



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΑΙΣΘΗΤΗΡΙΩΝ
ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**«ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΤΩΝ ΜΕΤΡΗΣΕΩΝ
ΤΟΥ ΚΕΝΤΡΙΚΟΥ ΠΑΧΟΥΣ ΤΟΥ ΚΕΡΑΤΟΕΙΔΟΥΣ ΣΕ
ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΜΟΡΦΕΣ ΓΛΑΥΚΩΜΑΤΟΣ»**

**ΧΡΗΣΤΟΣ ΓΚΑΡΤΖΙΟΣ
ΙΑΤΡΟΣ ΟΦΘΑΛΜΙΑΤΡΟΣ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2012

«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική λατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος)»

Ημερομηνία αίτησης του κ. Γκάρτζιου Χρήστου: 22-5-2006

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 588^α/27-5-2006

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων

Κίτσος Γεώργιος Αναπληρωτής Καθηγητής Οφθαλμολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Μέλη

Στεφανιώτου Μαρία Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Οφθαλμολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Ασπρούδης Ιωάννης Επίκουρος Καθηγητής Οφθαλμολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 8-9-2006

«Σύγκριση αποτελεσμάτων των μετρήσεων του πάχους του κεντρικού κερατοειδούς σε διάφορες μορφές γλαυκώματος »

ΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ : 733^α/3-4-2012

Ασημακόπουλος Δημήτριος	Καθηγητής Ωτορινολαρυγγολογίας, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Κυρίτσης Αθανάσιος	Καθηγητής Νευρολογίας, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Ασπρούδης Ιωάννης	Αναπληρωτής Καθηγητής Οφθαλμολογίας, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Εξαρχάκος Γεώργιος	Αναπληρωτής Καθηγητής Ωτορινολαρυγγολογίας, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Καλογερόπουλος Χρήστος	Αναπληρωτής Καθηγητής Οφθαλμολογίας, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Κίτσος Γεώργιος	Αναπληρωτής Καθηγητής Οφθαλμολογίας, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Στεφανιώτου Μαρία	Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Οφθαλμολογίας, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 6-6-2012

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ

Μαργαρίτα Τζαφλίδου

Καθηγήτρια Ιατρικής Φυσικής

Η Γραμματέας της Σχολής

ΜΑΡΙΑ ΚΑΠΙΤΟΠΟΥΛΟΥ



ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα διδακτορική διατριβή εκπονήθηκε στην Οφθαλμολογική κλινική της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων. Επιβλέπων ήταν ο αναπληρωτής καθηγητής Γεώργιος Κίτσος, τον οποίο ευχαριστώ τόσο για τη δυνατότητα που μου έδωσε να εκπονήσω την παρούσα διατριβή όσο και για το αμέριστο ενδιαφέρον που έδειξε καθ'όλη τη διάρκειά της.

Την αναπληρώτρια καθηγήτρια Μαρία Στεφανιώτου και τον αναπληρωτή καθηγητή Ιωάννη Ασπρούδη, μέλη της συμβουλευτικής μου επιτροπής ευχαριστώ για τις ουσιαστικές συμβουλές και τη συμπαράστασή τους κατά την εκπόνηση της παρούσας διατριβής.

Εκφράζω τις θερμές μου ευχαριστίες στον αναπληρωτή καθηγητή Χρήστο Καλογερόπουλο για το ενδιαφέρον του και τις χρήσιμες παρατηρήσεις του.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω τον καθηγητή Μιλτιάδη Ασπίωτη καθώς και όλο το ιατρικό και παραϊατρικό προσωπικό της πανεπιστημιακής Οφθαλμολογικής κλινικής για την υλικότεχνική υποστήριξη και τη συνεργασία τους.

Τους ιατρούς Βασιλική Φλίνδρη, Κωνσταντίνο Μουστακλή, Γεώργιο Σιώχο, Ιωάννη Ξήτα, Γεωργία Γιώτη, και Κωνσταντίνο Ντίτσο, μέλη της Οφθαλμολογικής κλινικής κατά την περίοδο της εκπόνησης της διατριβής, θα ήθελα να ευχαριστήσω για την άψογη συνεργασία και την ηθική υποστήριξη.

Τέλος ευχαριστώ τα έτερα μέλη της επταμελούς εξεταστικής επιτροπής, καθηγητή Δημήτριο Ασημακόπουλο, καθηγητή Αθανάσιο Κυρίτση, αναπληρωτή καθηγητή Γεώργιο Εξαρχάκο για τη διάθεση του πολύτιμου χρόνου τους προκειμένου να ολοκληρωθεί η διαδικασία που προβλέπεται από το νόμο.

στους γονείς μου

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	1
1.1. ΓΛΑΥΚΩΜΑ-ΟΡΙΣΜΟΣ-ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ	1
1.2. ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΣ ΓΛΑΥΚΩΜΑ ΑΝΟΙΚΤΗΣ ΓΩΝΙΑΣ (Π.Γ.Α.Γ.).....	4
1.2.1. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ	4
1.2.2. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ Π.Γ.Α.Γ.....	5
1.3. ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΣ ΓΛΑΥΚΩΜΑ ΑΝΟΙΚΤΗΣ ΓΩΝΙΑΣ ΜΕ ΧΑΜΗΛΗ ΕΝΔΟΦΘΑΛΜΙΑ ΠΙΕΣΗ.....	8
1.4. ΨΕΥΔΟΑΠΟΦΟΛΙΔΩΤΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ (Ψ.Σ.) ΚΑΙ ΓΛΑΥΚΩΜΑ (Ψ/Α.Γ.)...9	
1.4.1. ΨΕΥΔΟΑΠΟΦΟΛΙΔΩΤΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ.....	9
1.4.2. ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΤΟΥ Ψ.Σ. ΚΑΙ ΤΟΥ Ψ/Α.Γ...10	
1.4.3. ΨΕΥΔΟΑΠΟΦΟΛΙΔΩΤΙΚΟ ΓΛΑΥΚΩΜΑ (Ψ/Α.Γ.).....	11
1.5. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΟΥ ΓΛΑΥΚΩΜΑΤΙΚΟΥ ΟΦΘΑΛΜΟΥ ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ.....	12
1.5.1. ΜΗΧΑΝΙΚΗ-ΔΟΜΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ.....	12
1.5.2. ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ.....	29
1.6. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΠΡΟΚΛΗΣΕΙΣ ΚΑΙ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ	31
1.7. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ	32
2. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ: ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ.....	33
2.1. ΑΣΘΕΝΕΙΣ.....	33
2.1.1. Κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη.....	34
2.1.2. Κριτήρια αποκλεισμού εισαγωγής στη μελέτη.....	35
2.1.3. Κριτήρια εισαγωγής ή αποκλεισμού στη μελέτη που αφορούσε την παρακολούθηση της εξέλιξης των οπτικών πεδίων στο χρονικό διάστημα των 3 ετών	35
2.2. ΜΕΘΟΔΟΙ.....	35
2.2.1. Τονομέτρηση και καθορισμός της ΕΟΠ λαμβάνοντας υπόψη το Π.Κ.Κ.....	35

2.2.2. Εκτίμηση της κοίλανσης της οπτικής θηλής (Cup/Disc Ratio)/στιβάδας νευρικών ινών.....	36
2.2.3. Παχυμετρία	36
2.2.4. Οπτικά πεδία	37
2.2.5. Στατιστική ανάλυση.....	40
3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	43
3.1. ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΗΣ ΟΠΤΙΚΗΣ ΜΕ ΤΗΝ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΗ ΠΑΧΥΜΕΤΡΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΟΥ Π.Κ.Κ. ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ Π.Γ.Α.Γ. ΚΑΙ Ψ/Α.Γ.....	43
3.2. ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΟΥ Π.Κ.Κ. ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ Π.Γ.Α.Γ. ΚΑΙ Ψ/Α.Γ. ΚΑΙ ΣΤΙΣ ΟΜΑΔΕΣ ΕΛΕΓΧΟΥ.....	44
3.3. ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΣΧΕΣΗΣ ΤΗΣ ΔΙΑΦΟΡΑΣ ΤΟΥ Π.Κ.Κ. ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ Π.Γ.Α.Γ. ΚΑΙ Ψ/Α.Γ., ΜΕ ΤΗΝ ΒΑΡΥΤΗΤΑ ΤΟΥ ΓΛΑΥΚΩΜΑΤΟΣ ΤΟΥΣ, ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΝΑΡΞΗ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	47
3.4. ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΣΧΕΣΗΣ ΤΟΥ Π.Κ.Κ. ΜΕ ΤΗΝ ΒΑΡΥΤΗΤΑ ΤΟΥ ΓΛΑΥΚΩΜΑΤΟΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΜΦΟΤΕΡΟΠΛΕΥΡΟ Π.Γ.Α.Γ., ΣΤΟΥΣ ΟΠΟΙΟΥΣ ΥΠΗΡΧΕ ΔΙΑΦΟΡΑ $\geq 10\mu\text{m}$ ΣΤΟ Π.Κ.Κ. ΜΕΤΑΞΥ ΤΩΝ ΔΥΟ ΟΦΘΑΛΜΩΝ.....	52
3.5. ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΣΧΕΣΗΣ ΤΟΥ Π.Κ.Κ. ΜΕ ΤΗΝ ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΗΣ ΓΛΑΥΚΩΜΑΤΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ ΣΤΑ ΟΠΤΙΚΑ ΠΕΔΙΑ ΣΕ ΧΡΟΝΙΚΗ ΠΕΡΙΟΔΟ 3 ΕΤΩΝ.....	56
4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	69
4.1. Η ΟΠΤΙΚΗ ΠΑΧΥΜΕΤΡΙΑ ΥΠΟΤΙΜΑ ΤΟ Π.Κ.Κ. ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΗ.....	69
4.2. ΤΟ Π.Κ.Κ. ΕΙΝΑΙ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΩΣ ΣΗΜΑΝΤΙΚΑ ΜΙΚΡΟΤΕΡΟ ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ Ψ/Α.Γ. ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ Π.Γ.Α.Γ. ΚΑΙ ΤΙΣ ΟΜΑΔΕΣ ΕΛΕΓΧΟΥ	69
4.3. ΟΙ ΠΙΟ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΕΣ ΓΛΑΥΚΩΜΑΤΙΚΕΣ ΒΛΑΒΕΣ ΣΕ ΑΜΦΟΤΕΡΟΠΛΕΥΡΟ Π.Γ.Α.Γ. ΜΕ ΑΣΥΜΜΕΤΡΟ Π.Κ.Κ., ΕΜΦΑΝΙΖΟΝΤΑΙ ΣΤΟΝ ΟΦΘΑΛΜΟ ΜΕ ΤΟ ΛΕΠΤΟΤΕΡΟ ΚΕΡΑΤΟΕΙΔΗ	74
4.4. ΤΟ Π.Κ.Κ. ΕΙΝΑΙ ΛΕΠΤΟΤΕΡΟ ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ Π.Γ.Α.Γ. ΚΑΙ Ψ/Α.Γ. ΠΟΥ ΕΜΦΑΝΙΖΟΥΝ ΕΞΕΛΙΞΗ ΣΤΑ ΟΠΤΙΚΑ ΠΕΔΙΑ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΑΥΤΟΥΣ ΠΟΥ ΠΑΡΑΜΕΝΟΥΝ ΣΤΑΘΕΡΟΙ.....	75
5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	79

6. ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ	81
6.1. ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ	81
6.2. ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ	83
7. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	85
8. ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ.....	99

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1. ΓΛΑΥΚΩΜΑ-ΟΡΙΣΜΟΣ-ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Με τον όρο γλαύκωμα ορίζεται μια σειρά από ετερογενείς παθολογικές οντότητες που έχουν ως κοινό, χαρακτηριστικές αλλοιώσεις του οπτικού νεύρου και των οπτικών πεδίων. Οι αλλοιώσεις αυτές στους περισσότερους τύπους γλαυκώματος μπορούν να αποδοθούν, εν μέρει, στην αύξηση της ενδοφθάλμιας πίεσης (ΕΟΠ) σε επίπεδα μη ανεκτά για τους ιστούς του οφθαλμού. Άλλοι παράγοντες όμως, που δεν σχετίζονται με τα επίπεδα της ΕΟΠ, όπως αγγειακές και δομικές μεταβολές της κεφαλής του οπτικού νεύρου, μπορεί να συμβάλλουν, σε ορισμένες περιπτώσεις, στις γλαυκωματικές αλλοιώσεις του οπτικού νεύρου.

Η κατηγοριοποίηση του γλαυκώματος είναι σύνθετη και έχει προταθεί ένας μεγάλος αριθμός τρόπων ταξινόμησης των γλαυκωμάτων. Υπάρχουν διάφοροι ανατομικοί, γωνιοσκοπικοί, βιοχημικοί, μοριακοί και γενετικοί παράγοντες, όσον αφορά την κατηγοριοποίηση της νόσου, καθένας από τους οποίους έχει τη δική του αξία (Πιν.1). Οι όροι "πρωτοπαθές" και "δευτεροπαθές" εξακολουθούν να χρησιμοποιούνται στον καθορισμό του είδους του γλαυκώματος. Εξ'ορισμού τα πρωτοπαθή γλαυκώματα δε συνδέονται με κάποια συστηματική, οφθαλμική νόσο ή με κλειστή γωνία προσθίου θαλάμου, τα οποία μπορεί να αυξάνουν την αντίσταση στην παροχέτευση του υδατοειδούς υγρού (Υ.Υ.). Τα πρωτοπαθή γλαυκώματα αφορούν συνήθως και τους δύο οφθαλμούς. Αντίθετα, τα δευτεροπαθή γλαυκώματα σχετίζονται με συστηματικές ή οφθαλμικές παθήσεις, οι οποίες μειώνουν την παροχέτευση του υδατοειδούς υγρού από τον διηθητικό ηθμό. Τα δευτεροπαθή γλαυκώματα είναι συνήθως ετερόπλευρα και ασύμμετρα. Με την καλύτερη κατανόηση των γενετικών και βιοχημικών παραγόντων που είναι υπεύθυνοι για την αποχέτευση του υδατοειδούς υγρού, η κλασσική αυτή διάκριση των γλαυκωμάτων τίθεται υπό αμφισβήτηση. Θεωρείται πλέον ότι όλα τα γλαυκώματα οφείλονται σε μια συγκεκριμένη βλάβη παρόλο που σε μερικές περιπτώσεις δεν είναι ακόμη γνωστή. Ο ευρέως αποδεκτός διαχωρισμός του γλαυκώματος σε "ανοικτής" και "κλειστής" γωνίας, εστιάζεται στην παθοφυσιολογία και είναι ουσιώδης για την κατάλληλη θεραπευτική προσέγγιση. Ο επιπολασμός των συχνότερων τύπων γλαυκώματος έχει μελετηθεί σε διάφορες επιδημιολογικές μελέτες, οι οποίες αναφέρονται στον Πίνακα2. Στην Ελλάδα και ιδιαίτερα στην Ήπειρο, το πρωτοπαθές γλαύκωμα ανοικτής γωνίας (Π.Γ.Α.Γ.) και το

ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα (Ψ/Α.Γ.), είναι οι συχνότεροι τύποι της νόσου και αποτέλεσαν το κυριότερο υλικό μελέτης της παρούσας διατριβής.

Πίνακας.1. Ταξινόμηση Γλαυκώματος

Τύπος	Χαρακτηριστικά
Γλαύκωμα ανοικτής γωνίας	
Πρωτοπαθές γλαύκωμα ανοικτής γωνίας	-Παθολογική οπτική θηλή (Ο.Θ.) -Έκπτωση οπτικών πεδίων (Ο.Π.) -Άγνωστης αιτιολογίας απόφραξη του διηθητικού ηθμού
Γλαύκωμα φυσιολογικής ενδοφθάλμιας πίεσης	-Παθολογική οπτική θηλή (Ο.Θ.) -Έκπτωση Ο.Π. -Φυσιολογική ΕΟΠ
Νεανικό γλαύκωμα ανοικτής γωνίας	-Π.Γ.Α.Γ. διαγνωσμένο σε νεαρή ηλικία (10-30 ετών)
Ύποπτο γλαύκωμα	-Φυσιολογική οπτική θηλή (Ο.Θ.) και Ο.Π. με υψηλή ΕΟΠ ή -Ύποπτη Ο.Θ και/ή ύποπτα Ο.Π. με φυσιολογική ΕΟΠ
Δευτεροπαθές γλαύκωμα ανοικτής γωνίας	-Αυξημένη αντίσταση στην αποχέτευση του Υ.Υ. μέσω του διηθητικού ηθμού που οφείλεται σε κάποια άλλη κατάσταση: π.χ. χρωστικοφόρο, φακολυτικό, κορτιζονικό γλαύκωμα. -Αυξημένη αντίσταση στην αποχέτευση του Υ.Υ. μετά τον διηθητικό ηθμό, δευτεροπαθώς λόγω αυξημένης πίεσης στις επισκλήριες φλέβες: π.χ. επικοινωνία καρωτίδας-σηραγγώδους κόλπου.
Γλαύκωμα κλειστής γωνίας	
Πρωτοπαθές γλαύκωμα κλειστής γωνίας με σχετικό κορικό αποκλεισμό	-Περιορισμός της μετακίνησης του Υ.Υ. από τον οπίσθιο στον πρόσθιο θάλαμο. Η περιφερική ίριδα βρίσκεται σε επαφή με τον διηθητικό ηθμό.
Οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας	-Ταχεία άνοδος της ΕΟΠ λόγω απότομης απόφραξης του διηθητικού ηθμού από την ίριδα.
Υποξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας	-Επαναλαμβανόμενα, σύντομα επεισόδια απόφραξης της γωνίας με ήπια συμπτώματα και άνοδο της ΕΟΠ
Χρόνιο γλαύκωμα κλειστής γωνίας	-Εμφανίζεται είτε μετά από οξεία κρίση ή μετά από σταδιακή απόφραξη της γωνίας και βαθμιαία αύξηση της ΕΟΠ λόγω περιφερικών πρόσθιων συνεχειών.
Πρωτοπαθές γλαύκωμα κλειστής γωνίας χωρίς κορικό αποκλεισμό	-Ίριδα plateau
Δευτεροπαθές γλαύκωμα κλειστής γωνίας με κορικό αποκλεισμό.	-Φακογενές γλαύκωμα, κορικός αποκλεισμός από οπίσθιες συνέχειες.

Δευτεροπαθές γλαύκωμα κλειστής γωνίας χωρίς κορικό αποκλεισμό.	-Μηχανισμός ωθήσεως εκ των όπισθεν:το ιριδοφακικό διάφραγμα ωθείται προς τα εμπρός π.χ. όγκος του οπίσθιου ημιμορίου, αποκόλληση χοριοειδούς, περιβρογχισμός. -Μηχανισμός έλξης προς τα πρόσω: πρόσθιες συνέχειες π.χ. ιριδοφακοενδοθηλιακό σύνδρομο, νεοαγγειακό γλαύκωμα, φλεγμονή.
Παιδικό Γλαύκωμα	
Πρωτοπαθές συγγενές/παιδικό γλαύκωμα	-Παρουσία γλαυκώματος από τη γέννηση ή τις πρώτες ημέρες της ζωής.
Γλαύκωμα που συνδέεται με συγγενείς ανωμαλίες	-Οφθαλμικές διαταραχές π.χ. δυσγενεσία του προσθίου ημιμορίου, ανιριδρία. -Συστηματικές διαταραχές π.χ. ερυθρά, σύνδρομο Lowe.
Δευτεροπαθές γλαύκωμα σε νεογνά και παιδιά	-π.χ. γλαύκωμα δευτεροπαθές μετά από ρετινοβλάστωμα ή τραύμα.

Πίνακας 2. Ο επιπολασμός (%) των κυριότερων τύπων γλαυκώματος στις διάφορες πληθυσμιακές μελέτες

Μελέτη	Roscommom ¹	Beaver-Dam ²	Dalby ³	Blue Mountain ⁴	Barbados Caucasians ⁵	Baltimore Caucasians ⁶
Εύρος ηλικιών που μελετήθηκαν (έτη)	>50	43-84	55-69	>49	40-84	>40
Π.Γ.Α.Γ.	1,9	2,1	0,9	2,4	0,8	1,3
Γλαύκωμα κλειστής ή στενής γωνίας	0,09	0,04		0,3		0,4
Ψ/Α.Γ.	1,33		0,07			
Άλλα δευτεροπαθή γλαυκώματα	0,09		0,27	0,2		

1.2. ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΣ ΓΛΑΥΚΩΜΑ ΑΝΟΙΚΤΗΣ ΓΩΝΙΑΣ (Π.Γ.Α.Γ.)

Το Π.Γ.Α.Γ. είναι μια χρόνια αμφοτερόπλευρη και συχνά ασύμμετρη νόσος των ενηλίκων. Χαρακτηρίζεται από επίκτητη απώλεια νευρικών ινών, έκπτωση των οπτικών πεδίων, ανοικτή γωνία του προσθίου θαλάμου χωρίς παθολογικά ευρήματα κατά τη γωνιοσκόπηση και ΕΟΠ μεγαλύτερη των 21 mmHg. Ο ακριβής παθοφυσιολογικός μηχανισμός που οδηγεί στην απόπτωση των γαγγλιακών κυττάρων του αμφιβληστροειδούς⁷ δεν έχει πλήρως διαλευκανθεί.

1.2.1. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ

Το Π.Γ.Α.Γ είναι το συχνότερο από όλες τις μορφές γλαυκώματος και προσβάλλει περίπου το 1% του γενικού πληθυσμού ηλικίας μεγαλύτερης των 40 ετών. Στις Η.Π.Α και στην Ευρώπη, η επίπτωση του Π.Γ.Α.Γ. κυμαίνεται από 1,2 έως 2,1%, ενώ στην Ιαπωνία είναι 2,6%. Η επίπτωση της τύφλωσης από γλαύκωμα είναι περίπου 1% σε άτομα 51-60 ετών και πέντε φορές υψηλότερη σε άτομα άνω των 71 ετών. Εξαιτίας της αύξησης του

προσδόκιμου χρόνου επιβίωσης, υπολογίζεται ότι θα υπάρξει αύξηση κατά 50% στην επίπτωση του Π.Γ.Α.Γ. στις Η.Π.Α το 2020. Συνολικά, η νόσος του γλαυκώματος αποτελεί την τρίτη πιο συχνή αιτία τύφλωσης παγκοσμίως και είναι υπεύθυνη για το 15% των τυφλών⁸.

Υπάρχουν δύο θεωρίες για το μηχανισμό της βλάβης του οπτικού νεύρου στο γλαύκωμα.

Η μηχανική (σχετιζόμενη με την Ε.Ο.Π) θεωρία, υποστηρίζει ότι η Ε.Ο.Π δρα απευθείας στο ηθμοειδές πέταλο και ιδίως στο ανώτερο και κατώτερο τμήμα του οπτικού δίσκου, τα οποία δεν διαθέτουν επαρκή υποστήριξη, με αποτέλεσμα την εμφάνιση των χαρακτηριστικών τοξοειδών ελλειμμάτων των οπτικών πεδίων⁹. Σύμφωνα με την παραπάνω θεωρία, διαφοροποιήσεις στη δομή του οπτικού δίσκου μπορεί να ερμηνεύσουν τη διαφορετική ευαισθησία των ατόμων στην αύξηση της ΕΟΠ.

Η θεωρία του αγγειακού μηχανισμού της γλαυκωματικής βλάβης υποστηρίζει ότι μεταβολές στη μικροκυκλοφορία των τριχοειδών του οπτικού δίσκου είναι υπεύθυνες για τις γλαυκωματικές βλάβες¹⁰.

Το κατά πόσο οι δύο παραπάνω μηχανισμοί δρουν ανεξάρτητα ή συνεργικά δεν έχει ακόμα διαλευκανθεί.

1.2.2. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ Π.Γ.Α.Γ.

Η Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS), μια προοπτική, τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη, κατέληξε στους ακόλουθους παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη Π.Γ.Α.Γ^{11,12} :

1.2.2.1. Οφθαλμικοί παράγοντες κινδύνου

1.2.2.1.1. ΕΟΠ

Ο Leydhecker¹³ χρησιμοποιώντας το τονόμετρο του Schiottz μέτρησε την ΕΟΠ σε 20.000 υποτιθέμενα φυσιολογικούς οφθαλμούς, προκειμένου να χαρακτηρίσει την ΕΟΠ ως γλαυκωματική παράμετρο. Η μέση ΕΟΠ ήταν $15,5 \pm 2,6$ mmHg. Θεωρώντας ότι η ΕΟΠ ακολουθεί την κατανομή κατά Gauss, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οφθαλμοί που έχουν ΕΟΠ μεγαλύτερη των 20,5 mmHg (δύο σταθερές απόκλισης πάνω από τον μέσο όρο) είναι ύποπτοι για γλαύκωμα και εκείνοι που έχουν ΕΟΠ μεγαλύτερη ή ίση των 24mmHg (τρεις σταθερές απόκλισης πάνω από τον μέσο όρο) έχουν γλαύκωμα. Παρ'όλο που πιο σύγχρονες πληθυσμιακές μελέτες, χρησιμοποιώντας ακριβέστερες τονομετρικές μεθόδους,

επιβεβαίωσαν τις παραπάνω τιμές, η ΕΟΠ δεν ακολουθεί την κατανομή του Gauss, αλλά σκεβρώνει προς τις υψηλότερες τιμές^{14,15}. Με αυτόν τον τρόπο τιμές ΕΟΠ μεγαλύτερες από δυο σταθερές απόκλισης από τον μέσο όρο δεν είναι απαραίτητα παθολογικές.

Η ΕΟΠ αποτελεί τον πιο σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη γλαυκώματος. Ο ρόλος της ως αιτιολογικού παράγοντα στη βλάβη του οπτικού νεύρου αποδείχθηκε σε πειραματικές μελέτες στις οποίες αύξηση της ΕΟΠ σε πρωτεύοντα είχε ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη γλαυκωματικών αλλοιώσεων¹⁶. Συμφωνά με πληθυσμιακές μελέτες η επίπτωση του Π.Γ.Α.Γ. αυξάνεται με την αύξηση της Ε.Ο.Π^{17 18 19}. Επίσης, σύμφωνα με διασταυρούμενες μελέτες η ΕΟΠ και η ανάπτυξη γλαυκώματος ακολουθούν μια δοσοεξαρτώμενη σχέση. Άτομα με ΕΟΠ 15-20mmHg έχουν χαμηλή επίπτωση γλαυκωματικής βλάβης²⁰ σε σχέση με άτομα με ΕΟΠ 25-30mmHg^{21 22}. Η μείωση της ΕΟΠ σε ασθενείς με γλαύκωμα, επιβράδυνε την έκπτωση των οπτικών πεδίων^{23 24}. Τέλος, σε άτομα με αμφοτερόπλευρο γλαύκωμα, ο οφθαλμός με την υψηλότερη ΕΟΠ παρουσίαζε την τάση για ταχύτερη εξέλιξη των αλλοιώσεων στα οπτικά πεδία.

Στην κλινική πράξη, όμως, ο διαχωρισμός υγιών από γλαυκωματικούς οφθαλμούς δεν μπορεί να στηριχθεί αποκλειστικά στη μέτρηση της ΕΟΠ. Ο χαρακτηρισμός του Γλαυκώματος Φυσιολογικής Πίεσης (γλαυκωματική οπτική νευρική βλάβη και ΕΟΠ<21mmHg) και της Οφθαλμική Υπερτονίας (ΕΟΠ>21mmHg χωρίς γλαυκωματική οπτική νευρική βλάβη), ως ανεξάρτητες καταστάσεις ή ως οντότητες που αντιπροσωπεύουν τα άκρα του φάσματος της ίδιας νόσου, στην οποία η ΕΟΠ παίζει σημαντικό αλλά όχι αποκλειστικό ρόλο, αποτελεί αντικείμενο συζήτησης. Με αυτό τον τρόπο η γλαυκωματική βλάβη φαίνεται να εξαρτάται από την ευαισθησία των γαγγλιακών κυττάρων του αμφιβληστροειδούς στην ΕΟΠ.

1.2.2.1.2. Πάχος Κεντρικού Κερατοειδούς (Π.Κ.Κ.)

Στην ΟΗΤS άτομα με Π.Κ.Κ. μικρότερο ή ίσο από 555μm σχετιζόταν με τριπλάσιο κίνδυνο για την ανάπτυξη Π.Γ.Α.Γ. σε σχέση με άτομα που είχαν Π.Κ.Κ. μεγαλύτερο από 588μm¹¹.

1.2.2.1.3. Κεφαλή του Οπτικού Νεύρου

Η κεφαλή του Οπτικού Νεύρου και ιδιαίτερα ο λόγος της διαμέτρου της κοίλανσης/διάμετρο της οπτικής θηλής (Cup/Disc ratio-C/D ratio) αποτελεί δείκτη της παρουσίας και εξέλιξης του γλαυκώματος. Η δομή της, μάλιστα, φαίνεται να παίζει ρόλο στην παθογένεια της νόσου.

Σύμφωνα με με την OHTS¹¹, αυξημένη κοίλανση του οπτικού δίσκου ($\geq 0,5$ C/D ratio) αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση της νόσου^{18,25}.

1.2.2.1.4. Μυωπία

Η μυωπία είχε θεωρηθεί για μεγάλο χρονικό διάστημα παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη Π.Γ.Α.Γ, χωρίς όμως να αποδειχθεί από πληθυσμιακές μελέτες. Σύμφωνα με την OHTS η μυωπία δεν φαίνεται να αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα για την ανάπτυξη του Π.Γ.Α.Γ¹¹.

1.2.2.1.5. Pattern Standard Deviation (PSD)

Σύμφωνα με την OHTS¹¹ μικρές διαφορές στο psd (μετά από λήψη πολλαπλών οπτικών πεδίων), ακόμα και σε άτομα με φυσιολογικά και αξιόπιστα οπτικά πεδία, μπορεί να αποτελούν παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη γλαυκώματος. Η πρακτική σημασία αυτής της παραμέτρου είναι όμως αμφίβολη.

1.2.2.2. Δημογραφικοί παράγοντες κινδύνου

1.2.2.2.1. Ηλικία

Η αύξηση της ηλικίας αποτελεί μείζονα παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη γλαυκώματος^{2,11,18,26}. Όλες οι πληθυσμιακές μελέτες έχουν δείξει μια ομοιόμορφα αυξημένη επίπτωση της νόσου σε σχέση με την ηλικία. Άτομα μεγαλύτερης ηλικίας παρουσιάζουν τέσσερις με δέκα φορές μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου σε σχέση με άτομα που ανήκουν ηλικιακά στη δεκαετία των 40.

1.2.2.2.2. Φύλο

Οι περισσότερες μελέτες που έχουν ανακοινωθεί δε δείχνουν αυξημένη επίπτωση της νόσου σε κάποιο από τα δυο φύλα.

1.2.2.2.3. Φυλή

Η επίπτωση του Π.Γ.Α.Γ. έχει βρεθεί ότι είναι τρεις με τέσσερις φορές υψηλότερη στη μαύρη φυλή σε σχέση με τη λευκή^{6,27,28}. Η νόσος είναι πιο σοβαρή τη χρονική περίοδο της διάγνωσης, πιο ανθεκτική στη θεραπεία και έχει την τάση να εμφανίζεται μια δεκαετία νωρίτερα στους μαύρους σε σχέση με τους λευκούς²⁹. Παρ'όλα αυτά η OHTS¹¹ έδειξε ότι η φυλή δεν αποτελεί στατιστικώς σημαντικό παράγοντα κινδύνου στην ανάπτυξη του Π.Γ.Α.Γ. Σε αυτή τη μελέτη οι μαύροι συμμετέχοντες είχαν κατά μέσο όρο μεγαλύτερο C/D ratio και λεπτότερο Π.Κ.Κ. σε σχέση με τις υπόλοιπες υπό μελέτη εθνικές ομάδες. Η συνεκτίμηση των παραπάνω μεταβλητών στην πολυπαραγοντική ανάλυση, έδειξε ότι η φυλή δεν αποτελεί στατιστικώς σημαντικό προδιαθεσικό παράγοντα.

1.2.2.3. Γενετικοί παράγοντες κινδύνου

Οι συγγενείς πρώτου βαθμού ασθενών με Π.Γ.Α.Γ. έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου. Ο κίνδυνος διπλασιάζεται όταν ένας γονέας έχει τη νόσο και τετραπλασιάζεται όταν και κάποιος από τα αδέρφια έχει Π.Γ.Α.Γ.³⁰ Η OHTS κατέληξε ότι το θετικό οικογενειακό ιστορικό δεν αποτελεί τόσο ισχυρό παράγοντα κινδύνου.

Το Π.Γ.Α.Γ. φαίνεται να κληρονομείται με έναν πολυπαραγοντικό τρόπο. Παρ'όλο που πάνω από 6 γονίδια έχουν αναγνωρισθεί, μόνο ένας γενετικός τόπος (GLC1A) στο χρωμόσωμα 1q, το οποίο συνδέεται με το νεανικό γλαύκωμα ανοικτής γωνίας, έχει συσχετισθεί με το Π.Γ.Α.Γ. των ενηλίκων. Ένα γονίδιο, το οποίο παράγει την πρωτεΐνη myocilin (TIGR), βρίσκεται στην ίδια περιοχή και μεταλλάξεις αυτού απαντώνται στο 4,6% των ασθενών με Π.Γ.Α.Γ.³¹. Συγκεκριμένα η μετάλλαξη T377M MYOC βρέθηκε αυξημένη σε μεμονωμένες οικογένειες της περιοχής της Ηπείρου και μάλιστα φαίνεται ότι άτομα που φέρουν τη μετάλλαξη MYOC T377M μαζί με τον απλότυπο GLC1C εμφανίζουν πιο επιθετικό γλαύκωμα και σε μικρότερες ηλικίες σε σχέση με τα άτομα που φέρουν μία από τις δύο μεταλλάξεις^{32 33 34}. Ο ρόλος της myocilin στην παθογένεια του γλαυκώματος δεν είναι ακριβώς γνωστή, φαίνεται όμως ότι η παραγωγή της στο διηθητικό ηθμό επάγεται από την τοπική χρήση κορτικοστεροειδών³⁵.

1.2.2.4. Συστηματικοί παράγοντες κινδύνου

1.2.2.4.1. Αγγειακές νόσοι

Καταστάσεις όπως η αρτηριακή υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης και η ημικρανία έχουν συσχετιστεί με το Π.Γ.Α.Γ., αν και η σχέση τους δεν έχει επαρκώς αποσαφηνιστεί¹¹.

1.3. ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΣ ΓΛΑΥΚΩΜΑ ΑΝΟΙΚΤΗΣ ΓΩΝΙΑΣ ΜΕ ΧΑΜΗΛΗ ΕΝΔΟΦΘΑΛΜΙΑ ΠΙΕΣΗ

Το γλαύκωμα χαμηλής πίεσης αποτελεί το 16% των Π.Γ.Α.Γ. Χαρακτηρίζεται από επίκτητη απώλεια νευρικών ινών, έκπτωση των οπτικών πεδίων, ανοικτή γωνία του προσθίου θαλάμου χωρίς παθολογικά ευρήματα κατά τη γωνιοσκόπηση και ΕΟΠ μικρότερη των 21mmHg. Η διάκριση του Π.Γ.Α.Γ. σε δυο τύπους, υψηλής πίεσης και χαμηλής πίεσης, βασιζόμενη σε ένα επιδημιολογικά καθορισμένο «φυσιολογικό εύρος» της Ε.Ο.Π, είναι ουσιαστικά αυθαίρετη και πιθανώς μειωμένης κλινικής αξίας. Ιδιαίτερα η χρήση της παχυμετρίας που έχει σαν αποτέλεσμα τη διόρθωση της τιμής της ΕΟΠ όπως

αυτή μετράται από το τονόμετρο του Goldmann, καθιστά τη διάκρισή του Π.Γ.Α.Γ σε υψηλής και χαμηλής πίεσης ακόμα πιο αυθαίρετη.

1.4. ΨΕΥΔΟΑΠΟΦΟΛΙΔΩΤΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ (Ψ.Σ.) ΚΑΙ ΓΛΑΥΚΩΜΑ (Ψ/Α.Γ.)

1.4.1. ΨΕΥΔΟΑΠΟΦΟΛΙΔΩΤΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

Το Ψ.Σ. αποτελεί την οφθαλμική εκδήλωση μιας συστηματικής διαταραχής που χαρακτηρίζεται από την εναπόθεση ινδοκοκκιωματώδους υλικού επί και γύρω από το πρόσθιο ημιμόριο του οφθαλμού (το πρόσθιο περιφάκιο του φακού, τα ινίδια της ζηνείου ζώνης, το ακτινωτό σώμα, την ίριδα, τη γωνία του προσθίου θαλάμου, την επιφάνεια του προσθίου υαλοειδούς και τον επιπεφυκότα). Περιγράφηκε πρώτη φορά στη Φιλανδία από τον Lindberg το 1917. Η συχνότητά του συνδρόμου της αποφολίδωσης διαφέρει ανάλογα με τον πληθυσμό που ελέγχεται³⁶. Εμφανίζεται σε υψηλά ποσοστά στους λευκούς και ιδιαίτερα στις Σκανδιναβικές χώρες και στις χώρες της Ανατολικής Μεσογείου και σε χαμηλά ποσοστά στους Αφρο-αμερικανούς. Ως προς τον Ελλαδικό πληθυσμό εμφανίζεται σε ποσοστό 27,9% στην περιοχή Πατρών³⁷, 11,9% στη Θεσσαλονίκη³⁸, 16,1% στην Κρήτη³⁹ και 24,3% στην Ήπειρο⁴⁰. Αποτελεί σύνδρομο των μεγαλύτερων ηλικιών (συνήθως άνω των 50)⁴¹ και είναι πιο συχνό στις γυναίκες.

