

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - СОФИЯ
КАТЕДРА ПО ОФТАЛМОЛОГИЯ
КЛИНИКА ПО ОЧНИ БОЛЕСТИ УМБАЛ „ Александровска „ -ЕАД

д-р Яни Тодоров Здравков

ИЗСЛЕДВАНЕ И АНАЛИЗ НА ХОРИОИДЕЯТА ЧРЕЗ SD OCT

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертация за присъждане на образователна и научна степен „Доктор”

научна специалност
ОФТАЛМОЛОГИЯ

научен ръководител: доц. д-р Иван Танев, дм

София, 2017

Дисертационният труд е написан на 130 машинописни страници, включващи 65 таблици, 11 фигури и 6 схема. Библиографският списък съдържа 243 литературни източника, от които 7 на български и 236 чуждестранни.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита от Катедрения съвет на Катедра по офталмология при Медицински Университет – София на 19.01.2017г.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 19.01.2017г. от 14.00 ч. в Аудиторията на Втора хирургия при УМБАЛ „Александровска”, пред научно жури в състав:

1. проф. д-р Силвия Черникова, д.м (рецензия)
2. доц. д-р Тошо Митов, дм (рецензия)
3. доц. д-р Иван Танев, дм (становище)
4. доц. д-р Георги Йорданов, дм (становище)
5. доц. д-р Марин Атанасов, дм (становище)

Материалите по защитата са публикувани в интернет на страницата на МУ - София.

Забележка: Номерата на фигурите и таблиците в автореферата съответстват на номерата в дисертационния труд.

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - СОФИЯ

КАТЕДРА ПО ОФТАЛМОЛОГИЯ

КЛИНИКА ПО ОЧНИ БОЛЕСТИ, УМБАЛ „ Александровска” ЕАД

д-р Яни Тодоров Здравков

ИЗСЛЕДВАНЕ И АНАЛИЗ НА ХОРИОИДЕЯТА ЧРЕЗ SD OCT

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертация за присъждане на образователна и научна степен „Доктор”

научна специалност

ОФТАЛМОЛОГИЯ

научен ръководител: доц. д-р Иван Танев, дм

София, 2017

Използвани съкращения

SD OCT – спектрал домейн оптична кохерентна томография

IOP – вътреочно налягане

ОА – артерия офталмика
СAs – цилиарни артерии
АСAs – предни цилиарни артерии
РСAs – задни цилиарни артерии
ОРР – очно перфузионно налягане
dBP – диастолично кръвно налягане
СNV – хороидна неоваскуларизация
sBP – систолично кръвно налягане
LYVE-1 – ендотелиален рецептор в лимфните съдове
ICNs – собствени хороидални неврони
VIP – вазоактивен интестинален пептид
NO – азотен окис
ССТ – централна роговична дебелина
SLO – сканиращ лазерен офталмоскоп
PCT – перипапиларна хороидна дебелина
TD OCT – тайм домейн оптична кохерентна томография
EDI OCT – OCP с подобрена дълбочинна визуализация
SS OCT – swept source OCT
ХД, СТ – хороидна дебелина
SFCT – субфовейна хороидна дебелина
AL – аксиална дължина
RE – рефракционна грешка

СЪДЪРЖАНИЕ

1. ВЪВЕДЕНИЕ.....
2. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ.....
3. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ.....

4. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ	
5. ИЗВОДИ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ	
ПРОТОКОЛИ ЗА ОЧНИ ТРАВМИ.....	
ПРИНОСИ.....	
НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД.....	Error!
Bookmark not defined.	
БИБЛИОГРАФИЯ.....	

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 постмортенния 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 ОСТ технологиите. Оптичната кохерентна томография (ОСТ) 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. ОСТ 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 ОСТ 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 ОСТ 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 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 повтораемост 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 $\geq 24\text{mmHg}$
- 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 ОСТ промени

3.1.3. Изключващи критерии

- Възраст ≤ 18 г.
- Предшестваща очна хирургия ≤ 6 м.
- 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. Обстояния ехокардиологичен преглед се извърши с оглед да се прецени кардиологичния статус на здравите участници 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 (АРТ) – 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).

- 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).

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 ≥ 3 часа 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 OCT 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 хиперрефлексивната 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 : субфовеино, 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

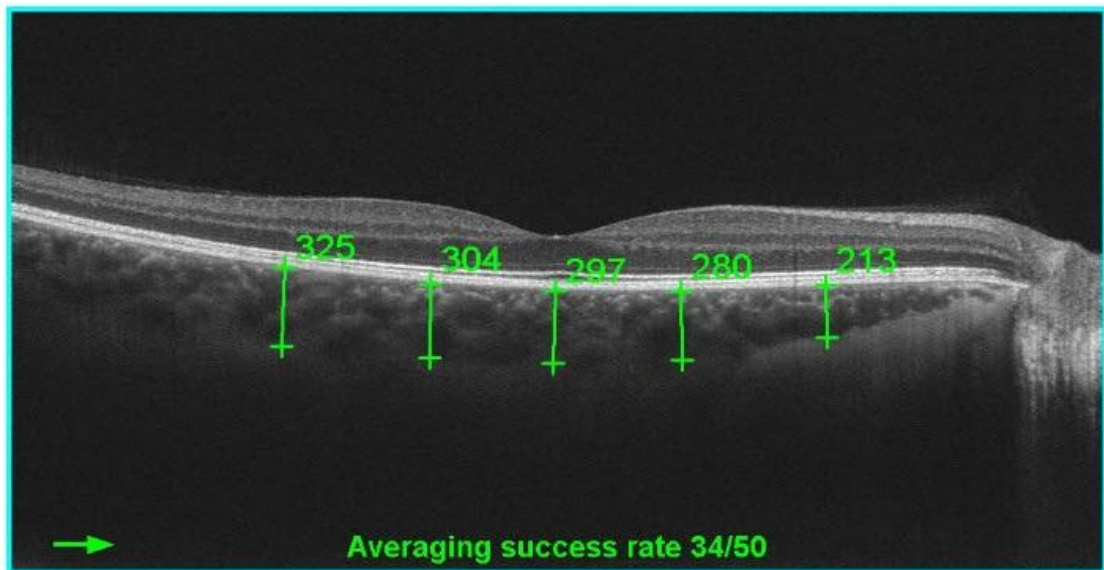
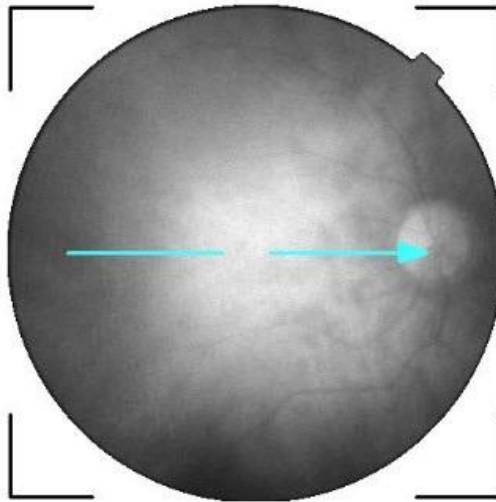
Line Report

