

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

«ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΕΥΡΗΜΑΤΩΝ BLUE ON YELLOW ΠΕΡΙΜΕΤΡΙΑΣ ΚΑΙ ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ ΤΟΥ ΟΠΤΙΚΟΥ ΝΕΥΡΟΥ ΚΑΙ ΤΩΝ ΝΕΥΡΙΚΩΝ ΙΝΩΝ ΣΕ ΥΠΟΠΤΟΥΣ ΓΛΑΥΚΩΜΑΤΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ»

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ Ι. ΡΑΛΛΗΣ

ΙΑΤΡΟΣ

ΑΘΗΝΑ 2016

ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Παπακωνσταντίνου Δημήτριος, Αναπλ. Καθηγητής (Επιβλέπων)

Μοσχου Μαρία-Ευαγγελία, Αναπλ. Καθηγήτρια

Γεωργάλας Ηλίας, Επίκουρος Καθηγητής

ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Κουτσανδρέα Χρυσάνθη, Καθηγήτρια

Παπακωνσταντίνου Δημήτριος, Αναπληρωτής Καθηγητής

Μπούζας Δημήτριος, Αναπληρωτής Καθηγητής

Κυμιωνής Γεώργιος, Αναπληρωτής Καθηγητής

Μόσχου Μαρία-Ευαγγελία, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια

Γεωργάλας Ηλίας, Επίκουρος Καθηγητής

Δρούτσας Κωνσταντίνος, Λέκτορας

Στην γυναίκα της ζωής μου, Ουρανία

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ	9
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	13
1. ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΣ ΓΛΑΥΚΩΜΑ ΑΝΟΙΧΤΗΣ ΓΩΝΙΑΣ	15
1.1. Εισαγωγή – Ορισμοί	15
1.2. Επιδημιολογία	17
1.3. Παράγοντες κινδύνου	18
1.4. Ιστοπαθολογία και παθογένεση	22
1.5. Διάγνωση	26
1.5.1. Ιστορικό και κλινική εξέταση	26
1.5.2. Γωνιοσκοπία	28
1.5.3. Τονομέτρηση	
1.5.4. Δομική εξέταση οπτικού νεύρου και ινών	39
1.5.4.1. Οφθαλμοσκόπηση	39
1.5.4.2. Στερεοφωτογραφία	40
1.5.4.3. Αναλυτής οπτικών ινών (Scanning laser polarimetry, GDx)	42
1.5.4.4. Οπτική Τομογραφία Συνοχής (OCT)	
1.5.4.5. Laser Συνεστιακή Μικροσκοπία (HRT)	44
1.5.5. Λειτουργική εξέταση οπτικού νεύρου και νευρικών ινών – Οπτικό πεδίο	45
1.5.6. Άλλες δοκιμασίες	50
2. HRT	51
2.1. Εισαγωγή – Ιστορική αναδρομή	53
2.2. Αρχές Λειτουργίας – Εξέλιξη συσκευής HRT	53
2.3. Παράμετροι ‘Contour Line’ και ‘Reference Plane’	58
2.4. Απεικονίσεις με το HRT	60
2.5. Στερεομετρική ανάλυση οπτικού νεύρου – Στερεομετρικές παράμετροι HRT	63
2.6. Ανάλυση Moorfields	68
2.7. Εκτυπωμένες μορφές εξέτασης HRT	70

2.8. Παρακολούθηση πορείας γλαυκωματικής βλάβης με HRT	76
3. ΟΠΤΙΚΑ ΠΕΔΙΑ	77
3.1. Εισαγωγή	77
3.2. White-in-White (WoW) περιμετρία	79
3.2.1. Εκτυπωμένες μορφές εξέτασης WoW περιμετρίας	83
3.3. Χρωματική ή Blue-on-Yellow (BoY) περιμετρία	89
3.3.1. Διαταραχές χρωματικής αντίληψης στο γλαύκωμα	89
3.3.2. Αρχή λειτουργίας BoY περιμετρίας	89
3.3.3. Παθοφυσιολογία χρωματικής βλάβης – Parvo, Magno και Konio κύτταρα	91
3.3.4. BoY περιμετρία στην κλινική πράξη	96
3.3.4.1. Εκτυπωμένες μορφές εξέτασης BoY περιμετρίας	97
3.3.5. Σύγκριση WoW και BoY περιμετρίας στην πρώιμη διάγνωση	101
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	103
1. ΥΠΟΘΕΣΗ ΜΕΛΕΤΗΣ	105
2. ΣΚΟΠΟΣ	106
3. ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ	107
4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	114
5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	135
6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	146
7. ΠΕΡΙΛΗΨΗ	148
8. ΑΓΓΛΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ (SUMMARY)	153
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	157

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η διάγνωση του γλαυκώματος σε όσο το δυνατόν πρωιμότερο στάδιο πάντα αποτελούσε στόχο του κάθε οφθαλμιάτρου, δεδομένου ότι οι βλάβες που η νόσος επιφέρει στο οπτικό νεύρο δεν είναι αναστρέψιμες. Ειδικότερα όταν έγινε γνωστό ότι η απόπτωση των γαγγλιακών κυττάρων του οπτικού νεύρου λόγω του γλαυκώματος συμβαίνει πολύ νωρίτερα από το στάδιο της κλινικής ανίχνευσης της νόσου, η αναζήτηση εξεταστικών δοκιμασιών για την ταχύτερη αναγνώριση και αντιμετώπιση των επιπλοκών του γλαυκώματος έγινε βασικό πεδίο έρευνας στην οφθαλμολογική κοινότητα. Ένα πλήθος συσκευών για την γρηγορότερη ανίχνευση των επιπλοκών της νόσου στο οπτικό νεύρο σε σχέση με την κλασική αυτόματη περιμετρία εισήλθαν στην κλινική πράξη ενώ αντίστοιχοι αλγόριθμοι για την ερμηνεία των δεδομένων αυτών των συσκευών αναπτύσσονται συνεχώς σε μια προσπάθεια να πετύχουμε την βέλτιστη ειδικότητα και ευαισθησία για την αναγνώριση του γλαυκωματικού ασθενή. Παρόλο τον πολλαπλασιασμό των εξεταστικών δοκιμασιών και την ταχύτατη βελτίωση των λογισμικών τους συστημάτων, καμία εξέταση δεν έχει καταφέρει να αναγνωρίζει το γλαύκωμα σε πρώιμα στάδια με αποδεκτή αξιοπιστία. Είναι πλέον γνωστό, ότι ο συνδυασμός περισσότερων εξετάσεων βελτιώνει την αξιόπιστη πρωιμότερη αναγνώριση των στοιχείων του γλαυκώματος. Δεδομένα δηλαδή από περισσότερες συσκευές, που θεωρούνται ότι μπορούν να ανιχνεύσουν τις πρώιμες βλάβες συνεκτιμώνται, ώστε να χαρακτηριστεί ένας «ύποπτος» ασθενής, δηλαδή ένας ασθενής με παράγοντες κινδύνου για γλαύκωμα, ότι πράγματι πάσχει από την νόσο. Οι εξεταστικές δοκιμασίες για την πρώιμη αναγνώριση της νόσου στρέφονται, είτε προς την κατεύθυνση της ανίχνευσης των δομικών αλλαγών του οπτικού νεύρου και των νευρικών ινών, είτε προς την κατεύθυνση της ανίχνευσης των λειτουργικών διαταραχών του οπτικού νεύρου.

Η εξέταση ενός μεγάλου όγκου ασθενών του Τμήματος Γλαυκώματος του Γ.Κ.Ν.Α. «Γ. Γεννηματάς» με αρχόμενο ή εγκατεστημένο χρόνιο γλαύκωμα ανοιχτής γωνίας μας

οδήγησε στην παρατήρηση, η οποία αποτέλεσε το έναυσμα για την παρούσα μελέτη, ότι ασθενείς με πολλούς παράγοντες κινδύνου (οφθαλμική υπέρταση, θετικό οικογενειακό ιστορικό, μειωμένο πάχος κερατοειδούς) δεν ανέπτυξαν ποτέ την νόσο ενώ άλλοι με τους ίδιους ή λιγότερους παράγοντες κινδύνου μετέπιπταν τελικά σε γλαυκωματικούς.

Η αρχική ιδέα της μελέτης ανήκει στον αείμνηστο Αναπληρωτή Καθηγητή Γεράσιμο Γεωργόπουλο και συνίσταται στην σύγκριση των χαρακτηριστικών ασθενών, που ήταν ύποπτοι και τελικά ανέπτυξαν την νόσο, με αντίστοιχα χαρακτηριστικά ατόμων, που ενώ είχαν παράγοντες κινδύνου παρέμειναν φυσιολογικοί, προκειμένου να ανιχνεύσουμε στοιχεία πρώιμης διάγνωσης για την ομάδα, που τελικά ανέπτυξε γλαύκωμα. Για τον σκοπό αυτό συγκρίναμε τα δεδομένα των ασθενών από το HRT, μια εξέταση που ανιχνεύει πρώιμα τις ανατομικές αλλαγές του οπτικού νεύρου και από την εξέταση της Blue-on-Yellow περιμετρίας, που ανιχνεύει πρώιμα τις λειτουργικές αλλαγές του οπτικού νεύρου.

Η παρούσα μελέτη χωρίζεται σε Γενικό και Ειδικό μέρος.

Στο γενικό μέρος αναπτύσσονται οι βασικοί μηχανισμοί παθοφυσιολογίας του γλαυκώματος ανοιχτής γωνίας και γίνεται μια αναφορά στις δοκιμασίες ανίχνευσής του, κυριότερα στο HRT και την Blue-on-Yellow περιμετρία. Συγκεκριμένα, περιγράφονται συνοπτικά οι αρχές λειτουργίας των συσκευών αυτών, οι αναλύσεις και ερμηνείες των αποτελεσμάτων τους, καθώς επίσης και οι περιορισμοί κάθε συσκευής.

Στο ειδικό μέρος παρουσιάζονται η υπόθεση και ο σκοπός της παρούσας ερευνητικής μελέτης. Επίσης, περιγράφεται το υλικό, που χρησιμοποιήθηκε για την υλοποίησή της και η μεθοδολογία, που εφαρμόστηκε κατά την συλλογή, επεξεργασία και εκτίμηση των ευρημάτων, καθώς επίσης και η στατιστική ανάλυση για την ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Ακολουθεί η συζήτηση των αποτελεσμάτων της μελέτης και η συσχέτισή τους με αντίστοιχα ευρήματα της σύγχρονης βιβλιογραφίας. Τέλος, μετά από περιλήψεις στην

ελληνική και αγγλική γλώσσα παρατίθεται η ελληνική και διεθνής βιβλιογραφία, που ελήφθη υπόψη κατά τον σχεδιασμό και την συγγραφή της παρούσας μελέτης.

Η παρούσα μελέτη έχει γίνει δεκτή προς δημοσίευση ως πρωτότυπη ερευνητική εργασία από το περιοδικό “Journal of Glaucoma”.

Η εν λόγω ερευνητική εργασία δεν θα υλοποιείτο ποτέ, εάν ο αείμνηστος Καθηγητής κύριος Γεράσιμος Γεωργόπουλος δεν μου είχε εμπιστευθεί την αρχική του ιδέα. Δεν πρόλαβα να τον ευχαριστήσω ποτέ... Οι ευχαριστίες τώρα ίσως δεν έχουν νόημα, όπως δεν έχει νόημα και η περιγραφή των ιδιαίτερων χαρισμάτων μιας προσωπικότητας, που δεν ήταν δυνατό να μετρηθείς μαζί της, κοιτάζεις μόνο να πάρεις στοιχεία για να βελτιωθείς. Έχει όμως σημασία, όπως το αντιλαμβάνομαι εγώ τώρα, ότι ένα ψήγμα του τρόπου σκέψης του με ακολουθεί ακόμη. Νομίζω δεν θα υπήρχε μεγαλύτερη ικανοποίηση για τον ίδιο, εάν συνειδητοποιούσε, πόσο καθοριστικά επέδρασε στον τρόπο σκέψης των ανθρώπων, που ήταν γύρω του.

Επίσης, δεν θα ήταν σε καμία περίπτωση δυνατή η ολοκλήρωση της εργασίας αυτής χωρίς την αμείωτη βοήθεια του Αναπληρωτή Καθηγητή κύριο Παπακωνσταντίνου Δημήτρη, όχι μόνο σε ακαδημαϊκό και ερευνητικό επίπεδο αλλά και στο καθημερινό πρακτικό επίπεδο, δαπανώντας από τον προσωπικό του χρόνο, προκειμένου να επιτευχθεί η συλλογή του ογκώδους υλικού της εργασίας αυτής. Η βοήθειά του ήταν τόσο σημαντική, που μου δημιούργησε ένα τεράστιο δυναμικό φιλοτιμίας, ικανό να με παρακινήσει να ξαναρχίσω να δουλεύω την έρευνα αυτή, όταν σοβαρά προσωπικά προβλήματα είχαν στερέψει κάθε απόθεμα δύναμης και ήμουν στα πρόθυρα να εγκαταλείψω κάθε προσπάθεια. Μια παρακίνησή του ήταν ικανή να ενεργοποιήσει αυτό το δυναμικό φιλοτιμίας, που είχε χτιστεί μέσα μου από την συμπεριφορά του και να μου δώσει την δύναμη να ξαναρχίσω, μόνο και μόνο για να μην απογοητεύσω την εμπιστοσύνη του.

Ακόμη, ευχαριστώ πολύ την Αναπλώτρια Καθηγήτρια κυρία Μόσχου Μαρία-Ευαγγελία και τον Επίκουρο Καθηγητή κύριο Γεωργάλα Ηλία για την ουσιαστική συμβολή τους στην ολοκλήρωση της διατριβής αυτής.

Θα ήταν παράλειψη να μην ευχαριστήσω τον Αναπληρωτή Καθηγητή κύριο Κυμιωνή Γεώργιο για την συμπαράστασή του και την διαθεσιμότητά του κατά την συγγραφή της ερευνητικής αυτής εργασίας. Η πείρα του και οι συμβουλές του ήταν καθοριστικές για τη διατριβή αυτή, όπως η συνεργασία μαζί του ήταν και είναι καθοριστική για την όψιμη αλλαγή του τρόπου, που βλέπω τα πράγματα στην οφθαλμολογία και όχι μόνο.

Θερμές ευχαριστίες οφείλω επίσης στην υπεύθυνη της γραμματείας στο Τμήμα Γλαυκώματος κυρία Βούλα Μπότση-Καρακώστα για την συνεχή της υποστήριξη όλα αυτά τα χρόνια, για την ευγένειά της και για τον τρόπο, που διαχειρίστηκε τους ασθενείς, ώστε να ήταν δυνατή η εκπόνηση αυτής της μελέτης. Αποτελεί παράδειγμα ανθρώπου, που σιωπηλά παίζει σημαντικότατο ρόλο στην καθημερινή δύσκολη πραγματικότητα ενός τμήματος αναφοράς για το γλαύκωμα με τεράστιο όγκο ασθενών, που ταυτόχρονα είναι και μέρος αναζήτησης υλικού για ερευνητικές εργασίες. Η προσφορά της όλα αυτά τα χρόνια ήταν για εμένα αλλά και για πολλούς ακόμη πολύτιμη και θα έχει πάντα την ευγνωμοσύνη μου.

Τέλος, θέλω να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στην γυναίκα μου Ουρανία, που ήταν δίπλα μου όλα αυτά τα τελευταία δύσκολα χρόνια της ζωής μου και που χωρίς την παρουσία και την στήριξή της θα ήταν αδύνατη, όχι μόνο η ολοκλήρωση αυτής της διατριβής αλλά και η συνέχιση της επαγγελματικής μου πορείας και προσωπικής ισορροπίας.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΣ ΓΛΑΥΚΩΜΑ ΑΝΟΙΧΤΗΣ ΓΩΝΙΑΣ

1.1. Εισαγωγή – Ορισμοί

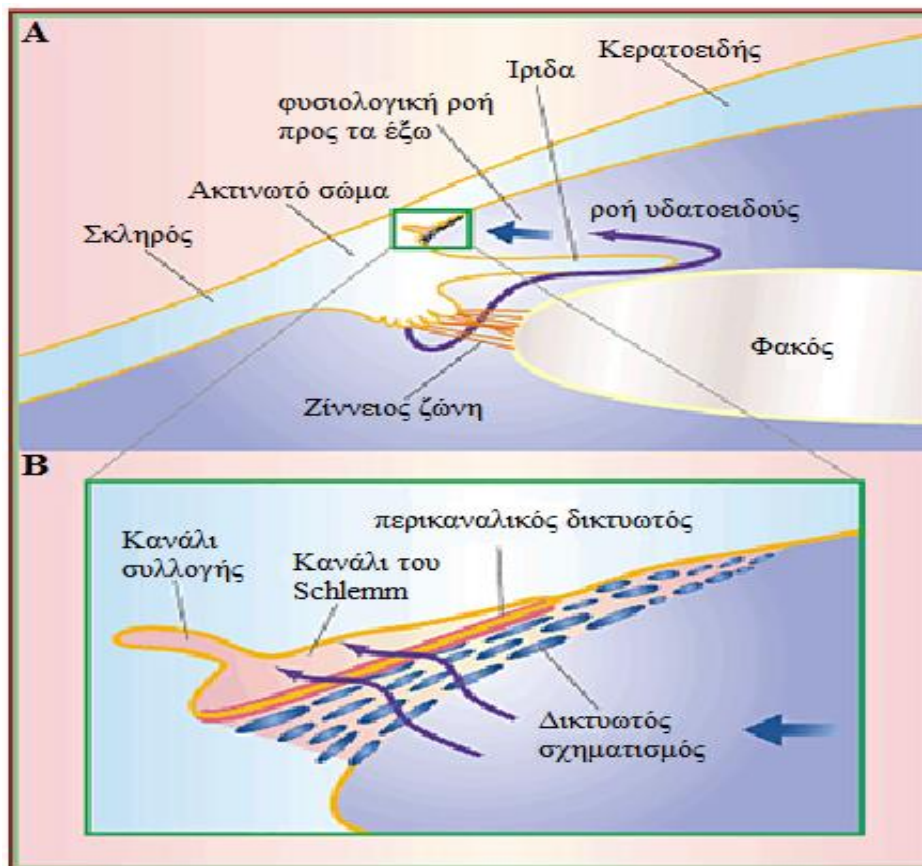
Με τον όρο «γλαύκωμα» περιγράφεται μια ομάδα οφθαλμικών νόσων, που προκαλούν βλάβη του οπτικού νεύρου (οπτική νευροπάθεια), συνοδευόμενη από διαταραχές του οπτικού πεδίου του ασθενούς.^{1,2}

Σύμφωνα με τον νεότερο αυτό ορισμό του γλαυκώματος η ενδοφθάλμια υπέρταση, αν και συνιστά τον σημαντικότερο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη γλαυκωματικών βλαβών, δεν ταυτίζεται πλέον με το γλαύκωμα. Αυτό οφείλεται στην σχετικά πρόσφατη αναγνώριση των σύνθετων παθοφυσιολογικών μηχανισμών του γλαυκώματος, καθώς και στην διαπίστωση της ύπαρξης γλαυκώματος, χαρακτηριζόμενου από φυσιολογική ενδοφθάλμια πίεση. Ωστόσο, στην πλειονότητα των ασθενών οι γλαυκωματικές βλάβες συσχετίζονται με την ύπαρξη ενδοφθάλμιας υπέρτασης.

Οι όροι «ενδοφθάλμια υπέρταση» ή «οφθαλμική υπερτονία» χρησιμοποιούνται εναλλακτικά για να περιγράψουν την αύξηση της ενδοφθάλμιας πίεσης. Ως αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση ορίζεται εξατομικευμένα για κάθε ασθενή η τιμή εκείνη της πίεσης, που ξεπερνά τον ουδό ανοχής των ινών του οπτικού νεύρου και προκαλεί βλάβες των νευραξόνων του. Αυτό σημαίνει, ότι το ίδιο επίπεδο ενδοφθάλμιας πίεσης δεν προκαλεί την ίδια βλάβη σε όλους τους ασθενείς. Πρόσθετοι βιολογικοί παράγοντες εμπλέκονται στην ανάπτυξη της βλάβης, προκαλώντας για δεδομένη τιμή ενδοφθάλμιας πίεσης – διαφορετική σε κάθε ασθενή – αντίστοιχες βλάβες στους νευράξονες του οπτικού νεύρου.³ Δηλαδή η επίδραση του ύψους της ενδοφθάλμιας πίεσης στο οπτικό νεύρο δεν είναι γραμμική και εξαρτάται από πλήθος παραγόντων σε κάθε ασθενή. Επιπλέον, όσον αφορά τον προσδιορισμό της ενδοφθάλμιας πίεσης, πρέπει πάντα να λαμβάνεται υπόψη το σφάλμα, που

υπαισέρχεται κατά την μέτρησή της από το διαφορετικό κεντρικό πάχος του κερατοειδούς σε κάθε ασθενή, ώστε να πραγματοποιείται η ανάλογη διόρθωση.

Οι παράγοντες, που καθορίζουν την ενδοφθάλμια πίεση, σχετίζονται με την υδροδυναμική του υδατοειδούς υγρού. Πρόκειται για το διαυγές υγρό, που δίνει υπόσταση στον οφθαλμό, επιτρέπει την ανεμπόδιστη μεταβίβαση των οπτικών ερεθισμάτων και αποτελεί τον κύριο παράγοντα θρέψης των ανάγγειων, διαφανών οφθαλμικών ιστών. Το υδατοειδές υγρό παράγεται στο ακτινωτό σώμα και αποχετεύεται διαμέσου του καναλιού του Schlemm στα επισκλήρια αγγεία (**Εικόνα 1**). Κάθε παράγοντας, που επιδρά στον ρυθμό παραγωγής του υδατοειδούς υγρού ή την αποχέτευσή του διαμέσου του καναλιού του Schlemm, καθώς και την πίεση των επισκλήριων αγγείων, είναι δυνατόν να επηρεάσει κατά συνέπεια και την ενδοφθάλμια πίεση.



Εικόνα 1: A) Η φυσιολογική πορεία του υδατοειδούς υγρού, B) Η σημειωμένη περιοχή σε μεγέθυνση. (Τροποποιημένη από την βιβλιογραφία)⁴

Η επίδραση της ενδοφθάλμιας πίεσης στην δημιουργία βλαβών του οπτικού πεδίου αποτέλεσε αντικείμενο μακροχρόνιας διαμάχης στην ιατρική κοινότητα, πριν τελικά η συσχέτιση της ενδοφθάλμιας πίεσης με το γλαύκωμα εδραιωθεί στις αρχές του 19^ο αιώνα. Η εισαγωγή των εννοιών της «οφθαλμικής υπερτονίας» και του «γλαυκώματος φυσιολογικής ενδοφθάλμιας πίεσης» κατά το δεύτερο μισό του 20ού αιώνα άλλαξαν την αντίληψη των οφθαλμιάτρων ως προς την παθοφυσιολογία του γλαυκώματος, οδηγώντας τελικά στην απαλοιφή της οφθαλμικής υπερτονίας από τον ορισμό του. Έκτοτε παρατηρείται μια αυξανόμενη τάση συσχέτισης του γλαυκώματος με την αγγειακή δυσλειτουργία.^{5,6}

Ταυτόχρονα, ένα πλήθος τυχαιοποιημένων μελετών, ανάμεσα στις οποίες οι ‘Ocular Hypertension Treatment Study’ (OHTS),⁷ ‘Early Manifest Glaucoma Trial’,⁸ ‘Advanced Glaucoma Intervention Study’ (AGIS)⁹ και ‘Collaborative Normal Tension Glaucoma Study’¹⁰ έχουν διεξαχθεί, προκειμένου να διερευνηθούν την επίδραση της μείωσης της ενδοφθάλμιας πίεσης στην πορεία της γλαυκωματικής νόσου. Τα αποτελέσματά τους, αν και αντικρουόμενα σε κάποιον βαθμό, γενικά καταδεικνύουν τις ευεργετικές επιδράσεις, που έχει η μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης στην εξέλιξη της γλαυκωματικής βλάβης.⁷⁻¹⁴

1.2. Επιδημιολογία

Το Πρωτοπαθές Γλαύκωμα Ανοιχτής Γωνίας (ΠΓΑΓ) αποτελεί ένα σημαντικό πρόβλημα για την δημόσια υγεία σε παγκόσμιο επίπεδο. Πρόκειται για την πιο συχνή μορφή γλαυκώματος, με επιπολασμό στις ΗΠΑ, την Αυστραλία και την Ευρώπη που κυμαίνεται μεταξύ 75-95% συνολικά για όλες τις μορφές γλαυκώματος. Υπολογίζεται ότι στις ΗΠΑ το ποσοστό των ατόμων άνω των 40 ετών, που πάσχουν από ΠΓΑΓ, αγγίζει το 1,86% του πληθυσμού. Αυτό μεταφράζεται σε 2,22 εκατομμύρια ανθρώπων, πασχόντων από την νόσο μόνο στις ΗΠΑ, εκ των οποίων συνολικά 84.000 έως 116.000 θεωρούνται νομικά τυφλοί εξαιτίας του γλαυκώματος.¹⁵ Αντίστοιχες επιδημιολογικές μελέτες στην Ευρώπη αναφέρουν

συγκρίσιμα ποσοστά επιπολασμού. Για παράδειγμα, στην ‘Rotterdam Study’ ο επιπολασμός της νόσου ανάμεσα σε άτομα ηλικίας άνω των 55 ετών υπολογίστηκε συνολικά στο 2,26%, παρουσιάζοντας μια τάση αύξησης ανάλογη με την ηλικία.¹⁶ Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης ‘Thessaloniki Eye Study’ στην Ελλάδα και συγκεκριμένα στην Θεσσαλονίκη ο επιπολασμός του ΠΓΑΓ βρέθηκε να κυμαίνεται μεταξύ 2,7 και 3,8% ανάλογα με τον χρησιμοποιούμενο ορισμό της νόσου.¹⁷

1.3. Παράγοντες Κινδύνου

Διάφοροι παράγοντες έχουν κατά καιρούς αναγνωρισθεί ως δυνητικά συσχετιζόμενοι με το πρωτοπαθές γλαύκωμα ανοιχτής γωνίας (ΠΓΑΓ), χωρίς ωστόσο να έχουν ταυτοποιηθεί ως αιτιολογικοί παράγοντες της νόσου. Φαίνεται, ότι η μειωμένη αιματική ροή προς την κεφαλή του οπτικού νεύρου σε συνδυασμό με τα αυξημένα επίπεδα ενδοφθάλμιας πίεσης συντελούν στην απόπτωση των γαγγλιακών κυττάρων του νεύρου, που χαρακτηρίζει το ΠΓΑΓ. Άλλοι αυτοάνοσοι παράγοντες, όπως τα αυξημένα επίπεδα γλουταμινικού οξέος και νιτρικής οξειδάσης, έχουν επίσης περιγραφεί ως παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη ΠΓΑΓ, χωρίς όμως να έχουν τεκμηριωθεί μέσα από προοπτικές μελέτες οι μηχανισμοί, που τους συνδέουν με την δημιουργία βλαβών του τύπου του ΠΓΑΓ.

- **Ενδοφθάλμια Πίεση**

Επιδημιολογικές μελέτες έχουν καταδείξει, ότι η αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση συσχετίζεται άμεσα με την πιθανότητα ανάπτυξης γλαυκωματικής βλάβης του οπτικού νεύρου και σκοτωμάτων στο οπτικό πεδίο.¹⁸

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης ‘Baltimore Eye Survey’ ο κίνδυνος ανάπτυξης γλαυκωματικής βλάβης εξαπλασιάζεται στα άτομα ενός πληθυσμού λευκών και μαύρων Αμερικανών της Ανατολικής Βαλτιμόρης ηλικίας άνω των 40 ετών, που

παρουσιάζουν μέση ενδοφθάλμια πίεση ανώτερη των 22 mm Hg, σε σύγκριση με άτομα του ίδιου πληθυσμού με μέση πίεση κατώτερη των 14 mm Hg ενώ είναι πολλαπλασίως μεγαλύτερος για εκείνα, των οποίων η μέση ενδοφθάλμια πίεση ξεπερνά τα 25 mm Hg (Πίνακας 1).¹⁸

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρόμοιου σχεδιασμού μελέτης ‘Blue Mountains Eye Study’,¹⁹ που αφορά τον πληθυσμό μιας κοινότητας στην Αυστραλία άνω των 49 ετών, ο επιπολασμός του ΠΓΑΓ αυξάνεται εκθετικά σε συνάρτηση με την ηλικία και είναι μεγαλύτερος στις γυναίκες ανεξαρτήτως ηλικίας. Ωστόσο, τα παραπάνω (συσχέτιση του ΠΓΑΓ με ηλικία και φύλο) δεν φαίνεται να ισχύουν για την αύξηση της ενδοφθάλμιας πίεσης.¹⁹

Τα αποτελέσματα των δύο μελετών,^{18, 19} όσον αφορά την συσχέτιση της ενδοφθάλμιας πίεσης με τον επιπολασμό του γλαυκώματος, παρουσιάζονται συνοπτικά για σύγκριση στον Πίνακα 1.

Μελέτη ‘Baltimore Eye Survey’ ¹⁸		Μελέτη ‘Blue Mountains Eye Study’ ¹⁹	
ΕΟΠ (mm Hg)	Επιπολασμός ΠΓΑΓ (%)	ΕΟΠ (mm Hg)	Επιπολασμός ΠΓΑΓ (%)
16 – 21	1.5	12 – 13	0.9
22 – 29	8.3	22 – 23	5.7
≥30	25	>28	39

Πίνακας 1: Συνοπτική παρουσίαση των αποτελεσμάτων της ‘Baltimore Eye Survey’ και της ‘Blue Mountains Eye Study’ σχετικά με τον επιπολασμό του ΠΓΑΓ ανάλογα με το ύψος της ενδοφθάλμιας πίεσης. (Τροποποιημένος από την βιβλιογραφία)^{18, 19}

Γενικά στην σύγχρονη διεθνή βιβλιογραφία καταγράφεται μια σταθερή συσχέτιση της αυξημένης ενδοφθάλμιας πίεσης με την ανάπτυξη βλαβών στο οπτικό νεύρο. Η οφθαλμική υπερτονία αναδεικνύεται στον σημαντικότερο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη γλαυκωματικών βλαβών και κατά συνέπεια, η μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης φαίνεται να συμβάλει στην μείωση του ρυθμού απώλειας των περιμετρικών βλαβών.⁷⁻¹⁴

Επίσης, αρκετές μελέτες καταγράφουν σε άτομα της καυκάσιας φυλής μια ήπια έως μέτρια αύξηση της ενδοφθάλμιας πίεσης ανάλογη με την ηλικία.²⁰⁻²² Αντίθετα, άλλοι ερευνητές, προερχόμενοι κυρίως από χώρες της Ασίας, επισημαίνουν ότι το ύψος της ενδοφθάλμιας πίεσης μειώνεται αυξανόμενης της ηλικίας, κυρίως σε άτομα της κίτρινης φυλής (Ιάπωνες και Κορεάτες).²³⁻²⁵

- **Μυωπία**

Η αρχική αντίληψη, ότι η αυξημένη συχνότητα γλαυκώματος στους μυωπικούς ασθενείς οφείλεται στην τακτική εξέτασή τους από οφθαλμίατρο και επομένως στην μεγαλύτερη πιθανότητα διάγνωσης της νόσου, καταρρίφθηκε πρόσφατα μετά από την διεξαγωγή σχετικών μελετών σε μεγάλο μέρος του πληθυσμού.²⁶ Οι πάσχοντες από χαμηλή μυωπία (μέχρι 3 διοπτρίες) παρουσιάζουν διπλάσια πιθανότητα ανάπτυξης γλαυκώματος σε σχέση με τους εμμέτρους ενώ η πιθανότητα γλαυκώματος τριπλασιάζεται στις περιπτώσεις, που το διαθλαστικό σφάλμα ξεπερνά τις 3 διοπτρίες.²⁶

- **Κεντρικό πάχος κερατοειδούς**

Η σημασία του κεντρικού πάχους του κερατοειδούς ως ανεξάρτητου παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη γλαυκώματος αναγνωρίστηκε αρχικά από την μελέτη ‘Ocular Hypertension Treatment Study’ (OHS).¹¹ Από την σήμερα διαθέσιμη βιβλιογραφία διαπιστώνεται μια αυξημένη επίπτωση γλαυκώματος σε άτομα με κερατοειδείς κεντρικού

πάχους μικρότερου των 550 μm. Ακόμη, έχει παρατηρηθεί ότι ο σχετικός κίνδυνος για την ανάπτυξη γλαυκώματος αυξάνεται κατά 1,3 φορές για κάθε μείωση του κεντρικού πάχους του κερατοειδούς της τάξης των 40 μm.²⁷

- **Δημογραφικοί και Γενετικοί παράγοντες**

Η συχνότητα εμφάνισης γλαυκώματος παρουσιάζει σημαντική διακύμανση ανάμεσα στις διάφορες φυλές, με την μεγαλύτερη συχνότητα να καταγράφεται σε άτομα της μαύρης φυλής από την Αφρική και την Καραϊβική.^{28, 29}

Όσον αφορά την συσχέτιση της νόσου με την ηλικία, η πιθανότητα ανάπτυξης γλαυκώματος διπλασιάζεται ανά δεκαετία για τους Καυκάσιους ενώ το αντίστοιχο ποσοστό αύξησής της ανά δεκαετία είναι 60% για τους έγχρωμους.^{30, 31}

Όσον αφορά την συσχέτιση της νόσου με το φύλο, τα αποτελέσματα των μελετών παραμένουν αντικρουόμενα. Σύμφωνα με τους *Morgan* και *Drance* οι άνδρες είναι κατά 1,24 φορές πιθανότερο να αναπτύξουν γλαύκωμα σε σύγκριση με τις γυναίκες.³² Αντίθετα, σύμφωνα με την προαναφερθείσα μελέτη 'Blue Mountains Eye Study' το γλαύκωμα είναι συχνότερο στις γυναίκες, ανεξαρτήτως ηλικίας.¹⁹

Επιπλέον, το οικογενειακό ιστορικό φαίνεται να διπλασιάζει την πιθανότητα ανάπτυξης της νόσου, χωρίς να έχει διαλευκανθεί ο εμπλεκόμενος γενετικός μηχανισμός. Εκτιμάται ότι υπάρχει πλήθος γονιδίων, δυνητικά συσχετιζόμενων με την ανάπτυξη γλαυκώματος, που ασφαλώς πρόκειται να αποτελέσουν αντικείμενο μελέτης στο μέλλον.^{30, 31}

- **Συστηματικοί παράγοντες**

Η αρτηριακή υπέρταση έχει ενοχοποιηθεί ως παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη γλαυκώματος, καθώς επηρεάζει την αιματική ροή προς την κεφαλή του οπτικού νεύρου.^{33, 34}

Με ανάλογο τρόπο η αρτηριακή υπόταση φαίνεται να αυξάνει την πιθανότητα ανάπτυξης

γλαυκώματος. Για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II δεν έχει ακόμη διευκρινισθεί η σχέση του με το γλαύκωμα.

1.4. Ιστοπαθολογία και Παθογένεση

Το πρωτοπαθές γλαύκωμα ανοιχτής γωνίας χαρακτηρίζεται από μια βραδέως εξελισσόμενη αλλά σταδιακή απόπτωση των γαγγλιακών κυττάρων του οπτικού νεύρου, που μεταφράζεται σε διεύρυνση της κοίλανσής του και λέπτυνση του νευροαμφιβληστροειδικού χείλους (rim). Οι αλλαγές αυτές λαμβάνουν χώρα κυρίως στο επίπεδο του ηθμοειδούς πετάλου. Σε γλαυκωματικούς ασθενείς, που εμφανίζουν βλάβες στα οπτικά πεδία, παρατηρείται επίσης μια συρρίκνωση του συνδετικού ιστού στο επίπεδο του ηθμοειδούς πετάλου. Όσο οι βλάβες στα οπτικά πεδία προχωρούν, τόσο η συρρίκνωση του ηθμοειδούς πετάλου επεκτείνεται και το επίπεδό του υποχωρεί περιφερικότερα.³⁵

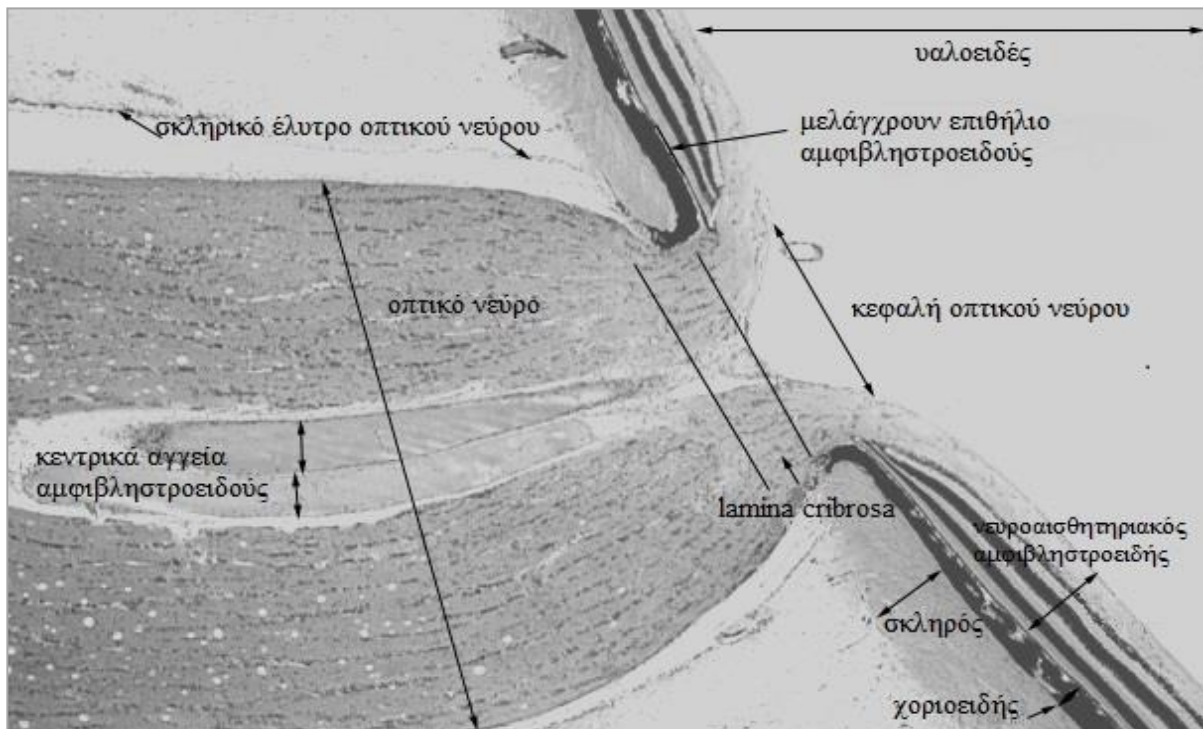
Η επιλεκτική εντόπιση των πρόιμων γλαυκωματικών βλαβών στην κροταφική περιοχή του οπτικού πεδίου έδωσε την αφορμή για την ανάπτυξη θεωριών σχετικά με την μεγαλύτερη ευαισθησία των μεγάλων γαγγλιακών κυττάρων (Magno ή M-κύτταρα) σε σχέση με τα μικρότερα γαγγλιακά κύτταρα (Parvo ή P-κύτταρα).

Η θεωρία των πλέον ευαίσθητων M-κυττάρων αμφισβητείται τα τελευταία χρόνια, αν και δεν έχουν καταστεί ακόμη κατανοητοί οι γενικότεροι μηχανισμοί δυσλειτουργίας και θανάτου των γαγγλιακών κύτταρων. Πλήθος παραγόντων, ανάμεσα στους οποίους η αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση φαίνεται να κατέχει καταλυτικό ρόλο, είναι δυνατόν να συμβάλλουν στην βλάβη τους. Δύο θεωρίες έχουν διατυπωθεί σχετικά με τον μηχανισμό της βλάβης: η μηχανική θεωρία και η θεωρία της αγγειακής βλάβης.

Σύμφωνα με την μηχανική θεωρία ως γενεσιουργός αιτία της βλάβης των νευραξόνων του οπτικού νεύρου θεωρείται η αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση, που προκαλεί

ανατομικές μεταβολές στο επίπεδο του ηθμοειδούς πετάλου, οι οποίες με την σειρά τους παρεμποδίζουν μηχανικά την αξονική ροή στο επίπεδο των νευραξόνων. Πιο αναλυτικά, οι ανατομικές μεταβολές συνίστανται στα ακόλουθα:

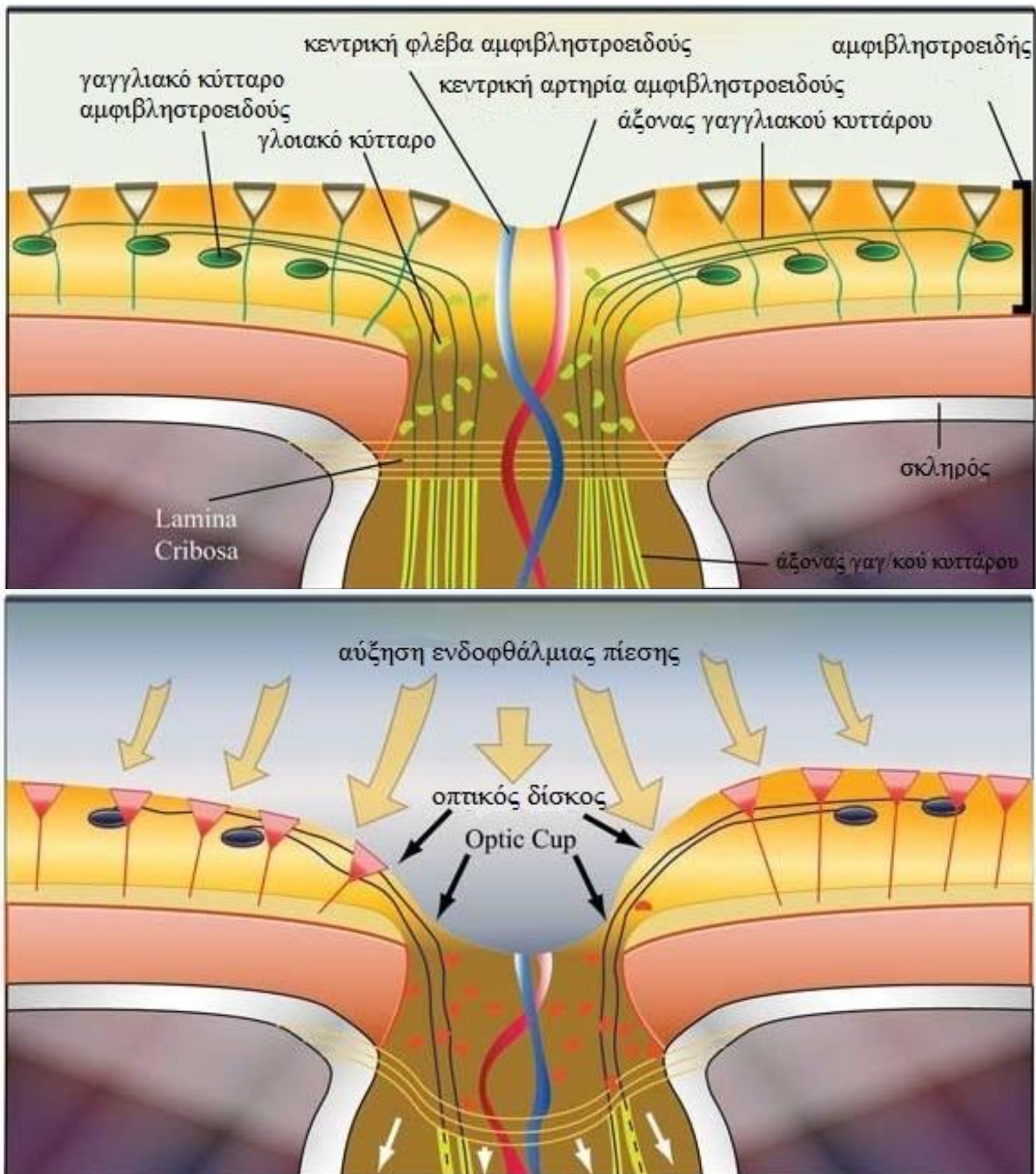
Οι ίνες του οπτικού νεύρου εξέρχονται από το οπίσθιο τμήμα του σκληρού μέσω οπής, που καταλαμβάνεται από μια δομή με μορφολογία δικτύου, γνωστή ως 'lamina cribrosa sclerae' (LCS). Αυτή σχηματίζεται από ένα πολύστιβο δίκτυο κολλαγόνων ινών, που εισδύουν στο σκληρικό τοίχωμα του καναλιού.³⁶ Οι νευράξονες του οπτικού νεύρου κατά την πορεία τους δια του σκληρού, διέρχονται μέσα από πόρους, σχηματιζόμενους από τις δέσμες των ινών της LCS (**Εικόνα 2**).



Εικόνα 2: Απεικόνιση της 'lamina cribrosa sclerae' (LCS). (Τροποποιημένη από την βιβλιογραφία)³⁷

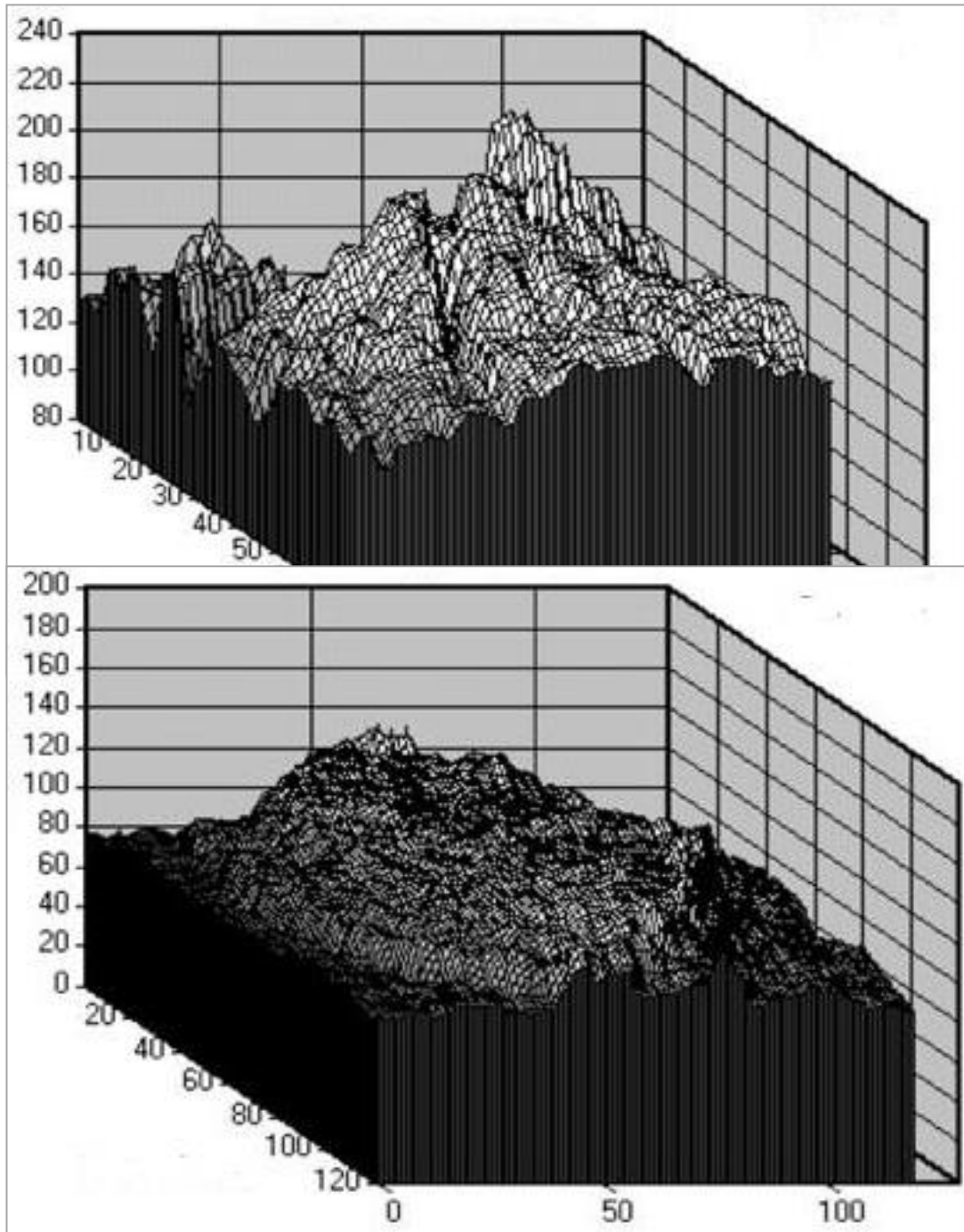
Η LCS βοηθά στην διατήρηση της κλίσης πίεσης μεταξύ ενδοφθάλμιου και εξωφθάλμιου χώρου. Αύξηση της ενδοφθάλμιας πίεσης συνεπάγεται ελαφρά προς τα έξω προβολή της LCS, καθώς αυτή είναι δομικά ασθενέστερη από τον κατά πολύ παχύτερο και πυκνότερο σκληρό κι επομένως περισσότερο ευαίσθητη σε μεταβολές της ενδοφθάλμιας

πίεσης.^{36, 38} Συγκεκριμένα, η οπίσθια μετατόπιση της LCS επί αυξημένης ενδοφθάλμιας πίεσης προκαλεί παραμόρφωση των πόρων της, πιέζοντας τους νευράξονες του οπτικού νεύρου και τα αγγεία, που διέρχονται από αυτούς. Αυτό οδηγεί σε προοδευτικό εκφυλισμό των γαγγλιακών κυττάρων του αμφιβληστροειδούς (**Εικόνα 3**) και συνιστά ένα από τα αίτια γλαυκωματικής βλάβης του οπτικού νεύρου.^{36, 38, 39}



Εικόνα 3: Σχηματική απεικόνιση φυσιολογικής (πάνω) και γλαυκωματικής (κάτω) κεφαλής οπτικού νεύρου, όπου η LCS προβάλλει προς τα πίσω λόγω αυξημένης ενδοφθάλμιας πίεσης (Τροποποιημένη από την βιβλιογραφία)³⁹

Έτσι, η ‘lamina cribrosa’ συνιστά πρωτοπαθή εστία γλαυκωματικών αλλοιώσεων και η διαχρονική παρακολούθηση των μεταβολών της αποτελεί αξιόπιστη μέθοδο εκτίμησης της εξέλιξης των γλαυκωματικών αλλοιώσεων (Εικόνα 4).³⁶



Εικόνα 4: Απεικόνιση της επιφάνειας της LCS σε: (πάνω) φυσιολογικό άτομο και (κάτω) ασθενή με ΠΓΑΓ. (Τροποποιημένη από την βιβλιογραφία)³⁶

Στην θεωρία της αγγειακής βλάβης η αυξημένη πίεση προκαλεί μεταβολές στην αιματική ροή προς το οπτικό νεύρο, διαταράσσοντας τον μεταβολισμό των κυττάρων και οδηγώντας τα σε υποξία και τελικά σε κυτταρικό θάνατο.⁴⁰

Τα τελευταία χρόνια αρχίζει να καθίσταται κατανοητό, ότι στην ανάπτυξη της γλαυκωματικής βλάβης εμπλέκεται ένας συνδυασμός μηχανικών και αγγειογενετικών παραγόντων, καθώς και πλήθος άλλων δυνητικών παραγόντων, όπως οι αυτοάνοσοι, των οποίων η σημασία ενδέχεται να τεκμηριωθεί στο μέλλον.

1.5. Διάγνωση

Η διάγνωση του πρωτοπαθούς γλαυκώματος ανοιχτής γωνίας (ΠΓΑΓ) βασίζεται κυρίως στην κλινική εκτίμηση του ασθενούς – προκειμένου να αποκλεισθούν οι υπόλοιπες μορφές της νόσου – στην τονομέτρηση και στην λειτουργική και ανατομική εκτίμηση της κεφαλής και των ιών του οπτικού νεύρου.

1.5.1. Ιστορικό και Κλινική εξέταση

Μέσω ενός λεπτομερούς ιστορικού καταγράφονται αναφερόμενα συμπτώματα και σημεία, καθώς και ποικίλοι παράγοντες – καταστάσεις, που ενδεχομένως συσχετίζονται με το γλαύκωμα ή επιτρέπουν μια εκτίμηση του κινδύνου ανάπτυξης γλαυκώματος για τον εκάστοτε εξεταζόμενο. Σ' αυτήν την κατηγορία συμπτωμάτων – σημείων συγκαταλέγονται ο πόνος, η άλως γύρω από τα φώτα και οι αλλαγές στην όραση.

Επίσης, στο γενικότερο ιατρικό ιστορικό καταγράφονται ασθένειες δυνητικά συσχετιζόμενες με το γλαύκωμα, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η καρδιακή ή πνευμονική νόσος, οι διαταραχές της αρτηριακής πίεσης (υπέρταση, υπόταση), το φαινόμενο Raynaud, οι ημικρανίες και ποικίλες νευρολογικές νόσοι.

Επιπλέον, κατά την λήψη του ιστορικού καταγράφονται δημογραφικοί παράγοντες (φύλο, ηλικία, φυλή), καθώς και η ύπαρξη και ο βαθμός μυωπίας.

Κατά την κλινική εξέταση ανιχνεύεται η ύπαρξη σημείων δευτεροπαθούς νόσου, όπως είναι οι βλατίδες της οζώδους σκλήρυνσης στο πρόσωπο, οι οφειλόμενες σε νευροϊνωματώσεις δυσπλασίες των βλεφάρων, οι κηλίδες κίτρινου ή πορτοκαλί χρώματος στο νεανικό ξανθοκοκκίωμα, οι γναθοπροσωπικές ανωμαλίες στο σύνδρομο Axenfeld - Rieger και τα αιμαγγειώματα του προσώπου.

Κατά την οφθαλμοσκόπηση στην σχισμοειδή λυχνία (**Εικόνα 5**) εξετάζεται εάν υπάρχουν σημεία δευτεροπαθούς νόσου, όπως κορεκτοπία, εκτρόπιο χοριοειδούς ή ανωμαλίες της κόρης. Η υπεραιμία του επιπεφυκότα είναι δυνατόν να οφείλεται σε απότομη επιδείνωση του γλαυκώματος ενώ η διαστολή των επισκληρίων φλεβών μπορεί να συνιστά σημείο αυξημένης πίεσης στην επισκλήρια αποχέτευση. Επίσης, πολλά σημεία στον κερατοειδή είναι δυνατόν να συνδέονται με την ύπαρξη δευτεροπαθούς γλαυκώματος. Ανάμεσα σε αυτά αναφέρονται η άτρακτος του Krukenberg στο χρωστικό γλαύκωμα, τα κερατικά ιζήματα, που μπορεί να οφείλονται σε ραγοειδίτιδα και φλεγμονώδες γλαύκωμα, η ύπαρξη guttata στην δυστροφία του Fuchs, βλάβες του κερατοειδούς χαρακτηριστικές της πολύμορφης δυστροφίας και η χαρακτηριστική ζώνη του κερατοειδούς στο ιριδοκερατοειδικό ενδοθηλιακό σύνδρομο. Στον πρόσθιο θάλαμο η εξέταση εστιάζεται στην ανεύρεση φλεγμονωδών κυττάρων, ερυθρών αιμοσφαιρίων, ghost cells, ινικής ή υαλοειδούς. Στην ίριδα η εξέταση επικεντρώνεται στην ανίχνευση ετεροχρωμίας, ατροφίας ή νεοαγγείωσης.



Εικόνα 5: Οφθαλμοσκόπηση στην σχισμοειδή λυχνία για την ανεύρεση σημείων δευτεροπαθούς γλαυκώματος.

1.5.2. Γωνιοσκοπία

Η γωνιοσκοπία συνιστά βασική εξέταση για την εκτίμηση και την κατηγοριοποίηση του γλαυκώματος. Πρόκειται για μια εξέταση εκτελούμενη με την βοήθεια ενός ειδικού φακού (γωνιοφακού), που μας επιτρέπει να εκτιμήσουμε το μέγεθος της γωνίας και να αναγνωρίσουμε πιθανά παθολογικά στοιχεία της, όπως για παράδειγμα ύπαρξη αίματος.

Η γωνιοσκοπία πραγματοποιείται με άμεσο ή έμμεσο τρόπο, ανάλογα με το εάν ο χρησιμοποιούμενος φακός μας επιτρέπει άμεση ή μετά από ανάκλαση σε κάτοπτρο παρατήρηση της γωνίας του οφθαλμού (**Εικόνα 6**). Το πιο διαδεδομένο σύστημα κλινικής εκτίμησης της γωνιοσκοπίας είναι κατά Spaeth. Αυτό περιλαμβάνει τρεις παράγοντες για την εκτίμηση της γωνίας: α) το εύρος της γωνίας σε μοίρες β) την διαμόρφωση της περιφέρειας της ίριδας και γ) την εμφανή θέση της ρίζας της ίριδας.



Εικόνα 6: Σχηματική απεικόνιση έμμεσου γωνιοσκοπίου (με κάτοπτρο). (Τροποποιημένη από την βιβλιογραφία)⁴¹

Η γωνιοσκοπία αποτελεί την εξέταση αναφοράς για την κατάταξη του γλαυκώματος σε ανοιχτής ή κλειστής γωνίας. Επιπλέον, προσφέρει πλήθος άλλων διαγνωστικών στοιχείων όπως η ύπαρξη αίματος στην γωνία, η υποχώρηση στην περιφέρεια της ίριδας, η παρουσία υφαίματος, υποπύου, ιριδοδιάλυσης ή ιζημάτων (**Εικόνα 7**).

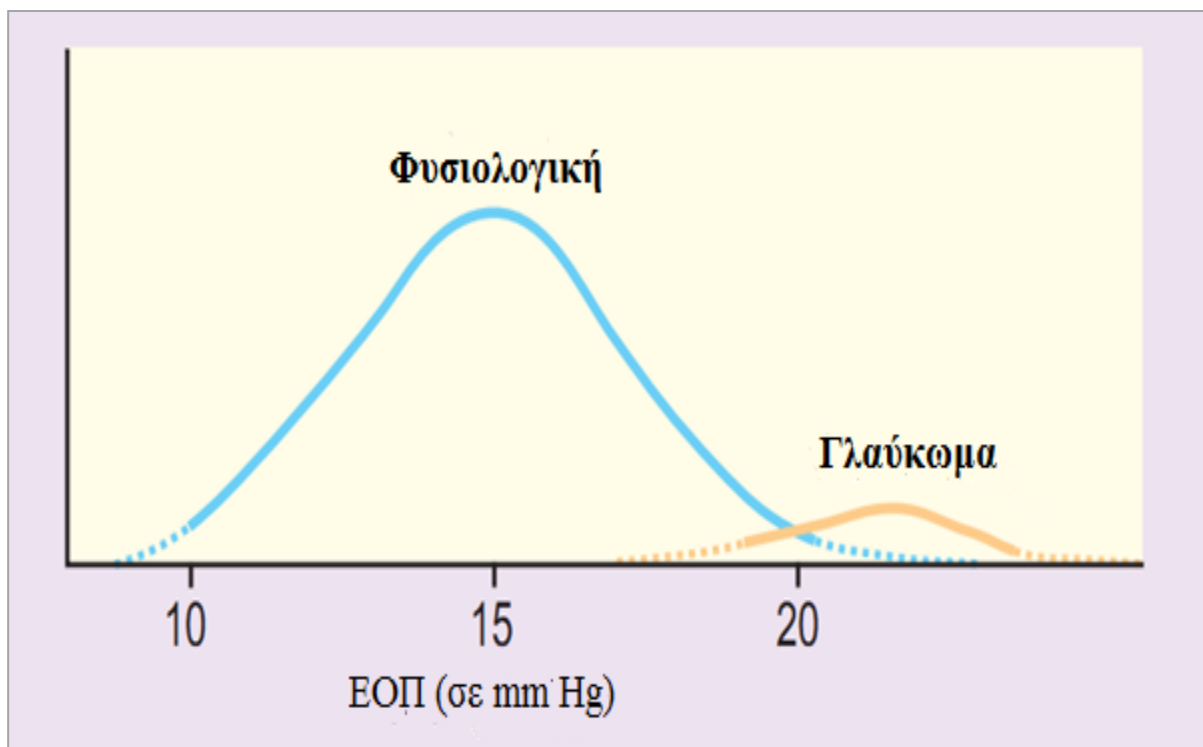


Εικόνα 7: Εικόνα γωνιοσκοπίας ασθενούς, όπου διακρίνονται η αυξημένη εναπόθεση χρωστικής στον δικτυωτό σχηματισμό και οι ατροφίες της ίριδας.⁴²

1.5.3. Τονομέτρηση

Η αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση, όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, αποτελεί τον κυριότερο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη γλαυκωματικής βλάβης. Η αξιόπιστη μέτρηση της ενδοφθάλμιας πίεσης και ο καθορισμός του εύρους των «φυσιολογικών» τιμών της συνιστούν αντικείμενα ερευνών για περισσότερο από έναν αιώνα.

Με τον όρο «φυσιολογική ενδοφθάλμια πίεση» ορίζεται το εύρος των τιμών της ενδοφθάλμιας πίεσης, εντός του οποίου δεν παρουσιάζεται καμία γλαυκωματική βλάβη. Ωστόσο, δεδομένου ότι στην δημιουργία της γλαυκωματικής βλάβης υπεισέρχεται πλήθος παραγόντων και ότι η «ανοχή» του οπτικού νεύρου σε συγκεκριμένη τιμή της πίεσης διαφοροποιείται σημαντικά από άτομο σε άτομο, ως «φυσιολογική» θεωρείται η κατανομή της ενδοφθάλμιας πίεσης στον γενικό πληθυσμό, που παρουσιάζεται στην **Εικόνα 8**.



Εικόνα 8: Διάγραμμα κατανομής της ενδοφθάλμιας πίεσης σε γλαυκωματικούς και μη γλαυκωματικούς πληθυσμούς. (Τροποποιημένη από την βιβλιογραφία)⁴³

Σύμφωνα με το παραπάνω διάγραμμα συνάγεται το συμπέρασμα, ότι η μέση «φυσιολογική» ενδοφθάλμια πίεση κυμαίνεται περίπου στα 15-16 mm Hg ενώ ως ανώτατη «φυσιολογική» τιμή θεωρούνται τα 21 mm Hg. Η τιμή αυτή, που λαμβάνεται μετά από την παχυμετρική διόρθωση, θεωρείται και ως η ανώτατη φυσιολογική πίεση σε έναν πληθυσμό, που δεν πάσχει από γλαύκωμα.

Ωστόσο, είναι γνωστό ότι η ενδοφθάλμια πίεση δεν παραμένει σταθερή υπό φυσιολογικές συνθήκες αλλά αντίθετα υπόκειται στην επίδραση μιας σειράς παραγόντων, όπως:

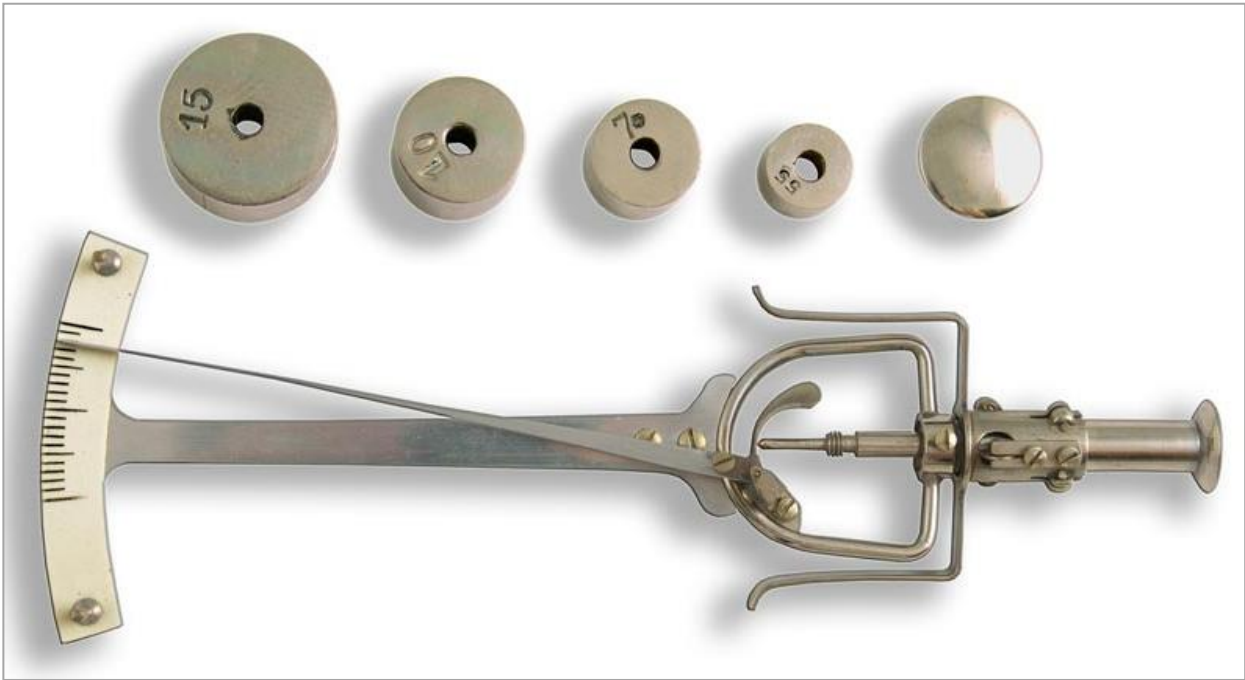
- **Καρδιακός ρυθμός:** Ο καρδιακός ρυθμός προκαλεί μια παροδική μεταβολή της ενδοφθάλμιας πίεσης κατά 2-3 mm Hg, που είναι γνωστή και ως «οφθαλμικός παλμός». Ο οφθαλμικός παλμός ακολουθεί τον καρδιακό ρυθμό.
- **Ημερήσια Διακύμανση:** Η ενδοφθάλμια πίεση τείνει να είναι υψηλότερη τις πρωινές ώρες και χαμηλότερη το απόγευμα και το βράδυ. Αυτό το φαινόμενο της ημερήσιας διακύμανσης της ενδοφθάλμιας πίεσης περιγράφεται συχνότερα στους άνδρες.⁴⁴ Το ύψος της ημερήσιας διακύμανσης θεωρείται φυσιολογικό, εφόσον δεν υπερβαίνει τα 5 mm Hg ενώ διακυμάνσεις ανώτερες του επιπέδου αυτού θεωρούνται παθολογικές.
- **Δράση των εξωφθάλμιων μυών:** Οι οφθαλμοκινητικοί μύες είναι δυνατόν να επηρεάσουν παροδικά την ενδοφθάλμια πίεση με την εξωγενή τους δράση, ασκώντας πίεση στον οφθαλμικό βολβό. Το ίδιο ισχύει και για τους βλεφαρικούς μυς σε περίπτωση πολύ έντονης σύσπασής τους.
- **Θέση του σώματος:** Η στάση του σώματος είναι δυνατόν να μεταβάλλει την ενδοφθάλμια πίεση ως εξής: η μεταβολή θέσης από την καθιστική στην όρθια στάση μπορεί να αυξήσει την ενδοφθάλμια πίεση έως και 5 ή 6 mm Hg.

- **Άλλοι παράγοντες:** Η απότομη πρόσληψη υγρών (συνολικού όγκου μεγαλύτερου του ενός λίτρου) έχει συσχετισθεί με αύξηση της ενδοφθάλμιας πίεσης. Στην παρατήρηση αυτή είχε στηριχθεί και το εφαρμοζόμενο στο παρελθόν τεστ της προκλήσεως. Ακόμη, η κατανάλωση συγκεκριμένων ποτών και αφεψημάτων επιδρά διαφορετικά στην ενδοφθάλμια πίεση. Έτσι, για παράδειγμα το αλκοόλ φαίνεται να μειώνει ελαφρά την ενδοφθάλμια πίεση ενώ ο καφές τείνει μάλλον να την αυξήσει.

Από το τέλος του 19^{ου} αιώνα άρχισαν να χρησιμοποιούνται συσκευές για την μέτρηση της ενδοφθάλμιας πίεσης. Έως τότε ο μόνος τρόπος μέτρησής της ήταν με την δακτυλική ψηλάφηση. Θεωρητικά, ο ακριβέστερος τρόπος μέτρησης με άμεσο τρόπο είναι να καθετηριάσουμε τον οφθαλμό και να μετρήσουμε την πίεση του εσωτερικού του με ένα μανόμετρο, κάτι που δεν είναι δυνατόν να εφαρμοσθεί στην καθημερινή κλινική πράξη για ευνόητους λόγους. Όλοι οι άλλοι τρόποι μέτρησης της πίεσης, που χρησιμοποιούνται από τα σύγχρονα τονόμετρα, είναι έμμεσοι.

Με βάση την αρχή λειτουργίας τους τα τονόμετρα χωρίζονται παραδοσιακά σε τονόμετρα εμβυθίσεως και τονόμετρα επιπεδώσεως αλλά πρόσφατα έχουν εισαχθεί στην κλινική πράξη τα πιεζοηλεκτρικά τονόμετρα και τα τονόμετρα ανακλάσεως (rebound). Στην συνέχεια παρουσιάζονται συνοπτικά ορισμένα από αυτά.

- **Τονόμετρο Shiotz:** Πρόκειται για το πιο γνωστό τονόμετρο εμβυθίσεως από τις αρχές του 20ού αιώνα. Στο συγκεκριμένο όργανο ένα έμβολο, που φέρει βαρίδι στο άκρο του, εμβυθίζεται στον κερατοειδή (**Εικόνα 9**). Το βάθος της εμβύθισης αντιπροσωπεύει το ύψος της ενδοφθάλμιας πίεσης.



Εικόνα 9: Τονόμετρο Shiotz.⁴⁵

- **Τονόμετρο Goldmann:** Πρόκειται για το πιο γνωστό και ευρύτερα χρησιμοποιούμενο τονόμετρο επιπεδώσεως (**Εικόνα 10**). Ο Goldmann άλλαξε τα δεδομένα στην μέτρηση της ενδοφθάλμιας πίεσης στα μέσα του 20ού αιώνα, κατασκευάζοντας αυτό το όργανο, του οποίου η ακρίβεια και η επαναληψιμότητα μετρήσεων ξεπερνούσαν κατά πολύ τα δεδομένα της εποχής.



Εικόνα 10: Τονόμετρο Goldmann.⁴⁶

- **Τονόμετρα McKay και Tonopen:** Το τονόμετρο McKay συνιστά υβριδικής τεχνολογίας τονόμετρο επιπεδώσεως και εμβυθίσεως (**Εικόνα 11**). Το Tonopen αποτελεί την φορητή εκδοχή του τονόμετρου McKay (**Εικόνα 12**).



Εικόνα 11: Τονόμετρο McKay.⁴⁷



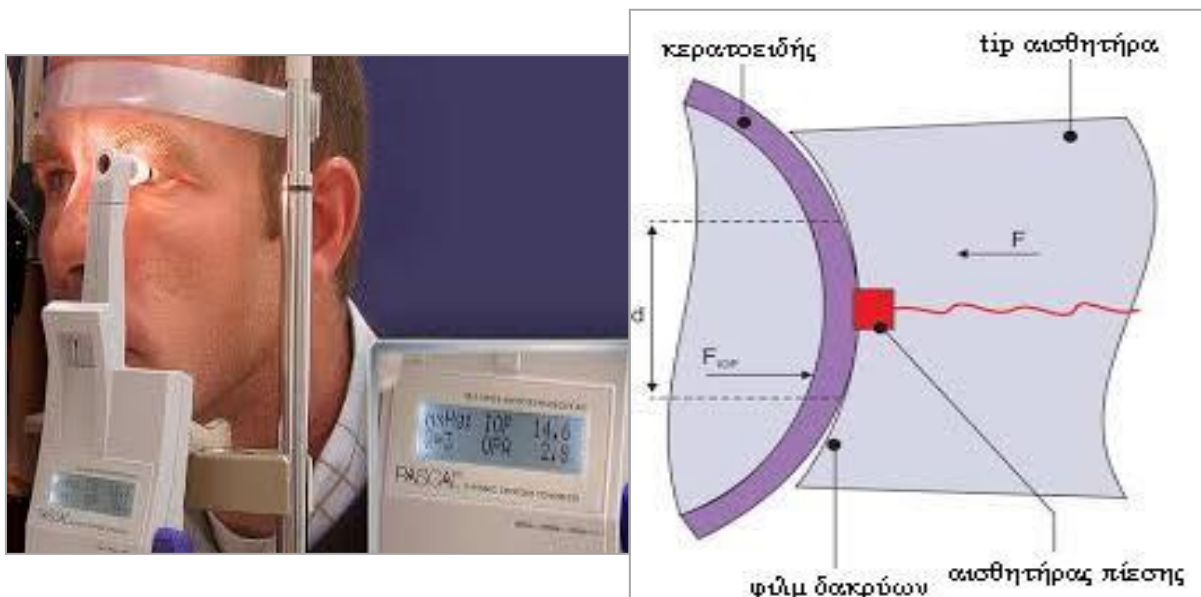
Εικόνα 12: Τονόμετρο Tonopen.⁴⁷

- **Αεροτόνόμετρο (Non-Contact ή Air-puff Tonometry):** Πρόκειται για ένα τονόμετρο επιπεδώσεως, το οποίο χρησιμοποιώντας ρεύμα αέρα αποφεύγει την μηχανική επαφή με το μάτι (**Εικόνα 13**).



Εικόνα 13: Αεροτονόμετρο.⁴⁸

- Πιεζοηλεκτρικό Τονόμετρο (Dynamic Contour Tonometry):** Αποτελεί τον ακριβέστερο τρόπο μέτρησης της ενδοφθάλμιας πίεσης σήμερα. Χαρακτηριστικό του συγκεκριμένου οργάνου είναι, ότι δεν επηρεάζεται καθόλου από την καμπυλότητα ή το πάχος του κερατοειδούς. Το καμπυλωτό tip του ακολουθεί την καμπυλότητα του κερατοειδούς ενώ ένας πιεζο-ευαίσθητος μετρητής στο κέντρο του μετρά την πίεση στην εξωτερική επιφάνεια του κερατοειδούς, η οποία προσομοιάζει με αυτήν στο εσωτερικό του (Εικόνα 14).



Εικόνα 14: (Αριστερά) Πιεζοηλεκτρικό τονόμετρο,⁴⁹ (Δεξιά) Σχηματική απεικόνιση της αρχής λειτουργίας του. (Τροποποιημένη από την βιβλιογραφία)⁵⁰

- **Τονόμετρα αναπήδησεως (Rebound Tonometry):** Τα τελευταία χρόνια είναι διαθέσιμα τονόμετρα, τα οποία μετρούν την πίεση μέσω της αναπήδησης ενός μικρού εμβόλου, κατευθυνόμενου με δύναμη προς τον κερατοειδή (**Εικόνα 15**).



Εικόνα 15: Τονόμετρο αναπήδησεως.⁵¹

Τις τελευταίες δύο δεκαετίες η έννοια του κεντρικού πάχους του κερατοειδούς απασχόλησε σε μεγάλο βαθμό τους ειδικούς στο γλαύκωμα κυρίως για δύο λόγους: α) το κεντρικό πάχος του κερατοειδούς αλλοιώνει την ακρίβεια των μετρήσεων της ενδοφθάλμιας πίεσης και β) το κεντρικό πάχος του κερατοειδούς αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη γλαυκώματος, όπως αναφέρθηκε στην παράγραφο 1.3.

Ήδη από τα μέσα της δεκαετίας του 1950, σχεδόν αμέσως μετά την εφεύρεση του τονομέτρου Goldmann, άρχισε να αμφισβητείται η ακρίβεια των μετρήσεών του από τον ίδιο του τον δημιουργό. Συγκεκριμένα, ο ίδιος ο Goldmann αναφέρει σε άρθρο του, ότι «κάτω από ορισμένες συνθήκες – εξαιρετικά παχύς ή εξαιρετικά λεπτός κερατοειδής – το σφάλμα στην μέτρηση της πίεσης μπορεί να είναι της τάξης μερικών mm Hg».⁵² Αυτό οφείλεται στο γεγονός, ότι το μοντέλο του κερατοειδούς, που χρησιμοποιήθηκε για την κατασκευή του συγκεκριμένου τονομέτρου, είχε πάχος 500μm.

Το τονόμετρο επιπεδώσεως μετρά τις δυνάμεις, που αντιτίθενται στην επιπέδωση του κερατοειδούς και συνιστούν το άθροισμα της ενδοφθάλμιας πίεσης και των ελαστικών ιδιοτήτων του κερατοειδούς. Είναι προφανές, ότι οι ελαστικές ιδιότητες του κερατοειδούς καθορίζονται κατά έναν μεγάλο βαθμό από το πάχος του.

Η σημασία του κεντρικού πάχους του κερατοειδούς στην αντιμετώπιση των ασθενών με οφθαλμική υπερτονία ή γλαύκωμα κατέστη ιδιαίτερα σημαντική μετά την δημοσίευση των αποτελεσμάτων της μελέτης ‘Ocular Hypertension Treatment Study’ (OHTS).¹¹ Σύμφωνα με αυτά η μετρούμενη ενδοφθάλμια πίεση είναι μικρότερη της πραγματικής σε λεπτούς κερατοειδείς και μεγαλύτερη της πραγματικής σε κερατοειδείς με πάχος άνω των 530 μm. Επίσης, όπως έχει ήδη αναφερθεί, στην συγκεκριμένη μελέτη αναγνωρίστηκε το κεντρικό πάχος του κερατοειδούς ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη γλαυκώματος.¹¹

Τα παραπάνω αποτελέσματα ήταν σε συμφωνία με εκείνα της μελέτης ‘European Glaucoma Prevention Study’ (EGPS)^{53, 54} Έτσι, το μικρό κεντρικό πάχος του κερατοειδούς εδραιώθηκε στις συνειδήσεις των οφθαλμιάτρων ως ένας σοβαρός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη γλαυκώματος.

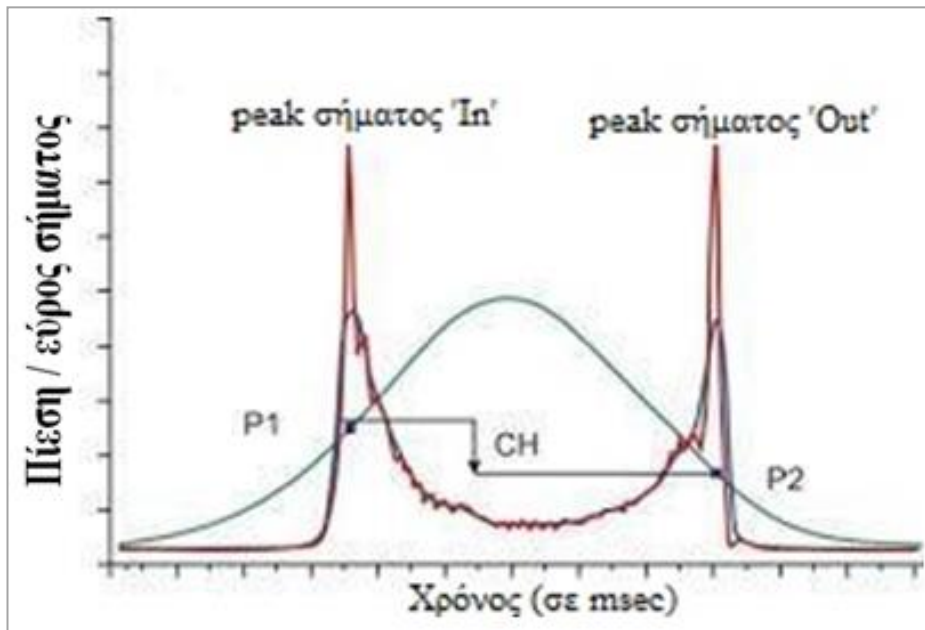
Σχετική με το πάχος του κερατοειδούς είναι η κερατοειδική υστέρηση, που έχει ως μονάδα μέτρησης το mm Hg. Σε αντίθεση με την ενδοφθάλμια πίεση αυτή δεν παρουσιάζει ημερήσια διακύμανση. Το ‘Ocular Response Analyzer’ (ORA) συνιστά όργανο μέτρησης της κερατοειδικής υστέρησης (**Εικόνα 16**).⁵⁵ Με μια έντονη ριπή αέρα το συγκεκριμένο όργανο πετυχαίνει να παραμορφώσει κεντρομόλα τον κερατοειδή, ο οποίος στην συνέχεια επανέρχεται με φυγόκεντρη κατεύθυνση προς την αρχική του μορφή λόγω των ελαστικών του ιδιοτήτων (**Εικόνα 16**).⁵⁵ Συνεπώς, κατά την χρήση του ORA ο κερατοειδής

επιπεδώνεται δύο φορές: μία στην κεντρομόλο πορεία του λόγω της ριπής αέρα του οργάνου και μία στην φυγόκεντρη επαναφορά στην αρχική του μορφή.



Εικόνα 16: (Αριστερά) ‘Ocular Response Analyzer’ (ORA), (Δεξιά) Σχηματική απεικόνιση του τρόπου λειτουργίας του ORA.⁵⁵

Ως «κερατοειδική υστέρηση» ορίζεται η διαφορά μεταξύ των πιέσεων, που καταγράφονται στις δύο αυτές διαδοχικές (προς τα μέσα ‘In’ και προς τα έξω ‘Out’) επιπεδώσεις του κερατοειδούς (**Εικόνα 17**).⁵⁶ Η φυσιολογική τιμή της είναι 12.5 msec. Η κερατοειδική υστέρηση αντανακλά τις εμβιομηχανικές ιδιότητες του κερατοειδούς. Έτσι, ασθενείς με εγκατεστημένο ΠΓΑΓ ή γλαύκωμα φυσιολογικής πίεσης είναι δυνατόν να παρουσιάζουν μειωμένους χρόνους κερατοειδικής υστέρησης. Επίσης, σχετικές μελέτες έχουν συνδέσει δομικές βλάβες της οπτικής θηλής με μειωμένο χρόνο κερατοειδικής υστέρησης⁵⁷ ή με βλάβες στα οπτικά πεδία.⁵⁸



Εικόνα 17: Απεικόνιση του φαινομένου της κερατοειδικής υστέρησης. (Τροποποιημένη από την βιβλιογραφία)⁵⁶

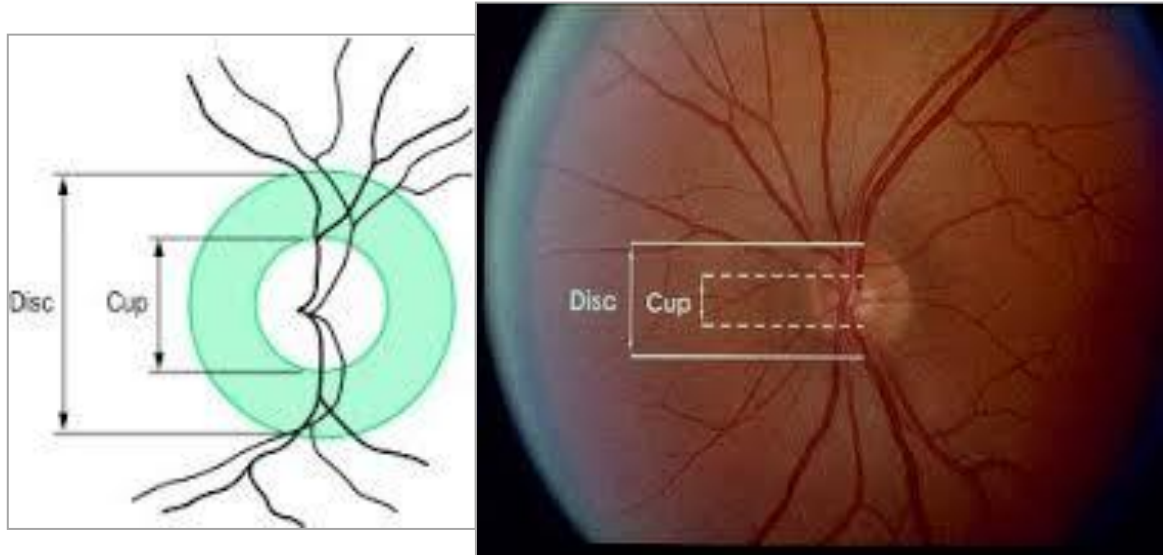
1.5.4. Δομική εξέταση οπτικού νεύρου και ινών

1.5.4.1. Οφθαλμοσκόπηση

Η οφθαλμοσκόπηση του οπτικού νεύρου και των ινών του αποτελεί την πλέον διαδεδομένη εξέταση για την ανίχνευση γλαυκωματικών βλαβών. Μειονεκτήματά της είναι ότι βασίζεται στην εμπειρία του εξεταστή και δεν δίνει αξιόπιστα αποτελέσματα για την πρόμη διάγνωση και την παρακολούθηση της πορείας της νόσου.

Ένα από τα βασικότερα παθολογικά σημεία, που ανιχνεύονται κατά την οφθαλμοσκόπηση είναι η αύξηση της κοίλανσης του οπτικού νεύρου, που γίνεται συνήθως αντιληπτή από την ασυμμετρία μεταξύ των δύο οφθαλμών. Αυτή εκφράζεται ως λόγος μεταξύ της κατακόρυφης διαμέτρου της κοίλανσης προς την κατακόρυφη διάμετρο της περιφέρειας του οπτικού νεύρου (Cup / Disc ratio) και κυμαίνεται φυσιολογικά μεταξύ 0,1 και 0,4 (**Εικόνα 18**).^{59, 60} Εστιακές διευρύνσεις της κοίλανσης, καθώς και εστιακές αιμορραγίες σε άμεση γειτνίαση με το οπτικό νεύρο είναι δυνατόν να οφείλονται στην

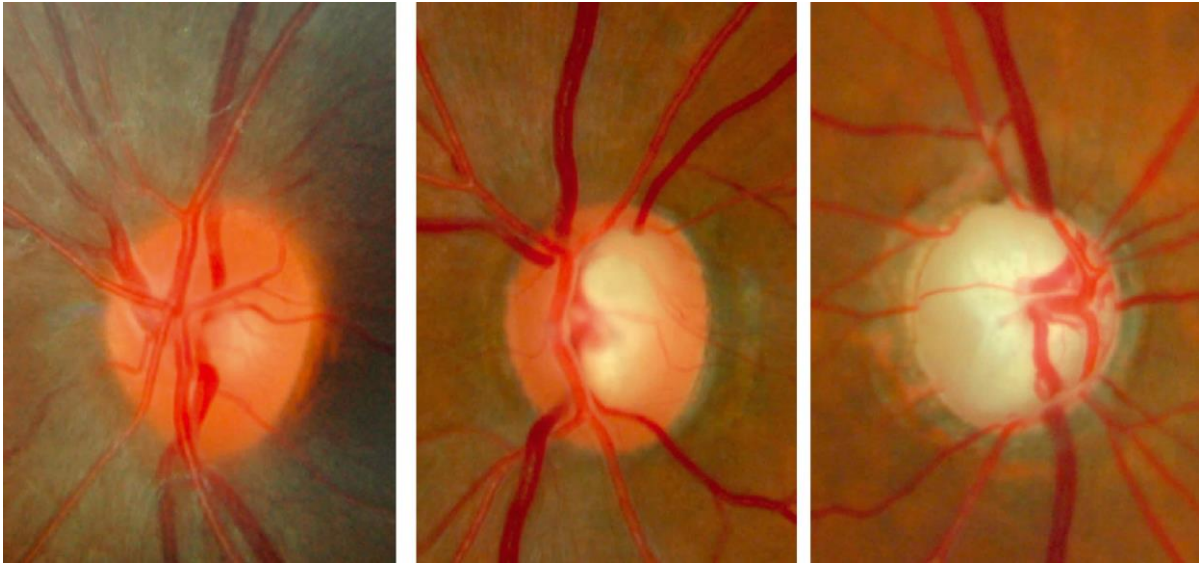
γλαυκωματική μείωση των νευρικών ινών. Ακόμη, οι βλάβες στον νευροαμφιβληστροειδικό ιστό και η περιθηλιαία ατροφία συνδέονται δυναμικά με την ζημιογόνο δράση του γλαυκώματος.



Εικόνα 18: (Αριστερά) Σχηματική αναπαράσταση του φυσιολογικού λόγου Cup / Disc ratio,⁵⁹ (Δεξιά) Σχηματική απεικόνιση του ίδιου λόγου στην οφθαλμοσκόπηση.⁶⁰

1.5.4.2. Στερεοφωτογραφία

Η στερεοφωτογραφία αποτελεί τη μέθοδο απεικόνισης της κεφαλής του οπτικού νεύρου, που επέτρεψε για πρώτη φορά την αντικειμενική καταγραφή των χαρακτηριστικών του και την δημιουργία μιας βάσης δεδομένων για μελλοντικές συγκρίσεις. Συνίσταται στην φωτογράφιση του οπτικού νεύρου με μια εξειδικευμένη για το λόγο αυτό κάμερα υψηλής ανάλυσης (**Εικόνα 19**). Οι φωτογραφίες αυτές είναι δυνατόν μέσω της βάσης δεδομένων να χρησιμοποιηθούν στην συνέχεια για σύγκριση με μελλοντικές φωτογραφίες, ώστε να διαπιστωθεί εάν όντως υπάρχει ή όχι εξέλιξη στις βλάβες του οπτικού νεύρου. Παρά το γεγονός, ότι με την μέθοδο αυτή επιτυγχάνεται η όσο το δυνατόν πιο αντικειμενική απεικόνιση του οπτικού νεύρου, στην αξιολόγηση των φωτογραφιών πάντοτε υπεισέρχεται ο υποκειμενικός παράγοντας.



Εικόνα 19: Στερεοφωτογραφία. (Από προσωπικό αρχείο)

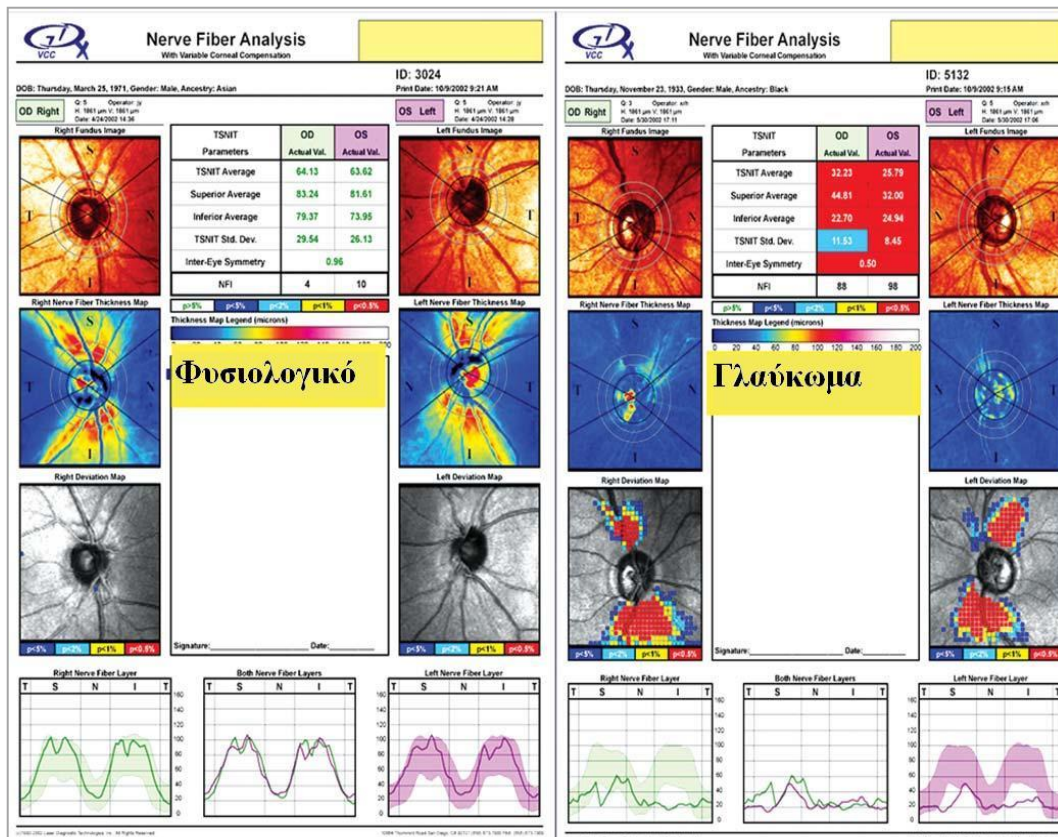
1.5.4.3. Αναλυτής οπτικών ινών (Scanning laser polarimetry, GDx)

Η μέθοδος αυτή συνίσταται σε σάρωση του οφθαλμικού βυθού με την βοήθεια πολωμένου φωτός (laser), που δημιουργεί μια μονοχρωματική φωτογραφία. Το πολωμένο φως, διερχόμενο από την στιβάδα των νευρικών ινών, χωρίζεται σε δύο κάθετα μεταξύ τους επιμέρους κύματα φωτός. Το εν λόγω laser μετράει την διαφορά φάσης μεταξύ των δύο κυμάτων, η οποία εξαρτάται από το πάχος της στιβάδας των νευρικών ινών. Το ‘GDx VCC’ είναι η γνωστότερη διαθέσιμη στην αγορά συσκευή (Εικόνα 20).⁶¹



Εικόνα 20: Η συσκευή ‘GDx VCC’.⁶¹

Η σχετική εξέταση διαρκεί δευτερόλεπτα, δεν απαιτεί μυδρίαση και μπορεί να πραγματοποιηθεί ακόμη και όταν τα οπτικά μέσα δεν είναι διαυγή. Μια μέτρηση, που χρησιμεύει ως βάση αναφοράς, δημιουργείται αυτόματα μετά από δύο σαρώσεις. Στην αναφορά του μηχανήματος υπάρχει: α) φωτογραφία της κεφαλής του οπτικού νεύρου, που δημιουργείται από την απευθείας αντανάκλαση του φωτός στον οπίσθιο πόλο, β) χάρτης παχυμετρίας της στιβάδας των νευρικών ινών και γ) χάρτης παχυμετρίας των νευρικών ινών σε σχέση με την περιοχή του οπτικού νεύρου (κροταφικά, ρινικά, άνω, κάτω), που έχει δικόρυσφη διαμόρφωση (TSNIT graph) (Εικόνα 21).⁶² Η συσκευή υπολογίζει αυτόματα διάφορες παραμέτρους, που απεικονίζονται σε χρωματικά κωδικοποιημένο πίνακα, ανάλογα με την πιθανότητα να υφίσταται γλαυκωματική βλάβη των νευρικών ινών. Έτσι, η εξεταζόμενη στιβάδα νευρικών ινών κατατάσσεται σε μια από τις ακόλουθες κατηγορίες: «εντός ορίων», «οριακά φυσιολογική» ή «παθολογική».



Εικόνα 21: Δείγμα αναφοράς ανάλυσης, που εκτυπώνεται από την συσκευή 'GDx VCC'. Το αριστερό τμήμα αφορά φυσιολογικούς οφθαλμούς και το δεξιό τμήμα οφθαλμούς με γλαυκωματικές αλλοιώσεις. (Τροποποιημένη από την βιβλιογραφία)⁶²

1.5.4.4. Οπτική Τομογραφία Συνοχής (Optical Coherence Tomography, OCT)

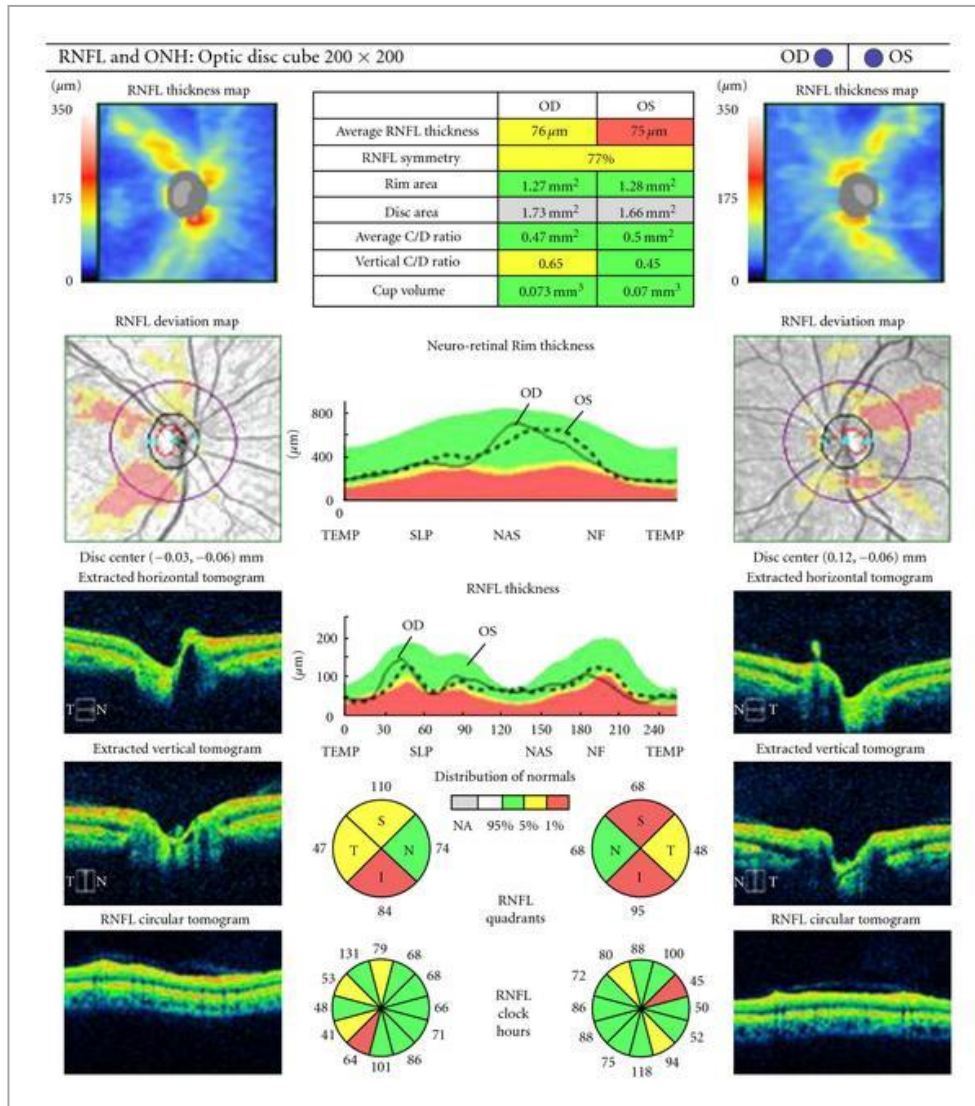
Η οπτική τομογραφία συνοχής (Optical Coherence Tomography, OCT) συνιστά μια απεικονιστική μέθοδο, που είναι χρήσιμη για την διάγνωση ποικίλων οφθαλμικών παθήσεων και την μέτρηση πλήθους παραμέτρων, που αφορούν τους οφθαλμικούς ιστούς. Επιτυγχάνεται μέσω συσκευών, παρόμοιων με αυτήν που φαίνεται στην **Εικόνα 22**.⁶³ Ειδικά στο γλαύκωμα το OCT χρησιμοποιείται για την εκτίμηση του πάχους των νευρικών ινών, καθώς και των ογκομετρικών χαρακτηριστικών του οπτικού νεύρου.



Εικόνα 22: Συσκευή OCT.⁶³

Η αρχή λειτουργίας του OCT είναι παρόμοια με εκείνη του υπερήχου αλλά διαφοροποιείται στο ότι στην προκειμένη περίπτωση αντί υπερηχητικών κυμάτων χρησιμοποιείται ένα οπτικό μέσο σάρωσης. Για την διενέργεια της εξέτασης προϋποτίθεται μυδρίαση. Η σάρωση ολοκληρώνεται σε διάστημα ενός περίπου δευτερολέπτου και γίνεται ως εξής: μια δέσμη τεσσάρων χιλιοστών σαρώνει την περιοχή του οπτικού νεύρου και μετράει τα επιμέρους χαρακτηριστικά του, όπως το μέγεθος της κοίλανσης (cup) και το εξωτερικό όριο του. Στην συνέχεια με μια κυκλική σάρωση, που πραγματοποιείται με κέντρο το οπτικό νεύρο, εκτιμάται η στιβάδα των περιθηλαίων οπτικών ινών. Το πάχος των

νευρικών ινών καταγράφεται αυτόματα σε δύο παχυμετρικούς χάρτες, από τους οποίους ο ένας εκφράζει το μέσο πάχος των περιθηλαίων νευρικών ινών σε μm ενώ ο άλλος κωδικοποιεί την συγκεκριμένη παράμετρο χρωματικά, ώστε να διευκολύνεται η μελλοντική σύγκρισή της με τα ευρήματα επόμενων εξετάσεων (Εικόνα 23).



Εικόνα 23: Εικόνα OCT.⁶⁴

1.5.4.5. Laser Συνεστιακή Μικροσκοπία (Confocal Scanning Laser Ophthalmoscopy - HRT)

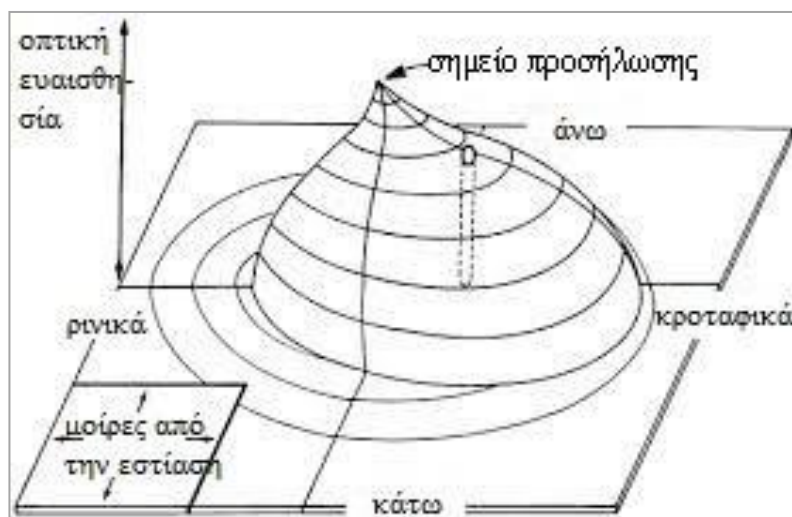
Το συνεστιακό laser σάρωσης οφθαλμοσκόπιο, περισσότερο γνωστό ως HRT, αποτελεί ένα πολύ χρήσιμο διαγνωστικό εργαλείο, που πραγματοποιεί μια τριδιάστατη

τοπογραφική ανάλυση της κεφαλής του οπτικού νεύρου και των περιθηλαίων οπτικών ινών. Το HRT είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικό στην πρόωμη διάγνωση του γλαυκώματος. Ακολουθεί αναλυτικότερη περιγραφή σχετικά στο κεφάλαιο 2.

1.5.5. Λειτουργική εξέταση οπτικού νεύρου και ινών – Οπτικό πεδίο

Η έννοια του οπτικού πεδίου είναι γνωστή από την αρχαιότητα. Ο Ιπποκράτης ήταν ο πρώτος, που προσπάθησε να προσδιορίσει την έννοιά του γύρω στο 150 π.Χ. Αιώνες αργότερα, το 1668 ο Marriot αναγνώρισε την τυφλή κηλίδα ενώ μια πιο ολοκληρωμένη περιγραφή του οπτικού πεδίου δόθηκε το 1801 από τον Tomas Young.

Ο ορισμός του οπτικού πεδίου, όπως τον ξέρουμε σήμερα, χρονολογείται από το 1939 και αποδίδεται στον Traquair.⁶⁵ Αυτός περιέγραψε το οπτικό πεδίο ως «ένα νησίδιο όρασης, περιτριγυρισμένο από μια θάλασσα σκότους».⁶⁵ Η κορυφή του νησιδίου της όρασης αντιστοιχεί στο σημείο με την μεγαλύτερη οπτική ευαισθησία, δηλαδή στην ωχρά. Το φυσιολογικό νησίδιο (ή λόφος) της όρασης έχει οβάλ σχήμα και εκτείνεται κροταφικά 100-110°, άνω 70-75° και ρινικά και κάτω 60° (Εικόνα 24).⁶⁶



Εικόνα 24: Το φυσιολογικό νησίδιο της όρασης: το ύψος του είναι μεγαλύτερο στο σημείο προσήλωσης, όπου η οπτική ευαισθησία μεγιστοποιείται ενώ ελαττώνεται προς την περιφέρεια παράλληλα με την μείωση της οπτικής ευαισθησίας. (Τροποποιημένη από την βιβλιογραφία)⁶⁶

Η οφειλόμενη στο γλαύκωμα οπτική νευροπάθεια αντικατοπτρίζεται σε βλάβες του οπτικού πεδίου. Έτσι, για την ανίχνευση πιθανών γλαυκωματικών αλλοιώσεων επιβάλλεται η εξέταση οπτικών πεδίων του ασθενούς. Μέχρι τα τέλη του 18^{ου} αιώνα η εξέταση αυτή συνίστατο σε μια σύγκριση των οπτικών πεδίων του εξεταζόμενου με εκείνα του εξεταστή, που είναι γνωστή ως ‘confrontation test’. Το 1885 ο Von Graafe εισήγαγε την πρώτη συσκευή εξέτασης του οπτικού πεδίου, το επονομαζόμενο ‘Campimeter’. Πραγματική επανάσταση στην εξέταση του οπτικού πεδίου έφερε το περίμετρο του Goldmann στα μέσα του εικοστού αιώνα (**Εικόνα 25**). Από τότε οι προσπάθειες για μεγαλύτερη ευκολία και ακρίβεια στην μελέτη του οπτικού πεδίου έχουν οδηγήσει στην εισαγωγή ενός πλήθους συσκευών και προγραμμάτων περιμετρίας.



Εικόνα 25: Περίμετρο Goldmann.⁶⁷

- **Αυτόματη στατική (Standard Automated Perimetry, SAP) ή White-on-White (WoW) περιμετρία:** Η WoW περιμετρία αποτελεί σήμερα την πιο διαδεδομένη μορφή περιμετρίας και συνιστά εξέταση αναφοράς για όλους τους γλαυκωματικούς ασθενείς. Το πλέον χρησιμοποιούμενο σήμερα περίμετρο είναι το Humphrey (**Εικόνα 26**).



Εικόνα 26: Περίμετρο Humphrey® Field Analyzer (HFA™).⁶⁸

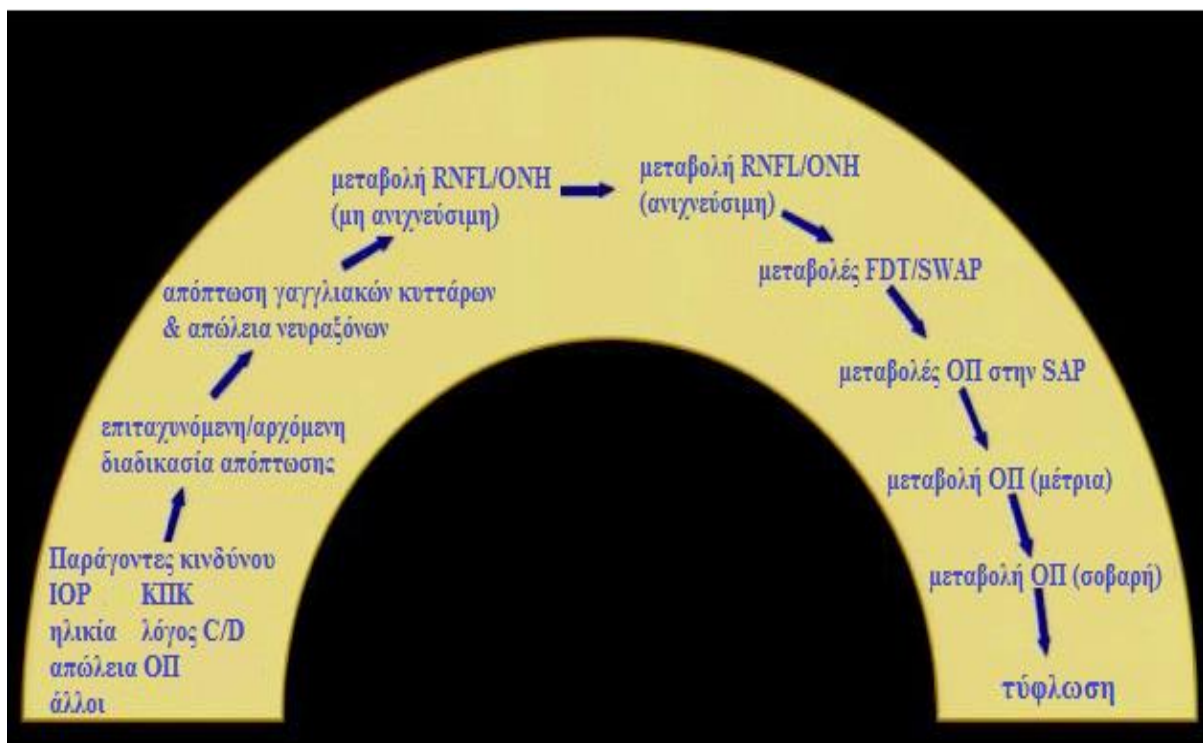
Στην WoW περιμετρία ένας στόχος σταθερού σχήματος και διαφορετικής φωτεινότητας εμφανίζεται σε τυχαίες προκαθορισμένες θέσεις, τις οποίες καλείται να αναγνωρίσει ο εξεταζόμενος. Υπάρχουν στόχοι σε πέντε διαφορετικά μεγέθη και διαθέσιμες εξετάσεις για διαφορετικό εύρος μοιρών του οπτικού πεδίου ενώ επιπλέον έχουν σχεδιασθεί διάφορα υπολογιστικά προγράμματα (strategy tests). Αναλυτικότερη περιγραφή του Humphrey® Field Analyzer (HFA™) ακολουθεί στην συνέχεια του κεφαλαίου.

- **Κινητική περιμετρία:** Η κινητική περιμετρία βασίζεται στην εκτίμηση της αντίληψης του εξεταζόμενου σχετικά με την κίνηση ενός στόχου. Κατά την εξέταση αυτή χρησιμοποιείται μια σειρά στόχων διαφόρων μεγεθών. Οι σχετικές δοκιμασίες χωρίζονται αδρά σε αυτές, που εξετάζουν όλο το οπτικό πεδίο (full field) και σε εκείνες, που εξετάζουν μια συγκεκριμένη περιοχή του οπτικού πεδίου (local). Οι δοκιμασίες αυτές εστιάζουν στην εκτίμηση διαφόρων αντιλήψεων της κίνησης, όπως στην αντίληψη της κατεύθυνσης της κίνησης, στον εντοπισμό της κίνησης ή στον ουδό αντίληψης της κίνησης.

Μετά την επικράτηση της αυτοματοποιημένης στατικής περιμετρίας η εξέταση της κινητικής περιμετρίας παραγκωνίστηκε σημαντικά. Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια μετά από

την διεξαγωγή ενός αριθμού μελετών, που επισήμαναν ότι η κινητική αντίληψη επηρεάζεται πιο πρώιμα στο γλαύκωμα, η κινητική περιμετρία αρχίζει να ξαναμπαίνει δυναμικά στην εξέταση του οπτικού πεδίου.⁶⁹

- **Επιλεκτικές περιμετρίες:** Στο δεύτερο μισό του προηγούμενου αιώνα πραγματοποιήθηκαν προσπάθειες κατασκευής περιμετριών, οι οποίες να είναι όσο το δυνατόν ακριβέστερες στην ανίχνευση των πρώιμων γλαυκωματικών βλαβών. Παρόλα αυτά, μελέτες των δύο τελευταίων δεκαετιών υποστηρίζουν ότι ένας μεγάλος αριθμός νευρικών ινών έχει ήδη χαθεί, πριν καν καταγραφεί οποιαδήποτε βλάβη στα οπτικά πεδία (**Εικόνα 27**).^{70, 71} Αυτό το πρώιμο στάδιο του γλαυκώματος, που χαρακτηρίζεται από φυσιολογικά οπτικά πεδία και αρχόμενη μείωση των νευρικών ινών σε ιστολογικό επίπεδο, έχει επικρατήσει να περιγράφεται ως «προπεριμετρικό γλαύκωμα» (**Εικόνα 27**).



Εικόνα 27: Σχηματική απεικόνιση της προόδου των γλαυκωματικών βλαβών στα οπτικά πεδία. Η απώλεια ινών του οπτικού νεύρου στο γλαύκωμα ξεκινά πολύ νωρίτερα από το στάδιο, όπου διακρίνονται μεταβολές στην περιμετρία. (Όπου: IOP = ενδοφθάλμια πίεση, ΚΠΚ = κεντρικό πάχος κερατοειδούς, λόγος C/D = λόγος cup/disc, ΟΠ = οπτικά πεδία, RNFL = στιβάδα νευρικών ινών αμφιβληστροειδούς, ONH = κεφαλή οπτικού νεύρου, FDT = frequency doubling perimetry, SAP = standard automated perimetry, SWAP = short wavelength automated perimetry) (Τροποποιημένη από την βιβλιογραφία)⁷¹

Έτσι, η έρευνα ωθήθηκε στην ανεύρεση ειδικότερων εξετάσεων, που να αναγνωρίζουν τις αρχόμενες βλάβες του γλαυκώματος νωρίτερα από την κλασική περιμετρία. Σημείο καμπής στην ανίχνευση του προπεριμετρικού γλαυκώματος αποτέλεσε η εργασία των *Quigley και συν.* (1988), που κατέδειξε ότι οι μεγαλύτερες ίνες του οπτικού νεύρου είναι πιο ευάλωτες στην καταστρεπτική επίδραση του γλαυκώματος.⁷² Αυτές ανήκουν στα Μ-κύτταρα της οπτικής οδού Magno. Η εργασία του Quigley οδήγησε στην δημιουργία των επιλεκτικών περιμετριών, δηλαδή περιμετριών που ανιχνεύουν επιλεκτικά την βλάβη των Μ-κυττάρων και της αντίστοιχης οδού. Σ' αυτές περιλαμβάνονται:

- **Περιμετρία Frequency – doubling:** Βασίζεται στο περιγραφόμενο από τον Kelly οπτικό φαινόμενο του εικονικού διπλασιασμού, κατά το οποίο, όταν ένα ερέθισμα χαμηλής διαστηματικής συχνότητας μεταπηδά σε μία υψηλή χρονική συχνότητα, δίνει την εικόνα του διπλασιασμού.³⁵ Για την αντίληψη του φαινομένου αυτού είναι υπεύθυνα τα Μ-κύτταρα. Η εκτελούμενη με το συγκεκριμένο περίμετρο εξέταση είναι εύκολη, δεν απαιτεί διαυγή μέσα και ανιχνεύει τις προπεριμετρικές γλαυκωματικές βλάβες σε υψηλό ποσοστό. Η δεύτερη γενιά τέτοιων περιμέτρων βρίσκεται ήδη στην αγορά και υπόσχεται την ανίχνευση προπεριμετρικών βλαβών με ακόμη μεγαλύτερη ακρίβεια. (**Εικόνα 28**).



Εικόνα 28: Περιμετρία διπλασιασμού συχνότητας (‘frequency doubling perimetry’).⁷³

- **Περιμετρία Flicker:** Πρόκειται για μια επιλεκτική περιμετρία, που υπολογίζει την μεγαλύτερη δυνατή συχνότητα αναβοσβησίματος ενός φωτεινού στόχου, που μπορεί να γίνει αντιληπτή από τον εξεταζόμενο. Η συχνότητα – ουδός για την αντίληψη αυτού του διαλείποντος φωτεινού ερεθίσματος είναι επηρεασμένη σε ασθενείς με γλαύκωμα. Η εν λόγω εξέταση έχει μεγαλύτερη ευαισθησία από την συμβατική περιμετρία.
- **Χρωματική ή Short Wavelength Automated (SWAP) ή Blue-on-Yellow (BoY) περιμετρία:** Χρησιμοποιεί έναν μπλε στόχο, που προβάλλεται πάνω σε κίτρινο φόντο και θεωρείται ότι μπορεί να καταδείξει αλλαγές στα οπτικά πεδία πριν την WoW περιμετρία.

Για την WoW και την BoY περιμετρία γίνεται εκτενέστερη αναφορά στο κεφάλαιο 3.

1.5.6. Άλλες δοκιμασίες

- **Πολυεστιακό ηλεκτροαμφιβληστροειδογράφημα (multifocal electroretinography, ERG):** Καταγράφει την ανταπόκριση διαφόρων τύπων κυττάρων του αμφιβληστροειδούς σε ηλεκτρικά ερεθίσματα. Έχει προταθεί ως μέσο ανίχνευσης της γλαυκωματικής βλάβης, χωρίς να έχει καταστεί ευρέως αποδεκτή η συγκεκριμένη εφαρμογή του.
- **Περιμετρία ‘High Pass Resolution’:** Ερεθίζει τα Ρ-κύτταρα, χρησιμοποιώντας ως στόχο έναν φωτεινό δακτύλιο, που προβάλλεται πάνω σε γκρι φόντο.
- **Περιμετρία διάκρισης μοτίβων (Pattern discrimination perimetry):** Βασίζεται στο γεγονός, ότι η αντίληψη πολύ λεπτών μοτίβων γίνεται με ερεθισμό όλων των κυττάρων του αμφιβληστροειδούς. Κατά συνέπεια, οποιαδήποτε μείωση των αμφιβληστροειδικών κυττάρων, όπως η παρατηρούμενη στο γλαύκωμα, θα έχει ως αποτέλεσμα διαταραγμένη αντίληψη αυτών των μοτίβων.
- **Ευαισθησία αντίθεσης (Contrast Sensitivity):** Αν και διαταράσσεται πρώιμα στο γλαύκωμα, δεν έχει ακόμη εδραιωθεί στην καθημερινή κλινική πράξη για την μελέτη του.

2. HRT

2.1. Εισαγωγή – Ιστορική αναδρομή

Οι δομικές μεταβολές του οπτικού νεύρου ως βασικό κλινικό σημείο για την διάγνωση και την παρακολούθηση της πορείας του γλαυκώματος αποτέλεσαν αντικείμενο έρευνας δεκαετιών, με στόχο την ανέρευση απεικονιστικών μεθόδων ικανών να ανιχνεύσουν τις εν λόγω μεταβολές, σε όσο το δυνατόν πιο πρώιμο στάδιο.

Μια πρώτη αξιολόγηση των γλαυκωματικών μεταβολών του οπτικού νεύρου επιτεύχθηκε με την εισαγωγή του άμεσου οφθαλμοσκοπίου, χρησιμοποιώντας τον λόγο της κοίλανσης του οπτικού νεύρου (cup) προς την διάμετρό του (cup / disc ratio). Αν και η εκτίμηση της συγκεκριμένης παραμέτρου ήταν υποκειμενική, αποτέλεσε μια πρώτη προσπάθεια ποσοτικοποίησης των γλαυκωματικών αλλοιώσεων του νεύρου. Ωστόσο, η παρακολούθηση της εξέλιξης των ανατομικών μεταβολών με το οφθαλμοσκόπιο παρουσίαζε σημαντικές δυσκολίες δεδομένων των σφαλμάτων, που συσχετιζόνταν με την υποκειμενικότητα της παρατήρησης του εξεταστή και την μεγάλη περιπλοκότητα των ενδεχόμενων ανατομικών παραλλαγών του οπτικού νεύρου.

Όσον αφορά την απεικόνιση των δομικών μεταβολών του οπτικού νεύρου, η εφεύρεση της στερεοφωτογραφίας σαφώς αποτέλεσε σημαντικό σταθμό στην αναζήτηση μεθόδων με επαναληψιμότητα και αξιοπιστία. Οι στερεοφωτογραφίες θεωρούνταν μέχρι πρόσφατα η πλέον αξιόπιστη μέθοδος για την δισδιάστατη απεικόνιση των μεταβολών του οπτικού νεύρου. Ωστόσο, και αυτή η απεικονιστική μέθοδος υπόκειται σε μεγάλο βαθμό στην υποκειμενική κρίση του εξεταστή.⁷⁴

Τις τελευταίες δεκαετίες οι τεχνικές απεικόνισης του οπτικού νεύρου, που στόχευαν στην παρακολούθηση της πορείας της γλαυκωματικής βλάβης, εξελίχθηκαν με ραγδαίους

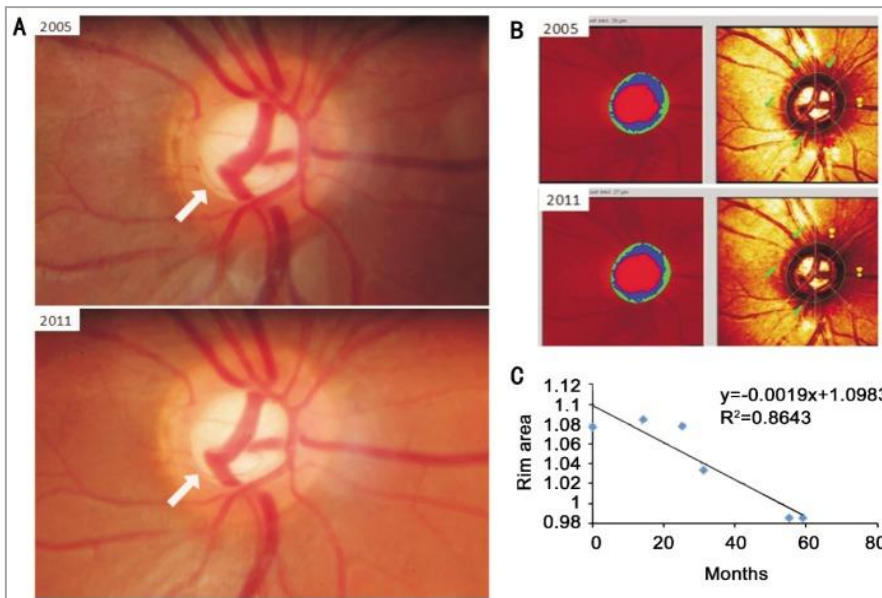
ρυθμούς, οδηγώντας στην εισαγωγή και καθιέρωση στην κλινική πράξη του επονομαζόμενου «συνεστιακού laser σάρωσης οφθαλμοσκοπίου» ('confocal scanning laser ophthalmoscopy'), περισσότερο γνωστού με το ακρωνύμιο HRT (Heidelberg Retina Tomograph) (**Εικόνα 29**).



Εικόνα 29: Συσκευή HRT II.⁷⁵

Το HRT αποτέλεσε αξιοσημείωτη πρόοδο στην απεικόνιση των γλαυκωματικών αλλοιώσεων του οπτικού νεύρου, καθώς περιόρισε σε σημαντικό βαθμό τις όποιες επιπτώσεις της υποκειμενικότητας του εξεταστή, απεικονίζοντας με μεγάλη ακρίβεια το νεύρο και ανιχνεύοντας ακόμα και ελάχιστες μεταβολές του, δυνητικά οφειλόμενες σε γλαυκωματική βλάβη.

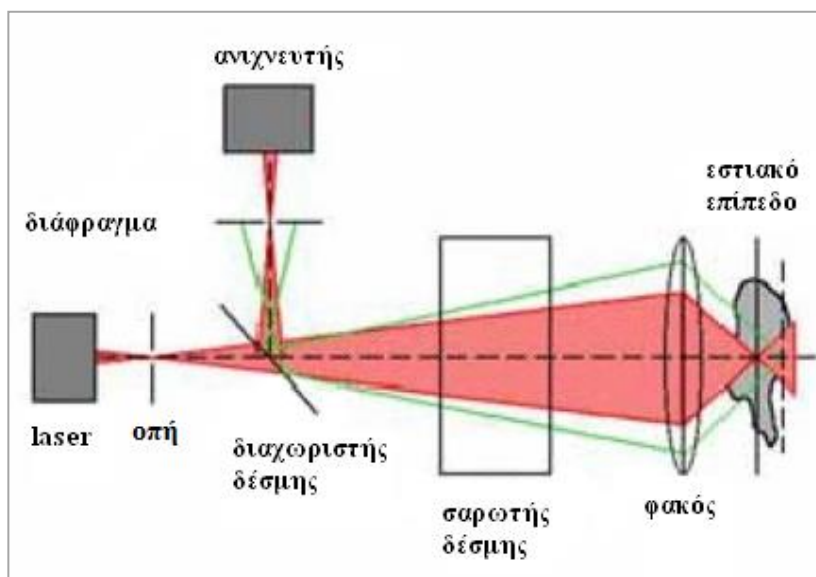
Επιπλέον, η εισαγωγή του HRT στην κλινική πράξη άλλαξε άρδην τα δεδομένα στην απεικόνιση και την μελέτη του οπτικού νεύρου, η οποία από δισδιάστατη – που ήταν με την στερεοφωτογραφία – έγινε πλέον τρισδιάστατη (**Εικόνα 30**). Αποτέλεσμα της δυνατότητας τρισδιάστατης απεικόνισης του οπτικού νεύρου ήταν και ο ορισμός νέων δεικτών της γλαυκωματικής βλάβης, που συνιστούν παραμέτρους του HRT, σχετικές με τα ογκομετρικά χαρακτηριστικά του οπτικού νεύρου.



Εικόνα 30: Σύγκριση στερεοφωτογραφίας και HRT: A) Αρχική (πάνω) και μεταγενέστερη (κάτω) στερεοφωτογραφία, όπου η σημαινόμενη (βέλος) μετακίνηση αγγείων υποδεικνύει διεύρυνση της κοίλανσης. B) Ανακλαστική εικόνα HRT, που δείχνει ρινική διεύρυνση. C) Διάγραμμα ‘Rim area regression line’ (RARL), που απεικονίζει την μεταβολή της ‘rim area’ στον χρόνο και στην προκειμένη περίπτωση έχει αρνητική κλίση.⁷⁶

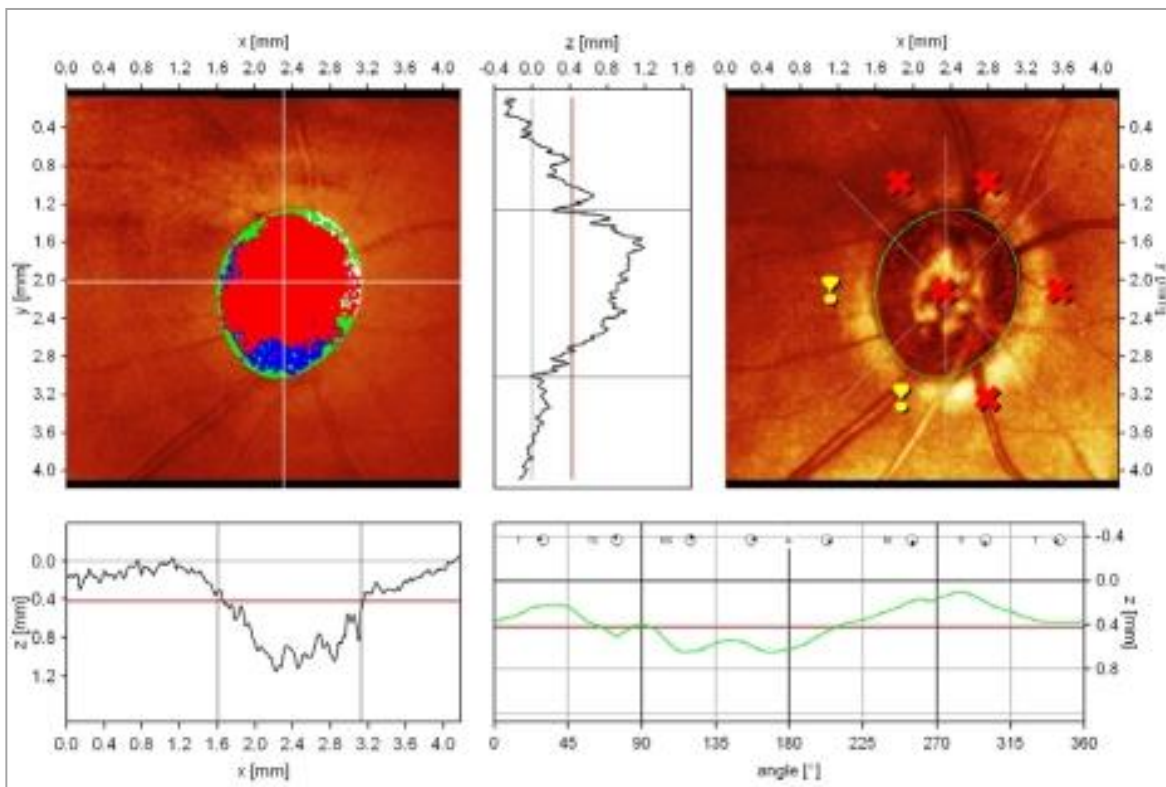
2.2. Αρχές Λειτουργίας – Εξέλιξη συσκευής HRT

Το συνεστιακό laser σάρωσης οφθαλμοσκόπιο της Χαϊδελβέργης HRT (Heidelberg Laser Tomograph) χρησιμοποιεί ως σαρωτή ένα γρήγορο διοδικό laser συχνότητας 670 nm για την αναπαραγωγή εικόνων του οπισθίου πόλου. Η ακρίβεια της μεθόδου οφείλεται στην αρχή της «συνεστιακότητας» (‘confocality’) (Εικόνα 31).⁷⁷



Εικόνα 31: Σχηματική αναπαράσταση της αρχής της συνεστιακότητας, που συνιστά την αρχή λειτουργίας του HRT.⁷⁷

Η εκπεμπόμενη δέσμη Laser ανακατευθύνεται προς συγκεκριμένο επίπεδο (οριζόμενο από τους άξονες x και y) του οπτικού νεύρου με την βοήθεια δύο κινητών κατόπτρων. Το επίπεδο αυτό είναι κάθετο προς τον άξονα z , που αντιστοιχεί στον οπτικό άξονα. Με τον τρόπο αυτό παράγεται μια δισδιάστατη εικόνα $15^\circ \times 15^\circ$, η οποία συνιστά αντανάκλαση από την επιφάνεια του οπτικού δίσκου, προσλαμβανόμενη από έναν φωτοανιχνευτή (**Εικόνα 31**). Αυτός απομονώνει τις αντανάκλασεις από επίπεδα, που τέμνουν τον οπτικό άξονα άνωθεν ή κάτωθεν του προκαθορισμένου επιπέδου εστίασης (x, y) μέσω οπής, η οποία επιτρέπει ουσιαστικά την δίοδο μόνο αντανάκλασεων του συγκεκριμένου επιπέδου.⁷⁷ Μεταβάλλοντας την διάμετρο της οπής, αλλάζει και το επίπεδο εστίασης και σάρωσης της δέσμης, οπότε είναι δυνατόν να απεικονισθούν δομές κείμενες σε βαθύτερα ή επιφανειακότερα στρώματα του οπτικού νεύρου. Η ανασύνθεση των εικόνων, που λαμβάνονται από διάφορα επίπεδα εστίασης από το λογισμικό της συσκευής επιτρέπει την τρισδιάστατη τελική απεικόνιση του οπτικού νεύρου (**Εικόνα 32**).



Εικόνα 32: Απεικόνιση ενός φυσιολογικού οπτικού δίσκου στο HRT.⁷⁷

Η πρώτη διαθέσιμη στην αγορά συσκευή HRT χρησιμοποιήθηκε κυρίως για ερευνητικούς σκοπούς. Η σχετική έρευνα σύντομα το καθιέρωσε ως διαγνωστικό εργαλείο με εξαιρετική επαναληψιμότητα, ευαισθησία και ειδικότητα μετρήσεων, τόσο για την αρχική διάγνωση, όσο και για την παρακολούθηση της πορείας της γλαυκωματικής βλάβης.⁷⁸

Το συγκεκριμένο HRT χρησιμοποιήθηκε σε πολύ μεγαλύτερο αριθμό κλινικών μελετών από οποιοδήποτε άλλο διαθέσιμο απεικονιστικό μέσο. Ανάμεσα στις μελέτες αυτές συγκαταλέγεται και η ‘Confocal Scanning Laser Ancillary Ophthalmoscopy Study’, που διενεργήθηκε σε συνεπικουρία της ‘Ocular Hypertension Treatment Study’ (OHTS).^{78, 79} Παρ’ όλα αυτά, το πρώτο HRT ήταν μια συσκευή, που απαιτούσε εμπειρία από τον χρήστη ως προς την ρύθμιση ενός μεγάλου αριθμού παραμέτρων, ώστε να επιτευχθούν καλής ποιότητας εικόνες, με αποτέλεσμα να καθίσταται δύσκολη η χρήση του στην καθημερινή κλινική πράξη.

Η εμπειρία, που αποκτήθηκε με την χρήση του πρώτου HRT σε συνδυασμό με τους περιορισμούς του οδήγησαν στην δημιουργία μιας πιο φιλικής προς τον χρήστη συσκευής, γνωστής ως HRT II.⁸⁰ Το HRT II ήταν πολύ λιγότερο ογκώδες από τον προκάτοχό του και παρουσίαζε ποικίλες βελτιώσεις και αυτοματισμούς, που το καθιστούσαν πολύ πιο εύχρηστο και ακριβές στις μετρήσεις. Στον **Πίνακα 2** παρουσιάζονται συνοπτικά οι διαφορές των δύο συσκευών.

		HRT	HRT II
Εύρος πεδίου εξέτασης	Εγκάρσιο (transverse)	10° x 10°, 15° x 15° ή 20° x 20°	15° x 15°
(field of view)	Επίμηκες (longitudinal)	0.5 - 4.0 mm	1.0 - 4.0 mm
Μέγεθος ψηφιακής εικόνας	Δισδιάστατη εικόνα	256x256 pixels	384x384 pixels
	Τρισδιάστατη εικόνα	256x256x32 voxels	384x384x16 – 384x384x64 voxels

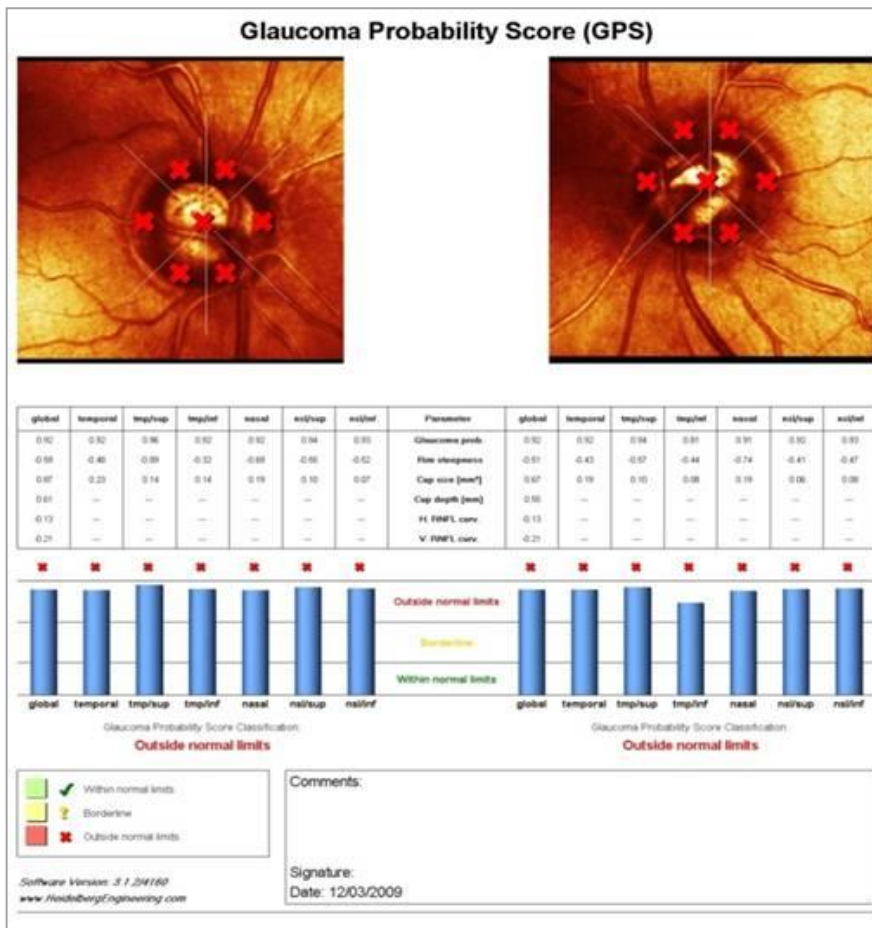
Χρόνος απόκτησης	Δισδιάστατη εικόνα	0.0032 sec	0.025 sec
	Τρισδιάστατη εικόνα	1.4 sec	1.0 sec τυπικά (βάθος 2 nm)
Εύρος εστίασης		-12 έως +12 διοπτρίες	-12 έως +12 διοπτρίες
Οπτική ανάλυση (περιοριζόμενη από το μάτι)	Εγκάρσια	10 μm	10 μm
	Επιμήκης	300 μm	300 μm
Οπτική ανάλυση	Εγκάρσια	10 – 20 μm / pixel	10 μm / pixel
	Επιμήκης	62 - 128 μm / επίπεδο	62 μm / pixel
Πηγή laser		διοδικό laser, 675 nm	διοδικό laser, 670 nm

Πίνακας 2: Σύγκριση των συσκευών HRT και HRT II. (Τροποποιημένος από την βιβλιογραφία)⁸¹

Ανάμεσα στις σημαντικότερες βελτιώσεις του HRT II συγκαταλέγονται: α) η υψηλότερη ανάλυση των εικόνων (384x384 έναντι των 256x256 pixels στην απεικόνιση πεδίου 15° x 15°, όπως φαίνεται και στον Πίνακα 2), β) μια αυτόματη λειτουργία αρχικής σάρωσης, περιγραφόμενη ως ‘pre-scan planning mode’, η οποία προκαθορίζει τον αριθμό των πεδίων εστίασης, γ) η αυτόματη επιλογή της εστίασης και του βάθους της σάρωσης, δ) μια αυτόματη σειρά σαρώσεων με ενσωματωμένο έλεγχο ποιότητας των απεικονίσεων και ε) η αυτοματοποιημένη κατανομή των σαρώσεων.⁸¹

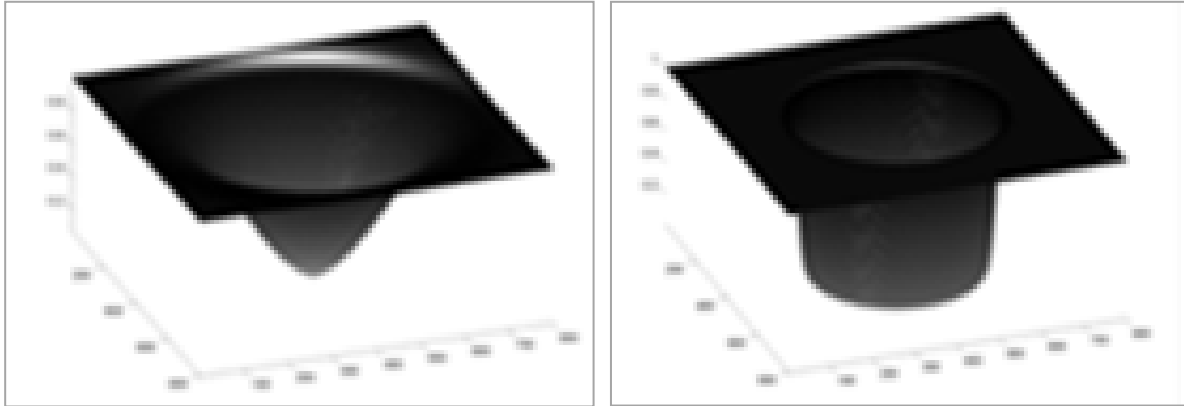
Η πλέον πρόσφατη αναβάθμιση του λογισμικού του HRT βελτίωσε ακόμη περισσότερο την ακρίβεια των μετρήσεων της συσκευής, εξασφαλίζοντας ταυτόχρονα την δυνατότητα ανάλυσης των δεδομένων ασθενών, που είχαν συλλεγεί και επεξεργασθεί με την προηγούμενη έκδοση του λογισμικού. Το νέο αυτό λογισμικό ονομάστηκε ‘HRT III’ και οι βελτιώσεις του σε σχέση με το HRT II αφορούν τα εξής χαρακτηριστικά του:

- Διευρυσμένη και βελτιωμένη βάση δεδομένων, ώστε να συμπεριλαμβάνει άτομα διαφορετικών φυλών. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την σαφή μείωση των ψευδώς θετικών ευρημάτων του HRT. Επιπρόσθετα, το νέο λογισμικό διαθέτει μια φόρμα, γνωστή ως ‘OU Report’, μέσω της οποίας πραγματοποιείται μια εκφρασμένη σε ποσοστά σύγκριση των στερεομετρικών παραμέτρων του εκάστοτε εξεταζόμενου με τα δεδομένα της νέας διευρυσμένης βάσης του λογισμικού, που περιγράφεται στην παράγραφο 2.7.
- Το ‘Glaucoma Probability Score’ (GPS) συνιστά έναν αλγόριθμο, που βοηθά στην διάκριση των γλαυκωματικών βλαβών, χρησιμοποιώντας ένα μαθηματικό μοντέλο ανάλυσης δέκα διαφορετικών μορφολογικών παραμέτρων του οπτικού νεύρου (**Εικόνα 33**).



Εικόνα 33: Το ‘Glaucoma Probability Score’ (GPS), ένα αντικειμενικό τρισδιάστατο μοντέλο απεικόνισης του οπτικού νεύρου, που έχει ενσωματωθεί στο λογισμικό του HRT III. Χρησιμοποιεί δομικές - ανατομικές παραμέτρους για την διάκριση των φυσιολογικών οπτικών νεύρων από τα οπτικά νεύρα με γλαυκωματικές αλλοιώσεις.⁸²

Ανάμεσα στα πλεονεκτήματα του αλγόριθμου αυτού συγκαταλέγεται και το γεγονός, ότι είναι ανεξάρτητος από την αφοριστική γραμμή ('contour line'), η οποία τίθεται από τον εξεταστή (Εικόνα 34). Κατά συνέπεια το GPS δεν υπόκειται σε υποκειμενική εκτίμηση.



Εικόνα 34: Τρισδιάστατο μοντέλο του οπτικού νεύρου (O.N.), αντίστοιχο με αυτό που χρησιμοποιεί το GPS. Αριστερά: φυσιολογικό O.N. Δεξιά: O.N. με γλαυκωματικές αλλοιώσεις.⁸³

- Βελτιωμένη κλίμακα οριζόντιων μετρήσεων, χάρη στην οποία οι μετρήσεις γίνονται πολύ ευκολότερα και χωρίς σφάλματα (το προηγούμενο λογισμικό παρουσίαζε σφάλμα της τάξης του 4% στις οριζόντιες μετρήσεις).
- Βελτιωμένη εστίαση κατά την εξέταση, η οποία πλέον γίνεται πολύ εύκολα, χωρίς να απαιτείται μεγάλη εμπειρία του εξεταστή στον χειρισμό της συσκευής.
- Εισαγωγή αλγόριθμων, που συσχετίζονται με την καταγραφή της εξέλιξης της γλαυκωματικής βλάβης, όπως η 'Trend Analysis' και η 'Topographic Change Analysis' (TCA), στις οποίες γίνεται αναφορά στην παράγραφο 2.9.⁸⁴

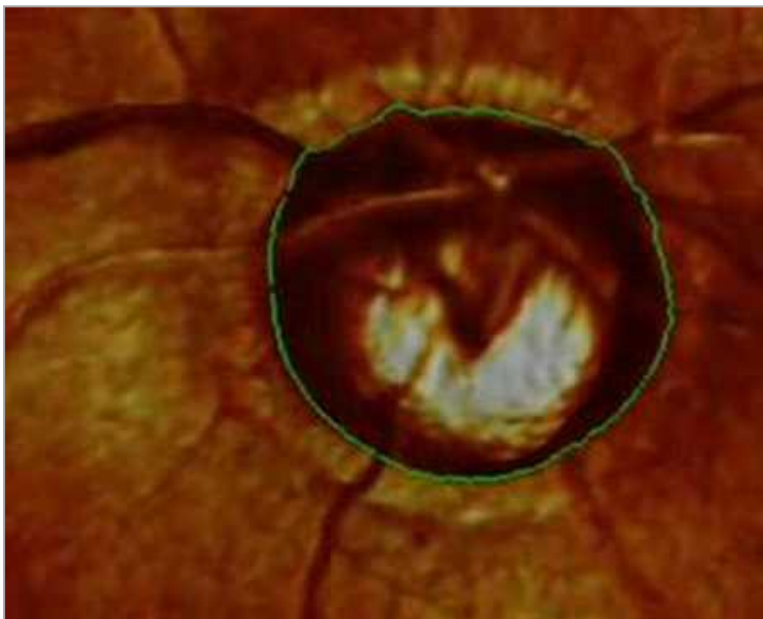
2.3. Παράμετροι 'Contour Line' και 'Reference Plane'

Βασικό σημείο της εξέτασης του HRT είναι ο σχεδιασμός της αφοριστικής γραμμής ('contour line') αντίστοιχα προς τα όρια του οπτικού νεύρου. Στην συνέχεια, λαμβάνοντας υπόψη αυτήν την γραμμή, πραγματοποιείται ένα πλήθος υπολογισμών, που αφορούν στις

στερεομετρικές παραμέτρους του οπτικού νεύρου. Επομένως, η σωστή οριοθέτηση της ‘contour line’ είναι κριτικής σημασίας.

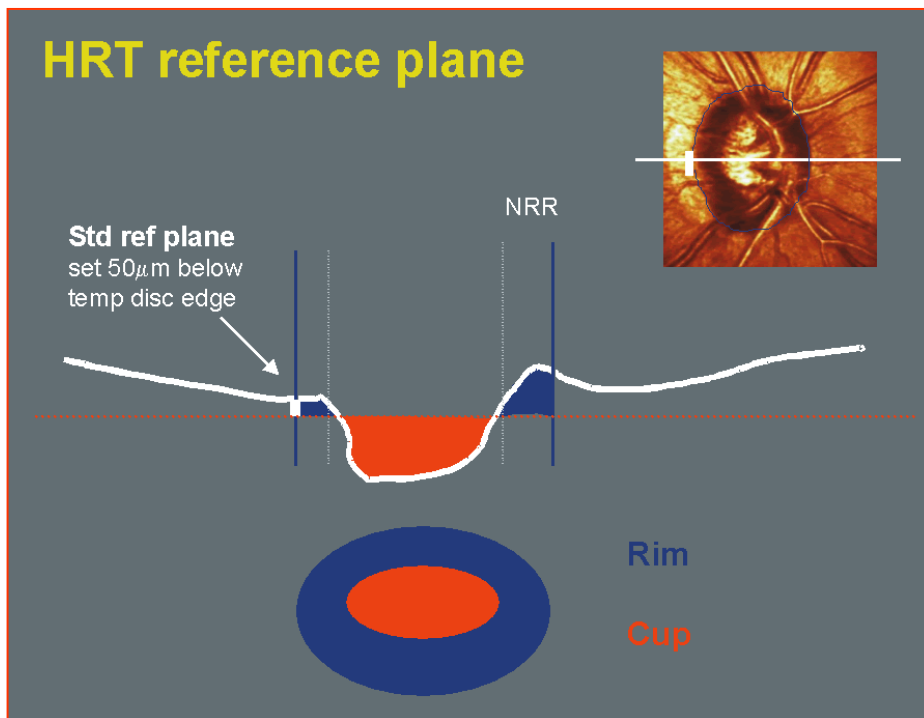
Ο σχεδιασμός της ‘contour line’ μπορεί να πραγματοποιηθεί είτε στην τοπογραφική, είτε στην ανακλαστική απεικόνιση του οπτικού νεύρου με την τοποθέτηση ενός αριθμού σημείων στο εξωτερικό όριό του. Μετά την τοποθέτηση των τριών πρώτων σημείων εμφανίζεται αυτόματα στην οθόνη ένας κύκλος που τα συνδέει, ο οποίος τροποποιείται στην συνέχεια ανάλογα με τα σημεία, που προσθέτουμε. Συνήθως έξι σημεία είναι αρκετά για την οριοθέτηση του οπτικού νεύρου – σχεδιασμό της ‘contour line’.

Ορισμένα χαρακτηριστικά στοιχεία του οπτικού νεύρου, όπως η αλλαγή χρώματος του σκληρικού δακτυλίου από το οπτικό νεύρο προς τον αμφιβληστροειδή, η αλλαγή της πορείας των αγγείων στο όριό του και η ύπαρξη περιθηλαίας ατροφίας είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθούν ως οδηγοί για την σωστή οριοθέτησή του. Πολλές φορές μπορεί να καταστεί χρήσιμη η αποτύπωση της ‘contour line’ στην τρισδιάστατη εικόνα του οπτικού νεύρου. Αξίζει να αναφερθεί ότι η ‘contour line’ μετά τον σχεδιασμό της εμφανίζεται και στην τοπογραφική και στην ανακλαστική απεικόνιση του οπτικού νεύρου (**Εικόνα 35**).



Εικόνα 35: Η οριοθέτηση της αφοριστικής γραμμής ‘contour line’ του οπτικού νεύρου.⁸³

Μετά τον σχεδιασμό της ‘contour line’ το λογισμικό της συσκευής ορίζει ένα επίπεδο αναφοράς, που ονομάζεται ‘reference plane’. Το ‘reference plane’ συνιστά ένα επίπεδο παράλληλο προς την περιθλαία περιοχή του αμφιβληστροειδούς, το οποίο βρίσκεται 50 μm κάτω από την επιφάνεια του αμφιβληστροειδούς και τέμνει την ‘contour line’ στην περιοχή του θηλωχρικού δεματίου (στις 350° - 356°) (Εικόνα 36). Το ‘reference plane’ θεωρείται ότι αποτελεί κατά προσέγγιση την χαμηλότερη επέκταση της στιβάδας των νευρικών ινών, δεδομένου, ότι το θηλωχρικό δεμάτιο επηρεάζεται λιγότερο από τις γλαυκωματικές μεταβολές.



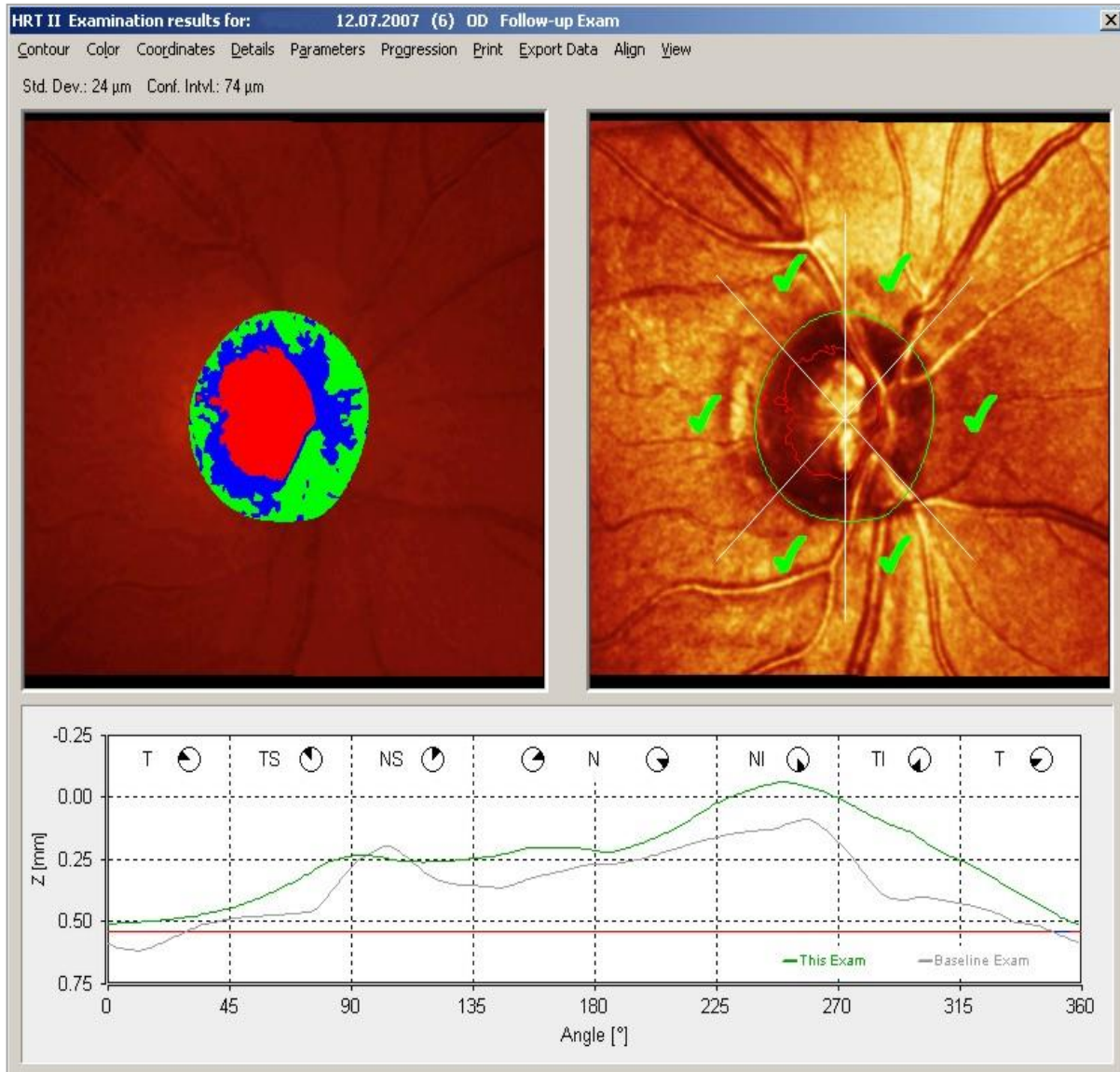
Εικόνα 36: Σχηματική απεικόνιση του ‘reference plane’ του HRT: Όλες οι δομές κάτω από το ‘reference plane’ θεωρείται ότι ανήκουν στην οπτική κοίλανση (cup) και σημειώνονται με κόκκινο χρώμα ενώ όλες οι δομές πάνω από το ‘reference plane’ και εντός της ‘contour line’ θεωρείται ότι ανήκουν στο νευροαμφιβληστροειδικόχείλος (rim) και σημειώνονται με μπλε χρώμα.⁸⁵

2.4. Απεικονίσεις με το HRT

Το λογισμικό πρόγραμμα HRT III προσφέρει στον εξεταστή ένα πλήθος δυνατοτήτων, όσον αφορά την απεικόνιση του οπτικού νεύρου (Εικόνα 37).

- **Εικόνα ανάκλασης ή ανακλαστική εικόνα (Reflectance Image):** Πρόκειται για μια ψευδοχρωματική απεικόνιση του οπτικού δίσκου, που προσομοιάζει με φωτογραφία του. Η εικόνα αυτή συνιστά το αποτέλεσμα του αθροίσματος των δισδιάστατων απεικονίσεων, που λαμβάνει το HRT, καθώς η σάρωση μετακινείται από τα πιο επιφανειακά προς τα βαθύτερα στρώματα του οπτικού νεύρου. Αποτελεί έναν χάρτη ανάλυσης 384x384 pixels, που αναπαριστά την αντανάκλαση του οπτικού νεύρου και της περιθηλαίας περιοχής, καθώς το διοδικό laser σαρώνει τις περιοχές αυτές. Σκοτεινότερες περιοχές του χάρτη αντιστοιχούν σε δομές με συνολικά μειωμένη ανακλαστικότητα ενώ φωτεινότερες περιοχές αντιστοιχούν σε δομές με μεγαλύτερη ανακλαστικότητα (**Εικόνα 37**).
- **Τοπογραφική εικόνα (Topographic Image):** Η τοπογραφική εικόνα του HRT σε αντίθεση με την ανακλαστική αφορά πληροφορίες, που σχετίζονται με το ύψος της επιφανειακής γραμμής του ορίου του οπτικού δίσκου. Περιοχές που απεικονίζονται πιο φωτεινές αντιστοιχούν σε δομές κείμενες βαθύτερα από την ‘contour line’ ενώ σκοτεινότερες περιοχές αντιστοιχούν σε πιο επιφανειακές δομές. Έτσι, το νευροαμφιβληστροειδικό χείλος (rim) απεικονίζεται σκοτεινότερο σε σχέση με τον περίξ αμφιβληστροειδή ενώ η βάση της κοίλανσης (cup) διακρίνεται φωτεινότερη (**Εικόνα 37**). Η τοπογραφική εικόνα μπορεί να αποδοθεί από το μηχάνημα και σε τρισδιάστατη μορφή.
- **Γράφημα διακύμανσης του ύψους του αμφιβληστροειδούς (Retina Surface / Contour Line Height Variation Graph):** Πρόκειται για ένα γράφημα, που απεικονίζει το ύψος του αμφιβληστροειδικού ιστού στην αφοριστική γραμμή ‘contour line’. Υπολογίζεται αυτόματα από την συσκευή αμέσως μετά την οριοθέτηση της ‘contour line’. Στον φυσιολογικό αμφιβληστροειδή η στιβάδα των νευρικών ινών είναι παχύτερη κροταφικά άνω και κάτω, με αποτέλεσμα η ‘contour line’ να εμφανίζει ανασπάσεις και κατασπάσεις, που παίρνουν την μορφή διπλού λόφου (**Εικόνα 37**). Στο συγκεκριμένο γράφημα η ‘contour line’ απεικονίζεται

με πράσινο χρώμα ενώ η γραμμή αναφοράς ‘reference line’ – που δηλώνει το ‘reference plane’ – με κόκκινο. Είναι λογικό και αναμενόμενο η ‘contour line’ να βρίσκεται ψηλότερα από την γραμμή αναφοράς ‘reference line’.⁸⁶



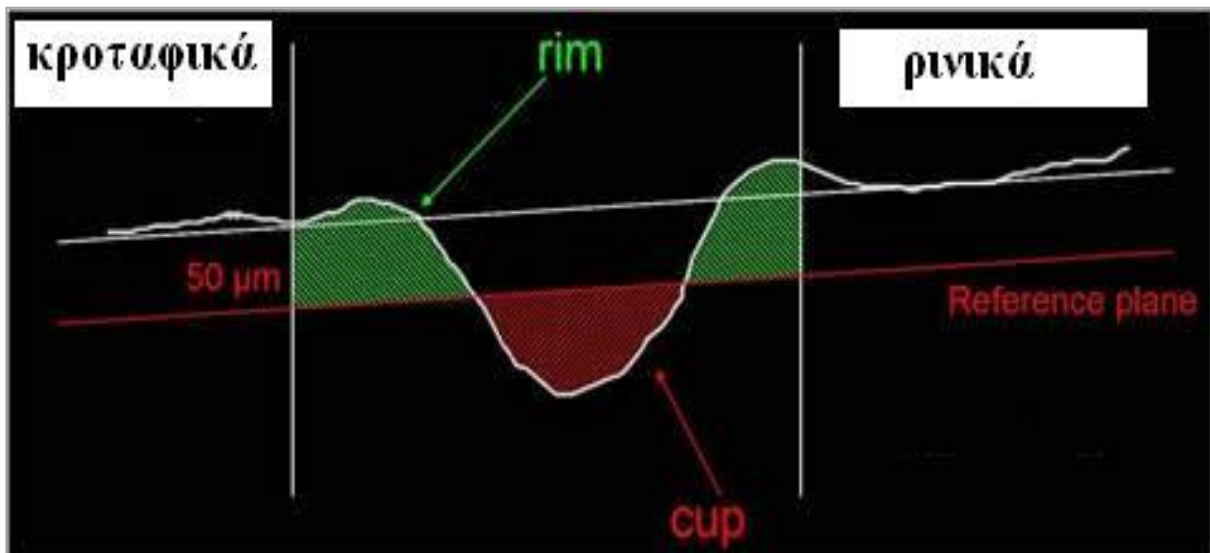
Εικόνα 37: Ανακλαστική εικόνα (πάνω αριστερά), τοπογραφική εικόνα (πάνω δεξιά) και γράφημα διακύμανσης του ύψους του αμφιβληστροειδούς (κάτω), όπως αποδίδονται από το λογισμικό της συσκευής HRT II.⁸⁷

2.5. Στερεομετρική ανάλυση οπτικού νεύρου – Στερεομετρικές παράμετροι HRT

Οι στερεομετρικές παράμετροι του HRT υπολογίζονται αυτόματα από το λογισμικό της συσκευής, αμέσως μετά την οριοθέτηση της ‘contour line’ από τον χειριστή. Οι εν λόγω παράμετροι ποσοτικοποιούν πληροφορίες σχετικά με το μέγεθος, την επιφάνεια και τον όγκο του οπτικού νεύρου. Οι τιμές τους διαφοροποιούνται μεταξύ φυσιολογικών και γλαυκωματικών οπτικών νεύρων ενώ αρκετές από αυτές έχουν αποδειχθεί χρήσιμες και για την διαχρονική παρακολούθηση των γλαυκωματικών μεταβολών του οπτικού νεύρου.^{88, 89}

Οι στερεομετρικές παράμετροι του HRT ορίζονται ως εξής:

- **Total Disc Area:** Αποτελεί την περιοχή, που αφορίζεται από την ‘contour line’ και αντιστοιχεί στην επιφάνεια του οπτικού δίσκου. Μονάδα μέτρησής της το mm^2 .
- **Cup Area:** Αποτελεί την περιοχή, που αντιστοιχεί στην κοίλανση του οπτικού νεύρου και οριοθετείται κάτω από το ‘reference plane’. Απεικονίζεται με κόκκινο χρώμα στην τοπογραφική εικόνα του HRT (**Εικόνα 38**). Μονάδα μέτρησής της το mm^2 .
- **Rim Area:** Πρόκειται για την επιφάνεια του οπτικού νεύρου πάνω από το ‘reference plane’, δηλαδή αντιστοιχεί στην διαφορά των περιοχών ‘total disc area’ και ‘cup area’. Μονάδα μέτρησής της το mm^2 .
- **Cup Volume:** Εκφράζει τον όγκο της κοίλανσης του οπτικού νεύρου, δηλαδή τον όγκο της περιοχής που οριοθετείται από την ‘contour line’ κάτω από το επίπεδο του ‘reference plane’ (**Εικόνα 38**). Μονάδα μέτρησής του το mm^3 .
- **Rim Volume:** Εκφράζει τον όγκο της περιοχής, που οριοθετείται από την ‘contour line’ πάνω από το επίπεδο του ‘reference plane’ (**Εικόνα 38**). Μονάδα μέτρησής του το mm^3 .



Εικόνα 38: Απεικόνιση των στεροεομετρικών παραμέτρων ‘cup volume’ και ‘rim volume’ σε σχέση με το ‘reference plane’. (Τροποποιημένη από την βιβλιογραφία)⁹⁰

- **Cup / Disc Area Ratio:** Είναι ο λόγος της κοίλανσης προς την συνολική επιφάνεια του οπτικού δίσκου.
- **Linear Cup / Disc Ratio:** Αποτελεί την τετραγωνική ρίζα της μέσης τιμής του λόγου της κοίλανσης προς την συνολική επιφάνεια του οπτικού δίσκου.
- **Rim / Disc Area Ratio:** Είναι ο λόγος της επιφάνειας του νευροαμφιβληστροειδικού χείλους (‘rim’) προς την συνολική επιφάνεια του οπτικού δίσκου.
- **Mean Cup Depth:** Εκφράζει το μέσο βάθος της κοίλανσης του οπτικού νεύρου, μετρημένο σε mm.
- **Maximum Cup Depth:** Αποτελεί το μέγιστο καταγραφόμενο βάθος της κοίλανσης του οπτικού νεύρου, μετρημένο σε mm.
- **Cup Shape Measure:** Συνιστά μέτρηση, που αναφέρεται στο τρισδιάστατο σχήμα της κοίλανσης του οπτικού δίσκου και είναι ανεξάρτητη του ‘reference plane’. Η τιμή της προκύπτει από την κατανομή συχνότητας του βάθους της κοίλανσης και ισούται με την τρίτη στιγμή (third moment) στην κατανομή της συχνότητας βάθους εντός του δίσκου. Προκύπτει

διαιρώντας το τετράγωνο της τρίτης στιγμής της κατανομής με την τρίτη δύναμη της δεύτερης στιγμής. Παίρνει τιμές μεταξύ -1 και +1.⁹¹ Η παράμετρος έχει τυπικά αρνητικό πρόσημο σε φυσιολογικά οπτικά νεύρα με μικρές και αβαθείς κοιλάνσεις και συχνότερες μικρές τιμές βάθους. Είναι λιγότερο αρνητική ή θετική σε βαθιές κοιλάνσεις με μεγάλες κλίσεις και συχνότερες υψηλές τιμές βάθους.⁹²

$$\text{Cup shape measure} = \frac{[\sum (X_i - X)^3/n]^2}{[\sum (X_i - X)^2/n]^3}$$

όπου X = μέσο βάθος, X_i = βάθος κάθε pixel και n = αριθμός pixels εντός του δίσκου.

- **Height Variation Contour:** Εκφράζει την διακύμανση των υψών της ‘contour line’ και προκύπτει από την διαφορά μεταξύ των σημείων της μέγιστης ανάσπασης και της μέγιστης κατάσπασης. Αυτή η παράμετρος μειώνεται στις περιπτώσεις, όπου η απώλεια των νευρικών ινών λόγω γλαυκωματικής βλάβης είναι διάχυτη ενώ αυξάνεται στις περιπτώσεις, όπου αναπτύσσεται εστιακό έλλειμμα νευρικών ινών. Μονάδα μέτρησής του το mm.
- **Maximum Contour Elevation:** Αντιστοιχεί στο υψηλότερο σημείο του αμφιβληστροειδούς επί της ‘contour line’, μετρούμενο σε σχέση με το μέσο ύψος της περιθηλαίας επιφάνειας. Μονάδα μέτρησής του το mm.
- **Maximum Contour Depression:** Αντιστοιχεί στο χαμηλότερο σημείο του αμφιβληστροειδούς επί της ‘contour line’, μετρούμενο σε σχέση με το μέσο ύψος της περιθηλαίας επιφάνειας. Μονάδα μέτρησής του το mm.
- **Mean RNFL Thickness:** Εκφράζει το μέσο πάχος της στιβάδας των νευρικών ινών αντίστοιχα προς την ‘contour line’. Μονάδα μέτρησής του το mm.

- **RNFL Cross-Section Area:** Εκφράζει την περιοχή, που περικλείεται μεταξύ του ‘reference plane’ και της ‘contour line’. Μονάδα μέτρησής του το mm^2 . Η τιμή της μειώνεται σε εστιακή ή γενικευμένη ελάττωση του ύψους της ‘contour line’.⁹³
- **Reference Height:** Περιγράφει την θέση του ‘reference plane’ σε σχέση με το μέσο ύψος της περιθλαϊκής αμφιβληστροειδικής επιφάνειας. Μονάδα μέτρησής του το mm.
- **Topography Standard Deviation (SD):** Αποτελεί έναν δείκτη ποιότητας της εικόνας, που αντιστοιχεί στην σταθερά απόκλιση (standard deviation, SD) των pixels στην τοπογραφική εικόνα του HRT. Μετριέται σε μm .
- **Classification:** Αποτελεί μια ταξινόμηση, που βασίζεται στην ανάλυση Moorfields. Μπορεί να λάβει τους χαρακτηρισμούς: «εντός φυσιολογικών ορίων» (‘Within Normal Limits’), «οριακή» (‘Borderline’) ή «εκτός φυσιολογικών ορίων» (‘Outside Normal Limits’).
- **Contour Line Modulation (CLM) Temporal - Superior:** Εκφράζει την διαφορά μεταξύ του μέσου ύψους του αμφιβληστροειδούς αντίστοιχα προς την ‘contour line’ του άνω κροταφικού τεταρτημορίου από το αντίστοιχο μέσο ύψος του άνω κροταφικού τεταρτημορίου. Μετριέται σε mm.
- **CLM Temporal Inferior:** Εκφράζει την διαφορά μεταξύ του μέσου ύψους του αμφιβληστροειδούς αντίστοιχα προς την ‘contour line’ του κάτω κροταφικού τεταρτημορίου από το αντίστοιχο μέσο ύψος του κάτω κροταφικού τεταρτημορίου. Μετριέται σε mm.
- **Average Variability (SD):** Εκφράζει την μέση σταθερά απόκλιση όλων των pixels, που περικλείονται από την ‘contour line’. Μονάδα μέτρησής της το mm.

Από τις παραπάνω στερεομετρικές παραμέτρους του HRT ως πλέον σημαντικές θεωρούνται οι εξής: cup shape measure, rim area, rim volume, mean RNFL thickness και

height variation contour. Το φυσιολογικό εύρος τιμών για όλες τις στερεομετρικές παραμέτρους του HRT παρουσιάζεται στον **Πίνακα 3**.

Παράμετρος	Φυσιολογικά	Αρχόμενο γλαύκωμα	Μέτριο γλαύκωμα	Προχωρημένο γλαύκωμα
Disc Area (mm²)	2.257 ± 0.563	2.345 ± 0.569	2.310 ± 0.554	2.261 ± 0.461
Cup Area (mm²)	0.768 ± 0.505	0.953 ± 0.594	1.051 ± 0.647	1.445 ± 0.52
Rim Area (mm²)	1.489 ± 0.291	1.393 ± 0.340	1.260 ± 0.415	0.817 ± 0.334
Cup Volume (mm³)	0.240 ± 0.245	0.294 ± 0.270	0.334 ± 0.318	0.543 ± 0.425
Rim Volume (mm³)	0.362 ± 0.124	0.323 ± 0.156	0.262 ± 0.139	0.128 ± 0.096
Cup/Disc Area ratio	0.314 ± 0.152	0.380 ± 0.179	0.430 ± 0.203	0.621 ± 0.189
Mean Cup Depth (mm)	0.262 ± 0.118	0.279 ± 0.115	0.289 ± 0.130	0.366 ± 0.182
Maximum Cup Depth (mm)	0.679 ± 0.223	0.680 ± 0.210	0.674 ± 0.249	0.720 ± 0.276
Cup Shape Measure	-0.181 ± 0.092	-0.147 ± 0.098	-0.122 ± 0.095	-0.036 ± 0.096
Height Variation contour (mm)	0.384 ± 0.087	0.364 ± 0.100	0.330 ± 0.108	0.256 ± 0.090
Mean RNFL Thickness (mm)	0.384 ± 0.063	0.217 ± 0.076	0.182 ± 0.086	0.130 ± 0.061
RNFL Cross-Sectional Area (mm²)	1.282 ± 0.328	1.155 ± 0.396	0.957 ± 0.440	0.679 ± 0.302

Πίνακας 3: Εύρος τιμών των στερεομετρικών παραμέτρων του HRT. (Τροποποιημένος από την βιβλιογραφία)⁹⁴

Η μεγάλη διακύμανση τιμών των παραμέτρων αυτών μεταξύ φυσιολογικών και γλαυκωματικών οπτικών νεύρων καθιστά εύλογο το συμπέρασμα, ότι αυτές πρέπει να αντιμετωπίζονται ως οδηγός και όχι ως εργαλείο, που εξασφαλίζει απόλυτα την διάγνωση της γλαυκωματικής βλάβης.

Καθώς η διακύμανση των στερεομετρικών παραμέτρων περιορίζει σημαντικά την αξιοπιστία καθεμιάς από αυτές μεμονωμένα, έχουν προταθεί διάφοροι αλγόριθμοι, που λαμβάνουν υπόψη ορισμένες παραμέτρους, προκειμένου διακρίνουν τα φυσιολογικά από τα γλαυκωματικά οπτικά νεύρα με ποικίλη διαγνωστική αξία. Ανάμεσα σ' αυτούς συγκαταλέγονται οι αλγόριθμοι 'F.S. Mikelberg' (FSM), 'Burk' και 'R. Bathija' (RB), που καλούνται 'Discriminant Function Values'. Τα αποτελέσματά τους ερμηνεύονται είτε ως «φυσιολογικά» ('Normal'), είτε ως «εκτός των φυσιολογικών ορίων» ('Outside normal Limits'). Για παράδειγμα, η αναφερόμενη βιβλιογραφικά ευαισθησία του αλγορίθμου FSM κυμαίνεται μεταξύ 59.1 και 80% ενώ η ειδικότητά του μεταξύ 60 και 86.7%.^{95,96}

2.6. Ανάλυση Moorfields (Moorfields Regression Analysis, MRA)

Εκτός από τις προαναφερθείσες φόρμουλες, που δημιουργήθηκαν συνδυάζοντας στερεομετρικές παραμέτρους του HRT, προκειμένου να αυξήσουν την ικανότητα διάκρισης μεταξύ γλαυκωματικών και φυσιολογικών οπτικών νεύρων, η ανάλυση Moorfields ('Moorfields Regression Analysis', MRA) αποτελεί τον πλέον διαδεδομένο δομικό αλγόριθμο για την διάγνωση του γλαυκώματος και έχει πλέον ενσωματωθεί στην εξέταση του HRT.

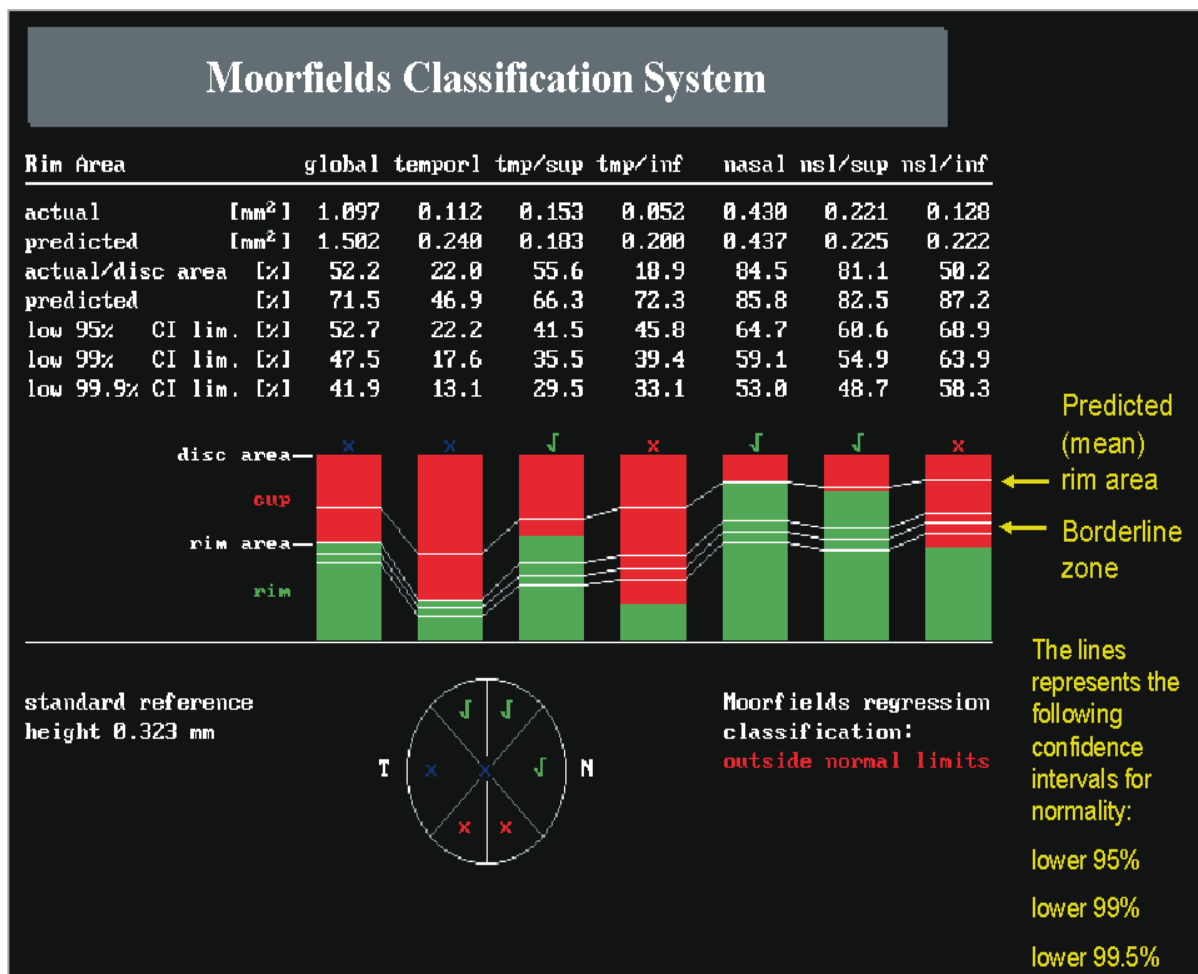
Το σκεπτικό της ανάλυσης Moorfields είναι, ότι οι δομικές μεταβολές του οπτικού νεύρου αποτελούν βασικό χαρακτηριστικό της γλαυκωματικής βλάβης, οπότε οι σχετικές με αυτήν μετρήσεις πρέπει να επικεντρώνονται σε αυτήν την κατεύθυνση. Η ανάλυση αυτή ενσωματώνει δεδομένα, τα οποία αφορούν φυσιολογικές συσχετίσεις του οπτικού νεύρου,

όπως η συσχέτιση του νευροαμφιβληστροειδικού χείλους (rim) με το συνολικό μέγεθος του οπτικού δίσκου και η πιθανότητα σμίκρυνσης του rim με την ηλικία, καθώς και γνώσεις σχετιζόμενες με την πρόοδο της γλαυκωματικής βλάβης.^{94, 95}

Η ανάλυση Moorfields περιλαμβάνει όλα τα τεταρτημόρια του οπτικού νεύρου, προκειμένου να μην διαφύγουν της διάγνωσης ακόμη κι εκείνες οι περιπτώσεις, όπου η βλάβη ξεκινά από μη αναμενόμενες περιοχές. Ο αλγόριθμος, που χρησιμοποιείται για την ανάλυση Moorfields, προέκυψε από μετρήσεις, που πραγματοποιήθηκαν σε μια ομάδα 112 φυσιολογικών οφθαλμών.^{97, 98}

Ο χαρακτηρισμός του οπτικού νεύρου ως «εκτός των φυσιολογικών ορίων» ('outside normal limits') στην ανάλυση Moorfields δεν σημαίνει απαραίτητως, ότι το συγκεκριμένο οπτικό νεύρο παρουσιάζει γλαυκωματικές βλάβες αλλά ότι οι μετρήσεις του βρίσκονται εκτός του εύρους τιμών, που υπολογίσθηκαν με βάση την συγκεκριμένη ομάδα οφθαλμών, που χρησιμοποιήθηκε για την δημιουργία του αλγορίθμου. Άλλωστε, είναι γνωστό ότι η διάγνωση των γλαυκωματικών βλαβών του οπτικού νεύρου είναι δυνατόν να τεθεί μόνο κλινικά, λαμβάνοντας ωστόσο υπόψη ένα πλήθος δεδομένων, συμπεριλαμβανομένων και εκείνων της εξέτασης HRT.

Ανασυνθέτοντας τα ευρήματα από διάφορα τμήματα του οπτικού νεύρου με τον συγκεκριμένο αλγόριθμο, το λογισμικό του μηχανήματος σημειώνει τα σχετικά δεδομένα πάνω στην τοπογραφική εικόνα του HRT, παράγοντας ένα γράφημα, που είναι γνωστό ως «γράφημα της ανάλυσης Moorfields» ('Moorfields analysis graph') (**Εικόνα 39**).



Εικόνα 39: Παράδειγμα ανάλυσης Moorfields, που αφορά οπτικό νεύρο ταξινομούμενο ως «εκτός των φυσιολογικών ορίων», με βάση την αναλογική σχέση της περιοχής του νευροαμφιβληστροειδικού χείλους (rim) προς την συνολική επιφάνεια του οπτικού δίσκου στην άνω κροταφική και την άνω ρινική περιοχή.⁹⁹

2.7. Εκτυπωμένες μορφές εξέτασης HRT^{86, 100, 101}

Τα δεδομένα των αναλύσεων, που προκύπτουν από την εξέταση με το HRT, παραδίδονται στον εξεταστή εκτυπωμένα σε διάφορες μορφές:

- **Εκτύπωση βασικής εξέτασης (Initial report printout)**

Πρόκειται για μια μορφή εκτύπωσης, που περιέχει πλήθος πληροφοριών (Εικόνα 40).

Patient:

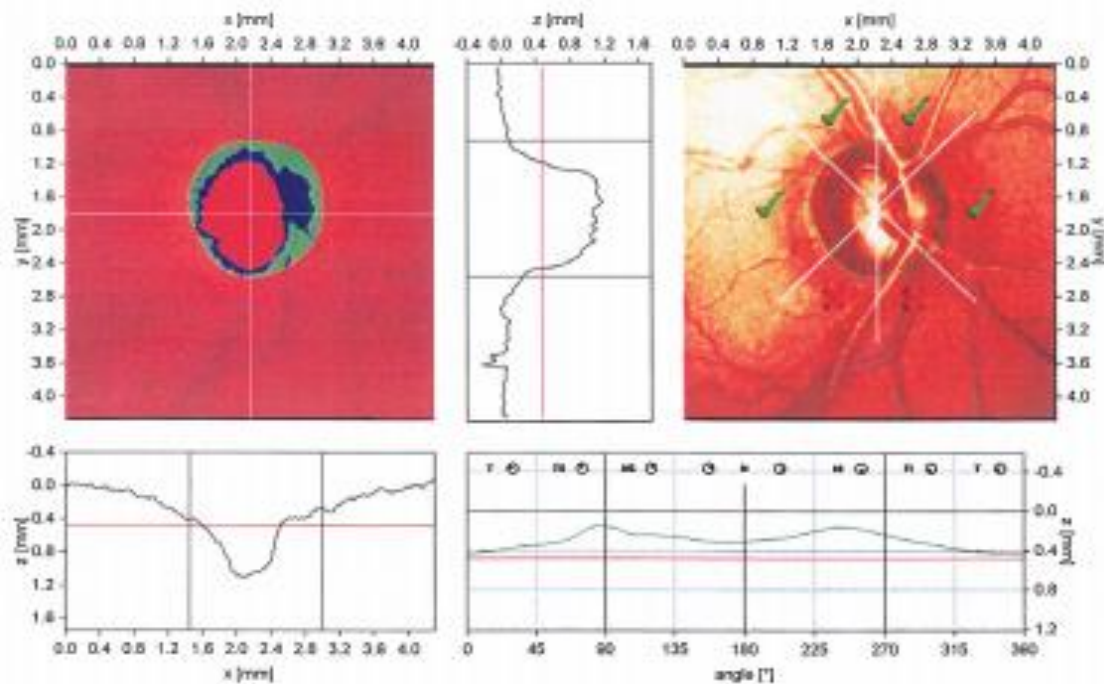
Sex: male DOB:

Pat-ID: —

OD

Examination: Date:

Scan: Focus: 0.00 dpt Depth: 3.25 mm Operator: gj IOP: —



Stereometric Analysis OWH		Normal Range
Disk Area	2.045 mm ²	1.82 - 2.82
Cup Area	0.971 mm ²	0.26 - 1.27
Rim Area	1.138 mm ²	1.29 - 1.78
Cup Volume	0.342 mm ³	-0.01 - 0.49
Rim Volume	0.282 mm ³	0.24 - 0.89
Cup/Disk Area Ratio	0.445	0.15 - 0.47
Linear Cup/Disk Ratio	0.697	0.35 - 0.80
Mean Cup Depth	0.360 mm	0.14 - 0.36
Maximum Cup Depth	0.690 mm	0.46 - 0.90
Cup Shape Measure	-0.898	-0.27 - -0.89
Height Variation Coefficient	0.279 mm	0.28 - 0.47
Mean RNFL Thickness	0.184 mm	0.18 - 0.21
RNFL Gross Sectional Area	0.935 mm ²	0.95 - 1.61
Reference Height	0.477 mm	
Topography Std Dev.	18 μm	

Horfield's Classification: Outside normal limits (*)

(*) Horfield's regression classification (Ophthalmology 1996;108:1187-1191). Classification based on statistics. Diagnosis is physician's responsibility.

Comments:

Date: Signature:

Εικόνα 40: Η εκτύπωση της βασικής εξέτασης (Initial report printout). (Από το αρχείο του Τμήματος Γλαυκώματος του Γ.Ν.Α. «Γ. Γεννηματάς»)

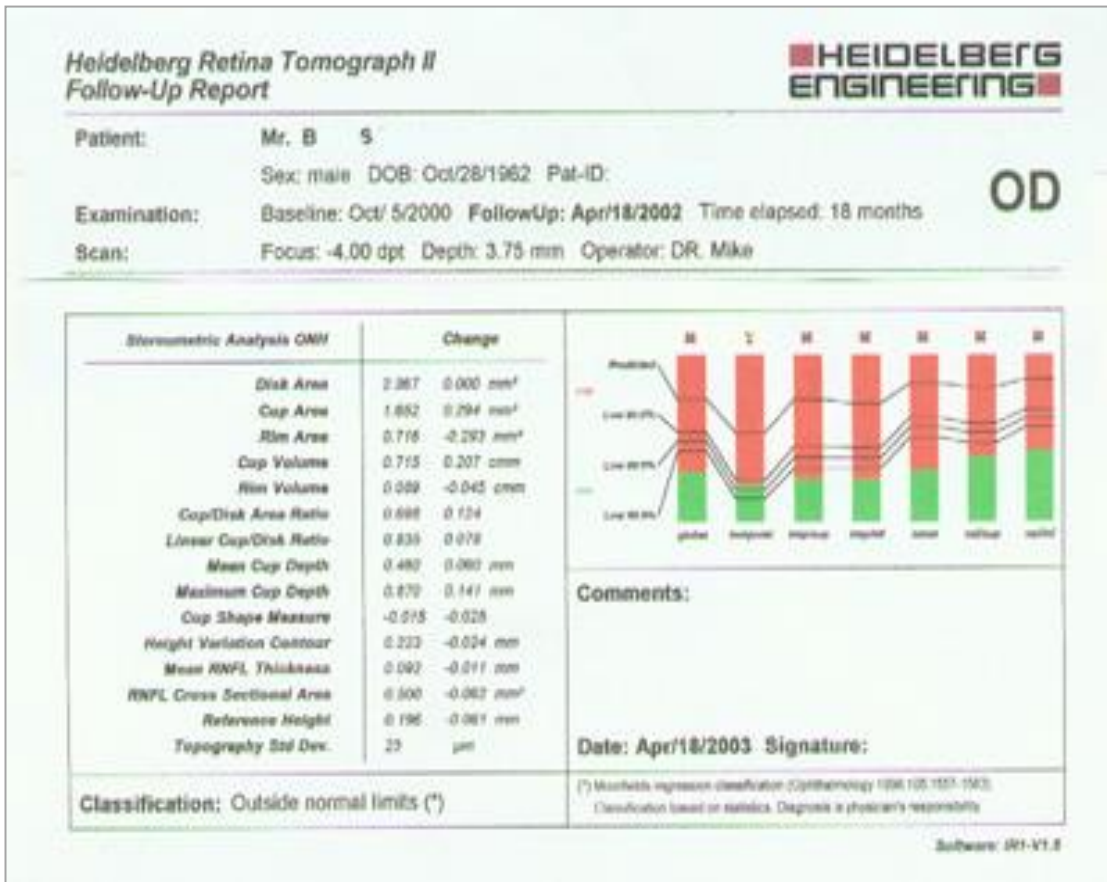
Στην κορυφή της σελίδας παρατίθενται δημογραφικά στοιχεία του ασθενούς. Το αμέσως πιο κάτω κείμενο τμήμα περιέχει: αριστερά την τοπογραφική απεικόνιση (topography image) του οπτικού νεύρου, στο μέσο την οβελιαία ανάλυση ('vertical interactive analysis') και δεξιά την ανακλαστική απεικόνιση (reflectance image), με την ανάλυση Moorfields σημειωμένη πάνω σε αυτή. Στο τρίτο τμήμα διακρίνεται αριστερά η οριζόντια ανάλυση του οπτικού νεύρου ('horizontal interactive analysis') και στα δεξιά το διάγραμμα ύψους της αφοριστικής γραμμής ('contour height line graph'). Στο τέταρτο τμήμα στο κάτω μέρος της σελίδας αριστερά παρουσιάζεται η στερεομετρική ανάλυση και δεξιά το γράφημα της ανάλυσης Moorfields. Σ' αυτήν την μορφή εκτύπωσης καταγράφονται συνολικά δεκατέσσερις στερεομετρικές παράμετροι, οι σημαντικότερες από τις οποίες σημειώνονται με έντονη γραφή.

- **Εκτύπωση παρακολούθησης (Follow-up print out)**

Αυτή η μορφή εκτύπωσης είναι ουσιαστικά ίδια με την βασική εκτύπωση (initial report) αλλά περιλαμβάνει επιπλέον πληροφορίες, όπως η ημερομηνία όχι μόνο της συγκεκριμένης εξέτασης αλλά και προηγούμενης εξέτασης αναφοράς, καθώς και το διάστημα, που έχει μεσολαβήσει μεταξύ των δύο εξετάσεων. Τα υπόλοιπα τμήματα είναι παρόμοια με εκείνα της βασικής εκτύπωσης με τις εξής μικρές διαφορές:

- ✓ Στην τοπογραφική απεικόνιση οι περιοχές, που παρουσιάζουν επιδείνωση σε σύγκριση με την προηγούμενη εξέταση εμφανίζονται με κόκκινο χρώμα ενώ εκείνες, στις οποίες παρατηρείται βελτίωση, εμφανίζονται με πράσινο χρώμα (**Εικόνα 41**).
- ✓ Στο γράφημα του ύψους της 'contour line' εμφανίζονται ταυτόχρονα το γράφημα της εξέτασης αναφοράς με γκρι χρώμα και το γράφημα της τρέχουσας εξέτασης με πράσινο χρώμα, έτσι ώστε να γίνεται ευκολότερη η σύγκρισή τους.

- ✓ Στην στερεομετρική ανάλυση σημειώνονται οι διαφορές για κάθε παράμετρο.



Εικόνα 41: Η εκτύπωση παρακολούθησης (Follow-up print out). (Από το αρχείο του Τμήματος Γλαυκώματος του Γ.Ν.Α. «Γ. Γεννηματάς»)

- **Εκτύπωση ‘OU Quickview’**

Σε αυτήν την μορφή εκτύπωσης εμφανίζονται τα πλέον σημαντικά στοιχεία της εξέτασης του HRT στην ίδια σελίδα και για τους δύο οφθαλμούς, έτσι ώστε τυχόν διαφορές μεταξύ τους να μπορούν να εκτιμηθούν εύκολα. Στην εκτύπωση αυτή περιλαμβάνονται οι τοπογραφικές και ανακλαστικές απεικονίσεις, το διάγραμμα του μέσου ύψους της ‘contour line’ και οι πέντε σημαντικότερες στερεομετρικές παράμετροι μαζί με τον λόγο linear cup / disc ratio. Στο κάτω μέρος της εκτύπωσης εμφανίζονται οι ‘contour lines’ και των δύο οφθαλμών σε ένα κοινό διάγραμμα.

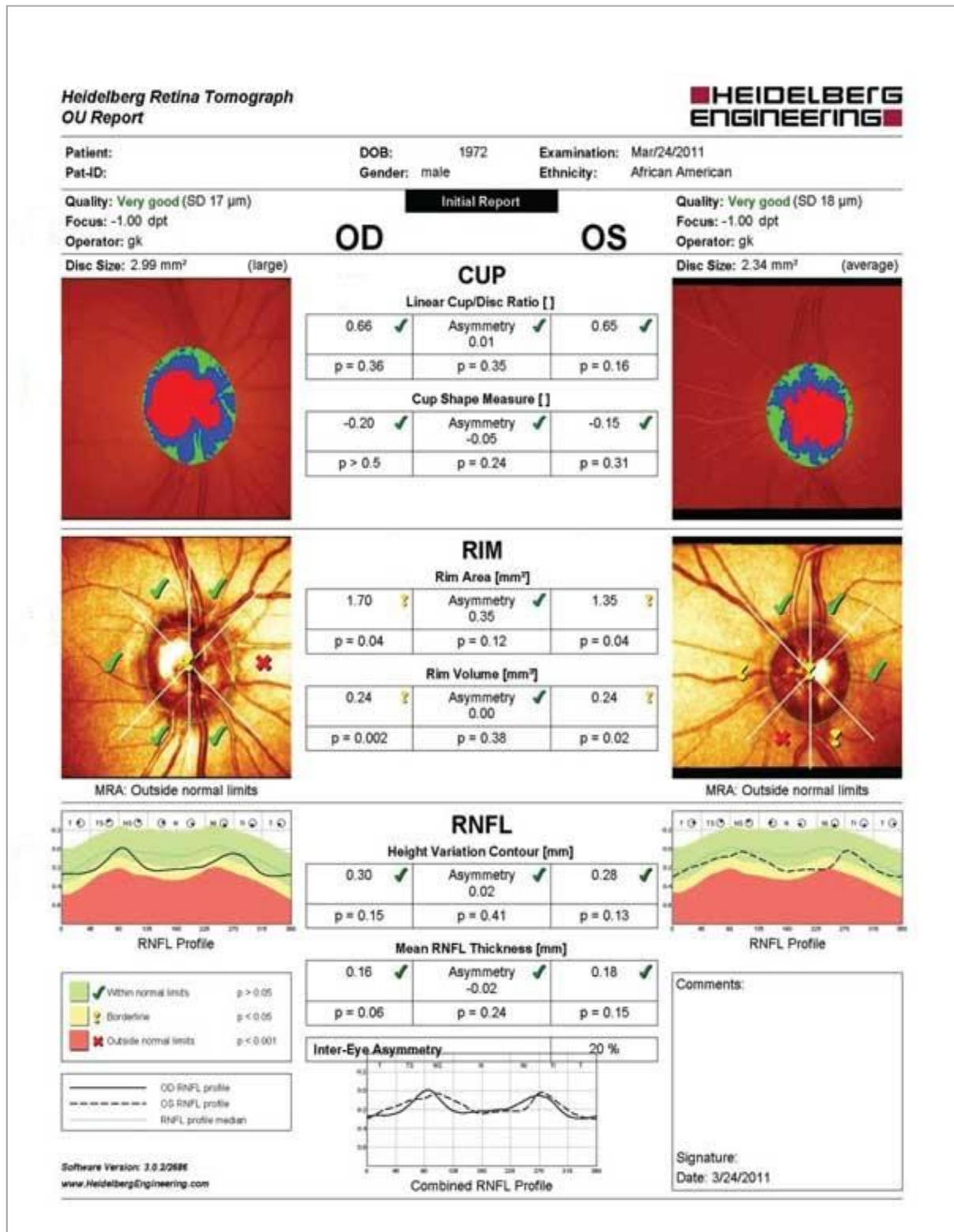
- **Εκτύπωση ‘OU report’**

Το λογισμικό HRT III εμπεριέχει μια καινούρια μορφή εκτύπωσης, που ονομάζεται ‘OU report’. Αυτή συνιστά την περισσότερο χρησιμοποιούμενη στην κλινική πράξη, αν και οι υπόλοιπες μορφές παραμένουν διαθέσιμες, εφόσον το επιθυμεί ο χειριστής του HRT.

Ο σχεδιασμός της μορφής αυτής είναι πιο φιλικός για τον χρήστη, περιλαμβάνοντας έναν σημαντικό αριθμό βελτιώσεων. Έτσι, όλες οι παράμετροι διορθώνονται αυτόματα, λαμβάνοντας υπόψη την ηλικία και το διαφορετικό μέγεθος του οπτικού δίσκου για κάθε εξεταζόμενο. Τέλος, η βάση δεδομένων για τις φυσιολογικές τιμές έχει διευρυνθεί, ώστε να περιλαμβάνει και τις εθνολογικές διαφορές. Με αυτόν τον τρόπο, τα δεδομένα της εξέτασης είναι πολύ πιο ευαίσθητα στην ανακάλυψη γλαυκωματικών αλλοιώσεων.

Η εκτύπωση διαιρείται σε τέσσερα τμήματα (**Εικόνα 42**). Το πάνω τμήμα της παρέχει πληροφορίες για το είδος της εξέτασης (baseline ή follow-up), δημογραφικά στοιχεία του ασθενούς (όνομα, ηλικία, φύλο, φυλή) και πληροφορίες, που αφορούν την συγκεκριμένη λήψη (image quality score, focus position, εάν χρησιμοποιήθηκαν ή όχι αστιγματικοί φακοί). Το δεύτερο τμήμα περιλαμβάνει στοιχεία, που αναφέρονται στην κοίλανση του οπτικού νεύρου, καθώς και τις τοπογραφικές εικόνες με τα ανατομικά στοιχεία του (μέγεθος, σχήμα και θέση της κοίλανσης, μέγεθος του οπτικού δίσκου). Σ’ αυτό το τμήμα περιλαμβάνονται επίσης δύο παράμετροι που σχετίζονται με την κοίλανση – ο λόγος ‘Cup / Disc Area Ratio’ και το ‘Cup Shape Measure’ – και στοιχεία σχετικά με την συμμετρία των δύο οφθαλμών. Το τρίτο τμήμα καταγράφει τις παραμέτρους, που συσχετίζονται με το νευροαμφιβληστροειδικό χείλος (‘rim area’ και ‘rim volume’), ενσωματώνοντας επιπλέον τα αποτελέσματα της ανάλυσης Moorfields. Και σε αυτό το τμήμα υπάρχει ανάλυση συμμετρίας των δύο οφθαλμών. Στο τέταρτο τμήμα περιέχονται πληροφορίες για τις νευροαμφιβληστροειδικές

ίνες (RNFL) σε χρωματικό χάρτη και η ανάλυση των εξής τριών παραμέτρων: ‘height variation contour’, ‘mean RNFL thickness’ και ‘inter-eye symmetry’.

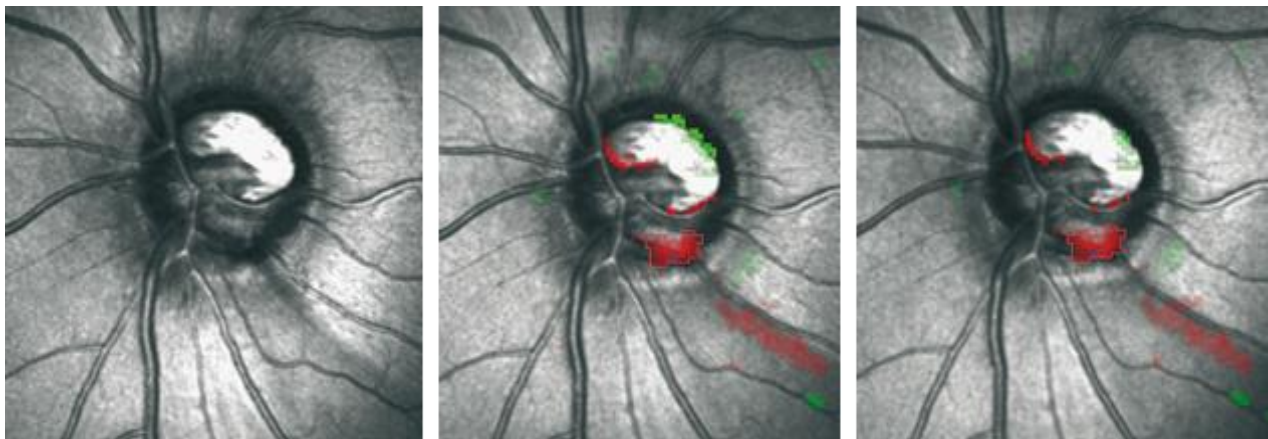


Εικόνα 42: Η νέα μορφή εκτύπωσης ‘OU Report’, που περιλαμβάνεται στο λογισμικό του HRT III. (Από το αρχείο του Τμήματος Γλαυκώματος του Γ.Ν.Α. «Γ. Γεννηματάς»)

2.8. Παρακολούθηση πορείας γλαυκωματικής βλάβης με HRT

Το λογισμικό του HRT III παρέχει την δυνατότητα ενσωμάτωσης των εξετάσεων, που είχαν ληφθεί με το προηγούμενο λογισμικό, με σκοπό την ευκολότερη σύγκρισή τους. Όσον αφορά την παρακολούθηση της πορείας της γλαυκωματικής βλάβης με το HRT υπάρχουν δύο αλγόριθμοι: η ανάλυση ‘Topographic Change Analysis’ (TCA) και το ‘Trend Analysis’.¹⁰²⁻¹⁰⁴

Η TCA αποτελεί μια στατιστική μέθοδο, που αναφέρεται στην πιθανότητα μεταβολής του ύψους στο όριο του οπτικού δίσκου.¹⁰³ Κατά την TCA ως αλλαγή του ύψους στην ψηφιοποιημένη εικόνα του οπτικού νεύρου ορίζεται η κατάσπαση μιας ομάδας 20 ή περισσότερων ψηφιακών μονάδων (superpixels) (**Εικόνα 43**). Καθώς η TCA είναι ανεξάρτητη της ‘contour line’ και δεν επηρεάζεται από την θέση του ‘reference plane’ – που ενδεχομένως διαφοροποιούνται μεταξύ των εξετάσεων – θεωρείται ιδιαίτερα χρήσιμη στην κλινική πράξη.¹⁰⁴



Εικόνα 43: Ανίχνευση της προόδου της γλαυκωματικής βλάβης με την ανάλυση TCA. (Από το αρχείο του Τμήματος Γλαυκώματος του Γ.Ν.Α. «Γ. Γεννηματάς»)

Η ‘Trend Analysis’ εξετάζει την διαχρονική μεταβολή των στερεομετρικών παραμέτρων, χρησιμοποιώντας την καινούρια βάση δεδομένων για τις φυσιολογικές τιμές. Η μέχρι σήμερα διαθέσιμη βιβλιογραφία για αυτήν την ανάλυση είναι πολύ περιορισμένη.

3. ΟΠΤΙΚΑ ΠΕΔΙΑ

3.1. Εισαγωγή

Τις τελευταίες δεκαετίες η αυτόματη στατική περιμετρία έχει επικρατήσει στην καθημερινή κλινική πράξη για την διάγνωση και την παρακολούθηση του γλαυκώματος. Από το πλήθος των αυτόματων περιμέτρων, που έχουν διατεθεί στην αγορά, το πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο είναι το ‘Humphrey Field Analyzer’ (Humphrey Instruments, California USA).⁶⁶ Πρόκειται για αυτόματη στατική περιμετρία, που στις δύο τελευταίες εκδόσεις του (745i και 750i) εκτός της White-on-White (WoW) περιμετρίας παρέχει επίσης την δυνατότητα Blue-on-Yellow (BoY) περιμετρίας (**Εικόνα 44**).



Εικόνα 44: Το περίμετρο ‘Humphrey Field Analyzer’ (HFA).¹⁰⁵

Με το συγκεκριμένο περίμετρο η διαδικασία της εξέτασης είναι πλήρως αυτοματοποιημένη και το αποτέλεσμα της είναι δυνατό να αποθηκευτεί στον σκληρό δίσκο του ή να εξαχθεί σε ψηφιακή μορφή, ώστε να είναι διαθέσιμο για σύγκριση με μελλοντικές εξετάσεις.

Το περίμετρο αυτό βασίστηκε στην λογική του περιμέτρου Goldmann, δηλαδή στην αναγνώριση ενός στόχου πάνω σε μια κοίλη επιφάνεια. Το μέγεθος του στόχου και της κοίλης επιφάνειας είναι ίδια με εκείνα του περιμέτρου Goldmann. Οι στόχοι προβάλλονται

από μια φωτεινή πηγή, που με την βοήθεια κατόπτρων κατευθύνει την δέσμη - στόχο σε διάφορα σημεία μιας κοίλης επιφάνειας. Η καταγραφή του φωτεινού ερεθίσματος γίνεται σε decibel (dB), που αντιστοιχούν στην φωτεινή ευαισθησία του αμφιβληστροειδούς. Σε αμφιβληστροειδείς υψηλότερης ευαισθησίας μειώνεται ο ουδός ευαισθησίας στα διαφορετικής έντασης ερεθίσματα. Φωτομετρικές μονάδες όπως η αποστίλβη (asb) χρησιμοποιούνται μόνο για τον καθορισμό της έντασης του στόχου ενώ σε όλες τις εκτυπωμένες αναφορές του οπτικού πεδίου χρησιμοποιείται ως μονάδα το decibel (dB). Αλλαγές στην φωτεινότητα του στόχου επιτυγχάνονται με την χρήση ουδέτερων φίλτρων.

Παρά την εξέλιξη της αυτόματης στατικής περιμετρίας, όσον αφορά την αξιοπιστία του αποτελέσματος των οπτικών πεδίων, πάντα υπάρχουν υποκειμενικοί παράγοντες, εμπλεκόμενοι στην διαδικασία της εξέτασης, όπως η εξοικείωση με αυτήν (μάθηση), η κόπωση και οι παρατηρούμενες στον ίδιο εξεταζόμενο διακυμάνσεις του αμφιβληστροειδούς στην φωτεινή ευαισθησία.

Έχει διαπιστωθεί, ότι η διαδικασία της εξοικείωσης με την εξέταση και η κόπωση κατά την διάρκειά της επηρεάζουν σε σημαντικό βαθμό τα αποτελέσματα των πρώτων τουλάχιστον εξετάσεων οπτικών πεδίων σε μεγάλο ποσοστό ατόμων.¹⁰⁶ Ωστόσο, θεωρείται ότι η διενέργεια τριών διαφορετικών εξετάσεων οπτικών πεδίων στον ίδιο εξεταζόμενο εξασφαλίζει στις απαντήσεις του εξεταζόμενου έναν αποδεκτό βαθμό αξιοπιστίας.^{107, 108} Αυτό έχει ιδιαίτερη σημασία, καθώς το πρώτο οπτικό πεδίο χρησιμοποιείται ως εξέταση αναφοράς για σύγκριση με τις επόμενες. Έτσι, μια πραγματική μείωση της ευαισθησίας του αμφιβληστροειδούς θα μπορούσε να ισοσκελιστεί μέσω της μάθησης του εξεταζόμενου και να διαλάβει της προσοχής, οπότε θεωρείται σκόπιμο ως εξέταση αναφοράς του οπτικού πεδίου να μην λαμβάνεται εκείνη, που διενεργείται σε ένα άτομο για πρώτη φορά.

Επιπλέον, η προσοχή και η προσπάθεια, που απαιτούνται από τον εξεταζόμενο κατά την εξέταση, είναι δυνατόν να επηρεάσουν την αξιοπιστία της. Αύξηση του χρόνου εξέτασης έχει συσχετισθεί με αντίστοιχη αύξηση του ουδού της φωτεινής αντίληψης. Μάλιστα η συγκεκριμένη επίδραση της κόπωσης στην ευαισθησία του αμφιβληστροειδούς τείνει να γεινιάζει με τα αληθή σκοτώματα του οπτικού πεδίου.¹⁰⁹⁻¹¹²

Ο τρίτος παράγοντας, που επηρεάζει την αξιοπιστία της εξέτασης οπτικού πεδίου και περιορίζεται με την εξοικείωση του εξεταζομένου, είναι η διακύμανση στην ευαισθησία του αμφιβληστροειδούς. Μετρώντας τον ουδό ενός σημείου του αμφιβληστροειδούς σε ένα φωτεινό ερέθισμα, αρκετές φορές διαπιστώνεται ότι αυτή δεν είναι ίδια αλλά παρουσιάζει διακυμάνσεις. Οι διακυμάνσεις ονομάζονται «διακυμάνσεις βραχείας διάρκειας» (short-term fluctuations, SF), όταν παρατηρούνται στην ίδια εξέταση και «διακυμάνσεις μακράς διάρκειας» (long-term fluctuations, LF), όταν καταγράφονται σε διαφορετικές εξετάσεις. Οι μακράς διάρκειας αποτελούν δείκτη επικινδυνότητας για την ύπαρξη γλαυκωματικής βλάβης ενώ οι βραχείας διάρκειας συσχετίζονται με την διαδικασία εξοικείωσης με την εξέταση (μάθηση) και τείνουν να μειωθούν, όσο ο εξεταζόμενος εξοικειώνεται με αυτήν.^{113, 114}

3.2. Μη χρωματική ή SAP (standard automated) ή White-on-White (WoW) περιμετρία

Στο περίμετρο Humphrey ο φωτισμός του φόντου είναι ρυθμισμένος στις 31.5 μονάδες αποστύβης (asb), η φωτεινότητα του στόχου μπορεί να πάρει τιμές από 0.08 έως 10.000 μονάδες αποστύβης (asb) και η διάρκεια του φωτεινού ερεθίσματος είναι 200 ms. Η ευαισθησία του αμφιβληστροειδούς στο φωτεινό ερέθισμα δίνεται από τον παρακάτω τύπο:

$$\text{Ευαισθησία αμφιβληστροειδούς (dB)} = 10 \log (L_b/\Delta L) + 25,$$

όπου L_b είναι η ένταση της φωτεινότητας του φόντου και ΔL η ένταση της φωτεινότητας του στόχου.

Με την βοήθεια κατόπτρων ο στόχος προβάλλεται στον θόλο του πεδίου πάνω σε προκαθορισμένες θέσεις, των οποίων η διαδοχή είναι τυχαία. Η White-on-White (WoW) περιμετρία έχει την δυνατότητα χρήσης είτε ουδικών, είτε υπερουδικών προγραμμάτων.

- **Ουδικά προγράμματα ('Threshold tests')**

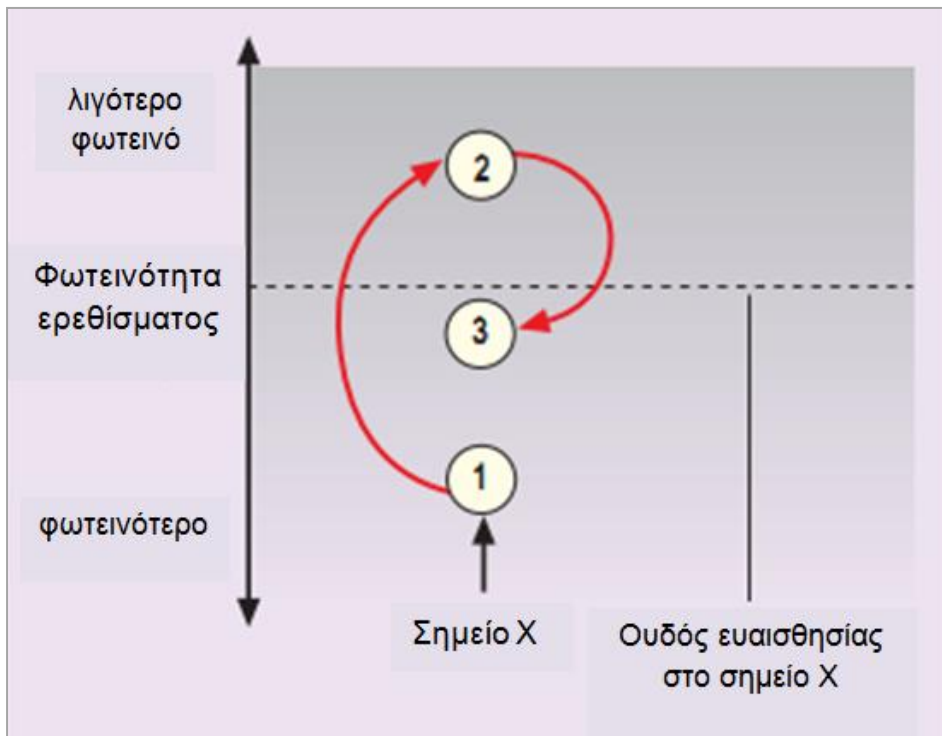
Τα ουδικά προγράμματα επιτρέπουν μια ποσοτική εκτίμηση της ευαισθησίας του αμφιβληστροειδούς, προσδιορίζοντας το μικρότερης έντασης φωτεινό ερέθισμα (ουδικό), που μπορεί να γίνει αντιληπτό από τον ασθενή σε προκαθορισμένες θέσεις του οπτικού πεδίου. Για κάθε εξεταζόμενο το πρόγραμμα καθορίζει στην αρχή της εξέτασης ένα πρότυπο «φυσιολογικό» οπτικό πεδίο, χρησιμοποιώντας τέσσερα κεντρικά σημεία του οπτικού πεδίου, ένα για κάθε τεταρτημόριο. Για καθένα από αυτά τα σημεία καθορίζεται η δεύτερη πιο ευαίσθητη τιμή του ουδικού ερεθίσματος και ακολούθως ο λόφος αναφοράς της όρασης για το πρότυπο «φυσιολογικό» πεδίο συμπληρώνεται από το λογισμικό της συσκευής, λαμβάνοντας υπόψη την ηλικία του εξεταζομένου και την θέση των σημείων του οπτικού πεδίου, όσον αφορά την απόσταση από τα κεντρικά σημεία. Στην συνέχεια, τα αποτελέσματα συγκρίνονται με το πρότυπο εξατομικευμένο πεδίο και κρίνονται ανάλογα ως φυσιολογικά ή παθολογικά.

Υπάρχουν έξι ουδικά προγράμματα εξέτασης: τα '24-2', '30-2', '10-2', 'Macula', '60-4' και 'Nasal Step'. Για το γλαύκωμα χρησιμοποιούνται κυρίως: α) το '24-2', στο οποίο 54 σημεία προβάλλονται σε μια περιοχή 24° γύρω από το σημείο προσήλωσης και β) το '30-2', στο οποίο 76 σημεία προβάλλονται σε μια περιοχή 30° γύρω από το σημείο προσήλωσης.

Για τα ουδικά προγράμματα υπάρχουν αντίστοιχες στρατηγικές εξέτασης:

- ✓ Στρατηγική 'Full-threshold': Εφαρμόζει για τον καθορισμό του ύψους του ουδού του ερεθίσματος την λογική «του ανεβοκατεβάσματος κλίμακας», δηλαδή η φωτεινότητα του ερεθίσματος αυξομειώνεται κατά 4dB, βαίνοντας μειούμενη μέχρι ο εξεταζόμενος να παύσει να αντιλαμβάνεται το μειωμένης έντασης ερέθισμα (**Εικόνα**

45). Ακολούθως η διαδικασία συνεχίζεται με τον ίδιο τρόπο αλλά πλέον η ένταση του στόχου μεταβάλλεται κατά 2dB. Η χαμηλότερη ένταση φωτός, που αντιλαμβάνεται ο εξεταζόμενος, αντιπροσωπεύει την τιμή του ουδού (threshold). Αυτή η στρατηγική είναι επίσης γνωστή ως «αλγόριθμος κλίμακας 4-2 dB».



Εικόνα 45: Αλγόριθμος κλίμακας 4-2 dB. Το πρώτο ερέθισμα είναι φωτεινότερο από τον ουδό. Το δεύτερο ερέθισμα είναι κατά 4 dB λιγότερο φωτεινό και μικρότερης φωτεινότητας από τον ουδό. Το τρίτο ερέθισμα είναι κατά 2 dB φωτεινότερο από το δεύτερο και μεγαλύτερης φωτεινότητας από τον ουδό. Σε αρκετές περιπτώσεις απαιτείται επανάληψη της διαδικασίας σε 5 ή περισσότερα σημεία, καθώς το αρχικό ερέθισμα μπορεί να είναι σημαντικά φωτεινότερο ή μικρότερης φωτεινότητας από τον ουδό. (Τροποποιημένη από την βιβλιογραφία)¹¹⁵

- ✓ Στρατηγική 'FASTPAC': Χρησιμοποιεί στόχους ρυθμισμένους σε φωτεινότητα 3 dB πάνω από τον ουδό του φωτεινού ερεθίσματος. Με τον τρόπο αυτό μειώνεται κατά πολύ ο χρόνος της εξέτασης αλλά παράλληλα ελαττώνεται και η ακρίβεια της.
- ✓ Στρατηγική 'Swedish interactive threshold algorithm' (SITA): Η εισαγωγή της αποτέλεσε σημαντική πρόοδο στην μείωση του χρόνου εξέτασης των οπτικών πεδίων.

Υπάρχουν δύο στρατηγικές - αλγόριθμοι SITA, η 'SITA Standard' και η 'SITA Fast'. Στην 'SITA Standard' ο χρόνος εξέτασης μειώνεται περίπου στο μισό σε σχέση με την στρατηγική 'Full Threshold' ενώ στην 'SITA Fast' η εξέταση πραγματοποιείται περίπου στο ένα τρίτο του χρόνου.

Η στρατηγική 'SITA' χρησιμοποιεί για τον καθορισμό του ουδού του φωτεινού ερεθίσματος πληροφορίες, που λαμβάνονται καθόλη την διάρκεια της εξέτασης, την διαδικασία της οποίας ανανεώνει συνεχώς. Όλες οι απαντήσεις του εξεταζόμενου αξιοποιούνται για να καθοριστεί ο ουδός σε όλα τα σημεία εξέτασης. Η αρχική εκτίμηση της φωτεινότητας του στόχου βασίζεται στον λόφο της όρασης και διορθώνεται ανάλογα με την ηλικία. Στην εκτίμηση της ευαισθησίας του φωτεινού ερεθίσματος συνυπολογίζονται πληροφορίες από την καμπύλη της όρασης, την διαμόρφωση (pattern) των σκοτωμάτων στους γλαυκωματικούς ασθενείς και τον τρόπο σύνδεσης του ουδού γειτονικών σημείων του οπτικού πεδίου. Η στρατηγική προκαθορίζει ένα επιτρεπόμενο ποσοστό σφάλματος για συγκεκριμένη περιοχή. Εάν οι απαντήσεις του εξεταζόμενου εμπίπτουν στο σφάλμα, η εξέταση για το σημείο αυτό διακόπτεται. Έτσι, με την συγκεκριμένη στρατηγική δαπανάται περισσότερος χρόνος στα περισσότερα ύποπτα σημεία.

- **Υπερουδικά προγράμματα ('Superthreshold tests')**

Πρόκειται για προγράμματα, που χρησιμοποιούνται ως ανιχνευτική εξέταση (screening test) σε μεγάλο μέρος του πληθυσμού. Ο χρόνος εξέτασης είναι μικρός αλλά αντίστοιχα και η ευαισθησία των προγραμμάτων αυτών είναι περιορισμένη. Οι αντίστοιχες στρατηγικές εξέτασης των προγραμμάτων αυτών είναι οι εξής:

- ✓ **Στρατηγική βασισμένη στην ηλικία ('Age reference screening strategy')**: Στον αλγόριθμο αυτό η φωτεινότητα του στόχου ρυθμίζεται σε κάθε ασθενή στα 6 dB πάνω από την αναμενόμενη για την ηλικία του ευαισθησία στην φωτεινή αντίληψη.

Τα αποτελέσματα συγκρίνονται με τα δεδομένα για την συγκεκριμένη ηλικία, που διαθέτει η σχετική βάση δεδομένων της συσκευής.

- ✓ **Στρατηγική βασισμένη στον ουδό ('Threshold related screening strategy')**: Στον αλγόριθμο αυτό δημιουργείται ένας λόφος όρασης αναφοράς και τα αποτελέσματα κάθε εξεταζόμενου συγκρίνονται με αυτόν. Για την δημιουργία του λόφου αναφοράς χρησιμοποιούνται τέσσερα σημεία – ένα από κάθε τεταρτημόριο του οπτικού πεδίου – και υπολογίζεται η δεύτερη πιο ευαίσθητη τιμή μετά την τιμή του ουδού στην φωτεινή αντίληψη. Στην συνέχεια με αυτόματο τρόπο συμπληρώνονται τα υπόλοιπα σημεία σε σχέση με τα προαναφερθέντα τέσσερα, συνυπολογίζοντας την μείωση της φωτεινής αντίληψης προς τα περιφερικότερα σημεία του οπτικού πεδίου αλλά και την ηλικία του εξεταζόμενου.

3.2.1. Εκτυπωμένες μορφές εξέτασης WoW περιμετρίας

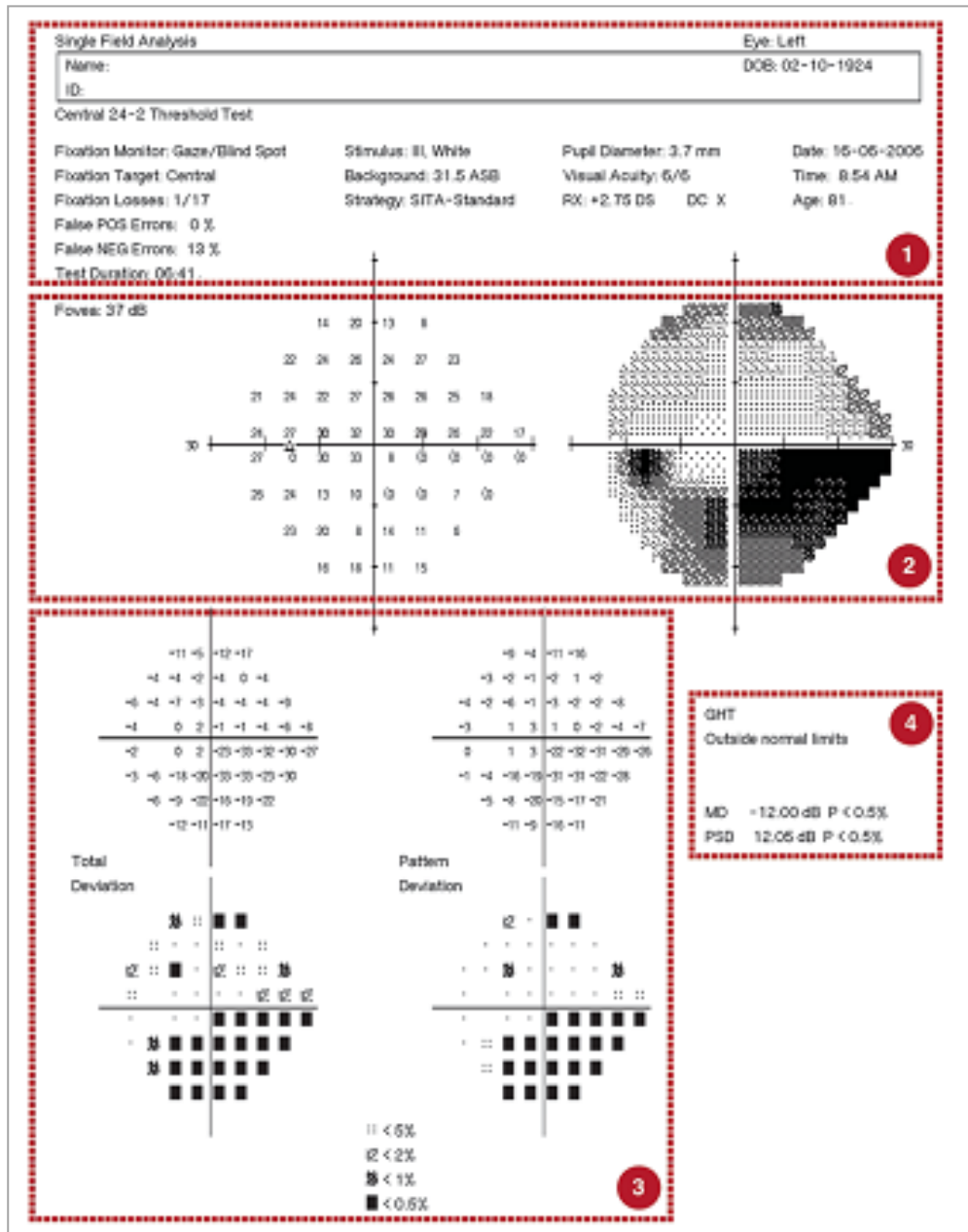
Τα αποτελέσματα της εξέτασης του οπτικού πεδίου με την WoW περιμετρία είναι δυνατόν να εκτυπωθούν σε πολλές μορφές. Το πρόγραμμα, που χρησιμοποιείται συχνότερα για την στατιστική ανάλυση των δεδομένων του οπτικού πεδίου και την απόδοσή τους σε γραφήματα, είναι το 'STATPAC' (Εικόνα 46). Η συγκεκριμένη εκτυπωμένη μορφή της εξέτασης περιλαμβάνει τα ακόλουθα στοιχεία:

- **Γενικά στοιχεία:** Περιλαμβάνουν το όνομα και την ηλικία του ασθενούς, τον εξεταζόμενο οφθαλμό (δεξιός ή αριστερός) και το πρόγραμμα οπτικού πεδίου, που χρησιμοποιήθηκε. Επίσης, υπάρχει η δυνατότητα καταγραφής πληροφοριών, που αφορούν την διάθλαση, την οπτική οξύτητα και το μέγεθος της κόρης.
- **Δείκτες αξιοπιστίας:** Απεικονίζονται στην άνω αριστερή γωνία του οπτικού πεδίου και αποτελούν μέτρο αξιοπιστίας της συγκεκριμένης εξέτασης. Όπως έχει αναφερθεί, οι

απαντήσεις του εξεταζόμενου επηρεάζονται από πλήθος παραγόντων, όπως η εξοικείωσή του με την εξέταση, η διάθεση, η ηλικία, η προσοχή και το επίπεδο συνεργασίας του. Οι δείκτες αξιοπιστίας καταγράφονται στο άνω αριστερό μέρος της εξέτασης και μας επιτρέπουν να εκτιμήσουμε, εάν και κατά πόσο η εξέταση των οπτικών πεδίων πραγματοποιήθηκε σωστά. Στην αρχή της εξέτασης καθορίζεται η τυφλή κηλίδα. Εάν ο εξεταζόμενος απαντήσει θετικά σε υπερουδικό ερέθισμα, προβαλλόμενο πάνω στην τυφλή κηλίδα, αυτό σημαίνει ότι δεν προσηλώνει σωστά, δηλαδή καταγράφεται σφάλμα τύπου προσήλωσης ('fixation loss error'). Εάν ο εξεταζόμενος απαντήσει θετικά σε απουσία ερεθίσματος, καταγράφεται ψευδώς θετικό σφάλμα ('false-positive error'). Εάν ο εξεταζόμενος δεν απαντήσει σε ερέθισμα πάνω από τον ουδό, καταγράφεται ψευδώς αρνητικό σφάλμα ('false-negative error'). Προκειμένου να ελεγχθούν τυχόν ψευδώς αρνητικές απαντήσεις στον ασθενή, δίνονται φωτεινά ερεθίσματα σε τυχαίες περιοχές, που έχουν ήδη εξετασθεί και λάβει θετικές απαντήσεις, σε φωτεινότητα κατά 9 dB ανώτερη της προηγούμενης εξέτασης. Μια εξέταση οπτικού πεδίου θεωρείται μη αξιόπιστη, εφόσον έχει σφάλματα προσήλωσης μεγαλύτερα του 20% ή εφόσον οι ψευδώς θετικές ή οι ψευδώς αρνητικές απαντήσεις υπερβαίνουν το 33 %. Σε καθεμιά από τις παραπάνω περιπτώσεις σημειώνεται ένα 'XX' δίπλα στον αντίστοιχο δείκτη.

- **Αριθμητικό γράφημα ('Numeric Plot'):** Βρίσκεται αριστερά στο μέσο του οπτικού πεδίου και απεικονίζει τις πραγματικές τιμές φωτεινής ευαισθησίας του ουδού στα συγκεκριμένα σημεία. Στα σημεία, όπου η εξέταση έχει πραγματοποιηθεί δεύτερη φορά, τα αποτελέσματά της απεικονίζονται σε παρένθεση. Κατά γενική ομολογία η ερμηνεία των αριθμητικών γραφημάτων είναι δύσκολη.
- **Γράφημα στην κλίμακα του γκρι ('Gray scale plot'):** Βρίσκεται στα δεξιά του αριθμητικού γραφήματος. Σε αυτό το γράφημα η ευαισθησία στην φωτεινή αντίληψη απεικονίζεται αντίστοιχα προς μια χρωματική κλίμακα. Τα σημεία, που εντοπίζονται ανάμεσα στα σημεία των μετρήσεων, υπολογίζονται αυτόματα και λαμβάνουν τιμές

ανάλογες των γειτονικών τους, ώστε ο χάρτης του γκρι να είναι ομοιογενής. Αν και αυτό μπορεί να συνεπάγεται μείωση της αξιοπιστίας του χάρτη, η συγκεκριμένη απεικόνιση της φωτεινής ευαισθησίας εξασφαλίζει εύκολα και με μια μόνο ανάγνωση μια γενική ιδέα για το οπτικό πεδίο του εξεταζόμενου.



Εικόνα 46: Τα αποτελέσματα της εξέτασης των οπτικών πεδίων από τον αναλυτή HFA, όπως δίνονται σε εκτυπωμένη μορφή από το πρόγραμμα ‘STATPAC’: 1) Δημογραφικά στοιχεία, τύπος τεστ και δεδομένα εξέτασης, 2) Αριθμητικό γράφημα και γράφημα στην κλίμακα του γκρι, 3) Γραφήματα ολικής και πρότυπης απόκλισης ευαισθησίας, 4) Σφαιρικοί δείκτες.

- **Στοιχεία στατιστικού προγράμματος ‘STATPAC’:** Με την ονομασία ‘STATPAC’ είναι γνωστό το στατιστικό πρόγραμμα του HFA, που αναλύει τα αποτελέσματα των ουδικών τεστ του οπτικού πεδίου. Στα αποτελέσματα της εξέτασης μετά την στατιστική επεξεργασία από το ‘STATPAC’ περιλαμβάνονται:
 - ✓ **Γραφήματα ολικής απόκλισης (‘Total deviation’):** Στην αρχή της εξέτασης δημιουργείται ένα πρότυπο «φυσιολογικό» οπτικό πεδίο για κάθε εξεταζόμενο, χρησιμοποιώντας την δεύτερη πιο ευαίσθητη ουδική τιμή για τα τέσσερα κεντρικά σημεία του οπτικού πεδίου – ένα για κάθε τεταρτημόριο – και συμπληρώνοντας το υπόλοιπο οπτικό πεδίο, λαμβάνοντας υπόψη την απόσταση κάθε σημείου από τα αντίστοιχα κεντρικά και την ηλικία του εξεταζόμενου. Στην συνέχεια οι απαντήσεις του συγκρίνονται με το πρότυπο οπτικό πεδίο σημείο προς σημείο. Το άνω γράφημα ολικής απόκλισης αναφέρεται στην αριθμητική διαφορά, εκφρασμένη σε dB, μεταξύ των αναμενόμενων «φυσιολογικών» τιμών του πρότυπου οπτικού πεδίου και των πραγματικών τιμών, που δόθηκαν από τον εξεταζόμενο σε κάθε σημείο του οπτικού πεδίου. Στο κάτω γράφημα ολικής απόκλισης τα σημεία απόκλισης από το πρότυπο «φυσιολογικό» πεδίο δίνονται σχηματικά με τέσσερα σύμβολα πιθανοτήτων. Αυτά εκφράζουν την στατιστικά σημαντική πιθανότητα (<5%, <2%, <1% και <0,5% αντίστοιχα) του «φυσιολογικού» πληθυσμού να διαφέρει από το πρότυπο πεδίο για το συγκεκριμένο σημείο και αποδίδονται στην κλίμακα του γκρι.
 - ✓ **Γραφήματα πρότυπης απόκλισης (‘Pattern deviation’):** Είναι παρόμοια με τα γραφήματα ολικής απόκλισης με την διαφορά ότι το ‘STATPAC’ έχει προσαρμόσει τα αποτελέσματα της εξέτασης, ώστε να μην επηρεάζονται από μεταβολές στο συνολικό ύψος του λόφου της όρασης. Έτσι, είναι δυνατόν να διακριθούν διάχυτες μεταβολές, που προκαλούν συνολική μείωση του ύψους του λόφου της όρασης, από εστιακές βλάβες του οπτικού πεδίου. Επίσης, υπάρχουν δύο γραφήματα, ένα αριθμητικό και ένα εκφρασμένο με σύμβολα πιθανοτήτων, κωδικοποιημένων στην κλίμακα του γκρι.

✓ **Σφαιρικοί δείκτες:** Πρόκειται για δείκτες, που εκφράζουν την πιθανότητα το συγκεκριμένο οπτικό πεδίο να είναι ή όχι φυσιολογικό. Περιλαμβάνουν τους εξής:

- **Μέση Απόκλιση ('Mean Deviation', MD):** Ορίζεται ως η μέση αριθμητική απόκλιση των τιμών ευαισθησίας του συγκεκριμένου οπτικού πεδίου από τις αντίστοιχες τιμές του πρότυπου «φυσιολογικού» πεδίου για κάθε ασθενή. Αρνητική τιμή της σημαίνει ότι το οπτικό πεδίο του ασθενούς διαφέρει κατά την αντίστοιχη απόλυτη τιμή από το αναμενόμενο για τον συγκεκριμένο ασθενή «φυσιολογικό» πεδίο.
- **Πρότυπη σταθερή απόκλιση ('Pattern Standard Deviation', PSD):** Προκύπτει από την διαφορά των λαμβανόμενων κατά την εξέταση τιμών από εκείνες του πρότυπου «φυσιολογικού» πεδίου, διορθωμένες με βάση την μέση απόκλιση (MD) του συγκεκριμένου οπτικού πεδίου. Οι διορθωμένες τιμές στην συνέχεια υψώνονται στο τετράγωνο και συγκρίνονται εκ νέου με τις αντίστοιχες μέσες τιμές του πρότυπου οπτικού πεδίου σε μια προσπάθεια να «μεγεθυνθούν» τυχόν εστιακές βλάβες. Ο δείκτης PSD έχει πάντα θετικό πρόσημο και η απόλυτη τιμή του αυξάνεται με την μεγέθυνση των εστιακών βλαβών του οπτικού πεδίου.
- **Βραχεία διακύμανση ('Short-term Fluctuation', SF):** Πρόκειται για την μέση απόκλιση, που προκύπτει από 10 προκαθορισμένα σημεία του οπτικού πεδίου, στα οποία ο ουδός του φωτεινού ερεθίσματος εξετάζεται δύο φορές. Η SF αποτελεί δείκτη αξιοπιστίας του οπτικού πεδίου.
- **Διορθωμένη πρότυπη σταθερή απόκλιση ('Corrected Pattern Standard Deviation', CPSD):** Προκύπτει από την PSD, εφόσον δεν ληφθεί υπόψη η απόκλιση, που σχετίζεται με την SF, δηλαδή εκφράζει την απόκλιση του οπτικού πεδίου, χωρίς να λαμβάνει υπόψη τον παράγοντα της αξιοπιστίας στις απαντήσεις κατά την

διάρκεια της εξέτασης. Δίνεται από τον τύπο: $CPSD^2 = PSD^2 - k \times SF^2$, όπου k είναι μια σταθερά που δίνεται από το πρόγραμμα 'STATPAC'.

✓ Άλλα στοιχεία του στατιστικού προγράμματος 'STATPAC'

- **Glaucoma Hemifield Test (GHT):** Συνιστά εξέταση, κατά την οποία συγκρίνεται η διαφορά στην φωτεινή ευαισθησία μεταξύ άνω και κάτω ημιπεδίου. Αυτή προκύπτει από την σύγκριση των μέσων αποκλίσεων πέντε περιοχών του άνω ημιπεδίου με τις αντίστοιχες περιοχών του κάτω ημιπεδίου, που βρίσκονται σε εναντιομορφική διάταξη (εικόνα κατόπτρου). Οι πέντε περιοχές έχουν επιλεγεί, ώστε να μιμούνται την διάταξη των δεσμίδων του οπτικού νεύρου. Ο δείκτης αυτός παρέχει μια εικόνα του οπτικού πεδίου αλλά πρέπει να αξιολογείται πάντα σε συνδυασμό με τους άλλους δείκτες, καθώς ακόμη και στις περιπτώσεις, όπου είναι έντονα παθολογικός, δεν σημαίνει κατ' ανάγκη ότι το οπτικό πεδίο παρουσιάζει γλαυκωματικές βλάβες
- **Overview και Change analysis:** Το 'STATPAC' αποδίδει σε εκτυπωμένη μορφή τα αποτελέσματα έως και 16 οπτικών πεδίων με χρονολογική σειρά σε γράφημα στην κλίμακα του γκρι ή αριθμητικό γράφημα ή γραφήματα ολικής ή πρότυπης απόκλισης. Αντίστοιχα μπορεί να δοθεί η ανάλυση απόκλισης για τους δείκτες του οπτικού πεδίου μέχρι και 16 εξετάσεων. Για παράδειγμα, είναι δυνατό να δοθεί η ανάλυση απόκλισης για τον δείκτη 'μέση απόκλιση' ('mean deviation' MD) μεταξύ 16 οπτικών πεδίων.

3.3. Χρωματική ή SWAP (short wavelength automated perimetry) ή Blue-on-Yellow (BoY) περιμετρία

3.3.1. Διαταραχές χρωματικής αντίληψης στο γλαύκωμα

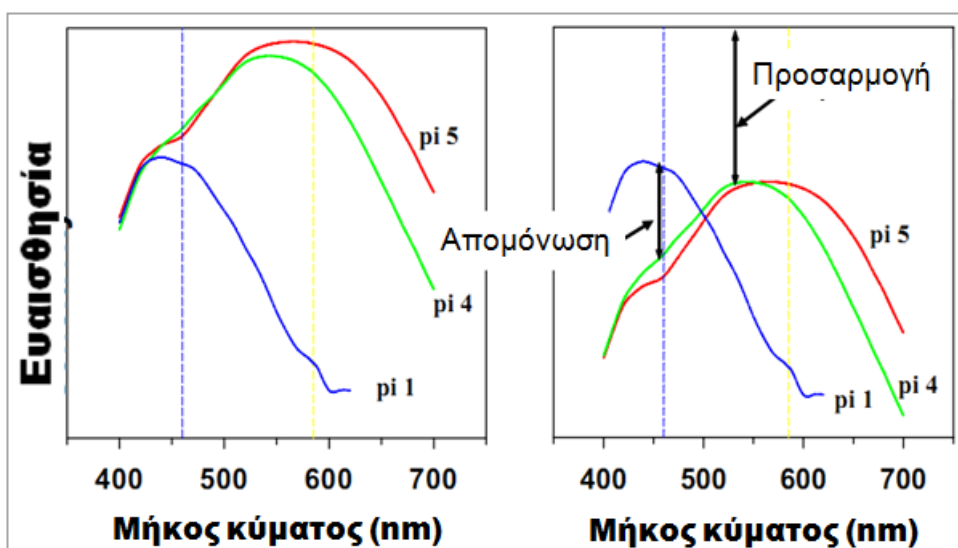
Η επίδραση του γλαυκώματος στην χρωματική αντίληψη ήταν ήδη γνωστή από τον περασμένο αιώνα,¹¹⁶ χωρίς να υπάρχει κλινική δοκιμασία που να συνδέει τις διαταραχές αυτές με την διάγνωση του γλαυκώματος μέχρι τις αρχές της δεκαετίας του 1970, οπότε εισήχθησαν στην κλινική πράξη οι πρώτες χρωματικές δοκιμασίες. Τότε διαπιστώθηκε με την δοκιμασία ‘100-Hue color test’ του Farnsworth-Munsell και με το ανωμαλοσκόπιο του Pickford Nicholson ότι το γλαύκωμα προκαλεί διαταραχές στην χρωματική αντίληψη κυρίως στον άξονα του μπλε-κίτρινου, δηλαδή διαταραχές τύπου τριτανοπίας.¹¹⁷⁻¹¹⁹ Στην συνέχεια επιβεβαιώθηκε ότι η τριτανοπική διαταραχή της χρωματικής αντίληψης ενδέχεται να αποτελεί πρόδρομο σημείο βλαβών του οπτικού πεδίου σε ασθενείς με οφθαλμική υπερτονία με χρονικό ορίζοντα πέντε ετών.¹²⁰ Οι πρωτοποριακές εργασίες του Stiles¹²¹ σχετικά με την μεμονωμένη χρωματική αντίληψη του φωτός οδήγησαν στην ενσωμάτωση των διχρωματικών δοκιμασιών αύξησης του ουδού στην αυτοματοποιημένη περιμετρία, ανάγοντας τελικά τις διαταραχές της χρωματικής αντίληψης σε εργαλείο διάγνωσης του γλαυκώματος.

3.3.2. Αρχή λειτουργίας BoY περιμετρίας

Ο Stiles ανακάλυψε έναν τρόπο ψυχοφυσιολογικής απομόνωσης και μέτρησης της ευαισθησίας σε κάθε χρωματική αντίληψη χωριστά μέσω της διχρωματικής τεχνικής αύξησης του ουδού για μια συγκεκριμένη χρωματική αντίληψη. Αυτή η αύξηση του ουδού για συγκεκριμένη χρωματική αντίληψη επιτυγχάνεται βασικά μέσω μείωσης του ουδού για τις υπόλοιπες («π αντιλήψεις» ή «μηχανισμοί κατά Stiles»).

Σύμφωνα με την ταξινόμηση Stiles: α) οι π_1 , π_2 και π_3 αντιπροσωπεύουν χρωματικούς μηχανισμούς ευαίσθητους σε μικρού μήκους κύματος ερεθίσματα (μπλε), β) ο π_4 αντιστοιχεί σε μηχανισμό ευαίσθητο σε μέσου μήκους κύματος ερεθίσματα (πράσινο) και γ) ο π_5 είναι ευαίσθητος σε ερεθίσματα μεγάλου μήκους κύματος (κόκκινο).^{121, 122}

Η καλύτερη μόνωση των μηχανισμών μικρού μήκους κύματος (κυρίως του π_1) επιτυγχάνεται με υψηλής έντασης (πάνω από 50 cd/m^2) φωτισμό, φόντο κίτρινου χρώματος (μήκους κύματος 530 nm με ‘cut-off’ φίλτρο) και μεγάλο (διαμέτρου άνω των 2°) μπλε στόχο μικρού εύρους (440 nm μέγιστο μήκος κύματος με $10\text{-}20 \text{ nm}$ εύρος). Στην **Εικόνα 47** διακρίνεται αριστερά η φασματική ευαισθησία τριών μηχανισμών χρωματικής αντίληψης (π_1 , π_4 και π_5) υπό φυσιολογικές συνθήκες φωτισμού. Η κατακόρυφη μπλε γραμμή αντιστοιχεί στην κορυφή της ευαισθησίας του χρωματικού μηχανισμού μικρού μήκους κύματος ενώ η κίτρινη υποδηλώνει την κορυφή της ευαισθησίας του μηχανισμού στο μήκος κύματος του φόντου. Στο δεξιό τμήμα της **Εικόνας 47** παρουσιάζεται η αύξηση της ευαισθησίας για τον μηχανισμό μικρού μήκους κύματος παράλληλα με την μείωση της ευαισθησίας για τους άλλους, όταν ο στόχος είναι μπλε και το φόντο κίτρινο με χαρακτηριστικά, που ορίστηκαν παραπάνω.



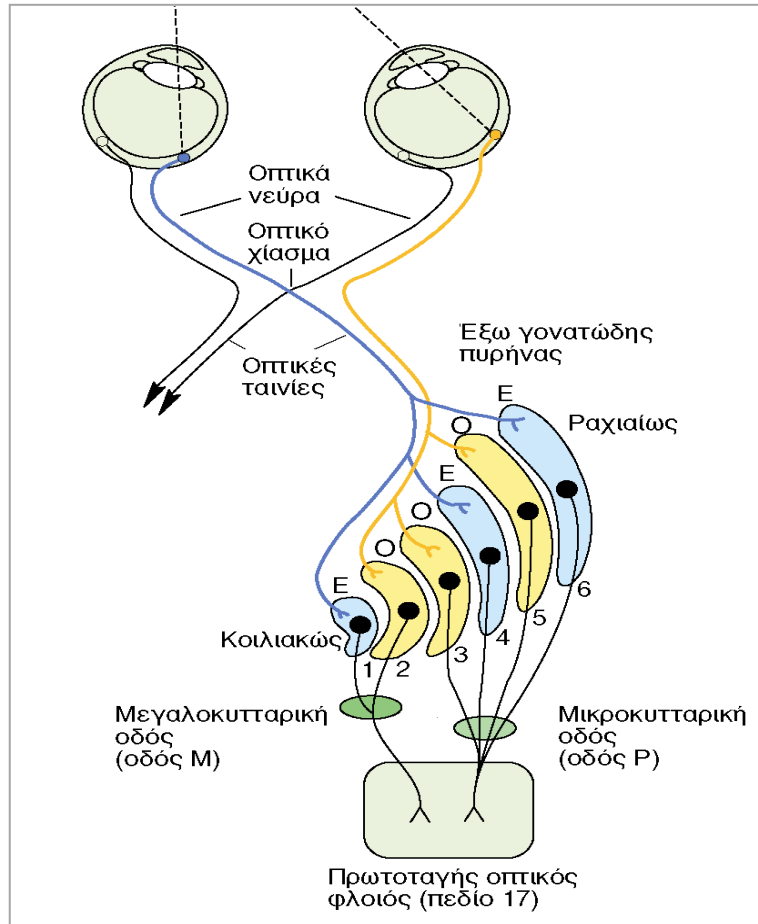
Εικόνα 47: Η αύξηση της ευαισθησίας για ερεθίσματα στον άξονα του μπλε-κίτρινου κατά Stiles. (Τροποποιημένη από την βιβλιογραφία)¹²¹

3.3.3. Παθοφυσιολογία χρωματικής βλάβης – Parvo, Magno και Konio κύτταρα

Στο ανθρώπινο οπτικό σύστημα οι νευράξονες των γαγγλιακών κυττάρων του αμφιβληστροειδούς συνδέονται με αντίστοιχα κύτταρα, κατανεμόμενα σε στιβάδες του έξω γονατώδους σώματος του εγκεφάλου, οι νευράξονες των οποίων μεταβιβάζουν το οπτικό ερέθισμα προς τον οπτικό φλοιό. Τόσο οι αμφιβληστροειδικές βλάβες, όσο και οι βλάβες του οπτικού νεύρου έχουν ως αποτέλεσμα την καταστροφή των νευραξόνων των γαγγλιακών κυττάρων (πρώτος νευράξονας της οπτικής οδού), που στην περίπτωση του γλαυκώματος συντελείται μέσω απόπτωσης.¹²³ Αυτό οδηγεί σε δευτερογενή ατροφία του έξω γονατώδους σώματος και τελικά απώλεια της οπτικής πληροφορίας, πριν αυτή φθάσει στον οπτικό φλοιό.

Τις τελευταίες δεκαετίες η έρευνα έχει στραφεί στην λεπτομερή και εμπεριστατωμένη αναγνώριση των ανατομικών δομών των οπτικών οδών, ώστε τυχόν μεταβολές τους να αξιοποιηθούν στην ανάπτυξη τεχνικών για την πρόωπη διάγνωση της γλαυκωματικής βλάβης.

Σχετικά πρόσφατες ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες έχουν καταδείξει την ύπαρξη όχι μίας αλλά τριών οπτικών οδών, που συνδέουν τον αμφιβληστροειδή με το έξω γονατώδες σώμα. Πρόκειται για τις οδούς των Parvo-κυττάρων ή συνοπτικά P-κυττάρων (P-cells) (μικροκυτταρική ή οδός Parvocellular), των Magno-κυττάρων ή συνοπτικά M-κυττάρων (M-cells) (μεγαλοκυτταρική ή οδός Magnocellular) και των Konio-κυττάρων ή συνοπτικά K-κυττάρων (K-cells) (οδός Koniocellular).^{124, 125} Από το έξω γονατώδες σώμα μέχρι τον οπτικό φλοιό η εν λόγω ανατομική και λειτουργική υποδιαίρεση υφίσταται αλλά σε πολύ μικρότερο βαθμό (**Εικόνα 48**).¹²⁶ Εκτός από τα κύτταρα, που εξυπηρετούν τις παραπάνω τρεις οδούς, υπάρχει στον αμφιβληστροειδή ένα μικρό ποσοστό γαγγλιακών κυττάρων, των οποίων η λειτουργία δεν έχει ακόμη σαφώς προσδιορισθεί.



Εικόνα 48: Σχηματική απεικόνιση της μικροκυτταρικής οδού (των P-κυττάρων) και της μεγαλοκυτταρικής οδού (των M-κυττάρων), που συνδέουν τον αμφιβληστροειδή με τον οπτικό φλοιό. (Τροποποιημένη απο βιβλιογραφία).¹²⁷

Τα P-κύτταρα (P-cells) αντιπροσωπεύουν το 80% των γαγγλιακών κυττάρων του αμφιβληστροειδούς. Πρόκειται για κύτταρα μικρού μεγέθους, που κατανέμονται σε όλον τον αμφιβληστροειδή αλλά συναντώνται σε μεγαλύτερο αριθμό στην περιοχή της ωχράς. Είναι υπεύθυνα για την χρωματική αντίληψη και για την αντίληψη ερεθισμάτων υψηλής αντίθεσης φόντου και χαμηλής χρονικής συχνότητας.

Τα M-κύτταρα (M-cells) συνιστούν τα μεγαλύτερα σε μέγεθος γαγγλιακά κύτταρα του αμφιβληστροειδούς. Αντιπροσωπεύουν το 10% του συνόλου των γαγγλιακών κυττάρων και χαρακτηρίζονται από ικανότητα μετάδοσης του ερεθίσματος με την μέγιστη δυνατή

ταχύτητα. Είναι υπεύθυνα για την αντίληψη των ερεθισμάτων χαμηλής αντίθεσης και υψηλής χρονικής συχνότητας.

Τέλος, τα Κ-κύτταρα (K-cells) είναι πολύ μικρού μεγέθους και αντιπροσωπεύουν μόλις το 9% των γαγγλιακών κυττάρων. Κατανέμονται διάσπαρτα στον αμφιβληστροειδή αλλά έχουν ευρύ αντιληπτικό πεδίο και είναι υπεύθυνα για την αντίληψη ερεθισμάτων στον χρωματικό άξονα του μπλε-κίτρινου.

Τα χαρακτηριστικά των τριών τύπων κυττάρων (P, M και K), που εξυπηρετούν τις τρεις οπτικές οδούς, παρουσιάζονται συνοπτικά για σύγκριση στον **Πίνακα 4**.

Κυτταρική οπτική οδός			
	<i>K-κύτταρα</i>	<i>M-κύτταρα</i>	<i>P-κύτταρα</i>
Ποσοστό γαγγλιακών κυττάρων	9%	10%	80%
Προσαγωγή πληροφοριών από:	Κυρίως δίστιβα (blue-ON) γαγγλιακά κύτταρα αμφιβληστροειδούς	Γαγγλιακά κύτταρα αμφιβληστροειδούς τύπου ομπρέλας ('parasol')	Γαγγλιακά κύτταρα αμφιβληστροειδούς τύπου νάνου ('midget')
Εντόπιση σε έξω γονατώδες σώμα	Εντός και μεταξύ κύριων στιβάδων (διαστρωματική)	Κυρίως κοιλιακή (στιβάδες 1 και 2)	Κυρίως ραχιαία (στιβάδες 3 έως 6)
Εναισθησία σε	Μικρότερα μήκη κύματος, μέτριας χρονικής ανάλυσης	Υψηλότερες χρονικές συχνότητες (κίνηση)	Υψηλότερες χωρικές συχνότητες (λεπτομέρειες), χρώματα, φωτεινότητα
Εντόπιση στον αμφιβληστροειδή	Διάχυτη	Αυξάνεται έκκεντρα	Μειώνεται έκκεντρα
Συγκέντρωση	Χαμηλή	Χαμηλή	Υψηλή

Ταχύτητα αγωγής	Ενδιάμεση	Χαμηλή	Υψηλή
Εύρος αντιληπτικού πεδίου	Πολύ μεγάλο	Μεγάλο	Μικρό
Διαχωρισμός	Υψηλός	Υψηλός	Χαμηλός
Μόνωση	15 dB	Άγνωστη	Άγνωστη

Πίνακας 4: Συνοπτική παρουσίαση των χαρακτηριστικών των τριών τύπων κυττάρων (P-, M- και K- κυττάρων), που εξυπηρετούν τις τρεις οπτικές οδούς. (Τροποποιημένος από την βιβλιογραφία)¹²⁸

Τις τελευταίες δεκαετίες η ύπαρξη ή όχι επιλεκτικότητας των γλαυκωματικών βλαβών για κάποια από τις παραπάνω οδούς έχει αποτελέσει αντικείμενο αντιπαραθέσεων μεταξύ των ερευνητών. Η κατασκευή επιλεκτικών περιμετριών βασίστηκε στην υπόθεση ότι το γλαύκωμα – στα αρχικά του στάδια τουλάχιστον – προκαλεί βλάβες επιλεκτικά στις τρεις οδούς. Έτσι, περιμετρίες που θα εξέταζαν επιλεκτικά την λειτουργία συγκεκριμένων οδών, θα μπορούσαν θεωρητικά να διαγνώσουν προωμότερα την γλαυκωματική βλάβη.¹²⁹

Η υπόθεση αυτή καταρρίφθηκε, όταν αποδείχθηκε πειραματικά ότι η γλαυκωματική ατροφία προκαλεί βλάβες στον μεταβολισμό του συνόλου των γαγγλιακών κυττάρων του αμφιβληστροειδούς.¹³⁰ Επίσης, πειραματικά μοντέλα κατέδειξαν ότι η γλαυκωματική βλάβη προκαλεί μη επιλεκτική μείωση των κυττάρων του έξω γονατώδους σώματος.¹³¹ Αν και υπάρχουν ενδείξεις, ότι κάθε γλαυκωματικός ασθενής εμφανίζει διαφορετική ευαισθησία στην καταστροφή κάθε τύπου κυττάρων – δηλαδή μπορεί να παρουσιάσει την πρώτη γλαυκωματική βλάβη στα K- ή τα M- ή τα P-κύτταρα κατά περίπτωση –, το γλαύκωμα επηρεάζει με την ίδια βαρύτητα και τους τρεις τύπους κυττάρων.

Τα παραπάνω δεν είναι δυνατόν να ερμηνεύσουν την πρωιμότερη διάγνωση του γλαυκώματος, που επιτυγχάνουν οι επιλεκτικές περιμετρίες σε σύγκριση με την συμβατική περιμετρία. Η σύγχρονη έρευνα δείχνει, ότι η αυξημένη ευαισθησία των επιλεκτικών περιμετριών στην διάγνωση του γλαυκώματος αποδίδεται στους μηχανισμούς του «μερικού λειτουργικού διαχωρισμού των οδών της όρασης», του «ουδού μόνωσης» και της «δομικής μορφής των αντιληπτικών πεδίων».

- **«Μερικός λειτουργικός διαχωρισμός»:** Οι τρεις οπτικές οδοί είναι σαφώς διαχωρισμένες σε ανατομικό αλλά όχι και σε λειτουργικό επίπεδο, όπου ο διαχωρισμός ισχύει μόνο εν μέρει και αφορά κυρίως τα M- και τα K-κύτταρα, τα οποία δεν είναι δυνατόν να αντικατασταθούν λειτουργικά σε περίπτωση γλαυκωματικής βλάβης. Αντίθετα, τα P-κύτταρα είναι δυνατόν να αντικατασταθούν από τα M- ή τα K-κύτταρα σε ενδεχόμενη βλάβη τους.
- **«Ουδός μόνωσης»:** Ο ουδός μόνωσης μιας δεδομένης οπτικής οδού αναφέρεται στην απώλεια της ευαισθησίας που απαιτείται, πριν άλλος τύπος κυττάρου την υποκαταστήσει. Ο ουδός μόνωσης είναι γνωστός μόνο για τα K-κύτταρα – τα οποία ερεθίζονται από μπλε στόχους σε κίτρινο φόντο – και έχει προσδιορισθεί στα 15 dB περίπου. Αυτό σημαίνει ότι η Koniocellular οδός πρέπει να χάσει πάνω από 15 dB της ευαισθησίας της, πριν άλλος τύπος κυττάρων συμβάλει στην αναπλήρωσή της. Ο ουδός μόνωσης μαζί με τον μερικό λειτουργικό διαχωρισμό ερμηνεύουν την μειωμένη πιθανότητα αναπλήρωσης μιας αρχικής γλαυκωματικής βλάβης των K-κυττάρων από άλλη οπτική οδό και εξηγούν την υπεροχή της χρωματικής περιμετρίας στην πρώιμη διάγνωση αυτής της γλαυκωματικής βλάβης.¹³²
- **«Δομική μορφή των αντιληπτικών πεδίων»:** Η δομή των αντιληπτικών πεδίων με την ανισομερή αλληλοεπικάλυψη περιοχών του αμφιβληστροειδούς, υπεύθυνων για αυτά τα πεδία εξηγεί επίσης την υπεροχή της χρωματικής περιμετρίας στην πρώιμη διάγνωση του γλαυκώματος. Με την λογική της αλληλοεπικάλυψης ένα μονήρες οπτικό ερέθισμα μπορεί

να διεγείρει δύο ή περισσότερα γαγγλιακά κύτταρα, εξασφαλίζοντας την μικρότερη δυνατή λειτουργική απώλεια σε περίπτωση βλάβης. Έτσι, όσο μεγαλύτερη είναι η αλληλοεπικάλυψη των αντιληπτικών πεδίων, τόσο δυσκολότερος καθίσταται ο εντοπισμός της γλαυκωματικής βλάβης. Τα Κ-κύτταρα θεωρείται ότι παρουσιάζουν γενικά μικρότερη αλληλοεπικάλυψη στο αντιληπτικό πεδίο. Κατά συνέπεια η μεμονωμένη εξέταση αυτής της οπτικής οδού είναι δυνατόν να αποκαλύψει πρώιμα την ύπαρξη γλαυκωματικής βλάβης.¹³³

3.3.4. ΒοΥ περιμετρία στην κλινική πράξη

Η ΒοΥ περιμετρία χρησιμοποιεί έναν μπλε στόχο μήκους κύματος 440 nm και μεγέθους 1.8° (μέγεθος V στο περίμετρο Goldmann), ο οποίος εμφανίζεται για 200 msec σε κίτρινο φόντο φωτεινότητας 100 cd/m². Οι παράμετροι αυτές έχουν καθορισθεί εδώ και περισσότερο από μια εικοσαετία για τα δύο πιο γνωστά χρωματικά περιόμετρα, το HFA (Carl Zeiss Meditec Dublin, CA) και το Octopus (Interzeag AG, Schlierren, Switzerland).

Το περίμετρο HFA αποτελεί το συχνότερα χρησιμοποιούμενο χρωματικό περίμετρο, όχι μόνο στην έρευνα αλλά και στην κλινική πράξη. Συγκρινόμενη με την μη χρωματική (SAP ή WoW) περιμετρία, η χρωματική (SWAP ή ΒοΥ) χρησιμοποιεί διαφορετικούς στόχους και φόντο αλλά εκτελείται από την ίδια συσκευή με όμοια προγράμματα και δυνατότητες ανάλυσης. Οι ομοιότητες και οι διαφορές των δύο περιμετριών παρουσιάζονται συνοπτικά στον **Πίνακα 5**. Πριν την εξέταση της ΒοΥ περιμετρίας ο ασθενής πρέπει να έχει προσαρμοσθεί στο κίτρινο φόντο για μερικά λεπτά, να έχει βολική στάση σώματος λόγω της μεγαλύτερης διάρκειας της εξέτασης και να έχει ενημερωθεί σχετικά με την ασάφεια του μπλε στόχου.

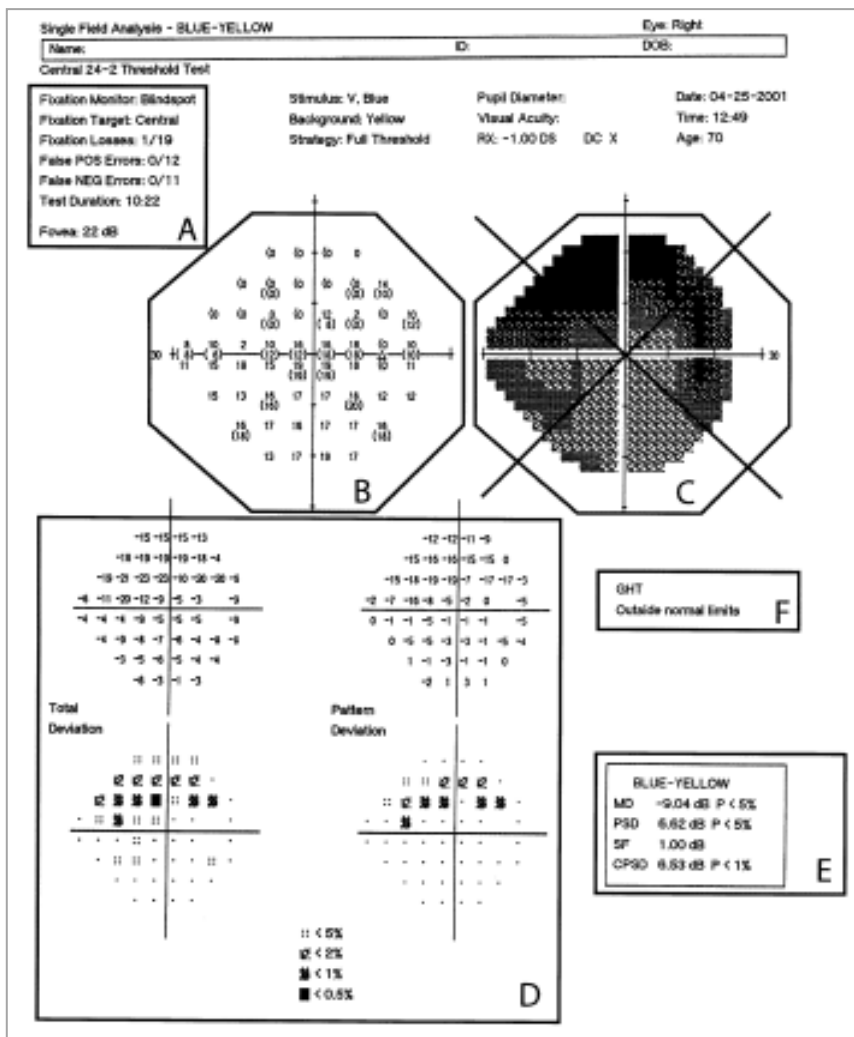
Παράμετροι	WoW	BoY
Χρώμα στόχου	Λευκό	Μπλε
Χρώμα φόντου	Λευκό	Κίτρινο
Μέγεθος στόχου (Goldmann)	III (0.47°)	V (1.8°)
Μέγιστη φωτεινότητα στόχου (asb)	10000	65
Φωτεινότητα φόντου (cd/m²)	10	100
Διάρκεια εμφάνισης στόχου (msec)	200	200

Πίνακας 5: Σύγκριση της μη χρωματικής (SAP ή WoW) με την χρωματική (SWAP ή BoY) περιμετρία. (Τροποποιημένος από την βιβλιογραφία)¹³⁴

3.3.4.1. Εκτυπωμένες μορφές εξέτασης BoY περιμετρίας

Η ερμηνεία των αποτελεσμάτων της εξέτασης BoY περιμετρίας διενεργείται από το στατιστικό πρόγραμμα ‘STATPAC’, που είναι ενσωματωμένο στο περίμετρο Humphrey, όπως αναφέρθηκε στην παράγραφο 3.2.1.

Στο συγκεκριμένο πρόγραμμα είναι διαθέσιμες δύο εκτυπωμένες μορφές της εξέτασης BoY περιμετρίας: η μονήρης ανάλυση του οπτικού πεδίου (‘single-field analysis printout’) και η ανάλυση μιας σειράς οπτικών πεδίων (‘overview printout’) (**Εικόνα 49**).



Εικόνα 49: Μονήρης ανάλυση εξέτασης BoY περιμετρίας ασθενούς με αρχόμενες βλάβες στο οπτικό πεδίο: A) Δείκτες αξιοπιστίας, B) Γράφημα ευαισθησίας, C) Γράφημα στην κλίμακα του γκρι, D) Γραφήματα ολικής και πρότυπης απόκλισης (total και pattern deviation), E) Σφαιρικοί δείκτες (Global indices) και F) Glaucoma Hemifield Test (GHT).¹³⁴

- **Δείκτες Αξιοπιστίας ('Reliability indices')**

Τρεις δείκτες αξιοπιστίας ενσωματώνονται στην άνω αριστερή πλευρά της εξέτασης: ψευδώς θετικές απαντήσεις ('false positive' FP), ψευδώς αρνητικές απαντήσεις ('false negative' FN) και σφάλματα προσήλωσης ('fixation losses' FL) (**Εικόνα 49A**).

Αυτοί οι δείκτες μας επιτρέπουν να εκτιμήσουμε, εάν η εξέταση διενεργήθηκε σωστά ή όχι. Οι δείκτες, που θεωρούνται «μη αξιόπιστοι» στην εξέταση, σημειώνονται με ένα «X»,

που μπορεί να σημαίνει ότι ο ασθενής: α) απάντησε θετικά σε στόχο, που δεν θα έπρεπε να έχει αντιληφθεί (FP) ή β) δεν διέκρινε στόχο, που έπρεπε να έχει γίνει αντιληπτός (FN) ή γ) δεν προσήλωσε σωστά στην προσπάθεια εντοπισμού του στόχου (FL).

Στην ΒοΥ περιμετρία τα σφάλματα προσήλωσης είναι δυνατόν να υποδεικνύουν περιοχές με ασυνήθιστα υψηλή ευαισθησία. Επίσης, ασθενείς με μικρή τυφλή κηλίδα είναι δυνατόν να αντιλαμβάνονται τον στόχο στο σημείο αυτό, οπότε επιβάλλεται κλείσιμο του συστήματος εστίασης ή αλλαγή του μεγέθους του στόχου (από V σε III). Ακόμη, σε ιδιαίτερα υψηλές τιμές των δεικτών αξιοπιστίας απαιτείται επανάληψη της δοκιμασίας.

- **Γράφημα ευαισθησίας και γράφημα στην κλίμακα του γκρι**

Το γράφημα ευαισθησίας αποτυπώνει την ευαισθησία κάθε περιοχής με απόλυτους αριθμούς (**Εικόνα 49B**) και η χρωματική αντιστοίχιση των τιμών του δίνεται στο γράφημα στην κλίμακα του γκρι (**Εικόνα 49C**).

Τα γραφήματα στην κλίμακα του γκρι της ΒοΥ περιμετρίας δεν πρέπει να λαμβάνονται υπόψη στην ανάλυση των αποτελεσμάτων, καθώς εμφανίζονται πιο σκοτεινόχρωμα από ότι είναι στην πραγματικότητα. Αυτό συμβαίνει γιατί ο ουδός ευαισθησίας στην ΒοΥ περιμετρία είναι χαμηλότερος από εκείνον στην WoW αλλά τα γραφήματα στην κλίμακα του γκρι έχουν την ίδια κωδικοποίηση και στα δύο είδη περιμετρίας. Έτσι, χαμηλότερος ουδός ευαισθησίας στην ΒοΥ περιμετρία μεταφράζεται σε σκοτεινόχρωμα σύμβολα, αν και η τιμή του είναι δυνατόν να εμπίπτει στα φυσιολογικά όρια.

- **Γραφήματα Ολικής και Πρότυπης Απόκλισης ('Total' και 'Pattern Deviation')**

Στην μονήρη ανάλυση της ΒοΥ περιμετρίας περιλαμβάνονται επίσης το γράφημα ολικής απόκλισης, που δείχνει την διακύμανση σε dB για κάθε εξεταζόμενο σημείο και το γράφημα πρότυπης απόκλισης, που χρησιμοποιεί σύμβολα πιθανοτήτων εύκολα στην

ερμηνεία, αποκαλύπτοντας εστιακές βλάβες στο οπτικό πεδίο μετά από κατάλληλες διορθώσεις για την ηλικία και άλλους παράγοντες, όπως ο καταρράκτης (**Εικόνα 49D**). Οι θεωρούμενες φυσιολογικές περιοχές στα γραφήματα πρότυπης απόκλισης σημειώνονται με μια τελεία. Όσο μεγαλύτερη είναι η απόκλιση από το φυσιολογικό, τόσο πιο σκουρόχρωμη εμφανίζεται η αντίστοιχη περιοχή στο γράφημα κατά τον ίδιο ακριβώς τρόπο όπως και στην WoW περιμετρία (βλέπε Παράγραφο 3.2.1.).

- **Σφαιρικοί δείκτες ('Global indices')**

Οι σφαιρικοί δείκτες προκύπτουν από τις τιμές των γραφημάτων απόκλισης και περιλαμβάνουν την μέση απόκλιση ('Mean Deviation', MD), την πρότυπη σταθερή απόκλιση ('Pattern Standard Deviation', PSD) και την διορθωμένη πρότυπη σταθερή απόκλιση ('Corrected Pattern Standard Deviation', CPSD) (**Εικόνα 49E**). Η ερμηνεία των δεικτών αυτών στην εξέταση της BoY περιμετρίας είναι ακριβώς ίδια με την περιγραφείσα στην παράγραφο 3.2.1. ερμηνεία των σφαιρικών δεικτών στην εξέταση της WoW περιμετρίας.

- **Glaucoma Hemifield Test (GHT)**

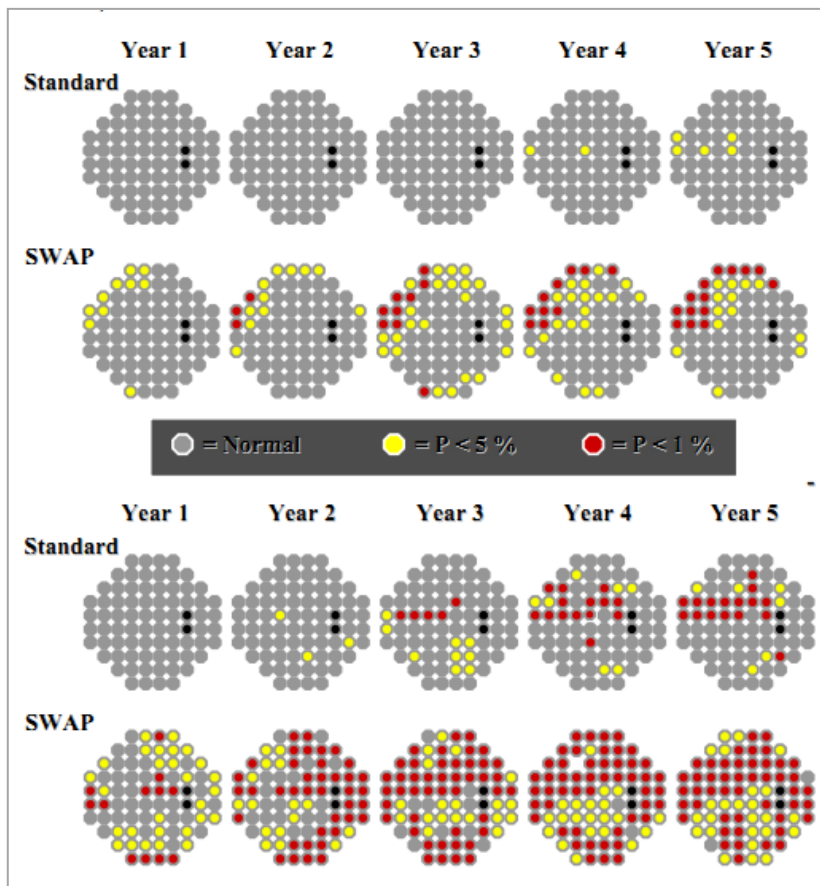
Από τις αρχές της δεκαετίας του 1990 είναι γνωστό, ότι η ανάλυση GHT είναι ευαίσθητη στην ανίχνευση βλαβών του οπτικού πεδίου, που συνδέονται με το γλαύκωμα.¹³³ Πρόκειται για μια ανάλυση, που συγκρίνει πέντε περιοχές του άνω ημιπεδίου με περιοχές αντίστοιχου μεγέθους και σχήματος του κάτω ημιπεδίου, που παρουσιάζουν εναντιομορφισμό στην εντόπιση. Η ανάλυση αυτή είναι ανάλογη εκείνης, που περιγράφηκε στην παράγραφο 3.2.1. για την WoW περιμετρία.

2.3.5. Σύγκριση WoW και BoY περιμετρίας στην πρόωμη διάγνωση γλαυκώματος

Οι *Johnson και συν.* (1993) κατέγραψαν πρώτοι την υπεροχή της BoY περιμετρίας για την πρόωμη διάγνωση γλαυκωματικών βλαβών σε ασθενείς με οφθαλμική υπερτονία.¹³⁵

Οι ίδιοι ερευνητές δημοσίευσαν δύο χρόνια αργότερα μια μελέτη, που συνέκρινε την WoW και την BoY ως προς την ικανότητα παρακολούθησης της πορείας του γλαυκώματος, καταγράφοντας εκ νέου την υπεροχή της BoY περιμετρίας στην έγκαιρη διάγνωση της εξέλιξης ενός ήδη εγκατεστημένου γλαυκώματος.¹³⁶

Έκτοτε πλήθος ερευνών έχουν επιβεβαιώσει τα παραπάνω αποτελέσματα,¹³⁷⁻¹³⁹ καθιερώνοντας την BoY περιμετρία στην κλινική πράξη ως εργαλείο χρήσιμο όχι μόνο για την πρόωμη διάγνωση αλλά και για την παρακολούθηση της πορείας του γλαυκώματος (Εικόνα 50).



Εικόνα 50: Σύγκριση WoW και BoY περιμετρίας ως προς την ικανότητα πρωιμότερης διάγνωσης γλαυκωματικών βλαβών, όπου διακρίνεται η υπεροχή της BoY.¹³⁶

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΥΠΟΘΕΣΗ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η παρούσα μελέτη πραγματοποιείται, προκειμένου να ελεγχθεί η ακόλουθη υπόθεση:

Οι στερεομετρικές παράμετροι του HRT και οι σφαιρικοί δείκτες της Blue-on-Yellow (BoY) περιμετρίας δεν διαφοροποιούνται σε βαθμό στατιστικά σημαντικό διαχρονικά για ένα οποιοδήποτε άτομο, καθώς αυτό μεταπίπτει από την φυσιολογική κατάσταση στην κατηγορία του ύποπτου για την ανάπτυξη γλαυκώματος (χωρίς αποκλίσεις στην ανάλυση Moorfields ή σκοτώματα στην BoY περιμετρία) και στην συνέχεια στην κατηγορία του ασθενούς με αρχόμενο γλαύκωμα ανοικτής γωνίας.

Πιο συγκεκριμένα, κάθε άτομο, που ταξινομείται βάσει ορισμένων κριτηρίων στην κατηγορία του ύποπτου για την ανάπτυξη γλαυκώματος, δεν παρουσιάζει στατιστικά σημαντικές διαφορές ως προς τις / τους υπό διερεύνηση στην εν λόγω μελέτη παραμέτρους του HRT / δείκτες της BoY περιμετρίας, ούτε από τα θεωρούμενα φυσιολογικά άτομα, ούτε από τους ασθενείς με αρχόμενο γλαύκωμα ανοικτής γωνίας. Κατά συνέπεια, δεν υπάρχουν συγκεκριμένες τιμές των παραπάνω παραμέτρων / δεικτών, οι οποίες να έχουν προγνωστική αξία, δηλαδή να μας επιτρέπουν να προβλέψουμε ποιοί ύποπτοι για γλαύκωμα πρόκειται να αναπτύξουν την νόσο και πότε.

2. ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση στατιστικά σημαντικών μεταβολών στις τιμές μιας ή περισσότερων στερεομετρικών παραμέτρων του HRT ή / και ενός ή περισσότερων σφαιρικών δεικτών της ΒοΥ περιμετρίας ανάμεσα σε άτομα θεωρούμενα ύποπτα για την ανάπτυξη γλαυκώματος χωρίς να παρουσιάζουν αποκλίσεις στην ανάλυση Moorfields ή σκοτώματα στην ΒοΥ περιμετρία, τα οποία στην συνέχεια, μετά από άλλοτε άλλο χρονικό διάστημα παρακολούθησης, ανέπτυξαν την νόσο. Για να επιτευχθεί ο σκοπός της μελέτης, τα άτομα αυτά πρόκειται να συγκριθούν ως προς τις / τους παραπάνω παραμέτρους / δείκτες με φυσιολογικά άτομα, καθώς και με ασθενείς με ήδη διαγνωσμένο αρχόμενο γλαύκωμα ανοικτής γωνίας.

Επιπλέον, στην περίπτωση ανίχνευσης στατιστικά σημαντικά διαφορών ως προς μία / έναν ή περισσότερες / περισσότερους από τις / τους παραπάνω παραμέτρους / δείκτες ανάμεσα στις τρεις ομάδες ατόμων (φυσιολογικά, ύποπτα, ασθενείς με αρχόμενο γλαύκωμα), η μελέτη στοχεύει επίσης στον προσδιορισμό του εύρους των τιμών καθεμιάς / καθενός από αυτές / αυτούς, που χαρακτηρίζει κάθε ομάδα. Έτσι, σκοπός της μελέτης είναι επίσης να καθορισθούν οι οριακές τιμές για κάθε παράμετρο / δείκτη, που διαχωρίζουν τα ύποπτα από τα φυσιολογικά άτομα ή / και τα ύποπτα άτομα από τους ασθενείς. Με αυτόν τον τρόπο, θα καταστεί δυνατό να προβλεφθεί πέραν ποιών τιμών των παραπάνω παραμέτρων / δεικτών ένα θεωρούμενο φυσιολογικό άτομο θα αναπτύξει γλαύκωμα, στοιχείο ιδιαίτερα σημαντικό για την πρόιμη διάγνωση της νόσου και την λήψη αποφάσεων σχετικά με την ανάγκη έναρξης θεραπείας.

3. ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Το υλικό της μελέτης περιλαμβάνει συνολικά 174 μάτια από έναν πληθυσμό 87 ατόμων, τα οποία τελούσαν υπό παρακολούθηση στο Τμήμα Γλαυκώματος του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Γ. Γεννηματάς» κατά την περίοδο από τον Ιανουάριο του 2004 μέχρι και τον Φεβρουάριο του 2014. Οι φάκελοι των ατόμων αυτών ανακτήθηκαν από το αρχείο του Τμήματος και συγκεκριμένα διαστρωματικά δεδομένα τους υποβλήθηκαν σε αξιολόγηση και στατιστική ανάλυση.

Όλα τα άτομα, που επιλέχθηκαν να συμπεριληφθούν στην παρούσα μελέτη, επανεξετάζονταν στο προαναφερθέν Τμήμα ανά εξάμηνο ή τουλάχιστον μία φορά τον χρόνο καθόλη την διάρκεια της μελέτης. Κατά την αρχική εξέτασή τους αλλά και κατά τις διαδοχικές επανεξετάσεις, που πραγματοποιήθηκαν καθ' όλη την διάρκεια της περιόδου παρακολούθησής τους οι συμμετέχοντες στην μελέτη υποβάλλονταν στο ακόλουθο πρωτόκολλο:

- Λεπτομερές ατομικό και οικογενειακό ιστορικό για την διερεύνηση παθολογικών οντοτήτων, που συσχετίζονται με το γλαύκωμα, όπως ημικρανίες, σύνδρομο Raynaud, αρτηριακή υπέρταση ή υπόταση, σακχαρώδης διαβήτης και καρδιαγγειακά νοσήματα, καθώς και πληροφορίες σχετικά με την λήψη φαρμάκων και το κάπνισμα
- Εκτίμηση διάθλασης και οπτικής οξύτητας
- Εξέταση του πρόσθιου ημιμορίου και γωνιοσκοπία
- Βυθοσκόπηση
- Μέτρηση ενδοφθάλμιας πίεσης (ΕΟΠ) (με τονόμετρο Goldmann)
- Εξέταση οπτικών πεδίων: Για την εκτίμηση των οπτικών πεδίων πραγματοποιήθηκαν White-on-White (WoW) και Blue-on-Yellow (BoY) περιμετρίες, χρησιμοποιώντας τον Τροποποιημένο Αναλυτή Πεδίου Humphrey (Μοντέλο 610; Humphrey Instruments, San

Leandro, California) με το πρόγραμμα 30-2. Η BoY πραγματοποιήθηκε με μπλε στόχο (μήκους κύματος 440 nm και μεγέθους V), προβαλλόμενο πάνω σε κίτρινο φόντο φωτεινότητας 100 cd / m². Σε όλους τους ασθενείς, που υποβλήθηκαν σε BoY, είχαν προηγηθεί δύο τουλάχιστον εξετάσεις οπτικών πεδίων με WoW. Οι σφαιρικοί δείκτες (visual field global indices) της BoY μέση απόκλιση (Mean Deviation, MD), βραχεία διακύμανση (Short-term fluctuation, SF), πρότυπη σταθερή απόκλιση (Pattern Standard Deviation, PSD) και διορθωμένη πρότυπη σταθερή απόκλιση (Corrected Pattern Standard Deviation, CPSD) καταγράφηκαν σε όλους τους συμμετέχοντες στην μελέτη.

- HRT (Heidelberg Engineering, Dossenheim, Germany): για κάθε μάτι ελήφθησαν 3 συναπτές τομογραφικές εικόνες με συνεστιακό laser σάρωσης HRT II και τα αποτελέσματα όλων των εξετάσεων αναλύθηκαν από το αναβαθμισμένο λογισμικό της συσκευής (HRT III). Το περίγραμμα της κεφαλής του οπτικού νεύρου ('contour line') οριοθετήθηκε από τον χειριστή στην οθόνη της συσκευής με την βοήθεια του ειδικού χειριστηρίου, έτσι ώστε το έσω όριο του δακτυλίου του σκληρού (δακτύλιος του Elschnig) να αντιστοιχεί στο έσω όριο του περιγράμματος. Όλες οι παράμετροι υπολογίστηκαν με βάση το πρότυπο επίπεδο αναφοράς του λογισμικού της συσκευής. Σε όλους τους συμμετέχοντες στην μελέτη καταγράφηκαν οι ακόλουθες στερεομετρικές παράμετροι: 'disc area', 'cup area', 'rim area', 'cup volume', 'rim volume', 'cup/disc area ratio', 'mean cup depth', 'maximum cup depth', 'cup shape measure', 'height variation', 'mean RNFL thickness', 'RNFL cross-sectional area', 'linear cup/disc ratio' και 'reference height'.

Προκειμένου να ενταχθεί στην μελέτη ένα άτομο έπρεπε να πληροί τα ακόλουθα κριτήρια-προϋποθέσεις: α) ηλικία μεταξύ 30 και 80 ετών, β) οπτική οξύτητα μεγαλύτερη ή ίση των 8/10 στην κλίμακα του Snellen, γ) διαθλαστικό σφάλμα μικρότερο των 5,00 διοπτριών υπολογισμένο σε σφαιρικό ισοδύναμο και όχι μεγαλύτερο των 3,00 διοπτριών σε κύλινδρο και δ) διαυγή οπτικά μέσα.

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τις αρχές της Διακήρυξης του Ελσίνκι και όλοι οι συμμετέχοντες υπέγραψαν το σχετικό έντυπο συγκατάθεσης, κατόπιν διεξοδικής περιγραφής της φύσης της μελέτης και των διαγνωστικών δοκιμασιών, στις οποίες επρόκειτο να υποβληθούν.

Εφαρμόστηκαν τα ακόλουθα κριτήρια αποκλεισμού από την μελέτη: α) ιστορικό τραυματισμού ή χειρουργικής επέμβασης στο μάτι ή οφθαλμικής νόσου, β) συστηματικές νόσοι με οφθαλμικές εκδηλώσεις, γ) ιστορικό λήψης φαρμακευτικής αγωγής, που είναι γνωστό ότι επηρεάζει την ευαισθησία του οπτικού πεδίου ή την αντίληψη των χρωμάτων, δ) στενή γωνία, ε) αδυναμία εκτίμησης των εξετάσεων HRT ή ΒοΥ περιμετρίας: οποιοδήποτε άτομο αποκλειόταν από την μελέτη σε περίπτωση μη αξιόπιστης εξέτασης οπτικών πεδίων (δηλαδή σε απώλειες εστίασης > 30% ή δείκτες αξιοπιστίας εκτός των φυσιολογικών ορίων) ή όταν η ποιότητα της εικόνας του HRT κρινόταν ανεπαρκής από τον χειριστή για τον ακριβή προσδιορισμό των ορίων της κεφαλής του οπτικού νεύρου (οριοθέτηση της 'contour line').

Καθένα από τα άτομα, που επιλέχθηκαν να περιληφθούν στην μελέτη, εντάχθηκε σε μια από τις ακόλουθες τρεις ομάδες:

Ομάδα 1: Πρόκειται για την ομάδα των «φυσιολογικών» ατόμων, που αν και θεωρούνταν ύποπτα για γλαύκωμα, δεν χρειάστηκαν θεραπεία κατά την διάρκεια της μελέτης. Η ομάδα αυτή περιέλαβε 66 μάτια. Για λόγους συντομίας τα άτομα της ομάδας αυτής θα περιγράφονται στο εξής με τον όρο «φυσιολογικά» ή «ομάδα 1».

Τα άτομα της ομάδας 1 εκτός από τις προϋποθέσεις ένταξης στην μελέτη έπρεπε να παρουσιάζουν ΕΟΠ > 21 mm Hg σε οποιαδήποτε σχετική μέτρηση και τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα δύο χαρακτηριστικά: α) κεντρικό πάχος κερατοειδούς < 520 μm ή / και β) οικογενειακό ιστορικό γλαυκώματος. Επιπλέον, προϋπόθεση ένταξής τους στην ομάδα 1 ήταν η απουσία παθολογικών ευρημάτων σε οποιαδήποτε εξέταση οπτικών πεδίων ή HRT.

Από το σύνολο των διαδοχικών εξετάσεων HRT και BoY περιμετρίας, στις οποίες υποβλήθηκαν τα άτομα της ομάδας 1 σε επανειλημμένες επανεξετάσεις τους κατά την διάρκεια μακροχρόνιας παρακολούθησης, επιλέχθηκαν και υποβλήθηκαν σε στατιστική ανάλυση τα δεδομένα μιας τυχαίας εξέτασης.

Ομάδα 2: Πρόκειται για την ομάδα των ατόμων, που αρχικά θεωρούνταν ύποπτα για γλαύκωμα και στην συνέχεια, μετά από άλλοτε άλλο διάστημα παρακολούθησης, ανέπτυξαν γλαυκωματικές αλλοιώσεις και χρειάστηκαν θεραπεία κατά την διάρκεια της μελέτης. Η ομάδα αυτή περιέλαβε 40 μάτια. Για λόγους συντομίας τα άτομα της ομάδας αυτής θα περιγράφονται στο εξής με τον όρο «ύποπτα» ή «ομάδα 2».

Όμοια με εκείνα της ομάδας 1 τα άτομα της ομάδας 2 θεωρούνταν αρχικά ύποπτα για γλαύκωμα, δηλαδή παρουσίαζαν ΕΟΠ > 21 mm Hg και τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα δύο χαρακτηριστικά: α) κεντρικό πάχος κερατοειδούς < 520 μm ή / και β) οικογενειακό ιστορικό γλαυκώματος, χωρίς παθολογικά ευρήματα στο HRT ή σε οποιαδήποτε εξέταση οπτικών πεδίων.

Μεταγενέστερα δεδομένα από τους φακέλους των ατόμων της ομάδας 2 επιβεβαιώνουν ότι αυτά ανέπτυξαν γλαύκωμα με βάση ευρήματα στο HRT ή / και στην BoY περιμετρία μετά από άλλοτε άλλο διάστημα παρακολούθησης,. Πιο συγκεκριμένα:

Σύμφωνα με τα ευρήματα του HRT τα άτομα θεωρούνταν ως φέροντα γλαυκωματικές αλλοιώσεις, όταν παρουσίαζαν τουλάχιστον μία ζώνη «εκτός των φυσιολογικών ορίων» στην ανάλυση Moorfields σε δύο διαδοχικές εξετάσεις.

Σύμφωνα με το πρόγραμμα του περιμέτρου Humphrey 30-2 προκειμένου να τεθεί η διάγνωση «παθολογικά οπτικά πεδία», πρέπει να υπάρχουν τρία παρακείμενα σημεία με πτώση της ευαισθησίας κάτω των 5 dB, ένα εκ των οποίων με πτώση της ευαισθησίας κάτω των 10 dB. Κανένα από τα σημεία αυτά δεν πρέπει να είναι ακραίο, εκτός από τα άμεσα κείμενα πάνω ή κάτω από τον ρινικό οριζόντιο μεσημβρινό.

Από το σύνολο των διαδοχικών εξετάσεων HRT και BoY περιμετρίας, στις οποίες υποβλήθηκαν τα άτομα της ομάδας 2 σε επανειλημμένες επανεξετάσεις τους κατά την διάρκεια μακροχρόνιας παρακολούθησης, επιλέχθηκαν και υποβλήθηκαν σε στατιστική ανάλυση τα δεδομένα της τελευταίας φυσιολογικής τους εξέτασης, δηλαδή της τελευταίας εξέτασης πριν τεθεί η διάγνωση του γλαυκώματος (ενώ ακόμη θεωρούνταν ύποπτα).

Ομάδα 3: Πρόκειται για άτομα με διαγνωσμένο αρχόμενο γλαύκωμα ανοικτής γωνίας, που τελούσαν υπό θεραπεία από την αρχή της μελέτης και παρουσίαζαν ΕΟΠ > 22 mm Hg, επαναλαμβανόμενα παθολογικά ευρήματα στο HRT και επαναλήψιμες ανωμαλίες οπτικών πεδίων σε συναπτές εξετάσεις BoY και WoW περιμετρίας. Η ομάδα αυτή περιέλαβε 68 μάτια. Για λόγους συντομίας τα άτομα της ομάδας αυτής θα περιγράφονται στο εξής με τον όρο «ασθενείς» ή «ομάδα 3».

Από το σύνολο των διαδοχικών εξετάσεων HRT και BoY περιμετρίας, στις οποίες υποβλήθηκαν τα άτομα της ομάδας 3 σε επανειλημμένες επανεξετάσεις τους κατά την διάρκεια μακροχρόνιας παρακολούθησης, επιλέχθηκαν και υποβλήθηκαν σε στατιστική ανάλυση τα δεδομένα μιας τυχαίας εξέτασης, που πραγματοποιήθηκε μετά από την διάγνωση του αρχόμενου γλαυκώματος.

Στατιστική ανάλυση

Αρχικά υπολογίστηκαν οι αντιπροσωπευτικές τιμές για τις ακόλουθες παραμέτρους του HRT: 'disc area', 'cup area', 'rim area', 'cup volume', 'rim volume', 'cup / disc area ratio', 'mean cup depth', 'maximum cup depth', 'cup shape measure', 'height variation contour', 'mean RNFL thickness', 'RNFL cross sectional area', 'reference height' και 'linear cup / disc ratio', όπως αυτές καταγράφηκαν από την συσκευή. Η κανονικότητα των κατανομών όλων αυτών των υπό διερεύνηση συνεχών μεταβλητών ελέγχθηκε με την δοκιμασία Shapiro-Wilk.

Σκοπός της μελέτης ήταν η σύγκριση των τριών ομάδων ως προς τις παραπάνω παραμέτρους και η ανεύρεση μιας ή περισσότερων από αυτές, που να διαφοροποιούν την ομάδα 2 από τις ομάδες 1 και 3. Η ανάλυση διασποράς (One-way ANOVA) χρησιμοποιήθηκε για την σύγκριση των συνεχών μεταβλητών με κανονική κατανομή. Η ισότητα διασπορών ως προϋπόθεση εφαρμογής της στατιστικής δοκιμασίας ANOVA ελέγχθηκε μέσω της δοκιμασίας Levene. Αντίστοιχα, η μη παραμετρική ANOVA ή δοκιμασία Kruskal-Wallis χρησιμοποιήθηκε για την σύγκριση των συνεχών μεταβλητών με μη κανονική κατανομή. Στις περιπτώσεις που η ANOVA κατέδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές, ακολούθησε εφαρμογή της δοκιμασίας t-test για την μελέτη των διαφορών μεταξύ των ζευγών μεταβλητών. Αντίστοιχα, για τις μη παραμετρικές διαφορές μεταξύ των ζευγών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία Mann-Whitney-Wilcoxon U test.

Για όλες τις παραπάνω αναλύσεις η μελέτη της στατιστικής δύναμης πραγματοποιήθηκε post hoc.

Για τις παραμέτρους, που διαπιστώθηκε ότι λειτουργούν ως ταξινομητές μεταξύ δύο ομάδων (δηλαδή διαφοροποιούνται μεταξύ των ομάδων, κατατάσσοντας για ένα ορισμένο εύρος τιμών ένα άτομο στην μία ή την άλλη ομάδα), πραγματοποιήθηκε ανάλυση Καμπύλης Χαρακτηριστικού Λειτουργικού Δέκτη ('Receiver Operated Characteristics', ROC), που στο εξής θα περιγράφεται για λόγους συντομίας ως «καμπύλη ROC». Σε κάθε καμπύλη ROC υπολογίσθηκε το εμβαδόν κάτω από την καμπύλη, που στο εξής θα περιγράφεται ως «περιοχή κάτω από την καμπύλη» ('Area Under the Curve', AUC), ως μέτρο της διακριτικής ικανότητας κάθε ταξινομητή, μαζί με τα διαστήματα εμπιστοσύνης ('confidence intervals') και τα βέλτιστα σημεία διαχωρισμού, που εξασφαλίζουν ειδικότητα 95% ('optimum cut-off values for 95% specificity').

Για τις τιμές πιθανοτήτων p (p-values) των σφαιρικών δεικτών της BoY περιμετρίας MD(p), SF(p), PSD(p) και CPSD(p) πραγματοποιήθηκε έλεγχος της συνάφειας ανάμεσα στις

τρεις ομάδες της μελέτης. Κάθε δείκτης αντιμετωπίστηκε ως κατηγορική μεταβλητή με 4 κατηγορίες, σύμφωνα με τις αποδιδόμενες από την συσκευή τιμές πιθανοτήτων: κάθε άτομο ταξινομήθηκε στην κατηγορία 1, 2, 3 ή 4, για τιμές $p < 10\%$, $p < 5\%$, $p < 2\%$ ή $p < 1\%$ αντίστοιχα. Οι διμεταβλητές συσχετίσεις εκτιμήθηκαν με το στατιστικό κριτήριο χ^2 .

Για όλες τις παραπάνω αναλύσεις ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε το 95% ($p\text{-value} < 0.05$). Για την επεξεργασία των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πρόγραμμα SAS (Έκδοση 9.1, SAS Institute Inc, Cary, NC).

4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στην παρούσα μελέτη αξιολογήθηκαν δεδομένα, που αφορούσαν συνολικά 174 μάτια από έναν πληθυσμό 87 ατόμων.

Από αυτά, τα 66 μάτια (37.9%) ταξινομήθηκαν στην ομάδα 1 (φυσιολογικά άτομα, που δεν χρειάστηκαν θεραπεία κατά την διάρκεια της μελέτης), τα 40 (23%) στην ομάδα 2 (αρχικά ύποπτα άτομα, που ανέπτυξαν την νόσο μετά από άλλοτε άλλο διάστημα παρακολούθησης και χρειάστηκαν θεραπεία κατά την διάρκεια της μελέτης) και τα 68 (39.1%) στην ομάδα 3 (ασθενείς με ήδη διαγνωσμένο αρχόμενο γλαύκωμα ανοικτής γωνίας από την αρχή της μελέτης).

Οι αντιπροσωπευτικές τιμές όλων των υπό διερεύνηση στερεομετρικών παραμέτρων του HRT παρουσιάζονται συνοπτικά στους **Πίνακες 6, 7, και 8** για κάθε μία από τις τρεις ομάδες της μελέτης αντίστοιχα.

Πίνακας 6: Αντιπροσωπευτικές τιμές όλων των υπό διερεύνηση στερεομετρικών παραμέτρων του HRT για τα άτομα της ομάδας 1.

Μεταβλητή	N	Ελάχιστη	25%	Διάμεση	75%	Μέγιστη	SD	Μέση
<i>Disc area</i>	66	1.234	1.682	1.988	2.351	3.633	0.45	2.03
<i>Cup area</i>	66	0	0.368	0.559	1.043	1.767	0.45	0.69
<i>Rim area</i>	66	0.682	1.145	1.277	1.492	2.923	0.34	1.34
<i>Cup volume</i>	66	0	0.047	0.109	0.386	0.796	0.21	0.20
<i>Rim volume</i>	66	0.089	0.244	0.31	0.379	0.751	0.12	0.32
<i>Cup/disc area ratio</i>	66	0	0.195	0.282	0.453	0.721	0.17	0.32

<i>Linear cup/disc ratio</i>	66	0.017	0.438	0.531	0.673	0.849	0.17	0.53
<i>Mean cup depth</i>	66	0.032	0.165	0.236	0.342	0.488	0.12	0.26
<i>Maximum cup depth</i>	66	0.105	0.479	0.616	0.842	1.136	0.22	0.63
<i>Cup shape measure</i>	66	-0.301	-0.207	-0.147	-0.081	0.014	0.08	-0.14
<i>Height variation contour</i>	66	0.185	0.315	0.357	0.415	0.544	0.08	0.37
<i>Mean RNFL thickness</i>	66	0.045	0.183	0.222	0.253	0.358	0.06	0.22
<i>RNFL cross sectional area</i>	66	0.239	0.927	1.102	1.264	1.88	0.27	1.09
<i>Reference height</i>	66	0.087	0.278	0.347	0.409	0.64	0.11	0.35

(όπου: SD = standard deviation, δηλαδή σταθερά απόκλιση)

Πίνακας 7: Αντιπροσωπευτικές τιμές όλων των υπό διερεύνηση στερεομετρικών παραμέτρων του HRT για τα άτομα της ομάδας 2.

Μεταβλητή	N	Ελάχιστη	25%	Διάμεση	75%	Μέγιστη	SD	Μέση
<i>Disc area</i>	40	1.267	1.666	1.851	2.315	3.25	0.51	2.02
<i>Cup area</i>	40	0.083	0.379	0.619	0.933	1.78	0.43	0.67
<i>Rim area</i>	40	0.73	1.155	1.319	1.491	2.581	0.34	1.35
<i>Cup volume</i>	40	0.002	0.041	0.133	0.226	0.74	0.17	0.17
<i>Rim volume</i>	40	0.12	0.260	0.356	0.408	0.652	0.13	0.36
<i>Cup/disc area ratio</i>	40	0.064	0.207	0.344	0.400	0.68	0.15	0.31

<i>Linear cup/disc ratio</i>	40	0.253	0.455	0.585	0.632	0.83	0.15	0.54
<i>Mean cup depth</i>	40	0.066	0.148	0.26	0.320	0.48	0.10	0.25
<i>Maximum cup depth</i>	40	0.151	0.434	0.634	0.772	0.983	0.22	0.61
<i>Cup shape measure</i>	40	-0.286	-0.130	-0.02	0.099	0.285	0.15	-0.02
<i>Height variation contour</i>	40	0.266	0.330	0.411	0.491	0.637	0.10	0.41
<i>Mean RNFL thickness</i>	40	0.074	0.188	0.25	0.299	0.336	0.07	0.24
<i>RNFL cross sectional area</i>	40	0.439	0.894	1.205	1.468	1.92	0.37	1.18
<i>Reference height</i>	40	0.127	0.363	0.419	0.478	0.64	0.11	0.41

(όπου: SD = standard deviation, δηλαδή σταθερά απόκλιση)

Πίνακας 8: Αντιπροσωπευτικές τιμές όλων των υπό διερεύνηση στερεομετρικών παραμέτρων του HRT για τα άτομα της ομάδας 3.

Μεταβλητή	N	Ελάχιστη	25%	Διάμεση	75%	Μέγιστη	SD	Μέση
<i>Disc area</i>	68	0	1.691	2.157	2.403	4.15	0.65	2.08
<i>Cup area</i>	68	0	0.319	0.688	0.988	3.161	0.56	0.75
<i>Rim area</i>	68	0	1.045	1.350	1.589	3.072	0.45	1.33
<i>Cup volume</i>	68	0	0.04	0.136	0.299	1.299	0.24	0.21
<i>Rim volume</i>	68	0	0.23	0.306	0.491	1.021	0.18	0.36
<i>Cup/disc area ratio</i>	68	0	0.165	0.36	0.441	0.762	0.19	0.33

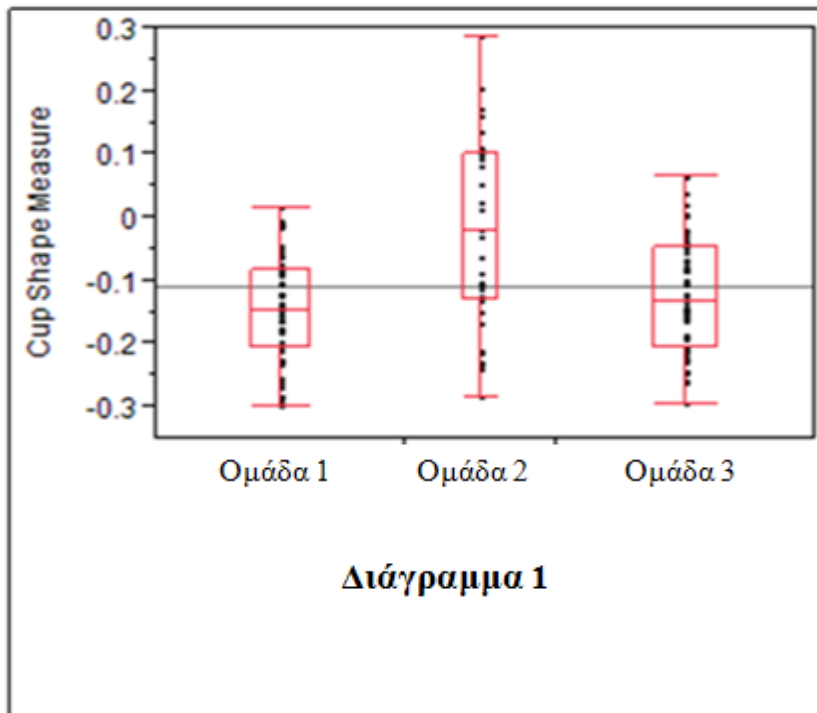
<i>Linear cup/disc ratio</i>	68	0	0.406	0.599	0.664	0.873	0.20	0.54
<i>Mean cup depth</i>	68	0	0.168	0.254	0.346	0.587	0.13	0.27
<i>Maximum cup depth</i>	68	0	0.499	0.648	0.781	1.087	0.24	0.64
<i>Cup shape measure</i>	68	-0.297	-0.207	-0.132	-0.048	0.066	0.09	-0.12
<i>Height variation contour</i>	68	0	0.320	0.389	0.464	0.866	0.15	0.41
<i>Mean RNFL thickness</i>	68	0	0.182	0.256	0.305	0.512	0.09	0.25
<i>RNFL cross sectional area</i>	68	0	0.995	1.269	1.561	2.574	0.46	1.27
<i>Reference height</i>	68	0.175	0.395	0.463	0.512	0.808	0.12	0.45

(όπου: SD = standard deviation, δηλαδή σταθερά απόκλιση)

Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων κατέδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις τρεις ομάδες της μελέτης για τις ακόλουθες στερεομετρικές παραμέτρους του HRT:

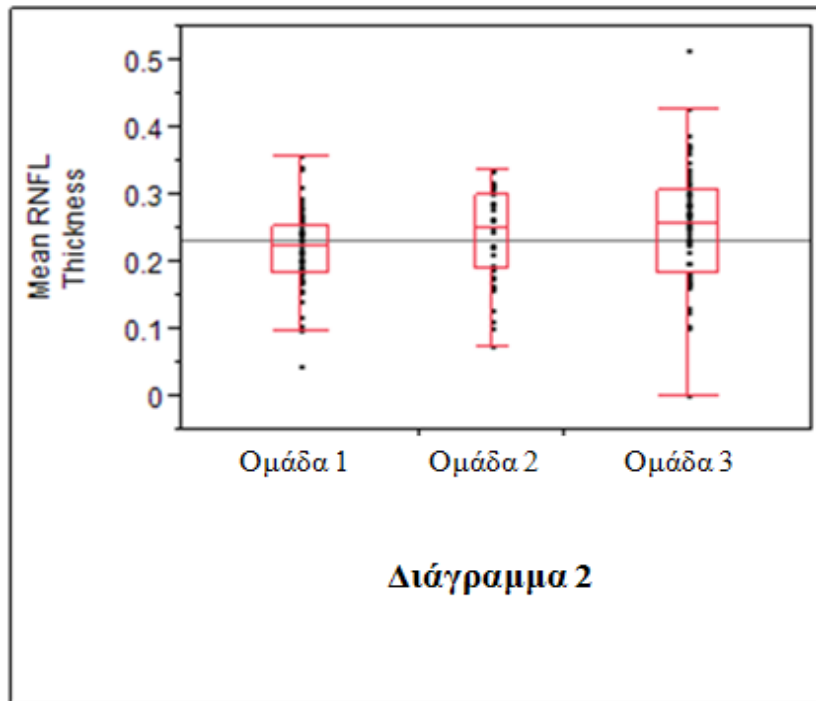
1. ‘Cup shape measure’: Η ανάλυση διασποράς (ANOVA) κατέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p < 0,0001$) ως προς την μέση τιμή αυτής της παραμέτρου ανάμεσα στις τρεις ομάδες της μελέτης. Η δοκιμασία t-test, που πραγματοποιήθηκε για τις διμερείς συγκρίσεις (συγκρίσεις των τριών ομάδων ανά δύο), επιβεβαίωσε την ύπαρξη μιας στατιστικά σημαντικής διαφοράς ($p < 0,0001$) της τάξης των $0,10 \pm 0,02$ μεταξύ των ομάδων 2 και 3 και μιας επίσης στατιστικά σημαντικής διαφοράς ($p < 0,0001$) της τάξης των $0,12 \pm 0,02$ μεταξύ των ομάδων 2 και 1. Η στατιστική ισχύς των παραπάνω αποτελεσμάτων υπολογίστηκε στο 0,99. Τα σχετικά αποτελέσματα παρουσιάζονται στο **Διάγραμμα 1**.

Διάγραμμα 1: Σύγκριση των μέσων τιμών της στερεομετρικής παραμέτρου του HRT ‘cup shape measure’ ανάμεσα στις τρεις ομάδες της μελέτης.



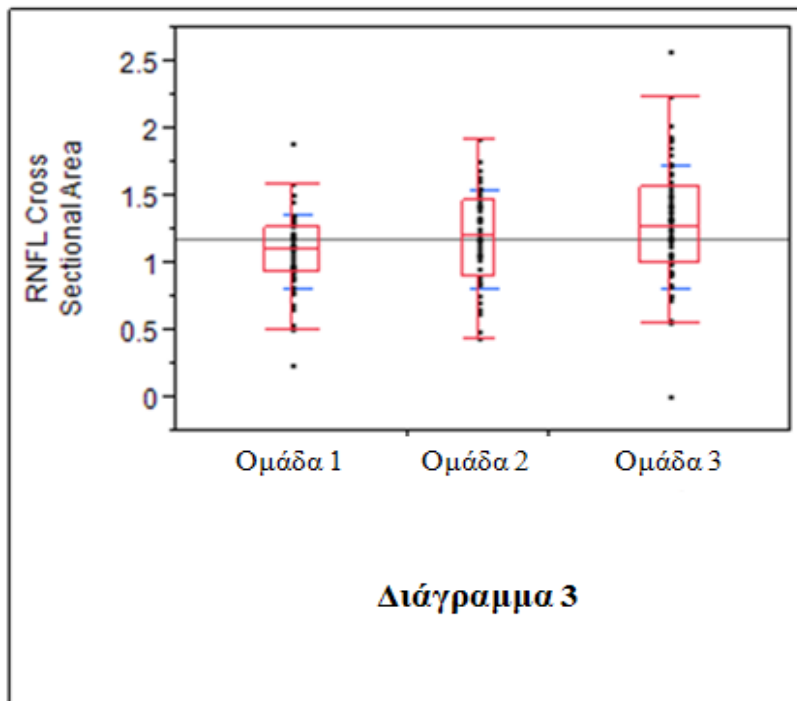
2. ‘Mean RNFL thickness’: Η ανάλυση Kruskal-Wallis κατέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p = 0,0342$) ως προς την μέση τιμή αυτής της παραμέτρου ανάμεσα στις τρεις ομάδες της μελέτης. Η δοκιμασία Mann-Whitney-Wilcoxon U test επιβεβαίωσε την ύπαρξη μιας στατιστικά σημαντικής διαφοράς ($p = 0,0149$) της τάξης των $0,03 \pm 0,01$ μεταξύ των ομάδων 1 και 3. Η στατιστική ισχύς των παραπάνω αποτελεσμάτων υπολογίσθηκε στο 0,53. Τα σχετικά αποτελέσματα παρουσιάζονται στο **Διάγραμμα 2**.

Διάγραμμα 2: Σύγκριση των μέσων τιμών της στερεομετρικής παραμέτρου του HRT ‘mean RNFL thickness’ ανάμεσα στις τρεις ομάδες της μελέτης.



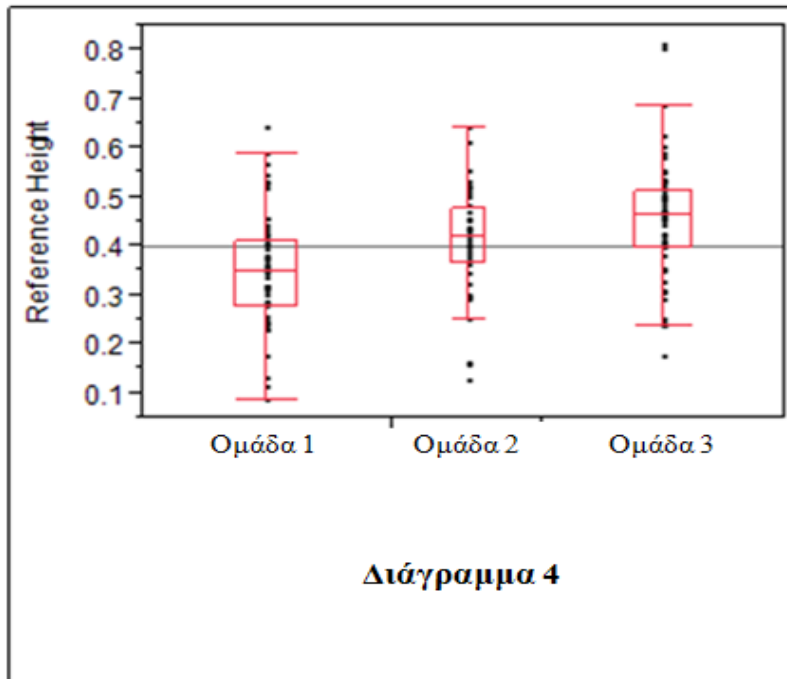
3. ‘RNFL cross sectional area’: Η ανάλυση διασποράς (ANOVA) κατέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p = 0,023$) ως προς την μέση τιμή αυτής της παραμέτρου ανάμεσα στις τρεις ομάδες της μελέτης. Η δοκιμασία t-test, που πραγματοποιήθηκε για τις διμερείς συγκρίσεις (συγκρίσεις των τριών ομάδων ανά δύο), επιβεβαίωσε την ύπαρξη μιας στατιστικά σημαντικής διαφοράς ($p = 0,006$) της τάξης των $0,18 \pm 0,06$ μεταξύ των ομάδων 1 και 3. Η στατιστική ισχύς των παραπάνω αποτελεσμάτων υπολογίσθηκε στο 0,69. Τα σχετικά αποτελέσματα παρουσιάζονται στο **Διάγραμμα 3**.

Διάγραμμα 3: Σύγκριση των μέσων τιμών της στερεομετρικής παραμέτρου του HRT ‘RNFL cross sectional area’ ανάμεσα στις τρεις ομάδες της μελέτης.



4. ‘Reference height’: Η ανάλυση Kruskal-Wallis κατέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p < 0,0001$) ως προς την μέση τιμή αυτής της παραμέτρου ανάμεσα στις τρεις ομάδες της μελέτης. Η δοκιμασία Mann-Whitney-Wilcoxon U test επιβεβαίωσε την ύπαρξη μιας στατιστικά σημαντικής διαφοράς ($p < 0.0001$) της τάξης των $0,1 \pm 0,02$ μεταξύ των ομάδων 1 και 3 και μιας επίσης στατιστικά σημαντικής διαφοράς ($p < 0,0014$) της τάξης των $0,06 \pm 0,02$ μεταξύ των ομάδων 1 και 2. Η στατιστική ισχύς των παραπάνω αποτελεσμάτων υπολογίσθηκε στο 0.46 και 0.85 αντίστοιχα. Η διαφορά μεταξύ των ομάδων 2 και 3 (της τάξης των $0,04 \pm 0,02$) δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Τα σχετικά αποτελέσματα παρουσιάζονται στο **Διάγραμμα 4**.

Διάγραμμα 4: Σύγκριση των μέσων τιμών της στερεομετρικής παραμέτρου του HRT ‘reference height’ ανάμεσα στις τρεις ομάδες της μελέτης.

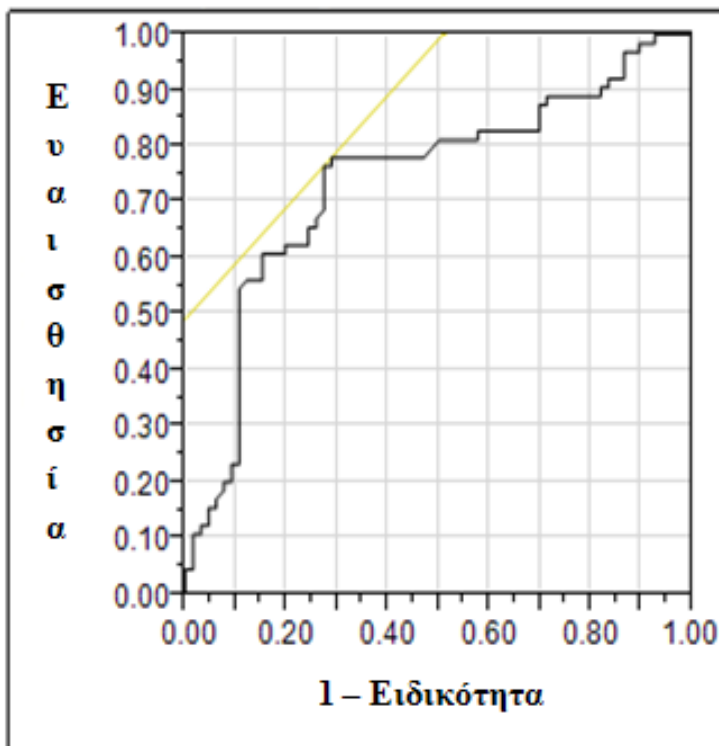


Όσον αφορά την παράμετρο ‘reference height’, πραγματοποιήθηκε μια ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης μεταξύ των ομάδων: α) 1 και 3 και β) 1 και 2, με καμπύλες ROC. Σε κάθε καμπύλη ROC υπολογίσθηκαν αντίστοιχα οι περιοχές κάτω από τις καμπύλες AUC, τα βέλτιστα σημεία διαχωρισμού της παραμέτρου για ειδικότητα 95% και οι λόγοι σχετικών πιθανοτήτων (unit odds ratios).

Στην σύγκριση μεταξύ των ομάδων 1 και 3 ως προς την παράμετρο ‘reference height’ διαπιστώθηκε, ότι η τιμή των 7,82 αποτελεί θετικό εκτιμητή ($R^2 = 0,13$, $p < 0.0001$). Ο λόγος πιθανοτήτων (unit odds ratio) για κάθε αύξηση του ‘reference height’ κατά 0,1 μονάδες ήταν 2,18 (με 95% διάστημα εμπιστοσύνης 1,52 – 3,13), δηλαδή για τα φυσιολογικά άτομα της ομάδας 1 κάθε αύξηση της παραμέτρου κατά 0,1 μονάδες πάνω από την οριακή τιμή των 7,82 αυξάνει κατά 2,18 φορές την πιθανότητα να αναπτύξουν γλαύκωμα και κατ’ επέκταση να μεταπέσουν στην ομάδα 3. Στην καμπύλη ROC του **Διαγράμματος 5** η περιοχή AUC υπολογίσθηκε στα 0.742 (με 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,654 – 0,83), καταδεικνύοντας

την σχετικά καλή διακριτική ικανότητα αυτής της παραμέτρου μεταξύ των ομάδων 1 και 3. Το βέλτιστο σημείο διαχωρισμού για ειδικότητα 95% μεταξύ των ομάδων 1 και 3 υπολογίστηκε στο 0,38.

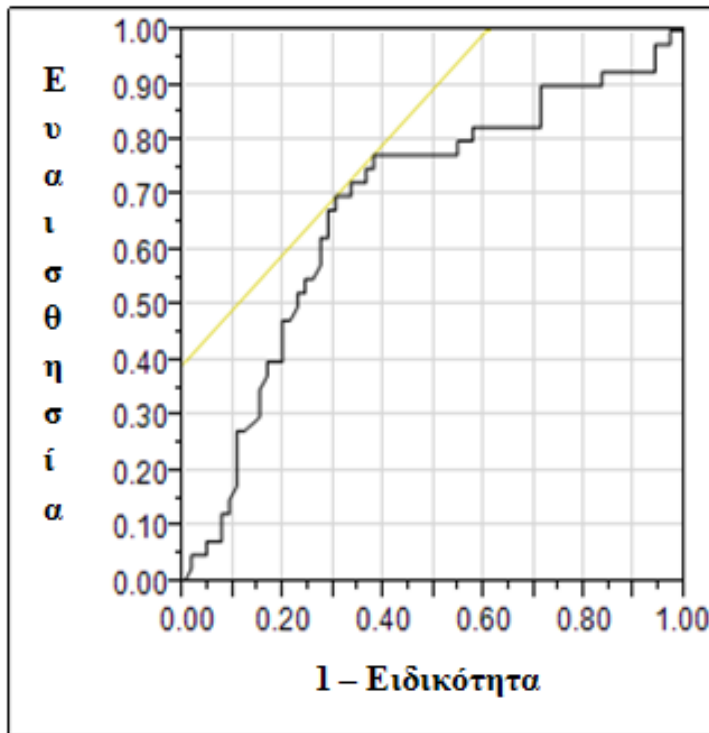
Διάγραμμα 5: Ανάλυση καμπύλης ROC για την διερεύνηση της ευαισθησίας της στερεομετρικής παραμέτρου του HRT ‘reference height’ ως κριτηρίου ταξινόμησης των ατόμων στις ομάδες 1 και 3 (AUC = 0,741).



Στην σύγκριση μεταξύ των ομάδων 1 και 2 ως προς την παράμετρο ‘reference height’ διαπιστώθηκε ότι η τιμή των 5,13 αποτελεί θετικό εκτιμητή ($R^2 = 0,054$, $p < 0,0059$). Ο λόγος σχετικών πιθανοτήτων (unit odds ratio) για κάθε αύξηση του ‘reference height’ κατά 0,1 μονάδες ήταν 1,67 (με 95% διάστημα εμπιστοσύνης 1,13 – 2,45), δηλαδή για τα φυσιολογικά άτομα της ομάδας 1 κάθε αύξηση της παραμέτρου κατά 0,1 μονάδες πάνω από την οριακή τιμή των 5,13 αυξάνει κατά 1,67 φορές την πιθανότητα να μεταπέσουν στην ομάδα 2. Στην καμπύλη ROC του **Διαγράμματος 6**, η περιοχή AUC υπολογίστηκε στα 0,685 (με 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,578 – 0,792), καταδεικνύοντας την σχετικά όχι τόσο καλή

διακριτική ικανότητα αυτής της παραμέτρου μεταξύ των ομάδων 1 και 2. Το βέλτιστο σημείο διαχωρισμού για ειδικότητα 95% μεταξύ των ομάδων 1 και 2 υπολογίσθηκε στο 0,378.

Διάγραμμα 6: Ανάλυση καμπύλης ROC για την διερεύνηση της ευαισθησίας της στερεομετρικής παραμέτρου του HRT ‘reference height’ ως κριτηρίου ταξινόμησης των ατόμων στις ομάδες 1 και 2 (AUC = 0,685).

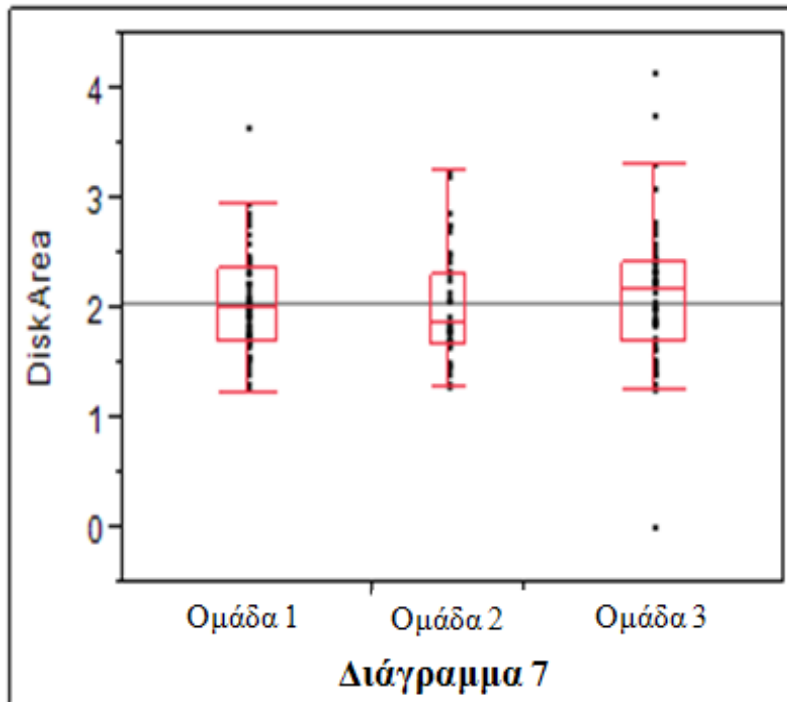


Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων δεν κατέδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις τρεις ομάδες της μελέτης για τις ακόλουθες παραμέτρους του HRT:

1. ‘Disc area’: Η ανάλυση Kruskal-Wallis δεν κατέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p = 0,51$) ως προς την μέση τιμή αυτής της παραμέτρου ανάμεσα στις τρεις ομάδες της μελέτης.

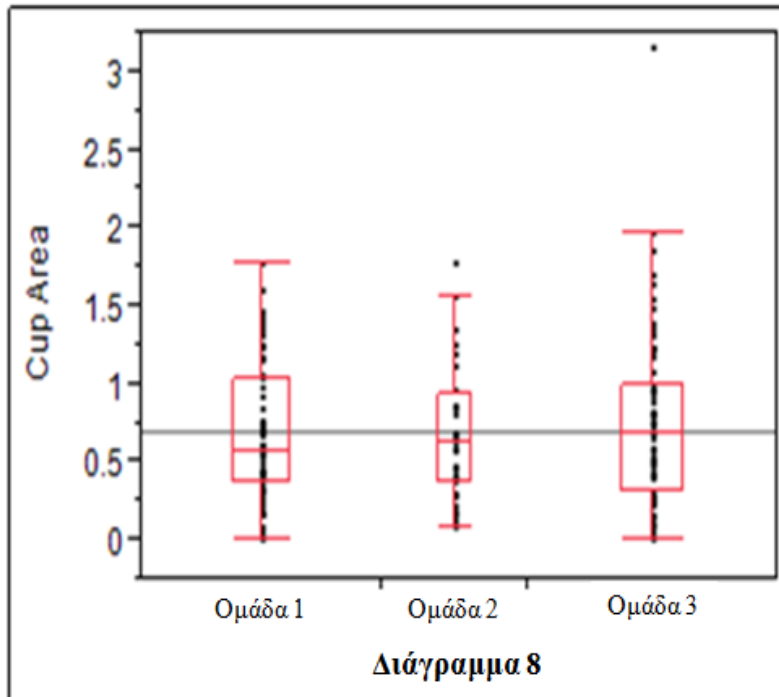
Τα σχετικά αποτελέσματα παρουσιάζονται στο **Διάγραμμα 7**.

Διάγραμμα 7: Σύγκριση των μέσων τιμών της στερεομετρικής παραμέτρου του HRT ‘disc area’ ανάμεσα στις τρεις ομάδες της μελέτης.



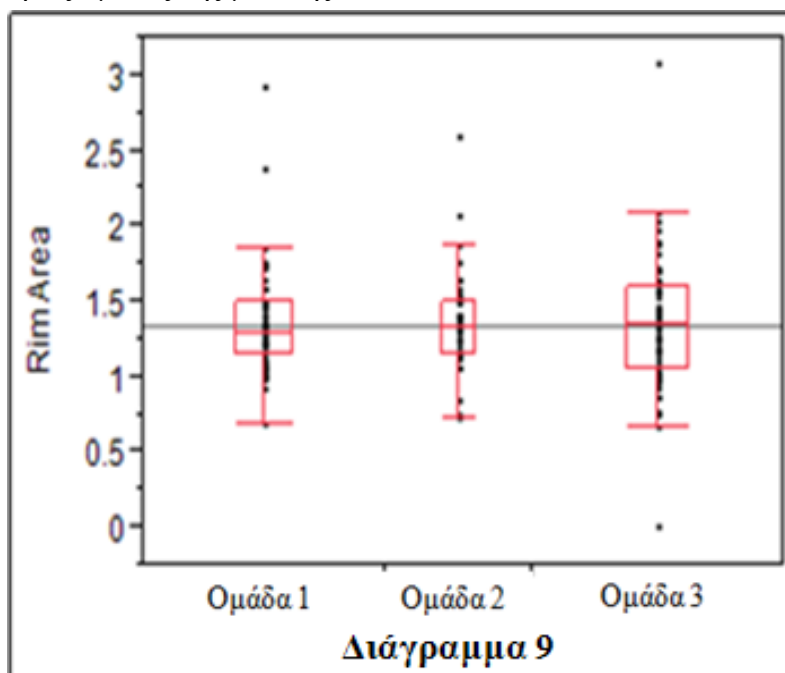
2. ‘Cup area’: Η ανάλυση Kruskal-Wallis δεν κατέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p = 0,78$) ως προς την μέση τιμή αυτής της παραμέτρου ανάμεσα στις τρεις ομάδες της μελέτης. Τα σχετικά αποτελέσματα παρουσιάζονται στο **Διάγραμμα 8**.

Διάγραμμα 8: Σύγκριση των μέσων τιμών της στερεομετρικής παραμέτρου του HRT ‘cup area’ ανάμεσα στις τρεις ομάδες της μελέτης.



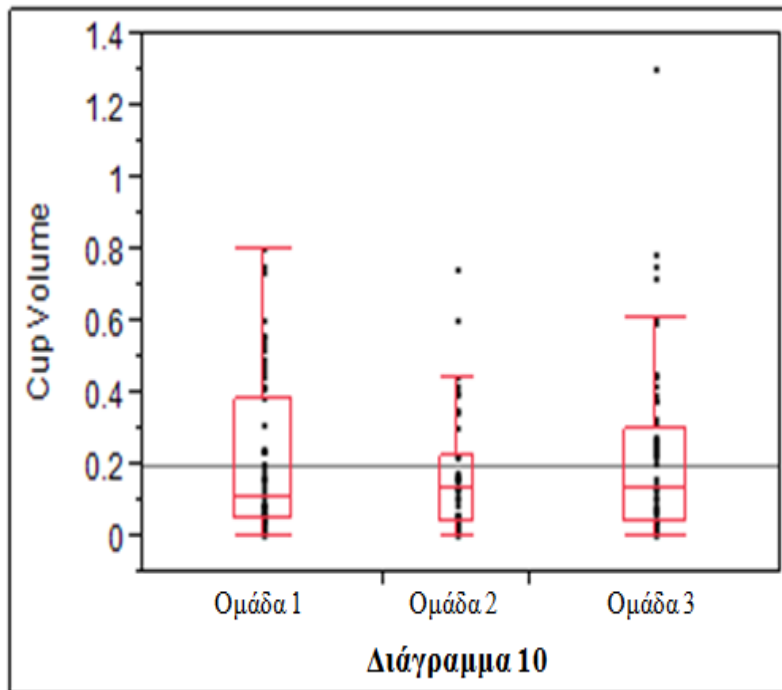
3. ‘Rim area’: Η ανάλυση Kruskal-Wallis δεν κατέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p = 0,98$) ως προς την μέση τιμή αυτής της παραμέτρου ανάμεσα στις τρεις ομάδες της μελέτης. Τα σχετικά αποτελέσματα παρουσιάζονται στο **Διάγραμμα 9**.

Διάγραμμα 9: Σύγκριση των μέσων τιμών της παραμέτρου του HRT ‘rim area’ ανάμεσα στις τρεις ομάδες της μελέτης.



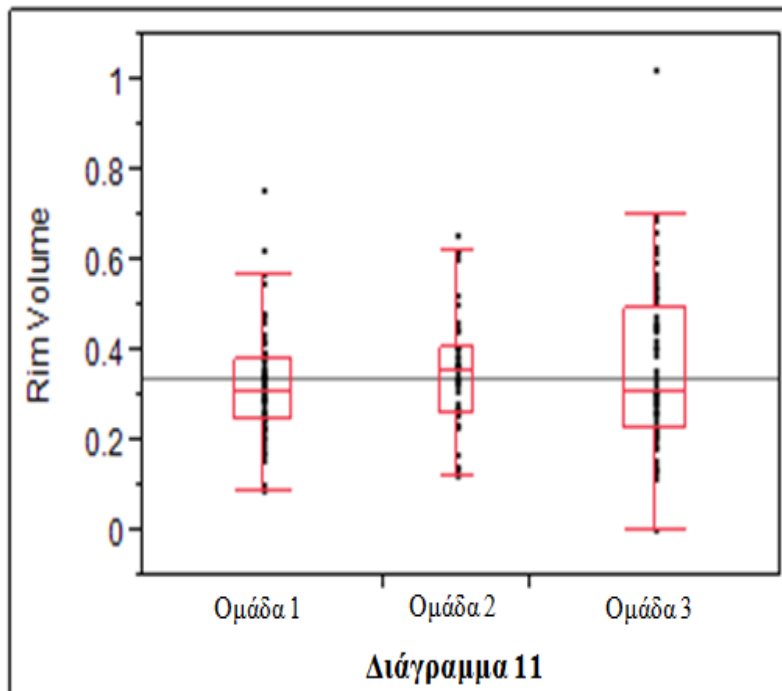
4. ‘Cup volume’: Η ανάλυση Kruskal-Wallis δεν κατέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p = 0,88$) ως προς την μέση τιμή αυτής της παραμέτρου ανάμεσα στις τρεις ομάδες της μελέτης. Τα σχετικά αποτελέσματα παρουσιάζονται στο **Διάγραμμα 10**.

Διάγραμμα 10: Σύγκριση των μέσων τιμών της στερεομετρικής παραμέτρου του HRT ‘cup volume’ ανάμεσα στις τρεις ομάδες της μελέτης.



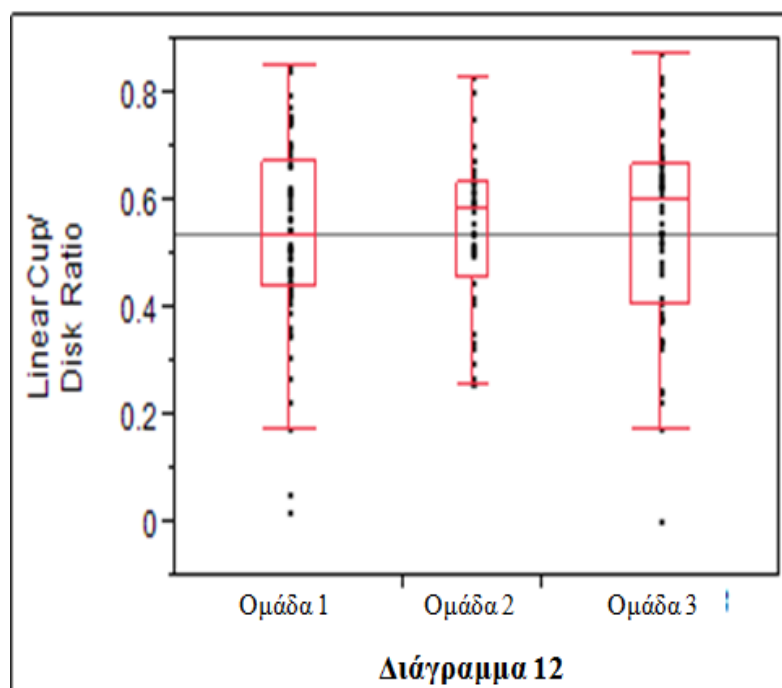
5. ‘Rim volume’: Η ανάλυση Kruskal-Wallis δεν κατέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p = 0,3$) ως προς την μέση τιμή αυτής της παραμέτρου ανάμεσα στις τρεις ομάδες της μελέτης. Τα σχετικά αποτελέσματα παρουσιάζονται στο **Διάγραμμα 11**.

Διάγραμμα 11: Σύγκριση των μέσων τιμών της στερεομετρικής παραμέτρου του HRT ‘rim volume’ ανάμεσα στις τρεις ομάδες της μελέτης.



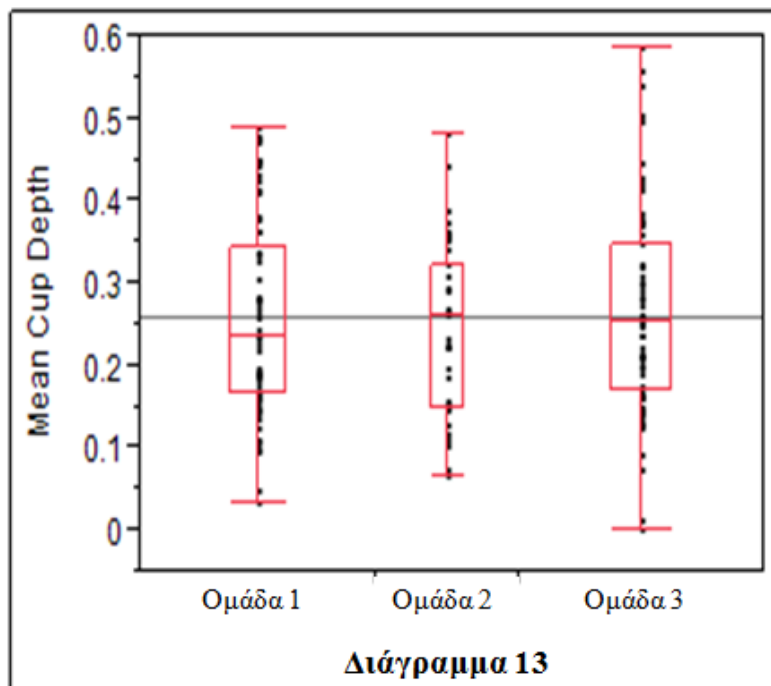
6. ‘Linear cup/disc ratio’: Η ανάλυση Kruskal-Wallis δεν κατέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p = 0,76$) ως προς την μέση τιμή αυτής της παραμέτρου ανάμεσα στις τρεις ομάδες της μελέτης. Τα σχετικά αποτελέσματα παρουσιάζονται στο **Διάγραμμα 12**.

Διάγραμμα 12: Σύγκριση των μέσων τιμών της στερεομετρικής παραμέτρου του HRT ‘linear cup/disc ratio’ ανάμεσα στις τρεις ομάδες της μελέτης.



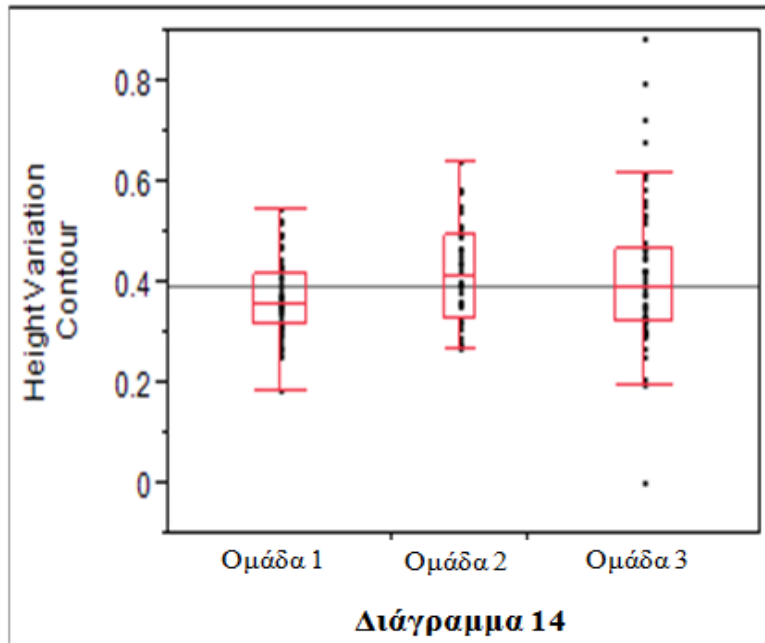
7. ‘Mean cup depth’: Η ανάλυση Kruskal-Wallis δεν κατέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p = 0,83$) ως προς την μέση τιμή αυτής της παραμέτρου ανάμεσα στις τρεις ομάδες της μελέτης. Τα σχετικά αποτελέσματα παρουσιάζονται στο **Διάγραμμα 13**.

Διάγραμμα 13: Σύγκριση των μέσων τιμών της στερεομετρικής παραμέτρου του HRT ‘mean cup depth’ ανάμεσα στις τρεις ομάδες της μελέτης.



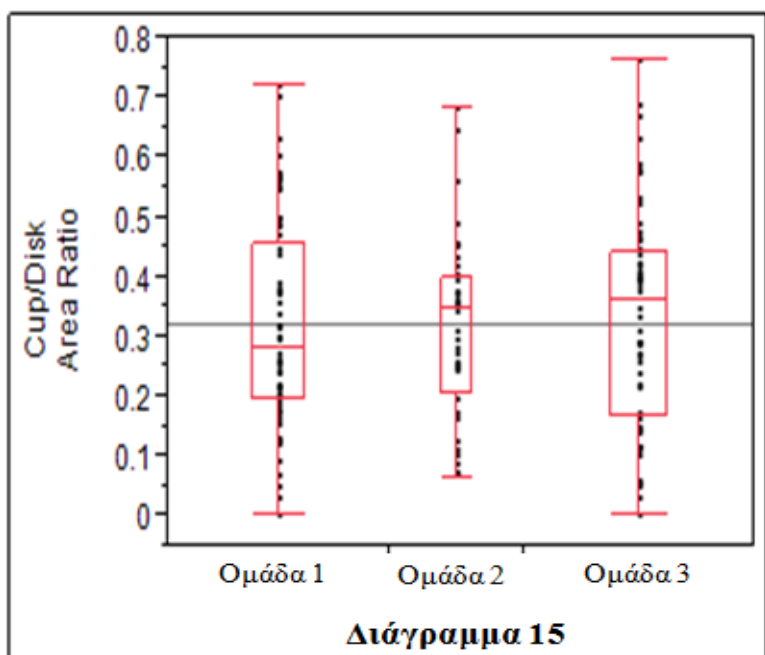
8. ‘Height variation contour’: Η ανάλυση Kruskal-Wallis δεν κατέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p = 0,06$) ως προς την μέση τιμή αυτής της παραμέτρου ανάμεσα στις τρεις ομάδες της μελέτης. Τα σχετικά αποτελέσματα παρουσιάζονται στο **Διάγραμμα 14**.

Διάγραμμα 14: Σύγκριση των μέσων τιμών της στερεομετρικής παραμέτρου του HRT ‘height variation contour’ ανάμεσα στις τρεις ομάδες της μελέτης.



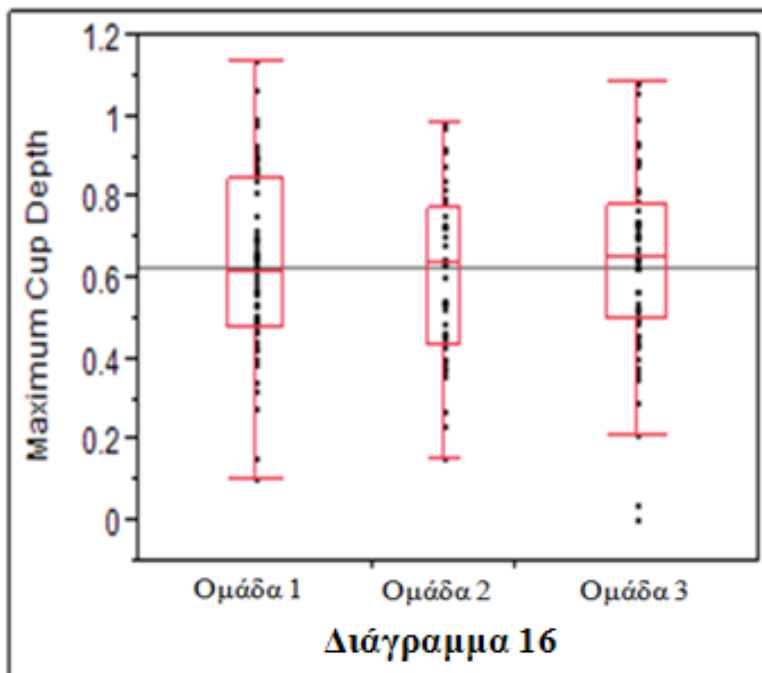
9. ‘Cup/disc area ratio’: Η ανάλυση διασποράς (ANOVA) δεν κατέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p = 0,87$) ως προς την μέση τιμή αυτής της παραμέτρου ανάμεσα στις τρεις ομάδες της μελέτης. Τα σχετικά αποτελέσματα παρουσιάζονται στο **Διάγραμμα 15**.

Διάγραμμα 15: Σύγκριση των μέσων τιμών της στερεομετρικής παραμέτρου του HRT ‘cup/disc area ratio’ ανάμεσα στις τρεις ομάδες της μελέτης.



10. ‘Maximum cup depth’: Η ανάλυση διασποράς (ANOVA) δεν κατέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p = 0,79$) ως προς την μέση τιμή αυτής της παραμέτρου ανάμεσα στις τρεις ομάδες της μελέτης. Τα σχετικά αποτελέσματα παρουσιάζονται στο **Διάγραμμα 16**.

Διάγραμμα 16: Σύγκριση των μέσων τιμών της στερεομετρικής παραμέτρου του HRT ‘maximum cup depth’ ανάμεσα στις τρεις ομάδες της μελέτης.



Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων, όσον αφορά τους υπό διερεύνηση σφαιρικούς δείκτες της ΒοΥ περιμετρίας, απέδωσε τα εξής αποτελέσματα:

Δεν διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις ομάδες της μελέτης ως προς τους σφαιρικούς δείκτες της ΒοΥ περιμετρίας SF ($p = 0,819$), PSD ($p = 0,140$) και CPSD ($p = 0,541$), γεγονός που επιβεβαιώνει την παρόμοια κατανομή των τριών ομάδων της μελέτης σε καθεμία από τις κατηγορίες καθενός από τους παραπάνω δείκτες (Πίνακες 9, 10 και 11 αντίστοιχα).

Πίνακας 9: Κατανομή των τριών ομάδων της μελέτης στις τέσσερις κατηγορίες του σφαιρικού δείκτη της ΒοΥ περιμετρίας SF.

<i>Δείκτης SF</i>					
Πληθυσμός	Κατηγορία 1	Κατηγορία 2	Κατηγορία 3	Κατηγορία 4	Σύνολο
Ομάδα 1	63	3	0	0	66
	36,21%	1,72%	0,00%	0,00%	37,93%
Ομάδα 2	39	1	0	0	40
	22,42%	0,57%	0,00%	0,00%	22,99%
Ομάδα 3	65	3	0	0	68
	37,36%	1,72%	0,00%	0,00%	39,08%
Σύνολο	167	7	0	0	174
	95,99%	4,01%	0,00%	0,00%	100%

Πίνακας 10: Κατανομή των τριών ομάδων της μελέτης στις τέσσερις κατηγορίες του σφαιρικού δείκτη της ΒοΥ περιμετρίας PSD.

<i>Δείκτης PSD</i>					
Πληθυσμός	Κατηγορία 1	Κατηγορία 2	Κατηγορία 3	Κατηγορία 4	Σύνολο
Ομάδα 1	64	1	1	0	66
	36,78%	0,57%	0,57%	0,00%	37,93%
Ομάδα 2	35	5	0	0	40
	20,11%	2,87%	0,00%	0,00%	22,99%
Ομάδα 3	65	2	1	0	68
	37,36%	1,15%	0,57%	0,00%	39,08%
Σύνολο	164	8	2	0	174
	94,25%	4,60%	1,15%	0,00%	100%

Πίνακας 11: Κατανομή των τριών ομάδων της μελέτης στις τέσσερις κατηγορίες του σφαιρικού δείκτη της ΒοΥ περιμετρίας CPSD.

<i>Δείκτης CPSD</i>					
Πληθυσμός	Κατηγορία 1	Κατηγορία 2	Κατηγορία 3	Κατηγορία 4	Σύνολο
Ομάδα 1	60	6	0	0	66
	34,38%	3,45%	0,00%	0,00%	37,93%
Ομάδα 2	38	2	0	0	40
	21,84%	1,15%	0,00%	0,00%	22,99%
Ομάδα 3	61	7	0	0	68
	35,06%	4,02%	0,00%	0,00%	39,08%
Σύνολο	159	15	0	0	174
	91,38%	8,62%	0,00%	0,00%	100%

Ωστόσο, το στατιστικό κριτήριο χ^2 κατέδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές ($p = 0,0023$) ως προς τον δείκτη MD (mean deviation = μέση απόκλιση) ανάμεσα στις τρεις ομάδες της μελέτης. Πιο συγκεκριμένα, ο εν λόγω δείκτης βρέθηκε να διαφοροποιεί την ομάδα 2 από τις ομάδες 1 και 3 ως εξής: στις ομάδες 1 και 3 το ποσοστό % των ατόμων, που ανήκαν στην κατηγορία 1 της μεταβλητής MD, προσέγγισε το 35% ενώ στην ομάδα 2 το αντίστοιχο ποσοστό μόλις άγγιξε το 16,09%. Κατά συνέπεια, στις ομάδες 1 και 3 το ποσοστό % των ατόμων, που ανήκαν στην κατηγορία 2 της μεταβλητής MD, ήταν αρκετά μικρότερο του 5% (3,45% και 1,72% για τις ομάδες 1 και 3 αντίστοιχα) ενώ στην ομάδα 2 το αντίστοιχο ποσοστό άγγιξε το 6,9%. Τα σχετικά αποτελέσματα απεικονίζονται στον **Πίνακα 7**.

Πίνακας 12: Κατανομή των τριών ομάδων της μελέτης στις τέσσερις κατηγορίες του σφαιρικού δείκτη της ΒοΥ περιμετρίας MD.

<i>Δείκτης MD</i>					
Πληθυσμός	Κατηγορία 1	Κατηγορία 2	Κατηγορία 3	Κατηγορία 4	Σύνολο
Ομάδα 1	58	6	2	0	66
	33,33%	3,45%	1,15%	0,00%	37,93%
Ομάδα 2	28	12	0	0	40
	16,09%	6,90%	0,00%	0,00%	22,99%
Ομάδα 3	60	3	3	2	68
	34,48%	1,72%	1,72%	1,15%	39,08%
Σύνολο	146	21	5	2	174
	83,91%	12,07%	2,87%	1,15%	100%

Δεδομένου ότι στον παραπάνω πίνακα περισσότερο από 25% των κελιών είχαν αριθμό παρατηρήσεων μικρότερο του 5, οι κατηγορίες 3 και 4 του δείκτη MD συγχωνεύθηκαν με την κατηγορία 2, προκειμένου να βελτιωθεί η στατιστική ισχύς του κριτηρίου χ^2 (Πίνακας 13). Η νέα εφαρμογή του κριτηρίου για τις δύο πλέον κατηγορίες του δείκτη MD κατέδειξε επίσης στατιστικά σημαντική διαφορά ($p = 0,0024$) ανάμεσα στις τρεις ομάδες της μελέτης. Έτσι επιβεβαιώθηκε ότι ο δείκτης MD όντως διαφοροποιεί την ομάδα 2 από τις ομάδες 1 και 3 ως εξής: στις ομάδες 1 και 3 το ποσοστό % των ατόμων, που ανήκαν στην κατηγορία 1 της μεταβλητής MD, προσέγγισε το 35% ενώ στην ομάδα 2 το αντίστοιχο ποσοστό άγγιξε το 16,09%. Ακόμη, στις ομάδες 1 και 3 το ποσοστό % των ατόμων, που ανήκαν στην κατηγορία 2 της μεταβλητής MD, ήταν 4,6% ενώ στην ομάδα 2 το αντίστοιχο ποσοστό άγγιξε το 6,89%.

Πίνακας 13: Διορθωμένη κατανομή των τριών ομάδων της μελέτης στις 2 κατηγορίες του σφαιρικού δείκτη της ΒοΥ περιμετρίας MD, κατόπιν συγχώνευσης των κατηγοριών 3 και 4 του **Πίνακα 12** με την κατηγορία 2.

<i>Δείκτης MD</i>			
Πληθυσμός	Κατηγορία 1	Κατηγορία 2	Σύνολο
Ομάδα 1	58	8	66
	33,34%	4,60%	37,94%
Ομάδα 2	28	12	40
	16,09%	6,89%	22,98%
Ομάδα 3	60	8	68
	34,48%	4,60%	39,08%
Σύνολο	146	28	174
	83,91%	16,09%	100%

5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το πρωτογενές γλαύκωμα ανοικτής γωνίας συνιστά μια προοδευτική νευροπάθεια, που χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη δομικών αλλοιώσεων στο επίπεδο του οπτικού νεύρου και της στιβάδας νευρικών ινών του αμφιβληστροειδούς, καθώς επίσης και από λειτουργικές απώλειες των οπτικών πεδίων.^{138, 140-143}

Τα παθολογικά οπτικά πεδία και οι μεταβολές της κεφαλής του οπτικού νεύρου και της στιβάδας νευρικών ινών του αμφιβληστροειδούς αποτελούν σημαντικά σημεία γλαυκώματος. Η ανατομική απώλεια νευρικού ιστού συμβαδίζει με την λειτουργική έκπτωση και οποιαδήποτε εκ των δύο μπορεί να ξεπεράσει πρώτη τον ουδό της κλινικής αναγνώρισης. Ωστόσο, οι ανιχνεύσιμες μεταβολές της κεφαλής του οπτικού νεύρου και της στιβάδας νευρικών ινών του αμφιβληστροειδούς συνήθως προηγούνται χρονικά των τυπικά παθολογικών οπτικών πεδίων, που χαρακτηρίζουν το γλαύκωμα στην συμβατική White-on-White (WoW) περιμετρία. Μάλιστα, είναι πιθανό να μεσολαβήσουν αρκετά χρόνια εξελισσόμενης βλάβης, μέχρι να τεθεί η οριστική διάγνωση του γλαυκώματος με βάση τα ευρήματα της εξέτασης οπτικών πεδίων.^{144, 145}

Εδώ και δεκαετίες έχει καταστεί καλά κατανοητό, ότι δεν υπάρχει μία συγκεκριμένη απόλυτα διαγνωστική δοκιμασία για το γλαύκωμα. Επομένως, η συνοχή λειτουργίας και δομής είναι ζωτικής σημασίας για την διάγνωση και την παρακολούθηση του γλαυκώματος. Η πρόσφατη εισαγωγή στην κλινική πράξη εξελιγμένων εργαλείων όπως η Blue-on-Yellow (BoY) περιμετρία και το HRT, που αναγνωρίζουν αντίστοιχα λειτουργικά και δομικά ελλείμματα, έχει καταστήσει εφικτή την πρόιμη διάγνωση του γλαυκώματος.

Αρκετοί μελετητές έχουν επισημάνει, ότι η BoY περιμετρία μπορεί να καταδείξει παθολογικά οπτικά πεδία νωρίτερα και να υπολογίσει την έκτασή τους ακριβέστερα από την WoW. Η BoY περιμετρία θεωρείται πιο αποτελεσματική και ευαίσθητη για την πρόιμη

αναγνώριση των γλαυκωματικών οπτικών πεδίων, χάρη στην ικανότητά της να ελέγχει την λειτουργία ενός συγκεκριμένου πληθυσμού γαγγλιακών κυττάρων.¹⁴⁶⁻¹⁵⁰

Η εισαγωγή του HRT στην κλινική πράξη έχει καταστήσει δυνατή την ταχεία και επαναλήψιμη τρισδιάστατη απεικόνιση της δομής της κεφαλής του οπτικού νεύρου μέσω μιας ποσοτικής σύγκρισης σημείο-προς-σημείο, εξασφαλίζοντας ένα νέο επίπεδο μετρήσεων των δομικών χαρακτηριστικών του οπτικού νεύρου.¹⁵⁰⁻¹⁵⁵

Αρκετές μελέτες έχουν διερευνήσει την συσχέτιση ποικίλων δεικτών των οπτικών πεδίων με πλήθος παραμέτρων του HRT.¹⁵⁶⁻¹⁶² Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν επίσης οι μελέτες, που έχουν καταδείξει συγκεκριμένα την καλή συσχέτιση των σφαιρικών δεικτών της ΒοΥ περιμετρίας με ορισμένες στερεομετρικές παραμέτρους του HRT.^{148, 150}

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση στατιστικά σημαντικών μεταβολών στις τιμές μιας ή περισσότερων στερεομετρικών παραμέτρων του HRT ή / και ενός ή περισσότερων σφαιρικών δεικτών της ΒοΥ περιμετρίας ανάμεσα σε άτομα αρχικά θεωρούμενα ύποπτα για την ανάπτυξη γλαυκώματος, που δεν παρουσίαζαν αποκλίσεις στην ανάλυση Moorfields ή σκοτώματα στην ΒοΥ αλλά στην συνέχεια, μετά από άλλοτε άλλο χρονικό διάστημα παρακολούθησης, ανέπτυξαν την νόσο.

Η σύγκριση της μελέτης μας με άλλες ανάλογοι σχεδιασμού δείχνει, ότι η πρωτοτυπία της έγκειται κυρίως στην επιλογή του υπό μελέτη πληθυσμού. Αξίζει να αναφερθεί, ότι το δυσκολότερο στοιχείο κατά την επιλογή των συμμετεχόντων ήταν ο ορισμός του χρόνου «εμφάνισης» του γλαυκώματος, δηλαδή του ακριβούς χρόνου μετάπτωσης των υπόπτων για γλαύκωμα σε ασθενείς με αρχόμενο γλαύκωμα.

Ο πληθυσμός της μελέτης περιέλαβε καταρχάς ως ομάδα ελέγχου «φυσιολογικά» άτομα (ομάδα 1). Όπως επισήμαναν οι *De la Rosa και συν.* (2007), είναι αδύνατον να επιβεβαιωθεί απόλυτα, εάν οι συμμετέχοντες σε μια μελέτη είναι φυσιολογικοί.¹⁵⁷ Ωστόσο, ο κίνδυνος συστηματικού σφάλματος (λόγω λανθασμένης ταξινόμησης) ελαχιστοποιείται, όταν

ως «φυσιολογικά» επιλέγονται άτομα, στα οποία δεν έχει προηγηθεί διάγνωση γλαυκώματος ή άλλων παθήσεων, που επηρεάζουν δυνητικά την όραση.¹⁵⁷ Έτσι, στην παρούσα μελέτη η ομάδα 1 περιέλαβε άτομα ύποπτα για γλαύκωμα (με ΕΟΠ > 21 mm Hg, κεντρικό πάχος κερατοειδούς < 520 μm ή / και οικογενειακό ιστορικό γλαυκώματος), που παρέμειναν «φυσιολογικά» και δεν χρειάστηκαν θεραπεία κατά την διάρκεια της μελέτης.

Η δεύτερη ομάδα της μελέτης σχεδιάστηκε, ώστε να περιλάβει άτομα αρχικά θεωρούμενα ύποπτα για γλαύκωμα, που στην συνέχεια ανέπτυξαν τεκμηριωμένα την νόσο. Εάν οι υποψήφιοι για την ομάδα αυτή εντάσσονταν στην μελέτη μόνο με βάση την ενδοφθάλμια πίεση ή την μορφολογία της κεφαλής του οπτικού νεύρου, πολλοί από αυτούς ενδεχομένως δεν θα ανέπτυσαν ποτέ γλαύκωμα. Ένα σημαντικό πλεονέκτημα του σχεδιασμού της παρούσας μελέτης, δηλαδή της χρήσης αναδρομικών δεδομένων, που αφορούν έναν μεγάλο πληθυσμό ασθενών παρακολουθούμενων προοπτικά επί μεγάλο χρονικό διάστημα, είναι η δυνατότητα επιλογής ανάμεσα σε αυτούς των ατόμων εκείνων, που ενώ αρχικά θεωρούνταν ύποπτα για γλαύκωμα (σύμφωνα με τα συγκεκριμένα κριτήρια, που αναφέρθηκαν παραπάνω), τελικά ανέπτυξαν την νόσο μετά από άλλοτε άλλο χρονικό διάστημα παρακολούθησης εντός των χρονικών ορίων της μελέτης. Παρά το γεγονός ότι τελικά ανέπτυξαν γλαύκωμα και χρειάστηκαν θεραπεία κατά την διάρκεια της μελέτης, τα άτομα της ομάδας 2 δεν έπαψαν να εκλαμβάνονται ως «ύποπτα», καθώς στην μελέτη αξιολογήθηκαν τα δεδομένα εξετάσεων HRT και ΒοΥ περιμετρίας, που είχαν καταγραφεί στην τελευταία «φυσιολογική» τους εξέταση, πριν τεθεί η διάγνωση γλαυκώματος.

Η τρίτη ομάδα της μελέτης σχεδιάστηκε, ώστε να περιλάβει άτομα με αρχόμενο γλαύκωμα ανοικτής γωνίας, που τελούσαν υπό θεραπεία ήδη από την αρχή της μελέτης. Στην ομάδα αυτή σκόπιμα δεν εντάχθηκαν ασθενείς με πιο προχωρημένες γλαυκωματικές αλλοιώσεις, προκειμένου να ελαχιστοποιηθούν – στο μέτρο του δυνατού – οι διαφορές τους ως προς τις / τους υπό διερεύνηση παραμέτρους / δείκτες από τις ομάδες των

«φυσιολογικών» (ομάδα 1) και των «υπόπτων» (ομάδα 2). Το σκεπτικό αυτής της επιλογής ήταν άμεσα συνυφασμένο με τον σκοπό της μελέτης, που συνίσταται στην παρακολούθηση της συνεχούς πορείας της νόσου από το στάδιο της υποψίας στην υποκλινική έναρξη και ακολούθως στην αρχόμενη εξέλιξή της.

Έτσι, η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη στην διεθνή βιβλιογραφία – τουλάχιστον από όσο γνωρίζουμε – που επισημαίνει, ότι ορισμένες στερομετρικές παράμετροι του HRT (συγκεκριμένα οι παράμετροι ‘reference height’ και ‘cup shape measure’) είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθούν για την διάκριση φυσιολογικών ατόμων, που θεωρούνταν ύποπτα για γλαύκωμα (με ενδοφθάλμια πίεση > 21mm Hg και τουλάχιστον ένα από τα εξής δύο στοιχεία: α) κεντρικό πάχος κερατοειδούς < 520 μm ή / και β) οικογενειακό ιστορικό γλαυκώματος) από άτομα, που αρχικά επίσης θεωρούνταν ύποπτα αλλά στην συνέχεια ανέπτυξαν γλαύκωμα.

Σε αναλογία με τα αποτελέσματά μας οι *Iester και συν.* (1997) διαπίστωσαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ως προς ένα πλήθος στερεομετρικών παραμέτρων του HRT (συγκεκριμένα των παραμέτρων ‘cup area’, ‘cup/disc ratio’, ‘rim area’, ‘cup volume’, ‘rim volume’, ‘mean cup depth’, ‘cup shape measure’, ‘mean RNFL thickness’ και ‘RNFL cross sectional area’) ανάμεσα σε τέσσερις ομάδες ατόμων: φυσιολογικά, άτομα με αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση, γλαυκωματικούς ασθενείς με υψηλή ενδοφθάλμια πίεση και γλαυκωματικούς ασθενείς με χαμηλή ενδοφθάλμια πίεση.¹⁶¹

Παρόμοια, οι *Hatch και συν.* (1997) κατέδειξαν σε σχετική μελέτη τους την σημασία συγκεκριμένων στερεομετρικών παραμέτρων του HRT (‘rim volume’, ‘cup shape measure’ και ‘mean height contour’) για την διάκριση ανάμεσα σε: α) άτομα με αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση, φυσιολογική κεφαλή οπτικού νεύρου και φυσιολογικά οπτικά πεδία (άτομα με οφθαλμική υπερτονία), β) ασθενείς με γλαυκωματική οπτική νευροπάθεια και φυσιολογικά οπτικά πεδία (γλαυκωματικοί ασθενείς με φυσιολογικά οπτικά πεδία) και γ)

ασθενείς με γλαυκωματική οπτική νευροπάθεια και επαναλαμβανόμενα παθολογικά οπτικά πεδία (γλαυκωματικοί ασθενείς με ανώμαλα οπτικά πεδία).¹⁶³

Οι *Vihanninjoki και συν.* (1999) σε μια μελέτη, που συνέκρινε φυσιολογικά με άτομα με οφθαλμική υπερτονία και ασθενείς με γλαύκωμα, απέδειξαν, ότι οι στερεομετρικές παράμετροι του HRT ‘cup shape measure’ και ‘RNFL thickness’, σε συνδυασμό με τον σφαιρικό δείκτη της ΒοΥ περιμετρίας MD (= ‘mean deviation’) είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθούν για την διάκριση των φυσιολογικών ατόμων από τους γλαυκωματικούς ασθενείς.¹⁴⁸

Η στερεομετρική παράμετρος του HRT ‘reference height’ (RH) χρησιμοποιείται για να περιγράψει την ακριβή εντόπιση ενός επιπέδου αναφοράς (reference plane) σε σχέση με το μέσο ύψος της περιθηλαίας επιφάνειας του αμφιβληστροειδούς. Το εν λόγω επίπεδο αναφοράς συνιστά ένα υποθετικό επίπεδο, παράλληλο προς την επιφάνεια του αμφιβληστροειδούς, το οποίο διέρχεται 50 μm βαθύτερα από το μέσο ύψος της επιφάνειας του θηλωχρικού δεματίου στις 350° έως 356° του περιγράμματος της κεφαλής του οπτικού νεύρου (‘contour line’). Το επίπεδο αυτό χρησιμεύει για τον διαχωρισμό της κοίλανσης (= του όγκου πάνω από το επίπεδο) από το νευροαμφιβληστροειδικό rim (= του όγκου κάτω από αυτό το επίπεδο).⁸⁵ Ιδανικά, το επίπεδο αναφοράς εντοπίζεται κάτω από την στιβάδα ινών του οπτικού νεύρου επί της εσωτερικής επιφάνειας του σκληρού. Διακυμάνσεις στην μέση πίεση άρδευσης του οφθαλμού κατά την διάρκεια του εικοσιτετραώρου επηρεάζουν την θέση του επιπέδου αναφοράς και κατ’ επέκταση του RH.¹⁶⁴ Επιπρόσθετα, έχει αποδειχθεί ότι οι μεταβολές του RH είναι δυνατόν να έχουν σημαντικές επιπτώσεις στην ευαισθησία και την ειδικότητα των παραμέτρων του HRT.¹⁶⁵

Οι αναφορές στην διεθνή βιβλιογραφία σχετικά με την χρησιμότητα της παραμέτρου ‘reference height’ στην διάκριση των φυσιολογικών ατόμων από τους ασθενείς με γλαύκωμα είναι σχετικά σπάνιες. Οι *Hoffmann και συν.* (2013) στα πλαίσια της πρώτης πολυκεντρικής

τυχαιοποιημένης κλινικής μελέτης παρέμβασης με εικονικά φάρμακα, που χρησιμοποίησε το HRT για την παρακολούθηση των μεταβολών της κεφαλής του οπτικού νεύρου σε άτομα με ενδοφθάλμια υπέρταση, σημείωσαν σημαντικές συσχετίσεις ανάμεσα σε ορισμένες στερεομετρικές παραμέτρους του HRT και ποικίλες στερεοφωτογραφικές εκτιμήσεις.¹⁶² Ανάμεσα σε πλήθος άλλων παρατηρήσεων οι εν λόγω ερευνητές τεκμηρίωσαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις της παραμέτρου ‘reference height’ με την ενδοφθάλμια πίεση και το κεντρικό πάχος του κερατοειδούς, επιβεβαιώνοντας ότι οι μεταβολές του RH επηρεάζουν τις τιμές των παραμέτρων εκείνων, που σχετίζονται με την κεφαλή του οπτικού νεύρου.¹⁶²

Στην παρούσα μελέτη το ‘reference height’ βρέθηκε να διαφέρει σε βαθμό στατιστικά σημαντικό ανάμεσα στις τρεις ομάδες της μελέτης. Από την ανάλυση της καμπύλης ROC για την συγκεκριμένη παράμετρο και συγκεκριμένα από το εμβαδόν κάτω από την καμπύλη (AUC) συνάγεται η καλή διακριτική ικανότητα (AUC = 0.742) της παραμέτρου αυτής ως κριτηρίου ταξινόμησης ενός ατόμου είτε στην ομάδα 1, είτε στην ομάδα 3 και η σχετικά υπολειπόμενη διακριτική ικανότητα (AUC = 0.685) της ίδιας παραμέτρου ως κριτηρίου ταξινόμησης είτε στην ομάδα 1, είτε στην ομάδα 2. Αν και η πρώτη διαπίστωση ήταν αναμενόμενη, η δεύτερη θεωρείται αξιοσημείωτη, δεδομένου ότι οι τιμές των παραμέτρων του HRT, που ελήφθησαν υπόψη για την αξιολόγηση των ατόμων της ομάδας 2 ήταν φυσιολογικές, καθώς είχαν καταγραφεί σε εξέταση προγενέστερη της διάγνωσης του γλαυκώματος και επομένως δεν θα έπρεπε να διαφοροποιούνται σημαντικά από τις αντίστοιχες τιμές των παραμέτρων αυτών ανάμεσα στα άτομα της ομάδας 1.

Αντίθετα, τα άτομα της ομάδας 2 δεν βρέθηκαν να διαφέρουν ως προς την παράμετρο ‘reference height’ σε βαθμό στατιστικά σημαντικό από τα άτομα της ομάδας 3. Αυτό σημαίνει, ότι όσον αφορά την εν λόγω παράμετρο, τα άτομα εκείνα που αρχικά θεωρούνταν ύποπτα για γλαύκωμα αλλά τελικά όντως ανέπτυξαν την νόσο, παρουσίασαν παρόμοια επίπεδα τιμών με τα άτομα, στα οποία είχε ήδη τεθεί η διάγνωση αρχόμενου γλαυκώματος.

Τα βέλτιστα σημεία διαχωρισμού, που εξασφαλίζουν ειδικότητα 95% για την παράμετρο 'reference height' υπολογίσθηκαν στο 0,38 μεταξύ των ομάδων 1 και 3 και στο 0,378 μεταξύ των ομάδων 1 και 2. Με βάση την διαπίστωση αυτή συνάγεται το συμπέρασμα, ότι σε άτομα ύποπτα για γλαύκωμα τιμές της παραμέτρου 'reference height' γύρω στο 0,38 είναι δυνατόν να προβλέψουν την μετάπτωση των ατόμων αυτών σε γλαυκωματικούς ασθενείς και ενδεχομένως θα έπρεπε να λαμβάνονται υπόψη ως ένδειξη για την έναρξη αντιγλαυκωματικής θεραπείας. Ωστόσο, τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης είναι ενδεικτικά και προκειμένου να διασαφηνισθεί, εάν και κατά πόσο η παράμετρος 'reference height' μπορεί όντως να αξιοποιηθεί ως προγνωστικός παράγοντας ή παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη γλαυκώματος ή ακόμη και ως ένδειξη για την έναρξη θεραπείας, απαιτούνται τυχαιοποιημένες προοπτικές μελέτες με μακρά περίοδο παρακολούθησης των συμμετεχόντων, τα αποτελέσματα των οποίων χρήζουν περαιτέρω ελέγχου και επιβεβαίωσης με κατάλληλα σχεδιασμένες μελέτες παρέμβασης.

Η στερεομετρική παράμετρος του HRT 'cup shape measure' (CSM) ορίζεται ως η τρίτη στιγμή στην κατανομή συχνοτήτων των τιμών βάθους ως προς την καμπύλη επιφάνεια των τμημάτων, που εντοπίζονται επί τα εντός της 'contour line'. Στην διαμόρφωση της τιμής της παραμέτρου αυτής συμβάλλουν μόνο οι δομές, που κείτονται κάτω από την καμπύλη επιφάνεια και αυτό αποδίδεται στην επίδραση του συνολικού σχήματος της κεφαλής του οπτικού νεύρου. Σύμφωνα με τον ορισμό του CSM οι τιμές του είναι τυπικά αρνητικές σε φυσιολογικά μάτια (που χαρακτηρίζονται συνήθως από «επίπεδη» κοίλανση και μικρές τιμές βάθους) και θετικές σε γλαυκωματικά μάτια (που χαρακτηρίζονται από υψηλές κλίσεις στα τοιχώματα της κοίλανσης και κατά κανόνα υψηλές τιμές βάθους).

Όπως διαπίστωσαν οι *Hatch και συν.* (1997) σε σχετική μελέτη τους, το 'cup shape measure' είναι μία χρήσιμη στερεομετρική παράμετρος του HRT για την παρακολούθηση της εξέλιξης του γλαυκώματος, καθώς, παρά την εξάρτησή της από το περίγραμμα της

κεφαλής του οπτικού νεύρου, αυτή είναι ανεξάρτητη από πιθανά σφάλματα, οφειλόμενα σε μεταβολές του επιπέδου αναφοράς με την πάροδο του χρόνου, που είναι αναμενόμενο να επέλθουν κατά την εξέλιξη της νόσου.¹⁶³

Παρόμοια οι *Sehi και συν.* (2011) επιβεβαίωσαν, ότι το ‘cup shape measure’ αντιπροσωπεύει μια στερεομετρική παράμετρο του HRT ανεξάρτητη του επιπέδου αναφοράς.¹⁶⁴ Αυτό έχει ως αποτέλεσμα η εν λόγω παράμετρος να μην υπόκειται σε διακυμάνσεις κατά την διάρκεια του εικοσιτετραώρου – σε αντίθεση με την παράμετρο ‘reference height’, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως. Στην συγκεκριμένη μελέτη διαπιστώθηκε ότι το ‘cup shape measure’ μπορεί να διακρίνει ασφαλώς τους ασθενείς με γλαύκωμα ανοικτής γωνίας, που δεν λαμβάνουν θεραπεία, από υγιείς εθελοντές.¹⁶⁴ Κατ’ επέκταση, η παράμετρος αυτή μπορεί να αποβεί χρήσιμη για την παρακολούθηση των προοδευτικών βλαβών, που προκαλεί το γλαύκωμα.¹⁶⁴

Στην παρούσα μελέτη η παράμετρος ‘cup shape measure’ βρέθηκε να διαφέρει σε βαθμό στατιστικά σημαντικό ανάμεσα στις τρεις ομάδες της μελέτης. Επιπλέον, κατόπιν διμερών συγκρίσεων (συγκρίσεων των τριών ομάδων ανά δύο) διαπιστώθηκε ότι η συγκεκριμένη παράμετρος διαφοροποιεί τα άτομα της ομάδας 2 από εκείνα των ομάδων 1 και 3. Ωστόσο, η ανάλυση των αντίστοιχων καμπυλών ROC δεν απέδωσε τα αναμενόμενα αποτελέσματα, δηλαδή δεν επιβεβαίωσε την ικανοποιητική διακριτική ικανότητα της εν λόγω παραμέτρου ως ταξινομητή ενός ατόμου μεταξύ των ομάδων 2 και 1 ή 2 και 3.

Επιπρόσθετα, με βάση τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης δεν διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων 1 και 3 ως προς την πλειονότητα των υπό διερεύνηση στερεομετρικών παραμέτρων του HRT, με μοναδικές εξαιρέσεις τις παραμέτρους ‘mean RNFL thickness’ και ‘RNFL cross sectional area’, καθώς και ως προς όλους τους υπό διερεύνηση σφαιρικούς δείκτες της ΒοΥ περιμετρίας. Μια πιθανή ερμηνεία

των αποτελεσμάτων αυτών είναι η σύνθεση της ομάδας 3 της μελέτης, δηλαδή το γεγονός ότι στην ομάδα αυτή περιλήφθηκαν σκόπιμα μόνο ασθενείς με αρχόμενο γλαύκωμα ανοικτής γωνίας και όχι άτομα με βαρύτερες γλαυκωματικές βλάβες και κατά συνέπεια με σημαντικά επηρεασμένες τις τιμές των υπό διερεύνηση στερεομετρικών παραμέτρων του HRT. Επιπλέον, όπως έχει επισημανθεί επανειλημμένα στην σχετική διεθνή βιβλιογραφία,^{82, 166, 167} η αξιοσημείωτη μεταβλητότητα των παραμέτρων του HRT από άτομο σε άτομο είναι δυνατόν να εξηγήσει τουλάχιστον σε κάποιο βαθμό το γεγονός, ότι δεν καταγράφηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ως προς την πλειονότητα των υπό διερεύνηση παραμέτρων του HRT ανάμεσα στις τρεις ομάδες του πληθυσμού της μελέτης μας.

Όσον αφορά τους υπό διερεύνηση σφαιρικούς δείκτες της ΒοΥ περιμετρίας MD (= ‘mean deviation’), SF (= ‘short-term fluctuation’), PSD (= ‘pattern standard deviation’) και CPSD (= ‘corrected pattern standard deviation’), τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης αναδεικνύουν τον δείκτη MD ως τον μόνο ικανό να διακρίνει τα άτομα της ομάδας 2 από τον υπόλοιπο πληθυσμό της μελέτης. Αντίθετα, κανένας από τους άλλους δείκτες που ελέγχθηκαν, δεν βρέθηκε να διαφέρει σε βαθμό στατιστικά σημαντικό ανάμεσα στις τρεις ομάδες της μελέτης. Αυτό μπορεί ίσως να αποδοθεί στο γεγονός, ότι ο σφαιρικός δείκτης MD της ΒοΥ που εκτιμά μια γενικευμένη έκπτωση των οπτικών πεδίων έχει μεγαλύτερη ευαισθησία στην ταυτοποίηση ατόμων με υποκλινικό ή αρχόμενο γλαύκωμα, που στα πρώτα στάδια χαρακτηρίζεται συνήθως από γενικευμένη μείωση της ευαισθησίας.¹⁶¹

Ένας από τους πιθανούς περιορισμούς της παρούσας μελέτης είναι το σχετικά πεπερασμένο μέγεθος του υπό αξιολόγηση πληθυσμού. Αν και η αξιολόγηση μεγαλύτερου αριθμού ατόμων θα μπορούσε δυνητικά να αποδώσει αποτελέσματα με μεγαλύτερη στατιστική ισχύ ή / και να καταδείξει επιπρόσθετες στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις συγκρινόμενες ομάδες ατόμων, σε καμία περίπτωση δεν μπορεί να θεωρηθεί ανεπαρκές το μέγεθος του πληθυσμού της μελέτης, δεδομένου ότι αυτός σταχυολογήθηκε

από τα αρχεία του Τμήματος Γλαυκώματος του Γ.Ν.Α. «Γ. Γεννηματάς», που συνιστά κέντρο αναφοράς στην χώρας μας, δεχόμενο πλήθος παραπομπών από όλη την ελληνική επικράτεια. Μολονότι η αυστηρή εφαρμογή των κριτηρίων αποκλεισμού και των προϋποθέσεων ένταξης στην μελέτη περιορίσε σημαντικά τον αριθμό των συμμετεχόντων, είναι βέβαιο ότι συνέτεινε ταυτόχρονα στην μεγαλύτερη αξιοπιστία των αποτελεσμάτων. Άλλωστε, ακόμη και στον συγκεκριμένο πεπερασμένο πληθυσμό ατόμων καταγράφηκαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα.

Άλλος δυνητικός περιορισμός της μελέτης είναι ο σχεδιασμός της, δηλαδή το γεγονός ότι στηρίζεται στην ανάλυση επιλεγμένων διαστρωματικών δεδομένων, που μελετώνται αναδρομικά. Ωστόσο, ο αξιοσημείωτος όγκος των διαθέσιμων δεδομένων, που προήλθαν από την μακροχρόνια παρακολούθηση ενός αυστηρά επιλεγμένου πληθυσμού συμμετεχόντων, φαίνεται τουλάχιστον να αντισταθμίζει ή ακόμη και να υπερσκελίζει τις αδυναμίες του εν λόγω σχεδιασμού. Συγκεκριμένα, η διαθεσιμότητα πλήθους δεδομένων από το αρχείο του Τμήματος Γλαυκώματος, όσον αφορά τα αποτελέσματα διαδοχικών εξετάσεων HRT και ΒοΥ περιμετρίας, που πραγματοποιήθηκαν σε επανειλημμένες επανεξετάσεις κατά την διάρκεια της μακράς περιόδου παρακολούθησης των συμμετεχόντων, επέτρεψε την προσεκτική επιλογή των προς ανάλυση ευρημάτων. Άλλωστε στον σχεδιασμό της μελέτης αποδίδεται και το σημαντικότερο πλεονέκτημά της, δηλαδή η δυνατότητα αξιολόγησης ως υπόπτων για γλαύκωμα (ομάδα 2) ατόμων, που τεκμηριωμένα ανέπτυξαν την νόσο μετά από άλλοτε άλλο διάστημα παρακολούθησης, όπως συνάγεται από τα μεταγενέστερα δεδομένα των φακέλων τους.

Θεωρείται πλέον αξίωμα στην ιατρική έρευνα, ότι οι διαστρωματικές μελέτες είναι χρήσιμες για την αρχική διατύπωση υποθέσεων. Ωστόσο, δεδομένου ότι οι μελέτες αυτές αδυνατούν να προσδιορίσουν την χρονική συσχέτιση των μελετώμενων μεταβλητών, τα αποτελέσματά τους χρήζουν επιβεβαίωσης και ερμηνείας μέσω κατάλληλα σχεδιασμένων

προοπτικών μελετών. Έτσι, αν και τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης είναι ενδεικτικά, όσον αφορά την αξία ορισμένων παραμέτρων συγκεκριμένων καταξιωμένων στην κλινική πράξη διαγνωστικών μέσων (του HRT και της ΒοΥ περιμετρίας) στην πρόιμη ανίχνευση και την παρακολούθηση των αρχικών σταδίων του γλαυκώματος ανοικτής γωνίας, περαιτέρω προοπτικές μελέτες απαιτούνται για την επαλήθευση της κλινικής σημασίας των αποτελεσμάτων αυτών στην πρόιμη διάγνωση και κατ' επέκταση στην θεραπεία του γλαυκώματος.

6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Με βάση τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης συνάγονται τα ακόλουθα συμπεράσματα:

- Η στερεομετρική παράμετρος του HRT ‘reference height’ διαφοροποιείται σε βαθμό στατιστικά σημαντικό ανάμεσα στις τρεις ομάδες της μελέτης. Επιπλέον, η συγκεκριμένη παράμετρος: α) έχει καλή διακριτική ικανότητα ($AUC = 0.742$) μεταξύ των ομάδων 1 και 3, δηλαδή μπορεί να διακρίνει τα άτομα της ομάδας 1 (φυσιολογικά) από τα άτομα της ομάδας 3 (ασθενείς με αρχόμενο γλαύκωμα ανοικτής γωνίας) και β) έχει ικανοποιητική διακριτική ικανότητα ($AUC = 0.685$) μεταξύ των ομάδων 1 και 2, δηλαδή μπορεί να διακρίνει τα άτομα της ομάδας 1 (φυσιολογικά) από τα άτομα της ομάδας 2 (ύποπτα για γλαύκωμα).
- Η στερεομετρική παράμετρος του HRT ‘cup shape measure’ διαφοροποιείται σε βαθμό στατιστικά σημαντικό ανάμεσα στις τρεις ομάδες της μελέτης. Επιπλέον, η συγκεκριμένη παράμετρος διακρίνει τα άτομα της ομάδας 2 (ύποπτα για γλαύκωμα) από τα άτομα της ομάδας 1 (φυσιολογικά) και τα άτομα της ομάδας 1 (φυσιολογικά) από τα άτομα της ομάδας 3 (ασθενείς με αρχόμενο γλαύκωμα ανοικτής γωνίας).
- Ο σφαιρικός δείκτης της ΒοΥ περιμετρίας MD (= ‘mean deviation’) διαφοροποιείται σε βαθμό στατιστικά σημαντικό ανάμεσα στις τρεις ομάδες της μελέτης. Επιπλέον, ο συγκεκριμένος δείκτης διακρίνει τα άτομα της ομάδας 2 (ύποπτα για γλαύκωμα) από τα άτομα των ομάδων 1 (φυσιολογικά) και 3 (ασθενείς με αρχόμενο γλαύκωμα ανοικτής γωνίας).

Αν και τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης είναι ενδεικτικά για την αξία ορισμένων μεταβλητών του HRT και της ΒοΥ περιμετρίας στην πρόιμη αντίχνευση και παρακολούθηση του αρχόμενου γλαυκώματος ανοικτής γωνίας, περαιτέρω προοπτικές μελέτες απαιτούνται για την επαλήθευση και την ερμηνεία της κλινικής τους σημασίας.

7. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η εισαγωγή στην κλινική πράξη εξελιγμένων εργαλείων όπως η Blue-on-Yellow (BoY) περιμετρία και το HRT έχει καταστήσει εφικτή την πρόωπη διάγνωση του γλαυκώματος. Αρκετές μελέτες έχουν καταδείξει την καλή συσχέτιση των σφαιρικών δεικτών της BoY περιμετρίας με ορισμένες στερεομετρικές παραμέτρους του HRT.

Σκοπός: Σκοπός της μελέτης είναι η διερεύνηση στατιστικά σημαντικών διαφορών σε στερεομετρικές παραμέτρους του HRT ή/και σφαιρικούς δείκτες της BoY περιμετρίας ανάμεσα σε φυσιολογικά άτομα, ύποπτα για γλαύκωμα και ασθενείς με αρχόμενο γλαύκωμα. Στην περίπτωση ανίχνευσης σημαντικών διαφορών σκοπός είναι επίσης να ορισθούν οι οριακές τιμές κάθε μεταβλητής, που διαχωρίζουν τα ύποπτα από τα φυσιολογικά άτομα ή τα ύποπτα από τους ασθενείς, ώστε να προβλεφθεί πέραν ποιών τιμών ένα φυσιολογικό άτομο θα αναπτύξει γλαύκωμα.

Ασθενείς και μέθοδοι: Το υλικό της μελέτης περιλαμβάνει 174 μάτια από πληθυσμό 87 ατόμων, παρακολουθούμενων στο Τμήμα Γλαυκώματος του Γ.Ν.Α. «Γ. Γεννηματάς» από τον Ιανουάριο του 2004 μέχρι και τον Φεβρουάριο του 2014. Οι φάκελοί τους ανακτήθηκαν και τα σχετικά δεδομένα υποβλήθηκαν σε αξιολόγηση και στατιστική ανάλυση. Οι συμμετέχοντες επανεξετάζονταν ανά εξάμηνο ή τουλάχιστον μία φορά τον χρόνο σε όλη την διάρκεια της μελέτης σύμφωνα με συγκεκριμένο πρωτόκολλο, που συμπεριλάμβανε εξέταση HRT και BoY περιμετρίας. Κάθε συμμετέχων εντάχθηκε σε μια από τις ακόλουθες τρεις ομάδες:

Ομάδα 1: Αποτελεί την ομάδα των «φυσιολογικών» ατόμων, που αν και θεωρούμενα ύποπτα για γλαύκωμα, δεν χρειάστηκαν θεραπεία στην διάρκεια της μελέτης. Παρουσίαζαν τα εξής χαρακτηριστικά: ΕΟΠ > 21 mm Hg, κεντρικό πάχος κερατοειδούς < 520 μm ή/και οικογενειακό ιστορικό γλαυκώματος και απουσία παθολογικών ευρημάτων σε εξέταση

οπτικών πεδίων ή HRT. Από το σύνολο των δεδομένων των εξετάσεων HRT και BoY περιμετρίας των ατόμων της ομάδας 1 υποβλήθηκαν σε στατιστική ανάλυση εκείνα μιας τυχαία επιλεγμένης εξέτασης.

Ομάδα 2: Αποτελεί την ομάδα των αρχικά υπόπτων ατόμων, που μετά από ποικίλο διάστημα παρακολούθησης ανέπτυξαν γλαύκωμα και χρειάστηκαν θεραπεία. Ενώ αρχικά παρουσίαζαν τα χαρακτηριστικά της ομάδας 1, μεταγενέστερα δεδομένα των φακέλων τους επιβεβαίωσαν την ανάπτυξη γλαυκώματος με ευρήματα HRT (ύπαρξη ζώνης εκτός φυσιολογικών ορίων στην ανάλυση Moorfields σε δύο διαδοχικές εξετάσεις) ή/και BoY περιμετρίας (τρία τουλάχιστον παρακείμενα αλλά όχι ακραία σημεία του οπτικού πεδίου εκτός από τα άμεσα κείμενα εκατέρωθεν του ρινικού οριζώντιου μεσημβρινού με πτώση της ευαισθησίας < 5 dB, ένα εκ των οποίων με πτώση της ευαισθησίας < 10 dB) μετά από ποικίλο διάστημα παρακολούθησης. Από το σύνολο των δεδομένων των εξετάσεων HRT και BoY περιμετρίας των ατόμων της ομάδας 2 υποβλήθηκαν σε στατιστική ανάλυση εκείνα της τελευταίας φυσιολογικής εξέτασης πριν την διάγνωση του γλαυκώματος.

Ομάδα 3: Αποτελεί την ομάδα των ασθενών με διαγνωσμένο αρχόμενο γλαύκωμα, που τελούσαν υπό θεραπεία από την αρχή της μελέτης και παρουσίαζαν ΕΟΠ > 22 mm Hg, επαναλαμβανόμενα παθολογικά ευρήματα στο HRT και ανωμαλίες οπτικών πεδίων σε επανειλημμένες BoY και WoW περιμετρίες. Από το σύνολο των δεδομένων των εξετάσεων HRT και BoY περιμετρίας των ατόμων της ομάδας 3 υποβλήθηκαν σε στατιστική ανάλυση εκείνα μιας τυχαία επιλεγμένης εξέτασης μεταγενέστερης της διάγνωσης του γλαυκώματος.

Αρχικά υπολογίστηκαν οι αντιπροσωπευτικές τιμές και ελέγχθηκε η κανονικότητα της κατανομής των παραμέτρων του HRT. Οι ομάδες συγκρίθηκαν ως προς αυτές με ανάλυση διασποράς για μεταβλητές με κανονική κατανομή και δοκιμασία Kruskal-Wallis για μεταβλητές με μη κανονική κατανομή. Σε θετικά αποτελέσματα των παραπάνω δοκιμασιών εφαρμόστηκαν t-test και Mann-Whitney-Wilcoxon U test για την μελέτη των διαφορών

μεταξύ των ζευγών παραμετρικών και μη παραμετρικών μεταβλητών αντίστοιχα. Για τις παραμέτρους ταξινομητές ακολούθησε ανάλυση καμπύλης ROC με υπολογισμό της περιοχής AUC, των διαστημάτων εμπιστοσύνης και των βέλτιστων σημείων διαχωρισμού για ειδικότητα 95%.

Για τις τιμές πιθανοτήτων p των σφαιρικών δεικτών της ΒοΥ περιμετρίας MD, SF, PSD και CPSD ελέγχθηκε η συνάφεια ανάμεσα στις τρεις ομάδες της μελέτης. Οι διμεταβλητές συσχετίσεις εκτιμήθηκαν με το στατιστικό κριτήριο χ^2 .

Για όλες τις παραπάνω αναλύσεις ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε το 95% ($p\text{-value} < 0.05$).

Αποτελέσματα: Από τα 174 μάτια των 87 συμμετεχόντων στην μελέτη 66 (37.9%) ταξινομήθηκαν στην ομάδα 1, 40 (23%) στην ομάδα 2 και 68 (39.1%) στην ομάδα 3.

Η στατιστική ανάλυση κατέδειξε σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις τρεις ομάδες για τις παραμέτρους του HRT ‘cup shape measure’, ‘mean RNFL thickness’, ‘RNFL cross-sectional area’ και ‘reference height’ (RH). Επιπλέον, το cup shape measure διέφερε σε βαθμό στατιστικά σημαντικό ($p < 0,0001$) μεταξύ των ομάδων 2 και 3 και μεταξύ των ομάδων 2 και 1. Τα ‘mean RNFL thickness’ και ‘RNFL cross-sectional area’ διέφεραν σε βαθμό στατιστικά σημαντικό ($p = 0,0149$ και $p = 0,006$ αντίστοιχα) μεταξύ των ομάδων 1 και 3. Το RH διέφερε σε βαθμό στατιστικά σημαντικό ($p < 0,0001$) μεταξύ των ομάδων 1 και 3 και μεταξύ των ομάδων 1 και 2.

Η τιμή του RH 7,82 ήταν θετικός εκτιμητής μεταξύ των ομάδων 1 και 3 ($p < 0,0001$). Στην αντίστοιχη καμπύλη ROC η AUC ήταν 0,742, καταδεικνύοντας την σχετικά καλή διακριτική ικανότητα του RF μεταξύ των δύο ομάδων με βέλτιστο σημείο διαχωρισμού για ειδικότητα 95% το 0,38. Παρόμοια, η τιμή 5,13 ήταν θετικός εκτιμητής μεταξύ των ομάδων 1 και 2 ($p < 0,0059$). Στην αντίστοιχη καμπύλη ROC η AUC ήταν 0,685, καταδεικνύοντας

την σχετικά υπολειπόμενη διακριτική ικανότητα του RH μεταξύ των δύο ομάδων με βέλτιστο σημείο διαχωρισμού το 0,378.

Ακόμη, βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p = 0,0024$) ως προς τον σφαιρικό δείκτη της ΒοΥ περιμετρίας MD: στις ομάδες 1 και 3 περίπου 35 % των ατόμων ανήκαν στην κατηγορία 1 του δείκτη ενώ στην ομάδα 2 το αντίστοιχο ποσοστό άγγιξε το 16,09%. Ακόμη, στις ομάδες 1 και 3 4,6 % των ατόμων ανήκαν στην κατηγορία 2 του δείκτη ενώ στην ομάδα 2 το αντίστοιχο ποσοστό άγγιξε το 6,89%.

Συμπεράσματα: Τα συμπεράσματα της μελέτης συνοψίζονται στα εξής:

- Η στερεομετρική παράμετρος του HRT ‘reference height’ (RH) διαφοροποιείται σε βαθμό στατιστικά σημαντικό ανάμεσα στις τρεις ομάδες της μελέτης και έχει καλή διακριτική ικανότητα ($AUC=0,742$) μεταξύ των ομάδων 1 και 3 και ικανοποιητική διακριτική ικανότητα ($AUC=0,685$) μεταξύ των ομάδων 1 και 2.
- Η στερεομετρική παράμετρος του HRT ‘cup shape measure’ διαφοροποιείται σε βαθμό στατιστικά σημαντικό ανάμεσα στις τρεις ομάδες της μελέτης και διακρίνει την ομάδα 2 από τις ομάδες 1 και 3.
- Ο σφαιρικός δείκτης της ΒοΥ περιμετρίας ‘mean deviation’ (MD) διαφοροποιείται σε βαθμό στατιστικά σημαντικό ανάμεσα στις τρεις ομάδες της μελέτης και διακρίνει την ομάδα 2 από τις ομάδες 1 και 3.

Τα αποτελέσματα είναι ενδεικτικά για την αξία των εν λόγω μεταβλητών στην πρόωμη ανίχνευση και παρακολούθηση του γλαυκώματος και χρήζουν επαλήθευσης και ερμηνείας μέσω προοπτικών μελετών.

8. ΑΓΓΛΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ (SUMMARY)

Introduction: The introduction of sophisticated instruments such as the Blue-on-Yellow (BoY) perimetry and the Heidelberg Retina Tomograph (HRT) has made the earlier diagnosis of glaucoma possible. Several studies have demonstrated that BoY perimetry global indices correlate well with certain stereometric HRT parameters.

Objective: The objective of the study was to identify statistically significant differences in HRT stereometric parameters and/or BoY perimetry global indices among normal subjects, subjects suspected for glaucoma and patients with incipient glaucoma. In the cases of statistically significant differences the study also aimed to designate the cut-off values of each variable separating the suspects from the normals or the suspects from the patients, in order to predict beyond which values a normal subject is due to develop glaucoma.

Patients and methods: The material of the study comprised 174 eyes of a cohort of 87 subjects, attending the Glaucoma Department of the “G. Gennimatas” General Hospital of Athens from January 2004 to February 2014. Their files were retrieved and the related data were evaluated and analyzed statistically. All subjects included in the study were reexamined every six months or at least annually according to a specific protocol that included HRT and BoY perimetry. Each subject was assigned to one of the following three study groups:

Group 1: It is the group of ‘normal’ subjects who did not require treatment during the study, despite being suspected for glaucoma. They presented the following characteristics: IOP > 21 mm Hg, central corneal thickness < 520 nm and/or family history of glaucoma, lack of pathological findings in any visual field examinations or HRTs. Among the available data from multiple HRT and BoY perimetry examinations of subjects assigned to group 1 those registered on one randomly chosen examination were used for statistical analysis.

Group 2: It is the group of subjects originally suspected for glaucoma who developed the disease during the study and required treatment. Although they initially presented the same

characteristics with those of group 1, posterior data from their files confirmed their developing glaucoma during follow-up, based on HRT (at least one specific zone outside the normal limits in Moorfields regression analysis at two consecutive examinations) and/or BoY perimetry findings (three adjacent but not edge points, except from those immediately above or below the nasal horizontal meridian, being < 5 dB, one of which < 10 dB). Among the available data from multiple HRT and BoY perimetry examinations of subjects assigned to group 2 those registered on their last normal examination (= before the diagnosis of glaucoma) were used for statistical analysis.

Group 3: It is the group of patients with incipient glaucoma under treatment since the beginning of the study, exhibiting IOP > 22 mm Hg and repeatedly presenting pathological findings in HRT and repeatable BoY and W/W perimetry visual field abnormalities. Among the available data from multiple HRT and BoY perimetry examinations of subjects assigned to group 3 those registered on one randomly chosen examination posterior to the diagnosis of glaucoma were used for statistical analysis.

First, representative values were calculated and the distribution normality of the investigated HRT parameters was checked. Then, the three study groups were compared by means of One-way ANOVA for normally distributed parameters and by means of Kruskal-Wallis nonparametric ANOVA for non-normally distributed parameters. When statistically significant differences were encountered in the above, then pairwise comparisons of group means were performed, using Student's t-tests for parametric and Mann-Whitney U test for nonparametric variables respectively. For the parameters, acting as classifiers of the subjects, ROC curves were designed and the respective areas under the curves (AUC) were calculated, along with confidence intervals and optimum cut-off values for 95% specificity.

Contingency analysis was performed for the p-values of the BoY perimetry global indices MD, SF, PSD and CPSD in the three study groups. Bivariate relationships were assessed with Cochran Mantel-Haenszel X^2 statistics.

For all the above analyses significance was determined at the 95% level (p-value <0.05).

Results: From the 174 eyes of the 87 participants of the study 66 (37.9%) were assigned to group 1, 40 (23.0%) to group 2 and 68 (39.1%) to group 3.

Statistical analysis established significant differences among the three study groups for the HRT parameters ‘cup shape measure’, ‘mean RNFL thickness’, ‘RNFL cross-sectional area’ and ‘reference height’ (RH). Moreover, cup shape measure differed significantly ($p < 0.0001$) between groups 2 and 3 and between groups 2 and 1. ‘Mean RNFL thickness’ and ‘RNFL cross-sectional area’ differed significantly ($p = 0.0149$ and $p = 0.006$ respectively) between groups 1 and 3. RH was significantly ($p < 0.0001$) different between groups 1 and 3 and between groups 1 and 2.

The RH value of 7.82 was found to be a positive estimator ($p < 0.0001$) between groups 1 and 3. In the related ROC analysis AUC was estimated at 0.742, demonstrating a relatively good discrimination ability between these groups with the optimum cut-off level for 95% specificity calculated at 0.38. Similarly, the RH value of 5.13 was a positive estimator ($p < 0.0059$) between groups 1 and 2. In the related ROC analysis AUC was estimated at 0.685, demonstrating a relatively not so good discrimination ability between these groups with the optimum cut-off level for 95% specificity calculated at 0.378.

Cochran Mantel-Haenszel X^2 test revealed statistically significant results for the index MD ($p = 0.0024$), distinguishing group 2 from groups 1 and 3: in groups 1 and 3 almost 35% of the subjects fell into the MD category 1 while in group 2 the respective percentage was

only 16.09%; moreover, in groups 1 and 3 4.6% of the subjects fell into the MD category 2, whereas in group 2 the respective percentage almost reached 7%.

Conclusions: The conclusions of the study can be summarized in the following:

- The HRT stereometric parameter ‘reference height’ (RH) was significantly different among the three study groups and presented a good discrimination ability (AUC=0.742) between groups 1 and 3 and a satisfactory discrimination ability (AUC=0.685) between groups 1 and 2.
- The HRT stereometric parameter ‘cup shape measure’ was significantly different among the three study groups and distinguished group 2 from groups 1 and 3.
- The BoY perimetry global index ‘mean deviation’ (MD) was significantly different among the three study groups and distinguished group 2 from groups 1 and 3.

These results may suggest the importance of the above variables for the early diagnosis and follow-up of glaucoma but need to be corroborated and interpreted through further longitudinal studies.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Sponsel WE. Tonometry in Question: Can visual screening tests play a more decisive role in glaucoma diagnosis and management? *Surv Ophthalmol* 1989; 33: 291-300.
2. Quigley HA. Open angle glaucoma. *New Engl J Med* 1993; 328: 1097-1105.
3. Foster PJ, Buhrmann R, Quigley HA, Johnson JG. The definition and classification of glaucoma in prevalence surveys. *Br J Ophthalmol* 2002; 86: 238-242.
4. Tomarev SI. Eyeing a new route along an old pathway. *Nature Medicine* 2001; 7: 294-295.
5. Hayreh SS. Factors influencing blood flow in the optic nerve head. *J Glaucoma* 1997; 6: 412-425.
6. Cioffi GA. Three common assumptions about ocular blood flow and glaucoma. *Surv Ophthalmol* 2001; 45: S325-S334.
7. Gordon MO, Kass MA. The Ocular Hypertension Treatment Study: design and baseline description of the participants. *Arch Ophthalmol* 1999; 117: 573-583.
8. Leske MC, Heijl A, Hyman L, Bengtsson B. Early Manifest Glaucoma Trial: design and baseline data. *Ophthalmology* 1999; 106: 2144-2153.
9. Ederer F, Gaasterland DE, Sullivan EK; AGIS Investigators. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 1. Study design and methods and baseline characteristics of study patients. *Control Clin Trials* 1994; 15: 299-325.
10. Schulzer M. Intraocular pressure reduction in normal-tension glaucoma patients. The Normal Tension Glaucoma Study Group. *Ophthalmology*. 1992; 99: 1468-1470.

11. Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, Parrish RK, II, Wilson MR, Kass MA. The Ocular Hypertension Treatment Study: Baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002; 120: 714-720.
12. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, Hyman L, Bengtsson B, Hussein M; Early Manifest Glaucoma Trial Group. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol* 2002; 120: 1268-1279.
13. No authors listed. 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.
14. No authors listed. Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. *Am J Ophthalmol* 1998; 126: 487-497.
15. Friedman DS, Wolfs RC, O'Colmain BJ, Klein BE, Taylor HR, West S, Leske MC, Mitchell P, Congdon N, Kempen J; Eye Diseases Prevalence Research Group. Prevalence of open-angle glaucoma among adults in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 532-538.
16. de Voogd S, Ikram MK, Wolfs RC, Jansonius NM, Hofman A, de Jong PT. Incidence of open-angle glaucoma in a general elderly population: the Rotterdam Study. *Ophthalmology* 2005; 112: 1487-1493.

17. Topouzis F, Wilson MR, Harris A, Anastasopoulos E, Yu F, Mavroudis L, Pappas T, Koskosas A, Coleman AL. Prevalence of open-angle glaucoma in Greece: the Thessaloniki Eye Study. *Am J Ophthalmol* 2007; 144: 511-519.
18. Sommer A, Tielsch JM, Katz J, Quigley HA, Gottsch JD, Javitt J, Singh K. Relationship between intraocular pressure and primary open angle glaucoma among white and black Americans. The Baltimore Eye Survey. *Arch Ophthalmol* 1991; 109: 1090-1095.
19. Mitchell P, Smith W, Attebo K, Healey PR. Prevalence of open-angle glaucoma in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 1996; 103: 1661-1669.
20. Klein BE, Klein R, Linton KL. Intraocular pressure in an American community. The Beaver Dam Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992; 33: 2224-2228.
21. Giuffrè G, Giammanco R, Dardanoni G, Ponte F. Prevalence of glaucoma and distribution of intraocular pressure in a population. The Casteldaccia Eye Study. *Acta Ophthalmol Scand* 1995; 73: 222-225.
22. Bonomi L, Marchini G, Marraffa M, Bernardi P, De Franco I, Perfetti S, Varotto A, Tenna V. Prevalence of glaucoma and intraocular pressure distribution in a defined population. The Egna-Neumarkt Study. *Ophthalmology* 1998; 105: 209-215.
23. Nakano T, Tatemichi M, Miura Y, Sugita M, Kitahara K. Long-term physiologic changes of intraocular pressure: a 10-year longitudinal analysis in young and middle-aged Japanese men. *Ophthalmology* 2005; 112: 609-616.
24. Nomura H, Shimokata H, Ando F, Miyake Y, Kuzuya F. Age-related changes in intraocular pressure in a large Japanese population: a cross-sectional and longitudinal study. *Ophthalmology* 1999; 106: 2016-2022.

25. Lee JS, Lee SH, Oum BS, Chung JS, Cho BM, Hong JW. Relationship between intraocular pressure and systemic health parameters in a Korean population. *Clin Experiment Ophthalmol* 2002; 30: 237-241.
26. Mitchell P, Hourihan F, Sandbach J, Wang JJ. The relationship between glaucoma and myopia: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 1999; 106: 2010-2015.
27. Jiang X, Varma R, Wu S, Torres M, Azen SP, Francis BA, Chopra V, Nguyen BB; Los Angeles Latino Eye Study Group. Baseline risk factors that predict the development of open-angle glaucoma in a population: the Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology* 2012; 119: 2245-2253.
28. Wong TY, Klein BE, Klein R, Knudtson M, Lee KE. Refractive errors, intraocular pressure, and glaucoma in a white population. *Ophthalmology* 2003; 110: 211-217.
29. Wu SY, Nemesure B, Leske MC. Refractive errors in a black adult population: the Barbados Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40: 2179-2184.
30. Fraser S, Manvikar S. Glaucoma: The pathophysiology of and diagnosis. *Hosp Pharmacist* 2005; 12: 251-254.
31. American Academy of Ophthalmology Glaucoma Panel. Preferred Practice Pattern Guidelines, Primary Open-Angle Glaucoma; 2010.
32. Morgan RW, Drance SM. Chronic open-angle glaucoma and ocular hypertension. An epidemiological study. *Br J Ophthalmol* 1975; 59: 211-215.
33. Leske MC, Podgor MJ. Intraocular pressure, cardiovascular risk variables, and visual field defects. *Am J Epidemiol* 1983; 118: 280-287.

34. Wilson MR, Hertzmark E, Walker AM, Childs-Shaw K, Epstein DL. A case-control study of risk factors in open angle glaucoma. Arch Ophthalmol 1987; 105: 1066-1071.
35. Quigley HA. Neuronal death in glaucoma. Prog Ret Eye Res 2001; 18: 39-57.
36. Morgan-Davies J, Taylor N, Hill AR, Aspinall P, O'Brien CJ, Azuara-Blanco A. Three dimensional analysis of the lamina cribrosa in glaucoma. Br J Ophthalmol. 2004; 88: 1299-1304.
37. <http://www.amazingpicturecollection.stockmd.net/a/eye-anatomy>
38. Jonas JB, Mardin CY, Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GO. Morphometry of the human lamina cribrosa surface. Invest Ophthalmol Vis Sci 1991; 32: 401-405.
39. <http://www.powerpak.com/customcourses/107641/lesson.asp>
40. Osborne NN, Melena J, Chidlow G, Wood JP. A hypothesis to explain ganglion cell death caused by vascular insults at the optic nerve head: possible implications for the treatment of glaucoma. Br J Ophthalmol 2001; 85: 1252-1259.
41. <http://en.wikipedia.org/wiki/Gonioscopy>
42. <http://retinagallery.com/displayimage.php?pid=5265>
43. Shields MB. Textbook of Glaucoma, 4th Έκδοση, Βαλτιμόρη Williams & Wilkins; 1998.
44. Hitchings RA. Outcome measures for glaucoma treatment. Br J Ophthalmol 1997; 81: 427-428.
45. http://www.gilai.com/product_1239/Schiotz-Tonometer-Ealy-20th-Century

46. <http://www.haag-streit.com/products/tonometry/at-900r.html>
47. http://www.collegeoptometrists.org/en/college/museyeum/online_exhibitions/optical_instruments/tonometers.cfm
48. http://www.canon.com/technology/canon_tech/explanation/medical.html
49. <http://en.academic.ru/dic.nsf/enwiki/11844605>
50. Parikh S, Parikh R. IOP and Target IOP. Από: www.JaypeeJournals.com
51. http://www.dfv.com.au/popup_icare.htm
52. Goldmann H, Schmidt T. Über Applanationstonometrie. *Ophthalmologica* 1957; 134: 221-242.
53. Miglior S, Pfeiffer N, Torri V, Zeyen T, Cunha-Vaz J, Adamsons I. Predictive factors for open-angle glaucoma among patients with ocular hypertension in the European Glaucoma Prevention Study. *Ophthalmology* 2007; 114: 3-9.
54. Pfeiffer N, Torri V, Miglior S, Zeyen T, Adamsons I, Cunha-Vaz J. Central corneal thickness in the European Glaucoma Prevention Study. *Ophthalmology* 2007; 114: 454-459.
55. http://www.reichert.com/product_details.cfm?pcId=652&skuId=2976&skuTk=1036239258#.VTS9aNLtmko
56. Sathi Devi AV. The Ocular Response Analyzer. *J Current Glaucoma Practice* Από: www.JaypeeJournals.com

57. Bochmann F, Ang GS, Azuara-Blanco A. Lower corneal hysteresis in glaucoma patients with acquired pit of the optic nerve (APON). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008; 246: 735-738.
58. Congdon NG, Broman AT, Bandeen-Roche K, Grover D, Quigley HA. Central corneal thickness and corneal hysteresis associated with glaucoma damage. *Am J Ophthalmol* 2006; 141: 495-505.
59. <http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/cup-disc+ratio>
60. <http://www.thaioptometry.org>
61. <http://www.stleye.com/>
62. Sharma A, Sobti A, Wadhvani M, