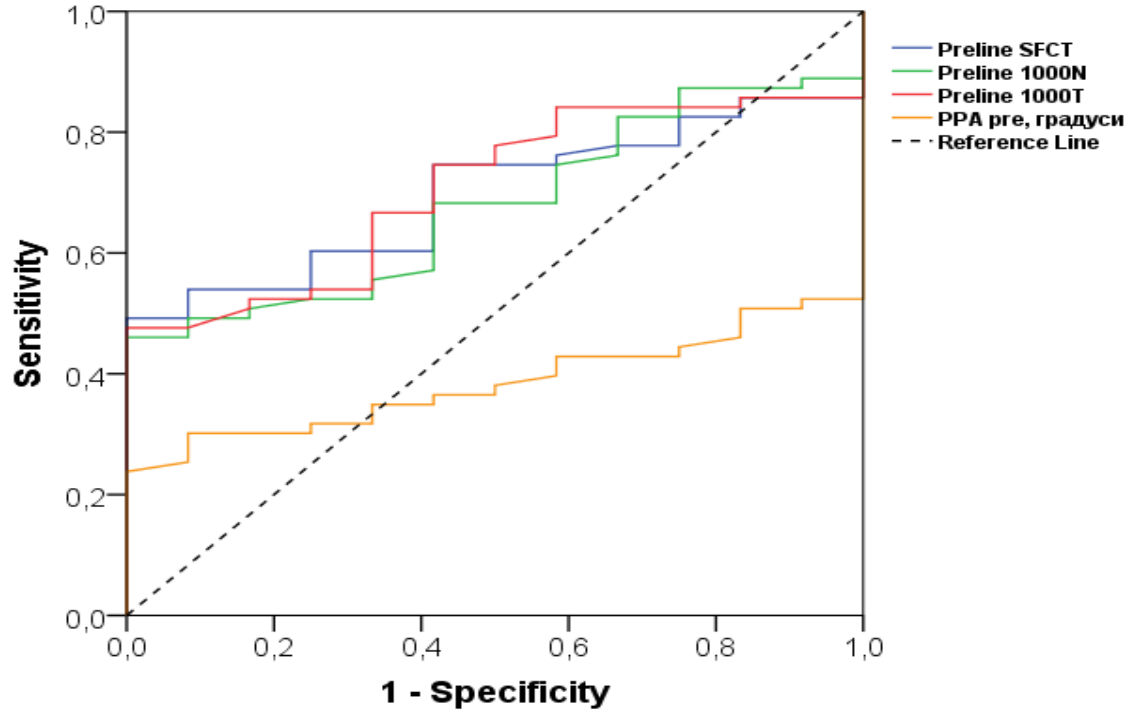
Чувствителността на метода е в границите от 40.9% до 60.3%, специфичността варира от 41.7% to 75%, а стойността на *AROC* от 0.384 to 0.706 при сравняване на групата здрави с групата PACG (Приложение 4). Прави впечатление, че показателят *PPA* отново е с най – малка дискриминираща способност (*AROC*= 0.384), докато с най голяма е *1000T* (*AROC* =0.706). Стойности на *SFCT* <316,00 са характерни за група *PACG* при определяне на здрави и пациенти с *PACG*.

В графика 1 и 2 е демонстрирано графичното изобразяване на извършеният ROC анализ на стойностите.

Графика 1. ROC анализ – здрави vs POAG



Графика 2. ROC анализ – здрави vs PACG



Чувствителността на метода е в границите от 75% до 83.3%, специфичността варира от 70% до 90%, а стойността на *AROC* от 0.702 до 0,940 при сравняване на групата *POAG* с групата *PACG* (таб.4.7.6.).

Таб.4.7.6.

Показател	Cut-off	AUC	Sensitivity	Specificity
SFCT	257,5	0,940	0,833	0,900
1000N	233,0	0,871	0,750	0,800
1000T	249,5	0,921	0,833	0,850
PPA	22,3	0,879	0,833	0,850
T CT pre	237,5	0,702	0,750	0,700

Анализ на дискримиращите способности на показателите (за отдиференциране на POAG от PACG) от таб.4.7.6. демонстрира, че с най – висока е *SFCT* (*AROC*=0,940), а с най – малки *T CT* (*AROC*= 0,702).

Глава 5

Обсъждане

Хороидеята е най – силно васкуларизираната тъкан в човешкото око и като такава играе важна роля в патофизиологията на различни патологични, витреоретинални заболявания, като централен серозен хориоретинит [216], макулна дегенерация свързана с възрастта [212], дегенеративна миопия [219], възпаления [220] и др. . Хистологично погледнато хороидеята е пигментирана, богата на кръвоносни съдове структура, със средна дебелина 0,15 mm в предните и 0,22 mm в задните й отдели. От ретината към склерата се подразделя на няколко слоя – мембрана на *Bruch*, хориокапиларис, слой на средно големи съдове, слой на големи кръвоносни съдове и супрахороидея. Анатомично, тя формира задната част на увеалния тракт, достигайки напред до цилиарно тяло и ирис. Структурно и функционално здравата хороидея е от изключително значение на ретиналната функция. Абнормната хороидна циркулация води до дисфункция и клетъчна смърт за фоторецепторите.

Научният интерес към хороидеят датира още от 17 в.. В последствие методите за нейното изследване търпят естествен прогрес. Въпреки това, количественото изследване и анализ на хороидеята с традиционните методи, като индоцианин – грийн ангиография [84, 85] и ехография [73], дълго време са били затруднени и лимитирани, поради ограничените резолюция и повторяемост.

Истинският пробив в изследването на хороидеята настъпва с появата и последващото усъвършенстване на OCT технологията. Опити за изследване на хороидеята са правени още с първата генерация OCT апарати - *TD-OCT* (ниско-кохерентен светлинен източник и интерферометър със сканираща референтна дъга), но поради ниската степен на пенетриране и резолюция резултатите не били окуражаващи

[102] . При тях позицията на референтното огледало се променя, което значително намалява скоростта на сканиране.

Развитието на ОСТ технологиите доведе до по – високо резолюционни и скоростни изображения, а оттам и до по – добра клинична и пазарна позиция.

Новата генерация апарати се нарича *Fourier-domain OCT*, при която светлинните(оптичните) еха се измерват със спектрометър и високоскоростна , сканираща камера [105, 106, 107, 108, 109] – *SD OCT* и *SS OCT*.

В настоящата научна работа е използван *SD OCT*, снабден със софтуерно подобрена функция (EDI) за изобразяване на по – дълбоките тъкани, а именно хороидеята. Подробности за техническите характеристики на апарата и начините за хороидното изследване и анализ са подробно описани в глава 3 (Материал и Методи).

Целта на това клинично проучване бе да анализираме надеждността, повторяемостта и приложимостта на SD ОСТ технологията за изследване на различни , биометрични, хороидни показатели.

5.1. Обсъждане на резултатите от задача 1 : Създаване на пилотен модел за оценка на хороидната дебелина чрез SD ОСТ

За първи път сред българската популация се провежда изследване и подробен анализ на различни хороидни параметрите при здрави индивиди, пациенти с глаукома (ПОЪГ и ПЗЪГ) и пациенти с катаракта. Както вече няколкократно бе споменато, в настоящата научна работа бе използван *SD OCT*, софтуерно подобрен за изобразяване на хороидеята. Проспективният характер на проучването позволи случаен подбор на голяма група здрави участници, с голяма вариация в хороидната дебелина.

Количествената оценка на хороидеята и нейните дебелина, обем и перипапиларен ъгъл не е възможно да бъде автоматично направена, поради факта, че въпросният ОСТ апарат не разполага с тази софтуерна способност. Затова бе необходимо да се изготви пилотен модел за изследване и анализ на хороидеята. За целта се въведоха и в последствие се изследваха няколко биометрични ОСТ показателя.

За изследване на хороидната дебелина се използваха няколко показателя. *Macula line* протоколът и мануалното позициониране на калиперите позволи ХД да бъде измерена в пет отделни локуса (*SFCT, 1000N, 1000T, 2000N, 2000T*), а в последствие и като средна стойност (*T CT*) в хоризонталната равнина. Използвани бяха само изображения с индекс ≥ 30 , и с добре различим хороидно – склерален интерфейс. Всеки един от здравите участници бе изследван последователно от трима независими един от друг екзаминатори. Последното бе извършено с цел да се анализира надеждността на метода. Само един екзаминатор изследва пациентите с катаракта и тези с глаукома.

За основа бе използвано първото, в международен мащаб, проучване , проведено от *Spaide* и *Margolis* през 2009 [114]. В него авторите измерват ХД , както субфовейно , така

и на 3 mm в различни направления. За разлика от *Spaide et al.* , които изследват ХД само при здрави индивиди, в настоящето проучване са включени 3 групи участници : здрави, с катаракта и такива с глаукома. Резултатите сред здравите доброволци показаха известни разлики разлики спрямо предишни подобни изследвания. Така например *Spaide et al.* [114] цитират, че измерената от тях субфовейна хороидна дебелина е 287 μm, докато нашата средна стойност за *SFCT* е ≈ 341 μm. Получените разлики могат да бъдат обяснени с два факта. Първият е, че средната възраст на здравите участници в нашето проучване е ≈ 30г., докато при Spaide средната възраст е ≈ 51г. Другият факт е, че с напредване на възрастта ХД намалява – констатация, която потвърждава нашите резултати с тези на редица други проучвания [159,160, 161,162, 163] . От друга страна получените от нас резултати за дебелината на хороидеята при здрави доброволци се припокриват с цитираните такива от *Waheeda et al.* [126] – 339 μm за *SFCT*. Няколко допълнителни факта относно ХД е редно да бъдат обсъдени - назално и темпорално от фовеята хороидеята бележи изтъняване , а също назалните отдели (314 μm) на хороидеята са по – тънки от темпоралните (331 μm) , дължащи се вероятно на спецификата в хороидното кръвообръщение.

Използвайки добитата по този начин информация при пациенти с глаукома, например, измерването и анализа на ХД в най – близката до папилата точка (*2000N*) би могла да ни даде допълнителна и ценна информация относно контрола на болестния процес. Казано с други думи, измерването на перипапиларната хороидна дебелина е възможно да се превърне в показател, подобно на ВОН, за проследяване и контрол на ВОН. От друга страна, акуратното измерване на субфовейната ХД би било от изключително голямо значение при диагностиката и терапията на редица заболявания, като RCS, AMD, Vogt – Koyanagi – Harada syndrome и др. .

За добиване на повече и по – разнородна информация относно ХД, бе изследван показателя *Ave thickness,* който автоматично се получава, като средна стойност 12 [те] радиални скана от *Macula Radial* протокол, спрямо фовеята. Иновативният подход бе , че мануално бяха репозиционирани границите на хороидеята. Особеността, която трябва да се отбележи при този протокол е, че апарата дава възможност за модифициране (преместване) на линиите, които съответстват на ILM (вътрешна лимитираща мембрана) и RPE . Именно благодарение на тази апаратна способност(мануално поставяне на споменатите линии на хороидните граници) успяхме да изградим 3D изображение на хороидеята , при здравите лица. Доказано бе, че между двата показателя за ХД (*T CT, Ave thickness*) е налице сигнификантно висока степен на корелационна зависимост, което ги превръща във взаимозаменяеми стойности и верифицира надеждността на изготвения модел. От друга страна резултатите от този корелационен анализ ни дават възможност за коректен поточков анализ на ХД, не само в хоризонталната равнина.

Друг съществен пробив в изследването на хороидеята, това проучване направи, изследвайки и анализирайки хороидния обем при здравите индивиди. Това стана възможно благодарение на изградения от нас 3D изображение на хороидеята. Това бе последвано от апаратно, автоматично изчисляване на обема на така създадения 3D

изображение. За по – детайлно изследване на ХО бяха въведени показатели като средна стойност (*T Vol*) и спрямо ETDRS решетката (*V1z – V9z*). Отчетените стойности на ХО – 0,26 mm^3 субфовейно и 8,54 mm^3 за цялата ETDRS решетка, се припокриват с цитираните такива от *Barteselli et al.* [188] . Анализът на хороидния обем разширява обема информация, който сме в състояние да добием, относно хороидеята, а в последствие би ни открило нови диагностични и терапевтични възможности. Така например, ХО е сигнификантно намален при група ПОЪГ, в сравнение с здравите индивиди, само когато е налице перипапиларна хориоретинална атрофия [239].

Друг компонент, превръщащ настоящето проучване в пилотно, е факта, че на всички участници, независимо дали са здрави или с катаракта и глаукома, бе изследван перипапиларния хороиден ъгъл. За целта бяха използвани възможностите на програмата *Image J* (National Health Institute) . По този начин бе добита ценна информация за този показател, за неговите вариации спрямо пол, възраст, катарактна хирургия и антиглаукомна терапия. От друга страна стои потенциалът, с който този показател разполага, за диагностика, проследяване и лечение на глаукомните пациенти. Въпреки че измерването на *PPA* става мануално, сравнителните резултати от тримата изследователи демонстрираха високо ниво на повторяемост и надеждност.

