

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΛΑΡΙΣΑΣ

Διευθύντρια: Αναπλ. Καθηγήτρια Ευαγγελή Τσιρώνη

**“Οφθαλμική ελαστικότητα και αιματική ροή σε φυσιολογικούς  
και γλαυκωματικούς οφθαλμούς”**

Δαστιρίδου Άννα

Οφθαλμίατρος

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των  
απαιτήσεων για την απόκτηση του  
Διδακτορικού Διπλώματος  
ΛΑΡΙΣΑ 2013

Η έγκριση της Διδακτορικής Διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα (Νόμος 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2).

### **ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

|                       |   |
|-----------------------|---|
| Τσιρώνη Ευαγγελή      | Αν. Καθηγήτρια Οφθαλμολογίας-Νευροοφθαλμολογίας<br>Παν/μίου Θεσσαλίας (επιβλέπουσα) |
| Παλλήκαρης Ιωάννης    | Καθηγητής Οφθαλμολογίας Παν/μίου Κρήτης   |
| Τσιλιμπάρης Μιλτιάδης | Αν. Καθηγητής Οφθαλμολογίας Παν/μίου Κρήτης   |

### **ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

|                        |   |
|------------------------|---|
| Τσιρώνη Ευαγγελή       | Αν. Καθηγήτρια Οφθαλμολογίας-Νευροοφθαλμολογίας<br>Παν/μίου Θεσσαλίας |
| Παλλήκαρης Ιωάννης     | Καθηγητής Οφθαλμολογίας Παν/μίου Κρήτης                               |
| Τσιλιμπάρης Μιλτιάδης  | Αν. Καθηγητής Οφθαλμολογίας Παν/μίου Κρήτης                           |
| Μολυβδάς Πασχάλης-Αδάμ | Καθηγητής Φυσιολογίας   |
| Κάππας Κωνσταντίνος    | Καθηγητής Ιατρικής Φυσικής  |
| Ζιντζαράς Ηλίας        | Αναπληρωτής Καθηγητής Βιομαθηματικών-Βιομετρίας                       |
| Ανδρούδη Σοφία         | Λέκτορας Οφθαλμολογίας  |



Στην οικογένειά μου



## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Καταρχήν, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια κυρία *Ευαγγελή Τσιρώνη*, Επιβλέπουσα της Διατριβής μου, διότι από την αρχή ενθάρρυνε την ερευνητική αυτή προσπάθεια, καθώς και τη συνεργασία μεταξύ της Πανεπιστημιακής Οφθαλμολογικής Κλινικής της Λάρισας και της Πανεπιστημιακής Οφθαλμολογικής Κλινικής του Ηρακλείου, αφιερώνοντας χρόνο και πόρους στο ερευνητικό αυτό πρωτόκολλο προκειμένου να γίνει πράξη. Την ευχαριστώ για την καθοδήγησή της, καθώς και την πολύτιμη βοήθειά της σε όλη τη διάρκεια της εκπόνησης της Διατριβής.

Στη συνέχεια, θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στον Καθηγητή *Ιωάννη Παλλήκαρη*, ο οποίος είναι ο βασικός εμπνευστής της ερευνητικής προσπάθειας, στην οποία εντάσσεται και η παρούσα διατριβή. Είχα την τιμή να είναι ο Επιβλέπων Καθηγητής της μεταπτυχιακής μου εργασίας και να συνεχίσω στο ερευνητικό αυτό αντικείμενο, υπό την καθοδήγησή του και τη διδακτορική διατριβή μου. Τον ευχαριστώ θερμά για την εμπιστοσύνη του, τις συμβουλές του καθώς και για την πολύτιμη καθοδήγησή του.

Επίσης, είναι σημαντικό εδώ να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στον κύριο *Μιλτιάδη Τσιλιμπάρη*, Αναπληρωτή Καθηγητή Οφθαλμολογίας, για την αμέριστη υποστήριξή του όλο αυτό το διάστημα, από την περίοδο της μεταπτυχιακής εργασίας μου στο Πανεπιστήμιο Κρήτης, μέχρι και σήμερα. Τον ευχαριστώ για τη βοήθειά του στο ερευνητικό κομμάτι, αλλά και για τις συμβουλές του στο σχεδιασμό του πρωτοκόλλου, καθώς και τη συγγραφή του κειμένου.

Επιπρόσθετα, θα πρέπει να εκφράσω εδώ τις ευχαριστίες μου στον κύριο *Χαράλαμπο Σιγανό*, Αναπληρωτή Καθηγητή Οφθαλμολογίας του Πανεπιστημίου Κρήτης, τον κύριο *Ευστάθιο Δετοράκη*, Επίκουρο Καθηγητή Οφθαλμολογίας του Πανεπιστημίου Κρήτης, τον κύριο *Πιέρρο Χολέβα*, Επιμελητή Α΄ της Πανεπιστημιακής Οφθαλμολογικής Κλινικής Λάρισας, και φυσικά την κυρία *Σοφία Ανδρούδη*, Λέκτορα Οφθαλμολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, για τη μεγάλη τους βοήθεια στο πειραματικό κομμάτι και το χρόνο που αφιέρωσαν στην προσπάθεια αυτή.

Ιδιαίτερα, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον κύριο *Χαρίλαο Γκίνη*, Φυσικό, Ερευνητή στο Πανεπιστήμιο Κρήτης και το Πανεπιστήμιο της Murcia, για την πολύτιμη καθοδήγησή του σε διάφορα στάδια της μελέτης, δεδομένου και του

διεπιστημονικού χαρακτήρα του ερευνητικού αντικειμένου, καθώς και την άμεση ανταπόκρισή του σε ζητήματα που ανέκυπταν.

Τέλος, είναι σημαντικό εδώ να ευχαριστήσω το *Νίκο Καρυωτάκη*, υποψήφιο διδάκτορα του Πανεπιστημίου Κρήτης, με τον οποίο συνεργαστήκαμε άριστα σε διάφορα στάδια της εκπόνησης των διδακτορικών μας διατριβών και ο οποίος ανέλαβε το πολύ σημαντικό κομμάτι του προγραμματισμού του λογισμικού ανάλυσης των δεδομένων. Επίσης, το *Dirk De Brouwere*, για τη συνεργασία μας από την περίοδο της μεταπτυχιακής μου εργασίας, κατά τη διαδικασία σχεδιασμού του προγράμματος απόκτησης και καταγραφής των δεδομένων.



## ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Άννα Δαστιρίδου, MD, MSc, FEBO

### Προσωπικά Στοιχεία

Ημερομηνία Γέννησης: 18 Ιανουαρίου 1981

E-mail address: [anna.dastiridou@gmail.com](mailto:anna.dastiridou@gmail.com)

Διεύθυνση: Κύπρου 92, 41222, Λάρισα

Τηλ: + 30 2411 110812, 6977413326

Fax: + 30 2410 250089

### Εκπαίδευση και Επαγγελματική Εμπειρία

|                 |  |
|-----------------|--|
| 1998-2004       | Πτυχίο Ιατρικής, Ιατρική Σχολή<br>Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης<br>(Βαθμός Λίαν Καλώς)  |
| 11/2004         | Άδεια ασκήσεως Ιατρικού επαγγέλματος, Λάρισα   |
| 4/2005-6/2005   | 1η Πανεπιστημιακή Οφθαλμολογική Κλινική του ΑΧΕΠΑ,<br>Θεσσαλονίκη (παρακολούθηση)  |
| 8/2005-11/2006  | Υπηρεσία υπαίθρου  |
| 2006-2008       | MSc Οπτική και Όραση, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου<br>Κρήτης (Βαθμός Άριστα, σπουδές διάρκειας 4 εξαμήνων)  |
| 11/2006-11/2008 | Ερευνήτρια-Επιστημονικός συνεργάτης στην<br>Πανεπιστημιακή Οφθαλμολογική Κλινική του Ηρακλείου<br>και το Ινστιτούτο Οπτικής και Όρασης (όπου ανέλαβα και<br>τις εξετάσεις ηλεκτροφυσιολογίας), υπό τη διεύθυνση<br>του Καθηγητή Ι. Παλλήκαρη |
| 12/2008-10/2012 | Ειδικευόμενη Οφθαλμολογίας,<br>Πανεπιστημιακή Οφθαλμολογική Κλινική Λάρισα   |
| 4/2012          | Επιτυχούσα στις Εξετάσεις του European Board of<br>Ophthalmology, Παρίσι   |
| 10/2012         | Επιτυχούσα στις Εξετάσεις της Ειδικότητας<br>Οφθαλμολογίας, Θεσσαλονίκη  |

## Γλώσσες

- 1) *Αγγλικά*: Certificate of Proficiency in English, University of Cambridge, 1995  
Certificate of Proficiency in English, University of Michigan, 1995
- 2) *Γαλλικά*: Certificat pratique de langue française, Sorbonne 2, 1996

## Υποτροφίες-Διακρίσεις

1998: Υποτροφία του ΙΚΥ, ως η πρώτη σε επιδόσεις φοιτήτρια που επιτυγχάνει στην Ιατρική Σχολή του ΑΠΘ, μέσω Πανελλαδικών Εξετάσεων

2007-2008: Υποτροφία του ΠΜΣ Οπτική και Όραση, στο Πανεπιστήμιο Κρήτης, ως η καλύτερη φοιτήτρια του έτους

*EVER 2010 Congress*: Best Poster Award, στην κατηγορία Glaucoma

*EVER 2011*: Support from the EVER meeting to organize the ‘Ocular Rigidity and Hydrodynamics of the Human Eye’ Special Interest Symposium, with Prof. Ioannis G. PALLIKARIS.

*ASCRS 2013 Symposium*: Honorable mention poster στην κατηγορία Cornea

## Παρουσιάσεις εργασιών

21 σε Ελληνικά και 31 σε Διεθνή Συνέδρια (συμπεριλαμβάνονται ανακοινώσεις σε συνέδρια των: American Academy of Ophthalmology, Association for Research in Vision and Ophthalmology, European Association for Vision and Eye Research, European Society of Retina Specialists, European Glaucoma Society, European Society of Ophthalmology)

## Δημοσιεύσεις σε έγκριτα περιοδικά

1. **Dastiridou AI**, Ginis HS, De Brouwere D, Tsilimbaris MK, Pallikaris IG. Ocular rigidity, ocular pulse amplitude and pulsatile ocular blood flow; the effect of intraocular pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50:5718-22.
2. Pallikaris IG, **Dastiridou AI**, Tsilimbaris MK, Karyotakis NG, Ginis HS. Ocular rigidity. *Expert Review of Ophthalmology* 2010;5:343-351.
3. Katsanos A, **Dastiridou A**, Georgoulas P, Cholevas P, Kotoula M, Tsironi EE. Plasma and aqueous humor levels of ghrelin in open angle glaucoma patients. *Clin Experiment Ophthalmol* 2011;39:324-9.
4. Katsanos A, **Dastiridou AI**, Fanariotis M, Kotoula M, Tsironi EE.

- Bimatoprost and bimatoprost/timolol fixed combination in patients with open-angle glaucoma and ocular hypertension. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2011;27:67-71.
5. **Dastiridou A**, Tsironi E, Androudi S. Effects of VMA on anti-VEGF Treatment for ARMD. *Ophthalmology* 2011;118:2310-1.
  6. Praidou A, Brazitikos P, **Dastiridou A**, Androudi S Severe unilateral corneal melting after uneventful phacoemulsification cataract surgery. *Clin Exp Optom. Clin Exp Optom.* 2013;96:109-11.
  7. Androudi S, **Dastiridou A**, Symeonidis C, Kump L, Praidou A, Brazitikos P, Kurup SK. Retinal vasculitis in rheumatic diseases: an unseen burden. *Clin Rheumatol.* 2012 Sep 6. [Epub ahead of print]
  8. Tsironi EE, **Dastiridou A**, Katsanos A, Dardiotis E, Veliki S, Patramani G, Zacharaki F, Ralli S, Hadjigeorgiou GM. Perimetric and retinal nerve fiber layer findings in patients with Parkinson's disease. *BMC Ophthalmol.* 2012;12:54.
  9. Katsanos A, Asproudis I, Katsanos KH, **Dastiridou AI**, Aspiotis M, Tsianos EV. Orbital and optic nerve complications of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2012 Oct 17. [Epub ahead of print]
  10. **Dastiridou A**, Kalogeropoulos C, Brazitikos P, Symeonidis C, Androudi S. New biologic-response modifiers in ocular inflammatory disease: beyond anti-TNF treatment. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2012;5:543-55.
  11. **Dastiridou AI**, Androudi S, Praidou A, Brazitikos P, Brozou CG, Tsironi EE. Transscleral diode laser cyclophotocoagulation for refractory glaucoma secondary to juvenile idiopathic arthritis: a short term follow-up. *Int Ophthalmol.* 2012 Nov 16.
  12. **Dastiridou AI**, Ginis H, Tsilimbaris M, Karyotakis N, Detorakis E, Siganos C, Cholevas P, Tsironi EE, Pallikaris IG. Ocular Rigidity, Ocular Pulse Amplitude And Pulsatile Ocular Blood Flow; the effect of Axial Length. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54:2087-92.
  13. **Dastiridou AI**, Tsironi EE, Tsilimbaris M, Ginis H, Karyotakis N, Cholevas P, Androudi S, Pallikaris IG. Ocular Rigidity, Outflow facility, Ocular Pulse Amplitude and Pulsatile Ocular Blood Flow in Open Angle Glaucoma; a manometric study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013 Jun 11. doi:pii: iovs.13-12303v1. 10.1167/iov.13-12303. [Epub ahead of print]

Κριτής σε Διεθνή Επιστημονικά Περιοδικά

**Ophthalmology**, από το 2009

**Investigative Ophthalmology and Visual Science**, από το 2009

**Archives of Ophthalmology**, από το 2010

**Acta Ophthalmologica**, από το 2010

**Ocular Immunology and Inflammation**, από το 2011

**Current Eye Research**, από το 2011

**Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics**, από το 2011

**Experimental Eye Research**, από το 2013

**Journal of Refractive Surgery**, από το 2013

Συμμετοχή σε Κλινικές Μελέτες

- Study coordinator στις μελέτες

1) **CRYSTAL** (sponsored by Novartis)

2) **BRIGHTER** (sponsored by Novartis)

3) **EYEGUARB-B study** (sponsored by Servier)

- Co-investigator στις μελέτες

3) **VISUAL I** (sponsored by AbbVie)

4) **VISUAL II** (sponsored by AbbVie)

5) **VISUAL III** (sponsored by AbbVie)

**"ΟΦΘΑΛΜΙΚΗ ΕΛΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΑΙΜΑΤΙΚΗ ΡΟΗ ΣΕ  
ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΥΣ ΚΑΙ ΓΛΑΥΚΩΜΑΤΙΚΟΥΣ  
ΟΦΘΑΛΜΟΥΣ"**

**ANNA ΔΑΣΤΙΡΙΔΟΥ**

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής, 2013

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

1. **Ευαγγελή Τσιρώνη**, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Οφθαλμολογίας-Νευροοφθαλμολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας- Επιβλέπουσα
2. **Ιωάννης Παλλήκαρης**, Καθηγητής Οφθαλμολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Κρήτης
3. **Μιλτιάδης Τσιλιμπάρης**, Αναπληρωτής Καθηγητής Οφθαλμολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Κρήτης



# ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

## ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

|   |    |
|---|----|
| 1. ΟΦΘΑΛΜΙΚΗ ΕΛΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ.....                                | 23 |
| 1.1 Ορισμός.....  | 23 |
| 1.2 Μαθηματικές εκφράσεις.....                                | 24 |
| 1.3 Μέθοδοι προσδιορισμού.....                                | 26 |
| 1.4 Παράγοντες που επηρεάζουν την οφθαλμική ελαστικότητα..... | 29 |
| 1.4.1 Αξονικό μήκος και διάθλαση.....                         | 29 |
| 1.4.2 Μηχανικές ιδιότητες κερατοειδούς και σκληρού.....       | 31 |
| 1.4.3 Ηλικία.....   | 32 |
| 1.4.4 Αρτηριακή πίεση και αιματική ροή.....                   | 33 |
| 1.4.5 Οφθαλμικές παθήσεις.....                                | 35 |
| 1.4.5.1 Ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς .....                     | 35 |
| 1.4.5.2 Γλαύκωμα.....   | 35 |
| 1.4.5.3 Άλλες παθήσεις.....                                   | 36 |

### ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

|   |    |
|---|----|
| 2. ΥΔΡΟΔΥΝΑΜΙΚΗ ΤΟΥ ΟΦΘΑΛΜΟΥ.....                   | 39 |
| 2.1 Ενδοφθάλμια πίεση και υδατοειδές υγρό.....      | 39 |
| 2.2 Παραγωγή του υδατοειδούς υγρού.....             | 40 |
| 2.3 Αποχέτευση του υδατοειδούς υγρού.....           | 41 |
| 2.3 Κυκλοφορία του Υδατοειδούς Υγρού-Εξισώσεις..... | 43 |
| 2.4 Ευχέρεια εκροής και ηλικία.....                 | 45 |
| 2.5 Ευχέρεια εκροής και γλαύκωμα.....               | 46 |

### ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

|  |    |
|--|----|
| 3. Αιμοδυναμική του οφθαλμού.....                    | 49 |
| 3.1 Βασική Ανατομική της αγγείωσης του οφθαλμού..... | 49 |
| 3.1.1 Αγγείωση του αμφιβληστροειδή.....              | 49 |
| 3.1.2 Αγγείωση του ραγοειδή.....                     | 51 |
| 3.1.3 Αγγείωση του οπτικού νεύρου.....               | 52 |

|   |    |
|---|----|
| 3.2 Αιμοδυναμική του οφθαλμού- στοιχεία φυσιολογίας.....                | 53 |
| 3.3 Τεχνικές μέτρησης της αιματικής ροής.....                           | 55 |
| 3.4 Οφθαλμικό Εύρος Παλμού και Σφύζουσα Οφθαλμική Αιματική Ροή.....     | 56 |
| 3.4.1 Παράγοντες που επηρεάζουν το Οφθαλμικό Εύρος Παλμού.....          | 57 |
| 3.4.2 Παράγοντες που επηρεάζουν τη Σφύζουσα Οφθαλμική Αιματική Ροή..... | 58 |

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

|  |    |
|--|----|
| 4. ΓΛΑΥΚΩΜΑ.....   | 59 |
| 4.1 Γλαύκωμα ανοιχτής γωνίας.....  | 59 |
| 4.1.1 Εισαγωγή.....  | 59 |
| 4.1.2 Επιδημιολογία.....   | 59 |
| 4.1.3 Παράγοντες κινδύνου.....   | 60 |
| 4.1.4 Διάγνωση.....  | 61 |
| 4.2 Θεωρίες πρόκλησης της γλαυκωματικής βλάβης-Παθοφυσιολογία της νόσου...63 |    |
| 4.2.1 Μηχανική θεωρία.....   | 64 |
| 4.2.2 Αγγειακή θεωρία.....   | 65 |
| 4.2.3 Σύγχρονες θεωρίες.....   | 67 |

## ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

|  |    |
|--|----|
| 5. ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΟΥ ΑΞΟΝΙΚΟΥ ΜΗΚΟΥΣ ΣΤΗΝ ΟΦΘΑΛΜΙΚΗ ΕΛΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ, ΤΟ ΕΥΡΟΣ ΠΑΛΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ ΑΙΜΑΤΙΚΗ ΡΟΗ..... | 71 |
| 5.1 Εισαγωγή.....  | 71 |
| 5.2 Σκοπός.....  | 74 |
| 5.3 Μέθοδος.....   | 75 |
| 5.3.1 Ασθενείς.....  | 75 |
| 5.3.2 Διαδικασία μέτρησης.....   | 75 |
| 5.3.3 Μαθηματική Επεξεργασία Δεδομένων.....  | 77 |
| 5.3.4 Στατιστική Ανάλυση Δεδομένων.....  | 82 |
| 5.4 Αποτελέσματα.....  | 84 |
| 5.4.1 Συντελεστής Οφθαλμικής Ακαμψίας και Αξονικό Μήκος.....   | 85 |
| 5.4.2 Οφθαλμικό Εύρος Παλμού και Αξονικό Μήκος.....  | 86 |



|   |    |
|---|----|
| 5.4.3 Σφύζουσα Οφθαλμική Αιματική Ροή και Αξονικό Μήκος.....  | 86 |
| 5.5 Συζήτηση.....   | 89 |
| 5.5.1 Σχέση Οφθαλμικής Ακαμψίας με το Αξονικό Μήκος.....      | 89 |
| 5.5.2 Σχέση Οφθαλμικού Εύρους Παλμού με το Αξονικό Μήκος..... | 91 |
| 5.5.3 Σχέση Σφύζουσας Αιματικής Ροής με το Αξονικό Μήκος..... | 92 |
| 5.5.4 Περιορισμοί της μελέτης.....                            | 93 |
| 5.6 Συμπεράσματα.....   | 94 |

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

|   |     |
|---|-----|
| 6. ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΗΣ ΟΦΘΑΛΜΙΚΗΣ ΕΛΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑΣ, ΤΗΣ ΕΥΧΕΡΕΙΑΣ<br>ΕΚΡΟΗΣ, ΤΟΥ ΟΦΘΑΛΜΙΚΟΥ ΕΥΡΟΥΣ ΠΑΛΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΣ ΑΙΜΑΤΙΚΗΣ<br>ΡΟΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΓΛΑΥΚΩΜΑ ΑΝΟΙΧΤΗΣ ΓΩΝΙΑΣ ΚΑΙ ΟΜΑΔΑ<br>ΕΛΕΓΧΟΥ..... | 95  |
| 6.1 Εισαγωγή.....   | 95  |
| 6.2 Σκοπός.....   | 97  |
| 6.3 Μέθοδος.....  | 98  |
| 6.3.1 Ασθενείς.....   | 98  |
| 6.3.2 Διαδικασία μέτρησης.....  | 99  |
| 6.3.3 Μαθηματική Επεξεργασία Δεδομένων.....   | 100 |
| 6.3.4 Στατιστική Ανάλυση Δεδομένων.....   | 101 |
| 6.4 Αποτελέσματα.....   | 102 |
| 6.4.1 Συντελεστές K και C.....  | 104 |
| 6.4.2 Οφθαλμικό Εύρος Παλμού και Σφύζουσα Αιματική Ροή.....   | 107 |
| 6.5 Συζήτηση.....   | 114 |
| 6.5.1 Οφθαλμική Ελαστικότητα και Γλαύκωμα Ανοιχτής Γωνίας.....  | 114 |
| 6.5.2 Ευχέρεια Εκροής και Γλαύκωμα Ανοιχτής Γωνίας.....   | 117 |
| 6.5.3 Οφθαλμικό Εύρος Παλμού και Γλαύκωμα Ανοιχτής Γωνίας.....  | 119 |
| 6.5.4 Σφύζουσα Αιματική Ροή και Γλαύκωμα Ανοιχτής Γωνίας.....   | 120 |
| 6.5.5 Περιορισμοί της μελέτης.....  | 122 |
| 6.6 Συμπεράσματα.....   | 123 |
| ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ.....   | 125 |
| ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΓΛΩΣΣΑ.....  | 127 |

|                                   |     |
|-----------------------------------|-----|
| ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ ΓΛΩΣΣΑ..... | 129 |
| ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....                 | 131 |

# ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ



# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

## 1. ΟΦΘΑΛΜΙΚΗ ΕΛΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ

### 1.1 Ορισμός

### 1.2 Μαθηματικές εκφράσεις

### 1.3 Μέθοδοι προσδιορισμού

### 1.4 Παράγοντες που επηρεάζουν την οφθαλμική ελαστικότητα

#### 1.4.1 Αξονικό μήκος και διάθλαση

#### 1.4.2 Μηχανικές ιδιότητες κερατοειδούς και σκληρού

#### 1.4.3 Ηλικία

#### 1.4.4 Αρτηριακή πίεση και αιματική ροή

#### 1.4.5 Οφθαλμικές παθήσεις

##### 1.4.5.1 Ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς

##### 1.4.5.2 Γλαύκωμα

##### 1.4.5.3 Άλλες παθήσεις

### 1.1 Ορισμός

Η οφθαλμική ελαστικότητα αποτελεί μέτρο της σχέσης πίεσης-όγκου του οφθαλμού. Η παράμετρος αυτή αποτελεί εμπειρικό μέγεθος, που χρησιμοποιείται για να χαρακτηρίσει την ακαμψία, τη διατασιμότητα ή την ελαστικότητα του οφθαλμού. Έχει προταθεί σε αντιστοιχία με έννοιες της μηχανικής και της αντοχής υλικών, σύμφωνα με τις οποίες η ελαστική συμπεριφορά των διαφόρων υλικών ποσοτικοποιείται με μετρικές όπως η σταθερά Young (Young's modulus) και η σχέση τάσης-επιμήκυνσης (stress-strain). Καθώς όμως οι παραπάνω παράμετροι δεν επαρκούν και επιπρόσθετα δεν προσφέρονται πρακτικά για την *in vivo* μελέτη της ελαστικότητας βιολογικών ιστών, χρησιμοποιείται γι' αυτό το σκοπό η προταθείσα από το Friedenwald<sup>1</sup> μακροσκοπική παράμετρος της οφθαλμικής ελαστικότητας και ως μέτρο αυτής ο συντελεστής  $K$  της οφθαλμικής ακαμψίας. Η οφθαλμική ακαμψία αποτελεί μέγεθος αντίστροφο προς την οφθαλμική ελαστικότητα.

Στις αρχές του 20ού αιώνα, πραγματοποιήθηκαν οι πρώτες πειραματικές μετρήσεις της σχέσης της μεταβολής της ενδοφθάλμιας πίεσης (ΕΟΠ) με τη μεταβολή του όγκου του οφθαλμού κατά κύριο λόγο σε ζωικά μοντέλα.

Αναλυτικότερα, οι Ridley<sup>2</sup> και Clark<sup>3</sup> με τις μελέτες τους ανέδειξαν μία μη γραμμική σχέση πίεσης όγκου, με αυξημένη ελαστικότητα σε χαμηλές πιέσεις και μικρότερη με την αύξηση της ΕΟΠ. Η βασική κινητήριος δύναμη της έρευνας προς την κατεύθυνση αυτή υποκινούταν βασικά από την ανάγκη ακρίβειας στη μέτρηση της ΕΟΠ, που προϋπέθετε την ακριβή βαθμονόμηση των τονομέτρων. Το βασικό τονόμετρο τότε ήταν το τονόμετρο Schiottz, που στηριζόταν στην αρχή της εμβύθισης. Αναλυτικότερα, σύμφωνα με την αρχή λειτουργίας του οργάνου, η ένδειξη μεταβολής του όγκου ή καλύτερα η ένδειξη εμβύθισης του κερατοειδούς έπρεπε να μετατραπεί σε ένδειξη πίεσης, και αυτό ουσιαστικά επιχειρήθηκε με την εισαγωγή της οφθαλμικής ελαστικότητας. Ο Friedenwald<sup>1</sup> προσέφερε με τις μελέτες του πειραματικό υπόβαθρο και με τους υπολογισμούς του δημιουργήθηκε νομόγραμμα που συνέδεε τη μεταβολή του όγκου με τη μεταβολή της πίεσης. Το νομόγραμμα αυτό μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί ώστε να υπολογιστεί ο συντελεστής οφθαλμικής ελαστικότητας του οφθαλμού με δύο διαφορετικές μετρήσεις με το τονόμετρο Schiottz χρησιμοποιώντας δύο διαφορετικά βάρη. Με τον τρόπο αυτό πρότεινε έναν μη επεμβατικό τρόπο μελέτης της οφθαλμικής ακαμψίας, υιοθετώντας παράλληλα ένα πλήθος παραδοχών.

Είναι πάντως παραδεκτό ότι η οφθαλμική ελαστικότητα εξαρτάται από γεωμετρικούς παράγοντες αλλά και από τις μηχανικές ιδιότητες του οφθαλμικού κελύφους. Καθώς οι εσωτερικές δομές του οφθαλμού και τα υγρά είναι πρακτικά ασυμπίεστα, θεωρείται ότι στο μέγεθος αυτό συνεισφέρει η μηχανική συμπεριφορά του σκληρού χιτώνα (που καλύπτει τα 5/6 της επιφάνειας του βολβού), του κερατοειδούς και του χοριοειδούς χιτώνα, με το πλούσιο αγγειακό του δίκτυο. Παράλληλα, είναι σημαντικό να τονιστεί ότι δεν υπάρχει ομοφωνία ούτε ως προς τις τεχνικές μέτρησης του μεγέθους αυτού με μη επεμβατικό τρόπο, αλλά ούτε και ως προς τις μαθηματικές προσεγγίσεις της σχέσης πίεσης όγκου του οφθαλμού.

## 1.2 Μαθηματικές εκφράσεις

Καταρχήν αξίζει κανείς να αναφερθεί στις πρωτοπόρες μελέτες του Friedenwald<sup>1</sup> ο οποίος περιέγραψε, με βάση πειραματικά δεδομένα που προέρχονταν κατά κύριο λόγο από ζωικά μοντέλα και οφθαλμούς δοτών, μία λογαριθμική σχέση πίεσης όγκου, δηλαδή μία σχέση κατά την οποία η κλίση της καμπύλης πίεσης όγκου, που αντιστοιχεί στην οφθαλμική ελαστικότητα είναι ανάλογη της πίεσης στην οποία

αντιστοιχεί. Ο Friedenwald εισήγαγε το συντελεστή οφθαλμικής ελαστικότητας  $K$  ως μέτρο της σχέσης αυτής. Έτσι η σχέση που προτάθηκε ήταν της μορφής

$$P = P_0 \cdot e^{K \cdot \Delta V}$$

όπου  $P$  η στιγμιαία ΕΟΠ,  $P_0$  η αρχική ΕΟΠ και  $V$  η μεταβολή του όγκου που αντιστοιχεί στη μεταβολή της πίεσης από  $P_0$  σε  $P$ . Η σταθερά  $K$  μάλιστα προκύπτει από το πηλίκο της σταθεράς  $k$  προς τον όγκο  $V$ . Με τον τρόπο αυτό αντιλαμβάνεται κανείς και την άμεση εξάρτηση του συντελεστή  $K$  από τον όγκο. Στη συνέχεια, διάφοροι ερευνητές πρότειναν ποικίλες προσεγγίσεις με βάση μανομετρικά και τονομετρικά δεδομένα, σε οφθαλμούς δοτών και *in vivo* προκειμένου να χαρακτηρίσουν είτε με μεγαλύτερη ακρίβεια είτε με πιο απλό μαθηματικά και εύχρηστο τρόπο τη σχέση της μεταβολής της πίεσης με τη μεταβολή του όγκου, όπως φαίνεται και στον πίνακα 1.<sup>4-9</sup> Η επικρατέστερη μαθηματική προσέγγιση παραμένει και σήμερα αυτή του Friedenwald με τον υπολογισμό του συντελεστή  $K$ , ενώ πρόσφατα οι Silver και συν. συγκέντρωσαν τις *in vivo* μετρήσεις που υπήρχαν στη βιβλιογραφία σε ανθρώπινους οφθαλμούς και υπολόγισαν μία νέα και πιο σύνθετη μαθηματική έκφραση που συνδέει τη μεταβολή του όγκου με την πίεση.<sup>10</sup> Η εξίσωση αυτή περιλαμβάνει τον όγκο του οφθαλμού και δίνει την καλύτερη παρεμβολή των δεδομένων της βιβλιογραφίας. Επιπρόσθετα, στην ανάλυση των πρώτων αποτελεσμάτων επεμβατικών μετρήσεων σε καταρρακτικούς οφθαλμούς υπό οπισθοβόλβια αναισθησία, η σχέση πίεσης όγκου προσεγγίστηκε με μία απλή γραμμική σχέση,<sup>11</sup> ενώ στη μετέπειτα μελέτη των Δαστιρίδου και συν<sup>12</sup> λόγω της μη γραμμικότητας της σχέσης πίεσης όγκου στις μετρήσεις, υιοθετήθηκε η σχέση  $P = P_0 \cdot e^{K \cdot V}$ , που χρησιμοποιεί το φυσικό λογάριθμο, κατ' αντιστοιχία αυτής του Friedenwald με το δεκαδικό λογάριθμο.

Επιπρόσθετα, στις μελέτες που υπάρχουν στη βιβλιογραφία, έχει διερευνηθεί η εξάρτηση της τιμής του μετρούμενου συντελεστή  $K$  από το επίπεδο της ΕΟΠ. Αναλυτικότερα, έχει αναφερθεί με την αύξηση της ΕΟΠ μείωση του συντελεστή  $K$ ,<sup>13-16</sup> μία αρχική αύξηση που ακολουθείται από μείωση,<sup>17</sup> αύξηση,<sup>18</sup> ενώ σε άλλες μελέτες δεν έχει αναφερθεί μεταβολή του συντελεστή οφθαλμικής ακαμψίας με την ΕΟΠ.<sup>19-22</sup>

| Μαθηματική σχέση                                  | Συγγραφέας/ Μελέτη                     |
|---|--|
| $\frac{dP}{dV} = \frac{k}{V} \cdot P = K \cdot P$ | Friedenwald, 1937 <sup>1</sup>         |
| $\frac{d}{d} = \frac{P}{V}^n$                     | McBain, 1958 <sup>4</sup>              |
| $\frac{dP}{dV} = a \cdot (P - c)^n$               | Holland et al, 1960 <sup>5</sup>       |
| $\frac{dP}{dV} = aP + b$                          | McEwen and St Helen, 1965 <sup>6</sup> |
| $\frac{dP}{dV} = 0.001P + 0.1$                    | Woo et al, 1972 <sup>7</sup>           |
| $\frac{dP}{dV} = 0.02P + 0.24$                    | Hibbard et al, 1970 <sup>8</sup>       |
| $\frac{d}{d} = \frac{P}{3K}$                      | van der Werff, 1981 <sup>9</sup>       |
| $dV = V \cdot (C + C_0 \ln P + C_1 P)$            | Silver et al, 2000 <sup>10</sup>       |

Πίνακας 1: Συγκεντρωτικός πίνακας των μαθηματικών εξισώσεων που έχουν προταθεί για τη σχέση πίεσης P και όγκου V (a, b, c, n, C<sub>0</sub>, C<sub>1</sub> αντιστοιχούν σε σταθερές)

### 1.3 Μέθοδοι προσδιορισμού

Κατά τη διάρκεια των ετών, έχουν προταθεί διάφορες προσεγγίσεις για τη μέτρηση της οφθαλμικής ελαστικότητας, χωρίς όμως να υπάρχει μία κοινώς αποδεκτή, μη επεμβατική και ακριβής μέθοδος. Οι πρώτες μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν με μανομετρική μέθοδο, με την έγχυση προκαθορισμένων μικροποσοτήτων αλατούχου διαλύματος είτε στον πρόσθιο θάλαμο είτε στην υαλοειδική κοιλότητα, σε οφθαλμούς πειραματοζώων και σε ανθρώπινους οφθαλμούς post mortem, αλλά και σε περιορισμένο αριθμό ανθρώπινων οφθαλμών που επρόκειτο να υποβληθούν σε εξόρυξη.<sup>14, 21, 23,24</sup>

Οι μανομετρικές αυτές μετρήσεις χρονολογούν περισσότερο από μισό αιώνα τώρα, και φυσικά έγιναν με προηγούμενες συσκευές και κάτω από διαφορετικές συνθήκες μέτρησης. Προκειμένου λοιπόν να δημιουργηθεί μία βάση δεδομένων για το συντελεστή οφθαλμικής ακαμψίας K, η οποία θα μπορούσε να βοηθήσει στη



βαθμονόμηση νέων μη επεμβατικών συσκευών αλλά και στην αξιολόγηση παραμέτρων που επηρεάζουν την τιμή του συντελεστή K, πραγματοποιήθηκαν σειρές μετρήσεων της παραμέτρου αυτής σε ανθρώπινους οφθαλμούς in vivo, με μανομετρική μέθοδο διεγχειρητικά. Η διάρκεια των μετρήσεων ήταν σύντομη, ώστε ο επεμβατικός χαρακτήρας να μην επηρεάσει τα μετρούμενα αποτελέσματα. Η πρώτη σειρά μετρήσεων περιελάμβανε 79 ασθενείς, οι οποίοι επρόκειτο να υποβληθούν σε επέμβαση καταρράκτη και η μέτρηση έγινε υπό την επίδραση οπισθοβόλβιας αναισθησίας.<sup>11</sup> Στη μελέτη αυτή παρότι υιοθετήθηκε μία γραμμική προσέγγιση στα πειραματικά δεδομένα, στη συνέχεια υπολογίστηκε ο συντελεστής K, ίσος με  $0.0126 \text{ mmHg}/\mu\text{l}^{-1}$  (95% διάστημα εμπιστοσύνης 0.0112-0.0149), σε αναλογία με την προσέγγιση του Friedenwald.<sup>1</sup> Ακολούθως, πραγματοποιήθηκε νέα σειρά μετρήσεων σε 50 οφθαλμούς υπό τοπική αναισθησία με σταγόνες και χρησιμοποιώντας μία νέα συσκευή μέτρησης και καινούργια εκδοχή του λογισμικού καταγραφής και ανάλυσης και ο συντελεστής K υπολογίστηκε ίσος με  $0.0224 \mu\text{L}^{-1}$  (τυπική απόκλιση 0.0049).<sup>12</sup> Η σύγκριση με τις αντίστοιχες τιμές του Friedenwald (μετά τις κατάλληλες μετατροπές) αναδεικνύει και πάλι ότι οι μετρούμενες με μανομετρική μέθοδο τιμές είναι μικρότερες. Μάλιστα, η συσκευή αυτή καταγραφής που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη αυτή χρησιμοποιήθηκε και στο πειραματικό μέρος της παρούσας διατριβής.<sup>12</sup> Οι διαφορές στα αποτελέσματα μεταξύ των δύο μελετών με μανομετρική μέθοδο είναι δυνατό να αποδοθούν καταρχήν στο είδος της αναισθησίας, καθώς είναι δυνατό να έχει προκληθεί παραμόρφωση στο σχήμα του βολβού σε κάποιους ασθενείς από τον όγκο του αναισθητικού, αλλά και σε διαφορές στην ίδια την πειραματική διάταξη μέτρησης.

Εκτός από τη μανομετρία, έχουν επιχειρηθεί διάφορες μη επεμβατικές μέθοδοι χαρακτηρισμού της παραμέτρου της οφθαλμικής ελαστικότητας ή αντίστροφα της οφθαλμικής ακαμψίας. Αρχικά, ο Friedenwald εισήγαγε την τεχνική της διαφορικής Schiotz τονομετρίας που χρησιμοποιεί δύο μετρήσεις με δύο διαφορετικά βάρη και υπολογίζει το συντελεστή K με τη βοήθεια ειδικών νομογραμμμάτων.<sup>1</sup> Με την εφαρμογή του τονομέτρου επί του οφθαλμού εκτυλίσσεται μία σειρά γεγονότων που περιλαμβάνει την παραμόρφωση του σχήματος του βολβού, την εξώθηση αίματος εκτός του οφθαλμού δια του φλεβικού δικτύου, αλλά και την αυξημένη εκροή του υδατοειδούς υγρού. Ο μέσος συντελεστής K με τη μέθοδο αυτή υπολογίστηκε ίσος με  $0.021 \mu\text{l}^{-1}$  (εύρος 0.006-0.037) σε φυσιολογικούς οφθαλμούς ασθενών ηλικίας μικρότερης από 50 ετών με χαμηλά διαθλαστικά σφάλματα

(διάθλαση από +2 έως -1 διοπτρίες ) και με μέση κερατοειδική ακτίνα καμπυλότητας από 7.5 έως 7.9mm. Κατ' αντιστοιχία, στη μελέτη των Gaasterland et al (1978),<sup>25</sup> ο συντελεστής K στην ομάδα των νέων (με μέση ηλικία τα 20.8 έτη) υπολογίστηκε ίσος με 0.020  $\mu\text{l}^{-1}$ , ενώ στην ομάδα με μέση ηλικία τα 62 έτη μετρήθηκε ίσος με 0.025  $\mu\text{l}^{-1}$ . Γενικά ισχύει ότι η μέθοδος αυτή προσφέρει μειωμένη ακρίβεια συγκριτικά με τη μανομετρία, και στηρίζει τον υπολογισμό του συντελεστή K σε δύο μόνο μετρήσεις. Παρόλα αυτά αποτελεί μέθοδο που έχει υιοθετηθεί σε μεγάλο αριθμό μελετών, είτε με τη χρήση σε κάθε οφθαλμό δύο μετρήσεων με τονομετρία Schiøtz ή με το συνδυασμό μέτρησης με Goldmann και με Schiøtz.<sup>26</sup>

Παράλληλα, δεδομένων των παραδοχών και των σφαλμάτων που υπεισέρχονται στο χαρακτηρισμό του συντελεστή K με τη Schiøtz τονομετρία, προσπάθειες έχουν γίνει τα τελευταία χρόνια για τον υπολογισμό εναλλακτικών μετρικών για το χαρακτηρισμό της οφθαλμικής ελαστικότητας. Την κύρια δυσκολία αποτελεί κάθε φορά ο καθορισμός του όγκου, οπότε και χρησιμοποιούνται έμμεσες παράμετροι δηλωτικές του μεγέθους αυτού. Πιο συγκεκριμένα, έχει προταθεί παράμετρος που χρησιμοποιεί σα μέτρο της μεταβολής της πίεσης το οφθαλμικό εύρος παλμού (ΟΕΠ), μετρημένο με πνευμοτονομετρία και το πλάτος της παλμικής κίνησης του αμφιβληστροειδούς (fundus pulsation amplitude) με τη βοήθεια της laser ιντερφερομετρίας σα μέτρο της μεταβολής του όγκου.<sup>27-28</sup> Πρόσφατα, σε άλλη μελέτη η χοριοειδική αιματική ροή με τη βοήθεια laser Doppler ροομετρίας έχει χρησιμοποιηθεί σα μέτρο της μεταβολής του όγκου.<sup>29</sup> Επίσης, έχει χρησιμοποιηθεί ακόμη ένας δείκτης που σαν αριθμητή έχει το ΟΕΠ, σα μέγεθος ενδεικτικό της μεταβολής της πίεσης, και παρονομαστή τη μεταβολή του αξονικού μήκους (AM) που προκύπτει μετά λήψη ακεταζολαμίδης, μετρημένη με laser ιντερφερομετρία μερικής συνοχής, που εκφράζει έμμεσα τη μεταβολή του όγκου.<sup>30</sup>

Τέλος, το ελαστόμετρο, μία μη επεμβατική συσκευή προσδιορισμού της οφθαλμικής ελαστικότητας έχει προταθεί πρόσφατα.<sup>31,32</sup> Η συσκευή αποτελείται από έναν οπτοηλεκτρονικό αισθητήρα με μία κυρτή επιφάνεια που προκαλεί εμβύθιση της επιφάνειας του κερατοειδούς και μετατοπίζει όγκο υδατοειδούς υγρού, και έναν αισθητήρα δύναμης. Με βάση την αρχή λειτουργίας του οργάνου, οι μετρήσεις της επιφάνειας επαφής του σένσορα με τον κερατοειδή χρησιμοποιούνται για τον υπολογισμό της μεταβολής του όγκου και γνωρίζοντας τη δύναμη που ασκήθηκε, για τη δεδομένη παραμόρφωση, μπορεί να δημιουργηθεί η σχέση πίεσης όγκου.

Τέλος, τα τελευταία χρόνια έχει εισαχθεί στην κλινική πράξη ένα νέο

τονόμετρο, ο αναλυτής οφθαλμική απόκρισης (Reichert Ocular Response Analyzer), που υπολογίζει εκτός από την ΕΟΠ και μία σειρά παραμέτρων οι οποίες έχουν προταθεί από το Luce και υποστηρίζεται ότι αντανακλούν σε εμβιομηχανικές ιδιότητες του κερατοειδή.<sup>33</sup> Οι σημαντικότερες από αυτές είναι η κερατοειδική υστέρηση (corneal hysteresis) και ο παράγοντας αντίστασης του κερατοειδούς (corneal resistance factor). Η κερατοειδική υστέρηση αποτελεί φαινόμενο που οφείλεται στην ιξωδοελαστική απόκριση του κερατοειδούς μετά από τη γρήγορη παραμόρφωση που προκαλείται από την πρόπτωση μίας ώσης αέρα επί του κερατοειδούς από το όργανο. Η κερατοειδική υστέρηση παρουσιάζει συσχέτιση με την παχυμετρία του κερατοειδή και είναι μειωμένη σε ασθενείς με κερατόκωνο, δυστροφία Fuchs και μετά από LASIK διαθλαστική επέμβαση.<sup>33</sup> Ο παράγοντας αντίστασης του κερατοειδούς αποτελεί εμπειρική παράμετρο που εκφράζει τη συνολική αντίσταση του κερατοειδούς και εμφανίζεται σε διάφορες μελέτες μειωμένη σε ασθενείς με κερατόκωνο και μετά από LASIK<sup>34</sup> και ασθενείς με γλαύκωμα.<sup>35</sup>

Παρόλα αυτά, είναι σημαντικό να τονιστεί ότι δεν έχουν ακόμη πλήρως χαρακτηριστεί οι παράμετροι αυτές και δεν είναι γνωστό ακριβώς αν εκφράζουν μόνο ιδιότητες του κερατοειδούς ή αν συμμετέχουν και άλλες ανατομικές δομές του προσθίου ημιμορίου, καθώς και αν υπάρχει κάποια σχέση με το μέγεθος που αποκαλούμε οφθαλμική ελαστικότητα.

## **1.4 Παράγοντες που επηρεάζουν την οφθαλμική ελαστικότητα**

### **1.4.1 Αξονικό μήκος και διάθλαση**

Από τη μαθηματική σχέση που χαρακτηρίζει το συντελεστή K οφθαλμικής ελαστικότητας του Friedenwald είναι εμφανής η αντιστρόφως ανάλογη εξάρτηση από τον οφθαλμικό όγκο.<sup>1</sup> Μάλιστα, ο όγκος του οφθαλμού αποτελεί βασική παράμετρο και στην εξίσωση για την οφθαλμική ελαστικότητα που προτάθηκε από τους Silver και Geyer.<sup>10</sup> Κατ' αναλογία, σε φυσιολογικούς οφθαλμούς, που δεν εμφανίζουν καταρράκτη, η σχέση αυτή θα μπορούσε να μεταφραστεί σε χαμηλές τιμές του συντελεστή K σε μύωπες και αντίστοιχα υψηλές σε υπερμέτρωπες. Αυτή η σχέση επιβεβαιώθηκε στα αποτελέσματα των μετρήσεων του Friedenwald σε νέους συμμετέχοντες. Από την ανάλυση εξαιρέθηκαν οι ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης από

τα 50 χρόνια, προκειμένου να χαρακτηρίσει τη σχέση μεταξύ διάθλασης και συντελεστή οφθαλμικής ακαμψίας K, έχοντας αποκλείσει την επίδραση του καταρράκτη, με τη μυωπική στροφή που συχνά το συνοδεύει, και της ηλικίας. Τα πειραματικά δεδομένα επιβεβαιώνουν τη θεωρητική πρόβλεψη, με εξαίρεση τους πολύ υψηλούς μύopes, στους οποίους ο συντελεστής K εμφανίζει ιδιαίτερα αυξημένη τιμή. Είναι πιθανό οι οφθαλμοί αυτοί λόγω της παθολογικής μυωπίας να έχουν εκτανυθεί στο ελαστικό τους όριο. Επίσης, παρουσιάστηκε συσχέτιση μεταξύ του συντελεστή K και της μέσης κερατικής ακτίνας καμπυλότητας. Βέβαια, η σχέση αυτή σίγουρα επηρεάζεται από την ισχυρή συσχέτιση της καμπυλότητας του κερατοειδούς με το AM στον πληθυσμό, κατά τη διαδικασία της εμμετροποίησης. Τέλος, ο Friedenwald αναλύοντας τα δεδομένα του για τη σχέση του συντελεστή K με το κερατικό αστιγματισμό, δεν αναφέρει κάποια συσχέτιση. Το εύρημα αυτό πιθανά ενισχύει την άποψη ότι οι ιδιότητες του κερατοειδούς, τουλάχιστον σε φυσιολογικό πληθυσμό, μάλλον συνεισφέρουν σε μικρό βαθμό στη συνολική ελαστική συμπεριφορά του βολβού.