3D OCT-2000FA plus (Ver.8.11) Print Date : 2/19/2016



Ethnicity : Technician :
Gender : Fixation : OD(R) Macula
DOB : 2/12/1985 Age : 31 Scan : Line(9.0mm - 1024)

OD(R) Image Quality : **96** mode : Fine(1.1.0)
Capture Date : 4/8/2015 **Choroidal**



Comments :

Signature :

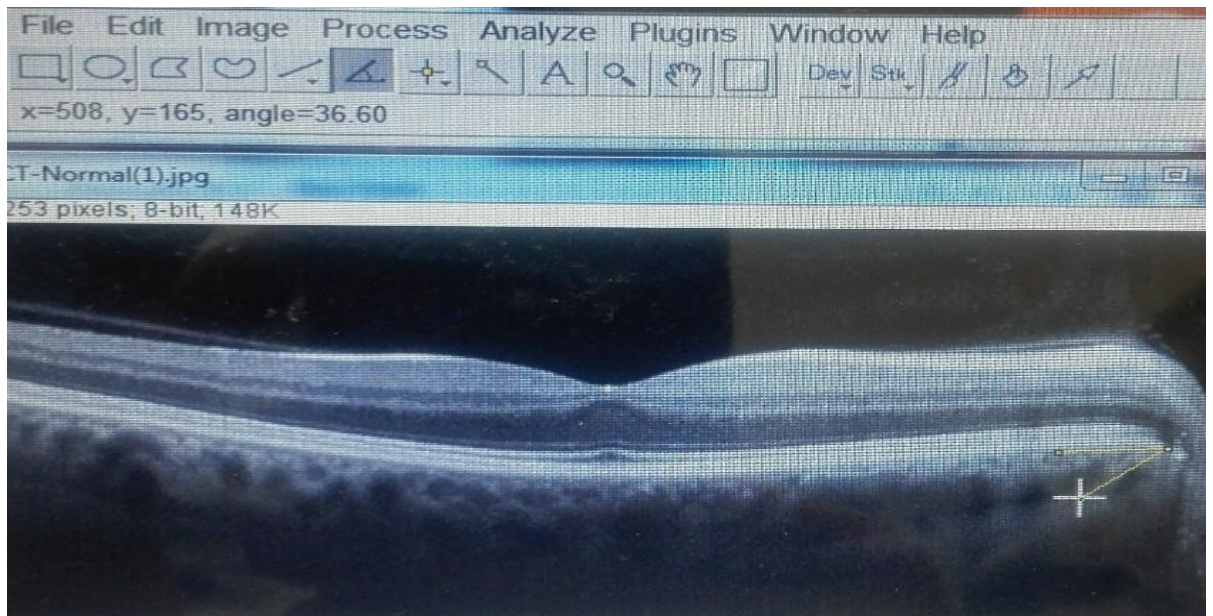
Date :

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

line, като точките, в които се изследва ХД са три – субфовеино (*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 инициране на терапия ($\geq 30d \text{ post Th}$). Използваният протокол отново е *Macula line*, като точките, в които се изследва ХД са три – субфовеино (*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, \geq 30d post Th*).

Фиг.А1



Друг биометричен показател на хороидеята, който може да бъде добит от тази програма е перипапиларния 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 показателя:

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

Фиг.Б

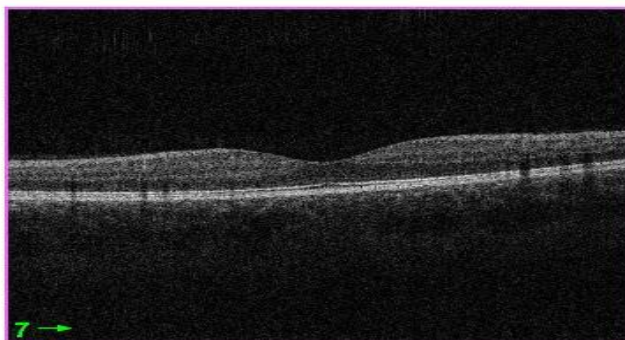
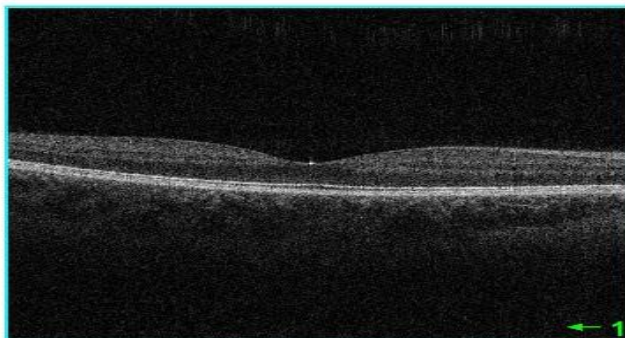
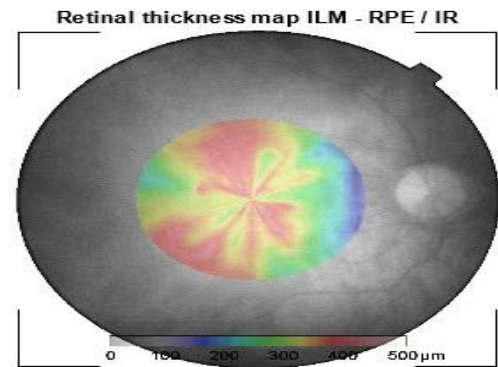
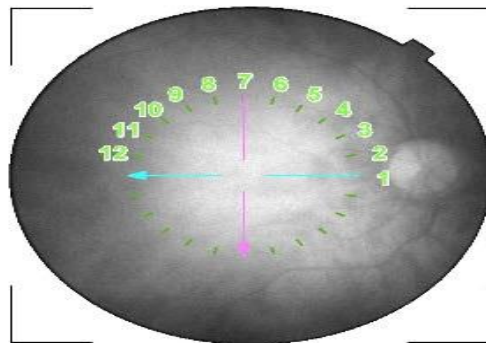
Radial Report

3D OCT-2000FA plus(Ver.8.11) Print Date : 4/9/2015

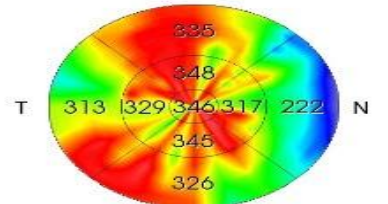


Technician :
 Fixation : OD(R) Macula
 Age : 30 Scan : Radial(6.0mm - 1024 x 12)

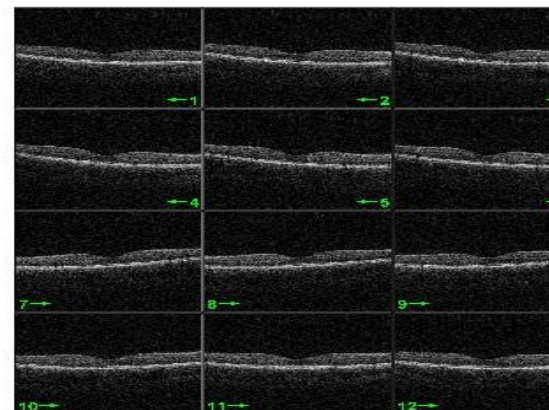
OD(R) Image Quality : **49** mode : Fine(1.1.0)
 Capture Date : 4/8/2015 [Choroidal]



Retinal thickness ILM - RPE (μm)
 ETDRS



Average Thickness (μm) **308.3**



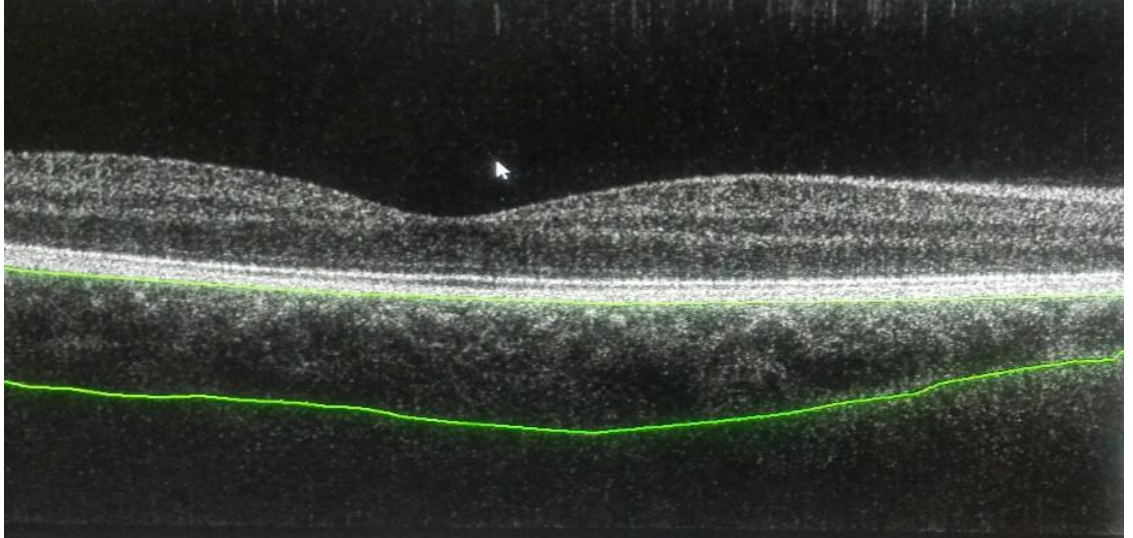
Comments :

Signature :

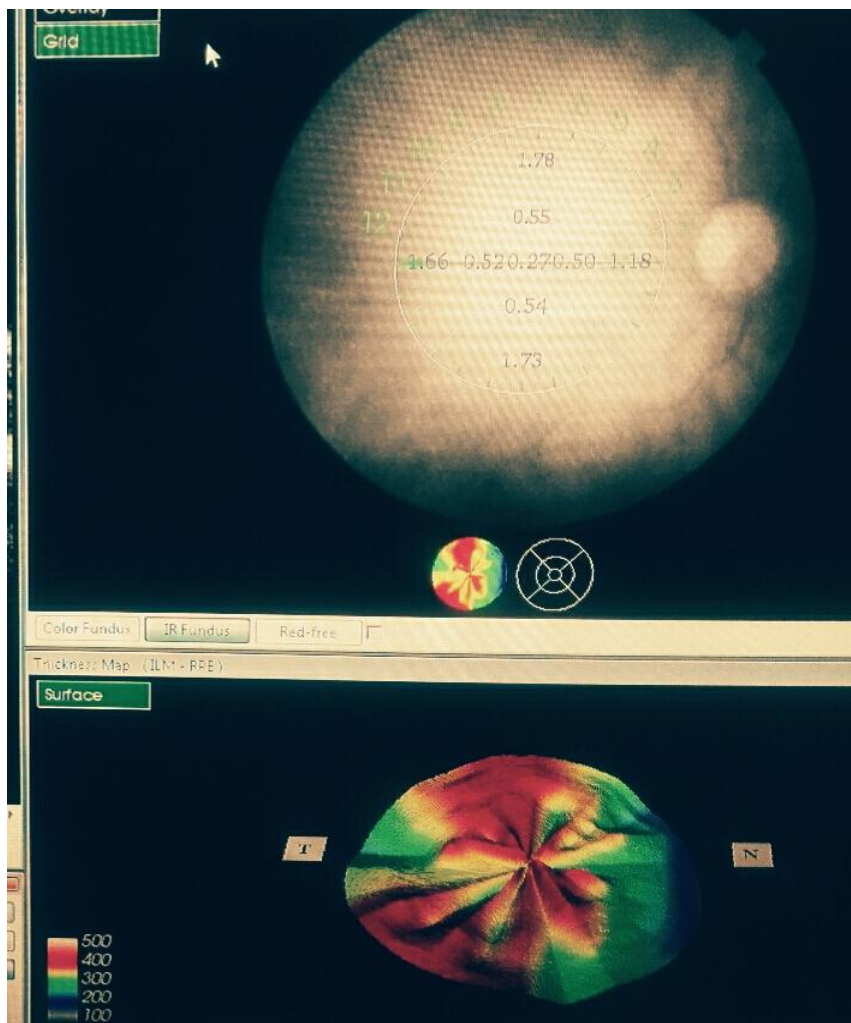
Date :