5.2. Обсъждане на резултатите от задача 2: Изследване на влиянието на физическото натоварване върху хороидната дебелина и обем при здрави индивиди

С цел изследване влиянието на острото физическо натоварване върху хороидните показатели (дебелина, обем, ъгъл), всички здрави доброволци бяха подложени на стандартизиран тредмил тест. Бяха отчетени базалните (преди натоварване) и провокираните (след натоварване) стойности на изброените по – горе показатели. Всички участници бяха поставени при сходни условия, изследванията бяха извършени в близки часове от денонощието, с цел максимално обективизиране на резултатите.

При здрави доброволци ретиналния кръвоток при физически натоварвания, е подложен на авторегулационни механизми, чрез които пропорционално се увеличава съдовата резистентност, спрямо увеличеното очно перфузионно налягане (*OPP*). Механизъм, обясняващ липсата на съществена промяна в ретиналната дебелина след натоварване [199] . Редица публикации демонстрират стабилното кръвооросяване на ретината при натоварвания и почивка, докато хороидното оросяване се увеличава при динамични физически упражнения [200, 201].

Промените в ХД преди и след динамични упражнения ясно демонстрират комплексния характер на авторегулаторните механизми в ретината и хороидеята. Взаимодействието на различни системни и локални контролни механизми е вероятно в основата на промяна в гладкомускулния тонус на хороидеята.

Резултатите от настоящата научна работа демонстрираха липсата на еднородност в отговора – в 4 от 5 изследвани локуса хороидеята се задебелява, след остро настъпило

физическо усилие, като единствено субфовейно ХД се увеличава значително (342,51 / 351,06 μm). Само темпорално се отчете отрицателен отговор, т.е. изтъняване на хороидеята, като динамиката отслабва с отдалечаване от фовейната зона , съответно - 2,29 μm на 1000 μm (333,56 / 331,27 μm) и - 1,51 μm на 2000 μm (314,62 / 313,11 μm).

Сигнификантната промяна след натоварване при *Ave thickness* (297,73 / 303,41 μm), за разлика от *T CT*, вероятно би могла да се обясни с техническите специфики на двата използвани OCT протокола.

От изготвената литературна справка, не се откриха други подобни научни трудове, отчитащи и анализиращи промяната, след натоварване, в перипапиларния хороиден ъгъл. Вследствие на проведеното проучване бе отчетено сигнификантно уголемяване на *PPA* след остро физическо натоварване (23,09 / 25,16 градуса, таб.4.3.2.), което вероятно би могло да се асоциира с компенсаторно подобрената трофика на диска на зрителния нерв.

Освен върху ХД в хода на проучването се подложи на анализ и хороидния обем, и влиянието на физическото натоварване върху него (Paired Samples T-Test). Доказа се, че физическата активност влияе позитивно на хороидния обем, особено в *V1z, V5z, V7z* и *V9z.* . Подобно на показателите за хороидна дебелина, и при ХО се установи зона, в която не се наблюдава увеличаване на стойностите – *V4z.* . Освен това изведеният от нас показател *T Vol* се доказа, че е напълно обективен , поради сигнификантната корелация с показателите за дебелина на хороидеята (таб.4.3.6.) .

Анализирайки базалните стойности на изследваните хороидни показатели и факторите влияещи на хороидната динамика, категорично бе доказано, че всеки един от показателите (*T CT, Ave thcickness, T Vol, PPA*) търпи обратно развитие с напредване на възрастта. От друга страна , амплитудата на отговора след натоварване, намалява с увеличаване на възрастта. Например субфовейната ХД при подгрупа ≤ 30г. е 358,06 μm, при подгрупа 30 – 39г. е 342,25 μm , а при подгрупа ≥ 39г. е 291,7 μm. Друг показателен пример за това може да бъде стойността на *T Vol* за трите подгрупи – 0,99 mm^3, 0,93 mm^3, 0,78mm^3, съответно. След приложен ANOVA Test за сравнение между трите подгрупи се установи, че статистически значими разлики в стойностите не са налице при *PPA* ($p \geq 0,05$, таб.4.3.1.2.2.), за разлика от показателите *T CT, Ave thickness, T Vol* ($p \leq 0,05$). Редица чуждестранни проучвания потвърждават факта , че от биометрична гледна точка хороидеята търпи обратно развитие с напредване на възрастта [159,160, 161,162, 163]. Подобно на нашите резултати , *Spaide* [114] и *Waheeda* [126] цитират сходна скорост на хороидно изтъняване – между 15 и 20 μm на всяко десетилетие живот. Факт, който вероятно намира обяснение в редуцирането на броя и/или диаметъра на самите хороидни съдове [208, 210].

Друга съществена разлика е налице сравнявайки показателите при пушачи и непушачи. Вероятни причини като хроничния оксидативен стрес и влошената авторегулация на кръвоносните съдове при пушачи стоят в основата на биометрично изтънената хороидея и ограничените възможности за увеличаване на дебелина, обем и перипапиларен ъгъл. Така например, базалната *SFCT* (преди натоварване) при

непушачи е 356,16 μm, срещу 328,42 μm при пушачи, а *T Vol* е 0,97 mm3 и 0,94 mm3, съответно за непушачи и пушачи (таб.4.3.1.4.2.). Хроничното тютюнопушене е свързано с изтънена хороидея, което може би е в основата на по – честото развитие на макулна дегенерация при пушачи [232] . *Sizmaz et al.* [231] установяват , че е налице драстично изтъняване на хороидеята, дори и след само 1 цигара - 301.1±63.1 μm (преди), 284.2±56.7 μm (1и час) и 270.8±80.0 μm (3ти час).

С Independent Samples T-Test на резултатите бе доказано, че хороидните ,биометрични ОСТ показатели при мъжете са с ≈ 10% по – високи, спрямо тези при жени. Резултатите са сходни с работата на *Barteselli et al.* (2012) [188] , където също се отчита , че хороидната дебелина и обем при мъже са по – големи (8%), отколкото при жени. От друга страна бе демонстрирано, че размерът на хороидния отговор след натоварване не винаги се влияе от пола. Единствената зона, със сигнификантна разлика, между мъже и жени е 2000 μm назално от фовеята (*2000N*, $p \leq 0,05$). С подобни, значими, разлики в стойностите се характеризират *Ave thickness* и *T Vol* ($p \leq 0,05$, табл.4.3.1.3.2), докато други (*T CT* и *PPA*) не достигат критичния праг ($p \geq 0,05$, Приложение 1). Постигнатите от нас резултати напълно се припокриват с други подобни изследвания. Тази констатация може да обясни междуполовите разлики на хороидната дебелина при различни клинични състояния, като централен серозен хориоретинит (RCS), миопия и макулна дегенерация свързана с възрастта.

Резултатите от таб. 4.3.1.5.1. доказаха значителната, същевременно отрицателна корелация между аксиалната дължина (АД) на окото и хороидната дебелина (*T CT, Ave thickness*), хороидния обем (*T Vol*) и перипапиларния хороиден ъгъл (*PPA*), т.е. колкото по – дълга аксиална ос, толкова по – ниски стойности и по – слаб отговор. Подобен резултат цитира *Li et al.*[187] ,провеждайки изследване сред датски студенти . Средната *CT* е 342 (±118) μm , а чрез множествен регресионен анализ е установено, че *CT* изтънява с близо 58 μm на всели милиметър увеличаване на аксиалната дължина.

Високостепенната миопия е сред най – честите причини за зрителни нарушения, като близо 1 % от населението на Земята страда от ексцесивна миопия [171]. Почти винаги тя е свързана с аксиална елонгация, задна стафилома, периферни дегенерации, изтъняване на ретина и хороидея, хороидна неоваскуларизация (CNV) и др. . Проблемното зрение при подобни пациенти е свързано с хориоретиналната атрофия, подпомогната от хороидното изтъняване, загуба на фоторецепторни клетки, CNV [172] и др. . Подробният хороиден анализ е в състояние да даде допълнителни насоки за патофизиологичния механизъм, при който се развива ексцесивна миопия [173] . Обсъждайки рефракцията като фактор, влияещ на хороидната динамика след натоварване, бе доказано че освен с по – ниски базални стойности, миопите се характеризират с по – ниска амплитуда на отговора. С най – ниски стойности на изследваните показатели се характеризира подгрупа миопи, което е в пряка корелационна зависимост с аксиалната елонгация при тях. Отчетените от нас резултати напълно корелират с откритите в литературата данни – изтъняване с ≈ 16 μm на всеки диоптър късогледство. Следователно тънката хороидея следва да се приеме , че е в дългосрочна корелация с високата миопия. Подвойковият

сравнителен анализ доказа, че между еметропи и хиперметропи, и между хиперметропи и миопи няма съществена разлика в стойностите.

Резултатите от настоящата научна работа верифицират изводите от други подобни изследвания. Подходящ пример е работата на *Okuno* [200] , където се докладва, че при физически натоварвания ХД се увеличава с ≤ 10 %, спрямо изходната стойност, при покой. *Alwassia* [202] съобщава , че нито ХД, нито ХО се променят 3 min след натоварванията, резултати отличаващи се от нашите. *Read et al. (*2011) [203] пък откриват леко удебеляване на хороидеята, което обаче не достига статистическа зависимост.

5.3. Обсъждане на резултатите от задача 3 : Да се изследва факторите, влияещи на повторяемост и надеждност на получените резултати

Реализирането на тази задача се осъществи чрез анализ на интер- и интраобсервационното отклонение в получените стойности на хороидната дебелина (*T CT, Ave CT*), хороидния обем (*T Vol*) и перипапиларни хороиден ъгъл (*PPA*).

При трите изследователи повечето стойности бяха със сигнификантно ниска степен на вариативност , в две последователни наблюдения, доказвайки изключително ниската интеробсервационна грешка . Това вероятно бе постигнато, чрез задаване на първия скан като референтен, а този от второто наблюдение, като follow – up скан. По този начин се осигури добра центровка на скановете, а оттам и коректно позициониране на калиперите. Средните разлики в единичните случаи, при които бе отчетена вариативност, над статистически допустимата, бяха пренебрежимо малки – около и под 1 μm , 1 mm^3, 1 градус, съответно за дебелина, обем и ъгъл . Стойности, значително по – малки от цитираното от *Waheeda et al.* [126] интеробсервационно отклонение – между 22 и 33 μm. Акуратността и прецизността на метода, въпреки липсата на автоматичен алгоритъм за измерване на хороидея, е съпоставим с интер/ интраобсервационната грешка при измерване на ретиналната дебелина с *SD OCT*. Но от друга страна би могла да послужи за разработване на специфичен, автоматичен, хороиден алгоритъм.

С цел изследване повторяемостта на получените резултати се отчете слабо интраобсервационно отклонение между трите изследователи. Статистическият анализ на тези данни ясно показва сигнификантно ниската степен на вариативност в стойностите между отделните екзаминатори. Факт, потвърден в две последователни наблюдения, което пък доказа високата степен на повторяемост на резултатите, независимо от опитността на изследователя.

Бе доказано , че изграденият от нас пилотен модел за оценка и анализ на хороидната дебелина, обем и перипапиларен ъгъл е надежден и със сигнификантно висока степен на повторяемост и възпроизводимост на резултатите. От друга страна, липсата на съществени разлики в резултатите на трите изследователи ясно показа, че така

създадения модел на хороидно изследване е надежден инструмент, дори и за не толкова опитен ОСТ екзаминатор. Подобни изводи докладва и *Yamashita* [135]. Следва да се отбележи също затрудненията с точното определяне на хороидните граници, при дебелини над 500 μm и изразена пигментация, трудност цитирана и в други научни разработки.

5.4. Обсъждане на резултатите от задача 4 : Изследване на влиянието на факоемулсификацията, като хирургичен метод за отстраняване на катаракта, върху хороидната дебелина

Настоящата научна работа ясно демонстрира, че факоемулсификацията, като фактор, води до краткотрайна положителна динамика в стойностите на ХД, средно с ≈ 20 μm. Положителната промяна в ХД и *PPA* вероятно се дължи пониженото ВОН в ранния постоперативен период, а оттам - подобрено перфузионно налягане. Субфовейната хороидна зона (*SFCT*) се характеризира с по – високи стойности (226 μm), в сравнение с назалните (206 μm) и темпорални (204 μm) зони на изследване. Цитираните резултати демонстрират устойчив ръст на стойностите до 7^ми^ постоперативен ден, последван от слаб регрес на 30 ^ти^ постоперативен ден.

Сравнителният анализ показва, че статистически значими разлики има между стойностите от предоперативния ден и 7^ми^ и 30^ти^ ден, между 1^ви^ и 7^ми^ ден . Между 7^ми^ и 30^ти^ ден вариациите в стойностите не достигат критичния праг.

Отчетено бе, че факоемулсификацията влияе позитивно и на другите два изследвани показателя (*CT, PPA*), като и тук на 30^я^ ден се отчита лек обратен ход на стойностите. Корелацията между тези два показателя е съществена (r = 0,786), както преди , така и след премахване на катарактата.