Η εκδήλωσή του είναι αμφοτερόπλευρη, αν και σε ποσοστό 50% είναι ετερόπλευρο τη στιγμή της διάγνωσης. Ψευδοαποφολιδωτικό υλικό έχει ανευρεθεί με τη χρήση ηλεκτρονικού μικροσκοπίου στον επιπεφυκότα του έτερου οφθαλμού, ο οποίος φαινόταν φυσιολογικός βιομικροσκοπικά. Στην περίπτωση του ετερόπλευρου Ψ.Σ., ο έτερος οφθαλμός θα εκδηλώσει το Ψ.Σ. σε ποσοστό 14-40%^{42 43 44} μέσα στην επόμενη 10ετία. Με βάση τα ανωτέρω ο όρος «ασύμμετρο αμφοτερόπλευρο» είναι πιο ακριβής στην περιγραφή του συνδρόμου.

Μελέτες μικροσκοπικής ανάλυσης έδειξαν παρουσία ψευδοαποφολιδωτικού υλικού στο δέρμα και σε άλλα όργανα (νεφροί, ήπαρ, μυοκάρδιο, πνεύμονες, ουροδόχος κύστη, μήνιγγες)^{45 46}. Υπάρχουν λίγες βιβλιογραφικές μελέτες όσον αφορά τη συσχέτιση του ΨΣ με την ανάπτυξη ανευρύσματος κοιλιακής αορτής⁴⁷ και καρδιαγγειακής νόσου⁴⁸, οι οποίες όμως χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης⁴⁹.

Ιστολογικά, το ψευδοαποφολιδωτικό υλικό είναι ομοιογενές και ηωσινόφιλο και σχηματίζει ακανόνιστα διαταγμένα ινίδια⁵⁰. Αποτελείται από ένα σύμπλοκο διασυνδεδεμένων γλυκοζιωμένων γλυκοπρωτεϊνών και πρωτεογλυκανών, το οποίο είναι

ανθεκτικό στην ενζυματική δράση. Η δομή αυτή εμφανίζει επιτόπους κοινούς με τη βασική μεμβράνη και τις ελαστικές ίνες. Είναι δυνατόν να καλύπτει τις ακτινοειδείς προσεκβολές και τη ζήναιο ζώνη. Επίσης, μπορεί να συσσωρευτεί στις περιοχές σύνδεσης των ινών της ζηνείου ζώνης στο ακτινωτό σώμα και να επηρεάσει και την σύνδεσή τους με το περιφάκιο του φακού με αποτέλεσμα την αστάθειά του. Ψευδοαποφολιδοτικό υλικό ανευρίσκεται στο διηθητικό ηθμό είτε λόγω εναπόθεσης του από το υδατοειδές υγρό, ή λόγω παραγωγής από τα ενδοθηλιακά κύτταρα του διηθητικού ηθμού⁵¹. Η συσσώρευσή του αυτή θεωρείται ότι προκαλεί την αποδιοργάνωση των κυττάρων του διηθητικού ηθμού και τη συγχώνευση των δοκίδων του, με αποτέλεσμα την αύξηση της αντίστασης στην παροχέτευση του υδατοειδούς υγρού.

Η διάγνωση του Ψ.Σ. τίθεται κλινικά με την αναγνώριση του χαρακτηριστικού λευκωπού υλικού στην πρόσθια επιφάνεια του φακού. Επίσης, παρατηρούνται αλλοιώσεις στο κορικό χείλος της ίριδας (ατροφία σφιγκτήρα, πτωχή μυδρίαση της κόρης), χαρακτηριστική εμφάνιση του πρόσθιου περιφακίου δίκην εσφυρισμένου γυαλιού (ground glass) και γραμμή Sampaolessi (ταινία χρωστικής επί ή μπροστα από τη γραμμή του Schwallbe).

1.4.2. ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΤΟΥ Ψ.Σ. ΚΑΙ ΤΟΥ Ψ/Α.Γ.

Η εμφάνιση του ψευδοαποφολιδοτικού συνδρόμου και γλαυκώματος παρουσιάζει οικογενή κατανομή. Έχουν προταθεί αρκετοί τρόποι κληρονομικότητας όπως αυτοσωμικός επικρατής, αυτοσωμικός υπολειπόμενος, φυλοσύνδετος και μιτοχονδριακός. Το γεγονός όμως ότι η εμφάνισή του σχετίζεται με την ηλικία (0,6% σε ηλικία 52-64 έτη και 5% σε ηλικία 75-85 έτη) καθιστά πιο δύσκολη την αναγνώριση του τρόπου της κληρονομικότητας.

Πρόσφατες μελέτες αναγνώρισαν τρεις απλούς νουκλεοτιδικούς πολυμορφισμούς (single nucleotide polymorphisms SNPs) στο γονίδιο της οξυδάσης της Λυσίνης (lysyl oxidase like -LOXL1 gene), οι οποίοι παρουσιάζουν υψηλή συσχέτιση με την εμφάνιση ψευδοαποφολιδοτικού συνδρόμου και γλαυκώματος⁵². Οι δύο πολυμορφισμοί αφορούν το πρώτο εξόνιο του γονιδίου ενώ ο τρίτος το πρώτο ιντρόνιο. Η συσχέτιση αυτή επιβεβαιώθηκε σε αρκετες μελέτες που περιελάμβαναν διαφορετικές εθνικότητες και σε καμμία δεν ανευρέθηκε συσχέτιση αυτών των πολυμορφισμών με άλλους τύπους γλαυκώματος. Παρόλο όμως το εντυπωσιακά υψηλό ποσοστό εντοπισμού των

πολυμορφισμών αυτών σε άτομα που έχουν το σύνδρομο (κινδύνος εμφάνισης του συνδρόμου σε κάποιον φορέα των πολυμορφισμών ίσο με 80-99%,) οι πολυμορφισμοί αυτοί εμφανίζονται σε υψηλό ποσοστό και σε φυσιολογικά άτομα (έως και 88%). Επιπλέον υπάρχει διαφοροποίηση στα υπεύθυνα για την εμφάνιση του συνδρόμου αλληλίων των πολυμορφισμών αυτών σε μερικές εθνικές ομάδες. Τέλος, η εμφάνιση των πολυμορφισμών ήταν παρόμοια στα άτομα με ψευδοαποφολιδοτικό σύνδρομο και γλαυκώμα. Το γονίδιο της οξυδάσης της Λυσίνης σχετίζεται με τη σύνθεση και διατήρηση των ελαστικών ινών. Ο ρόλος των υπεύθυνων πολυμορφισμών στην έκφραση του γονιδίου όπως και η σημασία της τελικής πρωτεΐνης στην παθογένεια της νόσου είναι υπό μελέτη.

Συμπερασματικά, φαίνεται λοιπόν πως πιθανώς η παρουσία άλλων αλληλομορφων ή και άλλων γονιδίων-κάποιων ίσως και προστατευτικών-καθώς και περιβαλλοντικοί παράγοντες παίζουν ρόλο στην εμφάνιση του ψευδοαποφολιδοτικού συνδρόμου και την πιθανότητα εξέλιξής του σε γλαυκώμα.

1.4.3. ΨΕΥΔΟΑΠΟΦΟΛΙΔΩΤΙΚΟ ΓΛΑΥΚΩΜΑ (Ψ/Α.Γ.)

Άτομα με Ψ.Σ. σε ποσοστό 20% έχουν αυξημένη ΕΟΠ και γλαυκώμα όταν πρωτοδιαγνώσκονται. Όταν δε συνυπάρχει γλαυκώμα η πιθανότητα εμφάνισής της νόσου μέσα στα επόμενα 10 έτη είναι 15%⁴². Το Ψ.Σ. επίσης απαντάται στο 15-20% των Π.Γ.Α.Γ. Όταν ο ένας οφθαλμός έχει γλαυκώμα και ο άλλος παρουσιάζει ψευδοαποφολίδωση, ο κίνδυνος γλαυκώματος στον οφθαλμό αυτό, εντός πέντε ετών, είναι 50%⁵³. Το Ψ/Α.Γ. είναι ένα δευτεροπαθές γλαυκώμα ανοιχτής γωνίας, του οποίου η παθογένεια δεν έχει πλήρως διαλευκανθεί. Οι περισσότερες μελέτες καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι το Ψ/Α.Γ. είναι αποτέλεσμα της απόφραξης του διηθητικού ηθμού από ψευδο/κό υλικό και χρωστική και της ακόλουθης αύξησης της αντίστασης στη διήθηση του Υ.Υ⁵⁴. Πολλοί ασθενείς όμως με Ψ.Σ. δεν εμφανίζουν αυξημένη ΕΟΠ πιθανώς λόγω των διαφορών που υπάρχουν στο ρυθμό μεταβολισμού του διηθητικού ηθμού μεταξύ των ατόμων.

Το Ψ/Α.Γ. χαρακτηρίζεται από υψηλή ΕΟΠ αλλά και μεγάλες διακυμάνσεις της, σε σχέση με το Π.Γ.Α.Γ., γεγονός που ευθύνεται πολλές φορές για την καθυστερημένη διάγνωσή του. Είναι επίσης ανθεκτικότερο στη φαρμακευτική και χειρουργική αντιμετώπισή του με αποτέλεσμα ταχύτερη και πιο προχωρημένη βλάβη του οπτικού νεύρου^{42 55}. Έτσι, οι αποφολιδοτικοί γλαυκωματικοί ασθενείς χρειάζονται συνήθως

συχνότερη παρακολούθηση και επιθετικότερη οριοθέτηση της ΕΟΠ-στόχου προκειμένου να μην υπάρξει περαιτέρω εξέλιξη της γλαυκωματικής βλάβης.

1.5. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΟΥ ΓΛΑΥΚΩΜΑΤΙΚΟΥ ΟΦΘΑΛΜΟΥ ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ

Η αναγνώριση των παραγόντων κινδύνου είναι σημαντική στην ανάπτυξη στρατηγικών που αφορούν τον προληπτικό έλεγχο της νόσου και καθορίζει τη συχνότητα επανελέγχου των ατόμων υψηλού κινδύνου. Στην κλινική πράξη, είναι συχνά δύσκολο να διαφοροδιαγνώσει κάποιος την πολύ πρόωμη νόσο από τη φυσιολογική κατάσταση. Η πρόωμη αναγνώριση του γλαυκώματος και της εξέλιξής του εξαρτάται από την ευαισθησία των μεθόδων που χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση της ΕΟΠ, του Π.Κ.Κ., της δομής και της λειτουργίας του οπτικού νεύρου.

1.5.1. ΜΗΧΑΝΙΚΗ-ΔΟΜΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

1.5.1.1. Τονομέτρηση

Η εκτίμηση της ΕΟΠ αποτελεί σταθερή πρακτική κατά τη διάρκεια μιας πλήρους οφθαλμολογικής εξέτασης. Μπορεί οι σύγχρονες εξελίξεις στον τομέα του γλαυκώματος να έχουν μειώσει την αξία της ΕΟΠ όσον αφορά στη διάγνωση του γλαυκώματος⁵⁶, η τονομέτρηση όμως συνεχίζει να κατέχει κεντρικό ρόλο στο σχεδιασμό και την παρακολούθηση της θεραπευτικής μας παρέμβασης⁵⁷. Η πιο ακριβής τεχνική μέτρησης της ΕΟΠ μπορεί να επιτευχθεί μόνο με άμεση παρακέντηση του προσθίου θαλάμου και μανομετρικό υπολογισμό της⁵⁸. Προφανώς μια τέτοια πρακτική μπορεί να εφαρμοστεί μόνο στο εργαστήριο ή στο χειρουργείο και όχι στα πλαίσια μιας οφθαλμολογικής εξέτασης ρουτίνας.

Η εισαγωγή του πρώτου τονομέτρου στην κλινική πράξη πραγματοποιήθηκε το 1862 από τον Albert Von Grafe. Έκτοτε, πληθώρα τονομέτρων έκαναν την εμφάνισή τους όπως το τονόμετρο Donders, το τονόμετρο Snellen, το τονόμετρο Maklakoff και το τονόμετρο Seeuwen, για να φθάσουμε στην ανακάλυψη του πρώτου αξιόπιστου τονομέτρου εμπύθισης από τον Νορβηγό Καθηγητή Οφθαλμολογίας Hjalmar Schiotz (1859-1927), το οποίο και αποτέλεσε τον κανόνα μέτρησης της ΕΟΠ μέχρι τα μέσα του 19ου αιώνα. Το 1954, σχεδόν 50 χρόνια μετά, ο Hans Goldmann (1899-1991) περιέγραψε ένα νέο τονόμετρο επιπέδωσης, το οποίο έκτοτε αποτελεί το «χρυσό κανόνα» της τονομέτρησης.

Τύποι τονομέτρων

α) *Τονόμετρο Schiottz* (εμβύθισης), το οποίο υπολογίζει την ΕΟΠ μετρώντας την εμβύθιση του κερατοειδούς που προκαλείται από ένα γνωστό βάρος. Παράγοντες όπως η σκληρότητα/ακαμψία του βολβού, το ποσό του αίματος που εξέρχεται από το βολβό κατά την εμβύθιση και η καμπυλότητα/πάχος του κερατοειδούς επηρεάζουν τις μετρήσεις με αποτέλεσμα η χρήση του να έχει εγκαταλειφθεί τα τελευταία χρόνια.

β) *Τονομετρα αέρος* (χωρίς επαφή με τον κερατοειδή-non contact), τα οποία επιπεδώνουν τον κερατοειδή χρησιμοποιώντας έναν πίδακα αέρος. Μετρώντας το χρόνο που απαιτείται για την επιπέδωση, εκτιμούν την ΕΟΠ.

γ) *Τονόμετρο επιπέδωσης του Goldmann*(*Goldmann Applanation Tonometer-GAT*) , το οποίο εκτιμά την ΕΟΠ εφαρμόζοντας την ελάχιστη απαιτούμενη δύναμη που προκαλεί επιπέδωση στον κεντρικό κερατοειδή.

Αρχές λειτουργίας του τονομετρου επιπέδωσης

Η τονομετρία επιπέδωσης βασίζεται στην αρχή των Imbert-Fick που θεωρεί ότι σε μια ιδανική, στεγνή και με λεπτά τοιχώματα σφαίρα, η πίεση στο εσωτερικό της ισούται με τη δύναμη που απαιτείται για να επιπεδωθεί η επιφάνειά της.

$$P=F/A$$

όπου: P=Πίεση

F=Δύναμη

A=Επιφάνεια

Η αρχική διατύπωση της παραπάνω αρχής, δε λαμβάνει υπόψη την επίδραση της επιφανειακής τάσης του κερατοειδή, θεωρώντας ότι αυτός είναι απείρως λεπτός, τέλεια ελαστικός και εύκαμπτος. Ο ίδιος ο Goldmann αναγνώρισε εξ'αρχής την παρουσία των δυνάμεων της ακαμψίας του κερατοειδή και της επιφανειακής του τάσης (τριχοειδική έλξη από την προκεράτιο δακρυϊκή στιβάδα), που είναι αντίθετες μεταξύ τους. Εισήγαγε, λοιπόν, τις δυνάμεις αυτές στην αρχή των Imbert-Fick τροποποιώντας τον τύπο σε:

$$P_1+S=P_2(W/A)+E$$

Όπου P_1 =Τονομετρική Πίεση

E=Αντίσταση Επιπέδωσης (το ανάλογο της ελαστικότητας του κερατοειδή κατά την παραμόρφωση αυτού από το τονόμετρο)

P_2 =ΕΟΠ

W=Η δύναμη που ασκείται στην κεφαλή του τονομέτρου

A=Η περιοχή επαφής μεταξύ κεφαλής και κερατοειδή

$S=H$ δύναμη έλξης από την επιφανειακή τάση του κερατοειδή

Χρησιμοποιώντας πειραματικές παρατηρήσεις οι Goldmann και Schmidt⁵⁹, Ehlers et al⁶⁰ και Whitacre et al⁶¹ κατέληξαν ότι για συγκεκριμένες κερατοειδικές διαστάσεις (Π.Κ.Κ. 520μm, ακτίνα καμπυλότητας πρόσθιας επιφάνειας κερατοειδούς 7,80mm, διάμετρος κεφαλής τονομέτρου 3,06mm), η δράση της επιφανειακής τάσης του δακρυϊκού μηνίσκου ακυρώνει την αντίδραση της αντίστασης επιπέδωσης, με αποτέλεσμα η τονομετρική πίεση όπως αποτυπώνεται στο τονόμετρο του Goldmann να εξισώνεται με την ΕΟΠ. Με αυτόν τον τρόπο κάθε 0,1g δύναμης (W) που ασκείται στην κεφαλή του τονομέτρου αντιστοιχεί σε ΕΟΠ (P₂) ίση με 1mmHg.

Το τονόμετρο επιπέδωσης του Goldmann αποτελείται από ένα ευαίσθητο μεταλλικό ραβδί, η κορυφή του οποίου είναι συνδεδεμένη με ένα πλαστικό κάλυμμα που φέρει δύο πρίσματα. Κατά την επαφή με τον κερατοειδή δημιουργούνται δύο ημικύκλια. Τα ημικύκλια αυτά μπορούν να παρατηρηθούν με το μπλέ του κοβαλτίου της σχισμοειδής λυχνίας, αφού ενσταλαχτεί πρώτα φλουοροσεΐνη στον κερατοειδή. Ο εξεταστής στη συνέχεια μεταβάλλει την πίεση που ασκείται στον κεντρικό κερατοειδή, μέσω του κομβίου ρύθμισης του τονομέτρου, κατά τέτοιον τρόπο ώστε τα εσωτερικά όρια των ημικυκλίων να έρθουν σε επαφή. Όταν έρθουν σε επαφή τα δυο ημικύκλια έχει επιπεδωθεί μια επιφάνεια διαμέτρου 3,06mm του κεντρικού κερατοειδή, μετατοπίζοντας περίπου 0,05μL υδατοειδούς υγρού στο εσωτερικό του οφθαλμού. Εξαιτίας αυτής της πολύ μικρής μετατόπισης όγκου υδατοειδούς υγρού, η μέτρηση της ΕΟΠ θεωρείται σχετικά ακριβής (αύξηση στη μετρούμενη ΕΟΠ μικρότερη από 3% σε σχέση με την ΕΟΠ πριν την τονομέτρηση).

Παρά το γεγονός ότι το τονόμετρο επιπέδωσης του Goldmann θεωρείται μια εύκολη, ασφαλής και σχετικά ακριβής μέθοδος εκτίμησης της ΕΟΠ, εν τούτοις είναι δυνατόν να υπεισέρθουν κάποιες πηγές λάθους κατά τη μέτρησή της. Πιθανοί παράγοντες σφάλματος αποτελούν η εφαρμογή υπερβολικής ποσότητας φλουοροσεΐνης στον κερατοειδή (ψευδώς υψηλές μετρήσεις), το αρρυθμιστο τονόμετρο, η άσκηση πίεσης στο βολβό, το σφίξιμο των βλεφάρων, το κράτημα της αναπνοής ή άλλος τρόπος πρόκλησης μηχανισμού Valsalva. Τέλος, η καμπυλότητα του κερατοειδούς και το Π.Κ.Κ. μπορεί να επηρεάσουν τις μετρήσεις.

Όσον αφορά την καμπυλότητα του κερατοειδή, έχει βρεθεί ότι μεγάλοι αστιγματισμοί άνω των 3-4D προκαλούν σφάλμα στη μέτρηση της ΕΟΠ από το τονόμετρο του Goldmann, της τάξης του 1mmHg για κάθε 4D αστιγματισμού. Στις περιπτώσεις αυτές

για να ληφθεί ακριβής μέτρηση θα πρέπει να περιστραφεί το πρίσμα του τονομέτρου κατά τέτοιο τρόπο ώστε η κόκκινη γραμμή του να βρίσκεται στο λιγότερο κυρτό μεσημβρινό ή εναλλακτικά, να γίνουν δυο μετρήσεις με 90° διαφορά και να υπολογιστεί ο μέσος όρος.

Τα τελευταία χρόνια, το Π.Κ.Κ. έχει αναγνωριστεί ως ο πιο σημαντικός παράγοντας που θα μπορούσε να οδηγήσει τον οφθαλμίατρο σε λανθασμένη εκτίμηση της ΕΟΠ με το τονόμετρο επιπέδωσης του Goldmann. Οι ίδιοι οι εφευρέτες, Goldmann και Schmitt, αναγνώρισαν ότι το τονόμετρο είναι ρυθμισμένο κατά τέτοιον τρόπο, ώστε οι βέλτιστες μετρήσεις του να αντιστοιχούν σε ένα πάχος κερατοειδούς της τάξης των 520μm. Σήμερα τα παχύμετρα υπερήχου έχουν αντικαταστήσει τα παλιότερα οπτικά παχύμετρα, τα οποία έχει αποδειχθεί ότι υποεκτιμούσαν το Π.Κ.Κ.^{62 63}. Στη μετά-ανάλυση⁶⁴ των Doughty και Zaman βρέθηκε ότι το μέσο Π.Κ.Κ. εκτιμήθηκε στα 525μm χρησιμοποιώντας οπτική παχυμετρία ενώ χρησιμοποιώντας υπερηχογραφική παχυμετρία εκτιμήθηκε στα 545μm. Συνεπώς ο υπολογισμός των Goldmann και Schmidt's για Π.Κ.Κ. 520μm, που βασίστηκε σε οπτικά μέσα, ίσως στην πραγματικότητα να είναι λίγο μεγαλύτερος (520μm-540μm)⁶⁵. Τυχόν αποκλίσεις του Π.Κ.Κ. από αυτή τη μέση τιμή θα είχαν σαν αποτέλεσμα μεταβολές στη μετρούμενη ΕΟΠ. Πιο συγκεκριμένα ένας παχύς κερατοειδής (π.χ λόγω οιδήματος) θα οδηγούσε σε ψευδώς υψηλές μετρήσεις της ΕΟΠ, ενώ ένας λεπτός θα οδηγούσε σε ψευδώς χαμηλές μετρήσεις της ΕΟΠ. Δεν έχει, όμως, διαμορφωθεί ένας παγκοσμίως αποδεκτός μαθηματικός τύπος διόρθωσης της ΕΟΠ ανάλογα με τη διακύμανση του Π.Κ.Κ.

Παρά τα ανωτέρω, το τονόμετρο επιπέδωσης Goldmann παραμένει ο «χρυσός κανόνας» της τονομέτρησης, αφού σε σύγκριση με τα υπόλοιπα τονόμετρα που χρησιμοποιούνται, δίνει ασφαλείς, εύκολες και σχετικά ακριβείς μετρήσεις στην κλινική πράξη. Εμφανίζει μεγάλη χρηστικότητα, εφαρμόζεται εύκολα στη σχισμοειδή λυχνία και έχει χαμηλή τιμή, προσιτή σε κάθε οφθαλμίατρο.

Νεότερες εξελίξεις στην τονομέτρηση

Τα τελευταία χρόνια αρκετοί ερευνητές προσπαθούν να ανακαλύψουν νέες τεχνολογίες με στόχο την όσο το δυνατόν πιο ανεπηρέαστη μέτρηση της ΕΟΠ.

α) Δυναμική Περιμετρική Τονομέτρηση

Η Δυναμική Περιμετρική Τονομέτρηση (Dynamic Contour tonometry- DCT) (εικόνα 4) είναι μια μη επεμβατική και άμεση μέθοδος μέτρησης της ΕΟΠ, η οποία επιτρέπει συνεχή καταγραφή της ΕΟΠ μέσω ενός πιεζο-ευαίσθητου (piezo-sensitive) αισθητήρα (διάμετρος $0,25\text{mm}^2$), ο οποίος βρίσκεται μέσα στην κοίλη επιφάνεια της κεφαλής του τονόμετρου. Το τονόμετρο έχει την ικανότητα να εφάπτεται του κερατοειδούς ελαχιστοποιώντας το βαθμό της κερατοειδικής παραμόρφωσης. Η εμπορική εφαρμογή του DCT, το τονόμετρο Pascal, είναι ένα ψηφιακό τονόμετρο επαφής, το οποίο εκτός από τον υπολογισμό της ΕΟΠ μας δίνει πληροφορίες για το οφθαλμικό εύρος παλμού (Ocular Pulse Amplitude-OPA). Το OPA ορίζεται ως η διαφορά μεταξύ της συστολικής ΕΟΠ και της διαστολικής ΕΟΠ. Στα 3-5 δευτερόλεπτα που διαρκεί η εξέταση, το Pascal λαμβάνει 300-500 μετρήσεις. Η ΕΟΠ υπολογίζεται από τη μέση διαστολική ΕΟΠ των μετρήσεων αυτών. Στα πλεονεκτήματα του DCT περιλαμβάνεται η υψηλή του ακρίβεια^{66 67}, η ανεξαρτησία των μετρήσεων από το Π.Κ.Κ.^{68 69 70 71}, ο υπολογισμός του Οφθαλμικού Εύρους Παλμού καθώς και η μεγαλύτερη ακρίβεια σε ασθενείς με κετατόκωνο⁷¹. Επιπλέον, το τονόμετρο Pascal φαίνεται να υπερτερεί του GAT στη δυνατότητα τονομετρησης σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε κερατοπλαστική. Το τονόμετρο Pascal, όμως, παραμένει ένα ιδιαίτερα ακριβό τονόμετρο τόσο όσον αφορά την απόκτησή του αλλά και όσον αφορά τη χρήση του. Προϋποθέτει την καλή συνεργασία του ασθενούς και καθιστά αδύνατη τη χρήση του σε οφθαλμούς με υποτονία (<8mmHg) καθώς και σε άτομα με μικρό εύρος παλμού (OPA<0,7-0,8).

β) Αναλυτής Οφθαλμικής Απόκρισης

Ο Αναλυτής Οφθαλμικής Απόκρισης (Ocular Response Analyser-ORA) εφαρμόζει έναν δυναμικά αμφίδρομο μηχανισμό επιπέδωσης του κερατοειδούς με στόχο τον υπολογισμό των βιομηχανικών ιδιοτήτων του κερατοειδούς και της ΕΟΠ του οφθαλμού. Κατά τη διάρκεια της μέτρησης, ένας παλμός αέρα, πανομοιότυπος με αυτόν που χρησιμοποιείται στα τονόμετρα αέρος, ασκεί δύναμη στον κερατοειδή, προκαλώντας την προς τα έσω κίνηση του κεντρικού τμήματος, την επιπέδωση και τελικά την έσω κοίλανση αυτού. Χιλιοστά του δευτερόλεπτου μετά την επιπέδωση του κερατοειδούς ο παλμός αέρα διακόπτεται με συνέπεια η πίεση που ασκείται στο κερατοειδή να μειώνεται με έναν αντίστροφα χρονικά συμμετρικό τρόπο. Καθώς η πίεση της δέσμης αέρα ελαττώνεται, ο κερατοειδής επιστρέφει στην προγενέστερή του κατάσταση αφού περάσει για δεύτερη φορά από τη θέση επιπέδωσης.

Ένα φωτοκατευθυνόμενο ήλεκτρο-οπτικό σύστημα ανίχνευσης παρακολουθεί την κερατοειδική κοίλανση βασιζόμενο στην αντανάκλαση του φωτός από το κερατοειδή. Το σύστημα αυτό καταγράφει 400 μετρήσεις σε χρόνο 20 χιλιοστών του δευτερολέπτου. Από τις δυο επιπεδώσεις του κερατοειδούς προκύπτουν δυο ανεξάρτητες μετρήσεις της πίεσης, οι οποίες λόγω των ιξωδοελαστικών ιδιοτήτων του κερατοειδούς διαφέρουν μεταξύ τους. Η διαφορά των δύο αυτών μετρήσεων αποτελεί ένα βιοφυσικό φαινόμενο που ορίζεται ως κερατοειδική υστέρηση (Corneal Hysteresis-CH).

Το ORA μέσω του λογισμικού του επεξεργάζεται τις μετρήσεις της κερατοειδικής υστέρησης για να υπολογίσει αντισταθμιστικά την ΕΟΠ παρέχοντας με αυτόν τον τρόπο μια μέτρηση ανεξάρτητη των βιομηχανικών ιδιοτήτων του κερατοειδούς. Βέβαια τα παραπάνω στοιχεία χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης και ανάλυσης μιας και άλλοι ερευνητές έχουν παρατηρήσει ότι το ORA υπερεκτιμά σημαντικά τις μετρήσεις της ΕΟΠ σε σύγκριση με το GAT και ότι τα αποτελέσματά του επηρεάζονται από το Π.Κ.Κ.⁷²

Έτσι συνοψίζοντας το ORA είναι ένας νέος αναλυτής, θα λέγαμε οικονομικά ασύμφορος για την κλινική πράξη, ο οποίος όμως χρήζει επιπλέον διερεύνησης.

γ) *Preview Phosphene τονόμετρο*

Το Preview Phosphene (phos+phainein) τονόμετρο οφθαλμικής πίεσης βασίζεται στην αρχή ότι όταν μια δύναμη ασκείται στο σκληρό χιτώνα μπορεί να ενεργοποιήσει ένα ενδοπτικό φαινόμενο. Η ουδός ενεργοποίησης του φαινομένου αυτού θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως ένδειξη υπολογισμού της ΕΟΠ. Η Preview τονομέτρηση περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Fresco⁷³ και εκτελείται εφαρμόζοντας την απόληξη του τονομέτρου στο κλειστό άνω βλέφαρο ενώ ο ασθενής κοιτάει κάτω και έξω. Η μέθοδος αυτή έχει αρκετά θεωρητικά πλεονεκτήματα αφού είναι σχετικά απλή, μπορεί να εφαρμοστεί χωρίς ιδιαίτερη εκπαίδευση, δεν απαιτεί τοπική αναισθησία, φλουορεσεΐνη ή ακριβό εξοπλισμό. Επιπλέον, δεν απαιτεί επαφή με τον κερατοειδή, συνεπώς θα μπορούσε αξιόπιστα να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με παθολογία του κερατοειδούς καθώς και να απαλείψει οποιοδήποτε παράγοντα που σχετίζεται με το πάχος του κερατοειδή. Η ακρίβεια της μεθόδου αυτής έχει αμφισβητηθεί από πολλούς ερευνητές^{74 75}.

Συνεπώς το Preview τονόμετρο αντιπροσωπεύει ένα ιδιαίτερα φιλόδοξο θεωρητικό μοντέλο, το οποίο όμως δεν έχει ακόμα αποδείξει την αξία του στην πράξη.

δ) *Τονόμετρο Επιστρέφουσας Αναπήδησης*

Το τονόμετρο επιστρέφουσας αναπήδησης (Rebound tonometer-RT) αποτελείται από μια μήλη, η οποία έρχεται σε στιγμιαία επαφή με τον κερατοειδή με τρόπο μη

αντιληπτό από τον ασθενή. Ο κινούμενος μαγνήτης εντός ενός σπειράματος προκαλεί μεταβολές δυναμικού στα δυο άκρα του σπειράματος ενεργοποιώντας ένα μαγνητικό πεδίο, το οποίο και καταγράφεται από τον αισθητήρα του τονομέτρου. Το RT περιγράφηκε στη σύγχρονη μορφή του από τους Kontiola et al⁷⁶, είναι φορητό, δεν απαιτεί εφαρμογή αναισθητικού αλλά μέχρι στιγμής φαίνεται να υπερεκτιμά τις τιμές της ΕΟΠ συγκρινόμενο με την GAT. Επιπλέον το RT τονόμετρο φαίνεται ότι επηρεάζεται από το Π.Κ.Κ.⁷⁷

ε) Τονομετρία συντονισμένης επιπέδωσης

Το τονόμετρο συντονισμένης επιπέδωσης (Applanation Resonance Tonometry-ART) αποτελείται από έναν ανιχνευτή επιπέδωσης, ο οποίος βασιζόμενος στη τεχνική συντονισμού υπολογίζει την ΕΟΠ⁷⁸. Η αρχή λειτουργίας του νέου αυτού τονομέτρου περιγράφεται ως ένα πιεζοηλεκτρικό στοιχείο, το οποίο ταλαντούμενο στη συχνότητα συντονισμού παράγει μια μετατόπιση συχνοτήτων ανάλογη με την επιφάνεια επαφής. Το ART εκτιμά την ΕΟΠ μέσω συνεχών μετρήσεων της δύναμης επαφής και της επιφάνειας επαφής. Στη συνέχεια λαμβάνοντας υπόψη τη διαφορά κλίσης μεταξύ δύναμης και συχνότητας, αναγάγει τις μετρήσεις αυτές σε ΕΟΠ. Τα δεδομένα από μετρήσεις στο εργαστήριο έχουν δείξει υψηλή συμφωνία και ακρίβεια στον υπολογισμό της ΕΟΠ⁷⁸. Το ART τονόμετρο εκτός από την εφαρμογή του στη σχισμοειδή λυχνία μπορεί να χρησιμοποιηθεί και ως φορητό τονόμετρο. Πρόσφατα οι Hallberg et al.⁵⁶ έδειξαν ικανοποιητικά αποτελέσματα από την εφαρμογή του ART τονομέτρου σε ανθρώπους. Αναμφισβήτητα, όμως, πρόκειται για ένα νέο τονόμετρο που χρήζει περαιτέρω κλινικής έρευνας.

1.5.1.2. Παχυμετρία

1.5.1.2.1. Εισαγωγή

Σύμφωνα με παλαιότερες μελέτες το πάχος του κεντρικού ανθρώπινου κερατοειδή είχε εκτιμηθεί ότι είναι 1mm. Η μέτρηση αυτή είχε πραγματοποιηθεί σε πτωματικούς οφθαλμούς και κατά αυτόν τον τρόπο αφορούσε έναν μέγιστα διογκωμένο κερατοειδή. Ο David Maurice ανανέωσε το ενδιαφέρον της βιολογικής αυτής παραμέτρου το 1957, ώστε τα επόμενα 50 χρόνια να αποτελέσει αντικείμενο ερευνητικών μελετών. Έχουν περιγραφτεί διάφορες τεχνικές για τη μέτρηση του Π.Κ.Κ. και έχει διερευνηθεί η φυσιολογική και κλινική σημασία του.

Η πρώτη απευθείας οπτική μέτρηση του πάχους του κερατοειδή σε ανθρώπινο οφθαλμό πραγματοποιήθηκε από τον Blix το 1880, όπου κατέληξε ότι το πάχος είναι περίπου 0,5mm σε νέους άνδρες. Ακολούθησε ο David Maurice το 1951⁷⁹ με ένα παχύμετρο που σχεδίασε και έκτοτε, διάφορα μηχανήματα έχουν κατασκευαστεί για την εκτίμηση του Π.Κ.Κ.

1.5.1.2.2. Βιολογικοί παράμετροι της μέτρησης του Π.Κ.Κ.

Ο κερατοειδής διογκώνεται όταν οι στιβάδες του επιθηλίου ή του ενδοθηλίου αφαιρεθούν ή δυσλειτουργούν. Το πάχος του κερατοειδούς αυξάνεται λόγω της εισερχόμενης ροής νερού και γι'αυτό τον λόγο εξαρτάται από την ενυδάτωση του στρώματος του κερατοειδούς. Κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες, τόσο πειραματικές όσο και κλινικές, το πάχος του κερατοειδούς αποτελεί ένα δείκτη της λειτουργίας της αντλίας και του φραγμού του ενδοθηλίου. Το ενδοθήλιο είναι αυτό που ρυθμίζει τη ροή του νερού και των ηλεκτρολυτών στην οπίσθια κερατική επιφάνεια και με αυτό τον τρόπο διατηρεί το πάχος και τη διαφάνεια του κερατοειδούς. Ο φραγμός βρίσκεται στις κορυφαίες κυτταρικές συνδέσεις. Αυτές οι συνδέσεις αυξάνονται κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης, γεγονός που έρχεται σε συμφωνία με την παρουσία παχύτερου κερατοειδή στα νεογνά σε σχέση με τους ενήλικες⁸⁰. Η διακύμανση του πάχους του κερατοειδούς μεταξύ φυσιολογικών ατόμων πιστεύεται ότι οφείλεται σε διακυμάνσεις του ποσού του κερατικού στρωματικού ιστού (κολλαγόνα ινίδια και θεμέλια ουσία μεταξύ των ινιδίων-interfibrillary substance). Γι'αυτό το λόγο, στους υγιείς ενήλικες το πάχος του κερατοειδούς αποτελεί ένα μέτρο του ποσού του ιστού και των αντίστοιχων βιο-μηχανικών παραμέτρων του, όπως η κάμψη (bending) και η ακαμψία (rigidity). Το μόνο γνωστό αίτιο που προκαλεί αύξηση του πάχους του κερατοειδούς σε πάσχοντα κερατοειδή είναι η αυξημένη ενυδάτωσή του. Μείωση του πάχους του κερατοειδούς εμφανίζεται σε αρκετές δυστροφίες του κερατοειδούς και δευτεροπαθώς σε ελκωτικές φλεγμονώδεις νόσους διαφόρων αιτιολογιών. Σε αυτές τις περιπτώσεις, απώλεια ή ανακατανομή του κερατικού ιστού, πιστεύεται ότι οδηγούν σε μειωμένο πάχος.

