



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
**ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΓΙΑ  
ΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΩΝ ΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΠΑΘΗΣΕΩΝ**

*Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία*

**«ΑΓΓΕΙΑΚΗ ΘΕΩΡΙΑ ΓΛΑΥΚΩΜΑΤΟΣ:  
Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΕΓΧΡΩΜΟΥ DOPPLER ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑΤΟΣ  
ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ»  
ΜΙΑ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ**

υπό

**ΛΑΜΠΡΙΝΗΣ Ν. ΜΠΑΝΟΥ**

Ειδικευόμενης Οφθαλμολογίας

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των  
απαιτήσεων για την απόκτηση του  
Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών  
*«Υπερηχογραφική Λειτουργική Απεικόνιση για την πρόληψη & διάγνωση των αγγειακών  
παθήσεων»*

Λάρισα, 2022

**Επιβλέπουσα Καθηγήτρια:**

**Ανδρούδη Σοφία**, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Οφθαλμολογίας, Τμήμα Ιατρικής,  
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

1. **Ανδρούδη Σοφία**, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Οφθαλμολογίας, Τμήμα Ιατρικής,  
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
2. **Γιαννούκας Αθανάσιος**, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής,  
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
3. **Κούβελος Γεώργιος**, Επίκουρος Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής και  
Ενδοαγγειακής Χειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

***“Vascular Theory of Glaucoma:  
The role of Color Doppler Imaging in the Diagnosis”  
A literature Review***

## Πίνακας περιεχομένων

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	5
ΠΕΡΙΛΗΨΗ .....	6
ABSTRACT .....	7
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ .....	8
I. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	9
II. ΣΚΟΠΟΣ.....	10
III. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ .....	10
IV. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ .....	11
1. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΓΛΑΥΚΩΜΑΤΟΣ.....	11
2.ΑΝΑΤΟΜΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΟΦΘΑΛΜΟΥ.....	12
2.1. ΟΠΤΙΚΟ ΝΕΥΡΟ .....	12
2.2 ΟΦΘΑΛΜΙΚΗ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ.....	12
2.3. ΥΔΑΤΟΕΙΔΕΣ ΥΓΡΟ.....	15
3.ΓΛΑΥΚΩΜΑ .....	16
3.1. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΓΛΑΥΚΩΜΑΤΟΣ.....	16
3.2. ΑΓΓΕΙΑΚΗ ΘΕΩΡΙΑ ΓΛΑΥΚΩΜΑΤΟΣ – ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ .....	17
3.3. ΜΕΙΩΣΗ ΑΙΜΑΤΙΚΗΣ ΡΟΗΣ: ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ Ή ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ; .....	19
3.4. ΤΥΠΟΙ ΓΛΑΥΚΩΜΑΤΟΣ .....	19
4.ΜΕΤΡΗΣΗ ΟΦΘΑΛΜΙΚΗΣ ΑΙΜΑΤΙΚΗΣ ΡΟΗΣ .....	22
4.1.ΈΓΧΡΩΜΟ DOPPLER ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑ .....	22
4.2.ΕΠΕΞΗΓΗΣΗ ΤΗΣ ΚΥΜΑΤΟΜΟΡΦΗΣ DOPPLER.....	24
4.3.ΤΕΧΝΙΚΗ ΜΕΤΡΗΣΕΩΝ .....	25
4.4. ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΧΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΕΓΧΡΩΜΟΥ DOPPLER ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑΤΟΣ .....	27
4.5. ΧΡΗΣΕΙΣ ΕΓΧΡΩΜΟΥ DOPPLER ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑΤΟΣ.....	27
V. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	29
ΕΓΧΡΩΜΟ DOPPLER ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑ ΚΑΙ ΓΛΑΥΚΩΜΑ .....	29
1.ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΣ ΓΛΑΥΚΩΜΑ ΑΝΟΙΧΤΗΣ ΓΩΝΙΑΣ ΚΑΙ ΓΛΑΥΚΩΜΑ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ .....	29
2. ΓΛΑΥΚΩΜΑ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ «ΕΝΑΝΤΙΟΝ» ΠΡΩΤΟΠΑΘΟΥΣ ΓΛΑΥΚΩΜΑΤΟΣ ΑΝΟΙΧΤΗΣ ΓΩΝΙΑΣ.....	33
3. ΜΕΛΕΤΗ ΚΥΜΑΤΟΜΟΡΦΩΝ DOPPLER.....	35

4. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΣΧΗΜΑΤΩΝ .....	36
ΝΕΟΤΕΡΟΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ.....	38
VI. ΣΥΖΗΤΗΣΗ .....	40
VII. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	43
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	44

## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία πραγματοποιήθηκε στα πλαίσια του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών «Υπερηχογραφική Λειτουργική Απεικόνιση για την πρόληψη & διάγνωση των αγγειακών παθήσεων» του τμήματος Ιατρικής - Σχολής Επιστημών Υγείας, Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την επιβλέπουσα καθηγήτρια κ. Ανδρούδη Σοφία, για την πολύτιμη καθοδήγηση και εμπιστοσύνη που μου έδειξε στην εκπόνηση της παρούσας διπλωματικής εργασίας.

Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους τους καθηγητές και διδάσκοντες του Μεταπτυχιακού Προγράμματος και ειδικότερα τον κ. Γιαννούκα Αθανάσιο, διευθυντή του ΜΠΣ, για την ευκαιρία μέσω του προγράμματος να διευρύνω τις γνώσεις μου, με συνέπεια και κατάρτιση, πάνω στα θεματικά πεδία του ΜΠΣ.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω από τα βάθη της καρδιάς μου την οικογένειά μου για την αμέριστη στήριξη και τη συνεχή συμπαράστασή τους σε κάθε μου βήμα. Η συμβολή τους υπήρξε καθοριστική τόσο στην εκπόνηση της παρούσας εργασίας αλλά και στην επίτευξη όλων των στόχων μου.

Μπάνου Λαμπρινή

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το γλαύκωμα αποτελεί μία προοδευτική οπτική νευροπάθεια και μία από τις κύριες αιτίες μη αναστρέψιμης τύφλωσης παγκοσμίως. Πρόκειται για πολυπαραγοντική νόσο στην οποία η αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση αποτελεί τον πιο ισχυρό αιτιολογικό παράγοντα εξέλιξης και η μόνη, μέχρι σήμερα, τροποποιήσιμη θεραπευτικά παράμετρος. Πληθώρα μελετών έχει πραγματοποιηθεί για την κατανόηση της παθοφυσιολογίας του γλαυκώματος, με τη βλάβη του οπτικού νεύρου να θεωρείται, πλέον, αποτέλεσμα συνεργατικής δράσης και όχι συνέπεια ενός μόνο παράγοντα. Η Αγγειακή Θεωρία, η οποία προτείνει ότι το γλαύκωμα είναι συνέπεια ανεπαρκούς ενδοφθάλμιας αιματικής ροής, έρχεται να συμπληρώσει τη Μηχανική Θεωρία του Γλαυκώματος.

Διάφορες τεχνικές έχουν χρησιμοποιηθεί για να αξιολογήσουν την ενδοφθάλμια αιματική ροή. Το Έγχρωμο Doppler Υπερηχογράφημα αποτελεί ένα ασφαλές και εύκολα προσβάσιμο εργαλείο. Πρόκειται για μία μη-επεμβατική μέθοδο, χωρίς χρήση σκιαγραφικού και ακτινοβολίας, που χρησιμοποιείται στην οφθαλμολογία για παραπάνω από 20 χρόνια. Δύναται να μετρήσει ενδοφθάλμιες ταχύτητες με υπολογισμό της Μέγιστης Συστολικής Ταχύτητας (ΜΣΤ), Τελικής Διαστολικής Ταχύτητας (ΤΔΤ) και του Δείκτη Αντίστασης (RI) στην Οφθαλμική Αρτηρία, την Κεντρική Αρτηρία Αμφιβληστροειδούς και τις Οπίσθιες Ακτινοειδείς Αρτηρίες.

Στόχος της βιβλιογραφικής ανασκόπησης είναι να παρουσιάσει την παθοφυσιολογία του γλαυκώματος και πιο εκτενώς όλα τα τελευταία δεδομένα της αγγειακής θεωρίας αυτού. Επιπλέον, να συγκεντρώσει τα δεδομένα πάνω στη χρήση του Έγχρωμου Doppler Υπερηχογραφήματος και να αξιολογήσει την χρήση του ως διαγνωστικό εργαλείο για τις διάφορες μορφές γλαυκώματος. Τέλος, να απαριθμήσει τις νεότερες θεραπευτικές μεθόδους που στοχεύουν στην αύξηση της αιματικής ροής του οπτικού νεύρου.

Λέξεις κλειδιά:

Έγχρωμο Doppler Υπερηχογράφημα, Γλαύκωμα, Γλαυκωματική Οπτική Νευροπάθεια, Αγγειακή Θεωρία Γλαυκώματος, Οφθαλμική Κυκλοφορία

## ABSTRACT

Glaucoma is a progressive optic neuropathy and is recognized as one of the leading causes of irreversible blindness worldwide. It is a multifactorial disease in which increased intraocular pressure is the most powerful causative agent for the progression of glaucoma and the only therapeutically modifiable parameter. Numerous studies have been carried out to comprehend the pathophysiology of glaucoma, with optic nerve damage being considered as a result of collaborative action and not the consequence of a single factor. The Vascular Theory, which suggests that glaucoma is a consequence of insufficient intraocular blood flow, comes to complement the Mechanical Theory of Glaucoma.

Various techniques have been used to assess intraocular blood flow, including Color Doppler Imaging (CDI). CDI is a safe and easily accessible tool. It's a non-invasive method, without the use of contrast media and radiation, used in ophthalmology for more than 20 years. CDI can measure intraocular velocities by calculating the Peak Systolic Velocity (PSV), End Diastolic Velocity (EDV) and Resistive Index (RI) in the Ophthalmic Artery, Central Retinal Artery and Posterior Ciliary Arteries.

The aim of the literature review is to present the pathophysiology of glaucoma and more extensively all the latest data of the Vascular Theory. In addition, it aims to gather all the data on the use of Color Doppler Imaging and to evaluate its use as a diagnostic tool for the various forms of glaucoma. Finally, to list all the latest therapeutic approaches addressing the optic nerve head vasculature.

### Key Words:

Color Doppler Imaging, Glaucoma, Glaucomatous Optic Neuropathy, Vascular Theory, Ocular Blood Flow

## ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

**ΕΟΠ:** Ενδοφθάλμια Πίεση

**ΠΓΑΓ:** Πρωτοπαθές Γλαύκωμα  
Ανοιχτής Γωνίας

**ΓΦΠ:** Γλαύκωμα Φυσιολογικής Πίεσης

**ΠΓΚΓ:** Πρωτοπαθές Γλαύκωμα  
Κλειστής Γωνίας

**ΟΝ:** Οπτικό Νεύρο

**ΓΟΝ:** Γλαυκωματική Οπτική  
Νευροπάθεια

**ΜΣΤ:** Μέγιστη Συστολική Ταχύτητα

**ΤΔΤ:** Τελική Διαστολική Ταχύτητα

**ΟΑ:** Οφθαλμική Αρτηρία

**ΚΑΑ:** Κεντρική Αρτηρία  
Αμφιβληστροειδούς

**ΚΦΑ:** Κεντρική Φλέβα  
Αμφιβληστροειδούς

**ΟπΑΑ:** Οπίσθιες Ακτινοειδείς Αρτηρίες

**ΟΠΔ:** Οφθαλμική Πίεση Διήθησης

**ΜΑΠ:** Μέση Αρτηριακή Πίεση

**ΠΚΚ:** Πάχος Κεντρικού Κερατοειδούς

**CDI:** Color Doppler Imaging

**IOP:** Intraocular Pressure

**POAG:** Primary Open Angle Glaucoma

**NTG:** Normal Tension Glaucoma

**GON:** Glaucomatous Optic Neuropathy

**RGCs:** Retinal Ganglion Cells

**OA:** Ophthalmic Artery

**CRA:** Central Retinal Artery

**CRV:** Central Retinal Vein

**SPCA:** Short Posterior Ciliary Arteries

**PSV:** Peak Systolic Velocity

**EDV:** End Diastolic Velocity

**RI:** Resistive Index

**PI:** Pulsativity Index

**MFV:** Mean Flow Velocity

**ESA:** Early Systolic Acceleration

**AT:** Acceleration Time

**OPA:** Ocular Pulse Amplitude



## I. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το γλαύκωμα (Γλαυκωματική Οπτική Νευροπάθεια) αποτελεί σήμερα μία από τις πρωταρχικές αιτίες μη αναστρέψιμης τύφλωσης παγκοσμίως, με συνεχώς αυξανόμενα ποσοστά ασθενών. Περίπου 3,5% του παγκόσμιου πληθυσμού υπολογίστηκε ότι πάσχει από τη νόσο το 2014. Ο αριθμός των ασθενών με γλαύκωμα (ηλικίας 40-80 ετών) έχει υπολογισθεί ότι θα αυξηθεί από 64,3 εκατομμύρια το 2013 σε 111,8 εκατομμύρια το 2040[1]. Πρόκειται, συνεπώς, για μία νόσο με μεγάλη επίπτωση σε παγκόσμια κλίμακα.

Αφορά μία προοδευτική οπτική νευροπάθεια που οδηγεί σε απώλεια των γαγγλιακών κυττάρων του αμφιβληστροειδούς (RGCs) και των αξόνων τους σε διάστημα αρκετών ετών[2]. Αποτέλεσμα είναι η ανώδυνη και ασυμπτωματική, στα αρχικά στάδια, απώλεια της περιφερικής όρασης που, χωρίς θεραπεία, μπορεί να οδηγήσει σε μη αναστρέψιμη τύφλωση. Τα ιδιαίτερα αυτά χαρακτηριστικά της νόσου οδηγούν σε καθυστερημένη διάγνωση και αντιμετώπιση.

Το γλαύκωμα αποτελεί πολυπαραγοντική νόσο. Εκτός της αυξημένης ΕΟΠ που αποτελεί την πιο ισχυρή αιτία, και άλλοι παράγοντες έχουν ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση και εξέλιξη του γλαυκώματος. Μειωμένη ενδοφθάλμια αιματική ροή, οξειδωτικό στρες, μειωμένη αξονοπλασματική ροή και το γενετικό υπόβαθρο είναι κάποιοι από αυτούς [2,12]. Η βλάβη του οπτικού νεύρου θεωρείται ότι είναι αποτέλεσμα συνεργατικής επίδρασης, και όχι συνέπεια ενός μόνο παράγοντα [2].

Η Αγγειακή Θεωρία, η οποία προτείνει ότι το γλαύκωμα είναι συνέπεια ανεπαρκούς ενδοφθάλμιας αιματικής ροής, θεωρείται πλέον εδραιωμένος παράγοντας που συμβάλλει στην εξέλιξη της βλάβης του οπτικού νεύρου. Η ανάγκη αναζήτησης νέων παθοφυσιολογικών μηχανισμών προέκυψε από το γεγονός ότι η αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση δεν μπορεί να εξηγήσει από μόνη της περιπτώσεις κατά τις οποίες οι ασθενείς παρουσιάζονται με φυσιολογική πίεση κατά τα αρχικά στάδια της νόσου ή περιπτώσεις κατά τις οποίες η γλαυκωματική βλάβη συνεχίζει να εξελίσσεται παρά την επιτυχή ρύθμιση της ΕΟΠ με φαρμακευτική αγωγή [9,13].

Η μέτρηση των ενδοφθάλμιων ροών με τη χρήση του Έγχρωμου Doppler Υπερηχογραφήματος χρησιμοποιείται τις τελευταίες δεκαετίες και έχει αναδείξει μειωμένες ροές στους γλαυκωματικούς ασθενείς σε σχέση με τον φυσιολογικό πληθυσμό [24, 25], με πολλούς ερευνητές να το προτείνουν ως διαγνωστικό εργαλείο της νόσου. Ταυτόχρονα, στο

κέντρο των νέων μελετών βρίσκονται οι ασθενείς με Γλαύκωμα Φυσιολογικής Πίεσης και ο αυξημένος ρόλος των αγγειακών παραγόντων κινδύνου στην παθοφυσιολογία της νόσου [21]. Βήματα πραγματοποιούνται και για στην εύρεση νέων θεραπευτικών μεθόδων που στοχεύουν στην αύξηση της αιματικής ροής του οπτικού νεύρου [59,60,66]

## II. ΣΚΟΠΟΣ

Η παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση παρουσιάζει όλα τα νεότερα δεδομένα γύρω από το γλαύκωμα και την παθοφυσιολογία αυτού, εστιάζοντας στην αγγειακή θεωρία ως σημαντικό αιτιολογικό παράγοντα στην εξέλιξη της νόσου και μελετώντας το ρόλο του Έγχρωμου Doppler Υπερηχογραφήματος στη διάγνωση.

Πληθώρα ερευνητών έχει πραγματοποιήσει μελέτες τις τελευταίες δεκαετίες σε μία προσπάθεια να καταδειχθεί ο ρόλος του αγγειακού παράγοντα στην παθοφυσιολογία του γλαυκώματος. Το Έγχρωμο Doppler Υπερηχογράφημα, μετρώντας ροές στα ενδοφθάλμια αγγεία, αποτελεί μία από τις τεχνικές μέτρησης και αξιολόγησης της ενδοφθάλμιας αιματικής ροής.

