



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΑΙΣΘΗΤΗΡΙΩΝ
ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΔΕΙΚΤΩΝ
ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ALZHEIMER Ή ΤΗΣ ΑΝΟΙΑΣ ΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΤΥΠΟΥ
ΣΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΤΟΥ ΧΡΟΝΙΟΥ ΓΛΑΥΚΩΜΑΤΟΣ**

ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ Γ. ΤΣΙΑΛΗΣ
ΙΑΤΡΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2018



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΑΙΣΘΗΤΗΡΙΩΝ
ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΔΕΙΚΤΩΝ
ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ALZHEIMER Ή ΤΗΣ ΑΝΟΙΑΣ ΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΤΥΠΟΥ
ΣΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΤΟΥ ΧΡΟΝΙΟΥ ΓΛΑΥΚΩΜΑΤΟΣ**

ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ Γ. ΤΣΙΑΛΗΣ
ΙΑΤΡΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2018

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

Ημερομηνία αίτησης του κ. Τσίλη Αλεξάνδρου: 17-2-2012

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 733^α/3-4-2012

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων

Κίτσος Γεώργιος, Αναπληρωτής Καθηγητής Οφθαλμολογίας

Μέλη

Πελίδου Συγκλητή-Ερριέτα Επίκουρη Καθηγήτρια Νευρολογίας

Τσιλίδης Κωνσταντίνος Λέκτορας Υγιεινής με έμφαση στην Επιδημιολογία

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 3-4-2012

«Διερεύνηση της επίδρασης δεικτών της νόσου Alzheimer ή της άνοιας αγγειακού τύπου στην εμφάνιση του χρόνιου γλαυκώματος»

ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ : 823^α/14-12-2017

1. Κίτσος Γεώργιος, Καθηγητής Οφθαλμολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Παν/μίου Ιωαννίνων
2. Στεφανιώτου Μαρία, Καθηγήτρια Οφθαλμολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Παν/μίου Ιωαννίνων
3. Τσολάκη Μαγδαληνή, Καθηγήτρια Νευρολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Παν/μίου ΑΠΘ
4. Ευαγγέλου Ευάγγελος, Επίκουρος Καθηγητής Υγιεινής με έμφαση στην Κλινική και Μοριακή Επιδημιολογία του Τμήματος Ιατρικής του Παν/μίου Ιωαννίνων
5. Κατσάνος Ανδρέας, Επίκουρος Καθηγητής Οφθαλμολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Παν/μίου Ιωαννίνων
6. Πελίδου Συγκλητή-Ερριέτα, Επίκουρη Καθηγήτρια Νευρολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Παν/μίου Ιωαννίνων
7. Τσιλίδης Κωνσταντίνος, Επίκουρος Καθηγητής Υγιεινής με έμφαση στην Επιδημιολογία του Τμήματος Ιατρικής του Παν/μίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 18-12-2017

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Πασχόπουλος Μηνάς

Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας



Η Γραμματέας του Τμήματος

ΚΑΠΗΤΟΠΟΥΛΟΥ ΜΑΡΙΑ

Στους γονείς μου,
Γιώργο και Μαρία
&
στην αδερφή μου Δέσποινα

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Το χρόνιο γλαύκωμα και η νόσος Alzheimer είναι δύο χρόνιες νευροεκφυλιστικές νόσοι που εμφανίζονται σε μεγάλες ηλικίες. Η βιβλιογραφία αναφέρει ότι υπάρχει μία πιθανή συσχέτιση μεταξύ αυτών, αλλά τα αποτελέσματα των επιδημιολογικών μελετών ήταν διφορούμενα. Για το σκοπό αυτό πραγματοποιήσαμε συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση της βιβλιογραφίας καθώς επίσης διενεργήσαμε και κλινική μελέτη ασθενών-μαρτύρων.

Ευχαριστώ ιδιαίτερα τον Καθηγητή Οφθαλμολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων και επιβλέποντα τη διδακτορική μου διατριβή, κ. Γεώργιο Κίτσο, ο οποίος μου εμπιστεύτηκε το συγκεκριμένο θέμα.

Ευχαριστώ θερμά την Επίκουρη Καθηγήτρια Νευρολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων κα. Συγκλητή-Ερριέττα Πελίδου για την εποικοδομητική καθοδήγηση και την υποστήριξή της κατά τη διάρκεια της εκπόνησης της διδακτορικής μου διατριβής.

Επίσης ευχαριστώ θερμά τον Επίκουρο Καθηγητή του Εργαστηρίου Υγιεινής και Επιδημιολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων κ. Κωνσταντίνο Τσιλίδη, ο οποίος με μύησε στο εξαιρετικά ενδιαφέρον περιβάλλον της συστηματικής ανασκόπησης και της μετα-ανάλυσης των κλινικών μελετών.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τα μέλη της επταμελούς εξεταστικής επιτροπής, την κα. Μάγδα Τσολάκη, Καθηγήτρια Νευρολογίας του ΑΠΘ, την κα. Μαρία Στεφανιώτου, Καθηγήτρια Οφθαλμολογίας του ΠΓΝΙ, τον κ. Ευάγγελο Ευαγγέλου, Επίκουρο Καθηγητή Υγιεινής και Επιδημιολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων με έμφαση στην Κλινική και Μοριακή Βιολογία και τον κ. Ανδρέα Κατσάνο, Επίκουρο Καθηγητή Οφθαλμολογίας του ΠΓΝΙ, για τις χρήσιμες υποδείξεις τους στη διαμόρφωση του τελικού κειμένου της διδακτορικής μου διατριβής.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο

1. Γενικά στοιχεία ανατομίας του οφθαλμού.....9

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο

- 2.1 Το υδατοειδές υγρό.....15
2.2 Παραγωγή του υδατοειδούς υγρού15
2.3 Ρυθμός παραγωγής του υδατοειδούς υγρού17
2.4 Χημική σύσταση του υδατοειδούς υγρού.....17

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο

- 3.1 Γωνία του πρόσθιου θαλάμου.....19
3.2 Συστήματα βαθμονόμησης της γωνίας του πρόσθιου θαλάμου20

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο

- 4.1 Αποχετευτικό σύστημα της γωνίας του πρόσθιου θαλάμου.....23
4.2 Ραγοειδοσκληρική οδός αποχέτευσης του υδατοειδούς υγρού23
4.3 Διηθητικός ηθμός.....24
4.4 Κανάλι του Schlemm.....25
4.5 Αντίσταση στην αποχέτευση του υδατοειδούς υγρού26
4.6 Ενδοφθάλμια πίεση.....26

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5^ο

ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΣ ΓΛΑΥΚΩΜΑ ΑΝΟΙΚΤΗΣ ΓΩΝΙΑΣ

- 5.1 Ορισμός.....29
5.2 Επιδημιολογικά στοιχεία29
5.3 Παράγοντες κινδύνου30
5.4 Γενετικά χαρακτηριστικά30
5.5 Βασικοί μηχανισμοί βλάβης της κεφαλής του οπτικού νεύρου32
5.6 Διάγνωση34
5.6.1 Ιστορικό34
5.6.2 Κλινική εξέταση.....35
5.6.3 Διαγνωστικές εξετάσεις36

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6^ο

ΨΕΥΔΟΑΠΟΦΟΛΙΔΩΤΙΚΟ ΓΛΑΥΚΩΜΑ

6.1	Γενικά	39
6.2	Γενετικά χαρακτηριστικά.....	39
6.3	Προέλευση του ψευδοαποφολιδωτικού υλικού	40
6.4	Σύσταση του ψευδοαποφολιδωτικού υλικού	41
6.5	Κλινική εικόνα	41
6.6	Μηχανισμός ανάπτυξης	43

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7^ο

ΑΝΟΙΑ ΤΥΠΟΥ ALZHEIMER

7.1	Ιστορική αναδρομή	45
7.2	Γενικά	45
7.3	Επιδημιολογικά στοιχεία.....	46
7.4	Γενετικά χαρακτηριστικά.....	46
7.5	Παθογένεση της άνοιας τύπου Alzheimer και ο ρόλος της απολιποπρωτεΐνης E4 ...	50
7.6	Σταδιοποίηση της άνοιας τύπου Alzheimer με βάση την κλίμακα MMSE	53
7.7	Συμπτώματα	53
7.8	Παράγοντες κινδύνου.....	54
7.9	Διάγνωση.....	54

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8^ο

ΑΝΟΙΑ ΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΤΥΠΟΥ

8.1	Γενικά	57
8.2	Επιδημιολογικά στοιχεία.....	57
8.3	Διαγνωστικά κριτήρια.....	57
8.4	Αιτίες και παράγοντες κινδύνου	60
8.5	Κλινικά σημεία και συμπτώματα.....	61

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9^ο

9.1	Σκοπός της ερευνητικής εργασίας	63
-----	---------------------------------------	----

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10⁰

10.1 Σχεδιασμός της μελέτης.....	65
----------------------------------	----

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 11⁰

11.1 Υλικό και μέθοδος.....	69
11.1.1 Ταυτότητα της μελέτης.....	69
11.1.2 Στατιστική ανάλυση.....	70
11.2 Αποτελέσματα.....	73
11.3 Υλικό και μέθοδος.....	81
11.3.1 Σχεδιασμός της μελέτης.....	81
11.3.2 Οφθαλμικά κριτήρια αποκλεισμού.....	81
11.3.3 Στατιστική ανάλυση.....	82
11.4 Αποτελέσματα.....	83
11.5 Συζήτηση.....	91
11.6 Συμπεράσματα.....	95
Περίληψη.....	97
Summary.....	99
Βιβλιογραφία.....	101

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

ΑΕΕ=Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

ΕΟΠ=Ενδοφθάλμια πίεση

ΠΓΑΓ=Πρωτοπαθές γλαύκωμα ανοικτής γωνίας

ΠΓΚΓ=Πρωτοπαθές γλαύκωμα κλειστής γωνίας

ΣΚ=Σχετικός κίνδυνος

ΨΑΓ=Ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα

ΨΑΣ=Ψευδοαποφολιδωτικό σύνδρομο

ΨΑΥ=Ψευδοαποφολιδωτικό υλικό

ΑΗΑ=American Heart Association

ΑΡΟΕ=Απολιποπρωτεΐνη Ε

ΑΡΡ=Amyloid Precursor Protein

ΑΤΡ=Τριφωσφορική αδενοσίνη

BDNF= Brain Derived Neurotrophic Factor

CCΤ=Κεντρικό πάχος κερατοειδή

C/D ratio=Cup/Disk ratio

CDT=Δοκιμασία Ρολογιού

CT=Αξονική Τομογραφία

DSM-5=Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

EOAD=Early Onset Alzheimer's Disease

FAQ=Ερωτηματολόγιο Λειτουργικών Δραστηριοτήτων

GDS=Γηριατρική Κλίμακα Κατάθλιψης

HR=Αναλογίες κινδύνου

LOAD=Late Onset Alzheimer's Disease

LOXL1=Lysyl oxidase-like 1

MCI=Mild Cognitive Impairment

MMSE=Mini Mental State Examination

MRI=Μαγνητική Τομογραφία

NPE=Nonpigmented epithelium

NPI=Κλίμακα Νευροψυχιατρικής Εκτίμησης

OR=Αναλογίες πιθανοτήτων

OCT=Οπτική τομογραφία συνοχής

PE=Pigmented epithelium

PSEN1=Προσενιλίνη 1

PSEN2=Προσενιλίνη 2

RAPD=Διαταραχή του προσαγωγού σκέλους του φωτοκινητικού αντανακλαστικού

SIR=Τυποποιημένη αναλογία επίπτωσης

SNP=Νουκλεοτιδικός πολυμορφισμός

TBI=Traumatic Brain Injury

TNF-α=Παράγοντας νέκρωσης όγκου-α

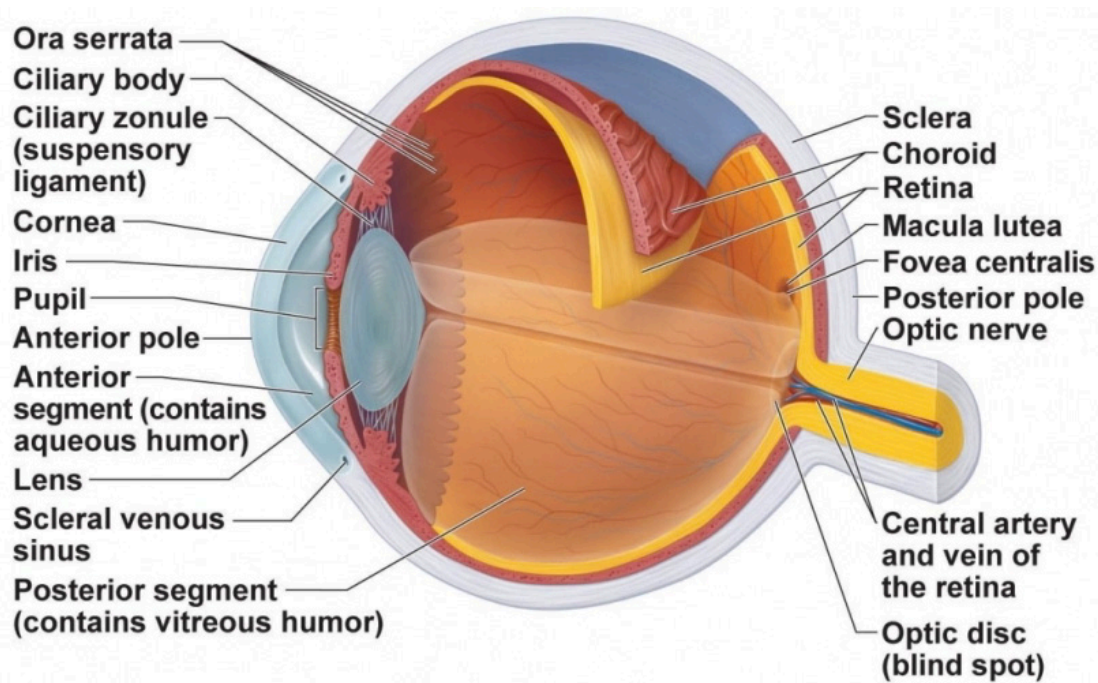
Vas-Cog=International Society of Vascular Behavioural and Cognitive Disorders

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1⁰

1. ΓΕΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΝΑΤΟΜΙΑΣ ΤΟΥ ΟΦΘΑΛΜΟΥ

Ο βολβός του οφθαλμού είναι κλειστή κοιλότητα, σφαιροειδούς σχήματος με προσθιοπίσθια διάμετρο 24 χιλ. περίπου.¹ (Εικόνα 1)



Εικόνα 1. Απεικόνιση του οφθαλμού

Το τοίχωμά του αποτελείται από τα έξω προς τα έσω, από τους εξής τρεις χιτώνες:

- **Τον ινώδη χιτώνα**, το πρόσθιο τμήμα του οποίου είναι διαφανές και καλείται κερατοειδής και το οπίσθιο τμήμα του που είναι αδιαφανές και λέγεται σκληρός χιτώνας. Ο ινώδης χιτώνας είναι ο στηρικτικός ιστός του οφθαλμού.¹
- **Τον αγγειώδη χιτώνα ή ραγοειδή χιτώνα**, που από τα εμπρός προς τα πίσω διακρίνεται στην ίριδα, στο ακτινωτό ή κυκλικό σώμα και στο χοριοειδή ο οποίος

και αποτελεί τον τροφικό χιτώνα του αμφιβληστροειδούς. **Η ίριδα** αποτελεί το όριο μεταξύ του πρόσθιου και του οπίσθιου θαλάμου του οφθαλμού. Στο μέσον της βρίσκεται μία στρογγυλή οπή που λέγεται κόρη, της οποίας η διάμετρος μεταβάλλεται αντανakλαστικά εξαρτώμενη από την ένταση του φωτεινού ερεθίσματος. Στα φυσιολογικά άτομα το εύρος της διαμέτρου της κόρης είναι από 2.5 χιλ. μέχρι 5 χιλ. Η ίριδα αιματώνεται από το μείζονα αρτηριακό κύκλο, ο οποίος εντοπίζεται στη βάση του ακτινωτού σώματος και από αγγεία, τα οποία προέρχονται από αναστομώσεις των πρόσθιων και των οπίσθιων ακτινοειδών αρτηριών.^{1, 2}

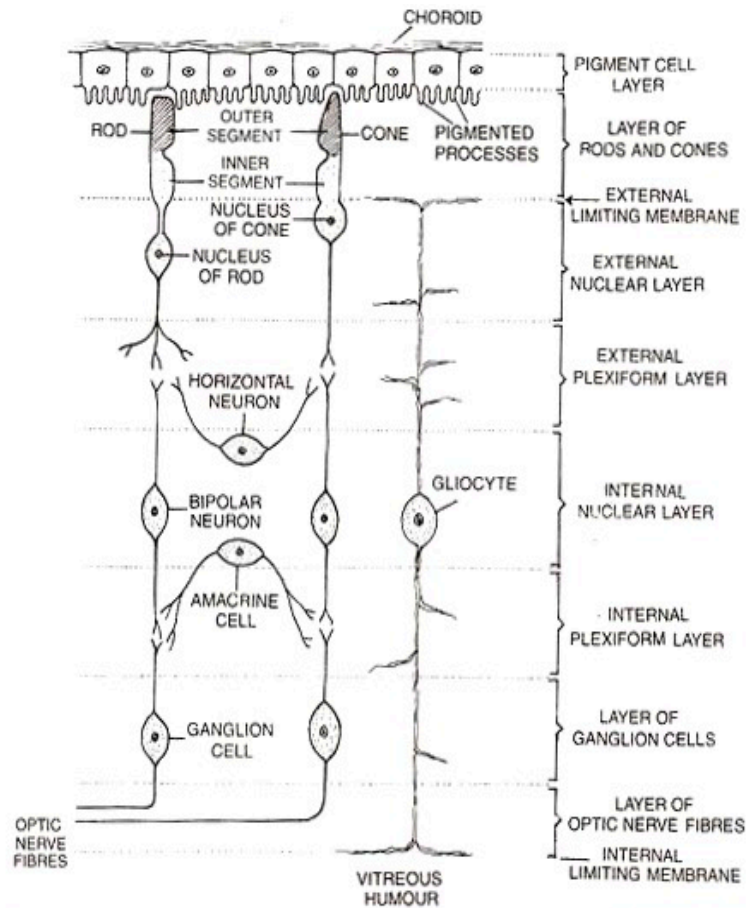
Το ακτινωτό ή κυκλικό σώμα είναι κυκλικός δακτύλιος πλάτους 6 χιλ., που βρίσκεται μεταξύ της ρίζας της ίριδας και του τέλους του χοριοειδή χιτώνα και έχει δύο επιφάνειες, την έξω και την έσω. Η έξω επιφάνεια ή χοριοειδική απαρτίζεται από τον ακτινωτό μυ, που είναι λείος μυς, νευρώνεται από το παρασυμπαθητικό σύστημα δια μέσου των βραχέων ακτινοειδών νεύρων και χρησιμεύει για τη λειτουργία της προσαρμογής της όρασης. Οι μυικές ίνες του ακτινωτού μυός διακρίνονται σε επιμήκεις (του Brucke), σε ακτινωτές ή λοξές (μυς του Bowman) και σε κυκλικές, που εντοπίζονται πιο εσωτερικά και σχηματίζουν το μυ του Müller. Η έσω επιφάνεια ή επιθηλιακή χωρίζεται σε δύο μοίρες, την οπίσθια και την πρόσθια. Η οπίσθια εμφανίζει λεπτές πτυχές (pars plana), ενώ η πρόσθια έχει 70-80 προσεκβολές, οι οποίες ονομάζονται ακτινοειδείς προβολές και συνιστούν τον ακτινωτό στέφανο. Κάθε ακτινοειδής προβολή, μήκους 2χιλ. και εύρους 0.5 χιλ. περίπου, καλύπτεται από δύο στιβάδες επιθηλιακών κυττάρων: Την έσω μη χρωστικοφόρα στιβάδα, που λαμβάνει μέρος στην ενεργό έκκριση του υδατοειδούς υγρού και την έξω χρωστικοφόρα στιβάδα, η οποία προς τα εμπρός μεταπίπτει στο πρόσθιο επιθήλιο της ίριδας, ενώ προς τα πίσω μεταπίπτει στο μελάγχρουν επιθήλιο του αμφιβληστροειδούς.^{1, 3-5} **Ο χοριοειδής** είναι το μεγαλύτερο τμήμα του ραγοειδούς χιτώνα, εκτείνεται από την περιοχή της προιονωτής περιφέρειας (ora serrata) έως το οπτικό νεύρο και βρίσκεται μεταξύ του σκληρού χιτώνα και του αμφιβληστροειδή.¹ Αποτελείται από δύο αγγειακά πέταλα, το έσω τριχοειδικό ή χοριοτριχοειδικό δίκτυο και το έξω πέταλο, το οποίο συγκροτείται από αναστομώσεις φλεβικών δικτύων.¹ Το αίμα απαγάγεται από τον οφθαλμό με τις τέσσερις περιδήνητες φλέβες, μία για κάθε τεταρτημόριο, οι οποίες διαπερνούν συμμετρικά το σκληρό χιτώνα του οφθαλμού.⁴ Ο χοριοειδής χιτώνας χωρίζεται προς τα έξω από το σκληρό χιτώνα με τον υπερχοριοειδή χώρο, ο οποίος αποτελείται από

ένα πλέγμα κολλαγόνων και ελαστικών ινών και περιέχει τα βραχέα οπίσθια και μακρά πρόσθια ακτινοειδή νεύρα του συμπαθητικού καρωτιδικού πλέγματος, τα οποία νευρώνουν τις αγγειακές στιβάδες του χοριοειδή χιτώνα.^{1, 4} Προς τα έσω χωρίζεται από τον αμφιβληστροειδή με τη μεμβράνη του Bruch.⁴ Το πρόσθιο τμήμα του ραγοειδή χιτώνα αιματώνεται από τις μακρές οπίσθιες ακτινοειδείς αρτηρίες και το οπίσθιο από τις οπίσθιες βραχείες ακτινοειδείς.^{1,2}

- **Ο αμφιβληστροειδής** είναι ο εσωτερικός νεύρινος χιτώνας του οφθαλμού, που εκτείνεται από την οπτική θηλή μέχρι την πριονωτή περιφέρεια (ora serrata) και χωρίζεται σε κεντρική περιοχή και σε περιφέρεια.^{1, 2} Η κεντρική περιοχή του αμφιβληστροειδή ή οπίσθιος πόλος αποτελεί περιοχή διαμέτρου 5.5 χιλ., που αφορίζεται από το οπτικό νεύρο και τα αγγειακά τόξα. Κεντρικά του οπίσθιου πόλου βρίσκεται η ωχρά κηλίδα.¹ Η περιφέρεια του αμφιβληστροειδή χωρίζεται στις εξής τέσσερις ζώνες:¹

1. Την εγγύς περιφέρεια, εύρους 1.5 χιλ., που περιβάλλει τον οπίσθιο πόλο
2. Τη μέση περιφέρεια, εύρους 3 χιλ.
3. Την άπω περιφέρεια, μία περιοχή εύρους 10-16 χιλ., που εντοπίζεται μεταξύ της μέσης και της πριονωτής περιφέρειας και
4. Την πριονωτή περιφέρεια, μία περιοχή εύρους 1-2 χιλ. με 20-30 οδοντώσεις, η οποία αποτελεί το περιφερικό άκρο του αμφιβληστροειδή.

Ο αμφιβληστροειδής αποτελείται από δύο στιβάδες, το μελάγχρουν επιθήλιο και τον ιδίως αμφιβληστροειδή ή νευροαισθητηριακό αμφιβληστροειδή ή νευροεπιθήλιο.² **(Εικόνα 2)**



Εικόνα 2. Απεικόνιση του αμφιβληστροειδή

Το μελάγχροον επιθήλιο αποτελεί μονόστιβο επιθήλιο, βρίσκεται σε στενή σύνδεση με την υποκείμενη μεμβράνη του Bruch, ενώ συμφύεται χαλαρά με τον υπερκείμενο ιδίως αμφιβληστροειδή, εκτείνεται μεταξύ της οπτικής θηλής και της προιονωτής περιφέρειας και συνεχίζει ως μελάγχροον επιθήλιο του ακτινωτού σώματος και της ίριδας.¹ Οι λειτουργίες του μελάγχρου επιθήλιου συνοψίζονται στις εξής:^{1, 2}

1. Δεσμεύοντας τη ρετινάλη που είναι παράγωγο της βιταμίνης Α, συμβάλλει στο μεταβολισμό της και στη μεταφορά της στους φωτοϋποδοχείς για τη σύνθεση των φωτοχρωστικών
2. Φαγοκυττάρωση των έξω τμημάτων των φωτοϋποδοχέων (κωνίων-ραβδίων), συμβάλλοντας στην ανανέωσή τους
3. Μεταφορά ύδατος και μεταβολιτών στους φωτοϋποδοχείς

4. Απορρόφηση της προσπίπτουσας φωτεινής ενέργειας και ελάττωση του κινδύνου φωτοτοξικής βλάβης, εξαιτίας των κοκκίων μελανίνης που περιέχει, συμβάλλοντας στη μείωση της διάχυσης του φωτός και βελτιώνοντας την ευκρίνεια της εικόνας
5. Σχηματισμός του έξω αιματο-αμφιβληστροειδικού φραγμού, που δρα ως στεγανό διάφραγμα, εμποδίζοντας την είσοδο ορωδών στοιχείων από το μεσοκυττάριο χώρο του χοριοειδή προς τον ιδίως αμφιβληστροειδή.

Ο ιδίως αμφιβληστροειδής περιλαμβάνει τα κωνία, τα ραβδία, τα δίπολα και τα γαγγλιακά κύτταρα, των οποίων οι νευρικές ίνες σχηματίζουν το οπτικό νεύρο.¹

Η γλοία έχει στηρικτικό ρόλο, τρέφει το νεύρινο ιστό και αποτελείται από τα κύτταρα του Müller, τα βραχύινα, τα οριζόντια κύτταρα και τα αστροκύτταρα.¹

Σε ιστολογικό επίπεδο ο ιδίως αμφιβληστροειδής χωρίζεται σε εννέα στιβάδες. Ακολουθώντας την πορεία της προσπίπτουσας φωτεινής δέσμης, εκ των έσω προς τα έξω, οι στιβάδες είναι οι εξής:²

1. Έσω αφοριστικός υμένας, που αποτελείται από τις ίνες των νευρογλοιακών κυττάρων του Müller
2. Στιβάδα νευρικών ινών, που αποτελείται από τους νευράξονες των γαγγλιακών κυττάρων
3. Στιβάδα γαγγλιακών κυττάρων, που αποτελείται από τους πυρήνες των γαγγλιακών κυττάρων
4. Έσω δικτυωτή στιβάδα, που σχηματίζεται από τις συνάψεις των δενδριτών των γαγγλιακών κυττάρων με τους νευράξονες των διπόλων και των βραχύνων κυττάρων
5. Έσω κοκκώδης στιβάδα, που αποτελείται από τους πυρήνες των διπόλων κυττάρων, των κυττάρων του Müller και των βραχύνων κυττάρων
6. Έξω δικτυωτή στιβάδα, που σχηματίζεται από τις συνάψεις των δενδριτών και των βραχύνων κυττάρων με τους νευράξονες των κωνίων και των ραβδίων
7. Έξω κοκκώδης στιβάδα, που σχηματίζεται από τους πυρήνες των κωνίων και των ραβδίων

8. Έξω αφοριστικός υμένας, που σχηματίζεται από την πρόσφυση των κυττάρων του Müller στο άκρο του έσω τμήματος των κωνίων και των ραβδίων

9. Στιβάδα των φωτοϋποδοχέων, που σχηματίζεται από τα έσω και έξω τμήματα των κωνίων και των ραβδίων

Ο αμφιβληστροειδής αιματώνεται από δύο αγγειακά δίκτυα, τα οποία είναι:^{1, 2}

1. Το αμφιβληστροειδικό δίκτυο της κεντρικής αρτηρίας του αμφιβληστροειδή, που αιματώνει την έσω μοίρα του ιδίως αμφιβληστροειδή, μέχρι και την έσω κοκκώδη στιβάδα του

2. Το έσω τριχοειδικό δίκτυο του χοριοειδή, το οποίο τροφοδοτεί τον υπόλοιπο αμφιβληστροειδή και το μελάγχρουν επιθήλιο

Η κεντρική αρτηρία του αμφιβληστροειδή αποτελεί τον πρώτο κλάδο της οφθαλμικής αρτηρίας. Η κεντρική φλέβα του αμφιβληστροειδή εκβάλλει στην άνω οφθαλμική φλέβα. Η κεντρική αρτηρία και η κεντρική φλέβα, στην περιοχή της οπτικής θηλής, παρέχει τέσσερις βασικούς κλάδους, τον άνω και κάτω κροταφικό και τον άνω και κάτω ρινικό, ένα για κάθε τεταρτημόριο του αμφιβληστροειδή.

Σε ποσοστό 20-25% του γενικού πληθυσμού απαντάται μία φυσιολογική ανατομική παραλλαγή, η θηλο-ωχρική αρτηρία, που προέρχεται από τις οπίσθιες βραχείες ακτινοειδείς αρτηρίες και αιματώνει την περιοχή του θηλο-ωχρικού δεματίου.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο

2.1 ΤΟ ΥΔΑΤΟΕΙΔΕΣ ΥΓΡΟ

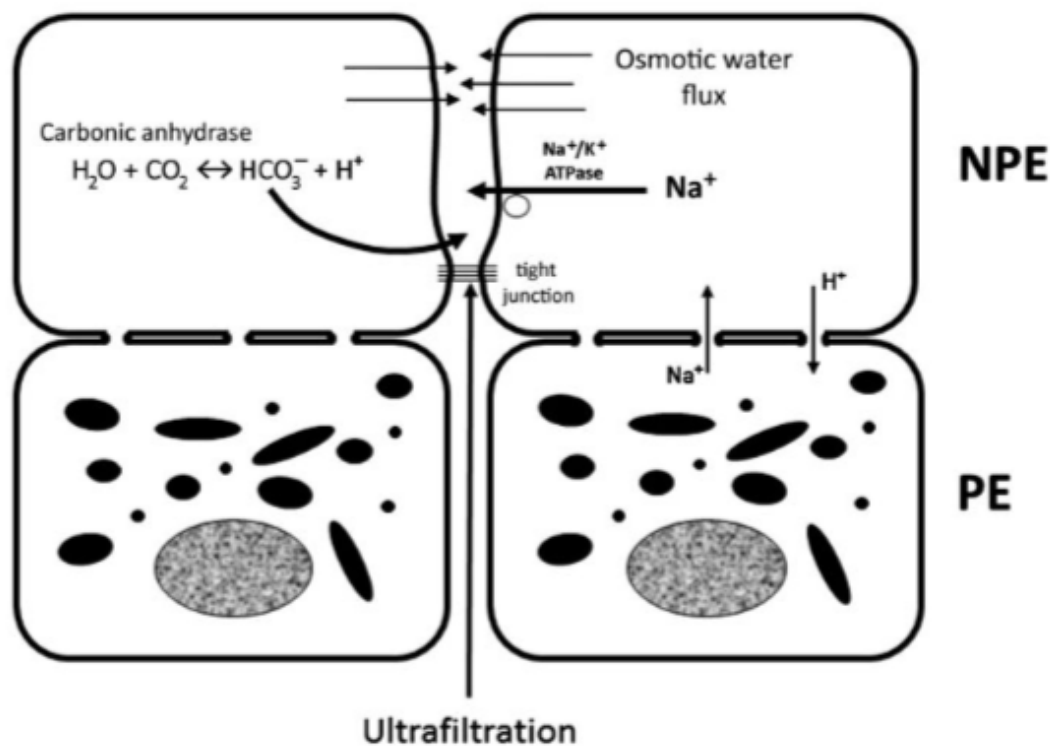
Το υδατοειδές υγρό είναι άχρωμο και διαυγές και παράγεται από τις ακτινοειδείς προβολές του ακτινωτού σώματος. Πληροί το χώρο του οπίσθιου και του πρόσθιου θαλάμου κατά το 1/5 και κατά τα 4/5 αντίστοιχα και μέσω της κόρης αποχετεύεται από τη γωνία του πρόσθιου θαλάμου του οφθαλμού. Έχει συνολικό όγκο 0.36 ml περίπου, που ισοδυναμεί στο 3% περίπου του όγκου του βολβού. Το βάθος του πρόσθιου θαλάμου, που είναι κατά βάση αβαθής στους υπερμέτρωτες και βαθύς στους μύωτες και μειώνεται μετά τα πενήντα έτη, παίζει σημαντικό ρόλο στη διαμόρφωση του όγκου του υδατοειδούς υγρού.¹ Οι λειτουργίες του συνοψίζονται κυρίως στις εξής:¹

1. Ρύθμιση της ενδοφθάλμιας πίεσης (ΕΟΠ)
2. Συμβολή στο μεταβολισμό του κρυσταλλοειδή φακού, τον οποίο προμηθεύει με θρεπτικά στοιχεία και ηλεκτρολύτες
3. Συμβολή στη διαθλαστική δύναμη του οφθαλμού (δείκτης διάθλασης=1.336)

2.2 ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΤΟΥ ΥΔΑΤΟΕΙΔΟΥΣ ΥΓΡΟΥ

Το υδατοειδές υγρό παράγεται από τις ακτινοειδείς προβολές του ακτινωτού σώματος με το μηχανισμό της παθητικής διάχυσης και υπερδιήθησης και με το μηχανισμό της ενεργητικής έκκρισης.^{4, 6, 7} Ο μηχανισμός της παθητικής διάχυσης και υπερδιήθησης του πλάσματος, που λαμβάνει χώρα στα τριχοειδή αγγεία του σώματος των ακτινοειδών προβολών, είναι αποτέλεσμα της διαφοράς της υδροστατικής και της ωσμωτικής πίεσης που παρατηρείται μεταξύ του πλάσματος του αίματος και του εξωκυττάριου υγρού του σώματος. Ο μηχανισμός αυτός δε συνεισφέρει σημαντικά στην παραγωγή του υδατοειδούς υγρού.^{4, 7} Το υδατοειδές υγρό παράγεται σε ποσοστό 80%-90% με το μηχανισμό της ενεργητικής έκκρισης, καταναλώνοντας την ενέργεια που παρέχεται από την υδρόλυση της τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP).^{7, 8} Λαμβάνει δε χώρα στην περιοχή της έσω μη χρωστικοφόρας στιβάδας των ακτινοειδών προβολών, όπου και εντοπίζονται δύο ένζυμα σε υψηλές συγκεντρώσεις: 1) Η Na⁺/K⁺- ATPάση, που ευθύνεται για την ενεργό μεταφορά κυρίως των ιόντων Na⁺ στον οπίσθιο θάλαμο και την παραγωγή του

υδατοειδούς υγρού σε ποσοστό 70% περίπου^{7, 9, 10} και 2) την καρβονική ανυδράση, που βρίσκεται κυρίως στην έσω μη χρωστικοφόρα στιβάδα του ακτινωτού σώματος και ευθύνεται για την παραγωγή του υδατοειδούς υγρού σε ποσοστό 40%-50% περίπου.^{7, 11, 12} Η καρβονική ανυδράση καταλύει την αντίδραση $H_2O + CO_2 \leftrightarrow HCO_3^- + H^+$, με αποτέλεσμα τα διττανθρακικά ιόντα να μετακινούνται προς τον οπίσθιο θάλαμο. Η ενεργός απελευθέρωση των ιόντων Na^+ και των διττανθρακικών στον οπίσθιο θάλαμο του οφθαλμού, που προκαλείται από τα δύο παραπάνω ένζυμα, δημιουργεί θετική ωσμωτική κλίση και το υπερδιήθημα του πλάσματος του αίματος μετακινείται από το στρώμα του ακτινωτού σώματος προς τον οπίσθιο θάλαμο.⁷ (Εικόνα 3)



Εικόνα 3. Μηχανισμός έκκρισης του υδατοειδούς υγρού. Αναδημοσίευση από Pizzirani S, Gong H. Functional Anatomy of the Outflow Facilities. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2015 Nov; 45(6):1101-26, NPE:Nonpigmented epithelium, PE:Pigmented epithelium

2.3 ΡΥΘΜΟΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΤΟΥ ΥΔΑΤΟΕΙΔΟΥΣ ΥΓΡΟΥ

Ο ρυθμός παραγωγής του υδατοειδούς υγρού ακολουθεί ένα σύστημα συνεχούς και βραδείας εκροής από τις ακτινοειδείς προβολές του ακτινωτού σώματος προς τη γωνία του πρόσθιου θαλάμου και τη φλεβική κυκλοφορία. Ο όγκος του υδατοειδούς υγρού που εκκρίνεται και παροχετεύεται στη μονάδα του χρόνου είναι $2.75 \pm 0.63 \mu\text{L}/\text{min}$.^{7, 13} Η μέση διάρκεια ζωής του είναι 45 λεπτά περίπου. Με την πάροδο της ηλικίας η παραγωγή του υδατοειδούς υγρού μειώνεται και αντισταθμίζεται με αυτόν τον τρόπο η αυξημένη δυσχέρεια στην αποχέτευσή του.^{2, 7, 14, 15}

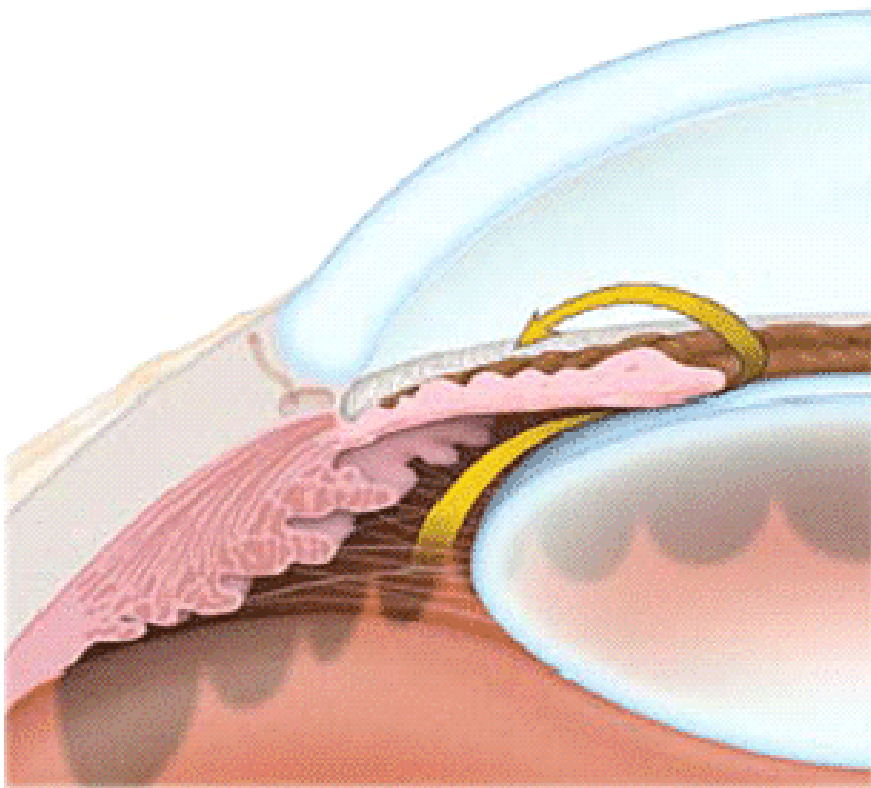
2.4 ΧΗΜΙΚΗ ΣΥΣΤΑΣΗ ΤΟΥ ΥΔΑΤΟΕΙΔΟΥΣ ΥΓΡΟΥ

Αποτελείται κυρίως από νερό, που αντιπροσωπεύει περίπου το 98% της σύστασής του, έχει $\text{pH}=7.21$, ειδικό βάρος=1.0059, γλοιότητα=1.035 και ωσμωτική πίεση 3mosm περίπου. Το υδατοειδές υγρό εμπεριέχει σε άλλοτε άλλο ποσοστό όλα τα στοιχεία του πλάσματος του αίματος, όπως πρωτίδια (ένζυμα, αμινοξέα και δομικές πρωτεΐνες), καθώς επίσης γλυκόζη, ουρία, κρεατινίνη, ουρικό οξύ και ηλεκτρολύτες, όπως K^+ , Ca^{+2} , Cl^- , PO_4^- , HCO_3^- , ασκορβικό και γαλακτικό οξύ.⁴

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3⁰

3.1 ΓΩΝΙΑ ΤΟΥ ΠΡΟΣΘΙΟΥ ΘΑΛΑΜΟΥ

Η γωνία του πρόσθιου θαλάμου είναι κυκλωτερώς φερόμενη δίδεδη γωνία, της οποίας η πρόσθια πλευρά σχηματίζεται από την οπίσθια επιφάνεια του κερατοειδή και η οπίσθια από την πρόσθια επιφάνεια της ίριδας, η δε κορυφή της γωνίας αντιστοιχεί στο πρόσθιο τμήμα του ακτινωτού σώματος. **(Εικόνα 4)**



Εικόνα 4. Η γωνία του πρόσθιου θαλάμου

Το εύρος της γωνίας παρουσιάζει διαβαθμίσεις, εξαρτάται από διάφορους παράγοντες και συσχετίζεται άμεσα με το βάθος του πρόσθιου θαλάμου. Χαρακτηριστικό είναι ότι στους μυωπικούς οφθαλμούς ο πρόσθιος θάλαμος είναι βαθύς και η γωνία είναι ευρεία, στους υπερμετρωπικούς οφθαλμούς ο πρόσθιος θάλαμος είναι αβαθής και η γωνία είναι στενή, ενώ στις περιπτώσεις ψευδοφακίας ή αφακίας, η γωνία του πρόσθιου θαλάμου είναι ευρεία.⁴

3.2 ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΒΑΘΜΟΝΟΜΗΣΗΣ ΤΗΣ ΓΩΝΙΑΣ ΤΟΥ ΠΡΟΣΘΙΟΥ ΘΑΛΑΜΟΥ¹⁶

1) Το βάθος του πρόσθιου θαλάμου και κατ' επέκταση το εύρος της γωνίας μπορούν να προσδιοριστούν αδρά με την απλή βιομικροσκοπηση, χρησιμοποιώντας την τεχνική van Herick. Η μέθοδος αυτή βασίζεται στη σύγκριση μεταξύ του βάθους του πρόσθιου θαλάμου περιφερικά και του πάχους του παρακείμενου κερατοειδή. Γίνεται σύγκριση της απόστασης ίριδας-ενδοθήλιου με την οπτική τομή του κερατοειδή, με τη χρήση λεπτής κατακόρυφης δέσμης φωτός στην περιφέρεια του κερατοειδή, αμέσως μετά το σκληροκερατοειδές όριο εσωτερικά, κροταφικά ή ρινικά υπό γωνία 60°.