Η αρνητική συσχέτιση μεταξύ του συντελεστή K και του AM διαπιστώθηκε και σε σειρά μανομετρικών μετρήσεων του συντελεστή K σε 50 ασθενείς που επρόκειτο να υποβληθούν σε επέμβαση καταρράκτη.<sup>12</sup> Μάλιστα, η συσχέτιση αυτή μεταξύ της σχέσης πίεσης-όγκου του οφθαλμού και του AM καθορίζει και το άμεσο αποτέλεσμα στην ΕΟΠ που προκαλείται μετά από ενδοϋαλοειδική έγχυση κάποιου φαρμάκου, που έχει σαν άμεση συνέπεια τη μεταβολή του όγκου του βολβού.<sup>36</sup>

Μία ακόμη ένδειξη ότι το σχήμα του βολβού επηρεάζει σημαντικά το μέγεθος της οφθαλμικής ελαστικότητας αποτελεί το γεγονός ότι οι οφθαλμοί που έχουν υποβληθεί σε επέμβαση σκληρικής πρόωσης για την θεραπεία αποκόλλησης αμφιβληστροειδή έχει βρεθεί ότι εμφανίζουν μείωση του συντελεστή K η οποία πιθανά οφείλεται ακριβώς στις μεταβολές στο σχήμα του βολβού που προκαλούνται με την ένθεση του μοσχεύματος.<sup>37</sup>

Η σχέση μυωπίας και χαμηλού συντελεστή K είναι πιθανό να επηρεάζεται και από συνυπάρχουσες μεταβολές στη δομή του σκληρού χιτώνα. Κατά τη διάρκεια της αύξησης του όγκου του βολβού, με βάση δεδομένα από μελέτες σε ζωικά μοντέλα μυωπίας, έχουν περιγραφεί μεταβολές στη διατασιμότητα και το πάχος του σκληρού<sup>38-41</sup> μεταβολές που εντοπίζονται τόσο σε κυτταρικό επίπεδο όσο και στην εξωκυττάρια ουσία,<sup>38</sup> καθώς και μεταβολές στο πάχος του χοριοειδή και επακόλουθες μεταβολές στην αιματική ροή.<sup>39, 40, 42-44</sup>

Στον άνθρωπο, η αύξηση του μεγέθους του οφθαλμού στις περιπτώσεις παθολογικής μυωπίας συνοδεύεται από μεταβολές τόσο στο πρόσθιο όσο και στο οπίσθιο ημιμόριο.<sup>45</sup> Οι κυριότερες επιπλοκές από το οπίσθιο ημιμόριο, οι οποίες σε ποσοστό 70% των ασθενών με υψηλή μυωπία μπορούν να οδηγήσουν σε σημαντική απώλεια της όρασης, συμπεριλαμβάνουν την εκφύλιση και ατροφία του αμφιβληστροειδούς και του χοριοειδούς, την αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς, τη μυωπική ωχροπάθεια και τη χοριοειδική νεοαγγείωση.<sup>46</sup> Οι μεταβολές αυτές που συμβαίνουν στους μυωπικούς οφθαλμούς πιθανά αντανακλούν και σε διαφορές στην τιμή του συντελεστή οφθαλμικής ακαμψίας. Παράλληλα, η σχέση ΕΟΠ και μυωπίας είναι σύνθετη καθώς είναι χαρακτηριστικό ότι οι πάσχοντες από μυωπία εμφανίζουν υψηλότερα ποσοστά γλαυκώματος, ενώ η μέτρηση της ΕΟΠ σε αυτούς τους ασθενείς ενέχει κάποιες ανακρίβειες συγκριτικά με φυσιολογικούς οφθαλμούς.<sup>47</sup> Επίσης, υπάρχουν θεωρίες που υποστηρίζουν ότι η μηχανική δράση της ΕΟΠ οδηγεί τη διαδικασία της αύξησης του όγκου του βολβού και την εξέλιξη της μυωπίας.

#### 1.4.2 Μηχανικές ιδιότητες κερατοειδούς και σκληρού

Οι μηχανικές ιδιότητες του τοιχώματος του βολβού, και πιο συγκεκριμένα του κερατοειδή και του σκληρού, επίσης διαδραματίζουν ρόλο όσον αφορά το μέγεθος του συντελεστή  $K$ . Μάλιστα, το πάχος του κερατοειδή αποτελεί μία εύκολα και άμεσα μετρήσιμη παράμετρο στην κλινική πράξη, η οποία θα μπορούσε να αποτελέσει έναν έμμεσο δείκτη για τον προσδιορισμό της οφθαλμικής ακαμψίας. Παρ' όλα αυτά, η σχέση αυτή έχει διερευνηθεί στις μελέτες των Παλλήκαρη και συν και της Δαστιρίδου και συν με τη χρήση μανομετρικής συσκευής μέτρησης, χωρίς να επιβεβαιωθεί συσχέτιση μεταξύ του μετρούμενου συντελεστή  $K$  και της κεντρικής παχυμετρίας του κερατοειδούς.<sup>11,12</sup> Επιπρόσθετα, σε άλλη μελέτη σε οφθαλμούς δοτών δεν ανευρέθηκε συσχέτιση μεταξύ του συντελεστή  $K$  και του πάχους του σκληρού.<sup>48</sup>

Συγκρίνοντας μεταξύ των δύο χιτώνων, πειραματικά δεδομένα σε πειραματόζωα έχουν δείξει ότι η ακαμψία του κερατοειδούς είναι μεγαλύτερη αυτής του σκληρού.<sup>49-51</sup> Σε μία ακόμα μελέτη, με την αύξηση της ΕΟΠ σε οφθαλμούς πειραματοζώων διαπιστώθηκε μεταβολή στην ακτίνα καμπυλότητας του σκληρού και όχι του κερατοειδούς, με συνοδό αύξηση του  $AM$ .<sup>52-54</sup> Επίσης, η ελαστικότητα του

χοριοειδούς μετράται μεγαλύτερη αυτής του σκληρού, ενώ παρατηρούνται περιοχικές διαφορές στις μηχανικές ιδιότητες και των δύο ιστών.<sup>55</sup>

Σε πρόσφατη μελέτη, οι Liu και συν διερεύνησαν τη μεταβολή της ΕΟΠ που προκαλείται από δεδομένη μεταβολή του όγκου σε οφθαλμούς πειραματοζώων πριν και μετά από διασύνδεση κερατοειδικού κολλαγόνου, και παρατήρησαν ότι η μεταβολή αυτή της ΕΟΠ ήταν μεγαλύτερη μετά την εφαρμογή της διασύνδεσης.<sup>56</sup> Τα αποτελέσματα αυτά συνηγορούν υπέρ της επίδρασης των μηχανικών ιδιοτήτων του κερατοειδή στην οφθαλμική ακαμψία, ενώ είναι δυνατόν η επίδραση αυτή να είναι μικρή στο πλαίσιο των κλινικά σημαντικών επιπέδων ΕΟΠ.<sup>56,57</sup>

Επίσης, στο σημείο αυτό αξίζει να αναφερθεί κανείς στην επίδραση της διαθλαστικής χειρουργικής στην οφθαλμική ελαστικότητα. Και οι δύο βασικές τεχνικές διαθλαστικής χειρουργικής, η φωτοθεραπευτική κερατεκτομή (PRK) και η laser in situ κερατοσμίλευση (LASIK), μεταβάλλουν τις μηχανικές ιδιότητες του κερατοειδούς, ενώ σε κάποιες περιπτώσεις φτάνουν να απειλούν την εμβιομηχανική σταθερότητα του χιτώνα αυτού. Παρόλα αυτά, λίγες είναι οι μελέτες μέχρι στιγμής που διερευνούν την πιθανή επίδρασή της στη μακροσκοπική παράμετρο της οφθαλμικής ελαστικότητας. Έτσι, σε πειραματική μελέτη σε οφθαλμούς κονίκλων που υποβλήθηκαν σε PRK που οδήγησε σε δραματική μείωση της παχυμετρίας κερατοειδούς, δεν παρατηρήθηκε μεταβολή στη μανομετρικά μετρούμενη παράμετρο της οφθαλμικής ακαμψίας.<sup>58</sup> Επιπρόσθετα, μία άλλη μελέτη σε ανθρώπους κατέδειξε μεταβολή της οφθαλμικής ελαστικότητας η οποία μετρήθηκε με διαφορετική τονομετρία Schiottz πριν και μετά LASIK.<sup>59</sup> Αξίζει όμως να σημειωθεί ότι οι τεχνικές υπολογισμού της οφθαλμικής ελαστικότητας οι οποίες βασίζονται στην τονομετρία επηρεάζονται και αντανακλούν πιο εύκολα μεταβολές στις μηχανικές ιδιότητες του κερατοειδή, όπως αυτές που επισυμβαίνουν μετά από διαθλαστική χειρουργική, συγκριτικά με μανομετρικές τεχνικές.

### 1.4.3 Ηλικία

Ένας από τους βασικούς παράγοντες που θεωρήθηκε ότι μπορεί να έχει επίδραση στην τιμή της οφθαλμικής ακαμψίας είναι η ηλικία. Μάλιστα, η πιθανή εξάρτηση από την ηλικία έχει εξέχουσα σημασία, καθώς είναι δυνατό να ενέχεται στην ευπάθεια σε ασθένειες όπως η ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς και το γλαύκωμα, που έχουν αυξημένο επιπολασμό σε μεγαλύτερες ηλικίες.<sup>60-61</sup> Επίσης, στη σχέση της

οφθαλμικής ελαστικότητας με την ηλικία είναι δυνατό να εμπλέκονται μεταβολές στη σύνθεση και τη δομή του οφθαλμικού τοιχώματος, και κυρίως του συνδετικού ιστού του σκληρού, καθώς και ενδεχόμενες μεταβολές της ελαστικότητας των αγγείων με την ηλικία.

Αρχικά, η σχέση αυτή διερευνήθηκε από το Friedenwald,<sup>1</sup> ο οποίος βασίστηκε στο γεγονός ότι η κατανομή του συντελεστή K εμφανίζει στα αποτελέσματά του μία θετικά λοξή κατανομή στις ομάδες ηλικιών πάνω από 50 χρόνων, αναδεικνύοντας μία τάση αύξησης της τιμής του συντελεστή οφθαλμικής ελαστικότητας με την ηλικία. Η αύξηση αυτή με την ηλικία έχει επίσης περιγραφεί σε πιο πρόσφατες μελέτες πάλι με τη χρήση τονομετρίας Schiøtz.<sup>25,62</sup> Στις μελέτες αυτές, το ηλικιακό εύρος των συμμετεχόντων ήταν μεγάλο, ώστε να αναδειχθούν οι διαφορές με την ηλικία. Η σχέση αυτή έχει επιβεβαιωθεί με μανομετρικές μετρήσεις του συντελεστή K τόσο με μετρήσεις που πραγματοποιήθηκαν *in vivo*, σε ανθρώπινους οφθαλμούς υπό οπισθοβόλβια αναισθησία,<sup>11</sup> αλλά και σε οφθαλμούς μετά από εξόρυξη.<sup>48</sup> Παράλληλα, μία άλλη σειρά μανομετρικών μετρήσεων σε ανθρώπινους οφθαλμούς υπό τοπική αναισθησία, απέτυχε να αναδείξει μεταβολές στην ακαμψία του σκληρού με την ηλικία.<sup>12</sup> Σε μία ακόμα μελέτη, στην οποία χρησιμοποιήθηκε μία διαφορετική παράμετρος ως μέτρο της οφθαλμικής ελαστικότητας, δε διαπιστώθηκε μεταβολή αυτής με την ηλικία.<sup>29</sup>

Επίσης, θεωρητικά, η υπόθεση της εξάρτησης της οφθαλμικής ελαστικότητας από την ηλικία μπορεί να υποστηριχθεί με βάση τις μεταβολές στις μηχανικές ιδιότητες που έχουν περιγραφεί στους ιστούς στην περιθηλαία περιοχή και τον οπίσθιο σκληρό σε πρωτεύοντα θηλαστικά και στον άνθρωπο.<sup>55, 63,64</sup> Βέβαια, είναι σωστό να τονιστεί ότι η παράμετρος της οφθαλμικής ακαμψίας επηρεάζεται από πληθώρα παραγόντων, πολλοί από τους οποίους δεν έχουν διευκρινιστεί μέχρι σήμερα, και ίσως αυτός να είναι ένας ακόμη λόγος για τον οποίο δεν μπορεί να ανιχνευτεί συστηματικά η εξάρτησή της από την ηλικία.

#### **1.4.4 Αρτηριακή πίεση και αιματική ροή**

Η αιματική άρδευση του χοριοειδή επίσης διαδραματίζει ρόλο στην τιμή της οφθαλμικής ελαστικότητας. Η αγγειακή ελαστικότητα αποτελεί μία παράμετρο η οποία χαρακτηρίζει την αντίσταση των χοριοειδικών αγγείων και προτάθηκε από το

Friedenwald προκειμένου να δικαιολογήσει τη χαμηλή μετρούμενη τιμή του συντελεστή K σε συνθήκες αγγειοδιαστολής και την υψηλή σε αγγειοσύσπαση, αναφορικά με την εξάρτηση της ελαστικότητας του οφθαλμού από φάρμακα και τη μεταβολή της στο γλαύκωμα. Παλαιότερα, οι Ridley και Clark,<sup>2,3</sup> δεν εντόπισαν διαφορές στην παράμετρο της οφθαλμικής ακαμψίας συγκρίνοντας τις μετρήσεις που ελάμβαναν από τον ίδιο οφθαλμό εν ζωή και μετά από ευθανασία in situ, καταλήγοντας ότι η αιματική ροή δεν διαδραμάτιζε σημαντικό ρόλο στη μέτρηση. Σε άλλες μελέτες, όμως, οι διαφορές που εντοπίζονται συγκρίνοντας τις μετρήσεις in vivo και post mortem αποδίδονται από πολλούς κατά ένα μεγάλο μέρος στην απουσία της αιματικής ροής, με βάση πειραματικά δεδομένα σε πειραματόζωα,<sup>17</sup> αλλά και σε ανθρώπινους οφθαλμούς που πρόκειται να υποβληθούν σε εξόρυξη λόγω παρουσίας ενδοφθάλμιων όγκων.<sup>23,24</sup> Βέβαια, η σύγκριση αυτή είναι δυνατό να επηρεάζεται από πλήθος άλλων παραγόντων (πχ θερμοκρασία, ενυδάτωση), μεταθανάτιων μεταβολών αλλά από διαφορές στις μεθόδους μέτρησης και τον έλεγχο των σφαλμάτων. Παρ' όλα αυτά, ο μηχανισμός που έχει προταθεί ορίζει ότι με την αύξηση της ΕΟΠ, και παράλληλα με την παραμόρφωση του τοιχώματος του βολβού, εξωθείται όγκος αίματος από το φλεβικό δίκτυο και απομακρύνεται από τον οφθαλμό, αναλογικά με το επίπεδο της ΕΟΠ.

Σε άλλα πειράματα, ο Ytteborg μεταβάλλει τον όγκο αίματος του οφθαλμού ασκώντας πίεση στην ομόπλευρη καρωτίδα και μετράει υψηλότερες τιμές συντελεστή K μετά την άσκηση πίεσης στην ομόπλευρη έσω καρωτίδα.<sup>24</sup> Σε πρόσφατη συστηματική μελέτη του σε οφθαλμούς κονίκλων, ο Kiel κατέληξε ότι το επίπεδο της αρτηριακής πίεσης επηρεάζει 1) το επίπεδο της αρχικής ΕΟΠ (εκθετική σχέση) 2) την κλίση του αρχικού τμήματος της σχέσης πίεσης-όγκου (χοριοειδική αυτορρύθμιση) και 3) το επίπεδο ΕΟΠ στο οποίο η πίεση ελάμβανε σταθερή τιμή σε σχέση με τον όγκο.<sup>65</sup> Ο Kiel καταλήγει ότι η συστηματική αρτηριακή πίεση επηρεάζει τη σχέση πίεσης όγκου μεταβάλλοντας τον όγκο του αίματος στο χοριοειδή και την αιματική ροή. Τέλος, από τα αποτελέσματα μελέτης των Δαστιρίδου και συν σε ανθρώπινους οφθαλμούς, δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ της συστηματικής αρτηριακής πίεσης των συμμετεχόντων και του μετρούμενου συντελεστή οφθαλμικής ακαμψίας K.<sup>12</sup>



### 1.4.5 Οφθαλμικές παθήσεις

Η μείωση της οφθαλμικής ελαστικότητας (ή η αύξηση της οφθαλμικής ακαμψίας) με την ηλικία οδήγησε στην υπόθεση ότι η αυξημένη “σκληρότητα” των οφθαλμικών ιστών με την ηλικία ίσως προδιαθέτει στην ανάπτυξη νόσων όπως η ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς και το γλαύκωμα.

#### 1.4.5.1 Ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς

Όσον αφορά την ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς, έχει προταθεί από το Friedman ένα αιμοδυναμικό μοντέλο στο οποίο στηρίζει τη θεωρία του παθογένεσης της νόσου.<sup>60,66</sup> Σύμφωνα με τη θεωρία αυτή, η διαίτα καθώς και η ηλικία μπορούν να οδηγήσουν το σκληρό χιτώνα, το μελάγχρουν επιθήλιο και το τοίχωμα των αγγείων σε λιπώδη διήθηση και μειωμένη ελαστικότητα, οδηγώντας σε αυξημένες αντιστάσεις στη ροή του αίματος, μειωμένη αιμάτωση και αυξημένες πιέσεις στο χοριοτριχοειδή. Αποτέλεσμα αυτών είναι η ελαττωματική μεταφορά ουσιών μέσω του μελαγχρού επιθηλίου, ο σχηματισμός drusen, η δημιουργία αποκόλλησης του μελαγχρού επιθηλίου και νεοαγγειακών μεμβρανών, δηλαδή των δύο μορφών, της ξηρού και της υγρού τύπου ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς. Παράλληλα, η αυξημένη επίπτωση της νόσου σε υπερμέτρωπες ασθενείς συνδέεται από το Friedman ακριβώς με τη σχέση οφθαλμικής ελαστικότητας και ΑΜ.<sup>67-69</sup> Η βασική μελέτη η οποία σχεδιάστηκε για να διερευνήσει αρχικά την υπόθεση αυτή ήταν η μελέτη των Παλλήκαρη και συν οι οποίοι απέδειξαν ότι οι οφθαλμοί που πάσχουν από τη νεοαγγειακή μορφή της νόσου και είχαν δεχθεί φωτοδυναμική θεραπεία εμφάνιζαν αυξημένη οφθαλμική ακαμψία συγκριτικά με οφθαλμούς ασθενών της ομάδας της ξηρού τύπου ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς και ομάδας ελέγχου.<sup>11</sup>

#### 1.4.5.2 Γλαύκωμα

Οι σύγχρονες θεωρίες παθογένεσης του γλαυκώματος υποστηρίζουν το ρόλο της σχετιζόμενης με την ΕΟΠ τάσης και παραμόρφωσης των ιστών της θηλής του οπτικού νεύρου στην εμφάνιση και την εξέλιξη της γλαυκωματικής νευροπάθειας.<sup>61,70-73</sup>

Η σχέση αυτή έχει υποστηριχθεί σε διάφορες μελέτες με τη χρήση τεχνικών όπως η ιστομορφομετρία και η μοντελοποίηση πεπερασμένων στοιχείων (finite

element modeling) που αποσκοπούν να χαρακτηρίσουν την εμβιομηχανική της lamina cribrosa και του οπίσθιου σκληρού.<sup>63, 74-76</sup> Μάλιστα, στα διάφορα υπολογιστικά μοντέλα, ο συνδυασμός παραμέτρων γεωμετρίας και μηχανικών ιδιοτήτων των ιστών υποστηρίζεται ότι καθορίζει τα σχετιζόμενα με την ΕΟΠ επίπεδα τάσης-παραμόρφωσης.<sup>77</sup> Αντίστοιχα, και η σχέση πίεσης όγκου του οφθαλμού θα μπορούσε να αποτελέσει μία μακροσκοπική παράμετρο που μπορεί επίσης να εμφανίζει διαφορές σε γλαυκωματικούς οφθαλμούς.

Η πρώτη μελέτη που διερεύνησε το συντελεστή οφθαλμικής ελαστικότητας  $K$  σε γλαυκωματικούς ήταν του Friedenwald.<sup>1</sup> Στη μελέτη αυτή με τονόμετρο Schiottz η τιμή του συντελεστή  $K$  αναφέρεται ότι εμφανίζει μεγάλη διακύμανση σε ασθενείς με οξύ γλαύκωμα, ότι είναι αυξημένη σε χρόνια γλαύκωμα χωρίς αγωγή, ενώ επιστρέφει σε φυσιολογικές τιμές μετά τη θεραπεία. Βέβαια, μία παράμετρος η οποία μπορεί να δρα συγχυτικά στις παραπάνω σχέσεις είναι η τιμή της ΕΟΠ. Σε άλλες πρόσφατες μελέτες αναφέρεται ότι οι ασθενείς με γλαύκωμα ανοιχτής γωνίας υπό αντιγλαυκωματική αγωγή εμφανίζουν υψηλή τιμή της παραμέτρου που χρησιμοποιούν οι συγγραφείς αντίστοιχα στην κάθε μελέτη για να μετρήσουν την οφθαλμική ελαστικότητα.<sup>28,30</sup> Αντίθετα, σε μελέτη των Wang et al,<sup>29</sup> οι ασθενείς με ΓΑΓ παρουσιάζουν χαμηλότερες τιμές της παραμέτρου που χρησιμοποιείται σα μέτρο της οφθαλμικής ακαμψίας, σε σύγκριση με φυσιολογικούς και οφθαλμικά υπέρτονες.

Αν αναλογιστεί κανείς ότι η οφθαλμική ακαμψία αυξάνεται με την ηλικία, καθώς και η επίπτωση του γλαυκώματος, μπορεί κανείς να θεωρήσει ότι η μειωμένη ελαστικότητα του οφθαλμού είναι δυνατό να προδιαθέτει στην εκδήλωση της νόσου. Παρ' όλα αυτά οι παραπάνω μελέτες ανέδειξαν αντικρουόμενα αποτελέσματα. Μάλιστα, έχει προταθεί ότι η αυξημένη σκληρότητα του τοιχώματος του οφθαλμού μπορεί να δρα προστατευτικά στην εκδήλωση της γλαυκωματικής νευροπάθειας.<sup>78</sup>

### 1.4.5.3 Άλλες παθήσεις

Καταρχήν, μεταβολές στις εμβιομηχανικές ιδιότητες του κερατοειδούς έχουν από καιρό εμπλακεί στις θεωρίες παθογένεσης του κερατόκωνου,<sup>79</sup> ενώ παράλληλα έχουν χαρακτηριστεί και συνοδές μορφολογικές μεταβολές σε μικροσκοπικό επίπεδο.<sup>80,81</sup> Μάλιστα, με τη βοήθεια της τονομετρίας Schiottz, έχει επιβεβαιωθεί πειραματικά ότι οι ασθενείς με κερατόκωνο παρουσιάζουν χαμηλότερες τιμές

οφθαλμικής ακαμψίας σε σύγκριση με φυσιολογικούς.<sup>80,82</sup> Επιπρόσθετα, η λέπτυνση του κερατοειδούς εμφανίζει συσχέτιση στους ασθενείς αυτούς με το συντελεστή K, ενώ στην ίδια μελέτη περιγράφεται επάνοδος του συντελεστή σε φυσιολογικές τιμές μετά θεραπευτική κερατοπλαστική.<sup>82</sup> Τα ευρήματα αυτά ενισχύουν την υπόθεση ότι οι μηχανικές ιδιότητες του κερατοειδούς διαδραματίζουν ρόλο στη συνολική τιμή της οφθαλμικής ελαστικότητας. Παρ' όλα αυτά, μελέτες σε φυσιολογικούς οφθαλμούς δεν κατάφεραν να καταδείξουν συσχέτιση μεταξύ του συντελεστή K και της κεντρικής παχυμετρίας του κερατοειδή.

Μειωμένες τιμές οφθαλμικής ακαμψίας έχουν επίσης περιγραφεί σε ασθενείς που έχουν διαγνωστεί με ατελή οστεογένεση (*osteogenesis imperfecta*),<sup>83,84</sup> θυρεοειδικό εξόφθαλμο,<sup>85</sup> καθώς και μετά από χειρουργική επέμβαση αποκόλλησης αμφιβληστροειδούς.<sup>86,87</sup> Επιπρόσθετα, μελέτη που εξέτασε πιθανές διαφορές στην οφθαλμική ελαστικότητα δεν κατέδειξε διαφορές κατά τη διάρκεια του εμμηνορροϊκού κύκλου.<sup>88</sup>

Τέλος, στην κλασική μελέτη του, ο Friedenwald<sup>1</sup> περιέγραψε μεταβολές στην οφθαλμική ακαμψία σε ραγοειδιτιδικούς ασθενείς. Κατά τη διάρκεια ραγοειδιτιδικής προσβολής, είναι χαρακτηριστική η αγγειακή συμφόρηση με την απελευθέρωση προσταγλανδινών και λοιπών παραγόντων φλεγμονής, ενώ παράλληλα επισυμβαίνουν μεταβολές στην κυκλοφορία του υδατοειδούς υγρού, με αύξηση της ραγοειδοσκληρικής αποχέτευσης και συχνά μείωση της εκροής δια τη συμβατικής οδού. Ο Friedenwald αρχικά υπέθεσε ότι ο συντελεστής K είναι μειωμένος στους ασθενείς αυτούς, όμως, τα πειραματικά δεδομένα συνέτειναν υπέρ της αυξημένης τιμής του συντελεστή K στους ασθενείς αυτούς, ανεξάρτητα από το επίπεδο ΕΟΠ. Επίσης, στην ίδια μελέτη περιγράφηκε ότι η θεραπεία με πιλοκαρπίνη και επινεφρίνη προκαλούν μείωση και αύξηση του συντελεστή οφθαλμικής ακαμψίας αντίστοιχα.



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

### 2. ΥΔΡΟΔΥΝΑΜΙΚΗ ΤΟΥ ΟΦΘΑΛΜΟΥ

#### 2.1 Ενδοφθάλμια Πίεση και Υδατοειδές Υγρό

#### 2.2 Παραγωγή του Υδατοειδούς Υγρού

#### 2.3 Αποχέτευση του Υδατοειδούς Υγρού

#### 2.3 Κυκλοφορία του Υδατοειδούς Υγρού-Εξισώσεις

#### 2.4 Ευχέρεια Εκροής και Ηλικία

#### 2.5 Ευχέρεια Εκροής και Γλαύκωμα

### 2.1 Ενδοφθάλμια Πίεση και Υδατοειδές Υγρό

Η ΕΟΠ αποτελεί την ιστική πίεση που επηρεάζει μηχανικά τους ιστούς του βολβού. Συμβάλλει κατ' αυτόν τον τρόπο στη διατήρηση του φυσιολογικού σχήματος και κατ' επέκταση στην επιτέλεση του ρόλου του οφθαλμού σαν οπτικού συστήματος. Το επίπεδο της ΕΟΠ συναρτάται άμεσα με την κυκλοφορία του υδατοειδούς υγρού και τη σχέση μεταξύ παραγωγής και αποχέτευσής του. Έτσι, η βλάβη της παραγωγής και της κυκλοφορίας του υδατοειδούς υγρού οδηγούν το βολβό σε ατροφία και φθίση. Αντίθετα, η αυξημένη ΕΟΠ έχει επανειλημμένα διαφανεί σαν ο κύριος παράγοντας κινδύνου για την πρόκληση και την εξέλιξη του γλαυκώματος και η μείωση της ΕΟΠ με φαρμακευτικές και χειρουργικές μεθόδους αποτελεί μέχρι στιγμής τη μόνη αποτελεσματική θεραπευτική προσέγγιση στη νόσο.<sup>89</sup>

Η μέση τιμή της ΕΟΠ έχει μετρηθεί σε φυσιολογικό πληθυσμό ίση με 16mmHg σε μελέτες με τη χρήση του τονομέτρου Goldmann και Schiotz, ενώ η κατανομή της είναι θετικά λοξή.<sup>90,91</sup> Επίσης, είναι σημαντικό να τονιστεί ότι δεν υπάρχει σαφές όριο ΕΟΠ που να θεωρείται φυσιολογικό ή να υποδηλώνει παρουσία γλαυκώματος, αφού η ΕΟΠ θεωρείται σύμφωνα με τις σύγχρονες απόψεις παράγοντας κινδύνου, και όχι διαγνωστικό κριτήριο γλαυκώματος.<sup>92</sup>

Η υδροδυναμική του οφθαλμού περιλαμβάνει τη μελέτη ακριβώς της κυκλοφορίας του υδατοειδούς υγρού και έχει μελετηθεί από τον προηγούμενο αιώνα. Οι διαθέσιμες τεχνικές μελέτης της κυκλοφορίας του υδατοειδούς υγρού στην κλινική πράξη περιλαμβάνουν την τονογραφία, η οποία πρωτοεισήχθη από τον Grant<sup>93</sup> και τη φλουροφωτομετρία. Η τονογραφία περιλαμβάνει την καταγραφή τονογραφικών

καμπύλων διάρκειας τεσσάρων λεπτών με τη χρήση ηλεκτρονικού τονομέτρου τύπου Schiotz συνδεδεμένου με ενισχυτή και καταγραφικό σύστημα. Ακολούθως,

χρησιμοποιείται η μαθηματική σχέση  $C = \frac{\frac{\Delta V}{t}}{P_t - P_0}$ , όπου  $\frac{\Delta V}{t}$  ο ρυθμός μείωσης του

όγκου του οφθαλμού,  $P_t$  η ΕΟΠ με την εφαρμογή του τονομέτρου Schiotz και  $P_0$  η αρχική ΕΟΠ ισορροπίας.<sup>93</sup>

Αντίστοιχα, η φλουροφωτομετρία στηρίζεται στην ποσοτικοποίηση του ρυθμού κάθαρσης της χρωστικής φλουορσεΐνης από τον κερατοειδή και τον πρόσθιο θάλαμο και επιτρέπει έτσι τη μέτρηση της ροής του υδατοειδούς.<sup>94</sup> Παρά τις διαφορές και τις παραδοχές της καθεμιάς, και οι δύο αυτές τεχνικές έχουν προσφέρει πολύτιμη γνώση πάνω στην παθοφυσιολογία του γλαυκώματος και της οφθαλμικής υπερτονίας, αλλά και όσον αφορά το μηχανισμό της υποτονικής δράσης των διαφόρων αντιγλαυκωματικών σκευασμάτων.

## 2.2 Παραγωγή του Υδατοειδούς Υγρού

Το υδατοειδές υγρό αποτελεί διαυγές υδατικό διάλυμα που πληρεί τον πρόσθιο (250  $\mu$ l) και οπίσθιο (60  $\mu$ l) θάλαμο του οφθαλμού. Εκτός από τη ρύθμιση της ΕΟΠ, το υδατοειδές υγρό συμβάλλει στο μεταβολισμό ανάγγειων ανατομικών δομών του οφθαλμού με τις οποίες γειτνιάζει, όπως ο κερατοειδής, το γωνιακό δικτυωτό, ο κρυσταλλοειδής φακός και το πρόσθιο υαλώδες. Επιπρόσθετα, το υδατοειδές υγρό συμβάλλει στην ανοσολογική απάντηση στη φλεγμονή, περιέχει αντιοξειδωτικούς παράγοντες και δρα σα μερικό φίλτρο της υπεριώδους ακτινοβολίας που προσπίπτει στον οφθαλμό.

Η ροή του είναι αργή, αφού το υδατοειδές υγρό παράγεται με ρυθμό  $2.4 \pm 0.6$   $\mu$ l/min (μέση τιμή  $\pm$  τυπική απόκλιση με βάση μετρήσεις σε ανθρώπους ηλικίας από 20 έως 83 ετών) και ανανεώνεται πλήρως κάθε 100 λεπτά.<sup>95</sup>

Η παραγωγή του υδατοειδούς υγρού επιτελείται από τις ακτινοειδείς προβολές, που αποτελούν τμήμα του ακτινωτού σώματος του οφθαλμού. Κατά ένα μικρότερο ποσοστό (περίπου 10%), το υδατοειδές υγρό παράγεται και από το επιθήλιο της ίριδας. Οι ακτινοειδείς προβολές είναι 70-80. Το υδατοειδές υγρό κατά κύριο λόγο παράγεται με ενεργητικό τρόπο από το μη χρωστικοφόρο επιθήλιο που καλύπτει τις ακτινοειδείς προβολές, και κατά δεύτερο λόγο με παθητική

υπερδιήθηση, ακολουθώντας την κλίση πίεσης μεταξύ του τριχοειδικού δικτύου των ακτινοειδών προβολών και του οπισθίου θαλάμου.

Σημαντικό ρόλο στην παραγωγή του υδατοειδούς υγρού διαδραματίζει η εύρυθμη λειτουργία του αιματοϋδατοειδικού φραγμού. Ο αιματοϋδατοειδικός φραγμός είναι μία λειτουργική έννοια, η οποία ανατομικά συγκροτείται από τις στέρες συνδεσεις ανάμεσα στα κύτταρα του μη χρωστικοφόρου επιθηλίου και τα μη θυριδωτού τύπου τριχοειδή της ίριδας. Στη σωστή λειτουργία του οφείλεται και η διαφορετική συγκέντρωση πρωτεϊνών, ηλεκτρολυτών και άλλων ουσιών που συνανατάται στο υδατοειδές υγρό σε σύγκριση με το πλάσμα. Επίσης, η έκκριση του υδατοειδούς υγρού λοιπόν βρίσκεται υπό τον έλεγχο νευρικών και ορμονικών παραγόντων.<sup>96</sup>

Η παραγωγή, καθώς πραγματοποιείται με καταβολή ενέργειας από το κύτταρο, είναι ουσιαστικά ανεξάρτητη του επιπέδου της ΕΟΠ. Μόνο σε καταστάσεις πολύ υψηλής ΕΟΠ, είναι δυνατό η αυξημένη ΕΟΠ να οδηγήσει σε μείωση της παραγωγής του υδατοειδούς υγρού (pseudofacility). Ο μηχανισμός της μεταβολικής αντλίας του ακτινωτού επιθηλίου όμως μπορεί να τροποποιηθεί φαρμακευτικά από τους αναστολείς της καρβονικής ανυδράσης, τους αποκλειστές των β-υποδοχέων και τους α-αγωνιστές, οι οποίοι χρησιμοποιούνται σαν αντιγλαυκωματικοί παράγοντες για την υποτονική τους δράση.<sup>97</sup> Επίσης, άλλοι παράγοντες που μπορούν να μειώσουν την παραγωγή του υδατοειδούς υγρού είναι η άσκηση, η ηλικία, η μειωμένη αρτηριακή πίεση, και παθολογικές καταστάσεις όπως η αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς, αλλά και η οπισθοβόλβια αναισθησία. Αντιθέτως, η μείωση της ωσμωτικότητας του πλάσματος και η αδρεναλίνη συνδέονται με αύξηση της παραγωγής του υδατοειδούς υγρού.<sup>97</sup>

### **2.3 Αποχέτευση του Υδατοειδούς Υγρού**

Το υδατοειδές υγρό αφού παραχθεί, ακολούθως οδεύει από τον οπίσθιο θάλαμο δια της φακοκοραίας σχισμής στον πρόσθιο θάλαμο σύμφωνα με την κλίση πίεσης. Η διαφορά πίεσης μεταξύ πρόσθιου και οπισθίου θαλάμου καθορίζει τη ροή αυτή, ενώ οι διαστάσεις και η γεωμετρία του ιριδοφακικού διαφράγματος καθορίζουν και την κλινική σημασία της αντίστασης που προβάλλεται στη ροή.<sup>98</sup>

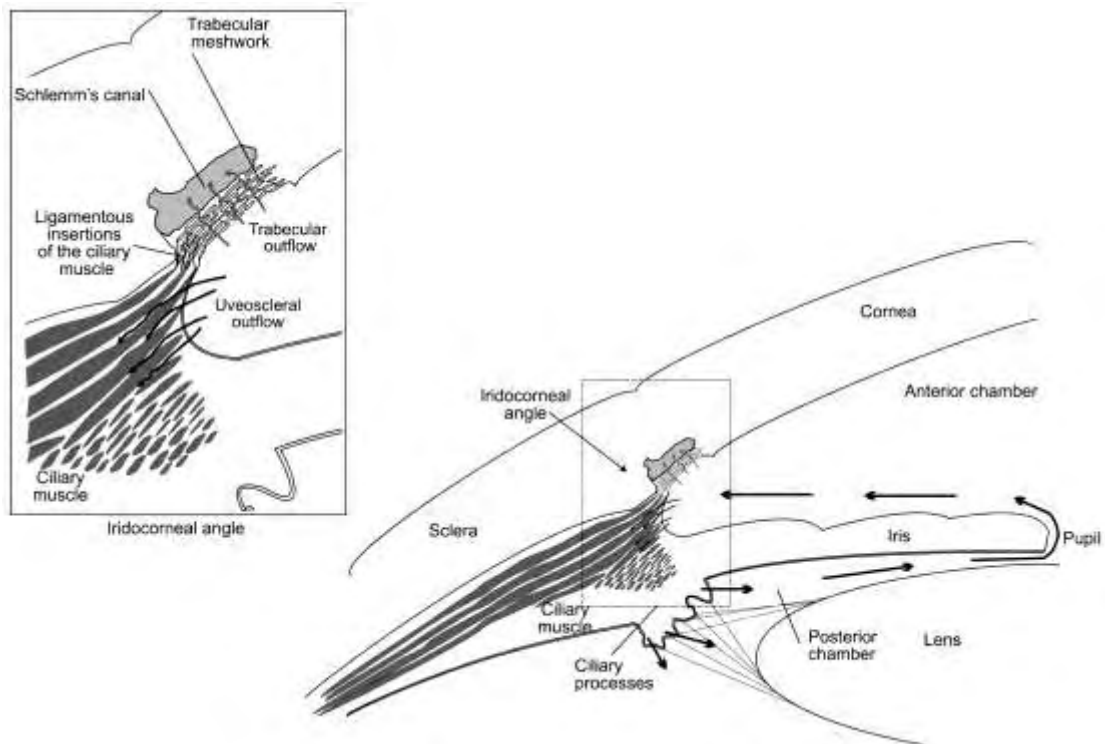
Στη συνέχεια, οι οδοί αποχέτευσης του υδατοειδούς υγρού είναι δύο: η συμβατική οδός διαμέσου του γωνιακού δικτυωτού και η εναλλακτική ή

ραγοειδοσκληρική οδός. Η δεύτερη τυπικά αντιστοιχεί στο 10% της ολικής εκροής του υδατοειδούς υγρού,<sup>99</sup> και παρόλο που πρακτικά θεωρείται ήσσονος σημασίας, διαδραματίζει εξέχοντα ρόλο σε συνθήκες φλεγμονής, ενώ παράλληλα αποτελεί κύριο σημείο δράσης των προσταγλανδινών.<sup>100</sup>

Επομένως, η κύρια οδός εκροής σε φυσιολογικές συνθήκες είναι η συμβατική, κατά την οποία το υδατοειδές υγρό αποχετεύεται από τη γωνία του προσθίου θαλάμου, περνώντας μέσα από κανάλια και πόρους του γωνιακού δικτυωτού στο σωλήνα του Schlemm, και κατευθύνεται μέσω των αθροιστικών σωληναρίων στις επισκληρικές και σκληρικές φλέβες. Το trabeculum εντοπίζεται στη γωνία του προσθίου θαλάμου και αποτελείται από τρεις μοίρες, το κερατοσκληρικό, το ραγοειδιτιδικό και το παρακαναλικό δικτυωτό. Μάλιστα, στην πορεία του το υδατοειδές υγρό περνά από διαδοχικά μικρότερους πόρους και κανάλια, που αντιστοιχούν και σε τμήματα σταδιακά αυξανόμενης αντίστασης στην εκροή καταλήγοντας στο παρακαναλικό δικτυωτό και στη συνέχεια στο σωλήνα του Schlemm (εικόνα 1).

Από την άλλη, μέσω της ραγοειδοσκληρικής οδού, το υδατοειδές υγρό διέρχεται από τα διαμυικά διαστήματα του ακτινωτού μυός στον υπερακτινωτό και υπερχοριοειδικό χώρο και αποχετεύεται μέσω του σκληρού ή της αιματικής κυκλοφορίας. Πολύ μικρές ποσότητες υδατοειδούς υγρού ενδεχομένως αποχετεύονται επίσης μέσω αγγείων της ίριδας και δια της κοιλότητας του υαλοειδούς μέσω των αμφιβληστροειδικών αγγείων.





Εικόνα 1: Σχηματική απεικόνιση της διαφυγής του υδατοειδούς υγρού από τους ιστούς της γωνίας.

### 2.3 Κυκλοφορία του Υδατοειδούς Υγρού-Εξισώσεις

Σε κατάσταση ισορροπίας, ισχύει ότι η παραγωγή του υδατοειδούς υγρού ισούται με την εκροή διαμέσου των δύο οδών διαφυγής του υδατοειδούς από τον οφθαλμό. Η μαθηματική περιγραφή της σχέσης αυτής για τον καλύτερο χαρακτηρισμό της υδροδυναμικής του υδατοειδούς υγρού έχει διατυπωθεί με την τροποποιημένη εξίσωση του Goldmann, σύμφωνα με την οποία ισχύει σε συνθήκες ισορροπίας ότι

$$F = C \cdot (P - P_{qi}) - U$$

, όπου F ο ρυθμός παραγωγής του υδατοειδούς υγρού, P η ΕΟΠ,  $P_{epi}$  η επισκληρική φλεβική πίεση και U η εκροή με τη ραγοειδοσκληρική οδό.<sup>97</sup>

Τυπικά, η παραγωγή του υδατοειδούς υγρού ισούται με 2.5 μl/min και είναι πιεσοανεξάρτητη. Επίσης, η επισκληρική φλεβική πίεση κυμαίνεται από 8–10mmHg.<sup>101-103</sup>

Για την ευχέρεια εκροής C ισχύει

$$C = C_{trab} + C_u + C_{ps}$$

, όπου η C (facility of outflow) μετράται σε  $\mu\text{l}/\text{mmHg}\cdot\text{min}$ ,  $C_{trab}$  η ευχέρεια εκροής μέσω της συμβατικής οδού,  $C_u$  ευχέρεια εκροής διά της εναλλακτικής οδού και  $C_{ps}$  η ευκολία παραγωγής υδατοειδούς. Ο συντελεστής ευχέρειας εκροής C είναι επίσης αντιστρόφως ανάλογος του συντελεστή αντίστασης R ( $C = \frac{1}{R}$ ), που μετράται σε  $\text{mmHg} \times \text{min}/\mu\text{l}$ .

Η C έχει ποσοτικοποιηθεί με τονογραφία σε  $0.25 \pm 0.12 \mu\text{l}/\text{min}/\text{mmHg}$  σε νέους ηλικίας 20-30 χρόνων και  $0.19 \pm 0.11 \mu\text{l}/\text{min}/\text{mmHg}$  στην ομάδα ανθρώπων ηλικίας άνω των 60 ετών,<sup>104</sup> σε  $0.243 \mu\text{l}/\text{min}/\text{mmHg}$ <sup>93</sup> και  $0.28 \pm 0.01 \mu\text{l}/\text{min}/\text{mmHg}$ .<sup>105</sup>

Η  $C_{ps}$  (pseudofacility) έχει υπολογιστεί ίση με  $0.02-0.06 \mu\text{l}/\text{min}/\text{mmHg}$ , αλλά πιθανά πρόκειται για υπερεκτίμηση (γενικά θεωρείται αμελητέα ποσότητα σε κλινικά συναντούμενες συνθήκες).<sup>105,106</sup> Αποτελεί σημαντική παράμετρο σε φλεγμονώδεις καταστάσεις και μπορεί να επηρεαστεί από φάρμακα.

Η ευχέρεια εκροής μέσω της συμβατικής οδού  $C_{trab}$  έχει μετρηθεί ίση με  $0.22 \mu\text{l}/\text{min}/\text{mmHg}$  σύμφωνα με τονογραφικές μελέτες<sup>105</sup> και ίση με  $0.3 \mu\text{l}/\text{min}/\text{mmHg}$  από μελέτες με φλουοροφωτομετρία.<sup>90,107,108</sup>

Στην κλασική προσέγγιση του Godmann, η ευχέρεια εκροής  $C_{trab}$  θεωρείται πιεσοανεξάρτητη. Αντίθετα, σύμφωνα με τις μελέτες του Brubaker,<sup>109</sup> η αντίσταση R που προβάλλεται από τη συμβατική οδό στην αποχέτευση είναι και αυτή πιεσοεξαρτώμενη και μάλιστα αυξάνεται με την αύξηση της ΕΟΠ, και περιγράφεται από τον τύπο

$$R_{trab} = R_0 + R_0 \cdot Q \cdot (P_i - P_{epi})$$

, όπου Q η σταθερά σύμπτωσης (σε  $\text{mmHg}^{-1}$ ) των πεταλίων του γωνιακού δικτυωτού λόγω της αυξανόμενης ΕΟΠ και  $R_0$  η αντίσταση σε συνθήκες μηδενικής κλίσης πίεσης ανάμεσα στην ΕΟΠ και την πίεση στο επισκληρικό φλεβικό δίκτυο.

Αντίστοιχα, η ροή με τη ραγοειδοσκληρική οδό U θεωρείται πιεσοανεξάρτητη και έχει υπολογιστεί ανάμεσα σε  $0.3 \mu\text{l}/\text{min}$ , με τη βοήθεια τεχνικής σήμανσης με ραδιενεργή ουσία<sup>110</sup> και  $1.16 \mu\text{l}/\text{min}$  με φλουοροφωτομετρία.<sup>104</sup> Η ροή διά της ραγοειδοσκληρικής οδού είναι ανεξάρτητη της ΕΟΠ (για ΕΟΠ >7-10mmHg) και μάλιστα έχει παρομοιαστεί με τη λεμφική άρδευση άλλων ιστών.<sup>111</sup>

Η ΕΟΠ σε συνθήκες ισορροπίας, σύμφωνα με τις προβλέψεις της εξίσωσης

Goldmann, εξαρτάται γραμμικά από τη ροή. Επίσης, ενδεχόμενη αύξηση της επισκληρικής πίεσης (πχ σε δοκιμασία Valsalva) οδηγεί αυτόματα σε αύξηση της ΕΟΠ. Αυτό συμβαίνει αρχικά λόγω της απότομης αύξησης του όγκου του αίματος στο χοριοειδή που οδηγεί σε μεγάλη αύξηση της ΕΟΠ λόγω των ελαστικών ιδιοτήτων του οφθαλμικού τοιχώματος. Μία νέα ισορροπία επιτυγχάνεται σταδιακά με την εκροή υδατοειδούς υγρού και, λιγότερο, τη μείωση της παραγωγής αυτού.

Με αφορμή την εξίσωση ισορροπίας του Goldmann θα μπορούσαμε να χαρακτηρίσουμε την επίδραση διαφορετικών παραγόντων στα σκέλη της εξίσωσης.<sup>97</sup> Έτσι η παραγωγή του υδατοειδούς υγρού συναρτάται με την ηλικία και τη σωματική άσκηση, εμφανίζει διακύμανση (κατά τη διάρκεια του 24ώρου, με μείωση αυτής κατά τις βραδινές ώρες, αλλά και εποχιακή μεταβολή),<sup>112</sup> αλλάζει σε καταστάσεις όπου επέρχεται ρήξη του αιματοϋδατοειδικού φραγμού όπως οι ραγοειδίτιδες και η αποκόλληση αμφιβληστροειδούς/χοριοειδούς, και φυσικά επηρεάζεται από φαρμακευτική θεραπεία και χειρουργικές παρεμβάσεις (κυκλοδιάλυση, κυκλοδιαθερμία, κυκλοφωτοπηξία). Η ροή δια της ραγοειδοσκληρικής οδού μεταβάλλεται υπό την επίδραση της ηλικίας, φαρμάκων και σε ασθενείς με μυοτονική δυστροφία. Η ροή δια της συμβατικής οδού επηρεάζεται από την ηλικία, την παρουσία γλαυκώματος, ουλοποίησης στη γωνία, υπό την επίδραση φαρμάκων και μετά από χειρουργικές παρεμβάσεις. Τέλος, η επισκληρική φλεβική πίεση φαίνεται να εξαρτάται από τη θέση του σώματος, και την παρουσία νόσων όπως η θυρεοειδοπάθεια και το σύνδρομο Sturge Weber.<sup>97</sup>

## 2.4 Ευχέρεια Εκροής και Ηλικία

Η σχέση της ευχέρειας εκροής με την ηλικία έχει διερευνηθεί εκτενώς λόγω της μεγάλης κλινικής της σημασίας. Σε μελέτη της Toris και συν. κατά την οποία μετρήθηκε η ευχέρεια εκροής με φλουροφωτομετρία και τονογραφία, δεν παρατηρήθηκε μεταβολή της ευχέρειας εκροής με την ηλικία με καμία από τις δύο τεχνικές.<sup>104</sup> Σε νέους ηλικίας 20-30 χρόνων η C μετρήθηκε με τονογραφία ίση με  $0.25 \pm 0.12$   $\mu\text{l}/\text{min}/\text{mmHg}$  και στην ομάδα ανθρώπων ηλικίας άνω των 60 ετών ίση με  $0.19 \pm 0.11$   $\mu\text{l}/\text{min}/\text{mmHg}$ , ενώ οι αντίστοιχες τιμές με φλουροφωτομετρία ήταν  $0.21 \pm 0.10$   $\mu\text{l}/\text{min}/\text{mmHg}$  και  $0.25 \pm 0.10$   $\mu\text{l}/\text{min}/\text{mmHg}$ .