Бе извършен сравнителен анализ на изследваните стойности спрямо фактор пол, възраст, аксиална дължина и ефективно фако време. Резултатите показват наличието на несигнификантна, но отрицателна корелационна зависимост между изследваните биометрични ОСТ показатели и фактори AL и Age , т.е. колкото възрастта и аксиалната дължина са по – големи толкова хороидната динамика е по – слаба. Факт, който може да бъде обяснен с аксиалната елонгация и редуцираното хороидно, съдово кръвообръщение. От друга страна, използването на повече ефективното ултразвуково време води до по – изразено удебеляване на хороидеята, вероятно поради по – изразеното освобождаване на специфични медиатори (простагландини, ендотоксин, цитокини, имунни комплекси и др.).

Обяснение на констатираните резултати могат да бъдат открити в някои експериментални изследвания с животни [242]. Хороидните промени при тях се обяснява с експресията на проинфламаторният *IL – 1B* и хемокини, като *CCL -2* и *SDF -1,* които нарушават кръвно – водната бариера в окото.

Установените от нас резултати потвърждават намерените в литературата данни – например *Bayhan et al.*[240] също цитират позитивния ефект на факоемулсификацията върху ХД, продължаващ ≈ 30 дни. В други проучвания [241] авторите не откриват

съществена хороидна динамика на 7^ми и 30 ти ден, което би могло да се обясни с малкия брой участници – 14.

Въпреки че бе доказано влиянието на факохирургията върху хороидеята, трябва да се отчита факта, че използваните локални медикаменти, преди и след операция, несъмнено подтискат възпалителния отговор. А именно той, с освобождаването на простагландини, с нарушението на вътрешната кръвно – ретинна бариера, стои в основата на хороидното удебеляване.

5.5 Обсъждане на резултатите от задача 5 : Изследване на динамиката на хороидната дебелина при пациенти с глаукома (първична откритоъгълна и първична закритоъгълна глаукома)

В хода на проучването недвусмислено бе доказано, че хороидеята, подобно на ВОН, се влияе от приложената антиглаукомна терапия. Обяснение за подобна констатация може да бъде намерено във връзката на системното кръвно налягане с ВОН. Всяко понижение на ВОН е асоциирано с повишение на очното перфузионно налягане, а оттам и с удебеляване на хороидеята: $MOPP = 2/3\ MAP - IOP$, където *MOPP* е средно очно перфузионно налягане, *MAP* е средно артериално налягане, и *IOP* е вътреочно налягане.

Резултатите показват, че всеки един от изследваните показатели, след започване на терапията, е с по – високи стойности, спрямо преди това, вероятно поради факта, че продължително повишеното ВОН редуцира хороидния кръвоток и оттам и трайно изтъняване на ХД [227] . Така например *SFCT* се увеличава със средно 23 μm, докато изтъняване беше отчетено само при един пациент с ПОЪГ. Както и при група здрави изтъняването на хороидеята бе на 1000 μm темпорално от фовеята. От друга страна стойностите на 7^и ден от започване на лечение са по – големи от тези на 30^ти ден, факт който би могъл да намери обяснение в адаптативните , авторегулаторни механизми на хороидното кръвообръщение.

Подобно на *Arora et al.*[228] и тук бе доказано, че хороидната дебелина при закритоъгълната група е сигнификантно по- голяма, в сравнение с тази при ПОЪГ, изтъквайки отново хороидната експанзия като вероятна предиспозия за развитие на закритоъгълна глаукома.

В подгрупа *POAG* се отчете отрицателна корелационна зависимост на ХД и фактори AL, CDR , Age и отчасти ACD, преди и след започване на лечението. С други думи, по – голямата аксиална дължина и възраст, и по – напредналия глаукомен процес се характеризират с по – тънка хороидея и по – слаба амплитуда на хороидния отговор, вследствие антиглаукомната терапия. В подгрупа *PACG* корелационните зависимости на хороидните показатели и повечето от изброените фактори се променят. Положителна корелация е налице с фактор AL и CDR, а отрицателна при CCT и Age. Подобни резултати, относно корелационните зависимости, докладват и *Wei* [224] и *Huang* [227], вследствие на което би могло да се направи обосновано предположение, че освен ВОН локалните антиглаукомни препарати и подобряват очното кръвооросяване.

След сравнителен анализ бяха отчетени вариации в степента на хороидната динамика, при използване на различни атиглаукомни медикаменти. В съответствие и с други публикации [224] бе отчетено , че наличието на карбоанхидразен препарат (КАИ) в антиглаукомната локална терапия води до значително увеличаване на *PPA* , а оттам и подобряване на кръвотока към зрителния нерв. Нашите резултати са в съответствие с цитираните от *O. Findl et al.* [243] – КАИ водят до подобрен хороиден кръвоток. Това може да бъде използвано като диагностичен тест за вазомоторната , очносъдова реактивност при различни заболявания. Обратно, липсата на подобен медикамент също води до увеличаване на ХД и *PPA*, но без да достига статистически значимият праг.

Въпреки ограничения брой научни публикации относно *PPA*, регуларното му измерване по описаният от нас метод може да се превърне в още един показател, подобно на ВОН, за диагностика, контрол и терапия на глаукомния процес.

5.6. Обсъждане на резултатите от задача 6 : Определяне на чувствителност и специфичност на метода за оценка на ХД в диагностиката на глаукомния процес

Сравнителният анализ на показателите между здрави и глаукомни пациенти демонстрира наличието на съществени разлики в стойностите. Впечатление правят големите разлики между *POAG* и *PACG* – всеки един от изследваните е с по – високи стойности при *PACG*, което както вече бе споменато би могло да обясни хороидната експанзия, като вероятен механизъм за развитие на първична закритоъгълна глаукома. При сравняване на стойностите между здрави и *POAG* от една страна и между здрави и *PACG* от друга е видно, че първичната откритоъгълна глаукома се характеризира с значително по – ниски стойности от останалите две групи.

Хороидният анализ е сравнително нов метод за оценка състоянието на хороидеята. За да се определи неговото място в клиничната работа с глаукомно болни и здрави е необходимо да се проучат неговата точност, обективност и способността му да установява ранни патологични промени.

За да се определят диагностичните възможности на метода се изчислиха чувствителност и специфичност с помощта на различни алгоритми представени по-горе. Освен това се изчислиха и *cut off* стойностите за всеки от изследваните за целта показатели, които могат да послужат за бързо отдиференциране на здравите от глаукомните болни.

Определените нива на чувствителност характеризират високата способност на метода при наличие на заболяване да определя правилно болните индивиди като болни. Чувствителността е по – висока между здрави и *POAG* (0.571 – 0.857), отколкото между здрави и *PACG* (0,429 – 0,683). От всички изследвани, показателят с най – ниска чувствителност е *PPA*, а с най – висока се характеризират *SFCT* и *1000T* .

Специфичност на метода характеризира способността на метода при отсъствие на заболяване да определя правилно здравите индивиди, като здрави. Отчетени бяха високи нива на специфичност, отново по – високи между здрави и *POAG*, отколкото между здрави и *PACG*.

Чувствителността на метода е в границите от 75% до 83.3%, специфичността варира от 70% to 90%, а стойността на *AROC* от 0.702 до 0,940 при сравняване на групата *POAG* с групата *PACG* (таб.4.7.6).

Установената висока чувствителност и специфичност доказва смисъла от провеждане на подобен анализ на хороидеята както при здрави индивиди, така и при пациентите с POAG и PACG.

За да се определят диагностичните възможности на метода се определи площ под кривата (*AUROC*). *AUROC* със стойност 1.0 за даден показател представя неговата най-висока диагностична точност и съответно най-добра дискриминационна възможност между здрави и болни. *AUROC* равна и по-ниска от 0.5 означава, че неговият потенциал за диагностика е слаб и е без клинично значение. Най-високата стойност за *AUROC,* която се установи в настоящия научен труд е 0.908 (*SFCT*) с оптимална специфичност от 85.7% и чувствителност от 85% в отграничаването на здрави очи от очи с *ПОЪГ*, доказвайки високата диагностична способност на метода.

От направената литературна справка, не се откриха други подобни научни публикации и трудове, в които да се определя чувствителността и специфичността на подобен метод (за оценка на ХД) в диагностиката на глаукомния процес.

Глава 6

Изводи

1. Изследване и анализ на хороидната дебелина, обем и перипапиларен хороиден ъгъл със спектрал домейн оптична кохерентна томография са изпълними, дори без наличието на специфичен и автоматизиран софтуер за хороидея.
2. Концепцията, върху която е разработен методът е сходна с използваната такава за биометрично изследване на ретината. Основната разлика е във фактът, че определянето на хороидните граници става мануално.
3. Използването на определени OCT протоколи за изобразяване и последващото мануално редефиниране на хороидните граници позволи изграждането на достоверно дву- и триизмерно изображение на хороидеята. Изведени и анализирани бяха редица биометрични хороидни показатели.
4. Стандартизирано , остро физическо натоварване индуцира субфовейно и назално удебеляване на хороидеята, за разлика от темпоралното направление, където се отчита отрицателна динамика. Хороидната динамика след ФН, положителна или

отрицателна, отслабва с отдалечаване от фовеята и е зависима от различни фактори.

5. Стандартизирано, остро ФН води до значително увеличаване на хороидният обем и перипапиларният хороиден ъгъл.
6. Добрата корелационна зависимост, която се установи между отделните хороидни показатели демонстрира и доказва достоверността на изготвеният модел за хороидно изследване и анализ.
7. Ниската степен на интра- и интеробсервационно отклонение превръща изготвеният модел в достоверен, надежден и лесен за изпълнение метод, с възпроизводими резултати.
8. Факоемулсификацията стимулира краткосрочно хороидно удебеляване. Авторегулационните хороидно–съдови механизми водят до регрес на стойностите в късния постоперативен период. Използването противовъзпалителни локални медикаменти ограничава хороидната динамика.
9. Понижаването на ВОН е в пряка корелация с хороидното удебеляване. Всички хороидни показатели са с по – високи стойности при PACG, спрямо POAG, изтъквайки още една анатомична предпоставка за развитие на първична закритоъгълна глаукома.
10. Висока специфичност и чувствителност на метода за дискриминиране на здравите индивиди от пациенти с POAG и PACG.

Глава 7

Заключение

Въпреки наличието на различни апаратни възможности за изобразяване, като ехография, ICG ангиография, конфокален лазер-сканиращ офталмоскоп и др., адекватен анализ на хороидеята е осъществим единствено с OCT технологията. Едва в днешно време, благодарение на постоянно развиващата се OCT платформа, е възможно да се изготви количествена и качествена оценка на хороидеята.

SD OCT е технология, с подобрени възможности за изобразяване и повишена резолюция, спрямо предишните OCT поколения. Някои SD OCT апарати разполагат със софтуерно подобрена функция за хороидно изобразяване (EDI), благодарение на която RPE е преодолян, за да се получи качествено изображение отвъд *zero – delay line*. Бе изготвен и приложен иновативен модел за оценка и анализ на хороидеята при три различни групи с участници. Настоящата научна работа доказа, че методът за оценка и анализ на хороидеята е надежден, лесен за изпълнение, с възпроизводими резултати .

За първи път сред българската популация се провежда изследване и подробен анализ на биометричните OCT показатели на хороидеята при здрави индивиди, пациенти с катаракта и пациенти с глаукома. В настоящото изследване се оцениха възможностите за изобразяване и анализ на хороидеята, посредством различни алгоритми . Установи

се висока чувствителност и специфичност на изследваните показатели във всички групи. Резултатите показват, че изследването на хороидеята с SD OCT е достоверен метод за изграждане и последваща оценка, както на двуизмерно, така и на 3D изображение на хороидеята. Методът се оказва ценен и с това, че може да изследва освен хороидна дебелина, но и хороиден обем и перипапиларен хороиден ъгъл.

Добрата корелация между отделните OCT показатели в трите основни групи участници е доказателство за надеждността на така създадения и предложен метод.. Вариабилността в резултатите между тримата изследователи е пренебрежимо малка, независимо от експертността за изследващия.

Установиха и се доказаха някои рискови фактори за динамичните възможности на хороидния кръвоток, като пушене, голяма АД, висока миопия и напредналата възраст.

Установи се сигнификантна хороидна динамика, вследствие на катарактната екстракция. Тази констатация индиректно доказа, че факоемулсификацията, като метод за отстраняване на катаракта, е съпроводена с изразено освобождаване на различни по произход и функция медиатори на възпалението.

Промяната на ХД вследствие на приложената антиглаукомна терапия е индиректно доказателство за наличие на авторегулаторни механизми на хороидните кръвоносни съдове.

Разработването на подходящ метод за оценка аа хороидеята и нейните параметри е от изключително значение за откриване на нови, или пък за обогатяване на вече известни, показатели за диагностика, контрол и лечение на редица заболявания, като глаукома, МДСВ, ескцесивна миопия и др. .

Приноси

Приноси с познавателен характер:

1. Направи се задълбочен преглед и анализ на голям брой източници по отношение на възможностите за изследване и анализ на хороидеята.
2. Направи се подробен литературен обзор за възможностите и ограниченията на различните поколения OCT апарати.
3. Извършен е преглед на данните в литературата по отношение концепция, принцип и механизъм на изследване на хороидеята със спектрал – домейн оптична кохерентна томография (SD OCT).
4. Разгледа се приложението на метода при редица очни заболявания, както и при офталмологично необременени, на различна възраст, индивиди.
5. За първи път сред българската популация се провежда изследване и подробен анализ на биометрични хороидни показатели при здрави индивиди, пациенти с глаукома (POAG, PACG), и при пациенти с катаракта.