Ένας προβληματισμός που αφορά το Π.Κ.Κ. είναι το κατά πόσο επηρεάζεται από τη χρήση τοπικών θεραπειών και την ηλικία. Ορισμένες τοπικές θεραπείες μπορεί να αυξήσουν το Π.Κ.Κ. (όπως οι αναστολείς καρβονικής ανυδράσης-A.K.A.) ή να το μειώσουν (όπως οι προσταγλανδίνες)⁸¹⁻⁸⁴. Οι Weizer et al ⁸⁵έδειξαν ότι το Π.Κ.Κ. μειώνεται κατά 0,3μm ανά έτος, ενώ η OHTS έδειξε ότι το ποσό αυτό είναι 0,7±3,6μm

ανά έτος. Οι διακυμάνσεις αυτές δε φαίνεται όμως να παίζουν ουσιαστικό ρόλο στην τονομέτρηση και τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων.

Τέλος το Π.Κ.Κ. δε σχετίζεται με το διαθλαστικό σφάλμα, την καμπυλότητα του κερατοειδούς, το βάθος του προσθίου θαλάμου και το αξονικό μήκος.

1.5.1.2.3. Γενετική και Π.Κ.Κ.

Επιδημιολογικές ερεύνες καταδεικνύουν σημαντική διακύμανση του Π.Κ.Κ. μεταξύ διαφόρων εθνοτήτων και φυλών και οδηγούν στο συμπέρασμα ότι υπάρχει ένας σημαντικός γενετικός παράγοντας που καθορίζει τη τιμή του Π.Κ.Κ.⁸⁶ Συγκεκριμένα, μελέτες που αφορούσαν διδύμους και μέλη οικογενειών έδειξαν ότι το Π.Κ.Κ. είναι από τα πιο αυστηρώς κληρονομούμενα ανθρώπινα χαρακτηριστικά⁸⁷. Επιπλέον συγκριτικές μελέτες μεταξύ διαφορετικών εθνικών ομάδων, (παρ'όλους τους περιορισμούς λόγω των μεθοδολογικών διαφορών), έδειξαν σαφή διαφορά στις μετρούμενες τιμές του Π.Κ.Κ., με τους αфро-αμερικανούς να σημειώνουν τις μικρότερες τιμές.

Η συσχέτιση του ανώμαλου πάχους του κερατοειδούς με αρκετές γενετικές νόσους, όπως παθήσεις του συνδετικού ιστού (σ. Ehlers-Danlos, Marfan, Weill-Marchesani, ατελή οστεογένεση) και παθήσεις που σχετίζονται με ανώμαλη ανάπτυξη του προσθίου ημιμορίου του οφθαλμού (ανιριδία, δυσγενεσία του προσθίου ημιμορίου και σ. Axenfeld-Reiger)⁸⁶, παρέχει επιπλέον αποδείξεις για την ύπαρξη γενετικού υπόβαθρου. Οι παθήσεις μάλιστα του συνδετικού ιστού που σχετίζονται με παθολογικό Π.Κ.Κ. είναι αποτέλεσμα μεταλλάξεων των πρωτεϊνών της εξωκυττάριας ουσίας, οι οποίες αποτελούν και το κύριο συστατικό του στρώματος του κερατοειδούς.

Πρόσφατα μια μελέτη ανέδειξε ότι το γονίδιο COL8A2 που κωδικοποιεί το Κολλαγόνο VIII A2 πιθανώς καθορίζει το Π.Κ.Κ. σε ορισμένους αθενείς με Π.Γ.Α.Γ.^{88,89} Επειδή όμως τα ποσοτικά χαρακτηριστικά δεν ελέγχονται από ένα μόνο γονίδιο και το Π.Κ.Κ. αποτελεί ένα ποσοτικό χαρακτηριστικό, φαίνεται ότι περισσότερα γονίδια πρέπει να εμπλέκονται στο φαινότυπό του.

1.5.1.2.4. Συσχέτιση του Π.Κ.Κ. με το γλαύκωμα και την εξέλιξή του.

Η OHTS ήταν η πρώτη μελέτη που ανέδειξε το Π.Κ.Κ. ως τον πιο ισχυρό παράγοντα κινδύνου για την εξέλιξη της οφθαλμικής υπερτονίας σε Π.Γ.Α.Γ. σε ένα πολυπαραγοντικό μοντέλο όπου περιλάμβανε την ΕΟΠ. Αυτό το εύρημα επιβεβαιώθηκε από την European Glaucoma Prevention Study (EGTS)⁹⁰. Στο μοντέλο πρόβλεψης που προέκυψε από τις OHTS και EGTS, βρέθηκε ότι για κάθε 40μm πιο λεπτού κερατοειδούς από το μέσο όρο, υπάρχει διπλάσιος κίνδυνος για την ανάπτυξη γλαυκώματος στην

πενταετία. Παρά τα παραπάνω δεδομένα υπάρχει ακόμα αντιπαράθεση σχετικά με το αν ο ρόλος του Π.Κ.Κ., στην εμφάνιση και εξέλιξη του γλαυκώματος εξαντλείται στην επίδρασή του στη μέτρηση της ΕΟΠ με το GAT ή αποτελεί έναν πραγματικά ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου που σχετίζεται με τις βιο-μηχανικές ιδιότητες του οφθαλμού. Τόσο στην OHTS, όσο και στην EGTS πραγματοποιήθηκε διόρθωση της μετρούμενης τιμής της ΕΟΠ από το GAT, με βάση την τιμή του Π.Κ.Κ. Μετά από αυτή τη διόρθωση ανευρέθη πιο ισχυρή συσχέτιση μεταξύ ΕΟΠ και γλαυκώματος. Όπως, όμως, οι Brandt et al⁹¹ σχολίασαν, τόσο η συλλογή, όσο και οι θεραπευτικοί στόχοι της μελέτης στηρίχθηκαν στο GAT. Ανάλογα με το ποιο νορμόγραμμα διόρθωσης εφαρμόστηκε στην αρχική ΕΟΠ, περίπου 50% των ατόμων που συμμετείχαν στην OHTS είχαν διορθωμένη Ε.Ο.Π κάτω από την τιμή που απαιτούνταν προκειμένου να συμπεριληφθούν στη μελέτη, γεγονός που σήμαινε ότι αρκετοί από αυτούς δεν είχαν κανένα κίνδυνο να αναπτύξουν γλαύκωμα. Με άλλα λόγια, υπήρχε υποκειμενικότητα στην επιλογή των ασθενών, γιατί αυτή στηρίχθηκε στην ΕΟΠ σε άτομα με φυσιολογική Ο.Θ. και φυσιολογικά Ο.Π. Χωρίς τη σωστή διόρθωση των τιμών της ΕΟΠ, όπως αυτές λαμβάνονταν από το GAT, δεν είμαστε ικανοί να ξεκαθαρίσουμε ποιοι ήταν έξω από τα φυσιολογικά όρια.

Η παρούσα γνώση των χαρακτηριστικών του κερατοειδούς δεν μας παρέχει σαφή απάντηση ως προς τον ακριβή ρόλο του Π.Κ.Κ. στο γλαύκωμα. Είναι πιθανό η σχέση του με το γλαύκωμα να είναι πιο πολύπλοκη. Για παράδειγμα, αρκετές μελέτες δείχνουν μια πιθανή συσχέτιση μεταξύ πάχους κερατοειδή και ιδιοτήτων του ηθμοειδούς πετάλου^{92 93}. Έχει βρεθεί αύξηση στο πάχος του ηθμοειδούς πετάλου σε σχέση με την ηλικία⁹⁴. Αυτή η ιδιότητα του ηθμοειδούς πετάλου μπορεί να ενέχεται στη λειτουργικότητά του και ιδιαίτερα σε σχέση με το γλαύκωμα, από τη στιγμή μάλιστα που η ηλικία αποτελεί ισχυρό παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη της νόσου. Σε μελέτες όμως που αφορούσαν μη γλαυκωματικούς οφθαλμούς δεν υπήρξε στατιστικώς σημαντική συσχέτιση μεταξύ Π.Κ.Κ. και πάχους του ηθμοειδούς πετάλου⁹⁵. Το Π.Κ.Κ. μπορεί να σχετίζεται όχι απλά με το πάχος αλλά και με άλλες ιδιότητες του ηθμοειδούς πετάλου στους γλαυκωματικούς οφθαλμούς, όπως η ελαστικότητά του. Μια πειραματική μελέτη γλαυκώματος που χρησιμοποίησε οφθαλμούς πιθήκων, έδειξε ότι η επίκτητη λέπτυνση περιοχών του οπισθίου σκληρού αυξάνει το stress στο σκληρικό τοίχωμα. Συμπεράναν λοιπόν πως οφθαλμοί με λεπτότερο σκληρό έχουν υψηλότερο κίνδυνο για την ανάπτυξη γλαυκωματικής βλάβης⁹⁶. Υπάρχουν μάλιστα, επιδημιολογικές μελέτες που δείχνουν ότι η αυξανόμενη υψηλή μυωπία σχετίζεται με αυξημένη επίπτωση γλαυκώματος. Όπως όμως

με το πάχος του ηθμοειδούς πετάλου, έτσι και με την περιθηλαία στιβάδα των νευρικών ινών δεν βρέθηκε συσχέτιση με το Π.Κ.Κ. σε μη γλαυκωματικούς ασθενείς⁹⁷. Δεν υπάρχουν ωστόσο δεδομένα ως προς τους γλαυκωματικούς ασθενείς.

Στην Early Manifest Glaucoma Trial (EMGT)⁹⁸ και την Barbados Eye Study⁹⁹, συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με γλαύκωμα και όχι με οφθαλμική υπερτονία. Ειδικά στην EMGT οι νεοδιαγνωσμένοι ασθενείς συμπεριλήφθηκαν μετά από προληπτικό έλεγχο του πληθυσμού. Η ένταξη στη μελέτη στηρίχθηκε στο οπτικό νεύρο και/ή στις βλάβες στα οπτικά πεδία και όχι στην ΕΟΠ. Σε σύγκριση με την OHTS το πρωτόκολλο της EMGT δεν έδινε καμία δυνατότητα στο Π.Κ.Κ. να επηρεάσει την επιλογή του υλικού της μελέτης ή τις θεραπευτικές αποφάσεις. Το Π.Κ.Κ. αποτέλεσε έναν από τους παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη εγκατεστημένου γλαυκώματος σε αφρικανικής καταγωγής ασθενείς⁹⁹. Επίσης, στην EMGT, μετά από 11 έτη παρακολούθησης, οι Leske et al⁹⁸ έδειξαν ότι το Π.Κ.Κ. ήταν στατιστικώς σημαντικός παράγοντας κινδύνου στην εξέλιξη του γλαυκώματος. Το αποτέλεσμα αυτό αφορούσε ασθενείς με υψηλότερη ΕΟΠ και όχι ασθενείς με χαμηλότερες αρχικές τιμές ΕΟΠ. Δυστυχώς κλινικές δοκιμές όπως η OHTS και η EMGT δεν μπορούν να αποδείξουν αν το Π.Κ.Κ. συνδέεται με τον κίνδυνο ανάπτυξης γλαυκώματος σε βιολογικό επίπεδο.

1.5.1.2.5. Μέτρηση του πάχους του κερατοειδούς-Αρχές

Το πάχος του κερατοειδούς αποτελεί ενδιαφέρουσα παράμετρο και γι' αυτό το λόγο υπάρχει αυξημένο ενδιαφέρον ως προς την ακρίβεια της μέτρησής του.

A. Οπτική παχυμετρία

Οι οπτικές παράμετροι που έχουν χρησιμοποιηθεί για τη μέτρηση του πάχους του κερατοειδούς είναι:

1. Εστίαση στην πρόσθια και οπίσθια επιφάνεια του κερατοειδούς (διαδοχικά ή ταυτόχρονα).

2. Χρήση των κατοπτρικών αντανάκλασεων από την πρόσθια και οπίσθια κερατική επιφάνεια (διαδοχικά ή ταυτόχρονα).

3. Χρήση της σκέδασης του φωτός από μια οπτική τομή, ώστε να αναγνωριστεί το πρόσθιο και οπίσθιο όριο.

Η συσκευή των Maurice και Giardini (1951)⁷⁹ βασίστηκε στην οπτική παράμετρο 2 και προσαρμόστηκε στη σχισμοειδή λυχνία Haag-Streit 360. Μετρώντας 44 άτομα βρήκαν μια μέση τιμή πάχους κερατοειδούς $0,507 \pm 0,0042$ mm. Η ακρίβεια της μεθόδου υπολογίστηκε με λήψη 25 μετρήσεων σε μια περιοχή και σε έναν οφθαλμό και η σταθερά

διακύμανσης ήταν 0,011mm. Χρησιμοποιώντας μια παραπλήσια κατοπτρική μέθοδο οι Olsen και Ehlers (1984)¹⁰⁰, μέτρησαν ένα τυχαίο δείγμα 115 ατόμων και βρήκαν ότι το πάχος του κερατοειδούς ακολουθούσε μια κανονική κατανομή, με μέσο όρο $0,515 \pm 0,0031\text{mm}$. Η επίδραση της καμπυλότητας του κερατοειδούς και του δείκτη διάθλασης φάνηκε να προκαλεί μη σημαντικά σφάλματα στον υπολογισμό του πάχους. Κατά τη διάρκεια των τελευταίων δεκαετιών το πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο οπτικό παχύμετρο, αποτελεί το προσαρμοσμένο I στη λυχνία Haag-Streit 900 το οποίο χρησιμοποιεί την αρχή της σκέδασης του φωτός, η οποία περιγράφηκε από τον Jaeger (1952)¹⁰¹. Το πάχος της οπτικής τομής υπολογίζεται από διπλασιασμό του ειδώλου όπου το επιθήλιο και το ενδοθήλιο ευθυγραμμίζονται. Η σχέση μεταξύ του πάχους της οπτικής τομής και του πραγματικού πάχους του κερατοειδούς εξαρτάται από την καμπυλότητα της πρόσθιας επιφάνειας του κερατοειδούς και γι' αυτό το λόγο οι μετρήσεις πρέπει να διορθώνονται κατάλληλα. Με αυτή τη συσκευή ο Hansen (1971)¹⁰² βρήκε μέση τιμή του πάχους του κερατοειδούς ίση με $0,520 \pm 0,0021\text{mm}$ (n=76). Η ακρίβεια της μεθόδου υπολογίστηκε από 5 μετρήσεις στον κάθε οφθαλμό 35 ατόμων και η σταθερά απόκλιση (Standard Deviation-SD) βρέθηκε να είναι 0,008. Ο Olsen (1980)¹⁰³ μελέτησε τις πηγές σφάλματος αυτής της μεθόδου. Το σφάλμα μέτρησης από διαφορετικούς χειριστές (interobserver errors) έφθανε τα 0,02mm, ενώ το σφάλμα μετρήσεων από τον ίδιο χειριστή ήταν μόνο 0,005 έως 0,006mm (SD), μεταξύ διαδοχικών μετρήσεων. Εμπορικά είναι διαθέσιμα σήμερα αυτοματοποιημένα κατοπτρικά μικροσκόπια.

B. Συμβολομετρία (Interferometry)

Μια δυναμικά πολύ ακριβής μέθοδος για τον υπολογισμό του πάχους και των αποστάσεων διαυγών δομών είναι η οπτική συμβολομετρία. Η ακρίβεια της συσκευής εξαρτάται από την ταχύτητα του φωτός μέσα στον κερατοειδή και το επίπεδο όπου η αλλαγή στην ταχύτητα του φωτός δημιουργεί μια αντανάκλαση προς τα πίσω. Ο Green et al (1975)¹⁰⁴ είχε ήδη δείξει την εφαρμογή αυτής της αρχής στη μέτρηση του πάχους του κερατοειδούς. Ενώ, η οπτική τομογραφία συνοχής (OCT) είχε αναπτυχθεί για τη μελέτη του αμφιβληστροειδούς αρκετά χρόνια πριν, η εφαρμογή της στον υπολογισμό του πάχους του κερατοειδούς, αναπτύχθηκε σχετικά πρόσφατα.

Γ. Υπερηχογραφική Παχυμετρία

Η μέτρηση αποστάσεων με τη χρήση της υπερηχογραφικής παχυμετρίας στηρίζεται στη ταχύτητα του ήχου. Το χρονικό διάστημα ανάμεσα στην εκπομπή ενός υπερηχογραφικού παλμού και της ανακλώμενης ηχώς από μια ακουστική επιφάνεια,

σχετίζεται ευθέως με το πάχος του ιστού. Η ηχώ είναι αποτέλεσμα της αλλαγής της ταχύτητας του ήχου μέσα στον ιστό. Εξαιτίας της σημαντικής διακύμανσης των μετρήσεων μεταξύ διαφορετικών χειριστών στην παραδοσιακή οπτική παχυμετρία, η υπερηχογραφική παχυμετρία έγινε αρκετά δημοφιλής. Επιπλέον, έδινε τη δυνατότητα της μέτρησης του πάχους του περιφερικού κερατοειδούς με σχετική ευκολία. Κατά την πραγματοποίηση της υπερηχογραφικής παχυμετρίας, ο στυλεός μέτρησης, ο οποίος ενεργεί ταυτόχρονα τόσο ως συσκευή εκπομπής όσο και ως δέκτης, επιπεδώνει την πρόσθια επιφάνεια του κερατοειδούς. Με την ενέργεια αυτή είναι αναμενόμενο να υπάρχει μετατόπιση της δακρυικής στιβάδας και κάποια συμπίεση των επιθηλιακών κυττάρων. Η ακριβής θέση μέσα στα όρια του κερατοειδούς, η οποία δημιουργεί τη μεγαλύτερη ηχώ, δεν είναι διευκρινισμένη.

Στη βιβλιογραφία αναφέρεται μεγάλος αριθμός συγκριτικών μελετών μεταξύ οπτικής και υπερηχογραφικής παχυμετρίας. Γενικά, μικρότερη διακύμανση μεταξύ διαφορετικών χειριστών επιτυγχάνεται με την υπερηχογραφική παχυμετρία¹⁰⁵. Η σταθερή απόκλιση (SD) των επαναλαμβανόμενων μετρήσεων είναι αρκετά χαμηλή της τάξης του 0.004mm¹⁰⁶.

1.5.1.2.6. Σύγχρονα παχύμετρα στην κλινική πράξη

Κατοπτρικά Μικροσκόπια (Specular Microscopy) μη επαφής, τα οποία συνδυάζουν την κατοπτρική μικροσκοπία με την παχυμετρία του κερατοειδούς (SP-2000P-Torcon Corp., EM-3000; Tomey, KONAN SP-9000 κ.α).

Τοπογραφικές συσκευές που πραγματοποιούν και παχυμετρία. Το Orbscan χρησιμοποιεί μια αρχή σχισμοειδούς σάρωσης προκειμένου να υπολογίσει την πρόσθια επιφάνεια του κερατοειδούς. Η σχισμοειδής αυτή σάρωση επιτρέπει, επίσης, την οπτικοποίηση (visualization) του πάχους του κερατοειδούς στην περιφέρεια. Με την κατάλληλη διόρθωση, σύμφωνα με την τοπική καμπυλότητα του κερατοειδούς, είναι δυνατόν θεωρητικά να υπολογιστεί το πάχος του κερατοειδούς. Μελέτες που έχουν γίνει, έδειξαν υψηλή επαναληψιμότητα¹⁰⁷, η ακρίβεια όμως της τεχνικής και η εξάρτησή της από την καμπυλότητα της πρόσθιας επιφάνειας του κερατοειδούς δεν έχουν ακόμα πιστοποιηθεί.

Τα παραδοσιακά υπερηχογραφικά παχύμετρα (10-20MHz) είναι φορητά, φθηνά και εύκολα στη χρήση (π.χ PACHLINE OPTICON Corp.), η ακρίβειά τους όμως εξαρτάται από την κάθετη εφαρμογή του στυλεού μέτρησης στον κεντρικό κερατοειδή και η επαναληψιμότητα από την εμπειρία του χειριστή. Μερικά υπερηχογραφικά παχύμετρα

έχουν επιπλέον χαρακτηριστικά, όπως το IOPac της Reichert, το οποίο διαθέτει ενσωματωμένο στη συσκευή υπολογιστή κινδύνου για την ανάπτυξη γλαυκώματος, βασισμένο στους 6 παράγοντες κινδύνου, σύμφωνα με την OHTS. Το υπερηχογραφικό βιομικροσκόπιο της Humphrey (UBM) είναι ένας υψηλής συχνότητας (50MHz) σαρωτής β-υπερήχου, οποίος αναλύει δομές του προσθίου ημιμορίου του οφθαλμού. Η επαναληψιμότητα της συγκεκριμένης τεχνικής, είναι πολύ καλή σύμφωνα με μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί¹⁰⁸. Τόσο η υπερηχογραφική βιομικροσκοπία (50MHz), όσο και η υψηλής συχνότητας υπερηχογραφία (70MHz), δίνουν τη δυνατότητα ανάλυσης σε λεπτομέρεια των στιβάδων του κερατοειδούς και παχυμετρίας αλλά απαιτούν τη χρήση υδατόλουτρου.

Optical Coherence Tomography (OCT) και *Optical Low-Coherence Reflectometry (OLCR)*. Είναι τεχνικές μη επαφής που βασίζονται στην οπτική συμβαλομετρία. Επιτρέπουν ανάλυση των επιμέρους στιβάδων του κερατοειδούς και παχυμετρία¹⁰⁹. Είναι, επίσης, δυνατόν να πραγματοποιήσουν μετρήσεις και σε πάσχοντες κερατοειδείς. Η OCLR έχει το επιπλέον πλεονέκτημα να παρέχει συνεχή μέτρηση.

Συνεστιακό μικροσκόπιο (Confocal Microscopy). Είναι μία τεχνική επαφής, η οποία πραγματοποιεί μετρήσεις μέσω εστίασης του μικροσκοπίου σε όλο το πάχος του κερατοειδούς¹¹⁰. Έχει το πλεονέκτημα ότι λαμβάνει πολύ λεπτές μετρήσεις των κυτταρικών δομών, η χρήση του όμως είναι περιορισμένη όταν υπάρχουν θολώσεις του κερατοειδούς και είναι εξαιρετικά χρονοβόρα κατά τη λήψη και ανάλυση των αποτελεσμάτων.

Pentacam Sheimpflug Camera. Είναι μία τεχνική μη επαφής που χρησιμοποιεί μια περιστρεφόμενη Sheimpflug κάμερα, η οποία λαμβάνει εικόνες από το πρόσθιο ημιμόριο του οφθαλμού και επιτρέπει μετρήσεις πάχους από ολόκληρο τον κερατοειδή μέχρι το σκληροκερατοειδικό όριο¹¹¹.

Laser Doppler Interferometry. Είναι μία τεχνική μη επαφής, η οποία χρησιμοποιεί μία διπλής δέσμης υπέρυθη Laser Doppler συμβαλομετρία, προκειμένου να μετρήσει το πάχος του κερατοειδούς¹¹². Υπάρχουν όμως περιορισμένα δεδομένα ως προς την εφαρμογή της.

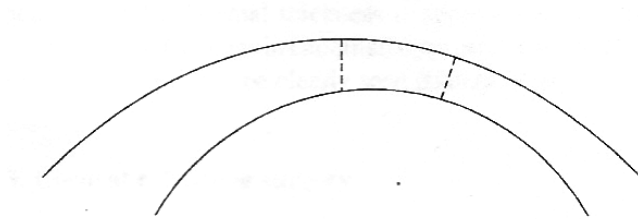
1.5.1.2.7. Ορισμός του Π.Κ.Κ.

Το Π.Κ.Κ. εξ'ορισμού είναι η διαφορά των ακτίνων δύο ομόκεντρων σφαιρών. Ενώ, όμως κάτι τέτοιο θα μπορούσε να ισχύει σε κάποια είδη του ζωικού βασιλείου, θα ήταν μάλλον η εξαίρεση όσον αφορά τον ανθρώπινο οργανισμό. Η πρόσθια και οπίσθια

ΕΝΟΤΗΤΑ 1-ΕΙΣΑΓΩΓΗ

επιφάνεια του κερατοειδούς δεν είναι ομόκεντρες και τουλάχιστον η πρόσθια δεν είναι σφαιρική (Εικόνα 1). Όταν η μέτρηση του πάχους του κερατοειδούς γίνεται κατά μήκος του άξονα της όρασης, η τιμή της εξαρτάται από το αν το φως έρχεται από δεξιά ή αριστερά. Το ποια μέτρηση θα είναι η μεγαλύτερη εξαρτάται από το εάν το φως έρχεται από την αριστερή ή δεξιά πλευρά. Η διαφορά αυτή οφείλεται στη γωνία Κ που σχηματίζεται ανάμεσα από τον οπτικό άξονα και τον άξονα της όρασης και εξαφανίζεται όταν εξασφαλιστεί κάθετη είσοδος του φωτός^{113 105}.

Εικόνα 1



Σχηματική παράσταση των μη ευθυγραμμισμένων αποκεντρωμένων και ασφαιρικών επιφανειών (πρόσθιας και οπίσθιας) του κερατοειδούς. Οι διακεκομμένες γραμμές υποδεικνύουν πιθανές περιοχές που πραγματοποιείται η μέτρηση του Π.Κ.Κ.

1.5.1.2.8. Ακρίβεια και αξιοπιστία της μέτρησης του Π.Κ.Κ.

Μία πηγή σφάλματος στις μετρήσεις αποτελεί η δακρυική στιβάδα της οποίας το πάχος, λόγω του βλεφαρισμού, δεν είναι σταθερό. Επειδή, όμως, το πάχος της είναι μικρότερο από 10μm, οι αυξομειώσεις του έχουν μικρή πρακτική σημασία στις μετρήσεις του Π.Κ.Κ. Μία άλλη πηγή σφάλματος αφορά την αναγνώριση του ακριβούς ορίου της οπίσθιας επιφάνειας του κερατοειδούς. Στις μεθόδους που χρησιμοποιούν κατοπτρική αντανάκλαση το οπίσθιο αυτό όριο μπορεί να είναι η πρόσθια ή οπίσθια επιφάνεια του ενδοθηλίου, εισαγάγοντας ένα σφάλμα περίπου ίσου με 5μm¹⁰⁵.

1.5.1.3. Γωνιοσκοπία

Είναι η εξέταση της γωνίας του προσθίου θαλάμου που πραγματοποιείται με ειδικό φακό επαφής, το γωνιοσκόπιο. Η αναγνώριση των χαρακτηριστικών της γωνίας (εύρος, παρουσία χρωστικής ή άλλων ανώμαλων δομών) είναι απαραίτητη για τη σωστή διάγνωση του τύπου του γλαυκώματος και τις θεραπευτικές αποφάσεις.

1.5.1.4. Δομή του Οπτικού νεύρου/στιβάδας νευρικών ινών-απεικονιστικές μέθοδοι

Η βιομικροσκοπική εξέταση της Ο.Θ. με τη χρήση της σχισμοειδούς λυχνίας και ειδικού φακού και η απεικόνισή του με τη λήψη στερεοσκοπικών φωτογραφιών, εξακολουθούν να αποτελούν τις κλασσικές μεθόδους καταγραφής αλλοιώσεων

γλαυκωματικού τύπου¹¹⁴. Οι τεχνικές αυτές βασίζονται στην υποκειμενική εκτίμηση ενός καλά εκπαιδευμένου εξεταστή. Η παρακολούθηση της εξέλιξης του γλαυκώματος περιορίζεται στη σύγκριση των καταγραφών της Ο.Θ. Αν και η φωτογράφιση της Ο.Θ. παρέχει αντικειμενική πληροφορία, χρήσιμη για μελλοντικές συγκρίσεις, η ερμηνεία της παραμένει υποκειμενική καθώς είναι δεδομένες οι αποκλίσεις στην εκτίμηση μεταξύ διαφορετικών εξεταστών¹¹⁵.

Με την ανάπτυξη και βελτίωση της τεχνολογίας, απεικονιστικές μέθοδοι που προσφέρουν αντικειμενικές μετρήσεις και ποσοτική (αριθμοποιημένη) αποτίμηση της δομής της Ο.Θ. και του πάχους της στιβάδας των νευρικών ινών, είναι πλέον διαθέσιμες και χρήσιμες τόσο στην πρόωμη διάγνωση όσο και στην παρακολούθηση των γλαυκωματικών αλλοιώσεων μέσα στο χρόνο.

1.5.1.4.1. Οπτική Τομογραφία Συνοχής (Optical Coherence Tomography-OCT)

Η OCT αποτελεί μια νέα μέθοδο με ικανότητα τομογραφικής απεικόνισης της εσωτερικής αρχιτεκτονικής του οφθαλμού.

Το μερικώς σύμφωνο φως από μια φωτοδίοδο με μέσο μήκος κύματος 820 έως 830nm διαιρείται σε δύο δέσμες. Η μία δέσμη ακολουθεί συγκεκριμένη διαδρομή αναφοράς και ανακλώμενη σε κάτοπτρο καταλήγει σε έναν ανιχνευτή, ενώ η δεύτερη δέσμη κατευθύνεται στον εξεταζόμενο ιστό (αμφιβληστροειδή) και ανακλώμενη οδηγείται στον ίδιο ανιχνευτή. Με τη χρήση της συμβαλομετρίας (interferometry) και με την ύπαρξη συνοχής ή μη συνοχής ανάμεσα στις δύο ανακλώμενες δέσμες υπολογίζεται το ύψος του ιστού από τον οποίο ανακλάται η δέσμη από τον αμφιβληστροειδή. Η OCT χρησιμοποιεί ακτινοβολία με μήκος κύματος στην περιοχή κοντά στο υπέρυθρο, με συνέπεια την καταγραφή των χαρακτηριστικών του ιστού σε βάθος με υψηλή ανάλυση. Ειδικότερα με τη χρήση σαρώσεων παράγεται μια σειρά από αξονικές αντανακλάσεις από τις οποίες και συντίθεται μια τοπογραφική εικόνα τριών διαστάσεων.

Οι μετρήσεις δεν επηρεάζονται από τη διαθλαστική κατάσταση, το αξονικό μήκος του οφθαλμού και την παρουσία πρόωμου ή μέσης βαρύτητας πυρηνικού καταρράκτη.

Με τη χρήση της OCT παρέχεται η δυνατότητα της ανίχνευσης και καταγραφής αντικειμενικά και ποσοτικά των δομικών μεταβολών που συνοδεύουν την εξέλιξη της γλαυκωματικής νευροπάθειας, προσεγγίζοντας την ανατομική βλάβη από διαφορετικές οπτικές γωνίες:

- A) Μέτρηση του πάχους της στιβάδας των νευρικών οπτικών ινών.
- B) Τοπογραφική ανάλυση της οπτικής θηλής.

Γ) Εκτίμηση του πάχους της στιβάδας των γαγγλιακών κυττάρων.

Ήδη το 2006 οι καινούργιες συσκευές υψηλής ταχύτητας και διακριτικότητας γνωστές ως Fourier-domain (FD) ή spectral-domain OCT έγιναν εμπορικά διαθέσιμες και κατέστησαν δυνατή την ακριβέστερη εκτίμηση των ιστών που σχετίζονται με τη διαγνώση και παρακολούθηση του γλαυκώματος^{116 117}. Οι Tan et al^{118 119} μάλιστα έχουν δείξει ότι η εκτίμηση του πάχους της στιβάδας των γαγγλιακών κυττάρων στην περιοχή της ωχράς (η οποία ουσιαστικά αποτελείται από τις στιβάδες των νευρικών ινών, των γαγγλιακών κυττάρων και την έσω δικτυωτή στιβάδα) παρουσιάζει διαγνωστική αξία στο γλαύκωμα αντίστοιχη με το περιθηλαίο πάχος των νευρικών ινών.

1.5.1.4. 2. Confocal Scanning Laser Ophthalmoscopy (Heidelberg Retinal Tomography HRT)

Το συνεστιακό Scanning Laser οφθαλμοσκόπιο έχει την ιδιότητα να επιτρέπει μόνο σε μια λεπτή τομή του ιστού στόχου να εστιάζεται στο επίπεδο απεικόνισης και έτσι απεικονίζονται οπτικές τομές του ιστού που αποδίδονται ως υψηλής ευκρίνειας τοπογραφικές εικόνες¹²⁰. Με αυτό τον τρόπο επιτυγχάνεται μία τρισδιάστατη απεικόνιση της κεφαλής του οπτικού νεύρου και της στιβάδας των νευρικών ινών με βάση τα δεδομένα των 32 δισδιάστατων οπτικών τομών. Η οπτική ακτινοβολία που χρησιμοποιεί το HRT δεν μπορεί να διεισδύσει στον ιστό, με αποτέλεσμα να περιορίζεται στην απεικόνιση της επιφάνειας του οπτικού δίσκου και του παραθηλαίου αμφιβληστροειδούς.

1.5.1.4. 3. Αναλυτής πάχους οπτικών ινών (Gdx)

Το Gdx αξιοποιεί την ιδιότητα που έχουν οι άξονες των νευρικών ινών να προκαλούν καθυστέρηση σε μια από τις δύο φάσεις του πολωμένου φωτός^{121,122}. Η ιδιότητά τους αυτή οφείλεται στην παράλληλη διάταξή τους. Το μέγεθος της καθυστέρησης είναι άμεσα εξαρτώμενο από το πάχος της στιβάδας των οπτικών ινών, διαμέσου της οποίας περνά το πολωμένο φως. Αυτό δίνει τη δυνατότητα ενός έμμεσου υπολογισμού του πάχους του ιστού. Με τη γρήγορη σάρωση κατά μήκος του αμφιβληστροειδή, επιτυγχάνονται μετρήσεις στην περιοχή του αμφιβληστροειδή γύρω από την οπτική θηλή.

1.5.1.4.4. Retina Thickness Analyzer (RTA)

Η αρχή λειτουργίας του RTA^{123,124} βασίζεται στην προβολή μιας λεπτής πλάγιας Laser δέσμης πάνω στον αμφιβληστροειδή και τη λήψη της αντανάκλασής της από τον αμφιβληστροειδή υπό γωνία, με ψηφιακή βιντεοκάμερα. Η αρχή λειτουργίας είναι παρόμοια με τον τρόπο λειτουργίας της σχισμοειδούς λυχνίας. Η απόσταση μεταξύ της

τομής που δημιουργεί σε δεδομένο σημείο η πρόπτωση της ακτίνας στην έσω αφοριστική μεμβράνη και της τομής στο επίπεδο του μελαγχρόου επιθηλίου, αποδίδει το πάχος του αμφιβληστροειδή σε αυτό το σημείο. Από τη σάρωση μιας περιοχής του αμφιβληστροειδή προκύπτει ένας τρισδιάστατος τοπογραφικός χάρτης και ένας δισδιάστατος χρωματικός χάρτης της περιοχής που εξετάζουμε. Με την τεχνική αυτή το πάχος της στιβάδας των νευρικών ινών υπολογίζεται έμμεσα, κατά προσέγγιση από το συνολικό πάχος του αμφιβληστροειδή σε κάθε θέση.

1.5.2. ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

1.5.2.1. Περιμετρία (WoW/SWAP, FDT, Matrix)

Ο Harry Moss Traquair (1875-1954) περιέγραψε το οπτικό πεδίο "σαν μια νήσο του λόφου της όρασης σε μια θάλασσα σκότους". Η νήσος της όρασης είναι τρισδιάστατη γραφική αναπαράσταση της διαφορετικής φωτεινής ευαισθησίας σε διαφορετικά σημεία του αμφιβληστροειδούς που αντιστοιχούν σε συγκεκριμένα σημεία του πεδίου της όρασης. Η διαφορετική φωτεινή ευαισθησία είναι η ικανότητα του οφθαλμού να διακρίνει ένα φωτεινό ερέθισμα από τον φωτισμό του περιβάλλοντος. Η περιμετρία αναφέρεται στην κλινική εκτίμηση του οπτικού πεδίου.

Οι δύο κύριοι τύποι περιμετρίας είναι η κινητική, με τη χρήση ενός τύπου Goldmann θολωτού περιμέτρου και η αυτοματοποιημένη στατική περιμετρία, με τη χρήση ενός θολωτού περιμέτρου. Νεότερες τεχνικές περιμετρίας αφορούν: την α) Αυτοματοποιημένη Περιμετρία Βραχέως Μήκους Κύματος (Short Wavelength Automated Perimetry–SWAP), η οποία δε χρησιμοποιεί περιμετρία λευκού ερεθίσματος σε λευκό φόντο (white-on-white), αλλά χρησιμοποιεί ένα μπλε φωτεινό ερέθισμα πάνω σε κίτρινο φόντο. Η μέθοδος αυτή διαρκεί όσο και το πρότυπο οπτικό πεδίο πλήρους ουδού, είναι όμως πολύ περισσότερο ευαίσθητη και μελέτες συνηγορούν ότι μπορεί να είναι σε θέση να εντοπίσει τις πρώιμες γλαυκωματικές βλάβες καλύτερα απ' ότι η white-on-white περιμετρία. β) Frequency-doubling technology (FDT). Σε αυτόν τον τύπο περιμετρίας ο στόχος μιμείται το φαινόμενο διπλασιασμού συχνότητας που συμβαίνει όταν χρησιμοποιούνται χαμηλής χωρικής συχνότητας στόχοι (low spatial frequency target). Εκτιμάται ότι το ερέθισμα σε αυτόν τον τύπο περιμετρίας διεγείρει ιδιαίτερα τα Μ κύτταρα και κατ'αυτόν τον τρόπο μπορεί να υπάρχει υψηλότερη ευαισθησία στην πρώιμη διάγνωση της γλαυκωματικής βλάβης.