Εκτίμηση στη λυχνία	Γωνία	ΠΓΚΓ
Βάθος ΠΠΘ=1/2 ΠΚ	Ευρεία	Απίθανο
Βάθος ΠΠΘ=1/4 ΠΚ	Στενή	Πιθανό
Βάθος ΠΠΘ<1/4 ΠΚ	Σχισμοειδής	Πολύ πιθανό

2) Η γωνιοσκοπία αποτελεί την πιο αξιόπιστη μέθοδο για την επισκόπηση της γωνίας του πρόσθιου θαλάμου και μπορεί να διακριθεί σε άμεση (φακοί Koeppe, Barkan) και σε έμμεση (φακοί Goldmann, Zeiss).

- Διαβάθμιση της γωνίας του πρόσθιου θαλάμου κατά Scheie.

Βασίζεται στην εκτίμηση των ορατών δομών της γωνίας του πρόσθιου θαλάμου.

Ταξινόμηση	Γωνιοσκοπική εικόνα
Ευρεία	Όλες οι δομές ορατές
Βαθμίδα I	Δύσκολα ορατή η κορυφή της γωνίας πάνω από τη ρίζα της ίριδας
Βαθμίδα II	Απόκρυψη του ακτινωτού σώματος
Βαθμίδα III	Απόκρυψη οπίσθιου διηθητικού ηθμού
Βαθμίδα IV (κλειστή)	Ορατή μόνο η γραμμή Schwalbe

-Διαβάθμιση της γωνίας του πρόσθιου θαλάμου κατά Shaffer.

Εκτιμά το εύρος της γωνίας του πρόσθιου θαλάμου σε μοίρες.

Βαθμίδα	Εύρος γωνίας	Κλινική εκτίμηση
3 & 4	Ευρέως ανοικτή (30°- 45°)	Ορατό SS ή CB αποκλεισμός αδύνατος
2	Σχετικά στενή (20°)	Ορατό Trabeculum αποκλεισμός (μη) πιθανός
1	Στενή (10°)	Ορατή SL±Trabeculum αποκλεισμός πολύ πιθανός
0	Κλειστή	Αποκλεισμός παρών

-Διαβάθμιση της γωνίας του πρόσθιου θαλάμου κατά Spaeth. (Εικόνα 5)

Συνεκτιμά τα εξής στοιχεία:

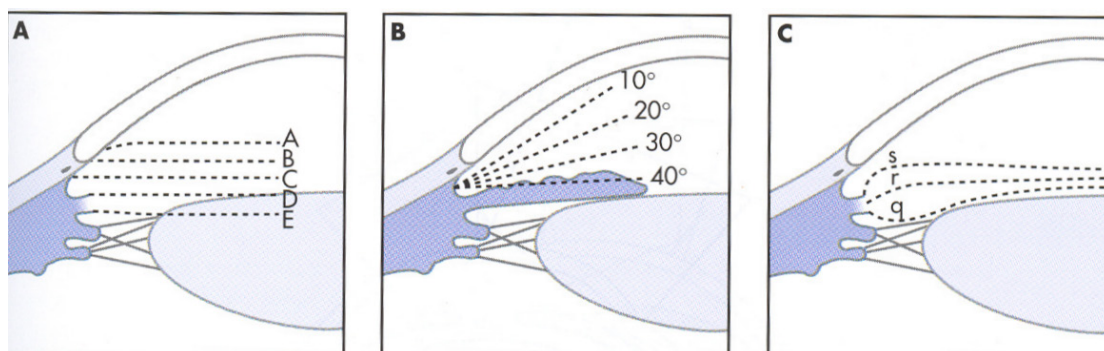
Διαμόρφωση της περιφερικής μοίρας της ίριδας

Τη θέση της ρίζας της ίριδας

Το εύρος της γωνίας του πρόσθιου θαλάμου

Την πιθανή ύπαρξη περιφερικών πρόσθιων συνεχειών

Το βαθμό χρώσης του διηθητικού ηθμού



Εικόνα 5.

A: Το σημείο πρόσφυσης της ίριδας

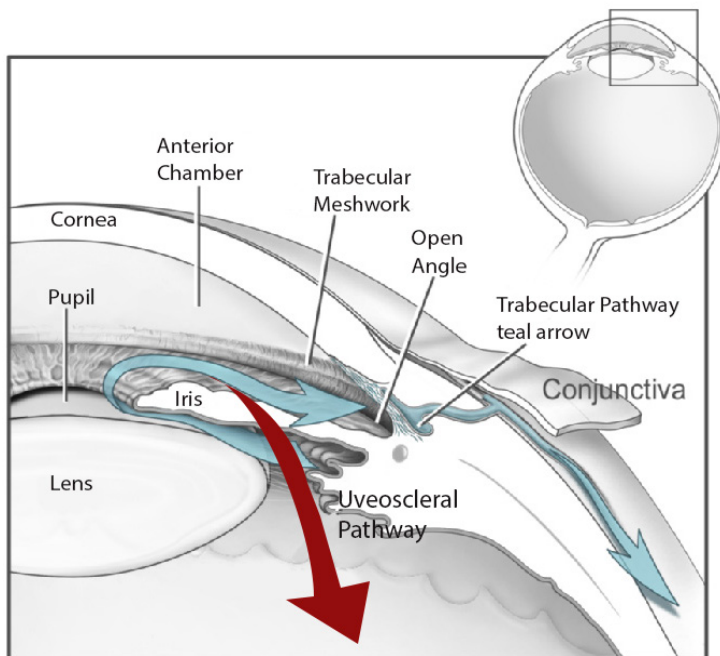
B: Το άνοιγμα της γωνίας

C: Τη διαμόρφωση της ίριδας

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο

4.1 ΑΠΟΧΕΤΕΥΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΤΗΣ ΓΩΝΙΑΣ ΤΟΥ ΠΡΟΣΘΙΟΥ ΘΑΛΑΜΟΥ

Το υδατοειδές υγρό παράγεται από το ακτινωτό σώμα, εκκρίνεται στον οπίσθιο θάλαμο, μέσω της κόρης εισέρχεται στον πρόσθιο θάλαμο και εξέρχεται κυρίως διαμέσου της αποχετευτικής οδού της γωνίας του πρόσθιου θαλάμου, που περιλαμβάνει το διηθητικό ηθμό (Trabeculum), το σωλήνα του Schlemm, τα αθροιστικά σωληνάκια και τις υδάτινες φλέβες που καταλήγουν τελικά στο επισκλήριο φλεβικό δίκτυο.^{2, 17-18} (Εικόνα 6)



Εικόνα 6. Το αποχετευτικό σύστημα της γωνίας του πρόσθιου θαλάμου

4.2 ΡΑΓΟΕΙΔΟΣΚΛΗΡΙΚΗ ΟΔΟΣ ΑΠΟΧΕΤΕΥΣΗΣ ΤΟΥ ΥΔΑΤΟΕΙΔΟΥΣ ΥΓΡΟΥ

Σε πειραματικό επίπεδο έχει αποδειχθεί ότι σε φυσιολογικές τιμές ενδοφθάλμιας πίεσης, το υδατοειδές υγρό σε ποσοστό μικρότερο του 10%¹⁹ διέρχεται μέσω των διάμεσων διαστημάτων των δεσμίδων του ακτινωτού μύος προς τον υπερχωριοειδικό χώρο και τα λεμφικά αγγεία.^{2, 18, 20} (Εικόνα 6)

4.3 ΔΙΗΘΗΤΙΚΟΣ ΗΘΜΟΣ

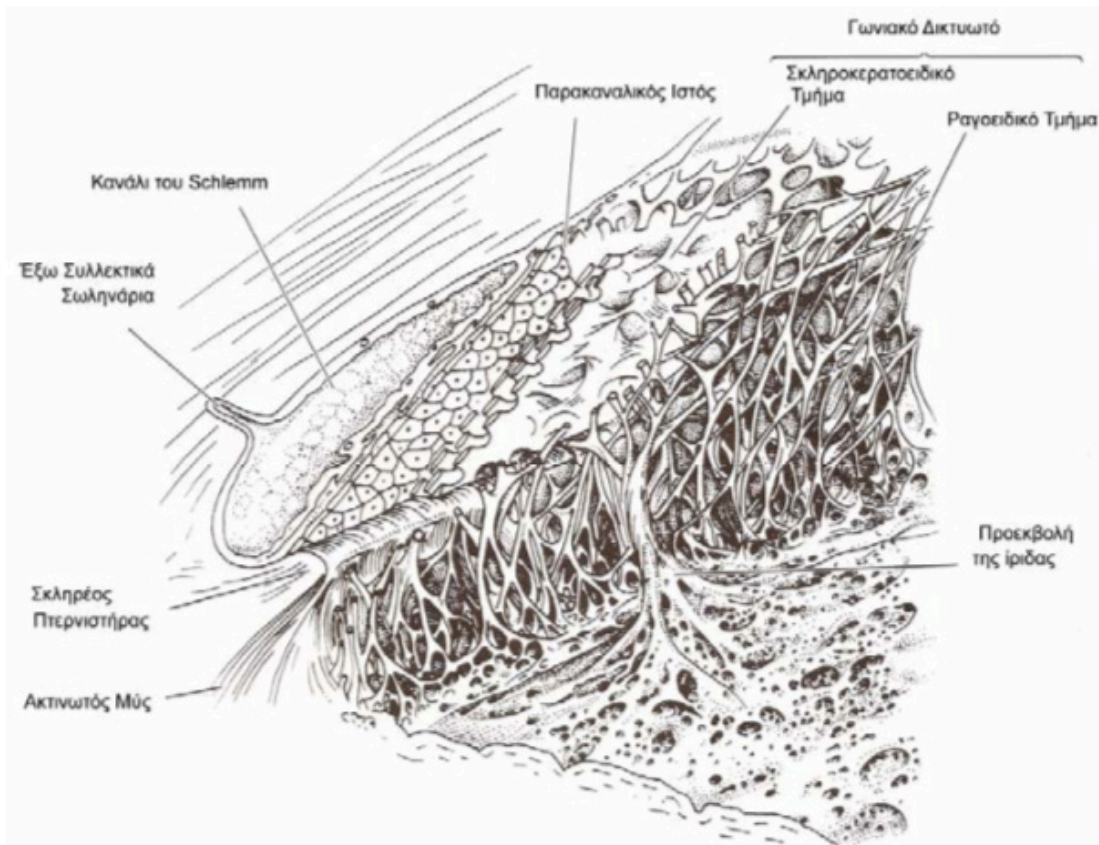
Ο διηθητικός ηθμός (Trabeculum) είναι ένα δίκτυο από δοκίδες και πετάλια, που αποτελείται από κολλαγόνο, γλυκοπρωτεΐνες, υαλουρονικό οξύ μαζί με ελαστικές ίνες και εξωκυττάρια θεμέλια ουσία, που διαπλέκονται μεταξύ τους και σχηματίζουν διαστήματα ανάμεσά τους, δίνοντας την εικόνα μιας σπογγόμορφης κατασκευής.^{18, 21} Οι δοκίδες και τα πετάλια καλύπτονται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα του διηθητικού ηθμού, τα οποία έχουν σημαντική φαγοκυτταρική δραστηριότητα.^{18, 22}

Ο διηθητικός ηθμός εκτείνεται σε όλο το μήκος της έσω σκληρικής αύλακας, μιας κυκλικής δομής που βρίσκεται στην εσωτερική πλευρά του σκληρού χιτώνα, δίπλα στο σκληροκερατοειδές όριο. Η σκληρική αύλακα οριοθετείται μεταξύ του περιφερικού άκρου της μεμβράνης του Descemet και του σκληραίου περνιστήρα, ενός σφηνοειδή κυκλικού σχηματισμού, που προεξέχει από την εσωτερική πλευρά του σκληρού χιτώνα προς τον πρόσθιο θάλαμο.^{17, 18, 23}

Ο διηθητικός ηθμός αποτελείται από τρεις περιοχές διαφορετικές ως προς τη δομή τους, οι οποίες από τον πρόσθιο θάλαμο μέχρι το κανάλι του Schlemm είναι: Το ραγοειδικό trabeculum, το κερατοσκληρικό trabeculum και ο παρακαναλικός ιστός, ο οποίος συνορεύει απευθείας με την εσωτερική πλευρά του ενδοθηλιακού τοιχώματος του σωλήνα του Schlemm.^{21, 24} **(Εικόνα 7)**

Το ραγοειδικό trabeculum αποτελεί ένα δίκτυο από ακανόνιστα τοποθετημένες δοκίδες, οι οποίες διατάσσονται σε 1-3 στρώματα.^{18, 21, 25} Το κερατοσκληρικό trabeculum αποτελείται από αρκετά διασυνδεόμενες δοκίδες, οι οποίες εκτείνονται από το σκληραίο περνιστήρα μέχρι το τελικό άκρο του κερατοειδή και σχηματίζουν 8-15 δοκιδωτά στρώματα.^{17, 18, 21}

Ο παρακαναλικός ιστός ή ηθμοειδής στιβάδα δεν αποτελείται από δοκίδες, αλλά συντίθεται από χαλαρό συνδετικό ιστό και 2-5 στιβάδες κυττάρων, που δεν παρουσιάζουν επιθηλιακή, αλλά μεσεγχυματική μορφολογία παρόμοια με εκείνη των ινοβλαστών. Τα κύτταρα του παρακαναλικού ιστού είναι ενσωματωμένα σε μια εξωκυττάρια θεμέλια ουσία, που αποτελείται από ινώδη συστατικά, υαλουρονικό οξύ και πρωτεογλυκάνες.^{18, 24, 26}



Εικόνα 7. Απεικόνιση του διηθητικού ηθμού

4.4 ΚΑΝΑΛΙ ΤΟΥ SCHLEMM

Το κανάλι του Schlemm ή σωλήνας του Schlemm ή φλεβώδης κόλπος του σκληρού χιτώνα καταλαμβάνει το χώρο της έξω σκληρικής αύλακας. Αποτελεί δακτυλιοειδώς φερόμενο τροποποιημένο τριχοειδές αγγείο που χαρακτηρίζεται από υψηλή υδραυλική αγωγιμότητα ($K < 65 \times 10^{-4} \text{ cm}^2$).^{2, 18, 27} Σε εγκάρσια διατομή έχει αυλό ανώμαλου περίπου σχήματος, που διαπερνάται από διαφραγμάτια, τα οποία συμβάλλουν στη μη σύμπτωση των τοιχωμάτων του.² Η ενδοθηλιακή επένδυση του έσω τοιχώματος του σωλήνα του Schlemm αποτελείται από μεγάλα, πεπλατυσμένα κύτταρα πάχους 1μm ή λιγότερο, με εξαίρεση την περιοχή που βρίσκεται ο πυρήνας τους και συνδεόνται μεταξύ τους με στενές συνδέσεις.²⁷⁻²⁹ Χαρακτηριστικό είναι ότι το έσω ενδοθηλιακό τοίχωμα του σωλήνα του Schlemm είναι συνεχόμενο, στηρίζεται πάνω σε μία διακεκομμένη βασική μεμβράνη και μεγάλες περιοχές της βασικής επιφάνειας του ενδοθήλιου δεν καλύπτονται από εξωκυττάρια θεμέλια ουσία, με αποτέλεσμα τα ενδοθηλιακά κύτταρα να βρίσκονται σε άμεση επικοινωνία με τον παρακείμενο παρακαναλικό ιστό και το υδατοειδές υγρό.

Επίσης παρατηρούνται εξωκυττάρια γιγαντιαία κενοτόπια, τα οποία φέρουν πόρους, οι οποίοι με τη σειρά τους σχηματίζονται από μικρότερους, μεγέθους 60 nm.^{18, 27} Τέλος υπάρχουν δομές που ονομάζονται έσω αθροιστικά σωληνάκια, τα οποία αρχίζουν από το έσω τοίχωμα του σωλήνα του Schlemm με κατεύθυνση προς τον παρακαναλικό ιστό. Ο ρόλος τους συνίσταται στην αύξηση της έσω επιφάνειας του σωλήνα του Schlemm.³⁰

4.5 ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΣΤΗΝ ΑΠΟΧΕΤΕΥΣΗ ΤΟΥ ΥΔΑΤΟΕΙΔΟΥΣ ΥΓΡΟΥ

Πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι η μεγαλύτερη αντίσταση στην αποχέτευση του υδατοειδούς υγρού, μέσω της γωνίας του πρόσθιου θαλάμου, εντοπίζεται στην περιοχή, που αντιστοιχεί στον παρακαναλικό ιστό και στο έσω ενδοθηλιακό τοίχωμα του σωλήνα του Schlemm.³¹⁻³³

Οι πιθανοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στην παραγωγή της αντίστασης στην αποχέτευση του υδατοειδούς υγρού είναι οι ακόλουθοι:^{18,24}

1) Η αντίσταση στην αποχέτευση του υδατοειδούς υγρού εξαρτάται σημαντικά από την ποιότητα και την ποσότητα της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας, που καλύπτει τα εξωκυττάρια διαστήματα του παρακαναλικού ιστού

2) Η αντίσταση στην αποχέτευση του υδατοειδούς υγρού εξαρτάται από την υδραυλική αγωγιμότητα του έσω ενδοθηλιακού τοιχώματος του σωλήνα του Schlemm

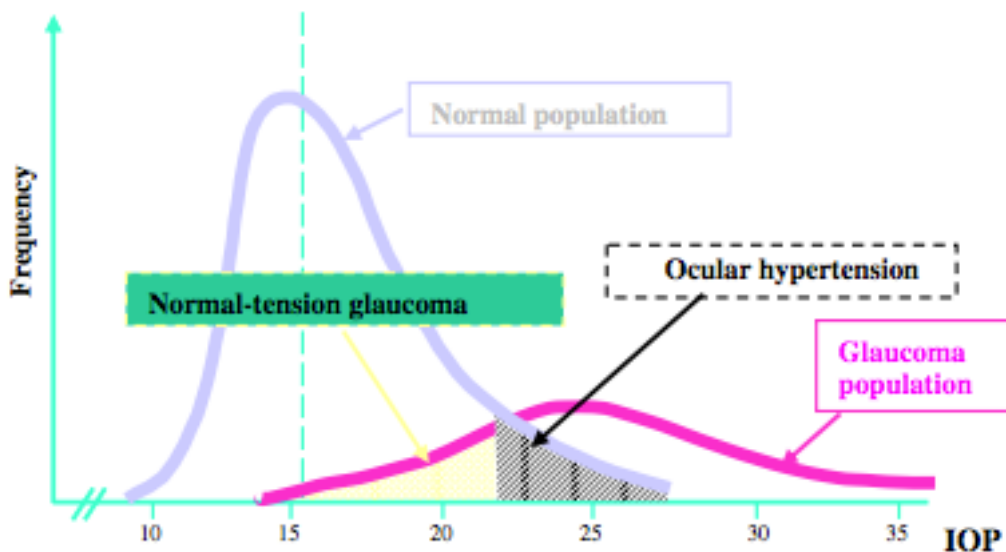
3) Η αντίσταση στην αποχέτευση του υδατοειδούς υγρού οφείλεται στη συνεργιστική αλληλεπίδραση μεταξύ των εξωκυττάριας οδών αποχέτευσης του παρακαναλικού ιστού και των πόρων που βρίσκονται στο ενδοθήλιο του σωλήνα του Schlemm

4.6 ΕΝΔΟΦΘΑΛΜΙΑ ΠΙΕΣΗ

Η ενδοφθάλμια πίεση ορίζεται ως η πίεση, που ασκούν οι εσωτερικές δομές του οφθαλμού στα τοιχώματά του.^{1, 2} Ο βολβός του οφθαλμού είναι κλειστή κοιλότητα αποτελούμενος από τοίχωμα (ινώδης, αγγειώδης, αμφιβληστροειδής χιτώνας) και περιεχόμενο. Το περιεχόμενο περιλαμβάνει τον κρυσταλλοειδή φακό, το υαλοειδές σώμα και το υδατοειδές υγρό, τα οποία ασκούν πίεση στο τοίχωμα του βολβού, γνωστή και ως ενδοφθάλμια πίεση. Επίσης ο όγκος του κυκλοφορούντος αίματος στον αγγειώδη χιτώνα και η αντίσταση του σκληρού χιτώνα παίζουν σημαντικό ρόλο στην παραγωγή της ενδοφθάλμιας πίεσης.⁴

Επομένως η διαμόρφωση της τιμής της ενδοφθάλμιας πίεσης εξαρτάται κατά κύριο λόγο από το ρυθμό παραγωγής, την ενδοφθάλμια κυκλοφορία και το ρυθμό αποχέτευσης του υδατοειδούς υγρού από τη γωνία του πρόσθιου θαλάμου, δεδομένου ότι ο όγκος του κρυσταλλοειδή φακού και του υαλοειδούς σώματος, καθώς επίσης η αντίσταση του σκληρού χιτώνα και ο όγκος του αίματος στο βολβό παραμένουν σχεδόν σταθερά.^{1,4} Κάθε αλλαγή στον όγκο του υδατοειδούς υγρού σηματοδοτεί και αλλαγή στην τιμή της ενδοφθάλμιας πίεσης.⁴

Η σταθεροποίηση της ενδοφθάλμιας πίεσης σε ένα συγκεκριμένο εύρος τιμών ημερησίως δείχνει ότι η ποσότητα του υδατοειδούς υγρού που αποχέτεται, ισούται με την ποσότητα που εκκρίνεται από το επιθήλιο του ακτινωτού σώματος.¹⁸ Μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν ότι στατιστικά ο μέσος όρος της τιμής της ενδοφθάλμιας πίεσης σε φυσιολογικά άτομα είναι $15.5 \text{ mmHg} \pm 2.6 \text{ mmHg}$, με ένα εύρος που ακολουθεί την καμπύλη του Gauss και κυμαίνεται μεταξύ 10-21 mmHg.⁴ **(Εικόνα 8)**



Εικόνα 8.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5⁰

ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΣ ΓΛΑΥΚΩΜΑ ΑΝΟΙΚΤΗΣ ΓΩΝΙΑΣ

5.1 ΟΡΙΣΜΟΣ

Το χρόνιο γλαύκωμα ορίζεται ως μία προοδευτική διαταραχή της δομικής ή και της λειτουργικής ακεραιότητας του οπτικού νεύρου με χαρακτηριστικές ατροφικές αλλοιώσεις στην περιοχή της κεφαλής του οπτικού νεύρου που μπορούν να οδηγήσουν σε απώλεια του οπτικού πεδίου σε βάθος χρόνου.³⁴⁻³⁶ Μπορεί αδρά να διακριθεί σε δύο κύριες κατηγορίες, στο γλαύκωμα “ανοικτής γωνίας” και στο γλαύκωμα “κλειστής γωνίας”. Ο ορισμός του γλαυκώματος έχει τροποποιηθεί με την πάροδο του χρόνου. Αν και υπάρχουν διαφορετικοί τύποι γλαυκώματος, όλοι δύνανται γενικά να χαρακτηριστούν ως οπτική νευροπάθεια. Η αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση (> 21mmHg ή 2.8 kPa) αποτελεί έναν παράγοντα κινδύνου, που σχετίζεται άμεσα με την εμφάνιση της νόσου χωρίς όμως να είναι αιτιολογικός παράγοντας αυτής. Παρόλα αυτά υπάρχει διαφωνία σχετικά με την αναφορά της ενδοφθάλμιας πίεσης στον ορισμό του γλαυκώματος, διότι εντοπίζονται και περιπτώσεις ατόμων με χαρακτηριστικές βλάβες του οπτικού νεύρου και αντίστοιχα χαρακτηριστικά σκοτώματα στα οπτικά τους πεδία, ενώ η τιμή της ενδοφθάλμιας πίεσής τους κυμαίνεται στατιστικά εντός των φυσιολογικών ορίων. Η κατάσταση αυτή έχει οριστεί ως φυσιολογικής ή χαμηλής πίεσης γλαύκωμα. Αντίθετα υπάρχουν περιπτώσεις ατόμων, που διατηρούν υψηλές τιμές ενδοφθάλμιας πίεσης (> 21mmHg) για χρόνια χωρίς να έχουν υποστεί βλάβη στο οπτικό νεύρο ή κάποιο αντίστοιχο έλλειμα στο οπτικό τους πεδίο. Η κατάσταση αυτή ορίζεται ως οφθαλμική υπερτονία και τα άτομα αυτά ανήκουν στην κατηγορία των ασθενών, που είναι ύποπτοι για την ανάπτυξη γλαυκώματος.³⁶

5.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Η επίπτωση του γλαυκώματος παρατηρείται σε ένα στα 200 άτομα ηλικίας κάτω των 50 ετών και σε ένα στα 10 άτομα ηλικίας άνω των 80 ετών.³⁶ Παγκοσμίως αποτελεί μετά τον καταρράκτη τη δεύτερη αιτία τύφλωσης^{37, 38} και όσον αφορά τα άτομα Αφρικανικής καταγωγής είναι η κύρια αιτία τύφλωσης.³⁸ Το πρωτοπαθές γλαύκωμα ανοικτής γωνίας

(ΠΓΑΓ) είναι η πιο συχνή μορφή γλαυκώματος^{39, 40} και προβλέπεται ότι μέχρι το έτος 2020 θα έχει επηρεάσει πάνω από 50 εκατομμύρια άτομα σε όλον τον κόσμο.³⁷ Η επίπτωση του ΠΓΑΓ κυμαίνεται από 1.1% έως 3.8%.^{41, 42}

5.3 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ³⁵

Κλινικές και επιδημιολογικές μελέτες έχουν αποδείξει ότι υπάρχει ένας αριθμός παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με την εμφάνιση του ΠΓΑΓ, οι οποίοι είναι οι εξής:

- 1) Η ενδοφθάλμια πίεση^{41, 43-53}
- 2) Η ηλικία^{40, 43, 48, 50, 51, 54, 55}
- 3) Το θετικό οικογενειακό ιστορικό γλαυκώματος^{51, 56}
- 4) Η Αφρικάνικη ή η Λατινο-ισπανική καταγωγή
- 5) Το λεπτότερο πάχος κερατοειδή^{43, 48, 57}
- 6) Η χαμηλότερη οφθαλμική πίεση αιματικής ροής^{56, 58, 59}
- 7) Το γυναικείο φύλο⁶⁰
- 8) Η μυωπία^{59, 61-63} και
- 9) Η εμφάνιση αιμορραγιών στον οπτικό δίσκο^{64, 65}

5.4 ΓΕΝΕΤΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

Μελέτες έχουν δείξει ότι η παθογένεια του ΠΓΑΓ έχει γονιδιακό υπόστρωμα.^{36, 66} Έχει αναφερθεί ότι σε μεγάλα γενεαλογικά δέντρα υπάρχει αυτοσωματική επικρατούσα κληρονομικότητα, όσον αφορά το νεανικό γλαύκωμα ανοικτής γωνίας και οι αναλύσεις γενετικών δεικτών έχουν εντοπίσει ένα γονίδιο, το οποίο σχετίζεται με το γλαύκωμα σε μία περιοχή του χρωμοσώματος 1q, που ορίστηκε ως GLC1A.^{66, 67}

Μεταγενέστερες έρευνες έχουν χαρτογραφήσει τις χρωμοσωμικές θέσεις 13 επιπλέον γονιδίων, που σχετίζονται με το γλαύκωμα (GLC1B έως GLC1N).^{66, 68} Το σχετικό γονίδιο στον τόπο GLC1A ονομάζεται γονίδιο της μυοσιλίνης και κωδικοποιεί την πρωτεΐνη αυτή. Επίσης αρκετές μελέτες γενεαλογικών δέντρων έδειξαν ότι οι μεταλλάξεις στο γονίδιο της μυοσιλίνης συνυπήρχαν πάντοτε με το νεανικό γλαύκωμα ανοικτής γωνίας, γεγονός που

αποτελεί ισχυρή ένδειξη ότι το συγκεκριμένο γονίδιο είναι το γονίδιο του γλαυκώματος, που εντοπίζεται στο γονιδιακό τόπο GLC1A.^{66, 69} Η μυοσιλίνη παράγεται σε πολλούς ιστούς. Μεταξύ αυτών είναι το ακτινωτό σώμα και ο διηθητικός ηθμός,^{66, 70, 71} οι οποίοι ευθύνονται για τη ρύθμιση της ΕΟΠ.^{66, 72} Στο γενικό πληθυσμό, παγκοσμίως, έχει ανιχνευθεί μία ποικιλία μεταλλάξεων στο γονίδιο της μυοσιλίνης, σε ποσοστό 3% έως 5% των ασθενών με ΠΓΑΓ.^{66, 69, 73-77}

Επίσης ως πιθανές αιτίες ΠΓΑΓ έχουν ενοχοποιηθεί μεταλλάξεις και σε άλλα γονίδια, όπως της οπτινευρίνης και το WDR36.⁶⁶ Το γονίδιο της οπτινευρίνης, που εντοπίζεται στο γονιδιακό τόπο GLC1E, έχει συσχετιστεί με το γλαύκωμα φυσιολογικής πίεσης.^{66, 78} Όμως για το ρόλο του γονιδίου WDR36, που βρίσκεται στο γονιδιακό τόπο GLC1G, ελάχιστα είναι γνωστά.^{66, 79} Οι μεταλλάξεις στο γονίδιο της μυοσιλίνης δε φαίνεται να προκαλούν γλαύκωμα ως αποτέλεσμα της απλο-ανεπάρκειας ή της υπερ-έκφρασης. Οι ανεπάρκειες στην παραγωγή της μυοσιλίνης που προκύπτουν από μία ημιζυγωτική διαγραφή^{66, 80} ή μία υποτιθέμενη ομόζυγη μηδενική μετάλλαξη (π.χ Arg46Stop)^{66, 81} δεν προκαλούν γλαύκωμα. Παρομοίως το γλαύκωμα δεν αναπτύσσεται σε ποντίκια με υπερέκφραση της μυοσιλίνης ή με ανεπαρκή παραγωγή της μυοσιλίνης.^{66, 82, 83} Αυτά τα αποτελέσματα αποδεικνύουν ότι οι μεταλλάξεις που προκαλούν ασθένειες, μεταβάλλουν τη μυοσιλίνη με τέτοιο τρόπο, ώστε να διαταράσσει τη ρύθμιση της ΕΟΠ. Πράγματι οι μεταλλάξεις του γονιδίου της μυοσιλίνης, που σχετίζονται με το γλαύκωμα, μεταβάλλουν τις ιδιότητες της πρωτεΐνης. Οι σχετιζόμενες με τη νόσο μεταλλάξεις μειώνουν τη διαλυτότητα της μυοσιλίνης σε ένα απορρυπαντικό, ενώ οι καλοήθεις πολυμορφισμοί αλληλουχίας δεν έχουν τέτοιο αποτέλεσμα.^{66, 84} Οι μεταλλάξεις που σχετίζονται με το γλαύκωμα μειώνουν επίσης την έκκριση της μυοσιλίνης *in vitro* και *in vivo*. Η έκκριση αυτής μειώνεται δραματικά στα κύτταρα του διηθητικού ηθμού, τα οποία καλλιεργούνται σε ασθενείς με μεταλλάξεις του γονιδίου της μυοσιλίνης σχετιζόμενες με το γλαύκωμα. Ομοίως οι μεταλλάξεις του γονιδίου της μυοσιλίνης μειώνουν σημαντικά την ποσότητα αυτής, που εκκρίνεται στο υδατοειδές υγρό, υποστηρίζοντας την ιδέα ότι η αποτυχία έκκρισης της μυοσιλίνης είναι ένα βασικό χαρακτηριστικό της παθογένειας του χρόνιου γλαυκώματος που σχετίζεται με την ίδια.^{66, 85} Οι μεταλλάξεις της μυοσιλίνης μπορούν να αποτρέψουν την έκκριση αυτής, εκθέτοντας ένα κρυπτικό πεδίο, που κατευθύνει τις πρωτεΐνες στα υπεροξυσώματα. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η μεταλλαγμένη μυοσιλίνη μπορεί να διατηρηθεί εντός του ενδοκυττάρου χώρου, μέσω μίας ανώμαλης συσχέτισης με τις πρωτεΐνες του συστήματος

στόχευσης με υπεροξυσώματα.^{66, 86} Άλλες μελέτες σε ποντίκια έχουν δείξει ότι οι μεταλλάξεις στο γονίδιο της μυοσιλίνης μπορούν να αναστείλουν την έκκριση αυτής και να προκαλέσουν γλαύκωμα, χωρίς κρυπτογραφική περιοχή στόχευσης.^{66, 87} Ανεξάρτητα από το μηχανισμό κατακράτησης η μειωμένη έκκριση και η αυξημένη συσσώρευση της ενδοκυττάριας μυοσιλίνης φαίνεται να αποτελούν τα αρχικά στάδια της παθογένειας του χρόνιου γλαυκώματος, που σχετίζεται με το γονίδιο της μυοσιλίνης.⁶⁶

5.5 ΒΑΣΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΒΛΑΒΗΣ ΤΗΣ ΚΕΦΑΛΗΣ ΤΟΥ ΟΠΤΙΚΟΥ ΝΕΥΡΟΥ