Αντίθετα, άλλες μελέτες με τονογραφία καταδεικνύουν ότι η μείωση της ευχέρειας εκροής με την ηλικία από τη νεαρή ηλικία (<40 έτη) στη μεγαλύτερη (>60 χρόνια) συνοδεύεται από μείωση της εκροής κατά 30%. Ο Becker υποστήριξε ότι ο συντελεστής C μειώνεται με την ηλικία, από  $0.331 \pm 0.067$   $\mu\text{l}/\text{min}/\text{mmHg}$  σε νεότερους από 40 χρόνια σε  $0.233 \pm 0.046$   $\mu\text{l}/\text{min}/\text{mmHg}$  σε μεγαλύτερους από τα 60 έτη.<sup>113</sup> Επίσης, σε μελέτη των Gaasterland και συν.<sup>25</sup> μελετήθηκε η ευχέρεια εκροής σε φοιτητές κολλεγίου 18-26 ετών σε σύγκριση με ανθρώπους με ηλικίας 49-81 ετών και κατέληξαν ότι στην νεότερη ομάδα οι συντελεστές C και  $C_{\text{trab}}$  ήταν ίσοι με  $0.28 \pm 0.01$   $\mu\text{l}/\text{min}/\text{mmHg}$  και  $0.22 \pm 0.007$   $\mu\text{l}/\text{min}/\text{mmHg}$  αντίστοιχα, ενώ στη δεύτερη ομάδα ήταν  $0.19 \pm 0.01$   $\mu\text{l}/\text{min}/\text{mmHg}$  και  $0.16 \pm 0.007$   $\mu\text{l}/\text{min}/\text{mmHg}$ . Επίσης, στη μελέτη αυτή, οι συγγραφείς αναφέρουν μεταβολή του συντελεστή οφθαλμικής ακαμψίας K με την ηλικία, ενώ η επισκληρική φλεβική πίεση δε φάνηκε να διαφέρει συγκρίνοντας τις δύο ηλικιακές ομάδες.

## 2.5 Ευχέρεια εκροής και γλαύκωμα

Πριν τις μελέτες με τονογραφία, δεν ήταν γνωστό εάν η αυξημένη ΕΟΠ που συναντάται σε ασθενείς με γλαύκωμα ανοιχτής γωνίας προκύπτει σαν αποτέλεσμα αυξημένης παραγωγής ή μειωμένης εκροής. Με τις αρχικές μελέτες του Grant με τονογραφία, διαφάνηκε ότι οι γλαυκωματικοί ασθενείς εμφανίζουν μειωμένη ευχέρεια εκροής με τη συμβατική οδό.<sup>114</sup> Ακολούθως, οι Larsson και συν. συνέκριναν με τονογραφία και φλουροφωτομετρία την υδροδυναμική σε ασθενείς με γλαύκωμα ανοιχτής γωνίας χωρίς αγωγή και ομάδα ελέγχου και κατέληξαν στο ίδιο συμπέρασμα, ενώ επιπρόσθετα, δεν ανευρέθησαν διαφορές στη ροή του υδατοειδούς υγρού.<sup>115</sup>

Μάλιστα, υποστηρίζεται ότι η μεγαλύτερη αυτή αντίσταση στη συμβατική οδό που συναντάται στους γλαυκωματικούς, εντοπίζεται κατά κύριο λόγο στο επίπεδο του παρακαναλικού trabeculum και τις δομές του έσω τοιχώματος.<sup>116-119</sup> Μελέτες έχουν ενοχοποιήσει σε μικροσκοπικό επίπεδο μεταβολές τόσο στα κύτταρα, όσο και τη σύσταση και ποσότητα της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας, με συνοδές εναποθέσεις ‘υλικού πλάκας’.<sup>120</sup> Είναι κατά κύριο λόγο η αύξηση της περιεκτικότητας σε πρωτεογλυκάνες και η μειωμένη αποδόμησή τους από μεταλλοπρωτεΐνάσες που επηρεάζει την αγωγιμότητα του υδατοειδούς υγρού

διαμέσου του γωνιακού δικτυωτού.<sup>121</sup> Επίσης, στα ανοίγματα του trabeculum διαδραματίζει ρόλο η τάση που ασκείται πάνω στο δικτυωτό από τον ακτινωτό μυ. Παρόλα αυτά, είναι σημαντικό να τονιστεί ότι μεγάλο μέρος της διαδικασίας της αύξησης της αντίστασης παραμένει άγνωστο μέχρι τώρα.



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

### 3. Αιμοδυναμική του οφθαλμού.

#### 3.1 Βασική Ανατομική της αγγείωσης του οφθαλμού

##### 3.1.1 Αγγείωση του αμφιβληστροειδή

##### 3.1.2 Αγγείωση του ραγοειδή

##### 3.1.3 Αγγείωση του οπτικού νεύρου

#### 3.2 Αιμοδυναμική του οφθαλμού- στοιχεία φυσιολογίας

#### 3.3 Τεχνικές μέτρησης της αιματικής ροής

#### 3.4 Οφθαλμικό Εύρος Παλμού και Σφύζουσα Οφθαλμική Αιματική Ροή

##### 3.4.1 Παράγοντες που επηρεάζουν το Οφθαλμικό Εύρος Παλμού

##### 3.4.2 Παράγοντες που επηρεάζουν τη Σφύζουσα Οφθαλμική Αιματική Ροή

### **3.1 Βασική Ανατομική της αγγείωσης του οφθαλμού**

Η αιματική άρδευση των ιστών του οφθαλμού επιτελείται από την οφθαλμική αρτηρία, η οποία είναι ο πρώτος κλάδος της έσω καρωτίδας, και τις διακλαδώσεις της. Σχηματικά, θα μπορούσαμε να χωρίσουμε την αγγείωση του οφθαλμού σε δύο βασικά αγγειακά δίκτυα: αυτό που εξυπηρετεί τον αμφιβληστροειδή και εκείνο που ανταποκρίνεται στις ανάγκες του ραγοειδή.

Κλάδοι της οφθαλμικής αρτηρίας είναι η κεντρική αρτηρία του αμφιβληστροειδούς, οι οπίσθιες ακτινοειδείς και οι πρόσθιες ακτινοειδείς αρτηρίες. Στο επίπεδο του οφθαλμού επίσης εδράζονται αναστομωτικά δίκτυα μεταξύ έσω και έξω καρωτίδας.

#### **3.1.1 Αγγείωση του αμφιβληστροειδή**

Προκειμένου να ανταποκριθεί στις μεγάλες μεταβολικές ανάγκες των εξωτερικών τμημάτων των φωτοϋποδοχέων, ο αμφιβληστροειδής δέχεται αγγείωση από δύο διαφορετικά συστήματα: την κεντρική αρτηρία του αμφιβληστροειδή και τα χοριοειδικά αγγεία. Έτσι, τα έσω 2/3 του αμφιβληστροειδούς (μέχρι την έξω δικτυωτή στιβάδα) αρδεύονται από τα αμφιβληστροειδικά τριχοειδή, ενώ η

εξωτερική στιβάδα από τα χοριοτριχοειδή.

Η κεντρική αρτηρία του αμφιβληστροειδούς εισέρχεται στο οπτικό νεύρο περίπου 10 mm πίσω από το βολβό. Στον αμφιβληστροειδή εισέρχεται από τη θηλή του οπτικού νεύρου και διακλαδίζεται σε 4 κλάδους που εξυπηρετούν το κάθε τεταρτημόριο. Οι κροταφικοί κλάδοι σχηματίζουν τόξα γύρω από την ωχρά, ώστε κεντρικά η ωχρά να παραμένει ανάγγειος. Τα αμφιβληστροειδικά αγγεία εντοπίζονται στη στιβάδα των νευρικών ινών, αμέσως κάτω από την έσω αφοριστική μεμβράνη. Η προοδευτική διακλάδωση δίνει ολοένα μικρότερης διαμέτρου αγγεία (αρτηρίδια) τα οποία είναι τελικά και δεν εμφανίζουν αναστομώσεις με άλλο σύστημα αγγείων.

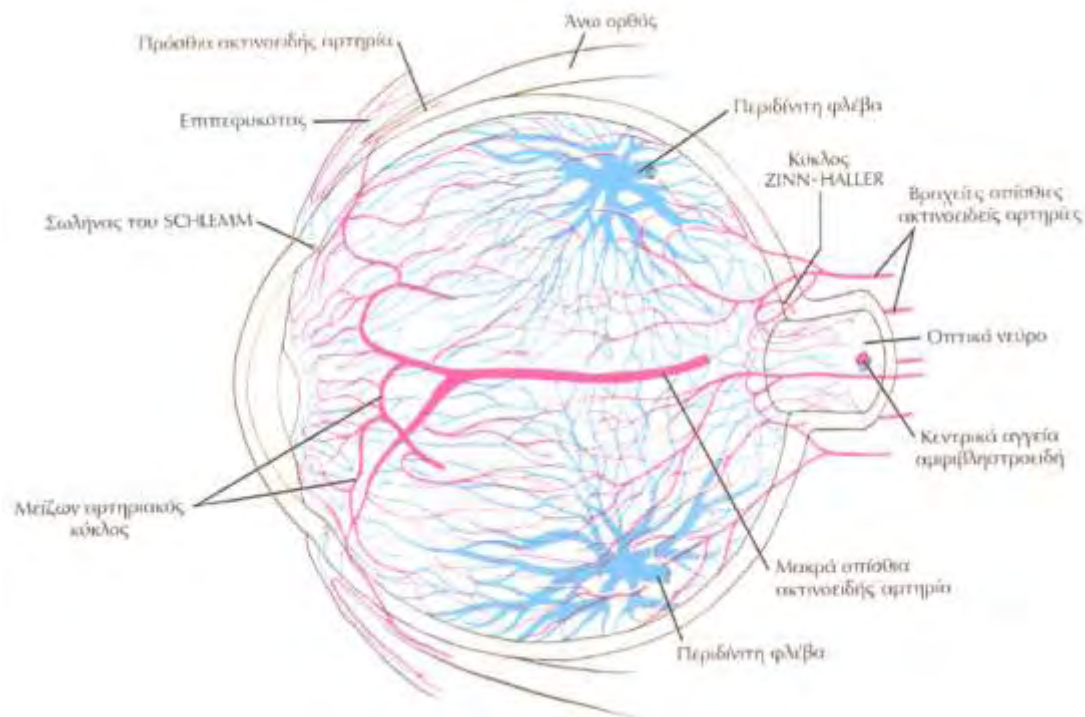
Ανάμεσα στα αρτηρίδια και τα φλεβίδια υπάρχουν τα τριχοειδή που αναπτύσσονται σε δύο πλούσια τριχοειδικά πλέγματα: το επιφανειακό, στη στιβάδα των γαγγλιακών κυττάρων και των νευρικών ινών, και το εν τω βάθει, στην έσω κοκκώδη στιβάδα (στιβάδα που σχηματίζεται από τα κυτταρικά σώματα των διπόλων, αμακρόινων και οριζοντίων κυττάρων). Το σύστημα των τριχοειδών του αμφιβληστροειδούς με τις στέρεες συνδέσεις μεταξύ των ενδοθηλιακών κυττάρων συγκροτεί τον έσω αιματο-αμφιβληστροειδικό φραγμό.

Ανάγγειες περιοχές συναντώνται στον αμφιβληστροειδή στην κεντρική περιοχή της ωχράς, γύρω από τα αμφιβληστροειδικά αρτηρίδια και στην άπω περιφέρεια του αμφιβληστροειδή. Η κεντρική περιοχή της ωχράς παραμένει ελεύθερη τριχοειδών ώστε να μην προβάλλονται εμπόδια στη διέλευση του φωτός που φτάνει στο σημείο της ευκρινούς οράσεως, και αρδεύεται από τα υποκείμενα χοριοτριχοειδή και τα παρακείμενα τριχοειδή της αμφιβληστροειδικής κυκλοφορίας.

Ενώ οι έσω στιβάδες του αμφιβληστροειδούς αρδεύονται από τα αμφιβληστροειδικά αγγεία, οι έξω στιβάδες που συμπεριλαμβάνουν τους φωτοϋποδοχείς αιματώνονται έμμεσα από τη χοριοειδική κυκλοφορία διαμέσου της μεμβράνης του Bruch. Οι στέρεες συνδέσεις μεταξύ των κυττάρων του μελαγχρόου επιθηλίου με τη μεμβράνη του Bruch συνιστούν τον έξω αιματο-αμφιβληστροειδικό φραγμό.

Τέλος, η φλεβική αποχέτευση του αμφιβληστροειδή επιτελείται από την κεντρική βλέβα του αμφιβληστροειδή, η οποία πορεύεται μαζί με την κεντρική αρτηρία του αμφιβληστροειδή και εκβάλλει στην άνω οφθαλμική φλέβα και κατόπιν στο σηραγγώδη κόλπο.





Εικόνα 2: Σχηματική αναπαράσταση της αιμάτωσης του ραγοειδούς χιτώνα.<sup>122</sup>

### 3.1.2 Αγγείωση του ραγοειδή

Το αγγειακό δίκτυο του ραγοειδούς εξυπηρετεί τον πρόσθιο ραγοειδή (ίριδα, ακτινωτό σώμα, αλλά και το περιφερικό τμήμα του κερατοειδή), ενώ η οπίσθια ραγοειδική κυκλοφορία κατανέμεται στο χοριοειδή (εικόνα 2).

Οι κοινές οπίσθιας ακτινοειδείς αρτηρίες, που προέρχονται από την οφθαλμική αρτηρία, διακλαδίζονται σε 10-20 βραχείες οπίσθιας ακτινοειδείς αρτηρίες ακριβώς πριν ή αμέσως μετά την είσοδο στο σκληρό, και σε 2 μακρές οπίσθιας ακτινοειδείς αρτηρίες.

Οι βραχείες ακτινοειδείς αρτηρίες αρδεύουν τον οπίσθιο χοριοειδή και το πρόσθιο τμήμα του οπτικού νεύρου. Διατρυπούν το σκληρό στον οπίσθιο πόλο δίπλα στο οπτικό νεύρο, ευρισκόμενες ρινικά και κροταφικά. Σχηματίζουν αρχικά τη στιβάδα των μεγάλων αγγείων του χοριοειδούς (στιβάδα του Haller) και εν συνεχεία διακλαδιζόμενες, τα χοριοτριχοειδή, ένα πυκνό πλέγμα κάτω από τη μεμβράνη του Bruch και το μελάγχρουν επιθήλιο. Η στιβάδα των χοριοτριχοειδών συμβάλλει στη θρέψη των εξωτερικών στιβάδων του αμφιβληστροειδούς. Τα χοριοτριχοειδή είναι θυριδωτού τύπου και εμφανίζουν αναστομώσεις.

Η ίριδα, το ακτινωτό σώμα και τμήμα του περιφερικού χοριοειδή αρδεύονται από τις μακρές οπίσθιες ακτινοειδείς αρτηρίες, οι οποίες πορεύονται στην επιφάνεια του σκληρού, τον οποίον διαπερνούν στο επίπεδο του οριζοντίου μεσημβρινού. Είναι συνήθως δύο, μία ρινικά και μία κροταφικά και κοντά στη ρίζα της ίριδας διαχωρίζονται σε άνω και κάτω κλάδους. Επιπρόσθετα, η αγγείωση του πρόσθιου ραγοειδούς επιτελείται από τις πρόσθιες ακτινοειδείς αρτηρίες, οι οποίες προέρχονται από τους μυικούς κλάδους της οφθαλμικής αρτηρίας. Ακολουθούν την πορεία των ορθών μυών και αφού διαπεράσουν το σκληρό σχηματίζουν με τις μακρές οπίσθιες ακτινοειδείς αρτηρίες μέσα στο ακτινωτό σώμα το μείζονα αρτηριακό κύκλο της ίριδας, ο οποίος αρδεύει την ίριδα και το κυκλικό σώμα.

Τέλος, η φλεβική απορροή του ραγοειδούς εξυπηρετείται από τις περιδήνητες φλέβες που αρδεύουν το κυκλικό, την ίριδα και το χοριοειδή, και τις πρόσθιες ακτινοειδείς φλέβες που απάγουν αίμα από τμήμα του ακτινωτού μυός. Οι περιδήνητες φλέβες είναι συνήθως 4 και αντιστοιχούν σε κάθε τεταρτημόριο. Καταλήγουν στην άνω και κάτω οφθαλμική φλέβα, οι οποίες εμφανίζουν πολλαπλές αναστομώσεις μεταξύ τους και εκβάλλουν στο σηραγγώδη κόλπο. Οι περιδήνητες φλέβες εξυπηρετούν και τη φλεβική κυκλοφορία του πρόσθιου ραγοειδούς, σε συνεργασία και με αναστομώσεις με επισκληρικές φλέβες, με τις οποίες απάγεται το υδατοειδές υγρό. Οι πρόσθιες ακτινοειδείς φλέβες πορεύονται μαζί με τις πρόσθιες ακτινοειδείς αρτηρίες, συμβάλλουν στη φλεβική απορροή του πρόσθιου ραγοειδούς και εκβάλλουν στο φλεβικό δίκτυο των ορθών μυών του οφθαλμού. Γενικά στο φλεβικό δίκτυο του οφθαλμού δεν παρατηρούνται βαλβίδες.

### **3.1.3 Αγγείωση του οπτικού νεύρου**

Η αγγείωση της περιοχής της οπτικής θηλής χαρακτηρίζεται από πολύπλοκη μικροαρχιτεκτονική. Η πιο επιφανειακή στιβάδα του οπτικού νεύρου, που περιλαμβάνει βασικά τη στιβάδα των νευρικών ινών αρδεύεται από κλάδους της κεντρικής αρτηρίας του αμφιβληστροειδούς και σε παρουσία της, από κλάδους της θηλεοωχρικής αρτηρίας.<sup>123</sup>

Το κύριο όμως μέρος της αιμάτωσης επιτελείται από τους κλάδους των οπίσθιων ακτινοειδών αρτηριών. Έτσι, η προηθμοειδική περιοχή και η περιοχή του ηθμοειδούς πετάλου αιματώνονται από κλάδους των βραχέων οπίσθιων ακτινοειδών

αρτηριών και τον αρτηριακό κύκλο των Zinn και Haller, όταν αυτός είναι παρών, ο οποίος προκύπτει από την ενδοσκληρική αναστόμωση μεταξύ βραχέων οπίσθιων ακτινοειδών αρτηριών.<sup>124</sup> Παράλληλα, κάποιοι μελετητές υποστηρίζουν και τη συμμετοχή χοριοειδικών αγγείων στην αιμάτωση της προηθμοειδικής περιοχής της οπτικής θηλής.<sup>125</sup> Τέλος, η οπισθοηθμοειδική περιοχή τροφοδοτείται από το αγγειακό δίκτυο της λεπτής μήνιγγας, που προέρχεται από κλάδους των βραχέων οπίσθιων ακτινοειδών αρτηριών και τον αρτηριακό κύκλο των Zinn και Haller, ενώ συμμετέχουν και κλάδοι της κεντρικής αρτηρίας του αμφιβληστροειδούς. Η φλεβική αποχέτευση του οπτικού νεύρου επιτελείται από την κεντρική φλέβα του αμφιβληστροειδούς.

### 3.2 Αιμοδυναμική του οφθαλμού

Η αιμοδυναμική του οφθαλμού έχει αποτελέσει ισχυρό πεδίο έρευνας τα τελευταία χρόνια στην προσπάθεια κατανόησης των παθογενετικών μηχανισμών, αλλά και ανίχνευσης διανωστικών δοκιμασιών σε οφθαλμικές νόσους, όπως το γλαύκωμα, η ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς, η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, οι αγγειακές αποφράξεις του αμφιβληστροειδή. Παράλληλα, η μελέτη της κυκλοφορίας στον οφθαλμό παρουσιάζει μοναδικές ιδιαιτερότητες, καθώς η αγγείωση του αμφιβληστροειδή μπορεί να είναι άμεσα ορατή. Επίσης, ο χοριοειδής αποτελεί το χιτώνα του σώματος με τη μεγαλύτερη αιματική ροή ανά μονάδα όγκου και υποδέχεται το 85% της ολικής αιματικής ροής που παρέχεται στον οφθαλμό.<sup>126</sup>

Στους περισσότερους ιστούς, η αιματική ροή (BF) εξαρτάται άμεσα από την αντίσταση R του αγγειακού δικτύου και τη διαφορά πίεσης στα άκρα του, που ανταποκρίνεται στην πίεση διήθησης ανάμεσα στο αρτηριακό και το φλεβικό σκέλος. Αντιθέτως, στον οφθαλμό, η πίεση διήθησης ορίζεται ως η διαφορά μεταξύ αρτηριακής πίεσης στην οφθαλμική αρτηρία ( $P_a$ ) και ΕΟΠ,<sup>127</sup>

$$BF = \frac{P_0 - \text{ΕΟΠ}}{R}$$

Η οφθαλμική πίεση στην οφθαλμική αρτηρία συχνά προσεγγίζεται με βάση τη μέση αρτηριακή πίεση (ΜΑΠ) και σε καθιστή θέση μπορεί να υπολογιστεί με βάση τον τύπο

$$P_0 = \frac{2}{3}M = \frac{2}{3} \left[ \Delta \quad \frac{1}{3}(\Sigma \quad \Delta \quad \Pi) \right]$$

όπου ΔΑΠ και ΣΑΠ η διαστολική και συστολική αρτηριακή πίεση αντίστοιχα.

Η ΕΟΠ αντιστοιχεί στην υδροστατική πίεση των ιστών του οφθαλμού. Η φλεβική πίεση είναι μεγαλύτερη ή ίση με την ΕΟΠ, ώστε να αποτρέπεται σύμπτωση των τοιχωμάτων των φλεβικών αγγείων. Η πίεση στα τριχοειδή είναι 5-10mmHg μεγαλύτερη της ΕΟΠ.<sup>128</sup>

Εφόσον λοιπόν η πίεση διήθησης συναρτάται άμεσα με την ΕΟΠ, ο μόνος τρόπος η αιματική ροή να διατηρηθεί σταθερή, ενώ η ΕΟΠ αλλάζει, είναι να μεταβάλλεται αντίστοιχα και η αντίσταση του αγγειακού δικτύου, μία διαδικασία που ονομάζεται αυτορρύθμιση. Πειραματικές μελέτες έχουν αποδείξει την ύπαρξη αυτορρύθμισης στον αμφιβληστροειδή σε επίπεδα ΕΟΠ από 6-7mmHg έως 30 mmHg.<sup>126, 129, 130</sup> Εκτός των ορίων αυτών, η αιματική άρδευση του αμφιβληστροειδή μειώνεται. Αντίστοιχα, τα αγγεία του αμφιβληστροειδή μπορούν να ανταποκρίνονται και σε μεταβολές στην αρτηριακή πίεση, προκειμένου να διατηρηθεί σταθερή η αιματική ροή.<sup>131</sup>

Η αυτορρύθμιση στον αμφιβληστροειδή εξυπηρετείται κυρίως από τα ενδοθηλιακά κύτταρα του τοιχώματος των αγγείων, τα οποία εκκρίνουν αγγειοδραστικούς παράγοντες που επιδρούν στα λεία μυϊκά κύτταρα και τα περικύτταρα. Η αυτορρύθμιση στον αμφιβληστροειδή φέρει χαρακτηριστικά μυογενούς και μεταβολικού μηχανισμού. Επίσης νευρικά κύτταρα και κύτταρα γλοίας επίσης έχουν την ιδιότητα να επηρεάζουν τον τόνο των αμφιβληστροειδικών αγγείων (neurovascular coupling).<sup>132</sup>

Υπάρχει επίσης διχογνωμία στη βιβλιογραφία σχετικά με την ύπαρξη αυτορρύθμισης στο χοριοειδή. Τα αγγεία του χοριοειδή διαθέτουν εκτεταμένη αυτόνομη εννεύρωση. Μάλιστα, ο ιδιαίτερα αγγειοβριθής αυτός χιτώνας του οφθαλμού έχει επιφορτιστεί επίσης με σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της θερμοκρασίας του βολβού. Όσον αφορά την ικανότητα αυτορρύθμισης, πολλές μελέτες σε ζωικά μοντέλα καταδεικνύουν μία γραμμική σχέση μεταξύ της πίεσης διήθησης και της χοριοειδικής αιματικής ροής.<sup>133-135</sup> Αντιθέτως, σε πειράματα σε πειρατόζωα και ανθρώπους έχει διαφανεί κάποια ικανότητα αυτορρύθμισης του χοριοειδή<sup>136-138</sup> και πιθανολογείται ότι υπεισέρχεται νευρογενής ή/και μυογενής μηχανισμός. Πρόσφατα δεδομένα πάντως υποστηρίζουν ότι ο χοριοειδής είναι ικανός

να ανταπεξέρχεται καλύτερα σε μεταβολές της αρτηριακής πίεσης, παρά σε αλλαγές της ΕΟΠ.<sup>139</sup>

Τέλος, η οπτική θηλή διαθέτει ικανότητα αυτορρύθμισης, όπως και ο αμφιβληστροειδής.<sup>140,141</sup> Είναι σημαντικό όμως ότι δεν υπάρχει στην περιοχή αυτή αιματοαμφιβληστροειδικός φραγμός, που να προφυλάσσει από την επίδραση αγγειοδραστικών ουσιών, ορμονών ή και φαρμάκων.

### 3.3 Τεχνικές μέτρησης της αιματικής ροής

Παρά το γεγονός ότι η αιματική ροή στον οφθαλμό θεωρητικά είναι πιο προσβάσιμη απ' ό,τι σε άλλους ιστούς του ανθρωπίνου σώματος με οπτικά μέσα, δεν είναι εύκολο να ποσοτικοποιηθεί. Έτσι η κάθε τεχνική μέτρησης της αιματικής ροής που χρησιμοποιείται σήμερα βασίζεται σε διαφορετικές φυσικές αρχές και αφορά συγκεκριμένο αγγειακό στρώμα. Παρά το γεγονός ότι καμία από αυτές δεν πληρεί τον ορισμό του gold standard, όλες οι μέθοδοι έχουν παράσχει πολύτιμες πληροφορίες για την αιμοδυναμική του οφθαλμού, έχοντας υπόψιν κάθε φορά τους περιορισμούς και τις παραδοχές που τις συνοδεύουν.

Ανάμεσα στις διαθέσιμες τεχνικές οι σπουδαιότερες είναι η έγχρωμη Doppler απεικόνιση (Color Doppler Imaging), η Laser Doppler μέτρηση της ταχύτητας (Laser Doppler Velocimetry), η Laser Doppler ροομετρία (Laser Doppler Flowmetry), ο αναλυτής αμφιβληστροειδικών αγγείων (Retinal Vessel Analyzer), η αγγειογραφία με Laser οφθαλμοσκόπιο σάρωσης (Scanning Laser Ophthalmoscopic Angiography), η συνεστιακή Laser Doppler ροομετρία (Confocal Scanning Laser Doppler Flowmetry – Heidelberg Retinal Flowmeter), η ροομετρία Laser της Canon (Canon Laser Blood Flowmeter), η οξυμετρία αμφιβληστροειδούς (retinal oximetry) και τέλος, η μέτρηση του ΟΕΠ και της σφύζουσας οφθαλμικής αιματικής ροής (ΣΟΡ, Pulsatile Ocular Blood Flow). Ανάμεσα στις παραπάνω τεχνικές, υπάρχουν κάποιες οι οποίες στην πραγματικότητα ποσοτικοποιούν ταχύτητα ροής και όχι αιματική ροή, όπως το Color Doppler Imaging, η αγγειογραφία με Scanning Laser Ophthalmoscopic Angiography και η Laser Doppler Velocimetry. Παράλληλα, ο Retinal Vessel Analyzer μετρά τη διάμετρο αγγείων, ενώ η retinal oximetry τον κορεσμό σε οξυγόνο. Όσο για το αγγειακό δίκτυο το οποίο χαρακτηρίζουν, ισχύει ότι η Color Doppler Imaging χρησιμοποιείται για τα οπισθοβολβικά αγγεία, οι τεχνικές Scanning Laser Ophthalmoscopic Angiography, Laser Doppler Flowmetry και η μέτρηση της ΣΟΡ

απευθύνονται στα χοριοειδικά αγγεία, ενώ μετρήσεις σε αμφιβληστροειδικά αγγεία χρησιμοποιούν οι τεχνικές Retinal Oximetry, Confocal Scanning Laser Doppler Flowmetry, Laser Doppler Flowmetry, Laser Doppler Velocimetry, Retinal Vessel Analyzer, Canon Laser Blood Flowmeter και Scanning Laser Ophthalmoscopic Angiography.

### 3.4 Οφθαλμικό Εύρος Παλμού και Σφύζουσα Οφθαλμική Αιματική Ροή

Από την καταγραφή της ΕΟΠ συναρτήσει του χρόνου γίνεται αντιληπτό ότι η ΕΟΠ δεν παραμένει σταθερή, κατά τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου, αλλά μεταβάλλεται συγχρόνως με τον καρδιακό ρυθμό.

Η μέτρηση του ΟΕΠ και της ΣΟΡ στηρίζεται στη συνεχή καταγραφή της ΕΟΠ, προκειμένου να υπολογίσει τις δύο αυτές παραμέτρους. Και οι δύο αυτές μετρικές σχετίζονται άμεσα με τη χοριοειδική κυκλοφορία.

Το ΟΕΠ μπορεί άμεσα, γρήγορα και εύκολα να μετρηθεί με πνευμοτόνομετρο ή με δυναμική περιμετρική τονομετρία (Dynamic Contour Tonometry). Και στις δύο περιπτώσεις λαμβάνονται καταγραφές μίας σειράς οφθαλμικών παλμών, και αφού μετρηθεί το εύρος τους, παρουσιάζεται από το μηχάνημα ο μέσος όρος σαν ΟΕΠ, που αντιστοιχεί στη μετρούμενη ΕΟΠ. Το ΟΕΠ έχει προταθεί σαν έμμεσος δείκτης της αιμοδυναμικής του οφθαλμού, αλλά ο ρόλος του δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως.<sup>142</sup>

Αντίστοιχα, η ΣΟΡ εκφράζει την παλμική αιματική ροή που εισέρχεται στον οφθαλμό με κάθε καρδιακό παλμό. Μάλιστα, χαρακτηρίζει κατά κύριο λόγο τη χοριοειδική κυκλοφορία, αφού κατά 85% εξαρτάται από αυτή, ενώ η συνεισφορά της κυκλοφορίας στον αμφιβληστροειδή είναι πολύ μικρή.<sup>143</sup>

Οι υπολογισμοί που υπεισέρχονται στην εκτίμηση της ΣΟΡ βασίζονται στις καταγραφές της ΕΟΠ με το χρόνο και είναι πιο πολύπλοκοι.<sup>144</sup> Έτσι, αφού ληφθεί μία συνεχής καταγραφή 5 παλμών, είναι δυνατόν αυτή η σχέση πίεσης-χρόνου να μετασχηματιστεί σε καμπύλη όγκου-χρόνου, εάν είναι γνωστή η σχέση πίεσης-όγκου του οφθαλμού που μετράται. Ακολούθως, αν ληφθεί η παράγωγος του όγκου με το χρόνο, σύμφωνα με θεωρητικό μοντέλο που έχει περιγραφεί στη βιβλιογραφία από το Silver,<sup>145,146</sup> η ελάχιστη τιμή της παραγωγού αυτής (η οποία συναντάται τελοδιαστολικά) αντιστοιχεί στην τιμή της ΣΟΡ. Η πνευμοτονομετρία έχει υιοθετήσει

αυτή τη μέθοδο υπολογισμού της ΣΟΡ και χρησιμοποιεί μία σταθερή για όλους τους οφθαλμούς σχέση πίεσης-όγκου. Σύμφωνα μάλιστα με το μοντέλο αυτό, ο οφθαλμός θεωρείται ένας θάλαμος με ελαστικά τοιχώματα, που δέχεται παλμική ροή ασυμπίεστου υγρού (αίματος) και εξέρχεται από αυτόν σταθερή εκροή αίματος.

Συνοπτικά, οι παραδοχές που σχετίζονται με τη μέθοδο αυτή υπολογισμού είναι οι εξής:<sup>146</sup>

- 1) η μεταβολή στην ΕΟΠ προκαλείται αποκλειστικά από την αλλαγή του όγκου αίματος στον οφθαλμό με κάθε καρδιακό παλμό
- 2) η ροή του αίματος κινείται αποκλειστικά προς μία διεύθυνση και δεν υπάρχει παλινδρομη ροή
- 3) η φλεβική απορροή είναι σταθερή και δε μεταβάλλεται κατά τη διάρκεια του παλμού
- 4) οι αλγόριθμοι υπολογισμού είναι έγκυροι
- 5) δεν συμβαίνει κατάρρευση (collapse) των αγγειακών τοιχωμάτων κατά τη διάρκεια του παλμού

Τέλος, πρέπει να τονιστεί ότι με αυτή τη μέθοδο προσεγγίζεται μόνο το παλμικό στοιχείο της ολικής αιματικής ροής του οφθαλμού (που βέβαια αποτελεί το μεγαλύτερο μέρος αυτής), και όχι η σταθερή ροή αίματος κατά τη διάρκεια του παλμού.

### **3.4.1 Παράγοντες που επηρεάζουν το Οφθαλμικό Εύρος Παλμού**

Καταρχήν, το ΟΕΠ αποτελεί τη διαφορά μεταξύ συστολικής και διαστολικής ΕΟΠ κι έτσι, ήταν λογικό να διερευνηθεί η πιθανή εξάρτησή του από την ΕΟΠ. Η θετική συσχέτιση του ΟΕΠ με την ΕΟΠ έχει διαφανεί σε μελέτες που διερεύνησαν τη σχέση αυτή μεταξύ διαφορετικών συμμετεχόντων,<sup>147,148</sup> αλλά και σε προηγούμενη μελέτη των Δαστιρίδου και συν,<sup>12</sup> στην οποία παρατηρήθηκε αύξηση του ΟΕΠ με την αύξηση της ΕΟΠ, που προκλήθηκε διεγχειρητικά σε κάθε οφθαλμό. Επίσης, το ΑΜ έχει αποδειχθεί ένας από τους κυριότερους παράγοντες που καθορίζουν το ΟΕΠ, με μείωση του ΟΕΠ σε ασθενείς με υψηλή μυωπία.<sup>149-152</sup> Τέλος, πρόσφατες μελέτες επιβεβαίωσαν παλαιότερα δεδομένα σχετικά με τη χρήση του ΟΕΠ σα δείκτη καρωτιδικής στένωσης.<sup>153</sup> Επιπρόσθετα, το μειωμένο ΟΕΠ έχει συσχετιστεί με το γλαύκωμα φυσιολογικής πίεσης,<sup>148,154</sup> ενώ ασθενείς με οφθαλμική υπερτονία έχει

βρεθεί ότι παρουσιάζουν αυξημένες τιμές ΟΕΠ.<sup>155</sup>

### 3.4.2 Παράγοντες που επηρεάζουν τη Σφύζουσα Οφθαλμική Αιματική Ροή

Η εξάρτηση της ΣΟΡ από διάφορους παράγοντες καιθώς και η μεταβολή της σε οφθαλμική νόσο έχει διερευνηθεί σε διάφορες μελέτες τα τελευταία χρόνια με τη βοήθεια της πνευμοτονομετρίας. Έχει διαφανεί από διάφορους μελετητές μείωση της ΣΟΡ με την αύξηση της ηλικίας,<sup>156,157</sup> μεταβολή της ΣΟΡ ανάλογα με τη στάση του σώματος,<sup>159</sup> και εξάρτησή της από το ΑΜ<sup>159</sup> και το φύλο.<sup>157</sup> Επιπρόσθετα, σε προηγούμενη μελέτη με τη χρήση επεμβατικής συσκευής για τη μέτρηση της ΣΟΡ, παρατηρήθηκε μείωση της ΣΟΡ με την αύξηση της ΕΟΠ, σε μία σειρά καταρρακτικών οφθαλμών χωρίς άλλη παθολογία.<sup>12</sup> Η σχέση αυτή περιγράφηκε και από τον Quaranta<sup>160</sup> ως μείωση της ΣΟΡ με την αύξηση της ΕΟΠ τόσο σε φυσιολογικούς, όσο και σε ασθενείς με γλαύκωμα φυσιολογικής πίεσης. Τέλος, έχει διαφανεί μεταβολή της ΣΟΡ σε ασθενείς με διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια,<sup>161</sup> γλαύκωμα,<sup>162-165</sup> μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια και ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς.<sup>166,167</sup>



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

### 4. ΓΛΑΥΚΩΜΑ

#### 4.1 Γλαύκωμα ανοιχτής γωνίας

##### 4.1.1 Εισαγωγή

##### 4.1.2 Επιδημιολογία

##### 4.1.3 Παράγοντες κινδύνου

##### 4.1.4 Διάγνωση

#### 4.2 Θεωρίες πρόκλησης της γλαυκωματικής βλάβης-Παθοφυσιολογία της νόσου

##### 4.2.1 Μηχανική θεωρία

##### 4.2.2 Αγγειακή θεωρία

##### 4.2.3 Σύγχρονες θεωρίες

#### **4.1 Γλαύκωμα ανοιχτής γωνίας**

##### **4.1.1 Εισαγωγή**

Το γλαύκωμα αποτελεί χρόνια εξελισσόμενη οπτική νευροπάθεια που χαρακτηρίζεται από σαφείς αλλοιώσεις στο οπτικά πεδία και χαρακτηριστικές μορφολογικές αλλοιώσεις στον οπτικό δίσκο. Η νόσος χαρακτηρίζεται από μείωση του αριθμού των νευραξόνων και των γαγγλιακών κυττάρων. Αποτελεί αμφοτερόπλευρη, αλλά συχνά ασύμμετρη πάθηση. Κάτω από τον όρο γλαύκωμα συμπεριλαμβάνονται διαφορετικές νοσολογικές οντότητες που εμφανίζουν κοινά χαρακτηριστικά.

##### **4.1.2 Επιδημιολογία**

Το γλαύκωμα αποτελεί τη 2<sup>η</sup> αιτία τύφλωσης παγκοσμίως, μετά τον καταρράκτη και είναι μη αναστρέψιμη πάθηση. Το 2000, 66.8 εκατομμύρια άνθρωποι έπασχαν από γλαύκωμα, ενώ το 2020 υπολογίζεται ότι ο αριθμός αυτός θα είναι ίσος με 79.6 εκατομμύρια.<sup>168</sup> Σε ανεπτυγμένες χώρες υπολογίζεται ότι μόλις το 50% των πασχόντων έχουν γνώση της ασθένειάς τους, ενώ στον αναπτυσσόμενο κόσμο ο αριθμός αυτός είναι σίγουρα μικρότερος και δεν μπορεί να υπολογιστεί. Ο μέσος επιπολασμός του γλαυκώματος ανοιχτής γωνίας (ΓΑΓ) παγκοσμίως ήταν για το 2010

ίσος με 1.96%,<sup>168</sup> ενώ με βάση τα δεδομένα της Thessaloniki Eye Study, ο επιπολασμός του πρωτοπαθούς γλαυκώματος ανοιχτής γωνίας (ΠΓΑΓ) αντιστοιχεί σε 2.7-3.8%.<sup>169</sup> Η επίπτωση του γλαυκώματος είναι μεγαλύτερη στο γυναικείο φύλο και την Ασιατική φυλή, με διαφορετικά δημογραφικά χαρακτηριστικά στις υποκατηγορίες της νόσου.<sup>168</sup>

#### 4.1.3 Παράγοντες κινδύνου

Η αιτιολογία της νόσου παραμένει επί του παρόντος κατά κύριο λόγο άγνωστη, ενώ η ΕΟΠ αποτελεί σταθερά τον κυριότερο και σημαντικότερο παράγοντα κινδύνου. Επιπρόσθετα, η μείωση της ΕΟΠ αποτελεί το μόνο μέχρι στιγμής αποδεδειγμένο τρόπο σταθεροποίησης της βλάβης και αποτροπής επιδείνωσης της νευροπάθειας. Όπως αναφέρθηκε και στο κεφάλαιο 2, η κατανομή της ΕΟΠ στον πληθυσμό δεν είναι κανονική και παρά το γεγονός ότι η αύξηση της ΕΟΠ συνδέεται με εκθετική αύξηση της πιθανότητας εκδήλωσης γλαυκώματος, δεν μπορεί να οριστεί στατιστικά ένα όριο πάνω από το οποίο η ΕΟΠ να θεωρείται μη φυσιολογική ή νοσογόνος. Έτσι, είναι χαρακτηριστικό ότι αρκετοί οφθαλμοί με ΕΟΠ>21 mmHg δεν αναπτύσσουν γλαυκωματική βλάβη, ενώ άλλοι αναπτύσσουν τη νόσο με μικρότερες ΕΟΠ, που κυμαίνονται εντός των στατιστικών φυσιολογικών ορίων. Μέχρι στιγμής, η ΕΟΠ που μπορεί να οδηγήσει σε βλάβη έναν οφθαλμό δεν μπορεί να προβλεφθεί, παρά μόνο να αναγνωριστεί αφού προκληθεί γλαυκωματική βλάβη. Γενικά πάντως, υποστηρίζεται ότι η επίδραση παραγόντων άλλων από την ΕΟΠ είναι πιο σημαντική σε ασθενείς που αναπτύσσουν γλαύκωμα σε χαμηλότερες ΕΟΠ. Επίσης, η αύξηση της ΕΟΠ σε Ευρωπαϊκούς και Αφρικανικούς πληθυσμούς με την ηλικία, που έχει καταδειχθεί σε μελέτες συμβαδίζει με την αύξηση της επίπτωσης του γλαυκώματος με την αύξηση της ηλικίας.<sup>170-172</sup>

Στους παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση ΓΑΓ, εκτός της ΕΟΠ συμπεριλαμβάνονται η Αφρικανική φυλή, η αυξημένη ημερήσια διακύμανση της ΕΟΠ, το θετικό οικογενειακό ιστορικό για τη νόσο, η μεγαλύτερη ηλικία, η παρουσία ψευδοαποφολιδωτικού συνδρόμου, διασποράς χρωστικής, μυωπίας, μειωμένου κεντρικού πάχους κερατοειδή, ημικρανίας, η μεγαλύτερη διάμετρος του οπτικού δίσκου και η λήψη κορτικοστεροειδών.<sup>173</sup> Πιθανοί μηχανισμοί με τους οποίους επιδρούν οι παραπάνω παράγοντες είναι η μεταβολή των ιξωδοελαστικών ιδιοτήτων

του συνδετικού ιστού της lamina cribrosa, η παρεμβολή σε μηχανισμούς νευροπροστασίας, η ανώμαλη ρύθμιση της αιματικής ροής, η επίδραση στη λειτουργία των αστροκυττάρων, η ενεργοποίηση μηχανισμών απόπτωσης. Παράλληλα, γενετικοί παράγοντες που ενδεχομένως υπεισέρχονται στην παθοφυσιολογία της νόσου παραμένουν επί του παρόντος κατά μεγάλο μέρος άγνωστοι. Για τους παραπάνω λόγους και επειδή ουσιαστικά δεν έχουν κατανοηθεί οι μηχανισμοί πρόκλησης γλαυκωματικής βλάβης, η θεραπευτική προσέγγιση κατευθύνεται ουσιαστικά στη φαρμακευτική ή χειρουργική μείωση της ΕΟΠ.

#### 4.1.4 Διάγνωση

Τα γλαυκώματα συγκροτούν μια ετερογενή αιτιολογική ομάδα διαταραχών. Μία αρχική διάκριση είναι αν η παθογενετική οδός συμπεριλαμβάνει μηχανισμό ανοιχτής ή κλειστής γωνίας. Επίσης, ταξινομούνται σε συγγενείς/επίκτητες μορφές και σε πρωτοπαθείς/δευτεροπαθείς.

Το ΠΓΑΓ είναι χρόνια εξελισσόμενη νευροπάθεια που συνοδεύεται από χαρακτηριστικές βλάβες στην κεφαλή του οπτικού νεύρου ή/και διαταραχές στη στιβάδα των νευρικών ινών και χαρακτηριστικές διαταραχές στα οπτικά πεδία που αναπαράγονται σε διαδοχικές εξετάσεις και είναι αξιόπιστες.<sup>92</sup> Επίσης, στο ΠΓΑΓ παρατηρείται αυξημένη ΕΟΠ, ανοιχτή γωνία στη γωνιοσκοπία, η ηλικία των ασθενών είναι πάνω από τα 35 έτη και απουσιάζουν λοιπά αίτια που θα μπορούσαν να τεκμηριώσουν την εξελισσόμενη γλαυκωματική βλάβη (όπως πχ η ψευδοαποφολίδωση).

Το ψευδοαποφολιδωτικό ΓΑΓ χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη των παραπάνω κριτηρίων και την παρουσία αποφολιδωτικού υλικού στην πρόσθια επιφάνεια του φακού και/ή στο κορικό χείλος. Επίσης, το αποφολιδωτικό υλικό εναποτίθεται στο ενδοθήλιο του κερατοειδούς και το γωνιακό δικτυωτό, προκαλώντας αύξηση της αντίστασης στην εκροή του υδατοειδούς υγρού.

Οι παράμετροι που έχουν ιδιαίτερη σημασία όσον αφορά τη μορφολογία της οπτικής θηλής είναι: το μέγεθος και το σχήμα της οπτικής θηλής, το μέγεθος, το σχήμα και η ωχρότητα του νευροαμφιβληστροειδικού δακτυλίου, το μέγεθος της κοίλανσης αναλογικά με το μέγεθος του δίσκου, η διαμόρφωση και το βάθος της κοιλάνσεως, το πηλίκο διαμέτρου κοίλανσης προς διάμετρο δίσκου (cup to disc ratio)

και επιφάνειας κοίλανσης προς επιφάνεια δίσκου, η θέση της εξόδου της δέσμης των κεντρικών αγγείων του αμφιβληστροειδή στην επιφάνεια του ηθμοειδούς πετάλου (της lamina cribrosa), η παρουσία και θέση αιμορραγιών στη θηλή, η παρουσία, το μέγεθος, η θέση και η διαμόρφωση περιθηλαίας χοριοαμφιβληστροειδικής ατροφίας, η διάχυτη ή εστιακή ελάττωση της διαμέτρου των αρτηριολίων του οπτικού δίσκου και η ορατότητα της στιβάδας των νευρικών ινών.<sup>174</sup>

Οι χαρακτηριστικές μορφολογικές αλλοιώσεις της οπτικής θηλής στο γλαύκωμα είναι:<sup>175</sup>

- Διάχυτη ή εστιακή λέπτυνση ή εντύπωμα (notching) στο νευροαμφιβληστροειδικό δακτύλιο, κυρίως στα άνω και κάτω τμήματα της οπτικής θηλής
- Προοδευτική λέπτυνση του νευροαμφιβληστροειδικού δακτυλίου με αντίστοιχη αύξηση της κοίλανσης του οπτικού δίσκου
- Διάχυτες ή εστιακές διαταραχές της περιθηλαίας στιβάδας των νευρικών ινών, κυρίως στον άνω και κάτω πόλο της θηλής
- Αιμορραγίες στη στιβάδα των νευρικών ινών που εντοπίζονται περιθηλαία ή στον νευροαμφιβληστροειδικό δακτύλιο
- Ασυμμετρία του νευροαμφιβληστροειδικού δακτυλίου μεταξύ των δύο οφθαλμών που ομοιάζει με απώλεια νευρικού ιστού

Οι μορφολογικές αυτές αλλαγές είναι σημαντικές για την πρόιμη διάγνωση, καθώς συνήθως προηγούνται της εγκατάστασης βλαβών στα οπτικά πεδία. Η ανίχνευση των παραπάνω διαταραχών γίνεται κατά κύριο λόγο με τη βοήθεια της έμμεσης οφθαλμοσκόπησης με τρόπο ημιποσοτικό, αλλά συνεπικουρείται και με τη βοήθεια μηχανημάτων τελευταίας τεχνολογίας, όπως η οπτική τομογραφία συνοχής (Optical Coherence Tomography), η τομογραφία αμφιβληστροειδούς της Heidelberg (Heidelberg Retinal Tomograph) και η πολωσιμετρία σάρωσης με laser (scanning laser polarimetry, GDx).