- Хороиден обем преди и след натоварване, както като средна стойност ($T Vol.$), така и в 9 отделни подзони ($V I_z - 9z$), 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 нормално разпределение.
- ROC анализ

Използваното критично ниво на значимост е $\alpha=0,05$. Съответната нулева хипотеза се отхвърля, когато Р 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 използва за проверка дали повече от две независими променливи са взети от едно и също разпределение.

Mann-Whitney Test се използва 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.

Истински положителни

Чувствителност =

Истински положителни + Фалшиво отрицателни

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

Истински отрицателни

Специфичност =

Истински отрицателни + 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
РОАГ	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
РАСГ	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.

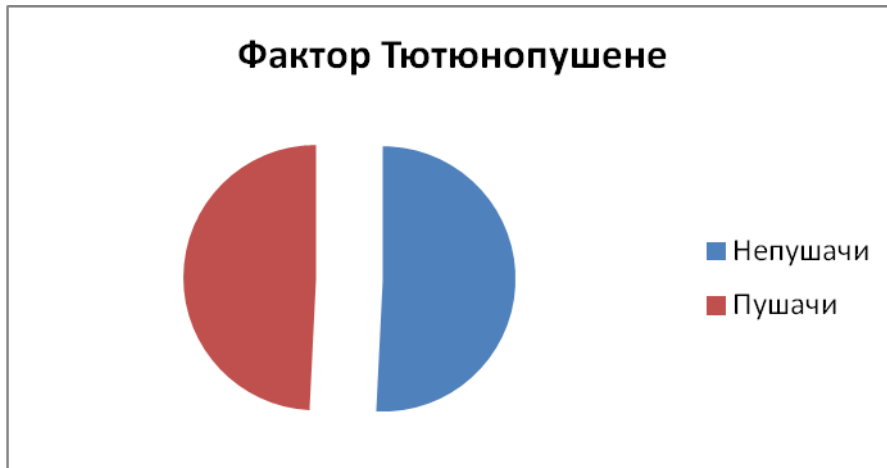
Пол	N	%	Възраст			
			Mean	SD	Min	Max
Мъже	32	50,8	31,50	9,870	22	67
Жени	31	49,2	32,71	9,558	22	67
Общо	63	100,0	32,10	9,658	22	67

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 :



- ≤ 29 г. : 33 очи
- 30 – 39г. : 20 очи
- ≥ 39 г. : 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 разпределение 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 субфовеината област ($\approx 341 \mu\text{m}$), 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 $1000 \mu\text{m}$, така и на $2000 \mu\text{m}$ от фовеята. Отчетените средни стойности на хороидна дебелина, перипапиларен хороиден ъгъл (PPA) и хороиден обем (Vol.) са $\approx 295,03 \mu\text{m}$, $\approx 23,07$ 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 субфовеината 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 субфовеината 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 ($\approx 20 \mu\text{m}$) и темпорално ($\approx 35 \mu\text{m}$) 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 подобро 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 OCT 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. Единият калипер се поставя на външната част на хиперрефлексивната 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 : субфовеино, на 1000 μm и 2000 μm назално и темпорално от фовеята (*SFCT, 1000N, 1000T, 2000N, 2000T*) . Резултатите от изследване с *Macula line* протокол 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 OCT 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 зависимы групи (повторни измервания) (Paired Samples T-Test) – статистически метод за сравняване на две зависимы 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 субфовеята 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). Противоположно на това, в темпорална посока имаме дори изтъняване на хороидеята, като отново динамиката отслабва с отдалечаване от фовеята 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 изчисли 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 mm³; V 7z - 1,39 mm³) и долу (V 4z – 0,51mm³; V 8z – 1,56 mm³) е по – малък , в сравнение с темпорално (V 5z - 0,51mm³; V 7z - 1,59 mm³) и горе (V 2z – 0,52mm³; V 6z – 1,63mm³), съответно. Вследствие на извършената физическа активност ХО бележи сигнификантна, положителна динамика, най- силно изразена в V1z (0,26 / 0,27 mm³), V 5z.(0,51/0,52 mm³), V 6z (1,63/1,67 mm³), V 7z (1,39/1,43 mm³) и V 9z (1,59/1,63 mm³), . 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 mm³).

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 (E), N = 18; хиперметропи (H), N = 14; миопи (M), 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
E	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	
H	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	
M	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	
E	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	
H	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	
M	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	
E	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	
H	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	
M	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	
E	T Vol ,mm(3) преди	18	1,04	0,15	0,103	1,03	0,15	0,071
	T Vol ,mm(3) след	18	1,05	0,15		1,05	0,15	
H	T Vol ,mm(3) преди	14	0,92	0,16	0,001	0,92	0,16	0,001
	T Vol ,mm(3) след	14	0,94	0,16		0,94	0,16	
M	T Vol ,mm(3) преди	31	0,89	0,15	0,001	0,89	0,15	0
	T Vol ,mm(3) след	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 ($\leq 3 \mu\text{m}$). От таблицата е видно, също така, че ХО бележи сигнификантно увеличаване само при миопи и хиперметропи ($p \leq 0,001$).