Η περιμετρία εξυπηρετεί δύο κύριους σκοπούς στην αντιμετώπιση του γλαυκώματος:

- A) Την ανίχνευση της έκπτωσης των οπτικών πεδίων
- B) Την ποσοτική αξιολόγηση των φυσιολογικών ή παθολογικών πεδίων επιτρέποντας την παρακολούθηση στον χρόνο.

Τις τελευταίες δύο δεκαετίες η αυτόματη στατική περιμετρία αποτελεί τη μέθοδο εκλογής για την αξιολόγηση του οπτικού πεδίου στο γλαύκωμα. Υπάρχουν τέσσερις γενικές κατηγορίες στρατηγικής της εξέτασης.

1. Υπερουδική εξέταση (Supra Threshold Testing)

Ένας στόχος που συνήθως αναμένεται να είναι ελαφρά φωτεινότερος από την ουδό, παρουσιάζεται σε διάφορες θέσεις και καταγράφεται σαν ορατός ή όχι. Ο τύπος αυτός εξέτασης έχει σχεδιαστεί για την ανίχνευση μετρίων έως βαρέων ελλειμμάτων και είναι κατάλληλος για ανίχνευση γλαυκωματικών βλαβών, αλλά όχι για την παρακολούθησή τους.

2. Στρατηγική σε σχέση με τον ουδό (Threshold-Related Strategy)

Σε ορισμένα σημεία καθορίζεται η ουδός και ο υποθετικός λόφος της όρασης εκτείνεται πέρα από αυτά τα σημεία. Ακόλουθα, προβάλλεται ένας στόχος 4-6dB φωτεινότερος και καταγράφεται σαν "ορατός ή όχι". Ο τύπος αυτός εξέτασης ανιχνεύει μέτρια έως προχωρημένα ελλείμματα, αλλά μπορεί να μην εντοπίσει ήπια ελλείμματα.

3. Ουδική εξέταση (Threshold Testing)

Η ουδική εξέταση αποτελεί το τρέχον πρότυπο της αυτόματης περιμετρίας στη διάγνωση και παρακολούθηση του γλαυκώματος. Η ουδός καθορίζεται από μία διπλής διασταύρωσης στρατηγική. Συνήθως αρκετά σημεία ελέγχονται δύο φορές για να καθοριστεί η μεταβλητότητα των απαντήσεων του ασθενή και σποραδικά γίνεται έλεγχος για την προσήλωση και την αξιολόγηση της συχνότητας των εσφαλμένα θετικών ή αρνητικών απαντήσεων του υπό εξέταση ατόμου.

4. Αποτελεσματικές Ουδικές στρατηγικές (Efficient Threshold Strategies)

Οι αλγόριθμοι της εξέτασης πλήρους ουδού (full threshold) χαρακτηρίζονται από κούραση του ασθενούς, υψηλή μεταβλητότητα και γενικά πτωχή απόδοση του εξεταζόμενου. Ο Σουηδικός Διαδραστικός Αλγόριθμος Ουδού (Swedish Interactive Thresholding Algorithm-SITA) έχει σχεδιαστεί να παρέχει τις ίδιες πληροφορίες με τα οπτικά πεδία πλήρους ουδού, αλλά στο μισό χρόνο. Υπερβαίνει την ουδό διάκρισης του φωτεινού ερεθίσματος δύο φορές και παρέχει πλέον ακριβή και αναπαραγώγιμα

αποτελέσματα, σε σχέση με τη δοκιμασία πλήρους ουδού (full threshold), πιθανώς επειδή ο ασθενής κουράζεται λιγότερο. Μία παραλλαγή της SITA είναι η SITA-Fast. Υπερβαίνει άπαξ την ουδό του ερεθίσματος και δεν είναι τόσο ακριβής όσο η SITA.

1.5.2.2. Πολυεστιακό ηλεκτροαμφιβληστροειδογράφημα-ΗΑΓ (Multifocal ERG)

Μία νέα τεχνική που μπορεί να αποβεί ικανή να διαγνώσει πρώιμες αλλοιώσεις του γλαυκώματος μέσα στα προσεχή χρόνια, είναι το πολυεστιακό ΗΑΓ. Η δοκιμασία αυτή απαιτεί ο ασθενής να φορά ένα φακό επαφής-ηλεκτρόδιο, ο οποίος καταγράφει την αμφιβληστροειδική δραστηριότητα ως απάντηση σε ένα flashing (απαστράπτον) λευκό και μαύρο δίκτυο, το οποίο διεγείρει 103 διαφορετικές περιοχές της ωχράς ταυτόχρονα. Τα πρώτα αποτελέσματα της μεθόδου συνηγορούν υπέρ της ύπαρξης ικανοποιητικής συσχέτισης μεταξύ των 9 ευρημάτων του πολυεστιακού ηλεκτροαμφιβληστροειδογραφήματος και του πάχους της στιβάδας των νευρικών ινών¹²⁵.

1.6. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΠΡΟΚΛΗΣΕΙΣ ΚΑΙ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

Παρά τις εκτεταμένες μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί ως προς την αναγνώριση παραγόντων κινδύνου για την ανάπτυξη και την εξέλιξη του γλαυκώματος, πολλά ερωτηματικά έχουν παραμείνει στην κλινική πρακτική. Το Π.Κ.Κ. αποτελεί ένα σχετικά πρόσφατα αναγνωρισμένο παράγοντα κινδύνου, ο οποίος χρησιμοποιείται, πλέον, ευρέως στην κλινική πράξη. Δεν έχει όμως διευκρινιστεί κατά πόσο ο ρόλος του εξαντλείται μόνο στην αλγεβρική διόρθωση της ΕΟΠ (όσο αυτή μπορεί να είναι μαθηματικά εφικτή) ή ενέχεται με έναν πιο πολύπλοκο, άγνωστο σε εμάς, τρόπο στην παθοφυσιολογία του γλαυκώματος. Επίσης, η σχέση του Π.Κ.Κ. με την εξέλιξη της γλαυκωματικής νόσου παραμένει ακόμα ασαφής. Αν λάβει κανείς υπόψη μάλιστα, ότι οι μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί αφορούν κυρίως το Π.Γ.Α.Γ. και το γεγονός ότι στην Ήπειρο το ποσοστό επίπτωσης του Ψ.Σ. και Ψ/Α.Γ. είναι υψηλό, είναι φανερό ότι οι διαγνωστικές και θεραπευτικές προκλήσεις με τις οποίες έρχεται αντιμέτωπος ο οφθαλμίατρος στην περιοχή μας είναι ακόμα πιο έντονες.

1.7. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

1. Η σύγκριση της οπτικής με την υπερηχογραφική παχυμετρία στην εκτίμηση του Π.Κ.Κ. σε ασθενείς με Π.Γ.Α.Γ. και Ψ/Α.Γ.
2. Η εκτίμηση του Π.Κ.Κ. στους ασθενείς με Π.Γ.Α.Γ., Ψ/Α.Γ και στην ομάδα ελέγχου με ή χωρίς Ψ.Σ. με τη χρήση υπερηχογραφικής παχυμετρίας.
3. Η διερεύνηση της σχέσης του Π.Κ.Κ. με τη βαρύτητα και την εξέλιξη των γλαυκωματικών αλλοιώσεων στα οπτικά πεδία σε ασθενείς με Π.Γ.Α.Γ. και Ψ/Α.Γ. κατά το χρονικό διάστημα των τριών ετών.

2. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ: ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

2.1. ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Συνολικά 358 άτομα που ανήκαν στην καυκάσια φυλή συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα διατμηματική μελέτη με έναν παρατηρητή. Όλα τα άτομα εξετάστηκαν στην Πανεπιστημιακή Οφθαλμολογική Κλινική των Ιωαννίνων στο πλαίσιο τακτικού ελέγχου στο τμήμα Γλαυκώματος της κλινικής κατά τη χρονική περίοδο από το Σεπτέμβριο του 2007 έως το Μάρτιο του 2011. Ογδόντα ένα (81) ασθενείς έπασχαν από αμφοτερόπλευρο Ψ/Α.Γ. και ενενήντα οκτώ (98) από αμφοτερόπλευρο Π.Γ.Α.Γ. Ο τύπος του γλαυκώματος των υπό μελέτη ασθενών είχε καθοριστεί σε προηγούμενες επισκέψεις. Εκατόν εβδομήντα εννιά (179) άτομα χωρίς γλαύκωμα ή οφθαλμική υπερτονία συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη και αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου. Εξ'αυτών, εβδομήντα εννιά (79) άτομα είχαν Ψ.Σ. και εκατό (100) δεν είχαν (Πίνακας 1).

Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε πλήρη οφθαλμολογικό έλεγχο που συμπεριελάμβανε τονομέτρηση με GAT, γωνιοσκοπία, βυθοσκόπηση και έλεγχο οπτικών πεδίων με Humphrey περιμετρία (Full Threshold 24-2, πραγματοποιήθηκαν άνω των τριών εξετάσεων). Καταγράφηκαν δημογραφικά δεδομένα, όπως η ηλικία, το φύλο, το οφθαλμικό και κληρονομικό για το γλαύκωμα ιστορικό, καθώς και το γενικό ιατρικό αναμνηστικό. Επίσης στα προς ανάλυση στοιχεία, συμπεριλήφθηκε το είδος της αντιγλαυκωματικής θεραπείας, ο αριθμός των αντιγλαυκωματικών φαρμάκων που χρησιμοποιούσαν οι ασθενείς και η διάρκεια της θεραπείας.

Πίνακας 1

	Ασθενείς με γλαύκωμα			Ομάδα ελέγχου			
	Π.Γ.Α.Γ.	Ψ/Α.Γ.	Σύνολο	Ψ.Σ.	CTL	Σύνολο	
N (Αριθμός)	98	81	179	79	100	179	358
Ηλικία (έτη)	68,76 ±7,61	70,42 ±6,83		70,61 ±8,71	69,36 ±9,89		
Φύλο							
άνδρες	50	41		39	55		
γυναίκες	48	40		40	45		

Π.Γ.Α.Γ.:Πρωτοπαθές γλαύκωμα ανοικτής γωνίας, **Ψ/Α.Γ.:**Ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα, **Ψ.Σ.:**Ομάδα ελέγχου με ψευδοαποφολιδωτικό σύνδρομο, **CTL:**Ομάδα ελέγχου χωρίς ψευδοαποφολιδωτικό σύνδρομο.

2.1.1. Κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη

i) Ασθενείς με Π.Γ.Α.Γ.

Τα κριτήρια εισόδου στη μελέτη για τους ασθενείς με Π.Γ.Α.Γ. ήταν: ΕΟΠ χωρίς θεραπεία, κατά τη διάγνωση της νόσου, μεγαλύτερη των 22mmHg σε τουλάχιστον δύο ημερήσιες καμπύλες μέτρησης, ανοιχτή γωνία προσθίου θαλάμου, παθολογική κοίλανση της οπτικής θηλής και τουλάχιστον τρεις εξετάσεις με την περιμετρία Humphrey που παρουσίαζαν τυπικές γλαυκωματικές βλάβες, σύμφωνα με τα Ευρωπαϊκά κριτήρια κατά Hoddap-Parrish-Anderson όπως αυτά περιφραφονται παρακάτω. Από τον οφθαλμολογικό έλεγχο αποκλείστηκε η πιθανότητα δευτεροπαθούς γλαυκώματος. Κατά την έναρξη της μελέτης, η ΕΟΠ, υπό πλήρη αντιγλαυκωματική αγωγή, σε όλους τους ασθενείς ήταν μικρότερη από 21mmHg, όπως αυτή καταγράφηκε με το GAT.

ii) Ασθενείς με Ψ/Α.Γ.

Τα κριτήρια εισόδου στη μελέτη για τους ασθενείς με Ψ/Α.Γ. ήταν: ΕΟΠ χωρίς θεραπεία, κατά τη διάγνωση της νόσου, μεγαλύτερη των 22mmHg σε τουλάχιστον δύο ημερήσιες καμπύλες μέτρησης, ανοιχτή γωνία προσθίου θαλάμου, παθολογική κοίλανση της οπτικής θηλής, τρεις τουλάχιστον εξετάσεις με την περιμετρία Humphrey που παρουσίαζαν τυπικές γλαυκωματικές βλάβες, σύμφωνα με τα Ευρωπαϊκά κριτήρια κατά Hoddap-Parrish-Anderson και παρουσία τυπικού ψευδοαποφολιδωτικού υλικού στο πρόσθιο περιφάκιο ή/και στο κορικό χείλος. Κατά την έναρξη της μελέτης η ΕΟΠ, υπό

πλήρη αντιγλαυκωματική αγωγή, σε όλους τους ασθενείς ήταν μικρότερη από 21mmHg, όπως αυτή καταγράφηκε με το GAT.

iii) Ομάδα ελέγχου

Η ομάδα ελέγχου συμπεριελάμβανε άτομα με ΕΟΠ μικρότερη των 21mmHg σε τρεις διαφορετικές επιτυχείς μετρήσεις, ανοιχτή γωνία προσθίου θαλάμου, φυσιολογική οπτική θηλή και απουσία οικογενειακού ιστορικού γλαυκώματος. Η ομάδα ελέγχου επίσης εκτιμήθηκε ως προς την παρουσία τυπικού ψευδοαποφολιδωτικού υλικού στο πρόσθιο περιφακίο ή/και στο κορικό χείλος.

2.1.2. Κριτήρια αποκλεισμού εισαγωγής στη μελέτη

Ασθενείς με άλλη οφθαλμική νόσο πλην του γλαυκώματος, χρήστες φακών επαφής, ασθενείς που είχαν υποβλήθει σε οφθαλμική χειρουργική επέμβαση ή φωτοπηξία με laser δε συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη. Επίσης εξαιρέθηκαν ασθενείς, οι οποίοι είχαν μυωπία ή υπερμετροπία μεγαλύτερη από 3D ή αστιγματισμό μεγαλύτερο από 1D που θα μπορούσε να επηρεάσει τις μετρήσεις όσον αφορά το Π.Κ.Κ.

2.1.3. Κριτήρια εισαγωγής ή αποκλεισμού στη μελέτη που αφορούσε την παρακολούθηση της εξέλιξης των οπτικών πεδίων στο χρονικό διάστημα των 3 ετών

Η παρακολούθηση της εξέλιξης των οπτικών πεδίων αφορούσε 25 ασθενείς με Ψ/Α.Γ. και 39 ασθενείς με Π.Γ.Α.Γ., οι οποίοι υποβλήθηκαν σε τακτικό οφθαλμολογικό έλεγχο για το χρονικό διάστημα των 3 ετών. Εξαιρέθηκαν ασθενείς με προχωρημένες γλαυκωματικές βλάβες στα οπτικά πεδία (σύμφωνα με το σύστημα ταξινόμησης κατά Hodapp-Parrish-Anderson) ή απόλυτο γλαύκωμα, καταρράκτη καθώς και όσοι υποβλήθηκαν σε οφθαλμική χειρουργική επέμβαση κατά τη διάρκεια της μελέτης.

2.2. ΜΕΘΟΔΟΙ

2.2.1. Τονομέτρηση και καθορισμός της ΕΟΠ λαμβάνοντας υπόψη το Π.Κ.Κ.

Η ΕΟΠ εκτιμήθηκε σε όλα τα άτομα με τη χρήση ρυθμισμένου GAT. Πραγματοποιήθηκαν δύο μετρήσεις. Εάν η διαφορά ανάμεσα στις μετρήσεις ήταν μικρότερη ή ίση με 2mmHg, χρησιμοποιήθηκε ο μέσος όρος τους. Εάν η διαφορά ανάμεσα στις μετρήσεις ήταν μεγαλύτερη από 2mmHg πραγματοποιήθηκε τρίτη μέτρηση και ο

μέσος όρος και των τριών μετρήσεων αποτέλεσε την ΕΟΠ που χρησιμοποιήθηκε στην περαιτέρω ανάλυση.

Η διόρθωση, με βάση το Π.Κ.Κ., της μετρούμενης, από το GAT, ΕΟΠ στηρίχθηκε στο μαθηματικό τύπο που παρέχει ο υπολογιστής της συσκευής της υπερηχογραφικής παχυμετρίας και είναι ο ακόλουθος:

$$ΕΟΠτ=ΕΟΠ+k(520-Vp)/10$$

Όπου

ΕΟΠτ=Η τελική (διορθωμένη) τιμή της ΕΟΠ

ΕΟΠ=Η ενδοφθάλμια πίεση, όπως αυτή λαμβάνεται από το GAT

k (σταθερά)=0,3

Vp=Το μετρούμενο Π.Κ.Κ. σε μm.

2.2.2. Εκτίμηση της κοίλανσης της οπτικής θηλής (Cup/Disc Ratio)/στιβάδας νευρικών ινών

Η εκτίμηση της κάθετης κοίλανσης της οπτικής θηλής (κάθετο C/D ratio) και του μέσου όρου του πάχους της στιβάδας των νευρικών ινών (Retinal Nerve Fiber Layer-RNFL average thickness -Avg. Thick.) πραγματοποιήθηκε με Οπτική Τομογραφία Συνοχής (Optical Coherence Tomography-OCT, Zeiss Stratus; Carl Zeiss, Inc., Valhalla, NY, USA).

2.2.3. Παχυμετρία

Η παχυμετρία πραγματοποιήθηκε με δύο τύπους παχυμέτρων, το οπτικό παχύμετρο SP-2000P-Torcon Corp.(Εικόνα 1Α) και το υπερηχογραφικό παχύμετρο Pacline; OPTIKON 2000 S.p.A, Rome, Italy (Εικόνα 1Β). Οι μετρήσεις του Π.Κ.Κ. έγιναν από τον ίδιο ερευνητή. Πέντε επαναλαμβανόμενες μετρήσεις του κεντρικού κερατοειδούς λαμβάνονταν μετά από την ενστάλλαξη αναισθητικού έως ότου η σταθερά διακύμανσης για τις πέντε μετρήσεις ήταν μικρότερη ή ίση με 5μm. Η παχυμετρία λάμβανε χώρα πριν την τονομέτρηση. Επιλέχθηκε τυχαία ένας οφθαλμός (αριστερός οφθαλμός) από τον κάθε ασθενή που χρησιμοποιήθηκε για την περαιτέρω ανάλυση.

Εικόνα 1**A.****B.**2.2.4. Οπτικά πεδία

Τα οπτικά πεδία εκτιμήθηκαν με την ουδική στατική περιμετρία Humphrey (Humphrey 24–2 static full threshold perimetry, Zeiss). Τρία συνεχόμενα οπτικά πεδία, με μεσοδιάστημα 2 μηνών, πραγματοποιήθηκαν κατά την έναρξη της μελέτης σε κάθε γλαυκωματικό ασθενή.

ι). Εκτίμηση της γλαυκωματικής βλάβης

Στη διεθνή βιβλιογραφία υπάρχουν διάφορα συστήματα για την εκτίμηση της βαρύτητας της γλαυκωματικής βλάβης, σύμφωνα με τα οπτικά πεδία. Στην παρούσα διδακτορική διατριβή χρησιμοποιήθηκε το σύστημα ταιξινόμησης κατά Hoddap-Parrish-Anderson¹²⁶, σύμφωνα με την οποία μία γλαυκωματική βλάβη μπορεί να διακριθεί σε ήπια, μέτρια και προχωρημένη, χρησιμοποιώντας τα παρακάτω κριτήρια:

ΠΡΩΙΜΗ ΓΛΑΥΚΩΜΑΤΙΚΗ ΒΛΑΒΗ

- 1) MD<-6dB
- 2) Καθίζηση λιγότερων από 18 σημείων κάτω από το επίπεδο πιθανότητας 5% και λιγότερων από 10 σημεία κάτω από το επίπεδο πιθανότητας 1%.
- 3) Κανένα σημείο στις κεντρικές 5 μοίρες με ευαισθησία μικρότερη από 15dB.

ΜΕΤΡΙΑ ΓΛΑΥΚΩΜΑΤΙΚΗ ΒΛΑΒΗ

- 1) MD<-12dB
- 2) Καθίζηση λιγότερων από 37 σημείων κάτω από το επίπεδο πιθανότητας 5% και λιγότερων από 20 σημεία κάτω από το επίπεδο πιθανότητας 1%.
- 3) Απουσία απόλυτου σκοτώματος (0dB) στις κεντρικές 5 μοίρες.

- 4) Ευαισθησία μικρότερη από 15dB στις κεντρικές 5μοίρες μόνο στο ένα ημισφαίριο.

ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΗ ΓΛΑΥΚΩΜΑΤΙΚΗ ΒΛΑΒΗ

- 1) MD>-12dB
- 2) Καθίζηση περισσοτέρων των 37 σημείων κάτω από το επίπεδο πιθανότητας 5% και περισσοτέρων από 20 σημεία κάτω από το επίπεδο πιθανότητας 1%.
- 3) Παρουσία απόλυτου σκοτώματος (0dB) στις κεντρικές 5 μοίρες.
- 4) Ευαισθησία μικρότερη από 15dB στις κεντρικές 5 μοίρες και στα δύο ημισφαίρια.

ii). **Εκτίμηση της εξέλιξης της γλαυκωματικής βλάβης**

Προκειμένου να αξιολογηθεί ποσοτικά η εξέλιξη της γλαυκωματικής βλάβης των οπτικών πεδίων κατά την χρονική περίοδο που πραγματοποιήθηκε η μελέτη, χρησιμοποιήθηκαν αλγόριθμοι που είχαν αναπτυχθεί και δημοσιευθεί από μεγάλες κλινικές μελέτες. Συγκεκριμένα, χρησιμοποιήσαμε τους αλγόριθμους της Early Manifest Glaucoma Trial (EMGT)¹²⁷ και της Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study (CIGTS)¹²⁸.

Αναλυτικά:

I) Η **Early Manifest Glaucoma Trial (EMGT)** τροποποίησε τη στατιστική ανάλυση εξέλιξης του γλαυκώματος Statpac κατά τέτοιο τρόπο, ώστε το αποτέλεσμα να βασίζεται στο χάρτη του pattern deviation (pattern deviation probability map) και όχι στο χάρτη του total deviation (total deviation probability map). Θεωρήθηκε ότι οι αλλαγές του pattern deviation εκτιμούν με μεγαλύτερη ακρίβεια την εξέλιξη της βλάβης στα οπτικά πεδία, γιατί επηρεάζονται λιγότερο από αλλαγές στο λόφο της όρασης λόγω καταρράκτη, μεγέθους της κόρης και διαθλαστικών σφαλμάτων. Σύμφωνα με την EMGT, η εξέλιξη της γλαυκωματικής βλάβης απαιτούσε 3 ή περισσότερα σημασμένα σημεία στο γράφημα του pattern deviation, τα οποία επιβεβαιώνονταν σε δύο συνεχόμενους ελέγχους των οπτικών πεδίων. Τα σημεία έπρεπε να γειτνιάζουν.

II) Η **Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study (CIGTS)**

Η τιμή αξιολόγησης της CIGTS προκύπτει από μια πιο σφαιρική αντιμετώπιση και συνόψιση του εύρους και του βάθους του οπτικού πεδίου, όπως αυτό ελέγχεται από το οπτικό πεδίο Humphrey 24-2 test¹²⁸. Η τιμή αξιολόγησης στηρίζεται στις πιθανότητες που εμφανίζονται στο χάρτη του total deviation probability. Οι πιθανότητες αυτές προέρχονται από υπολογισμούς σε σχέση με την κατανομή των τιμών της ηλικιακά αντίστοιχης ομάδας

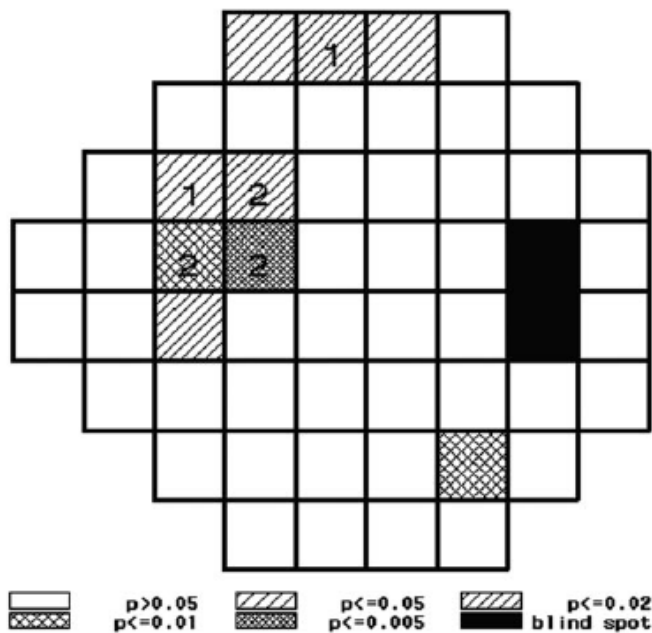
ελέγχου για το κάθε ένα από τα 52 σημεία του οπτικού πεδίου και εκφράζονται σε εκατοστιαίες ποσοστιαίες μονάδες. Η κατανομή των πιθανοτήτων βρίσκεται στο software της συσκευής των οπτικών πεδίων και δεν είναι δυνατός ο έλεγχός της. Η πιθανότητα για κάθε ένα από τα 52 σημεία εκφράζεται ως, χωρίς έλλειμα, $p \leq 0.05$, $p \leq 0.02$, $p \leq 0.01$, $p \leq 0.005$, με την έννοια ότι η εκτιμώμενη τιμή για το κάθε σημείο είναι ίση ή μικρότερη από την τιμή της αντίστοιχης εκατοστιαίας πιθανότητας να ανήκει αυτή η τιμή στην κατανομή της ηλικιακά αντίστοιχης ομάδας ελέγχου. Επειδή μεμονωμένα σημεία έκπτωσης του οπτικού πεδίου μπορεί να είναι αποτέλεσμα artifacts, στην ανάλυση αυτή λαμβάνονται υπόψη ως αλλοιώσεις μόνο αυτές που αφορούν συγκεντρωμένες ομάδες σημείων (clusters).

Η τιμη αξιολόγησης της CIGTS υπολογίστηκε λαμβάνοντας υποψη τα ακόλουθα:

- Γειτνιάζοντα σημεία θεωρήθηκαν αυτά που βρίσκονται σε επαφή μεταξύ τους στο πλάι ή διαγώνια.
- Αξιολογήθηκε το κάθε ένα από τα 52 σημεία του οπτικού πεδίου.
- Ένα σημείο θεωρήθηκε ότι ήταν ελλειμματικό όταν η αντίστοιχη σε αυτό πιθανότητα ήταν ≤ 0.05 και γειτνίαζε με τουλάχιστον άλλα 2 σημεία με αντίστοιχες πιθανότητες ≤ 0.05 στο ίδιο ημισφαίριο (άνω ή κάτω).
- Η βαρύτητα της τιμής καθορίστηκε από την ελάχιστη βλάβη στο δεδομένο σημείο αλλά και από τις τιμές των πιθανοτήτων στα 2 πιο ελλειμματικά γειτονικά σημεία.
- Ελάχιστη βλάβη 0.05, 0.02, 0.01, και 0.005 έπαιρνε τιμές 1, 2, 3, και 4 αντίστοιχα.
- Ένα μεμονωμένο σημείο με ελλειμα ≤ 0.05 και χωρίς γειτονικά σημεία με ελλειμα έπαιρνε την τιμή 0.
- Ένα μεμονωμένο σημείο με ελλειμα ≤ 0.05 και με 2 γειτονικά σημεία με ελλειμα ≤ 0.05 έπαιρνε την τιμή 1.
- Ένα μεμονωμένο σημείο με ελλειμα ≤ 0.01 και με μόνο 2 γειτονικά σημεία με ελλειμα ≤ 0.05 έπαιρνε την τιμή 1.

Οι τιμές από τα 52 σημεία αθροίστηκαν και είχαν εύρος από 0 έως 208. Στη συνέχεια διαιρέθηκαν με το 10,4 προκειμένου η τελική κλίμακα να είναι από το 0 έως το 20.

Στην Εικόνα2 φαίνεται ένα υποθετικό οπτικό πεδίο και οι τιμές αξιολόγησης, όπως αυτές υπολογίστηκαν σε κάθε σημείο.



Ο καθορισμός της βαρύτητας της γλαυκωματικής βλάβης κατά την έναρξη της μελέτης προέκυπτε από το μέσο όρο 2 συνεχόμενων οπτικών πεδίων. Αν η διαφορά μεταξύ των 2 τιμών ήταν μεγαλύτερη από 7 λαμβάνονταν υπόψη η τιμή από ένα τρίτο οπτικό πεδίο, ώστε να προκύψει η τελική τιμή που χρησιμοποιήθηκε στην ανάλυση. Θεωρήθηκε ότι υπάρχει εξέλιξη της γλαυκωματικής βλάβης στα οπτικά πεδία εάν η CIGTS τιμή διέφερε από την αρχική κατά ποσό ίσο ή μεγαλύτερο από 3 σε 3 συνεχόμενα οπτικά πεδία.

Η εξέλιξη της γλαυκωματικής βλάβης ελέγχθηκε σε χρονικό διάστημα 3 ετών από την έναρξη της μελέτης.

Οι μετρήσεις στις διάφορες υποομάδες γλαυκωματικών ασθενών ήταν συγκρίσιμες ως προς την ηλικία και το φύλο, με την ομάδα ελεγχου.

2.2.5. Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με το στατιστικό πρόγραμμα SPSS (v.15 για τα Windows XP; SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Οι τιμές των μεταβλητών παρουσιάστηκαν είτε ως μέσοι όροι \pm SD ή ως ποσοστά, ανάλογα με τον τύπο της μεταβλητής. Για τον έλεγχο της κανονικότητας των κατανομών χρησιμοποιήθηκαν τα tests Komogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk και τα Q-Q plots. Ο περαιτέρω στατιστικός έλεγχος περιελάμβανε εφαρμογή του Student's t-test για τη

σύγκριση μέσων όρων ανεξάρτητων μεταβλητών, όταν ακολουθούσαν κανονική κατανομή και εφαρμογή του μη παραμετρικού Mann Whitney test, όταν δεν ακολουθούσαν κανονική κατανομή. Χρησιμοποιήθηκε η One-way analysis of variance (ANOVA) με Tukey post-hoc test προκειμένου να συγκριθούν οι μεσοί όροι τεσσάρων ομάδων. Όταν δεν πληρούνταν τα κριτήρια της ANOVA χρησιμοποιήθηκε το μη παραμετρικό Kruskal Wallis test για τον έλεγχο περισσότερων των δύο ανεξάρτητων μεταβλητών. Η διερεύνηση των πιθανών αλληλεπιδράσεων των ποιοτικών (οφθαλμικών ή επιδημιολογικών) μεταβλητών που μελετήθηκαν σε σχέση με τις τιμές του Π.Κ.Κ. πραγματοποιήθηκε με Univariable Factorial ANOVA ανάλυση. Ο στατιστικός έλεγχος των μέσων όρων κατά ζεύγη πραγματοποιήθηκε με το μη παραμετρικό Wilcoxon Signed Ranks test. Το Chi squared (χ^2) test χρησιμοποιήθηκε σε ποιοτικές μεταβλητές. Στις περιπτώσεις που δεν μπορούσε να εφαρμοστεί χρησιμοποιήθηκε exact tests. Ο συσχετισμός μεταξύ των μεταβλητών ελέγχθηκε με το μη παραμετρικό Spearman test. Σε όλον το στατιστικό έλεγχο το επίπεδο σημαντικότητας καθορίστηκε στο επίπεδο του 0,05.

3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

3.1. ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΗΣ ΟΠΤΙΚΗΣ ΜΕ ΤΗΝ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΗ ΠΑΧΥΜΕΤΡΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΟΥ Π.Κ.Κ. ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ Π.Γ.Α.Γ. ΚΑΙ Ψ/Α.Γ.

Αρχικά πραγματοποιήθηκε σύγκριση της οπτικής με την υπερηχογραφική παχυμετρία για τον υπολογισμό του Π.Κ.Κ. σε 76 συνολικά ασθενείς με αμφοτερόπλευρο χρόνια γλαύκωμα (54 με Π.Γ.Α.Γ. και 22 με Ψ/Α.Γ.) επιλέγοντας για τη στατιστική σύγκριση τον αριστερό οφθαλμό(πίνακας 1).

ΠΙΝΑΚΑΣ 1

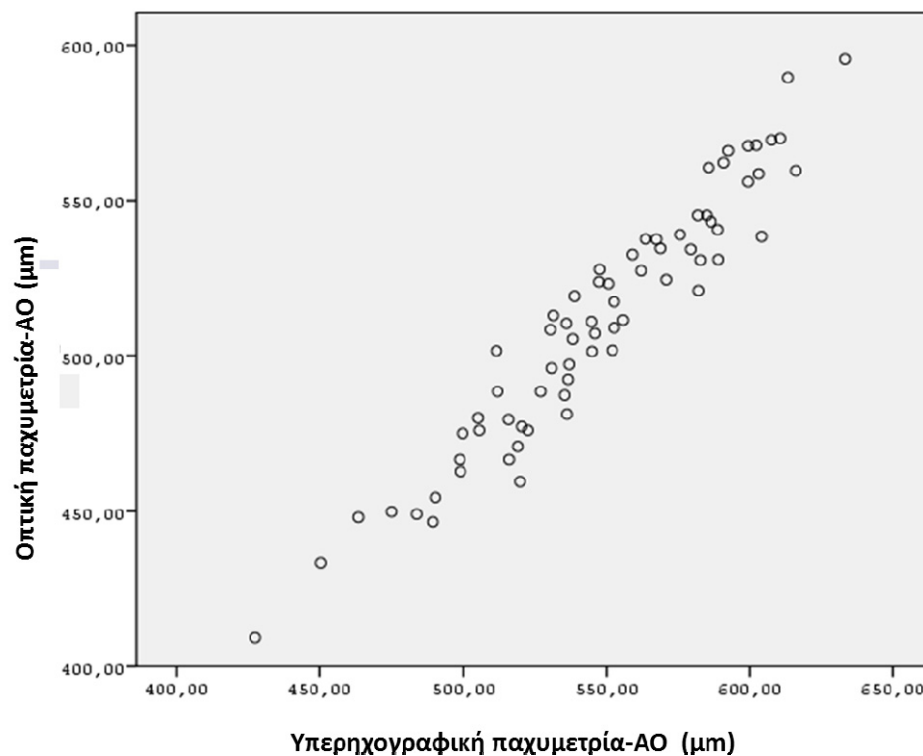
Εκτίμηση του Π.Κ.Κ. με τη χρήση της οπτικής και υπερηχογραφικής παχυμετρίας σε ασθενείς με Π.Γ.Α.Γ. και Ψ/Α.Γ.

	Ασθενείς με Π.Γ.Α.Γ. (54)	Ασθενείς με Ψ/Α.Γ. (22)
Ηλικία (έτη)	70,25±8,21	72,81±6,71
Π.Κ.Κ. (μm) Οπτική παχυμετρία	516,11 ± 40,14	494,6 ± 38,58
Π.Κ.Κ. (μm) Υπερηχογραφική παχυμετρία	552,46 ± 41,28	526,67 ± 38,36

Η διαφορά των τιμών μέτρησης με τις δύο μεθόδους για τον κάθε ασθενή στο σύνολο των γλαυκωματικών ασθενών ήταν 36,16±11,98μm και η στατιστική σύγκριση κατά ζεύγη έδειξε ότι η οπτική παχυμετρία εκτιμά το Π.Κ.Κ. χαμηλότερα σε σχέση με την υπερηχογραφική παχυμετρία ($p < 0,001$, Wilcoxon Signed Ranks Test).

Ο έλεγχος συσχέτισης μεταξύ των μετρήσεων των δυο παχυμέτρων έδειξε ισχυρή θετική συσχέτιση ($R=0,959$, Spearman test) και μάλιστα γραμμική (γράφημα 1).

Στη συνέχεια η εκτίμηση του Π.Κ.Κ. στο συνολικό αριθμό των ασθενών και των ομάδων ελέγχου που συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα διδακτορική διατριβή, (βλέπε επόμενα αποτελέσματα) πραγματοποιήθηκε με τη χρήση μόνο υπερηχογραφικής παχυμετρίας.



ΓΡΑΦΗΜΑ 1

Γραμμική συσχέτιση των μετρήσεων του Π.Κ.Κ. με το οπτικό και το υπερηχογραφικό παχύμετρο.

Αποτύπωση των τιμών του Π.Κ.Κ. (μm) των υπό εξέταση οφθαλμών με τη χρήση του οπτικού (άξονας ψ) και υπερηχογραφικού (άξονας χ) παχυμέτρου.ΑΟ, αριστερός οφθαλμός.

3.2. ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΟΥ Π.Κ.Κ. ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ Π.Γ.Α.Γ. ΚΑΙ Ψ/Α.Γ. ΚΑΙ ΣΤΙΣ ΟΜΑΔΕΣ ΕΛΕΓΧΟΥ

Συνολικά 358 άτομα συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα μελέτη. Ογδόντα ένα (81) ασθενείς έπασχαν από αμφοτερόπλευρο Ψ/Α.Γ. και ενενήντα οκτώ (98) από αμφοτερόπλευρο Π.Γ.Α.Γ. Εκατόν εβδομήντα εννιά (179) άτομα χωρίς γλαύκωμα ή οφθαλμική υπέρταση συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη και αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου. Εξ'αυτών των 179 ατόμων της ομάδας ελέγχου, εβδομήντα εννιά (79) είχαν Ψ.Σ. και εκατό (100) δεν είχαν.

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ομάδων και οι οφθαλμικές παράμετροι που αξιολογήθηκαν φαίνονται στον **πίνακα 2**.