Οι χαρακτηριστικές για το γλαύκωμα αλλοιώσεις των οπτικών πεδίων περιλαμβάνουν ασυμμετρία στις βλάβες εκατέρωθεν του οριζόντιου μεσημβρινού (μεταξύ ανώτερου και κατώτερου ημιπεδίου), ενώ τα σκοτώματα αντιστοιχούν σε δεσμιδικές βλάβες των νευρικών ινών (πχ ρινικό βήμα, τοξοειδές σκότωμα, παρακεντρικό σκότωμα κλπ), αποτελούν βλάβες που συναθροίζονται σχηματίζοντας μεγαλύτερες περιοχές με τα γειτονικά σημεία, είναι επαναλήψιμες σε τουλάχιστον 2

εξετάσεις πεδίων, δεν μπορούν να δικαιολογηθούν από άλλη νόσο και θεωρούνται μία καλή αναπαράσταση της λειτουργικής έκπτωσης του ασθενούς. Για να θεωρείται αξιόπιστη η εξέταση των οπτικών πεδίων θα πρέπει να πληρεί τα ακόλουθα κριτήρια: ψευδώς θετικά και ψευδώς αρνητικά κάτω από 30% και απώλεια στόχου κάτω από 20%. Για να θεωρείται βέβαιη, η γλαυκωματική βλάβη θα πρέπει να παρατηρείται σε δύο συνεχόμενες εξετάσεις οπτικών πεδίων.

Με βάση τη βαρύτητα των ευρημάτων στα οπτικά πεδία, το γλαύκωμα σταδιοποιείται σε

- Αρχόμενο, εάν ο δείκτης Mean Deviation (μέσης απόκλισης ευαισθησίας) είναι μικρότερος από -6dB και χωρίς κάποιο σημείο εντός των κεντρικών 5 μοιρών να παρουσιάζει ευαισθησία μικρότερη από 15 dB
- Μέτριας βαρύτητας, εάν ο δείκτης Mean Deviation είναι μικρότερος από -12dB, εάν υπάρχει σημείο εντός των κεντρικών 5 μοιρών με ευαισθησία μικρότερη από 15 dB μόνο στο ένα ημιπεδίο και χωρίς κάποιο σημείο εντός των κεντρικών 5 μοιρών με ευαισθησία 0 dB (απόλυτο σκότωμα)
- Προχωρημένο γλαύκωμα, εάν ο δείκτης Mean Deviation είναι μεγαλύτερος από -12dB, σε παρουσία σημείων εντός των κεντρικών 5 μοιρών και στα δύο ημιπεδία με ευαισθησία μικρότερη από 15 dB ή παρουσία απόλυτου σκοτώματος εντός των κεντρικών 5 μοιρών.

#### 4.2 Θεωρίες πρόκλησης της γλαυκωματικής βλάβης-Παθοφυσιολογία της νόσου

Η απόπτωση των γαγγλιακών κυττάρων στο γλαύκωμα φαίνεται να ξεκινά από τη lamina cribrosa, όπου και εντοπίζεται η διακοπή της αξοπλασματικής ροής.<sup>177</sup> Μάλιστα, εμφανίζει τοπογραφική διακύμανση και φαίνεται να είναι πιο έντονη σε κάποιες περιοχές της οπτικής θηλής (άνω και κάτω θέσεις), γεγονός που έχει συσχετιστεί με την ευενδοτότητα των στηρικτικών δομών του νεύρου. Η απώλεια του νευρικού ιστού ακολουθείται από επαναδιάταξη (remodeling) των ιστών της κεφαλής του οπτικού νεύρου.

Οι ιστοί που συμπεριλαμβάνονται στην κεφαλή του οπτικού νεύρου και επενεργούν άμεσα ή έμμεσα στην εκδήλωση της γλαυκωματικής νευροπάθειας είναι.<sup>61</sup>

- Οι νευρικοί ιστοί (νευράξονες των γαγγλιακών κυττάρων του

αμφιβληστροειδή)

- Οι συνδεδειμένοι ιστοί, που εντοπίζονται στο περιθηλαίο τμήμα του σκληρού, στο σκληρικό κανάλι και τη lamina cribrosa
- Άλλα κύτταρα, στα οποία συγκαταλέγονται τα αστροκύτταρα, η γλοία, ενδοθηλιακά κύτταρα και περικύτταρα

#### 4.2.1 Μηχανική θεωρία

Σύμφωνα με τη μηχανική θεωρία παθογένεσης της γλαυκωματικής βλάβης, η αυξημένη ΕΟΠ προκαλεί παραμόρφωση στις στηρικτικές δομές του οπτικού νεύρου, μεταβολές στις δομικές και εμβιομηχανικές ιδιότητές του και βλάβη στους νευράξονες λόγω της τάσης που ασκείται. Ο ρόλος της ΕΟΠ στοιχειοθετείται από μελέτες σε ζωικά μοντέλα στις οποίες τα ιστολογικά χαρακτηριστικά και η λειτουργική έκπτωση που παρατηρείται στο γλαύκωμα αναπαράχθηκε με την αύξηση της ΕΟΠ.<sup>70</sup>

Το σκληρικό κανάλι αποτελεί την περιοχή στην οποία κατευθύνονται οι νευράξονες από τα γαγγλιακά κύτταρα ολόκληρου του αμφιβληστροειδή προκειμένου να μεταφέρουν την πληροφορία στον εγκέφαλο. Η lamina cribrosa προσφέρει μηχανική υποστήριξη στις νευρικές ίνες και μπορεί να δέχεται μεγάλες τάσεις και παραμορφώσεις. Μάλιστα εμφανίζει περιοχές αυξημένης ευπάθειας στη μηχανική επίδραση της ΕΟΠ. Μεγαλύτεροι πόροι και λεπτότερες δοκίδες παρατηρούνται στα άνω και κάτω τεταρτημόρια της lamina cribrosa, δηλαδή στις περιοχές που εμφανίζουν κλινικά πρώιμες γλαυκωματικές αλοιώσεις.<sup>177</sup> Επίσης, σε οφθαλμούς που πάσχουν από γλαύκωμα, το εύρος των πόρων της lamina cribrosa φαίνεται να σχετίζεται με τη γλαυκωματική βλάβη.<sup>178</sup>

Παράλληλα, το οπτικό νεύρο στο σκληρικό κανάλι αποτελεί το ευένδοτο σημείο στη συνεχή δομή του οφθαλμικού κελύφους που ορίζεται από το σκληρό χιτώνα, έτσι ώστε στην περιοχή εκείνη, η δύναμη που ασκείται στα τοιχώματα λόγω της ΕΟΠ να δημιουργεί μεγάλες τάσεις και να προκαλεί βλάβη στους άξονες. Η βλάβη αυτή μπορεί να είναι άμεση, μέσω μηχανικής συμπίεσης των νευραξόνων, ή έμμεση, μέσω των αστροκυττάρων της οπτικής θηλής.<sup>179</sup> Κατ' αναλογία, οι δυνάμεις που ασκούνται στο οπτικό νεύρο σε επίπεδα ΕΟΠ 10-20 mmHg, τα οποία

θεωρούνται εντός των φυσιολογικών ορίων, είναι δυνατό να οδηγήσουν, σε περίπτωση μεταβολής των μηχανικών ιδιοτήτων και χαμηλής αντίστασης της lamina cribrosa, στην ίδια βλάβη. Αυτό συμβαίνει διότι η lamina cribrosa βρίσκεται συνέχεια υπό την επίδραση της ΕΟΠ και της πίεσης των ιστών πίσω από αυτή και εξαρτάται από την ισορροπία αυτή μεταξύ των δυνάμεων που τείνουν να την παραμορφώσουν και της αντίστασης των ιστών στην παραμόρφωση. Είναι ενδιαφέρον μάλιστα ότι τόσο κλινικά, όσο και σε μελέτες σε πειραματικά μοντέλα γλαυκώματος, έχει διαφανεί υποστροφή της κοίλανσης και της οπίσθιας μετάθεσης των δομών της lamina cribrosa με τη μείωση της ΕΟΠ.<sup>180,181</sup> Επίσης, οι τάσεις που ασκούνται λόγω της ΕΟΠ στα τοιχώματα σε έναν οφθαλμό με μεγαλύτερες διαστάσεις είναι μεγαλύτερες, για το ίδιο επίπεδο ΕΟΠ, γεγονός που συμβαδίζει με την αυξημένη επίπτωση του γλαυκώματος στους μύopes.

Η κύρια τροχοπέδη στη μελέτη της μηχανικής θεωρίας είναι ότι ο χαρακτηρισμός της εμβιομηχανικής της lamina cribrosa εμφανίζει μεθοδολογικές δυσκολίες, και για αυτό το λόγο έχουν χρησιμοποιηθεί η ιστολογική εξέταση δειγμάτων post mortem,<sup>182</sup> άλλες έμμεσες τεχνικές,<sup>183</sup> καθώς και η χρήση υπολογιστικών μοντέλων.<sup>184</sup>

Συνοψίζοντας, σύμφωνα με τη μηχανική θεωρία, η ΕΟΠ οδηγεί σε δομικές μεταβολές στη lamina cribrosa, καθώς και με άμεσες ή έμμεσες μεταβολές στο μεταβολισμό των νευραξόνων στην κεφαλή του οπτικού νεύρου.

#### **4.2.2 Αγγειακή θεωρία**

Η μηχανική θεωρία δεν είναι δυνατόν να εξηγήσει μία σειρά παρατηρήσεων, όπως το γεγονός ότι πολλοί ασθενείς εμφανίζουν γλαυκωματική νευροπάθεια και χαμηλή ΕΟΠ. Η αγγειακή θεωρία υποστηρίχθηκε αρχικά προκειμένου να εξηγήσει την εκδήλωση της νόσου σε αυτούς τους ασθενείς ή ακόμη και την επιδείνωση που παρατηρείται σε ασθενείς παρότι εμφανίζουν ιδιαίτερα χαμηλή ΕΟΠ. Σύμφωνα με τη θεωρία αυτή, η ανεπαρκής αιμάτωση στη lamina cribrosa οδηγεί σε ανεπαρκή προσφορά οξυγόνου και ισχαιμική βλάβη στους νευράξονες.

Διαταραχές της οφθαλμικής αιματικής ροής έχουν επανειλημμένα διαφανεί σε διαφορετικά αγγειακά στρώματα του οφθαλμού σε ασθενείς με γλαύκωμα.<sup>185-187</sup> Παράλληλα, η αύξηση της ΕΟΠ σε φυσιολογικούς οφθαλμούς επίσης έχει οδηγήσει

σε μείωση της αιματικής ροής.<sup>12,138,188</sup> Σύμφωνα με τον Hayreh, ο οποίος ήταν από τους πρώτους εισηγητές της αγγειακής θεωρίας, όταν η κεφαλή του οπτικού νεύρου βρίσκεται ανάμεσα στις περιοχές άρδευσης δύο γειτονικών οπίσθιων ακτινοειδών αρτηριών (watershed zone), δημιουργούνται οι προϋποθέσεις ισχαιμικής βλάβης στο νεύρο,<sup>189</sup> καθιστώντας το ευάλωτο στην εκδήλωση γλαυκωματικής νευροπάθειας. Αντίθετως, η σχέση του γλαυκώματος με συχνές αγγειακές παθήσεις, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης και τα καρδιαγγειακά νοσήματα, δεν έχει διασαφηνιστεί πλήρως καθώς υπάρχουν αντικρουόμενες μελέτες στη βιβλιογραφία, γεγονός που οδήγησε στην αμφισβήτηση της αγγειακής θεωρίας της ισχαιμικής βλάβης.<sup>70</sup>

Επίσης, σε πολλές μελέτες έχει συσχετιστεί η χαμηλή πίεση διήθησης με τη γλαυκωματική νευροπάθεια. Η πίεση διήθησης αποτελεί τη διαφορά μεταξύ αρτηριακής πίεσης και ΕΟΠ. Υποστηρίζεται δε ότι η χαμηλή πίεση διήθησης προδιαθέτει σε διαστήματα ισχαιμίας του οπτικού νεύρου κατά τη διάρκεια επεισοδίων αυξημένης ΜΑΠ ή μειωμένης ΕΟΠ. Η σχέση της χαμηλής πίεσης διήθησης με την επίπτωση και την επιδείνωση της νόσου αποτελούν ισχυρή ένδειξη υπέρ του ρόλου των αγγειακών παραγόντων στην παθοφυσιολογία της νόσου. Η επίδραση που μπορεί να έχει η μειωμένη πίεση διήθησης στην αιματική ροή εξαρτάται άμεσα από την ικανότητα αυτορρύθμισης του αγγειακού δικτύου.

Γενικά, η πιθανότητα εκδήλωσης βλάβης ενισχύεται σε περιπτώσεις που συνυπάρχει ελαττωματική αυτορρύθμιση. Η αυτορρύθμιση αναφέρεται στην ιδιότητα του αγγειακού δικτύου να διατηρεί σταθερή την αιματική ροή παρά τις μεταβολές στην πίεση διήθησης. Όπως προαναφέρθηκε και στο κεφάλαιο 3, η αυτορρύθμιση στον αμφιβληστροειδή και το οπτικό νεύρο προφυλάσσει τους ιστούς αυτούς από την ισχαιμία σε μέτρια αύξηση της ΕΟΠ ή μείωση της ΜΑΠ. Σύμφωνα με την αγγειακή θεωρία, σε συνθήκες ανεπαρκούς αυτορρύθμισης στο επίπεδο των οπίσθιων ακτινοειδών αρτηριών ή σε διαταραχές της μικροκυκλοφορίας της κεφαλής του οπτικού νεύρου, δημιουργούνται οι προϋποθέσεις για την πρόκληση γλαυκωματικής βλάβης. Η ύπαρξη σκληρυντικών αλλοιώσεων στα μεγάλα αγγεία που τροφοδοτούν τα τριχοειδή του νεύρου θα μπορούσε να μειώσει την ικανότητα αυτορρύθμισης της κυκλοφορίας στον ιστό αυτό. Παράλληλα, το ίδιο αποτέλεσμα μπορεί να έχει και η επίδραση κυκλοφορούντων αγγειοσυσπαστικών ουσιών που μπορούν να φτάσουν στο οπτικό νεύρο μέσω των χοριοτριχοειδών, όπως η ενδοθηλίνη-1.<sup>190</sup>

Η μεταβολή της πίεσης διήθησης εντός των ορίων αυτορρύθμισης δεν οδηγεί σε μεταβολές στην αιματική ροή, όμως προκαλεί αλλαγές στα όρια της πίεσης στα



οποία μπορεί ακόμη να διατηρηθεί η ικανότητα αυτορρύθμισης (autoregulatory reserve).<sup>191</sup> Επίσης, το γεγονός ότι η ρύθμιση της αιματικής ροής στο χοριοειδή είναι διαφορετική σε συνθήκες μείωσης της ΜΑΠ και αύξησης της ΕΟΠ αποτελεί ένδειξη ότι η ΕΟΠ, ανεξάρτητα από την πίεση διήθησης επιδρά άμεσα στην αιμάτωση.<sup>191</sup>

Επιπρόσθετα, η χαμηλή συστηματική αρτηριακή πίεση και η εμφάνιση επεισοδίων νυχτερινής συστηματικής υπότασης έχει φανεί να συσχετίζεται με επιδείνωση των οπτικών πεδίων σε ασθενείς με ΠΓΑΓ και γλαύκωμα φυσιολογικής πίεσης.<sup>192</sup> Σε άλλες μελέτες, η απουσία φυσιολογικής νυχτερινής μείωσης της συστηματικής αρτηριακής πίεσης επίσης συνδυάζεται με την εμφάνιση γλαυκώματος, κι έχει προταθεί και αυτή σα δείκτης δυσλειτουργίας του αγγειακού δικτύου.<sup>186</sup>

Έχει μάλιστα παρατηρηθεί συσχέτιση της γλαυκωματικής νευροπάθειας, και κυρίως του γλαυκώματος φυσιολογικής πίεσης με αγγειοσυσπαστικά σύνδρομα. Η αγγειακή δυσλειτουργία νοείται σαν ακατάλληλη αγγειοσύσπασση ή μη επαρκής αρτηριακή διαστολή. Είναι άγνωστης αιτιολογίας, ενώ πιθανολογείται κάποια διαταραχή της λειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος ή και δυσλειτουργία του ενδοθηλίου των αγγείων. Εκδηλώνεται σα μειωμένη ΜΑΠ και διαταραγμένη αγγειακή αυτορρύθμιση. Είναι εμφανές πλέον στη βιβλιογραφία ότι περισσότερο συνδέονται με την επιδείνωση της γλαυκωματικής βλάβης οι μεταβολές της πίεσης διήθησης και της αιματικής ροής, παρά οι συνθήκες σταθερά μειωμένης πίεσης διήθησης ή αιματικής ροής,<sup>186</sup> οδηγώντας στη διατύπωση της θεωρίας ότι επεισόδια ισχαιμίας και επαναιμάτωσης ενδεχομένως να συντελούν στον παθογενετικό μηχανισμό πρόκλησης βλάβης.<sup>190</sup>

#### 4.2.3 Σύγχρονες θεωρίες

Προκειμένου να συνθέσουν τα δεδομένα που υπάρχουν έως τώρα, οι Burgoyne και συν.<sup>61</sup> χαρακτηρίζουν την κεφαλή του οπτικού νεύρου σα μία πολύπολοκη δομή με χαρακτηριστικές εμβιομηχανικές ιδιότητες και τονίζουν ότι βρίσκεται συνεχώς σε μία κατάσταση τάσης και παραμόρφωσης λόγω της ασκούμενης ΕΟΠ, ανεξάρτητα από το επίπεδο αυτής. Ακόμη και αν οι ιστοί της κεφαλής του οπτικού νεύρου βρίσκονται εντός των ελαστικών ορίων, η ενεργοποίηση των αστροκυττάρων προκαλεί τις διαδικασίες αναδιαμόρφωσης της lamina cribrosa, πιθανά αλλαγής της σκληρότητας του συνδετικού ιστού, μέσω μεταβολής στο κολλαγόνο και το επίπεδο

ενυδάτωσης, και μείωση της διάχυσης τροφικών παραγόντων από το τριχοειδικό δίκτυο. Η βαθμίδωση πίεσης με την τάση που ασκείται μπορεί να προκαλέσει

- Άμεση μηχανική βλάβη στο συνδετικό ιστό
- Έμμεση διέγερση των αστροκυττάρων και των ενδοθηλιακών κυττάρων, μέσω μηχανοευαίσθητων καναλιών ή μεταβιβαστών της κυτταρικής μεμβράνης<sup>124</sup>
- Άμεση ή έμμεση βλάβη στους νευράξονες της lamina cribrosa

Μάλιστα, προτείνουν ότι οι παραπάνω μεταβολές που υφίστανται οι ιστοί μπορούν να επενεργούν μεταξύ τους, και να καταλήγουν σε παραμόρφωση και συμπίεση των δοκίδων της lamina cribrosa, και τελικά στη συμπίεση και των τριχοειδών που επιβαρύνει επιπλέον το μεταβολισμό της περιοχής.<sup>61</sup>

Στην πραγματικότητα, οι ιστοπαθολογικές μεταβολές που υφίσταται η κεφαλή του οπτικού νεύρου μπορούν να εξηγηθούν σαν το αποτέλεσμα συνδυασμού μηχανικών και αγγειακών βλαβών στους νευράξονες που περνούν τη lamina cribrosa. Οι σύγχρονες απόψεις υποστηρίζουν μία ενοποιητική θεωρία πρόκλησης της γλαυκωματικής βλάβης, είτε πρόκειται για ΠΓΑΓ ή για γλαύκωμα χαμηλής πίεσης, θεωρώντας ότι η παρουσία αγγειακής δυσλειτουργίας μπορεί να καθιστά το νευρικό ιστό πιο ευάλωτο στην επίδραση της αυξημένης ΕΟΠ και ότι παράλληλα, με την αποδιοργάνωση και αναδιαμόρφωση του ηθμοειδούς πετάλου (lamina cribrosa), είναι δυνατό να διαταράσσεται και η αρχιτεκτονική των τριχοειδών της κεφαλής του οπτικού νεύρου. Είναι επομένως δυνατόν η μηχανική παραμόρφωση να οδηγεί σε ισχαιμία των ιστών και αντίστροφα. Πρόσφατα, μάλιστα έχει προταθεί ότι η πίεση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού μπορεί να αποτελεί ακόμη μία παράμετρο στην παθοφυσιολογία της γλαυκωματικής βλάβης,<sup>193</sup> ενώ έχουν επίσης προταθεί αυτοάνοσοι και φλεγμονώδεις μηχανισμοί.

Τέλος, με βάση τα παραπάνω, είναι δυνατόν στο μέλλον εκτός από τη μείωση της ΕΟΠ, οι θεραπευτικές προσπάθειες να προσανατολίζονται και στην εξομάλυνση της αιματικής ροής στην κεφαλή του οπτικού νεύρου σε πάσχοντες από γλαύκωμα.

# ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

### 5. ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΟΥ ΑΞΟΝΙΚΟΥ ΜΗΚΟΥΣ ΣΤΗΝ ΟΦΘΑΛΜΙΚΗ ΕΛΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ, ΤΟ ΕΥΡΟΣ ΠΑΛΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ ΑΙΜΑΤΙΚΗ ΡΟΗ

#### 5.1 Εισαγωγή

#### 5.2 Σκοπός

#### 5.3 Μέθοδος

##### 5.3.1 Ασθενείς

##### 5.3.2 Διαδικασία μέτρησης

##### 5.3.3 Μαθηματική Επεξεργασία Δεδομένων

##### 5.3.4 Στατιστική Ανάλυση Δεδομένων

#### 5.4 Αποτελέσματα

##### 5.4.1 Συντελεστής Οφθαλμικής Ακαμψίας και Αξονικό Μήκος

##### 5.4.2 Οφθαλμικό Εύρος Παλμού και Αξονικό Μήκος

##### 5.4.3 Σφύζουσα Οφθαλμική Αιματική Ροή και Αξονικό Μήκος

#### 5.5 Συζήτηση

##### 5.5.1 Σχέση Οφθαλμικής Ακαμψίας με το Αξονικό Μήκος

##### 5.5.2 Σχέση Οφθαλμικού Εύρους Παλμού με το Αξονικό Μήκος

##### 5.5.3 Σχέση Σφύζουσας Αιματικής Ροής με το Αξονικό Μήκος

##### 5.5.4 Περιορισμοί της μελέτης

#### 5.6 Συμπεράσματα

### 5.1 Εισαγωγή

Η μυωπία προκύπτει από τη δυσαναλογία μεταξύ της διαθλαστικής δύναμης του οφθαλμού και του ΑΜ, με αποτέλεσμα το είδωλο ενός αντικειμένου να σχηματίζεται μπροστά από το επίπεδο του αμφιβληστροειδή. Τα τελευταία χρόνια, ο επιπολασμός της αυξάνεται δραματικά, πλήττοντας περί το 1 δισεκατομμύριο ανθρώπους ανά τον κόσμο.<sup>194</sup> Μάλιστα, η υψηλή μυωπία, δηλαδή η μυωπία που χαρακτηρίζεται από διαθλαστικό σφάλμα άνω των -6 διοπτριών, αποτελεί βασική αιτία μείωσης της όρασης.

Διάφορες θεωρίες έχουν προταθεί, προκειμένου να εξηγήσουν την παθογένεσή της, εμπλέκοντας γονικιακή επίδραση και περιβαλλοντικούς παράγοντες.<sup>195</sup> Σύμφωνα με τις τρέχουσες κρατούσες απόψεις, ο σκληρός χιτώνας του οφθαλμού φαίνεται να διαδραματίζει εξέχοντα ρόλο καθόλη τη διάρκεια της ανάπτυξης της μυωπίας.<sup>196</sup> Αναλυτικότερα, τόσο κυτταρικοί μηχανισμοί, όσο και μεταβολές στην εξωκυττάρια ουσία έχουν εμπλακεί στη διαδικασία της ανάπτυξης της μυωπίας.<sup>197</sup> Οι μελέτες που έχουν γίνει πάνω σε ζωικά μοντέλα μυωπίας έχουν προσφέρει ενδιαφέροντα δεδομένα όσον αφορά τις αλλαγές στην εμβιομηχανική του οφθαλμού, αλλά και στο βιοχημικό του περιβάλλον σε μικροσκοπικό επίπεδο. Παρά τις σημαντικές διαφορές στην *in vivo* ελαστική συμπεριφορά του ιστού που έχουν περιγραφεί σε κάποιες μελέτες,<sup>197</sup> άλλες μελέτες κατατείνουν στο αντίθετο συμπέρασμα, αποτυγχάνοντας να βρουν διαφορά στη ελαστικότητα.<sup>198</sup> Γενικότερα, παρά τον αυξανόμενο όγκο δεδομένων πάνω στην παθογένεση της μυωπίας, το πλήρες φάσμα των μεταβολών σε βιοχημικό, αλλά και δομικό εμβιομηχανικό επίπεδο δεν έχει χαρακτηριστεί, ενώ είναι αποδεκτό ότι ο σκληρός είναι ένας ιστός που μεταβάλλει διαρκώς τις ιδιότητές του, προσπαθώντας να “προσαρμοστεί” στα νέα δεδομένα.<sup>198</sup> Παράλληλα, εκτός από τα πειραματικά δεδομένα που έρχονται από μελέτες σε πειραματόζωα, τα υπάρχοντα δεδομένα από μελέτες σε ανθρώπινους οφθαλμούς *in vivo* παραμένουν ελάχιστα.<sup>11,12</sup>

Επιπρόσθετα, σύμφωνα με σύγχρονες θεωρίες, ο χοριοειδής χιτώνας διαδραματίζει σημαντικό ρόλο, με την αγγειοβρίθεια που τον χαρακτηρίζει, στη διαδικασία της εμμετροποίησης. Έχει προταθεί ότι η αυξομείωση του πάχους του χοριοειδούς, που μεταφράζεται ουσιαστικά σε μεταβολή στον όγκο του αγγειακού του δικτύου, επηρεάζει τον έλεγχο της αποεστίασης του ειδώλου που σχηματίζεται στον αμφιβληστροειδή και συμμετέχει στην έκκριση παραγόντων που επηρεάζουν τη διαδικασία της αύξησης του όγκου του οφθαλμού.<sup>199</sup> Μάλιστα, μελέτες σε μυωπικούς οφθαλμούς, έχουν καταδείξει μειωμένη οφθαλμική αιματική ροή σε αντίθεση με εμμετρικούς οφθαλμούς, με τη χρήση πνευμοτονομετρίας και απεικόνισης με έγχρωμο Doppler.<sup>200</sup> Τα δεδομένα αυτά συνηγορούν υπέρ του ρόλου της μειωμένης χοριοειδικής αιματικής ροής στην εκδήλωση της παθολογικής μυωπίας, αλλά είναι σημαντικό ότι αντίστοιχες μεταβολές (σε σχέση με εμμετρικό πληθυσμό) έχουν αναφερθεί και σε οφθαλμούς με χαμηλή μυωπία.<sup>201,202</sup> Παρόλ’ αυτά, είναι σημαντικό να τονιστεί ότι και οι δύο αυτές τεχνικές έχουν σημαντικούς περιορισμούς στην εφαρμογή τους σε μυωπικά μάτια, η μεν πνευμοτονομετρία, λόγω του ότι

χρησιμοποιεί στους υπολογισμούς που εκτελεί την ίδια τιμή για το συντελεστή οφθαλμικής ελαστικότητας για όλους τους οφθαλμούς, κάτι που προφανώς εισάγει σφάλματα στους υπολογισμούς σε οφθαλμούς με μεγάλο αξονικό μήκος, ενώ παράλληλα η ακρίβεια της απεικόνισης με έγχρωμο Doppler εξαρτάται άμεσα από το ΑΜ του οφθαλμού.

Όπως περιγράφηκε ήδη στο κεφάλαιο 1, η οφθαλμική ελαστικότητα ή αντίστροφα η οφθαλμική ακαμψία έχει χρησιμοποιηθεί στη βιβλιογραφία σαν ένας όρος που περιγράφει τις εμβιομηχανικές ιδιότητες του τοιχώματος του βολβού, και όχι μόνο του κερατοειδούς. Μετρά τη διατασιμότητα του τοιχώματος του βολβού με βάση τη σχέση της μεταβολής της ΕΟΠ με τη μεταβολή του όγκου. Δεδομένα από ζωικά μοντέλα, αλλά και μελέτες σε ανθρώπινους οφθαλμούς μετά θάνατον έχουν καταδείξει ότι η σχέση πίεσης όγκου δεν υπακούει σε απλές γραμμικές εξισώσεις. Σε κάποιες από τις προταθείσες μαθηματικές σχέσεις, η οφθαλμική ακαμψία φαίνεται να εξαρτάται από τον όγκο του οφθαλμού, από την ΕΟΠ, από παραμέτρους του κερατοειδή και το πάχος του τοιχώματος του βολβού,<sup>203,204</sup> ενώ παράλληλα, έχει προταθεί και η σχέση της οφθαλμικής ελαστικότητας με την πίεση διήθησης και με εμβιομηχανικές παραμέτρους του αγγειακού δικτύου του οφθαλμού.<sup>65</sup> Η πιο διαδεδομένη σχέση πίεσης όγκου που έχει χρησιμοποιηθεί στη βιβλιογραφία είναι αυτή που έχει προταθεί από το Friedenwald,<sup>1</sup> ο οποίος εισήγαγε το συντελεστή Κ οφθαλμικής ελαστικότητας, με βάση μία λογαριθμική σχέση πίεσης όγκου.

Η δυνατότητα υπολογισμού της οφθαλμικής ελαστικότητας είναι σημαντική, καθώς μπορεί να βοηθήσει στη μετατροπή συνεχών καταγραφών ΕΟΠ, οι οποίες είναι σχετικά εύκολο να ληφθούν με μη επεμβατικό τρόπο, σε μεταβολές όγκου, οι οποίες είναι δύσκολο να ποσοτικοποιηθούν στον οφθαλμό, και με αυτό τον τρόπο είναι δυνατό για παράδειγμα να υπολογιστεί η ΣΟΡ. Σε προηγούμενη μελέτη των Δαστιρίδου και συν.,<sup>12</sup> μελετήσαμε την επίδραση της ΕΟΠ στη σχέση πίεσης όγκου, το ΟΕΠ και τη ΣΟΡ. Στη μελέτη εκείνη, ποσοτικοποιήθηκαν οι παραπάνω παράμετροι σε 50 οφθαλμούς καταρρακτικών ασθενών, με μετρήσεις που έγιναν διεγχειρητικά, ακριβώς πριν από την επέμβαση του καταρράκτη, με παρόμοια διαδικασία μέτρησης με αυτή που ακολουθήθηκε στην παρούσα μελέτη, και διαπιστώθηκε η αύξηση του ΟΕΠ και μείωση της ΣΟΡ με την αύξηση της ΕΟΠ, καθώς και η εξάρτηση της οφθαλμικής ελαστικότητας από την ΕΟΠ.

## 5.2 Σκοπός

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση της επίδρασης του AM του οφθαλμού στο συντελεστή K οφθαλμικής ακαμψίας, το ΟΕΠ και τη ΣΟΡ. Το AM χρησιμοποιήθηκε σα μια εύκολα μετρούμενη παράμετρος, η οποία επηρεάζει τον οφθαλμικό όγκο, με σκοπό να εξεταστεί η πιθανή μεταβολή των ανωτέρω παραμέτρων σε οφθαλμούς που παρουσιάζουν υψηλή μυωπία.



## 5.3 Μέθοδος

### 5.3.1 Ασθενείς

Οι μετρήσεις έλαβαν χώρα στην Οφθαλμολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου της Λάρισας και του Ηρακλείου. Συμπεριελήφθησαν ογδόντα οκτώ ασθενείς που επρόκειτο να υποβληθούν σε επέμβαση καταρράκτη με τοπική αναισθησία. Η διαδικασία πραγματοποιήθηκε σε ένα οφθαλμό ανά ασθενή. Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη ήταν η ύπαρξη οφθαλμικής νόσου, εκτός από καταρράκτη και μυωπία, το ιστορικό προηγούμενης οφθαλμικής χειρουργικής επέμβασης και το ιστορικό συστηματικής πάθησης (βαρεία καρδιακή ή πνευμονική νόσος). Η φαρμακευτικά ελεγχόμενη αρτηριακή υπέρταση και ο σακχαρώδης διαβήτης δεν αποτέλεσαν κριτήρια αποκλεισμού.

Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε ενδελεχή οφθαλμική εξέταση, που περιελάμβανε εξέταση στη σχισμοειδή λυχνία και βυθοσκόπηση. Η ΕΟΠ μετρήθηκε με τονομετρία Goldmann. Το AM και το κεντρικό πάχος του κερατοειδή (ΚΠΚ) μετρήθηκαν με βιομετρία με Α υπερήχους και παχυμετρία με το Ocuscan (Alcon Laboratories, Irvine, CA).

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε σε συμφωνία με τις αρχές της Διακύρηξης του Ελσίνκι και κατόπιν έγκρισης του πρωτοκόλλου από το Επιστημονικό Συμβούλιο του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου της Λάρισας και του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου του Ηρακλείου. Όλοι οι ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη ενημερώθηκαν πλήρως για τους σκοπούς και τα προσδοκώμενα οφέλη και υπέγραψαν το έντυπο συγκατάθεσης.

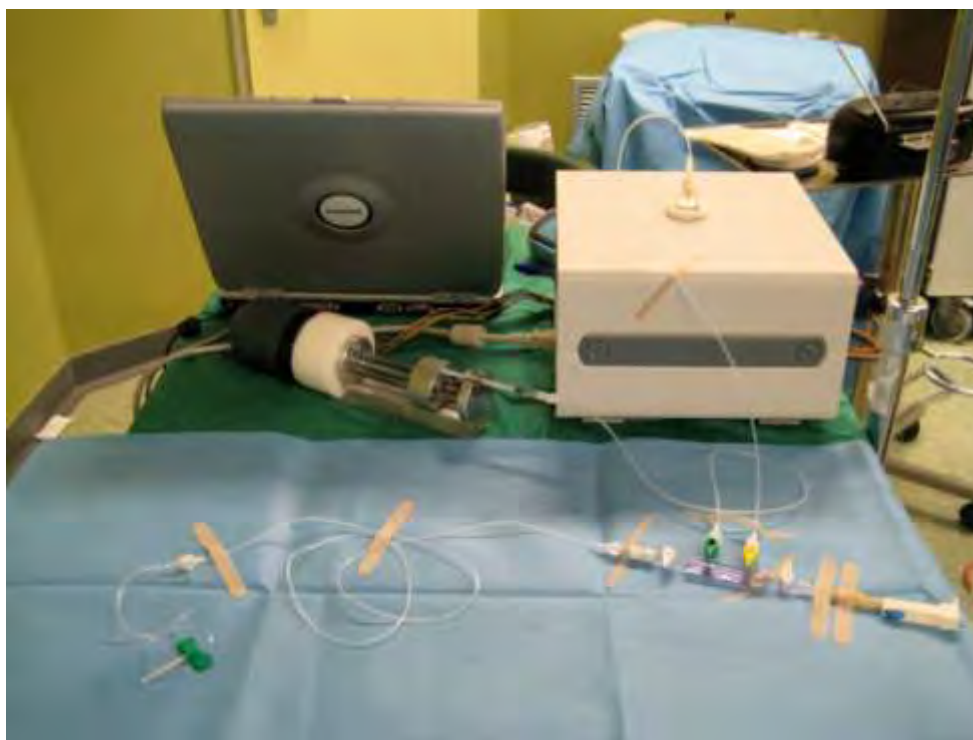
### 5.3.2 Διαδικασία μέτρησης

Η συσκευή της μέτρησης που χρησιμοποιήθηκε δημιουργήθηκε στο Ινστιτούτο Οπτικής και Όρασης. Περιλαμβάνει αισθητήρα πίεσης, μικροδοσιμετρικό σύστημα και συνδεσμολογία από ανελαστικούς σωληνίσκους μιας χρήσης (Vygon, Ecoouen, France) (εικόνα 3). Η συσκευή ελέγχεται από ειδικά διαμορφωμένο λογισμικό μέσω ηλεκτρονικού υπολογιστή για την αυτοματοποίηση της όλης διαδικασίας. Ο αισθητήρας πίεσης έχει ευαισθησία καταγραφής πίεσης 0.05mmHg και λαμβάνει δεδομένα με συχνότητα δειγματοληψίας 200Hz. Το δοσιμετρικό

σύστημα χρησιμοποιείται για την έγχυση όγκου σε βήματα με ακρίβεια έγχυσης 0.08 μl ανά βήμα.

Πριν από κάθε μέτρηση, γίνεται, κάτω από άσηπτες συνθήκες, η συναρμολόγηση συστήματος ανελαστικών σωληνίσκων, μέσω του οποίου συνδέεται ο αισθητήρας πίεσης με το δοσιμετρικό σύστημα, ενώ το άλλο άκρο του συστήματος των σωληνίσκων καταλήγει σε πεταλούδα 21 gauge, μέσω της οποίας γίνεται ο καθετηριασμός του οφθαλμού. Με τον τρόπο αυτό επιτυγχάνεται η επικοινωνία μεταξύ της συσκευής μέτρησης-καταγραφής και του οφθαλμού. Το σύστημα των σωληνίσκων, κατά την προετοιμασία, πληρώνεται με αλατούχο διάλυμα (Balanced Salt Solution, Alcon) και εξετάζεται διεξοδικά για πιθανή παραμονή, σε οποιοδήποτε τμήμα του, φυσαλίδων αέρα, ώστε να μεγιστοποιείται η ακρίβεια της μέτρησης.

Το τυποποιημένο πρωτόκολλο το οποίο χρησιμοποιείται για την προεγχειρητική μυδρίαση των ασθενών που πρόκειται να υποβληθούν σε επέμβαση καταρράκτη με σταγόνες φαινυλεφρίνης, κυκλοπεντολάτης και τροπικαμίδης χρησιμοποιήθηκε στους ασθενείς οι οποίοι συμπεριελήφθησαν στη μελέτη. Η μέτρηση ελάμβανε χώρα στη χειρουργική αίθουσα, με τον ασθενή σε ύπτια θέση, υπό άσηπτες συνθήκες, ακριβώς πριν από την επέμβαση του καταρράκτη και υπό τοπική αναισθησία με σταγόνες τετρακαίνης. Η ίδια διαδικασία ακολουθήθηκε σε όλες τις μετρήσεις.



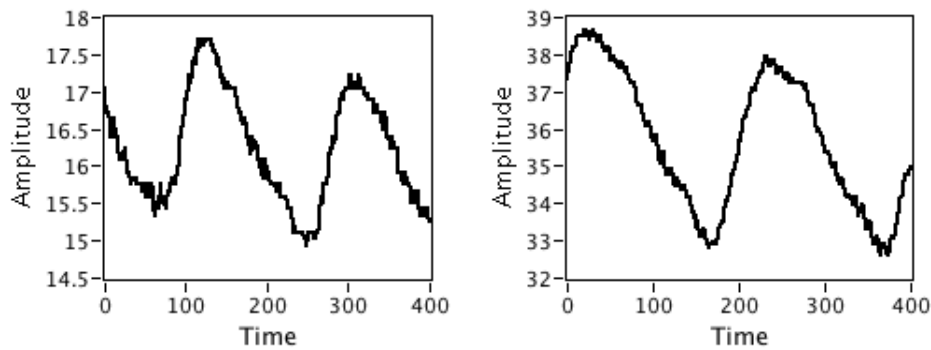
Εικόνα 3: Η διάταξη του συστήματος πριν από τη μέτρηση.

Στην αρχή της διαδικασίας της μέτρησης, γίνεται η βαθμονόμηση του συστήματος και ο πρόσθιος θάλαμος καθετηριάζεται με πεταλούδα 21 gauge, επιτρέποντας επικοινωνία μεταξύ του οφθαλμού και του συστήματος μέτρησης. Η αρχική ΕΟΠ του οφθαλμού καταγράφεται και η ΕΟΠ ρυθμίζεται στο ύψος των 10 mmHg μετά από αντίστοιχη ανταλλαγή αλατούχου διαλύματος και υδατοειδούς υγρού.

Με τη βοήθεια του δοσιμετρικού συστήματος, πραγματοποιείται έγχυση αλατούχου διαλύματος σε βήματα των 4μl, ενώ παράλληλα η ΕΟΠ αυξάνεται από τα 10 στα 40 mmHg. Μετά από κάθε βήμα έγχυσης, πραγματοποιείται συνεχής καταγραφή της ΕΟΠ για χρονικό διάστημα 2 sec, η οποία ξεκινά 700msec μετά από κάθε βήμα έγχυσης, προκειμένου να αποφεύγεται η καταγραφή θορύβου από το σύστημα. Στο διάστημα των 2 sec, λαμβάνεται καταγραφή της μεταβαλλόμενης με το χρόνο ΕΟΠ και του εύρους αυτής κατά τη διάρκεια του καρδιακού παλμού. Ακολούθως, ξεκινώντας από ΕΟΠ ίση με 40mmHg, η διαδικασία της έγχυσης διακόπτεται και το σύστημα αφήνεται να καταγράφει τη διαρκώς μειούμενη με το χρόνο ΕΟΠ, υπό την επίδραση της εκροής του υδατοειδούς υγρού, για χρονικό διάστημα 1-4min. Η συστηματική αρτηριακή πίεση καθώς και ο καρδιακός ρυθμός καταγράφονται καθ' όλη τη διάρκεια της μέτρησης.

### **5.3.3 Μαθηματική Επεξεργασία Δεδομένων**

Σε κάθε μέτρηση, λαμβάνουμε καταγραφές ΕΟΠ διάρκειας 2 sec για κάθε βήμα που έκανε το μικροδοσιμετρικό σύστημα, ενώ γνωρίζουμε και το συνολικό όγκο έγχυσης (γράφημα 1). Αναλύοντας το κάθε παράθυρο καταγραφής, υπολογίζουμε τη μέση ΕΟΠ που αντιστοιχεί σε αυτό, καθώς και το εύρος της διακύμανσης της ΕΟΠ σύγχρονα με τον καρδιακό ρυθμό, που εκφράζει το ΟΕΠ. Ο υπολογισμός αυτός του πλάτους της διακύμανσης έγινε με τη βοήθεια ενός αλγορίθμου ο οποίος υπολογίζει την τυπική απόκλιση της στιγμιαίας ΕΟΠ σε κάθε παράθυρο καταγραφής.

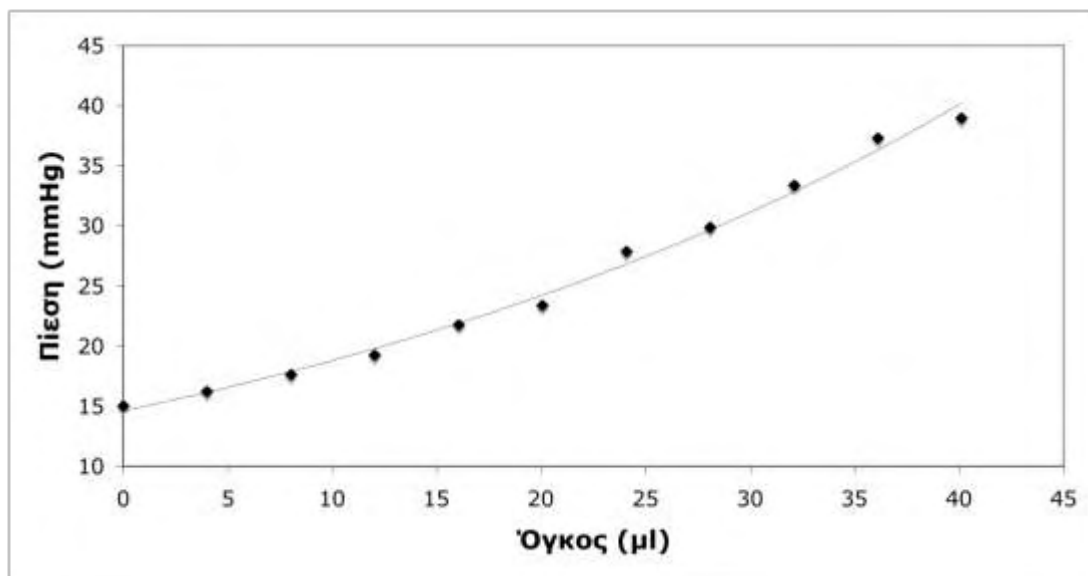


Γράφημα 1: Τυπικό παράδειγμα δύο παραθύρων καταγραφής, αριστερά σε χαμηλή ΕΟΠ και δεξιά σε υψηλή ΕΟΠ, όπου απεικονίζεται η διακύμανση της ΕΟΠ λόγω της ρυθμικής μεταβολής του όγκου αίματος του οφθαλμού υπό την επίδραση του καρδιακού ρυθμού.