Υπό φυσιολογικές συνθήκες η κεφαλή του οπτικού νεύρου αποτελείται από τους νευράξονες, οι οποίοι ξεκινούν από τα γαγγλιακά κύτταρα του αμφιβληστροειδή και διαμέσου του ηθμοειδούς πετάλου εξέρχονται του οφθαλμού.⁶⁶ Το ηθμοειδές πέταλο είναι το όριο μεταξύ των μη μυελινοποιημένων νευραξόνων των γαγγλιακών κυττάρων του αμφιβληστροειδή και των μυελινοποιημένων, μετά τη διέλευσή τους από το ηθμοειδές πέταλο, νευραξόνων των γαγγλιακών κυττάρων αυτού.⁶⁶ Επίσης η κεφαλή του οπτικού νεύρου περιλαμβάνει το αγγειακό σύστημα του αμφιβληστροειδή, δηλαδή την κεντρική αρτηρία και την κεντρική φλέβα αυτού, καθώς και στοιχεία γλοίας, όπως είναι η μικρογλοία, τα αστροκύτταρα και τα ολιγοδενδροκύτταρα. Τα τελευταία είναι υπεύθυνα για τη μυελινοποίηση των, μετά το ηθμοειδές πέταλο, αξόνων των γαγγλιακών κυττάρων του αμφιβληστροειδή.^{66, 88, 89}

Η αυξημένη ΕΟΠ επηρεάζει άμεσα τα γαγγλιακά κύτταρα του αμφιβληστροειδή, μειώνοντας την αξοπλασματική τους ροή, η οποία με τη σειρά της οδηγεί στην εκφύλιση και τελικά στο θάνατό τους, εξαιτίας της στέρησης νευροτροφικών παραγόντων, όπως είναι ο νευροτροφικός παράγοντας που προέρχεται από τον εγκέφαλο (Brain Derived Neurotrophic Factor - BDNF).^{66, 90-92} Επιπλέον η συνεχώς μειωμένη αιμάτωση της κεφαλής του οπτικού νεύρου,^{66, 93-95} προκαλεί ιστική υποξία και μπορεί να οδηγήσει στο σχηματισμό και στη συσσώρευση αντιδραστικών ριζών οξυγόνου στον αμφιβληστροειδή, με αποτέλεσμα την καταπόνηση και τη δυσλειτουργία των γαγγλιακών κυττάρων.^{66, 96}

Επίσης η αυξημένη ΕΟΠ που παρατηρείται στο χρόνια γλαύκωμα, δύναται να προκαλέσει την ενεργοποίηση των κυττάρων της γλοίας (μικρογλοία και αστροκύτταρα) στην κεφαλή του οπτικού νεύρου.^{66, 97-100} Τα ενεργοποιημένα αστροκύτταρα συνθέτουν

μόρια, που οδηγούν στην αποδόμηση και στην αναδιαμόρφωση της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας, προκαλώντας δομικές αλλαγές στην κεφαλή του οπτικού νεύρου, οι οποίες με τη σειρά τους αυξάνουν την καταπόνηση των αξόνων των γαγγλιακών κυττάρων του αμφιβληστροειδή.^{66, 101, 102}

Σε ένα πειραματικό μοντέλο με ποντίκια η τεχνητή πρόκληση οφθαλμικής υπερτονίας είχε σαν αποτέλεσμα μία ταχεία αύξηση του παράγοντα νέκρωσης όγκου-α (TNF-α), ακολουθούμενη διαδοχικά από την ενεργοποίηση της μικρογλοίας, την απώλεια των ολιγοδενδροκυττάρων του οπτικού νεύρου και την καθυστερημένη απώλεια των γαγγλιακών κυττάρων του αμφιβληστροειδή. Ομοίως η ενδοϋαλοειδική έγχυση του παράγοντα TNF-α σε φυσιολογικά ποντίκια χωρίς γλαύκωμα, οδηγεί στα ίδια αποτελέσματα. Αντίθετα η επίδραση του αντισώματος εξουδετέρωσης αντί-TNF-α ή η διαγραφή των γονιδίων που κωδικοποιούν τον παράγοντα TNF-α ή του υποδοχέα του, TNFR2, οδήγησε στην αύξηση της επιβίωσης των γαγγλιακών κυττάρων του αμφιβληστροειδή σε αυτό το πειραματικό μοντέλο.^{66, 103}

Τα αποτελέσματα αυτά υποδεικνύουν ότι σε περίπτωση αυξημένης ενδοφθάλμιας πίεσης, ο παράγοντας TNF-α μπορεί να είναι ο μεσολαβητής της βλάβης των νευραξόνων των γαγγλιακών κυττάρων του αμφιβληστροειδή. Η παρουσία του παράγοντα TNF-α στον αμφιβληστροειδή^{66, 104} και στην κεφαλή του οπτικού νεύρου γλαυκωματικών ατόμων έχει ανιχνευθεί με ανοσοϊστοχημικές αναλύσεις.^{66, 105}

Συνοψίζοντας, τα στοιχεία αυτά υποδηλώνουν ότι η ενεργοποίηση της γλοίας και ο παράγοντας TNF-α είναι σημαντικοί μεσολαβητές της βλάβης σχετικά με τους νευράξονες των γαγγλιακών κυττάρων του αμφιβληστροειδή.^{66, 103-105} Μέχρι το σημείο αυτό δεν υπάρχει καμία κλινικά ανιχνεύσιμη αλλαγή, όσον αφορά στην κοίλανση του οπτικού νεύρου.⁶⁶

Κλινικές παρατηρήσεις έδειξαν ότι η κεφαλή του οπτικού νεύρου και ειδικότερα η περιοχή του ηθμοειδούς πετάλου είναι η αρχική θέση της γλαυκωματικής βλάβης.^{66, 106} Μελέτες σε πειραματόζωα και σε άτομα με χρόνια γλαύκωμα έδειξαν ότι η βλάβη στους νευράξονες των γαγγλιακών κυττάρων του αμφιβληστροειδή προηγείται του θανάτου των κυτταρικών σωμάτων αυτών.^{66, 107, 108} Η απώλεια των γαγγλιακών κυττάρων γίνεται με το μηχανισμό της απόπτωσης, με αποτέλεσμα τη λέπτυνση της στιβάδας των νευρικών ινών.^{66, 109, 110} Το ηθμοειδές πέταλο υφίσταται αναδιαμόρφωση, δηλαδή γίνεται παχύτερο

και παρουσιάζει οπίσθια κλίση, αυξάνοντας με αυτόν τον τρόπο την κοίλανση της κεφαλής του οπτικού νεύρου.

Σε πιο προχωρημένα στάδια χρόνιου γλαυκώματος η απόπτωση και οι νευροφλεγμονώδεις διαδικασίες καταλήγουν στον κυτταρικό θάνατο και στην απώλεια των περισσοτέρων γαγγλιακών κυττάρων και των αξόνων του αμφιβληστροειδή. Ο ιστός, προ του ηθμοειδούς πετάλου, είναι ουσιαστικά εξασθενημένος και σε συνδυασμό με το γεγονός ότι το ηθμοειδές πέταλο γίνεται λεπτότερο και κλίνει περισσότερο προς τα πίσω, έχει ως αποτέλεσμα την ανίχνευση μιας κλινικά μεγάλης και βαθιάς κοίλανσης της κεφαλής του οπτικού νεύρου.⁶⁶

5.6 ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η εκτίμηση του ΠΓΑΓ στους ενήλικες βασίζεται στο ιστορικό και στον πλήρη οφθαλμολογικό έλεγχο^{35, 111} και περιλαμβάνει συγκεκριμένα χαρακτηριστικά που αφορούν στη διάγνωση, στην πορεία και στη θεραπεία της νόσου. Η επιβεβαίωση της διάγνωσης του ΠΓΑΓ σε ένα άτομο, το οποίο θεωρείται ότι είναι ύποπτο για τη νόσο, ενδέχεται να χρειάζεται περισσότερες από μία επισκέψεις στον ειδικό οφθαλμίατρο.³⁵

5.6.1 ΙΣΤΟΡΙΚΟ³⁵

1. Οφθαλμολογικό ιστορικό (διαθλαστική ανωμαλία, τραύμα, προηγηθείσα οφθαλμολογική επέμβαση)
2. Φυλή / εθνικότητα
3. Οικογενειακό ιστορικό^{41, 112, 113}
4. Ιστορικό συστηματικών νόσων (άσθμα, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, διαβήτης, καρδιαγγειακή νόσος)
5. Ανασκόπηση ιατρικού φακέλου με ιδιαίτερη αναφορά σε προηγούμενες μετρήσεις των επιπέδων της ΕΟΠ, της κατάστασης των οπτικών νεύρων και των οπτικών πεδίων αντίστοιχα

6. Τρέχουσα οφθαλμική, από το στόμα, ενέσιμη ή εισπνεόμενη φαρμακευτική αγωγή (κορτικοστεροειδή) και γνωστή τοπική ή συστηματική δυσανεξία σε οφθαλμολογικά ή μη οφθαλμολογικά φάρμακα

7. Οφθαλμολογική επέμβαση

Η επέμβαση LASIK ή η φωτοδιαθλαστική κερατεκτομή σχετίζονται με μία ψευδώς χαμηλή τιμή της ΕΟΠ, η οποία οφείλεται στη λέπτυνση του κερατοειδή.¹¹⁴⁻¹¹⁸ Επίσης η χειρουργική επέμβαση του καταρράκτη ενδέχεται να μειώσει την ΕΟΠ σε σύγκριση με την τιμή της ΕΟΠ προεγχειρητικά.^{119, 120} Τέλος πληροφορίες που αφορούν το ιστορικό επεμβάσεων γλαυκώματος με λέιζερ, θα πρέπει να αντλούνται από τον ασθενή.

5.6.2 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

Ο οφθαλμολογικός έλεγχος των ενηλίκων περιλαμβάνει τα παρακάτω στοιχεία:^{35, 111}

- 1. Μέτρηση οπτικής οξύτητας.** Πρόκειται για την καλύτερα διορθωμένη οπτική οξύτητα, όσον αφορά τη μακρινή και την κοντινή όραση
- 2. Εξέταση της κόρης του οφθαλμού.** Οι κόρες εξετάζονται σχετικά με τη διαταραχή του προσαγωγού σκέλους του φωτοκινητικού αντανακλαστικού (RAPD) και ως προς την αντιδραστικότητά τους^{35, 121-124}
- 3. Εξέταση των πρόσθιων μορίων.** Η εξέταση με τη σχισμοειδή λυχνία των πρόσθιων μορίων μπορεί να αναδείξει ανατομικές διαφοροποιήσεις που αφορούν στο εύρος της γωνίας του πρόσθιου θαλάμου, όπως είναι η στενή γωνία,^{35, 125, 126} ή δευτεροπαθείς μηχανισμούς αύξησης της ΕΟΠ, όπως η ύπαρξη ψευδοαποφολιδωτικού υλικού (ΨΑΥ) ή η νεοαγγείωση της ίριδας και της γωνίας του πρόσθιου θαλάμου
- 4. Μέτρηση της ΕΟΠ.** Η μέτρηση της ΕΟΠ γίνεται σε κάθε οφθαλμό ξεχωριστά κατά προτίμηση με το τονόμετρο του Goldmann, πριν από τη γωνιοσκοπία ή τη διαστολή της κόρης. Η καταγραφή της ημερήσιας διακύμανσης της ΕΟΠ σε συνάρτηση με τη χρήση τοπικών αντιγλαυκωματικών φαρμάκων είναι χρήσιμη, όσον αφορά τον έλεγχο της ΕΟΠ.³⁵ Επειδή η ΕΟΠ μπορεί να διαφέρει μεταξύ των ατόμων, ακόμη και στις ίδιες ώρες της ημέρας, οι διαδοχικές καταγραφές της ΕΟΠ μπορεί να

οδηγήσουν σε ένα αποτελεσματικότερο τρόπο χορήγησης της αντιγλαυκωματικής αγωγής^{35, 127}

5. Γωνιοσκοπία. Ο έλεγχος της γωνίας του πρόσθιου θαλάμου με το γωνιοσκόπιο χρησιμεύει στη διαφορική διάγνωση του ΠΓΑΓ από το γλαύκωμα κλειστής γωνίας ή από άλλες δευτεροπαθείς μορφές γλαυκώματος, όπως είναι το ψευδοαποφολιδωτικό, το νεοαγγειακό ή το ραγοειδικό γλαύκωμα^{35, 128}

6. Εξέταση της κεφαλής του οπτικού νεύρου και του στρώματος των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδή. Η εξέταση της κεφαλής του οπτικού νεύρου και του στρώματος των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδή παρέχουν σημαντικές πληροφορίες σχετικά με τις δομικές αλλαγές που παρατηρούνται στο γλαυκωματικό οπτικό νεύρο.^{35, 129-133} Τα κλινικά χαρακτηριστικά, τα οποία υποδηλώνουν οπτική νευροπάθεια σχετιζόμενη με ΠΓΑΓ είναι τα κάτωθι:

- Κατακόρυφη επιμήκυνση της κοίλανσης του οπτικού νεύρου με ταυτόχρονη σχετική μείωση του πλάτους του νευροαμφιβληστροειδικού χείλους
- Λέπτυνση του στρώματος των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδή
- Εγκοπή του νευροαμφιβληστροειδικού χείλους
- Λέπτυνση κατώτερου ή / και ανώτερου νευροαμφιβληστροειδικού χείλους
- Αιμορραγία στον οπτικό δίσκο
- Ευδιάκριτη περιθηλαία ατροφία
- Ρινική παρεκτόπιση των κεντρικών αγγείων της κεφαλής του οπτικού νεύρου

7. Εξέταση του βυθού. Η βυθοσκόπηση βοηθάει στη διαφορική διάγνωση μεταξύ διαφόρων ανωμαλιών του οπτικού νεύρου, όπως είναι τα drusen του οπτικού δίσκου, το οίδημα της οπτικής θηλής και η πρόσθια ισχαιμική οπτική νευροπάθεια

5.6.3 ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ

Οι διαγνωστικές εξετάσεις για το ΠΓΑΓ περιλαμβάνουν:

1. Μέτρηση κεντρικού πάχους κερατοειδή (CCT). Η μέτρηση της ΕΟΠ σε οφθαλμούς που έχουν πάχος κερατοειδή μεγαλύτερο από το μέσο όρο μπορεί να

οδηγήσει σε υπερεκτίμηση της πραγματικής τιμής της ΕΟΠ, ενώ η μέτρηση της ΕΟΠ σε οφθαλμούς με λεπτότερο πάχος κερατοειδή από το μέσο όρο είναι δυνατόν να οδηγήσει σε υποεκτίμηση της πραγματικής τιμής της ΕΟΠ.³⁵ Επομένως η μέτρηση του κεντρικού πάχους του κερατοειδή βοηθάει στην καταγραφή της πραγματικής τιμής της ΕΟΠ και συνεισφέρει στη διαστρωμάτωση σχετικά με τον κίνδυνο εμφάνισης γλαυκώματος^{48, 134-136}

- 2. Αξιολόγηση των οπτικών πεδίων.** Τα οπτικά πεδία γίνονται με την εφαρμογή της “white-on-white” αυτόματης στατικής περιμετρίας, χρησιμοποιώντας εξειδικευμένα προγράμματα, τα οποία ελέγχουν τη λειτουργική κατάσταση του αμφιβληστροειδή σε ένα εύρος 30°, 24° και 10°, ανάλογα με την έκταση του εξεταζόμενου οπτικού πεδίου^{35, 137}
- 3. Απεικονιστικές μέθοδοι της κεφαλής του οπτικού νεύρου και του στρώματος των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδή.** Τα τελευταία χρόνια έχουν αναπτυχθεί σύγχρονες εξεταστικές μέθοδοι, οι οποίες παρέχουν πληροφορίες για την ποσοτική απεικόνιση της κεφαλής του οπτικού νεύρου και του στρώματος των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδή (CSLO, OCT, SLP).³⁵ Μελέτες αναφέρουν ότι και οι τρεις μέθοδοι έχουν παρόμοια αποτελεσματικότητα, όσον αφορά τον εντοπισμό της γλαυκωματικής βλάβης^{35, 132, 138, 139}

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6⁰

ΨΕΥΔΟΑΠΟΦΟΛΙΔΩΤΙΚΟ ΓΛΑΥΚΩΜΑ

6.1 ΓΕΝΙΚΑ

Το ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα (ΨΑΓ), που συνήθως είναι γλαύκωμα ανοικτής γωνίας, αποτελεί την πιο συχνή μορφή δευτεροπαθούς γλαυκώματος, καθώς αφορά το 25% των περιπτώσεων γλαυκώματος παγκοσμίως. Πρόκειται για οφθαλμική εκδήλωση του ψευδοαποφολιδωτικού συνδρόμου (ΨΑΣ), μιας συστηματικής νόσου, που σχετίζεται με την ηλικία, η οποία χαρακτηρίζεται από την παραγωγή και εναπόθεση ενός μη φυσιολογικού ινώδους εξωκυττάριου υλικού σε ποικίλους ιστούς και όργανα.^{140, 141}

Επίσης το ΨΑΣ συνδέεται αιτιολογικά και με άλλες οφθαλμικές εκδηλώσεις, όπως είναι το γλαύκωμα κλειστής γωνίας, η εμφάνιση καταρράκτη και η απόφραξη της φλέβας του αμφιβληστροειδή.¹⁴¹⁻¹⁴³ Στη βιομικροσκοπηση παρατηρούνται λευκωπές συσσωρεύσεις υλικού στα πρόσθια μύρια, συμπεριλαμβανομένου του πρόσθιου περιφάκιου, της ίριδας, του ακτινωτού σώματος, της ζιννείου ζώνης και του διηθητικού ηθμού.^{140, 141} Το ΨΑΓ συγκρινόμενο με το ΠΓΑΓ, σχετίζεται με μεγαλύτερη μέση ΕΟΠ, μεγαλύτερη απώλεια οπτικού πεδίου κατά τη διάγνωση και χειρότερη ανταπόκριση στη θεραπεία.^{141, 142}

6.2 ΓΕΝΕΤΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

Πρόσφατα σε γονιδιακό επίπεδο πραγματοποιήθηκε μία μελέτη ανίχνευσης γενετικών πολυμορφισμών (GWAS) σε πληθυσμούς της Ισλανδίας και της Σουηδίας (274 περιπτώσεις ΨΑΓ / 14.672 μάρτυρες) και έδειξε ότι υπάρχει ισχυρή συσχέτιση του ΨΑΓ με τρεις νουκλεοτιδικούς πολυμορφισμούς (SNPs) στο γονίδιο, που κωδικοποιεί το ένζυμο LOXL1 (lysyl oxidase-like 1 gene), οι οποίοι εντοπίζονται σε μία μικρή περιοχή του χρωμοσώματος 15 (15q24.1).¹⁴⁴⁻¹⁴⁶

Ο νουκλεοτιδικός πολυμορφισμός rs2165241 βρέθηκε στο πρώτο ιντρόνιο του γονιδίου LOXL1, το οποίο αποτελεί μη κωδικοποιήσιμη περιοχή και μπορεί να συνδέεται με μετα-μεταγραφική ρύθμιση των επιπέδων έκφρασης του mRNA LOXL1.^{144, 145} Οι άλλοι δύο πολυμορφισμοί (rs1048661 και rs3825942), οι οποίοι εντοπίστηκαν στο πρώτο κωδικό

εξόνιο του γονιδίου LOXL1 ευθύνονται για την αλλαγή του αμινοξέος αργινίνη σε λευκίνη στη θέση 141 (R141L) και του αμινοξέος γλυκίνη σε ασπαραγίνη στη θέση 153 (G153D) στην πρωτεΐνη LOXL1 αντιστοίχως. Επίσης η συγκεκριμένη μελέτη έδειξε ότι ο απλότυπος υψηλού κινδύνου έχει μέση συχνότητα περίπου 50% στο γενικό πληθυσμό, με το 25% αυτού να είναι ομόζυγα άτομα και ο κίνδυνος εμφάνισης ΨΑΓ να είναι περίπου 700 φορές μεγαλύτερος, συγκριτικά με άτομα με απλότυπο χαμηλού κινδύνου ή 2.47 φορές αυξημένος σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Από κοινού οι δύο αυτοί νουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί ήταν παρόντες σε περισσότερο από το 99% όλων των περιπτώσεων με ΨΑΓ.¹⁴⁴⁻¹⁴⁶

Η LOXL1 πρωτεΐνη που αποτελεί βασικό ένζυμο για το σχηματισμό εξωκυττάριου υλικού είναι μέλος της οικογένειας των ενζύμων της λυσολικής οξειδάσης και λειτουργεί ως καταλύτης για το σχηματισμό της ομοιοπολικά διασταυρούμενης σύνδεσης του κολλαγόνου και της ελαστίνης στους συνδετικούς ιστούς, μέσω της οξειδωτικής απαμίνωσης των πλευρικών αλυσίδων της λυσίνης ή της υδροξυλυσίνης.¹⁴⁷ Οι λειτουργικές συνέπειες των πολυμορφισμών του γονιδίου LOXL1 και ο παθογενετικός μηχανισμός στο ΨΑΓ δεν είναι ακόμη γνωστά.^{147, 148}

6.3 ΠΡΟΕΛΕΥΣΗ ΤΟΥ ΨΕΥΔΟΑΠΟΦΟΛΙΦΩΤΙΚΟΥ ΥΛΙΚΟΥ

Ανεξάρτητως αιτιολογίας και με τη βοήθεια του ηλεκτρονικού μικροσκοπίου έχειδειχθεί ότι το ΨΑΥ στους οφθαλμούς παράγεται από τα κύτταρα του επιθήλιου του προισθημερινού του φακού, του χρωστικοφόρου επιθήλιου της ίριδας και του μη χρωστικοφόρου επιθήλιου του ακτινωτού σώματος. Επίσης στη διαδικασία αυτή συμμετέχουν τα κύτταρα του ενδοθήλιου του κερατοειδή και του διηθητικού ηθμού και όλοι σχεδόν οι κυτταρικοί τύποι του στρώματος της ίριδας, όπως είναι τα ινοκύτταρα, τα μελανοκύτταρα, τα περικότταρα, τα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα και τα λεία μυικά κύτταρα.¹⁴⁸⁻¹⁵⁰ Η δευτεροπαθής παθητική κατανομή, διαμέσου του υδατοειδούς υγρού, ευθύνεται για τη μη φυσιολογική εναπόθεση του ΨΑΥ στο κεντρικό πρόσθιο περιφάκιο, στη ζώνη ζίννειο ζώνη, στην πρόσθια υαλοειδική επιφάνεια και στους ψευδοφακούς.¹⁴⁸

6.4 ΣΥΣΤΑΣΗ ΤΟΥ ΨΕΥΔΟΑΠΟΦΟΛΙΔΩΤΙΚΟΥ ΥΛΙΚΟΥ

Ανοσοϊστοχημικές και βιοχημικές μελέτες έχουν δείξει ότι το ΨΑΥ αντιπροσωπεύει ένα σύμπλοκο γλυκοπρωτεΐνης / πρωτεογλυκάνης, το οποίο αποτελείται από ένα πρωτεϊνικό πυρήνα, που περιβάλλεται από γλυκοζαμινογλυκάνες.^{151, 152}

Ο πρωτεϊνικός πυρήνας περιλαμβάνει συστατικά του συστήματος των ελαστικών ινών (φιμπριλλίνη-1, LTBP-1, LTBP-2, LTBP-3, LTBP-4, MAGP-1, FBLN-2, FBLN-4, FBLN-6, βιτρονεκτίνη, αμυλοειδές P, τροποελαστίνη, ελαστίνη), της βασικής μεμβράνης (λαμινίνη, ινιδόγόνιο / εντακτίνη, φιμπρονεκτίνη),^{143, 149, 151, 152} πρωτεϊνικά ενεργά συστατικά, όπως είναι το ένζυμο LOXL-1, την εξωκυττάρια κλαστερίνη και οι μεταλλοπρωτεϊνάσες της οικογένειας ADAM (ADAM-19, ADAM-21), καθώς επίσης και την απολιποπρωτεΐνη E (APOE), τους παράγοντες του συμπληρώματος (C1q, C3), τη φιμπουλλίνη-2 και τη δεσμοκολλίνη-2 και τις πρωτεογλυκάνες (syndecan-3, versican).¹⁵²⁻¹⁵⁶

Περαιτέρω ιστοχημικές και ανοσοϊστοχημικές μελέτες έχουν ταυτοποιήσει ένα μεγάλο αριθμό υδατανθρακικών συστατικών (θειϊκή χονδροϊτίνη, θειϊκή ηπαράνη, θειϊκή δερματάνη, HNK-1 επίτοπος).¹⁵²

6.5 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Η πρόωμη και η ακριβής αναγνώριση του ΨΑΥ στους οφθαλμούς έχει ιδιαίτερη σημασία για τη μείωση των επιπλοκών, τόσο κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης, όσο και μετά το πέρας αυτής.¹⁵¹ Βασικό κριτήριο για τη διάγνωση του ΨΑΓ είναι η εμφάνιση λευκωπού υλικού στην επιφάνεια του πρόσθιου περιφακίου του κρυσταλλοειδή φακού.^{141, 151}

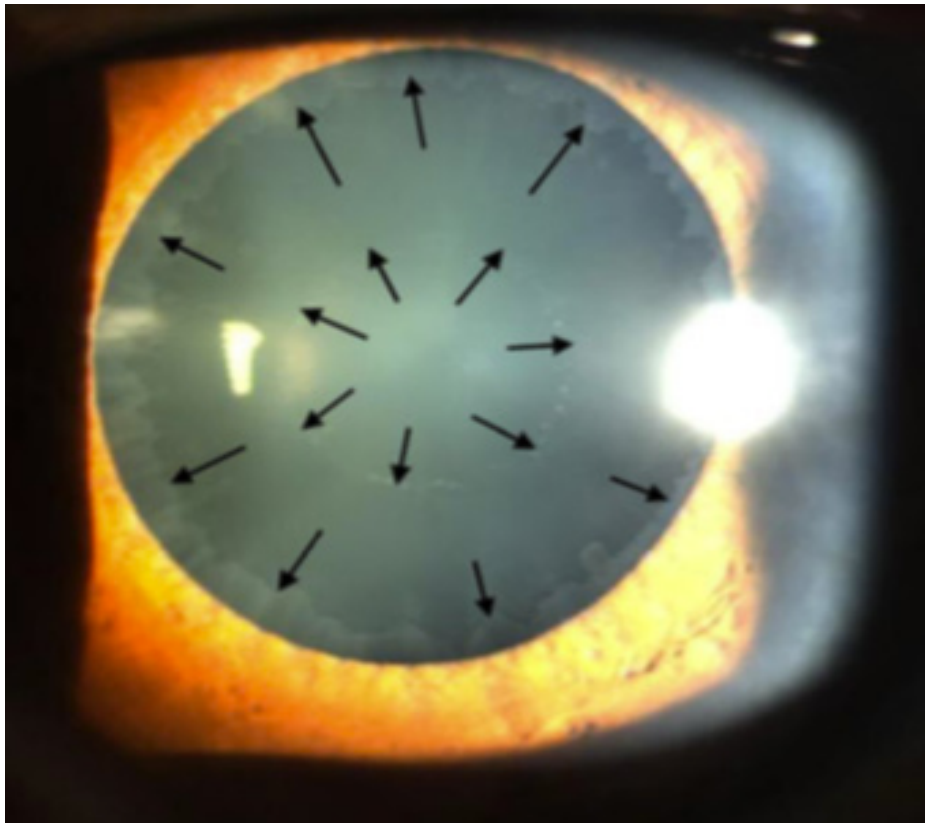
Το χαρακτηριστικό κλινικό σημείο στο ΨΑΓ, το οποίο είναι ορατό με την κόρη σε πλήρη μυδρίαση,¹⁴⁸ είναι το σημείο των “τριών δακτυλίων” (three-ring sign), το οποίο σχηματίζεται από έναν κεντρικό δίσκο, μία ενδιάμεση διαυγή ζώνη και έναν περιφερικό κοκκώδη δακτύλιο.¹⁵⁷ **(Εικόνα 9)**

Ο κεντρικός δίσκος είναι μία ομοιογενής και λευκωπή επιφάνεια, η οποία αποτελείται από ένα στρώμα μικροϊνιδίων και ψευδοαποφολιδωτικών ινών που μπορεί να απουσιάζει στο 20% των περιπτώσεων.^{151, 157} Ο περιφερικός δακτύλιος είναι το αποτέλεσμα μιας αδιάλειπτης εναπόθεσης ΨΑΥ, το οποίο συσσωρεύεται κατά στρώματα. Σε οφθαλμούς με ΨΑΓ, που υποβάλλονται σε θεραπεία με μυωτικούς παράγοντες, η εξάλειψη της κίνησης

της κόρης επιτρέπει τη συσσώρευση κοκκώδους υλικού πιο κεντρικά.¹⁵⁷ Η ενδιάμεση ζώνη αντιστοιχεί σε λεία καψική επιφάνεια, η οποία δημιουργείται από την απομάκρυνση του ΨΑΥ, εξαιτίας των φυσιολογικών κινήσεων τριβής της ίριδας με την πρόσθια επιφάνεια του φακού.^{143, 148, 158}

Επιπλέον δευτερεύοντα κλινικά σημεία μπορεί να βρεθούν πριν την αντίχνευση του ΨΑΥ στο φακό και να θέσουν την υποψία του πρώιμου ΨΑΓ.^{148, 157} Μεταξύ αυτών συμπεριλαμβάνονται η απώλεια χρωστικής από την περιοχή του σφιγκτήρα και του κορικού χείλους της ίριδας και η διασπορά της στις δομές του πρόσθιου θαλάμου, όπως επίσης και η διασπορά της χρωστικής μετά από φαρμακολογική μυδρίαση.¹⁴⁸

Στη βιομικροσκόπηση το ΨΑΥ παρατηρείται, εκτός από τον κρυσταλλοειδή φακό, στο κορικό χείλος και στην πρόσθια επιφάνεια της ίριδας,¹⁵⁸⁻¹⁶⁰ όπως επίσης στις ακτινοειδείς προβολές, στη ζίνειο ζώνη,^{160, 161} στο ενδοθήλιο του κερατοειδή, στη γωνία του πρόσθιου θαλάμου και στην πρόσθια επιφάνεια του υαλοειδούς.^{158, 160}



Εικόνα 9. Απεικόνιση του σημείου των “τριών δακτυλίων” (three-ring sign). Αναδημοσίευση από Elhawy E, Kamthan G, Dong CQ, et al. Pseudoexfoliation syndrome, a systemic disorder with ocular manifestations. Hum Genomics. 2012 Oct 10; 6:22

6.6 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ

Ο συνδυασμός της εναπόθεσης χρωστικής και ΨΑΥ στα διάκενα του διηθητικού ηθμού και ΨΑΥ στον παρακαναλικό ιστό και στο έσω ενδοθηλιακό τοίχωμα του σωλήνα του Schlemm ευθύνονται για την αυξημένη αντίσταση στην αποχέτευση του υδατοειδούς υγρού αποτελώντας τη βασική αιτία αύξησης της ΕΟΠ. Η παρεμπόδιση της εκροής του υδατοειδούς υγρού από το διηθητικό ηθμό και τη ραγοειδοσκληρική οδό οφείλεται κατά κύριο λόγο στην παρουσία του ΨΑΥ.¹⁴⁸

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7⁰

ΑΝΟΙΑ ΤΥΠΟΥ ALZHEIMER

7.1 ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Το 1907 ο Γερμανός ψυχίατρος Alois Alzheimer περιέγραψε σε ένα άρθρο του την πρώτη περίπτωση άνοιας, που αργότερα έγινε γνωστή ως άνοια τύπου Alzheimer. Επρόκειτο για μία γυναίκα 51 ετών με μία “ιδιόμορφη ασθένεια του εγκεφαλικού φλοιού”, η οποία εμφάνισε προοδευτική απώλεια της μνήμης και των άλλων νοητικών λειτουργιών, διαταραχές στον προσανατολισμό και στη συμπεριφορά (ψευδαισθήσεις, παραισθήσεις, παράνοια) και ψυχοκοινωνική έκπτωση.¹⁶²⁻¹⁶⁵ Απεβίωσε ύστερα από 5 χρόνια από την εμφάνιση της νόσου και η παθολογοανατομική εξέταση του εγκεφάλου της ανέδειξε την ύπαρξη των γεροντικών πλακών και των νευροϊνιδιακών πλεγμάτων στο νεοφλοιό και τον ιππόκαμπο, τα οποία αποτελούν τυπικά ευρήματα της νόσου Alzheimer.¹⁶⁶ Παρότι παρήλθε ένας και πλέον αιώνας από τότε που ο Alzheimer περιέγραψε τα κλινικά συμπτώματα και τα νευροπαθολογικά χαρακτηριστικά της νόσου, εντούτοις αυτά εξακολουθούν να παραμένουν ακόμη μέχρι και σήμερα βασικά στοιχεία για την κατανόησή της.¹⁶⁵

7.2 ΓΕΝΙΚΑ

Η άνοια τύπου Alzheimer είναι μία νευροεκφυλιστική νόσος, η οποία χαρακτηρίζεται από προοδευτική απώλεια των νευρώνων σε συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου, όπως του νεοφλοιού, του ιππόκαμπου, της αμυγδαλής, του βασικού πυρήνα του Meynert, της ενδορινικής περιοχής, του πρόσθιου θαλάμου και ορισμένων μονοαμινεργικών πυρήνων του εγκεφαλικού στελέχους (υπομέλανας τόπος, σύμπλεγμα της ραφής), που οδηγούν σε συρρίκνωση του εγκεφάλου.^{166, 167}

Οι νευρώνες που προσβάλλονται είναι χαρακτηριστικοί ως προς την ανατομική περιοχή του εγκεφάλου. Στο νεοφλοιό και στην ενδορινική περιοχή εκφυλίζονται κυρίως τα πυραμιδικά κύτταρα, ενώ στο νεοφλοιό προσβάλλονται επίσης και οι διάμεσοι νευρώνες. Στον ιππόκαμπο, ειδικότερα στις περιοχές CA1 και CA2, προσβάλλονται επιλεκτικά τα

πυραμιδικά κύτταρα, όπως επίσης και τα χολινεργικά κύτταρα του βασικού πυρήνα του Meynert, του έσω πυρήνα του διαφράγματος και της διαγώνιας ταινίας του Broca, με αποτέλεσμα την ελάττωση των επιπέδων της ακετυλοχολίνης στις περιοχές, όπου τα παραπάνω κύτταρα προβάλλουν.¹⁶⁶

7.3 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Η άνοια τύπου Alzheimer αποτελεί επισήμως την έκτη αιτία θανάτου στις Η.Π.Α και την πέμπτη αιτία θανάτου σε άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών.^{168, 169} Το 2015 υπολογίστηκε ότι ο αριθμός των Αμερικανών με νόσο Alzheimer όλων των ηλικιών, ήταν 5.3 εκατομμύρια, εκ των οποίων 5.1 εκατομμύρια ήταν άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών^{169, 170} και περίπου 200.000 κάτω των 65 ετών με πρόιμη έναρξη της νόσου.¹⁶⁹

Σύμφωνα με μία μελέτη, η οποία χρησιμοποίησε τα πιο πρόσφατα στοιχεία απογραφής των Η.Π.Α για το 2010, υπολογίστηκε ο αριθμός των ασθενών με άνοια τύπου Alzheimer ηλικίας άνω των 65 ετών.^{169, 170}

Αναλυτικότερα:

1. Ένα στα εννέα άτομα ήταν άνω των 65 ετών (11%)^{165, 169}
2. Το ένα τρίτο περίπου ήταν άνω των 85 ετών (32%)^{169, 170} και
3. Το 81% ήταν 75 ετών και άνω^{169, 170}

Το 2050 ο συνολικός αριθμός των ατόμων με άνοια τύπου Alzheimer στις Η.Π.Α υπολογίζεται ότι θα είναι 13.8 εκατομμύρια, από τα οποία τα 7 εκατομμύρια θα είναι άτομα ηλικίας 85 ετών και άνω.^{169, 170}

Στην Ελλάδα ο επιπολασμός της άνοιας τύπου Alzheimer ανέρχεται στο 6%, ενώ η άνοια φτάνει το 9.9 % στην ηλικία άνω των 70 ετών.¹⁷¹

7.4 ΓΕΝΕΤΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

Η άνοια τύπου Alzheimer, ανάλογα με την ηλικία εμφάνισης της νόσου, διακρίνεται στην πρόιμη μορφή (Early Onset Alzheimer's Disease-EOAD, έναρξη < 65 ετών), που αντιπροσωπεύει το 1-5% όλων των περιπτώσεων και στην όψιμη μορφή (Late Onset

Alzheimer's Disease-LOAD, έναρξη ≥ 65 ετών), που αντιπροσωπεύει >95% των περιπτώσεων.¹⁷²

Σχετικά με την πρόιμη μορφή της έχουν ταυτοποιηθεί οι μεταλλάξεις τριών γονιδίων.¹⁷³⁻¹⁷⁷

1. Μεταλλάξεις του γονιδίου της πρόδρομης πρωτεΐνης του αμυλοειδούς (Amyloid Precursor Protein-APP) στο χρωμόσωμα 21
2. Μεταλλάξεις του γονιδίου της προσενιλίνης 1 (PSEN1) στο χρωμόσωμα 14
3. Μεταλλάξεις του γονιδίου της προσενιλίνης 2 (PSEN2) στο χρωμόσωμα 1

Το κύριο χαρακτηριστικό τους γνώρισμα είναι ότι κληρονομούνται με τον αυτοσωμικό επικρατή τρόπο, έχουν υψηλή διεισδυτική ικανότητα (>85%) και δια μέσου της πρωτεολυτικής διάσπασης της APP μεταβάλλουν την παραγωγή του αμυλοειδούς Αβ.^{172, 177-181}