Σκοπός, λοιπόν, της ανασκόπησης είναι να διερευνήσει εάν η τεχνολογία του Έγχρωμου Doppler Υπερηχογραφήματος αποτελεί ένα εργαλείο που θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για τη διάγνωση και παρακολούθηση ασθενών με γλαύκωμα, υπό ποιες συνθήκες, ποια είναι τα πλεονεκτήματα και ποιοι οι περιορισμοί. Επιπλέον, να θέσει το ερώτημα της χρήσης του ως διαφοροδιαγνωστικό εργαλείο μεταξύ διαφορετικών ομάδων γλαυκωματικών ασθενών, και πως αυτό θα επηρέαζε τη θεραπευτική αντιμετώπιση.

## III. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Για την εκπόνηση της βιβλιογραφικής ανασκόπησης πραγματοποιήθηκε αναζήτηση στη βάση δεδομένων του PubMed χρησιμοποιώντας τους όρους: Color Doppler Imaging, Glaucoma, Primary Open Angle Glaucoma, Normal Tension Glaucoma, Vascular Theory, Ocular Blood Flow, Glaucoma Therapy. Συμπεριελήφθησαν τα άρθρα τα οποία ήταν στην αγγλική γλώσσα. Επιπλέον, εκπαιδευτικά συγγράμματα χρησιμοποιήθηκαν ως πηγές πληροφοριών στην παρούσα ανασκόπηση.

#### IV. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

##### 1. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΓΛΑΥΚΩΜΑΤΟΣ

Ο παγκόσμιος επιπολασμός του γλαυκώματος υπολογίστηκε 3,54% το 2014. Ο αριθμός των ασθενών με γλαύκωμα (ηλικίας 40-80 ετών) έχει υπολογισθεί ότι θα αυξηθεί κατά 73%, από 64,3 εκατομμύρια το 2013 σε 111,8 εκατομμύρια το 2040 [1]. Αυτό οφείλεται εν μέρει στην αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης, κυρίως στην Ασία και την Αφρική. Οι άνδρες διατρέχουν 36% μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου σε σχέση με τις γυναίκες. Η Ασία μετράει περίπου το 60% των συνολικών παγκόσμιων περιστατικών ασθενών με γλαύκωμα -παρότι έχει τον μικρότερο επιπολασμό περιστατικών παγκοσμίως-, ενώ η Αφρική έρχεται στη δεύτερη θέση με 8.3 εκατομμύρια περιστατικά (13%) [1].

Τα ποσοστά που αναφέρονται στις διάφορες μελέτες είναι ποικίλα λόγω διαφορών σε παράγοντες όπως η ηλικία, το φύλλο ή το γεωγραφικό διαμέρισμα [4]. Διαφορές υπάρχουν και στα ποσοστά ανάμεσα στους διάφορους τύπους του γλαυκώματος.

Όσον αφορά τους ασθενείς με Πρωτοπαθές Γλαύκωμα Ανοιχτής Γωνίας (ΠΓΑΓ) σύμφωνα με μία μετα-ανάλυση του 2020 η τωρινή παγκόσμια επίπτωση είναι 2.4% (68,56 εκατομμύρια), η οποία αυξάνεται με την αύξηση της ηλικίας και με μεγαλύτερη επίπτωση στους άνδρες [4].

Σχετικά με τους ασθενείς με Γλαύκωμα Φυσιολογικής Πίεσης (ΓΦΠ), μία μεγάλη υποκατηγορία του ΠΓΑΓ, τα ποσοστά ποικίλουν ανάλογα με τη χώρα προέλευσης, με την πρώτη θέση σύμφωνα με μελέτες να την κατέχει η Ασία. Γι αυτό και οι περισσότερες μελέτες που συγκρίνουν ασθενείς με ΠΓΑΓ και ΓΦΠ έχουν διεξαχθεί στην Ασία. Η επίπτωση του ΠΓΑΓ στον Ασιατικό πληθυσμό κυμαίνεται από 1.0% έως 3.9%, με το ποσοστό του ΓΦΠ να είναι μεταξύ 46.9% και 92.3%, ενώ σε Ευρώπη και Αφρική το ΠΓΑΓ κυμαίνεται από 1.1% έως 8.8%, με το ποσοστό του ΓΦΠ από 30.0% έως 57.1% [3].

## 2.ΑΝΑΤΟΜΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΟΦΘΑΛΜΟΥ

### 2.1. ΟΠΤΙΚΟ ΝΕΥΡΟ

Το οπτικό νεύρο αποτελεί το δεύτερο κρανιακό νεύρο και είναι υπεύθυνο για τη μεταφορά των πληροφοριών από τους φωτοϋποδοχείς του αμφιβληστροειδή στον οπτικό φλοιό, σαν ηλεκτρικό σήμα, όπου μεταφράζονται σε οπτικές εικόνες.

Σχηματίζεται από περίπου 1,2 εκατομμύρια νευράξονες των γαγγλιακών κυττάρων του αμφιβληστροειδούς που συγκλίνουν στον οπτικό δίσκο και σχηματίζουν τον κορμό του οπτικού νεύρου. Αυτή η σύγκλιση των νευραξόνων στον οπτικό δίσκο σχηματίζει τη λεγόμενη 'κοίλανση'. Ο νευροαμφιβληστροειδικός δακτύλιος (ΝΑΔ) είναι το ανατομικό όριο μεταξύ του έξω ορίου της κοίλανσης και του χείλους του οπτικού δίσκου. [5,7]

Το ΟΝ έχει περίπου 50mm μήκος από τον βολβό μέχρι το χίασμα και 1,5mm διάμετρο [5]. Αποτελεί προσεκβολή της λευκής ουσίας του εγκεφάλου που περιβάλλεται από έλυτρο μυελίνης προερχόμενο από ολιγοδενδροκύτταρα και όχι κύτταρα Schwann. Αυτό σημαίνει ότι η αναγέννηση είναι δυσχερής σε περίπτωση βλάβης.

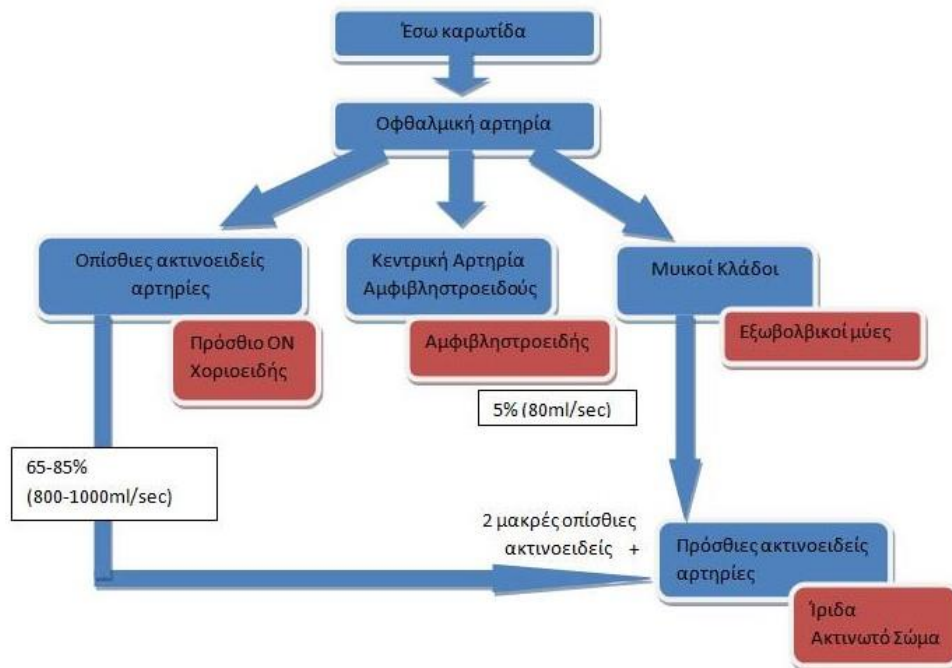
Ο οπτικός δίσκος αποτελεί το σημείο εισόδου για τις νευρικές ίνες και τα αγγεία και αντιστοιχεί στο τυφλό σημείο του οφθαλμού, λόγω της πλήρους έλλειψης κωνίων και ραβδίων στην περιοχή [7].

### 2.2 ΟΦΘΑΛΜΙΚΗ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ

Η οφθαλμική κυκλοφορία είναι πολύπλοκη λόγω της ανάγκης να παρέχει θρεπτικά συστατικά σε όλες τις οφθαλμικές δομές, χωρίς ωστόσο να παρεμβαίνει στην οπτική οδό [10]. Διακρίνεται από δύο διαφορετικά συστήματα που τροφοδοτούν τον οφθαλμό. Πρώτον, τα αγγεία του αμφιβληστροειδούς με την κεντρική αρτηρία αμφιβληστροειδούς (ΚΑΑ), την κεντρική φλέβα αμφιβληστροειδούς (ΚΦΑ) και τους κλάδους τους. Δεύτερον, τα ακτινοειδή αγγεία με τις πρόσθιες/οπίσθιες και μακρές/βραχείες ακτινοειδείς αρτηρίες. Και τα δύο συστήματα προέρχονται από την οφθαλμική αρτηρία, κλάδο της έσω καρωτίδας.

Η ΚΑΑ αιματώνει τον ιδίως αμφιβληστροειδή. Οι οπίσθιες ακτινοειδείς αρτηρίες αιματώνουν το πρόσθιο τμήμα του οπτικού νεύρου και τον χοριοειδή ενώ οι πρόσθιες ακτινοειδείς

αρτηρίες μαζί με τις 2 μακρές οπίσθιες σχηματίζουν τον μείζων αρτηριακό κύκλο της ίριδας και αιματώνουν την ίριδα και το ακτινωτό σώμα [11].

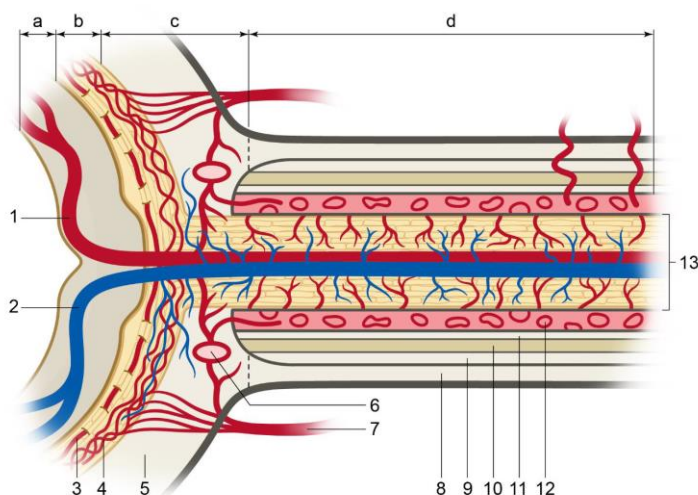


Εικόνα 1. Σχηματική απεικόνιση της κατανομής της αιματικής ροής στις δομές του οφθαλμού

### 2.2.1.ΑΓΓΕΙΩΣΗ ΟΠΤΙΚΟΥ ΝΕΥΡΟΥ

Το οπτικό νεύρο χωρίζεται σε 4 περιοχές: την επιφανειακή στιβάδα των νευρικών ινών, την ενδοβόλβια, ενδοτρηματική και ενδοκογχική μοίρα. Η αγγείωση ποικίλλει ανάλογα με την περιοχή. [6]

Η επιφανειακή στιβάδα των νευρικών ινών τροφοδοτείται από αρτηριόλια του υπερκείμενου αμφιβληστροειδή, κλάδους κυρίως της κεντρικής αρτηρίας του αμφιβληστροειδή. Η ενδοβόλβια μοίρα αιματώνεται από τις οπίσθιες ακτινοειδείς αρτηρίες και τον κύκλο του Zinn-Haller. Η αιμάτωση της ενδοκογχικής μοίρας είναι παρεμφερής, με τις οπίσθιες ακτινοειδείς αρτηρίες, είτε άμεσα, είτε μέσω του κύκλου του Zinn-Haller να αποτελούν τις κύριες πηγές. Η ενδοτρηματική μοίρα του ΟΝ, τέλος, λαμβάνει αιμάτωση από το αραχνοειδές πλέγμα και τις ακτινοειδείς αρτηρίες. [6, 11]



Εικόνα 2. Διαφορετικές περιοχές του οπτικού νεύρου: (α) επιφανειακή στιβάδα νευρικών ινών, (β) ενδοβολβική μοίρα, (γ) ενδοκογχική μοίρα, (δ) ενδοτρηματική μοίρα.

(1)ΚΑΑ, (2)ΚΦΑ, (3)αμφιβληστροειδής, (4)χοριοειδής, (5)σκληρός, (6)κύκλος του Zinn-Haller, (7)βραχίεις οπίσθιες ακτινοειδείς αρτηρίες, (8)έλκτρο του οπτικού νεύρου, (9)υποσκληρίδιος χώρος, (10)αραχνοειδής χώρος, (11)υπαραραχνοειδής χώρος, (12)χοριοειδής μήνιγγα, (13) οπτικό νεύρο. Ανατύπωση από: Mursch-Edlmayr, A.-S.; Bolz, M.; Strohmaier, C. Vascular Aspects in Glaucoma: From Pathogenesis to Therapeutic Approaches. Int. J. Mol. Sci. 2021, 22, 4662 [11]

### 2.2.2. ΟΦΘΑΛΜΙΚΗ ΑΥΤΟΡΡΥΘΜΙΣΗ

Η αυτορρύθμιση της ροής του αίματος περιγράφεται ως η ικανότητα ενός οργάνου να διατηρεί τη ροή του αίματος του παρά τις αλλαγές στις τοπικές αγγειακές παραμέτρους. Στον οφθαλμό, ως αυτορρύθμιση ορίζεται η τοπική αγγειακή συστολή ή διαστολή προκαλώντας την αμοιβαία αύξηση ή μείωση της αγγειακής αντίστασης, διατηρώντας έτσι μια σταθερή παροχή θρεπτικών ουσιών ως απόκριση στις αλλαγές της πίεσης διήθησης [10,44].

Η ροή στον οφθαλμό εξαρτάται από μία κλίση πίεσης, η οποία ονομάζεται Οφθαλμική Πίεση Διήθησης (ΟΠΔ) [9]. Ως οφθαλμική πίεση διήθησης χαρακτηρίζεται η κινητήριος δύναμη για την οφθαλμική κυκλοφορία και ορίζεται η διαφορά της Μέσης Αρτηριακής Πίεσης από την Ενδοφθάλμια Πίεση:  $ΟΠΔ = ΜΑΠ - ΕΟΠ$  [9-11].

Μια αύξηση στην ΕΟΠ ή μία μείωση στην ΜΑΠ θα οδηγούσε σε μείωση της ΟΠΔ και συνεπώς σε μειωμένη διάχυση στον αμφιβληστροειδή και το οπτικό νεύρο, εάν η αντίσταση των αγγείων ήταν αμετάβλητη. Τα αγγεία, ωστόσο, της οφθαλμικής κυκλοφορίας είναι ικανά να μεταβάλουν τη διάμετρό τους σε αλλαγές της αντίστασης. Η ικανότητα αυτή είναι γνωστή ως ‘αυτορρύθμιση’ και είναι υπεύθυνη για τη σταθερή αιματική ροή στον οφθαλμό, μέχρι ένα κριτικό εύρος, παρά τις αλλαγές στην ΟΠΔ [9-11]. Μόλις ξεπεραστεί αυτό το όριο, η αυτορρύθμιση παύει να ισχύει [9].

### 2.3. ΥΔΑΤΟΕΙΔΕΣ ΥΓΡΟ

Το υδατοειδές υγρό αποτελεί ένα άχρωμο και διαυγές υγρό. Προέρχεται από το πλάσμα του αίματος από το ακτινωτό επιθήλιο της πτυχωτής περιοχής (*pars plicata*) του ακτινωτού σώματος, χρησιμοποιώντας ένα συνδυασμό ενεργητικής και παθητικής έκκρισης [7].

Αποτελεί ένα σύστημα βραδείας εκροής που παράγεται συνεχώς και ταυτόχρονα αποχετεύεται από τη γωνία του προσθίου θαλάμου στη φλεβική κυκλοφορία. Καταλαμβάνει τον οπίσθιο και πρόσθιο θάλαμο και παροχετεύεται από τη γωνία του προσθίου θαλάμου μέσω τριών οδών: της ηθμοειδικής αποχέτευσης (90%), της ραγοειδοσκληρικής παροχέτευσης (10%) και ένα μικρό μέρος μέσω της ίριδας [5, 7].

Το υδατοειδές υγρό αποτελεί βασικό παράγοντα στη ρύθμιση της ενδοφθάλμιας πίεσης (ΕΟΠ), και τον μοναδικό γνωστό τροποποιήσιμο παράγοντα στη θεραπεία του γλαυκώματος. Επίσης συμμετέχει στο μεταβολισμό του βολβού προσκομίζοντας θρεπτικά συστατικά και ηλεκτρολύτες, ενώ εξυπηρετεί και -σε μικρό βαθμό- τη διάθλαση ( $\Delta\Delta$ : 1,336). Ο όγκος του είναι περίπου 0,36 ml ανάλογα με το βάθος του ΠΘ -βαθύς σε μύωπες, αβαθύς σε υπερμέτρωπες- [47].