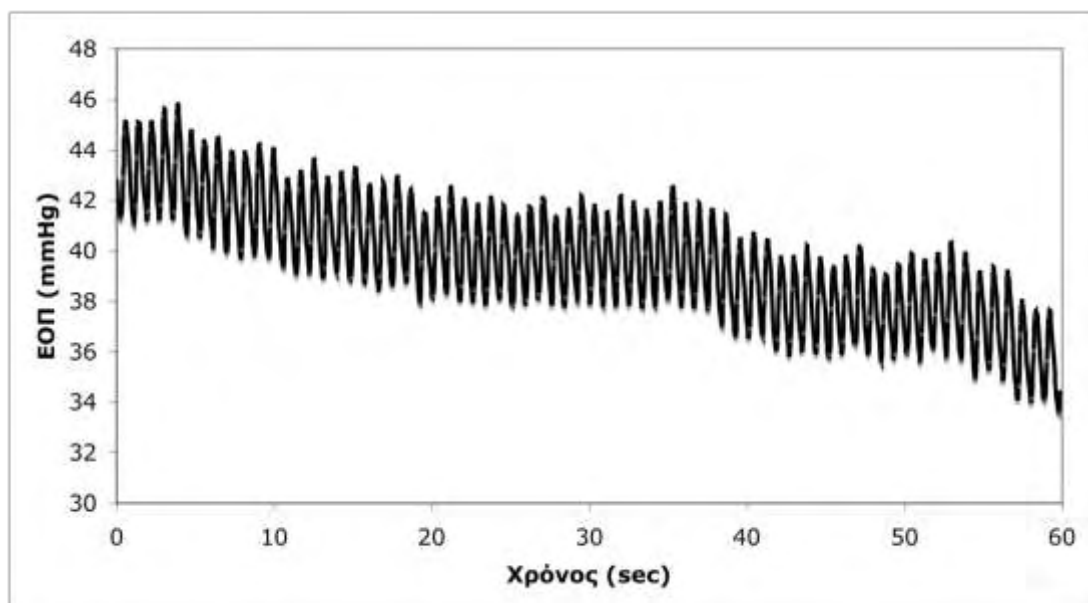
Προκειμένου να υπάρχει το ίδιο εύρος ΕΟΠ στη διαδικασία της μέτρησης και εφόσον σε κάποιες από τις μετρήσεις στα αρχικά ένα ή δύο βήματα υπήρχε θόρυβος, προχωρήσαμε στη σύγκριση των δεδομένων από το ύψος των 15 mmHg. Έτσι, διαμορφώθηκε μια αρχική σχέση πίεσης- όγκου (γράφημα 2) για καθεμιά από τις μετρήσεις και ακολουθώντας μια εκθετική προσέγγιση στα ζεύγη πίεσης-όγκου, υπολογίζεται μία αρχική τιμή για το συντελεστή οφθαλμικής ακαμψίας  $K$ , σύμφωνα με την εξίσωση  $P = P_0 + K \cdot \Delta V$ , όπου  $P$  η στιγμιαία ΕΟΠ,  $P_0$  η αρχική ΕΟΠ,  $\Delta V$  η μεταβολή του όγκου του οφθαλμού και  $K$  ο συντελεστής οφθαλμικής ακαμψίας. Η εκθετική προσέγγιση στη μαθηματική ανάλυση των δεδομένων πίεσης όγκου είχε χρησιμοποιηθεί και στην προηγούμενη μελέτη των Δαστιρίδου και συν.<sup>12</sup>

Στη συνέχεια, αναλύθηκαν τα δεδομένα της καμπύλης εκροής (γράφημα 3) με τη βοήθεια μαθηματικού μοντέλου που δημιουργήθηκε, συνυπολογίζοντας την εξίσωση πίεσης-όγκου και την εξίσωση των ροών  $\frac{dV}{dt} = -C \cdot (P - P_{epi}) - U + F$ , όπου  $F$  ο ρυθμός παραγωγής υδατοειδούς υγρού,  $P_{epi}$  η επισκληρική φλεβική πίεση και  $U$  η εκροή με τη ραγοειδοσκληρική οδό. Με τον τρόπο αυτό προκύπτει ότι

$$C = \frac{\frac{dP_1}{dt} \cdot \frac{1}{KP_1} - \frac{dP_2}{dt} \cdot \frac{1}{KP_2}}{P_2 - P_1} \quad (\text{βλέπε σχετικά κεφάλαιο 6}).$$

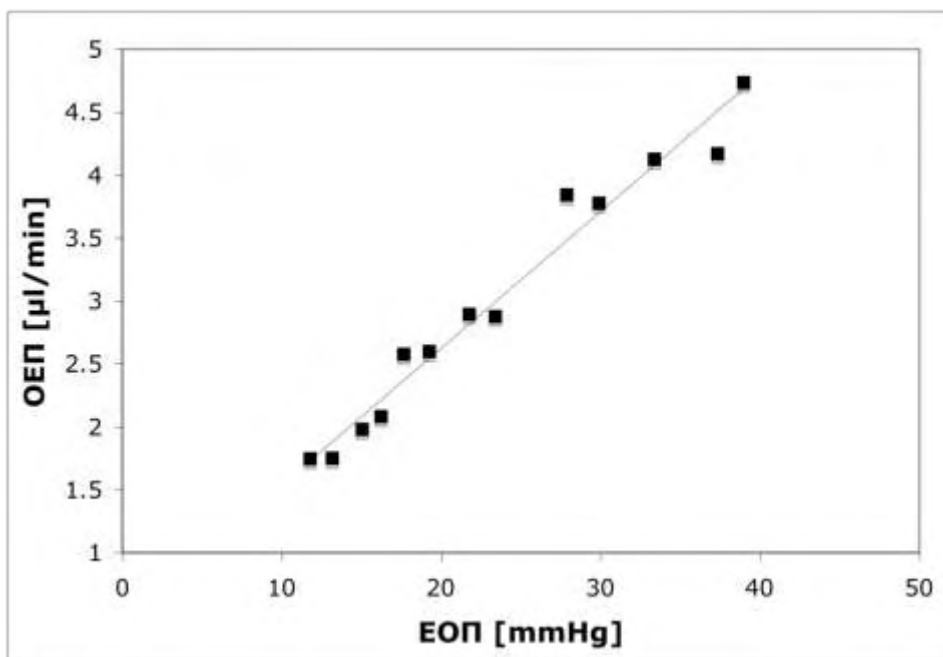


Γράφημα 2: Παράδειγμα σχέσης πίεσης όγκου, από μία από τις μετρήσεις.



Γράφημα 3: Δείγμα καμπύλης εκροής (σχέσης ενδοφθάλμιας πίεσης με το χρόνο), από μία από τις μετρήσεις.

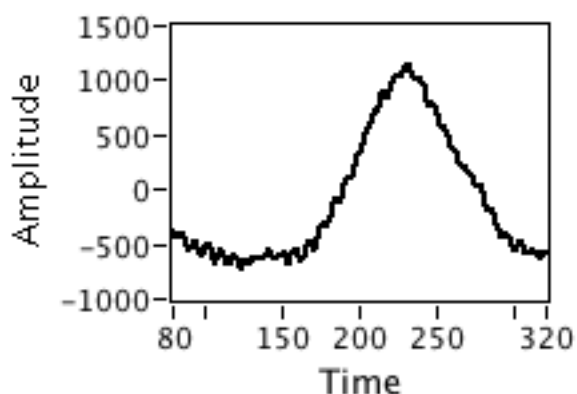
Με τον υπολογισμό της σχέσης του συντελεστή ευχέρειας εκροής  $C$  με την  $P$ , εφαρμόστηκε εκ νέου διόρθωση στην αρχική σχέση πίεσης όγκου, για τον όγκο που υπολογίστηκε ότι έχει απαχθεί από τις οδούς εκροής του οφθαλμού κατά τη διάρκεια της μέτρησης της οφθαλμικής ελαστικότητας. Η διόρθωση αυτή παρότι αναμενόταν να είναι γενικά μικρή, εφαρμόστηκε σε όλες τις μετρήσεις, διότι υποθετικά θα μπορούσε να εισάγει λάθη, στη σύγκριση μεταξύ μυωπικών οφθαλμών, με αρκετά χαμηλό συντελεστή  $K$  και εμμετρώπων ή υπερμετρώπων.



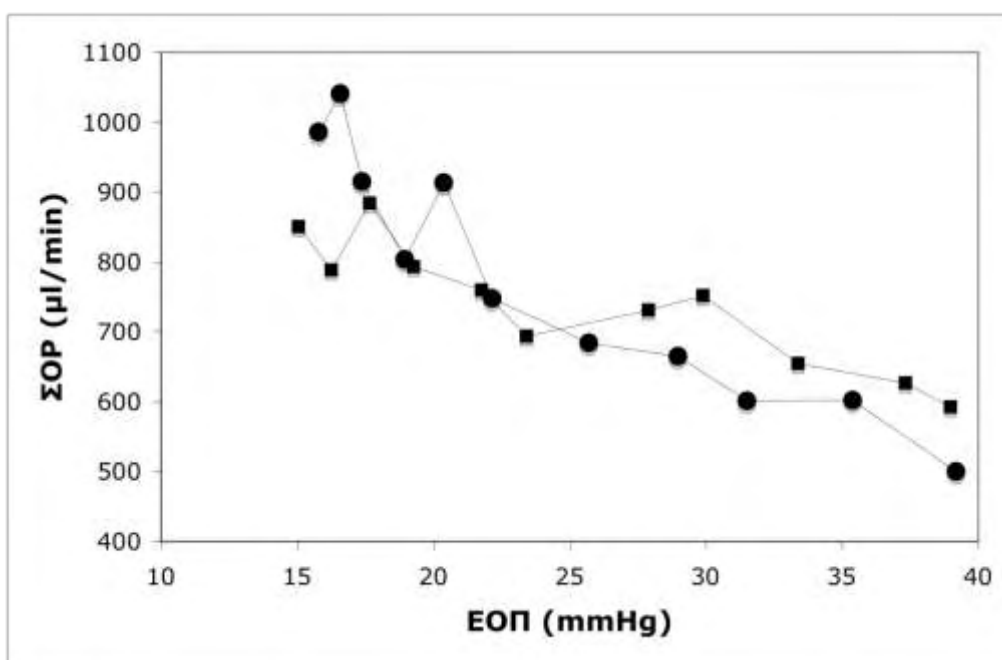
Γράφημα 4: Τυπικό δείγμα της σχέσης οφθαλμικού εύρους παλμού (OEΠ) με την ενδοφθάλμια πίεση (EOΠ), όπως έχει μετρηθεί σε ένα οφθαλμό.

Ακολούθως, υπολογίστηκε το OEΠ για κάθε παράθυρο καταγραφής, και σχηματίστηκαν διαγράμματα της σχέσης OEΠ με την αντίστοιχη μέση EOΠ κατά τη διάρκεια του παραθύρου καταγραφής (γράφημα 4).

Στη συνέχεια, και προκειμένου να υπολογιστεί η ΣΟΡ, εφαρμόστηκε φίλτρο στις αρχικές καταγραφές διάρκειας 2 sec της EOΠ και χρησιμοποιήθηκε θεωρητικό μοντέλο το οποίο έχει προταθεί από τους Silver και Farrel.<sup>146</sup> Σύμφωνα με το μοντέλο αυτό, υπολογίζεται η παράγωγος της πίεσης  $P$  με το χρόνο  $t$ ,  $dP/dt$ , και με τη βοήθεια της σχέσης πίεσης-όγκου, υπολογίζεται ακολούθως η παράγωγος του όγκου  $dV/dt$  (γράφημα 5). Η ελάχιστη τιμή της  $dV/dt$  λαμβάνει χώρα στο τέλος της διαστολικής φάσης του παλμού και η απόλυτη τιμή της, σύμφωνα με μια σειρά παραδοχών ορίζει την τιμή της ΣΟΡ. Με τον τρόπο αυτό δημιουργήθηκαν γραφήματα της σχέσης ΣΟΡ-EOΠ για κάθε μέτρηση (γράφημα 6).



Γράφημα 5: Γράφημα της  $dV/dt$  (στον άξονα Y) συναρτήσει του χρόνου (στον άξονα X), με βάση το οποίο υπολογίζεται η σφύζουσα αιματική ροή σε κάθε παράθυρο καταγραφής, ως η ελάχιστη τιμή της παραγώγου  $dV/dt$ .



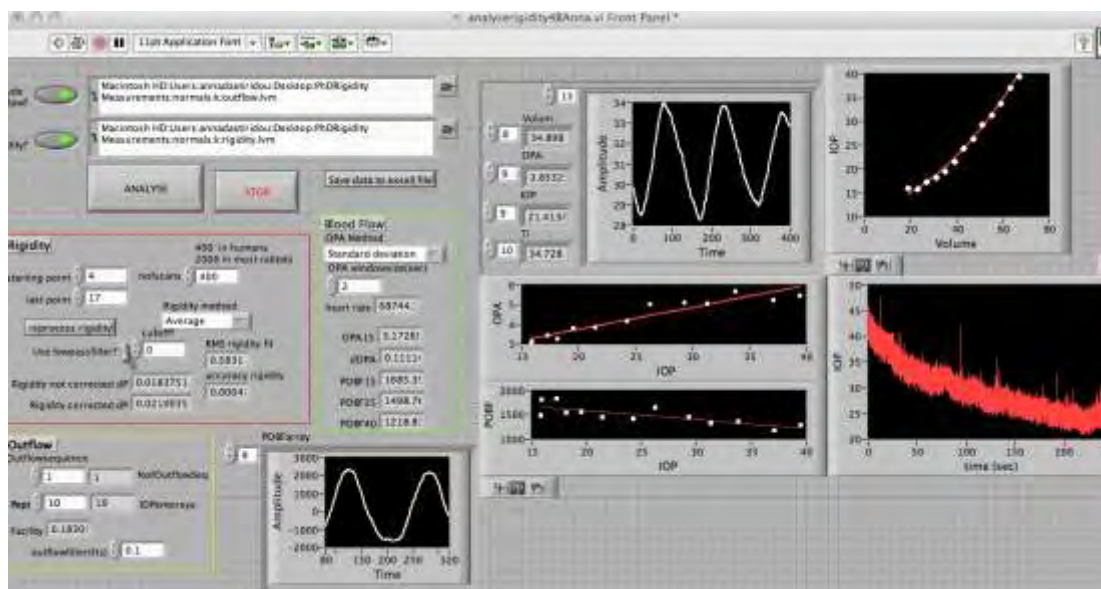
Γράφημα 6: Στο διάγραμμα αυτό αποτυπώνονται δύο μετρήσεις της σχέσης σφύζουσας οφθαλμικής αιματικής ροής (ΣΟΡ) με την ενδοφθάλμια πίεση (ΕΟΠ) σε δύο διαφορετικούς οφθαλμούς.

Η ΜΑΠ υπολογίστηκε από τις τιμές συστολικής ΣΑΠ και ΔΑΠ, με βάση τον τύπο

$$ΜΑΠ = ΔΑΠ + 0.33 * (ΣΑΠ - ΔΑΠ)$$

Η επεξεργασία των δεδομένων έγινε σε ειδικά σχεδιασμένα προγράμματα

ανάλυσης στο λογισμικό Labview (εικόνα 4) και Matlab (LabView; National Instruments Inc., Austin, TX and Matlab R2009b, Mathworks Inc., Natick, MA).



Εικόνα 4: Άποψη του ειδικά διαμορφωμένου λογισμικού επεξεργασίας των μετρήσεων σε περιβάλλον Labview (LabView; National Instruments Inc., Austin, TX).

### 5.3.4 Στατιστική Ανάλυση Δεδομένων

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως μέσος όρος  $\pm$  τυπική απόκλιση, για μεταβλητές με κανονική κατανομή, ενώ ως διάμεσος  $\pm$  διατεταρτημοριακό εύρος, εάν η μεταβλητή δεν ακολουθεί γκαουσιανή κατανομή. Η κανονικότητα των κατανομών εξετάστηκε με το Shapiro-Wilk test. Η ανάλυση συσχέτισης έγινε με τον υπολογισμό του συντελεστή συσχέτισης Pearson  $r$ , στην περίπτωση που τουλάχιστον η μία από τις δύο μεταβλητές ακολουθούσε κανονική κατανομή, ενώ το Spearman test και ο συντελεστής  $\rho$  υπολογίστηκαν στις υπόλοιπες περιπτώσεις. Προκειμένου να ελεγχθούν παράμετροι οι οποίοι είναι δυνατόν να επηρεάζουν τις μεταβλητές μας, χρησιμοποιήθηκε πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση. Το επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε στο 0.05. Στη στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πακέτο



SPSS (version 16; SPSS, Inc., Chicago, IL, USA).

## 5.4 Αποτελέσματα

Το διάμεσο ΑΜ ήταν 23.69 (εύρος 20.35-32.49) mm και η μέση ηλικία των συμμετεχόντων ήταν  $60.2 \pm 14.1$  χρόνια. Τα χαρακτηριστικά των ασθενών παρουσιάζονται στον πίνακα 2. Οι 6 από τους ασθενείς είχαν σημεία εκφυλιστικής μυωπίας. Αναλυτικότερα, οι 3 είχαν σημάδια μυωπικού κώνου, οι 2 παρουσίαζαν χοριοαμφιβληστροειδικές ατροφικές περιοχές και 1 μυωπική ωχροπάθεια. Κανείς από τους ασθενείς δεν παρουσίασε κάποια διεγχειρητική ή μετεγχειρητική επιπλοκή (μέχρι και τους 6 μήνες μετεγχειρητικά σε όλους τους ασθενείς).

Ο συντελεστής K μετρήθηκε ίσος με  $0.0218 \pm 0.0053 \mu\text{l}^{-1}$ . Το ΟΕΠ ήταν  $2.00 \pm 0.67 \text{ mmHg}$  για μετρήσεις που αντιστοιχούν σε ΕΟΠ 15 mmHg, που αυξάνεται στα  $3.66 \pm 1.40 \text{ mmHg}$  σε ΕΟΠ 40 mmHg. Η ΣΟΡ ήταν ίση με  $920.0 \pm 238.6 \mu\text{l}/\text{min}$  για ΕΟΠ 15-20 mmHg,  $832.2 \pm 241.49 \mu\text{l}/\text{min}$  στα 20-25 mmHg,  $743.4 \pm 234.0 \mu\text{l}/\text{min}$  στα 25-30 mmHg,  $687.0 \pm 202.2 \mu\text{l}/\text{min}$  στα 30-35 mmHg και  $644.3 \pm 195.4 \mu\text{l}/\text{min}$  σε ΕΟΠ 35-40 mmHg.

|                              |                          |
|------------------------------|--------------------------|
| Φύλο (άντρες/γυναίκες)       | 35/53                    |
| Ηλικία (χρόνια)              | $60.2 \pm 14.1^*$        |
| Αξονικό Μήκος (mm)           | $23.69 \pm 3.53^\dagger$ |
| Παχυμετρία κερατοειδή (μm)   | $537.3 \pm 27.9^*$       |
| Καρδιακός ρυθμός (ανά λεπτό) | $65 \pm 14^\dagger$      |
| ΜΑΠ (mmHg)                   | $98.2 \pm 14.8^*$        |
| Προεγχειρητική ΕΟΠ (mmHg)    | $14.0 \pm 5.0^\dagger$   |

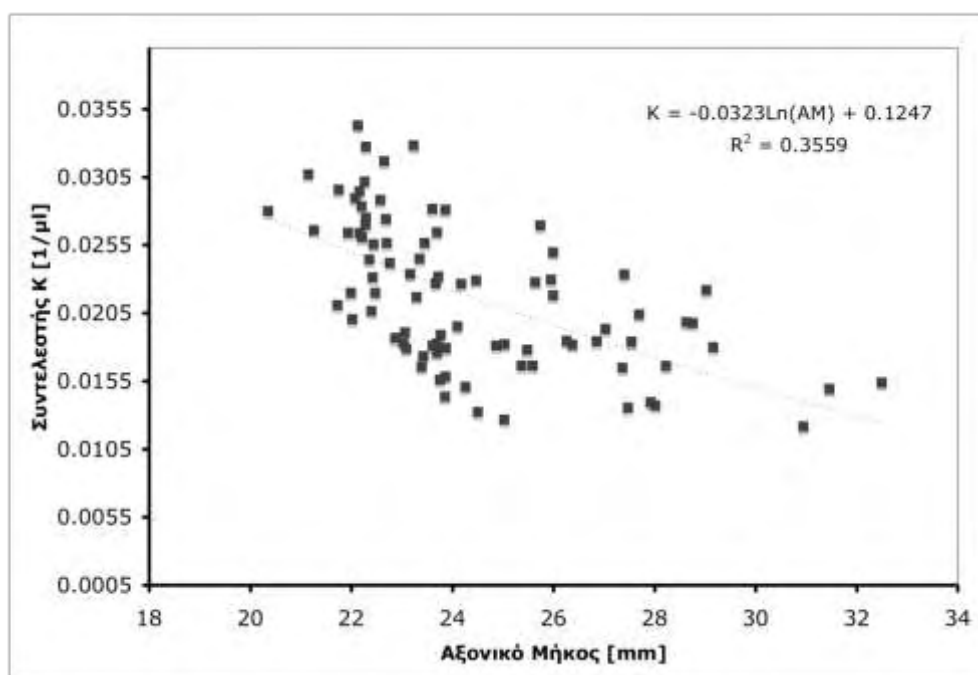
Πίνακας 2. Δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών. (ΜΑΠ: μέση αρτηριακή πίεση, ΕΟΠ: ενδοφθάλμια πίεση)

\*: Οι τιμές των μεταβλητών παρουσιάζονται ως μέσος όρος  $\pm$  σταθερή απόκλιση.

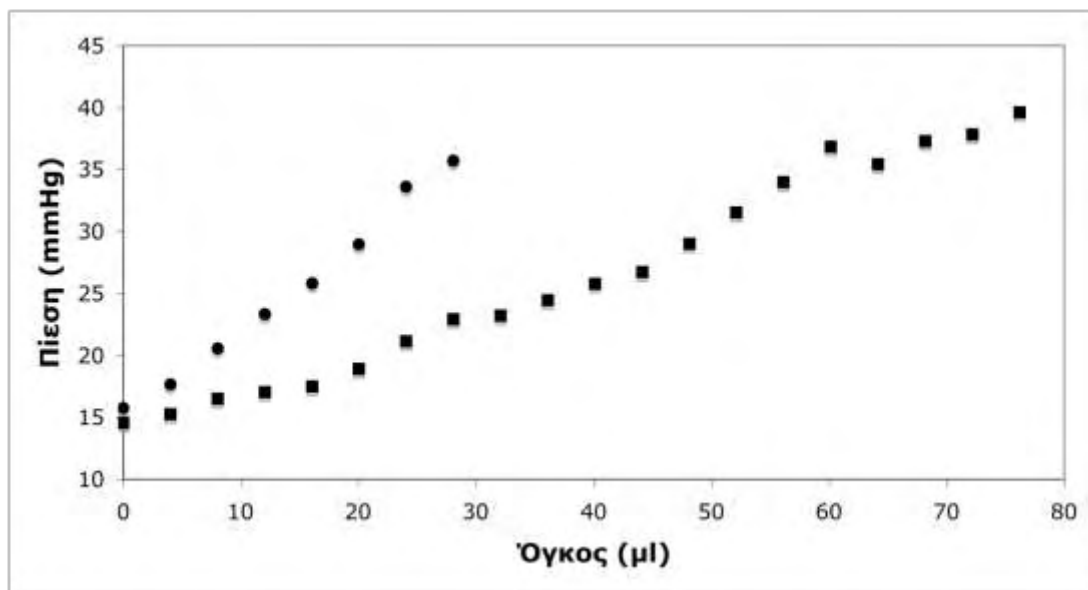
†: Οι τιμές των μεταβλητών παρουσιάζονται ως διάμεσος  $\pm$  διατεταρτημοριακό εύρος.

#### 5.4.1 Συντελεστής Οφθαλμικής Ακαμψίας και Αξονικό Μήκος

Ανευρέθηκε στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ του συντελεστή οφθαλμικής ακαμψίας K και του AM (Spearman's  $\rho=-0.641$ ,  $p<0.001$ ) (γραφήματα 7 και 8). Αντίθετα, δε διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ του συντελεστή K και του ΚΠΚ ( $\rho=0.031$ ,  $p=0.794$ ). Επίσης, διαπιστώθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ συντελεστή K και ηλικίας ( $\rho=0.220$ ,  $p=0.040$ ). Παρόλ' αυτά, στο δείγμα των ασθενών, υπήρχε επίσης συσχέτιση μεταξύ του AM και της ηλικίας ( $\rho=-0.383$ ,  $p<0.001$ ), ενώ δεν υπήρχε συσχέτιση μεταξύ AM και ΚΠΚ ( $\rho=0.070$ ,  $p=0.551$ ). Σε πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση (επίπεδο σημαντικότητας του μοντέλου  $p<0.001$ ,  $R^2=0.342$ ), το AM ( $p<0.001$ ) ήταν ο μόνος παράγοντας ο οποίος συσχετιζόταν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό με το συντελεστή K, με τις παραμέτρους της ηλικίας ( $p=0.747$ ), του ΚΠΚ ( $p=0.662$ ), της ΜΑΠ ( $p=0.863$ ) και του καρδιακού ρυθμού ( $p=0.594$ ) να συνυπολογίζονται στη διαμόρφωση του μοντέλου.



Γράφημα 7. Διάγραμμα διασποράς της σχέσης του συντελεστή οφθαλμικής ελαστικότητας K με το αξονικό μήκος (AM). Η σχέση προσεγγίστηκε με μία λογαριθμική συνάρτηση, λαμβάνοντας υπόψιν τη σχέση μεταξύ ενδοφθάλμιας πίεσης και αξονικού μήκους που πρότειναν οι Kotliar και συν,<sup>205</sup> αν συνυπολογίσουμε τη σχέση πίεσης όγκου που πρότενε ο Friedenwald.<sup>1</sup>



Γράφημα 8: Απεικόνιση δύο μετρήσεων της σχέσης πίεσης όγκου σε οφθαλμό με AM 21.15mm (με στρογγυλά σύμβολα) και σε οφθαλμό με AM 32.49mm (με τετράγωνα σύμβολα)

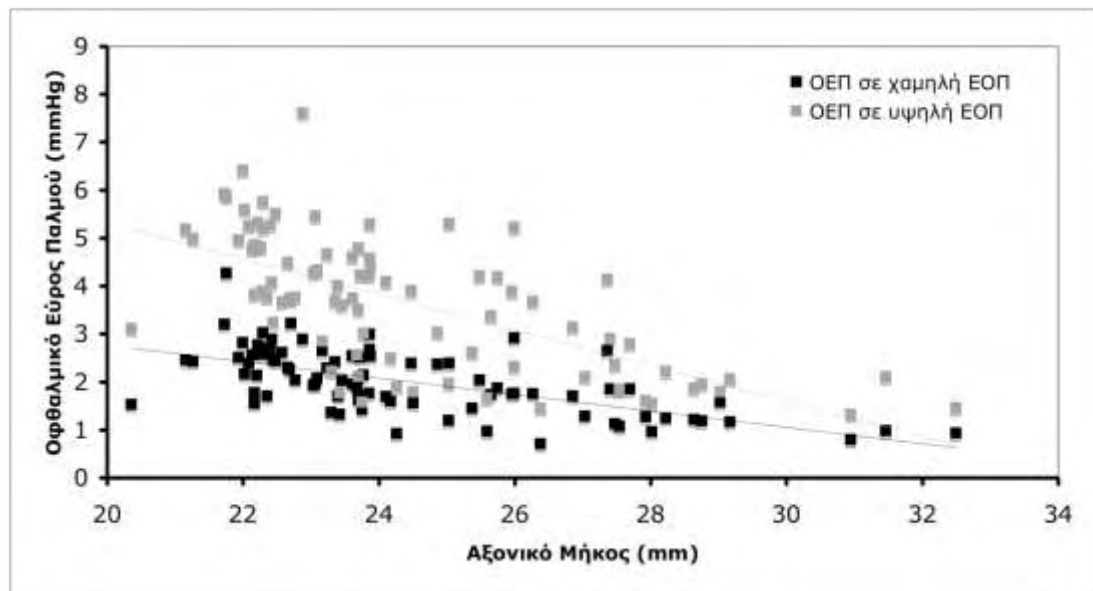
#### 5.4.2 Οφθαλμικό Εύρος Παλμού και Αξονικό Μήκος

Από τα γραφήματα της σχέσης μεταξύ ΟΕΠ και ΕΟΠ, τόσο στην παρούσα μελέτη, όσο και σε προηγούμενα μελέτη των Δαστιρίδου και συν.<sup>12</sup> έγινε αντιληπτή η γραμμική σχέση των δύο παραμέτρων. Για το λόγο αυτό, επιλέχθηκε να παρουσιαστεί εδώ η παρουσία συσχέτισης μεταξύ ΟΕΠ και AM σε δύο επίπεδα ΕΟΠ, την αρχική ΕΟΠ των 15 mmHg και την υψηλή ΕΟΠ των 40 mmHg. Έτσι, η αύξηση του AM συνοδεύεται σε όλους τους συμμετέχοντες από μείωση του μετρούμενου ΟΕΠ ( $r=-0.639$ ,  $p<0.001$  και  $r=-0.661$ ,  $p<0.001$ ) τόσο σε χαμηλές όσο και σε υψηλές ΕΟΠ (γράφημα 9). Επιπρόσθετα, το ΟΕΠ εμφανίζει θετική συσχέτιση με το συντελεστή Κ σε χαμηλές και υψηλές ΕΟΠ ( $\rho=0.595$ ,  $p<0.001$  και  $\rho=0.534$ ,  $p<0.001$  αντίστοιχα).

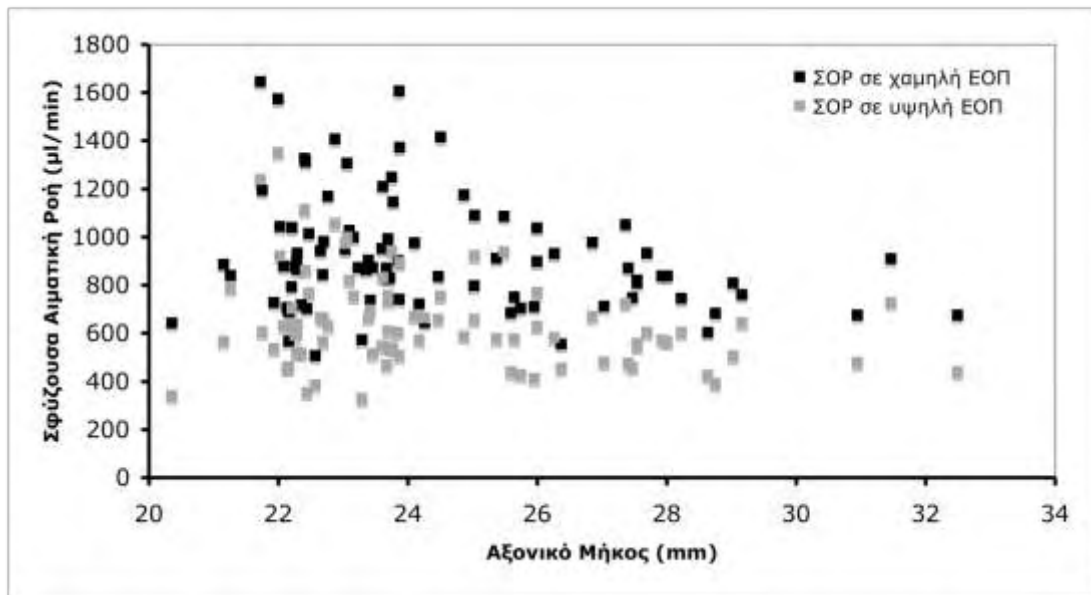
#### 5.4.3 Σφύζουσα Οφθαλμική Αιματική Ροή και Αξονικό Μήκος

Από την ανάλυση των γραφημάτων συσχέτισης μεταξύ ΣΟΡ και ΕΟΠ δεν προκύπτει κάποιο επαναλαμβανόμενο μοτίβο μείωσης του ΣΟΡ με την ΕΟΠ, όπως

στην περίπτωση της γραμμικής σχέσης μεταξύ ΟΕΠ και ΕΟΠ (γράφημα 6). Για το λόγο αυτό, επιλέχθηκε η ομαδοποίηση των μετρήσεων ΣΟΡ σε 5 διαφορετικά επίπεδα ΕΟΠ. Επομένως, ελέγχθηκε η συσχέτιση του ΑΜ με τη ΣΟΡ, σε 5 επίπεδα ΕΟΠ. Από την ανάλυση, προέκυψε μία οριακή στατιστικά μη σημαντική συσχέτιση μεταξύ των δύο παραμέτρων σε χαμηλότερα επίπεδα ΕΟΠ ( $\rho=-0.207$ ,  $p=0.053$ ;  $\rho=-0.169$ ,  $p=0.115$  και  $\rho=-0.195$ ,  $p=0.069$  σε επίπεδα ΕΟΠ 15-20, 20-25 και 25-30 mmHg αντίστοιχα), ενώ υπήρχε αρνητική συσχέτιση μεταξύ ΑΜ και ΣΟΡ σε υψηλότερα επίπεδα ΕΟΠ ( $\rho=-0.258$ ,  $p=0.017$  και  $\rho=-0.238$ ,  $p=0.028$  στα 30-35 mmHg και 35-40 mmHg αντίστοιχα) (γράφημα 10).



Γράφημα 9: Το οφθαλμικό εύρος παλμού (ΟΕΠ) σε σχέση με το αξονικό μήκος σε χαμηλά (15 mmHg) και υψηλά (40 mmHg) επίπεδα ενδοφθάλμιας πίεσης (ΕΟΠ).



Γράφημα 10: Σφύζουσα οφθαλμική αιματική ροή (ΣΟΡ) σε σχέση με το αξονικό μήκος σε χαμηλά (15-20 mmHg) και υψηλά (35-40 mmHg) επίπεδα ενδοφθάλμιας πίεσης (ΕΟΠ).

## 5.5 Συζήτηση

Ο σκοπός της μελέτης αυτής ήταν να χαρακτηρίσουμε και να ποσοτικοποιήσουμε την επίδραση του AM στη σχέση πίεσης-όγκου του ανθρώπινου οφθαλμού, το ΟΕΠ και τη ΣΟΡ, στα πλαίσια του προσδιορισμού των παραμέτρων που επηρεάζουν τις μετρούμενες μεταβλητές σε φυσιολογικό πληθυσμό. Από τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης προκύπτει ότι ο συντελεστής Κ οφθαλμικής ακαμψίας, όπως και οι παράμετροι ΟΕΠ και ΣΟΡ μειώνονται με την αύξηση του AM. Επομένως, κάποιο μέρος της διακύμανσης των ανωτέρω παραμέτρων μπορεί να εξηγηθεί και μόνο από το AM. Πρόκειται μάλιστα για την πρώτη μελέτη στη βιβλιογραφία που συσχετίζει την τιμή του συντελεστή ΟΕ, μετρούμενο διεγχειρητικά σε ένα μεγάλο δείγμα ασθενών, με το AM.

### 5.5.1 Σχέση Οφθαλμικής Ακαμψίας με το Αξονικό Μήκος

Η οφθαλμική ελαστικότητα είναι μακροσκοπική παράμετρος η οποία χαρακτηρίζει τη σχέση της μεταβολής της πίεσης με τη μεταβολή του όγκου. Είναι γενικά παραδεκτό ότι η οφθαλμική ακαμψία σχετίζεται με την ελαστικότητα του σκληρού χιτώνα (πάχος ιστού, σκληρότητα, κατάσταση ενυδάτωσης κλπ). Παράλληλα, έχει προταθεί ότι εκφράζει τη συνδυασμένη συμπεριφορά του σκληρού, του χοριοειδή, της μεμβράνης του Bruch, του αμφιβληστροειδή και του κερατοειδή.<sup>28</sup> Ο συντελεστής οφθαλμικής ακαμψίας αποτελεί μέτρο της σχέσης αυτής, χωρίς όμως να διαχωρίζεται η επίδραση της διαφορετικής μορφολογίας ή των μηχανικών παραμέτρων των διαφορετικών οφθαλμικών ιστών. Ο όγκος είναι μάλιστα βασική παράμετρος σε πολλές μαθηματικές προσεγγίσεις της οφθαλμικής ελαστικότητας, συμπεριλαμβανομένων αυτής του Friedenwald<sup>1</sup> και του Silver.<sup>10</sup>

Το σχήμα του οφθαλμού επηρεάζει άμεσα τον όγκο του. Στην παρούσα μελέτη, μετρήθηκε το AM που αναπαριστά την προσθιοπίσθια διάμετρο. Όμως, το σχήμα του οφθαλμού δεν είναι σφαιρικό και μάλιστα, είναι πιθανό η κατακόρυφη και εγκάρσια διάμετρος να μην προσεγγίζονται το ίδιο καλά γνωρίζοντας το AM σε υψηλά μυωπικούς ή υπερμετρωπικούς οφθαλμούς, σε σχέση με τους εμμέτρους. Αυτό μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα ένα μέρος της διακύμανσης στη σχέση μεταξύ συντελεστή οφθαλμικής ακαμψίας και AM να εξηγείται ακριβώς από τη διακύμανση

στις διαστάσεις του οφθαλμού αναφορικά με το AM, το οποίο έχουμε ποσοτικοποιήσει. Η θέση αυτή ενισχύεται από τα ευρήματα της μελέτης των Tabernero et al,<sup>206</sup> οι οποίοι ανέλυσαν περιφερικά διαγράμματα διάθλασης και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το σχήμα του περιφερικού αμφιβληστροειδή είναι πιο ακανόνιστο σε περιπτώσεις χαμηλής μυωπίας, σε σύγκριση με εμμετρικούς οφθαλμούς. Επιπρόσθετα, χρησιμοποιώντας ένα ειδικά διαμορφωμένο μηχάνημα swept source OCT και τρισδιάστατη απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία, οι Ohno-Matsui και συν.<sup>207</sup> μελέτησαν το σχήμα του σκληρού χιτώνα σε ένα μεγάλο αριθμό οφθαλμών και συμπέραναν πως οι μυωπικές χιοριοαμφιβληστροειδικές βλάβες προκύπτουν πιο συχνά σε οφθαλμούς με ακανόνιστη καμπυλότητα. Επομένως, οι τοπικές συνθήκες τάσης και παραμόρφωσης προξενούν διαφορετική καταπόνηση κατά περιοχές, με αποτέλεσμα οι ευένδοτες περιοχές να εμφανίζουν παθολογικές μεταβολές.

Σε αντίθεση με τον παραπάνω ισχυρισμό, οι Silver et al<sup>208</sup> μελετώντας ανθρώπινους οφθαλμούς, από τράπεζες οφθαλμών, πρότειναν μαθηματικές εξισώσεις οι οποίες συνδέουν τον όγκο του οφθαλμού με το AM και κατέληξαν ότι η προσέγγιση αυτή του υπολογισμού του όγκου του οφθαλμού με βάση το AM δεν εισάγει μεγάλα σφάλματα στους υπολογισμούς. Αυτό μπορεί βεβαίως να ισχύει σε εμμέτρωπες ή οφθαλμούς με μικρά διαθλαστικά σφάλματα, αλλά παραμένει άγνωστο αν προκύπτουν διαφορές σε υψηλούς αμέτρωπες.

Επιπρόσθετα, στις μελέτες του ο Perkins<sup>48</sup> εξέτασε τη σχέση μεταξύ οφθαλμικού όγκου και συντελεστή οφθαλμικής ακαμψίας σε ανθρώπινους οφθαλμούς μετά θάνατον, καταλήγοντας στο συμπέρασμα ότι η μειωμένη τιμή του συντελεστή οφθαλμικής ακαμψίας K που παρατηρείται σε μυωπικούς οφθαλμούς, οφείλεται κυρίως στο μεγαλύτερό τους μέγεθος και όχι σε διαφορές στην εμβιομηχανική του τοιχώματος των οφθαλμών αυτών. Υπολόγισε, σύμφωνα και με τις μελέτες του Friedenwald,<sup>1</sup> στη συνέχεια, έναν συντελεστή k, ο οποίος προέκυπτε από το συντελεστή K πολλαπλασιασμένο με τον όγκο του κάθε οφθαλμού, τον οποίο υπολόγιζε με βάση το AM που μετρούσε. Κατέληξε λοιπόν στο συμπέρασμα ότι ο νέος αυτός συντελεστής δε διέφερε σε μυωπικούς οφθαλμούς, υπονοώντας ότι τα μάτια αυτά δεν εμφανίζουν προφανείς διαφορές στις ελαστικές τους ιδιότητες. Παρόλ' αυτά, αναλύοντας εκ νέου τα δεδομένα που αναφέρονται στο άρθρο του Perkins,<sup>48</sup> είδαμε ότι προέκυπτε μία οριακά σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ συντελεστή k και AM ( $p=0.043$ ). Εφαρμόζοντας αντίστοιχη μεθοδολογία ανάλυσης



στα δεδομένα μας, προκύπτει μάλιστα μία στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ του νέου συντελεστή  $k$ , στον οποίο έχουμε ενσωματώσει τον όγκο (πολλαπλασιάζοντας με ένα συντελεστή  $AM^3$ ) και του  $AM$  ( $\rho=0.472$ ,  $p<0.001$ ). Επίσης, είναι σημαντικό να τονιστεί ότι στη μελέτη του Perkins, το εύρος του  $AM$  των οφθαλμών ήταν 22.7-26.87 mm, ενώ στην παρούσα μελέτη ήταν μεγαλύτερο (20.35-32.49 mm), ο αριθμός των οφθαλμών στη μελέτη εκείνη είναι σαφώς μικρότερος και οι μετρήσεις έλαβαν χώρα από 1–16 μέρες post mortem.

Σε γενικές γραμμές, ο όρος οφθαλμική ελαστικότητα έχει χρησιμοποιηθεί με πολλαπλές ερμηνείες.<sup>152,203</sup> Μάλιστα πρόσφατα, με τη χρήση του αναλυτή οφθαλμικής απόκρισης (Ocular Response Analyzer, Reichert Inc., Buffalo, NY) έχουν προταθεί νέες παράμετροι που θεωρείται ότι ποσοτικοποιούν διαφορετικές μηχανικές ιδιότητες του κερατοειδούς. Μελέτες με τη χρήση της νέας αυτής τεχνολογίας έχουν καταδείξει μειωμένες τιμές στην παράμετρο της κερατικής υστέρησης (corneal hysteresis) σε μύωπες, σε σύγκριση με ομάδα ελέγχου, χωρίς μεταβολές στην παράμετρο του παράγοντα κερατικής αντίστασης (corneal resistance factor).<sup>209</sup> Είναι γενικά αποδεκτό ότι οι παράμετροι αυτές αντανακλούν σε ιδιότητες του κερατοειδούς, όμως το φυσικό τους νόημα και οι παθήσεις στις οποίες αυτές επηρεάζονται παραμένουν σε μεγάλο βαθμό άγνωστες. Συμπερασματικά, η άμεση σύγκριση των παραμέτρων αυτών με την οφθαλμική ελαστικότητα δεν είναι δυνατή, αν μάλιστα αναλογιστεί κανείς ότι η οφθαλμική ελαστικότητα επηρεάζεται τόσο από τη γεωμετρία, όσο και από τις μηχανικές ιδιότητες ολόκληρου του βολβού, και όχι μόνο του κερατοειδούς.

### 5.5.2 Σχέση Οφθαλμικού Εύρους Παλμού με το Αξονικό Μήκος

Ένα ακόμη αποτέλεσμα της παρούσας μελέτης είναι η αρνητική συσχέτιση μεταξύ ΟΕΠ και  $AM$ . Το εύρημα αυτό έχει περιγραφεί σε αρκετές μελέτες σε μεγάλο αριθμό ασθενών.<sup>149-152</sup> Σε μία μελέτη σε 376 οφθαλμούς, περιγράφηκε επίσης η μείωση του ΟΕΠ με την αύξηση του  $AM$ ,<sup>149</sup> αλλά παράλληλα οι συγγραφείς ανέφεραν ότι από τις μετρήσεις τους δεν προέκυπτε συσχέτιση μεταξύ ΟΕΠ και οφθαλμικής ακαμψίας, σε αντίθεση με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης. Η διαφορά αυτή είναι δυνατό να οφείλεται σε διαφορές στη σύνθεση του δείγματος στις δύο μελέτες, αλλά και στη διαφορετική προσέγγιση του τρόπου μέτρησης της

οφθαλμικής ακαμψίας, αφού η επεμβατική μέτρηση που ακολουθήθηκε στην παρούσα μελέτη προσφέρει και τη μεγαλύτερη ακρίβεια. Τέλος, η συσχέτιση μεταξύ AM και ΟΕΠ καταδεικνύει τους περιορισμούς οι οποίοι είναι συνυφασμένοι με τη χρήση της παραμέτρου αυτή ως έμμεσου δείκτη της αιμοδυναμικής του οφθαλμού, μιας και διαφορές στο AM μπορούν να οδηγήσουν σε διαφορές στην τιμή του ΟΕΠ, χωρίς να υποδηλώνουν απόλυτα και διαφορές στην πραγματική τιμή ΣΟΡ.

### 5.5.3 Σχέση Σφύζουσας Αιματικής Ροής με το Αξονικό Μήκος

Σε συνέχεια των παραπάνω, σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής, προκύπτει μια οριακή συσχέτιση μεταξύ ΣΟΡ και AM σε χαμηλές ΕΟΠ, η οποία γίνεται στατιστικά σημαντική σε υψηλότερα επίπεδα ΕΟΠ. Μειωμένες τιμές ΣΟΡ σε ασθενείς με μυωπία έχουν επισημανθεί σε παλαιότερες μελέτες στη βιβλιογραφία με τη χρήση της τεχνικής της πνευμοτονομετρίας.<sup>151,152,159,202</sup> Σε όλες αυτές τις μελέτες προέκυπτε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ ΣΟΡ και AM, με μέτριου μεγέθους συντελεστές συσχέτισης. Μάλιστα, σε μία μελέτη πάνω στους παράγοντες που είναι δυνατό να σχετίζονται με το μέγεθος της ΣΟΡ σε 80 φυσιολογικούς ασθενείς, το AM ήταν η μόνη παράμετρος η οποία εμφάνιζε στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση με τη ΣΟΡ, ενώ η ηλικία, η ΣΑΠ και η ΔΑΠ, η ΕΟΠ και το διαθλαστικό σφάλμα δεν ήταν σημαντικές παράμετροι στο μοντέλο.<sup>202</sup> Τα ευρήματα αυτών των μελετών προκύπτουν με τη χρήση της πνευμοτονομετρίας, η οποία ενσωματώνει στους υπολογισμούς της ΣΟΡ την ίδια σχέση πίεσης όγκου σε όλους τους οφθαλμούς, ανεξάρτητα από πιθανές διαφορές στον όγκο ή την διατασιμότητα του σκληρού. Ο σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να υπολογιστεί η ΣΟΡ σε διαφορετικά επίπεδα ΕΟΠ, χρησιμοποιώντας τον ήδη μετρημένο για κάθε οφθαλμό συντελεστή οφθαλμικής ακαμψίας, προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί το σφάλμα που εμπίπτει στους υπολογισμούς από τη χρήση μιας τιμής για την οφθαλμική ελαστικότητα. Για το σκοπό αυτό επίσης συμπεριελάβαμε στη μελέτη ασθενείς με μεγάλο εύρος στο AM. Τα αποτελέσματά μας συνηγορούν υπέρ της παρουσίας μειωμένης παλμικής αιματικής ροής σε περιπτώσεις υψηλής μυωπίας. Παράλληλα, παραμένει άγνωστο αν η μείωση αυτή της ΣΟΡ αντανακλά σε μείωση και της ολικής αιματικής ροής του οφθαλμού ή σε μεταβολή της αναλογίας σφύζουσας προς σταθερή αιματική ροή σε ένα διαφορετικό αιμοδυναμικό μοτίβο.

#### 5.5.4 Περιορισμοί της μελέτης

Όσον αφορά στους περιορισμούς της μελέτης, αρχικά πρέπει να αναφερθεί ο επεμβατικός χαρακτήρας της διαδικασίας μέτρησης που ακολουθήθηκε. Είναι όμως ιδιαίτερα σημαντικό το γεγονός ότι ελλείπει μη επεμβατικής μεθόδου, η παρούσα διαδικασία μέτρησης είναι η μόνη που μπορεί να αποδώσει πληροφορίες τόσο για τη σχέση πίεσης όγκου του οφθαλμού, όσο και για τη σχέση εύρους παλμού-πίεσης, καθώς και αιματικής ροής-πίεσης. Είναι επίσης αξιοσημείωτο ότι η ποσοτικοποίηση των μετρούμενων παραμέτρων πραγματοποιείται μέσα από μία δυναμική διαδικασία μέτρησης, η οποία μπορεί να αποδίδει δεδομένα σε μεταβαλλόμενες συνθήκες, τα οποία πιθανά δεν αντανακλούν στις παραμέτρους σε κατάσταση ισορροπίας. Όμως, εφόσον το ίδιο εύρος πίεσεων χρησιμοποιήθηκε στις καταγραφές σε όλες τις μετρήσεις, η καμπύλη πίεσης όγκου αλλά και τα λοιπά δεδομένα είναι άμεσα συγκρίσιμα μεταξύ των οφθαλμών. Για το λόγο αυτό πιστεύουμε ότι η επιμονή στο ίδιο πρωτόκολλο μέτρησης, καθώς και η ικανότητα μεταβολής της ΕΟΠ και του όγκου του οφθαλμού μπορούν να οδηγήσουν σε σημαντικές πληροφορίες όσον αφορά τόσο τη φυσιολογία του ανθρώπινου οφθαλμού, όσο και την κατανόηση παθοφυσιολογικών μηχανισμών. Ένα σημαντικό πλεονέκτημα είναι επίσης το μεγάλο εύρος των ΑΜ στη σειρά των μετρήσεών μας. Έτσι, συμπεριελήφθησαν οφθαλμοί με μεγάλες διαφορές όγκου, προκειμένου να αυξηθεί η δυνατότητα ανίχνευσης πιθανής εξάρτησης των μετρούμενων παραμέτρων από το ΑΜ. Παράλληλα, εφόσον οι ασθενείς μας έπασχαν από καταρράκτη, ο οποίος είναι γνωστό ότι μπορεί να μεταβάλλει τη διάθλαση, επιλέξαμε να μην αναλύσουμε τα δεδομένα μας σε σχέση με το διαθλαστικό σφάλμα, διότι η ανάλυση αυτή θα εμπεριείχε σφάλματα.