ΠΙΝΑΚΑΣ 2

Δημογραφικά στοιχεία και οφθαλμικές παράμετροι των ατόμων με Π.Γ.Α.Γ., Ψ/Α.Γ. και των ομάδων ελέγχου που συμμετείχαν στη μελέτη.

	Ασθενείς με γλαύκωμα			Ομάδα ελέγχου			p3
	Π.Γ.Α.Γ. 98	Ψ/Α.Γ. 81	p1	Ψ.Σ. 79	CTL 100	p2	
Ηλικία (έτη)	68,76 ±7,61	70,42 ±6,83	0,129*	70,61 ±8,71	69,36 ±9,89	0,379*	0,405\$
Φύλο άνδρες γυναίκες	50 48	41 40	0,957**	39 40	55 45	0,454**	0,882**
Π.Κ.Κ. (μm)	548,06 ±37,15	531,29 ±32,23	0,02*	551,73 ±31,02	547,92 ±31,49	0,42*	0,0001\$
ΕΟΠ (mmHg)	15,48 ±2,93	15,35 ±2,93	0,761*	13,46 ±2,97	12,86 ±2,26	0,129*	0,0001\$
C/D ratio	0,447 ±0,19	0,589 ±0,193	0,0001#	0,3 ±0,13	0,31 ±0,132	0,716#	0,0001@
RNFL (μm)	88,40 ±15,5	81,78 ±14,09	0,005#				
MD	-4,38 ±5,53	-6,68 ±6,33	0,001#				
PSD	3,8 ±3	4,74 ±3,2	0,029#				
Διάρκεια του γλαυκώματος (μήνες)	29,84 ±14,17	32,72 ±14,26	0,179*				
Αρ. αντιγλαυκωματικών φαρμάκων	1,98 ±0,79	2,11 ±0,77	0,264*				
Χρήση προσταγλανδινών ή/και Α.Κ.Α.							
Ναι	67	63	0,160**				
οχι	31	18					

p1, έλεγχος στατιστικότητας στο επίπεδο του 0,05, σύγκριση ομάδων Π.Γ.Α.Γ. και Ψ/Α.Γ.

p2, έλεγχος στατιστικότητας στο επίπεδο του 0,05, σύγκριση ομάδων Ψ.Σ. και CTL

p3, έλεγχος στατιστικότητας στο επίπεδο του 0,05, σύγκριση των τεσσάρων ομάδων

(*) t-test,

(#) Mann Whitney test,

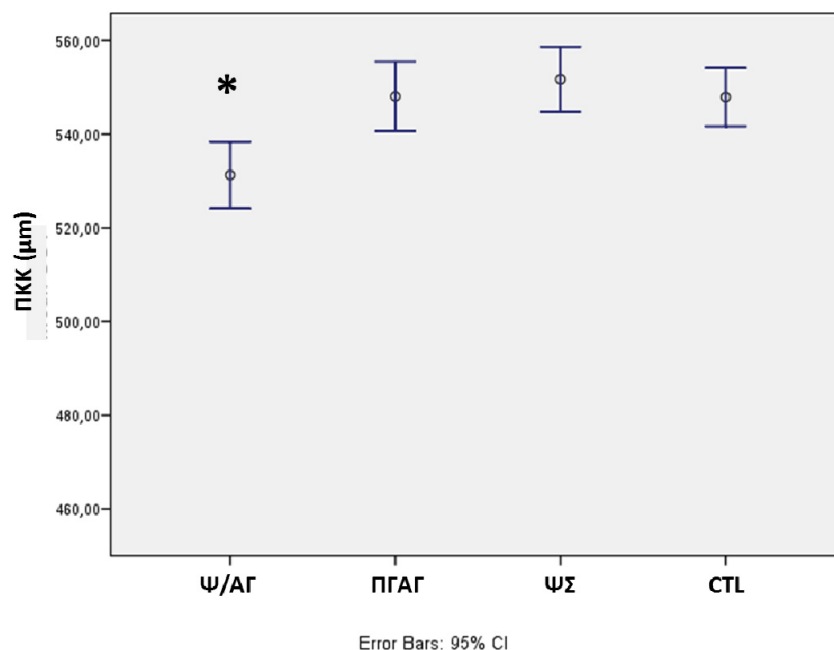
(\$) One-way analysis of variance (ANOVA),

(@) Kruskal Wallis test,

(**) χ^2 test

Το Π.Κ.Κ. ήταν στατιστικώς σημαντικά μικρότερο στους ασθενείς με Ψ/Α.Γ. σε σχέση με τις υπόλοιπες ομάδες ($531,29 \pm 32,23$ $p=0,0001$, ANOVA test). (Γράφημα 2). Η ανωτέρω διαφορά παρέμεινε στατιστικώς σημαντική ακόμα και όταν στον έλεγχο συνυπολογίστηκε και η πιθανή αλληλεπίδραση των διαφορετικών ποιοτικών παραμέτρων που φαινονται στον πίνακα 2 ($p=0,018$, Factorial ANOVA ανάλυση).

Ο στατιστικός έλεγχος συσχετίσεων μεταξύ των παραμέτρων που μελετήθηκαν έδειξε ότι υπάρχει στατιστικώς σημαντική αρνητική συσχέτιση του C/D ratio με το Π.Κ.Κ. (Spearman's $\rho=-0,108$, $p=0,042$) στο σύνολο όλων των ατόμων (γλαυκωματικών και φυσιολογικών), αλλά και μόνο των γλαυκωματικών ασθενών (Spearman's $\rho=-0,192$, $p=0,050$).



ΓΡΑΦΗΜΑ 2

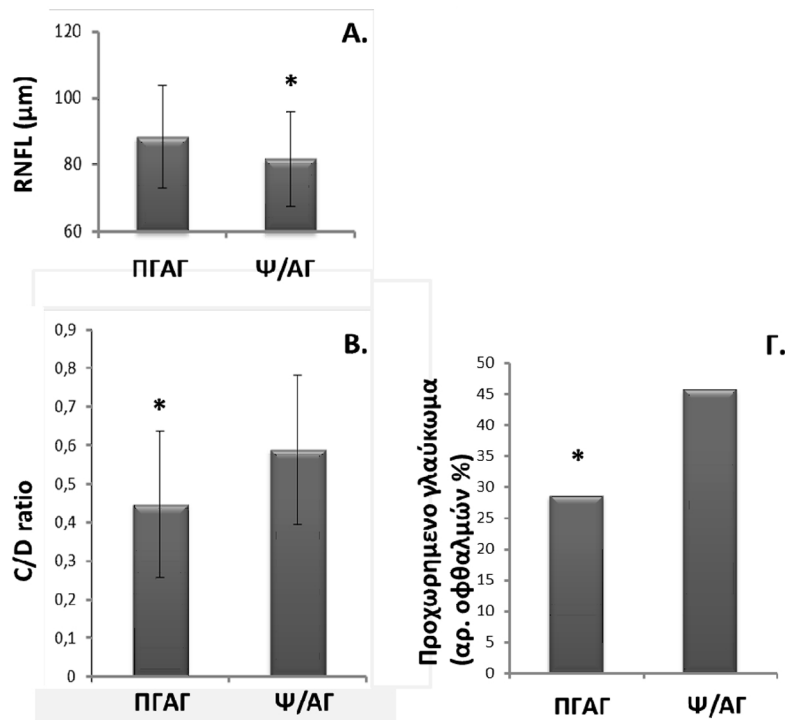
Το Π.Κ.Κ. είναι στατιστικά σημαντικά μικρότερο στην ομάδα του Ψ/Α.Γ.

*, $p<0,05$, One-way analysis of variance (ANOVA), Π.Κ.Κ.: πάχος κεντρικού κερατοειδούς, Ψ/Α.Γ.: ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα Π.Γ.Α.Γ.: πρωτοπαθές γλαύκωμα ανοιχτής γωνίας, Ψ.Σ.: ομάδα ελέγχου με ψευδοαποφολιδωτικό σύνδρομο, CTL: ομάδα ελέγχου χωρίς ψευδοαποφολιδωτικό σύνδρομο.

Όπως ήταν αναμενόμενο υπήρχε αρνητική συσχέτιση του C/D ratio με το πάχος της στιβάδας των νευρικών ινών (Spearman's $\rho=-0,449$, $p=0,0001$) και θετική με το MD (Spearman's $\rho=0,446$, $p=0,0001$) και το PSD (Spearman's $\rho=0,453$, $p=0,0001$). Τέλος υπήρχε αρνητική συσχέτιση του πάχους της στιβάδας των νευρικών ινών με το MD και το PSD (Spearman's $\rho=-0,208$, $p=0,046$ και Spearman's $\rho=-0,370$, $p=0,0001$ αντίστοιχα).

3.3. ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΣΧΕΣΗΣ ΤΗΣ ΔΙΑΦΟΡΑΣ ΤΟΥ Π.Κ.Κ. ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ Π.Γ.Α.Γ. ΚΑΙ Ψ/Α.Γ., ΜΕ ΤΗΝ ΒΑΡΥΤΗΤΑ ΤΟΥ ΓΛΑΥΚΩΜΑΤΟΣ ΤΟΥΣ, ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΝΑΡΞΗ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.

Οι ασθενείς με Ψ/Α.Γ. παρουσίαζαν στατιστικώς σημαντικά πιο προχωρημένο γλαύκωμα σε σχέση με τους ασθενείς με Π.Γ.Α.Γ., όπως φαίνεται από τις παραμέτρους C/D ratio, RNFL, MD, PSD στον **πίνακα 1** και στο **γράφημα 3**.



ΓΡΑΦΗΜΑ 3

Οι ασθενείς με Ψ/Α.Γ. παρουσίαζαν στατιστικώς σημαντικά βαρύτερο γλαύκωμα σε σχέση με τους ασθενείς με Π.Γ.Α.Γ.

Η ομάδα του Ψ/Α.Γ. παρουσιάζει **Α.** μικρότερο πάχος νευρικών ινών, * $p < 0,05$ Mann Whitney test, **Β.** μεγαλύτερη κοίλανση της οπτικής θηλής, * $p < 0,05$ Mann Whitney test, **Γ.** μεγαλύτερο ποσοστό οφθαλμών με προχωρημένες γλαυκωματικές αλλοιώσεις στα οπτικά πεδία, $p = 0,018$ χ^2 test.

RNFL: Retina Nerve Fiber Layer, C/D ratio: Cup to Disc ratio, Ψ/Α.Γ: ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα Π.Γ.Α.Γ: πρωτοπαθές γλαύκωμα ανοιχτής γωνίας.

Προκειμένου να διερευνηθεί εάν οι διαφορές στις τιμές του Π.Κ.Κ. στους ασθενείς με Ψ/Α.Γ. ή Π.Γ.Α.Γ. σχετίζονταν με τις διαφορές στη βαρύτητα του γλαυκώματος μεταξύ των δύο γλαυκωματικών ομάδων, πραγματοποιήθηκε:

A) Διάκριση των ομάδων των γλαυκωματικών ασθενών σε αυτούς που είχαν C/D <0,5 και σε αυτούς με C/D ≥0,5 (πίνακας 3)

ΠΙΝΑΚΑΣ 3

Δημογραφικά στοιχεία και οφθαλμικές παράμετροι των ασθενών με Π.Γ.Α.Γ. και Ψ/Α.Γ., όταν έγινε κατηγοροποίηση των ασθενών σε σχέση με το C/D ratio (<0,5, ≥0,5).

	Π.Γ.Α.Γ.		Ψ/Α.Γ.		p1	p2
	C/D <0,5 63	C/D ≥0,5 35	C/D <0,5 25	C/D ≥0,5 56		
C/D ratio	0,33 ±0,07	0,66 ±0,14	0,36 ±0,07	0,69 ±0,13	0,235*	
Π.Κ.Κ. (μm)	548,64 ±37,78	547,02 ±36,49	538,92 ±32,55	527,89 ±31,78	0,015*	0,011**
Διάρκεια του γλαυκώματος (μήνες)	28,94 ±15,05	31,46 ±12,48	34,84 ±14,83	31,77 ±14,035	0,941*	0,230**
Ηλικία (έτη)	68,49 ±7,57	69,23 ±7,76	69,6 ±7,21	70,79 ±6,68	0,315*	0,450**
ΕΟΠ (mmHg)	15,32 ±3,07	15,77 ±2,67	15,36 ±2,97	15,34 ±2,94	0,491*	0,903**
MD	-2,77 ±1,83	-7,28 ±8,23	-3,44 ±2,71	-8,13 ±6,95	0,276*	
PSD	3,04 ±2,28	5,19 ±3,67	2,91 ±2,18	5,56 ±3,26	0,396*	
Αρ. αντιγλαυκωματικών φαρμάκων	1,97 ±0,85	1,98 ±0,75	2,05 ±0,77	2,24 ±0,78	0,643*	0,522**
Χρήση προσταγλανδινών ή/και Α.Κ.Α.	21/63	10/35	6/25	13/56		0,630#

p1, έλεγχος στατιστικότητας στο επίπεδο του 0,05, σύγκριση ομάδων Π.Γ.Α.Γ. με C/D ≥0,5 και Ψ/Α.Γ. με C/D ≥0,5

p2, έλεγχος στατιστικότητας στο επίπεδο του 0,05, σύγκριση των τεσσάρων ομάδων

(*) Mann Whitney test,

(**) Kruskal Wallis test,

(#) χ² test

Το ποσοστό των οφθαλμών με $C/D \geq 0,5$ στην ομάδα του Ψ/Α.Γ. (69,13%) ήταν υψηλότερο από το αντίστοιχο ποσοστό των οφθαλμών με $C/D \geq 0,5$ στην ομάδα του Π.Γ.Α.Γ. (35,71%) ($p=0,0001$, χ^2 test). Η στατιστική ανάλυση έδειξε ότι οι ασθενείς με Ψ/Α.Γ. και $C/D \geq 0,5$ παρουσίαζαν πιο λεπτό Π.Κ.Κ. ($527,89 \pm 31,78$, $p=0,011$ Kruskal Wallis test, $p=0,049$ Factorial ANOVA) σε σχέση με τις υπόλοιπες ομάδες (πίνακας 3). Όταν έγινε σύγκριση του Π.Κ.Κ. μεταξύ των ασθενών με Ψ/Α.Γ. και $C/D < 0,5$ (αριθμός ατόμων 25) σε σχέση με τους ασθενείς με Π.Γ.Α.Γ. και $C/D < 0,5$ (αριθμός ατόμων 63) η διαφορά ήταν μη στατιστικώς σημαντική ($p = 0,251$ Mann Whitney test, $p=0,487$ Factorial ANOVA). Η σύγκριση όμως του Π.Κ.Κ. μεταξύ των ασθενών με Ψ/Α.Γ. και $C/D \geq 0,5$ (αριθμός ατόμων 56) σε σχέση με τους ασθενείς με Π.Γ.Α.Γ. και $C/D \geq 0,5$ (αριθμός ατόμων 35) έδειξε ότι η διαφορά ήταν στατιστικώς σημαντική ($p=0,015$ Mann Whitney test, $p=0,029$ Factorial ANOVA). Διατηρείται δηλαδή στατιστικώς σημαντική διαφορά του Π.Κ.Κ. μεταξύ των ομάδων του Ψ/Α.Γ. και του Π.Γ.Α.Γ. όταν η σύγκριση αφορά μόνο οι ασθενείς με $C/D \geq 0,5$, το οποίο αποτελεί ένδειξη πιο προχωρημένου γλαυκώματος.

Β) Διάκριση των ομάδων των γλαυκωματικών ασθενών με βάση τη βαρύτητα της γλαυκωματικής βλάβης στα οπτικά πεδία σύμφωνα με τα κριτήρια Hoddap-Parrish-Anderson (πίνακας 4).

ΠΙΝΑΚΑΣ 4

Δημογραφικά στοιχεία και οφθαλμικές παράμετροι των ασθενών με Π.Γ.Α.Γ. και Ψ/Α.Γ., όταν έγινε κατηγοροποίηση των ασθενών σε σχέση με τη βαρύτητα του γλαυκώματος στα οπτικά πεδία.

	Π.Γ.Α.Γ.		Ψ/Α.Γ.		p
	Ήπιο/μέτριο 70	Προχωρημένο 28	Ήπιο/μέτριο 44	προχωρημένο 37	
Βαρύτητα γλαυκώματος					0,018**
C/D ratio	0,36 ±0,12	0,67 ±0,15	0,46 ±0,15	0,73 ±0,13	
Π.Κ.Κ. (μm)	548,91 ±37,18	543,23 ±37,28	536,71 ±31,14	524,89 ±32,73	0,007*
Διάρκεια του γλαυκώματος (μήνες)	29,19 ±14,15	31,46 ±14,36	31,80 ±14,82	33,81 ±13,68	0,354*
Ηλικία (έτη)	68,41 ±7,55	69,61 ±7,83	70,82 ±7,45	69,95 ±6,07	0,399*
ΕΟΠ (mmHg)	15,46 ±2,99	15,54 ±2,82	15,45 ±2,75	15,22 ±3,16	0,975*
MD	-2,65 ±1,94	-7,31 ±8,42	-3,54 ±2,45	-8,83 ±7,05	
PSD	2,15 ±2,07	5,48 ±3,09	2,68 ±2,73	6,46 ±3,18	
Αρ. αντιγλαυκομα- τικών φαρμάκων	1,86 ±0,85	2,02 ±0,76	2,08 ±0,76	2,14 ±0,79	0,518*
Χρήση προσταγλανδι- νών ή/και Α.Κ.Α.	24/70	7/28	11/44	8/37	0,486**

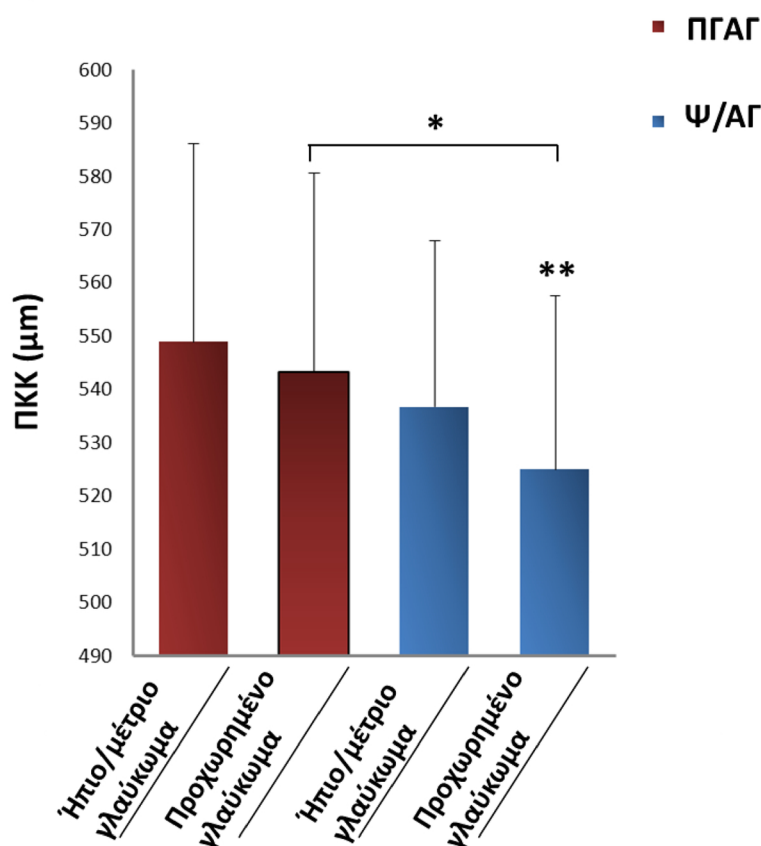
p, έλεγχος στατιστικότητας στο επίπεδο του 0,05, σύγκριση των τεσσάρων ομάδων

(*) Kruskal Wallis test,

(**)χ² test

Οι ασθενείς με Ψ/Α.Γ. και προχωρημένες αλλοιώσεις παρουσίαζαν στατιστικώς σημαντικά λεπτότερο κερατοειδή σε σχέση με τις άλλες ομάδες ασθενών ($p=0,007$, Kruskal Wallis test, $p=0,007$ Factorial ANOVA). Όταν έγινε σύγκριση του Π.Κ.Κ. μεταξύ των ασθενών με προχωρημένο Ψ/Α.Γ. (αριθμός ατόμων 37) και προχωρημένο Π.Γ.Α.Γ. (αριθμός ατόμων 28) η διαφορά ήταν στατιστικώς σημαντική ($p=0,05$ Mann Whitney test, $p=0,006$ Factorial ANOVA). Τέλος η σύγκριση του Π.Κ.Κ. μεταξύ των ασθενών με ήπιο/μέτριο Ψ/Α.Γ. (αριθμός ατόμων 44) και ήπιο/μέτριο Π.Γ.Α.Γ. (αριθμός ατόμων 70) έδειξε διαφορά, η οποία ήταν μη στατιστικώς σημαντική ($p=0,051$ Mann Whitney test, $p=0,315$ Factorial ANOVA).

Φαίνεται λοιπόν να διατηρείται μία τάση διαφοράς στο Π.Κ.Κ. μεταξύ των ασθενών με Ψ/Α.Γ. και Π.Γ.Α.Γ., όταν η σύγκριση αφορά ασθενείς από τις δύο ομάδες με της ίδιας βαρύτητας γλαύκωμα. Αυτή η διαφορά είναι στατιστικώς σημαντική όταν οι γλαυκωματικές αλλοιώσεις είναι προχωρημένες (**γράφημα 4**).



Γράφημα 4

Η ομάδα του Ψ/Α.Γ. που εμφανίζει προχωρημένες αλλοιώσεις στα οπτικά πεδία, έχει πιο λεπτό κερατοειδή σε σχέση με τις υπόλοιπες ομάδες.

* p=0,05, Mann Whitney test, **p<0,05, Kruskal Wallis test,

Π.Κ.Κ.: πάχος κεντρικού κερατοειδούς Ψ/Α.Γ.: ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα Π.Γ.Α.Γ.: πρωτοπαθές γλαύκωμα ανοιχτής γωνίας

3.4. ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΣΧΕΣΗΣ ΤΟΥ Π.Κ.Κ. ΜΕ ΤΗΝ ΒΑΡΥΤΗΤΑ ΤΟΥ ΓΛΑΥΚΩΜΑΤΟΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΜΦΟΤΕΡΟΠΛΕΥΡΟ Π.Γ.Α.Γ., ΣΤΟΥΣ ΟΠΟΙΟΥΣ ΥΠΗΡΧΕ ΔΙΑΦΟΡΑ ≥10μm ΣΤΟ Π.Κ.Κ. ΜΕΤΑΞΥ ΤΩΝ ΔΥΟ ΟΦΘΑΛΜΩΝ

Δεκατέσσερις (14) ασθενείς με αμφοτερόπλευρο Π.Γ.Α.Γ. παρουσίαζαν διαφορά στο Π.Κ.Κ. μεταξύ των 2 οφθαλμών ≥10μm (davag=11,42±1,28μm). Τα χαρακτηριστικά των ασθενών και των οφθαλμών περιγράφονται στον **πίνακα 4**

ΠΙΝΑΚΑΣ 4

Δημογραφικά στοιχεία και οφθαλμικές παράμετροι των ασθενών με Π.Γ.Α.Γ., στους οποίους η διαφορά του Π.Κ.Κ. μεταξύ των δύο οφθαλμών ήταν ίση ή μεγαλύτερη από 10 μm .

Ηλικία (έτη)	67,7 \pm 6	
Φύλο		
γυναίκες	6/14	
άνδρες	8/14	
Π.Κ.Κ. (μm) ΑΟ	547,42 \pm 48,7	
	Οφθαλμοί με το λεπτότερο κερατοειδή	Οφθαλμοί με τον παχύτερο κερατοειδή
ΕΟΠ (mmHg)	15,36 \pm 2,56	15,42 \pm 2,44
C/D ratio	0,51 \pm 0,2	0,46 \pm 0,23
RNFL (μm)	71,73 \pm 21,29	87 \pm 18,65
MD	-6,22 \pm 7,56	-3,42 \pm 3,28
PSD	4,79 \pm 3,17	3,39 \pm 3,08
Διάρκεια του γλαυκώματος (μήνες)	26,38 \pm 8,28	26,15 \pm 9,44
Αρ. αντιγλαυκωματικών φαρμάκων	1,69 \pm 0,63	1,70 \pm 0,51
Χρήση προσταγλανδινών ή/και Α.Κ.Α.	8/14 (57,1%)	8/14 (57,1%)

Κατά τη στατιστική σύγκριση κατά ζεύγη διαπιστώθηκε πως δεν υπήρχε στατιστικώς σημαντική διαφορά στο χρονικό διάστημα του γλαυκώματος μεταξύ των δύο οφθαλμών του ίδιου ασθενούς ($p=0,953$, Wilcoxon Signed Ranks test). Επίσης, δεν υπήρχε στατιστικώς σημαντική διαφορά στην ΕΟΠ μεταξύ των δύο οφθαλμών του ίδιου ασθενούς ($p=0,928$, Wilcoxon Signed Ranks test). Τέλος, η χρήση προσταγλανδινών ή και αναστολέων της καρβονικής ανυδράσης, καθώς και ο αριθμός των αντιγλαυκωματικών φαρμάκων δεν διέφερε ανάμεσα στους δύο οφθαλμούς του ίδιου ασθενούς ($p=0,998$ και $p=0,999$ αντίστοιχα, Wilcoxon Signed Ranks test).

1. Το PSD ήταν στατιστικώς σημαντικά χειρότερο στον οφθαλμό με τον πιο λεπτό κερατοειδή.

Υπολογίσθηκε το PSD από 3 συνεχόμενα αξιόπιστα οπτικά πεδία για τον κάθε οφθαλμό του κάθε ασθενή. Έγινε αρχικά σύγκριση του ποσοστού των ασθενών που εμφάνιζε το υψηλότερο PSD στον οφθαλμό με το λεπτότερο κερατοειδή (ομάδα Α: 12/14, 86%) σε σχέση με το ποσοστό των ασθενών που εμφάνιζε το υψηλότερο PSD στον οφθαλμό με τον παχύτερο κερατοειδή (ομάδα Β: 2/14, 14%) και η διαφορά ήταν

στατιστικώς σημαντική ($p=0,013$, exact test). Επίσης, ο στατιστικός έλεγχος έδειξε ότι η τιμή του PSD στον οφθαλμό με το λεπτότερο κερατοειδή σε σχέση με την τιμή στον έτερο οφθαλμό που είχε παχύτερο κερατοειδή, στο σύνολο των ασθενών, ήταν υψηλότερη ($p=0,046$, Wilcoxon Signed Ranks test).

2. Το MD ήταν μη στατιστικώς σημαντικά χειρότερο στον οφθαλμό με τον πιο λεπτό κερατοειδή

Υπολογίστηκε το MD από 3 συνεχόμενα αξιόπιστα οπτικά πεδία για τον κάθε οφθαλμό του κάθε ασθενή. Στη συνέχεια έγινε σύγκριση του ποσοστού των ασθενών που εμφάνιζε το υψηλότερο MD στον οφθαλμό με το λεπτότερο κερατοειδή (ομάδα A: 10/14, 71%) σε σχέση με το ποσοστό των ασθενών που εμφάνιζε το υψηλότερο MD στον οφθαλμό με τον παχύτερο κερατοειδή (ομάδα B: 4/14, 29%), η οποία όμως δεν ήταν στατιστικώς σημαντική ($p=0,180$, exact test). Επίσης, ο στατιστικός έλεγχος έδειξε ότι η τιμή του MD στον οφθαλμό με το λεπτό κερατοειδή σε σχέση με την τιμή στον έτερο οφθαλμό που είχε παχύτερο κερατοειδή, στο σύνολο των ασθενών, δεν ήταν στατιστικώς σημαντικά υψηλότερη ($p=0,224$, Wilcoxon Signed Ranks test).

3. Το γλαύκωμα με τη βαρύτερη εικόνα στα οπτικά πεδία αφορούσε κυρίως τον οφθαλμό με τον πιο λεπτό κερατοειδή

Τα κριτήρια που χρησιμοποιήθηκαν για το χαρακτηρισμό της βαρύτητας του γλαυκώματος σύμφωνα με τα οπτικά πεδία, ήταν του Hoddap–Parrish–Anderson (περιγράφονται στο υλικά και μέθοδοι). Στη συνέχεια έγινε σύγκριση του ποσοστού των ασθενών που εμφάνιζε το βαρύτερο γλαύκωμα στον οφθαλμό με το λεπτότερο κερατοειδή (ομάδα A: 10/14, 71%) σε σχέση με το ποσοστό των ασθενών που εμφάνιζε βαρύτερο γλαύκωμα στον οφθαλμό με τον παχύτερο κερατοειδή (ομάδα B: 3/14, 21%) και σε σχέση με το ποσοστό των ασθενών που εμφάνιζε ίδιας βαρύτητας γλαύκωμα και στους δύο οφθαλμούς (ομάδα Γ: 1/14, 7%). Η διαφορά ήταν στατιστικώς σημαντική ($p=0,008$, exact test).

4. Η πιο λεπτή στιβάδα των νευρικών ινών αφορούσε τον οφθαλμό με τον πιο λεπτό κερατοειδή.

Το πάχος της στιβάδας των νευρικών ινών υπολογίστηκε για τον κάθε οφθαλμό του κάθε ασθενή με την Οπτική Τομογραφία Συνοχής (OCT). Στη συνέχεια έγινε σύγκριση του ποσοστού των ασθενών που εμφάνιζε τη λεπτότερη στιβάδα στον οφθαλμό με το λεπτότερο κερατοειδή (ομάδα A: 10/14, 71%) σε σχέση με το ποσοστό των ασθενών που εμφάνιζε τη λεπτότερη στιβάδα στον οφθαλμό με τον παχύτερο κερατοειδή (ομάδα

B:3/14, 21%) και το ποσοστό αυτών που είχαν ίδιου πάχους στιβάδα νευρικών ινών και στους 2 οφθαλμούς (ομάδα Γ:1/14, 7%). Η διαφορά ήταν στατιστικώς σημαντική ($p=0,008$, exact test). Επίσης, ο στατιστικός έλεγχος έδειξε ότι το πάχος της στιβάδας των νευρικών ινών στον οφθαλμό με το λεπτό κερατοειδή σε σχέση με την τιμή στον έτερο οφθαλμό που είχε παχύτερο κερατοειδή στο σύνολο των ασθενών ήταν μικρότερο ($p=0,048$, Wilcoxon Signed Ranks test).

5. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά του C/D ratio μεταξύ λεπτότερου και έτερου παχύτερου κερατοειδούς

Το C/D ratio υπολογίστηκε για τον κάθε οφθαλμό του κάθε ασθενή με το OCT. Στη συνέχεια έγινε σύγκριση του ποσοστού των ασθενών που εμφάνιζε υψηλότερο C/D ratio στον οφθαλμό με το λεπτότερο κερατοειδή (ομάδα Α:6/14, 43%) σε σχέση με το ποσοστό των ασθενών που εμφάνιζε χαμηλότερο C/D ratio στον οφθαλμό με τον παχύτερο κερατοειδή (ομάδα Β:5/14, 36%) και σε σχέση με το ποσοστό των ασθενών που είχε ίδιο C/D ratio και στους δύο οφθαλμούς (ομάδα Γ:3/14, 21%). Η διαφορά δεν ήταν στατιστικώς σημαντική ($p=0,710$, exact test). Επίσης ο στατιστικός έλεγχος έδειξε ότι το C/D ratio στον οφθαλμό με το λεπτό κερατοειδή σε σχέση με την τιμή στον έτερο οφθαλμό που είχε παχύτερο κερατοειδή στο σύνολο των ασθενών δεν είχε στατιστικώς σημαντική διαφορά ($p=0,551$, Wilcoxon Signed Ranks test).

ΠΙΝΑΚΑΣ 5

Σύγκριση κατά ζεύγη των οφθαλμικών παραμέτρων-οφθαλμός με το λεπτότερο κερατοειδή σε σχέση με τον έτερο οφθαλμό

	Μέση τιμή της διαφοράς των τιμών (οφθαλμός με λεπτότερο κερατοειδή-έτερο οφθαλμό με παχύτερο κερατοειδή)	
Π.Κ.Κ. (μm)	-11,42±1,28	
ΕΟΠ (mmHg)	-0,07±1,90	0,928*
C/D ratio	0,05±0,21	0,551*
RNFL (μm)	-15,27±26,7	0,048*
MD	-1,47±4,84	0,224*
PSD	1,31±4,23	0,046*

*p, έλεγχος στατιστικότητας στο επίπεδο του 0,05 με Wilcoxon Signed Ranks test

Συμπερασματικά λοιπόν φαίνεται πως στους ασθενείς με αμφοτερόπλευρο Π.Γ.Α.Γ. και διαφορά του Π.Κ.Κ. $\geq 10\mu\text{m}$ υπήρχε στατιστικώς σημαντική τάση εμφάνισης βαρύτερων γλαυκωματικών αλλοιώσεων στους οφθαλμούς με τον πιο λεπτό κερατοειδή.

3.5. ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΣΧΕΣΗΣ ΤΟΥ Π.Κ.Κ. ΜΕ ΤΗΝ ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΗΣ ΓΛΑΥΚΩΜΑΤΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ ΣΤΑ ΟΠΤΙΚΑ ΠΕΔΙΑ ΣΕ ΧΡΟΝΙΚΗ ΠΕΡΙΟΔΟ 3 ΕΤΩΝ

Η παρακολούθηση της γλαυκωματικής βλάβης στα οπτικά πεδία για το χρονικό διάστημα των 3 ετών πραγματοποιήθηκε σε 39 ασθενείς με Π.Γ.Α.Γ. και 25 ασθενείς με Ψ/Α.Γ., οι οποίοι έπασχαν από ήπιες ή μέτριες γλαυκωματικές βλάβες. Τα χαρακτηριστικά των ασθενών κατά την έναρξη της παρακολούθησής τους, φαίνονται στον **πίνακα 6**.

ΠΙΝΑΚΑΣ 6

Δημογραφικά στοιχεία και οφθαλμικές παράμετροι των ασθενών με Π.Γ.Α.Γ. και Ψ/Α.Γ., στους οποίους έγινε παρακολούθηση των οπτικών πεδίων για 3 έτη.

	Π.Γ.Α.Γ. (39)	Ψ/Α.Γ. (25)	P
Ηλικία (έτη)	72,79±6,18	73,36±3,79	0,378*
Φύλο			
γυναίκες	17 (43,6%)	13 (52%)	0,511**
άνδρες	22 (56,4%)	12 (48%)	
Π.Κ.Κ. (μm)	557,68±38,53	541,31±23,04	0,061*
ΕΟΠ (mmHg)	15,48±2,55	15,44±2,84	0,803*
C/D ratio	0,479±0,147	0,468±0,137	0,838*
MD	-3,10±2,13	-3,64±3,41	0,695*
PSD	4,13±3,24	3,38±2,96	0,234*
Διάρκεια του γλαυκώματος (μήνες)	23,56 ±13,79	21,8 ±11,57	0,808*
Αρ. αντιγλαυκωματικών φαρμάκων	1,87 ±0,69	1,93 ±0,76	0,817*
Χρήση προσταγλανδινών ή/και Α.Κ.Α.	29/39	18/25	0,835**
MD τελικο (3 έτη)	-3,96±3,09	-4,31±3,65	0,973*
PSD τελικο (3 έτη)	4,97±3,30	4,03±3,10	0,226*

(*)Mann Whitney test,

(**)χ² test

Η εξέλιξη των γλαυκωματικών αλλοιώσεων στα οπτικά πεδία κατά τη διάρκεια των 3 ετών παρακολούθησης καθορίστηκαν από τα κριτήρια της EMGT και της CIGTS.

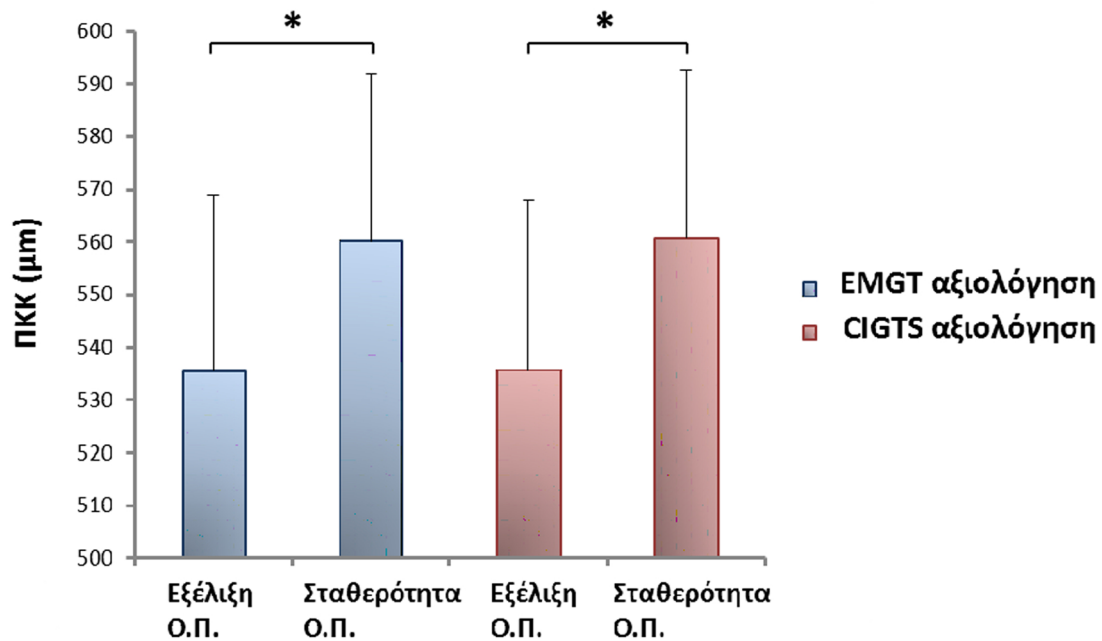
Το ποσοστό των γλαυκωματικών ασθενών που παρουσίασε εξέλιξη των οπτικών πεδίων κατά τη διάρκεια της τριετίας δεν διέφερε στατιστικώς σημαντικά ανάλογα με τον τύπο του γλαυκώματος (14/39, 35,9% του Π.Γ.Α.Γ. σε σχέση με 9/25, 36% του Ψ/Α.Γ., p=0,993 χ² test).