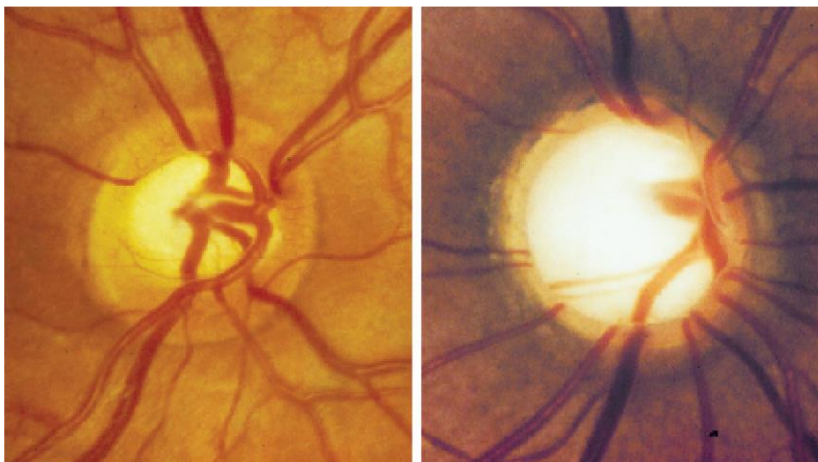
### 3.ΓΛΑΥΚΩΜΑ

#### 3.1. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΓΛΑΥΚΩΜΑΤΟΣ

Το γλαύκωμα αποτελεί μία νευροεκφυλιστική νόσο που οφείλεται στην απώλεια των γαγγλιακών κυττάρων του αμφιβληστροειδούς. Χαρακτηρίζεται από γλαυκωματική βλάβη του οπτικού νεύρου και χαρακτηριστική απώλεια οπτικού πεδίου, καθώς εξελίσσεται η βλάβη [2,5,8]. Με την πάροδο των ετών, έχει πλέον εδραιωθεί ότι το γλαύκωμα αποτελεί μία πολυπαραγοντική νόσο, με την παθοφυσιολογία της να αποτελεί, ακόμα και σήμερα, μυστήριο σε αρκετά σημεία της [2].

Η αυξημένη ΕΟΠ αποτελεί τον κυριότερο αιτιολογικό παράγοντα εξέλιξης του γλαυκώματος, και η μόνη, μέχρι σήμερα, τροποποιήσιμη θεραπευτικά παράμετρος [7,8]. Αυξημένη θεωρείται η ΕΟΠ σε τιμές άνω των 21mmHg, με την αύξηση να οφείλεται σε μειωμένη αποχετευτική ικανότητα του υδατοειδούς υγρού [8]. Το τετριμμένο πέταλο είναι το πιο ευάλωτο σημείο του οφθαλμού και η αυξημένη ΕΟΠ μπορεί να οδηγήσει σε συμπίεση, παραμόρφωση και αναδιαμόρφωση της περιοχής με αποτέλεσμα την άμεση μηχανική βλάβη των οπτικών νευρικών ινών του αμφιβληστροειδούς κατά την διέλευση τους από το σημείο [7,8,12].

Με την εξέλιξη της νόσου, έχουμε σταδιακή λέπτυνση του νευροαμφιβληστροειδικού δακτυλίου (ΝΑΔ) με αύξηση της κοίλανσης του οπτικού δίσκου [7,8,13]. Η μορφολογία του ΝΑΔ εκτιμάται με βάση τον κανόνα ΚΑΡΚ (ISNT), με βάση τον οποίο το Κατώτερο όριο είναι το ευρύτερο, ακολουθούμενο από το Ανώτερο, το Ρινικό και το Κροταφικό. [7,8]



Εικόνα 3.

(ΑΡ): Φυσιολογικός οπτικός δίσκος, με τον ΝΑΔ να σέβεται τον κανόνα «ΚΑΡΚ»-ISNT.

(ΔΕ): Γλαυκωματικός οπτικός δίσκος με τον ΝΑΔ να είναι σαφώς πιο λεπτός και η κοίλανση αυξημένη.

Ανατύπωση από: Jonas, J. B. et al. **Glaucoma**. Lancet 390, 2183–2193 [8]



Παρά την ευρεία αποδοχή της αυξημένης ΕΟΠ ως κυρίαρχου παράγοντα εξέλιξης της γλαυκωματικής βλάβης, αυτή από μόνη της αδυνατεί να εξηγήσει τις περιπτώσεις όπου έχουμε γλαυκωματικές αλλοιώσεις με φυσιολογική Ενδοφθάλμια Πίεση (Normal Tension Glaucoma) καθώς και τις περιπτώσεις όπου παρά τη μείωση της Ενδοφθάλμιας Πίεσης σε φυσιολογικά επίπεδα με τη φαρμακευτική αγωγή, έχουμε επιδείνωση της νόσου [9]. Περίπου 30-40% των ασθενών έχουν φυσιολογική πίεση κατά την αρχική διάγνωση. Συνεπώς η αυξημένη ΕΟΠ αποτελεί σημαντικό αλλά όχι μοναδικό υπεύθυνο παράγοντα για τις βλάβες του ΟΝ [2].

Έχουν παρουσιαστεί διάφορες επιπρόσθετες θεωρίες που επιχειρούν να εξηγήσουν την αιτιοπαθογένεια της γλαυκωματικής βλάβης του ΟΝ, συμπεριλαμβανομένης της αγγειακής, γενετικής και βιοχημικής θεωρίας [9]. Στην παρούσα ανασκόπηση, θα αναλύσουμε περαιτέρω την αγγειακή θεωρία του γλακώματος.

### 3.2. ΑΓΓΕΙΑΚΗ ΘΕΩΡΙΑ ΓΛΑΥΚΩΜΑΤΟΣ – ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Ένα από τα θεμέλια της αγγειακής θεωρίας τους γλαυκώματος είναι οι μεταβολές στην οφθαλμική αιματική ροή. Έχει διατυπωθεί η άποψη ότι η γλαυκωματική οπτική νευροπάθεια (ΓΟΝ) είναι αποτέλεσμα μίας διαταραγμένης αιματικής ροής στον οφθαλμό [9, 13].

Η θεωρία αυτή χρονολογείται ακόμα από το 1858, όταν ο von Jaeger υποστήριξε ότι η βλάβη των οπτικών νευρικών ινών λόγω αυξημένης ΕΟΠ διαμεσολαβείται από την ισχαιμία και όχι από την συμπίεση τους [9, 10]. Η αγγειακή θεωρία αποκτά όλο και μεγαλύτερη αναγνώριση, καθώς η αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση δεν μπορεί να εξηγήσει από μόνη της περιπτώσεις κατά τις οποίες οι ασθενείς παρουσιάζονται με φυσιολογική πίεση κατά τα αρχικά στάδια της νόσου ή περιπτώσεις κατά τις οποίες η γλαυκωματική βλάβη συνεχίζει να εξελίσσεται παρά την επιτυχή ρύθμιση της ΕΟΠ με φαρμακευτική αγωγή [9, 13].

Οι μηχανισμοί που οδηγούν σε ανώμαλη αιματική ροή δεν είναι ακόμα πλήρως κατανοητοί.

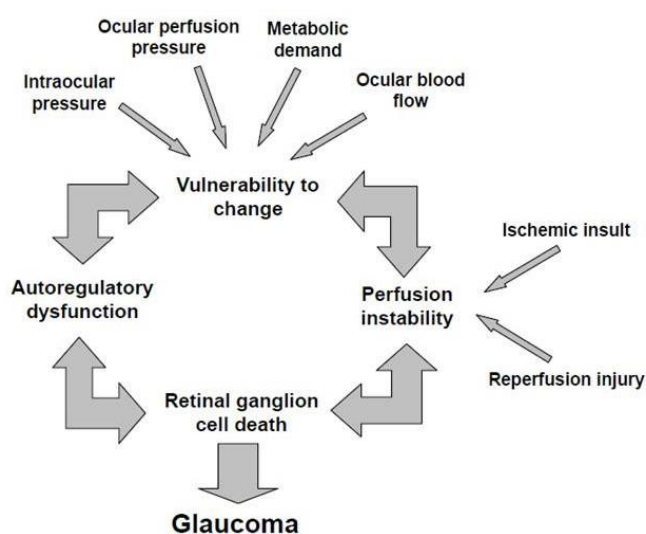
Ο Flammer και οι συνεργάτες του πρότειναν ότι μία ασταθής, κυματοειδής ροή είναι ο πιο πιθανός μηχανισμός βλάβης, μέσω οξειδωτικού στρες που προκαλεί η ασταθής παροχή οξυγόνου στις νευρικές ίνες [9, 10, 14].

Επιπλέον, αδυναμία του συστήματος διήθησης να προσαρμοστεί στις ανάγκες της αιματικής ροής ή μεταβολές στην πίεση διήθησης μπορεί να οδηγήσουν σε χρονίως χαμηλή ή ασταθή

Οφθαλμική Πίεση Διήθησης (ΟΠΔ), η οποία μπορεί να προκαλέσει με τη σειρά της ισχαιμία, οξειδωτικό στρες ή και τα δύο, που μπορούν να οδηγήσουν σε γλαυκωματική βλάβη του οπτικού νεύρου [15, 24, 44]. Οι Kim et al. σε μία μετα-ανάλυση του 2020, κατέληξαν ότι η μειωμένη Οφθαλμική Πίεση Διήθησης (ΟΠΔ) σε γλαυκωματικούς ασθενείς, και κυρίως σε αυτούς με υψηλότερη τιμή ΕΟΠ, αποτελεί έναν επιπλέον παράγοντα κινδύνου εξέλιξης του γλαυκώματος [48].

Η ασταθής ενδοφθάλμια αιματική ροή, το οξειδωτικό στρες, ο αγγειόσπασμος και η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία φαίνεται να είναι οι κυριότεροι παράγοντες κινδύνου για την γλαυκωματική οπτική νευροπάθεια [12,15,44].

Συστηματικές αγγειακές παθήσεις όπως η ημικρανία, η χαμηλή αρτηριακή πίεση, η νόσος του Alzheimer, η πρωτοπαθής αγγειακή δυσλειτουργία και το σύνδρομο Flammer έχουν ενοχοποιηθεί για την εξέλιξη του γλαυκώματος, και κυρίως του γλαυκώματος φυσιολογικής πίεσης [15].



Εικόνα 4. Αναπαράσταση της συμβολής της δυσλειτουργίας της αυτορρύθμισης στην γλαυκωματική βλάβη της κεφαλής του οπτικού νεύρου.

Ανατύπωση από: Moore D, Harris A, Wudunn D, Kheradiya N, Siesky B. Dysfunctional regulation of ocular blood flow: A risk factor for glaucoma? Clin. Ophthalmol. 2008;2:849–861. [44]

### 3.3. ΜΕΙΩΣΗ ΑΙΜΑΤΙΚΗΣ ΡΟΗΣ: ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ Ή ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ;

Δεδομένου ότι στις μελέτες παρατήρησης ασθενών, οι γλαυκωματικές βλάβες έχουν ήδη εγκατασταθεί, με απώλεια περίπου 50% των οπτικών νευρικών ινών και των γαγγλιακών κυττάρων του αμφιβληστροειδούς έρχεται το ερώτημα: μήπως η μειωμένη ροή είναι δευτερεύουσα λόγω των μειωμένων αναγκών των ιστών τοπικά; [12,9]

Είναι προφανές ότι η ροή σε ατροφικούς ιστούς είναι μειωμένη [17]. Η συμπίεση των οφθαλμικών αγγείων σε ένα προοδευτικά παραμορφωμένο τετριμμένο πέταλο, δευτεροπαθώς λόγω αυξημένης ΕΟΠ, μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη ενδοφθάλμια αιματική ροή. Συνεπώς, η ύπαρξη ενός δευτεροπαθούς στοιχείου δεν μπορεί να αμφισβητηθεί [9,10].

Ωστόσο, υπάρχουν πολλές ενδείξεις που υποδηλώνουν ότι η μείωση της ροής παρουσιάζει πολλά πρωτοπαθή στοιχεία. Αρχικά, μειωμένη αιματική ροή παρατηρείται εκτός του οφθαλμού και σε άλλα σημεία, ακόμα και στην περιφέρεια. Επιπλέον, περαιτέρω μείωση της ροής οδηγεί σε περαιτέρω πρόοδο της γλαυκωματικής βλάβης, ενώ συχνά η μείωση είναι πιο εμφανής σε ασθενείς με ΓΦΠ παρά σε ασθενείς με οφθαλμική υπέρταση. Τέλος, οι αιμορραγίες του οπτικού δίσκου δύναται να συμβούν σε όλα τα στάδια της νόσου, με μεγαλύτερη συχνότητα στους ασθενείς με ΓΦΠ. [10, 17].

Όλες αυτές οι παρατηρήσεις υποδηλώνουν ότι ένα σημαντικό μέρος της μείωσης της ενδοφθάλμιας αιματικής ροής είναι πρωτοπαθές. Τρεις παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί μπορούν να αιτιολογήσουν τη μείωση της αιματικής ροής πρωτοπαθώς: α) αυξημένη αντίσταση στη ροή, β) μειωμένη οφθαλμική πίεση διήθησης, γ) αυξημένη γλοιότητα αίματος[10].

### 3.4. ΤΥΠΟΙ ΓΛΑΥΚΩΜΑΤΟΣ

Το γλαύκωμα χαρακτηρίζεται ως Πρωτοπαθές όταν η αιτία της νόσου είναι άγνωστη, ή Δευτεροπαθές όταν η αύξηση της ΕΟΠ είναι συνέπεια μίας άλλης οφθαλμικής νόσου [7].

Το Πρωτοπαθές γλαύκωμα μπορεί να υποδιαιρεθεί στις εξής κατηγορίες: α) Πρωτοπαθή γλαυκώματα ανοιχτής γωνίας: Πρωτοπαθές Γλαύκωμα Ανοιχτής Γωνίας (ΠΓΑΓ), Γλαύκωμα Φυσιολογικής Πίεσης (ΓΦΠ), Πρωτοπαθές Νεανικό Γλαύκωμα. β) Πρωτοπαθές Γλαύκωμα Κλειστής Γωνίας (ΠΓΚΓ), που χωρίζεται σε οξύ, υποξύ και χρόνιο. γ) Πρωτοπαθές συγγενές γλαύκωμα.

Το δευτεροπαθές γλαύκωμα ανοιχτής γωνίας μπορεί να υποδιαιρεθεί σε α) προηθμοειδικό: Νεοαγγειακό Γλαύκωμα, Ιριδοκερατοειδικό Γλαύκωμα, β) Ηθμοειδικό: Φακολυτικό, Ψευδοαποφολιδωτικό, Ερυθροκυτταρικό, Χρωστικό Γλαύκωμα, και γ) Μετα-ηθμοειδικό: σε σύνδρομο Sturge-Weber, απόφραξη άνω κοίλης φλέβας, καρωτιδοσηραγγώδες συρίγγιο.

Το δευτεροπαθές γλαύκωμα κλειστής γωνίας μπορεί να προκληθεί μετά από υποτροπιάζουσα ιριδοκυκλίτιδα, υπεξάρθρωση φακού, φακομορφικό γλαύκωμα, κακόηθες γλαύκωμα, και άλλα.

Σαν ‘Οφθαλμική Υπερτονία’ – Ocular Hypertension ορίζεται η κατάσταση κατά την οποία ο ασθενής έχει ΕΟΠ > 21 mmHg, με φυσιολογικό όμως οπτικό νεύρο και στιβάδα νευρικών ινών, χωρίς απώλεια οπτικού πεδίου.

Ως ‘ύποπτοι για γλαύκωμα’ ορίζονται οι ασθενείς με ΕΟΠ σε φυσιολογικά επίπεδα, χωρίς τη λήψη αγωγής, με γλαυκωματική εμφάνιση του οπτικού δίσκου αλλά φυσιολογικά οπτικά πεδία.

### 3.4.1. ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΣ ΓΛΑΥΚΩΜΑ ΑΝΟΙΧΤΗΣ ΓΩΝΙΑΣ

Είναι μία συνήθως αμφοτερόπλευρη νόσος με έναρξη στην ενήλικη ζωή. Χαρακτηρίζεται από: ΕΟΠ > 21 mmHg σε κάποιο στάδιο της εξέλιξης της νόσου, γλαυκωματική βλάβη του οπτικού νεύρου, ανοιχτή γωνία προσθίου θαλάμου, χαρακτηριστική απώλεια οπτικού πεδίου καθώς εξελίσσεται η βλάβη και απουσία σημείων δευτεροπαθούς γλαυκώματος ή οπτικής νευροπάθειας μη γλαυκωματικής αιτιολογίας [5,7,16].

Κύριοι παράγοντες κινδύνου είναι η αυξημένη ΕΟΠ, η μεγαλύτερη ηλικία, η μαύρη φυλή, η ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού (8-πλάσιος κίνδυνος σε πρώτου βαθμού συγγενείς), η υψηλή μυωπία και η αυξημένη έκταση του οπτικού δίσκου. Επιπλέον, η διαηθμοειδική βαθμίδωση πίεσης καθώς και διαταραχές της οφθαλμικής αιματικής κυκλοφορίας και της Οφθαλμικής Πίεσης Διήθησης συνδέονται σύμφωνα με έρευνες με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης και εξέλιξης του γλαυκώματος. Τέλος, μία πληθώρα αγγειακών παθήσεων που συνδέονται με αγγειακή βλάβη όπως συστηματική υπέρταση, καρδιαγγειακή νόσος, διαβήτης και ημικρανία έχουν ενοχοποιηθεί [5,7].