Ένας ακόμη περιορισμός της μελέτης είναι ότι δεν επιχειρήσαμε μετρήσεις του πάχους του σκληρού, λόγω του ειδικού εξοπλισμού που απαιτείται και ο οποίος δεν ήταν διαθέσιμος. Είναι γνωστό ότι οι υψηλά μυωπικοί οφθαλμοί παρουσιάζουν μειωμένο πάχος σκληρού στον οπίσθιο πόλο, σε σύγκριση με ομάδα ελέγχου.<sup>210</sup> Έτσι, έχοντας ποσοτικοποιήσει την παράμετρο αυτή, θα ήταν δυνατό να χαρακτηριστεί η σχέση αυτής με το συντελεστή οφθαλμικής ακαμψίας. Επιπρόσθετα, θα παρουσίαζε εξαιρετικό ενδιαφέρον η συσχέτιση των ευρημάτων μας με τον όγκο του χοριοειδούς, ο οποίο είναι πλέον δυνατό να μετρηθεί με τη βοήθεια οπτικής τομογραφίας συνοχής ενισχυμένου βάθους (enhanced depth imaging optical coherence tomography). Μία πρόσφατη δημοσίευση με τη χρήση της τεχνολογίας αυτής μάλιστα ποσοτικοποίησε

την εξάρτηση μεταξύ ΑΜ και όγκου χοριοειδούς, με χαρακτηριστικά ευρήματα λέπτυνσης του χοριοειδούς χιτώνα σε οφθαλμούς με υψηλή μυωπία.<sup>211</sup>

## 5.6 Συμπεράσματα

Συνοψίζοντας, το ΑΜ επηρεάζει το συντελεστή οφθαλμικής ακαμψίας, το ΟΕΠ και τη ΣΟΡ. Η παρούσα μελέτη προσφέρει μία βάση δεδομένων για την τιμή της οφθαλμικής ελαστικότητας, η οποία μπορεί να αποτελέσει χρήσιμο εργαλείο σε μελέτες που περιλαμβάνουν υπολογισμούς όγκου με τη βοήθεια καταγραφών πίεσης, όπως συμβαίνει με την τονογραφία ή την πνευμοτονομετρία. Η ΣΟΡ παρουσιάζεται μειωμένη σε ασθενείς με υψηλή μυωπία, μετά την ενσωμάτωση του μετρημένου για κάθε ασθενή συντελεστή οφθαλμικής ακαμψίας στους αλγόριθμους υπολογισμού. Τα αποτελέσματα αυτά μπορεί να έχουν εφαρμογές σε μελέτες πάνω στον οφθαλμικό παλμό, αλλά και όσον αφορά την παθοφυσιολογία και τις κλινικές εκδηλώσεις της υψηλής μυωπίας. Μία προοπτική μελέτη, σε περισσότερους ασθενείς, και με την χρήση μη επεμβατικής τεχνολογίας θα ήταν ωφέλιμη για να χαρακτηριστεί και η χρονική ακολουθία των μεταβολών που επισυμβαίνουν στην παθολογική μυωπία, καθώς και η σχέση αιτίου αιτιατού στη σχέση του ΑΜ με την οφθαλμική ακαμψία, το ΟΕΠ και τη ΣΟΡ.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

### 6. ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΗΣ ΟΦΘΑΛΜΙΚΗΣ ΕΛΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑΣ, ΤΗΣ ΕΥΧΕΡΕΙΑΣ ΕΚΡΟΗΣ, ΤΟΥ ΟΦΘΑΛΜΙΚΟΥ ΕΥΡΟΥΣ ΠΑΛΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΣ ΑΙΜΑΤΙΚΗΣ ΡΟΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΓΛΑΥΚΩΜΑ ΑΝΟΙΧΤΗΣ ΓΩΝΙΑΣ ΚΑΙ ΟΜΑΔΑ ΕΛΕΓΧΟΥ

#### 6.1 Εισαγωγή

#### 6.2 Σκοπός

#### 6.3 Μέθοδος

##### 6.3.1 Ασθενείς

##### 6.3.2 Διαδικασία μέτρησης

##### 6.3.3 Μαθηματική Επεξεργασία Δεδομένων

##### 6.3.4 Στατιστική Ανάλυση Δεδομένων

#### 6.4 Αποτελέσματα

##### 6.4.1 Συντελεστές K και C

##### 6.4.2 Οφθαλμικό Εύρος Παλμού και Σφύζουσα Αιματική Ροή

#### 6.5 Συζήτηση

##### 6.5.1 Οφθαλμική Ελαστικότητα και Γλαύκωμα Ανοιχτής Γωνίας

##### 6.5.2 Ευχέρεια Εκροής και Γλαύκωμα Ανοιχτής Γωνίας

##### 6.5.3 Οφθαλμικό Εύρος Παλμού και Γλαύκωμα Ανοιχτής Γωνίας

##### 6.5.4 Σφύζουσα Αιματική Ροή και Γλαύκωμα Ανοιχτής Γωνίας

##### 6.5.5 Περιορισμοί της μελέτης

#### 6.6 Συμπεράσματα

#### 6.1 Εισαγωγή

Η αυξημένη ΕΟΠ έχει επανειλημμένα διαφανεί ως ο κύριος παράγοντας κινδύνου για την πρόκληση και την εξέλιξη του γλαυκώματος. Επίσης, η μείωση της ΕΟΠ, είτε φαρμακευτικά, είτε χειρουργικά, αποτελεί μέχρι στιγμής το μόνο τρόπο σταθεροποίησης της πάθησης και αποτροπής επιδείνωσης. Μάλιστα, μελέτες πάνω στην υδροδυναμική του ανθρώπινου οφθαλμού έχουν καταδείξει ότι ο κύριος μηχανισμός ο οποίος πάσχει είναι η απορροή του υδατοειδούς υγρού με τη συμβατική

οδό, ενώ η πρώτη παρατήρηση της μειωμένης ευχέρειας εκροής του υδατοειδούς υγρού έγινε με τις πρώτες τονογραφικές μελέτες του Grant σε γλαυκωματικούς ασθενείς.<sup>114</sup> Χαρακτηριστικά, μειωμένες τιμές του συντελεστή ευχέρειας εκροής έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με ΓΑΓ χωρίς αγωγή,<sup>115</sup> αλλά και σε ασθενείς με οφθαλμική υπερτονία, χωρίς γλαύκωμα.<sup>212</sup>

Η θηλή του οπτικού νεύρου αποτελεί την κύρια θέση από όπου ξεκινά η γλαυκωματική βλάβη στους νευράξονες.<sup>179</sup> Όπως έχει πρόσφατα προταθεί στη βιβλιογραφία, η οπτική θηλή αντιμετωπίζεται ως μία σύνθετη δομή με χαρακτηριστικές εμβιομηχανικές ιδιότητες, με την ΕΟΠ να αναπαριστά τον κύριο παράγοντα ο οποίος επιδρά στις νευρικές, αγγειακές και στηρικτικές δομές.<sup>61</sup> Από τη στιγμή που η άμεση πειραματική επιβεβαίωση είναι δυσχερής στον ανθρώπινο οφθαλμό *in vivo*, οι περισσότερες μελέτες χρησιμοποίησαν έμμεσες μεθόδους, όπως η απεικόνιση και η υπολογιστική μοντελοποίηση (computational modeling), προκειμένου να χαρακτηρίσουν τις εμβιομηχανικές ιδιότητες της lamina cribrosa και του σκληρού χιτώνα της περιθηλαίας περιοχής, ώστε να παράσχουν πληροφορίες πάνω στους παθογενετικούς μηχανισμούς του γλαυκώματος. Με τον τρόπο αυτό, χαρακτηρίστηκαν μορφολογικές και δομικές παράμετροι που σχετίζονται με αυξημένη ευπάθεια της οπτικής θηλής στην εκδήλωση γλαυκωματικής νευροπάθειας και προσεγγίστηκε ο ρόλος της σχετιζόμενης με την ΕΟΠ τάσης και παραμόρφωσης στην παθοφυσιολογία του γλαυκώματος.<sup>184</sup> Μεταβολές προς την κατεύθυνση της αύξησης της ελαστικότητας έχουν περιγραφεί στα πρώτα στάδια του γλαυκώματος<sup>213</sup> και μάλιστα η αυξημένη ακαμψία του σκληρού έχει προταθεί σαν ένας πιθανός προστατευτικός μηχανισμός ενάντια στη γλαυκωματική βλάβη.<sup>214</sup>

Από τη στιγμή που οι άμεσες μετρήσεις της παραμόρφωσης του σκληρού είναι δύσκολο να πραγματοποιηθούν *in vivo*, η οφθαλμική ακαμψία μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μέτρο των εμβιομηχανικών ιδιοτήτων του οφθαλμικού κελύφους, συμπεριλαμβάνοντας τόσο τη δομική συνοχή και σκληρότητα όσο και τη γεωμετρία, κατά κύριο λόγο του σκληρού χιτώνα. Μάλιστα, δεν είναι γνωστό εάν η οφθαλμική ελαστικότητα επηρεάζεται από μεταβολές στις εμβιομηχανικές ιδιότητες της περιοχής της οπτικής θηλής.

Επιπρόσθετα, η σχετιζόμενη με την ΕΟΠ τάση και παραμόρφωση που υφίστανται οι οφθαλμικοί ιστοί, μπορούν επίσης να επηρεάσουν την αγγειακή άρδευση του οπτικού δίσκου. Σύμφωνα με την αγγειακή θεωρία πρόκλησης της γλαυκωματικής νευροπάθειας, κυρίαρχο ρόλο διαδραματίζει η δυσλειτουργία της

αγγειακής αυτορρύθμισης στο επίπεδο της θηλής του οπτικού νεύρου, που οδηγεί σε ισχαιμία και βλάβη επαναιμάτωσης.<sup>190</sup> Όπως αναφέρθηκε εκτενώς στο κεφάλαιο 4, η μηχανική και η αγγειακή θεωρία προσέφεραν για χρόνια διαφορετικούς μηχανισμούς πρόκλησης της γλαυκωματικής βλάβης. Αντιθέτως, σύμφωνα με τις σύγχρονες θεωρίες, υποστηρίζεται η άμεση αλληλεπίδραση της μηχανικής επίδρασης της ΕΟΠ και της αιμάτωσης της οπτικής θηλής.<sup>61</sup> Μάλιστα, είναι σαφές ότι τόσο σε φυσιολογικούς, όσο και σε γλαυκωματικούς οφθαλμούς, υπάρχει μία δυναμική συσχέτιση μεταξύ της ΕΟΠ, των εμβιομηχανικών ιδιοτήτων των οφθαλμικών ιστών, της κυκλοφορίας του υδατοειδούς υγρού και της αιματικής άρδευσης του οπτικού νεύρου.

## 6.2 Σκοπός

Δεν υπάρχουν μέχρι στιγμής βιβλιογραφικά δεδομένα μανομετρικών μετρήσεων της σχέσης πίεσης όγκου σε γλαυκωματικούς ασθενείς. Επιπρόσθετα, ο υπολογισμός του συντελεστή ευχέρειας εκροής C επηρεάζεται από την τιμή του συντελεστή οφθαλμικής ακαμψίας, οδηγώντας στο συμπέρασμα ότι ο ακριβής προσδιορισμός του τελευταίου αυξάνει την ακρίβεια υπολογισμού του πρώτου. Τέλος, καθώς στις περισσότερες μελέτες, η μέτρηση της ΣΟΡ γίνεται με τη βοήθεια της πνευμοτονομετρίας, η οποία στους υπολογισμούς χρησιμοποιεί μία μέση τιμή για το συντελεστή οφθαλμικής ακαμψίας, η μέτρηση του συντελεστή αυτού είναι δυνατό να βελτιώσει τους υπολογισμούς της ΣΟΡ. Για τους παραπάνω λόγους, ο σκοπός της μελέτης αυτής είναι να χαρακτηρίσουμε τη σχέση πίεσης-όγκου σε ασθενείς με ΓΑΓ και να διερευνήσουμε εάν οι συντελεστές οφθαλμικής ακαμψίας και C διαφέρουν σε ασθενείς με ΓΑΓ και ομάδα ελέγχου. Επιπρόσθετα, σκοπός της μελέτης είναι να μετρήσουμε το ΟΕΠ και τη ΣΟΡ σε διαφορετικά επίπεδα ΕΟΠ και να συγκρίνουμε τις καμπύλες ΟΕΠ-ΕΟΠ και ΣΟΡ-ΕΟΠ μεταξύ των δύο ομάδων.

## 6.3 Μέθοδος

### 6.3.1 Ασθενείς

Οι ασθενείς που συμπεριελήφθησαν στη μελέτη στρατολογήθηκαν από την Οφθαλμολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας. Ήταν όλοι τους ασθενείς που επρόκειτο να υποβληθούν σε προγραμματισμένη επέμβαση καταρράκτη.

Συνολικά συμμετείχαν στη μελέτη εικοσιένα γλαυκωματικοί ασθενείς, οι οποίοι είχαν διαγνωστεί με πρωτοπαθές ή αποφολιδωτικό ΓΑΓ, και 21 ασθενείς ως ομάδα ελέγχου. Οι συμμετέχοντες στην ομάδα ελέγχου επιλέχθηκαν με βάση το ΑΜ, ώστε να ταιριάζουν σε ζεύγη με τους γλαυκωματικούς ασθενείς. Οι μετρήσεις έγιναν σε έναν οφθαλμό ανά ασθενή. Ως γενικά κριτήρια αποκλεισμού καθορίστηκαν η παρουσία οφθαλμικής νόσου, εκτός βεβαίως από καταρράκτη, από πρωτοπαθές ή ψευδοαποφολιδωτικό ΓΑΓ, καθώς και το ιστορικό προηγηθείσας ενδοφθάλμιας επέμβασης, θεραπείας με laser ή οφθαλμικού τραύματος. Επίσης, πάσχοντες από σοβαρή καρδιαγγειακή ή αναπνευστική νόσο αποκλείστηκαν από τη μελέτη, ενώ ασθενείς με φαρμακευτικά ελεγχόμενη αρτηριακή υπέρταση ή σακχαρώδη διαβήτη, χωρίς παθολογικά βυθοσκοπικά ευρήματα, ήταν ελεύθεροι να συμμετέχουν στη μελέτη.

Η οφθαλμολογική εξέταση που πραγματοποιήθηκε σε όλους τους ασθενείς περιελάμβανε βιομικροσκόπηση στη σχισμοειδή λυχνία, τονομετρία με Goldmann τονόμετρο και βυθοσκόπηση. Η μέτρηση του ΑΜ και του ΚΠΚ έγινε με βιομετρία και παχυμετρία με υπερήχους (Ocuscan, Alcon Laboratories Inc, Irvine, CA).

Στην ομάδα ελέγχου συμπεριελήφθησαν ασθενείς με καταρράκτη και κατά τα άλλα φυσιολογική οφθαλμολογική εξέταση, με ΕΟΠ μικρότερη από 22mmHg τουλάχιστον σε 2 διαφορετικές χρονικές στιγμές και χωρίς οικογενειακό ιστορικό γλαυκώματος. Στην ομάδα των ασθενών με ΓΑΓ περιελήφθησαν ασθενείς με πρωτοπαθές και αποφολιδωτικό ΓΑΓ. Η διάγνωση του ΓΑΓ βασίστηκε στην παρουσία ανοιχτής γωνίας στη γωνιοσκοπία, γλαυκωματικών αλλοιώσεων στην οπτική θηλή και αντίστοιχων ευρημάτων στα οπτικά πεδία. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε εξέταση οπτικών πεδίων με στατική αυτοματοποιημένη περιμετρία (Humphrey SITA-Standard πρόγραμμα 24-2 ; Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, CA) πριν την επέμβαση καταρράκτη και 1 μήνα μετεγχειρητικά. Όλοι οι ασθενείς έπασχαν από αρχόμενο ή μέτριας βαρύτητας γλαύκωμα και παρακολουθούνταν στο Εξωτερικό



Ιατρείο Γλαυκώματος της Οφθαλμολογικής Κλινικής της Λάρισας. Όλοι είχαν εμπειρία στην εξέταση με οπτικά πεδία. Κριτήρια αποκλεισμού για την ομάδα με ΓΑΓ ήταν επίσης η παρουσία προχωρημένης νόσου, είτε λόγω μεγάλης βαρύτητας ελλειμμάτων στα οπτικά πεδία (δείκτης Mean Deviation μικρότερος από -12dB) ή κατακόρυφου πηλίκου κοίλανσης προς δίσκο μεγαλύτερου ή ίσου του 0.9 στην προεγχειρητική εκτίμηση.

Το πρωτόκολλο της μελέτης εγκρίθηκε από το Επιστημονικό Συμβούλιο του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας και βρίσκεται σε συμφωνία με τις αρχές της Διακύρηξης του Ελσίνκι. Έγγραφο συναίνεση ελήφθηκε από όλους τους συμμετέχοντες στη μελέτη, μετά από αναλυτική συζήτηση πάνω στα προσδοκώμενα οφέλη, καθώς και τους πιθανούς κινδύνους. Επίσης, η παρούσα κλινική μελέτη καταχωρήθηκε στη βάση δεδομένων [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), NCT01315340.

### 6.3.2 Διαδικασία μέτρησης

Η διαδικασία μέτρησης που ακολουθήθηκε περιγράφηκε εκτενώς στο κεφάλαιο 5. Εν συντομία, χρησιμοποιήθηκε ειδική συσκευή, η οποία έχει αναπτυχθεί στο Πανεπιστήμιο Κρήτης, ελεγχόμενη από ηλεκτρονικό υπολογιστή μέσω ειδικά διαμορφωμένου λογισμικού (LabView; National Instruments Inc., Austin, TX), αποτελούμενη από έναν αισθητήρα πίεσης (συχνότητα δειγματοληψίας 200 Hz, ευαισθησία καταγραφής πίεσης 0.05 mm Hg), μία μικροδοσιμετρική συσκευή (ευαισθησία όγκου 0.08  $\mu$ L ανά βήμα) και ένα σύστημα ανελαστικών σωληνίσκων (Vygon, Ecouen, France), οι οποίοι κατά την προετοιμασία γεμίζουν με στείρο αλατούχο διάλυμα.

Αρχικά, καθετηριάζεται ο πρόσθιος θάλαμος, και η ΕΟΠ ρυθμίζεται στα 15mmHg. Ακολούθως, η ΕΟΠ αυξάνεται από τα 15 έως τα 40 mmHg με την έγχυση αλατούχου διαλύματος σε βήματα των 4  $\mu$ l. Μετά από κάθε βήμα έγχυσης, η ΕΟΠ και οι διακυμάνσεις της καταγράφονται για διάστημα 2 sec όταν η ΕΟΠ φτάνει στα 40mmHg, διακόπτεται η διαδικασία της έγχυσης και η ΕΟΠ καταγράφεται για χρονικό διάστημα 4 λεπτών. Η αρτηριακή πίεση και ο καρδιακός ρυθμός καταγράφονται κατά τη διάρκεια της μέτρησης σε κάθε εξεταζόμενο.

### 6.3.3 Μαθηματική Επεξεργασία Δεδομένων

Με τη βοήθεια των καταγραφών πίεσης, μετά από κάθε βήμα έγχυσης, υπολογίστηκε η μέση ΕΟΠ καθώς και η διακύμανση αυτής, που αντιστοιχεί στον καρδιακό ρυθμό για τη μέτρηση του ΟΕΠ. Σε κάθε μέτρηση, δημιουργήθηκε το διάγραμμα πίεσης-όγκου (P-V) και προσεγγίστηκε με μία εκθετική συνάρτηση, ακολουθώντας την εξίσωση πίεσης όγκου  $P = P_0 \cdot e^{K \cdot V}$ ,<sup>12</sup> όπου  $P_0$  η αρχική ΕΟΠ και  $K$  ο συντελεστής οφθαλμικής ακαμψίας.

Για τον υπολογισμό του συντελεστή  $K$  και του συντελεστή ευχέρειας εκροής  $C$  δημιουργήθηκε ένα υπολογιστικό μοντέλο, με βάση την εξίσωση πίεσης όγκου που

προαναφέρθηκε, και την εξίσωση των ροών  $\frac{dV}{dt} = -C \cdot (P - P_{epi}) - U + F$ , η οποία σε

συνθήκες ισορροπίας αντιστοιχεί στην τροποποιημένη εξίσωση Goldman

$F = C \cdot (P - P_{epi}) + U$ , όπου  $F$  είναι ο ρυθμός δημιουργίας υδατοειδούς υγρού,  $P_{epi}$  η

επισκληρική φλεβική πίεση και  $U$  ο ρυθμός απορροής με την ραγοειδοσκληρική οδό.

Οι καταγραφές της πίεσης συναρτήσκει του χρόνου στην καμπύλη εκροής

προσεγγίστηκαν με εκθετική συνάρτηση. Ακολούθως, αφαιρώντας κατά μέλη την

εξίσωση των ροών για δύο παρεμφερείς τιμές ΕΟΠ,  $P_1$  και  $P_2$ , και χρησιμοποιώντας

την εξίσωση της πίεσης-όγκου, υπολογίστηκε ότι  $C = \frac{\frac{dP_1}{dt_1} \cdot \frac{1}{KP_1} - \frac{dP_2}{dt_2} \cdot \frac{1}{KP_2}}{P_2 - P_1}$ .<sup>215</sup> Από

την τελευταία σχέση, καθίσταται εμφανές ότι ο συντελεστής  $C$  μεταβάλλεται με την

ΕΟΠ και για το λόγο αυτό, προκειμένου να είναι άμεσες οι συγκρίσεις μεταξύ των

δύο ομάδων, ο συντελεστής  $C$  υπολογίστηκε σε κάθε συμμετέχοντα για δύο επίπεδα

ΕΟΠ, 35 mmHg και 25 mmHg.

Προκειμένου να υπολογιστεί το ΟΕΠ, χρησιμοποιήθηκε ένας αλγόριθμος που

στηρίζεται στον υπολογισμό της τυπικής απόκλισης των δεδομένων πίεσης σε κάθε

παράθυρο καταγραφής. Στη συνέχεια, εφαρμόστηκε ένα βαθυπερατό φίλτρο και

υιοθετήθηκε η διαδικασία υπολογισμού της ΣΟΡ με βάση μοντέλο που προτάθηκε

από τους Silver και Farrel,<sup>146</sup> σύμφωνα με το οποίο η ΣΟΡ αντιστοιχεί στη χαμηλότερη τιμή της ροής  $dV/dt$ , μετά τη μετατροπή του ρυθμού μεταβολής της πίεσης  $dP/dt$  σε συνάρτηση του χρόνου σε  $dV/dt$ , χρησιμοποιώντας τη σχέση πίεσης όγκου για το συγκεκριμένο οφθαλμό. Οι υπολογισμοί του όγκου των δεδομένων πραγματοποιήθηκε με ειδικά διαμορφωμένο λογισμικό (LabView; National Instruments Inc., Austin, TX and Matlab R2009b, Mathworks Inc., Natick, MA). Η ΜΑΠ υπολογίστηκε από τις μετρήσεις ΣΑΠ και ΜΑΠ (βλέπε σχετικά κεφάλαιο 5).

#### 6.3.4 Στατιστική Ανάλυση Δεδομένων

Για τη στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πακέτο SPSS, έκδοση 16 (SPSS, Inc., Chicago, IL) για Windows. Αρχικά, εξετάστηκε για κάθε μεταβλητή η κανονικότητα της κατανομής με τη βοήθεια του Shapiro Wilk test. Οι μεταβλητές παρουσιάζονται σαν μέση τιμή  $\pm$  τυπική απόκλιση, στην περίπτωση μεταβλητών με γκαουσιανή κατανομή και σαν διάμεσος  $\pm$  διατεταρτημοριακό εύρος για μεταβλητές με μη κανονική κατανομή. Οι συγκρίσεις μεταξύ της ομάδας με ΓΑΓ και της ομάδας ελέγχου πραγματοποιήθηκαν με το t-test για ανεξάρτητα δείγματα (unpaired t-test) ή το μη παραμετρικό Mann Whitney test αντίστοιχα. Η ανάλυση συσχέτισης μεταξύ μεταβλητών πραγματοποιήθηκε με τον υπολογισμό του συντελεστή Pearson  $r$ , όταν τουλάχιστον η μία από τις μεταβλητές ακολουθεί κανονική κατανομή και με το συντελεστή Spearman  $\rho$ , στην περίπτωση που και οι δύο μεταβλητές έχουν μη κανονική κατανομή. Επιπρόσθετα, οι διαφορές σε διαφορετικά επίπεδα ΕΟΠ στο ΟΕΠ, τη ΣΟΡ και το συντελεστή C προσεγγίστηκαν με τη βοήθεια του t-test για εξαρτημένα δείγματα (paired samples t-test) και του μη παραμετρικού Wilcoxon signed ranks test. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε στο 0.05.

## 6.4 Αποτελέσματα

Στην ομάδα ασθενών με ΓΑΓ συμπεριελήφθησαν δώδεκα ασθενείς με ΠΓΑΓ και 9 ασθενείς με αποφολιδωτικό ΓΑΓ. Το μέσο ΑΜ ήταν  $23.24 \pm 0.71\text{mm}$  στην ομάδα με ΓΑΓ και  $23.26 \pm 0.73\text{mm}$  στην ομάδα ελέγχου ( $p=0.931$ ). Η μέση ηλικία ήταν  $75.4 \pm 7.8$  και  $73.2 \pm 5.5$  έτη αντίστοιχα στις δύο ομάδες ( $p=0.312$ ). Το ΚΠΚ ήταν χαμηλότερο στην ομάδα με ΓΑΓ ( $p<0.001$ ). Δεν ανευρέθηκε διαφορά στο φύλο, την προεγχειρητική ΕΟΠ και τις συστηματικές αιμοδυναμικές παραμέτρους μεταξύ των δύο ομάδων (πίνακας 3). Όλοι οι ασθενείς με ΓΑΓ ελάμβαναν τοπική αντιγλαυκωματική αγωγή (αναλυτικά στοιχεία παρουσιάζονται στον πίνακα 3). Επιπρόσθετα, είναι σημαντικό να τονιστεί ότι δεν υπήρχαν επιπλοκές, διεγχειρητικές ή μετεγχειρητικές, που να αποδόθηκαν στη διαδικασία της μέτρησης (δεδομένα παρακολούθησης έως και 6 μήνες μετά).

|                                      | Ομάδα ΓΑΓ<br>(N=21) | Ομάδα ελέγχου<br>(N=21) | p-value            |
|--------------------------------------|---------------------|-------------------------|--------------------|
| Ηλικία (έτη)                         | 75.4 ± 7.8          | 73.2 ± 5.5              | 0.312*             |
| Φύλο (άνδρες/γυναίκες)               | 10/11               | 12/9                    | 0.575 <sup>†</sup> |
| Δεξιός/αριστερός<br>οφθαλμός         | 9/12                | 8/13                    | 0.528 <sup>†</sup> |
| Αξονικό μήκος (mm)                   | 23.24 ± 0.71        | 23.26 ± 0.73            | 0.931*             |
| Παχυμετρία<br>κερατοειδούς (μm)      | 514 ± 23            | 541 ± 23                | 0.001*             |
| Μέση αρτηριακή πίεση<br>(mmHg)       | 96.0 ± 12.7         | 97.3 ± 27.5             | 0.571 <sup>‡</sup> |
| Καρδιακός ρυθμός<br>(παλμοί/λεπτό)   | 71 ± 18             | 65 ± 18                 | 0.074 <sup>‡</sup> |
| Προεγχειρητική ΕΟΠ<br>(mmHg)         | 16.0 ± 5.0          | 14.5 ± 4.8              | 0.336 <sup>‡</sup> |
| Κατακόρυφο πηλίκο<br>κοίλανσης/δίσκο | 0.60 ± 0.13         | 0.27 ± 0.11             | <0.001*            |
| Mean deviation (dB)                  | -3.78 ± 2.58        | -                       | -                  |
| Αντιγλαυκωματική<br>αγωγή            |                     |                         |                    |
| Λατανοπρόστη                         | 9                   | -                       | -                  |
| Βιματοπρόστη                         | 1                   | -                       | -                  |
| Τιμολόλη                             | 1                   | -                       | -                  |
| Βηταζολόλη                           | 1                   | -                       | -                  |
| Βρινζολαμίδη                         | 2                   | -                       | -                  |
| Δορζολαμίδη-Τιμολόλη                 | 7                   | -                       | -                  |
| Βριμονιδίνη                          | 3                   | -                       | -                  |
| Λατανοπρόστη-τιμολόλη                | 1                   | -                       | -                  |
| Βιματοπρόστη-τιμολόλη                | 4                   | -                       | -                  |

Πίνακας 3: Περιγραφικά στατιστικά της ομάδας ασθενών με γλαύκωμα ανοιχτής γωνίας (ΓΑΓ) και της ομάδας ελέγχου. Τα δεδομένα του δείκτη Mean Deviation αντιστοιχούν στα δεδομένα της μετεγχειρητικής εξέτασης περιμετρίας (ΕΟΠ: ενδοφθάλμια πίεση).

\*: Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση και οι συγκρίσεις αντιστοιχούν στο t-test για ανεξάρτητα δείγματα

<sup>†</sup>: Σύγκριση με το Fisher's exact test

<sup>‡</sup>: Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως διάμεσος ± διατεταρτημοριακό εύρος και οι συγκρίσεις αντιστοιχούν στο Mann Whitney test

### 6.4.1 Συντελεστές K και C

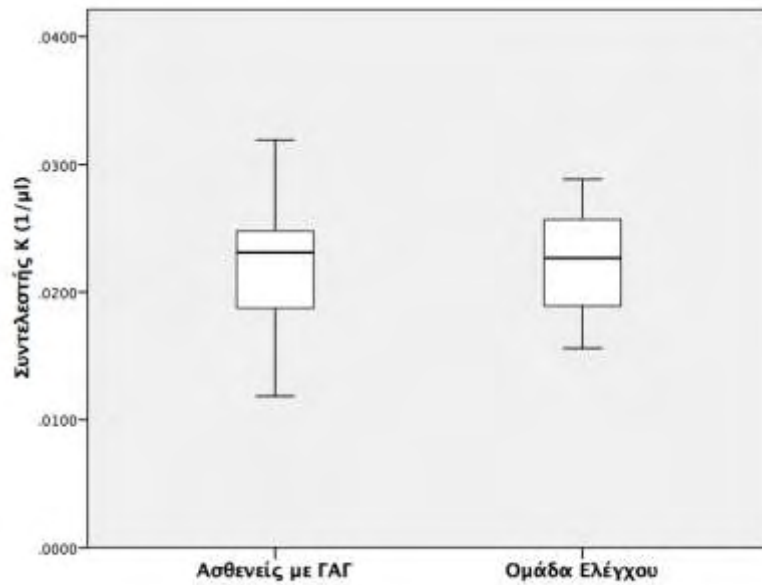
Ο συντελεστής K είναι ίσος με  $0.0220 \pm 0.0053\mu\text{l}^{-1}$  στην ομάδα με ΓΑΓ και  $0.0222 \pm 0.0039\mu\text{l}^{-1}$  στην ομάδα ελέγχου ( $p=0.868$ ) (πίνακας 4 και γραφημα 11). Ο συντελεστής C που αντιστοιχεί σε ΕΟΠ 35 mmHg είναι μικρότερος στην ομάδα ασθενών με ΓΑΓ σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου ( $0.092 \pm 0.082$  και  $0.149 \pm 0.085$   $\mu\text{l}/\text{min}/\text{mmHg}$  αντίστοιχα,  $p<0.001$ ). (γραφήματα 12, 13 και 14). Επίσης, παρατηρείται διαφορά και σε ΕΟΠ 25 mmHg στο συντελεστή C μεταξύ των δύο ομάδων αντίστοιχα ( $0.178 \pm 0.133$  και  $0.292 \pm 0.166$   $\mu\text{l}/\text{min}/\text{mmHg}$  αντίστοιχα,  $p<0.001$ ). Μάλιστα, οι συντελεστές C στα 35 mmHg ήταν μικρότεροι σε σύγκριση με αυτούς σε ΕΟΠ 25 mmHg σε όλους τους ασθενείς ( $p<0.001$ ). Δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ του συντελεστή K και του C στα 35mmHg ( $r=-0.073$ ,  $p=0.647$ ) ή στα 25 mmHg ( $r=-0.08$ ,  $p=0.613$ ). Τέλος, δεν παρατηρείται διαφορά στη σύγκριση του πηλίκου του C στα 35 mmHg προς εκείνο που αντιστοιχεί στα 25 mmHg μεταξύ των δύο ομάδων ( $p=0.497$ ).

|   | Ομάδα ΓΑΓ<br>(N=21) | Ομάδα ελέγχου<br>(N=21) | p-value          |
|---|---------------------|-------------------------|------------------|
| Συντελεστής K<br>(1/ $\mu\text{l}$ )                                    | $0.0220 \pm 0.0053$ | $0.0222 \pm 0.0039$     | 0.868*           |
| Συντελεστής C στα<br>35mmHg<br>( $\mu\text{l}/\text{min}/\text{mmHg}$ ) | $0.092 \pm 0.082$   | $0.149 \pm 0.085$       | $<0.001^\dagger$ |
| Συντελεστής C στα<br>25mmHg<br>( $\mu\text{l}/\text{min}/\text{mmHg}$ ) | $0.178 \pm 0.133$   | $0.292 \pm 0.166$       | $<0.001^\dagger$ |

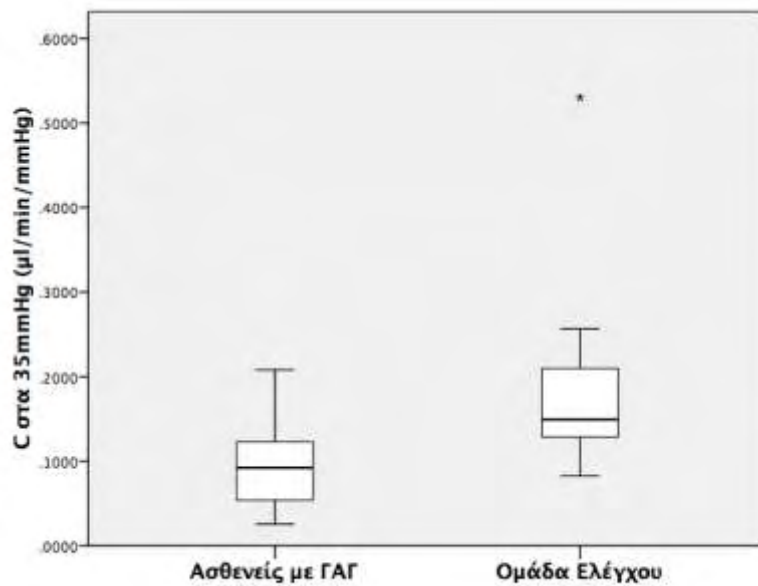
Πίνακας 4: Συγκεντρωτικά αποτελέσματα των συντελεστών C και K στην ομάδα ασθενών με γλαύκωμα ανοιχτής γωνίας (ΓΑΓ) και την ομάδα ελέγχου.

\*: Τα δεδομένα παρουσιάζονται σα μέση τιμή  $\pm$  τυπική απόκλιση και οι συγκρίσεις έγιναν με το t-test για ανεξάρτητα δείγματα

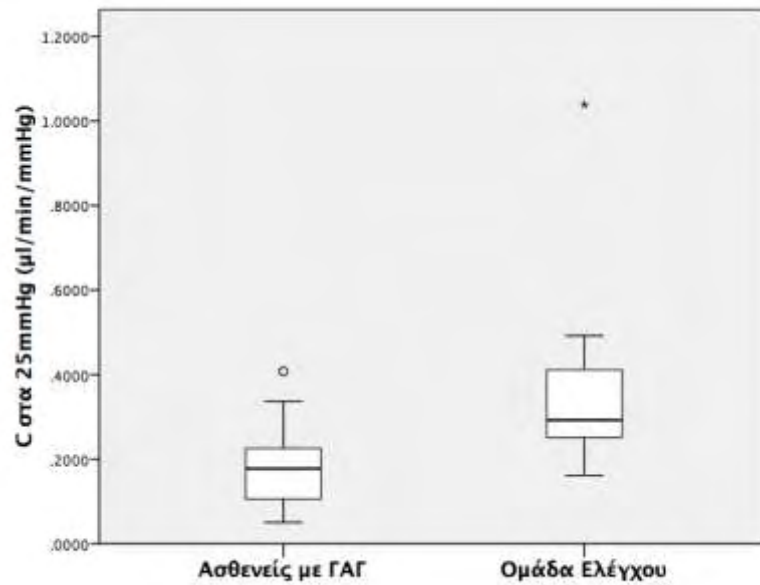
†: Τα δεδομένα παρουσιάζονται σαν διάμεσος  $\pm$  διατεταρτημοριακό εύρος και οι συγκρίσεις έγιναν με το Mann Whitney test



Γράφημα 11: Θηκόγραμμα του συντελεστή οφθαλμικής ακαμψίας K σε ασθενείς με γλαύκωμα ανοιχτής γωνίας (ΓΑΓ) και ομάδα ελέγχου ( $p=0.868$ ).

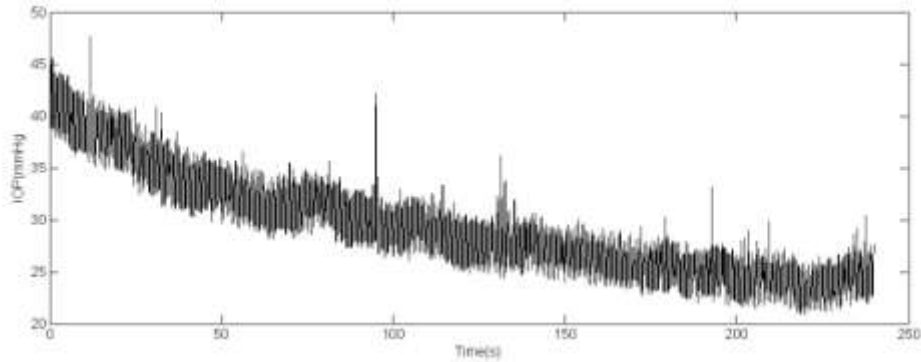


Γράφημα 12: Θηκόγραμμα του συντελεστή ευχέρειας εκροής που αντιστοιχεί σε ΕΟΠ 35mmHg σε ασθενείς με γλαύκωμα ανοιχτής γωνίας (ΓΑΓ) και ομάδα ελέγχου ( $p<0.001$ ).

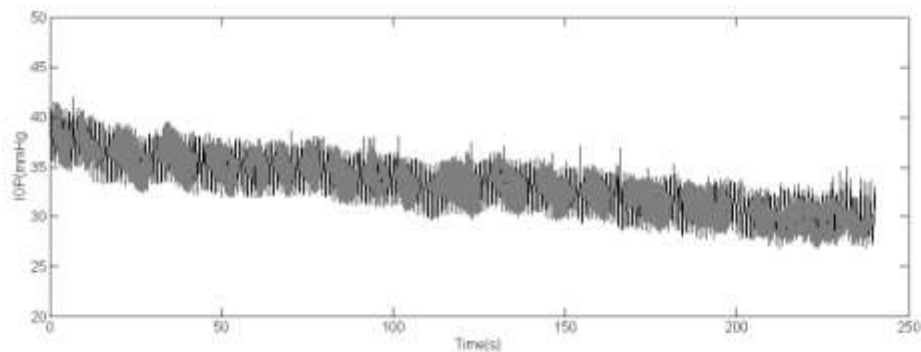


Γράφημα 13: Θηκόγραμμα του συντελεστή ευχέρειας εκροής που αντιστοιχεί σε ΕΟΠ 25mmHg σε ασθενείς με γλαύκωμα ανοιχτής γωνίας (ΓΑΓ) και ομάδα ελέγχου ( $p < 0.001$ ).





14α



14β

Γραφήματα 14α και β: Παραδείγματα καταγραφών καμπύλων εκροής ενδοφθάλμιας πίεσης σε σχέση με το χρόνο σε δύο οφθαλμούς, έναν φυσιολογικό (α) και ένα γλαυκωματικό (β).

#### 6.4.2 Οφθαλμικό εύρος παλμού και Σφύζουσα αιματική ροή

Το ΟΕΠ σε χαμηλά επίπεδα ΕΟΠ (15mmHg) ήταν  $2.51 \pm 1.04$ mmHg στην ομάδα ασθενών με ΓΑΓ και παρουσίαζε αύξηση κατά  $0.078 \pm 0.040$  mmHg/mmHg αύξησης της ΕΟΠ ( $p < 0.001$ ), με τη μεταβολή της ΕΟΠ από τα 15 ως τα 40mmHg. Αντίστοιχα, στην ομάδα ελέγχου το ΟΕΠ υπολογίστηκε ίσο με  $2.26 \pm 0.63$ mmHg αυξανόμενο κατά  $0.068 \pm 0.043$  mmHg/mmHg αύξησης της ΕΟΠ ( $p < 0.001$ ), από τα 15 στα 40mmHg. Η σύγκριση των τιμών ΟΕΠ, τόσο σε χαμηλά (15mmHg) όσο και σε υψηλά (40mmHg) επίπεδα ΕΟΠ δεν κατέδειξε διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων, όπως φαίνεται στον πίνακα 5 και τα γραφήματα 15 και 16).

Προκειμένου να εκτιμήσουμε τις διαφορές στη ΣΟΡ, οι τιμές ΣΟΡ κατηγοριοποιήθηκαν σε 5 επίπεδα ΕΟΠ. Η ΣΟΡ ήταν  $1055 \pm 271$  μl/min στην ομάδα ασθενών με ΓΑΓ και  $962 \pm 255$ μl/min στην ομάδα ελέγχου, σε χαμηλά επίπεδα ΕΟΠ,

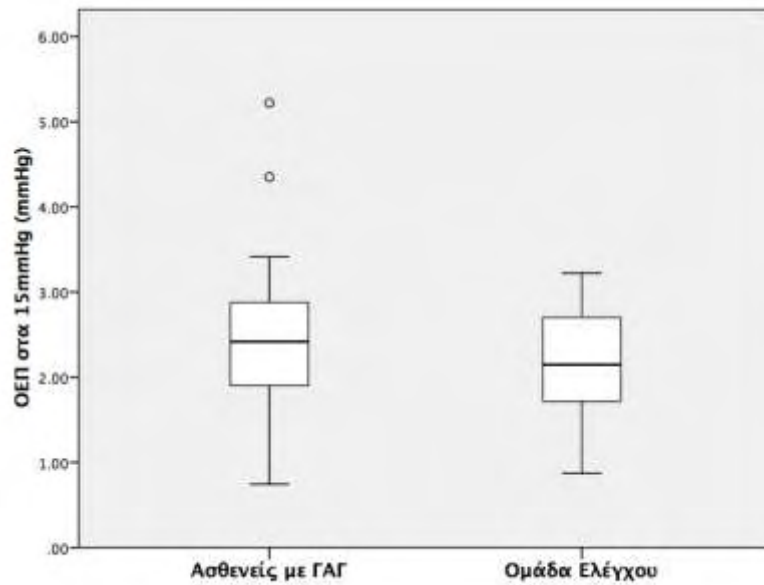
και μειωνόταν κατά  $32.8 \pm 8.2\%$  ( $p < 0.001$ ) και  $29.5 \pm 11.8\%$  ( $p < 0.001$ ) αντίστοιχα με την αύξηση της ΕΟΠ από τα 15 στα 40mmHg. Παράλληλα, δεν ανευρέθησαν διαφορές στη ΣΟΡ σε κανένα από τα 5 διαφορετικά επίπεδα ΕΟΠ μεταξύ των δύο ομάδων (πίνακας 5 και γραφήματα 17-21). Δε φάνηκε να υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της ΣΟΡ σε χαμηλά και υψηλά επίπεδα ΕΟΠ και ΜΑΠ σε καμία ομάδα (Spearman test,  $p > 0.200$  για όλες τις συγκρίσεις).

|                                   | Ομάδα ΓΑΓ<br>(N=21) | Ομάδα ελέγχου<br>(N=21) | p-value            |
|-----------------------------------|---------------------|-------------------------|--------------------|
| ΟΕΠ σε ΕΟΠ 15<br>mmHg             | 2.51 ± 1.04         | 2.26 ± 0.63             | 0.362*             |
| ΟΕΠ σε ΕΟΠ 40<br>mmHg             | 4.46 ± 1.65         | 4.04 ± 1.34             | 0.368*             |
| ΣΟΡ σε ΕΟΠ 15-20<br>mmHg (μl/min) | 1055 ± 271          | 962 ± 255               | 0.258*             |
| ΣΟΡ σε ΕΟΠ 20-25<br>mmHg (μl/min) | 848 ± 357           | 870 ± 322               | 0.359 <sup>†</sup> |
| ΣΟΡ σε ΕΟΠ 25-30<br>mmHg (μl/min) | 782 ± 335           | 721 ± 382               | 0.589 <sup>†</sup> |
| ΣΟΡ σε ΕΟΠ 30-35<br>mmHg (μl/min) | 682 ± 372           | 662 ± 315               | 0.587 <sup>†</sup> |
| ΣΟΡ σε ΕΟΠ 35-40<br>mmHg (μl/min) | 679 ± 258           | 610 ± 270               | 0.419 <sup>†</sup> |

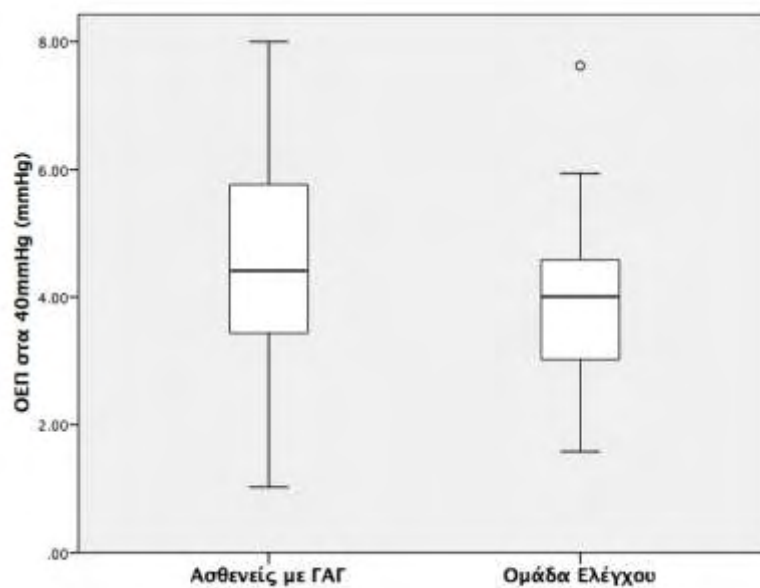
Πίνακας 5: Συγκεντρωτικά αποτελέσματα των μετρήσεων του οφθαλμικού εύρους παλμού (ΟΕΠ) και της σφύζουσας οφθαλμικής αιματικής ροής (ΣΟΡ) στην ομάδα των ασθενών με γλαύκωμα ανοιχτής γωνίας (ΓΑΓ) και την ομάδα ελέγχου (ΕΟΠ: ενδοφθάλμια πίεση).

\*: Τα δεδομένα παρουσιάζονται σα μέση τιμή ± τυπική απόκλιση και οι συγκρίσεις έγιναν με το t-test για ανεξάρτητα δείγματα

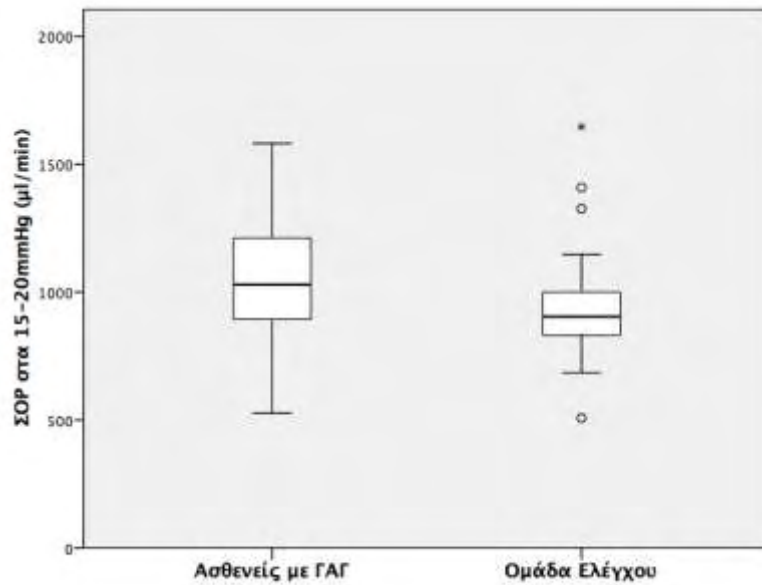
<sup>†</sup>: Τα δεδομένα παρουσιάζονται σαν διάμεσος ± διατεταρτημοριακό εύρος και οι συγκρίσεις έγιναν με το Mann Whitney test



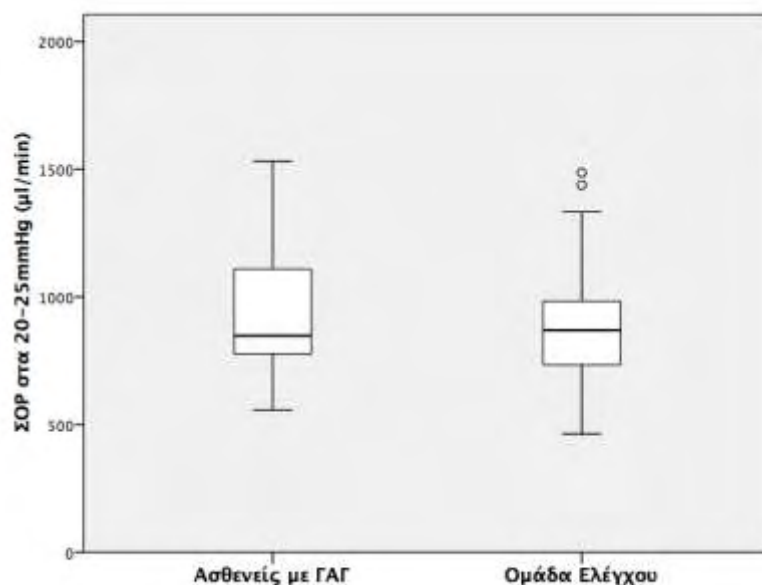
Γράφημα 15: Σύγκριση του οφθαλμικού εύρους παλμού (ΟΕΠ) που αντιστοιχεί σε ενδοφθάλμια πίεση (ΕΟΠ) 15mmHg σε ασθενείς με γλαύκωμα ανοιχτής γωνίας (ΓΑΓ) και ομάδα ελέγχου ( $p=0.362$ ).