Приноси с научно-приложен характер:

1. За първи път в България се проведе проспективно, обсервационно проучване на хороидната дебелина, обем и перипапиларен хороиден ъгъл чрез SD OCT, което позволи оценка и анализ на хороидната динамика след физическо натоварване, факоемулсификация и приложена антиглаукомна терапия.
2. Установената висока чувствителност и специфичност на изследваните хороидни показатели чрез SD OCT при всички включени в изследването групи показва, че методът е достоверен за дискриминиране на здравите индивиди от пациентите с глаукома.
3. Изследвана е вариабилността и влиянието на опитността за работа с апарата върху резултатите от хороидното изследване и анализ чрез SD OCT при здрави лица. До този момент в достъпната литература няма данни да е проведен подобен анализ при офталмологично здрави индивиди.

Приноси с потвърдителен характер:

1. Получени са доказателства в подкрепа на факта, че динамиката, която настъпва в изследваните, чрез SD OCT, хороидни параметри корелират с тежестта на миопията, с аксиалната дължина, с възрастта, с тютюнопушенето, и с пола.
2. Потвърди се ниската степен на интра- и интеробсервационно отклонение в получените резултати при изследване и анализ на хороидеята с SD OCT. Факт, потвърждаващ надеждността, достоверността и възпроизводимостта на резултатите.
3. Получени са доказателства в подкрепа на факта, че хороидната експанзия е друг възможен механизъм за развитие на PACG.
4. Потвърди се, че промените в хороидеята след факоемулсификация, са зависими от степента на опасификация на лещата и използваното EPT.

Приложение 1

4.3.1.2. Възраст

ANOVA Test

Показател	Възрастова група	N	Първо измерване			Второ измерване		
			Mean	SD	p	Mean	SD	p
Average thickness,μm,преди	<29	33	312,92	48,56	0,004	312,30	48,20	0,003
	30-39	20	294,16	43,44		293,12	42,92	

	>39	10	254,74	44,92		253,41	44,64	
Average thickness,µm, след	<29	33	319,90	49,52	0,003	318,64	49,45	0,003
	30-39	20	298,50	45,00		298,39	44,74	
	>39	10	258,84	45,25		257,69	45,24	

Post Hoc Test / Tukey HSD/)

Показател	Първо измерване			Второ измерване		
	<30 vs 30-39	<30 vs >39	30-39 vs >39	<30 vs 30-39	<30 vs >39	30-39 vs >39
	P	p	p	p	p	p
T CT ,µm,преди	0,585	0,021	0,163	0,608	0,024	0,172
T CT ,µm,след	0,684	0,021	0,132	0,677	0,022	0,138

4.3.1.3. Пол

Paired Samples T-Test

Пол	Показател	N	Първо измерване			Второ измерване		
			Mean	SD	p	Mean	SD	P
Мъже	PreRadial Average thickness,µm	32	313,90	47,90	0,002	312,84	47,59	0,001
	PostRadial Average thickness,µm	32	320,73	48,96		319,79	49,04	
Жени	PreRadial Average thickness,µm	31	281,04	47,50	0,004	280,37	47,43	0,003
	PostRadial Average thickness,µm	31	285,54	48,61		284,72	48,24	

Пол	Показател	N	Първо измерване			Второ измерване		
			Mean	SD	p	Mean	SD	p
Мъже	PPA pre, градуси	32	24,72	7,86	0,000	24,64	7,83	0,000
	PPA post	32	26,50	8,96		26,37	8,80	
Жени	PPA pre, градуси	31	21,39	7,04	0,000	21,33	6,98	0,000
	PPA post	31	23,78	8,81		23,81	8,61	

Пол	Показател	N	Първо измерване			Второ измерване		
			Mean	SD	p	Mean	SD	p
Мъже	T CT pre,µm	32	321,58	67,74	0,074	319,81	67,53	0,036
	T CT post,µm	32	325,66	69,52		324,59	69,39	
Жени	T CT pre,µm	31	296,63	75,40	0,680	295,87	75,03	0,517
	T CT post,µm	31	297,45	78,82		297,13	78,85	

Пол	Показател	N	Първо измерване			Второ измерване		
			Mean	SD	p	Mean	SD	p

Мъже	T V pre,mm(3)	32	1,00	0,15	0,003	1,00	0,15	0,001
	T V post,mm(3)	32	1,02	0,15		1,02	0,15	
Жени	T V pre,mm(3)	31	0,88	0,16	0,000	0,88	0,15	0,000
	T V post,mm(3)	31	0,90	0,16		0,90	0,15	

Сравнение между групите – мъже/жени (Independent Samples T-Test)

Показател	**Пол**	**N**	**Първо измерване**			**Второ измерване**		
			Mean	**SD**	**p**	**Mean**	**SD**	**p**
T CT pre,µm	Мъже	32	321,58	67,74	0,172	319,81	67,53	0,188
	Жени	31	296,63	75,40		295,87	75,03	
T CT post,µm	Мъже	32	325,66	69,52	0,137	324,59	69,39	0,147
	Жени	31	297,45	78,82		297,13	78,85	

4.3.1.4. Тютюнопушене

Paired Samples T-Test

Тютюно-пушене	**Показател**	**N**	**Първо измерване**			**Второ измерване**		
			Mean	**SD**	**p**	**Mean**	**SD**	**p**
Не	PreRadial Average thickness,µm	32	300,57	51,86	0,000	299,20	51,54	0,000
	PostRadial Average thickness,µm	32	307,47	53,19		306,31	53,21	
Да	PreRadial Average thickness,µm	31	294,80	48,96	0,027	294,45	48,85	0,028
	PostRadial Average thickness,µm	31	299,23	50,31		298,65	50,00	

Тютюно-пушене	**Показател**	**N**	**Първо измерване**			**Второ измерване**		
			Mean	**SD**	**p**	**Mean**	**SD**	**P**
Не	PPA pre, градуси	32	23,10	8,33	0,000	23,07	8,24	0,000
	PPA post	32	25,18	9,40		25,24	9,10	
Да	PPA pre, градуси	31	23,07	6,90	0,000	22,95	6,90	0,000
	PPA post	31	25,15	8,55		24,98	8,49	

Тютюно-пушене	**Показател**	**N**	**Първо измерване**			**Второ измерване**		
			Mean	**SD**	**p**	**Mean**	**SD**	**P**
Не	T CT pre,µm	32	319,23	73,86	0,271	317,73	73,04	0,162
	T CT post,µm	32	321,53	77,35		320,68	76,98	
Да	T CT pre,µm	31	299,05	70,02	0,230	298,01	70,18	0,146
	T CT post,µm	31	301,71	72,36		301,16	72,56	

Тютюно-пушене	**Показател**	**N**	**Първо измерване**			**Второ измерване**		
			Mean	**SD**	**p**	**Mean**	**SD**	**P**
Не	T V pre,mm(3)	32	0,94	0,17	0,000	0,94	0,17	0,000

	T V post,mm(3)	32	0,97	0,17		0,97	0,17	
Да	T V pre,mm(3)	31	0,94	0,16	0,021	0,94	0,16	0,018
	T V post,mm(3)	31	0,95	0,16		0,95	0,16	

4.3.1.5. Аксиална дължина

Pearson Correlation

	Първо измерване		**Второ измерване**	
	AL, mm		**AL, mm**	
	R	**p**	**R**	**p**
V 1z. Pre,mm(3)	-0,339	0,007	-0,331	0,008
V 2z. Pre, куб.mm	-0,164	0,198	-0,16	0,21
V 3z. Pre,куб.mm	-0,392	0,001	-0,393	0,001
V 4z. Pre,куб.mm	-0,412	0,001	-0,399	0,001
V 5z. Pre,куб.mm	-0,298	0,018	-0,292	0,02
V 6z. Pre	-0,029	0,822	0,061	0,634
V 7z. Pre	-0,479	0	-0,479	0
V 8z. Pre	-0,458	0	-0,458	0
V 9z. Pre	-0,195	0,126	-0,195	0,126
V 1z. Post	-0,356	0,004	-0,338	0,007
V 2z. Post	-0,192	0,131	-0,179	0,161
V 3z. Post	-0,416	0,001	-0,415	0,001
V 4z. Post	-0,438	0	-0,431	0
V 5z. Post	-0,285	0,024	-0,281	0,026
V 6z. Post	-0,107	0,405	-0,013	0,921
V 7z. Post	-0,535	0	-0,536	0
V 8z. Post	-0,493	0	-0,493	0
V 9z. Post	-0,207	0,104	-0,207	0,103

	Първо измерване		**Второ измерване**	
	AL, mm		**AL, mm**	
	R	**p**	**R**	**p**
Preline SFCT,µm	-0,46	0	-0,454	0
Preline 1000N,µm	-0,403	0,001	-0,409	0,001
Preline 1000Tµm	-0,356	0,004	-0,358	0,004
Preline 2000Nµm	-0,494	0	-0,489	0
Preline 2000T,µm	-0,205	0,107	-0,21	0,098
Postline SFCTµm	-0,461	0	-0,458	0
Postline 1000N,µm	-0,427	0	-0,431	0

Postline 1000T,µm	-0,313	0,013	-0,314	0,012
Postline 2000N,µm	-0,463	0	-0,465	0
Postline 2000T,µm	-0,234	0,065	-0,233	0,066

Приложение 2

Разлика (изсл.1 и изсл.3)										
Показател	**Първо измерване**					**Второ измерване**				
	Mean Differences	**SD**	**95% CI of the Difference**		**p**	**Mean Differences**	**SD**	**95% CI of the Difference**		**p**
Ave thickness,µm преди	4,929	13,316	1,575	8,282	0,005	4,452	14,710	0,748	8,157	0,019
Ave thickness,µm след	5,390	12,610	2,215	8,566	0,001	4,648	13,700	1,197	8,098	0,009

Приложение 3

Група	Показател	N	Mean	Median	SD	Min	Max
POAG	Prior Th SFCT,µm	20	209,95	216,50	48,67	100,00	301,00
	7d Post Th SFCT,µm	20	228,80	229,50	49,78	123,00	303,00
	≥30d Post Th SFCT,µm	20	222,30	227,50	49,11	116,00	302,00
	Prior Th 1000N,µm	20	311,60	203,00	525,93	68,00	2533,00
	7d Post Th 1000N,µm	20	220,20	222,50	51,48	94,00	294,00
	≥30d Post Th 1000N,µm	20	213,25	221,00	54,41	94,00	293,00
	Prior Th 1000T,µm	20	212,90	213,00	43,23	114,00	297,00
	7d Post Th 1000T,µm	20	230,55	231,00	42,51	143,00	303,00
	≥30d Post Th 1000T,µm	20	225,35	229,50	43,50	129,00	303,00
	PPA prior, градуси	20	19,50	19,50	3,41	12,00	25,00
	PPA 7d, градуси	20	21,35	21,50	3,98	14,00	29,00
	PPA 30d,градуси	20	20,80	21,00	3,76	14,00	28,00
PACG	Prior Th SFCT,µm	12	290,50	279,00	34,44	245,00	347,00
	7d Post Th SFCT,µm	12	326,58	323,50	35,86	269,00	389,00
	≥30d Post Th SFCT,µm	12	311,00	303,00	32,94	258,00	368,00
	Prior Th 1000N,µm	12	271,58	270,50	41,33	217,00	325,00
	7d Post Th 1000N,µm	12	303,58	309,00	43,79	230,00	367,00
	≥30d Post Th 1000N,µm	12	293,75	293,50	40,28	224,00	354,00
	Prior Th 1000T,µm	12	282,83	273,50	35,57	239,00	331,00

	7d Post Th 1000T,µm	12	311,83	302,00	36,87	260,00	371,00
	≥30d Post Th 1000T,µm	12	298,33	292,50	35,44	243,00	359,00
	PPA prior, градуси	12	23,83	23,00	2,12	21,00	28,00
	PPA 7d, градуси	12	28,08	28,00	3,09	24,00	35,00
	PPA 30d,градуси	12	26,42	26,00	2,68	23,00	33,00

Сравнителен анализ между POAG и PACG (Mann-Whitney U Test)