A. Στατιστική ανάλυση των χαρακτηριστικών των δύο γλαυκωματικών ομάδων ανάλογα με το αν παρουσίαζαν εξέλιξη στα οπτικά πεδία ή όχι

Δ) Αρχικά πραγματοποιήθηκε ομαδοποίηση του συνόλου των γλαυκωματικών ασθενών ανάλογα με το αν υπήρχε ή όχι εξέλιξη στα οπτικά πεδία σύμφωνα με τις EMGT και CIGTS αξιολογήσεις. Στον **πίνακα 7** διακρίνονται τα δημογραφικά και οφθαλμικά χαρακτηριστικά των ασθενών. Από τη στατιστική ανάλυση φαίνεται ότι το Π.Κ.Κ. αποτελεί τη μόνη παραμετρο που διαφοροποιείται στατιστικώς σημαντικά ανάλογα με την εμφάνιση ή όχι εξέλιξης των οπτικών πεδίων ανεξάρτητα από το σύστημα αξιολόγησης

ΕΝΟΤΗΤΑ 3-ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ-ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

που χρησιμοποιήθηκε. Οι οφθαλμοί λοιπόν που εμφάνισαν εξέλιξη στα οπτικά πεδία είχαν λεπτότερο κερατοειδή σε σχέση με αυτούς που δεν παρουσίαζαν εξέλιξη χρησιμοποιώντας την EMGT ή την CIGTS αξιολόγηση (γραφημά 5, πίνακας 7). Το παραπάνω στατιστικό αποτέλεσμα διατηρήθηκε ακόμα και όταν συνυπολογίσθηκαν οι πιθανές αλληλεπιδράσεις των διαφορετικών ποιοτικών οφθαλμικών ή επιδημιολογικών μεταβλητών που μελετήθηκαν (Factorial ANOVA ανάλυση).



ΓΡΑΦΗΜΑ 5

Οι οφθαλμοί που παρουσίασαν εξέλιξη στα οπτικά πεδία στη διάρκεια των 3 ετών στο σύνολο των γλαυκωματικών ασθενών (Π.Γ.Α.Γ. και Ψ/Α.Γ.), είχαν λεπτότερο κερατοειδή σε σχέση με αυτούς που ήταν σταθεροί

* $p < 0,05$, Mann Whitney test,

Ο.Π. : οπτικά πεδία, Π.Κ.Κ.: πάχος κεντρικού κερατοειδούς

ΠΙΝΑΚΑΣ 7

Δημογραφικά στοιχεία και οφθαλμικές παράμετροι στο σύνολο των γλαυκωματικών ασθενών (Π.Γ.Α.Γ. και Ψ/Α.Γ.), όταν έγινε κατηγοριοποίηση των ασθενών σε σχέση με την ύπαρξη εξέλιξης στα οπτικά πεδία σύμφωνα με την EMGT και CIGTS αξιολόγηση.

	EMGT αξιολόγηση			CIGTS αξιολόγηση		
	Εξέλιξη	Σταθερότητα	p1	Εξέλιξη	Σταθερότητα	p2
Αριθμός	23	41		24	40	
Ηλικία (έτη)	73,52 ±5,47	72,73 ±5,32	0,636*	73,75 ±5,63	72,57 ±5,19	0,529*
Φύλο γυναίκες άνδρες	11 12	23 18	0,525**	10 14	20 20	0,518**
Π.Κ.Κ. (μm)	535,46 ±33,31	560,17 ±31,55	0,004*	535,66 ±32,30	560,66 ±31,97	0,004*
ΕΟΠ (mmHg) (mmHg)	15,48 ±2,48	15,44 ±2,86	0,922*	15,50 ±2,37	15,42 ±2,92	0,878*
C/D ratio	0,474 ±0,129	0,476 ±0,151	0,999*	0,475 ±0,136	0,474 ±0,148	0,999*
MD	-3,73 ±3,31	-3,08 ±2,29		-3,63 ±3,35	-3,12 ±2,24	
PSD	4,182 ±3,739	3,640 ±2,765	0,480*	3,55 ±2,75	4,01 ±3,36	0,945*
Διάρκεια του γλαυκώματος (μήνες)	23,82 ±14,09	22,34 ±12,34	0,888*	23,54 ±14,96	22,47 ±11,69	0,928*
Αρ. αντιγλαυκωματικών φαρμάκων	2,1 ±0,74	1,82 ±0,71	0,366*	1,89 ±0,74	1,90 ±0,71	0,880*
Χρήση προσταγλανδινών ή/και Α.Κ.Α.			0,599**			0,342**
MD τελικό	-5,04 ±3,71	-3,56 ±2,95	0,04*	-5,12 ±3,73	-3,47 ±2,88	0,02*
PSD τελικό	6,09 ±3,62	3,77 ±2,70	0,004*	5,48 ±3,05	4,08 ±3,26	0,02*

p1, έλεγχος στατιστικότητας στο επίπεδο του 0,05, σύγκριση ομάδων με την EMGT αξιολόγηση,
p2, έλεγχος στατιστικότητας στο επίπεδο του 0,05, σύγκριση ομάδων με την CIGTS αξιολόγηση,
 (*)Mann Whitney test,
 (**) χ^2 test

II) Όταν έγινε διάκριση των ασθενών αναλογα με τον τύπο του γλαυκώματος (Π.Γ.Α.Γ., Ψ/Α.Γ.), οι οφθαλμοί που παρουσίαζαν εξέλιξη στα οπτικά πεδία και στις δυο ομάδες γλαυκώματος είχαν πιο λεπτό κερατοειδή σε σχέση με αυτούς που δεν παρουσίαζαν εξέλιξη (**πίνακες 8 και 9 και γράφημα 6**).

Το Π.Κ.Κ. διέφερε στατιστικώς σημαντικά μεταξύ των 4 ομάδων (ασθενείς με Π.Γ.Α.Γ. με ή χωρίς εξέλιξη των οπτικών πεδίων και ασθενείς με Ψ/Α.Γ. με ή χωρίς εξέλιξη των οπτικών πεδίων, $p=0,008$ EMGT analysis, $p=0,010$ CIGTS analysis, Kruskal Wallis test). Οι ομάδες των ασθενων με Ψ/Α.Γ. και Π.Γ.Α.Γ. και εξέλιξη των οπτικών πεδίων ήταν αυτές που παρουσίαζαν λεπτότερο κερατοειδή χρησιμοποιώντας το EMGT ή το CIGTS σύστημα αξιολόγησης, χωρίς όμως να παρουσιάζουν στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ τους ($p=0,829$ EMGT analysis, $p=0,666$ CIGTS analysis, Mann Whitney test)

ΠΙΝΑΚΑΣ 8

Δημογραφικά στοιχεία και οφθαλμικές παράμετροι των ασθενών με Π.Γ.Α.Γ. και Ψ/Α.Γ., όταν έγινε κατηγοριοποίηση των ασθενών σε σχέση με την ύπαρξη εξέλιξης στα οπτικά πεδία σύμφωνα με την EMGT αξιολόγηση.

	EMGT αξιολόγηση						
	Π.Γ.Α.Γ. (39)			Ψ/Α.Γ. (25)			
	Εξέλιξη	Σταθερότητα	p1	Εξέλιξη	Σταθερότητα	p2	p3
Αριθμός	14	25		9	16		0,993**
Ηλικία (έτη)	73,5 ±6,59	72,4 ±6,03	0,654*	73,56 ±3,39	73,25 ±4,11	0,934*	0,756#
Φύλο γυναίκες άνδρες	7 7	15 10	0,546**	4 5	8 8	0,999\$	0,863\$
Π.Κ.Κ. (μm)	540,34 ±40,24	567,40 ±34,63	0,047*	527,89 ±17,74	548,86 ±22,64	0,043*	0,008#
ΕΟΠ (mmHg)	15,21 ±2,66	15,56 ±2,99	0,654*	15,89 ±2,26	15,25 ±2,74	0,452*	0,809#
C/D ratio	0,479 ±0,137	0,48 ±0,155	0,988*	0,467 ±0,122	0,469 ±0,149	0,978*	0,998#
MD	-3,39 ±2,07	-2,94 ±2,18	0,573*	-4,25 ±4,76	-3,30 ±2,50	0,803*	0,589#
PSD	4,57 ±4,24	3,87 ±2,58	0,806*	3,57 ±2,93	3,27 ±3,08	0,760*	0,589#
Διάρκεια του γλαυκώματος (μήνες)	24,21 ±25,35	23,20 ±13,16	0,953*	23,22 ±12,74	21 ±11,22	0,760*	0,984#
Αρ. αντιγλαυκωματικών φαρμάκων	2,10 ±0,68	1,81 ±0,71	0,426*	2,09 ±0,87	1,87 ±0,72	0,760*	0,818#
Χρήση προσταγλανδινών ή/και Α.Κ.Α.	10/14 (71,42%)	19/25 (76%)	0,999\$	6/9 (66,67%)	12/16 (75%)	0,673\$	0,937\$

p1, έλεγχος στατιστικότητας στο επίπεδο του 0,05, σύγκριση ομάδων με Π.Γ.Α.Γ.

p2, έλεγχος στατιστικότητας στο επίπεδο του 0,05, σύγκριση ομάδων με Ψ/Α.Γ.

p3= έλεγχος στατιστικότητας στο επίπεδο του 0,05, σύγκριση των τεσσάρων ομάδων

(*)Mann Whitney test,

(**)χ² test,

(#)Kruskal Wallis test,

(\$) Fisher's exact test

ΠΙΝΑΚΑΣ 9

Δημογραφικά στοιχεία και οφθαλμικές παράμετροι των ασθενών με Π.Γ.Α.Γ. και Ψ/Α.Γ., όταν έγινε κατηγοριοποίηση των ασθενών σε σχέση με την ύπαρξη εξέλιξης στα οπτικά πεδία σύμφωνα με την CIGTS αξιολόγηση.

	CIGTS αξιολόγηση						
	Π.Γ.Α.Γ. (39)			Ψ/Α.Γ. (25)			
	Εξέλιξη	Σταθερότητα	p1	Εξέλιξη	Σταθερότητα	p2	p3
Αριθμός	14	25		10	15		0,795* *
Ηλικία (έτη)	74,14 ±6,91	72,04 ±5,73	0,377*	73,2 ±3,39	73,47 ±4,16	0,605*	0,547#
Φύλο γυναίκες άνδρες	9 5	13 12	0,458**	5 5	7 8	0,999\$	0,831\$
Π.Κ.Κ. (μm)	540,65 ±39,80	567,22 ±35,04	0,041*	528,68 ±16,91	549,73 ±23,16	0,046*	0,010#
ΕΟΠ (mmHg)	15,36 ±2,56	15,48 ±3,04	0,851*	15,7 ±2,21	15,33 ±2,82	0,643*	0,937#
C/D ratio	0,479 ±0,153	0,48 ±0,147	0,874*	0,47 ±0,116	0,467 ±0,154	0,978*	0,995#
MD	-3,12 ±2,27	-3,09 ±2,09	0,965*	-4,34 ±4,49	-3,17 ±2,54	0,461*	0,612#
PSD	3,62 ±2,82	4,41 ±3,47	0,573*	3,45 ±2,79	3,33 ±3,17	0,723*	0,612#
Διάρκεια του γλαυκώματος (μήνες)	24,36 ±17,02	23,12 ±11,98	0,851*	22,40 ±12,29	21,40 ±11,49	0,892*	0,987#
Αρ. αντιγλαυκωματικών φαρμάκων	1,89 ±0,67	1,88 ±0,73	0,965*	1,94 ±0,71	1,93 ±0,70	0,895*	0,993#
Χρήση προσταγλανδινών ή/και Α.Κ.Α.	9/14 (64,28%)	20/25 (80%)	0,446\$	7/10 (70%)	11/15 (73,33%)	0,999\$	0,746\$

p1, έλεγχος στατιστικότητας στο επίπεδο του 0,05, σύγκριση ομάδων με Π.Γ.Α.Γ.,

p2, έλεγχος στατιστικότητας στο επίπεδο του 0,05, σύγκριση ομάδων με Ψ/Α.Γ.,

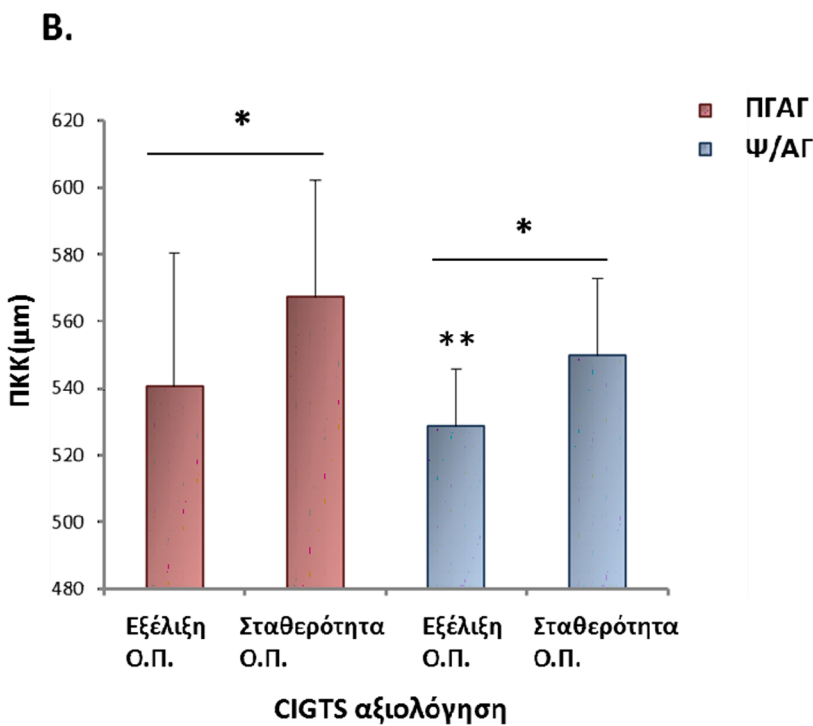
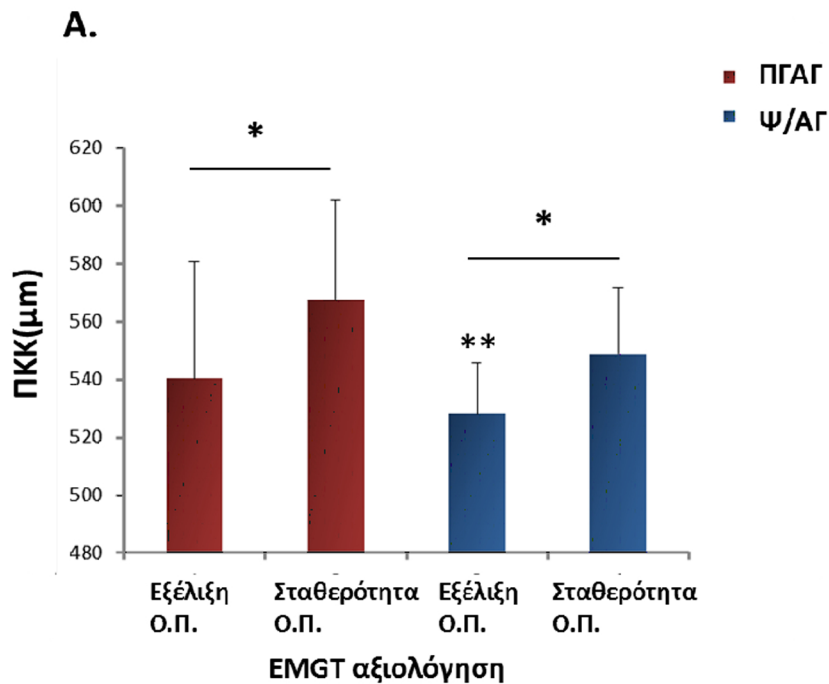
p3= έλεγχος στατιστικότητας στο επίπεδο του 0,05, σύγκριση των τεσσάρων ομάδων,

(*)Mann Whitney test,

(**)χ² test,

(#)Kruskal Wallis test,

(\$) Fisher's exact test



ΓΡΑΦΗΜΑ 6

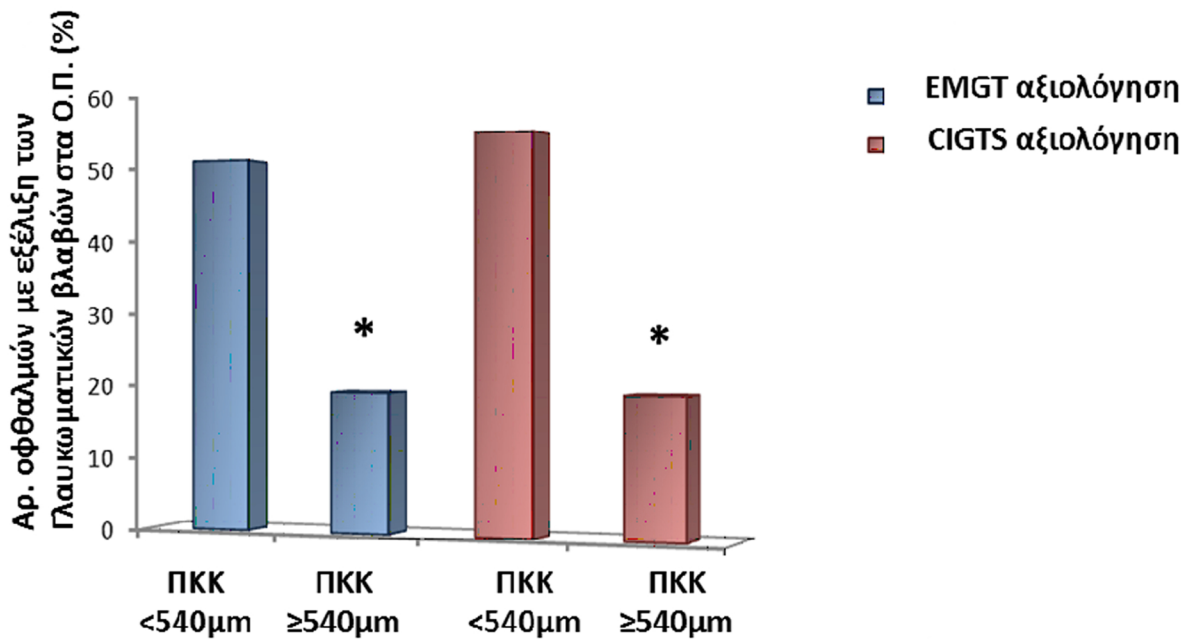
Οι οφθαλμοί που παρουσίασαν εξέλιξη στα οπτικά πεδία στη διάρκεια των 3 ετών είχαν λεπτότερο κερατοειδή σε σχέση με αυτούς που ήταν σταθεροί

A. EMGT αξιολόγηση, * $p < 0,05$ Mann Whitney test, ** $p < 0,05$ Kruskal Wallis test, **B.** CIGTS αξιολόγηση, * $p < 0,05$ Mann Whitney test, ** $p < 0,05$ Kruskal Wallis test.

Ο.Π.: οπτικά πεδία, Π.Κ.Κ.: πάχος κεντρικού κερατοειδούς Ψ/Α.Γ.: ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα Π.Γ.Α.Γ: πρωτοπαθές γλαύκωμα ανοιχτής γωνίας.

B. Στατιστική ανάλυση της εξέλιξης των οπτικών πεδίων των γλαυκωματικών ασθενών που είχαν Π.Κ.Κ. <540μm σε σχέση με αυτούς που είχαν Π.Κ.Κ. ≥540μm

I) Οι ασθενείς με γλαύκωμα (Π.Γ.Α.Γ. και Ψ/Α.Γ. συνολικά) που είχαν Π.Κ.Κ.<540μm παρουσίασαν στατιστικώς σημαντικά υψηλότερο ποσοστό εξέλιξης σε σχέση με αυτούς που το Π.Κ.Κ. ήταν ≥540μm (**γράφημα 7**). Δε διαπιστώθηκε κάποια στατιστικώς σημαντική διαφορά στις άλλες οφθαλμικές ή δημογραφικές παραμέτρους (**πίνακας 10**).



ΓΡΑΦΗΜΑ 7

Οι ασθενείς με γλαύκωμα (Π.Γ.Α.Γ. και Ψ/Α.Γ.) που είχαν Π.Κ.Κ.<540μm παρουσίασαν στατιστικώς σημαντικά υψηλότερο ποσοστό εξέλιξης των οπτικών πεδίων σε σχέση με αυτούς που το Π.Κ.Κ. ήταν ≥540μm σε χρονικό διάστημα 3 ετών.

*p<0,05, χ² test

Ο.Π.: οπτικά πεδία, Π.Κ.Κ.: πάχος κεντρικού κερατοειδούς

ΠΙΝΑΚΑΣ 10

Δημογραφικά στοιχεία, οφθαλμικές παράμετροι και ποσοστό εξέλιξης των οπτικών πεδίων στο σύνολο των γλαυκωματικών ασθενών (Π.Γ.Α.Γ. και Ψ/Α.Γ.), όταν έγινε κατηγοριοποίηση των ασθενών σε σχέση με το Π.Κ.Κ. (<540μm, ≥540μm).

Π.Κ.Κ. (μm)	<540 (33)	≥540 (31)	
Εξέλιξη με EMGT αξιολόγηση	17/33 (51,5%)	6/31 (19,35%)	0,010**
Εξέλιξη με CIGTS αξιολόγηση	18/33 (54,5%)	6/31 (19,35%)	0,004**
C/D ratio	0,473±0,126	0,477±0,161	0,998*
Ηλικια (έτη)	72,51±4,7	73,55±5,99	0,664*
Φύλο			
Γυναίκες	17	13	
Άνδρες	16	18	0,443**
ΕΟΠ (mmHg)	15,51±2,71	15,48±2,87	0,989*
MD	-3,28±2,94	-3,35±2,45	0,692*
PSD	3,188±2,145	4,5±3,84	0,610*
Διάρκεια του γλαυκώματος (μήνες)	22,93 ±14,04	22,81 ±11,8	0,839*
Αρ. αντιγλαυκωματικών φαρμάκων	1,94±0,75	1,84±0,69	0,594*
Χρήση προσταγλανδινών ή/και Α.Κ.Α.	25/33	22/31	0,665**

(*)Mann Whitney test,

(**)χ² test

B) Στη συνέχεια έγινε ομαδοποίηση των ασθενών σε αυτούς με Π.Κ.Κ.<540μm και σε αυτούς με Π.Κ.Κ.≥540μm ανάλογα με τον τύπο του γλαυκώματος (πίνακας 11). Οι ασθενείς με Π.Γ.Α.Γ. και Π.Κ.Κ.<540μm είχαν μεγαλύτερο ποσοστό εξέλιξης στα οπτικά πεδία σε σχέση με αυτούς που είχαν Π.Κ.Κ.≥540μm (p=0,043, Fisher's exact test). Οι ασθενείς με Ψ/Α.Γ. και Π.Κ.Κ.<540μm είχαν μεγαλύτερο ποσοστό εξέλιξης στα οπτικά πεδία σε σχέση με αυτούς που είχαν Π.Κ.Κ.≥540μm αλλά το αποτέλεσμα δεν ήταν στατιστικά σημαντικό (p=0,088 Fisher's exact test). Η επιλογή του ορίου των 540μm αφήνει έναν μικρό αριθμό ατόμων με Ψ/Α.Γ. στην ομάδα του ≥540μm και ίσως αυτό το γεγονός να εξηγεί τη μη στατιστική σημαντικότητα του αποτελέσματος. Προκειμένου να διερευνήσουμε καλύτερα αν υπάρχει διαφορά στο ποσοστό των ασθενών που παρουσιάζουν εξέλιξη στα οπτικά πεδία σε σχέση με τον τύπο του γλαυκώματος , όταν ληφθεί υπόψη και το Π.Κ.Κ., έγινε σύγκριση των ασθενών με Π.Γ.Α.Γ. και

ΕΝΟΤΗΤΑ 3-ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ-ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Π.Κ.Κ.<540μm σε σχέση με τους ασθενείς με Ψ/Α.Γ. και Π.Κ.Κ.<540μm. Η στατιστική ανάλυση έδειξε ότι δεν υπάρχει διαφορά στο ποσοστό εξέλιξης των οπτικών πεδίων (EMGT αξιολόγηση p=0,598, χ² test, CIGTS αξιολόγηση p=0,849 χ² test). Φαίνεται λοιπόν πως ο τύπος του γλαυκώματος δεν επηρεάζει το ποσοστό των ασθενών που παρουσίασε εξέλιξη των γλαυκωματικών αλλοιώσεων, όταν αυτοί έχουν αντίστοιχες τιμές Π.Κ.Κ.

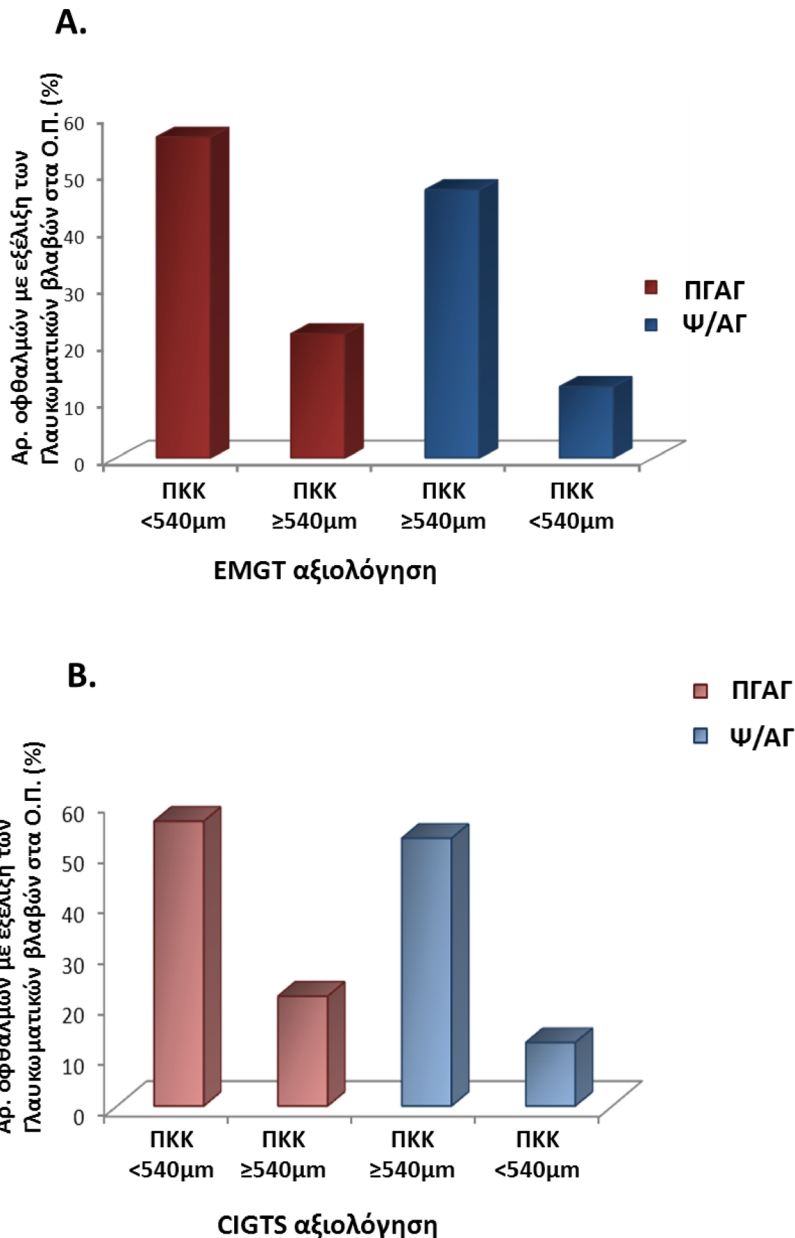
ΠΙΝΑΚΑΣ 11

Δημογραφικά στοιχεία, οφθαλμικές παράμετροι και ποσοστό εξέλιξης των οπτικών πεδίων στις ομάδες του Π.Γ.Α.Γ. και Ψ/Α.Γ., όταν έγινε κατηγοροποίηση των ασθενών σε σχέση με το Π.Κ.Κ. (<540 μm, ≥540μm)

	Π.Γ.Α.Γ.		Ψ/Α.Γ.		
Π.Κ.Κ. (μm)	<540	≥540	<540	≥540	
Αριθμός	16	23	17	8	
Εξέλιξη με EMGT αξιολόγηση	9/16 (56,25%)	5/23 (21,73%)	8/17 (47,06%)	1/8 (12,5%)	0,054\$
Εξέλιξη με CIGTS αξιολόγηση	9/16 (56,25%)	5/23 (21,7%)	9/17 (52,9%)	1/8(12,5%)	0,034\$
C/D ratio	0,469 ±0,135	0,487 ±0,175	0,476 ±0,120	0,450 ±0,177	0,981*
Ηλικία (έτη)	72,81±5,88	72,78±6,51	72,23±3,4	75,75±3,65	0,322*
ΕΟΠ (mmHg)	15,5 ±2,56	15,39 ±3,08	15,53 ±2,92	15,75 ±2,31	0,991*
Φύλο					
Γυν.	8	14	8	4	0,840\$
Ανδ.	8	9	9	4	
MD	-2,56 ±2,11	-3,48 ±2,11	-3,96 ±3,48	-2,97 ±3,42	0,611*
PSD	3,16 ±1,71	4,79 ±3,87	3,21 ±2,54	3,75 ±3,90	0,611*
Διάρκεια του γλαυκώματος (μήνες)	23,06 ±15,58	23,91 ±12,75	22,82 ±12,91	19,62 ±8,38	0,945*
Αρ. αντιγλαυκωματικών φαρμάκων	1,94±0,68	1,83±0,72	1,94±0,83	1,87±0,64	0,955*
Χρήση προσταγλανδινών ή/και Α.Κ.Α.	13/16	16/23	12/17	6/8	0,898\$

(\$) Fisher's exact test, σύγκριση των τεσσάρων ομάδων
 (*)Kruskal Wallis test , σύγκριση των τεσσάρων ομάδων

Ο στατιστικός έλεγχος της συσχέτισης των παραμέτρων που μελετήθηκαν έδειξε τέλος, γραμμική συσχέτιση του C/D ratio με το PSD (pearson correlation 0,249, $p=0,048$, spearman's rho 0,381, $p=0,02$) και του MD με το PSD (pearson correlation -0,659, $p=0,0001$, spearman's rho -0,753 $p=0,0001$). Δεν αναδείχθηκε κάποια συσχέτιση του Π.Κ.Κ. με άλλη μελετηθείσα παράμετρο.



ΓΡΑΦΗΜΑ 8

Οι οφθαλμοί που είχαν λεπτότερο κερατοειδή (<540μm) παρουσίασαν σε μεγαλύτερο ποσοστό γλαυκωματική εξέλιξη στα οπτικά τους πεδία σε χρονικό διάστημα 3 ετών ανεξάρτητα από τον τύπο του γλαυκώματος.

A. EMGT αξιολόγηση B. CIGTS αξιολόγηση

Ο.Π.: οπτικά πεδία, Π.Κ.Κ.: πάχος κεντρικού κερατοειδούς Ψ/Α.Γ.: ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα Π.Γ.Α.Γ.: πρωτοπαθές γλαύκωμα ανοιχτής γωνίας

4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

4.1. Η ΟΠΤΙΚΗ ΠΑΧΥΜΕΤΡΙΑ ΥΠΟΤΙΜΑ ΤΟ Π.Κ.Κ. ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΗ

Στην παρούσα μελέτη εκτιμήσαμε αρχικά το Π.Κ.Κ. σε ασθενείς με Π.Γ.Α.Γ. και Ψ/Α.Γ. με τη χρήση κατοπτρικού μικροσκοπίου (οπτική παχυμετρία) και υπερηχογραφικού παχυμέτρου. Βρέθηκε ότι, ενώ υπήρχε ισχυρή θετική γραμμική συσχέτιση των μετρήσεων μεταξύ των δύο μεθόδων, η εκτίμηση του Π.Κ.Κ. με το κατοπτρικό μικροσκόπιο (specular microscopy) μη επαφής ήταν στατιστικώς σημαντικά υποτιμημένη σε σχέση με αυτή του υπερηχογραφικού παχυμέτρου. Συγκεκριμένα, οι τιμές του Π.Κ.Κ. σύμφωνα με το υπερηχογραφικό παχύμετρο ήταν κατά μέσο όρο $36,16 \pm 11,98 \mu\text{m}$ υψηλότερες σε σχέση με αυτές που αποκτήθηκαν με την οπτική παχυμετρία. Η μέση διαφορά που προέκυψε στις μετρήσεις μεταξύ των δύο μεθόδων στο σύνολο των ασθενών, συμφωνεί με άλλες μελέτες που υπάρχουν στην βιβλιογραφία, $33 \mu\text{m}$ ¹²⁹ και $31,6 \mu\text{m}$ ¹³⁰. Για το λόγο αυτό, καθιστάται σημαντική η αναφορά σε κάθε εξέταση με ποια μέθοδο έγινε η μέτρηση του Π.Κ.Κ., καθώς και ο συνυπολογισμός της διαφοράς, εάν πραγματοποιείται εναλλαγή των δυο μεθόδων, στην παρακολούθηση ενός ασθενή.

Λόγω της μεγαλύτερης ακρίβειας και της καλύτερης επαναληψιμότητας της υπερηχογραφικής παχυμετρίας¹³¹, εφαρμόστηκε μόνο η υπερηχογραφική παχυμετρία για την εκπόνηση της παρούσας διδακτορικής διατριβής.

4.2. ΤΟ Π.Κ.Κ. ΕΙΝΑΙ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΩΣ ΣΗΜΑΝΤΙΚΑ ΜΙΚΡΟΤΕΡΟ ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ Ψ/Α.Γ. ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ Π.Γ.Α.Γ. ΚΑΙ ΤΙΣ ΟΜΑΔΕΣ ΕΛΕΓΧΟΥ

Η εκτίμηση της ΕΟΠ διαδραματίζει καθαριστικό ρόλο στη διάγνωση και παρακολούθηση του γλαυκώματος. Ακόμη και σήμερα, η μέτρηση της ΕΟΠ πραγματοποιείται συνήθως με το τονόμετρο επιπέδωσης του Goldmann. Ήδη έχει αναφερθεί για πρώτη φορά από τους Goldmann & Schmidt, το γεγονός ότι πιθανές διακυμάνσεις του Π.Κ.Κ., καθώς και της σκληρικής ακαμψίας θα μπορούσαν να επηρεάσουν τις μετρήσεις του τονομέτρου επιπέδωσης⁵⁹. Οι Ehler et al ανέφεραν ότι το τονόμετρο επιπέδωσης παρέχει ακριβείς μετρήσεις εφόσον το Π.Κ.Κ. κυμαίνεται στα 520

μm⁶⁰. Υπολόγισαν, επίσης, ότι απόκλιση κατά 10μm από την τιμή του "φυσιολογικού" πάχους του κερατοειδή θα προκαλούσε σφάλμα στη μέτρηση της ΕΟΠ κατά 0,7mmHg.

Γνωρίζοντας το γεγονός ότι το Π.Κ.Κ. επηρεάζει τις μετρήσεις της ΕΟΠ, η αξιολόγησή του αποκτά ξεχωριστό ενδιαφέρον σε άτομα με Π.Γ.Α.Γ. και Ψ/Α.Γ. προκειμένου να εξακριβωθεί κατά πόσο η ΕΟΠ υπερτιμάται (σε παχύτερους κερατοειδείς) ή υποτιμάται (σε λεπτότερους κερατοειδείς) στους ασθενείς αυτούς.

Από τη δική μας μελέτη φαίνεται ότι οι μετρήσεις της ΕΟΠ στους ασθενείς με Π.Γ.Α.Γ. εμπεριέχουν μικρότερο κίνδυνο σφάλματος καθώς οι τιμές του Π.Κ.Κ. στους ασθενείς αυτούς δε διαφέρουν σημαντικά από αυτές που μετρώνται στο φυσιολογικό πληθυσμό. Τα αποτελέσματά μας συστοιχούν με αυτά από αρκετές μελέτες της διεθνούς βιβλιογραφίας^{132 133 134 135 136 95 137}. Παρά το γεγονός ότι κάποιες από αυτές τις μελέτες περιελάμβαναν μικρό αριθμό ατόμων^{133,134 82}, οι μελέτες των Shah et al, Jonas et al και Lee et al οδηγήθηκαν στο ίδιο συμπέρασμα μελετώντας 335, 215 και 343 οφθαλμούς με Π.Γ.Α.Γ. αντίστοιχα, σε σχέση με οφθαλμούς χωρίς γλαύκωμα. Οι Shah et al¹³² συγκρίναν, με υπερηχογραφική παχυμετρία, το Π.Κ.Κ. σε ασθενείς με Π.Γ.Α.Γ. (550,1μm) και σε φυσιολογικά άτομα (553,9μm), και δεν παρουσιάστηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο αυτών ομάδων. Στο ίδιο συμπέρασμα κατέληξαν και οι μελέτες των Ventura et al¹³³ (515μm έναντι 524μm) καθώς και των Copt et al¹³⁴ (543μm έναντι 552μm).