Για την πρόιμη μορφή της άνοιας τύπου Alzheimer έχουν εντοπιστεί περισσότερες από 32 μεταλλάξεις του γονιδίου της APP,¹⁸² οι οποίες ευθύνονται για αντικαταστάσεις αμινοξέων στην περιοχή Αβ ή στις αλληλουχίες εκατέρωθεν αυτής.¹⁸³ Η διπλή μετάλλαξη της Σουηδίας, που ταυτοποιήθηκε στις θέσεις 670 και 671 της APP (K670N/M671L), αφορά στην αντικατάσταση των αμινοξέων Lys και Met από Asn και Leu, με αποτέλεσμα την αυξημένη πρωτεολυτική δράση της β-σεκρετάσης, καθώς και την αυξημένη έκκριση του Αβ₄₀ και Αβ₄₂.^{166, 177, 179, 181} Κάποιες άλλες σημειακές μεταλλάξεις (V717F, V717I, V717G) χαρακτηρίζονται από την αντικατάσταση του αμινοξέος βαλίνη στη θέση 717, από τα αμινοξέα φαινυλαλανίνη, ισολευκίνη και γλυκίνη αντίστοιχα, προάγοντας την παραγωγή της πιο τοξικής μορφής Αβ₄₂ σε σχέση με το Αβ₄₀.^{166, 177-181} Τέλος έχουν ταυτοποιηθεί μεταλλάξεις εντός της περιοχής Αβ (E693G, E693K, E693Q), οι οποίες αυξάνουν την ινιδογένεση ή την αντίσταση στην πρωτεόλυση.^{177, 184, 185} **(Εικόνα 10)**

Εκτός από τις σημειακές μεταλλάξεις, για την εμφάνιση της πρόιμης μορφής της νόσου Alzheimer ευθύνεται και η αύξηση του αριθμού των αντιγράφων του γονιδίου της APP, όπως συμβαίνει σε περιπτώσεις ασθενών με σύνδρομο Down (τρισωμία 21).^{183, 186}

Η πρόδρομη πρωτεΐνη του αμυλοειδούς (APP) είναι μία διαμεμβρανική πρωτεΐνη τύπου 1, η οποία κωδικοποιείται από ένα γονίδιο που εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 21 και περιέχει μία μεγάλη αμινοτελική εξωκυτταρική περιοχή.^{166, 177, 187-190} Η APP απαντάται σε

τρεις ισομορφές (APP-695, APP-751, APP-770), κάθε μία από τις οποίες περιέχει μία αλληλουχία 695, 751 και 770 αμινοξέων αντίστοιχα.¹⁹⁰⁻¹⁹³ **(Εικόνα 11)**

Η APP-751 και η APP-770 περιλαμβάνουν μία περιοχή ομόλογη με τους αναστολείς των πρωτεασών σερίνης της τάξης Kunitz (KPI) και επιπλέον η APP-770 περιέχει την περιοχή Ox-2.¹⁷⁷ Υπάρχουν ενδείξεις ότι οι ισομορφές APP-751 και APP-770 μπορεί να παίζουν ρόλο στην παθολογία της άνοιας τύπου Alzheimer.^{177, 190} Έτσι, ενώ στον εγκέφαλο των φυσιολογικών ατόμων ο λόγος της APP-695:APP-751:APP-770 είναι 20:10:1, με την πάροδο της ηλικίας η αναλογία των KPI⁺ ισομορφών της APP αυξάνεται στο φλοιό του εγκεφάλου των ασθενών με Alzheimer.^{177, 190, 194-196}

Τέλος πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι η υπερέκφραση της APP-751 προκαλεί την εμφάνιση παθολογικών σημείων χαρακτηριστικών της νόσου Alzheimer από ό,τι η υπερέκφραση της APP-695, γεγονός που σημαίνει ότι οι KPI⁺ ισομορφές της APP συγκριτικά με την APP-695 είναι πιο πιθανό να υποστούν διάσπαση από μία β-σεκρετάση, που οδηγεί στην παραγωγή Αβ πεπτιδίων, παρά από μία α-σεκρετάση.^{177, 197, 198}

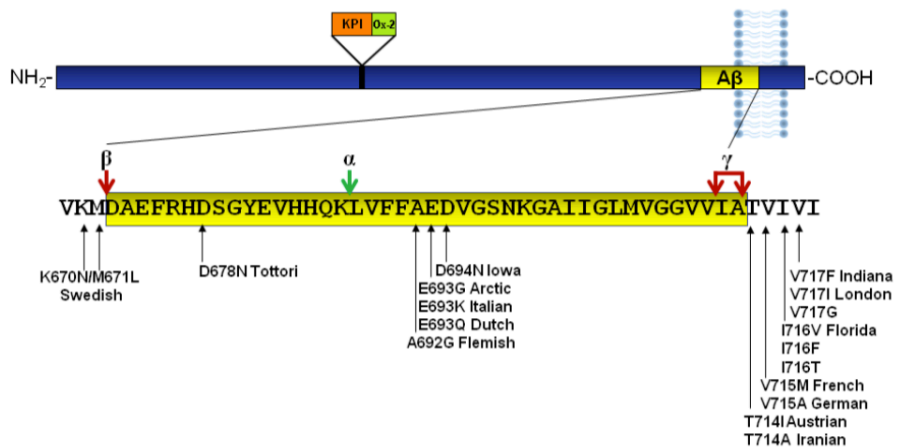
Τα γονίδια της προσενιλίνης (PSEN1, PSEN2) κωδικοποιούν την καταλυτική υπομονάδα της γ-σεκρετάσης.^{177, 199, 200} Μελέτες έχουν δείξει ότι μεταλλάξεις των γονιδίων της PSEN1 και PSEN2 αυξάνουν την αναλογία Αβ₄₂/Αβ₄₀ και ευθύνονται για την πρόωμη μορφή της άνοιας τύπου Alzheimer.^{175-177, 201-204}

Οι μεταλλάξεις στο γονίδιο της PSEN1, που εντοπίζονται στο χρωμόσωμα 14 (14q24.3), είναι περισσότερες από 185,¹⁸² αντιπροσωπεύουν το 18-50% των περιπτώσεων με πρόωμη μορφή της νόσου Alzheimer, έχουν αυξημένη διεισδυτική ικανότητα και επομένως είναι βαρύτερης μορφής.^{177, 205-207} Αντίθετα οι μεταλλάξεις στο γονίδιο της PSEN2, που εντοπίζονται στο χρωμόσωμα 1, είναι πιο σπάνιες (13 συνολικά μεταλλάξεις μέχρι το 2011)¹⁸² και χαρακτηρίζονται από μεταβαλλόμενη διεισδυτική ικανότητα.^{206, 208, 209}

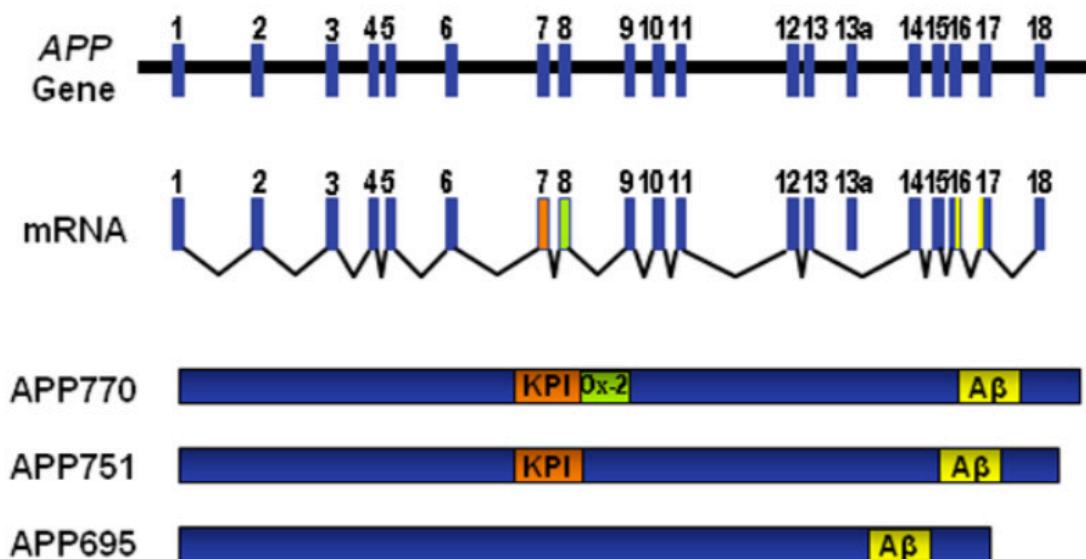
Ο γονότυπος της APOE αποτελεί τον κύριο γενετικό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση της όψιμης μορφής της νόσου Alzheimer (LOAD).²¹⁰ Ο γενετικός τόπος της APOE εντοπίζεται στο εγγύς μακρό σκέλος του χρωμοσώματος 19 (19q13.2).²¹¹⁻²¹⁴ Περιέχει αρκετούς νουκλεοτιδικούς πολυμορφισμούς (SNPs), από τους οποίους τρεις είναι οι συνηθέστεροι, που ευθύνονται για τις αλλαγές στην αλληλουχία των αμινοξέων και πιο συγκεκριμένα τα αλληλία ε2, ε3 και ε4, με αποτέλεσμα την εμφάνιση των τριών ισομορφών της APOE, δηλαδή της APOE-ε2, της APOE-ε3 και της APOE-ε4.^{210, 214-219}

Η ισομορφή APOE-ε3 αποτελεί πρωτεΐνη 299 αμινοξέων και φέρει μία κυστεΐνη στη θέση 112 και μία αργινίνη στη θέση 158 (CYS112, ARG158), ενώ η APOE-ε2 φέρει από μία κυστεΐνη (CYS112, CYS158) και η APOE-ε4 φέρει από μία αργινίνη (ARG112, ARG158) στις αντίστοιχες θέσεις.^{210, 214} Αν και οι τρεις κοινές ισομορφές διαφέρουν μεταξύ τους σε ένα ή σε δύο αμινοξέα στις θέσεις 112 ή και 158, οι διαφορές αυτές είναι ικανές να μεταβάλουν ουσιαστικά τη δομή και τη λειτουργία της APOE.^{220, 221}

Μελέτες έχουν δείξει ότι μεταξύ των τριών αλληλίων στο γενικό πληθυσμό, το ε3 εμφανίζεται με μεγαλύτερη συχνότητα σε σχέση με τα ε2 και ε4, με το ε4 να αποτελεί ισχυρό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση της όψιμης μορφής της νόσου Alzheimer, ενώ το ε2 δρα προστατευτικά, συγκριτικά με το επικρατέστερο ε3.^{210, 216, 217, 222-224} Ο κίνδυνος εμφάνισης της άνοιας τύπου Alzheimer είναι τρεις ή δώδεκα φορές μεγαλύτερος σε άτομα που φέρουν ένα ή δύο ε4 αλληλία αντίστοιχα.^{210, 225} Επίσης για κάθε ένα ε4 αλληλίο η νόσος μπορεί να εκδηλωθεί περίπου κατά δέκα χρόνια νωρίτερα.^{177, 216}



Εικόνα 10. Σημειακές μεταλλάξεις της APP. Αναδημοσίευση από Hall AM, Roberson ED. Mouse models of Alzheimer's disease. Brain Res Bull. 2012 May 1;88(1):3-12



Εικόνα 11. Απεικόνιση των ισομορφών της APP. Αναδημοσίευση από Hall AM, Roberson ED. Mouse models of Alzheimer's disease. Brain Res Bull. 2012 May 1;88(1):3-12

7.5 ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ ΤΗΣ ΑΝΟΙΑΣ ΤΥΠΟΥ ALZHEIMER ΚΑΙ Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΑΠΟΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΗΣ Ε4

Το 1973 η APOE ταυτοποιήθηκε σε φυσιολογικές ανθρώπινες πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (VLDL).^{217, 226} Πρόκειται για μία γλυκοπρωτεΐνη μοριακού βάρους 34.000 αποτελούμενη από αλληλουχία 299 αμινοξέων, εμπλουτισμένη με αργινίνη.^{210, 217, 227-229} Η APOE είναι ρυθμιστής του μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνών και κατέχει σημαντικό ρόλο στο κεντρικό νευρικό σύστημα, όπως είναι η μεταφορά χοληστερόλης, η νευροπλαστικότητα και η φλεγμονή.^{213, 221, 225}

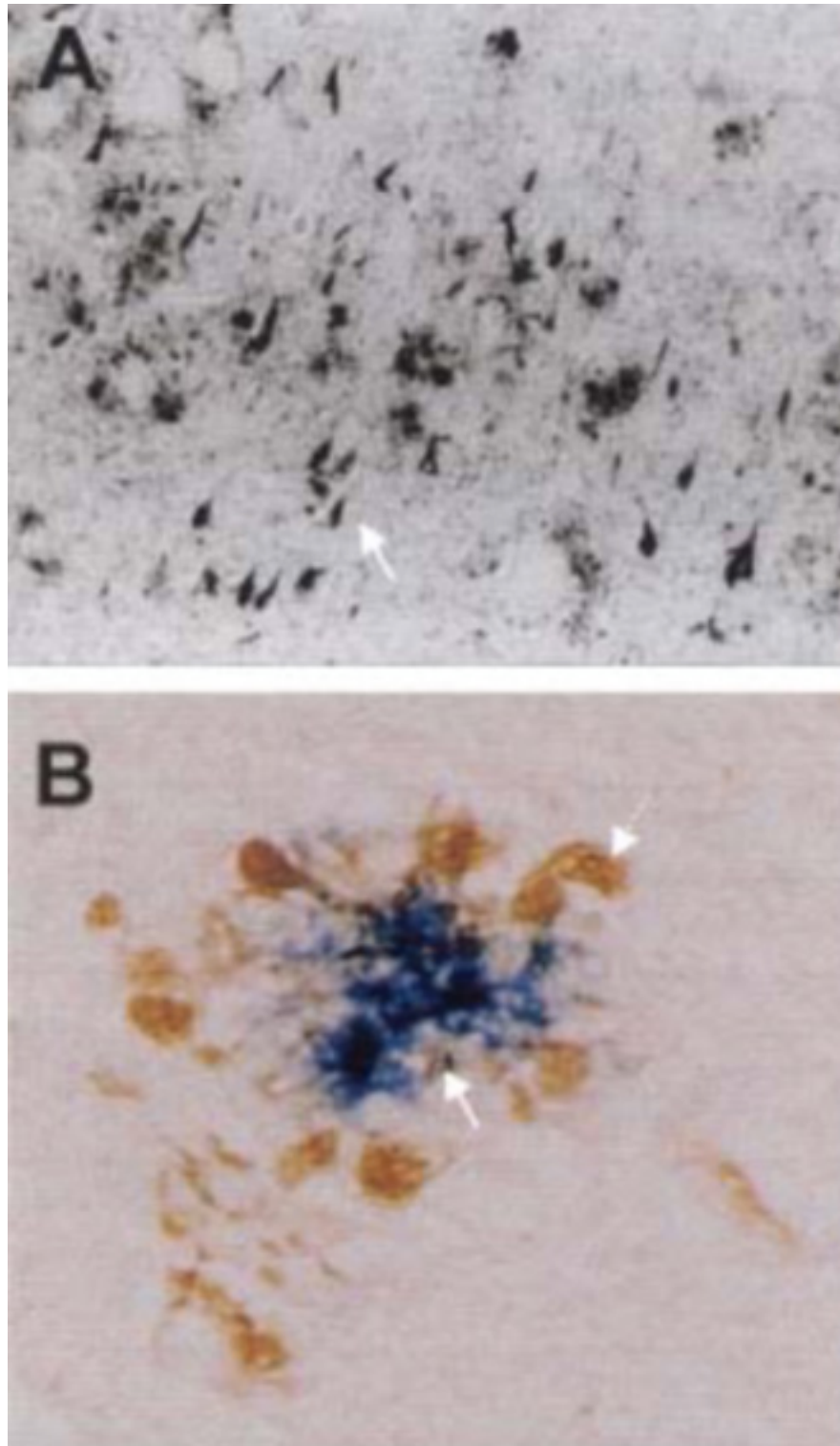
Η APOE4 έχει ταυτόχρονα εξαρτημένο και μη εξαρτημένο από το πεπτιδίο Αβ ρόλο στην παθογένεια της νόσου Alzheimer.¹⁷⁷ Μελέτες έδειξαν ότι ασθενείς με τη νόσο που φέρουν το ε4 αλληλίο εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα Αβ στον εγκέφαλο,^{177, 214, 220, 221, 225, 230-234} μειωμένα επίπεδα Αβ στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό^{177, 235} και αυξημένη εναπόθεση γεροντικών πλακών.^{177, 210, 220, 236-238} Επίσης νευροπαθολογικές και νευροαπεικονιστικές μελέτες καταδεικνύουν ότι οι φορείς APOE-ε4 παρουσιάζουν ταχύτερη και πιο άφθονη εναπόθεση του πεπτιδίου Αβ, συγκριτικά με άτομα που δε φέρουν το APOE-ε4.^{225, 236, 239, 240}

Τέλος πειραματικές μελέτες έδειξαν ότι η APOE-ε4 συνδέεται με μιτοχονδριακή δυσλειτουργία και αυξημένη φωσφορυλίωση της τ πρωτεΐνης.^{177, 241, 242} Για τη

διαλεύκανση του ρόλου της ΑΡΟΕ-ε4 στην παθογένεση της νόσου Alzheimer έχουν προταθεί αρκετοί μηχανισμοί, οι οποίοι περιλαμβάνουν τη ρύθμιση της ισορροπίας, μεταξύ της εναπόθεσης και της κάθαρσης των Αβ πεπτιδίων και το σχηματισμό γεροντικών πλακών,^{214, 231, 233, 242-246} τη βλάβη του αντιοξειδωτικού αμυντικού συστήματος,^{242, 247} τη δυσλειτουργία των νευρωνικών οδών σηματοδότησης,^{242, 248} τη διαταραχή της κυτταροσκελετικής δομής και λειτουργίας,^{242, 249, 250} την τροποποιημένη φωσφορυλίωση της πρωτεΐνης τ και το σχηματισμό των νευροϊνδιακών τολυπίων.^{242, 251-254} Παρόλα αυτά η χρονική αλληλουχία των γεγονότων στην εναπόθεση γεροντικών πλακών και στο σχηματισμό νευροϊνδιακών πλεγμάτων κατά τη διάρκεια ανάπτυξης της άνοιας τύπου Alzheimer, παραμένει σχετικά αδιευκρίνιστη.¹⁶⁵

Στις εγκεφαλικές περιοχές που προσβάλλονται αρχικά από τη νόσο Alzheimer έχει παρατηρηθεί ότι η νευρωνική βλάβη σχετίζεται με την εναπόθεση και τη συσσώρευση μη φυσιολογικών πρωτεϊνών, τόσο εκτός, όσο και εντός των νευρώνων.¹⁶⁵ Οι παθολογικές βλάβες είναι χαρακτηριστικές και είναι γνωστές ως γεροντικές πλάκες και νευροϊνδιακά τολύπια.^{242, 255-257} **(Εικόνα 12)** Οι γεροντικές πλάκες είναι κυρίως εξωκυτταρικές εναποθέσεις Αβ πεπτιδίων,^{242, 255, 256} με επικρατέστερη μορφή το πεπτίδιο Αβ₄₂,^{258, 259} που περιβάλλονται από δυστροφικούς νευράξονες, μικρογλοιακά κύτταρα και αστροκύτταρα.^{242, 255} Τα νευροϊνδιακά τολύπια είναι ενδοκυτταρικές ανώμαλες συναθροίσεις που παρατηρούνται στους δενδρίτες, στα κυτταρικά σώματα και στους νευράξονες, οι οποίες σχηματίζονται από δυσδιάλυτες υπερφωσφορυλιωμένες ισομορφές της πρωτεΐνης τ, η οποία κάτω από φυσιολογικές συνθήκες συνδέεται στους μικροσωληνίσκους και παίζει ρόλο στην ενδοκυτταρική αξονοπλασματική ροή.^{165, 166}

Στην άνοια τύπου Alzheimer η παρουσία γεροντικών πλακών στις κυτταρικές συνάψεις, όπως επίσης και η παρουσία νευροϊνδιακών τολυπίων εντός των νευρώνων, πιστεύεται ότι αποτελούν εμπόδιο στη μεταξύ των νευρώνων επικοινωνία, καθώς και στη μεταφορά θρεπτικών συστατικών και άλλων μορίων κατά μήκος των νευραξόνων αντίστοιχα, με αποτέλεσμα την αλλοίωση των εισερχόμενων πληροφοριών, τη μείωση του αριθμού των συνάψεων και το θάνατο των νευρώνων.¹⁶⁹ Οι αρχικές μεταβολές στον εγκέφαλο των ασθενών με νόσο Alzheimer είναι δυνατόν να εμφανιστούν είκοσι ή και περισσότερα χρόνια πριν από την έναρξη των συμπτωμάτων αυτής.^{169, 260, 261}



Εικόνα 12. **A.** Νευροϊνιδικά τολύπια. **B.** Γεροντικές πλάκες. Αναδημοσίευση από Hardy J. Amyloid, the presenilins and Alzheimer's disease. Trends Neurosci. 1997 Apr; 20(4):154-9

7.6 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΗΣ ΑΝΟΙΑΣ ΤΥΠΟΥ ALZHEIMER ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΗΝ ΚΑΙΜΑΚΑ MMSE

Οι ασθενείς με άνοια τύπου Alzheimer με βάση την κλίμακα MMSE κατατάσσονται στις ακόλουθες τρεις κατηγορίες:²⁶²

1. Καμία νοητική εξασθένηση: 28-30
2. Ήπια νοητική δυσλειτουργία: 24-27
3. Ήπια μορφή άνοιας τύπου Alzheimer: 20-23
4. Μέσης βαρύτητας άνοια τύπου Alzheimer: 10-19
5. Σοβαρή μορφή άνοιας τύπου Alzheimer: 0-9

7.7 ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ

Τα συμπτώματα της άνοιας τύπου Alzheimer διαφέρουν μεταξύ των ατόμων. Αρχικά το πιο συνηθισμένο σύμπτωμα σχετίζεται με τη σταδιακή έκπτωση της ικανότητας ανάκλησης της πρόσφατης μνήμης. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι οι πρώτοι νευρώνες που δυσλειτουργούν και στη συνέχεια εκφυλίζονται, εντοπίζονται σε περιοχές του εγκεφάλου, οι οποίες εμπλέκονται στη διαμόρφωση της πρόσφατης μνήμης.

Εκτός αυτών και άλλοι νευρώνες δυσλειτουργούν και σε άλλες περιοχές του εγκεφάλου, με αποτέλεσμα οι ασθενείς να εμφανίζουν διάφορα συμπτώματα, όπως δυσκολία στη διαδικασία επίλυσης προβλημάτων, αδυναμία αντιμετώπισης οικειακών ή εργασιακών προβλημάτων, διαταραχή στον προσανατολισμό στο χώρο και στο χρόνο, αδυναμία κατανόησης των οπτικών εικόνων, διαταραχή στο γραπτό και προφορικό λόγο, ελαττωμένη κρίση, αδιαφορία για εργασία και κοινωνικές δραστηριότητες και αλλαγές στη διάθεση και στην προσωπικότητα. Σε πιο προχωρημένα στάδια της νόσου Alzheimer οι ασθενείς εμφανίζουν απώλεια της επικοινωνιακής ικανότητας, καθήλωση στο κρεβάτι καθόλο το εικοσιτετράωρο και είναι περισσότερο ευάλωτοι σε λοιμώξεις, όπως η πνευμονία, γεγονός που οδηγεί στο θάνατο.¹⁶⁹

7.8 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Οι πιο γνωστοί παράγοντες κινδύνου στη νόσο Alzheimer είναι οι ακόλουθοι:¹⁶⁹

1. Ηλικία
2. Το γονίδιο της APOE-ε4
3. Το θετικό οικογενειακό ιστορικό της νόσου Alzheimer
4. Η εμφάνιση ήπιας νοητικής δυσλειτουργίας (ΗΝΔ-Mild Cognitive Impairment-MCI)
5. Οι παράγοντες κινδύνου των καρδιαγγειακών παθήσεων (κάπνισμα, παχυσαρκία, διαβήτης, αρτηριακή υπέρταση, υψηλή χοληστερόλη, υψηλή ομοκυστεΐνη, έλλειψη σωματικής και νοητικής άσκησης)
6. Το μορφωτικό επίπεδο
7. Η κοινωνική και νοητική ενασχόληση
8. Η κρανιοεγκεφαλική κάκωση (Traumatic Brain Injury-TBI)

7.9 ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η κλινική διάγνωση της άνοιας τύπου Alzheimer γίνεται σύμφωνα με τα διεθνή κριτήρια που θεσπίστηκαν το 1984,^{165, 263} επικαιροποιήθηκαν το 2011^{165, 264} και βασίζεται στο ιστορικό, στη φυσική, νευρολογική και νευροψυχολογική εκτίμηση του ασθενή,¹⁶⁵ σε εργαστηριακές εξετάσεις (γενική αίματος, γλυκόζη ορού, επίπεδα βιταμίνης B₁₂/Φυλλικού οξέος, βιταμίνη D, TSH, F-T4, ηλεκτρολύτες, ουρία / κρεατινίνη ορού, ταχύτητα καθίζησης ερυθρών αιμοσφαιρίων),^{165, 265, 266} και σε μεθόδους απεικόνισης του εγκεφάλου (MRI, CT).¹⁶⁵

Η διαφορική διάγνωση της άνοιας τύπου Alzheimer από τις άλλες μορφές άνοιας συνοψίζεται στον **πίνακα 1**. Η βιοψία του εγκεφάλου αποτελεί την πιο ασφαλή μέθοδο διάγνωσης της νόσου Alzheimer, που στηρίζεται στην παρουσία και στην κατανομή των γεροντικών πλακών και των νευροϊνδιακών τολυπίων στον εγκέφαλο.^{165, 267}

Πίνακας 1

Πίνακας 1. Κλινικά διαφοροδιαγνωστικά χαρακτηριστικά της άνοιας τύπου Alzheimer από τις άλλες μορφές άνοιας.					
Κλινικό χαρακτηριστικό	Άνοια τύπου Alzheimer	Άνοια αγγειακού τύπου	Άνοια τύπου Parkinson	Άνοια των σωματίων Lewy	Μετωπο-κροταφική άνοια
Προφίλ ασθενούς	>65 έτη	>40 έτη Αγγειακοί παράγοντες κινδύνου	>65 έτη	75 έτη (μ.ο)	50-70 έτη 50% αυτοσωματική κυριαρχία
Ιστορικό	Σταδιακή έναρξη και επιδείνωση	Οξεία έναρξη, βαθμιαία επιδείνωση	Σταδιακή έναρξη και επιδείνωση	Σταδιακή έναρξη και επιδείνωση	Σταδιακή έναρξη και επιδείνωση
Αρχικά συμπτώματα	Απώλεια μνήμης	Εκτεταμένη δυσλειτουργία	Οπτικές ψευδαισθήσεις	Οπτικές ψευδαισθήσεις / Διαταραχές της προσοχής	Μνήμη άθικτη, αποκλεισμός, απάθεια ή αφασία
Φυσικά ευρήματα	Καμία κινητική δυσλειτουργία (μέχρι τα τελικά στάδια)	Πυραμιδικά σημεία (ανώτερος κινητικός νευρώνας)	Παρκινσονισμός (προηγείται της άνοιας > 1 έτος)	Παρκινσονισμός (παρόν κατά το 1 έτος της άνοιας)	Συνήθως κανένα (σπάνια σχετίζεται με νόσο του κινητικού νευρώνα)

Αναδημοσίευση από Korolev Igor. (2014). Alzheimer's Disease: A Clinical and Basic Science Review, MSRJ: Medical Student Research Journal, 4. 24-33

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8⁰

ΑΝΟΙΑ ΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΤΥΠΟΥ

8.1 ΓΕΝΙΚΑ

Η άνοια αγγειακού τύπου ορίζεται ως ένα παθολογικό σύνδρομο, στο οποίο η νοητική δυσλειτουργία είναι αποτέλεσμα κάποιας αγγειακής νόσου^{268, 269} και προκαλείται είτε από κάποιο συμπτωματικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ) είτε από κάποιο σιωπηλό αγγειακό εγκεφαλικό τραύμα (σιωπηλή εγκεφαλική ισχαιμία, αιμορραγία, αλλοιώσεις λευκής ουσίας), τα οποία αναγνωρίζονται μόνο κατά την απεικόνιση του εγκεφάλου.²⁶⁹⁻²⁷¹ Συνήθως η αγγειακή άνοια μπορεί να συνυπάρχει με τη νόσο Alzheimer, με αποτέλεσμα στην πράξη οι ασθενείς να εμφανίζουν πολλαπλή αιτιολογία της νόσου, που οδηγεί σε μεικτού τύπου άνοια.^{269, 272}

8.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Η άνοια αγγειακού τύπου αποτελεί τη δεύτερη πιο συχνή μορφή άνοιας.^{269, 273} Το 2002 στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής ο επιπολασμός της εκτιμήθηκε ότι ήταν 0.98%, 4.09% και 6.19% στις ηλικίες 71-79 ετών, 80-89 ετών και άνω των 90 ετών αντίστοιχα, αντιπροσωπεύοντας συνολικά 594.000 περιπτώσεις αγγειακής άνοιας.^{269, 273} Ένας λόγος που υποεκτιμάται ο επιπολασμός της αγγειακής άνοιας είναι ότι οι επιδημιολογικές μελέτες πιθανώς υποτιμούν τον αγγειακό παράγοντα στην εμφάνισή της, με αποτέλεσμα τη λανθασμένη ταξινόμηση της άνοιας αγγειακού ή μεικτού τύπου ως άνοιας τύπου Alzheimer.²⁶⁹

8.3 ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ

Τα κριτήρια κλινικής ταξινόμησης της άνοιας αγγειακού τύπου που πρόσφατα προτάθηκαν από την American Heart Association (AHA), από την International Society of Vascular Behavioural and Cognitive Disorders (Vas-Cog) και από το Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5), παραθέτονται στον **Πίνακα 2**.^{269, 274-276}

Κοινό χαρακτηριστικό γνώρισμα αυτών των συστημάτων ταξινόμησης, όσον αφορά τη διάγνωση της αγγειακής άνοιας, είναι το στοιχείο της νοητικής δυσλειτουργίας, σε συνδυασμό με την παρουσία του αγγειακού παράγοντα κινδύνου, ο οποίος προκύπτει από το ιστορικό, τη φυσική εξέταση, το νοητικό προφίλ του ασθενούς και το διαγνωστικό έλεγχο, συμπεριλαμβανομένης και της νευροαπεικόνισης.^{269, 274-276}

Πίνακας 2

Πίνακας 2. Διαγνωστικά κριτήρια άνοιας αγγειακού τύπου.			
	AHA/ASA	Vas-Cog society	DSM-5
Γνωσιακή ταξινόμηση	Αγγειακή ήπια γνωστική εξασθένηση ή άνοια αγγειακού τύπου	Αγγειακή ήπια γνωστική διαταραχή ή αγγειακή μείζονα γνωστική διαταραχή (άνοια)	Ήπια αγγειακή νευρογνωσιακή διαταραχή ή μείζονα αγγειακή νευρογνωσιακή διαταραχή
Κλινικές ενδείξεις αγγειακής αιτίας	Είτε σαφής χρονική σχέση συμβάντος και της εμφάνισης γνωστικών ελλειμμάτων είτε σαφής σχέση όσον αφορά τη σοβαρότητα και το πρότυπο της γνωστικής εξασθένησης με την παρουσία διάχυτης, υποφλοιώδους εγκεφαλοαγγειακής παθολογίας	Είτε η εμφάνιση γνωστικών ελλειμμάτων ακολουθεί εγκεφαλικά επεισόδια είτε υπάρχουν φυσικά σημεία συμβατά με εγκεφαλικό επεισόδιο ή γνωστική εξασθένηση όσον αφορά την ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών, την πολύπλοκη προσοχή ή μετωπιαίες εκτελεστικές λειτουργίες συνοδευόμενες από ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω: διαταραχές στο βάδισμα, συμπτώματα από το ουροποιητικό ή αλλαγές στην προσωπικότητα και στη διάθεση	Είτε η εμφάνιση γνωστικών ελλειμμάτων σχετίζεται χρονικά με ένα ή με περισσότερα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια ή με αποδεικτικά στοιχεία υπέρ μιας σημαντικής μείωσης της σύνθετης προσοχής (περιλαμβανομένης της ταχύτητας επεξεργασίας) και της μετωπιαίας-εκτελεστικής λειτουργίας. Θα πρέπει να υπάρχουν ενδείξεις εγκεφαλοαγγειακής νόσου από το ιστορικό, τη φυσική εξέταση και / ή τη νευροαπεικόνιση
Απαιτούμενες νευροαπεικονιστικές ενδείξεις εγκεφαλοαγγειακής νόσου	Ναι	Ναι	Όχι
Κριτήρια αποκλεισμού	Ιστορικό σταδιακά προοδευτικών γνωστικών ελλειμμάτων πριν ή μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο που υποδηλώνει την ύπαρξη μη αγγειακής γνωστικής διαταραχής (AD)	Αποδεικτικά στοιχεία άλλων μη αγγειακών, νοητικών, ιατρικών, ψυχιατρικών ή νευρολογικών διαταραχών που επαρκούν για να εξηγήσουν τη γνωστική εξασθένηση (περιλαμβανομένης της AD)	Τα ελλείμματα δεν εξηγούνται καλύτερα από άλλη ασθένεια του εγκεφάλου ή συστηματική διαταραχή
Κριτήρια για πιθανή άνοια αγγειακού τύπου	Πληροί τα κριτήρια, εκτός από την έλλειψη σαφούς σχέσης μεταξύ της αγγειακής νόσου και της νοητικής εξασθένησης, την ανεπαρκή πληροφόρηση (μη νευροαπεικόνιση), την αφασία, αποκλείει την ακριβή γνωστική αξιολόγηση ή την απόδειξη συνακόλουθων νευροεκφυλιστικών καταστάσεων (AD)	Πληροί τα κριτήρια, εκτός από το ότι δεν είναι διαθέσιμη η νευροαπεικόνιση	Πληροί τα κριτήρια, αλλά δεν υπάρχει διαθέσιμη νευροαπεικόνιση και η χρονική σχέση του νευρογνωσιακού συνδρόμου με ένα ή με περισσότερα εγκεφαλοαγγειακά συμβάντα δεν έχει τεκμηριωθεί
Ταξινόμηση όταν υπάρχουν άλλες πιθανές αιτίες (μικτή ασθένεια)	Πιθανή αγγειακή ήπια γνωστική εξασθένηση ή πιθανή αγγειακή άνοια πρέπει να διαγνωστεί όταν υπάρχουν ενδείξεις για άλλες νευροεκφυλιστικές καταστάσεις	Η νόσος Alzheimer μπορεί να διαγνωστεί όταν ο ασθενής επιπροσθέτως πληροί τα κριτήρια για πιθανή νόσο Alzheimer	Μη καθορισμένη ταξινόμηση

Αναδημοσίευση από Smith EE. Clinical presentations and epidemiology of vascular dementia. Clin Sci (Lond). 2017 Jun 1; 131 (11):1059-1068

8.4 ΑΙΤΙΕΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Οι αιτίες της άνοιας αγγειακού τύπου μπορεί να ταξινομηθούν σύμφωνα με τη θέση εμφάνισης της αγγειακής νόσου σε καρδιακές, νόσος των μεγάλων ή των μικρών αγγείων,^{269, 274} (Πίνακας 3) με επικρατούσα την τελευταία.^{269, 277} Οι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν την ηλικία, τη γενετική προδιάθεση και το φύλο, που είναι παράγοντες μη τροποποιήσιμοι και την αρτηριακή υπέρταση, το διαβήτη, το κάπνισμα, τη δυσλιπιδαιμία, την αύξηση του σωματικού βάρους και τη μη σωματική άσκηση, που είναι παράγοντες τροποποιήσιμοι.^{269, 278} Ο διαχωρισμός αυτός είναι σημαντικός, γιατί παρεμβαίνοντας στους τροποποιήσιμους παράγοντες είναι δυνατή η έγκαιρη πρόληψη της αγγειακής άνοιας. Επίσης είναι προφανές ότι οι παράγοντες κινδύνου που ευθύνονται για το ΑΕΕ, καθώς και το ίδιο το ΑΕΕ αποτελούν τη βασική οδό για την εκδήλωση της αγγειακής άνοιας.²⁶⁹

Πίνακας 3

Πίνακας 3. Παθοφυσιολογικά αίτια άνοιας αγγειακού τύπου.		
Τύπος τραύματος	Μηχανισμός	Αιτίες
Έμφρακτο	Καρδιοεμβολισμός Νόσος των μεγάλων αρτηριών Νόσος των μικρών αγγείων (κενοχωριώδης κατάσταση του εγκεφάλου) Άλλες καθορισμένες αιτίες Απροσδιόριστα αίτια	Κολπική μαρμαρυγή Μυοκαρδιοπάθεια με χαμηλό κλάσμα εξώθησης Άλλα Αθηροσκλήρωση Λιποϋαλίνωση CADASIL CARASIL Φλεβική θρόμβωση Ανεύρυσμα αρτηριών Άλλες
Αιμορραγία	Πρωτοπαθής ενδοεγκεφαλική αιμορραγία Δευτεροπαθής ενδοεγκεφαλική αιμορραγία Υπαραχνοειδής αιμορραγία	Αρτηριοσκλήρωση Εγκεφαλική αμυλοειδική αγγειοπάθεια Αγγειακές δυσπλασίες Φλεβική θρόμβωση Άλλες Εγκεφαλικό ανεύρυσμα Αγγειακές δυσπλασίες Άλλες
Λευκοαράϊωση	Ισχαιμική απομυελίνωση	Αρτηριοσκλήρωση / συμβατικοί αγγειακοί παράγοντες κινδύνου Εγκεφαλική αμυλοειδική αγγειοπάθεια Γενετικά αίτια συμπεριλαμβανομένης της νόσου CASADIL Φλεβική κολλαγόνωση Μη καθορισμένη