Показател	**Група**	**N**	**Mean**	**Median**	**SD**	**Min**	**Max**	**p**
Prior Th SFCT,µm	POAG	20	209,95	216,50	48,67	100,00	301,00	<0,001
	PACG	12	290,50	279,00	34,44	245,00	347,00	
Prior Th 1000N,µm	POAG	20	311,60	203,00	525,93	68,00	2533,00	0,002
	PACG	12	271,58	270,50	41,33	217,00	325,00	
Prior Th 1000T,µm	POAG	20	212,90	213,00	43,23	114,00	297,00	<0,001
	PACG	12	282,83	273,50	35,57	239,00	331,00	
7d Post Th SFCT,µm	POAG	20	228,80	229,50	49,78	123,00	303,00	<0,001
	PACG	12	326,58	323,50	35,86	269,00	389,00	
7d Post Th 1000N,µm	POAG	20	220,20	222,50	51,48	94,00	294,00	<0,001
	PACG	12	303,58	309,00	43,79	230,00	367,00	
7d Post Th 1000T,µm	POAG	20	230,55	231,00	42,51	143,00	303,00	<0,001
	PACG	12	311,83	302,00	36,87	260,00	371,00	
≥30d Post Th SFCT,µm	POAG	20	222,30	227,50	49,11	116,00	302,00	<0,001
	PACG	12	311,00	303,00	32,94	258,00	368,00	
≥30d Post Th 1000N,µm	POAG	20	213,25	221,00	54,41	94,00	293,00	<0,001
	PACG	12	293,75	293,50	40,28	224,00	354,00	
≥30d Post Th 1000T,µm	POAG	20	225,35	229,50	43,50	129,00	303,00	<0,001
	PACG	12	298,33	292,50	35,44	243,00	359,00	
PPA prior, градуси	POAG	20	19,50	19,50	3,41	12,00	25,00	<0,001
	PACG	12	23,83	23,00	2,12	21,00	28,00	
PPA 7d, градуси	POAG	20	21,35	21,50	3,98	14,00	29,00	<0,001
	PACG	12	28,08	28,00	3,09	24,00	35,00	
PPA 30d,градуси	POAG	20	20,80	21,00	3,76	14,00	28,00	<0,001
	PACG	12	26,42	26,00	2,68	23,00	33,00	
AOD 500,µm	POAG	20	182,17	169,56	48,69	109,35	287,56	<0,001
	PACG	12	100,78	108,04	22,70	67,43	128,36	
TIA 500, градуси	POAG	20	28,02	26,05	5,16	22,07	39,57	<0,001
	PACG	12	12,03	11,95	2,25	8,87	15,03	

Pearson Correlation

POAG	ACD,mm		CDR		CCT,µm		Age		AL, mm	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Prior Th SFCT,µm	0,044	0,855	-0,497	0,026	0,453	0,045	-0,684	0,001	-0,872	<0.001
Prior Th 1000N,µm	-0,171	0,471	-0,295	0,207	0,233	0,324	-0,368	0,110	-0,186	0,432
Prior Th 1000T,µm	-0,080	0,737	-0,501	0,024	0,457	0,043	-0,658	0,002	-0,870	<0.001
7d Post Th SFCT,µm	-0,003	0,990	-0,445	0,049	0,383	0,095	-0,686	0,001	-0,814	<0.001
7d Post Th 1000N,µm	0,059	0,806	-0,485	0,030	0,332	0,152	-0,739	0,000	-0,752	<0.001
7d Post Th 1000T,µm	0,015	0,949	-0,439	0,053	0,401	0,080	-0,676	0,001	-0,818	<0.001
≥30d Post Th SFCT,µm	0,041	0,864	-0,485	0,030	0,419	0,066	-0,699	0,001	-0,850	<0.001
≥30d Post Th 1000N,µm	0,039	0,870	-0,541	0,014	0,351	0,130	-0,758	0,000	-0,809	<0.001
≥30d Post Th 1000T,µm	0,000	1,000	-0,489	0,029	0,434	0,056	-0,676	0,001	-0,857	<0.001
PPA prior, градуси	-0,055	0,817	-0,550	0,012	0,155	0,514	-0,648	0,002	-0,737	<0.001
PPA 7d, градуси	-0,034	0,887	-0,373	0,105	0,041	0,864	-0,475	0,034	-0,573	0,008
PPA 30d,градуси	-0,019	0,936	-0,448	0,048	0,077	0,746	-0,470	0,036	-0,634	0,003

Приложение 4

ROC – (Здрави - PACG).

Показател	**AUC**	**SE**	**p**	**95% CI for AUC**	
Preline SFCT	0,696	0,060	0,032	0,578	0,815
Preline 1000N	0,678	0,065	0,052	0,551	0,805
Preline 1000T	0,706	0,063	0,025	0,583	0,829
PPA pre, градуси	0,384	0,060	0,206	0,266	0,502

Показател	**Cut-off**	**Sensitivity**	**Specificity**
Preline SFCT	<316,00	0,603	0,750
Preline 1000N	<273,00	0,683	0,583
Preline 1000T	<298,50	0,667	0,667
PPA pre, градуси	<22,88	0,429	0,417

Списък на публикациите, свързани с дисертационния труд

1.Оценка на методите за изследване на дебелината на хороидеята.**Я.Здравков**,А.Оскар,В.Шумналиева,С.Костова,И.Танев;*Глаукоми*,Том 4,бр.2/2015(39-43)

2.Клиничен случай на атипично протичаща офталмия симпатика.В.Хайкин,**Я.Здравков**,А.Оскар,И.Танев;Български офталмологичен преглед,бр.4/2015(14-18)

3.Приложение на ОСТ за изследване на хороидната дебелина(обзор). **Я.Здравков**, И.Танев; Български офталмологичен преглед, бр.2/2016(40-45)

4.Angioid streaks in aagenaes syndrome. Viara Shoumnalieva-Ivanova . Ivan Tanev . **Yani Zdravkov** .Simeon Monov .Russka Shumnalieva. Int Ophthalmol DOI 10.1007/s10792-016-0344-y. Received: 5 April 2016 / Accepted: 6 September 2016 Springer Science+Business Media Dordrecht 2016

5.Оценка на хороидната дебелина при пациенти със закритоъгълна глаукома.**Я.Здравков**,А.Оскар,С.Костова,И.Танев;Глаукоми,Том 5,бр.2/2016(19-23)

Участия в научни форуми, свързани с дисертационния труд

1.Динамика на хороидната дебелина при различни рефракционни състояния.**Я.Здравков**,Р.Христова,Ж.Чернева,И.Танев;Новости в офталмологията,27-29.11.2015

2.Динамика на хороидната дебелина в хода на глаукомния процес.**Я.Здравков**, Е.Тодорова, И.Танев; 14ти Симпозиум на НГА, 18-19.03.2016

3.Changes in choroidal and retinal thickness after cataract surgery(poster). **Y.Zdravkov**, A. Oscar, I. Tanev; 34th Congress of the ESCRS, Copenhagen 10-14 September

4.Сравнителен анализ на хороидната дебелина при пациенти с глаукома и здрави контроли. **Я.Здравков**, Ст.Костова, И.Танев; Новости в офталмологията, 2-4.12.2016

Литература

1. Alm A, Nilsson FE. Uveoscleral outflow: A review. Exp. Eye Res. 2009;88:760–768
2. Hogan MJ, Alvarado JA, Weddell JE. Histology of the Human Eye. Saunders Company; Philadelphia: 1971
3. Ramrattan RS, van der Schaft TL, Mooy CM et al.Morphometric analysis of Bruch's membrane, the choriocapillaris, and the choroid in aging. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1994 May; 35(6):2857-64.

4. Krebs W, Krebs I. Primate Retina and Choroid: Atlas of Fine Structure in Man and Monkey. Springer-Verlag; New York: 1991
5. Wallman J, Wildsoet C, Xu A et al.,Moving the retina: choroidal modulation of refractive state. Vision Res. 1995 Jan; 35(1):37-50
6. Nickla DL, Wildsoet C, Wallman J.Visual influences on diurnal rhythms in ocular length and choroidal thickness in chick eyes. Exp Eye Res. 1998 Feb; 66(2):163-81
7. De Stefano ME, Mugnaini E., Fine structure of the choroidal coat of the avian eye. Lymphatic vessels,Invest Ophthalmol Vis Sci. 1997 May; 38(6):1241-60.
8. Levin et al: Adler's physiology of the eye (2011)
9. Jost B. Jonas, Leonard Holbach, Songhomitra Panda-Jonas,PLoS One Peripapillary Arterial Circle of Zinn-Haller: Location and Spatial Relationships with Myopia. 2013; 8(11),PLoS One Published online 2013 Nov 1
10. Posterior Ciliary Artery Circulation in Health and Disease. Investigative Ophthalmology & Visual Science March 2004, Vol.45, 749-757
11. Mendrikos et al.Topographic variation of the choroidal watershed zone and its relationship to neovascularization in patients with age-related macular degeneration. Acta Ophthalmol. 2009 May;87(3):290-6
12. Zouache MA, Eames I, Klettner CA et al..Form, shape and function: segmented blood flow in the choriocapillaris,Sci Rep. 2016 Oct 25; 6:35754. Epub 2016 Oct 25.
13. Bill A, Sperber G, Ujiie K.,Physiology of the choroidal vascular bed. Int Ophthalmol. 1983 Feb; 6(2):101-7
14. Wajer SD, Taomoto M, McLeod DS et al.,Velocity measurements of normal and sickle red blood cells in the rat retinal and choroidal vasculatures. Microvasc Res. 2000 Nov; 60(3):281-93
15. R McLeod DS, Grebe R, Bhutto I et al..Relationship between RPE and choriocapillaris in age-related macular degeneration. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009 Oct; 50(10):4982-91.
16. Krebs W, Krebs I ,Ultrastructural evidence for lymphatic capillaries in the primate choroid..Arch Ophthalmol. 1988 Nov; 106(11):1615-6
17. Liang H, Crewther SG, Crewther DP et al.,Structural and elemental evidence for edema in the retina, retinal pigment epithelium, and choroid during recovery from experimentally induced myopia..Invest Ophthalmol Vis Sci. 2004 Aug; 45(8):2463-74.
18. Junghans BM, Crewther SG, Crewther DP. Choroidal lympthatics: An active storage reservoir? Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1998;39:S504.

19. Gomez DG, Manzo RP, Fenstermacher JD et al. ,Cerebrospinal fluid absorption in the rabbit. Optic pathways..Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 1988; 226(1):1-7.
20. Walls GL. The Vertebrate Eye and its Adaptive Radiations. Bloomfield Hills, Mich.: 1942
21. Meriney SD, Pilar G.,Cholinergic innervation of the smooth muscle cells in the choroid coat of the chick eye and its development. J Neurosci. 1987 Dec; 7(12):3827-39.
22. Schroedl F, Brehmer A, Neuhuber WL et al.The normal human choroid is endowed with a significant number of lymphatic vessel endothelial hyaluronate receptor 1 (LYVE-1)-positive macrophages.,Invest Ophthalmol Vis Sci. 2008 Dec; 49(12):5222-9
23. Yücel YH, Johnston MG, Ly T et al.Identification of lymphatics in the ciliary body of the human eye: a novel "uveolymphatic" outflow pathway.,Exp Eye Res. 2009 Nov; 89(5):810-9.
24. Hirose A, Azuma H, Tokoro T et al.Endothelin-B receptors on suprachoroidal melanocytes mediate an endothelin-1-induced increase in the intracellular calcium concentration of rabbit ocular suprachoroidal tissue.,Curr Eye Res. 2007 Jun; 32(6):585-91.
25. May CA, Neuhuber W, Lütjen-Drecoll E ,Immunohistochemical classification and functional morphology of human choroidal ganglion cells.,Invest Ophthalmol Vis Sci. 2004 Feb; 45(2):361-7.
26. Schrödl F, De Laet A, Tassignon MJ et al. ,Intrinsic choroidal neurons in the human eye: projections, targets, and basic electrophysiological data.,Invest Ophthalmol Vis Sci. 2003 Sep; 44(9):3705-12
27. Schrödl F, Schweigert M, Brehmer A et al.Intrinsic neurons in the duck choroid are contacted by CGRP-immunoreactive nerve fibres: evidence for a local pre-central reflex arc in the eye.,Exp Eye Res. 2001 Feb; 72(2):137-46.
28. Anders B, Effects of some neuropeptides on the uvea.,Exp Eye Res. 1991 Jul; 53(1):3-11.
29. Yamamoto R, Bredt DS, Snyder SH et al.The localization of nitric oxide synthase in the rat eye and related cranial ganglia.,Neuroscience. 1993 May; 54(1):189-200.
30. Alm P, Uvelius B, Ekström J et al.Nitric oxide synthase-containing neurons in rat parasympathetic, sympathetic and sensory ganglia: a comparative study.,Histochem J. 1995 Oct; 27(10):819-31
31. Guglielmone R, Cantino D ,Autonomic innervation of the ocular choroid membrane in the chicken: a fluorescence-histochemical and electron-microscopic study.,Cell Tissue Res. 1982; 222(2):417-31
32. Stone RA, McGlinn AM ,Calcitonin gene-related peptide immunoreactive nerves in human and rhesus monkey eyes.,Invest Ophthalmol Vis Sci. 1988 Feb; 29(2):305-10