Υπάρχουν όμως και μελέτες που δείχνουν το αντίθετο, ότι δηλαδή το Π.Κ.Κ. είναι λεπτότερο στους ασθενείς με Π.Γ.Α.Γ. σε σχέση με τα φυσιολογικά άτομα^{138 139 140}. Η αντιπαράθεση αυτή θα μπορούσε να οφείλεται στη σύνθεση των εθνοικτήτων που αποτελούν το δείγμα των μελετών¹³⁸. Υπάρχουν αναφορές στη διεθνή βιβλιογραφία που δείχνουν ότι το Π.Κ.Κ. ποικίλει στις διάφορες εθνικότητες και μάλιστα είναι λεπτότερο στους Αφρο-αμερικανούς σε σχέση με τους Ασιάτες και τους Καυκάσιους^{141 91 142}. Επίσης είναι πολύ πιθανό να περιλαμβάνονται περισσότεροι Αφρο-αμερικάνοι στην ομάδα του Π.Γ.Α.Γ. στις παραπάνω μελέτες, δεδομένης και της αυξημένης επίπτωσης αυτού του τύπου του γλαυκώματος στην ανωτέρω πληθυσμιακή ομάδα. Δυστυχώς όμως τα ακριβή δημογραφικά δεδομένα δεν έχουν ανακοινωθεί στις παραπάνω μελέτες. Επιπλέον, έχει δειχθεί ότι το Π.Κ.Κ. αποτελεί ισχυρό κλινικό παράγοντα για τη βαρύτητα του γλαυκώματος κατά την αρχική του διάγνωση⁸². Είναι αναμενόμενο λοιπόν, ασθενείς με Π.Γ.Α.Γ. και λεπτό κερατοειδή να εμφανίζουν πιο προχωρημένες βλάβες στα οπτικά πεδία σε σχέση με αυτούς που έχουν παχύ κερατοειδή^{95 143 144 145}. Με βάση αυτό το δεδομένο,

διαφορές στη βαρύτητα του γλαυκώματος μεταξύ των ομάδων του Π.Γ.Α.Γ. των διαφορετικών μελετών θα μπορούσαν να είναι υπευθυνες για τα αντικρουόμενα αποτελέσματα στη βιβλιογραφία.

Σχετικά με το Π.Κ.Κ. σε οφθαλμούς με Ψ/Α.Γ. και Ψ.Σ., οι αναφορές στη διεθνή βιβλιογραφία είναι περιορισμένες και σε ένα μεγάλο βαθμό διφορούμενες. Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι το Π.Κ.Κ. στα άτομα με Ψ/Α.Γ. ή Ψ.Σ. είναι λεπτότερο^{138 139 135} ή παρόμοιο^{132 82 133,137,146} με αυτό των φυσιολογικών ατόμων. Αναλυτικότερα, οι μελέτες των Aghaian et al¹³⁸ και των Inoue et al¹⁴⁶ ανέδειξαν ότι το Π.Κ.Κ. σε άτομα με Ψ/Α.Γ. ήταν σημαντικά λεπτότερο σε σχέση με αυτό των φυσιολογικών ατόμων χρησιμοποιώντας την υπερηχογραφική παχυμετρία. Οι Bechmann et al¹³⁹ κατέληξαν στο ίδιο αποτέλεσμα χρησιμοποιώντας Optical Coherence Tomography. Σύμφωνα όμως με άλλους ερευνητές το Π.Κ.Κ. ήταν μικρότερο στους ασθενείς με Ψ/Α.Γ. σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, αλλά η διαφορά δεν ήταν στατιστικώς σημαντική^{132 82 133,137,146}. Η αιτιολογία αυτής της διαφοράς δεν είναι διευκρινισμένη. Ίσως ο μικρός αριθμός των ατόμων που συμμετείχαν σε αυτές τις μελέτες να ευθύνεται για τα διφορούμενα αποτελέσματα. Στη μελέτη τους οι Hepsen και συνεργάτες ανακοίνωσαν ότι το Π.Κ.Κ. (546,4μm) στους οφθαλμούς με Ψ.Σ. δε διέφερε στατιστικώς σημαντικά από την ομάδα ελέγχου (542,9μm) χρησιμοποιώντας οπτική παχυμετρία. Όταν όμως οι οφθαλμοί υποκατηγοροποιήθηκαν σύμφωνα με την ΕΟΠ, το Π.Κ.Κ. ήταν λεπτότερο στους οφθαλμούς με φυσιολογική ΕΟΠ και Ψ.Σ. σε σχέση με τους οφθαλμούς με Ψ.Σ. ή Ψ/Α.Γ. και υψηλή ΕΟΠ. Οι οφθαλμοί όμως με υψηλή ΕΟΠ και Ψ.Σ. ή Ψ/Α.Γ. είχαν ΕΟΠ>21mmHg και αυτό θα μπορούσε να επηρεάσει τον υπολογισμό του Π.Κ.Κ., ιδίως εάν λάβει κάποιος υπόψην του και το γεγονός ότι η πυκνότητα των ενδοθηλιακών κυττάρων έχει αναφερθεί μειωμένη στους οφθαλμούς με Ψ.Σ.¹⁴⁶

Η μελέτη μας έδειξε ότι το Π.Κ.Κ. στους ασθενείς με Ψ/Α.Γ. είναι μικρότερο από αυτό όλων των υπολοίπων ομάδων. Κατα την εκπόνηση της παρούσας διατριβής συμπεριλήφθηκε πολύ μεγαλύτερος αριθμός ατόμων με Ψ/Α.Γ. σε σχέση με προηγούμενες μελέτες γεγονός που ισχυροποιεί το αποτέλεσμά μας. Επιπλέον, η ομάδα ελέγχου υποκατηγοροποιήθηκε σε άτομα με ή χωρίς Ψ.Σ. και καταδείχθηκε ότι δεν υπάρχει συσχέτιση του Π.Κ.Κ. με την παρουσία ψευδοαποφολίδωσης χωρίς γλάυκωμα, γεγονός που είναι σύμφωνο με άλλες δημοσιεύσεις στη διεθνή βιβλιογραφία^{147,148}. Ο Inoue et al¹⁴⁶ έδειξε όμως ότι το Π.Κ.Κ. ήταν λεπτότερο στα άτομα με Ψ.Σ. σε σχέση με τα άτομα χωρίς

Ψ.Σ. Τέλος οι Puska et al¹⁴⁹ ανέφεραν ότι το Π.Κ.Κ. οφθαλμού με Ψ.Σ. ήταν παχύτερο από αυτό του έτερου οφθαλμού του ίδιου ασθενή που δεν παρουσίαζε Ψ.Σ.

Συμπερασματικά, λοιπόν, κατά την εκπόνηση της παρούσας διδακτορικής διατριβής, οι ασθενείς με Π.Γ.Α.Γ. δεν παρουσίαζαν στατιστικώς σημαντική διαφορά στο Π.Κ.Κ. σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (με ή χωρίς Ψ.Σ.) σε αντίθεση με τους ασθενείς με Ψ/Α.Γ. που παρουσίαζαν πιο λεπτό Π.Κ.Κ. σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (με ή χωρίς Ψ.Σ.). Επίσης οι ασθενείς με Ψ/Α.Γ. είχαν λεπτότερο κερατοειδή σε σχέση με τους ασθενείς με Π.Γ.Α.Γ.

Οι Kniestedt με τους συνεργάτες¹⁴² συνέκριναν ασθενείς με Ψ/Α.Γ. και Π.Γ.Α.Γ. και οδηγήθηκαν στο ίδιο αποτέλεσμα. Το δείγμα όμως των ασθενών με Π.Γ.Α.Γ. ήταν πολυεθνικό. Άλλες μελέτες δεν έδειξαν κάποια διαφορά στο Π.Κ.Κ. ανάμεσα στους δύο τύπους γλαυκώματος. Στις περιπτώσεις όμως αυτές είτε το δείγμα των ασθενών ήταν μικρό^{82,132,133,137}, είτε οι ασθενείς με Π.Γ.Α.Γ. ανήκαν σε διαφορετικές εθνικότητες¹³⁸.

Εχει αναφερθεί επίσης στη βιβλιογραφία, ότι η χρήση αναστολέων της καρβονικής ανυδράσης και αναλόγων των προσταγλανδινών μπορεί να επηρεάσει το Π.Κ.Κ.⁸¹⁻⁸⁴ Στην παρούσα μελέτη δεν υπήρχε διαφορά στον αριθμό των ασθενών που λάμβαναν τις ανωτέρω αντιγλαυκωματικές θεραπείες στις δύο ομάδες, στην οποία θα μπορούσε να αποδοθεί το αποτέλεσμά μας.

Το ερώτημα λοιπόν που τίθεται από τα ανωτέρω ευρήματά μας είναι το γιατί οφθαλμοί με Ψ/Α.Γ. εμφανίζουν λεπτότερο κερατοειδή σε σχέση με αυτούς με την ομάδα του Π.Γ.Α.Γ. και με την ομάδα ελέγχου (με ή χωρίς Ψ.Σ.). Κατά την άποψή μας στη μελέτη μας, οι ασθενείς με Ψ/Α.Γ., που εξετάστηκαν στο Νοσοκομείο μας, παρουσίαζαν πιο προχωρημένες γλαυκωματικές βλάβες και πιο λεπτό Π.Κ.Κ. σε σχέση με τους ασθενείς με Π.Γ.Α.Γ. Προκειμένου να διερευνήσουμε τη συσχέτιση της βαρύτητας του γλαυκώματος με το Π.Κ.Κ. στις δύο γλαυκωματικές ομάδες, υποκατηγοροποιήσαμε τους ασθενείς ανάλογα με τη βαρύτητα του γλαυκώματος (C/D ratio ή γλαυκωματικές βλάβες στα οπτικά πεδία). Στη συνέχεια συγκρίναμε το Π.Κ.Κ. μεταξύ ασθενών με Π.Γ.Α.Γ. και Ψ/Α.Γ. ίδιας βαρύτητας γλαυκώματος. Διαπιστώσαμε ότι οι ασθενείς με Ψ/Α.Γ. εμφάνιζαν την τάση να έχουν λεπτότερο κερατοειδή σε σχέση με τους ασθενείς με Π.Γ.Α.Γ. όταν το γλαύκωμα ήταν ίδιας βαρύτητας. Η διαφορά αυτή ήταν όμως στατιστικά σημαντική μόνο όταν και οι δύο ομάδες παρουσίαζαν προχωρημένες γλαυκωματικές βλάβες.

Το γεγονός αυτό θα μπορούσε να αποδοθεί στην καθυστερημένη διάγνωση ή ελλιπή παρακολούθηση των ασθενών με Ψ/Α.Γ. λόγω μη συνεκτίμησης του Π.Κ.Κ., ως

επιβαρυντικού παράγοντα κινδύνου, από τον οφθαλμίατρό τους, προηγουμένως, πριν την προσέλευσή τους στο Νοσοκομείο μας, που αποτελεί Νοσοκομείο τριτοβάθμιας περίθαλψης. Πράγματι, η συστηματική υποτίμηση της ΕΟΠ, σε άτομα με αδιάγνωστο Ψ/Α.Γ. και λεπτότερο κερατοειδή, δεδομένης και της φύσης του Ψ/Α.Γ. και του Ψ.Σ. που χαρακτηρίζονται από μεγάλες διακυμάνσεις της ΕΟΠ, στέρησε από τον οφθαλμίατρο τη διαγνωστική αξία του πιο σημαντικού παράγοντα κινδύνου (ΕΟΠ) για την ανάπτυξη γλαυκώματος καθώς και τη δυνατότητα επίτευξης της "πίεσης στόχου". Το γεγονός αυτό οδήγησε τους ασθενείς να καταφύγουν στο Νοσοκομείο μας (στο τμήμα Γλαυκώματος). Επίσης τόσο η παρούσα μελέτη όσο και προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι υπάρχει μια σημαντική αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στο Π.Κ.Κ. και στο C/D ratio^{82 142} καθιστώντας έτσι πιθανό ασθενείς με λεπτό Π.Κ.Κ. να πρωτοδιαγνωσθούν σε στάδιο προχωρημένου γλαυκώματος¹⁵⁰. Με αυτό τον τρόπο, ασθενείς με Ψ/Α.Γ. και λεπτό Π.Κ.Κ. πιθανώς εμπλούτισαν το δείγμα μας οδηγώντας μας σε αυτό το στατιστικό αποτέλεσμα.

Εάν δεχτούμε ότι το λεπτό Π.Κ.Κ. αποτελεί ανεξάρτητο βιολογικό παράγοντα κινδύνου, τότε η συνύπαρξή του με το ψευδοαποφολιδωτικό σύνδρομο ίσως αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης Ψ/Α.Γ. Υπάρχουν μελέτες που συσχετίζουν το Π.Κ.Κ. καθώς και κάποιες ιδιότητες του κερατοειδούς με τη δομή και φυσιολογία της οπτικής θηλής, του περιθηλαίου σκληρικού ιστού και του ηθμοειδούς πετάλου. Τα ευρήματα από την OHTS¹¹ καθώς και από άλλες μελέτες έχουν δημιουργήσει ένα τεράστιο ενδιαφέρον γύρω από τις ιδιότητες των διαφόρων ανατομικών δομών του οφθαλμού και την προοπτική τους να συμβάλλουν στη γενετική προδιάθεση για την ανάπτυξη γλαυκώματος^{92 93 87}. Ο Mark Lesk και οι συνεργάτες του⁹² χρησιμοποιώντας confocal scanning laser ophthalmoscopy έδειξαν ότι, σε οφθαλμούς με λεπτό κερατοειδή, η κινητικότητα του ηθμοειδούς πετάλου, μετά από σημαντική μείωση της ΕΟΠ, ήταν μεγαλύτερη. Επιπλέον, σύμφωνα με τη μελέτη των Pankrava et al⁹³, οφθαλμοί με παχύ κερατοειδή εμφάνιζαν μικρότερη οπτική θηλή. Τέλος οι Toh & συνεργάτες⁸⁷ έδειξαν ότι το Π.Κ.Κ. αποτελεί ισχυρό κληρονομικό παράγοντα. Ίσως να υπάρχει κάποιος βιολογικός δεσμός μεταξύ του προσθίου τμήματος του οφθαλμού (όπως το Π.Κ.Κ.) και του περιθηλαίου σκληρικού δικτύου καθώς και των ιδιοτήτων του ηθμοειδούς πετάλου.

Από τη μελέτη μας, όπως προαναφέραμε, καταφαίνεται ότι το Π.Κ.Κ. σε ασθενείς με Ψ/Α.Γ. ήταν σημαντικά λεπτότερο συγκρινόμενο με αυτό των υπολοίπων ομάδων. Αυτό ίσως να είναι στατιστικό αποτέλεσμα, χωρίς όμως να αποκλείσουμε και την πιθανότητα του βιολογικού ρόλου του Π.Κ.Κ. ως παράγοντα κινδύνου.

Τελικά, καταλήγουμε ότι το Π.Κ.Κ. θα πρέπει να αξιολογείται σε άτομα με Ψ.Σ. για την αποφυγή υποτίμησης της ΕΟΠ. Επίσης, το Π.Κ.Κ. θα πρέπει να εκτιμάται σε όλους τους γλαυκωματικούς ασθενείς προκειμένου να επιτυγχάνεται η "πίεση στόχος", ιδιαίτερα δε στους ασθενείς με Ψ/Α.Γ., λόγω της φύσης της νόσου (μεγάλες διακυμάνσεις της ΕΟΠ).

4.3. ΟΙ ΠΙΟ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΕΣ ΓΛΑΥΚΩΜΑΤΙΚΕΣ ΒΛΑΒΕΣ ΣΕ ΑΜΦΟΤΕΡΟΠΛΕΥΡΟ Π.Γ.Α.Γ. ΜΕ ΑΣΥΜΜΕΤΡΟ Π.Κ.Κ., ΕΜΦΑΝΙΖΟΝΤΑΙ ΣΤΟΝ ΟΦΘΑΛΜΟ ΜΕ ΤΟ ΛΕΠΤΟΤΕΡΟ ΚΕΡΑΤΟΕΙΔΗ

Παρά το γεγονός ότι το Π.Κ.Κ. είναι συνήθως συμμετρικό μεταξύ των οφθαλμών του ίδιου ατόμου, ένα μικρό ποσοστό των ασθενών με Π.Γ.Α.Γ. της μελέτης μας (14%) παρουσίασε ασυμμετρία $>10\mu\text{m}$. Η παρουσία ενός μικρού σχετικά ποσοστού ατόμων με ασυμμετρία στο πάχος του κεντρικού κερατοειδούς επιβεβαιώνεται και από τη βιβλιογραφία^{91,151,152}. Λαμβάνοντας υπόψη ότι το Π.Κ.Κ. αποτελεί πιθανό παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη γλαυκώματος^{11 82,150,153,154} και ότι η γλαυκωματική βλάβη στο Π.Γ.Α.Γ. είναι συνήθως ασύμμετρη^{155,156}, θελήσαμε να διερευνήσουμε αν υπάρχει συσχέτιση, στον ίδιο ασθενή, ανάμεσα στην ασυμμετρία του Π.Κ.Κ. και μιας πιθανής ασυμμετρίας της γλαυκωματικής του βλάβης. Σύμφωνα λοιπόν με τα αποτελέσματα της μελέτης μας, οι οφθαλμοί με τον πιο λεπτό κερατοειδή εμφάνιζαν στατιστικώς σημαντικά βαρύτερες γλαυκωματικές αλλοιώσεις στα οπτικά πεδία και μείωση του πάχους της στιβάδας των νευρικών ινών σε σχέση με τον έτερο οφθαλμό. Δεν παρατηρήθηκε όμως στατιστικώς σημαντική διαφορά του C/D ratio μεταξύ των δύο οφθαλμών, γεγονός που μπορεί να ερμηνευθεί από την απουσία συνήθως απόλυτης αντιστοιχίας ανάμεσα στις γλαυκωματικές βλάβες των οπτικών πεδίων και της κοίλανσης της κεφαλής του οπτικού νεύρου. Τα αποτελέσματα αυτά έρχονται σε συμφωνία με προηγούμενη μελέτη κατά την οποία βαρύτερες γλαυκωματικές βλάβες εμφάνιζε ο οφθαλμός με το λεπτότερο κερατοειδή και μάλιστα όταν η ασυμμετρία ήταν μεγαλύτερη από $15\mu\text{m}$ ¹⁵⁷. Λόγω του μικρού αριθμού του δειγμάτων μας δεν ήταν δυνατή η περαιτέρω διερεύνηση σε ασυμμετρία Π.Κ.Κ. $>15\mu\text{m}$. Το γεγονός ότι η ασυμμετρία του Π.Κ.Κ. στη μελέτη μας αφορά μικρές σχετικά αποκλίσεις, είναι μάλλον απίθανο να έχει επηρεάσει την αξιολόγηση της ΕΟΠ στην κλινική πρακτική μας που θα μπορούσε ίσως να δικαιολογήσει την βαρύτερη γλαυκωματική βλάβη στον οφθαλμό με τον πιο λεπτό κερατοειδή. Φαίνεται λοιπόν πιο

πιθανό, η συσχέτιση της ασυμμετρίας του Π.Κ.Κ. με τη βαρύτητα του γλαυκώματος να είναι ανεξάρτητη της ΕΟΠ και με αυτό τον τρόπο ενισχύεται η υπόθεση ότι το Π.Κ.Κ. αποτελεί έναν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου του γλαυκώματος.

4.4. ΤΟ Π.Κ.Κ. ΕΙΝΑΙ ΛΕΠΤΟΤΕΡΟ ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ Π.Γ.Α.Γ. ΚΑΙ Ψ/Α.Γ. ΠΟΥ ΕΜΦΑΝΙΖΟΥΝ ΕΞΕΛΙΞΗ ΣΤΑ ΟΠΤΙΚΑ ΠΕΔΙΑ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΑΥΤΟΥΣ ΠΟΥ ΠΑΡΑΜΕΝΟΥΝ ΣΤΑΘΕΡΟΙ

Η OHTS¹¹ και άλλοι ερευνητές^{158 153 159 160 82 150} έχουν περιγράψει αυξημένο κίνδυνο για την ανάπτυξη γλαυκώματος σε άτομα με λεπτό κερατοειδή. Η σχέση όμως του Π.Κ.Κ. με την εξέλιξη της γλαυκωματικής βλάβης είναι πιο ασαφής. Οι Jonas et al.¹⁵⁰ ανακοίνωσαν ότι ενώ το λεπτότερο Π.Κ.Κ. αυξάνει τον κίνδυνο βαρύτερης εικόνας γλαυκώματος κατά τη διάγνωσή του σε εξειδικευμένο κέντρο γλαυκώματος (σε συμφωνία και με τους Herndon et al.⁸²), δε βρήκαν όμως συσχέτιση του Π.Κ.Κ. με την εξέλιξη του γλαυκώματος των ασθενών αυτών σε χρονικό διάστημα 62,7 μηνών. Αντιθέτως, οι Medeiros et al.¹⁵⁸ όπως και οι Kim και Chen¹⁶¹ ανακοίνωσαν ότι οι ασθενείς με γλαυκωμα που εμφάνισαν εξέλιξη στα οπτικά πεδία, είχαν λεπτότερο κερατοειδή σε σχέση με τους γλαυκωματικούς ασθενείς που δεν είχαν εξέλιξη. Πρόσφατη μάλιστα δημοσίευση της Glaucoma Progression Study καταδεικνύει ότι το Π.Κ.Κ., η υψηλότερη τιμή της ΕΟΠ κατά την 24ωρη διακύμανσή της, η β-ζώνη της περιθηλαίας ατροφίας και η παρουσία αιμορραγίας στον οπτικό δίσκο αποτελούν παράγοντες κινδύνου στην εξέλιξη των γλαυκωματικών βλαβών σε υπό θεραπεία γλαυκωματικούς ασθενείς¹⁶².

Στην παρούσα μελέτη διερευνήσαμε την εξέλιξη των οπτικών πεδίων των ασθενών με Π.Γ.Α.Γ. και Ψ/Α.Γ. σε σχέση με το Π.Κ.Κ. Η μελέτη αφορούσε μόνο ασθενείς με ήπιες και μέτριες γλαυκωματικές βλάβες στα οπτικά πεδία, ώστε να υπάρχει μεγαλύτερο «παράθυρο» εκδήλωσης μιας πιθανής εξέλιξης της νόσου. Είναι η πρώτη φορά που μελετάται η εξέλιξη του Ψ/Α.Γ. σε σχέση με το Π.Κ.Κ. και μάλιστα σε σύγκριση με το Π.Γ.Α.Γ. Επιλέχθηκε το χρονικό διάστημα των 3 ετών προκειμένου να αξιολογηθεί η εξέλιξη των οπτικών πεδίων, το οποίο είναι σύμφωνο με τα μεθοδολογικά κριτήρια για την εκτίμηση της εξέλιξης της περιμετρικής γλαυκωματικής βλάβης, όπως αυτά έχουν προταθεί πρόσφατα¹⁶³.

Λόγω της μεταβλητότητας των αποτελεσμάτων, κατά την εξέταση των οπτικών πεδίων που μπορεί να αποκρύψει ή να μιμηθεί τη γλαυκωματική βλάβη^{164 165} και της

έλλειψης ενός «χρυσού κανόνα» για τον προσδιορισμό της εξέλιξης στα οπτικά πεδία, η χρήση πιο σφαιρικών και ποσοτικών μεθόδων, όπως οι CIGTS και EMGT αξιολογήσεις, αποτελεί ασφαλή στρατηγική και μας επιτρέπει να μειώσουμε τον παράγοντα της υποκειμενικότητας^{163,166}. Για το λόγο αυτό, εφαρμόσαμε και τις δύο μεθόδους (CIGTS και EMGT), οι οποίες μας οδήγησαν σε παρεμφερή μεταξύ τους αποτελέσματα. Το ποσοστό εξέλιξης των γλαυκωματικών βλαβών ήταν ίδιο και για τις δύο γλαυκωματικές ομάδες που ελέγχθηκαν. Φαίνεται λοιπόν πως παράγοντες πλὴν της ΕΟΠ, όπως η ελαττωματική οφθαλμική, οπισθοβολβική αιμάτωση¹⁶⁷ και οι αλλαγές στην ελαστικότητα του ηθμοειδούς πετάλου¹⁶⁸, οι οποίοι έχουν αναφερθεί να παίζουν ρόλο στη γλαυκωματική βλάβη των ασθενών με Ψ/Α.Γ., δεν είναι σημαντικοί, τόσο τουλάχιστον, ώστε να διαφοροποιήσουν την εξέλιξη των ασθενών με Ψ/Α.Γ. σε σχέση με τους ασθενείς με Π.Κ.Κ. για το συγκεκριμένο χρονικό διάστημα παρακολούθησης. Οι ασθενείς που εμφάνισαν εξέλιξη στα οπτικά πεδία είχαν λεπτότερο κερατοειδή σε σχέση με αυτούς που δεν είχαν και το αποτέλεσμα αυτό αφορούσε και τις δύο ομάδες των γλαυκωματικών. Τα αποτελέσματα αυτά δεν συστοιχούν με όλες τις μελέτες που έχουν δημοσιευθεί, ενώ είναι έκδηλη η απουσία βιβλιογραφικών δεδομένων όσον αφορά τη συσχέτιση του Π.Κ.Κ. με την εξέλιξη των οπτικών πεδίων σε ασθενείς με Ψ/Α.Γ. Η αιτία για τις διαφοροποιήσεις στη βιβλιογραφία ως προς την εξέλιξη των οπτικών πεδίων σε σχέση με το Π.Κ.Κ. είναι ασαφής. Ο διαφορετικός σχεδιασμός των μελετών, τα διαφορετικά κριτήρια αξιολόγησης τη εξέλιξης των οπτικών πεδίων και οι δυσκολίες αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας της φαρμακευτικής θεραπείας, πιθανώς ευθύνονται για τα αντικρουόμενα αποτελέσματα¹⁶¹.

Στην παρούσα μελέτη στόχος μας ήταν να τροποποιείται η ΕΟΠ λαμβάνοντας υπόψη το Π.Κ.Κ. καθ'όλη τη διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών. Ο υπολογισμός αυτός έγινε χρησιμοποιώντας ένα μαθηματικό τύπο διόρθωσης που παρείχε το λογισμικό της συσκευής της υπερηχογραφικής παχυμετρίας^{169,170}.

Παρά το γεγονός ότι η ανάπτυξη μαθηματικών τύπων «διόρθωσης» της ΕΟΠ σύμφωνα με το Π.Κ.Κ., αποτέλεσε αντικείμενο μελέτης των τελευταίων ετών, δεν υπάρχει διαθέσιμος κάποιος γενικά αποδεκτός τύπος¹⁷¹. Επιπλέον, η εφαρμογή αυτών των τύπων αμφισβητείται στη βιβλιογραφία. Η ανάπτυξη ενός απλού μαθηματικού τύπου που θα είναι εφαρμόσιμος σε όλες τις περιπτώσεις, θεωρείται όλο και περισσότερο επισφαλής. Οι Brandt et al.⁹¹ θεωρούν ότι δεν έχει νόημα να διορθώνει κάποιος την ΕΟΠ γιατί υπάρχουν αρκετές μεταβλητές, οι περισσότερες άγνωστες, που υπεισέρχονται στην καταγραφή της.

Η αντίληψη ότι η ΕΟΠ μπορεί να διορθωθεί με έναν γραμμικό αριθμητικό τύπο συγκεκριμένων mmHg ανά μm αποτελεί υπεραπλούστευση στην αναμφισβήτητα πολύπλοκη και μη γραμμική σχέση της αληθινής ΕΟΠ με το Π.Κ.Κ.⁶⁴

Συμπερασματικά λοιπόν, από την παρούσα εργασία δείξαμε ότι οι ασθενείς που είχαν εξέλιξη στα οπτικά πεδία σε χρονικό διάστημα τριετίας είχαν λεπτότερο κερατοειδή σε σχέση με αυτούς που δεν είχαν. Το ποσοστό εξέλιξης ήταν ίδιο και για τους δύο τύπους γλαυκώματος που ελέγξαμε.

5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

1. Η επισήμανση της μεθόδου μέτρησης του Π.Κ.Κ. κατά τη διάγνωση και παρακολούθηση των ασθενών με γλαύκωμα, είναι ουσιαστική δεδομένου ότι η οπτική παχυμετρία υποτιμά το Π.Κ.Κ. σε σχέση με την υπερηχογραφική παχυμετρία
2. Το Π.Κ.Κ. ήταν σημαντικά λεπτότερο σε ασθενείς με Ψ/Α.Γ. σε σχέση με τους ασθενείς με Π.Γ.Α.Γ. και τις ομάδες ελέγχου (με ή χωρίς ΨΣ). Το αποτέλεσμα αυτό ίσως είναι στατιστικό και οφείλεται στον εμπλουτισμό της ομάδας του Ψ/Α.Γ. με ασθενείς σε πιο προχωρημένο στάδιο της νόσου σε σχέση με την ομάδα του Π.Γ.Α.Γ. Δεν αποκλείεται όμως η πιθανότητα του ανεξάρτητου βιολογικού ρόλου του Π.Κ.Κ. ως παράγοντα κινδύνου του γλαυκώματος και για το λόγο αυτό συνιστάται εκτίμηση του Π.Κ.Κ. σε όλους τους γλαυκωματικούς ασθενείς και ιδιαίτερα στους ασθενείς με Ψ/Α.Γ., λόγω της φύσης της νόσου (μεγαλύτερες ημερήσιες διακυμάνσεις της ΕΟΠ).
3. Οι πιο προχωρημένες γλαυκωματικές βλάβες σε αμφοτερόπλευρο Π.Γ.Α.Γ. με ασύμμετρο Π.Κ.Κ., εμφανίζονται στον οφθαλμό με το λεπτότερο κερατοειδή καθιστώντας πιθανό το ρόλο του Π.Κ.Κ. ως ανεξάρτητο βιολογικό παράγοντα κινδύνου του γλαυκώματος.
4. Οι ασθενείς με γλαύκωμα που είχαν εξέλιξη στα οπτικά πεδία σε χρονικό διάστημα τριετίας είχαν λεπτότερο κερατοειδή σε σχέση με αυτούς που δεν είχαν. Το ποσοστό εξέλιξης ήταν ίδιο και για τους δύο τύπους γλαυκώματος (Π.Γ.Α.Γ. και Ψ/Α.Γ.).

6. ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ

6.1 ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ

Ο ρόλος του πάχους του κεντρικού κερατοειδούς (Π.Κ.Κ.) στην βαρύτητα και εξέλιξη των διαφόρων τύπων γλαυκώματος δεν είναι ξεκάθαρος και αποτελεί αντικείμενο εκτεταμένης έρευνας τα τελευταία έτη. Ιδιαίτερα, όσον αφορά τη σχέση του Π.Κ.Κ. με το ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα (Ψ/Α.Γ.) οι δημοσιεύσεις είναι λίγες, με περιορισμένο αριθμό ασθενών και αντικρουόμενα αποτελέσματα. Η διερεύνηση δε της σχέσης του Π.Κ.Κ. με την εξέλιξη του Ψ/Α.Γ. δεν έχει αναφερθεί στη διεθνή βιβλιογραφία. Σκοπός της παρούσας διατριβής ήταν η εκτίμηση του Π.Κ.Κ. σε διαφορες μορφές γλαυκώματος και ιδιαίτερα στο Ψ/Α.Γ. καθώς και η αναγνώριση του ρόλου του στην εξέλιξη της νόσου.

Στην παρούσα μελέτη αρχικά πραγματοποιήθηκε σύγκριση της οπτικής με την υπερηχογραφική παχυμετρία στην εκτίμηση του Π.Κ.Κ. σε ασθενείς με πρωτοπαθές γλαύκωμα ανοικτής γωνίας-Π.Γ.Α.Γ.(αρ. ασθενών=54)και Ψ/Α.Γ.(αρ. ασθενών =22), η οποία έδειξε ότι οι δύο μέθοδοι έχουν ισχυρή γραμμική συσχέτιση($R=0,959$), αλλά η οπτική παχυμετρία προσέφερε τιμές του Π.Κ.Κ. μικρότερες σε σχέση με την υπερηχογραφική (μέση διαφορά τιμών= $36,16\pm 11,98 \mu\text{m}$, $p<0,001$).

Στη συνέχεια εκτιμήθηκε το Π.Κ.Κ. σε 358 άτομα: ασθενείς με Π.Γ.Α.Γ. (αρ. ασθενών=98, μέση τιμή Π.Κ.Κ.= $548,06\pm 37,15\mu$) και Ψ/Α.Γ.(αρ. ασθενών=81, μέση τιμή Π.Κ.Κ.= $531,29\pm 32,23\mu$) καθώς και σε άτομα χωρίς γλαύκωμα (ομάδα ελέγχου) με ψευδοαποφολιδωτικό σύνδρομο-Ψ.Σ. (αρ. ασθενών=79, μέση τιμή Π.Κ.Κ.= $551,73\pm 31,02\mu$) ή χωρίς Ψ.Σ. (αρ. ασθενών=100, μέση τιμή Π.Κ.Κ.= $547,92\pm 31,49\mu$) με τη χρήση της υπερηχογραφικής παχυμετρίας (PACLINE OPTICON 2000 Spa). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η ομάδα του Ψ/Α.Γ. παρουσίαζε στατιστικώς σημαντικά λεπτότερο Π.Κ.Κ. σε σχέση με τις υπόλοιπες ομάδες ($p<0,001$) καθώς επίσης και στατιστικώς σημαντικά υψηλότερο ποσοστό προχωρημένων γλαυκωματικών αλλοιώσεων όπως αυτές αξιολογήθηκαν με το λόγο της διαμέτρου της κοίλανσης/διάμετρο της οπτικής θηλής (C/D ratio), το πάχος της στιβάδας των νευρικών ινών (RNFL) και τις παραμέτρους των οπτικών πεδίων, MD και PSD ($p<0,03$), σε σχέση με την ομάδα του Π.Γ.Α.Γ. Από τα ανωτέρω αποτελέσματα, καταλήξαμε στο συμπέρασμα ότι κατά τη χρονική περίοδο της έναρξης της μελέτης μας, η διαφορά που διαπιστώθηκε μεταξύ των συγκρινόμενων ομάδων στο Π.Κ.Κ. οφείλεται στην παρουσία ασθενών με πιο

ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ

προχωρημένες γλαυκωματικές αλλοιώσεις στην ομάδα του Ψ/Α.Γ. σε σχέση με την ομάδα του Π.Γ.Α.Γ.

Επιπλέον, αξιολογήσαμε τη βαρύτητα του γλαυκώματος στις περιπτώσεις αμφοτερόπλευρου Π.Γ.Α.Γ.(αρ. ασθενών =14) με ασυμμετρία του Π.Κ.Κ. (διαφορά Π.Κ.Κ. μεταξύ των δύο οφθαλμών \geq 10 μ m). Η μελέτη μας έδειξε ότι ο οφθαλμός με τον πιο λεπτό κερατοειδή εμφάνιζε στατιστικώς σημαντικά πιο προχωρημένες γλαυκωματικές βλάβες σε σχέση με τον έτερο οφθαλμό, γεγονός που συνηγορεί υπέρ ενός ανεξάρτητου βιολογικού ρόλου του Π.Κ.Κ. στη βαρύτητα της νόσου σε αυτούς τους ασθενείς.

Τέλος διερευνήσαμε το ρόλο του Π.Κ.Κ. στην εξέλιξη των οπτικών πεδίων στους ασθενείς με Π.Γ.Α.Γ (αρ. ασθενών=39) και Ψ/Α.Γ (αρ. ασθενών=25) για το χρονικό διάστημα τριών ετών κατά τη διάρκεια του οποίου η ενδοφθάλμια πίεση (ΕΟΠ) των ασθενών διορθώθηκε λαμβάνοντας υπόψη το Π.Κ.Κ. με τη χρήση ενός μαθηματικού γραμμικού τύπου. Η μελέτη μας έδειξε, χρησιμοποιώντας τις EMGT και CIGTS μεθόδους αξιολόγησης, ότι οι ασθενείς που εμφάνισαν εξέλιξη στα οπτικά πεδία, ιδιαίτερα δε αυτοί που είχαν Ψ/Α.Γ., είχαν στατιστικώς σημαντικά λεπτότερο κερατοειδή σε σχέση με τους ασθενείς που ήταν σταθεροί ως προς την εξέλιξη της νόσου($p < 0,005$). Το αποτέλεσμα αυτό αφορούσε και τους δύο τύπους γλαυκώματος. Φαίνεται λοιπόν πως η εφαρμογή γραμμικών μαθηματικών τύπων για τη διορθωση της ΕΟΠ είναι επισφαλής διότι δεν αρκεί για την επίτευξη επιπέδων ενδοφθάλμιας πίεσης τέτοιων που θα μπορούσαν να αναστείλουν την επιδείνωση του γλαυκώματος. Συμπερασματικά το Π.Κ.Κ. αποτελεί μια οφθαλμική παράμετρο που πρέπει να συναξιολογείται τόσο στη διάγνωση όσο και στην παρακολούθηση του γλαυκώματος.