Αναδημοσίευση από Smith EE. Clinical presentations and epidemiology of vascular dementia. Clin Sci (Lond). 2017 Jun 1; 131 (11):1059-1068

8.5 ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ ΚΑΙ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ

Ανάλογα με τη θέση και τη σοβαρότητα της αγγειακής βλάβης του εγκεφάλου τα κλινικά συμπτώματα της αγγειακής άνοιας περιλαμβάνουν την απώλεια μνήμης, τη σύγχυση, τη μειωμένη ικανότητα εκτέλεσης δύσκολων νοητικών δραστηριοτήτων (οικονομικών ή επαγγελματικών) και αλλαγών που σχετίζονται με τη διάθεση και τη συμπεριφορά, όπως είναι η κατάθλιψη,^{269, 279} η απάθεια^{269, 280} και η ψύχωση.^{269, 281}

Τα κλινικά σημεία της αγγειακής άνοιας περιλαμβάνουν, ανάλογα με τη θέση και τον αριθμό των εμφράκτων, τον αυξημένο τόνο, τα αυξημένα αντανακλαστικά, τα αρχέγονα αντανακλαστικά, το θετικό αντανακλαστικό Babinski, την εξωπυραμιδική συνδρομή (μείωση της ταχύτητας βηματισμού) και τέλος σε άλλοτε άλλο βαθμό έκπτωση της μυικής ισχύος και αισθητικά ελλείμματα. Επιπλέον θα πρέπει να ληφθούν υπόψη και τα μικροϊσχαιμικά έμφρακτα που οδηγούν σε κενοχωριώδη κατάσταση του εγκεφάλου (lacunar state), μια κατάσταση που εγκαθίσταται κατά ώσεις και τελικά οδηγεί σε αποφλοίωση.^{269, 282}

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9⁰

9.1 ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η ανάδειξη της σχέσης της άνοιας τύπου Alzheimer ή αγγειακού τύπου με το χρόνια γλαύκωμα είτε πρόκειται για χρόνια γλαύκωμα ανοικτής γωνίας είτε για ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα. Για αυτό πραγματοποιήσαμε συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση της βιβλιογραφίας, καθώς επίσης και κλινική μελέτη ασθενών-μαρτύρων.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10⁰

10.1 ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Στη μελέτη μας (μελέτη ασθενών-μαρτύρων), που πραγματοποιήθηκε από τον Απρίλιο του 2012 μέχρι τον Οκτώβριο του 2016, συμπεριλάβαμε νέους ασθενείς με εύρος ηλικίας 61-92 ετών, οι οποίοι προσήλθαν στα Εξωτερικά Ιατρεία της Νευρολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων με κλινικά συμπτώματα άνοιας είτε τύπου Alzheimer είτε αγγειακού τύπου. Η διάγνωση της νόσου Alzheimer, όπως επίσης και της άνοιας αγγειακού τύπου έγινε σύμφωνα με τα διεθνή κριτήρια^{283, 284} και με βάση αλγόριθμο που περιλάμβανε:

1. Λεπτομερές ιατρικό ιστορικό του ασθενή
2. Τη φυσική εξέταση (μέτρηση αρτηριακής πίεσης, σφυγμού, αναπνευστική λειτουργία, βάδισμα, οφθαλμοκινητικότητα)
3. Την εκτίμηση λειτουργικότητας με βάση το Ερωτηματολόγιο Λειτουργικών Δραστηριοτήτων (FAQ)
4. Τη νοητική εκτίμηση με βάση τη Δοκιμασία Ρολογιού (CDT) και την Κλίμακα Mini Mental State Examination (MMSE)
5. Την ψυχιατρική εκτίμηση με βάση την Κλίμακα Νευροψυχιατρικής Εκτίμησης (NPI) και τη Γηριατρική Κλίμακα Κατάθλιψης (GDS)
6. Εργαστηριακό έλεγχο (γενική αίματος, λειτουργία θυρεοειδούς, βιταμίνη B₁₂, φυλλικό οξύ, κάθαρση κρεατινίνης, σάκχαρο αίματος, ηλεκτρολύτες, γενική ούρων, ηπατικός έλεγχος)
7. Αξονική Τομογραφία (CT) ή Μαγνητική Τομογραφία (MRI), όπου κρίθηκε απαραίτητη

Η εξέταση των ασθενών έγινε υπό την καθοδήγηση της **Επίκουρου Καθηγήτριας της Νευρολογίας του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων κας. Πελίδου Συγκλητής - Ερριέττας.**

Στη συνέχεια όλοι οι ασθενείς και οι μάρτυρες αποστέλλονταν στο Τμήμα Γλαυκώματος της Οφθαλμολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, όπου πραγματοποιήθηκε πλήρης οφθαλμολογικός έλεγχος υπό την καθοδήγηση του **Καθηγητή της Οφθαλμολογίας του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων κ. Κίτσου Γεωργίου** και περιλάμβανε τις ακόλουθες εξετάσεις:

1. Έλεγχος της οπτικής οξύτητας με το οπτότυπο του Snellen
2. Έλεγχος των πρόσθιων μορίων του οφθαλμού με τη σχισμοειδή λυχνία
3. Έλεγχος της γωνίας του πρόσθιου θαλάμου με το γωνιοσκόπιο
4. Βυθοσκόπηση με την τριεδρική ύαλο του Goldmann για την εκτίμηση της κοίλανσης της οπτικής θηλής και της στιβάδας των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδή
5. Έλεγχος με την οπτική τομογραφία συνοχής (OCT)
6. Τονομέτρηση με το τονόμετρο του Goldmann
7. Έλεγχος οπτικών πεδίων με το περίμετρο του Humphrey (Full Threshold 30-2 ή 24-2)
8. Μέτρηση του πάχους της κεντρικής μοίρας του κερατοειδή με την οπτική παχυμετρία (TopCon non-contact specular microscope-Model SP2000P)

Η διάγνωση του χρόνιου γλαυκώματος έγινε σύμφωνα με τα διεθνή κριτήρια που ισχύουν για τη νόσο.^{285, 286}

Η μελέτη μας περιλαμβάνει τις εξής τρεις ομάδες:

1. Ασθενείς με νόσο Alzheimer με ή χωρίς χρόνιο γλαύκωμα (n=40)
2. Ασθενείς με αγγειακή άνοια με ή χωρίς χρόνιο γλαύκωμα (n=15)
3. Μάρτυρες με ή χωρίς χρόνιο γλαύκωμα (n=170)

Οι μάρτυρες, δηλαδή οι μη πάσχοντες από τη νόσο Alzheimer ή από άνοια αγγειακού τύπου, προσήλθαν για διάφορες άλλες αιτίες (λιποθυμία, κεφαλαλγία, αρτηριακή υπέρταση υπό αγωγή, υπερχοληστερολαιμία) στα Εξωτερικά Ιατρεία της Νευρολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων.

Εξομοιώσαμε τους ασθενείς και τους μάρτυρες με βάση την ηλικία και το φύλο (εξομοίωση βάσει κατανομής) και συλλέξαμε πληροφορίες για πιθανούς συγγενικούς

παράγοντες (ημερομηνία γέννησης, φύλο, εκπαίδευση, κάπνισμα, αλκοόλ). Επίσης εφαρμόσαμε τη μέθοδο της τυφλοποίησης, κατά την οποία επιδιώξαμε να μη γνωρίζουν οι συνεργαζόμενοι οφθαλμίατροι για το, αν κάποιος από τους εξεταζόμενους ήταν ασθενής ή μάρτυρας. Με αυτόν τον τρόπο μεγιστοποιήσαμε την αξιοπιστία της μελέτης, προκειμένου να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα, για τη συσχέτιση της άνοιας είτε του τύπου Alzheimer είτε του τύπου της αγγειακής άνοιας με το χρόνια γλαύκωμα.

Η εξέταση του χρόνιου γλαυκώματος έγινε ύστερα από ενδελεχή ενημέρωση και τελική συγκατάθεση των υπό εξέταση ατόμων που συμμετείχαν στην εν λόγω έρευνα.

Επίσης έγινε συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση για τη συσχέτιση του χρόνιου γλαυκώματος με τη νόσο Alzheimer ή με την άνοια αγγειακού τύπου.

Τα βασικά στάδια της μετα-ανάλυσης ήταν:

1. Συστηματική αναζήτηση της βιβλιογραφίας στο PubMed σύμφωνα με τον αλγόριθμο: (glaucoma or primary open-angle glaucoma or pseudoexfoliation glaucoma) and (dementia or Alzheimer's disease or vascular dementia)
2. Αξιολόγηση των άρθρων για το κατά πόσο περιέχουν την πληροφορία, που θέλουμε να δούμε
3. Σύνθεση των αποτελεσμάτων τους με βάση μοντέλα τυχαίων και σταθερών επιδράσεων
4. Αξιολόγηση της πιθανής ύπαρξης στατιστικής ετερογένειας και
5. Αξιολόγηση της πιθανής ύπαρξης συστηματικού σφάλματος δημοσίευσης²⁸⁷

Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων μας, όπως και η συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση πραγματοποιήθηκε στο Εργαστήριο Υγιεινής και Επιδημιολογίας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων υπό την εποπτεία του **Επίκουρου Καθηγητή Υγιεινής και Επιδημιολογίας κ. Τσιλίδη Κωνσταντίνου**.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 11⁰

11.1 ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

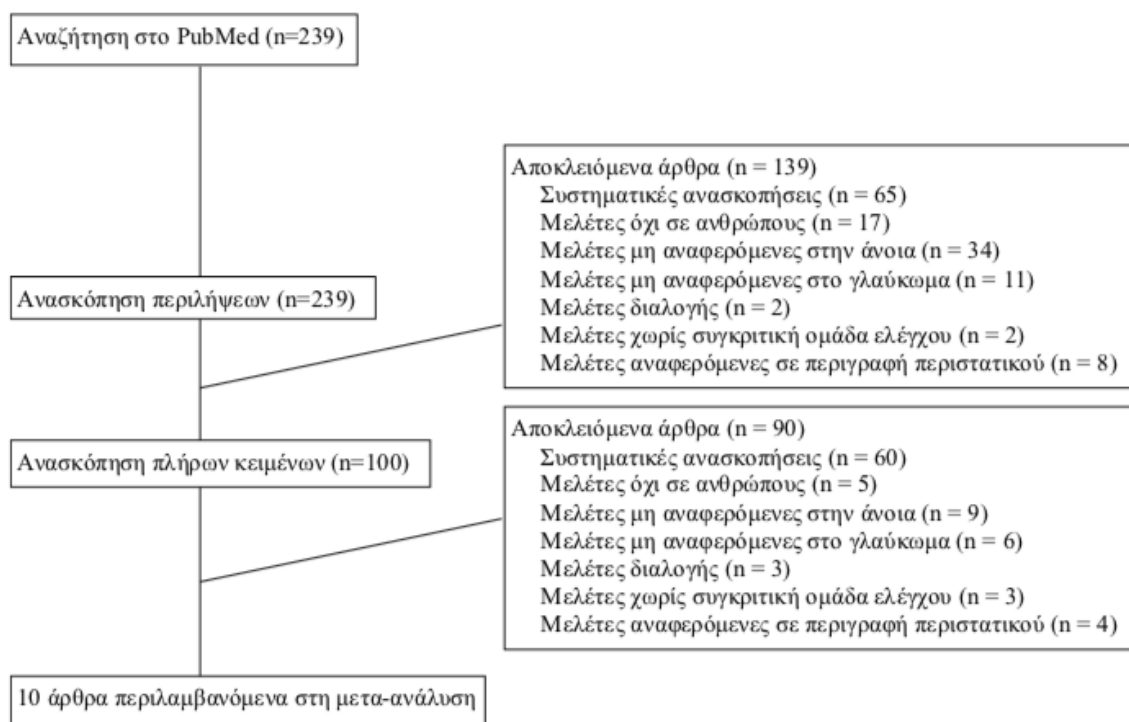
11.1.1 ΤΑΥΤΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Αναζητήσαμε συστηματικά τη βιβλιογραφία στο PubMed από το Δεκέμβριο του 1964 έως και το Σεπτέμβριο του 2013, για να διερευνήσουμε τη συσχέτιση της νόσου Alzheimer ή της άνοιας με το χρόνια γλαύκωμα, χρησιμοποιώντας τον ακόλουθο αλγόριθμο: “(glaucoma or primary open-angle glaucoma or pseudoexfoliation glaucoma) and (dementia or Alzheimer’s disease or vascular dementia)”. Στην παρούσα μελέτη κανένας γλωσσικός περιορισμός δεν επιβλήθηκε. Τα κριτήρια αποκλεισμού που χρησιμοποιήθηκαν αφορούσαν μελέτες που δεν περιλάμβαναν το γλαύκωμα ή την άνοια σαν αποτέλεσμα, δεν είχαν συγκριτική ομάδα ελέγχου, δεν χρησιμοποίησαν πληροφορία από ανθρώπινο υλικό και αναφέρονταν σε ανασκόπηση της βιβλιογραφίας ή ήταν μελέτες διαλογής ή μελέτες αναφερόμενες σε περιγραφή περιστατικού.

Προέκυψαν συνολικά 239 μελέτες (**Εικόνα 13**). Ξεκινήσαμε την αναζήτηση συναφών άρθρων με την ανάγνωση των περιλήψεων. Από τη διαδικασία αυτή απορρίφθηκαν 139 μελέτες, χρησιμοποιώντας τα πιο πάνω κριτήρια αποκλεισμού. Συνεχίσαμε με την ανάγνωση των πλήρων κειμένων, από τα οποία αφαιρέθηκαν 90 και επιλέξαμε τελικά 10 μελέτες, οι οποίες χρησιμοποιήθηκαν για τη μετα-ανάλυση.²⁸⁸⁻²⁹⁷ Η μελέτη των περιλήψεων και των πλήρων κειμένων πραγματοποιήθηκε από δύο ανεξάρτητους ερευνητές (ΑΓΤ και ΚΚΤ) και οι διαφορετικές απόψεις επιλύθηκαν με συναίνεση.

Η μεθοδολογική ποιότητα των συμπεριλαμβανομένων μελετών αξιολογήθηκε ανεξάρτητα από τον ΑΓΤ και τον ΚΚΤ, με την κλίμακα “Newcastle-Ottawa”, με την οποία κάθε μελέτη βαθμολογήθηκε με 9 πόντους που είναι το μέγιστο, ενώ με 5 ή με λιγότερους πόντους η μελέτη θεωρήθηκε ότι έχει υψηλό κίνδυνο εμφάνισης συστηματικού σφάλματος.²⁹⁸ Τα στοιχεία κάθε μελέτης, όπως η τοποθεσία, ο πληθυσμός, ο σχεδιασμός, ο αριθμός των ασθενών και μαρτύρων, η μέθοδος εκτίμησης του χρόνιου γλαυκώματος και της νόσου Alzheimer, ο μέσος όρος ηλικίας, το ποσοστό των ανδρών, ο τύπος της στατιστικής ανάλυσης, ο σχετικός κίνδυνος (ΣΚ) και τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης, οι παράγοντες αντιστοίχισης και προσαρμογής, αποτυπώθηκαν ανεξάρτητα σε μία

τυποποιημένη μορφή. Επιπλέον αναζητήσαμε συστηματικά σχετικά άρθρα στις βάσεις δεδομένων EMBASE και COCHRANE αλλά δεν κρίθηκαν κατάλληλα για τη μετα-ανάλυση.



Εικόνα 13. Οργανόγραμμα αναζήτησης και τελικής επιλογής των μελετών

11.1.2 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Χρησιμοποιήσαμε τις μέγιστα προσαρμοσμένες εκτιμήσεις των σχετικών κινδύνων και των 95% των διαστημάτων εμπιστοσύνης αυτών, για τη συσχέτιση της νόσου Alzheimer ή της άνοιας με το χρόνια γλαύκωμα. Οι μελέτες που επιλέχθηκαν ανέφεραν αναλογίες πιθανοτήτων (odds ratios), αναλογίες κινδύνου (hazard ratios) ή τυποποιημένες αναλογίες επίπτωσης (standardized incidence ratios), οι οποίες θεωρήθηκαν ισοδύναμες, δεδομένου ότι η νόσος Alzheimer και το χρόνια γλαύκωμα είναι σχετικά σπάνιες, εκτός των ατόμων ηλικίας άνω των 80 ετών.^{299, 300} Ορισμένες μελέτες δεν παρείχαν εκτιμήσεις των σχετικών κινδύνων στη δημοσίευση και για αυτό υπολογίσαμε τους αντιστοιχισμένους ή μη αντιστοιχισμένους λόγους πιθανοτήτων (odds ratios) από πίνακες 2Χ2.^{288-291, 293} Ο Bayer και οι συνεργάτες του δημοσίευσαν δύο μικρές μελέτες ασθενών-μαρτύρων το 2002, που

περιείχαν ελλιπείς πληροφορίες σχετικά με το αν χρησιμοποίησαν ανεξάρτητα δείγματα πληθυσμού.^{289, 290} Περαιτέρω πληροφορίες ζητήθηκαν από τους συγγραφείς αλλά δε δόθηκαν λεπτομέρειες και τα δείγματα θεωρήθηκαν ανεξάρτητα για τη μετα-ανάλυση.

Η στατιστική σύνθεση των αποτελεσμάτων έγινε με τη μέθοδο των σταθερών επιδράσεων, στην οποία η τιμή του σχετικού κινδύνου για κάθε μελέτη ήταν ίση με το αντίστροφο της διακύμανσής της, ενώ δεν έγινε με τη μέθοδο των τυχαίων επιδράσεων, διότι τείνει ψευδώς να διογκώνει τα αποτελέσματα στην περίπτωση μελετών που εμφανίζουν μικρά αποτελέσματα, καθώς οι μικρές μελέτες λαμβάνουν αυξημένο σχετικό βάρος σε υπολογισμούς με τη μέθοδο των τυχαίων επιδράσεων.³⁰¹ Πραγματοποιήσαμε μετα-ανάλυση για τη συσχέτιση της νόσου Alzheimer και του χρόνιου γλαυκώματος (8 μελέτες) και ξεχωριστά για την άνοια και το χρόνια γλαύκωμα (9 μελέτες) αλλά τα αποτελέσματα ήταν εξαιρετικά ετερογενή και επομένως δεν αναφέρθηκαν λεπτομερώς στο κείμενο ή σε πίνακες και αριθμούς.

Επίσης διεξάχθηκαν αναλύσεις υποομάδων για τη διερεύνηση πιθανών πηγών ετερογένειας. Επαναλάβαμε τη σύνθεση των αποτελεσμάτων με τη μέθοδο των σταθερών επιδράσεων παραλείποντας μία μελέτη κάθε φορά. Η συσχέτιση της άνοιας και του χρόνιου γλαυκώματος εκτιμήθηκε με βάση τον τόπο διεξαγωγής της μελέτης (Ευρώπη, Αμερική, Ασία), το σχεδιασμό {κούρτη, μελέτη καταγραφής (record-linkage), ασθενείς-μάρτυρες}, τον αριθμό των ασθενών (≥ 100 , < 100), τη χρήση κριτηρίων αντιστοίχισης ή προσαρμογής (τουλάχιστον ένας παράγοντας, κανένας) και το μέσο όρο ηλικίας του υπό μελέτη πληθυσμού κατά την έναρξη της μελέτης (≥ 75 , < 75 ετών). Προκειμένου να ελέγξουμε, αν τα τελικά αποτελέσματα διέφεραν μεταξύ των στρωμάτων των τελευταίων χαρακτηριστικών, πραγματοποιήσαμε αναλύσεις μετα-παλινδρόμησης.

Η στατιστική ετερογένεια μεταξύ των μελετών αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας το Cochran Q τεστ και το στατιστικό δείκτη I^2 ^{302, 303} με τα αντίστοιχα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης.³⁰⁴ Στην περίπτωση που η τιμή του I^2 είναι 0% σημαίνει ότι υπάρχει έλλειψη ετερογένειας, ενώ τιμές 25%, 50% και 75% υποδηλώνουν χαμηλή, μεσαία και υψηλή ετερογένεια αντίστοιχα.

Το συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης ποσοτικοποιήθηκε από την οπτική παρατήρηση ενός διαγράμματος χοάνης (funnel plot),³⁰⁵ από τη μέθοδο συσχέτισης του “Begg”,³⁰⁶ και από τη δοκιμασία ασύμμετρης παλινδρόμησης του “Egger” (το συστηματικό σφάλμα

δημοσίευσης θεωρείται σημαντικό αν το $P \leq 0.10$).³⁰⁵ Επίσης χρησιμοποιήθηκε η μη παραμετρική μέθοδος “trim and fill” για την εκτίμηση του συστηματικού σφάλματος δημοσίευσης.³⁰⁷ Όλες οι στατιστικές αναλύσεις έγιναν με το στατιστικό πρόγραμμα STATA 12 (StataCorp LP, College station, TX, USA) και όλες οι δοκιμές ήταν αμφίπλευρες.

11.2 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Επιλέχτηκαν δέκα μελέτες σύμφωνα με τα κριτήρια ένταξης (**Εικόνα 13, Πίνακας 4 & 5**). Έξι μελέτες διεξάχθηκαν στην Ευρώπη,^{289, 290, 292, 294, 295, 297} δύο στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής^{288, 296} και δύο στην Ασία.^{291, 293} Πέντε μελέτες ήταν μελέτες ασθενών-μαρτύρων,^{288-291, 293} δύο ήταν μελέτες καταγραφής (record-linkage)^{295, 297} και άλλες τρεις ήταν μελέτες κοόρτης,^{292, 294, 296} εκ των οποίων η μία ήταν αναδρομική.²⁹⁶ Όλες οι μελέτες χρησιμοποίησαν ασθενείς με χρόνια γλαύκωμα ανοικτής γωνίας, μία μορφή γλαυκώματος που έχει υποθεθεί ότι έχει νευροεκφυλιστικά στοιχεία. Ο αριθμός των περιπτώσεων με χρόνια γλαύκωμα στις μελέτες αυτές κυμαινόταν μεταξύ 21 και 63.325 ατόμων. Οι συμμετέχοντες στις μελέτες αυτές κατά την εισαγωγή τους είχαν ένα μέσο όρο ηλικίας από 64 έως και 83 έτη. Οι περισσότερες μελέτες ασθενών-μαρτύρων είχαν λιγότερους από 350 συμμετέχοντες,^{289-291, 293} εκτός από μία που χρησιμοποίησε πιστοποιητικά θανάτου και περιλάμβανε περισσότερα από 20.000 άτομα με σχετικά λίγες περιπτώσεις ασθενών.²⁸⁸

Όλες οι μελέτες ασθενών-μαρτύρων έδειξαν θετική, στατιστικά, σημαντική συσχέτιση μεταξύ της νόσου Alzheimer ή της άνοιας με το χρόνια γλαύκωμα. Αντίθετα, η μεγάλη αναδρομική μελέτη κοόρτης με 63.325 περιπτώσεις ασθενών με χρόνια γλαύκωμα έδειξε, στατιστικά, σημαντική αντίστροφη συσχέτιση,²⁹⁶ ενώ άλλες προοπτικές μελέτες κοόρτης και μελέτες καταγραφής ανέφεραν μικτά αποτελέσματα.^{292, 294, 295, 297} Μία μελέτη εξαιρέθηκε από τη μετα-ανάλυση, επειδή δεν αναγνώρισε καμία περίπτωση ασθενή με νόσο Alzheimer και επομένως είχε μηδενικό σχετικό κίνδυνο.²⁹⁷

Η διάμεση βαθμολογία ποιότητας με βάση την κλίμακα “Newcastle-Ottawa” ήταν 4 με ένα εύρος από 4 έως 7 (**Συμπληρωματικός πίνακας 1 & 2**). Οι πέντε μελέτες ασθενών-μαρτύρων^{288-291, 293} είχαν χαμηλή βαθμολογία στην κλίμακα ποιότητας (διάμεσος, 4; IQR, 2-4), επειδή οι περισσότερες από αυτές δεν επικύρωσαν με ανεξάρτητο τρόπο τον ορισμό της περίπτωσης. Επιπλέον δε χρησιμοποίησαν μάρτυρες από το γενικό πληθυσμό και τέλος δεν έλεγξαν για την ύπαρξη σημαντικών δυνητικών συγχυτικών παραγόντων. Οι τέσσερις μελέτες κοόρτης και καταγραφής^{292, 294-296} είχαν διάμεση βαθμολογία ποιότητας 7 (IQR, 5.5-7) και όλες, εκτός από μία,²⁹⁵ είχαν βαθμό 7.

Σε σύγκριση με τους συμμετέχοντες που δεν έπασχαν από άνοια, οι ασθενείς με νόσο Alzheimer (οχτώ μελέτες, RR=0.92, 95% CI=0.89-0.94, I²=89%, P_{heterogeneity}<0.001) ή με άνοια (εννιά μελέτες, RR=0.94, 95% CI=0.92-0.96, I²=89.4%, P_{heterogeneity}<0.001) είχαν στατιστικά σημαντικό μειωμένο κίνδυνο γλαυκώματος, αντίστοιχα (**Εικόνα 14 & 15**). Τα

ευρήματα των μελετών ήταν εξαιρετικά ετερογενή και έτειναν να ακολουθήσουν το αποτέλεσμα της μεγαλύτερης μελέτης.²⁹⁶ Μετά την εξαίρεση της μελέτης της Ου και των συνεργατών,²⁹⁶ τα αποτελέσματα έδειξαν, στατιστικά, σημαντική θετική συσχέτιση αλλά παρέμεναν ετερογενή.

Τα διαγράμματα της χοάνης και οι στατιστικές δοκιμές (Νόσος Alzheimer και χρόνια γλαύκωμα, Egger's $P_{\text{heterogeneity}}=0.01$, άνοια και χρόνια γλαύκωμα, Egger's $P_{\text{heterogeneity}}<0.001$) έδωσαν πληροφορίες σχετικά με την ύπαρξη συστηματικού σφάλματος δημοσίευσης, καθώς υπήρχαν αρκετές πολύ μικρές μελέτες που παρατήρησαν κατά κανόνα θετικές συσχετίσεις μεταξύ των δύο νόσων.²⁸⁹⁻²⁹³ Όταν προσπαθήσαμε να διορθώσουμε το συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης, χρησιμοποιώντας τη μη παραμετρική μέθοδο “trim and fill”, τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης παρέμειναν ίδια, καθώς η προσθήκη στο διάγραμμα της χοάνης αρκετών μικρών μελετών με ισχυρές αντίστροφες συσχετίσεις δεν άλλαξε τα αποτελέσματα της μεγάλης μελέτης της Ου και των συνεργατών.

Στις μετα-αναλύσεις που πραγματοποιήθηκαν με βάση την τοποθεσία, το σχεδιασμό, τον αριθμό των ασθενών, τη χρήση παραγόντων προσαρμογής για συγχυτικούς παράγοντες και το μέσο όρο ηλικίας, η άνοια συσχετίστηκε με χαμηλό κίνδυνο εμφάνισης χρόνιου γλαυκώματος στις υποομάδες, στις οποίες ανήκε η μελέτη της Ου και των συνεργατών (μελέτες στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής, μελέτες κοόρτης, αριθμός ασθενών ≥ 100 , προσαρμοσμένα αποτελέσματα, μέσος όρος ηλικίας ≥ 75), ενώ τα συνοπτικά αποτελέσματα ήταν σημαντικά θετικά σε όλες τις άλλες υποομάδες (Συμπληρωματικός πίνακας 3).

Μελέτη	Τοποθεσία/Πληθυσμός	Σχεδιασμός	Ασθενείς/Μάρτυρες	Εκθεση/Αποτέλεσμα	Εκτίμηση του γλαυκώματος	Εκτίμηση της ν. Alzheimer/Ανοιας
Chandra, 1986 ²⁸⁸	ΗΠΑ/Γενικός πληθυσμός	Ασθενείς-μάρτυρες	7,195/14,390	ΓΑΓ/Ν. Alzheimer	Πιστοποιητικό θανάτου	Πιστοποιητικό θανάτου
Bayer, 2002 ²⁸⁹ †	Γερμανία/Νοσηλευτικά ιδρύματα	Επικρατών ασθενών-μαρτύρων	49/186	ΓΑΓ/Ν. Alzheimer	Γλαυκωματικά VFD, CDR \geq 0.8	NR
Bayer, 2002 ²⁹⁰ †	Γερμανία/Νοσηλευτικά ιδρύματα	Επικρατών ασθενών-μαρτύρων	112/116	ΓΑΓ/Ν. Alzheimer	Γλαυκωματικά VFD, CDR \geq 0.8	NINDS-ADRDA
Tamura, 2006 ²⁹¹	Ιαπωνία/Νοσοκομεία	Ασθενείς-μάρτυρες	172/176	ΓΑΓ/Ν. Alzheimer	ACAW, VCDR $>$ 0.7, VCDRD $>$ 0.2	NINDS-ADRDA
Kessing, 2007 ²⁹⁵	Δανία/Γενικός πληθυσμός	Καταγραφή (R-L)	11,721*	N. Alzheimer/ΓΑΓ	ICD-8, ICD-10	ICD-8, ICD-10
Bach-Holm, 2011 ²⁹⁷	Δανία/Νοσοκομείο	Καταγραφή (R-L)	69*	ΓΑΓ/Ν. Alzheimer	Γλαυκωματικά VFD, IOP \leq 24mmHg	ICD-8, ICD-10
Ou, 2012 ²⁹⁶	ΗΠΑ/Δικαιούχοι Medicare	Αναδρομική κοόρτη ‡	63,325/63,325	ΓΑΓ/Ν. Alzheimer	ICD-9	ICD-9
Cumucu, 2013 ²⁹³	Τουρκία/Νοσοκομείο	Ασθενείς-μάρτυρες	21/67	N. Alzheimer/ΓΑΓ	IOP \geq 21mmHg, γλαυκωματικά ODD/VFD	DSM-IV (2000)
Helmer, 2013 ²⁹²	Γαλλία/Εθελοντές	Κοόρτη †	41/771	N. Alzheimer/ΓΑΓ	VCDR \geq 0.65, MRDR \leq 0.1, VCDRD \geq 0.2	DSM-IV (1994)
Ekstrom & Kilander, 2013 ²⁹⁴	Σουηδία/Εθελοντές	Κοόρτη †	174/949	N. Alzheimer/ΓΑΓ	IOP, VFD	NINCDS-ADRDA

Συντομογραφίες: ACAW, εύρος γωνίας προσθίου θαλάμου; AD, Alzheimer's disease; CDR, αναλογία κίλιανσης προς οπτικό δίσκο; DSM-IV, διαγνωστικό και στατιστικό εγχειρίδιο των ψυχικών διαταραχών-τέταρτη έκδοση; ICD, διεθνής στατιστική ταξινόμηση των ασθενειών και συναφών προβλημάτων υγείας; IOP, ενδοφθάλμια πίεση; MRDR, ελάχιστη αναλογία χείλους προς οπτικό δίσκο; NINDS-ADRDA, εθνικό ινστιτούτο νευρολογικών και διαταραχών ομιλίας και διαταραχών επικοινωνίας και εγκεφαλικών επεισοδίων-Νόσος Alzheimer και συναφείς διαταραχές; NR, μη αναφερόμενο; OAG, γλαύκωμα ανοικτής γωνίας; ODD, βλάβη οπτικού δίσκου; VCDR, κατακόρυφη αναλογία κίλιανσης προς οπτικό δίσκο; VCDRD, κατακόρυφη διαφορά αναλογίας κίλιανσης προς οπτικό δίσκο; VFD, ελαττωματικά οπτικά πεδία.

* Ασθενείς με γλαύκωμα συγκρινόμενοι με τον επιπολασμό του γλαυκώματος ή με τα ποσοστά εμφάνισης από το γενικό πληθυσμό κάθε χώρας.

† Δεν είναι σαφές, αν οι μελέτες αυτές χρησιμοποιούν ανεξάρτητα δείγματα ατόμων.

‡ 14 χρόνια παρακολούθησης.

§ 3 χρόνια παρακολούθησης.

¶ Πάνω από 25 χρόνια παρακολούθησης.

Μέλετη	Κριτήρια αντιστοίχισης	Μέσος όρος ηλικίας, έτη (ασθενείς/ μάρτυρες)	% Άρρηνες (ασθενείς/ μάρτυρες)	Στατιστική ανάλυση	RR (95% CI) (NA & ΓΑΓ)	RR (95% CI) (Ανοικοί χωρίς NA & ΓΑΓ)	RR (95% CI) (Ανοία & ΓΑΓ)	Παράγοντες προσομοίωσης
Chandra, 1986 ²⁸⁸	Ηλικία, φύλο, έτος και χώρα θανάτου†	80.1/79.8	40.6/NR	Matched OR*	2.60 (1.06-6.43)	NR	NR	Κανένας
Bayer, 2002 ²⁸⁹	Ηλικία, φύλο, οικογενειακό ιστορικό γλαυκώματος, μυωπία, συστηματική νόσος‡	72.9/68.4	38.8/43.5	Crude OR*	4.70 (1.95-11.4)	NR	NR	Κανένας
Bayer, 2002 ²⁹⁰	Ηλικία, φύλο, οικογενειακό ιστορικό γλαυκώματος, μυωπία, συστηματική νόσος‡	71.8/68.2	33.9/34.5	Crude OR*	6.41 (2.56-16.1)	NR	NR	Κανένας
Tamura, 2006 ²⁹¹	Ηλικία, φύλο‡	80.9/81.9	20.3/23.9	Crude OR*	3.13 (1.67-5.85)	NR	NR	Κανένας
Kessing, 2007 ²⁹⁵	Κανένα	70.9	46.6	SIR	0.76 (0.56-1.05)	0.95 (0.85-1.07)	1.08 (0.97-1.20)	Ηλικία, φύλο
Bach-Holm, 2011 ²⁹⁷	Κανένα	64.0	27.5	SIR	0 (0-4.06)	0.20 (0.01-1.11)	NR	Ηλικία, φύλο
Ου, 2012 ²⁹⁶	Ηλικία, φύλο, φυλή CCI	78.5/78.5	36.0/34.0	HR	0.91 (0.88-0.93)	NR	0.93 (0.91-0.95)	Ηλικία, φύλο, φυλή CCI, οφθαλμικές παθήσεις‡
Cumureci, 2013 ²⁹³	Ηλικία, φύλο, εκπαίδευση‡	NR/70.9	NR/71.6	Crude OR*	5.44 (1.88-15.6)	NR	NR	Κανένας
Helmer, 2013 ²⁹²	Κανένα	83.2/79.5	21.9/36.1	OR	NR	NR	3.90 (1.50-10.4)	Ηλικία, φύλο, εκπαίδευση, οικογενειακό ιστορικό γλαυκώματος, αγγειακές παθήσεις, Άρρην
Eklstrom & Kilander, 2013 ²⁹⁴	Κανένα	NR	NR	HR	1.09 (0.69-1.74)	NR	NR	Ηλικία, φύλο

Συντομογραφίες; NA, νόσος; Alzheimer; Apos4, απολιποπρωτεΐνη ε4; CCI, δείκτης συννοσηρότητας κατά Charlson; CI, διάστημα εμπιστοσύνης; HR, hazard ratio; NR, μη αναφερόμενο; ΓΑΓ, γλαυκώμα ανοικτής γωνίας; OR, odds ratio; RR, relative risk; SIR, standardized incidence ratio.

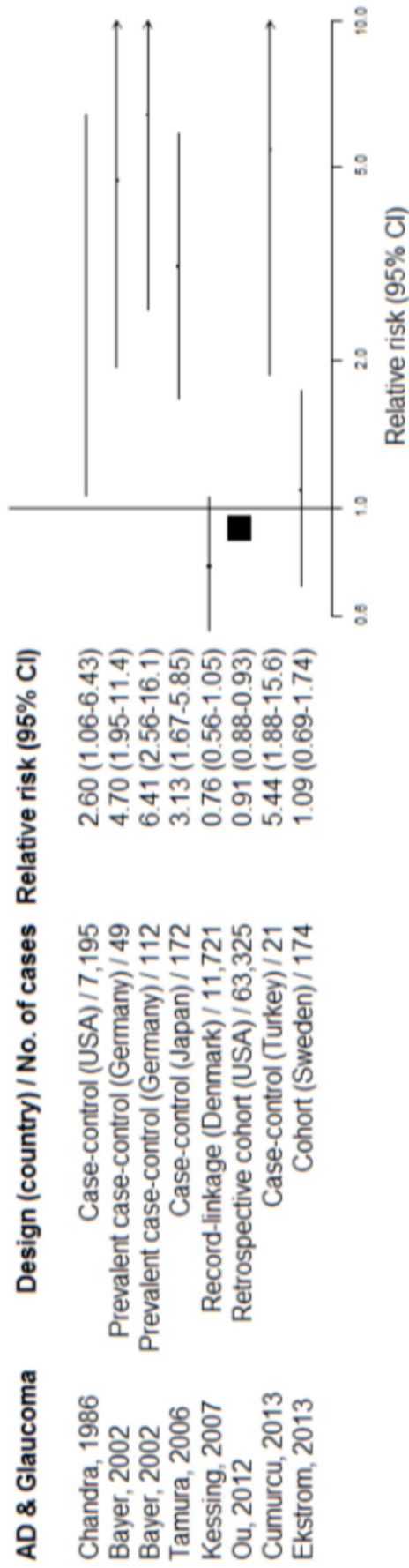
* Οι εκτιμήσεις των αποτελεσμάτων και τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης δεν αναφέρθηκαν σε αυτές τις δημοσιεύσεις και για αυτό υπολογίστηκαν από πίσινες 2X2. Οι μη επεξεργασμένοι λόγοι πιθανότητας υπολογίστηκαν σε τέσσερις μελέτες, επειδή προεπιβλεπόταν αντιστοίχιση συχότητας.

† Χρησιμοποιήθηκε ατομική αντιστοίχιση.