### 3.4.2. ΓΛΑΥΚΩΜΑ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ

Το γλαύκωμα φυσιολογικής πίεσης, ή γλαύκωμα χαμηλής πίεσης, θεωρείται συνήθως ως μία παραλλαγή του ΠΓΑΓ. Χαρακτηρίζεται από τα ίδια σημεία με το ΠΓΑΓ με τη διαφορά ότι η ΕΟΠ είναι σταθερά ίση ή μικρότερη από 21mmHg.

Κύριοι παράγοντες κινδύνου η μεγαλύτερη ηλικία, το γυναικείο φύλο, η Ασιατική καταγωγή, η ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού, η υψηλή μυωπία και το μειωμένο πάχος του κεντρικού κερατοειδούς (ΠΚΚ). Επιπλέον, η διαθημοειδική βαθμίδωση πίεσης καθώς και μία διαταραγμένη Οφθαλμικής Πίεσης Διήθησης συνδέονται σύμφωνα με έρευνες με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης και εξέλιξης του γλαυκώματος [7]. Τέλος, αγγειακοί παράγοντες φαίνεται ότι διαδραματίζουν έναν πολύ σημαντικό ρόλο στην παθογένεια του γλαυκώματος [15,16].

Τα τελευταία χρόνια υπάρχει μεγάλη συζήτηση γύρω από Γλαύκωμα Φυσιολογικής Πίεσης και τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του, με ορισμένους ερευνητές να θεωρούν ότι είναι μία οντότητα ξεχωριστή του ΠΓΑΓ [3, 40].

#### 4.ΜΕΤΡΗΣΗ ΟΦΘΑΛΜΙΚΗΣ ΑΙΜΑΤΙΚΗΣ ΡΟΗΣ

Αρκετές τεχνικές έχουν χρησιμοποιηθεί μέχρι σήμερα για τη μέτρηση της ενδοφθάλμιας αιματικής ροής, χωρίς ωστόσο να υπάρχει μία ‘gold-standard’ τεχνική. Οι κυριότερες είναι το Έγχρωμο Doppler Υπερηχογράφημα (Color Doppler Imaging - CDI), η Laser Doppler Ροομετρία (Laser Doppler Flowmetry LDF), η Laser Doppler Ταχυμετρία (Laser Doppler Velocimetry LDV), η Doppler Οπτική Τομογραφία Συνοχής (D-OCT), OCT-Angiography (OCT-A), και η Laser Speckle Flowgraphy (LSFG) [11,16].

Οι τεχνικές αυτές έχουν διαφορές ως προς τις παραμέτρους που υπολογίζουν για την οφθαλμική κυκλοφορία, την περιοχή μέτρησης καθώς και το βάθος που μπορούν να εισχωρήσουν [11].

Σε αυτήν την ανασκόπηση θα μελετήσουμε πιο αναλυτικά τη χρήση του Έγχρωμου Doppler Υπερηχογραφήματος στη μέτρηση ταχυτήτων των ενδοφθάλμιων αγγείων στο γλαύκωμα.

##### 4.1.ΈΓΧΡΩΜΟ DOPPLER ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑ

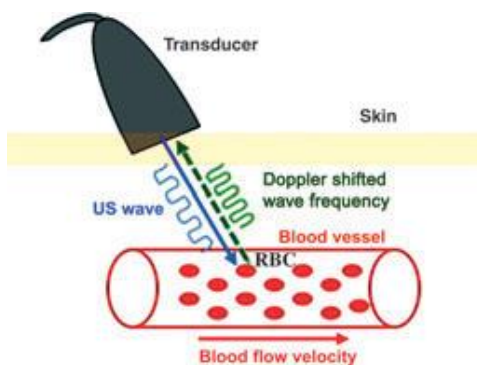
Το Έγχρωμο Doppler Υπερηχογράφημα βασίζεται σε υψηλής συχνότητας ηχητικά κύματα. Είναι συνδυασμός b-scan (απεικόνιση της δομής των ιστών με χρήση της κλίμακας του γκρίζου) μαζί με έγχρωμη απεικόνιση της αιματικής ροής χρησιμοποιώντας το φαινόμενο του Doppler [16].

Το φαινόμενο Doppler παρατηρήθηκε για πρώτη φορά από τον Christian Doppler το 1843 και ορίζεται ως η μεταβολή που παρατηρείται στο μήκος κύματος των ηχητικών κυμάτων εξαιτίας της σχετικής κίνησης μεταξύ της πηγής παραγωγής και του λήπτη. Όταν ένα κύμα ανακλάται από έναν κινούμενο στόχο, η συχνότητα του κύματος που λαμβάνεται διαφέρει από αυτήν που εκπέμπεται. Η διαφορά αυτή στη συχνότητα είναι γνωστή ως μετατόπιση Doppler [22].

Η μετατόπιση Doppler μπορεί να υπολογιστεί από τον τύπο  $Df=2.u.f_0.\cos\theta/C$ , όπου **u**:ταχύτητα της αιματικής ροής-ερυθροκυττάρων, **f<sub>0</sub>**:η αρχική συχνότητα των υπερήχων, **c**:ταχύτητα του ήχου στους μαλακούς ιστούς, **cosθ**:το συνημίτονο της γωνίας θ. Όπου θ είναι

η γωνία ανάμεσα στην κατεύθυνση του κύματος του υπερήχου και της κατεύθυνσης της ροής στο μετρούμενο αγγείο (γωνία Doppler) [19, 20].

Ιδανικά, η γωνία αυτή θα πρέπει να είναι 0, δηλαδή ο ηχοβολέας να είναι παράλληλος με το μετρούμενο αγγείο. Καθώς αυτή η συνθήκη είναι σχεδόν αδύνατο να επιτευχθεί, έχει βρεθεί ότι για τα ενδοφθάλμια αγγεία η γωνία αυτή θα πρέπει να κυμαίνεται μεταξύ 20° και 30°, για το ελάχιστο σφάλμα μέτρησης. Η γωνία δεν θα πρέπει να ξεπερνάει τις 60°, καθώς αυξάνεται κατά πολύ η πιθανότητα αναληθούς μέτρησης [20]. Στα νέας τεχνολογίας μηχανήματα ο χειριστής μπορεί να καθορίσει εξ αρχής τη γωνία μέτρησης.



Εικόνα 5. Μετατόπιση Doppler.

Η μετατόπιση Doppler στην ιδανική περίπτωση που ο ηχοβολέας είναι παράλληλος προς το αγγείο υπολογίζεται ως εξής:

$$Df=2 \cdot u \cdot f_0 \cdot C$$

Στις περιπτώσεις που σχηματίζεται γωνία  $\theta$  μεταξύ των 2 ο τύπος μετατρέπεται ως εξής:

$$Df=2 \cdot u \cdot f_0 \cdot \cos\theta \cdot C$$

Ανατύπωση από: Stalmans I. et al. Use of colour Doppler imaging in ocular blood flow research. Acta Ophthalmol. 2011[19]

Ο ηχοβολέας εκπέμπει ηχητικά κύματα και μετράει τον χρόνο από την εκπομπή μέχρι την επιστροφή τους στο σημείο παραγωγής για να μπορέσει να προσδιορίσει την ακριβή τοποθεσία της ανάκλασης στο σώμα και, εν συνεχεία, να ανακατασκευάσει τη δομή των ιστών [19].

Η ταλάντωση που μεταβιβάζεται κατά μήκος των ανθρωπίνων ιστών εξασθενεί, σκεδάζεται και ανακλάται. Τα ηχητικά κύματα ανακλώνται όταν συναντήσουν έναν κινούμενο στόχο, συγκεκριμένα εδώ τα ερυθρά αιμοσφαίρια [19]. Το κόκκινο χρώμα αφορά τις θετικές συχνότητες και υποδεικνύει ροή προς τον ηχοβολέα. Το μπλε χρώμα αφορά αρνητικές συχνότητες και υποδεικνύει ροή που απομακρύνεται από τον ηχοβολέα [20].

Η τεχνική χρησιμοποιείται περίπου από τη δεκαετία του 1980 [20] και έκτοτε πολλές προοπτικές μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί για τη χρήση του CDI στη μέτρηση ενδοφθάλμιων ροών.

#### 4.2.ΕΠΕΞΗΓΗΣΗ ΤΗΣ ΚΥΜΑΤΟΜΟΡΦΗΣ DOPPLER

Η κυματομορφή Doppler αποτελεί μία τρισδιάστατη απεικόνιση όπου ο οριζόντιος άξονας αφορά τον χρόνο, ο κάθετος άξονας την συχνότητα Doppler και η τρίτη διάσταση αναφέρεται στο εύρος ή στη δύναμη του σήματος Doppler, που απεικονίζεται σε μία πολυεπίπεδη κλίμακα του γκριζου. Ο ταχύς μετασχηματισμός του Fourier χρησιμοποιείται για την ανάλυση [20].

Οι παράμετροι που μπορούν να υπολογιστούν είναι οι εξής: [19,20,21,32]

**PSV:** Μέγιστη συστολική ταχύτητα - peak systolic velocity. Είναι η υψηλότερη ταχύτητα της αιματικής ροής κατά τη συστολική φάση του καρδιακού κύκλου και υπολογίζεται από την τιμή της συχνότητας της κορυφής στην κυματομορφή Doppler.

**EDV:** Τελική διαστολική ταχύτητα - end diastolic velocity, Είναι η ταχύτητα του αίματος στο τέλος της διαστολικής φάσης του καρδιακού κύκλου και υπολογίζεται από την τιμή της συχνότητας του κατώτερου επιπέδου στην κυματομορφή Doppler.

**RI:** δείκτης αντίστασης - resistive index,  $RI = (PSV-EDV)/PSV$ .

**MFV:** Μέση ταχύτητα ροής - mean flow velocity.

**ESA:** πρώιμη συστολική επιτάχυνση - early systolic acceleration. Η κλίση του πιο γρήγορα κινούμενου τμήματος του συστολικής φάσης.

**AT:** χρόνος επιτάχυνσης - acceleration time, η διάρκεια της παραπάνω κλίσης.

**Sm:** μέση ταχύτητα των συστολικών στοιχείων - mean velocity of the systolic wave components.

**Dm:** μέση ταχύτητα των διαστολικών στοιχείων - mean velocity of the diastolic wave components.

**Ratio Sm/Dm:** ο λόγος των μέσων ταχυτήτων

**PI:** δείκτης σφυγμικότητας – pulsativity index.  $PI = (PSV-EDV)/\text{mean velocity}$ .

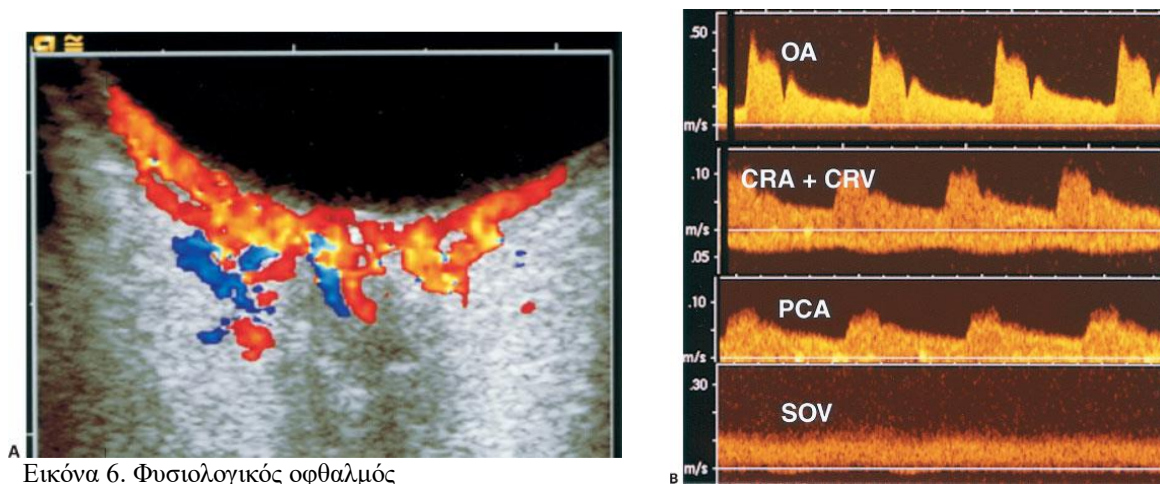
**Vmax:** μέγιστη φλεβική ταχύτητα - maximum venous velocity.

**Vmin:** ελάχιστη φλεβική ταχύτητα - minimum venous velocity.

Τα κύρια αγγεία, των οποίων οι ταχύτητες υπολογίζονται, είναι η κεντρική αρτηρία του αμφιβληστροειδούς, η οφθαλμική αρτηρία, οι ρινικές και κροταφικές οπίσθιες ακτινοειδείς αρτηρίες και η κεντρική φλέβα του αμφιβληστροειδούς.



Ορισμένοι ερευνητές έχουν διατυπώσει προτεινόμενες μέσες τιμές τόσο για τον φυσιολογικό όσο και για τον γλαυκωματικό πληθυσμό, με βάση την υπάρχουσα βιβλιογραφία [19]. Ωστόσο, μέχρι και σήμερα, δεν είναι διαθέσιμη μία οργανωμένη βάση δεδομένων που να μπορεί να χρησιμοποιηθεί από τους χειριστές παγκοσμίως. Έχει διατυπωθεί η άποψη κάθε εργαστήριο να αναπτύσσει μία προσωπική βάση δεδομένων ώστε ένας καλά εκπαιδευμένος χειριστής, με τις ίδιες ρυθμίσεις στο υπερηχογράφημα, να είναι σε θέση να συγκρίνει τις τιμές σε ασθενείς με διαταραγμένη αιματική ροή [19].



Εικόνα 6. Φυσιολογικός οφθαλμός

Απεικόνιση με Έγχρωμη Doppler Υπερηχογραφία (Α) των αγγείων και (β) των αντίστοιχων κυματομορφών για την οφθαλμική αρτηρία (ΟΑ), την κεντρική αρτηρία και φλέβα του αμφιβληστροειδούς (ΚΑΑ, ΚΦΑ), των οπίσθιων ακτινοειδών αρτηριών (ΟπΑΑ) και την άνω οφθαλμικής φλέβας.

Ανατύπωση από: Tranquart F. et al. Color Doppler imaging of orbital vessels: personal experience and literature review. *Journal of Clinical Ultrasound*. 2003;31(5):258–273 [23]

#### 4.3.ΤΕΧΝΙΚΗ ΜΕΤΡΗΣΕΩΝ

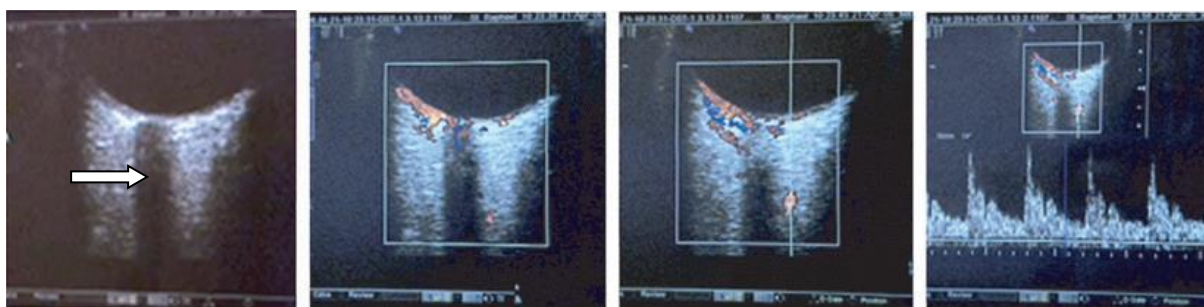
Ως προετοιμασία για την εξέταση ζητείται από τον ασθενή να απέχει από το κάπνισμα, το αλκοόλ, την καφεΐνη και την έντονη άσκηση. Κατά την άφιξη του ασθενούς, γίνεται μέτρηση και καταγραφή της συστηματικής αρτηριακής πίεσης, του καρδιακού ρυθμού και της ενδοφθάλμιας πίεσης. Συστήνεται η ανάπαυση του ασθενούς για 5 με 10 λεπτά πριν την έναρξη των μετρήσεων με το υπερηχογράφημα [19,20].

Οι περισσότερες μελέτες πραγματοποιούνται με τον ασθενή σε ύπτια θέση με το κεφάλι σε γωνία 30° [16]. Τα βλέφαρα παραμένουν κλειστά και ο ασθενής κοιτάει ευθεία [19,20]. Η εξέταση διαρκεί περίπου 30-40 λεπτά [16].

Χρησιμοποιείται μία linear κεφαλή, συχνότητας περίπου 7.5MHz [19]. Έχει βρεθεί ότι η κατάλληλη συχνότητα για την μέτρηση ροών στα ενδοφθάλμια αγγεία που βρίσκονται σε βάθος 4-10 cm κυμαίνεται από 7.5 έως 10 MHz [20]. Η κεφαλή δεν θα πρέπει να πιέζει τον βολβό καθώς μπορεί να οδηγήσει σε ψευδώς αυξημένη διαστολική ταχύτητα και συνεπώς μειωμένο δείκτη αντίστασης, χωρίς διαγνωστική αξία [23].