33. Mueller H. Ueber glatte Muskeln und Nervengeflechte der chorioidea im menschlichen Auge. Vehr physik-med Ges Wurzburg. 1859;10:179–192
34. Linsenmeier RA, Goldstick TK, Blum RS et al.,Estimation of retinal oxygen transients from measurements made in the vitreous humor.,Exp Eye Res. 1981 Apr; 32(4):369-79
35. Linsenmeier RA, Braun RD ,Oxygen distribution and consumption in the cat retina during normoxia and hypoxemia.,J Gen Physiol. 1992 Feb; 99(2):177-97.
36. Alm A, Bill A ,Ocular and optic nerve blood flow at normal and increased intraocular pressures in monkeys (Macaca irus): a study with radioactively labelled microspheres including flow determinations in brain and some other tissues.,Exp Eye Res. 1973 Jan 1; 15(1):15-29
37. Alm A. Ocular CIrculation. In: Hart WM, editor. Adler's Physiology of the Eye. Mosby-Year Book Inc.; St. Louis, MO: 1992. pp. 198–227.
38. Yu DY, Cringle SJ ,Oxygen distribution and consumption within the retina in vascularised and avascular retinas and in animal models of retinal disease.,Prog Retin Eye Res. 2001 Mar; 20(2):175-208.
39. Bill A, Törnquist P, Alm A ,Review Permeability of the intraocular blood vessels.,Trans Ophthalmol Soc U K. 1980 Sep; 100(3):332-6
40. Marmor MF, Abdul-Rahim AS, Cohen DS ,The effect of metabolic inhibitors on retinal adhesion and subretinal fluid resorption.,Invest Ophthalmol Vis Sci. 1980 Aug; 19(8):893-903.
41. Delaey C, Van De Voorde J ,Regulatory mechanisms in the retinal and choroidal circulation.,Ophthalmic Res. 2000 Nov-Dec; 32(6):249-56.
42. Kiel JW, Shepherd AP ,Autoregulation of choroidal blood flow in the rabbit.,Invest Ophthalmol Vis Sci. 1992 Jul; 33(8):2399-410.
43. Lovasik JV, Kergoat H, Riva CE et al.Choroidal blood flow during exercise-induced changes in the ocular perfusion pressure.,Invest Ophthalmol Vis Sci. 2003 May; 44(5):2126-32
44. Polska E, Simader C, Weigert G et al.,Regulation of choroidal blood flow during combined changes in intraocular pressure and arterial blood pressure.,Invest Ophthalmol Vis Sci. 2007 Aug; 48(8):3768-74.
45. Geiser MH, Riva CE, Dorner GT et al.,Response of choroidal blood flow in the foveal region to hyperoxia and hyperoxia-hypercapnia.,Curr Eye Res. 2000 Aug; 21(2):669-76.
46. Parver LM, Auker C, Carpenter DO ,Choroidal blood flow as a heat dissipating mechanism in the macula.,Am J Ophthalmol. 1980 May; 89(5):641-6.

47. Parver LM, Auker CR, Carpenter DO et al.,Choroidal blood flow II. Reflexive control in the monkey.,Arch Ophthalmol. 1982 Aug; 100(8):1327-30
48. Parver LM ,Temperature modulating action of choroidal blood flow.,Eye (Lond). 1991; 5 (Pt 2)():181-5.
49. Parver LM, Auker CR, Carpenter DO ,Choroidal blood flow. III. Reflexive control in human eyes.,Arch Ophthalmol. 1983 Oct; 101(10):1604-6.
50. Fitzgerald ME, Gamlin PD, Zagvazdin Y et al. ,Central neural circuits for the light-mediated reflexive control of choroidal blood flow in the pigeon eye: a laser Doppler study.,Vis Neurosci. 1996 Jul-Aug; 13(4):655-69
51. Wallman J, Wildsoet C, Xu A et al.,Moving the retina: choroidal modulation of refractive state.,Vision Res. 1995 Jan; 35(1):37-50.
52. Zhongwei Zhi, William O. Cepurna et al.,Impact of intraocular pressure on changes of blood flow in the retina, choroid, and optic nerve head in rats investigated by optical microangiography., Biomed Opt Express. 2012 Sep 1; 3(9): 2220–2233.
53. Zhi Z, Cepurna WO, Johnson EC et al. ,Evaluation of the effect of elevated intraocular pressure and reduced ocular perfusion pressure on retinal capillary bed filling and total retinal blood flow in rats by OMAG/OCT ,. Biomed Opt Express. 2012 Sep 1; 3(9):2220-33
54. Tani T, Nagaoka T, Nakabayashi S et al.,Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014 Jan 20;55(1):360-7..Autoregulation of retinal blood flow in response to decreased ocular perfusion pressure in cats: comparison of the effects of increased intraocular pressure and systemic hypotension.
55. Sperduto RD, Seigel D, Roberts J et al.,Prevalence of myopia in the United States.,Arch Ophthalmol. 1983 Mar; 101(3):405-7
56. Lin LL. Epidemiological study of ocular refractions among school children (aged 6 through 18) in Taiwan. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1996;37:S1002
57. Norton TT ,Animal Models of Myopia: Learning How Vision Controls the Size of the Eye.,ILAR J. 1999 Mar; 40(2):59-77.
58. Wallman J, Winawer J ,Homeostasis of eye growth and the question of myopia.,Neuron. 2004 Aug 19; 43(4):447-68
59. Wiesel TN, Raviola ,Myopia and eye enlargement after neonatal lid fusion in monkeys.,Nature. 1977 Mar 3; 266(5597):66-8
60. Wallman J, Turkel J, Trachtman J ,Extreme myopia produced by modest change in early visual experience.,Science. 1978 Sep 29; 201(4362):1249-51
61. Wildsoet C, Wallman J ,Choroidal and scleral mechanisms of compensation for spectacle lenses in chicks.,Vision Res. 1995 May; 35(9):1175-94.

62. Mertz JR, Wallman J ,Choroidal retinoic acid synthesis: a possible mediator between refractive error and compensatory eye growth.,Exp Eye Res. 2000 Apr; 70(4):519-27
63. McFadden SA, Howlett MH, Mertz JR ,Retinoic acid signals the direction of ocular elongation in the guinea pig eye.,Vision Res. 2004 Mar; 44(7):643-53.
64. Hu W, Criswell MH, Fong SL et al.,Differences in the temporal expression of regulatory growth factors during choroidal neovascular development.,Exp Eye Res. 2009 Jan; 88(1):79-91.
65. Janssen A, Hoellenriegel J, Fogarasi M et al.,Abnormal vessel formation in the choroid of mice lacking tissue inhibitor of metalloprotease-3.,Invest Ophthalmol Vis Sci. 2008 Jul; 49(7):2812-22
66. Debora L. Nickla and Josh Wallman ,THE MULTIFUNCTIONAL CHOROID., Prog Retin Eye Res. 2010 Mar; 29(2): 144–168.
67. Smalley DM, Fitzgerald JE, Taylor DM et al.,Tissue plasminogen activator activity in human aqueous humor.,Invest Ophthalmol Vis Sci. 1994 Jan; 35(1):48-53
68. Jobling AI, Wan R, Gentle A et al. ,Retinal and choroidal TGF-beta in the tree shrew model of myopia: isoform expression, activation and effects on function.,Exp Eye Res. 2009 Mar; 88(3):458-66.
69. Simon P, Feldkaemper M, Bitzer M et al.,Early transcriptional changes of retinal and choroidal TGFbeta-2, RALDH-2, and ZENK following imposed positive and negative defocus in chickens.,Mol Vis. 2004 Aug 24; 10():588-97
70. Salzmann M. The Anatomy and Histology of the Human Eyeball.Chicago: Deuticke; 1912
71. Coleman D, Lizzi F. In vivo choroidal thickness measurement.Am J Ophthalmol. 1979;88:369 –375
72. Jamin S. Brown; D. Ian Flitcroft; Gui-shuang Ying et al.. nvestigative Ophthalmology & Visual Science January 2009, Vol.50, 5-12. doi:10.1167/iovs.08-1779
73. Platnick J, Crum AV, Soohoo S et al.. The globe: infection, inflammation, and systemic disease. Semin Ultrasound CT MR . 2011; 32: 38–50
74. ChengH, NairG, WalkerTA, et al. Structural and functional MRI reveals multiple retinal layers. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006;103:17525–17530
75. Duke-Elder S. Textbook of Ophthalmology. St. Louis: Mosby; 1932.
76. Ryan SJ, Puliafito CA, Davis JL et al.. Retina. 4. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2006
77. J.S. Brown; D.I. Flitcroft; G.E. Quinn et al. ,A Novel Method for Determining Choroidal Thickness in Humans With Partial Coherence Interferometry Axial Length Data.,Investigative Ophthalmology & Visual Science May 2005

78. Pavan K. Verkicharla, Marwan Suheimat, James M. et al.,Validation of a partial coherence interferometry method for estimating retinal shape.,Biomed Opt Express. 2015 Sep 1; 6(9): 3235–3247
79. de Graaf P, Moll AC, Imhof SM et al.. Retinoblastoma and optic nerve enhancement on MRI: not always extraocular tumour extension. Br J Ophthalmol 2006;90(6):800–801. CrossRef, Medline
80. Alvis, Novotny,A method of photographing flluorescnce I circulating blood in the human retina. Midwest ARVO meeting (April 23-24, 1960)
81. Christian Prunte, Joseph Flammer ,Choroidal capillary and venous congestion in RCS., Am.J. Ophth., January 1996, vol 121,issue 1, p 26-34
82. E. Garcia- Valenzuela et al., Choroidal melanoma,Medscape, Jun 17,2016
83. Yannuzzi LA, Slakter JS, Sorenson JA et al.. Digital indocyanine green videoangiography and choroidal neovascularization. Retina.1992;12(3):191-223
84. Cherrick GR, Stein SW, Levy CM et al. Indocyanine green: observations on its physical properties, plasma decay, and hepatic extraction. J Clin Invest. 1960;39:592-596.
85. Baker KJ. Binding of sulfobromoophthalein (BSP) sodium and indocyanine green (ICG) by plasma _1-lipoproteins. Proc Soc Exp Biol Med. 1966;122:957-963.
86. Freeman WR , BartschDU, MuellerAJ et al.. Simultaneous indocyanine green and fluorescein angiography using a confocal scanning laser ophthalmoscope.Arch Ophthalmol.1998;116:455–463.
87. Тошев А. Диагностична точност на Хайделберг ретина томограф II (версия 3.1.2). Регресионен анализ на Moorfield. Глаукоми 2013; 2 (2): 13-8.
88. Heidelberg Retina Tomograph Glaucoma Module. Operating Instructions Software Version 3.0. Heidelberg, Germany: Heidelberg Engineering, 2005.
89. Тошев А, Ангелов Б. Диагностична точност на Glaucoma probability score, включен във версия 3.1.2. на Хайделберг ретина томограф II. Български форум глаукома 2013; 3 (2): 79-84.
90. Asaoka R, Strouthidis NG, Kappou V, et al. HRT-3 Moorfields reference plane: effect on rim area repeatability and identification of progression. Br J Ophthalmol 2009 Nov; 93(11): 1510-3
91. Chauhan BC, Hutchison DM, Artes PH, et al. Optic disc progression in glaucoma: comparison of confocal scanning laser tomography to optic disc photographs in a prospective study. Inv Ophthalmol Vis Sci 2009 Apr; 50(4):1682-91.

92. Chauhan BC, McCormick TA, Nicolela MT et al.. 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.
93. Kourkoutas D, Buys YM, Flanagan JG, et al. Comparison of glaucoma progression evaluated with Heidelberg retina tomograph II versus optic nerve head stereophotographs. Can J Ophthalmol 2007 Feb; 42(l):82-8.
94. Strouthidis NG, Garway-Heath DF. New developments in Heidelberg retina tomograph for glaucoma. Curr Opin Ophthalmol 2008; 19:141-8.
95. Mueller AJ, Bartsch DU, Folberg R et al..Arch Ophthalmol. 1998 Jan;116(1):31-9.Imaging the microvasculature of choroidal melanomas with confocal indocyanine green scanning laser ophthalmoscopy.
96. Michel Paquesa , Manuel Simonuttia, Michel J. Rouxa et al. ,High resolution fundus imaging by confocal scanning laser ophthalmoscopy in the mouse., Vision Research,Volume 46, Issues 8–9, April 2006, Pages 1336–1345
97. Duguay MA. Light photographed in flight. American Scientist. 1971; 59: 551–556.
98. Duguay MA, Mattick AT. Ultrahigh speed photography of picosecond light pulses and echoes. Appl Opt. 1971; 10: 2162–2170.
99. Huang D, Wang J, Lin CP et al.. Micron-resolution ranging of cornea and anterior chamber by optical reflectometry. Lasers Surg Med. 1991; 11; 419–425.
100. Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. Science. 1991; 254; 1178–1181.
101. Петкова Н. Нови аспекти в диагностиката на първичната откритоъгълна глаукома. Български офталмологичен преглед 2009; 53 (3): 5-9.
102. Fercher AF, Hitzenberger CK, Drexler W et al.. In vivo optical coherence tomography. Am J Ophthalmol. 1993; 116; 113–114.
103. Fercher AF, Hitzenberger CK, Kamp G et al.. Measurement of intraocular distances by backscattering spectral interferometry. Opt Comm. 1995; 117; 43–48.
104. Hausler G, Linduer MW,. Coherence radar and “spectral radar”-new tools for dermatological diagnosis. J Biomed Opt. 1998; 3: 21–31.
105. Wojtkowski M, Bajraszewski T, Targowski P et al.. Real-time in vivo imaging by high-speed spectral optical coherence tomography. Opt Lett. 2003; 28: 1745–1747.
106. Wojtkowski M, Leitgeb R, Kowalczyk A et al.. In vivo human retinal imaging by Fourier domain optical coherence tomography. J Biomed Opt. 2002; 7: 457–463.