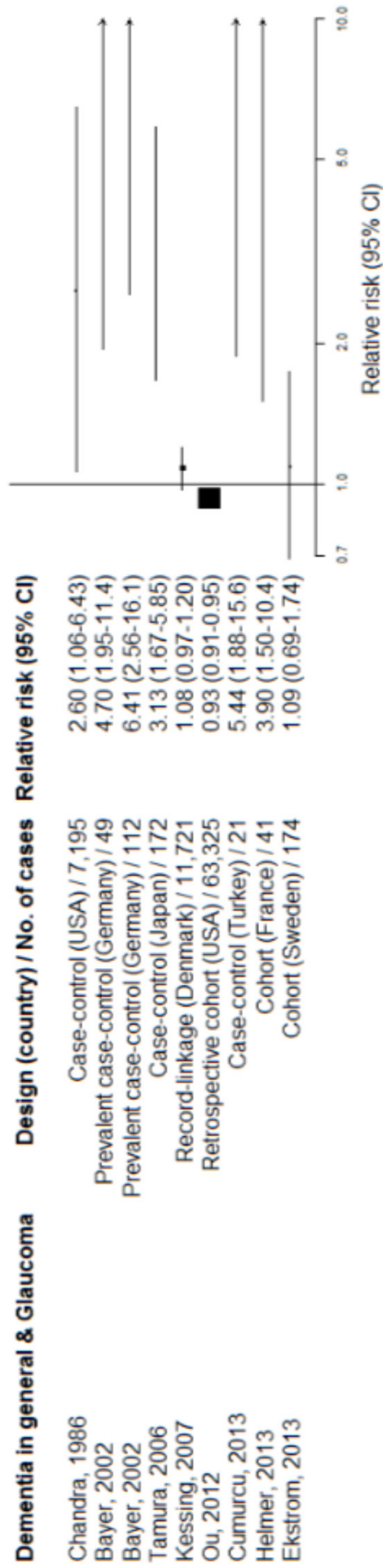
‡ Κατά πόσα πιθανότητα χρησιμοποιήθηκε η αντιστοίχιση συχότητας.

§ Χρησιμοποιήθηκε αντιστοίχιση βαθμολογίας τάσης.

¶ Η εκπόλιση της σχέσης ενγλάσας, η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, η αιμορραγία του υαλοειδούς, ο καταρράκτης, η ψευδοφασκία/αφασία.



Εικόνα 14. Σχετικοί κίνδυνοι και 95% διαστήματα εμπιστοσύνης για τη συσχέτιση της νόσου Alzheimer με το χρόνια γλαύκωμα.



Εικόνα 15. Σχετικός κίνδυνος και 95% διαστήματα εμπιστοσύνης για τη συσχέτιση της άνοιξης με το χρόνιο γλαύκωμα.

Συμπληρωματικός πίνακας 1. Κλίμακα Newcastle-Ottawa για την αξιολόγηση της ποιότητας των πέντε μελετών ασθενών-μαρτύρων σχετικά με τον κίνδυνο εμφάνισης άνοιας και γλαυκώματος						
Κριτήρια αξιολόγησης της ποιότητας	Αποδοχή	Chandra ²⁸⁸	Bayer ²⁸⁹	Bayer ²⁹⁰	Tamura ²⁹¹	Cumurcu ²⁹³
Επιλογή						
Είναι κατάλληλος ο ορισμός της περίπτωσης;	Ναι, με ανεξάρτητη πιστοποίηση	-	-	-	-	-
Αντιπροσωπευτικότητα των περιπτώσεων;	Διαδοχικές ή προφανώς αντιπροσωπευτικές περιπτώσεις	√	√	√	-	-
Επιλογή των μαρτύρων;	Κοινότητα μαρτύρων	√	-	-	-	-
Ορισμός των μαρτύρων;	Όχι ιστορικό ΝΑ/Γλαύκωμα*	-	√	√	√	-
Συγκρισιμότητα						
Η μελέτη ελέγχει την ηλικία και το φύλο;	Ναι†	√	-	-	-	-
Η μελέτη ελέγχει για πρόσθετους παράγοντες;	Φυλή, συννοσηρότητες‡	-	-	-	-	-
Έκθεση						
Διαπίστωση της έκθεσης;	Ασφαλής καταγραφή ή διατυπωμένη συνέντευξη, τυφλοποιημένη, ως προς τους ασθενείς-μάρτυρες	-	√	√	-	-
Ίδια μέθοδος για την πιστοποίηση των ασθενών-μαρτύρων;	Ναι	√	√	√	√	√
Ποσοστό μη ανταπόκρισης;	Ίδιο και για τις δύο ομάδες	√	-	-	-	-

Συντομογραφίες: ΝΑ, Νόσος Alzheimer.

* Ανάλογα με το κατά πόσο η ΝΑ ή το γλαύκωμα ήταν το αποτέλεσμα σε κάθε μελέτη ασθενών-μαρτύρων.

† Ορισμένες μελέτες ασθενών-μαρτύρων^{289,291,293} ανέφεραν αντιστοίχιση συχνότητας για την ηλικία και το φύλο, αλλά οι μελέτες αυτές δεν ανέφεραν τους σχετικούς κινδύνους στο κείμενο και έπρεπε να υπολογιστούν χωρίς επεξεργασία από πίνακες 2x2.

‡ Ορισμένες μελέτες ασθενών-μαρτύρων^{289,290} ανέφεραν αντιστοίχιση συχνότητας για συννοσηρότητες, αλλά οι μελέτες αυτές δεν ανέφεραν τους σχετικούς κινδύνους στο κείμενο και έπρεπε να υπολογιστούν χωρίς επεξεργασία από πίνακες 2x2.

Συμπληρωματικός πίνακας 2. Κλίμακα Newcastle-Ottawa για την αξιολόγηση της ποιότητας των τεσσάρων μελετών κούρτης και καταγραφής σχετικά με τον κίνδυνο εμφάνισης άνοιας και γλαυκώματος					
Κριτήρια αξιολόγησης της ποιότητας	Αποδοχή	Kessing* ²⁹⁵	Ou† ²⁹⁶	Helmer† ²⁹²	Ekstrom & Kilander† ²⁹⁴
Επιλογή					
Αντιπροσωπευτικότητα της εκτεθειμένης κούρτης;	Εκπροσώπηση του μέσου ενήλικα στην κοινότητα	√	√	-	-
Επιλογή της μη εκτεθειμένης κούρτης;	Σχεδιασμός από την ίδια κοινότητα ως εκτεθειμένη κούρτη	√	√	√	√
Διαπίστωση της έκθεσης;	Ασφαλείς καταγραφές ή διατυπωμένη συνέντευξη	-	-	√	√
Επίδειξη ότι το ενδιαφερόμενο αποτέλεσμα δεν υπήρχε κατά την έναρξη της μελέτης;		-	√	√	√
Συγκρισιμότητα					
Η μελέτη ελέγχει για την ηλικία και το φύλο;	Ναι	√	√	√	√
Η μελέτη ελέγχει για πρόσθετους παράγοντες κινδύνου;	Φυλή, συννοσηρότητες	-	√	√	-
Αποτέλεσμα					
Αξιολόγηση του αποτελέσματος;	Ανεξάρτητη τυφλή αξιολόγηση ή καταγραφή	-	-	√	√
Ήταν αρκετή η παρακολούθηση για να προκύψει το αποτέλεσμα;	Παρακολούθηση >5 έτη	√	√	-	√
Ήταν επαρκής η παρακολούθηση στις κούρτες;	Πλήρης παρακολούθηση ή τα άτομα που χάνονται στην επανεξέταση είναι απίθανο να εισάγουν συστηματικό σφάλμα	-	√	√	√

* Μελέτες καταγραφής.

† Μελέτη κούρτη.

Συμπληρωματικός πίνακας 3. Συνολικοί σχετικοί κίνδυνοι (RR) σταθερών επιδράσεων και 95% διαστήματα εμπιστοσύνης για τη συσχέτιση της άνοιας γενικά και του γλαυκώματος σε υποομάδες

Αποτελέσματα	Αρ. μελετών	Συνολικός RR (95% CI)	P-ετερογένεια*
Τόπος μελέτης			
Ευρώπη	5 ^{289, 290, 292, 294, 295}	1.14 (1.03 - 1.27)	<0.01
ΗΠΑ	2 ^{288, 296}	0.93 (0.91 - 0.95)	0.03
Ασία	2 ^{291, 293}	3.61 (2.11 - 6.20)	0.38
Σχεδιασμός μελέτης			
Κοόρτη	3 ^{292, 294, 296}	0.93 (0.91 - 0.95)	0.01
Καταγραφή	1 ²⁹⁵	1.08 (0.97 - 1.20)	<0.01
Ασθενείς-μάρτυρες	5 ^{288-291, 293}	3.94 (2.71 - 5.72)	0.57
Αριθμός ασθενών			
<100	3 ^{289, 292, 293}	4.60 (2.64 - 8.02)	0.90
≥100	6 ^{288, 290, 291, 294-296}	0.94 (0.92 - 0.96)	<0.01
Αντιστοίχιση ή Προσαρμογή			
Για τουλάχιστον 1 παράγοντα	5 ^{288, 292, 294-296}	0.94 (0.92 - 0.96)	<0.01
Κανένας παράγοντας	4 ^{289-291, 293}	4.29 (2.84 - 6.48)	0.59
Μέσος όρος ηλικίας			
<75 έτη	5 ^{289, 290, 293-295}	1.14 (1.03 - 1.27)	<0.01
≥75 έτη	4 ^{288, 291, 292, 296}	0.93 (0.91 - 0.95)	<0.01

* Εκτιμήθηκε σε κάθε υποομάδα με βάση το τεστ Q της Cochran.

11.3 ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

11.3.1 ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Συνολικά εξετάστηκαν 225 άτομα, 110 άνδρες και 115 γυναίκες, με εύρος ηλικίας 61-92 έτη (μέσος όρος ηλικίας: 74.1 ± 6.8 έτη). Από αυτά 55 άτομα διαγνώστηκαν με άνοια (με νόσο Alzheimer: 40 και με άνοια αγγειακού τύπου: 15), 27 άνδρες και 28 γυναίκες (μέσος όρος ηλικίας: 77.2 ± 6.2 έτη) και 170 άτομα χωρίς άνοια, 83 άνδρες και 87 γυναίκες (μέσος όρος ηλικίας: 73.2 ± 6.8 έτη). Από τα 55 άτομα με άνοια και από τους 170 μάρτυρες, 2 και 11 αντιστοίχως άτομα διαγνώστηκαν με χρόνιο γλαύκωμα. Η διάγνωση των ασθενών με άνοια έγινε σύμφωνα με τα διεθνή κριτήρια.^{283, 284} Η τεκμηρίωση του πρωτοπαθούς γλαυκώματος ανοικτής γωνίας έγινε με βάση τα κριτήρια της Αμερικάνικης Ακαδημίας Οφθαλμολογίας, τα οποία περιλαμβάνουν:³⁵

1. Ενδοφθάλμια πίεση ≥ 21 mmHg
2. Γλαυκωματικού τύπου βλάβες στον οπτικό δίσκο με αντίστοιχες αλλοιώσεις στα οπτικά πεδία και
3. Μη κλειστή γωνία του πρόσθιου θαλάμου, η οποία δεν παρουσιάζει χαρακτηριστικά συγγενούς ή δευτεροπαθούς γλαυκώματος

11.3.2 ΟΦΘΑΛΜΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ

Από την κλινική μελέτη αποκλείστηκαν άτομα (ασθενείς-μάρτυρες) με:³⁰⁸

1. Ιστορικό οφθαλμικών χειρουργικών επεμβάσεων, συμπεριλαμβανομένων των διαθλαστικών χειρουργικών επεμβάσεων
2. Τραύμα του οφθαλμού ή του κόγχου
3. Ατροφία του οπτικού νεύρου
4. Ραγοειδίτιδα
5. Διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια
6. Οποιαδήποτε μορφή κυστοειδούς οιδήματος της ωχράς κηλίδας
7. Ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας

8. Διαθλαστικές ανωμαλίες (μυωπία ή υπερμετρωπία > 3.00 διοπτρίες, αστιγματισμός > 1.00 διοπτρία)
9. Ψευδοαποφολιδωτικό ή οξύ ή συγγενές γλαύκωμα και
10. Οποιαδήποτε μορφή ή βαθμό καταρράκτη

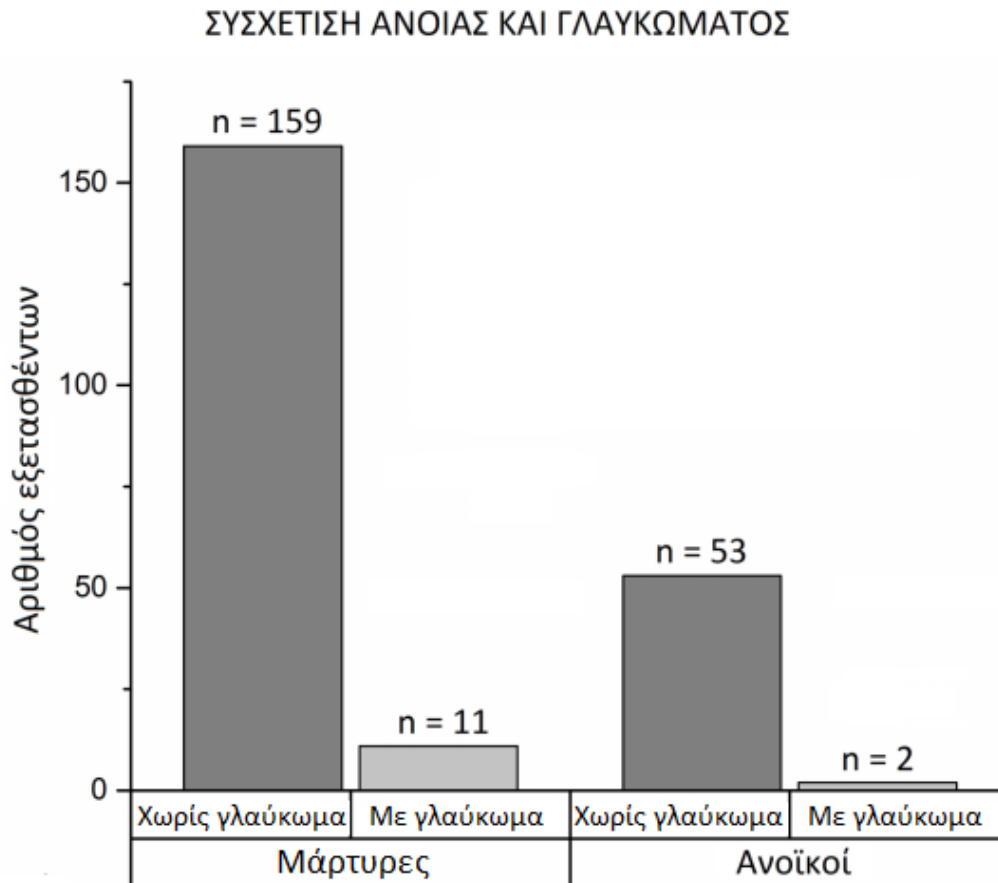
11.3.3 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Οι σχέσεις μεταξύ ποιοτικών μεταβλητών εκτιμήθηκαν με τη μέθοδο χ^2 (Fisher's exact test). Οι ποσοτικές διαφορές μεταξύ των ασθενών με άνοια και των μαρτύρων αναλύθηκαν με το t-test ή με την πολυμεταβλητή ανάλυση της διακύμανσης (MANOVA), όταν οι προς εξέταση μεταβλητές ήταν παραπάνω από δύο.

Σε περίπτωση που η εξεταζόμενη μεταβλητή ήταν διατεταγμένη (οπτική οξύτητα), η διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων εκτιμήθηκε με το μη παραμετρικό κριτήριο Mann-Whitney. Η συσχέτιση των κλινικών δεικτών του χρόνιου γλαυκώματος με την άνοια μελετήθηκε με τη μέθοδο της λογιστικής παλινδρόμησης (binary logistic regression). Χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πακέτο SPSS.23.

11.4 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

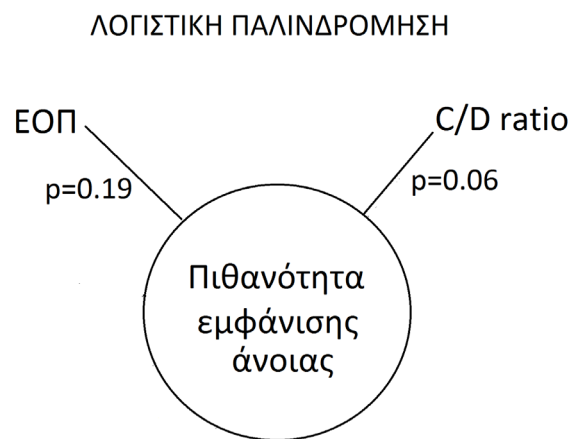
Η συσχέτιση του χρόνιου γλαυκώματος με την άνοια αποδείχθηκε στατιστικά μη σημαντική (Fisher's exact test, $p = 0.74$, **Εικόνα 16**).



Εικόνα 16. Αριθμός των γλαυκωματικών και μη γλαυκωματικών ατόμων μεταξύ των μαρτύρων και των ασθενών με άνοια.

Οι κλινικοί δείκτες εκτίμησης του χρόνιου γλαυκώματος, δηλαδή η ενδοφθάλμια πίεση (ΕΟΠ) και το Cup/Disk ratio (C/D ratio) δεν είχαν στατιστικά σημαντική επίπτωση στην πιθανότητα εμφάνισης της άνοιας (λογιστική παλινδρόμηση, $p = 0.19$ και $p = 0.06$ αντίστοιχα, **Εικόνα 17**).

ΜΗ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΑ ΣΗΜΑΝΤΙΚΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ
ΤΟΥ ΓΛΑΥΚΩΜΑΤΟΣ ΜΕ ΤΗΝ ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΑΝΟΙΑΣ
(σημαντικότητα του συνολικού μοντέλου: $p = 0.11$)



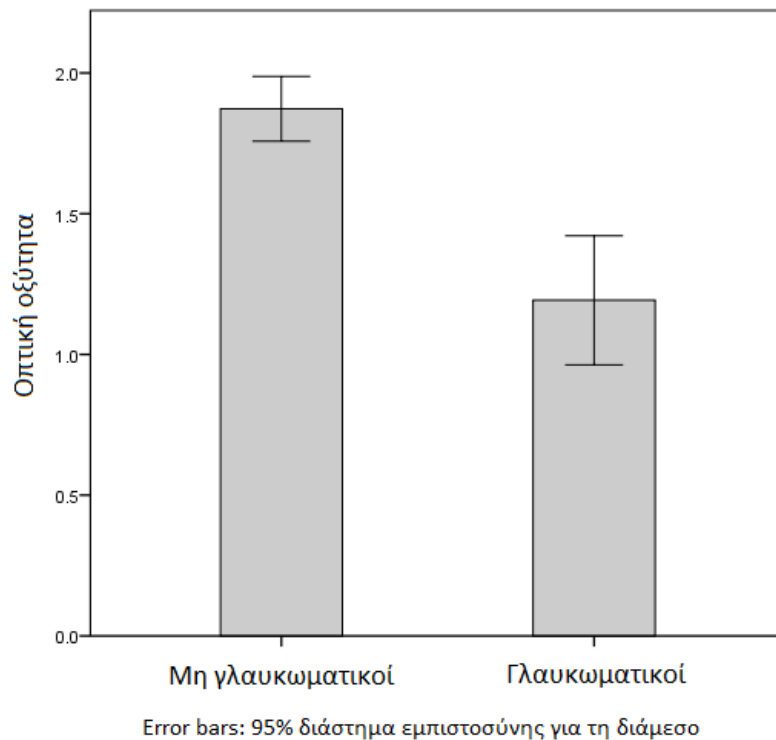
Εικόνα 17.

Οι μέσες τιμές της ΕΟΠ και του C/D ratio στους ανοϊκούς και στους μη ανοϊκούς παρουσιάζονται στον **Πίνακα 6**.

Πίνακας 6. Η ΕΟΠ και το C/D ratio (μέσος όρος ± τυπική απόκλιση) στους ασθενείς με άνοια και στους μάρτυρες εξεταζόμενους.

	Μάρτυρες	Ασθενείς με άνοια
ΕΟΠ (mm Hg)	14.1 ± 2.6	13.5 ± 2.0
C/D ratio	0.27 ± 0.12	0.30 ± 0.10

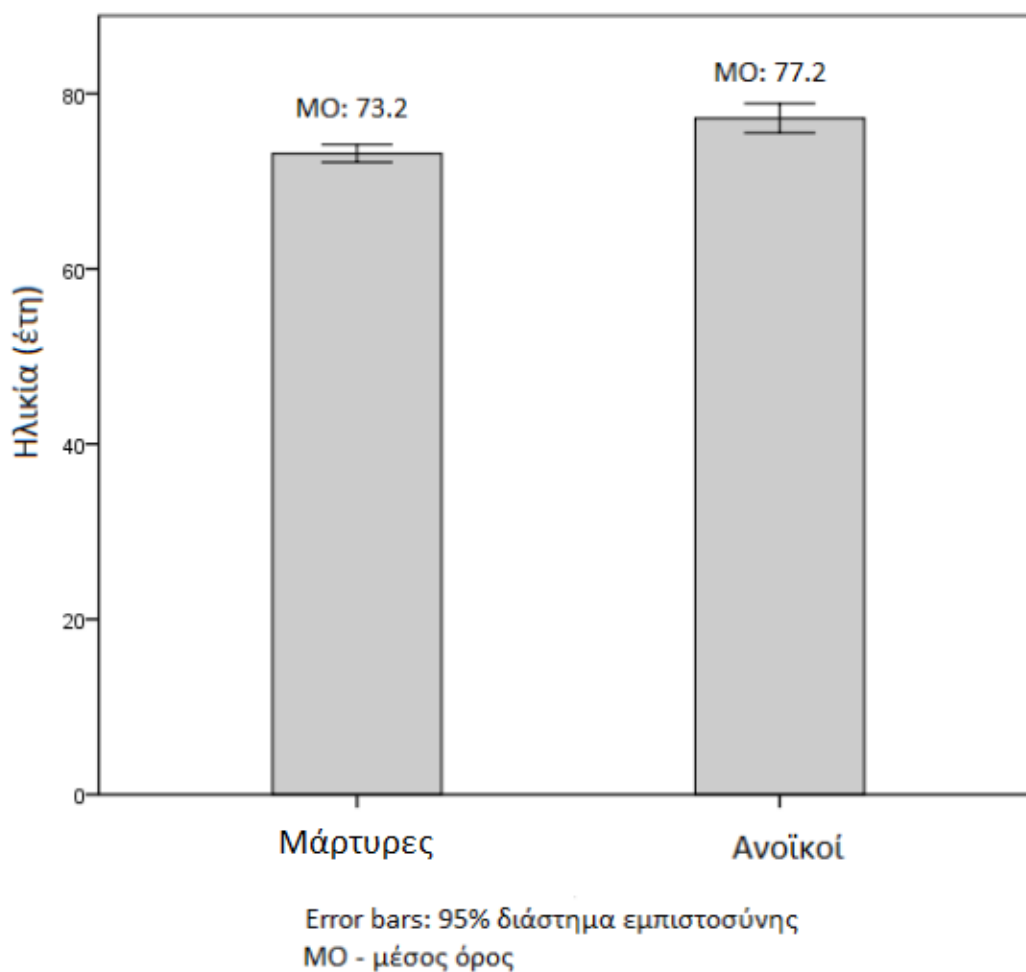
Η οπτική οξύτητα δεν εξαρτήθηκε από την παρουσία ή την απουσία της άνοιας (Mann-Whitney test, $p = 0.21$). Εντούτοις ήταν σημαντικά μειωμένη στα άτομα με χρόνια γλαύκωμα (Mann-Whitney test, $p = 0.006$, **Εικόνα 18**).



Εικόνα 18. Οπτική οξύτητα στα γλαυκωματικά και στα μη γλαυκωματικά άτομα.

Η έρευνα ήταν σταθμισμένη, όσον αφορά το φύλο, καθώς το ποσοστό των ασθενών με άνοια δε διέφερε στατιστικά σημαντικά μεταξύ των δύο φύλων (Fisher's exact test, $p = 0.55$). Το ίδιο ίσχυε και για τα ποσοστά των γλαυκωματικών στα δύο φύλα (Fisher's exact test, $p = 0.78$).

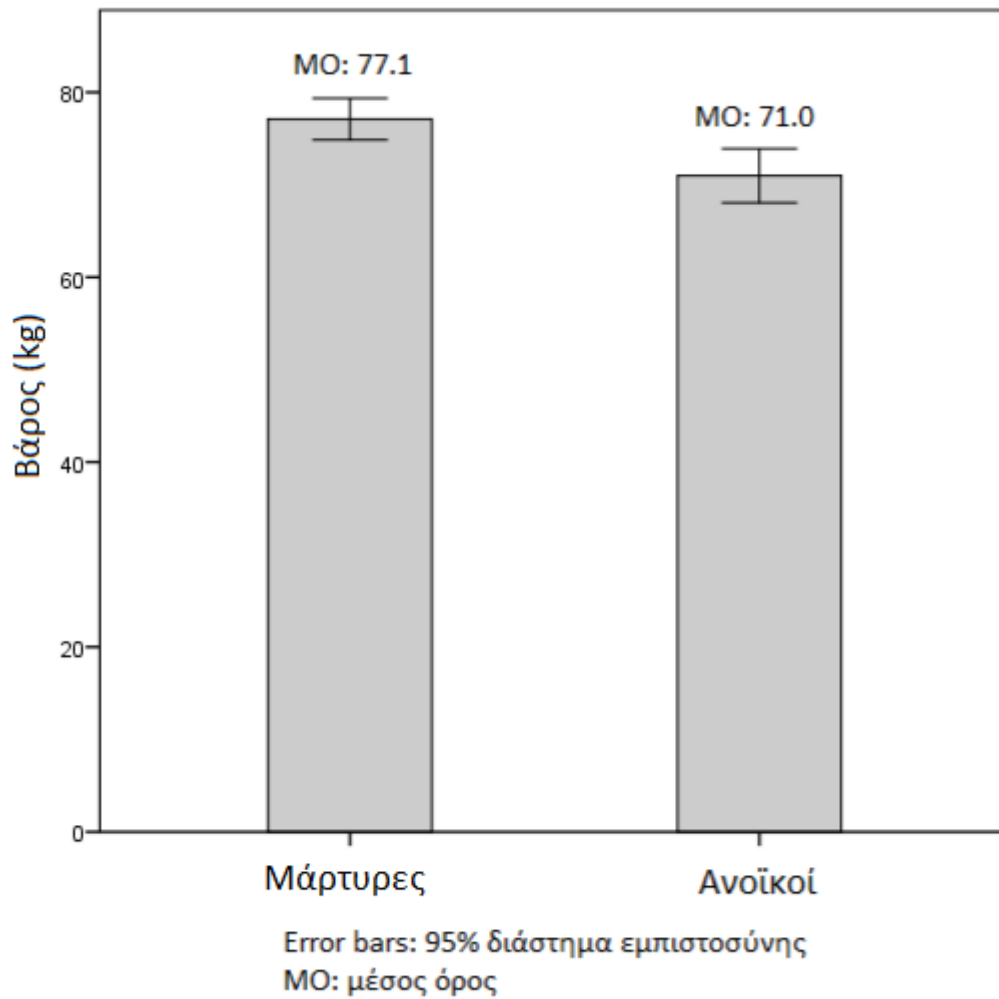
Οι πάσχοντες από άνοια είχαν σημαντικά μεγαλύτερη ηλικία (t-test, $p < 0.001$, **Εικόνα 19**).



Εικόνα 19. Ηλικία των μαρτύρων και των ασθενών με άνοια.

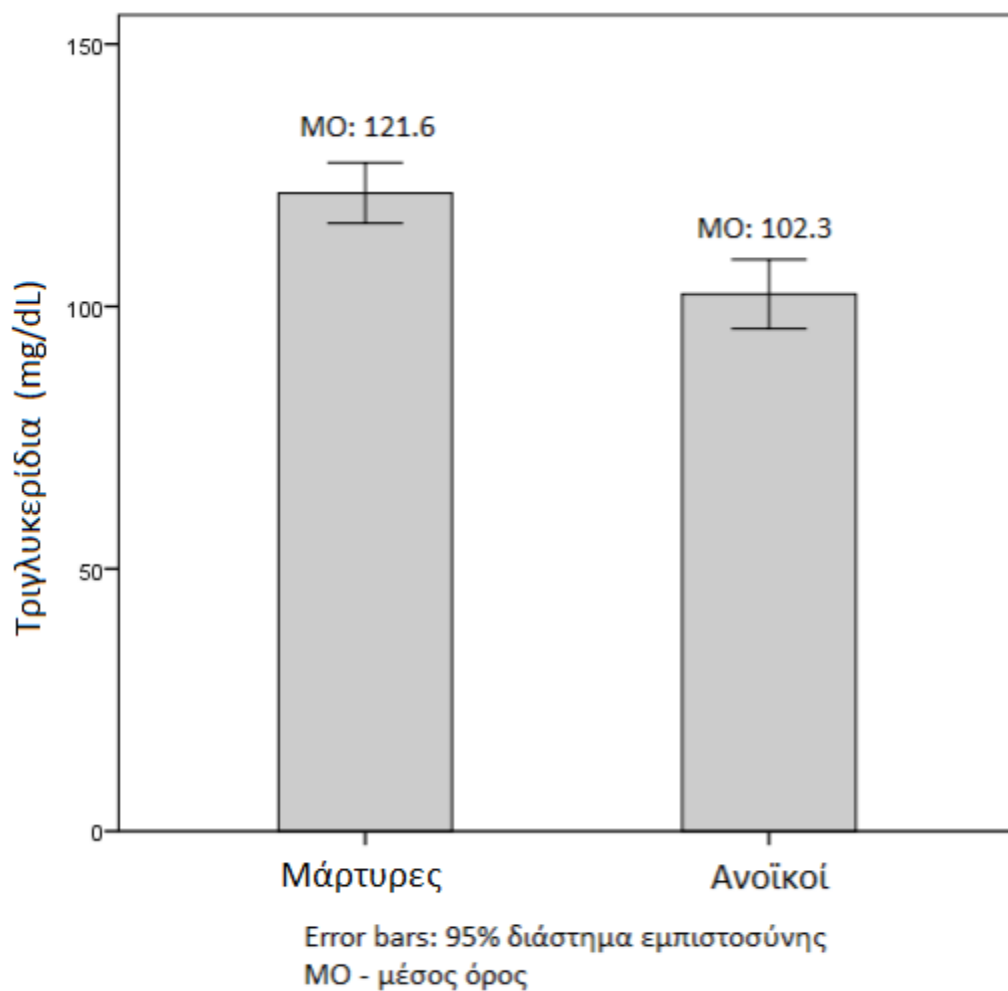
Η συστολική και η διαστολική πίεση δε διέφερε στατιστικά σημαντικά μεταξύ των ασθενών με άνοια και των μαρτύρων (t-test, $p = 0.61$ και $p = 0.82$ αντίστοιχα). Κατά συνέπεια, παρόλο που το ποσοστό των υπερτασικών ήταν μεγαλύτερο στους ασθενείς με άνοια (**ασθενείς με άνοια: 78.2%, μάρτυρες: 68.8%**), η διαφορά αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική (Fisher's exact test, $p = 0.23$).

Το ύψος των εξετασθέντων δεν παρουσίασε συσχέτιση με την άνοια (**Μέσος όρος, ασθενείς με άνοια: 1.67m, μάρτυρες: 1.65m, $p = 0.40$**). Εντούτοις το βάρος του σώματος ήταν σημαντικά μικρότερο στους ασθενείς με άνοια, συγκριτικά με τους μάρτυρες (**71.0 ± 10.8 SD έναντι 77.1 ± 15.0 SD, t-test, $p = 0.001$, Εικόνα 20**).



Εικόνα 20. Σωματικό βάρος των μαρτύρων και των ασθενών με άνοια.

Μεταξύ των βιοχημικών παραμέτρων τα τριγλυκερίδια του αίματος ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερα στους ασθενείς με άνοια (MANOVA, Wilks' $\lambda = 0.95$, $p = 0.001$), ενώ η διαφορά στην ολική χοληστερόλη και στα επίπεδα της γλυκόζης του αίματος δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p = 0.52$ και $p = 0.89$ αντίστοιχα). Τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων στο αίμα των εξετασθέντων παρουσιάζονται στην **Εικόνα 21**.



Εικόνα 21. Επίπεδα τριγλυκεριδίων στο αίμα των μαρτύρων και των ασθενών με άνοια.

Η παρουσία του σακχαρώδη διαβήτη δεν ήταν λιγότερο ή περισσότερο πιθανή στους ασθενείς με άνοια (Fisher's exact test, $p = 0.13$).

Η χρήση της αλκοόλης και του καπνού ήταν περισσότερο διαδεδομένη στους μάρτυρες, σε σχέση με τους ασθενείς με άνοια (Fisher's exact test, $p = 0.005$ και $p = 0.018$ αντίστοιχα). Στους μάρτυρες το ποσοστό των καταναλωτών αλκοόλης και καπνού ήταν 51.8% και 18.8% αντίστοιχα, ενώ στους ασθενείς με άνοια τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 29.1% και 5.5%.

11.5 ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σε αυτή τη συστηματική ανασκόπηση αξιολογήσαμε δέκα μελέτες, αναφορικά με τη συσχέτιση της νόσου Alzheimer ή της άνοιας με το χρόνια γλαύκωμα. Τα αποτελέσματα αυτών ήταν εξαιρετικά ετερογενή και κυμαίνονταν από μεγάλους θετικούς σχετικούς κινδύνους, που παρατηρήθηκαν σε μικρές και ανεπαρκώς διεξαχθείσες μελέτες ασθενών-μαρτύρων, μέχρι και μικρές αντίστροφες συσχετίσεις ή μηδενικές εκτιμήσεις που παρατηρήθηκαν σε μερικές μελέτες κοόρτη και μελέτες καταγραφής. Η συνολική εκτίμηση της μετα-ανάλυσης ήταν πανομοιότυπη με το αποτέλεσμα της μεγάλης αναδρομικής μελέτης κοόρτη της Ου και των συνεργατών της, η οποία ανέφερε ότι υπάρχει αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της νόσου Alzheimer και του χρόνιου γλαυκώματος. Η μελέτη αυτή χρησιμοποίησε ιατρικά αρχεία ασθενών, προκειμένου να θέσει τη διάγνωση της άνοιας και του χρόνιου γλαυκώματος και επομένως είναι πιθανόν να έχει επηρεαστεί από την εμφάνιση συστηματικού σφάλματος υποδιάγνωσης των νόσων αυτών.

Παθοφυσιολογικά δεν υπάρχει σαφής εξήγηση της συσχέτισης μεταξύ της νόσου Alzheimer και του χρόνιου γλαυκώματος. Αν και η βιβλιογραφία δεν παρέχει πιθανούς μηχανισμούς σχετικά με την ύπαρξη αντίστροφης συσχέτισης, πολλοί ερευνητές έχουν προτείνει μηχανισμούς που εξηγούν μία θετική συσχέτιση μεταξύ των δύο αυτών ασθενειών. Έχει αποδειχθεί ότι οι ασθενείς με νόσο Alzheimer παρουσιάζουν μία στάση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού, λόγω της μειωμένης έκκρισης και της αυξημένης αντοχής στην εκροή αυτού.³⁰⁹⁻³¹² Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη μειωμένη κάθαρση των τοξικών μορίων στον υπαραχνοειδή χώρο του οπτικού νεύρου και τη χαμηλή πίεση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε μία ανώμαλη υψηλή διαφορά πίεσης στην περιοχή του ηθμοειδούς πετάλου και στην εμφάνιση κοίλανσης στον οπτικό δίσκο, που ακολουθείται από γλαυκωματική βλάβη.³¹³⁻³¹⁶ Παρόλα αυτά, άλλες μελέτες υποστηρίζουν ότι αν και μπορεί να υπάρχει ασυνήθιστα υψηλή διαφορά πίεσης στην περιοχή του ηθμοειδούς πετάλου, όμως δεν παρατηρείται καμία αλλοίωση στην περιοχή αυτή, με αποτέλεσμα να μην εμφανίζεται αυξημένη κοίλανση στον οπτικό δίσκο,³¹⁷ καταλήγοντας στο συμπέρασμα ότι δεν υπάρχει συσχέτιση της νόσου Alzheimer με το χρόνια γλαύκωμα. Για την ερμηνεία των αποτελεσμάτων μας θα πρέπει να ληφθούν υπόψη διάφοροι παράγοντες. Η νόσος Alzheimer και το χρόνια γλαύκωμα είναι νευροεκφυλιστικές νόσοι σχετιζόμενες με την ηλικία, οι οποίες μπορεί να συνυπάρχουν

στα άτομα της τρίτης ηλικίας, λόγω κοινών παραγόντων κινδύνου ή παθοφυσιολογικών μηχανισμών. Ωστόσο για να συναχθεί μία άμεση και αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ τους, θα πρέπει να διενεργηθούν μεγάλες και προοπτικές μελέτες, όπου το χρόνιο γλαύκωμα θα εκτιμάται πολλά χρόνια μετά τη διάγνωση της νόσου Alzheimer (ή αντίστροφα) σε συμμετέχοντες που δε θα πάσχουν από χρόνιο γλαύκωμα ή δε θα έχουν πρώιμα σημεία αυτού κατά την έναρξη της μελέτης. Αναλύσεις ευαισθησίας, στις οποίες τα πρώτα 2-5 έτη παρακολούθησης απορρίπτονται, είναι δυνατόν να βοηθήσουν στον εντοπισμό κάποιας αιτιώδους συσχέτισης.