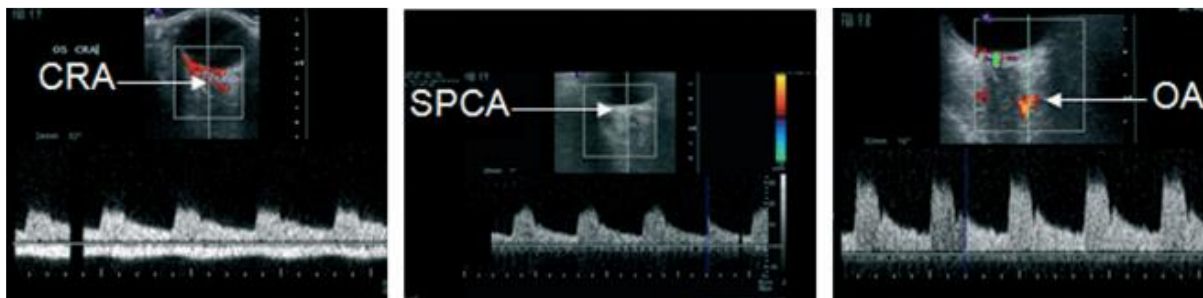
Η δύναμη του υπερήχου θα πρέπει να μειώνεται με βάση την αρχή ALARA (as low as reasonably achievable). Η αρχή αυτή πρεσβεύει ότι ακόμα και εάν πρόκειται για μικρή δόση υπερήχου, εάν δεν προσφέρει κάποιο όφελος στον ασθενή, θα πρέπει να αποφεύγεται. Η ενίσχυση (gain) θα πρέπει να ρυθμίζεται σωστά για να να μπορούμε να ανιχνεύσουμε τις χαμηλές ταχύτητες [23]. Σωστή ρύθμιση της Συχνότητας Επανάληψης Παλμού (PRF- Pulse Repetition Frequency) επίσης απαιτείται ώστε να αποφευχθεί το φαινόμενο του ψευδούς κορεσμού (aliasing) [22]. Τέλος, εξίσου σημαντική είναι η επιλογή σωστού δείγματος όγκου ροής, ώστε να περιλαμβάνονται στην κυματομορφή όλες οι πληροφορίες ροής του αίματος σε όλο το εύρος του αγγείου. [22,23]

Η εμπειρία και η εξάσκηση του εξεταστή έχει καθοριστικό ρόλο στην σωστή μέτρηση και αξιολόγηση των αποτελεσμάτων, καθώς και στην βελτίωση της επαναληψιμότητας της εξέτασης [18,19,20].



Εικ. 5. Απεικόνιση οπισθοβολβικών δομών και ροής αίματος. (α) Το πίσω μέρος της οφθαλμού και οι οπισθοβολβικές δομές αναγνωρίζονται χρησιμοποιώντας τη λειτουργία σάρωσης b-scan. Το οπτικό νεύρο (βέλος) χρησιμοποιείται ως ορόσημο. (β) Εφαρμόζεται έγχρωμο Doppler για την οπτικοποίηση των αγγείων (ροή). (γ) Ο όγκος του δείγματος τοποθετείται στο κέντρο του αγγείου και η γωνία ρυθμίζεται παράλληλα με το αγγείο. (δ) Καταγράφονται οι κυματομορφές Doppler.

Ανατύπωση από: Stalmans I et al. Use of colour Doppler imaging in ocular blood flow research. Acta Ophthalmol. 2011; 89: e609–e630 [19].



Εικ. 6. Αναγνώριση οπισθοβολβικών αγγείων. (Α) Η κεντρική αρτηρία του αμφιβληστροειδούς (ΚΑΑ) και η φλέβα της βρίσκονται κοντά μεταξύ τους στο μέσο του οπτικού νεύρου και δεν μπορούν να μετρηθούν ξεχωριστά. Επομένως, μια διπλή κυματομορφή λαμβάνεται με μια αρτηριακή κυματομορφή πάνω από τη γραμμή μηδέν και μια φλεβική διακύμανση κάτω από τη γραμμή μηδέν. Οι μετρήσεις της ΚΑΑ θα πρέπει να γίνονται πίσω από το τετριμμένο πέταλο, για να αποφευχθούν παρεμβολές από την χοριοειδική και αμφιβληστροειδική κυκλοφορία αλλά και από το ίδιο το τετριμμένο πέταλο. (Β) Οι ρινικές και κροταφικές βραχείες οπίσθιες ακτινοειδείς αρτηρίες (SPCA) βρίσκονται και στις δύο πλευρές του οπτικού νεύρου και θα πρέπει να μετρώνται κοντά στο οπτικό νεύρο και όσο το δυνατόν πιο πρόσθια, χωρίς παρεμβολή από τον χοριοειδή. Αυτές οι αρτηρίες παράγουν πιο ομοιόμορφο αρτηριακό παλμό χωρίς φλεβικό κύμα. (Γ) Η οφθαλμική αρτηρία (ΟΑ) βρίσκεται βαθύτερα στον κόγχο και, συμβατικά, πρέπει να μετράται στην κροταφική πλευρά του οπτικού νεύρου.

Ανατύπωση από: Stalmans I et al. Use of colour Doppler imaging in ocular blood flow research. Acta Ophthalmol. 2011; 89: e609–e630 [19].

#### 4.4. ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΧΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΕΓΧΡΩΜΟΥ DOPPLER ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑΤΟΣ

Παρόλο που το Έγχρωμο Doppler Υπερηχογράφημα αποτελεί ένα πολύτιμο εργαλείο για τη μέτρηση ενδοφθάλμιων ταχυτήτων ενέχει περιορισμούς. Αρχικά, η χρήση του περιορίζεται στα μεγάλα ενδοφθάλμια αγγεία [11,16]. Λόγω της αδυναμίας του να μετρήσει τη διάμετρο των αγγείων in vivo, δύναται να υπολογίσει ταχύτητες, αλλά όχι τον όγκο ροής [16,24]. Επιπλέον, δεν υπάρχουν απόλυτες-τυποποιημένες μετρήσεις για τις ταχύτητες τόσο σε φυσιολογικό, όσο και σε γλαυκωματικό πληθυσμό. Ανατομικές διαφορές μεταξύ των ασθενών, στην πυκνότητα και την οργάνωση των αγγείων καθώς και η εξάρτηση των μετρήσεων από την τοποθέτηση του ηχοβολέα, δυσκολεύει περαιτέρω το έργο αυτό [16].

Τέλος, αποτελεί χρονοβόρα διαδικασία, στην οποία η εμπειρία του εξεταστή έχει καθοριστικό ρόλο στην σωστή μέτρηση και αξιολόγηση των αποτελεσμάτων. [11,20]

#### 4.5. ΧΡΗΣΕΙΣ ΕΓΧΡΩΜΟΥ DOPPLER ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑΤΟΣ

Παρά τους αναφερόμενους περιορισμούς, το Έγχρωμο Doppler Υπερηχογράφημα έχει σημαντικά πλεονεκτήματα σε σχέση με άλλες τεχνικές. Αρχικά, το υπερηχογράφημα, αν και πρόκειται για ένα μηχάνημα που κοστίζει περίπου 100.000 ευρώ, αποτελεί μέρος του

εξοπλισμού κάθε μεγάλου νοσοκομείου, σε αντίθεση με άλλες τεχνικές μέτρησης ροής, που προσθέτουν ένα επιπλέον οικονομικό βάρος στις κλινικές [19]. Είναι μη επεμβατικό, δεν επηρεάζεται από πτωχά οφθαλμικά μέσα και δεν απαιτεί σκιαγραφικό ή ακτινοβολία. Επιπλέον, επειδή τα περισσότερα μέσα που χρησιμοποιούνται για τη μέτρηση της οφθαλμικής ροής βασίζονται σε οπτικές τεχνικές, είναι ένα σημαντικό πλεονέκτημα ότι οι μετρήσεις του CDI μπορούν να ληφθούν σε ασθενείς με πυκνούς καταρράκτες. Ως εκ τούτου, τα δεδομένα είναι συγκρίσιμα σε προοπτικές μελέτες μετά από επέμβαση καταρράκτη, το οποίο δεν μπορεί να πραγματοποιηθεί με τις οπτικές τεχνικές [19].

Το Έγχρωμο Doppler Υπερηχογράφημα έχει χρησιμοποιηθεί για την πρόληψη και διάγνωση πολλαπλών οφθαλμικών παθήσεων μεταξύ των οποίων το οφθαλμικό ισχαιμικό σύνδρομο, το γλαύκωμα, η ανεπάρκεια σε αγγεία που τροφοδοτούν τις καρωτίδες και τις σπονδυλικές αρτηρίες, η ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας, η οπίσθια ισχαιμική οπτική νευροπάθεια, οι αγγειακές δυσπλασίες όπως το αρτηριοφλεβικό συρίγγιο, οι κίρσοι κόγχου και συστηματικές ασθένειες του συνδετικού ιστού. Επίσης, βρίσκει χρήση στην αμφιβληστροειδοπάθεια της προωρότητας, τον διαβήτη, τις διαταραχές του θυρεοειδούς και τον στραβισμό. Τέλος, σημαντική είναι η συνεισφορά του στη διαφοροδιάγνωση ενδοφθάλμιων όγκων, με εκτίμηση της νεοαγγείωσης [20].

Σε αυτήν την ανασκόπηση θα εστιάσουμε στην χρήση του Έγχρωμου Doppler Υπερηχογραφήματος στη μέτρηση ροών της ενδοφθάλμιας κυκλοφορίας στο γλαύκωμα, και στους διάφορους υποτύπους ασθενών με γλαύκωμα.

## V. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

### ΕΓΧΡΩΜΟ DOPPLER ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑ ΚΑΙ ΓΛΑΥΚΩΜΑ

Όπως αναλύθηκε προηγουμένως, η αγγειακή θεωρία του γλαυκώματος κερδίζει ολοένα και μεγαλύτερο έδαφος. Παρόλο που η μέτρηση ενδοφθάλμιων ροών με τις υπάρχουσες τεχνικές, συμπεριλαμβανομένου του CDI, δεν χρησιμοποιείται ακόμη σε κλινικό επίπεδο για τη διάγνωση του γλαυκώματος, πληθώρα μελετών έχει προτείνει τη χρήση του τόσο στη διάγνωση όσο και στην αποτελεσματική παρακολούθηση της εξέλιξης του γλαυκώματος. Η εκτίμηση γίνεται με μέτρηση ταχυτήτων - Μέγιστη Συστολική Ταχύτητα (ΜΣΤ) και Τελική Διαστολική Ταχύτητα (ΤΔΤ) -, και του Δείκτη Αντίστασης (RI) στην οφθαλμική αρτηρία, την κεντρική αρτηρία του αμφιβληστροειδούς και τις οπίσθιες ακτινοειδείς αρτηρίες.

#### 1. ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΣ ΓΛΑΥΚΩΜΑ ΑΝΟΙΧΤΗΣ ΓΩΝΙΑΣ ΚΑΙ ΓΛΑΥΚΩΜΑ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ

Αποτελούν τις δύο πιο συχνές μορφές γλαυκώματος. Το γλαύκωμα φυσιολογικής πίεσης θεωρείται ως υπότυπος του Πρωτοπαθούς Γλαυκώματος Ανοιχτής Γωνίας, με μόνη διαφορά την ενδοφθάλμια πίεση που κυμαίνεται σε φυσιολογικά επίπεδα. Έχει πραγματοποιηθεί πληθώρα μελετών που συγκρίνουν τους ασθενείς αυτούς με φυσιολογικό πληθυσμό.

Δύο μεγάλες μετα-αναλύσεις [24,25], οι οποίες συγκέντρωσαν τη βιβλιογραφία μέχρι και το 2015, συνέκριναν ασθενείς με ΠΓΑΓ και ΓΦΠ με φυσιολογικό πληθυσμό και πρότειναν το CDI ως πολύτιμο διαγνωστικό εργαλείο για το γλαύκωμα. Οι Meng et al. πραγματοποίησαν μετα-ανάλυση, αποτελούμενη από 23 μελέτες και δείγμα περίπου 2000 οφθαλμούς (ΠΓΑΓ-control groups), όπου συνέκριναν τις δύο ομάδες και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς με ΠΓΑΓ, είτε υπό θεραπεία είτε άνευ, έχουν στατιστικά σημαντικά μειωμένη ΜΣΤ, ΤΔΤ στην ΟΑ, ΚΑΑ και ΟπΑΑ, καθώς και στατιστικά σημαντικά αυξημένο Δείκτη Αντίστασης (RI) σε όλα τα αγγεία. Τα στοιχεία αυτά συνάδουν με μειωμένη αιμάτωση της κεφαλής του οπτικού νεύρου και συνεπώς ισχαιμία. Επιπλέον, η έρευνα διατυπώνει την υπόθεση ότι η λέπτυνση της στιβάδας των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδούς που έχει καταγραφεί σε γλαυκωματικούς ασθενείς είναι πιθανώς αποτέλεσμα ανεπαρκούς αιμάτωσης και του αμφιβληστροειδούς [24]. Αντίστοιχη μετα-ανάλυση, από τους Xu et al., που

αφορούσε ασθενείς με ΓΦΠ, συμπεριέλαβε 23 μελέτες με περίπου 1700 οφθαλμούς. Κατέληξε σε στατιστικά σημαντικά μειωμένη ΜΣΤ και ΤΔΤ στην ΟΑ, ΚΑΑ και ΟπΑΑ, καθώς και στατιστικά σημαντικά αυξημένο Δείκτη Αντίστασης στην ΚΑΑ και στις κροταφικές ΟπΑΑ, ενισχύοντας την αγγειακή θεωρία του γλαυκώματος και προτείνοντας ότι η ισχαιμία επηρεάζει εξίσου και τον αμφιβληστροειδή, εκτός του οπτικού νεύρου [25].

Στις μελέτες που ακολούθησαν, τα αποτελέσματα ήταν σύμφωνα με την υπάρχουσα βιβλιογραφία, [27,28,29,45,49], αποδεικνύοντας την ύπαρξη διαταραγμένης αιματικής ροής στο γλαύκωμα.

Η Leuven Eye Study (2016), αποτελεί μία από τις μεγαλύτερες βάσεις δεδομένων για την οφθαλμική αιματική ροή στο γλαύκωμα, απαριθμώντας 546 ασθενείς από τους οποίους 214 με ΠΓΑΓ, 192 με ΓΦΠ και 140 υγιείς εθελοντές. Η μελέτη κατέδειξε μειωμένες ταχύτητες στην ΚΑΑ και την ΟΑ στους ασθενείς με γλαύκωμα σε σχέση με τον φυσιολογικό πληθυσμό, ενώ δεν βρέθηκαν διαφορές στις ταχύτητες στις ΟπΑΑ μεταξύ των ομάδων [29].

Οι Kurysheva et al. (2016) μελετώντας ασθενείς με προ-περιμετρικό γλαύκωμα κατέληξαν ότι οι αιμοδυναμικές παράμετροι, με μέτρηση ροών με CDI, παρουσιάζουν καλύτερη αξιοπιστία για τη διάγνωση του πρώιμου γλαυκώματος, σε σχέση με τις δομικές παραμέτρους[49].

Οι Kalayci et al. (2020), συγκρίνοντας συνολικά 145 ασθενείς -ΠΓΑΓ, ΓΦΠ, φυσιολογικό πληθυσμό-, κατέληξαν σε μειωμένη ΤΔΤ στην ΟΑ και αυξημένο RI στην ΟΑ και την ΚΑΑ και στις 2 ομάδες γλαυκώματος σε σχέση με τους υγιείς εθελοντές, προτείνοντας ότι η μέτρηση της ενδοφθάλμιας ροής μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να καθοριστεί η σοβαρότητα της βλάβης αλλά και να σαν μέτρο παρακολούθησης της εξέλιξης της νόσου [28].

Οι Krzyżanowska-Berkowska et al. (2021), κατέληξαν, επίσης, στο συμπέρασμα ότι οι γλαυκωματικοί ασθενείς παρουσιάζουν διαταραγμένη αιματική ροή, με μειωμένες ταχύτητες στην ΚΑΑ και την ΟΑ, σε συνδυασμό με παραμόρφωση του τετριμμένου πετάλου [27].

Συνοπτικά, η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας παρουσιάζεται στον παρακάτω πίνακα.