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 ($p \leq 0,05$). От тях най – големите разлики се отчитат при $T CT$ ($p \leq 0,002$) след физическо натоварване, като при еметропи е $357,92 \mu\text{m}$, при хиперметропи е $315,39 \mu\text{m}$, а при миопи – $283,35 \mu\text{m}$ (таб.4.3.1.1.2.). Най – малки, но съществени, разлики са в показателя $SFCT$ ($p \leq 0,01$): еметропи – $386,83 \mu\text{m}$; хиперметропи – $355,79 \mu\text{m}$; миопи – $310,77 \mu\text{m}$.

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 ($p \leq 0,05$) (таб.4.3.1.1.3.), както преди, така и след натоварване. Най – големите разлики между еметропи и миопи са при показателя $T CT$ ($p \leq 0,002$), а най- малки – при $T Vol$ ($p \leq 0,014$). Разликите в стойностите между другите групи (еметропи/хиперметропи; хиперметропи/ миопи) не достигат статистически сигнификантен праг ($p \geq 0,05$).

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 ≤ 30 г.; 20 човека са от 30 до 39г.; и 10 ≥ 39 г. . Отчетените стойности са нанесени в табл. 4.3.1.2.1.

Таб.4.3.1.2.1. (Paired Samples T-Test)

Възраст ова	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 ≥ 39 г. SFCT бележи отрицателна динамика ($\approx 1 \mu\text{m}$).

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, 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 ≤ 30 г. и група 30 – 39г. ($p \geq 0,05$). От друга, сигнификантни разлики между група ≤ 30 г. и група ≥ 39 г 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 ≥ 39 г 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
	SFCT μm 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	
	1000T, μm 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	
	2000N, μm 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
	SFCT μm 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	
	1000T, μm 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	
	2000N, μm 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 OCT 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

Тютюн о- 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	Тютюн о- 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 коефициента 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 субфовеината 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 повтораемост 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	0,610 3	1,938 9	0,000
T CT, μm след	0,2984	2,0087	0,192 5	1,204 3	0,051
T V pre, mm^3	0,0014	0,0147	- 0,0023	0,005 1	0,438
T V post, mm^3	0,0001	0,0145	- 0,0035	0,003 8	0,938

Average thickness, μm преди	0,8683	2,0815	0,344 0	1,392 5	0,002
Average thickness, μm след	0,8778	2,0082	0,372 0	1,383 5	0,001

PPA, градуси (преди)	0,0756	0,3146	- 0,0037	0,154 8	0,061
PPA градуси (след)	0,0486	0,6034	- 0,1034	0,200 5	0,525

С цел изследване повторемостта 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 $\leq 0,008 \text{ mm}^3$), а най – висока при *Ave thickness* (Mean differences $\leq 3, 5936 \mu\text{m}$) . 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
1000T, μm преди	-0,0423	7,4467	-1,9177	1,8331	-0,9947	7,4967	-2,8828	0,8933
2000N, μm 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
SFCT, μm 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 екзaminатори. В болшинството от случаите на сравнявани показатели се отчетоха разлики, които не бяха статистически незначими. Сравнителният анализ на резултатите на екзaminатори с висока и средна степен на опитност (изсл.1 и изсл.2) показва, 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)

Показател	Разлика (изсл.1 - изсл. 2)									
	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 $\approx 4 \mu\text{m}$ 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.

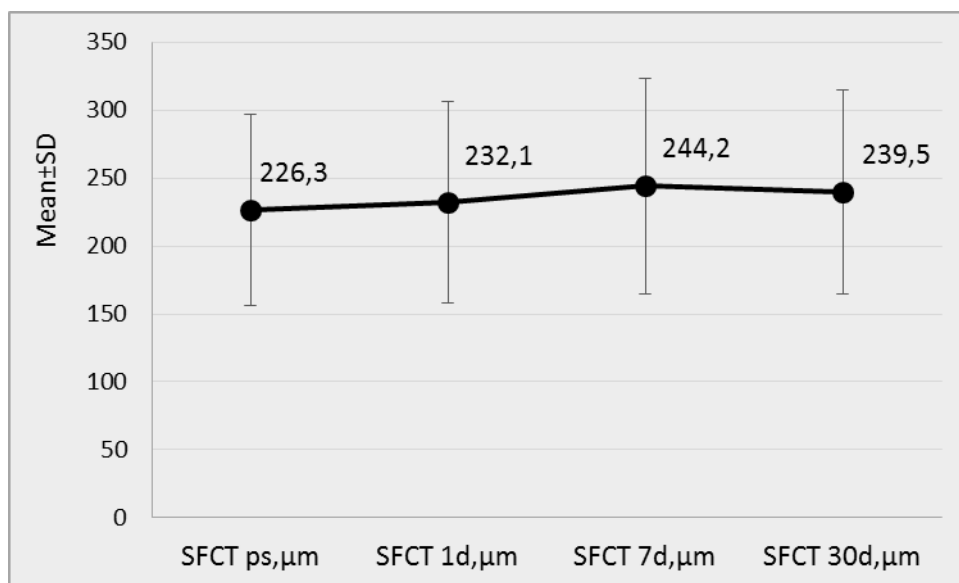
Таб.4.5.1.