Οι μισές από τις μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση, ήταν μελέτες ασθενών-μαρτύρων, οι οποίες αποκλείουν μία έγκυρη εκτίμηση της συσχέτισης μεταξύ της νόσου Alzheimer και του χρόνιου γλαυκώματος, καθώς οι δύο ασθένειες αξιολογήθηκαν οριζόντια κατά την έναρξη της μελέτης.^{288-291, 293} Επιπλέον η μετα-ανάλυση περιλάμβανε μία μελέτη καταγραφής²⁹⁵ και τρεις μελέτες κοόρτη.^{292, 294, 296} Η αναδρομική μελέτη κοόρτη της Ou και των συνεργατών της χρησιμοποίησε ιατρικά αρχεία για την αναγνώριση 63.325 ασθενών με χρόνιο γλαύκωμα και 63.325 ατόμων χωρίς χρόνιο γλαύκωμα, που δεν έπασχαν από τη νόσο Alzheimer ή από άλλη μορφή άνοια κατά την έναρξη της μελέτης και παρακολούθηθηκαν για 14 χρόνια.²⁹⁶ Η μελέτη της Ou και των συνεργατών της είχε το μεγαλύτερο δείγμα ασθενών και βρήκε μία στατιστικά σημαντική αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ του χρόνιου γλαυκώματος και της νόσου Alzheimer {HR = 0.91, 95% CI (0.88-0.93)}. Η χρήση όμως των δεδομένων από τα ιατρικά αρχεία των ασθενών δύναται να οδηγήσει σε εσφαλμένη εκτίμηση της διάγνωσης του χρόνιου γλαυκώματος ή και της άνοιας και σε πιθανή εμφάνιση συστηματικού σφάλματος υποδιάγνωσης. Οι ασθενείς με έκπτωση στις νοητικές τους λειτουργίες είναι λιγότερο πιθανόν να υποβληθούν σε επίσημο οφθαλμολογικό έλεγχο, γεγονός που θα μπορούσε να οδηγήσει την ομάδα των μη γλαυκωματικών ασθενών να περιέχει ένα μεγαλύτερο ποσοστό ατόμων, τα οποία στη συνέχεια διαγιγνώσκονται με άνοια. Στη μελέτη κοόρτη του Helmer και των συνεργατών του συμμετείχαν 812 εθελοντές και ταυτοποιήθηκαν 41 περιπτώσεις με άνοια, μετά από συνολικό χρόνο παρακολούθησης 3 ετών.²⁹² Παρατήρησαν ότι υπάρχει μία ισχυρή, στατιστικά, σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ της άνοιας και του χρόνιου γλαυκώματος {HR = 3.90, 95% CI (1.50-10.4)}. Αν και η μελέτη αυτή ήταν προοπτική και απέκλεισε τους ασθενείς με άνοια κατά την έναρξή της, ο σύντομος χρόνος παρακολούθησης των συμμετασχόντων οδήγησε σε ένα μικρό

αριθμό περιστατικών με άνοια, που πιθανότατα εμφάνιζαν εγκεφαλική παθολογία τουλάχιστον σε ήπιο επίπεδο κατά την έναρξη της μελέτης. Η τρίτη μελέτη κοόρτη έγινε στη Σουηδία μεταξύ 1.123 κατοίκων της πόλης. Εντόπισε 174 νέους ασθενείς με νόσο Alzheimer σε ένα διάστημα παρακολούθησης 25 ετών και ανέφερε ότι υπάρχει, στατιστικά, μη σημαντική συσχέτιση μεταξύ της νόσου Alzheimer και του χρόνιου γλαυκώματος {HR = 1.09, 95% CI (0.69-1.74)}.²⁹⁴

Η μεγάλη ετερογένεια ήταν παρούσα σε όλες τις αναλύσεις μας. Η ετερογένεια μπορεί να εισάχθηκε, εξαιτίας των μεθοδολογικών ή των δημογραφικών διαφορών μεταξύ των μελετών. Ωστόσο δεν είχαμε τη δυνατότητα να εντοπίσουμε τις ακριβείς πηγές ετερογένειας στη συστηματική μας ανασκόπηση, διότι το συνολικό αποτέλεσμα καθοδηγούνταν πάντα από τη μεγάλη μελέτη της Ου και των συνεργατών της, παρόλο που πραγματοποιήσαμε αναλύσεις υποομάδων και μετα-παλινδρόμησης σε διάφορους παράγοντες. Ακόμη και όταν πραγματοποιήσαμε εκ νέου τη μετα-ανάλυση μετά την εξαίρεση της μελέτης της Ου, τα αποτελέσματα παρέμειναν ετερογενή. Ως εκ τούτου αποφασίσαμε να μην αναφέρουμε λεπτομερώς τους συνολικούς σχετικούς κινδύνους.

Οι μετα-αναλύσεις των μελετών παρατήρησης είναι επίσης ευάλωτες στους συγχυτικούς παράγοντες, οι οποίοι είναι εγγενείς στις αρχικές μελέτες. Οι μελέτες της Ου, καθώς και του Helmer προσαρμόστηκαν για μία σειρά συγχυτών, που περιλάμβαναν την ηλικία, το φύλο, τη φυλή, την εκπαίδευση, το οικογενειακό ιστορικό γλαυκώματος και άλλες συννοσηρότητες.^{292, 296} Οι μελέτες ασθενών-μαρτύρων προσαρμόστηκαν μόνο για την ηλικία ή και το φύλο, ενώ άλλες ανέφεραν ότι έκαναν αντιστοίχιση για ένα ευρύτερο φάσμα συγχυτών.^{289-291, 293} Παρόλα αυτά οι σχετικοί κίνδυνοι δεν αναφέρθηκαν σε αυτές τις μελέτες και για αυτό έπρεπε να υπολογιστούν εξ αρχής χρησιμοποιώντας πίνακες 2X2, γεγονός που μπορεί να εξηγεί εν μέρει, γιατί οι συγγραφείς παρατήρησαν ισχυρές θετικές συσχετίσεις, καθώς ορισμένες συννοσηρότητες, όπως επίσης και η μαύρη φυλή συσχετίζονται θετικά, τόσο με τη νόσο Alzheimer, όσο και με το χρόνια γλαύκωμα και αυτό θα μπορούσε να προκαλέσει υπερεκτίμηση των μη διορθωμένων αποτελεσμάτων.

Επιπλέον, διενεργήσαμε μία κλινική μελέτη ασθενών-μαρτύρων και διαπιστώσαμε ότι η συσχέτιση της άνοιας με το χρόνια γλαύκωμα ήταν στατιστικά μη σημαντική. Περαιτέρω, αξιολογήσαμε την επίπτωση της ΕΟΠ και του C/D ratio, καθώς και άλλων παραμέτρων (ηλικία, βάρος, τριγλυκερίδια), σε σχέση με την πιθανότητα εμφάνισης της άνοιας. Αν και η μελέτη ήταν σταθμισμένη, όσον αφορά το φύλο μεταξύ των ασθενών με

άνοια, θεωρείται γενικά ότι οι γυναίκες έχουν ελαφρώς περισσότερες πιθανότητες εμφάνισης της νόσου Alzheimer, ειδικά μετά την ηλικία των 85 ετών αλλά η παρούσα μελέτη δεν υποστηρίζει αυτό το συμπέρασμα. Οι ασθενείς με άνοια, συγκριτικά με τους μάρτυρες, είχαν μεγαλύτερη ηλικία γεγονός αναμενόμενο, καθώς η εμφάνιση της άνοιας σχετίζεται με την ηλικία. Επίσης οι ασθενείς με άνοια, συγκριτικά με τους μάρτυρες, είχαν σημαντικά χαμηλότερο μέσο σωματικό βάρος. Το χαμηλότερο μέσο βάρος μπορεί να οφείλεται σε διατροφικούς περιορισμούς, στους οποίους πιθανόν να υποβάλλονται οι ασθενείς, καθώς επίσης και στη μειωμένη όρεξη αυτών. Οι ασθενείς με άνοια είχαν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα τριγλυκεριδίων σε σύγκριση με τους μάρτυρες, γεγονός που μπορεί να αποδοθεί στις διατροφικές συνήθειες των ασθενών, στη λήψη αντιλιπιδαιμικής φαρμακευτικής αγωγής ή και σε μειωμένη όρεξη. Η παρατηρηθείσα μείωση των τριγλυκεριδίων του αίματος στους ασθενείς με άνοια, μπορεί να σχετίζεται με την απώλεια βάρους, όπως αναφέρθηκε πιο πάνω. Το αλκοόλ και η χρήση καπνού ήταν πιο διαδεδομένη στους μάρτυρες σε σχέση με τους ασθενείς με άνοια. Η μείωση της χρήσης του καπνού και της αλκοόλης στους ασθενείς με άνοια μπορεί να εξηγηθεί, πιθανότατα, εξαιτίας των ιατρικών παραινήσεων για συμμόρφωση σε έναν υγιέστερο τρόπο διαβίωσης ή και λόγω της αμνησίας απόσβεσης της συνήθειας.

Προηγούμενες μελέτες ασθενών-μαρτύρων ανέφεραν μεγάλες θετικές, στατιστικά, σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ της νόσου Alzheimer ή της άνοιας με το χρόνια γλαύκωμα.²⁸⁸⁻²⁹¹ Το 2002 ο Bayer και οι συνεργάτες του ανέφεραν υψηλότερη επίπτωση του γλαυκώματος μεταξύ ασθενών με νόσο Alzheimer σε δύο μικρές και ελλιπώς σχεδιασμένες μελέτες ασθενών-μαρτύρων, οι οποίες παρουσίαζαν προβλήματα πιθανού συστηματικού σφάλματος, σχετικά με τη συλλογή του δείγματος του πληθυσμού.²⁸⁹⁻²⁹⁰ Η Chandra και οι συνεργάτες της παρατήρησαν ότι υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ της νόσου Alzheimer και του γλαυκώματος αλλά η μελέτη αυτή χρησιμοποίησε πληροφορίες από πιστοποιητικά θανάτων και περιείχε περισσότερους από 20.000 συμμετέχοντες με πολύ λίγες εκτεθειμένες περιπτώσεις.²⁸⁸ Τέλος η Tamura και οι συνεργάτες της δημοσίευσαν μία μελέτη ασθενών-μαρτύρων που διεξήχθη στην Ιαπωνία και ανέφεραν ότι υπάρχει υψηλότερο ποσοστό εμφάνισης του γλαυκώματος σε ασθενείς με νόσο Alzheimer.²⁹¹

11.6 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η βιβλιογραφία για τη συσχέτιση του χρόνιου γλαυκώματος με τη νόσο Alzheimer είναι ετερογενής και οι περισσότερες μελέτες είναι μικρές και ελλιπώς σχεδιασμένες. Η κλινική μελέτη ασθενών-μαρτύρων έδειξε ότι δεν υπάρχει συσχέτιση της νόσου Alzheimer ή της άνοιας με το χρόνια γλαύκωμα. Επομένως η διενέργεια μεγάλων και προοπτικών μελετών στο μέλλον κρίνεται απαραίτητη για την αποσαφήνιση της ύπαρξης, του μεγέθους και της φυσικής ιστορίας αυτής της δυνητικής συσχέτισης μεταξύ των δύο νόσων.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός: Το χρόνιο γλαύκωμα και η νόσος Alzheimer είναι δύο νευροεκφυλιστικές νόσοι που εμφανίζονται σε μεγάλες ηλικίες. Μελέτες έχουν δείξει πως ορισμένοι βιολογικοί δείκτες σχετίζονται σημαντικά και με τις δύο νόσους. Άλλες μελέτες έχουν διερευνήσει τη μεταξύ τους συσχέτιση, αλλά τα αποτελέσματά τους ήταν διφορούμενα. Για το σκοπό αυτό πραγματοποιήσαμε συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση της βιβλιογραφίας. Επίσης διενεργήσαμε και κλινική μελέτη ασθενών-μαρτύρων.

Υλικό & Μέθοδος: Αναζητήσαμε συστηματικά τη βιβλιογραφία στο PubMed από το 1964 έως και το Σεπτέμβριο του 2013 και προέκυψαν 239 αποτελέσματα. Μετά την ανάγνωση των περιλήψεων και των πλήρων κειμένων αφαιρέθηκαν 229 μελέτες. Η στατιστική σύνθεση των αποτελεσμάτων πραγματοποιήθηκε με τη μέθοδο των σταθερών επιδράσεων. Σχετικά με την κλινική μελέτη εξετάστηκαν συνολικά 225 άτομα {Μέσος όρος ηλικίας: 74.1 ± 6.8 (SD)}. Η συσχέτιση του χρόνιου γλαυκώματος με την άνοια (νόσος Alzheimer και αγγειακή άνοια) εκτιμήθηκε με το Fisher's exact test, ενώ η συσχέτιση των ποσοτικών κλινικών δεικτών του γλαυκώματος (ΕΟΠ και C/D ratio) με την άνοια μελετήθηκε με τη μέθοδο της λογιστικής παλινδρόμησης.

Αποτελέσματα: Επιλέξαμε δέκα άρθρα εκ των οποίων έξι διενεργήθηκαν στην Ευρώπη, δύο στις ΗΠΑ και δύο στην Ασία. Πέντε ήταν μελέτες ασθενών-μαρτύρων, τρεις ήταν μελέτες κοόρτη και δύο ήταν μελέτες με χρήση πολλαπλών αρχείων αναφοράς ασθενειών. Ο αριθμός των ασθενών με γλαύκωμα στις μελέτες αυτές κυμαινόταν από 21 έως 63.325. Οι δύο μεγάλες μελέτες παρατήρησαν ότι οι ασθενείς με γλαύκωμα είχαν μειωμένη επίπτωση της νόσου Alzheimer. Οι υπόλοιπες μελέτες κατά κανόνα ήταν μικρές και παρατήρησαν θετικές συσχετίσεις μεταξύ των δύο νόσων. Μία μελέτη επιπλέον αφαιρέθηκε. Η στατιστική σύνθεση των αποτελεσμάτων έδειξε ένα συνολικό λόγο αναλογιών 0.92% με 95% διαστήματα εμπιστοσύνης από 0.89 έως 0.94. Τα αποτελέσματα των μελετών ήταν εξαιρετικά ετερογενή ($I^2 = 89\%$, $P < 0.001$). Σχετικά με την κλινική μελέτη ασθενών-μαρτύρων, από την εξέταση των 225 ατόμων, 55 άτομα βρέθηκαν με άνοια (με νόσο Alzheimer: 40 και με αγγειακού τύπου άνοια: 15) εκ των οποίων 2 άτομα διαγνώστηκαν με χρόνιο γλαύκωμα (3.64%) και 170 άτομα χωρίς άνοια εκ των οποίων 11 άτομα διαγνώστηκαν επίσης με χρόνιο γλαύκωμα (6.47%). Η σχέση του χρόνιου γλαυκώματος με την άνοια αποδείχθηκε στατιστικά μη σημαντική ($p = 0.74$), όπως επίσης και η σχέση της ΕΟΠ και του C/D ratio με την άνοια ($p = 0.06$).

Συμπεράσματα: Η βιβλιογραφία για τη συσχέτιση του χρόνιου γλαυκώματος με τη νόσο Alzheimer είναι ετερογενής και οι περισσότερες μελέτες είναι μικρές και ελλιπώς σχεδιασμένες. Η στατιστική σύνθεση των αποτελεσμάτων έδειξε ότι οι ασθενείς με γλαύκωμα είχαν μειωμένη επίπτωση της νόσου Alzheimer, αλλά το αποτέλεσμα αυτό βασίστηκε ουσιαστικά μόνο στη μεγαλύτερη μελέτη του δείγματος. Όσον αφορά την κλινική μελέτη ασθενών-μαρτύρων δεν ανέδειξε κάποια σημαντική σχέση του γλαυκώματος και των δεικτών αυτού με την άνοια. Η διενέργεια μεγάλων και προοπτικών μελετών στο μέλλον κρίνεται απαραίτητη.

SUMMARY

Aim: Chronic glaucoma and Alzheimer's disease are two neurodegenerative disorders that occur in the elderly. Some studies have shown that several biomarkers are significantly associated with both disorders. Other studies have investigated the association between them, but their results were mixed. Therefore, we performed a systematic review and meta-analysis of the literature. Also, we conducted a case-control study.

Material & Methods: We searched systematically in PubMed from 1964 through September 2013 and 239 hits emerged. After abstract and full-text review, we excluded 229 studies. The statistical synthesis of the results was performed using the fixed effects method. With regard to the case-control study, two hundred and twenty-five persons were enrolled {Mean age: 74.1 ± 6.8 (SD)}. The association of chronic glaucoma and dementia (Alzheimer's disease and vascular dementia) was assessed by Fisher's exact test. The relationship of quantitative clinical markers of glaucoma such as IOP and C/D ratio with the probability of appearance of dementia was studied by binary logistic regression.

Results: Ten articles were finally selected, of which six were conducted in Europe, two in USA and two in Asia. Five reports were case-control studies, three were cohort studies and two were record-linkage studies. The number of patients with glaucoma in these studies ranged between 21 and 63.325. The two largest studies observed that the patients with glaucoma had a reduced risk of Alzheimer's disease. The remaining studies were basically small and observed significantly positive associations between the two disorders. One study was further excluded. The statistical synthesis of the results showed a summary odds ratio of 0.92% with 95% confidence intervals from 0.89 to 0.94. The study results were extremely heterogeneous ($I^2=89\%$, $P<0,001$). With regard to the case-control study, of the 225 persons included in the study, 55 individuals had dementia (Alzheimer's disease: 40; vascular dementia: 15), of which 2 persons had chronic glaucoma (3.64%) and 170 persons without dementia, of which 11 individuals had chronic glaucoma as well (6.47%). The association of chronic glaucoma and dementia was estimated statistically as non-significant ($p = 0.74$). Likewise, the impact of IOP and C/D ratio on the probability of appearance of dementia has not reached statistical significance ($p = 0.06$).

Conclusion: The association of chronic glaucoma and Alzheimer's disease is heterogeneous in the literature, and most studies are small and poorly designed. The meta-analysis showed that the patients with glaucoma had a lower risk of Alzheimer's disease,

but this result was based essentially on only one large study. With regard to the case-control study, it did not reveal any statistical significant association of glaucoma and its clinical markers with dementia. Future large and prospective studies are warranted.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Μιχαήλ Ν. Μόσχος. Εισαγωγή στην Οφθαλμολογία, Ιατρικές Εκδόσεις Ζήτα.
2. Μέλη ΔΕΠ Α΄ Οφθαλμολογικής Κλινικής ΕΚΠΑ, Οφθαλμολογία, Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, Αθήνα 2010.
3. Oyster CW (a). The human eye: the ciliary body and the choroid. Sinauer Associates Inc 1999. Sunderland, Massachusetts pp 449-459.
4. Γεώργιος Θεοδοσιάδης. Επίτομη Οφθαλμολογία, Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας, Αθήνα 1996.
5. Ozanics V, Jakobiec FA. Prenatal development of the eye and its adnexa. In: Duane TD, Jaeger EA, Eds. Biomedical foundations of ophthalmology. Philadelphia: Harper and Row 1982; p. 1-35.
6. Millar, C.; Kaufman, PL. Aqueous humor: secretion and dynamics. In: Tasman, W.; Jaeger, EA., editors. Duane's foundations of clinical ophthalmology. Vol. 2. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1995. p. 1-51.
7. Pizzirani S, Gong H. Functional Anatomy of the Outflow Facilities. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2015 Nov; 45(6):1101-26.
8. Green K, Pederson JE. Contribution of secretion and filtration to aqueous humor formation. Am J Physiol. 1972; 222(5):1218–26.
9. Cole DF. Secretion of the aqueous humour. Exp Eye Res. 1977; 25(Suppl):161–76.
10. Bonting SL, Becker B. Studies on sodium-potassium activated adenosine triphosphatase. Xiv. Inhibition of enzyme activity and aqueous humor flow in the rabbit eye after intravitreal injection of ouabain. Invest Ophthalmol. 1964; 3:523–33.
11. Bhattacharjee P. Distribution of carbonic anhydrase in the rabbit eye as demonstrated histochemically. Exp Eye Res. 1971; 12(3):356–9.
12. Lutjen-Drecoll E, Lonnerholm G, Eichhorn M. Carbonic anhydrase distribution in the human and monkey eye by light and electron microscopy. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 1983; 220(6): 285–91.

13. Schneider TL, Brubaker RF. Effect of chronic epinephrine on aqueous humor flow during the day and during sleep in normal healthy subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1991; 32(9):2507–10.
14. Toris CB, Yablonski ME, Wang YL, et al. Aqueous humor dynamics in the aging human eye. *Am J Ophthalmol.* 1999; 127(4):407–12.
15. Gaasterland D, Kupfer C, Milton R, et al. Studies of aqueous humour dynamics in man. VI. Effect of age upon parameters of intraocular pressure in normal human eyes. *Exp Eye Res.* 1978; 26(6): 651–6.
16. Σταύρος Ι. Γιαννικάκης. Πρωτοπαθές γλαύκωμα κλειστής γωνίας. ΕΟΕ: Πρόγραμμα Συνεχιζόμενης Εκπαίδευσης Ειδικευομένων, Κύκλος Μαθημάτων: “Γλαύκωμα”, Φεβρουάριος 2010.
17. Tamm ER. The trabecular meshwork outflow pathways: structural and functional aspects. *Exp Eye Res.* 2009 Apr;88 (4):648-55.
18. Braunger BM, Fuchshofer R, Tamm ER. The aqueous humor outflow pathways in glaucoma: A unifying concept of disease mechanisms and causative treatment. *Eur J Pharm Biopharm.* 2015 Sep;95 (Pt B):173-81.
19. Bill A, Phillips CI. Uveoscleral drainage of aqueous humour in human eyes. *Exp Eye Res.* 1971 Nov;12(3):275-81.
20. Alm A, Nilsson SF. Uveoscleral outflow--a review. *Exp Eye Res.* 2009 Apr;88(4):760-8.
21. Saccà SC, Gandolfi S, Bagnis A, et al. The Outflow Pathway: A Tissue With Morphological and Functional Unity. *J Cell Physiol.* 2016 Sep;231(9):1876-93.
22. JW Rohen, E. van der Zypen. The phagocytic activity of the trabecular meshwork endothelium. An electron-microscopic study of the vervet (*Cercopithecus aethiops*), *Albrecht von Graefes Arch. klin. exp. Ophthalmol.*, 175 (1968) 143-160.
23. ER Tamm. The trabecular meshwork outflow pathways. Functional morphology and surgical aspects, in: T.M. Shaarawy, M.B. Sherwood, R.A. Hitchings, J.G. Crowston (Eds.) *Glaucoma*, Saunders. Elsevier, 2009, pp. 31-44.

24. Tamm ER, Braunger BM, Fuchshofer R. Intraocular Pressure and the Mechanisms Involved in Resistance of the Aqueous Humor Flow in the Trabecular Meshwork Outflow Pathways. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2015;134:301-14.
25. Bill A, Svedbergh B. Scanning electron microscopic studies of the trabecular meshwork and the canal of Schlemm--an attempt to localize the main resistance to outflow of aqueous humor in man. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1972;50(3):295-320.
26. Acott TS, Kelley MJ. Extracellular matrix in the trabecular meshwork. *Exp Eye Res.* 2008 Apr;86(4):543-61.
27. Johnson M. 'What controls aqueous humour outflow resistance?'. *Exp Eye Res.* 2006 Apr;82(4):545-57.
28. Raviola G, Raviola E. Paracellular route of aqueous outflow in the trabecular meshwork and canal of Schlemm. A freeze-fracture study of the endothelial junctions in the sclerocorneal angle of the macaque monkey eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1981 Jul;21(1 Pt 1):52-72.
29. Bhatt K, Gong H, Freddo TF. Freeze-fracture studies of interendothelial junctions in the angle of the human eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1995 Jun;36(7):1379-89.
30. Στάγκος Ν. Κλινική Οφθαλμολογία, Θεσσαλονίκη, 2002.
31. Ethier CR, Coloma FM, de Kater AW, et al. Retroperfusion studies of the aqueous outflow system. Part 2: Studies in human eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1995 Nov;36(12):2466-75.
32. Mäepea O, Bill A. Pressures in the juxtacanalicular tissue and Schlemm's canal in monkeys. *Exp Eye Res.* 1992 Jun;54(6):879-83.
33. Mäepea O, Bill A. The pressures in the episcleral veins, Schlemm's canal and the trabecular meshwork in monkeys: effects of changes in intraocular pressure. *Exp Eye Res.* 1989 Oct;49(4):645-63.
34. Boland MV, Ervin AM, Friedman D, et al. Treatment for Glaucoma: Comparative Effectiveness [Internet]. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2012 (Comparative Effectiveness Reviews, No. 60.) Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK95391/>. Accessed August 7, 2014.

35. American Academy of Ophthalmology. Primary Open-Angle Glaucoma Preferred Practice Patterns. San Francisco: American Academy of Ophthalmology; 2010. Available at: <http://one.aao.org/preferred-practice-pattern/primary-openangle-glaucoma-pppeoctober-2010>. Accessed August 7, 2014.
36. Kokotas H, Kroupis C, Chiras D, et al. Biomarkers in primary open angle glaucoma. *Clin Chem Lab Med*. 2012 Dec;50(12):2107-19.
37. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma world-wide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol*. 2006;90(3):262–7.
38. WHO, World wide Health Organization, www.who.int/blindness/GLOBALDATAFINALforweb
39. Leske MC. The epidemiology of open angle glaucoma: a review. *Am J Epidemiol* 1983;118:166 –191.
40. Tielsch JM, Sommer A, Katz J, et al. Racial variations in the prevalence of primary open-angle glaucoma. *JAMA* 1991;266:369 –374.
41. Dielemans I, Vingerling JR, Wolfs RC, et al. The prevalence of primary open-angle glaucoma in a population-based study in the Netherlands. The Rotterdam Study. *Ophthalmology* 1994; 101:1851–5.
42. Topouzis F, Wilson MR, Harris A, et al. Prevalence of open-angle glaucoma in Greece: the Thessaloniki Eye Study. *Am J Ophthalmol* 2007;144:511–9.
43. 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. *Arch Ophthalmol* 2002;120:701-13; discussion 829-30.
44. Leske MC, Connell AM, Schachat AP, et al. The Barbados Eye Study: prevalence of open angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1994;112:821-9.
45. Quigley HA, West SK, Rodriguez J, et al. The prevalence of glaucoma in a population-based study of Hispanic subjects: Proyecto VER. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1819-26.

46. Mitchell P, Smith W, Attebo K, et al. Prevalence of open-angle glaucoma in Australia: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 1996;103:1661-9.
47. Klein BE, Klein R, Sponsel WE, et al. Prevalence of glaucoma: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992;99:1499-504.
48. Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002;120:714-20; discussion 829-30.
49. 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. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1090-5.
50. Leske MC, Connell AM, Wu SY, et al, Barbados Eye Studies Group. Incidence of open-angle glaucoma: the Barbados Eye Studies. *Arch Ophthalmol* 2001;119:89-95.
51. Le A, Mukesh BN, McCarty CA, et al. Risk factors associated with the incidence of open-angle glaucoma: the visual impairment project. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:3783-9.
52. 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. *Surv Ophthalmol* 1980;24:335-610.
53. Miglior S, Pfeiffer N, Torri V, et al, European Glaucoma Prevention Study (EGPS) Group. Predictive factors for open-angle glaucoma among patients with ocular hypertension in the European Glaucoma Prevention Study. *Ophthalmology* 2007;114:3-9.
54. 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. *Arch Ophthalmol* 1980;98:2163-71.
55. Mason RP, Kosoko O, Wilson MR, et al. National survey of the prevalence and risk factors of glaucoma in St. Lucia, West Indies. Part I. Prevalence findings. *Ophthalmology* 1989;96:1363-8.

56. Leske MC, Wu SY, Hennis A, et al, BESs Study Group. Risk factors for incident open-angle glaucoma: the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology* 2008;115:85-93.
57. Brandt JD, Beiser JA, Kass MA, et al. Central corneal thickness in the Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS). *Ophthalmology* 2001;108:1779-88.
58. Tielsch JM, Katz J, Sommer A, et al. Hypertension, perfusion pressure, and primary open-angle glaucoma. A population-based assessment. *Arch Ophthalmol* 1995;113:216-21.
59. Leske MC, Connell AM, Wu SY, et al. Risk factors for open-angle glaucoma. The Barbados Eye Study. *Arch Ophthalmol* 1995;113:918-24.
60. Golubnitschaja O, Yeghiazaryan K, Flammer J. Key molecular pathways affected by glaucoma pathology: is predictive diagnosis possible? *EPMA J.* 2010 Jun;1(2):237-44.
61. Mitchell P, Hourihan F, Sandbach J, et al. The relationship between glaucoma and myopia: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 1999;106:2010-5.
62. Grodum K, Heijl A, Bengtsson B. Refractive error and glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand* 2001;79:560-6.
63. Xu L, Wang Y, Wang S, et al. High myopia and glaucoma susceptibility the Beijing Eye Study. *Ophthalmology* 2007;114:216-20.
64. Siegner SW, Netland PA. Optic disc hemorrhages and progression of glaucoma. *Ophthalmology* 1996;103:1014-24.
65. Budenz DL, Anderson DR, Feuer WJ, et al. Ocular Hypertension Treatment Study Group. Detection and prognostic significance of optic disc hemorrhages during the Ocular Hypertension Treatment Study. *Ophthalmology* 2006;113:2137-43.
66. Kwon YH, Fingert JH, Kuehn MH, et al. Primary open-angle glaucoma. *N Engl J Med.* 2009 Mar 12;360(11):1113-24.
67. Sheffield VC, Stone EM, Alward WL, et al. Genetic linkage of familial open angle glaucoma to chromosome 1q21-q31. *Nat Genet* 1993;4:47-50.
68. Wiggs JL. Genetic etiologies of glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2007;125:30-7.
69. Stone EM, Fingert JH, Alward WL, et al. Identification of a gene that causes primary open angle glaucoma. *Science* 1997;275:668-70.

70. Ortego J, Escribano J, Coca-Prados M. Cloning and characterization of subtracted cDNAs from a human ciliary body library encoding TIGR, a protein involved in juvenile open angle glaucoma with homology to myosin and olfactomedin. *FEBS Lett* 1997;413:349-53.
71. Polansky JR, Fauss DJ, Chen P, et al. Cellular pharmacology and molecular biology of the trabecular meshwork inducible glucocorticoid response gene product. *Ophthalmologica* 1997;211:126-39.
72. Kubota R, Noda S, Wang Y, et al. A novel myosin-like protein (myocilin) expressed in the connecting cilium of the photoreceptor: molecular cloning, tissue expression, and chromosomal mapping. *Genomics* 1997;41:360-9.
73. Fingert JH, Héon E, Liebmann JM, et al. Analysis of myocilin mutations in 1703 glaucoma patients from five different populations. *Hum Mol Genet* 1999;8:899-905.
74. Wiggs JL, Allingham RR, Vollrath D, et al. Prevalence of mutations in TIGR/Myocilin in patients with adult and juvenile primary open-angle glaucoma. *Am J Hum Genet* 1998;63:1549-52.
75. Stoilova D, Child A, Brice G, et al. Novel TIGR/MYOC mutations in families with juvenile onset primary open angle glaucoma. *J Med Genet* 1998;35:989-92.
76. Adam MF, Belmouden A, Binisti P, et al. Recurrent mutations in a single exon encoding the evolutionarily conserved olfactomedin-homology domain of TIGR in familial open-angle glaucoma. *Hum Mol Genet* 1997;6:2091-7.
77. Fingert JH, Stone EM, Sheffield VC, et al. Myocilin glaucoma. *Surv Ophthalmol* 2002;47:547-61.
78. Rezaie T, Child A, Hitchings R, et al. Adult-onset primary open-angle glaucoma caused by mutations in optineurin. *Science* 2002;295:1077-9.
79. Monemi S, Spaeth G, DaSilva A, et al. Identification of a novel adult-onset primary open-angle glaucoma (POAG) gene on 5q22.1. *Hum Mol Genet* 2005;14:725-33.
80. Wiggs JL, Vollrath D. Molecular and clinical evaluation of a patient hemizygous for TIGR/MYOC. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1674-8.

81. Lam DS, Leung YF, Chua JK, et al. Truncations in the TIGR gene in individuals with and without primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41:1386-91.
82. Kim BS, Savinova OV, Reedy MV, et al. Targeted disruption of the myocilin gene (Myoc) suggests that human glaucoma-causing mutations are gain of function. *Mol Cell Biol* 2001;21:7707-13.
83. Gould DB, Miceli-Libby L, Savinova OV, et al. Genetically increasing Myoc expression supports a necessary pathologic role of abnormal proteins in glaucoma. *Mol Cell Biol* 2004;24:9019-25.
84. Zhou Z, Vollrath D. A cellular assay distinguishes normal and mutant TIGR/myocilin protein. *Hum Mol Genet* 1999;8: 2221-8.
85. Jacobson N, Andrews M, Shepard AR, et al. Non-secretion of mutant proteins of the glaucoma gene myocilin in cultured trabecular meshwork cells and in aqueous humor. *Hum Mol Genet* 2001;10:117-25.
86. Shepard AR, Jacobson N, Millar JC, et al. Glaucoma-causing myocilin mutants require the peroxisomal targeting signal-1 receptor (PTS1R) to elevate intraocular pressure. *Hum Mol Genet* 2007;16:609-17.
87. Senatorov V, Malyukova I, Fariss R, et al. Expression of mutated mouse myocilin induces open-angle glaucoma in transgenic mice. *J Neurosci* 2006;26:11903-14.
88. Minckler DS, McLean IW, Tso MO. Distribution of axonal and glial elements in the rhesus optic nerve head studied by electron microscopy. *Am J Ophthalmol* 1976;82:179-87.
89. Zhang J, Rubin RM, Rao NA. Anatomy and embryology of the optic nerve. In: Tasman W, Jaeger EA, eds. *Duane's foundations of clinical ophthalmology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005:1-10.
90. Quigley HA, McKinnon SJ, Zack DJ, et al. Retrograde axonal transport of BDNF in retinal ganglion cells is blocked by acute IOP elevation in rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:3460-6.

91. Pease ME, McKinnon SJ, Quigley HA, et al. Obstructed axonal transport of BDNF and its receptor TrkB in experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:764-74.
92. Balaratnasingam C, Morgan WH, Bass L, et al. Axonal transport and cytoskeletal changes in the lamellar regions after elevated intraocular pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:3632-44.
93. Rajendram R, Rao NA. Neuroglobin in normal retina and retina from eyes with advanced glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2007; 91:663-6.
94. Tezel G, Wax MB. Hypoxia-inducible factor 1alpha in the glaucomatous retina and optic nerve head. *Arch Ophthalmol* 2004;122:1348-56.
95. Mozaffarieh M, Grieshaber MC, Flammer J. Oxygen and blood flow: players in the pathogenesis of glaucoma. *Mol Vis* 2008;14:224-33.
96. Ko ML, Peng PH, Ma MC, et al. Dynamic changes in reactive oxygen species and antioxidant levels in retinas in experimental glaucoma. *Free Radic Biol Med* 2005;39:365-73.
97. Pena JD, Varela HJ, Ricard CS, et al. Enhanced tenascin expression associated with reactive astrocytes in human optic nerve heads with primary open angle glaucoma. *Exp Eye Res* 1999; 68:29-40.
98. Agapova OA, Ricard CS, Salvador-Silva M, et al. Expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in human optic nerve head astrocytes. *Glia* 2001;33:205-16.
99. Hernandez MR, Agapova OA, Yang P, et al. Differential gene expression in astrocytes from human normal and glaucomatous optic nerve head analyzed by cDNA microarray. *Glia* 2002;38:45-64.
100. Yang P, Agapova O, Parker A, et al. DNA microarray analysis of gene expression in human optic nerve head astrocytes in response to hydrostatic pressure. *Physiol Genomics* 2004;17:157-69.
101. Hernandez MR. The optic nerve head in glaucoma: role of astrocytes in tissue remodeling. *Prog Retin Eye Res* 2000;19: 297-321.

102. Burgoyne CF, Downs JC. Premise and prediction: how optic nerve head biomechanics underlies the susceptibility and clinical behavior of the aged optic nerve head. *J Glaucoma* 2008;17:318-28.
103. Nakazawa T, Nakazawa C, Matsubara A, et al. Tumor necrosis factor-alpha mediates oligodendrocyte death and delayed retinal ganglion cell loss in a mouse model of glaucoma. *J Neurosci* 2006;26:12633-41.
104. Tezel G, Li LY, Patil RV, et al. TNF-alpha and TNF-alpha receptor-1 in the retina of normal and glaucomatous eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:1787- 94.
105. Yan X, Tezel G, Wax MB, et al. Matrix metalloproteinases and tumor necrosis factor alpha in glaucomatous optic nerve head. *Arch Ophthalmol* 2000;118: 666-73.
106. Quigley HA. Neuronal death in glaucoma. *Prog Retin Eye Res* 1999;18:39- 57.
107. Howell GR, Libby RT, Jakobs TC, et al. Axons of retinal ganglion cells are insulted in the optic nerve early in DBA/2J glaucoma. *J Cell Biol* 2007;179:1523-37.
108. Schlamp CL, Li Y, Dietz JA, et al. Progressive ganglion cell loss and optic nerve degeneration in DBA/2J mice is variable and asymmetric. *BMC Neurosci* 2006;7:66
109. Kerrigan LA, Zack DJ, Quigley HA, et al. TUNEL-positive ganglion cells in human primary open- angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1997; 115:1031-5.
110. Quigley HA, Nickells RW, Kerrigan LA, et al. Retinal ganglion cell death in experimental glaucoma and after axotomy occurs by apoptosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995; 36:774-86.
111. American Academy of Ophthalmology Preferred Practice Patterns Committee. Preferred Practice Pattern Guidelines. Comprehensive Adult Medical Eye Evaluation. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2015. Available at: www.aao.org/ppp.
112. Wolfs RC, Klaver CC, Ramrattan RS, et al. Genetic risk of primary open-angle glaucoma. Population-based familial aggregation study. *Arch Ophthalmol* 1998;116:1640-5.
113. Tielsch JM, Katz J, Sommer A, et al. Family history and risk of primary open angle glaucoma. The Baltimore Eye Survey. *Arch Ophthalmol* 1994;112:69-73.