Μελέτη	Σκοπός	Δείγμα	Αποτελέσματα	Συμπεράσματα
Meng N. et al, <b>Color Doppler imaging analysis of retrobulbar blood flow velocities in primary open-angle glaucomatous eyes: a meta-analysis.</b> PLoS ONE. (2013) [24]	Η ανάλυση της διαγνωστικής αξίας του CDI στη μέτρηση αιματικής ροής στα ενδοφθάλμια αγγεία σε ασθενείς με ΠΓΑΓ.	23 μελέτες με περίπου 2000 οφθαλμούς (ΠΓΑΓ και control groups)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↓ PSV και ↓ EDV σε ΟΑ, ΚΑΑ, ΟπΑΑ</li> <li>• ↑ RI σε ΟΑ, ΚΑΑ, ΟπΑΑ</li> </ul>	Το CDI είναι ένα πιθανό διαγνωστικό εργαλείο για ασθενείς με ΠΓΑΓ.
Xu S. et al, <b>Color Doppler imaging analysis of ocular blood flow velocities in normal tension glaucoma patients: a meta-analysis.</b> J Ophthalmol. (2015) [25]	Να μελετηθεί η πιθανή διαγνωστική αξία του CDI στην εκτίμηση των αιμοδυναμικών μεταβολών σε ασθενείς με ΓΦΠ.	23 μελέτες με περίπου 1700 οφθαλμούς (ΓΦΠ και control groups)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↓ PSV και ↓ EDV σε ΟΑ, ΚΑΑ, ΟπΑΑ</li> <li>• ↑ RI σε ΟΑ και κροταφικές ΟπΑΑ</li> </ul>	Η ισχαιμία είναι μια από τις πιο σημαντικές εκδηλώσεις του ΓΦΠ. Οι αιμοδυναμικές παράμετροι που μετρώνται με το CDI δύνανται να αποτελέσουν πιθανά διαγνωστικά κριτήρια για το ΓΦΠ.
Abegão Pinto L. et al, <b>Ocular blood flow in glaucoma—The Leuven Eye Study.</b> Acta Ophthalmol. (2016) [29]	Να μελετηθεί ποιες από τις αγγειακές παραμέτρους μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως εργαλεία για τη διάγνωση και παρακολούθηση ασθενών με γλαύκωμα.	546 ασθενείς: ΠΓΑΓ: 214, ΓΦΠ: 192, control groups: 140	Οι ασθενείς με γλαύκωμα παρουσίασαν <ul style="list-style-type: none"> <li>• χαμηλότερες ενδοφθάλμιες ταχύτητες με χρήση CDI,</li> <li>• υψηλότερο φλεβικό κορεσμό</li> <li>• ασυμμετρίες του χοριοειδικού πάχους.</li> </ul>	Η βάση δεδομένων αποβλέπει στην εισαγωγή των αγγειακών παραμέτρων στην καθημερινή κλινική πράξη για τη διάγνωση του γλαυκώματος.
Kuryshcheva N.I., et al. <b>Value of Structural and Hemodynamic</b>	Για τη σύγκριση της διαγνωστικής αξίας των παραμέτρων οφθαλμικής	62 ασθενείς: 32 με γλαύκωμα, 30	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↓ EDV στην ΚΑΑ, ΟπΑΑ</li> <li>• ↓ μέσης</li> </ul>	Οι αιμοδυναμικές παράμετροι, με μέτρηση ροών με CDI,

<b>Parameters for the Early Detection of Primary Open-Angle Glaucoma.</b> Curr. Eye Res. (2017) [49]	ροής και πάχους χοριοειδούς (CT) για πρόιμη ανίχνευση γλαυκώματος.	control groups.	ταχύτητας σε ΚΑΑ.	παρουσιάζουν καλύτερη αξιοπιστία για τη διάγνωση του πρώιμου γλαυκώματος, σε σχέση με τις δομικές παραμέτρους.
Eniola M A et al. <b>Ophthalmic artery and central retinal artery Doppler patterns in primary open angle glaucoma patients.</b> J West Afr Coll Surg. (2018) [68]	Σύγκριση των στοιχείων του CDI της ΚΑΑ και της ΟΑ σε νέους ασθενείς με ΠΓΑΓ με φυσιολογικό πληθυσμό.	200 οφθαλμοί: 100 με ΠΓΑΓ 100 control groups.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↓ PSV και ↓ EDV σε ΟΑ, ΚΑΑ</li> <li>• ↑ RI σε ΟΑ και ΚΑΑ</li> </ul>	Οι ασθενείς με ΠΓΑΓ εμφανίζουν μειωμένες ταχύτητες και αυξημένο δείκτη αντίστασης στα ενδοφθάλμια αγγεία σε σχέση με τον φυσιολογικό πληθυσμό.
Kalayci M. et al., <b>Assessment of Doppler flow parameters of the retrobulbar arteries and internal carotid artery in patients with glaucoma.</b> Int Ophthalmol. (2020) [28]	Να αναλύσει τις παραμέτρους ροής της ΟΑ, ΚΑΑ και έσω καρωτίδας αρτηρίας με τη χρήση του CDI.	145 ασθενείς: 35 ΠΓΑΓ, 65 ΓΦΠ και 45 control groups	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↑ RI, PI, PR στην ΟΑ</li> <li>• ↑ RI στην ΚΑΑ</li> </ul>	Το PR της ΟΑ και το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα της έσω καρωτίδας αρτηρίας αποτελούν χρήσιμες παραμέτρους στη διάγνωση του γλαυκώματος.
Krzyżanowska-Berkowska P. et al. <b>Associating the biomarkers of ocular blood flow with lamina cribrosa parameters in normotensive glaucoma suspects. Comparison to glaucoma patients and healthy controls.</b> PLoS One. (2021) [27]	Να μελετήσει τη συσχέτιση μεταξύ των δεικτών της οφθαλμικής αιματικής ροής με χρήση του CDI και των παραμέτρων του τετρημένου πετάλου.	211 ασθενείς: 70 ΠΓΑΓ, 72 ασθενείς ύποπτοι για γλαύκωμα, 69 control groups.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↓ PSV στην ΟΑ, ΚΑΑ</li> <li>• ↓ μέσης ταχύτητας σε ΟΑ, ΚΑΑ</li> </ul>	Διαταραγμένη οφθαλμική αιματική ροή συσχετιζόμενη με παραμόρφωση του τετρημένου πετάλου βρέθηκε σε γλαυκωματικούς ασθενείς σε σχέση με τον φυσιολογικό πληθυσμό



Το Έγχρωμο Doppler Υπερηχογράφημα βρίσκει χρήση και ως δείκτης παρακολούθησης της εξέλιξης της γλαυκωματικής βλάβης [45,46,50].

Οι Zegadlo et al., το 2021, πραγματοποίησαν μία μελέτη με 89 ασθενείς διαφορετικής σοβαρότητας γλαυκώματος η οποία κατέδειξε ότι η εξέλιξη της γλαυκωματικής βλάβης οδηγεί σε μείωση των ενδοφθάλμιων ροών και αύξηση του δείκτη αντίστασης, ταυτόχρονα με τη λέπτυνση της στιβάδας των νευρικών ινών (RNFL), προτείνοντας το CDI ως διαγνωστικό μέσο για τον έλεγχο ή θεραπεία ασθενών που είναι σε αυξημένο κίνδυνο μίας πιο επιθετικής οπτικής νευροπάθειας [45]. Οι Galassi et al. μελέτησαν τη χρήση του CDI σε 44 ασθενείς με ΠΓΑΓ σε ένα διάστημα 7 ετών. Τα αποτελέσματα έδειξαν μείωση των ροών, αναλογική της εξέλιξης της βλάβης, με περιορισμό των οπτικών πεδίων [50]. Αντίστοιχα, οι Martinez et al. παρακολούθησαν 49 ασθενείς με ΠΓΑΓ για 36 μήνες με CDI καταλήγοντας ότι στους ασθενείς με ΠΓΑΓ και αυξημένη ΕΟΠ, ο Δείκτης Αντίστασης στην ΟΑ και τις οπίσθιες ακτινοειδείς αρτηρίες μπορεί να είναι ένας αξιόπιστος δείκτης παρακολούθησης της εξέλιξης των οπτικών πεδίων[46].

Παράλληλα με την ενδοφθάλμια ροή, ορισμένες έρευνες μελέτησαν τη συσχέτιση της μειωμένης ροής σε συνάρτηση με άλλες μεταβλητές, όπως συσχέτιση με το εύρος του οφθαλμικού παλμού (ocular pulse amplitude, OPA) [21,30,33], με την απώλεια αυτόματου φλεβικού παλμού [34], την μορφολογία του τετριμμένου πετάλου του ηθμοειδούς [27], την πίεση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού [35], τη διάμετρο του ελύτρου του οπτικού νεύρου [31], τις μεταβολές της κυματομορφής Doppler [30,32], την διαταραγμένη αυτορρυθμισμό της αιματικής ροής [26,36].

## 2. ΓΛΑΥΚΩΜΑ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ «ENANTION» ΠΡΩΤΟΠΑΘΟΥΣ ΓΛΑΥΚΩΜΑΤΟΣ ΑΝΟΙΧΤΗΣ ΓΩΝΙΑΣ

Βάσει ορισμού, οι δύο αυτές κατηγορίες ασθενών είναι πανομοιότυπες με μόνη διαφορά την ύπαρξη ή όχι αυξημένης ενδοφθάλμιας πίεσης. Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια υπάρχει μεγάλη συζήτηση γύρω από το Γλαύκωμα Φυσιολογικής Πίεσης και τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του, με πολλούς ερευνητές να προτείνουν ότι είναι μία οντότητα ξεχωριστή του ΠΓΑΓ [3,40]. Το Γλαύκωμα Φυσιολογικής Πίεσης δεν μπορεί να χαρακτηριστεί μόνο από την ΕΟΠ αλλά από μία πληθώρα αιτιολογικών παραγόντων. Η βιβλιογραφία πάνω στο θέμα είναι πλούσια αλλά παραμένουν αναπάντητα πολλά ερωτήματα όσον αφορά την παθοφυσιολογία της νόσου. Με μία πιο προσεκτική ματιά, οι 2 ομάδες παρουσιάζουν διαφορές στην εμφάνιση του

οπτικού δίσκου αλλά και των οπτικών πεδίων, γεγονός που γεννά ερωτήματα όσον αφορά τους διαφορετικούς μηχανισμούς προαγωγής της βλάβης του οπτικού νεύρου [37].

Στο ΓΦΠ, η εμφάνιση του οπτικού δίσκου τείνει να παρουσιάζει πιο στενό νευροαμφιβληστροειδικό δακτύλιο σε αντιστοιχία με την απώλεια του οπτικού πεδίου. Επίσης, οι αιμορραγίες του οπτικού δίσκου έχουν καταδειχθεί από πολλούς ερευνητές ως κύριο χαρακτηριστικό του ΓΦΠ [40,41].

Η Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study, στην οποία συμμετείχαν 145 ασθενείς, μελέτησε την επίδραση της μείωσης της ΕΟΠ σε σχέση με την εξέλιξη των γλαυκωματικών βλαβών. Αν και μία μείωση της τάξης του 30% ήταν ευνοϊκή, δεν απέτρεψε την εξέλιξη των ελλειμμάτων των οπτικών πεδίων, καταδεικνύοντας ότι η ΕΟΠ δεν είναι ο μοναδικός παράγοντας βλάβης του ΟΝ στο ΓΦΠ [42].

Οι ασθενείς με ΓΦΠ έχουν συσχετιστεί με μία πληθώρα αγγειακών συστηματικών νόσων, συμπεριλαμβανομένης της ημικρανίας, της νόσου Alzheimer, της πρωτοπαθούς αγγειακής απορρύθμισης, του αποφρακτικού συνδρόμου άπνοιας-υπόπνοιας, και του συνδρόμου Flammer [40]. Οι διαταραχές αυτές αποτελούν παράγοντες κινδύνου και για τις δύο ομάδες γλαυκωματικών ασθενών. Ωστόσο, για τους ασθενείς με ΓΦΠ φαίνεται να αποτελούν περισσότερο αιτία [40].

Πολλές έρευνες έχουν αποδείξει μειωμένες ροές σε ασθενείς με ΓΦΠ σε σχέση με τον φυσιολογικό πληθυσμό, ωστόσο έχουμε λιγότερα και αντικρουόμενα δεδομένα στη σύγκριση ασθενών με ΓΦΠ και ΠΓΑΓ.

Οι Barbosa-Breda et al. το 2019 [21], χρησιμοποιώντας τη βάση δεδομένων της The Leuven Eye Study [29] συνέκρινε 384 ασθενείς με ΠΓΑΓ και ΓΦΠ και κατέληξε ότι οι ασθενείς με ΓΦΠ εμφανίζουν περισσότερα σημεία αγγειακής δυσλειτουργίας όπως περιφερικό αγγειόσπασμο, ημικρανία, χαμηλή ΜΑΠ. Από τα υπερηχογραφικά κριτήρια, αυτά που φάνηκε να διακρίνουν τις δύο ομάδες ήταν τα εξής: ένας υψηλότερος δείκτης αντίστασης (RI) στην οφθαλμική αρτηρία, υψηλότερη Τελική Διαστολική Ταχύτητα και χαμηλότερη Πρώιμη Συστολική Επιτάχυνση (ESA) στην ΚΑΑ σε ασθενείς με ΓΦΠ [21]. Η υψηλότερη ΤΔΤ πιθανώς σχετίζεται με αρτηριακή ακαμψία ή διαστολική δυσλειτουργία, και τα δύο σημεία συστηματικής αγγειακής δυσλειτουργίας. Η χαμηλότερη ESA πιθανώς να συνδέεται με διαταραχή της ροής.

Ανάλογα αποτελέσματα δημοσίευσαν και οι Pinto et al. [30], με στατιστικά σημαντική αυξημένη ΤΔΤ στην ΚΑΑ σε ασθενείς με ΓΦΠ σε σχέση με ΠΓΑΓ. Επιπλέον, πολλές ακόμα

μελέτες έδειξαν αυξημένες ροές, χωρίς πάντα να φτάνουν σε στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα [28,31,32,33,34,43]

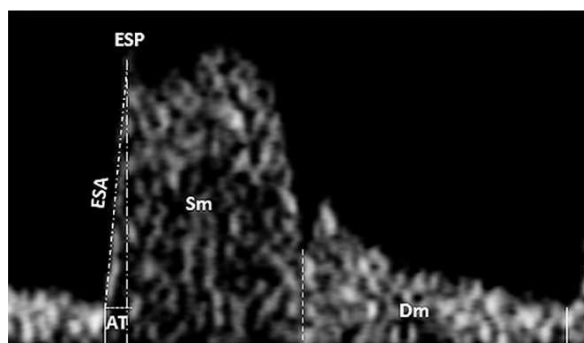
Μία ακόμα παράμετρος που έχει βρεθεί ότι μπορεί να αποτελέσει διαφοροδιαγνωστικό κριτήριο για τις 2 ομάδες είναι η ΜΣΤ στις ρινικές οπίσθιες ακτινοειδείς αρτηρίες. Στατιστικά σημαντικά μειωμένες ροές στους ασθενείς με ΓΦΠ σε σχέση με ασθενείς με ΠΓΑΓ βρέθηκαν σε 2 μελέτες των Pinto et al. [32,43].

Περαιτέρω έρευνες και στατιστικές αναλύσεις θα πρέπει να πραγματοποιηθούν για να διερευνηθεί ο πιθανός ρόλος του Έγχρωμου Doppler Υπερηχογραφήματος στη διαφοροδιάγνωση των 2 γλαυκωματικών ομάδων. Η ύπαρξη ενός τέτοιου διαχωρισμού θα αποδείκνυε πιθανή διαφορά και στους αγγειακούς αιτιολογικούς παράγοντες, συνεισφέροντας στον επιμέρους διαχωρισμό και, εν δυνάμει, διαφορετική θεραπευτική προσέγγιση των δύο ομάδων.

### 3. ΜΕΛΕΤΗ ΚΥΜΑΤΟΜΟΡΦΩΝ DOPPLER

Οι περισσότερες μελέτες που αφορούν τη χρήση του CDI στο γλαύκωμα μετράνε τις ροές της οφθαλμικής κυκλοφορίας υπολογίζοντας την ΜΣΤ, ΤΔΤ και RI. Ωστόσο, και άλλες μεταβλητές έχει φανεί ότι μπορεί να αποδειχθούν χρήσιμες όσον αφορά την μελέτη ασθενών με γλαύκωμα.

Ως «πρώιμη συστολική επιτάχυνση» (early systolic acceleration - ESA) ορίζεται η κλίση του πιο γρήγορα κινούμενου τμήματος του συστολικής φάσης και σαν «χρόνος επιτάχυνσης» (acceleration time – AT) ορίζεται η διάρκεια της παραπάνω κλίσης. Ακόμα μία τιμή που μπορεί να αξιολογηθεί είναι ο λόγος της μέσης ταχύτητας της συστολικής και διαστολικής φάσης (Ratio Sm/Dm) [32].



Εικόνα 7.

Η κυματομορφή Doppler της ΟΑ. Η ESA αντιστοιχεί στο πιο γρήγορα κινούμενο τμήμα της συστολικής φάσης και η AT στη διάρκεια της παραπάνω κλίσης.

Ανατύπωση από: Abegão Pinto L. **Ophthalmic artery Doppler waveform changes associated with increased damage in glaucoma patients.** Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2012 ;53(4):2448–2453 [32]

Οι Pinto et al. μελέτησαν τις μεταβλητές αυτές σε 250 άτομα -102 με ΠΓΑΓ, 89 με ΓΦΠ και 59 υγιείς εθελοντές-. Τα αποτελέσματα έδειξαν χαμηλότερη Πρώιμη Συστολική Επιτάχυνση καθώς και χαμηλότερο λόγο Sm/Dm στην οφθαλμική αρτηρία στους γλαυκωματικούς ασθενείς. Επιπλέον, οι ερευνητές αναγνώρισαν μία συσχέτιση μεταξύ της έκτασης της γλαυκωματικής βλάβης και μίας μετατόπισης προς τα αριστερά της ροής, κυρίως σε βάρος μίας μείωσης της μέσης διαστολικής ροής [32]. Τα δεδομένα της μελέτης καταλήγουν σε συσχέτιση των αλλαγών αυτών με αλλαγές στη συστηματική αρτηριακή πίεση, ιδίως στους ασθενείς με ΓΦΠ, προτείνοντας ως αιτιολογικό παράγοντα την αδυναμία ρύθμισης της οφθαλμικής αιματικής κυκλοφορίας [32].

Ο ίδιος ερευνητής, 2 χρόνια αργότερα, κατέληξε ότι αναλύοντας ολόκληρη την κυματομορφή Doppler μπορούμε να έχουμε πιο σαφή αποτελέσματα που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη σύγκριση και με άλλες μεταβλητές, όπως το εύρος του οφθαλμικού παλμού (OPA) [30].