107. Nassif N, Cense B, Park BH, et al. In vivo human retinal imaging by ultrahigh-speed spectral domain optical coherence tomography. Opt Lett. 2004; 29: 480–482.

108. Cense B, Nassif N, Chen TC, et al. Ultrahigh-resolution high-speed retinal imaging using spectral-domain optical coherence tomography. Opt Exp. 2004; 12: 2435–2447

109. Wojtkowski M, Srinivasan VJ, Ko TH et al.. Ultrahigh-resolution, high-speed, Fourier domain optical coherence tomography and methods for dispersion compensation. Opt Exp. 2004; 12: 2404–2422.

110. Potsaid B, Baumann B, Huang D, et al. Ultrahigh speed 1050nm swept source/Fourier domain OCT retinal and anterior segment imaging at 100,000 to 400,000 axial scans per second. Opt Exp. 2010; 18: 20029–20048

111. Grulkowski I, Liu JJ, Potsaid B, et al. Retinal, anterior segment and full eye imaging using ultrahigh speed swept source OCT with vertical-cavity surface emitting lasers. Biomed Opt Express. 2012; 3: 2733–2751.

112. Wong IY, Koizumi H, Lai WW.Ophthalmic Surg Lasers Imaging. 2011 Jul;42 Suppl:S75-84.Enhanced depth imaging optical coherence tomography.

113. Spaide RF, Koizumi H, Pozzoni MC. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. Am J Ophthalmol. 2008;146:496-500.

114. Margolis R, Spaide RF. A pilot study of enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in normal eyes. Am J Ophthalmol. 2009;147:811-815.

115. Tan CS, Ouyang Y, Ruiz H, et al. Diurnal variation of choroidal thickness in normal, healthy subjects measured by spectral domain optical coherence tomography. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012;53:261-266.

116. Swanson EA, Izatt JA, Hee RM, et al. In vivo retinal imaging by optical coherence tomography. Optics InfoBase, Optics Letters 1993; 18 (21):1864.

117. Ангелов Б, Петрова К. Принципи на оптичната кохерентна томография и приложение в глаукомната диагностика. Български форум глаукома 2012; 2 (3): 4-9.

118. Schouten H, Visser T, Volf E. Effects in Young's interference experiment with partially coherent light. Optics Letters, 2003; 28 (14): 1182-4.

119. Massin P, Vicaut E, Haouchine B, et al. . Reproducibility of retinal mapping using optical coherence tomography. Arch Ophthalmol. 2001;119:1135–1142.

120. Paunescu LA, Schuman JS, Price LL . Reproducibility of nerve fiber thickness, macular thickness, and optic nerve head measurements using StratusOCT. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2004;45:1716–1724

121. Polito A, Del Borrello M, Isola M, et al.. Repeatability and reproducibility of fast macular thickness mapping with stratus optical coherence tomography. Arch Ophthalmol. 2005;123:1330–1337.

122. Patel PJ, Chen FK, Ikeji F . Repeatability of stratus optical coherence tomography measures in neovascular age-related macular degeneration. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2008;49:1084–1088

123. Pierro L, Giatsidis SM, Mantovani E, et al. Macular thickness interoperator and intraoperator reproducibility in healthy eyes using 7 optical coherence tomography instruments. Am J Ophthalmol. 2010;150:199–204.

124. Wolf-Schnurrbusch UE, Ceklic L, Brinkmann CK . Macular thickness measurements in healthy eyes using six different optical coherence tomography instruments. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009;50:3432–3437.

125. Sull AC, Vuong LN, Price LL . Comparison of spectral/Fourier domain optical coherence tomography instruments for assessment of normal macular thickness. Retina. 2010;30:235–245.

126. Waheeda Rahman; Fred Kuanfu Chen; Jonathan Yeoh; et al.. Repeatability of Manual Subfoveal Choroidal Thickness Measurements in Healthy Subjects Using the Technique of Enhanced Depth Imaging Optical Coherence Tomography, Investigative Ophthalmology & Visual Science April 2011, Vol.52

127. Bland JM, Altman DG . Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. Lancet. 1986;1:307–310.

128. Menke MN Dabov S Knecht P Sturm V . Reproducibility of retinal thickness measurements in patients with age-related macular degeneration using 3D Fourier-domain optical coherence tomography (OCT) (Topcon 3D-OCT 1000). Acta Ophthalmol.

129. Grover S, Murthy RK, Brar VS, et al . Comparison of retinal thickness in normal eyes using Stratus and Spectralis optical coherence tomography. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2010;51:2644–2647. [CrossRef] [PubMed]

130. Brown JS, Flitcroft DI, Ying GS . In vivo human choroidal thickness measurements: evidence for diurnal fluctuations. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009;50:5–12.

131. Yun SH, Tearney GJ, de Boer JF, et al . High-speed optical frequency-domain imaging. Opt Express. 2003;11:2953–2963.

132. Ikuno Y, Tano Y . Retinal and choroidal biometry in highly myopic eyes using spectral-domain optical coherence tomography. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009;50:3876–80.

133. Yamanari M, Lim Y, Makita S, et al . Visualization of phase retardation of deep posterior eye by polarization-sensitive swept-source optical coherence tomography with 1-micron probe. Opt Express. 2009;17:12385–96

134. Yasushi Ikuno; Kana Kawaguchi; Takeyoshi Nouchi; et al. Choroidal Thickness in Healthy Japanese Subjects. Investigative Ophthalmology & Visual Science April 2010, Vol.51, 2173-2176

135. Toshifumi Yamashita; Takehiro Yamashita; Makoto Shirasawa; et al.. Repeatability and Reproducibility of Subfoveal Choroidal Thickness in Normal Eyes of Japanese Using Different SD-OCT Devices. Investigative Ophthalmology & Visual Science March 2012, Vol.53, 1102-1107

136. Chakraborty R, Read SA, Collins MJ . Diurnal variations in axial length, choroidal thickness, intraocular pressure, and ocular biometrics. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011;52:5121–5129

137. Brown JS, Flitcroft DI, Ying GS . In vivo human choroidal thickness measurements: evidence for diurnal fluctuations. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009;50:5–12

138. Branchini L, Regatieri CV, Flores-Moreno I, et al. . Reproducibility of choroidal thickness measurements across three spectral domain optical coherence tomography systems. Ophthalmology. 2012;119:119–123

139. Ho J, Sull AC, Vuong LN . Assessment of artifacts and reproducibility across spectral- and time-domain optical coherence tomography devices. Ophthalmology. 2009;116:1960–1970

140. Wolf-Schnurrbusch UE, Ceklic L, Brinkmann CK . Macular thickness measurements in healthy eyes using six different optical coherence tomography instruments. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009;50:3432–3437

141. Huang J, Liu X, Wu Z, et al . Macular thickness measurements in normal eyes with time-domain and Fourier-domain optical coherence tomography. Retina. 2009;29:980–987

142. Forooghian F, Cukras C, Meyerle CB, et al . Evaluation of time domain and spectral domain optical coherence tomography in the measurement of diabetic macular edema. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2008;49:4290–4296

143. Leung CK, Cheung CY, Weinreb RN . Comparison of macular thickness measurements between time domain and spectral domain optical coherence tomography. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2008;49:4893–4897

144. Giani A, Cigada M, Choudhry N . Reproducibility of retinal thickness measurements on normal and pathologic eyes by different optical coherence tomography instruments. Am J Ophthalmol. 2010;150:815–824

145. Rossou E, Abegão Pinto L, Vandewalle E, et al. Choroidal thickness of the papillomacular region in young healthy individuals. Ophthalmologica. 2014;232(2):97-101

146. Rhodes LA, Huisingh C, Johnstone J, et al. Peripapillary choroidal thickness variation with age and race in normal eyes. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2015 Feb 24;56(3):1872-9

147. Wu XS, Shen LJ, Chen RR, et al. Peripapillary choroidal thickness in Chinese children using enhanced depth imaging optical coherence tomography. Int J Ophthalmol. 2016 Oct 18;9(10):1451-1456

148. Glenn Yiu; Paula Pecen; Neeru Sarin; et al.. Characterization of the Choroid-Scleral Junction and Suprachoroidal Layer in Healthy Individuals on Enhanced-Depth Imaging Optical Coherence Tomography. JAMA Ophthalmol. 2014;132(2):174-181

149. Lin P, Mettu PS, Pomerleau DL, et al. Image inversion spectral-domain optical coherence tomography optimizes choroidal thickness and detail through improved contrast. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012;53(4):1874-1882

150. Maruko I, Iida T, Sugano Y, et al. Subfoveal choroidal thickness after treatment of central serous chorioretinopathy. Ophthalmology. 2010;117(9):1792-1799

151. Kim JH, Kang SW, Kim JR, et al. Variability of subfoveal choroidal thickness measurements in patients with age-related macular degeneration and central serous chorioretinopathy. Eye (Lond). 2013;27(7):809-815

152. Chung SE, Kang SW, Lee JH, et al. Choroidal thickness in polypoidal choroidal vasculopathy and exudative age-related macular degeneration. Ophthalmology. 2011;118(5):840-845

153. Jirarattanasopa P, Ooto S, Nakata I, et al. Choroidal thickness, vascular hyperpermeability, and complement factor H in age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012;53(7):3663-3672

154. Nakayama M, Keino H, Okada AA, et al. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in Vogt-Koyanagi-Harada disease. Retina. 2012;32(10):2061-2069

155. Maruko I, Iida T, Sugano Y, et al. Subfoveal choroidal thickness after treatment of Vogt-Koyanagi-Harada disease. Retina. 2011;31(3):510-517

156. da Silva FT, Sakata VM, Nakashima A, et al. Enhanced depth imaging optical coherence tomography in long-standing Vogt-Koyanagi-Harada disease. Br J Ophthalmol. 2013;97(1):70-74

157. Toshihiko Nagasawa; Yoshinori Mitamura; Takashi Katome; et al. Macular Choroidal Thickness and Volume in Healthy Pediatric Individuals Measured by Swept-Source Optical Coherence Tomography. Investigative Ophthalmology & Visual Science October 2013, Vol.54, 7068-7074

158. Meng Zhao, Xiu-Fen Yang, Xuan Jiao, et al. The diurnal variation pattern of choroidal thickness in macular region of young healthy female individuals using spectral domain optical coherence tomography. Int J Ophthalmol. 2016; 9(4): 561–566.

159. Abbey AM, et al.. Healio, Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina. 2015;doi:10.3928/23258160-20150101-03.

160. Yu Wakatsuki, Ari Shinojima , Akiyuki Kawamura, et al., Correlation of Aging and Segmental Choroidal Thickness Measurement using Swept Source Optical Coherence Tomography in Healthy Eyes,Plos One, December 3, 2015

161. Ouyang Y, Heussen FM, Mokwa N, et al. Spatial distribution of posterior pole choroidal thickness by spectral domain optical coherence tomography. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011 Sep 1;52(9): 7019–7026

162. Esmaeelpour M, Kajic V, Zabihian B, et al. Choroidal Haller's and Sattler's layer thickness measurement using 3-dimensional 1060-nm optical coherence tomography. PLoS One. 2014 Jun 9;9(6)

163. Chan-Ling T, Dahlstrom JE, Koina ME, et al. Evidence of hematopoietic differentiation, vasculogenesis and angiogenesis in the formation of human choroidal blood vessels. Exp Eye Res. 2011 May;92(5):361–376

164. Wei WB, Xu L, Jonas JB. Subfoveal choroidal thickness: the Beijing Eye Study. Ophthalmology . 2013; 120: 175–180

165. Flores-Moreno I, Lugo F, Duker JS, et al. The relationship between axial length and choroidal thickness in eyes with high myopia. Am J Ophthalmol . 2013; 155: 314–319

166. Veysi Öner ,Asker Bulut . Does the treatment of amblyopia normalise subfoveal choroidal thickness in amblyopic children? Clinical and experimental optometry. 18 October 2016

167. Al-Haddad CE, Mollayess GM, Cherfan CG, et al. Retinal nerve fibre layer and macular thickness in amblyopia as measured by spectral-domain optical coherence tomography. Br J Ophthalmol. 2011; 95: 1696–1699

168. Pang Y, Goodfellow GW, Allison C, et al. A prospective study of macular thickness in amblyopic children with unilateral high myopia. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011; 52: 2444–2449

169. Huynh SC, Samarawickrama C, Wang XY. Macular and nerve fiber layer thickness in amblyopia. The Sydney Childhood Eye Study. Ophthalmology. 2009; 116: 1604–1609

170. Yen MY, Cheng CY, Wang AG. Retinal nerve fiber layer thickness in unilateral amblyopia. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2004; 45: 2224–2230

171. Klaver CC, Wolfs RC, Vingerling JR, et al: Age-specific prevalence and causes of blindness and visual impairment in an older population: the Rotterdam Study. Arch Ophthalmol 1998, 116:653-658.

172. Curtin BJ, Karlin DB. Axial length measurements and fundus changes of the myopic eye. Am J Ophthalmol. 1971;71:42–53.