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

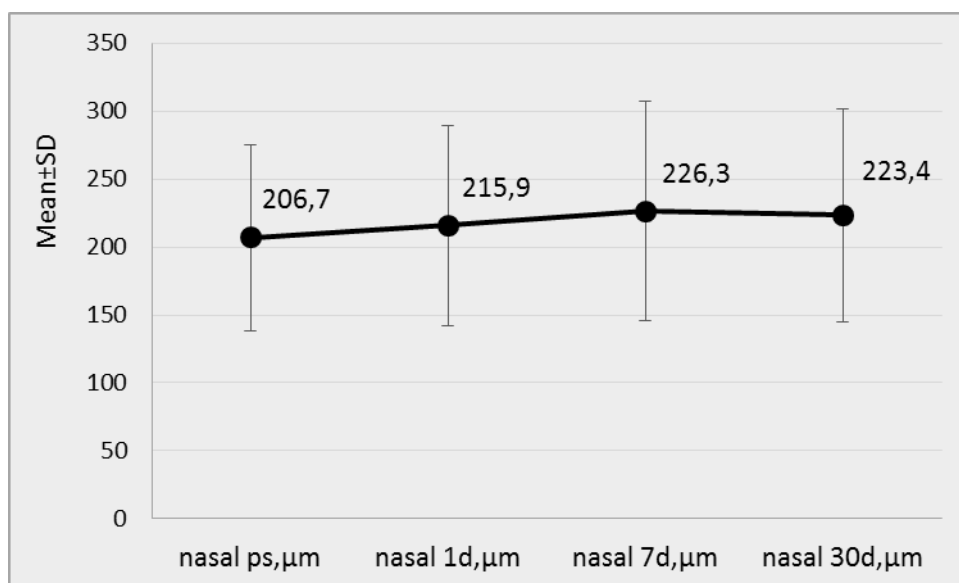
nasal	45	206,67	68,21	215,87	73,81	226,33	80,53	223,44	78,52
tem.	45	204,89	57,89	215,67	62,91	225,27	63,09	225,07	64,42

От таблицата се вижда, че факоемулсификацията, като фактор, води до положителна динамика в стойностите на ХД. Субфовеяната 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.

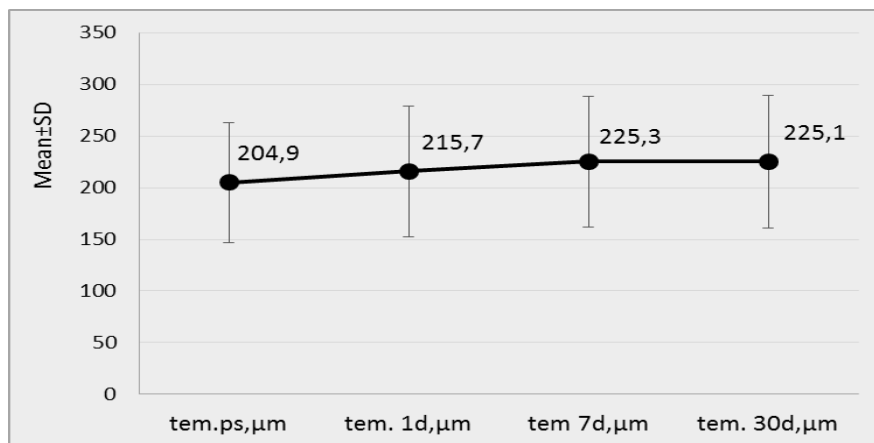
Фиг.1



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)

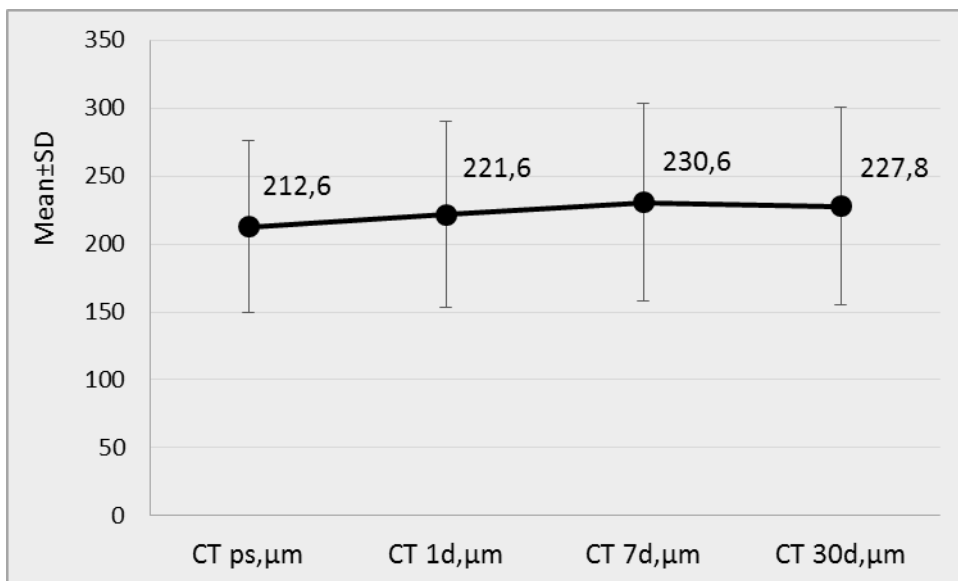
Показател	ps vs 1d	ps vs 7d	ps vs 30d	1d vs 7d	1d vs 30d	7d vs 30d
	P	P	P	P	p	P
SFCT	0,175	<0,001	0,001	<0,001	0,138	0,302
Nasal	0,012	<0,001	<0,001	0,006	0,087	0,359
tem.	0,002	<0,001	<0,001	0,006	0,041	0,961

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^а постоперативен ден, но само при *CT* е последвано от обратно развитие след това (таб.4.5.3.) (фиг.4).

Таб.4.5.3.