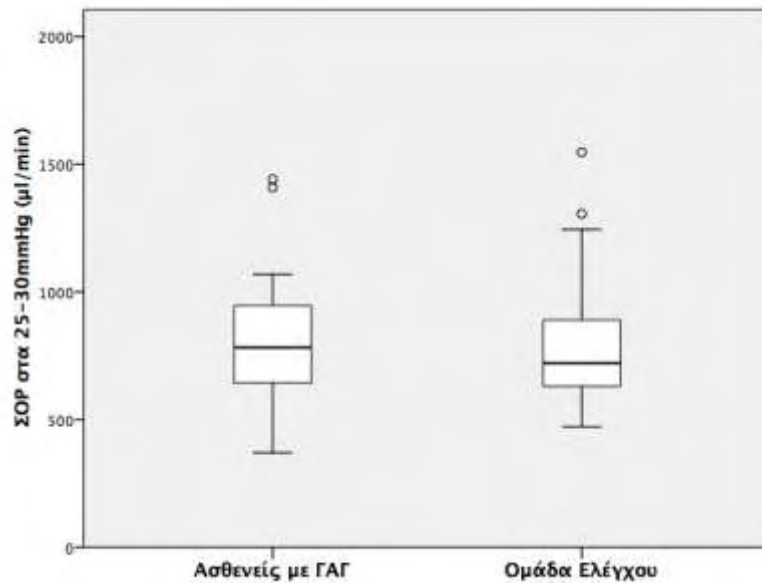
Γράφημα 16: Σύγκριση του οφθαλμικού εύρους παλμού (ΟΕΠ) που αντιστοιχεί σε ενδοφθάλμια πίεση (ΕΟΠ) 40mmHg σε ασθενείς με γλαύκωμα ανοιχτής γωνίας (ΓΑΓ) και ομάδα ελέγχου ( $p=0.368$ ).



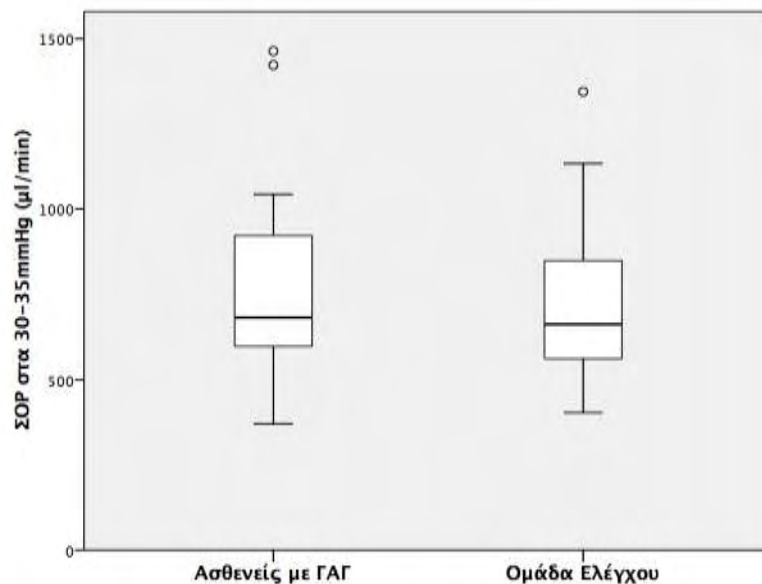
Γράφημα 17: Σύγκριση της σφύζουσας οφθαλμικής αιματικής ροής (ΣΟΡ) που αντιστοιχεί σε ενδοφθάλμια πίεση (ΕΟΠ) 15-20 mmHg σε ασθενείς με γλαύκωμα ανοιχτής γωνίας (ΓΑΓ) και ομάδα ελέγχου ( $p=0.258$ ).



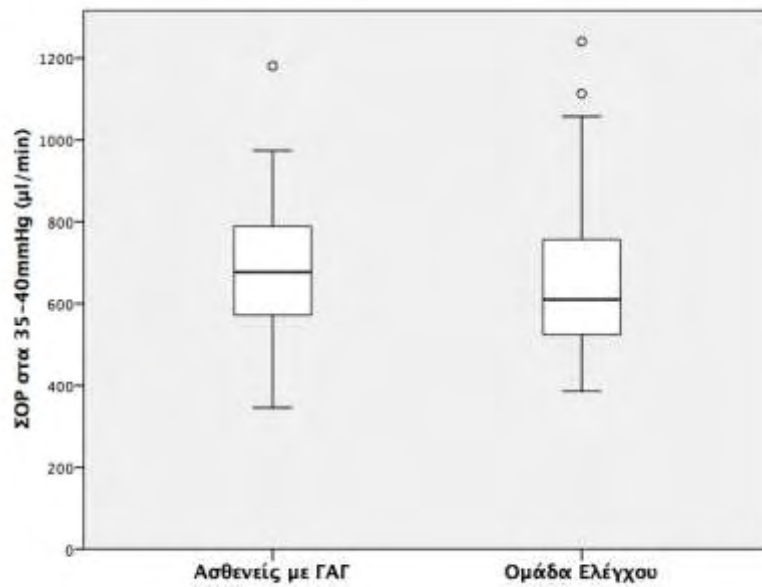
Γράφημα 18: Σύγκριση της σφύζουσας οφθαλμικής αιματικής ροής (ΣΟΡ) που αντιστοιχεί σε ενδοφθάλμια πίεση (ΕΟΠ) 20-25 mmHg σε ασθενείς με γλαύκωμα ανοιχτής γωνίας (ΓΑΓ) και ομάδα ελέγχου ( $p=0.359$ ).



Γράφημα 19: Θηκόγραμμα της σύγκρισης της σφύζουσας οφθαλμικής αιματικής ροής (ΣΟΡ) που αντιστοιχεί σε ενδοφθάλμια πίεση (ΕΟΠ) 25-30 mmHg σε ασθενείς με γλαύκωμα ανοιχτής γωνίας (ΓΑΓ) και ομάδα ελέγχου ( $p=0.589$ ).



Γράφημα 20: Σύγκριση της σφύζουσας οφθαλμικής αιματικής ροής (ΣΟΡ) που αντιστοιχεί σε ενδοφθάλμια πίεση (ΕΟΠ) 30-35 mmHg σε ασθενείς με γλαύκωμα ανοιχτής γωνίας (ΓΑΓ) και ομάδα ελέγχου ( $p=0.587$ ).



Γράφημα 21: Σύγκριση της σφύζουσας οφθαλμικής αιματικής ροής (ΣΟΡ) που αντιστοιχεί σε ενδοφθάλμια πίεση (ΕΟΠ) 35-40 mmHg σε ασθενείς με γλαύκωμα ανοιχτής γωνιάς (ΓΑΓ) και ομάδα ελέγχου (p=0.419).

## 6.5 Συζήτηση

Στη μελέτη αυτή ποσοτικοποιήθηκαν η σχέση πίεσης όγκου, η ευχέρεια εκροής, το ΟΕΠ και η ΣΟΡ σε ομάδα ασθενών με ΓΑΓ και ομάδα ελέγχου και διερευνήθηκαν πιθανές διαφορές στις παραμέτρους αυτές μεταξύ των δύο ομάδων. Από τα αποτελέσματα της μελέτης, συνάγεται ότι ενώ οι ασθενείς με ΓΑΓ έχουν χαμηλότερες τιμές συντελεστή ευχέρειας εκροής C, ο συντελεστής K, καθώς και η καμπύλη ΟΕΠ-ΕΟΠ και η σχέση ΣΟΡ-ΕΟΠ δεν παρουσιάζουν διαφορές.

### 6.5.1 Οφθαλμική Ελαστικότητα και Γλαύκωμα Ανοιχτής Γωνίας

Η υπόθεση στην παρούσα μελέτη ήταν ότι ο συντελεστής K, σα μέτρο των εμβιομηχανικών ιδιοτήτων του οφθαλμού μπορεί να διαφέρει σε ασθενείς με ΓΑΓ. Στην πραγματικότητα, υπάρχει έντονο ενδιαφέρον στη βιβλιογραφία την τελευταία δεκαετία όσον αφορά την εμβιομηχανική του οφθαλμού και τον πιθανό της ρόλο στην παθογένεση του γλαυκώματος και το μηχανισμό απώλειας νευραξόνων. Οι εμβιομηχανικές ιδιότητες του σκληρού είναι δυνατό να διαδραματίζουν ρόλο στην παθοφυσιολογία του γλαυκώματος είτε καθιστώντας το βολβό πιο ευάλωτο ή ανθεκτικό σε διαφορετικά επίπεδα ΕΟΠ, είτε αντανακλώντας υφιστάμενες μεταβολές και αναδιαμόρφωση των μηχανικών ιδιοτήτων λόγω ακριβώς της παρατεταμένης έκθεσης των ιστών του οφθαλμού σε υψηλή ΕΟΠ.

Σε πρόσφατη πειραματική μελέτη των Girard και συν σε πιθήκους, στους οποίους ο ένας οφθαλμός υποβλήθηκε σε συνθήκες αυξημένης ΕΟΠ, συμπεραίνεται ότι η έκθεση σε υψηλές ΕΟΠ συνοδεύεται από σκλήρυνση των ιστών, ενώ είναι δυνατόν της μείωσης αυτής της ελαστικότητας να προηγείται μία κατάσταση αυξημένης ελαστικότητας (hypercompliance) του σκληρού σε κάποιους οφθαλμούς.<sup>213</sup> Τα αποτελέσματα αυτά αναδεικνύουν ακριβώς το δυναμικό χαρακτήρα των μεταβολών που υφίσταται το υπόστρωμα του συνδετικού ιστού και η εξωκυττάρια θεμέλια ουσία στον οπίσθιο σκληρό και τον οπτικό δίσκο. Επιπρόσθετα, μελέτες με τη χρήση μοντελοποίησης πεπερασμένων στοιχείων (finite element modeling) έχουν δείξει ότι οι μηχανικές ιδιότητες του σκληρού επηρεάζουν το εμβιομηχανικό περιβάλλον και τη συμπεριφορά της θηλής του οπτικού νεύρου, και πιθανά αποτελούν ακόμη έναν παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη



γλαυκώματος.<sup>74</sup> Μάλιστα, στην τελευταία μελέτη, οι παράγοντες που φάνηκε να επηρεάζουν τις εμβιομηχανικές ιδιότητες της οπτικής θηλής ήταν η σκληρότητα του σκληρού, η ακτίνα του οφθαλμού (και έμμεσα ο όγκος του), η σκληρότητα της lamina cribrosa, η ΕΟΠ και το πάχος του σκληρικού κελύφους. Χαρακτηριστικά, στη μελέτη αυτή επισημαίνεται ότι οι έμμεσες δράσεις της ΕΟΠ επί του σκληρού διαδραματίζουν πιο καθοριστικό ρόλο σε σχέση με την άμεση επίδραση της ΕΟΠ στις δομές της οπτικής θηλής. Αντίθετα, μία πρόσφατη μελέτη, χρησιμοποιώντας πειραματική διάταξη αύξησης του όγκου σε ανθρώπινους οφθαλμούς ex vivo, διερεύνησε τις μηχανικές ιδιότητες του σκληρού και κατέδειξε αύξηση της σκληρότητάς του στην περιθηλαία περιοχή μόνο, χωρίς ενδείξεις μεταβολής της στις περιοχές της μέσης περιφέρειας του σκληρού.<sup>216</sup> Αυτά τα αποτελέσματα καταδεικνύουν ότι ίσως οι μεταβολές που λαμβάνουν χώρα με την επίδραση της αυξημένης ΕΟΠ να είναι εντοπισμένα στην περιθηλαία περιοχή και μόνο.

Όπως έχει ήδη αναφερθεί στο κεφάλαιο 1, ο συντελεστής οφθαλμικής ακαμψίας  $K$  αποτελεί ένα μέτρο της σχέσης της μεταβολής της πίεσης με τη μεταβολή του όγκου του οφθαλμού. Ενώ η πίεση είναι σχετικά εύκολο να μετρηθεί, η μεταβολή του όγκου είναι αρκετά πιο δύσκολο να ποσοτικοποιηθεί, οδηγώντας πολλές φορές, στη χρήση εναλλακτικών μετρικών, καθεμία από τις οποίες παρουσιάζει τα μειονεκτήματα και τις παραδοχές της.<sup>203</sup> Είναι λοιπόν σημαντικό να τονιστεί ότι η μελέτη αυτή είναι η πρώτη στη βιβλιογραφία που ποσοτικοποιεί τη σχέση πίεσης όγκου και την ευχέρεια εκροής σε ασθενείς με ΓΑΓ με έναν επεμβατικό, αλλά σίγουρα ακριβή, τρόπο.

Η πρώτη μελέτη η οποία αναφέρθηκε σε μετρήσεις οφθαλμικής ελαστικότητας σε γλαυκωματικούς ασθενείς ήταν αυτή του Friedenwald με τη χρήση δύο μετρήσεων με τονομετρία Schiottz και υπολογισμούς με τη βοήθεια ειδικών νομογραμμάτων.<sup>1</sup> Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής κατέδειξαν ότι οι γλαυκωματικοί οφθαλμοί χωρίς φαρμακευτική αγωγή παρουσιάζουν αυξημένες τιμές του συντελεστή οφθαλμικής ακαμψίας, οι οποίες επανέρχονται στο φυσιολογικό με την έναρξη αγωγής ή μετά από αντιγλαυκωματική επέμβαση. Επίσης, σε άλλη μελέτη σε ασθενείς υπό αγωγή με παρασυμπαθητικομημητικά φάρμακα, παρατηρήθηκε μειωμένη τιμή του συντελεστή  $K$  με τονομετρία Schiottz.<sup>217</sup> Σε πειραματική μελέτη σε οφθαλμούς κονίκλων, παρατηρήθηκε επίσης ότι η παρατεταμένη αύξηση της ΕΟΠ συνοδεύεται από αύξηση του συντελεστή  $K$  οφθαλμικής ακαμψίας.<sup>218</sup>

Μελετώντας τη μεθοδολογία της μελέτης του Friedenwald, μπορεί κανείς να παρατηρήσει ότι η μέθοδος αυτή χρησιμοποιεί μόνο δύο ζεύγη πίεσης όγκου, μέσα μάλιστα από νομογράμματα, οπότε είναι αναμενόμενο ότι κατά ένα μέρος τουλάχιστον, το αποτέλεσμα εξαρτάται από το ύψος της ΕΟΠ (παρά τη λογαριθμική σχέση).<sup>12</sup> Επίσης, μπορεί κανείς να συμπεράνει ότι η ακρίβεια της μεθόδου είναι μειωμένη, αν αναλογιστεί ότι τόσο η μέτρηση της πίεσης, όσο και ο υπολογισμός του όγκου αποτελούν έμμεσες ενδείξεις. Για τους παραπάνω λόγους, στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκε το ίδιο εύρος ΕΟΠ σε όλους τους συμμετέχοντες, καθώς και μανομετρική διάταξη που αυξάνει σαφώς την ακρίβεια των δεδομένων.

Σε άλλες μελέτες χρησιμοποιήθηκαν διαφορετικές μετρικές της οφθαλμικής ελαστικότητας σαν παράμετροι που χαρακτηρίζουν τη σχέση πίεσης όγκου του ανθρώπινου οφθαλμού. Στη μελέτη των Hommer και συν, υπολογίστηκε μία παράμετρος για την οφθαλμική ελαστικότητα μετρούμενη ως το πηλίκο του ΟΕΠ μετρημένου με δυναμική περιμετρική τονομετρία (τονομετρία Pascal), προς το πλάτος της παλμικής κίνησης του αμφιβληστροειδή (fundus pulsation amplitude), καθορισμένου με ιντερφερομετρία laser.<sup>28</sup> Τα αποτελέσματα ανέδειξαν αυξημένη τιμή της παραμέτρου αυτής σε γλαυκωματικούς ασθενείς, υποδεικνύοντας μειωμένη ελαστικότητα σε ασθενείς με ΓΑΓ υπό θεραπευτική αγωγή. Όμως, είναι σημαντικό εδώ να σημειωθεί ότι το πλάτος της παλμικής κίνησης του αμφιβληστροειδή αντιστοιχεί στη μεταβολή της απόστασης κερατοειδούς –αμφιβληστροειδούς, και δε λαμβάνει υπόψιν την πιθανή κίνηση του σκληρού χιτώνα προς τα έξω κατά τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου.<sup>219</sup>

Σε μελέτη των Ebneter και συν. χρησιμοποιήθηκε το πηλίκο του ΟΕΠ, μετρημένου και πάλι με τονομετρία Pascal, προς τη μεταβολή του AM, λόγω λήψης 250mg ακεταζολαμίδης όπως μετρήθηκε με laser ιντερφερομετρία μερικής συνοχής.<sup>30</sup> Στη μελέτη αυτή αναφέρθηκαν και πάλι αυξημένες τιμές της υπολογιζόμενης παραμέτρου σε ασθενείς με ΓΑΓ υπό αγωγή συγκριτικά με ομάδα ελέγχου. Όμως, είναι σημαντικό να παρατηρήσουμε ότι οι ΕΟΠ των δύο ομάδων στη μελέτη αυτή διέφεραν σημαντικά, καθώς και το ότι η μεταβολή του AM ήταν πολύ κοντά στο όριο διακριτικής ικανότητας του μηχανήματος, όπως άλλωστε επισημαίνουν και οι συγγραφείς στη μελέτη τους.

Πρόσφατα, οι Wang και συν. υπολόγισαν το πηλίκο του ΟΕΠ, με τονομετρία Pascal, προς την παλμική χοριοειδική αιματική ροή, η οποία μετρήθηκε με Laser Doppler ροομετρία.<sup>29</sup> Στη μελέτη αυτή, αναφέρεται ότι οι ασθενείς με ΓΑΓ

παρουσιάζουν μειωμένη τιμή του μέτρου αυτού οφθαλμικής ακαμψίας, δηλαδή αυξημένη ελαστικότητα, ενώ οι οφθαλμικά υπέρτονοι παρουσιάζουν αυξημένες τιμές της παραμέτρου αυτής, σε σύγκριση με ομάδα ελέγχου. Προσπαθώντας κανείς να αξιολογήσει τα αποτελέσματα όλων των παραπάνω μελετών, αλλά και της παρούσας, αντιλαμβάνεται ότι η άμεση σύγκρισή τους δεν είναι εφικτή, καθώς οι διαφορετικές μετρικές που χρησιμοποιούνται παρουσιάζουν διαφορετικά μειονεκτήματα και παραδοχές.

Ο συντελεστής οφθαλμικής ελαστικότητας χαρακτηρίζει τις εμβιομηχανικές ιδιότητες του βολβού και χαρακτηρίζει τόσο τη γεωμετρία όσο και τις υλικές ιδιότητες των οφθαλμικών ιστών. Σ' αυτό το πλαίσιο, οι συμμετέχοντες στις δύο ομάδες στην παρούσα μελέτη επιλέχθησαν ώστε να ταιριάζουν στο AM, τη στιγμή που το AM έχει χαρακτηριστεί ως ο κύριος παράγοντας που εμφανίζει συσχέτιση με το συντελεστή οφθαλμικής ελαστικότητας.<sup>220,221</sup> Επιπλέον, έχοντας υπόψιν την αναφερθείσα εξάρτηση του συντελεστή οφθαλμικής ελαστικότητας από την ηλικία, είναι σημαντικό να τονιστεί ότι οι δύο ομάδες δε διέφεραν στην ηλικία.<sup>11</sup> Επιπρόσθετα, η προεγχειρητική ΕΟΠ δε διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων, λόγω βέβαια της φαρμακευτικής αγωγής των ασθενών με ΓΑΓ, γεγονός που επέτρεψε την άμεση σύγκριση των διαφόρων παραμέτρων στα ίδια επίπεδα ΕΟΠ. Τέλος, οι δύο ομάδες εμφάνιζαν διαφορά στην ΚΠΚ, με την ομάδα με ΓΑΓ να εμφανίζει χαμηλότερες τιμές ΚΠΚ, αλλά ο συντελεστής Κ δεν φάνηκε να διαφέρει μεταξύ των δύο ομάδων. Επίσης, από τα αποτελέσματα της μελέτης του συντελεστή Κ σε φυσιολογικούς, δεν προκύπτει και πάλι συσχέτιση του συντελεστή Κ με το ΚΠΚ.<sup>12,220</sup> Παράλληλα, είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι το ΚΠΚ αποτελεί παράγοντα που μπορεί να επηρεάσει την ακρίβεια της τονομετρίας, καθώς και παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη ΓΑΓ, όπως έχει περιγραφεί στη βιβλιογραφία.<sup>222-223</sup>

### **6.5.2 Ευχέρεια Εκροής και Γλαύκωμα Ανοιχτής Γωνίας**

Είναι γενικά παραδεκτό στη βιβλιογραφία, όπως αναφέρθηκε και στο κεφάλαιο 2, ότι ο συντελεστής C έχει μία σταθερή τιμή για κάθε οφθαλμό και δε μεταβάλλεται με την ΕΟΠ.<sup>19,224,225</sup> Παρ' όλα αυτά, η ιδέα ότι ο συντελεστής C λαμβάνει χαμηλότερες τιμές όταν η ΕΟΠ αυξάνεται έχει επίσης υποστηριχθεί με

βάση πειραματικά δεδομένα.<sup>109,226</sup> Μάλιστα, στην παρούσα μελέτη η καλύτερη προσέγγιση στα πειραματικά δεδομένα έγινε με μαθηματικό μοντέλο που ορίζει ότι ο συντελεστής C εξαρτάται από το επίπεδο της ΕΟΠ. Σε όλους τους οφθαλμούς, ο συντελεστής C αυξάνεται με τη μείωση της ΕΟΠ.<sup>221</sup> Η σχέση αυτή μεταξύ ΕΟΠ και συντελεστή C μπορεί να οφείλεται στη μεταβολή του βάθους του προσθίου θαλάμου κατά τη διάρκεια της μέτρησης, σε τυχόν μεταβολές στη διαμόρφωση της γωνίας ή σε κατάρρευση του καναλιού του Schlemm με την αύξηση της ΕΟΠ.

Η μειωμένη ευχέρεια εκροής αποτελεί τον πρωταρχικό μηχανισμό που οδηγεί στην ανάπτυξη οφθαλμικής υπερτονίας.<sup>115</sup> Ο μηχανισμός περιλαμβάνει την απόφραξη της συμβατικής οδού κυρίως λόγω εναπόθεσης εξωκυττάριας ουσίας στο γωνιακό δικτυωτό και τον ακτινωτό μυ, καθώς και απώλεια κυττάρων του γωνιακού δικτυωτού μέσω μεταβολών στο μεταβολισμό της περιοχής.<sup>227</sup>

Οι Larsson και οι συν. σε μελέτη τους σε ασθενείς με ΓΑΓ χωρίς αγωγή παρατήρησαν χαμηλότερη τιμή συντελεστή C, σε σύγκριση με ίδιας ηλικίας ομάδα ελέγχου.<sup>115</sup> Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης επίσης αναδεικνύουν μειωμένη ευχέρεια εκροής σε ασθενείς με ΓΑΓ, παρά την αντιγλαυκωματική αγωγή και βρίσκονται σε συμφωνία, συγκρινόμενα με τις τιμές του συντελεστή C των Larsson και συν.<sup>115</sup> Αντιθέτως, οι τιμές για το συντελεστή C που προκύπτουν με φλουοροφωτομετρία διαφέρουν ελαφρώς. Οι μετρήσεις μάλιστα αυτές είναι ανεξάρτητες από την τιμή του συντελεστή οφθαλμικής ελαστικότητας και δεν περιλαμβάνουν το πιεσοεξαρτώμενο σκέλος της παραγωγής του υδατοειδούς υγρού (που καλείται διεθνώς με τον όρο pseudofacility). Παρά τις διαφορές μεταξύ των τεχνικών, μειωμένες τιμές ευχέρειας εκροής έχουν βρεθεί και με φλουοροφωτομετρία σε ασθενείς με οφθαλμική υπερτονία και ομάδα ελέγχου.<sup>212</sup> Στην παρούσα μελέτη, εκμεταλλευτήκαμε την αυξημένη ΕΟΠ στο τέλος της μέτρησης της σχέσης πίεσης όγκου, προκειμένου να καταγράψουμε μία τονογραφική καμπύλη. Μάλιστα, οι αλγόριθμοι που χρησιμοποιήθηκαν περιλαμβάνουν τη μετρηθείσα σε κάθε ασθενή τιμή του συντελεστή οφθαλμικής ακαμψίας, έτσι ώστε να ελαχιστοποιηθούν τα σφάλματα που προκύπτουν από την ενιαία χρήση μίας τιμής για το συντελεστή K για όλους τους οφθαλμούς. Επιπρόσθετα, από τη στιγμή που οι αλγόριθμοι που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη αυτή ουσιαστικά υπολογίζουν τιμές του συντελεστή C συναρτήσει της ΕΟΠ, ανεξάρτητα από τις τιμές της παραγωγής του υδατοειδούς υγρού F, της ροής από τη ραγοειδοσκληρική οδό U και της επισκληρικής φλεβικής πίεσης  $P_{\text{epi}}$ , η επίδραση του μηχανισμού δράσης των διαφορετικών υποτονικών

σκευασμάτων που λαμβάνουν οι γλαυκωματικοί ασθενείς αναμένεται να μη διαδραματίζει ιδιαίτερο ρόλο στη διαμόρφωση των αποτελεσμάτων.

Όλες οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν ενώ οι ασθενείς ελάμβαναν την αντιγλαυκωματική τους αγωγή, λόγω των πιθανών κινδύνων που θα προέκυπταν εάν υποβάλλονταν σε χειρουργική επέμβαση χωρίς υποτονική αγωγή. Όλοι οι ασθενείς βρίσκονταν υπό τοπική θεραπεία, και κανείς δεν είχε υποβληθεί σε αντιγλαυκωματική laser ή χειρουργική επέμβαση. Επιπρόσθετα, κανένας από τους ασθενείς δεν ελάμβαναν θεραπεία με παρασυμπαθητικομιμητικά, τα οποία έχει αναφερθεί ότι βελτιώνουν τη μειωμένη ευχέρεια εκροής δια της συμβατικής οδού.<sup>228</sup> Πρακτικά, η πλειονότητα των ασθενών μας ελάμβανε αγωγή με ανάλογα προσταγλανδίνης, που έχουν συνδεθεί με αυξημένη εκροή διαμέσου της ραγοειδοσκληρικής οδού, ενώ σε άλλες μελέτες έχουν φανεί να βελτιώνουν ακόμη και την ευχέρεια εκροής δια της συμβατικής οδού.<sup>229</sup> Σε μία άλλη μελέτη, δεν ανευρέθησαν διαφορές σε ασθενείς όταν συγκρίθηκε η υδροδυναμική του υδατοειδούς σε οφθαλμικά υπέρτονες οφθαλμούς χωρίς αγωγή και μετά από αγωγή με λατανοπρόστη, τιμολόλη και δορζολαμίδη.<sup>230</sup> Επίσης, οι ανταγωνιστές των β-υποδοχέων, οι α-αγωνιστές και οι αναστολείς της καρβονικής ανυδράσης λειτουργούν κυρίως μέσω της μείωσης της παραγωγής του υδατοειδούς υγρού,<sup>96</sup> ενώ οι α-αγωνιστές αυξάνουν επίσης την εκροή δια της ραγοειδοσκληρικής οδού.<sup>231</sup>

### 6.5.3 Οφθαλμικό Εύρος Παλμού και Γλαύκωμα Ανοιχτής Γωνίας

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης όσον αφορά το ΟΕΠ, επιβεβαιώνουν τη θετική συσχέτιση του ΟΕΠ με την ΕΟΠ και σε ασθενείς με ΓΑΓ.<sup>221</sup> Η σχέση αυτή της αύξησης του ΟΕΠ με την αύξηση της ΕΟΠ έχει ήδη αναφερθεί σε προηγούμενη μελέτη με την ίδια μανομετρική διάταξη σε φυσιολογικούς οφθαλμούς.<sup>12</sup> Επίσης, η συσχέτιση του ΟΕΠ με την ΕΟΠ έχει αναφερθεί σε ασθενείς με γλαύκωμα και σε ομάδα ελέγχου με μετρήσεις με δυναμική περιμετρική τονομετρία Pascal.<sup>148,155</sup>

Μάλιστα, σε μελέτη που συνέκρινε μεταξύ των δύο έτερων οφθαλμών σε ασθενείς με ΠΓΑΓ, μεγαλύτερες τιμές ΟΕΠ παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που παρουσίαζαν μεγαλύτερες τιμές ΕΟΠ και πιο προχωρημένη γλαυκωματική βλάβη.<sup>232</sup> Παρόλα αυτά, οι αυξημένες τιμές ΟΕΠ επίσης συσχετίζονται με μικρότερη γλαυκωματική βλάβη μετά από τη φαρμακευτική μείωση της ΕΟΠ.<sup>142</sup> Είναι δηλαδή

εμφανές ότι η απόλυτη τιμή του ΟΕΠ μπορεί να προκαλέσει σύγχυση, όταν χρησιμοποιείται σα μέτρο συσχέτισης με τη γλαυκωματική λειτουργική βλάβη.

Επιπρόσθετα, δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην παρούσα μελέτη συγκρίνοντας τις τιμές ΟΕΠ σε διαφορετικά επίπεδα ΕΟΠ, μεταξύ ασθενών και ομάδας ελέγχου.<sup>221</sup> Μάλιστα, σε ασθενείς με οφθαλμική υπερτονία, χωρίς αγωγή, στην ύπτια θέση, οι Mittag και συν. ανέφεραν υψηλές τιμές ΟΕΠ, ενώ σε ασθενείς με πρωτοπαθές ΓΑΓ υπό αγωγή, δεν ανευρέθηκε διαφορά, σε συμφωνία με τα ευρήματά μας.<sup>233</sup> Ενισχύοντας τα παραπάνω, οι Punjabi και συν, δεν ανέφεραν διαφορές στο ΟΕΠ στους ασθενείς τους με τη χρήση της δυναμικής περιμετρικής τονομετρίας.<sup>155</sup> Αντίθετα, οι Stalmans και συν. διέκριναν μετά από ενδελεχή στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων τους, μειωμένες τιμές ΟΕΠ σε ασθενείς με πρωτοπαθές ΓΑΓ υπό αγωγή σε σύγκριση με ομάδα ελέγχου.<sup>148</sup> Σε όλες τις παραπάνω μελέτες, όπως και στην παρούσα, πρέπει βέβαια να συνυπολογίζουμε και την επίδραση των αντιγλαυκωματικών σκευασμάτων.<sup>234</sup>

#### **6.5.4 Σφύζουσα Αιματική Ροή και Γλαύκωμα Ανοιχτής Γωνίας**

Στη μελέτη αυτή επιβεβαιώθηκε η φθίνουσα σχέση της ΣΟΡ με την αύξηση της ΕΟΠ, στους συμμετέχοντες στην ομάδα ελέγχου, όπως είχε αναφερθεί και σε παλαιότερη μελέτη,<sup>12</sup> ενώ η σχέση αυτή καταγράφηκε και σε ασθενείς με ΓΑΓ.<sup>221</sup> Οι καμπύλες ΣΟΡ-ΕΟΠ μάλιστα δε φάνηκε να διαφέρουν μεταξύ των δύο ομάδων, γεγονός που υποδηλώνει ότι η μείωση της ΣΟΡ με την ΕΟΠ είναι παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων. Παράλληλα, διαφάνηκε μεγάλη διακύμανση των τιμών της ΣΟΡ μεταξύ των ασθενών, μειώνοντας σαφώς την πιθανή διακριτική ικανότητα της μεταβλητής αυτής.

Η εξάρτηση της αιματικής ροής από την ΕΟΠ έχει περιγραφεί εκτενώς στη βιβλιογραφία.<sup>12,191</sup> Μάλιστα, έχει βρεθεί ότι οι μεταβολές της πίεσης διήθησης του οφθαλμού επιδρούν διαφορετικά στην ικανότητα αυτορρύθμισης του χοριοειδή, όπως αναφέρθηκε και στο κεφάλαιο 3. Αναλυτικότερα, ο χοριοειδής εμφανίζει μειωμένες δυνατότητες να ανταποκριθεί σε μεταβολές της ΕΟΠ, ενώ αντίθετα παρουσιάζει μεγαλύτερα αποθέματα αυτορρύθμισης σε απάντηση σε αλλαγές της συστηματικής αρτηριακής πίεσης,<sup>235</sup> γεγονός που μπορεί να είναι ιδιαίτερα σημαντικό σε ασθενείς με γλαύκωμα.

Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής σχετικά με τη ΣΟΡ σε ασθενείς με ΓΑΓ και ομάδα ελέγχου βρίσκονται σε συμφωνία με παλαιότερες μελέτες. Οι Aydin και συν. μελέτησαν με πνευμοτονομετρία τη ΣΟΡ σε γλαυκωματικούς ασθενείς υπό αγωγή και δεν παρατήρησαν διαφορές στην αιματική ροή μεταξύ των δύο ομάδων.<sup>236</sup> Μάλιστα, από τα αποτελέσματα της μελέτης εκείνης, συμπεραίνει κανείς ότι η ΣΟΡ αποτελεί ένα μέγεθος με μεγάλη διακύμανση τόσο στο φυσιολογικό όσο και στο γλαυκωματικό πληθυσμό. Οι Khan και συν μελετώντας τις τιμές ΣΟΡ σε ασθενείς με πρωτοπαθές ΓΑΓ, γλαύκωμα φυσιολογικής πίεσης και ομάδα ελέγχου, τόσο σε ηρεμία όσο και υποβάλλοντάς τους σε δοκιμασία Valsalva, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι δεν υπήρχε διαφορά στη ΣΟΡ.<sup>237</sup>

Σε όλες τις παραπάνω μελέτες, οι μετρήσεις της ΣΟΡ έγιναν με τη βοήθεια πνευμοτονομετρίας. Η τεχνική αυτή υπολογίζει τη ΣΟΡ με βάση συνεχείς καταγραφές της ΕΟΠ, χρησιμοποιώντας μία τιμή για το συντελεστή οφθαλμικής ακαμψίας. Έτσι, μπορεί κανείς να πιθανολογήσει ότι το σφάλμα που εισάγεται κατ'αυτόν τον τρόπο, μπορεί να καλύψει τυχόν διαφορές της ΣΟΡ μεταξύ διαφορετικών ασθενών ή μεταξύ διαφορετικών οφθαλμών για την ακρίβεια. Προκειμένου να ελέγξουμε την ορθότητα της υπόθεσης αυτής, στην παρούσα μελέτη, χρησιμοποιήσαμε μία μέθοδο που χρησιμοποιεί το συντελεστή οφθαλμικής ακαμψίας που έχει μετρηθεί σε κάθε οφθαλμό, στον υπολογισμό της ΣΟΡ.<sup>146</sup> Παρ'όλα αυτά, δεν παρατηρήθηκε διαφορά στις καμπύλες ΣΟΡ-ΕΟΠ μεταξύ των δύο ομάδων, σε ένα εύρος ΕΟΠ από τα 15 έως τα 40 mmHg.<sup>221</sup> Μάλιστα, αν αναλογιστεί κανείς ότι η ΣΟΡ μετρά ουσιαστικά το παλμικό μέρος της αιματικής ροής κατά βάση του χοριοειδούς,<sup>143</sup> είναι σαφές ότι κάλλιστα μπορεί να μη διαθέτει τη διακριτική ικανότητα να αναδειξεί σε μέγεθος πιθανές διαφορές στην άρδευση της οπτικής θηλής, που είναι ιδιαίτερα σημαντικές στην παθοφυσιολογία της γλαυκωματικής βλάβης.<sup>191</sup> Επίσης, είναι πιθανό συστηματικοί αιμοδυναμικοί παράγοντες, εκτός της ΜΑΠ και του καρδιακού ρυθμού τη στιγμή της μέτρησης που ελέγχθησαν στη μελέτη, να επηρεάζουν την τιμή της ΣΟΡ, και να εξηγούν ένα τμήμα της διακύμανσης της ΣΟΡ.

Όσον αφορά την επίδραση της αντιγλαυκωματικής αγωγής, αυτή θα πρέπει να ληφθεί επίσης υπόψιν στην αξιολόγηση των αποτελεσμάτων που παρουσιάζονται εδώ. Η αύξηση της ΣΟΡ μετά από φαρμακευτική ρύθμιση της ΕΟΠ με διάφορα σκευάσματα, συμπεριλαμβανομένης της λατανοπρόστης και της βριμονιδίνης, έχει

περιγραφεί σε διαφορετικές μελέτες,<sup>238,239</sup> οι οποίες κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η μεταβολή αυτή της ΣΟΡ δεν μπορεί να εξηγηθεί μόνο από την ελάττωση της ΕΟΠ.

### 6.5.5 Περιορισμοί της μελέτης

Αναλύοντας τα παραπάνω αποτελέσματα, αξίζει κανείς να αναλογιστεί τους περιορισμούς της παρούσας μελέτης. Καταρχήν, ο διεγχειρητικός επεμβατικός χαρακτήρας της διαδικασίας μέτρησης που ακολουθήθηκε περιορίζει τον αριθμό των ασθενών που μπορούν να συμμετάσχουν στη μελέτη. Για το λόγο αυτό, το μέγεθος του δείγματος είναι σχετικά μικρό, γεγονός που επηρεάζει και τη δύναμη της μελέτης να ανιχνεύσει διαφορές στις μετρούμενες παραμέτρους μεταξύ των δύο ομάδων. Σ' αυτό το πλαίσιο, σκοπός της μελέτης ήταν να παράσχει κάποια πρώτα αποτελέσματα όσον αφορά τη σύγκριση και τις πιθανές διαφορές μεταξύ των μετρούμενων παραμέτρων, με μία μανομετρική προσέγγιση που προσφέρει ακρίβεια στις μετρήσεις, παρά να προσφέρει οριστικές απαντήσεις στα ερωτήματα. Παράλληλα, είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι δεν υπάρχει παρόμοια μελέτη στη βιβλιογραφία, ενώ το γεγονός ότι οι μετρήσεις μας πραγματοποιήθηκαν *in vivo* σε ανθρώπινους οφθαλμούς μπορεί να προσφέρει πολύτιμες πληροφορίες σχετικά με τις μετρούμενες παραμέτρους.

Επίσης, είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι παρόλο που η μέτρηση της σχέσης πίεσης όγκου του οφθαλμού βασίζεται σε μία δυναμική και γρήγορη διαδικασία, είναι δυνατόν οι σχετικά γρήγορες μεταβολές του όγκου και της πίεσης, όπως αυτές που παρατηρούνται κατά τη διάρκεια του καρδιακού παλμού, να υπακούουν σε μία διαφορετική σχέση πίεσης όγκου, που λαμβάνει υπόψη και τις ιξωδοελαστικές ιδιότητες των ιστών. Δεν είναι επί του παρόντος γνωστό αν η παρέκκλιση αυτή είναι σημαντική στην κλινική πράξη. Επίσης, η εκροή του υδατοειδούς υγρού κατά τη διάρκεια της μέτρησης της σχέσης πίεσης όγκου μπορεί επίσης να εισαγάγει κάποια σφάλματα στις μετρήσεις, και για το λόγο αυτό πραγματοποιήθηκε διόρθωση των συντελεστών K με βάση τις καμπύλες εκροής του υδατοειδούς, όμως η διόρθωση και πάλι ήταν αμελητέα.



Επιπρόσθετα, η διαδικασία της μέτρησης της εκροής με τη συγκεκριμένη μεθοδολογία παρουσιάζει κάποιους από τους περιορισμούς και τις παραδοχές που χαρακτηρίζουν και την τονογραφία. Καταρχήν, υποτίθεται ότι η αύξηση της ΕΟΠ δε συνοδεύεται από μεταβολή της παραγωγής του υδατοειδούς υγρού, της ροής από τη ραγοειδοσκληρική οδό και της επισκληρικής φλεβικής πίεσης. Επίσης, αναμένεται ότι το σφάλμα αυτό θα είναι μικρό, αφού η τιμή της pseudofacility που αναφέρεται στη βιβλιογραφία είναι γενικά μικρή.<sup>105</sup> Είναι σημαντικό πλεονέκτημα, συγκριτικά με την τονομετρία, όμως ότι χρησιμοποιείται η ακριβής τιμή του συντελεστή οφθαλμικής ελαστικότητας στους υπολογισμούς του συντελεστή C.

Επιπλέον, μπορεί κανείς να αναλογιστεί ότι ο δυναμικός χαρακτήρας της μεθόδου που χρησιμοποιήθηκε είναι δυνατόν υποθετικά να επηρεάσει τις μετρούμενες παραμέτρους, και κυρίως τη ΣΟΡ, πιθανά με μηχανισμό αντανακλαστικής υπεραιμίας, λόγω της μείωσης της ΕΟΠ στην αρχή της διαδικασίας της μέτρησης. Μάλιστα, δεν μπορούν να αποκλειστούν και πιθανές διαφορές στην απάντηση της αιματικής ροής στις αλλαγές της ΕΟΠ μεταξύ των ασθενών, υπόθεση που ενισχύεται και από τη μεγάλη διασπορά που εμφανίζουν οι μετρήσεις της ΣΟΡ για κάθε επίπεδο ΕΟΠ.

Επίσης, όσον αφορά στον υπολογισμό των τιμών ΣΟΡ, χρησιμοποιήθηκαν οι αλγόριθμοι που προτάθηκαν από τους Silver και συν., υιοθετώντας τις παραδοχές του μοντέλου τους.<sup>146</sup> Οι αλγόριθμοι αυτοί χρησιμοποιούνται και στην πνευμοτονομετρία προκειμένου να υπολογιστεί η ΣΟΡ. Τέλος, είναι δυνατόν η αντιγλαυκωματική αγωγή να επηρέασε τα αποτελέσματα των μετρήσεων μας στους γλαυκωματικούς ασθενείς, όμως είναι σημαντικό να αναλογιστεί κανείς ότι επέτρεψαν τη σύγκριση μεταξύ δύο ομάδων με παρόμοια προεγχειρητική ΕΟΠ.

## **6.6 Συμπεράσματα**

Συμπερασματικά, οι οφθαλμοί που πάσχουν από ΓΑΓ παρουσιάζουν χαμηλότερο συντελεστή ευχέρειας εκροής, ενώ δεν παρατηρείται διαφορά στο συντελεστή οφθαλμικής ακαμψίας, το ΟΕΠ και τη ΣΟΡ σε χαμηλά και υψηλότερα επίπεδα ΕΟΠ. Η μελέτη αυτή μπορεί να αποτελέσει μελέτη αναφοράς για μελλοντικές μελέτες με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών και με τη χρήση λιγότερο

επεμβατικών τεχνικών, οι οποίες θα μπορέσουν να διαφωτίσουν πτυχές της παθοφυσιολογίας και των παθογενετικών μηχανισμών του γλαυκώματος.

## ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

ΑΜ Αξονικό μήκος

ΓΑΓ Γλαύκωμα ανοιχτής γωνίας

ΔΑΠ Διαστολική αρτηριακή πίεση

ΕΟΠ Ενδοφθάλμια πίεση

ΚΠΚ Κεντρικό πάχος κερατοειδή

ΜΑΠ Μέση αρτηριακή πίεση

ΟΕΠ Οφθαλμικό εύρος παλμού

ΠΓΑΓ Πρωτοπαθές γλαύκωμα ανοιχτής γωνίας

ΣΑΠ Συστηματική αρτηριακή πίεση

ΣΟΡ Σφύζουσα οφθαλμική αιματική ροή



## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΓΛΩΣΣΑ

Σκοπός: Καταρχήν, σκοπός της παρούσας διατριβής είναι ο χαρακτηρισμός της σχέσης ανάμεσα στο αξονικό μήκος (ΑΜ) του οφθαλμού και το συντελεστή οφθαλμικής ελαστικότητας K, το οφθαλμικό εύρος παλμού (ΟΕΠ) και τη σφύζουσα οφθαλμική αιματική ροή (ΣΟΡ). Επίσης, η σύγκριση μεταξύ ασθενών με γλαύκωμα ανοιχτής γωνίας (ΓΑΓ) και ομάδας ελέγχου του συντελεστή K, του συντελεστή ευχέρειας εκροής C, του ΟΕΠ και της ΣΟΡ σε διαφορετικά επίπεδα ενδοφθάλμιας πίεσης (ΕΟΠ).

Μέθοδος: Ογδόντα οχτώ ασθενείς που επρόκειτο να υποβληθούν σε επέμβαση καταρράκτη συμπεριελήφθησαν στην πρώτη μελέτη. Στη δεύτερη μελέτη συμμετείχαν 21 ασθενείς με αρχόμενο ή μέτριας βαρύτητας πρωτοπαθές ή ψευδοαποφολιδωτικό ΓΑΓ και 21 ασθενείς ως ομάδα ελέγχου.

Για τις μετρήσεις, χρησιμοποιήθηκε διεγχειρητικά συσκευή ελεγχόμενη από ειδικά διαμορφωμένο λογισμικό, αποτελούμενη από μικροδοσιμετρική αντλία και αισθητήρα πίεσης. Στην αρχή της μέτρησης, καθετηριάζεται ο πρόσθιος θάλαμος του οφθαλμού και η ΕΟΠ του οφθαλμού ρυθμίζεται στα 15 mmHg. Ακολούθως, η ΕΟΠ αυξάνεται από τα 15 στα 40 mmHg, με βηματική έγχυση υδατικού διαλύματος. Μετά από κάθε βήμα έγχυσης, η ΕΟΠ καταγράφεται για διάστημα 2 sec, ενώ παράλληλα καταγράφονται η αρτηριακή πίεση και ο καρδιακός ρυθμός του ασθενή. Όταν η ΕΟΠ του οφθαλμού φτάνει τα 40 mmHg, η έγχυση διακόπτεται και ο αισθητήρας καταγράφει για διάστημα 4 min τη φθίνουσα ΕΟΠ.

Ο συντελεστής K υπολογίστηκε από τις καταγραφές πίεσης-όγκου σε κάθε οφθαλμό. Ο συντελεστής C υπολογίστηκε από την καμπύλη εκροής με βάση μαθηματικό μοντέλο που δημιουργήθηκε. Το ΟΕΠ και η ΣΟΡ σε σχέση με την ΕΟΠ υπολογίστηκαν με τη βοήθεια υπολογιστικών αλγορίθμων από τις καταγραφές ΕΟΠ μετά από κάθε βήμα έγχυσης.

Αποτελέσματα: Στην πρώτη μελέτη, το διάμεσο ΑΜ ήταν 23.69 (διατεταρτημοριακό εύρος 3.53) mm. Ο K υπολογίστηκε ίσος με 0.0218 (0.0053) $\mu\text{l}^{-1}$  και συσχετίζεται αρνητικά με το ΑΜ ( $\rho=-0.641, p<0.001$ ). Με την αύξηση του ΑΜ, παρατηρείται μείωση του ΟΕΠ ( $\rho=-0.637, p<0.001$  και  $\rho=-0.690, p<0.001$ ) και της ΣΟΡ ( $\rho=-$

0.207,  $p=0.053$  και  $\rho=-0.238, p=0.028$ ) σε χαμηλά και υψηλότερα επίπεδα ΕΟΠ αντίστοιχα.