114. Shin J, Kim TW, Park SJ, et al. Changes in biomechanical properties of the cornea and intraocular pressure after myopic laser in situ keratomileusis using a femtosecond laser for flap creation determined using ocular response analyzer and Goldmann applanation tonometry. *J Glaucoma* 2015;24:195-201.
115. Kirwan C, O'Keefe M. Measurement of intraocular pressure in LASIK and LASEK patients using the Reichert Ocular Response Analyzer and Goldmann applanation tonometry. *J Refract Surg* 2008;24:366-70.
116. Svedberg H, Chen E, Hamberg-Nystrom H. Changes in corneal thickness and curvature after different excimer laser photorefractive procedures and their impact on intraocular pressure measurements. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;243:1218-20.
117. Montes-Mico R, Charman WN. Intraocular pressure after excimer laser myopic refractive surgery. *Ophthalmic Physiol Opt* 2001;21:228-35.
118. Rashad KM, Bahnassy AA. Changes in intraocular pressure after laser in situ keratomileusis. *J Refract Surg* 2001;17:420-7.
119. Friedman DS, Jampel HD, Lubomski LH, et al. Surgical strategies for coexisting glaucoma and cataract: an evidence-based update. *Ophthalmology* 2002;109:1902-13.
120. Mansberger SL, Gordon MO, Jampel H, et al. Reduction in intraocular pressure after cataract extraction: the Ocular Hypertension Treatment Study. *Ophthalmology* 2012;119:1826-31.
121. Kohn AN, Moss AP, Podos SM. Relative afferent pupillary defects in glaucoma without characteristic field loss. *Arch Ophthalmol* 1979;97:294-6.
122. Brown RH, Zilis JD, Lynch MG, et al. The afferent pupillary defect in asymmetric glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1987;105:1540-3.
123. Kerrison JB, Buchanan K, Rosenberg ML, et al. Quantification of optic nerve axon loss associated with a relative afferent pupillary defect in the monkey. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1333-41.
124. Chang DS, Xu L, Boland MV, et al. Accuracy of pupil assessment for the detection of glaucoma: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology* 2013;120:2217-25.

125. Foster PJ, Devereux JG, Alsbirk PH, et al. Detection of gonioscopically occludable angles and primary angle closure glaucoma by estimation of limbal chamber depth in Asians: modified grading scheme. *Br J Ophthalmol* 2000;84:186-92.
126. Van Herick W, Shaffer RN, Schwartz A. Estimation of width of angle of anterior chamber. Incidence and significance of the narrow angle. *Am J Ophthalmol* 1969;68:626-9.
127. Zhang ML, Chon BH, Wang J, et al. Single vs multiple intraocular pressure measurements in glaucoma surgical trials. *JAMA Ophthalmol* 2014;132:956-62.
128. Tasman W, Jaeger EA, eds. *Duane's Ophthalmology*. 15th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
129. Jonas JB, Budde WM, Panda-Jonas S. Ophthalmoscopic evaluation of the optic nerve head. *Surv Ophthalmol* 1999;43:293-320.
130. Quigley HA, Enger C, Katz J, et al. Risk factors for the development of glaucomatous visual field loss in ocular hypertension. *Arch Ophthalmol* 1994;112:644-9.
131. Sommer A, Katz J, Quigley HA, et al. Clinically detectable nerve fiber atrophy precedes the onset of glaucomatous field loss. *Arch Ophthalmol* 1991;109:77-83.
132. Lin SC, Singh K, Jampel HD, et al. Optic nerve head and retinal nerve fiber layer analysis: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2007;114:1937-49.
133. Lloyd MJ, Mansberger SL, Fortune BA, et al. Features of optic disc progression in patients with ocular hypertension and early glaucoma. *J Glaucoma* 2013;22:343-8.
134. Medeiros FA, Sample PA, Zangwill LM, et al. Corneal thickness as a risk factor for visual field loss in patients with preperimetric glaucomatous optic neuropathy. *Am J Ophthalmol* 2003;136:805-13.
135. Dueker DK, Singh K, Lin SC, et al. Corneal thickness measurement in the management of primary open-angle glaucoma: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2007;114:1779-87.

136. Agudelo LM, Molina CA, Alvarez DL. Changes in intraocular pressure after laser in situ keratomileusis for myopia, hyperopia, and astigmatism. *J Refract Surg* 2002;18:472-4.
137. Jampel HD, Singh K, Lin SC, et al. Assessment of visual function in glaucoma: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2011;118:986-1002.
138. Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, et al. Comparison of the GDx VCC scanning laser polarimeter, HRT II confocal scanning laser ophthalmoscope, and stratus OCT optical coherence tomograph for the detection of glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2004;122: 827-37.
139. Weinreb RN, Zangwill LM, Jain S, et al. OHTS CSLO Ancillary Study Group. Predicting the onset of glaucoma: the confocal scanning laser ophthalmoscopy ancillary study to the Ocular Hypertension Treatment Study. *Ophthalmology* 2010;117:1674-83.
140. Ritch R, Schlotzer-Schrehardt U. Exfoliation syndrome. *Survey of ophthalmology*. 2001 Jan-Feb; 45(4):265–315.
141. Aboobakar IF, Allingham RR. Genetics of exfoliation syndrome and glaucoma. *Int Ophthalmol Clin*. 2014 Fall;54(4):43-56.
142. Ritch R. The management of exfoliative glaucoma. *Progress in brain research*. 2008; 173:211–224.
143. Elhawy E, Kamthan G, Dong CQ, et al. Pseudoexfoliation syndrome, a systemic disorder with ocular manifestations. *Human genomics*. 2012; 6:22.
144. Thorleifsson G, Magnusson KP, Sulem P, et al. Common sequence variants in the LOXL1 gene confer susceptibility to exfoliation glaucoma. *Science* 2007; 317:1397-1400.
145. Lee RK. The molecular pathophysiology of pseudoexfoliation glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2008 Mar;19(2):95-101.
146. Aboobakar IF, Johnson WM, Stamer WD, et al. Major review: Exfoliation syndrome; advances in disease genetics, molecular biology, and epidemiology. *Exp Eye Res*. 2017 Jan;154:88-103.

147. Schlötzer-Schrehardt U. Molecular pathology of pseudoexfoliation syndrome/glaucoma--new insights from LOXL1 gene associations. *Exp Eye Res.* 2009 Apr;88(4):776-85.
148. Ritch R. Ocular and systemic manifestations of exfoliation syndrome. *J Glaucoma.* 2014 Oct-Nov;23(8 Suppl 1):S1-8.
149. Ritch R, Schlötzer-Schrehardt U. Exfoliation syndrome. *Surv Ophthalmol.* 2001;45:265–315.
150. Naumann GOH, Schlötzer-Schrehardt U, Kuchle M. Pseudoexfoliation syndrome for the comprehensive ophthalmologist: Intraocular and systemic manifestations. *Ophthalmology.* 1998;105:951–968.
151. Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GO. Ocular and systemic pseudoexfoliation syndrome. *Am J Ophthalmol.* 2006 May;141(5):921-937.
152. Zenkel M, Schlötzer-Schrehardt U. The composition of exfoliation material and the cells involved in its production. *J Glaucoma.* 2014 Oct-Nov;23(8 Suppl 1):S12-4.
153. Schlötzer-Schrehardt U, Pasutto F, Sommer P, et al. Genotype-correlated expression of lysyl oxidase-like 1 in ocular tissues of patients with pseudoexfoliation syndrome/glaucoma and normal patients. *Am J Pathol.* 2008;173:1724–1735.
154. Sharma S, Chataway T, Burdon KP, et al. Identification of LOXL1 protein and Apolipoprotein E as components of surgically isolated pseudoexfoliation material by direct mass spectrometry. *Exp Eye Res.* 2009;89:479–485.
155. Zenkel M, Kruse FE, Junemann AG, et al. Clusterin deficiency in eyes with pseudoexfoliation syndrome may be implicated in the aggregation and deposition of pseudoexfoliative material. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47:1982–1990.
156. Ovodenko B, Rostagno A, Neubert TA, et al. Proteomic analysis of exfoliation deposits. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48:1447–1457.
157. Ritch R. Exfoliation syndrome-The most common identifiable cause of open-angle glaucoma. *J Glaucoma.* 1994 Summer;3(2):176-7.
158. Ritch R. Exfoliation syndrome and occludable angles. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1994;92:845-944.

159. Prince AM, Ritch R. Clinical signs of the pseudoexfoliation syndrome. *Ophthalmology*. 1986 Jun;93(6):803-7.
160. Vesti E, Kivelä T. Exfoliation syndrome and exfoliation glaucoma. *Prog Retin Eye Res*. 2000 May;19(3):345-68.
161. Mizuno K, Muroi S. Cycloscopy of pseudoexfoliation. *Am J Ophthalmol*. 1979 Apr;87(4):513-8.
162. Alzheimer A. Uber eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde [About a Peculiar Disease of the Cerebral Cortex]. *Allg Z Psychiatr* 1907; 64: 146-48.
163. Alzheimer A. About a peculiar disease of the cerebral cortex. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1987; 1: 3-8.
164. Maurer K, Volk S, Gerbaldo H, Auguste D and Alzheimer's disease. *Lancet* 1997; 349(9064): 1546-9.
165. Korolev I. Alzheimer's Disease: A Clinical and Basic Science Review (MSRJ: Medical Student Research Journal). *Medical Student Research Journal*. 4. (2014) 24-33.
166. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. Βασικές Αρχές Νευροεπιστημών, Τόμος 3ος, Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ Πασχαλίδης, Αθήνα 2006.
167. Sarkar A, Irwin M, Singh A, et al. Alzheimer's disease: the silver tsunami of the 21(st) century. *Neural Regen Res*. 2016 May;11(5):693-7.
168. National Center for Health Statistics. Deaths: Final Data for 2013. *National Vital Statistics Report*. Volume 64, Number 2. Hyattsville, Md.; 2015. Available at: http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr64/nvsr64_02.pdf. Accessed February 26, 2015.
169. Alzheimer's Association. 2015 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's Dement*. 2015 Mar;11(3):332-84.
170. Hebert LE, Weuve J, Scherr PA, et al. Alzheimer disease in the United States (2010–2050) estimated using the 2010 Census. *Neurology* 2013;80:1778–83.
171. M.Tsolaki, C.Fountoulakis, I.Pavlopoulos, et al. Prevalence of Alzheimer's Disease and other dementing disorders in Pileia, Greece. *American Journal of Alzheimer's Disease* 1999;14:138-148

172. Reitz C, Mayeux R. Alzheimer disease: epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers. *Biochem Pharmacol.* 2014 Apr 15;88(4):640-51.
173. Goate A, Chartier-Harlin MC, Mullan M, et al. (1991). Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature* 349, 704-706.
174. Levy-Lahad E, Wasco W, Poorkaj P, et al. (1995b) Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus. *Science* 269, 973-977.
175. Rogaev EI, Sherrington R, Rogaeva EA, et al. Familial Alzheimer's disease in kindreds with missense mutations in a gene on chromosome 1 related to the Alzheimer's disease type 3 gene. *Nature.* 1995 Aug 31; 376(6543):775-8.
176. Sherrington R, Rogaev EI, Liang Y, et al. Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature.* 1995 Jun 29;375(6534):754-60.
177. Hall AM, Roberson ED. Mouse models of Alzheimer's disease. *Brain Res Bull.* 2012 May 1;88(1):3-12.
178. Chartier-Harlin MC, Crawford F, Houlden H, et al. Early-onset Alzheimer's disease caused by mutations at codon 717 of the beta-amyloid precursor protein gene. *Nature.* 1991 Oct 31 ;353(6347):844-6.
179. Citron M, Oltersdorf T, Haass C, et al. Mutation of the beta-amyloid precursor protein in familial Alzheimer's disease increases beta-protein production. *Nature.* 1992 Dec 17; 360(6405):672-4.
180. Price DL, Sisodia SS. Mutant genes in familial Alzheimer's disease and transgenic models. *Annu Rev Neurosci.* 1998; 21:479-505.
181. Suzuki N, Cheung TT, Cai XD, et al. An increased percentage of long amyloid beta protein secreted by familial amyloid beta protein precursor (beta APP717) mutants. *Science.* 1994 May 27;264(5163):1336-40.
182. Bekris LM, Yu C-E, Bird TD, et al. Genetics of Alzheimer Disease. *Journal of geriatric psychiatry and neurology.* 2010;23(4):213-227.
183. Thinakaran G, Koo EH. Amyloid precursor protein trafficking, processing, and function. *J Biol Chem.* 2008 Oct 31;283(44):29615-9.

184. Massi F, Klimov D, Thirumalai D, et al. Charge states rather than propensity for beta-structure determine enhanced fibrillogenesis in wild-type Alzheimer's beta-amyloid peptide compared to E22Q Dutch mutant. *Protein Sci.* 2002 Jul;11(7):1639-47.
185. Nilsberth C, Westlind-Danielsson A, Eckman CB, et al. The 'Arctic' APP mutation (E693G) causes Alzheimer's disease by enhanced Abeta protofibril formation. *Nat Neurosci.* 2001 Sep;4(9):887-93.
186. Heston LL. Down's syndrome and Alzheimer's dementia: defining an association. *Psychiatr Dev.* 1984 Winter;2(4):287-94.
187. Kang J, Lemaire HG, Unterbeck A, et al. The precursor of Alzheimer's disease amyloid A4 protein resembles a cell-surface receptor. *Nature.* 1987 Feb 19-25;325(6106):733-6.
188. Goldgaber D, Lerman MI, McBride OW, et al. Characterization and chromosomal localization of a cDNA encoding brain amyloid of Alzheimer's disease. *Science.* 1987 Feb 20;235(4791):877-80.
189. Tanzi RE, Gusella JF, Watkins PC, et al. Amyloid beta protein gene: cDNA, mRNA distribution, and genetic linkage near the Alzheimer locus. *Science.* 1987 Feb 20;235(4791):880-4.
190. Moir RD, Lynch T, Bush AI, et al. Relative increase in Alzheimer's disease of soluble forms of cerebral Abeta amyloid protein precursor containing the Kunitz protease inhibitory domain. *J Biol Chem.* 1998 Feb 27;273(9):5013-9.
191. Kitaguchi N, Takahashi Y, Tokushima Y, et al. Novel precursor of Alzheimer's disease amyloid protein shows protease inhibitory activity. *Nature.* 1988 Feb 11;331(6156):530-2.
192. Tanzi RE, McClatchey AI, Lamperti ED, et al. Protease inhibitor domain encoded by an amyloid protein precursor mRNA associated with Alzheimer's disease. *Nature.* 1988 Feb 11;331(6156):528-30.
193. Ponte P, Gonzalez-DeWhitt P, Schilling J, et al. A new A4 amyloid mRNA contains a domain homologous to serine proteinase inhibitors. *Nature.* 1988 Feb 11;331(6156):525-7.

194. Oddo S, Billings L, Kesslak JP, et al. Abeta immunotherapy leads to clearance of early, but not late, hyperphosphorylated tau aggregates via the proteasome. *Neuron*. 2004 Aug 5;43(3):321-32.
195. Tanaka S, Liu L, Kimura J, et al. Age-related changes in the proportion of amyloid precursor protein mRNAs in Alzheimer's disease and other neurological disorders. *Brain Res Mol Brain Res*. 1992 Oct;15(3-4):303-10.
196. Tanaka S, Shiojiri S, Takahashi Y, et al. Tissue-specific expression of three types of beta-protein precursor mRNA: enhancement of protease inhibitor-harboring types in Alzheimer's disease brain. *Biochem Biophys Res Commun*. 1989 Dec 29;165(3):1406-14.
197. Higgins LS, Catalano R, Quon D, et al. Transgenic mice expressing human beta-APP751, but not mice expressing beta-APP695, display early Alzheimer's disease-like histopathology. *Ann N Y Acad Sci*. 1993 Sep 24;695:224-7.
198. Ho L, Fukuchi Ki, Younkin SG. The alternatively spliced Kunitz protease inhibitor domain alters amyloid beta protein precursor processing and amyloid beta protein production in cultured cells. *J Biol Chem*. 1996 Nov 29;271(48):30929-34.
199. De Strooper B, Saftig P, Craessaerts K, et al. Deficiency of presenilin-1 inhibits the normal cleavage of amyloid precursor protein. *Nature*. 1998 Jan 22;391(6665):387-90.
200. Edbauer D, Winkler E, Regula JT, et al. Reconstitution of gamma-secretase activity. *Nat Cell Biol*. 2003 May;5(5):486-8.
201. Duff K. Alzheimer transgenic mouse models come of age. *Trends Neurosci*. 1997 Jul;20(7):279-80.
202. Oyama F, Sawamura N, Kobayashi K, et al. Mutant presenilin 2 transgenic mouse: effect on an age-dependent increase of amyloid beta-protein 42 in the brain. *J Neurochem*. 1998 Jul;71(1):313-22.
203. Schellenberg GD, Bird TD, Wijsman EM, et al. Genetic linkage evidence for a familial Alzheimer's disease locus on chromosome 14. *Science*. 1992 Oct 23;258(5082):668-71.
204. Levy-Lahad E, Wijsman EM, Nemens E, et al. A familial Alzheimer's disease locus on chromosome 1. *Science*. 1995 Aug 18; 269(5226):970-3.

205. Cruts M, van Duijn CM, Backhovens H, et al. Estimation of the genetic contribution of presenilin-1 and -2 mutations in a population-based study of presenile Alzheimer disease. *Hum Mol Genet.* 1998 Jan;7(1):43-51.
206. Rogaeva E. The solved and unsolved mysteries of the genetics of early-onset Alzheimer's disease. *Neuromolecular Med.* 2002;2(1):1-10.
207. Bertram L, Tanzi RE. The current status of Alzheimer's disease genetics: what do we tell the patients? *Pharmacol Res.* 2004 Oct;50(4):385-96.
208. Bird TD, Levy-Lahad E, Poorkaj P, et al. Wide range in age of onset for chromosome 1--related familial Alzheimer's disease. *Ann Neurol.* 1996 Dec;40(6):932-6.
209. Sherrington R, Froelich S, Sorbi S, Campion D, Chi H, Rogaeva EA, Levesque G, Rogaev EI, Lin C, Liang Y, Ikeda M, Mar L, Brice A, Agid Y, Percy ME, Clerget-Darpoux F, Piacentini S, Marcon G, Nacmias B, Amaducci L, Frebourg T, Lannfelt L, Rommens JM, St George-Hyslop PH. Alzheimer's disease associated with mutations in presenilin 2 is rare and variably penetrant. *Hum Mol Genet.* 1996 Jul;5(7):985-8.
210. Holtzman DM, Herz J, Bu G. Apolipoprotein E and apolipoprotein E receptors: normal biology and roles in Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012 Mar;2(3):a006312.
211. Olaisen B, Teisberg P, Gedde-Dahl T Jr. The locus for apolipoprotein E (apoE) is linked to the complement component C3 (C3) locus on chromosome 19 in man. *Hum Genet.* 1982; 62(3):233-6.
212. Pericak-Vance, MA, Bebout, JL, Gaskell, PJ, et al. (1991). Linkage studies in familial Alzheimer disease: Evidence for chromosome 19 linkage. *American Journal of Human Genetics*, 48, 1034-1050.
213. Mahley RW. Apolipoprotein E: cholesterol transport protein with expanding role in cell biology. *Science.* 1988 Apr 29;240(4852):622-30.
214. Strittmatter WJ, Weisgraber KH, Huang DY, et al. Binding of human apolipoprotein E to synthetic amyloid beta peptide: isoform-specific effects and implications for late-onset Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993 Sep 1;90(17):8098-102.

215. Nickerson DA, Taylor SL, Fullerton SM, et al. Sequence diversity and large-scale typing of SNPs in the human apolipoprotein E gene. *Genome Res.* 2000 Oct;10(10):1532-45.
216. Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science.* 1993 Aug 13;261(5123):921-3.
217. Zannis VI, Just PW, Breslow JL. Human apolipoprotein E isoprotein subclasses are genetically determined. *Am J Hum Genet.* 1981 Jan;33(1):11-24.
218. Zannis VI, Breslow JL. Human very low density lipoprotein apolipoprotein E isoprotein polymorphism is explained by genetic variation and posttranslational modification. *Biochemistry.* 1981 Feb 17;20(4):1033-41.
219. Das HK, McPherson J, Bruns GA, Karathanasis SK, Breslow JL. Isolation, characterization, and mapping to chromosome 19 of the human apolipoprotein E gene. *J Biol Chem.* 1985 May 25;260(10):6240-7.
220. Mahley RW, Weisgraber KH, Huang Y. Apolipoprotein E4: a causative factor and therapeutic target in neuropathology, including Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006 Apr 11;103(15):5644-51.
221. Kim J, Basak JM, Holtzman DM. The role of apolipoprotein E in Alzheimer's disease. *Neuron.* 2009 Aug 13;63(3):287-303.
222. Guerreiro RJ, Gustafson DR, Hardy J. The genetic architecture of Alzheimer's disease: beyond APP, PSENs and APOE. *Neurobiol Aging.* 2012 Mar;33(3):437-56.
223. Corder EH, Saunders AM, Risch NJ, et al. Protective effect of apolipoprotein E type 2 allele for late onset Alzheimer disease. *Nat Genet.* 1994 Jun;7(2):180-4.
224. Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D, et al. Apolipoprotein E: high-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993 Mar 1;90(5):1977-81.
225. Karch CM, Goate AM. Alzheimer's disease risk genes and mechanisms of disease pathogenesis. *Biol Psychiatry.* 2015 Jan 1;77(1):43-51.

226. Shore B, Shore V: Heterogeneity of human plasma very low density lipoproteins. Separation of species differing in protein components. *Biochemistry* 12:502-507, 1973.
227. Shelburne FA, Quarfordt SH: A new apoprotein of human plasma very low density lipoproteins. *J Biol Chem* 249:1428-1433, 1974.
228. Jain RS, Quarfordt SH: The carbohydrate content of apolipoprotein E from human very low density lipoproteins. *Life Sci* 25:1315-1323, 1979.
229. Wisniewski T, Frangione B. Apolipoprotein E: a pathological chaperone protein in patients with cerebral and systemic amyloid. *Neurosci Lett*. 1992 Feb 3;135(2):235-8.
230. Schmechel DE, Saunders AM, Strittmatter WJ, et al. Increased amyloid beta-peptide deposition in cerebral cortex as a consequence of apolipoprotein E genotype in late-onset Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993 Oct 15;90(20):9649-53.
231. LaDu MJ, Falduto MT, Manelli AM, et al. Isoform-specific binding of apolipoprotein E to beta-amyloid. *J Biol Chem*. 1994 Sep 23;269(38):23403-6.
232. Sanan DA, Weisgraber KH, Russell SJ, et al. Apolipoprotein E associates with beta amyloid peptide of Alzheimer's disease to form novel monofibrils. Isoform apoE4 associates more efficiently than apoE3. *J Clin Invest*. 1994 Aug;94(2):860-9.
233. Wisniewski T, Castaño EM, Golabek A, et al. Acceleration of Alzheimer's fibril formation by apolipoprotein E in vitro. *Am J Pathol*. 1994 Nov;145(5):1030-5.
234. Castellano JM, Kim J, Stewart FR, et al. Human apoE isoforms differentially regulate brain amyloid-beta peptide clearance. *Sci Transl Med*. 2011;3:89ra57.
235. Sunderland T, Mirza N, Putnam KT, et al. Cerebrospinal fluid beta-amyloid1-42 and tau in control subjects at risk for Alzheimer's disease: the effect of APOE epsilon4 allele. *Biol Psychiatry*. 2004 Nov 1;56(9):670-6.
236. Rebeck GW, Reiter JS, Strickland DK, et al. Apolipoprotein E in sporadic Alzheimer's disease: allelic variation and receptor interactions. *Neuron*. 1993 Oct;11(4):575-80.

237. Schmechel DE, Saunders AM, Strittmatter WJ, et al. Increased amyloid beta-peptide deposition in cerebral cortex as a consequence of apolipoprotein E genotype in late-onset Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993 Oct 15;90(20):9649-53.
238. Tiraboschi P, Hansen LA, Masliah E, et al. Impact of APOE genotype on neuropathologic and neurochemical markers of Alzheimer disease. *Neurology*. 2004 Jun 8;62(11):1977-83.
239. Morris JC, Roe CM, Xiong C, et al. APOE predicts amyloid-beta but not tau Alzheimer pathology in cognitively normal aging. *Ann Neurol*. 2010 Jan;67(1):122-31.
240. Reiman EM, Chen K, Liu X, et al. Fibrillar amyloid-beta burden in cognitively normal people at 3 levels of genetic risk for Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Apr 21;106(16):6820-5.
241. Gibson GE, Haroutunian V, Zhang H, et al. Mitochondrial damage in Alzheimer's disease varies with apolipoprotein E genotype. *Ann Neurol*. 2000 Sep;48(3):297-303.
242. Harris FM, Brecht WJ, Xu Q, et al. Carboxyl-terminal-truncated apolipoprotein E4 causes Alzheimer's disease-like neurodegeneration and behavioral deficits in transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Sep 16;100(19):10966-71.
243. Ma J, Yee A, Brewer HB Jr, et al. Amyloid-associated proteins alpha 1-antichymotrypsin and apolipoprotein E promote assembly of Alzheimer beta-protein into filaments. *Nature*. 1994 Nov 3;372(6501):92-4.
244. Holtzman DM, Bales KR, Tenkova T, et al. Apolipoprotein E isoform-dependent amyloid deposition and neuritic degeneration in a mouse model of Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000 Mar 14;97(6):2892-7.
245. Bales KR, Verina T, Cummins DJ, et al. Apolipoprotein E is essential for amyloid deposition in the APP(V717F) transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999 Dec 21;96(26):15233-8.
246. Irizarry MC, Cheung BS, Rebeck GW, et al. Apolipoprotein E affects the amount, form, and anatomical distribution of amyloid beta-peptide deposition in homozygous APP(V717F) transgenic mice. *Acta Neuropathol*. 2000 Nov;100(5):451-8.

247. Miyata M, Smith JD. Apolipoprotein E allele-specific antioxidant activity and effects on cytotoxicity by oxidative insults and beta-amyloid peptides. *Nat Genet.* 1996 Sep;14(1):55-61.
248. Herz J, Beffert U. Apolipoprotein E receptors: linking brain development and Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci.* 2000 Oct;1(1):51-8.
249. Nathan BP, Bellosta S, Sanan DA, et al. Differential effects of apolipoproteins E3 and E4 on neuronal growth in vitro. *Science.* 1994 May 6;264(5160):850-2.
250. Nathan BP, Chang KC, Bellosta S, et al. The inhibitory effect of apolipoprotein E4 on neurite outgrowth is associated with microtubule depolymerization. *J Biol Chem.* 1995 Aug 25;270(34):19791-9.
251. Strittmatter WJ, Saunders AM, Goedert M, et al. Isoform-specific interactions of apolipoprotein E with microtubule-associated protein tau: implications for Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994 Nov 8;91(23):11183-6.
252. Tesseur I, Van Dorpe J, Spittaels K, et al. Expression of human apolipoprotein E4 in neurons causes hyperphosphorylation of protein tau in the brains of transgenic mice. *Am J Pathol.* 2000 Mar;156(3):951-64.
253. Huang Y, Liu XQ, Wyss-Coray T, et al. Apolipoprotein E fragments present in Alzheimer's disease brains induce neurofibrillary tangle-like intracellular inclusions in neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001 Jul 17;98(15):8838-43.
254. Ljungberg MC, Dayanandan R, Asuni A, et al. Truncated apoE forms tangle-like structures in a neuronal cell line. *Neuroreport.* 2002 May 7;13(6):867-70.
255. Selkoe DJ. The molecular pathology of Alzheimer's disease. *Neuron.* 1991 Apr;6(4):487-98.
256. Crowther RA. Tau protein and paired helical filaments of Alzheimer's disease. *Curr. Opin. Struct. Biol.* 1993; 3:202-206.
257. Tanzi RE, Bertram L. New frontiers in Alzheimer's disease genetics. *Neuron.* 2001 Oct 25;32(2):181-4.
258. Iwatsubo T, Mann DM, Odaka A, et al. Amyloid beta protein (A beta) deposition: A beta 42(43) precedes A beta 40 in Down syndrome. *Ann Neurol.* 1995 Mar;37(3):294-9.

259. Harrington CR. The molecular pathology of Alzheimer's disease. *Neuroimaging Clin N Am.* 2012 Feb;22(1):11-22.
260. Villemagne VL, Burnham S, Bourgeat P, et al; Australian Imaging Biomarkers and Lifestyle (AIBL) Research Group. Amyloid β deposition, neurodegeneration, and cognitive decline in sporadic Alzheimer's disease: a prospective cohort study. *Lancet Neurol.* 2013 Apr;12(4):357-67.
261. Reiman EM, Quiroz YT, Fleisher AS, et al. Brain imaging and fluid biomarker analysis in young adults at genetic risk for autosomal dominant Alzheimer's disease in the presenilin 1 E280A kindred: a case-control study. *Lancet Neurol.* 2012 Dec;11(12):1048-56.
262. Tombaugh TN, McIntyre NJ. The mini-mental state examination: a comprehensive review. *J Am Geriatr Soc.* 1992 Sep;40(9):922-35.
263. McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology* 1984; 34: 939-44.
264. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7(3): 263-9.
265. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, et al. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; 56: 1143-53.
266. Σαρινάκη Ε, Φαρμάκη Ε. Νόσος του Alzheimer και ο ρόλος του νοσηλευτή-τριας. Τεχνολογικό ίδρυμα Ηπείρου Σχολή Επαγγελματιών Υγείας και Πρόνοιας, Τμήμα Νοσηλευτικής. 2011
267. Braak H, Thal DR, Ghebremedhin E, et al. Stages of the pathologic process in Alzheimer disease: age categories from 1 to 100 years. *J Neuropathol Exp Neurol* 2011; 70: 960-9.

268. Moorhouse P, Rockwood K. Vascular cognitive impairment: current concepts and clinical developments. *Lancet Neurol*. 2008 Mar;7(3):246-55.
269. Smith EE. Clinical presentations and epidemiology of vascular dementia. *Clin Sci (Lond)*. 2017 Jun 1;131(11):1059-1068.
270. Smith E. Vascular Cognitive Impairment. *Continuum (Minneap Minn)*. 2016 Apr;22(2 Dementia):490-509.
271. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, et al. Standards for Reporting Vascular changes on nEuroimaging (STRIVE v1). Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol*. 2013 Aug;12(8):822-38.
272. Schneider JA, Arvanitakis Z, Bang W, et al. Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons. *Neurology*. 2007 Dec 11;69(24):2197-204.
273. Plassman BL, Langa KM, Fisher GG, et al. Prevalence of dementia in the United States: the aging, demographics, and memory study. *Neuroepidemiology*. 2007;29(1-2):125-32.
274. Sachdev P, Kalaria R, O'Brien J, et al. International Society for Vascular Behavioral and Cognitive Disorders. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2014 Jul-Sep;28(3):206-18.
275. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, et al. American Heart Association Stroke Council, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke*. 2011 Sep;42(9):2672-713.
276. American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edn*, American Psychiatric Publishing, Arlington, VA.
277. Sonnen JA, Larson EB, Crane PK, et al. Pathological correlates of dementia in a longitudinal, population-based sample of aging. *Ann Neurol*. 2007 Oct;62(4):406-13.

278. Hébert R, Lindsay J, Verreault R, et al. Vascular dementia: incidence and risk factors in the Canadian study of health and aging. *Stroke*. 2000 Jul;31(7):1487-93.
279. de Groot JC, de Leeuw FE, Oudkerk M, et al. Cerebral white matter lesions and depressive symptoms in elderly adults. *Arch Gen Psychiatry*. 2000 Nov;57(11):1071-6.
280. Fuh JL, Wang SJ, Cummings JL. Neuropsychiatric profiles in patients with Alzheimer's disease and vascular dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005 Oct;76(10):1337-41.
281. Fischer CE, Qian W, Schweizer TA, et al. Lewy Bodies, vascular risk factors, and subcortical arteriosclerotic leukoencephalopathy, but not Alzheimer pathology, are associated with development of psychosis in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2016;50(1):283-95.
282. Smith EE, O'Donnell M, Dagenais G, et al. Pure Investigators. Early cerebral small vessel disease and brain volume, cognition, and gait. *Ann Neurol*. 2015 Feb;77(2):251-61.
283. McKhan G, Drachman D, Folstein M, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984;34:939-944.
284. Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 1993;43:250-260.
285. Spaeth GL: Primary (idiopathic) open-angle glaucoma. In: Eid TM, Spaeth GL (eds): *The Glaucomas: Concepts and Fundamentals*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2000, pp:89-103.
286. Budenz DL: Visual field in glaucoma. In Parrish RK (ed): *Atlas of Ophthalmology*. Woburn, Butterworth-Heinemann, 1999, pp:181-187.
287. Ιωάννης Π.Α Ιωαννίδης, Αρχές Αποδεικτικής Ιατρικής, Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας, Αθήνα 2000.
288. Chandra V, Bharucha NE, Schoenberg BS. Conditions associated with Alzheimer's disease at death: case-control study. *Neurology*. 1986;36(2):209-11.

289. Bayer AU, Keller ON, Ferrari F, et al. Association of glaucoma with neurodegenerative diseases with apoptotic cell death: Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Am J Ophthalmol.* 2002;133(1):135-7.
290. Bayer AU, Ferrari F, Erb C. High occurrence rate of glaucoma among patients with Alzheimer's disease. *Eur Neurol.* 2002;47(3):165-8.
291. Tamura H, Kawakami H, Kanamoto T, et al. High frequency of open-angle glaucoma in Japanese patients with Alzheimer's disease. *J Neurol Sci.* 2006;246(1-2):79-83.
292. Helmer C, Malet F, Rougier MB, et al. Is there a link between open-angle glaucoma and dementia?: The Three-City-Alienor Cohort. *Ann Neurol.* 2013 Aug;74(2):171-9.
293. Cumurcu T, Dorak F, Cumurcu BE, et al. Is there any relation between pseudoexfoliation syndrome and Alzheimer's type dementia? *Semin Ophthalmol.* 2013;28(4):224-9.
294. Ekstrom C, Kilander L. Pseudoexfoliation and Alzheimer's disease: a population-based 30-year follow-up study. *Acta Ophthalmol.* 2014 Jun;92(4):355-8.
295. Kessing LV, Lopez AG, Andersen PK, et al. No increased risk of developing Alzheimer disease in patients with glaucoma. *J Glaucoma.* 2007;16(1):47-51.
296. Ou Y, Grossman DS, Lee PP, et al. Glaucoma, Alzheimer disease and other dementia: a longitudinal analysis. *Ophthalmic Epidemiol.* 2012;19(5):285-92.
297. Bach-Holm D, Kessing SV, Mogensen U, et al. Normal tension glaucoma and Alzheimer disease: comorbidity? *Acta Ophthalmol.* 2012;90(7):683-5.
298. Wells GA, Shea B, O'Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Available from: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford. Accessed October 2, 2013.
299. Ferri CP, Prince M, Brayne C, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet.* 2005;366(9503):2112-7.
300. Friedman DS, Wolfs RC, O'Colmain BJ, et al. Prevalence of open-angle glaucoma among adults in the United States. *Arch Ophthalmol.* 2004;122(4):532-8.

301. Higgins J, Green S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. The Cochrane Collaboration and John Wiley & Sons Ltd. England: Chichester; 2008.
302. Cochran WG. The combination of estimates from different experiments. *Biometrics*. 1954;10(1):101-29.
303. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med*. 2002;21(11):1539-58.
304. Ioannidis JP, Patsopoulos NA, Evangelou E. Uncertainty in heterogeneity estimates in meta-analyses. *BMJ*. 2007;335(7626):914-6.
305. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*. 1997;315(7109):629-34.
306. Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics*. 1994;50(4):1088-101.
307. Duval S, Tweedie R. A nonparametric "trim and fill" method of accounting for publication bias in meta-analysis. *JASA*. 2000;95:89-98.
308. Zikou AK, Kitsos G, Tzarouchi LC, et al. Voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging of the optic pathway in primary open-angle glaucoma: a preliminary study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2012 Jan;33(1):128-34.
309. Serot JM, Bene MC, Faure GC. Choroid plexus, aging of the brain, and Alzheimer's disease. *Front Biosci*. 2003;8:s515-21.
310. Silverberg GD, Heit G, Huhn S, et al. The cerebrospinal fluid production rate is reduced in dementia of the Alzheimer's type. *Neurology*. 2001;57(10):1763-6.
311. Serot JM, Zmudka J, Jouanny P. A possible role for CSF turnover and choroid plexus in the pathogenesis of late onset Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2012; 30(1):17-26.
312. Silverberg GD, Mayo M, Saul T, et al. Alzheimer's disease, normal-pressure hydrocephalus, and senescent changes in CSF circulatory physiology: a hypothesis. *Lancet Neurol*. 2003;2(8):506-11.

313. Wostyn P, Audenaert K, De Deyn PP. An abnormal high trans-lamina cribrosa pressure difference: a missing link between Alzheimer's disease and glaucoma? *Clin Neurol Neurosurg.* 2008;110(7):753-4.
314. Wostyn P, Audenaert K, De Deyn PP. Alzheimer's disease and glaucoma: is there a causal relationship? *Br J Ophthalmol.* 2009;93(12):1557-9.
315. Wostyn P, Audenaert K, De Deyn PP. More advanced Alzheimer's disease may be associated with a decrease in cerebrospinal fluid pressure. *Cerebrospinal Fluid Res.* 2009;6:14.
316. Wostyn P, De Groot V, Van Dam D, et al. Senescent changes in cerebrospinal fluid circulatory physiology and their role in the pathogenesis of normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2013;156(1):5-14.
317. Hayreh SS. Cerebrospinal fluid pressure and glaucomatous optic disc cupping. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2009;247(6):721-4.