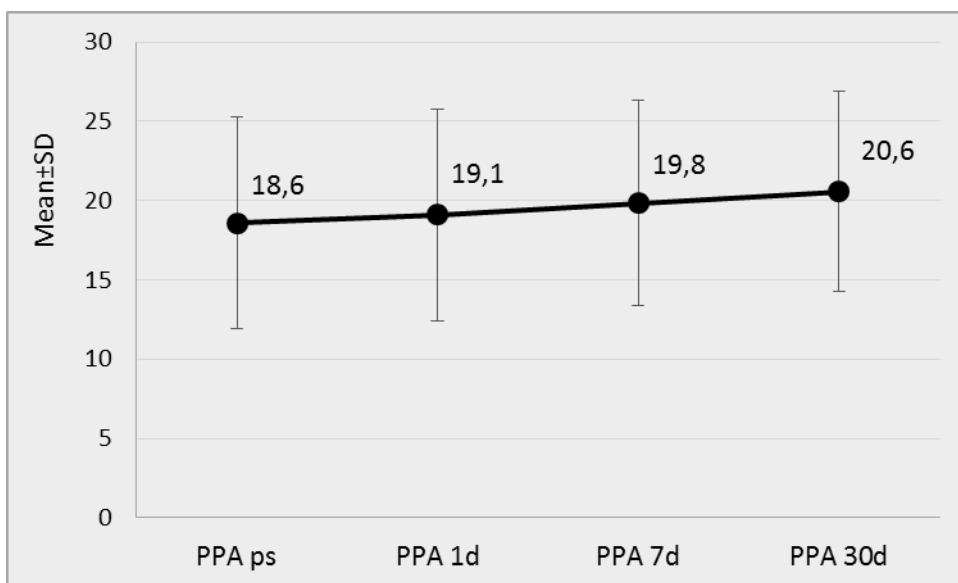
Показател	N	Ps		1 d		7 d		30 d	
		Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
PPA	45	18,58	6,67	19,11	6,67	19,84	6,45	20,58	6,29
CT	45	212,57	63,36	221,56	68,61	230,61	72,47	227,77	72,64

Фиг.4



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

Фиг.5



С цел изследване на корелация между изследваните OCT 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 ($r = 0,786$, $p \leq 0,001$, 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 ОСТ 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 OCT 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
$\geq 30\text{d}$ 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
$\geq 30\text{d}$ 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

$\geq 30d$ Post Th 1000T, μm	32	252,72	251,00	53,797	129	359
PPA priog, 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 субфовеината 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 ѝ 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 ≥ 30 d Post Th	7d Post Th vs ≥ 30 d Post Th
		Р	Р	Р
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	Р
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
≥ 30 d Post Th SFCT, μm	0,968
≥ 30 d Post Th 1000N, μm	0,890
≥ 30 d 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, *ССТ*; 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 *ССТ* е в положителна, несигнификантна корелация със стойностите, независимо дали преди или след терапия ($p \geq 0,05$) (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 *ССТ* и *Age* (таб.4.6.5.).

Таб.4.6.5. Pearson Correlation

PACG	ACD,mm		CDR		ССТ,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 ($p \geq 0,05$). 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 (КАИ) (Mann-Whitney U Test)

Показател	Терапия (КАИ)	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 съществена 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	Здрави	POAG
	POAG	PACG	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 съществена 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*.

Таб.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.

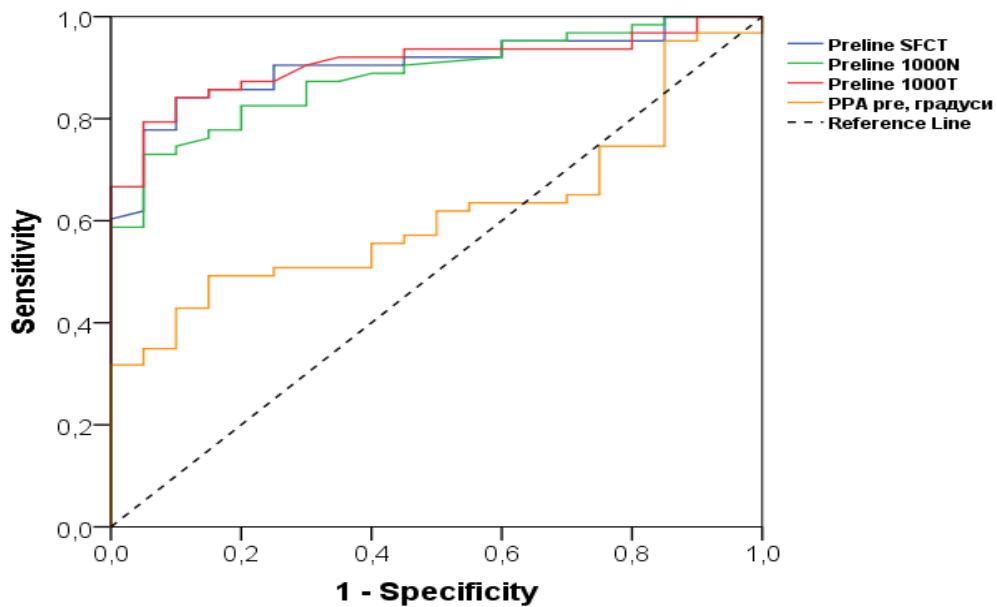
Показател	Cut-off	Sensitivity	Specificity
SFCT	<248,50	0,857	0,850
1000N	<234,00	0,825	0,800
1000T	<247,50	0,857	0,850
PPA	<20,19	0,571	0,550

В таб.4.7.5. са нанесени и т.нар. cut off стойности (гранични) за всеки от анализираният 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.