173. Saw SM, Gazzard G, Shih-Yen EC, et al. Myopia and associated pathological complications. Ophthalmic Physiol Opt. 2005;25:381–91.

174. Gupta P, Saw S, Cheung CY, et al.: Choroidal thickness and high myopia: a case–control study of young Chinese men in Singapore. Acta Ophthalmol 2014

175. Chen W, Song H, Xie S, et al: Correlation of macular choroidal thickness with concentrations of aqueous vascular endothelial growth factor in high myopia. Curr Eye Res 2015, 40:307-313.

176. Shiming Wang, Yong Wang, Xiaoming Gao, et al. Choroidal thickness and high myopia: a cross-sectional study and meta-analysis. MC Ophthalmology 2015 15:70

177. Mo Y, Xiao X, He Y, et al. Correlation between the thickness of different sites of retina and choroid in maculat area with central perimetry of high myopia. Chin J Pract Ophthalmol. 2013;31:128–30.

178. Ikuno Y, Sayanagi K, Soga K, et al. Lacquer crack formation and choroidal neovascularization in pathologic myopia. Retina. 2008;28:1124–31.

179. Я.Здравков,Р.Христова,И.Танев;Динамика на хороидната дебелина при различни рефракционни състояния. Новости в офталмологията,27-29.11.2015

180. Ho M, Liu DT, Chan VC, et al. Choroidal thickness measurement in myopic eyes by enhanced depth optical coherence tomography. Ophthalmology. 2013 Sep;120(9):1909-14

181. Elise Harb, Leslie Hyman, Jane Gwiazda, et al. Choroidal thickness profiles in myopic eyes of young adults in the Correction of Myopia Evaluation Trial cohort, Am J Ophthalmol. 2015 Jul; 160(1): 62–71

182. Grosvenor T, Scott R. Three-year changes in refraction and its components in youth-onset and early adult-onset myopia. Optom Vis Sci . 1993; 70: 677–683

183. McBrien NA, Adams DW. A longitudinal investigation of adult-onset and adult-progression of myopia in an occupational group. Refractive and biometric findings. Invest Ophthalmol Vis Sci . 1997; 38: 321–333

184. Zadnik K. Myopia development in childhood. Optom Vis Sci . 1995; 74: 603–608

185. Li LJ, Cheung CYL, Gazzard G. Relationship of ocular biometry and retinal vascular calibre in preschoolers. Invest Ophthalmol Vis Sci . 2011; 52: 9561–9566

186. Scott A. Read; Michael J. Collins; Stephen J. Vincent; et al. Clinical and Epidemiologic Research | November 2013.Choroidal Thickness in Myopic and Nonmyopic Children Assessed With Enhanced Depth Imaging Optical Coherence Tomography

187. Li XQ, Larsen M, Munch IC. Subfoveal choroidal thickness in relation to sex and axial length in 93 Danish university students. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011 Oct 31;52(11):8438-41

188. Barteselli G, Chhablani J, El-Emam S,et al ,Choroidal volume variations with age, axial length, and sex in healthy subjects: a three-dimensional analysis., Freeman WR,Ophthalmology. 2012 Dec; 119(12):2572-8

189. Mapelli C, Dell'Arti L, Barteselli G, et al ,Choroidal volume variations during childhood.,Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013 Oct 17; 54(10):6841-5

190. Jay Kumar, Chhablan et al.. Choroidal thickness profile in healthy Indian children. Indian J Ophthalmol. 2015 Jun; 63(6): 474–477

191. Lee SW, Yu SY, Seo KH, et al., Diurnal variation in choroidal thickness in relation to sex, axial length, and baseline choroidal thickness in healthy Korean subjects. Retina. 2014 Feb;34(2):385-93

192. Usui S, Ikuno Y, Akiba M, et al..Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012 Apr 24;53(4):2300-7.Circadian changes in subfoveal choroidal thickness and the relationship with circulatory factors in healthy subjects.

193. Kadziauskiene A, Kuoliene K, Asoklis R, et al..Changes in choroidal thickness after intraocular pressure reduction following trabeculectomy. Acta Ophthalmol. 2016 Sep;94(6):586-91

194. Saeedi O, Pillar A, Jefferys J, et al.,Br J Ophthalmol. 2014 Jul;98(7):976-9.Change in choroidal thickness and axial length with change in intraocular pressure after trabeculectomy.

195. Pedersen et al.. CAI inhibition increases retinal oxygen and dilates retinal vessels.Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2005;243:163-168

196. Stefansson et al. Optic nerve oxygen tension in pigs and effect of CAI inhibitors. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1999;20:2756-61
197. Siesky et al.. Survey of Ophthalmology. 2009, vol.54, issue 1, pages 33-46
198. Я.Здравков, Е.Тодорова, И.Танев „Динамика на хороидната дебелина в хода на глаукомния процес.; 14ти Симпозиум на НГА, 18-19.03.2016
199. Lovasik JV, Kergoat H, Riva CE, et al. Choroidal blood flow during exercise-induced changes in the ocular perfusion pressure. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2003;44:2126–32
200. Okuno T, Sugiyama T, Kohyama M, et al. Ocular blood flow changes after dynamic exercise in humans. Eye (Lond) 2006;20:796–800
201. Netter FH. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 2006. Atlas of Human Anatomy.
202. Alwassia AA, Adhi M, Zhang JY, et al. Exercise-induced acute changes in systolic blood pressure do not alter choroidal thickness as measured by a portable spectral-domain optical coherence tomography device. Retina. 2013;33:160–5
203. Read SA, Collins MJ. The short-term influence of exercise on axial length and intraocular pressure. Eye (Lond) 2011;25:767–74
204. Riva CE, Geiser M, Petrig BL. Beijing 100193, PR China Ocular Blood Flow Research Association. Ocular blood flow assessment using continuous laser Doppler flowmetry. Acta Ophthalmol. 2010;88:622–9
205. Takamasa Kinoshita et al. Effects of Exercise on the Structure and Circulation of Choroid in Normal Eyes. PLoS One. 2016; 11(12)
206. Jie Hong et al.. The Short-Term Effects of Exercise on Intraocular Pressure, Choroidal Thickness and Axial Length. PLoS One. 2014; 9(8)
207. Nihat Sayin, Necip Kara, Gokhan Pekel, et al. Choroidal thickness changes after dynamic exercise as measured by spectral-domain optical coherence tomography. Indian J Ophthalmol. 2015 May; 63(5): 445–450
208. Spaide RF. Age-related choroidal atrophy. Am J Ophthalmol. 2009;147:801-810
209. Grossniklaus HE, Green WR. Choroidal neovascularization. Am J Ophthalmol. 2004;137:496-503.
210. DANIELA C. FERRARA • KETAN LAUD • JASON S. SLAKTER, Age-Related Choroidal Atrophy: A New Entity Associated With the Aging Eye, Retinal Physician, march 1, 2010
211. Varsha Manjunath, Jordana Goren, James G. Fujimoto, et al. Analysis of Choroidal Thickness in Age-Related Macular Degeneration Using Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. Am J Ophthalmol. 2011 Oct; 152(4): 663–668.
212. Florence Coscas; Nathalie Puche; Gabriel Coscas; et al. Comparison of Macular Choroidal Thickness in Adult Onset Foveomacular Vitelliform Dystrophy and Age-Related Macular Degeneration. Investigative Ophthalmology & Visual Science January 2014, Vol.55, 64-69
213. McDonnell EC, Heussen FM, Ruiz-Garcia H, et al. Effect of anti-VEGF treatment on choroidal thickness over time in patients with neovascular age-related macular degeneration. Eur J Ophthalmol. 2014 Nov-Dec;24(6):897-903

214. Kniggendorf et al. Effect of intravitreal anti-VEGF on choroidal thickness in patients with diabetic macular edema using spectral domain OCT. Arq Bras Oftalmol. 2016 May-Jun;79(3):155-8
215. Mazaraki et al. Change in choroidal thickness after intravitreal aflibercept in pretreated and treatment-naive eyes for neovascular age-related macular degeneration. Br J Ophthalmol doi:10.1136
216. Imamura Y, Fujiwara T, Margolis R, et al. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in central serous chorioretinopathy. Retina. 2009;29:1469-1473.
217. Maruko I, Iida T, Sugano Y, et al. Subfoveal choroidal thickness after treatment of central serous chorioretinopathy. Ophthalmology. 2010;117:1792-1799.
218. Maruko I, Iida T, Sugano Y, et al. One-year choroidal thickness results after photodynamic therapy for central serous chorioretinopathy. Retina. 2011;31:1921-1927.
219. Fujiwara T, Imamura Y, Margolis R, et al. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in highly myopic eyes. ,em>Am J Ophthalmol. 2009;148(3):445-450.
220. Nakai et al. Choroidal observations in Vogt-Koyanagi-Harada disease using high-penetration optical coherence tomography. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2012 Jul;250(7):1089-95
221. Jonas JB, Budde WM, Panda-Jonas S (1999) Ophthalmoscopic evaluation of the optic nerve head. Surv Ophthalmol 43: 293–320.
222. Kanis MJ, Lemij HG, Berendschot TT, et al. (2010) Foveal cone photoreceptor involvement in primary open-angle glaucoma. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 248: 999–1006.
223. Ya Xing Wang et al. Subfoveal Choroidal Thickness and Glaucoma. The Beijing Eye Study 2011. Plos One. September 11, 2014
224. Wei Wang; Xiulan Zhang.Open Angle Glaucoma: A Cross-Sectional Study and Meta-Analysis. Investigative Ophthalmology & Visual Science September 2014, Vol.55, 6007-6014
225. Quigley HA Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. Br J Ophthalmol . 2006; 90: 262–267
226. Foster PJ Johnson GJ. Glaucoma in China: how big is the problem? Br J Ophthalmol . 2001; 85: 1277–1282
227. Wenbin Huang et al. Investigative Ophthalmology & Visual Science December 2013, Vol.54, 7849-7853
228. Arora et al.. Investigative Ophthalmology & Visual Science November 2012, Vol.53, 7813-7818
229. Оценка на хороидната дебелина при пациенти със закритоъгълна глаукома.Я.Здравков, А.Оскар, И.Танев; Глаукоми,Том 5,бр.2/2016(19-23)
230. Karapetyan et al. CHOROIDAL THICKNESS IN RELATION TO ETHNICITY MEASURED USING ENHANCED DEPTH IMAGING OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY. Retina. 2016 Jan;36(1):82-90.

231. Sizmaz et al. The effect of smoking on choroidal thickness measured by optical coherence tomography. Br J Ophthalmol. 2013 May;97(5):601-4
232. Sigler et al. Smoking and choroidal thickness in patients over 65 with early-atrophic age-related macular degeneration and normal. Eye (Lond). 2014 Jul; 28(7): 838–846.
233. Dervişoğulları et al. Acute effects of caffeine on choroidal thickness and ocular pulse amplitude. Cutan Ocul Toxicol. 2016 Dec;35(4):281-6.
234. Vural et al. Choroidal thickness changes after a single administration of coffee in healthy subjects. Retina. 2014 Jun;34(6):1223-8
235. Yasushi Ikuno; Kana Kawaguchi; Takeyoshi Nouchi; et al.. Choroidal Thickness in Healthy Japanese Subjects. Investigative Ophthalmology & Visual Science April 2010, Vol.51, 2173-2176
236. M O Zengin, E Karahan, S Yilmaz, et al.,Eye (Lond). 2014 Dec; 28(12): 1482–1488.Association of choroidal thickness with eye growth: a cross-sectional study of individuals between 4 and 23 years
237. T Mori et al. ,Subfoveal Choroidal Thickness and Axial Length in Preschool Children With Hyperopic Anisometropic Amblyopia,Curr Eye Res 40 (9), 954-961. 2014 Oct 20.
238. Tenlik et al. Choroidal thickness measurement in healthy pediatric population using Cirrus HD optical coherence tomography. Arq Bras Oftalmol. 2015 Jan-Feb;78(1):23-6.
239. Sullivan-Mee M, Patel NB, Pensyl D.Am J Ophthalmol. 2015 Oct;160(4):637-47. Epub 2015 Jul 2.Relationship Between Juxtapapillary Choroidal Volume and Beta-Zone Parapapillary Atrophy in Eyes With and Without Primary Open-Angle Glaucoma.
240. Seray Aslan Bayhan, Hasan Ali Bayhan, Ersin Muhafiz, Kadir Kırboğa, and Canan Gürdal, Clin Ophthalmol. 2016; 10: 961–967.Evaluation of choroidal thickness changes after phacoemulsification surgery
241. Falcão MS, Gonçalves NM, Freitas-Costa P, et al. Choroidal and macu-lar thickness changes induced by cataract surgery. Clin Ophthalmol. 2014;8:55–60.Evaluation of choroidal thickness changes after phacoemulsification surgery
242. Xu H, Chen M, Forrester JV, Lois N. Cataract surgery induces retinal pro-inflammatory gene expression and protein secretion. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011;52(1):249–255. Evaluation of choroidal thickness changes after phacoemulsification surgery
243. Susanne Dallinger, Oliver Findl et al. Effects of Acetazolamide on Choroidal Blood Flow. Stroke. 1998;29:997-1001