Οι Barbosa-Breda et al. το 2019 [21], χρησιμοποιώντας τη βάση δεδομένων της The Leuven Eye Study [29] κατέληξαν ότι μία χαμηλότερη Πρώιμη Συστολική Επιτάχυνση στην ΚΑΑ μπορεί να διακρίνει τους ασθενείς με ΓΦΠ σε σχέση με τους ασθενείς με ΠΓΑΓ.

Περαιτέρω μελέτες θα πρέπει να πραγματοποιηθούν ούτως ώστε να αξιολογηθούν οι μεταβολές στην κυματομορφή Doppler και ο ρόλος τους στην εξέλιξη της βλάβης του οπτικού νεύρου.

#### 4. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Το Έγχρωμο Doppler Υπερηχογράφημα έχει επίσης χρησιμοποιηθεί σε μελέτες που αφορούν τη σύγκριση θεραπευτικών σχημάτων που χορηγούνται σε ασθενείς, με στόχο την εκτίμηση της επίδρασης αυτών στην αιματική ροή.

Οι Stankiewicz et al. [51] κατέληξαν ότι η προσθήκη υδροχλωρικής δορζολαμίδης σε μία πρωινή δόση βηματοπρόστης οδηγεί σε μειωμένη αντίσταση (RI) της οφθαλμικής αρτηρίας σε ασθενείς με ΠΓΑΓ. Σε μειωμένες τιμές του δείκτη αντίστασης στα οφθαλμικά αγγεία κατέληξαν επίσης και οι Januleviciene et al. [52] σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε ο συνδυασμός δορζολαμίδης/τιμολόλης σε σχέση με τον συνδυασμό

λατανοπρόστη/τιμολόλης, μετά από ένα έτος παρακολούθησης των ασθενών. Στο ίδιο αποτέλεσμα οδηγήθηκαν και οι Martínez et al. με τη σύγκριση ασθενών που έλαβαν 0,005% λατανοπρόστη έναντι του συνδυασμού δορζολαμίδης/τιμολόλης. Το συνδυαστικό σχήμα ήταν αυτό που οδήγησε σε μειωμένο δείκτη αντίστασης της ΟΑ και των οπίσθιων ακτινοειδών αρτηριών. Επιπλέον μελέτες έχουν αποδείξει την ουδέτερη επίδραση της λατανοπρόστης στην οφθαλμική αιματική ροή [53-56].

Σε ουδέτερη δράση στην αιματική οφθαλμική ροή σε χορήγηση των θεραπευτικών σχημάτων λατανοπρόστη/τιμολόλη και βριμονιδίνη/τιμολόλη οδηγήθηκαν και οι Hommer et al. σε ασθενείς με ΠΓΑΓ και οφθαλμική υπερτονία, μετά από μέτρηση ταχυτήτων με CDI [57].

Οι Januleviciene et al. το 2013 [58], μελέτησαν μία εναλλακτική μορφή χορήγησης του θεραπευτικού σχήματος δορζολαμίδης/τιμολόλης μέσω νεφελοποίησης. Τα αποτελέσματα έδειξαν μειωμένη ΕΟΠ, αύξηση της οφθαλμικής ροής στην ΟΑ και ΚΑΑ και, επιπλέον, μείωση των οφθαλμικών ενοχλήσεων που προκαλεί η τοπική εφαρμογή των οφθαλμικών σταγόνων.

Το μικρό δείγμα ασθενών σε πολλές από τις τυχαιοποιημένες μελέτες και τα αντικρουόμενα αποτελέσματα μεταξύ των μελετών, οδηγούν σε αδυναμία διεξαγωγής ασφαλών συμπερασμάτων όσον αφορά την αποτελεσματικότητα τόσο των θεραπειών στην αύξηση της ενδοφθάλμιας αιματικής ροής όσο και της χρήσης του Έγχρωμου Doppler Υπερηχογραφήματος στη διάγνωση.

## ΝΕΟΤΕΡΟΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ

Μέχρι και σήμερα, η μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης, είτε φαρμακευτικά είτε χειρουργικά, αποτελεί τη μοναδική αποδεδειγμένα αποτελεσματική θεραπεία του γλαυκώματος. Παρόλο που η αγγειακή θεωρία του γλαυκώματος κερδίζει όλο και παραπάνω έδαφος, δεν υπάρχει εδραιωμένη θεραπεία που να στοχεύει στην αύξηση της αιματικής ροής του οπτικού νεύρου.

Οι αναστολείς της Rho κινάσης αποτελούν μία νέα κατηγορία φαρμάκων που χρησιμοποιούνται τα τελευταία χρόνια για τη θεραπεία του γλαυκώματος [59,60]. Οδηγούν σε μείωση της ΕΟΠ ως μονοθεραπεία αλλά και συνδυαστικά με άλλα θεραπευτικά σχήματα. Επιπλέον, παρουσιάζουν νευροπροστατευτική δράση καθώς και αύξηση της οφθαλμικής αιματικής ροής. Η τελευταία οφείλεται σε χαλάρωση των λείων μυϊκών ινών που οδηγεί σε αγγειοδιαστολή [60]. Οι μελέτες που αφορούν τη δράση τους, κυρίως της ριπασουντίλης, είναι σε ζωικά μοντέλα [61,62]. Μελέτες σε γλαυκωματικό πληθυσμό θα πρέπει να πραγματοποιηθούν για να πιστοποιηθεί η ευεργετική δράση τους στη βελτίωση της αιμάτωσης του ΟΝ [60].

Το μονοξείδιο του αζώτου (Nitric Oxide) θεωρείται άμεσος ρυθμιστής της ΕΟΠ και η δυσλειτουργία του μονοπατιού μονοξειδίου του αζώτου-γουανυλικής κυκλάσης συνδέεται με την παθοφυσιολογία του γλαυκώματος. Το μονοξείδιο του αζώτου παρουσιάζει υποσχόμενες θεραπευτικές δράσεις όπως: μείωση ΕΟΠ, αύξηση της ενδοφθάλμιας αιματικής ροής, και νευροπροστατευτική δράση [63]. Μία μεγάλη μελέτη κοόρτης των Kang et al. μελέτησε τη συσχέτιση μεταξύ πρόσληψης νιτροδών μέσω της διατροφής, κυρίως μέσω των πράσινων φυλλωδών λαχανικών, και του Πρωτοπαθούς Γλαυκώματος Ανοιχτής Γωνίας. Η λήψη νιτροδών μέσω της διατροφής συνδέθηκε με μειωμένο κίνδυνο ΠΓΑΓ, και κυρίως ΠΓΑΓ με πρόωμη παρακεντρική απώλεια οπτικού πεδίου στη διάγνωση [64]. Πρόοδος έχει σημειωθεί και στη θεραπεία του γλαυκώματος διαμεσολαβούμενη από Μονοξείδιο του Αζώτου (NO), το οποίο συνδυάζεται με ένα συμβατικό αντιγλαυκωματικό φάρμακο, δημιουργώντας ομοιοπολικό δεσμό. Το μοναδικό φάρμακο αυτής της τεχνολογίας που έχει λάβει έγκριση από τον FDA το 2017 είναι το latanoprostene bunod, Vyzulta® (NO-donating prostaglandin F2-alpha analog, LBN οφθαλμικές σταγόνες 0.024%). [59,65] Εκτός από τα παράγωγα προσταγλανδινών, και άλλες κατηγορίες έχουν χρησιμοποιηθεί όπως οι ανταγωνιστές β-αδρενεργικών υποδοχέων και οι αναστολείς καρβονικής ανυδράσης [65].

Εδραιωμένες αντιγλαυκωματικές θεραπείες φαίνεται ότι παρουσιάζουν δράση και πάνω στην οφθαλμική αιματική ροή. Οι αναστολείς καρβονικής ανυδράσης θεωρείται ότι ενισχύουν την οφθαλμική κυκλοφορία, αυξάνοντας την ταχύτητες στην ΚΑΑ και στις οπίσθιες ακτινοειδείς αρτηρίες [66]. Τα ανάλογα προσταγλανδινών, επιπλέον, έχει φανεί σε πειραματικά μοντέλα ότι αυξάνουν την ενδοφθάλμια αιματική ροή [67].

Τέλος, η δημιουργία ενός ερωτηματολογίου προσανατολισμένο σε αγγειακά συμπτώματα του ασθενούς μπορεί να αποτελέσει ένα πολύ χρήσιμο εργαλείο, ειδικά για τους ασθενείς με ΓΦΠ. Ημικρανία, φαινόμενο Raynaud, επεισόδια άπνοιας, υπόταση ή υπέρταση είναι κάποιες από τις παραμέτρους [29]. Η αναγνώριση τους και η περαιτέρω διερεύνηση του ρόλου τους στην εξέλιξη του γλαυκώματος μπορεί να ανοίξει νέους δρόμους θεραπευτικής αντιμετώπισης των ασθενών.

## VI. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα δεδομένα από την υπάρχουσα βιβλιογραφία πιστοποιούν την ύπαρξη διαταραγμένης ενδοφθάλμιας αιματικής ροής στους ασθενείς με γλαύκωμα [11]. Η Αγγειακή Θεωρία, η οποία διατυπώθηκε για πρώτη φορά πριν από περίπου 170 χρόνια, έρχεται σήμερα να συμπληρώσει τη Μηχανική Θεωρία του γλαυκώματος, που θέλει την αυξημένη Ενδοφθάλμια Πίεση κύρια αιτία ανάπτυξης και εξέλιξης της νόσου [13]. Η βλάβη, άλλωστε, του οπτικού νεύρου θεωρείται ότι είναι αποτέλεσμα συνεργατικής επίδρασης και όχι συνέπεια ενός μόνο παράγοντα [2].

Μία ασταθής, κυματοειδής ροή έχει προταθεί ότι είναι ο πιο πιθανός μηχανισμός βλάβης, μέσω οξειδωτικού στρες που προκαλεί η ασταθής παροχή οξυγόνου στις νευρικές ίνες [9,14]. Διαταραχές, επίσης, στην Οφθαλμική Πίεση Διήθησης (ΟΠΔ), που αποτελεί την κινητήριου δύναμη της ροής στον οφθαλμό, μπορούν να οδηγήσουν σε ισχαιμία και γλαυκωματική βλάβη του οπτικού νεύρου [24,48].

Όπως σε όλες τις θεωρίες, έτσι και στην Αγγειακή Θεωρία υπάρχουν αντικρουόμενες απόψεις, με ορισμένους ερευνητές να διατυπώνουν την υπόθεση ότι η ελαττωμένη ενδοφθάλμια ροή είναι δευτερεύουσα λόγω των μειωμένων αναγκών των ιστών τοπικά [9,12]. Νεότερες μελέτες, ωστόσο, έχουν αναλύσει και διατυπώσει όλα τα δεδομένα που αποδεικνύουν την ύπαρξη πρωτοπαθών στοιχείων [10,17], ενισχύοντας με αυτόν τον τρόπο την θεώρηση της διαταραγμένης ενδοφθάλμιας αιματικής ροής ως έναν από τους κύριους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς εξέλιξης του γλαυκώματος.

Οι ασθενείς με Γλαύκωμα Φυσιολογικής Πίεσης, έχοντας ενδοφθάλμια πίεση μέσα σε φυσιολογικά επίπεδα, φαίνεται να είναι πιο ευάλωτοι σε αγγειακούς παράγοντες κινδύνου [40]. Μία πρόσφατη μελέτη των Barbosa-Breda et al. [21], συνέκρινε 384 ασθενείς με ΠΓΑΓ και ΓΦΠ και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς με ΓΦΠ εμφανίζουν περισσότερα σημεία αγγειακής δυσλειτουργίας όπως περιφερικό αγγειόσπασμο, ημικρανία, χαμηλή ΜΑΠ. Έρχεται, λοιπόν, στο επίκεντρο η Αγγειακή Θεωρία και ενισχύεται τη σημασία της στην παθογένεια της νόσου.

Μέχρι και σήμερα, δεν υπάρχει καμία gold-standard τεχνική για τη μέτρηση ενδοφθάλμιων ροών. Έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορες τεχνικές όπως το Έγχρωμο Doppler Υπερηχογράφημα, η Laser Doppler Ροομετρία, η Laser Doppler Ταχυμετρία, η Doppler Οπτική Τομογραφία Συνοχής (D-OCT), η OCT-Angiography (OCT-A), και η Laser Speckle



Flowgraphy (LSFG), καθεμία από τις οποίες φέρουν διαφορές ως προς τις παραμέτρους που υπολογίζουν για την οφθαλμική κυκλοφορία, την περιοχή μέτρησης καθώς και το βάθος που μπορούν να εισχωρήσουν [11,16].

Το Έγχρωμο Doppler Υπερηχογράφημα χρησιμοποιείται στην οφθαλμολογία για πάνω από 20 χρόνια και αποτελεί ένα πολύτιμο και εύκολα προσβάσιμο εργαλείο, καθώς βρίσκεται στον εξοπλισμό κάθε μεγάλου νοσοκομείου. Είναι μη επεμβατικό, χωρίς χρήση σκιαγραφικού ή ακτινοβολίας, που δεν επηρεάζεται από πτώχα οφθαλμικά μέσα [19]. Η χρήση του στην μέτρηση ενδοφθάλμιων ταχυτήτων σε ασθενείς με γλαύκωμα είναι διαδεδομένη, με τους ερευνητές να καταλήγουν σε κοινά συμπεράσματα, με ανεύρεση μειωμένων ταχυτήτων και αυξημένου δείκτη αντίστασης στα μεγάλα ενδοφθάλμια αγγεία [24,25,27-29]. Επιπλέον, το CDI βρίσκει χρήση, σύμφωνα με έρευνες, ως δείκτης παρακολούθησης της εξέλιξης της γλαυκωματικής βλάβης [45,46,50]. Υποσχόμενα αποτελέσματα, αλλά με ελλιπή δεδομένα, δίνει και η μελέτη ολόκληρης της κυματομορφής Doppler στην εξέλιξη της βλάβης του οπτικού νεύρου [20,30,32].

Ένα από τα ερωτήματα της ανασκόπησης, το οποίο δεν έχει απαντηθεί μέχρι σήμερα, είναι οι διαφορές στα ευρήματα με τη χρήση του CDI σε ασθενείς με ΓΦΠ και ΠΓΑΓ. Μία πληθώρα μελετών έχει πραγματοποιηθεί [28,29,31-34,43], με αντικρουόμενα αποτελέσματα όσον αφορά την ύπαρξη ή όχι μίας σαφούς διαφοράς μεταξύ των ομάδων. Τα υπερηχογραφικά κριτήρια τα οποία έχουν βρεθεί ότι ξεχωρίζουν τις δύο ομάδες είναι ένας υψηλότερος δείκτης αντίστασης (RI) στην οφθαλμική αρτηρία, υψηλότερη Τελική Διαστολική Ταχύτητα και χαμηλότερη Πρώιμη Συστολική Επιτάχυνση στην ΚΑΑ σε ασθενείς με ΓΦΠ [21]. Ανάλογα αποτελέσματα με αυξημένη ΤΔΤ στην ΚΑΑ δημοσίευσαν και άλλοι ερευνητές [28, 30-34, 43], ενώ μία ακόμη αξιολογίσιμη παράμετρος είναι η μειωμένη ΜΣΤ στις ΟπΑΑ σε ασθενείς με ΓΦΠ [32,43]. Η ύπαρξη ενός τέτοιου διαχωρισμού θα αποδείκνυε πιθανή διαφορά και στους αγγειακούς αιτιολογικούς παράγοντες, συνεισφέροντας στον επιμέρους διαχωρισμό και, εν δυνάμει, διαφορετική θεραπευτική προσέγγιση των δύο ομάδων.

Η χρήση, ωστόσο, του CDI ενέχει περιορισμούς που δυσκολεύουν την ένταξη του στην καθημερινή κλινική πράξη, αποτελώντας μία χρονοβόρα διαδικασία, στην οποία η εμπειρία του εξεταστή έχει καθοριστικό ρόλο στην σωστή μέτρηση και αξιολόγηση των αποτελεσμάτων. [11,20] Επιπλέον, η χρήση του μόνο στα μεγάλα ενδοφθάλμια αγγεία [11,16], η ικανότητα του να υπολογίσει ταχύτητες, αλλά όχι όγκο ροής [16,24], η έλλειψη απόλυτων-τυποποιημένων μετρήσεων για τις ταχύτητες τόσο σε φυσιολογικό, όσο και σε

γλαυκωματικό πληθυσμό καθώς και οι ανατομικές διαφορές μεταξύ των ασθενών, στην πυκνότητα και την οργάνωση των αγγείων [16] είναι κάποιες από τις αιτίες που αποτελούν τροχοπέδη στην καθημερινή κλινική χρήση του CDI.

Ορισμένοι από τους παραπάνω περιορισμούς μπορούν να ξεπεραστούν με σωστή εξάσκηση πάνω στη χρήση του CDI καθώς μελέτες έχουν αποδείξει ότι η εμπειρία του εξεταστή έχει καθοριστικό ρόλο στην σωστή μέτρηση και αξιολόγηση των αποτελεσμάτων, καθώς και στην βελτίωση της επαναληψιμότητας της εξέτασης [18,19,20]. Επιπλέον, η δημιουργία μίας προσωπικής βάσης δεδομένων αποτελεί μία προτεινόμενη λύση, ώστε ένας καλά εκπαιδευμένος χειριστής, με τις ίδιες ρυθμίσεις στο υπερηχογράφημα, να είναι σε θέση να συγκρίνει τις τιμές σε ασθενείς με διαταραγμένη αιματική ροή [19].