6.2. ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ

The correlation between Central Corneal Thickness (CCT) and the severity and progression in various types of glaucoma is unclear and it is the subject of extended research during last years. Concerning the relationship between CCT and pseudoexfoliation glaucoma (PEXG), there is a few reports with limited number of patients and disparate results. Moreover, the role of CCT to the progression of PXEG has not been investigated yet. The purpose of the current thesis was the evaluation of CCT in subjects with different types of glaucoma, especially PEXG, and the recognition of its role in the progression of the disease.

CCT of patients with primary open angle glaucoma –POAG (n=54) and PEXG (n=22) was evaluated using optic and ultrasound pachymetry. The comparison between the two methods showed that there is a linear relationship between their measures ($r=0,959$), but the optic pachymeter underestimated the values of CCT compared to ultrasound pachymeter ($d_{aveg}=36,16\pm 11,98 \mu\text{m}$, $p<0,001$).

CCT was then measured using ultrasound pachymetry (PACLIN OPTICON 2000 Spa) in subjects with POAG (n=98, $CCT_{aveg}=548,06\pm 37,15\mu$) and PEXG (n=81, $CCT_{aveg}=531,29\pm 32,23\mu$) and in normotensive individuals with (n=79, $CCT_{aveg}=551,73\pm 31,02\mu$) or without pseudoexfoliation syndrome (n=100, $CCT_{aveg}=547,92\pm 31,49\mu$). Our results showed that the PEXG group had statistically significant thinner CCT ($p<0,001$) compared to the other groups. PEXG patients had also statistically significant more severe glaucoma compared to POAG ($p<0,03$), as this was evaluated with C/D ratio, retinal nerve fiber layer thickness (RNFL) and visual fields parameters like MD and PSD. We came to the conclusion that the above difference concerning the CCT between the two glaucoma groups was due to the presence of more advanced glaucoma in PEXG patients compared to POAG patients.

Moreover, we evaluated the severity of glaucoma in cases of bilateral POAG (n=14) and asymmetry of CCT between the two eyes ($dCCT\geq 10\mu\text{m}$). Our study showed that the eye with the thinner CCT had statistically significant more severe glaucoma compared to the other eye, indicating an independent biological role of CCT to the severity of the disease in those patients.

Finally, we investigated the role of CCT to visual fields progression of POAG (n=39) and PEXG (n=25) patients during a 3 year follow up. During the same period of

ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ

time, intraocular pressure was corrected using a formula provided by the software of the ultrasound pachymeter. Our study showed, using EMGT and CIGTS visual fields evaluation methods, that the patients who had progression of the visual fields ,especially those with PEXG, had statistically significant thinner CCT compared to the ones who did not show progression ($p < 0,005$). The above result concerned both types of glaucoma. It seems that the use of simple mathematical formulas for the correction of IOP is unsafe, because it does not succeed to calculate the “correct” IOP which protects from further deterioration of the disease. As a conclusion, CCT is an ocular parameter, which should be co-evaluated at the time of diagnosis and during the follow up of the disease.

7. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Coffey M, Reidy A, Wormald R, Xian WX, Wright L, Courtney P. Prevalence of glaucoma in the west of Ireland. *The British journal of ophthalmology* 1993;77:17-21.
2. Klein BE, Klein R, Sponsel WE, et al. Prevalence of glaucoma. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992;99:1499-504.
3. Bengtsson B. The prevalence of glaucoma. *The British journal of ophthalmology* 1981;65:46-9.
4. Mitchell P, Smith W, Attebo K, Healey PR. Prevalence of open-angle glaucoma in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 1996;103:1661-9.
5. Leske MC, Connell AM, Schachat AP, Hyman L. The Barbados Eye Study. Prevalence of open angle glaucoma. *Archives of ophthalmology* 1994;112:821-9.
6. Tielsch JM, Sommer A, Katz J, Royall RM, Quigley HA, Javitt J. Racial variations in the prevalence of primary open-angle glaucoma. The Baltimore Eye Survey. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 1991;266:369-74.
7. Kerrigan LA, Zack DJ, Quigley HA, Smith SD, Pease ME. TUNEL-positive ganglion cells in human primary open-angle glaucoma. *Archives of ophthalmology* 1997;115:1031-5.
8. Eid TM, Spaeth GL. *The glaucomas : concepts and fundamentals*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2000.
9. Quigley HA, Addicks EM. Regional differences in the structure of the lamina cribrosa and their relation to glaucomatous optic nerve damage. *Archives of ophthalmology* 1981;99:137-43.
10. Anderson DR. Glaucoma, capillaries and pericytes. 1. Blood flow regulation. *Ophthalmologica Journal international d'ophtalmologie International journal of ophthalmology Zeitschrift fur Augenheilkunde* 1996;210:257-62.
11. Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Archives of ophthalmology* 2002;120:714-20; discussion 829-30.
12. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Archives of ophthalmology* 2002;120:701-13; discussion 829-30.
13. Leydhecker W, Akiyama K, Neumann HG. [Intraocular pressure in normal human eyes]. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde und für augenärztliche Fortbildung* 1958;133:662-70.
14. Armaly MF. On the Distribution of Applanation Pressure. I. Statistical Features and the Effect of Age, Sex, and Family History of Glaucoma. *Archives of ophthalmology* 1965;73:11-8.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

15. Hollows FC, Graham PA. Intra-ocular pressure, glaucoma, and glaucoma suspects in a defined population. *The British journal of ophthalmology* 1966;50:570-86.
16. Quigley HA, Addicks EM. Chronic experimental glaucoma in primates. II. Effect of extended intraocular pressure elevation on optic nerve head and axonal transport. *Investigative ophthalmology & visual science* 1980;19:137-52.
17. Pohjanpelto PE, Palva J. Ocular hypertension and glaucomatous optic nerve damage. *Acta ophthalmologica* 1974;52:194-200.
18. Armaly MF, Krueger DE, Maunder L, et al. Biostatistical analysis of the collaborative glaucoma study. I. Summary report of the risk factors for glaucomatous visual-field defects. *Archives of ophthalmology* 1980;98:2163-71.
19. Sommer A, Tielsch JM, Katz J, et al. Relationship between intraocular pressure and primary open angle glaucoma among white and black Americans. The Baltimore Eye Survey. *Archives of ophthalmology* 1991;109:1090-5.
20. Cartwright MJ, Anderson DR. Correlation of asymmetric damage with asymmetric intraocular pressure in normal-tension glaucoma (low-tension glaucoma). *Archives of ophthalmology* 1988;106:898-900.
21. Anderson DR. The management of elevated intraocular pressure with normal optic discs and visual fields. I. Therapeutic approach based on high risk factors. *Survey of ophthalmology* 1977;21:479-89.
22. Sommer A. Intraocular pressure and glaucoma. *American journal of ophthalmology* 1989;107:186-8.
23. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, et al. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Archives of ophthalmology* 2002;120:1268-79.
24. Leske MC, Heijl A, Hussein M, et al. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the early manifest glaucoma trial. *Archives of ophthalmology* 2003;121:48-56.
25. Yablonski ME, Zimmerman TJ, Kass MA, Becker B. Prognostic significance of optic disk cupping in ocular hypertensive patients. *American journal of ophthalmology* 1980;89:585-92.
26. Hart WM, Jr., Yablonski M, Kass MA, Becker B. Multivariate analysis of the risk of glaucomatous visual field loss. *Archives of ophthalmology* 1979;97:1455-8.
27. Sommer A, Tielsch JM, Katz J, et al. Racial differences in the cause-specific prevalence of blindness in east Baltimore. *The New England journal of medicine* 1991;325:1412-7.
28. Hiller R, Kahn HA. Blindness from glaucoma. *American journal of ophthalmology* 1975;80:62-9.
29. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 4. Comparison of treatment outcomes within race. Seven-year results. *Ophthalmology* 1998;105:1146-64.

30. Tielsch JM, Katz J, Sommer A, Quigley HA, Javitt JC. Family history and risk of primary open angle glaucoma. The Baltimore Eye Survey. *Archives of ophthalmology* 1994;112:69-73.
31. Stone EM, Fingert JH, Alward WL, et al. Identification of a gene that causes primary open angle glaucoma. *Science* 1997;275:668-70.
32. Kitsos G, Eiberg H, Economou-Petersen E, et al. Genetic linkage of autosomal dominant primary open angle glaucoma to chromosome 3q in a Greek pedigree. *European journal of human genetics : EJHG* 2001;9:452-7.
33. Petersen MB, Kitsos G, Samples JR, et al. A large GLC1C Greek family with a myocilin T377M mutation: inheritance and phenotypic variability. *Investigative ophthalmology & visual science* 2006;47:620-5.
34. Hewitt AW, Samples JR, Allingham RR, et al. Investigation of founder effects for the Thr377Met Myocilin mutation in glaucoma families from differing ethnic backgrounds. *Molecular vision* 2007;13:487-92.
35. Joe MK, Sohn S, Kim TE, Im JE, Choi YR, Kee C. Analysis of glucocorticoid-induced MYOC expression in human trabecular meshwork cells. *Vision research* 2011;51:1033-8.
36. Forsius H. Exfoliation syndrome in various ethnic populations. *Acta ophthalmologica Supplement* 1988;184:71-85.
37. Andrikopoulos GK, Mela EK, Georgakopoulos CD, et al. Pseudoexfoliation syndrome prevalence in Greek patients with cataract and its association to glaucoma and coronary artery disease. *Eye* 2009;23:442-7.
38. Anastasopoulos E, Topouzis F, Wilson MR, et al. Characteristics of pseudoexfoliation in the Thessaloniki Eye Study. *Journal of glaucoma* 2011;20:160-6.
39. Kozobolis VP, Papatzanaki M, Vlachonikolis IG, Pallikaris IG, Tsambarlakis IG. Epidemiology of pseudoexfoliation in the island of Crete (Greece). *Acta ophthalmologica Scandinavica* 1997;75:726-9.
40. Stefaniotou M, Petroutsos G, Psilas K. The frequency of pseudoexfoliation in a region of Greece (Epirus). *Acta ophthalmologica* 1990;68:307-9.
41. Leibowitz HM, Krueger DE, Maunder LR, et al. The Framingham Eye Study monograph: An ophthalmological and epidemiological study of cataract, glaucoma, diabetic retinopathy, macular degeneration, and visual acuity in a general population of 2631 adults, 1973-1975. *Survey of ophthalmology* 1980;24:335-610.
42. Henry JC, Krupin T, Schmitt M, et al. Long-term follow-up of pseudoexfoliation and the development of elevated intraocular pressure. *Ophthalmology* 1987;94:545-52.
43. Klemetti A. Intraocular pressure in exfoliation syndrome. *Acta ophthalmologica Supplement* 1988;184:54-8.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

44. Slagsvold JE. The follow-up in patients with pseudoexfoliation of the lens capsule with and without glaucoma. 2. The development of glaucoma in persons with pseudoexfoliation. *Acta ophthalmologica* 1986;64:241-5.
45. Schlotzer-Schrehardt UM, Koca MR, Naumann GO, Volkholz H. Pseudoexfoliation syndrome. Ocular manifestation of a systemic disorder? *Archives of ophthalmology* 1992;110:1752-6.
46. Streeten BW, Li ZY, Wallace RN, Eagle RC, Jr., Keshgegian AA. Pseudoexfoliative fibrilloglycogenopathy in visceral organs of a patient with pseudoexfoliation syndrome. *Archives of ophthalmology* 1992;110:1757-62.
47. Schumacher S, Schlotzer-Schrehardt U, Martus P, Lang W, Naumann GO. Pseudoexfoliation syndrome and aneurysms of the abdominal aorta. *Lancet* 2001;357:359-60.
48. Mitchell P, Wang JJ, Smith W. Association of pseudoexfoliation syndrome with increased vascular risk. *American journal of ophthalmology* 1997;124:685-7.
49. Shrum KR, Hattenhauer MG, Hodge D. Cardiovascular and cerebrovascular mortality associated with ocular pseudoexfoliation. *American journal of ophthalmology* 2000;129:83-6.
50. Roth M, Epstein DL. Exfoliation syndrome. *American journal of ophthalmology* 1980;89:477-81.
51. Farrar SM, Shields MB. Current concepts in pigmentary glaucoma. *Survey of ophthalmology* 1993;37:233-52.
52. Challa P. Genetics of pseudoexfoliation syndrome. *Current opinion in ophthalmology* 2009;20:88-91.
53. Kanski JJ. *Clinical Ophthalmology A Systematic Approach*. 5th ed: Elsevier Science Limited; 2003.
54. Morrison JC, Green WR. Light microscopy of the exfoliation syndrome. *Acta ophthalmologica Supplement* 1988;184:5-27.
55. Brooks AM, Gillies WE. The presentation and prognosis of glaucoma in pseudoexfoliation of the lens capsule. *Ophthalmology* 1988;95:271-6.
56. Hallberg P, Eklund A, Backlund T, Linden C. Clinical evaluation of applanation resonance tonometry: a comparison with Goldmann applanation tonometry. *Journal of glaucoma* 2007;16:88-93.
57. Κανδαράκης Α, Πίτσας Χ, Σούμπλης Β. Σύγχρονες απόψεις ελέγχου της ενδοφθάλμιας πίεσεως. In: 40ο Πανελλήνιο Οφθαλμολογικό συνέδριο. Αθήνα; 2007:94-8.
58. Marx W, Madjlessi F, Reinhard T, Althaus C, Sundmacher R. [More than 4 years' experience with electronic intraocular needle tonometry]. *Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft* 1999;96:498-502.

59. Goldmann H, Schmidt T. [Applanation tonometry]. *Ophthalmologica Journal international d'ophtalmologie International journal of ophthalmology Zeitschrift fur Augenheilkunde* 1957;134:221-42.
60. Ehlers N, Bramsen T, Sperling S. Applanation tonometry and central corneal thickness. *Acta ophthalmologica* 1975;53:34-43.
61. Whitacre MM, Stein RA, Hassanein K. The effect of corneal thickness on applanation tonometry. *American journal of ophthalmology* 1993;115:592-6.
62. Salz JJ, Azen SP, Berstein J, Caroline P, Villasenor RA, Schanzlin DJ. Evaluation and comparison of sources of variability in the measurement of corneal thickness with ultrasonic and optical pachymeters. *Ophthalmic surgery* 1983;14:750-4.
63. Gordon A, Boggess EA, Molinari JF. Variability of ultrasonic pachometry. *Optometry and vision science : official publication of the American Academy of Optometry* 1990;67:162-5.
64. Doughty MJ, Zaman ML. Human corneal thickness and its impact on intraocular pressure measures: a review and meta-analysis approach. *Survey of ophthalmology* 2000;44:367-408.
65. Kniestedt C, Lin S, Choe J, Bostrom A, Nee M, Stamper RL. Clinical comparison of contour and applanation tonometry and their relationship to pachymetry. *Archives of ophthalmology* 2005;123:1532-7.
66. Kanngiesser HE, Kniestedt C, Robert YC. Dynamic contour tonometry: presentation of a new tonometer. *Journal of glaucoma* 2005;14:344-50.
67. Schneider E, Grehn F. Intraocular pressure measurement-comparison of dynamic contour tonometry and goldmann applanation tonometry. *Journal of glaucoma* 2006;15:2-6.
68. Siganos DS, Papastergiou GI, Moedas C. Assessment of the Pascal dynamic contour tonometer in monitoring intraocular pressure in unoperated eyes and eyes after LASIK. *Journal of cataract and refractive surgery* 2004;30:746-51.
69. Martinez-de-la-Casa JM, Garcia-Feijoo J, Vico E, et al. Effect of corneal thickness on dynamic contour, rebound, and goldmann tonometry. *Ophthalmology* 2006;113:2156-62.
70. Kaufmann C, Bachmann LM, Thiel MA. Comparison of dynamic contour tonometry with goldmann applanation tonometry. *Investigative ophthalmology & visual science* 2004;45:3118-21.
71. Ozbek Z, Cohen EJ, Hammersmith KM, Rapuano CJ. Dynamic contour tonometry: a new way to assess intraocular pressure in ectatic corneas. *Cornea* 2006;25:890-4.
72. Martinez-de-la-Casa JM, Garcia-Feijoo J, Fernandez-Vidal A, Mendez-Hernandez C, Garcia-Sanchez J. Ocular response analyzer versus Goldmann applanation tonometry for intraocular pressure measurements. *Investigative ophthalmology & visual science* 2006;47:4410-4.
73. Fresco BB. A new tonometer--the pressure phosphene tonometer: clinical comparison with Goldman tonometry. *Ophthalmology* 1998;105:2123-6.

BIBΛIOΓPAΦIA

74. Alvarez TL, Gollance SA, Thomas GA, et al. The Proview phosphene tonometer fails to measure ocular pressure accurately in clinical practice. *Ophthalmology* 2004;111:1077-85.
75. Li J, Herndon LW, Asrani SG, Stinnett S, Allingham RR. Clinical comparison of the Proview eye pressure monitor with the Goldmann applanation tonometer and the Tonopen. *Archives of ophthalmology* 2004;122:1117-21.
76. Kontiola A. A new electromechanical method for measuring intraocular pressure. *Documenta ophthalmologica Advances in ophthalmology* 1996;93:265-76.
77. Martinez-de-la-Casa JM, Garcia-Feijoo J, Castillo A, Garcia-Sanchez J. Reproducibility and clinical evaluation of rebound tonometry. *Investigative ophthalmology & visual science* 2005;46:4578-80.
78. Eklund A, Hallberg P, Linden C, Lindahl OA. An applanation resonator sensor for measuring intraocular pressure using combined continuous force and area measurement. *Investigative ophthalmology & visual science* 2003;44:3017-24.
79. Maurice DM, Giardini AA. A simple optical apparatus for measuring the corneal thickness, and the average thickness of the human cornea. *The British journal of ophthalmology* 1951;35:169-77.
80. Ehlers N, Sorensen T, Bramsen T, Poulsen EH. Central corneal thickness in newborns and children. *Acta ophthalmologica* 1976;54:285-90.
81. Arcieri ES, Pierre Filho PT, Wakamatsu TH, Costa VP. The effects of prostaglandin analogues on the blood aqueous barrier and corneal thickness of phakic patients with primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Eye* 2008;22:179-83.
82. Herndon LW, Weizer JS, Stinnett SS. Central corneal thickness as a risk factor for advanced glaucoma damage. *Archives of ophthalmology* 2004;122:17-21.
83. Sen E, Nalcacioglu P, Yazici A, et al. Comparison of the effects of latanoprost and bimatoprost on central corneal thickness. *Journal of glaucoma* 2008;17:398-402.
84. Wilkerson M, Cyrlin M, Lippa EA, et al. Four-week safety and efficacy study of dorzolamide, a novel, active topical carbonic anhydrase inhibitor. *Archives of ophthalmology* 1993;111:1343-50.
85. Weizer JS, Stinnett SS, Herndon LW. Longitudinal changes in central corneal thickness and their relation to glaucoma status: an 8 year follow up study. *The British journal of ophthalmology* 2006;90:732-6.
86. Dimasi DP, Burdon KP, Craig JE. The genetics of central corneal thickness. *The British journal of ophthalmology* 2010;94:971-6.
87. Toh T, Liew SH, MacKinnon JR, et al. Central corneal thickness is highly heritable: the twin eye studies. *Investigative ophthalmology & visual science* 2005;46:3718-22.

88. Desronvil T, Logan-Wyatt D, Abdrabou W, et al. Distribution of COL8A2 and COL8A1 gene variants in Caucasian primary open angle glaucoma patients with thin central corneal thickness. *Molecular vision* 2010;16:2185-91.
89. Vithana EN, Aung T, Khor CC, et al. Collagen-related genes influence the glaucoma risk factor, central corneal thickness. *Human molecular genetics* 2011;20:649-58.
90. European Glaucoma Prevention Study G, Miglior S, Pfeiffer N, et al. Predictive factors for open-angle glaucoma among patients with ocular hypertension in the European Glaucoma Prevention Study. *Ophthalmology* 2007;114:3-9.
91. Brandt JD, Beiser JA, Kass MA, Gordon MO. Central corneal thickness in the Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS). *Ophthalmology* 2001;108:1779-88.
92. Lesk MR, Hafez AS, Descovich D. Relationship between central corneal thickness and changes of optic nerve head topography and blood flow after intraocular pressure reduction in open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Archives of ophthalmology* 2006;124:1568-72.
93. Pakravan M, Parsa A, Sanagou M, Parsa CF. Central corneal thickness and correlation to optic disc size: a potential link for susceptibility to glaucoma. *The British journal of ophthalmology* 2007;91:26-8.
94. Kotecha A, Izadi S, Jeffery G. Age-related changes in the thickness of the human lamina cribrosa. *The British journal of ophthalmology* 2006;90:1531-4.
95. Jonas JB, Holbach L. Central corneal thickness and thickness of the lamina cribrosa in human eyes. *Investigative ophthalmology & visual science* 2005;46:1275-9.
96. Downs JC, Ensor ME, Bellezza AJ, Thompson HW, Hart RT, Burgoyne CF. Posterior scleral thickness in perfusion-fixed normal and early-glaucoma monkey eyes. *Investigative ophthalmology & visual science* 2001;42:3202-8.
97. Ren R, Li B, Gao F, et al. Central corneal thickness, lamina cribrosa and peripapillary scleral histomorphometry in non-glaucomatous Chinese eyes. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie* 2010;248:1579-85.
98. Leske MC, Heijl A, Hyman L, et al. Predictors of long-term progression in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology* 2007;114:1965-72.
99. Leske MC, Wu SY, Hennis A, Honkanen R, Nemesure B, Group BES. Risk factors for incident open-angle glaucoma: the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology* 2008;115:85-93.
100. Olsen T, Ehlers N. The thickness of the human cornea as determined by a specular method. *Acta ophthalmologica* 1984;62:859-71.
101. Jaeger W. [Measuring of depth of the anterior ocular chamber in man with planparallel plates (additional apparatus to the slit lamp)]. *Albrecht von Graefe's Archiv fur Ophthalmologie* 1952;153:120-31.

BIBΛIOΓPAΦIA

102. Hansen FK, Ehlers N, Bentzen O, Sogaard H. Central corneal thickness in retinal detachment. *Acta ophthalmologica* 1971;49:467-72.
103. Olsen T, Nielsen CB, Ehlers N. On the optical measurement of corneal thickness. II. The measuring conditions and sources of error. *Acta ophthalmologica* 1980;58:975-84.
104. Green DG, Frueh BR, Shapiro JM. Corneal thickness measured by interferometry. *Journal of the Optical Society of America* 1975;65:119-23.
105. Ehlers N, Hjortdal J. Corneal thickness: measurement and implications. *Experimental eye research* 2004;78:543-8.
106. Tam ES, Rootman DS. Comparison of central corneal thickness measurements by specular microscopy, ultrasound pachymetry, and ultrasound biomicroscopy. *Journal of cataract and refractive surgery* 2003;29:1179-84.
107. Marsich MW, Bullimore MA. The repeatability of corneal thickness measures. *Cornea* 2000;19:792-5.
108. Urbak SF. Ultrasound biomicroscopy. I. Precision of measurements. *Acta ophthalmologica Scandinavica* 1998;76:447-55.
109. Muscat S, McKay N, Parks S, Kemp E, Keating D. Repeatability and reproducibility of corneal thickness measurements by optical coherence tomography. *Investigative ophthalmology & visual science* 2002;43:1791-5.
110. Klyce SD, Maurice DM. Automatic recording of corneal thickness in vitro. *Investigative ophthalmology* 1976;15:550-3.
111. Rufer F, Schroder A, Arvani MK, Erb C. [Central and peripheral corneal pachymetry--standard evaluation with the Pentacam system]. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 2005;222:117-22.
112. Hitzenberger CK, Drexler W, Fercher AF. Measurement of corneal thickness by laser Doppler interferometry. *Investigative ophthalmology & visual science* 1992;33:98-103.
113. Mishima S, Hedbys BO. Measurement of corneal thickness with the Haag-Streit pachometer. *Archives of ophthalmology* 1968;80:710-3.
114. Jonas JB, Budde WM, Panda-Jonas S. Ophthalmoscopic evaluation of the optic nerve head. *Survey of ophthalmology* 1999;43:293-320.
115. Abrams LS, Scott IU, Spaeth GL, Quigley HA, Varma R. Agreement among optometrists, ophthalmologists, and residents in evaluating the optic disc for glaucoma. *Ophthalmology* 1994;101:1662-7.
116. Mumcuoglu T, Wollstein G, Wojtkowski M, et al. Improved visualization of glaucomatous retinal damage using high-speed ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2008;115:782-9 e2.

117. Vizzeri G, Balasubramanian M, Bowd C, Weinreb RN, Medeiros FA, Zangwill LM. Spectral domain-optical coherence tomography to detect localized retinal nerve fiber layer defects in glaucomatous eyes. *Optics express* 2009;17:4004-18.
118. Tan O, Chopra V, Lu AT, et al. Detection of macular ganglion cell loss in glaucoma by Fourier-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2009;116:2305-14 e1-2.
119. Kim JS, Ishikawa H, Sung KR, et al. Retinal nerve fibre layer thickness measurement reproducibility improved with spectral domain optical coherence tomography. *The British journal of ophthalmology* 2009;93:1057-63.
120. Weinreb RN, Dreher AW, Bille JF. Quantitative assessment of the optic nerve head with the laser tomographic scanner. *International ophthalmology* 1989;13:25-9.
121. Tjon-Fo-Sang MJ, Lemij HG. The sensitivity and specificity of nerve fiber layer measurements in glaucoma as determined with scanning laser polarimetry. *American journal of ophthalmology* 1997;123:62-9.
122. Weinreb RN, Zangwill L, Berry CC, Bathija R, Sample PA. Detection of glaucoma with scanning laser polarimetry. *Archives of ophthalmology* 1998;116:1583-9.
123. Asrani S, Zou S, d'Anna S, Vitale S, Zeimer R. Noninvasive mapping of the normal retinal thickness at the posterior pole. *Ophthalmology* 1999;106:269-73.
124. Zeimer R, Asrani S, Zou S, Quigley H, Jampel H. Quantitative detection of glaucomatous damage at the posterior pole by retinal thickness mapping. A pilot study. *Ophthalmology* 1998;105:224-31.
125. Chan HH, Ng YF, Chu PH. Applications of the multifocal electroretinogram in the detection of glaucoma. *Clinical & experimental optometry : journal of the Australian Optometrical Association* 2011;94:247-58.
126. Hodapp E, Parrish RK, Anderson DR. *Clinical decisions in glaucoma*: CV Mosby Company; 1993.
127. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, Bengtsson B, Hussein M, Early Manifest Glaucoma Trial G. Measuring visual field progression in the Early Manifest Glaucoma Trial. *Acta ophthalmologica Scandinavica* 2003;81:286-93.
128. Gillespie BW, Musch DC, Guire KE, et al. The collaborative initial glaucoma treatment study: baseline visual field and test-retest variability. *Investigative ophthalmology & visual science* 2003;44:2613-20.
129. Modis L, Jr., Langenbucher A, Seitz B. Scanning-slit and specular microscopic pachymetry in comparison with ultrasonic determination of corneal thickness. *Cornea* 2001;20:711-4.
130. Bovellet R, Kaufman SC, Thompson HW, Hamano H. Corneal thickness measurements with the Topcon SP-2000P specular microscope and an ultrasound pachymeter. *Archives of ophthalmology* 1999;117:868-70.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

131. Yanoff M, Duker JS, Augsburger JJ. *Ophthalmology*. 2nd ed. St. Louis, MO: Mosby; 2004.
132. Shah S, Chatterjee A, Mathai M, et al. Relationship between corneal thickness and measured intraocular pressure in a general ophthalmology clinic. *Ophthalmology* 1999;106:2154-60.
133. Ventura AC, Bohnke M, Mojón DS. Central corneal thickness measurements in patients with normal tension glaucoma, primary open angle glaucoma, pseudoexfoliation glaucoma, or ocular hypertension. *The British journal of ophthalmology* 2001;85:792-5.
134. Copt RP, Thomas R, Mermoud A. Corneal thickness in ocular hypertension, primary open-angle glaucoma, and normal tension glaucoma. *Archives of ophthalmology* 1999;117:14-6.
135. Gorezis S, Christos G, Stefanidou M, Moustaklis K, Skyras A, Kitsos G. Comparative results of central corneal thickness measurements in primary open-angle glaucoma, pseudoexfoliation glaucoma, and ocular hypertension. *Ophthalmic surgery, lasers & imaging : the official journal of the International Society for Imaging in the Eye* 2008;39:17-21.
136. Lee ES, Kim CY, Ha SJ, Seong GJ, Hong YJ. Central corneal thickness of Korean patients with glaucoma. *Ophthalmology* 2007;114:927-30.
137. Yagci R, Eksioğlu U, Midillioglu I, Yalvac I, Altıparmak E, Duman S. Central corneal thickness in primary open angle glaucoma, pseudoexfoliative glaucoma, ocular hypertension, and normal population. *European journal of ophthalmology* 2005;15:324-8.
138. Aghaian E, Choe JE, Lin S, Stamper RL. Central corneal thickness of Caucasians, Chinese, Hispanics, Filipinos, African Americans, and Japanese in a glaucoma clinic. *Ophthalmology* 2004;111:2211-9.
139. Bechmann M, Thiel MJ, Roesen B, Ullrich S, Ulbig MW, Ludwig K. Central corneal thickness determined with optical coherence tomography in various types of glaucoma. *The British journal of ophthalmology* 2000;84:1233-7.
140. Wolfs RC, Klaver CC, Vingerling JR, Grobbee DE, Hofman A, de Jong PT. Distribution of central corneal thickness and its association with intraocular pressure: The Rotterdam Study. *American journal of ophthalmology* 1997;123:767-72.
141. Dohadwala AA, Munger R, Damji KF. Positive correlation between Tono-Pen intraocular pressure and central corneal thickness. *Ophthalmology* 1998;105:1849-54.
142. Kniestedt C, Lin S, Choe J, et al. Correlation between intraocular pressure, central corneal thickness, stage of glaucoma, and demographic patient data: prospective analysis of biophysical parameters in tertiary glaucoma practice populations. *Journal of glaucoma* 2006;15:91-7.
143. Papadia M, Sofianos C, Iester M, Bricola G, Mete M, Traverso CE. Corneal thickness and visual field damage in glaucoma patients. *Eye* 2007;21:943-7.

144. Chauhan BC, Hutchison DM, LeBlanc RP, Artes PH, Nicoleta MT. Central corneal thickness and progression of the visual field and optic disc in glaucoma. *The British journal of ophthalmology* 2005;89:1008-12.
145. Sullivan-Mee M, Halverson KD, Saxon MC, Saxon GB, Qualls C. Central corneal thickness and normal tension glaucoma: a cross-sectional study. *Optometry* 2006;77:134-40.
146. Inoue K, Okugawa K, Oshika T, Amano S. Morphological study of corneal endothelium and corneal thickness in pseudoexfoliation syndrome. *Japanese journal of ophthalmology* 2003;47:235-9.
147. Detorakis ET, Koukoula S, Chrisohoou F, Konstas AG, Kozobolis VP. Central corneal mechanical sensitivity in pseudoexfoliation syndrome. *Cornea* 2005;24:688-91.
148. Arnarsson A, Damji KF, Sverrisson T, Sasaki H, Jonasson F. Pseudoexfoliation in the Reykjavik Eye Study: prevalence and related ophthalmological variables. *Acta ophthalmologica Scandinavica* 2007;85:822-7.
149. Puska P, Vasara K, Harju M, Setala K. Corneal thickness and corneal endothelium in normotensive subjects with unilateral exfoliation syndrome. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie* 2000;238:659-63.
150. Jonas JB, Stroux A, Velten I, Juenemann A, Martus P, Budde WM. Central corneal thickness correlated with glaucoma damage and rate of progression. *Investigative ophthalmology & visual science* 2005;46:1269-74.
151. Myrowitz EH, Kouzis AC, O'Brien TP. High interocular corneal symmetry in average simulated keratometry, central corneal thickness, and posterior elevation. *Optometry and vision science : official publication of the American Academy of Optometry* 2005;82:428-31.
152. Hahn S, Azen S, Ying-Lai M, Varma R, Los Angeles Latino Eye Study G. Central corneal thickness in Latinos. *Investigative ophthalmology & visual science* 2003;44:1508-12.
153. Medeiros FA, Sample PA, Zangwill LM, Bowd C, Aihara M, Weinreb RN. Corneal thickness as a risk factor for visual field loss in patients with preperimetric glaucomatous optic neuropathy. *American journal of ophthalmology* 2003;136:805-13.
154. Sullivan-Mee M, Halverson KD, Saxon GB, et al. The relationship between central corneal thickness-adjusted intraocular pressure and glaucomatous visual-field loss. *Optometry* 2005;76:228-38.
155. Poinoosawmy D, Fontana L, Wu JX, Bunce CV, Hitchings RA. Frequency of asymmetric visual field defects in normal-tension and high-tension glaucoma. *Ophthalmology* 1998;105:988-91.
156. Chen PP. Correlation of visual field progression between eyes in patients with open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 2002;109:2093-9.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

157. Sullivan-Mee M, Gentry JM, Qualls C. Relationship between asymmetric central corneal thickness and glaucomatous visual field loss within the same patient. *Optometry and vision science : official publication of the American Academy of Optometry* 2006;83:516-9.
158. Medeiros FA, Sample PA, Weinreb RN. Corneal thickness measurements and frequency doubling technology perimetry abnormalities in ocular hypertensive eyes. *Ophthalmology* 2003;110:1903-8.
159. Medeiros FA, Sample PA, Weinreb RN. Frequency doubling technology perimetry abnormalities as predictors of glaucomatous visual field loss. *American journal of ophthalmology* 2004;137:863-71.
160. Medeiros FA, Sample PA, Weinreb RN. Corneal thickness measurements and visual function abnormalities in ocular hypertensive patients. *American journal of ophthalmology* 2003;135:131-7.
161. Kim JW, Chen PP. Central corneal pachymetry and visual field progression in patients with open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 2004;111:2126-32.
162. De Moraes CG, Juthani VJ, Liebmann JM, et al. Risk factors for visual field progression in treated glaucoma. *Archives of ophthalmology*;129:562-8.
163. Julvez LP, Del Castillo Sanchez JB, Feijoo JG, Rubio-Terres C. Methodologic quality of studies on prognostic factors for primary open-angle glaucoma progression measured by visual field deterioration. *Journal of glaucoma*;19:587-91.
164. Armaly MF. Lessons to be learned from the Collaborative Glaucoma Study. *Survey of ophthalmology* 1980;25:139-44.
165. Katz J, Gilbert D, Quigley HA, Sommer A. Estimating progression of visual field loss in glaucoma. *Ophthalmology* 1997;104:1017-25.
166. Katz J, Congdon N, Friedman DS. Methodological variations in estimating apparent progressive visual field loss in clinical trials of glaucoma treatment. *Archives of ophthalmology* 1999;117:1137-42.
167. Yuksel N, Karabas VL, Arslan A, Demirci A, Caglar Y. Ocular hemodynamics in pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma. *Ophthalmology* 2001;108:1043-9.
168. Netland PA, Ye H, Streeten BW, Hernandez MR. Elastosis of the lamina cribrosa in pseudoexfoliation syndrome with glaucoma. *Ophthalmology* 1995;102:878-86.
169. Lleo A, Marcos A, Calatayud M, Alonso L, Rahhal SM, Sanchis-Gimeno JA. The relationship between central corneal thickness and Goldmann applanation tonometry. *Clinical & experimental optometry : journal of the Australian Optometrical Association* 2003;86:104-8.
170. Burvenich H, Sallet G, De Clercq J. The correlation between IOP measurement, central corneal thickness and corneal curvature. *Bulletin de la Societe belge d'ophtalmologie* 2000;276:23-6.

171. Brandt JD. Corneal thickness in glaucoma screening, diagnosis, and management. *Current opinion in ophthalmology* 2004;15:85-9.

8. ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

Υ.Υ., Υδατοειδές υγρό

ΕΟΠ, Ενδοφθάλμια πίεση

Π.Γ.Α.Γ., Πρωτοπαθές Γλαύκωμα Ανοικτής Γωνίας

Ψ/Α.Γ., Ψευδοαποφολιδωτικό Γλαύκωμα

Ο.Θ., Οπτική Θηλή

Ο.Π., Οπτικά Πεδία

Π.Κ.Κ., Πάχος Κεντρικού Κερατοειδούς

Ψ.Σ., Ψευδοαποφολιδωτικό Συνδρομο

Α.Κ.Α., Αναστολείς Καρβονικής Ανυδράσης

ΗΑΓ, Ηλεκτροαμφιβληστροειδογράφημα

ΟΗΤS, Ocular Hypertension Treatment Study

C/D ratio, Cup/Disc ratio

RNFL, Retinal Nerve Fiber Layer

PSD, Pattern Standard Deviation

GAT, Goldmann Applanation Tonometer

DCT, Dynamic Contour tonometry

OPA, Ocular Pulse Amplitude

ORA, Ocular Response Analyser

CH, Corneal Hysteresis

RT, Rebound tonometer

ART, Applanation Resonance Tonometry

EGTS, European Glaucoma Prevention Study

EMGT, Early Manifest Glaucoma Trial

CIGTS, Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study

SD, Standard Deviation

OCT, Optical Coherence Tomography

OLCR, Optical Low-Coherence Reflectometry

HRT, Heidelberg Retinal Tomography

RTA, Retina Thickness Analyzer

SWAP, Short Wavelength Automated Perimetry

FDT, Frequency-doubling technology

SITA, Swedish Interactive Thresholding Algorithm

CCT, Central corneal thickness

POAG, Primary Open Angle Glaucoma

PEXG, Pseudoexfoliation Glaucoma