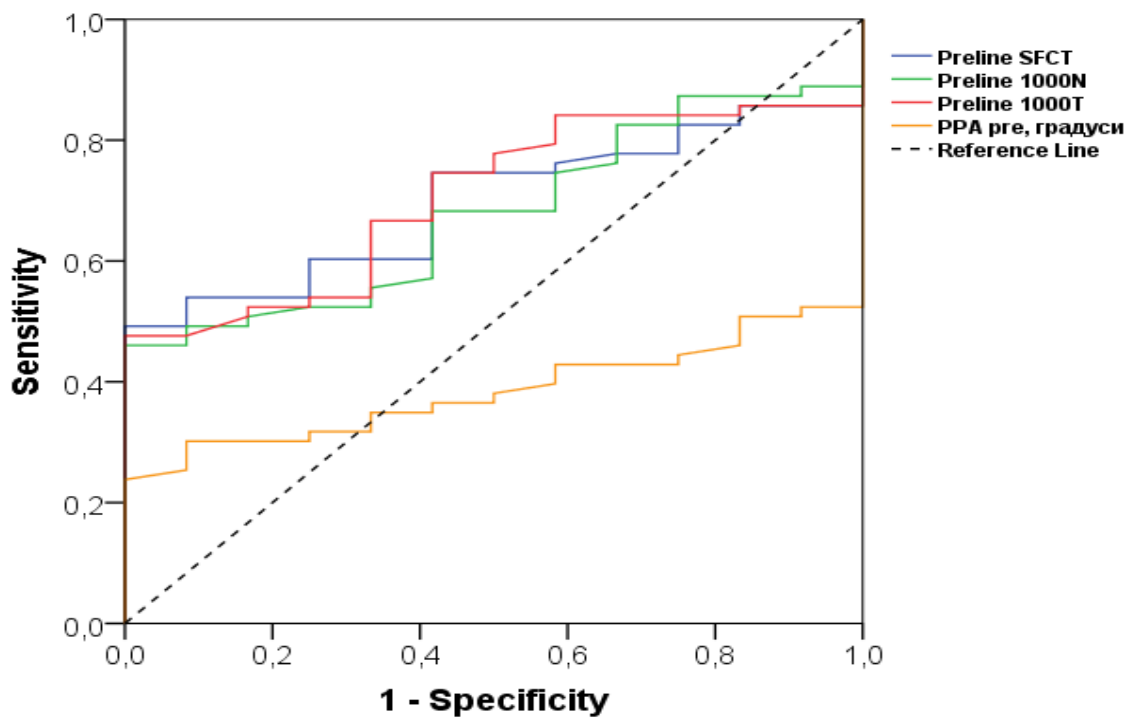
Чувствителността на метода е в границите от 40.9% до 60.3%, специфичността варира от 41.7% to 75%, а стойността на AROC от 0.384 to 0.706 при сравняване на групата здрави с групата PACG (Приложение 4). Прави впечатление, че показателят PPA отново е с най – малка дискриминираща способност ($AROC= 0.384$), 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 дискриминационните 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 васкуляризираната 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 ѝ 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 хороидеята 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 OCT 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, повторемостта и приложимостта на *SD OCT* 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 OCT*

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 OCT 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 OCT 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 субфовеино, 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 показва известни 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 $\approx 341 \mu\text{m}$. Получените разлики могат да бъдат обяснени с два факта. Първият е, че средната възраст на здравите участници в нашето проучване е $\approx 30\text{г.}$, докато при *Spaide* средната възраст е $\approx 51\text{г.}$ 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 кръвообращение.

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 субфовеяната 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 ПМ (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 (*TCT*, *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 изграденото от нас 3D изображение на хороидеята. Това бе последвано от апаратно, автоматично изчисляване на обема на така създаденото 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 – $0,26 \text{ mm}^3$ субфовеино и $8,54 \text{ mm}^3$ 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 следствие 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 атрофия²³⁹.

Друг компонент, превръщаш 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 остро 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 ретиналният 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 натоварване¹⁹⁹. 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 субфовеино 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 фовеината 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 ОСТ 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 подобрена 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 доказва, 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 thickness*, *T Vol*, *PPA*) търпи обратно развитие с напредване на възрастта. От друга страна, амплитудата на отговора след натоварване, намалява с увеличаване на възрастта. Например субфовеината ХД при подгрупа $\leq 30\text{г.}$ е 358,06 μm , при подгрупа 30 – 39г. е 342,25 μm , а при подгрупа $\geq 39\text{г.}$ 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 , 0,78 mm^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 хороида 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 mm^3 и 0,94 mm^3 , 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 пушачи²³². *Sizmaz et al.*²³¹ установяват, че е налице драстично изтъняване на хороидея, дори и след само 1 цигара - 301.1 \pm 63.1 μm (преди), 284.2 \pm 56.7 μm (1и час) и 270.8 \pm 80.0 μm (3ти час).

С Independent Samples T-Test на резултатите бе доказано, че хороидните биометрични OCT показатели при мъжете са с $\approx 10\%$ 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 всеки 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 миопия¹⁷¹. 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, CNV¹⁷² и др. . Подробният хороиден анализ е в състояние да даде допълнителни насоки за патофизиологичния механизъм, при който се развива ексцесивна миопия¹⁷³. 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 $\approx 16 \mu\text{m}$ на всеки диоптър късогледство. Следователно тънката хороидея следва да се приеме, че е в дългосрочна корелация с високата миопия. Подвойковият

сравнителен анализ доказва, 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 $\leq 10\%$, 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 перипапиларен хороиден ъгъл (*PPA*).

При тримата 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 скановите, 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 $1\ \mu\text{m}$, $1\ \text{mm}^3$, 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 тримата 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 доказва 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 тримата изследователи ясно показва, че така

създадения модел на хороидно изследване е надежден инструмент, дори и за не толкова опитен ОСТ екзаминатор. Подобни изводи докладва и Yamashita¹³⁵. 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 $\approx 20 \mu\text{m}$. Положителната промяна в ХД и *PPA* вероятно се дължи пониженото ВОН в ранния постоперативен период, а оттам - подобро перфузионно налягане. Субфовеината 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 животни²⁴². 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 проучвания²⁴¹ 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 ХД²²⁷. 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 адаптивните, 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 CST 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 публикации²²⁴ 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*, регулярното 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 *ПОБГ*, 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 ОСТ протоколи за изобразяване и последващото мануално релефиниране 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 субфовеино 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 на 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

Заклучение

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 доказва, 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 доказва, 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 на 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 ЕРТ.

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 OCT 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 ShoumnaIieva-Ivanova . Ivan Tanev . **Yani Zdravkov** .Simeon Monov .Russka ShumnaIieva. 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**, А. 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 lymphatics: 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, Brecht 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, McGlenn 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.. *Investigative 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 fluorescence 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 β -lipoproteins. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1966;122:957-963.
86. Freeman WR, Bartsch DU, Mueller AJ 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(1):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, Hitzinger CK, Drexler W et al.. In vivo optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 1993; 116; 113–114.
103. Fercher AF, Hitzinger CK, Kamp G et al.. Measurement of intraocular distances by backscattering spectral interferometry. *Opt Comm*. 1995; 117; 43–48.
104. Hausler G, Lindner 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, Vicaud 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, Huisinigh 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 Shinjima , 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, Zabihiyan 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-naïve 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. *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 macular 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