Τέλος, ταχέως εξελισσόμενο ερευνητικό στόχο αποτελεί η επίτευξη θεραπευτικής προσέγγισης που να επιτυγχάνει αύξηση της αιματικής ροής του οπτικού νεύρου. Οι αναστολείς της Rho κινάσης, με κύρια ουσία τη ριπασουντίλη [59-62] καθώς και θεραπευτικά σχήματα με χρήση του μονοξειδίου του αζώτου (NO) [63-65] βρίσκονται στο επίκεντρο της έρευνας για την ευεργετική δράση τους στην αύξηση της ενδοφθάλμιας αιματικής ροής καθώς και για τη νευροπροστατευτική τους δράση.

## VII. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Το γλαύκωμα αποτελεί μία πολυπαραγοντική νόσο με συνεχώς αυξανόμενα ποσοστά ασθενών παγκοσμίως, και μία από τις κυριότερες αιτίες μη αναστρέψιμης τύφλωσης. Η πρόωμη διάγνωση και έγκαιρη αντιμετώπιση του γλαυκώματος μπορεί να αποβεί σωτήρια για την όραση του ασθενούς. Αν και η παθοφυσιολογία του γλαυκώματος δεν είναι ακόμα πλήρως κατανοητή, η Αγγειακή Θεωρία τείνει να λαμβάνει όλο και μεγαλύτερη αναγνώριση για τον ρόλο της στην εξέλιξη της γλαυκωματικής βλάβης, με την έρευνα να εστιάζει πλέον και σε νέες θεραπείες με στόχο την βελτίωση της κυκλοφορίας της κεφαλής του οπτικού νεύρου. Οι ασθενείς με Γλαύκωμα Φυσιολογικής Πίεσης φέρεται να είναι πιο ευάλωτοι σε αγγειακούς παράγοντες κινδύνου.

Το Έγχρωμο Doppler Υπερηχογράφημα αποτελεί ένα πολύτιμο εργαλείο τόσο για την διάγνωση όσο και για την παρακολούθηση ασθενών με γλαύκωμα. Πολλαπλές έρευνες έχουν αποδείξει τον ρόλο του στη μέτρηση μειωμένων ταχυτήτων στα ενδοφθάλμια αγγεία, συνεισφέροντας στην παραδοχή της Αγγειακής Θεωρίας του Γλαυκώματος ως σημαντικό αιτιολογικό παράγοντα στην παθοφυσιολογία της νόσου.

Η ανασκόπηση αυτή θέτει, επίσης, ερώτημα για τον πιθανό διαγνωστικό ρόλο του Έγχρωμου Doppler Υπερηχογραφήματος στην διαφοροδιάγνωση ασθενών με Πρωτοπαθές Γλαύκωμα Ανοιχτής Γωνίας και Γλαύκωμα Φυσιολογικής Πίεσης, χωρίς ακόμα να έχουμε σαφή αποτελέσματα. Η ύπαρξη ενός τέτοιου διαχωρισμού θα αποδείκνυε πιθανή διαφορά και στους αγγειακούς αιτιολογικούς παράγοντες, συνεισφέροντας στον επιμέρους διαχωρισμό και, εν δυνάμει, διαφορετική θεραπευτική προσέγγιση των δύο ομάδων.

Περαιτέρω τυποποίηση της τεχνικής της χρήσης του Έγχρωμου Doppler Υπερηχογραφήματος θα οδηγήσει σε πιο ασφαλή και αξιόπιστα αποτελέσματα.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] Tham YC, Li X, Wong TY, et al. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014;121:2081–2090
- [2] Agarwal R, Gupta SK, Agarwal P et al. Current concepts in the pathophysiology of glaucoma. *Indian J Ophthalmol*. 2009;57(4):257–66
- [3] Kim, K. E., and Park, K. H. Update on the prevalence, etiology, diagnosis and monitoring of normal-tension glaucoma. *Asia Pac. J. Ophthalmol. (Phila.)* 2016;5, 23–31
- [4] Zhang, N., Wang, J., Li, Y., Jiang, B. Prevalence of primary open angle glaucoma in the last 20 years: A meta-analysis and systematic review. *Sci. Rep.* 2021;11, 13762
- [5] Weinreb RN, Khaw PT: Primary open-angle glaucoma. *Lancet*. 2004;363:1711-20
- [6] Mackenzie, P.J., Cioffi, G.A. Vascular anatomy of the optic nerve head. *Can. J. Ophthalmol*. 2008;43, 308–312
- [7] Bowling, B., Kanski's *Clinical Ophthalmology: A Systematic Approach*, Elsevier, 8<sup>th</sup> Edition, 2016;305-394
- [8] Jonas, J. B. et al. Glaucoma. *Lancet*. 2017;390(10108):2183-219
- [9] Ahmad SS. Controversies in the vascular theory of glaucomatous optic nerve degeneration. *Taiwan J Ophthalmol*. 2016;6(4):182–6
- [10] Flammer J, Orgül S, Costa VP, et al. The impact of ocular blood flow in glaucoma. *Prog Retin Eye Res*. 2002;21(4):359– 393
- [11] Mursch-Edlmayr, A.-S., Bolz, M., Strohmaier, C. Vascular Aspects in Glaucoma: From Pathogenesis to Therapeutic Approaches. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22, 4662
- [12] Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. *JAMA*. 2014;311(18):1901–1911
- [13] Yanagi M., Kawasaki R., Wang J.J. et al. Vascular risk factors in glaucoma: A review. *Clin. Exp. Ophthalmol*. 2011;39:252–258
- [14] Flammer J. The vascular concept of glaucoma. *Surv. Ophthalmol*. 1994;38, S3–S6
- [15] Fan N., Wang P., Tang L., Liu X. Ocular blood flow and normal tension glaucoma. *Biomed Res. Int.* 2015;2015:308505

- [16] Mohindroo C., Ichhpujani P., Kumar S. Current Imaging Modalities for assessing Ocular Blood Flow in Glaucoma. *J. Curr. Glaucoma Pract.* 2016;10:104–112
- [17] Flammer J., Konieczka K., Flammer A. The Role of Ocular Blood Flow in the Pathogenesis of Glaucomatous Damage. *US Ophthalmic Review.* 2011;04(02):84
- [18] Founti P, Harris A, Papadopoulou D. et al. Agreement among three examiners of colour Doppler imaging retrobulbar blood flow velocity measurements. *Acta Ophthalmol.* 2011;89(8):e631–e634
- [19] Stalmans I, Vandewalle E, Anderson DR, et al. Use of colour Doppler imaging in ocular blood flow research. *Acta Ophthalmol.* 2011;89: e609–e630.
- [20] Modrzejewska M., Guidelines for ultrasound examination in ophthalmology. Part III: Color Doppler ultrasonography. *J Ultrason* 2019;19: 128-136
- [21] Barbosa-Breda J, Van Keer K, Abegão-Pinto L, et al. Improved discrimination between normal-tension and primary open-angle glaucoma with advanced vascular examinations—the Leuven Eye Study. *Acta Ophthalmol.* 2019;97: e50–e56
- [22] Giannoukas A., Labropoulos N. Υπερηχογραφική Διερεύνηση Των Αγγειακών Παθήσεων, Εκδόσεις Παρισιάνου, 2013
- [23] Tranquart F., Bergès O., Koskas P., et al. Color Doppler imaging of orbital vessels: personal experience and literature review. *Journal of Clinical Ultrasound.* 2003;31(5):258–273.
- [24] Meng N, Zhang P, Huang H et al Color Doppler imaging analysis of retrobulbar blood flow velocities in primary open-angle glaucomatous eyes: a meta-analysis. *PLoS ONE.* 2013;8(5):e62723
- [25] Xu S, Huang S, Lin Z et al Color Doppler imaging analysis of ocular blood flow velocities in normal tension glaucoma patients: a meta-analysis. *J Ophthalmol.* 2015;2015:919610
- [26] Garhöfer G., Fuchsjäger-Mayrl G., Vass C. et al. Retrobulbar blood flow velocities in open angle glaucoma and their association with mean arterial blood pressure. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2010;51:6652–6657
- [27] Krzyżanowska-Berkowska P., Czajor K., Iskander R. Associating the biomarkers of ocular blood flow with lamina cribrosa parameters in normotensive glaucoma suspects. Comparison to glaucoma patients and healthy controls. *PLoS One.* 2021;16(3):e0248851

- [28] Kalayci M., Tahtabasi M. Assessment of Doppler flow parameters of the retrobulbar arteries and internal carotid artery in patients with glaucoma: the significance of ophthalmic artery peak ratio and the intima-media thickness of the internal carotid artery. *Int Ophthalmol.* 2020;40(12):3337-3348
- [29] Abegão Pinto L., Willekens K., Van Keer K. et al. Ocular blood flow in glaucoma—The Leuven Eye Study. *Acta Ophthalmol.* 2016;94:592–598
- [30] Abegao Pinto L, Vandewalle E, Willekens K et al. Ocular pulse amplitude and Doppler waveform analysis in glaucoma patients. *Acta Ophthalmol.* 2014;92:e280–285
- [31] Willekens K, Abegão Pinto L, Vandewalle E et al.. Higher optic nerve sheath diameters are associated with lower ocular blood flow velocities in glaucoma patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2014;252: 477–83
- [32] Abegão Pinto L, Vandewalle E, De Clerck E. et al Ophthalmic artery Doppler waveform changes associated with increased damage in glaucoma patients. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2012;53(4):2448–2453
- [33] Stalmans I, Harris A, Fieuws S et al.. Color Doppler imaging and ocular pulse amplitude in glaucomatous and healthy eyes. *Eur J Ophthalmol.* 2009;19:580–7
- [34] Abegao Pinto L, Vandewalle E, De Clerck E. et al. Lack of spontaneous venous pulsation: possible risk indicator in normal tension glaucoma? *Acta Ophthalmol.* 2013;91:514–520
- [35] Véronique P., et al. Ocular blood flow and cerebrospinal fluid pressure in glaucoma. *Acta Radiol Open.* 2016;5(2):2058460115624275
- [36] Galambos P, Vafiadis J, Vilchez SE et al. Compromised autoregulatory control of ocular hemodynamics in glaucoma patients after postural change. *Ophthalmology.* 2006;113(10):1832–1836
- [37] Shields MB. Normal-tension glaucoma: is it different from primary open-angle glaucoma? *Curr Opin Ophthalmol.* 2008;19(2):85–88
- [38] Trivli A, Koliarakis I, Terzidou C et al.. Normal-tension glaucoma: pathogenesis and genetics. *Exp Ther Med.* 2019;17:563–574
- [39] Killer HE, Pircher A.. Normal tension glaucoma: review of current understanding and mechanisms of the pathogenesis. *Eye (Lond).* 2018;32: 924–930

- [40] Fan N., Tan J., Liu X. Is “normal tension glaucoma” glaucoma? *Med. Hypotheses*. 2019;133:109405
- [41] Furlanetto RL, de Moraes CG, Teng CC et al. Risk factors for optic disc hemorrhage in the low-pressure glaucoma treatment study. *Am J Ophthalmol*. 2014;157:945–52
- [42] Anderson DR. Collaborative normal tension glaucoma study. *Curr Opin Ophthalmol*. 2003;14(2):86
- [43] Abegão Pinto L, Vandewalle E, Stalmans I. Disturbed correlation between arterial resistance and pulsatility in glaucoma patients. *Acta Ophthalmol*. 2012;90:e214–20
- [44] Moore D, Harris A, Wudunn D, Kheradiya N, Siesky B. Dysfunctional regulation of ocular blood flow: A risk factor for glaucoma? *Clin. Ophthalmol*. 2008;2:849–861
- [45] Zegadlo A., Wierzbowska J. Colour Doppler imaging of retrobulbar circulation in different severity of glaucoma optic neuropathy, *Med Ultrason*. 2021;23(4):410-417
- [46] Martínez A., Sánchez M. Predictive value of colour Doppler imaging in a prospective study of visual field progression in primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol. Scand*. 2005;83:716–722.
- [47] Μέλη ΔΕΠ Α' Οφθαλμολογικής Κλινικής ΕΚΠΑ, *Οφθαλμολογία*, 2010, Εκδόσεις Π.Χ.Πασχαλίδης, 113-128
- [48] Kim K.E., Oh S., Baek S.U., Ahn S.J et al. Ocular Perfusion Pressure and the Risk of Open-Angle Glaucoma: Systematic Review and Meta-analysis. *Sci. Rep*. 2020;10:10056
- [49] Kurysheva N.I., Parshunina O.A., Shatalova E.O., et al. Value of Structural and Hemodynamic Parameters for the Early Detection of Primary Open-Angle Glaucoma. *Curr. Eye Res*. 2017;42:411–417
- [50] Galassi F, Sodi A, Ucci F et al. Ocular hemodynamics and glaucoma prognosis. *Arch Ophthalmol*. 2003;121(12): 1711–1715
- [51] Stankiewicz A, Wierzbowska J, Siemiakowska A, et al. The additive effect of dorzolamide hydrochloride (Trusopt) and a morning dose of bimatoprost (Lumigan) on intraocular pressure and retrobulbar blood flow in patients with primary open-angle glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2010;94(10):1307–1311
- [52] Januleviciene I, Ehrlich R, Siesky B et al. Visual function, optic nerve structure, and ocular blood flow parameters after 1 year of glaucoma treatment with fixed combinations. *Eur J Ophthalmol*. 2009;19:790–797

- [53] Martinez A, Sanchez M. A comparison of the effects of 0.005% latanoprost and fixed combination dorzolamide/timolol on retrobulbar haemodynamics in previously untreated glaucoma patients. *Curr Med Res Opin.* 2006;22:67–73.
- [54] Zeitz O, Matthiessen E, Reuss J , et al. Effects of glaucoma drugs on ocular haemodynamics in normal tension glaucoma a randomized trial comparing bimatoprost and latanoprost with dorzolamide. *BMC Ophthalmol.* 2005;5: 5–6.
- [55] Akarsu C., Bilgili Y. K., Taner P., et al. Short-term effect of latanoprost on ocular circulation in ocular hypertension. *Clinical and Experimental Ophthalmology.* 2004;32(4):373–377
- [56] Harris A., Garzosi H. J., McCranor L., et al. The effect of latanoprost on ocular blood flow. *International Ophthalmology.* 2009;29(1):19–26
- [57] Hommer A, Sperl P, Resch H, Popa-Cherecheanu A, Qiao C, Schmetterer L, et al. A double-masked randomized crossover study comparing the effect of latanoprost/timolol and brimonidine/timolol fixed combination on intraocular pressure and ocular blood flow in patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2012;28:569–575
- [58] Janulevičienė I, Šiaudvytytė L, Baršauskaitė R, et al. The effect of nebulized dorzolamide/timolol fixed combination mist versus drops on retrobulbar blood flow and intraocular pressure in glaucoma patients. *Medicina (Kaunas).* 2013; 49(7):310–314
- [59] Wang T, Cao L., Jiang Q., Zhang T., Topical Medication Therapy for Glaucoma and Ocular Hypertension, *Front Pharmacol.* 2021;12:749858.
- [60] Tanna AP, Johnson M. Rho Kinase Inhibitors as a novel treatment for glaucoma and ocular hypertension. *Ophthalmology .* 2018;125:1741–56
- [61] Wada Y., Higashide T., Nagata A., Sugiyama K. Effects of ripasudil, a rho kinase inhibitor, on blood flow in the optic nerve head of normal rats. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2019;257:303–311
- [62] Ohta Y, Takaseki S, Yoshitomi T. Effects of ripasudil hydrochloride hydrate (K-115), a Rho-kinase inhibitor, on ocular blood flow and ciliary artery smooth muscle contraction in rabbits. *Jpn J Ophthalmol.* 2017; 61:423–432
- [63] Wareham L.K., Buys E.S., Sappington R.M. The nitric oxide-guanylate cyclase pathway and glaucoma. *Nitric Oxide Biol. Chem.* 2018;77:75–87



- [64] Kang J.H., Willett W.C., Rosner B.A., et al. Association of Dietary Nitrate Intake With Primary Open-Angle Glaucoma: A Prospective Analysis From the Nurses' Health Study and Health Professionals Follow-up Study. *JAMA Ophthalmol.* 2016;134:294–303.
- [65] Mao Y. J., Wu J. B., Yang Z. Q., et al. Nitric Oxide Donating Anti-glaucoma Drugs: Advances and Prospects. *Chin. J. Nat. Med.* 2020;18(4), 275–283
- [66] Siesky B, Harris A, Brizendine E, et al.. Literature Review and Meta-Analysis of Topical Carbonic Anhydrase Inhibitors and Ocular Blood Flow. *Survey of Ophthalmology.* 2009;54:33–46.
- [67] Akaishi T., Kurashima H., Odani-Kawabata N., et al. Effects of repeated administrations of tafluprost, latanoprost, and travoprost on optic nerve head blood flow in conscious normal rabbits. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics.* 2010;26(2):181–186
- [68] Eniola M A, Adeyomoye A A O, Musa K O et al. Ophthalmic artery and central retinal artery Doppler patterns in primary open angle glaucoma patients at the Lagos University teaching Hospital, Nigeria, *J West Afr Coll Surg.* 2018;8(3):1-21