Στη δεύτερη μελέτη, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στην ηλικία ή το ΑΜ μεταξύ των ομάδων. Ο συντελεστής Κ ήταν  $0.0220 \pm 0.0053 \mu\text{l}^{-1}$  στην ομάδα με ΓΑΓ και  $0.0222 \pm 0.0039 \mu\text{l}^{-1}$  στην ομάδα ελέγχου ( $p=0.868$ ). Ο συντελεστής C ήταν  $0.092 \pm 0.082 \mu\text{l}/\text{min}/\text{mmHg}$  στην ομάδα με ΓΑΓ και  $0.149 \pm 0.085 \mu\text{l}/\text{min}/\text{mmHg}$  στην ομάδα ελέγχου σε ΕΟΠ 35 mmHg ( $p<0.001$ ). Σε ΕΟΠ 25mmHg οι τιμές του συντελεστή C ήταν αντίστοιχα  $0.178 \pm 0.133 \mu\text{l}/\text{min}/\text{mmHg}$  και  $0.292 \pm 0.166 \mu\text{l}/\text{min}/\text{mmHg}$  ( $p<0.001$ ). Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στο ΟΕΠ ή τη ΣΟΡ μεταξύ των ομάδων σε διαφορετικά επίπεδα ΕΟΠ ( $p>0.05$ ).

Συμπεράσματα: Από τα αποτελέσματα της πρώτης μελέτης, διαφαίνεται ότι ο οφθαλμικός όγκος επηρεάζει το συντελεστή Κ. Μειωμένες τιμές ΣΟΡ και ΟΕΠ παρατηρούνται σε οφθαλμούς με υψηλή μυωπία, κυρίως σε αυξημένα επίπεδα ΕΟΠ, γεγονός που μπορεί να έχει επιπτώσεις στην παθοφυσιολογία της μυωπίας και σε μελέτες πάνω στον οφθαλμικό παλμό.

Επίσης, οι ασθενείς με ΓΑΓ εμφανίζουν μειωμένες τιμές C, όπως μετρήθηκαν με μανομετρική τεχνική. Παράλληλα, δεν παρατηρούνται διαφορές στο συντελεστή Κ, το ΟΕΠ και τη ΣΟΡ σε ασθενείς με ΓΑΓ υπό αγωγή και ομάδα ελέγχου. Από τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής, δεν προκύπτει ένδειξη παρουσίας διαφοράς στις εμβιομηχανικές ιδιότητες του βολβού ή τη χοριοειδική αιματική ροή στο ΓΑΓ.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ ΓΛΩΣΣΑ

Purpose: The purpose of the first study is to investigate the relation between axial length (AL), as a surrogate parameter for ocular volume, and ocular rigidity (OR), ocular pulse amplitude (OPA) and pulsatile ocular blood flow (POBF).

In the second study, we compare OR and outflow facility (C) coefficients in medically treated open angle glaucoma (OAG) patients and controls and investigate differences in ocular pulse amplitude (OPA) and pulsatile ocular blood flow (POBF) between the two groups.

Methods: Eighty eight cataract patients participated in the first study. In the second study, twenty one patients diagnosed with early or moderate primary or pseudoexfoliative OAG and 21 controls were enrolled.

The measurements were performed intraoperatively with the use of a computer controlled device, comprising a microdosimetric pump and a pressure sensor. After cannulation of the anterior chamber, the system is used to raise the intraocular pressure (IOP) from 15 to 40 mmHg, by infusing the eye with a saline solution. The IOP is continuously recorded for 2 seconds after each infusion step. At an IOP of 40mmHg, an IOP decay curve was recorded for four minutes. Blood pressure and pulse rate were measured during the procedure.

OR coefficients, OPA and POBF were estimated from IOP and volume recordings. C was calculated from the outflow curve data.

Results: In the first study, median AL was 23.69 (IQR 3.53) mm. The OR coefficient was 0.0218 (0.0053)  $\mu\text{l}^{-1}$  and was negatively correlated with AL ( $\rho=-0.641$ ,  $p<0.001$ ). Increasing AL was associated with decreased OPA ( $\rho=-0.637$ ,  $p<0.001$  and  $\rho=-0.690$ ,  $p<0.001$ ) and POBF ( $\rho=-0.207$ ,  $p=0.053$  and  $\rho=-0.238$ ,  $p=0.028$ ) at baseline and elevated IOP respectively.

In the second study, there were no differences in age or AL in the two groups. The OR coefficient was  $0.0220\pm 0.0053 \mu\text{l}^{-1}$  in the OAG and  $0.0222\pm 0.0039 \mu\text{l}^{-1}$  in the control group ( $p=0.868$ ). C was  $0.092\pm 0.082 \mu\text{l}/\text{min}/\text{mmHg}$  in the glaucoma group compared to  $0.149\pm 0.085 \mu\text{l}/\text{min}/\text{mmHg}$  in the control group at an IOP of 35 mmHg ( $p<0.001$ ) and  $0.178\pm 0.133 \mu\text{l}/\text{min}/\text{mmHg}$  versus  $0.292\pm 0.166 \mu\text{l}/\text{min}/\text{mmHg}$

respectively at an IOP of 25mmHg ( $p < 0.001$ ). No differences in OPA or POBF were found between the two groups at baseline and increased levels of IOP ( $p > 0.05$ ).

Conclusions: Ocular volume is a parameter that strongly affects OR. POBF calculated with the use of the OR coefficient, measured in each eye, is reduced in high myopia, especially in elevated levels of IOP. These findings suggest decreased pulsatility in high myopia and may influence ocular pulse studies.

Moreover, manometric data reveal lower C values in OAG patients. The OR coefficient, OPA and POBF did not differ between medically treated OAG patients and controls, failing to provide evidence of altered scleral distensibility and choroidal blood flow in OAG. (ClinicalTrials.gov number NCT01315340)



## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Friedenwald JS. Contribution to the theory and practice of tonometry. *Am J Ophthalmol*. 1937;20:985–1024.
2. Ridley F. The intraocular pressure and drainage of the aqueous humor. *Br. J. Exp. Path.* 1930;11:217–240.
3. Clark JH. A method for measuring elasticity *in vivo* and results obtained on the eyeball at different intraocular pressures. *Am. J. Physiol.* 1932;101:474–481.
4. Mc Bain E. Tonometer calibration. II. Ocular rigidity. *AMA Arch. Ophthalmol*. 1958;60:1080–1091.
5. Holland MG, Madison J, Bean W. The ocular rigidity function. *Am. J. Ophthalmol*. 1960;50:958–974.
6. McEwen WK, St Helen R. Rheology of the human sclera. Unifying formulation of ocular rigidity. *Ophthalmologica* 1965;150:321–346.
7. Woo SL, Kobayashi AS, Lawrence C *et al.* Mathematical model of the corneo–scleral shell as applied to intraocular pressure–volume relations and applanation tonometry. *Ann. Biomed. Eng.* 1972;1:87–98.
8. Hibbard RR, Lyon CS, Shepherd MD *et al.* Immediate rigidity of an eye. I. Whole, segments and strips. *Exp. Eye Res.* 1970;9:137–143.
9. van der Werff TJ. A new single-parameter ocular rigidity function. *Am. J. Ophthalmol*. 1981;92:391–395.
10. Silver DM, Geyer O. Pressure–volume relation for the living human eye. *Curr. Eye Res.* 2000;20:115–120.
11. Pallikaris IG, Kymionis GD, Ginis HS, Kounis GA, Tsilimbaris MK. Ocular rigidity in living human eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46:409–14.
12. Dastiridou AI, Ginis HS, De Brouwere D, Tsilimbaris MK, Pallikaris IG. Ocular rigidity, ocular pulse amplitude, and pulsatile ocular blood flow: the effect of intraocular pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50: 5718–22.
13. Gloster J, Perkins ES. Distensibility of the human eye. *Br J Ophthalmol* 1959;43:97–101.
14. Eisenlohr JE, Langham ME, Maumenee AE. Manometric studies of the pressure–volume relationship in living and enucleated eyes of individual

- human subjects. *Br. J. Ophthalmol.* 1962;46:536–548.
15. Gloster J, Perkins ES. Ocular rigidity and tonometry. *Proc. R. Soc. Med.* 1957;50:667–674.
  16. Ytteborg J. The effect of intraocular pressure on rigidity coefficient in the human eye. *Acta Ophthalmol. (Copenh.)* 1960;38:548–561.
  17. Eisenlohr JE, Langham ME. The relationship between pressure and volume changes in living and dead rabbit eyes. *Invest Ophthalmol* 1962;1:63–77.
  18. Gloster J, Perkins ES. Distensibility of the eye. *Br J Ophthalmol* 1957;41:93–102.
  19. Grant WM, Trotter RR. Tonographic measurements in enucleated eyes. *AMA Arch Ophthalmol* 1955;53:191–200.
  20. Draeger J. Studies on the rigidity coefficient. *Doc Ophthalmol* 1959;13:431–486.
  21. Prijot E, Weekers R. Contribution to the study of the rigidity of the normal human eye. *Ophthalmologica* 1959;138:1–9.
  22. Moses RA, Tarkkanen A. Tonometry; the pressure–volume relationship in the intact human eye at low pressures. *Am. J. Ophthalmol.* 1959;47:557–563, discussion 563–564.
  23. Ytteborg J. Influence of bulbar compression on rigidity coefficient of human eyes, *in vivo* and enucleated. *Acta Ophthalmol. (Copenh.)* 1960;38:562–577.
  24. Ytteborg J. The role of intraocular blood volume in rigidity measurements on human eyes. *Acta Ophthalmol (Copenh.)* 1960;38:410–436.
  25. Gaasterland D, Kupfer C, Milton R, Ross K, McCain L, MacLellan H. 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: 651–6.
  26. Moses RA, Grodzki WJ. Ocular rigidity in tonography. *Doc. Ophthalmol.* 1969;26:118–129.
  27. Bayerle-Eder M, Kolodjaschna J, Wolzt M *et al.* Effect of a nifedipine induced reduction in blood pressure on the association between ocular pulse amplitude and ocular fundus pulsation amplitude in systemic hypertension. *Br. J. Ophthalmol.* 2005;89:704–708.
  28. Hommer A, Fuchsjäger-Mayrl G, Resch H, Vass C, Garhofer G, Schmetterer L. Estimation of ocular rigidity based on measurement of pulse amplitude

- using pneumotonometry and fundus pulse using laser interferometry in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49: 4046-50.
29. Wang J, Freeman EE, Descovich D, et al. Estimation of ocular rigidity in glaucoma using ocular pulse amplitude and pulsatile choroidal blood flow. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54: 1706-11.
  30. Ebnetter A, Wagels B, Zinkernagel MS. Non-invasive biometric assessment of ocular rigidity in glaucoma patients and controls. *Eye (Lond)* 2009;23: 606-11.
  31. Pallikaris I, Ginis HS, De Brouwere D, Tsilimbaris MK. A novel instrument for the non-invasive measurement of intraocular pressure and ocular rigidity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47, E-Abstract 2268.
  32. Panagiotoglou TD, De Brouwere D, Ginis HS, Tsilimbaris MK, Pallikaris IG. Non-invasive measurement of ocular rigidity with a novel instrument. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49, E-Abstract 4598.
  33. Luce DA. Determining in vivo biomechanical properties of the cornea with an ocular response analyzer. *J Cataract Refract Surg.* 2005;31:156-62.
  34. Ortiz D, Piñero D, Shabayek MH, Arnalich-Montiel F, Alió JL. Corneal biomechanical properties in normal, post-laser in situ keratomileusis, and keratoconic eyes. *J Cataract Refract Surg.* 2007;33:1371-5.
  35. Grise-Dulac A, Saad A, Abitbol O, Febbraro JL, Azan E, Moulin-Tyrode C, Gatinel D. Assessment of corneal biomechanical properties in normal tension glaucoma and comparison with open-angle glaucoma, ocular hypertension, and normal eyes. *J Glaucoma.* 2012;21:486-9.
  36. Kotliar K, Maier M, Bauer S *et al.* Effect of intravitreal injections and volume changes on intraocular pressure: clinical results and biomechanical model. *Acta Ophthalmol Scand* 2007;85:777–781.
  37. Friberg TR, Fourman SB. Scleral buckling and ocular rigidity. Clinical ramifications. *Arch Ophthalmol* 1990;108:1622–1627.
  38. Gottlieb MD, Joshi HB, Nickla DL. Scleral changes in chicks with form-deprivation myopia. *Curr Eye Res* 1990;9:1157–1165.
  39. Norton TT. Experimental myopia in tree shrews. *Ciba Found Symp* 1990;155:178–194, discussion 194–199.
  40. Tokoro T, Funata M, Akazawa Y. Influence of intraocular pressure on axial elongation. *J Ocul Pharmacol* 1990;6:285–291.
  41. Phillips JR, McBrien NA. Form deprivation myopia: elastic properties of

- sclera. *Ophthalmic Physiol Opt* 1995;15:357–362.
42. Reiner A, Shih YF, Fitzgerald ME. The relationship of choroidal blood flow and accommodation to the control of ocular growth. *Vision Res.* 1995;35:1227–1245.
  43. Wallman J, Wildsoet C, Xu A, Gottlieb MD, Nickla DL, Marran L, et al. Moving the retina: choroidal modulation of refractive state. *Vision Res* 1995;35:37–50.
  44. Nickla DL, Wallman J. The multifunctional choroid. *Prog Retin Eye Res* 2010;29:144–168.
  45. Chang SW, Tsai IL, Hu FR, Lin LL, Shih YF. The cornea in young myopic adults. *Br J Ophthalmol.* 2001;85:916-20.
  46. Grossniklaus HE, Green WR. Pathologic findings in pathologic myopia. *Retina.* 1992;12:127-33.
  47. Marcus MW, de Vries MM, Junoy Montolio FG, Jansonius NM. Myopia as a risk factor for open-angle glaucoma: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology.* 2011;118:1989-1994.
  48. Perkins ES. Ocular volume and ocular rigidity. *Exp. Eye Res.* 1981;33:141–145.
  49. Tittel PG, Richards RD. Distensibility measurement of the rabbit eye. *Invest. Ophthalmol.* 1971;10:800–809.
  50. Richards RD, Tittel PG. Corneal and scleral distensibility ratio on enucleated human eyes. *Invest. Ophthalmol.* 1973;12:145–151.
  51. Asejczyk-Widlicka M, Pierscionek BK. The elasticity and rigidity of the outer coats of the eye. *Br J Ophthalmol* 2008;92:1415–1418.
  52. McMonnies CW, Boneham GC. Corneal curvature stability with increased intraocular pressure. *Eye Contact Lens* 2007;33:130–137.
  53. Pierscionek BK, Asejczyk-Widlicka M, Schachar RA. The effect of changing intraocular pressure on the corneal and scleral curvatures in the fresh porcine eye. *Br J Ophthalmol* 2007;91:801–803.
  54. Leydolt C, Findl O, Drexler W. Effects of change in intraocular pressure on axial eye length and lens position. *Eye (Lond.)* 2008;22:657–661.
  55. Friberg TR, Lace JW. A comparison of the elastic properties of human choroid and sclera. *Exp Eye Res* 1988;47:429–436.
  56. Liu J, He X. Corneal stiffness affects IOP elevation during rapid volume

- change in the eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50:2224–2229.
57. Dupps WJ Jr, Wilson SE. Biomechanics and wound healing in the cornea. *Exp Eye Res* 2006;83:709–720.
58. Kymionis GD, Diakonis VF, Kounis G, Charisis S, Bouzoukis D, Ginis H, *et al.* Ocular rigidity evaluation after photorefractive keratectomy: an experimental study. *J Refract Surg* 2008;24:173–177.
59. Cronemberger S, Guimaraes CS, Calixto N, Calixto JM. Intraocular pressure and ocular rigidity after LASIK. *Arq Bras Oftalmol* 2009;72:439–443.
60. Friedman E. A hemodynamic model of the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1997;124:677–682.
61. Burgoyne CF, Downs JC, Bellezza AJ, Suh JK, Hart RT. The optic nerve head as a biomechanical structure: a new paradigm for understanding the role of IOP-related stress and strain in the pathophysiology of glaucomatous optic nerve head damage. *Prog Retin Eye Res* 2005;24: 39-73.
62. Lam AK, Chan ST, Chan H, Chan B. The effect of age on ocular blood supply determined by pulsatile ocular blood flow and color Doppler ultrasonography. *Optom Vis Sci* 2003;80:305–311.
63. Girard MJ, Suh JK, Bottlang M, Burgoyne CF, Downs JC. Scleral biomechanics in the aging monkey eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:5226–5237.
64. Albon J, Purslow PP, Karwatowski WS, Easty DL. Age related compliance of the lamina cribrosa in human eyes. *Br J Ophthalmol* 2000;84:318-323
65. Kiel JW. The effect of arterial pressure on the ocular pressure-volume relationship in the rabbit. *Exp Eye Res*. 1995;60:267-78.
66. Friedman E, Ivry M, Ebert E, Glynn R, Gragoudas E, Seddon J. Increased scleral rigidity and age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1989;96:104–108.
67. Chaine G, Hullo A, Sahel J, Soubrane G, Espinasse-Berrod MA, Schutz D, *et al.* Case-control study of the risk factors for age related macular degeneration. France-DMLA Study Group. *Br J Ophthalmol* 1998;82:996–1002.
68. Wang JJ, Mitchell P, Smith W. Refractive error and age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39:2167–2171.

69. Ikram MK, van Leeuwen R, Vingerling JR, Hofman A, de Jong PT. Relationship between refraction and prevalent as well as incident age-related maculopathy: the Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:3778–3782.
70. Fechtner RD, Weinreb RN. Mechanisms of optic nerve damage in primary open angle glaucoma. *Surv Ophthalmol* 1994;39:23–42.
71. Schumer RA, Podos SM. The nerve of glaucoma! *Arch Ophthalmol* 1994;112:37–44.
72. Sigal IA, Ethier CR. Biomechanics of the optic nerve head. *Exp Eye Res* 2009;88:799–807.
73. Downs JC, Roberts MD, Burgoyne CF. Mechanical environment of the optic nerve head in glaucoma. *Optom Vis Sci* 2008;85:425–435.
74. Sigal IA, Flanagan JG, Ethier CR. Factors influencing optic nerve head biomechanics. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:4189–4199.
75. Eilaghi A, Flanagan JG, Simmons CA, Ethier CR. Effects of scleral stiffness properties on optic nerve head biomechanics. *Ann Biomed Eng* 2010;38:1586–1592.
76. Yang H, Downs JC, Sigal IA, Roberts MD, Thompson H, Burgoyne CF. Deformation of the normal monkey optic nerve head connective tissue after acute IOP elevation within 3-D histomorphometric reconstructions. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:5785–5799.
77. Sigal IA. Interactions between geometry and mechanical properties on the optic nerve head. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:2785–2795.
78. Strouthidis NG, Girard MJ. Altering the way the optic nerve head responds to intraocular pressure—a potential approach to glaucoma therapy. *Curr Opin Pharmacol* 2013;13: 83-9.
79. Andreassen TT, Simonsen AH, Oxlund H. Biomechanical properties of keratoconus and normal corneas. *Exp. Eye Res.* 1980;31:435–441.
80. Edmund C. Corneal topography and elasticity in normal and keratoconic eyes. A methodological study concerning the pathogenesis of keratoconus. *Acta Ophthalmol Suppl* 1989;193:1–36.
81. Meek KM, Tuft SJ, Huang Y, Gill PS, Hayes S, Newton RH, et al. Changes in collagen orientation and distribution in keratoconus corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:1948–1956.

82. Brooks AM, Robertson IF, Mahoney AM. Ocular rigidity and intraocular pressure in keratoconus. *Aust J Ophthalmol* 1984;12:317–324.
83. Kaiser-Kupfer MI, McCain L, Shapiro JR, Podgor MJ, Kupfer C, Rowe D. Low ocular rigidity in patients with osteogenesis imperfecta. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1981;20:807–809.
84. Kaiser-Kupfer MI, Podgor MJ, McCain L, Kupfer C, Shapiro JR. Correlation of ocular rigidity and blue sclerae in osteogenesis imperfecta. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1985;104:191–195.
85. Weekers R, Lavergne G. Changes in ocular rigidity in endocrine exophthalmos. *Br J Ophthalmol* 1958;42:680–685.
86. Syrdalen P. Intraocular pressure and ocular rigidity in patients with retinal detachment. II. Postoperative study. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1970;48:1036–1044.
87. Harbin TS Jr, Laikam SE, Lipsitt K, Jarrett WH 2nd, Hagler WS. Applanation-Schiotz disparity after retinal detachment surgery utilizing cryopexy. *Ophthalmology* 1979;86:1609–1612.
88. Vaid RL, Bachh H, Ahuja L. Ocular rigidity during normal menstrual cycle. *Indian J Ophthalmol* 1974;22:16–18.
89. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS) 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration The AGIS Investigators. *Am J Ophthalmol* 2000;130:429-440.
90. Armaly MF. On the distribution of applanation pressure. I. Statistical features and the effect of age, sex, and family history of glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1965;73:11-8.
91. Carel RS, Korczyn AD, Rock M, Goya I. Association between ocular pressure and certain health parameters. *Ophthalmology* 1984;91: 311-4.
92. European Glaucoma Society. Terminology and Guidelines for Glaucoma, 3rd edition. Savona: Dogma S.r.l.; 2008.
93. Grant WM. Tonographic method for measuring the facility and rate of aqueous flow in human eyes. *Arch Ophthal* 1950;44:204–214.
94. Brubaker RF, McLaren JW. Uses of fluorophotometry in glaucoma research. *Ophthalmology* 1985;92:884-90.
95. Brubaker RF. Measurement of aqueous flow by fluorophotometry. In *The Glaucomas*, ed. Ritch R, Shields MB and Krupin T. St. Louis, MO: Mosby,

- 1989:337–344.
96. Brubaker RF. Flow of aqueous humor in humans [The Friedenwald Lecture]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1991;32:3145-66.
97. Kaufman P, Alm A, Adler's Physiology Of The Eye, Mosby, 2003 Gabelt BT, Kaufman PL. Aqueous humor hydrodynamics. In: Kaufman PL, Alm A, eds. *Adler's physiology of the eye*. 10th ed. Mosby, 2003: 261–2, 237–89).
98. Silver DM, Quigley HA. Aqueous flow through the iris-lens channel: estimates of differential pressure between the anterior and posterior chambers. *J Glaucoma*. 2004;13:100-7.
99. Becker B and Neufeld AH. Pressure dependence of uveoscleral outflow. *J Glaucoma* 2002;11:545.
100. Lindén C, Alm A. Prostaglandin analogues in the treatment of glaucoma. *Drugs Aging*. 1999;14:387-98.
101. Brubaker RF. Determination of episcleral venous pressure in the eye. A comparison of three methods. *Archives of Ophthalmology* 1967;77:110–114.
102. Phelps CD and Armaly MF. Measurement of episcleral venous pressure. *American Journal of Ophthalmology* 1978;85:35–42.
103. Toris CB, Tafoya ME, Camras CB, Yablonski ME. Effects of apraclonidine on aqueous humor dynamics in human eyes. *Ophthalmology* 1995;102:456-61.
104. Toris CB, Yablonski ME, Wang YL, Camras CB. Aqueous humor dynamics in the aging human eye. *Am J Ophthalmol* 1999;127:407–412.
105. Kupfer C, Ross K. Studies of aqueous humor dynamics in man. I. Measurements in young normal subjects. *Invest Ophthalmol*. 1971;10:518-22.
106. Kupfer C, Gaasterland D, Ross K. Studies of aqueous humor dynamics in man. II. Measurements in young normal subjects using acetazolamide and L-epinephrine. *Invest Ophthalmol*. 1971;10:523-33.
107. Bloom JN, Levene RZ, Thomas G, Kimura R. Fluorophotometry and the rate of aqueous flow in man. I. Instrumentation and normal values. *Arch Ophthalmol*. 1976;94:435-43.
108. Levene RZ, Bloom JN, Kimura R. Fluorophotometry and the rate of aqueous flow in man. II. Primary open angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1976;94:444-7.



109. Brubaker RF. The effect of intraocular pressure on conventional outflow resistance in the enucleated human eye. *Invest Ophthalmol* 1975;14: 286-92
110. Bill A and Phillips CI. Uveoscleral drainage of aqueous humour in human eyes. *Exp Eye Res* 1971;12: 275-81
111. Bill A. Conventional and uveo-scleral drainage of aqueous humour in the cynomolgus monkey (*Macaca irus*) at normal and high intraocular pressures. *Exp Eye Res.* 1966;5:45-54.
112. Reiss GR, Lee DA, Topper JE, Brubaker RF. Aqueous humor flow during sleep. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1984;25:776-8.
113. Becker B. The decline in aqueous secretion and outflow facility with age. *Am J Ophthalmol* 1958;46:731-6.
114. Grant WM. Clinical measurements of aqueous outflow. *AMA Arch Ophthalmol.* 1951;46:113–131.
115. Larsson LI, Rettig ES and Brubaker RF. Outflow in glaucoma and controls with tonography (no treatment); Aqueous flow in open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1995;113:283–286.
116. M̄aepea O and Bill A. The pressures in the episcleral veins, schlemm's canal and the trabecular meshwork in monkeys: effects of changes in intraocular pressure. *Experimental Eye Research* 1989;49:645–663.
117. M̄aepea O and Bill A. Pressures in the juxtacanalicular tissue and schlemm's canal in monkeys. *Experimental Eye Research* 1992;54:879–883.
118. Ethier CR. The inner wall of schlemm's canal. *Experimental Eye Research* 2002;74:161–172.
119. Johnson M. What controls aqueous humour outflow resistance? *Exp Eye Res* 2006;82:545-57.
120. Tamm ER, Fuchshofer R. What increases outflow resistance in primary open-angle glaucoma? *Surv Ophthalmol* 2007;52:101-4.
121. Bradley JM, Kelley MJ, Zhu X, Anderssohn AM, Alexander JP, Acott TS. Effects of mechanical stretching on trabecular matrix metalloproteinases. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001;42:1505–1513.
122. Ν. Στάγκος. *Κλινική Οφθαλμολογία*. University Studio Press, 2002; σελ 35.
123. Hayreh SS. Blood flow in the optic nerve head and factors that may

- influence it. *Prog Retin Eye Res.* 2001;20:595-624.
124. Morrison JC, Johnson EC, Cepurna W, Jia L. Understanding mechanisms of pressure-induced optic nerve damage. *Prog Retin Eye Res.* 2005;24:217-40.
  125. Cioffi GA, Granstam E, Alm A. Ocular circulation. Kaufman P and Alm A. In *Adler's physiology of the eye.* Elsevier 2002: pp 747-784.
  126. Bill A. Blood circulation and fluid dynamics in the eye. *Physiological Reviews* 1975;55:383–416.
  127. Ethier CR and Simmons CA. *Introductory biomechanics: from cells to organisms.* Cambridge, Cambridge University Press 2007; pp 250-276
  128. M'aepea O. Pressures in the anterior ciliary arteries, choroidal veins and choriocapillaris. *Experimental Eye Research* 1992;54:731–736.
  129. Grunwald JE, Sinclair SH, Riva CE. Autoregulation of the retinal circulation in response to decrease of intraocular pressure below normal. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1982;23:124-7.
  130. Riva CE, Sinclair SH, Grunwald JE. Autoregulation of retinal circulation in response to decrease of perfusion pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1981;21:34-8.
  131. Grunwald JE, Petrig BL and Robinson F. Retinal blood flow autoregulation in response to an acute increase in blood pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1986;27:1706–1712.
  132. Mozaffarieh M, Flammer J. *Ocular Blood Flow and Glaucomatous Optic Neuropathy,* Germany: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2009; pp 45-53
  133. Alm A, Bill A. Blood flow and oxygen extraction in the cat uvea at normal and high intraocular pressure. *Acta Physiol Scand.* 1970; 80:19 –28.
  134. Alm A, Bill A. Ocular and optic nerve blood flow at normal and increased intraocular pressures in monkeys: a study with labeled microspheres including flow determinations in brain and some other tissues. *Exp Eye Res.* 1973;15:15–29.
  135. Armaly MF, Araki M. Effects of ocular pressure on choroidal circulation in the cat and Rhesus monkey. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1975;14:584–591.
  136. Kiel JW. Modulation of choroidal autoregulation in the rabbit. *Exp Eye*

- Res.* 1999;69:413–429.
137. Riva CE, Titze P, Hero M, Petrig BL. Effect of acute decreases of perfusion pressure on choroidal blood flow in humans. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1997;38:1752–1760.
138. Findl O, Strenn K, Wolzt M, et al. Effects of changes in intraocular pressure on human ocular haemodynamics. *Curr Eye Res.* 1997;16:1024–1029.
139. Polska E, Simader C, Weigert G, Doelemeyer A, Kolodjaschna J, Scharmann O, et al. Regulation of choroidal blood flow during combined changes in intraocular pressure and arterial blood pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48:3768-74.
140. Takayama J, Tomidokoro A, Tamaki Y, Araie M. Time course of changes in optic nerve head circulation after acute reduction in intraocular pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46:1409-19.
141. Liang Y, Downs JC, Fortune B, Cull G, Cioffi GA, Wang L. Impact of systemic blood pressure on the relationship between intraocular pressure and blood flow in the optic nerve head of nonhuman primates. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50:2154-60.
142. Weizer JS, Asrani S, Stinnett SS, Herndon LW. The clinical utility of dynamic contour tonometry and ocular pulse amplitude. *J Glaucoma.* 2007;16:700-3.
143. Langham ME, Farrell RA, O'Brien V, Silver DM, Schilder P. Blood flow in the human eye. *Acta Ophthalmol.* 1989;191:9–13.
144. Krakau CE. Calculation of the pulsatile ocular blood flow. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1992;33:2754-6.
145. Silver DM, Farrell RA, Langham ME, O'Brien V, Schilder P. Estimation of pulsatile ocular blood flow from intraocular pressure. *Acta Ophthalmol Suppl.* 1989;191:25-9.
146. Silver DM and Farrell RA. Validity of pulsatile ocular blood flow measurements. *Surv Ophthalmol* 1994;38: S72-80.
147. Kaufmann C, Bachmann LM, Robert YC, et al. Ocular pulse amplitude in healthy subjects as measured by dynamic contour tonometry. *Arch Ophthalmol.* 2006;124:1104–1108.
148. Stalmans I, Harris A, Vanbellinghen V, Zeyen T, Siesky B. Ocular

- pulse amplitude in normal tension and primary open angle glaucoma. *J Glaucoma*. 2008;17:403–407.
149. Shih YF, Horng IH, Yang CH, Lin LL, Peng Y, Hung PT. Ocular pulse amplitude in myopia. *J Ocul Pharmacol*. 1991;7:83–87.
  150. To'mey KF, Faris BM, Jalkh AE, Nasr AM. Ocular pulse in high myopia: a study of 40 eyes. *Ann Ophthalmol*. 1981;13:569-71
  151. Ravalico G, Pastori G, Crocè M, Toffoli G. Pulsatile ocular blood flow variations with axial length and refractive error. *Ophthalmologica* 1997;211:271-3.
  152. Berisha F, Findl O, Lasta M, Kiss B, Schmetterer L. A study comparing ocular pressure pulse and ocular fundus pulse in dependence of axial eye length and ocular volume. *Acta Ophthalmol*. 2010;88:766-72.
  153. Knecht PB, Menghini M, Bachmann LM, Baumgartner RW, Landau K. The ocular pulse amplitude as a noninvasive parameter for carotid artery stenosis screening: a test accuracy study. *Ophthalmology* 2012;119:1244-9.
  154. Schwenn O, Troost R, Vogel A, Grus F, Beck S, Pfeiffer N. Ocular pulse amplitude in patients with open angle glaucoma, normal tension glaucoma, and ocular hypertension. *Br J Ophthalmol*. 2002;86:981-4.
  155. Punjabi OS, Ho HK, Kniestedt C, Bostrom AG, Stamper RL, Lin SC. Intraocular pressure and ocular pulse amplitude comparisons in different types of glaucoma using dynamic contour tonometry. *Curr Eye Res*. 2006;31:851-62.
  156. Ravalico G, Toffoli G, Pastori G, Crocè M, Calderini S. Age-related ocular blood flow changes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1996;37:2645–2650.
  157. Geyer O, Silver DM, Mathalon N, Massey AD. Gender and age effects on pulsatile ocular blood flow. *Ophthalmic Res*. 2003;35:247–250.
  158. Kothe AC. The effect of posture on intraocular pressure and pulsatile ocular blood flow in normal and glaucomatous eyes. *Surv Ophthalmol*. 1994;38:S191–S197.
  159. Lam AK, Wong S, Lam CS, To CH. The effect of myopic axial elongation and posture on the pulsatile ocular blood flow in young normal subjects. *Optom Vis Sci*. 2002;79:300–305.
  160. Quaranta L, Manni G, Donato F, Bucci MG. The effect of increased intraocular pressure on pulsatile ocular blood flow in low tension glaucoma.

- Surv Ophthalmol.* 1994;38:S177–S181; discussion S182.
161. MacKinnon JR, O'Brien C, Swa K, Aspinall P, Butt Z, Cameron D. Pulsatile ocular blood flow in untreated diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol Scand.* 1997; 75:661– 664.
  162. James CB, Smith SE. Pulsatile ocular blood flow in patients with low tension glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 1991;75:466–470.
  163. Fontana L, Poinosawmy D, Bunce CV, O'Brien C, Hitchings RA. Pulsatile ocular blood flow investigation in asymmetric normal tension glaucoma and normal subjects. *Br J Ophthalmol.* 1998;82:731–736.
  164. Kerr J, Nelson P, O'Brien C. A comparison of ocular blood flow in untreated primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Am J Ophthalmol.* 1998;126:42–51.
  165. Kerr J, Nelson P, O'Brien C. Pulsatile ocular blood flow in primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Am J Ophthalmol.* 2003;136:1106–1113.
  166. Chen SJ, Cheng CY, Lee FL, Chou JC, Hsu WM, Liu JH. Pulsatile ocular blood flow in asymmetric exudative age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol.* 2001;85:1411–1415.
  167. Mori F, Konno S, Hicichi T, Yamaguchi Y, Ishiko S, Yoshida A. Pulsatile ocular blood flow study: decreases in exudative age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol.* 2001;85:531–533.
  168. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol.* 2006;90:262-7.
  169. Topouzis F, Wilson MR, Harris A, Anastasopoulos E, Yu F, Mavroudis L, et al. Prevalence of open-angle glaucoma in Greece: the Thessaloniki Eye Study. *Am J Ophthalmol.* 2007;144:511-9.
  170. Goedbloed J, Schappert-Kimmijser J, Donders PC, et al. Frequency distribution of the intraocular pressure in the Netherlands. *Ophthalmologica* 1961;141:481– 488.
  171. Armaly MF, Sayegh RE. Water-drinking test. II. The effect of age on tonometric and tonographic measures. *Arch Ophthalmol* 1970;83:176 –181.
  172. Klein BEK, Klein R, Linton KLP. Intraocular pressure in an American community. The Beaver Dam eye study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33:2224 –2228.

173. Boland MV, Quigley HA. Risk factors and open-angle glaucoma: classification and application. *J Glaucoma*. 2007;16:406-18.
174. Jonas JB, Budde WM, Panda-Jonas S. Ophthalmoscopic evaluation of the optic nerve head. *Surv Ophthalmol*. 1999;43:293-320.
175. American Academy of Ophthalmology. Primary Open-Angle Glaucoma Preferred Practice Patterns - October 2010. [http://one.aao.org/CE/PracticeGuidelines/PPP\\_Content.aspx?cid=93019a87-4649-4130-8f94-b6a9b19144d2](http://one.aao.org/CE/PracticeGuidelines/PPP_Content.aspx?cid=93019a87-4649-4130-8f94-b6a9b19144d2)
176. Quigley HA, Addicks EM, Green WR, Maumenee AE. Optic nerve damage in human glaucoma. II. the site of injury and susceptibility to damage. *Arch Ophthalmol*. 1981;99:635-649.
177. Quigley HA, Addicks EM. Regional differences in the structure of the lamina cribrosa and their relation to glaucomatous optic nerve damage. *Arch Ophthalmol* 99: IS7-143, 1981.
178. Miller KN, Quigley HA. The clinical appearance of the lamina cribrosa as a function of the extent of glaucomatous optic nerve damage. *Ophthalmology*. 1988;95:135-8.
179. Hernandez MR. The optic nerve head in glaucoma: role of astrocytes in tissue remodeling. *Prog Retin Eye Res*. 2000;19:297-321.
180. Coleman AL, Quigley HA, Vitale S, Dunkelberger G. Displacement of the optic nerve head by acute changes in intraocular pressure in monkey eyes. *Ophthalmology*. 1991;98:35-40.
181. Lusky M, Morsman D, Weinreb RN. Effect of intraocular pressure reduction on optic nerve head topography. *Current Opinion Ophthalmol* 4:40-44, 1993
182. Yan DB, Metherairut A, Coloma FM, Trope GE, Heathcote JG, Ethier CR. Deformation of the lamina cribrosa by elevated intraocular pressure. *Br J Ophthalmol* 1994;78:643-648.
183. Yan DB, Flanagan JG, Farra T, Trope GE and Ethier CR. Study of regional deformation of the optic nerve head using scanning laser tomography. *Current Eye Research* 1998;17:903-916.
184. Ethier CR, Barocas VH, Downs JC. Ocular biomechanics in Glaucoma. Tombran-Tink J, Barnstable CJ, Shields MB. *Mechanisms of the Glaucomas: Disease Processes and Therapeutic Modalities*. Totowa, NJ: eds

- Humana Press; 2008: 478-483.
185. Grieshaber MC, Mozaffarieh M, Flammer J. What is the link between vascular dysregulation and glaucoma? *Surv Ophthalmol.* 2007;52:S144-54.
  186. Grieshaber MC, Flammer J. Blood flow in glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol.* 2005;16:79-83.
  187. Harris A, Chung HS, Ciulla TA, Kagemann L. Progress in measurement of ocular blood flow and relevance to our understanding of glaucoma and age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res.* 1999;18:669-87.
  188. Weigert G, Findl O, Luksch A, Rainer G, Kiss B, Vass C, et al. Effects of moderate changes in intraocular pressure on ocular hemodynamics in patients with primary open-angle glaucoma and healthy controls. *Ophthalmology.* 2005;112:1337-1342.
  189. Hayreh SS. Blood supply of the optic nerve head in health and disease, in Lambrou G, Greve E (eds): *Ocular Blood Flow in Glaucoma.* Berkeley, CA, Kugler Publications, 1989; pp 3-48
  190. Flammer J, Orgul S, Costa VP, Orzalesi N, Kriegelstein GK, Serra LM, et al. The impact of ocular blood flow in glaucoma. *Prog Retin Eye Res* 2002; 21:359-393.
  191. Schmidl D, Garhofer G, Schmetterer L. The complex interaction between ocular perfusion pressure and ocular blood flow - relevance for glaucoma. *Exp Eye Res.* 2011;93:141-55.
  192. Graham SL, Drance SM. Nocturnal hypotension: role in glaucoma progression. *Surv Ophthalmol* 1999; 43:S10—S16.
  193. Wang N, Xie X, Yang D, Xian J, Li Y, Ren R, et al. Orbital cerebrospinal fluid space in glaucoma: the Beijing intracranial and intraocular pressure (iCOP) study. *Ophthalmology* 2012;119:2065-2073.
  194. Norton TT, Manny R, O'Leary DJ. Myopia-global problem, global research. *Optom Vis Sci* 2005;82:223-225.
  195. Flitcroft DI. The complex interactions of retinal, optical and environmental factors in myopia aetiology. *Prog Retin Eye Res.* 2012;31:622-60.
  196. McBrien NA, Gentle A. Role of the sclera in the development and pathological complications of myopia. *Prog Retin Eye Res.* 2003;22:307-38.

197. McBrien NA, Jobling AI, Gentle A. Biomechanics of the sclera in myopia: extracellular and cellular factors. *Optom Vis Sci.* 2009;86:E23-30.
198. Rada JA, Shelton S, Norton TT. The sclera and myopia. *Exp Eye Res.* 2006;82:185-200.
199. Nickla DL and Wallman J. The multifunctional choroid. *Prog Retin Eye Res* 2010;29: 144-68.
200. Akyol N, Kükner AS, Ozdemir T, Esmerligil S. Choroidal and retinal blood flow changes in degenerative myopia. *Can J Ophthalmol.* 1996;31:113-9.
201. Benavente-Pérez A, Hosking SL, Logan NS, Broadway DC. Ocular blood flow measurements in healthy human myopic eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2010;248:1587-94.
202. Mori F, Konno S, Hikichi T, Yamaguchi Y, Ishiko S, Yoshida A. Factors affecting pulsatile ocular blood flow in normal subjects. *Br J Ophthalmol.* 2001;85:529-30.
203. Pallikaris IG, Dastiridou AI, Tsilimbaris MK, Karyotakis NG, Ginis HS. Ocular rigidity. *Expert Review of Ophthalmology.* 2010;5:242-251
204. Detorakis ET, Pallikaris IG. Ocular rigidity: biomechanical role, in vivo measurements and clinical significance. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2013;41:73-81.
205. Kotliar K, Maier M, Bauer S, Feucht N, Lohmann C, Lanzl I. Effect of intravitreal injections and volume changes on intraocular pressure: clinical results and biomechanical model. *Acta Ophthalmol Scand* 2007;85:777-81.
206. Tabernero J, Schaeffel F. More irregular eye shape in low myopia than in emmetropia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50:4516-22.
207. Ohno-Matsui K, Akiba M, Modegi T, Tomita M, Ishibashi T, Tokoro T, Moriyama M. Association between shape of sclera and myopic retinochoroidal lesions in patients with pathologic myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53:6046-61.
208. Silver DM and Csutak A. Human Eye Dimensions for Pressure-Volume Relations. *ARVO Meeting Abstracts* 2010;51:5019.
209. Shen M, Fan F, Xue A, Wang J, Zhou X, Lu F. Biomechanical properties of the cornea in high myopia. *Vision Res.* 2008;48:2167-71.
210. Curtin BJ, Teng CC. Scleral changes in pathological myopia. *Trans*



- Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1958;62:777-88; discussion 788-90.
211. Barteselli G, Chhablani J, El-Emam S, Wang H, Chuang J, Kozak I, et al. Choroidal volume variations with age, axial length, and sex in healthy subjects: a three-dimensional analysis. *Ophthalmology*. 2012;119:2572-8.
  212. Toris CB, Camras CB, Yablonski ME. Aqueous humor dynamics in ocular hypertensive patients. *J Glaucoma* 2002;11:253–258.
  213. Girard MJ, Suh JK, Bottlang M, Burgoyne CF, Downs JC. Biomechanical changes in the sclera of monkey eyes exposed to chronic IOP elevations. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:5656-69.
  214. Strouthidis NG, Girard MJ. Altering the way the optic nerve head responds to intraocular pressure—a potential approach to glaucoma therapy. *Curr Opin Pharmacol*. 2013;13:83-9.
  215. Karyotakis N, Ginis H, Dastiridou A, Tsilimbaris M, and Pallikaris I. Pressure-dependent Outflow Facility in the Living Human Eye. *ARVO Meeting Abstracts* 2009;50:808.
  216. Coudrillier B, Tian J, Alexander S, Myers KM, Quigley HA, Nguyen TD. Biomechanics of the human posterior sclera: age- and glaucoma-related changes measured using inflation testing. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53:1714-28.
  217. Roberts W, Rogers JW. Postural effects on pressure and ocular rigidity measurements. *Am J Ophthalmol* 1964;57:111–118.
  218. Perkins ES, Gloster J. Further studies on the distensibility of the eye. *Br J Ophthalmol* 1957;41:475–486.
  219. Kiss B, Dallinger S, Polak K, Findl O, Eichler HG, Schmetterer L. Ocular hemodynamics during isometric exercise. *Microvasc Res*. 2001;61:1–13.
  220. Dastiridou AI, Ginis H, Tsilimbaris M, Karyotakis N, Detorakis E, Siganos C, Cholevas P, Tsironi EE, Pallikaris IG. Ocular rigidity, ocular pulse amplitude, and pulsatile ocular blood flow: the effect of axial length. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54:2087-92.
  221. Dastiridou AI, Tsironi EE, Tsilimbaris M, Ginis H, Karyotakis N, Cholevas P, Androudi S, Pallikaris IG. Ocular Rigidity, Outflow facility, Ocular Pulse Amplitude and Pulsatile Ocular Blood Flow in Open Angle Glaucoma; a manometric study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013 Jun 11.

doi:pil: iovs.13-12303v1. 10.1167/iov.13-12303. [Epub ahead of print]

222. Shah S, Chatterjee A, Mathai M, Kelly SP, Kwartz J, Henson D, McLeod D. Relationship between corneal thickness and measured intraocular pressure in a general ophthalmology clinic. *Ophthalmology*. 1999;106:2154-60.
223. Brandt JD, Beiser JA, Kass MA, Gordon MO. Central corneal thickness in the Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS). *Ophthalmology*. 2001;108:1779-88.
224. Francois J, Rabaey M and Neetens A. Perfusion studies on the outflow of aqueous humor in human eyes. *Arch Ophthalmol* 1956;55:193-204
225. Becker B and Constant MA. The facility of outflow: a comparison of tonography and perfusion measurements in vivo and in vitro. *Arch Ophthalmol* 1956;55: 305-312.
226. Armaly MF. The effect of intraocular pressure on outflow facility. *Arch Ophthalmol* 1960;64:125-32.
227. Gabelt BT, Kaufman PL. Changes in aqueous humor dynamics with age and glaucoma *Prog Retin Eye Res*. 2005;24:612-37.
228. Grierson I, Lee WR, Abraham S. The effects of topical pilocarpine on the morphology of the outflow apparatus of the baboon (*Papio cynocephalus*). *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1979;18:346–355.
229. Toris CB, Gabelt BT, Kaufman PL. Update on the mechanism of action of topical prostaglandins for intraocular pressure reduction. *Surv Ophthalmol*. 2008;53:S107-20.
230. Gulati V, Fan S, Zhao M, Maslonka MA, Gangahar C, Toris CB. Diurnal and nocturnal variations in aqueous humor dynamics of patients with ocular hypertension undergoing medical therapy. *Arch Ophthalmol*. 2012;130:677-84.
231. Toris CB, Camras CB, Yablonski ME. Acute versus chronic effects of brimonidine on aqueous humor dynamics in ocular hypertensive patients. *Am J Ophthalmol*. 1999;128:8-14.
232. Kac MJ, Solari HP, Velarde GC, Brazuna R, Cardoso GP, Ventura MP. Ocular pulse amplitude in patients with asymmetric primary open-angle glaucoma. *Curr Eye Res*. 2011;36:727-32.
233. Mittag TW, Serle J, Schumer R, Brodie S, Stegman D, Schmidt KG,

- Taniguchi T, Rho SH, Podos S. Studies of the ocular pulse in primates. *Surv Ophthalmol*. 1994;38 Suppl:S183-90.
234. Schmidt KG, von Rückmann A, Pillunat LE. Topical carbonic anhydrase inhibition increases ocular pulse amplitude in high tension primary open angle glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 1998;82:758-62.
235. Polska E, Simader C, Weigert G, Doelemeyer A, Kolodjaschna J, Scharmann O, Schmetterer L. Regulation of choroidal blood flow during combined changes in intraocular pressure and arterial blood pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48:3768-74.
236. Aydin A, Wollstein G, Price LL, Schuman JS. Evaluating pulsatile ocular blood flow analysis in normal and treated glaucomatous eyes. *Am J Ophthalmol*. 2003;136:448-53.
237. Khan JC, Hughes EH, Tom BD, Diamond JP. Pulsatile ocular blood flow: the effect of the Valsalva manoeuvre in open angle and normal tension glaucoma: a case report and prospective study. *Br J Ophthalmol*. 2002;86:1089-92.
238. Sponsel WE, Paris G, Trigo Y, Pena M. Comparative effects of latanoprost (Xalatan) and unoprostone (Rescula) in patients with open-angle glaucoma and suspected glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2002;134:552-9.
239. Poinosawmy D, Indar A, Bunce C, Garway-Heath DF, Hitchings RA. Effect of treatment by medicine or surgery on intraocular pressure and pulsatile ocular blood flow in normal-pressure glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2002;240:721-6.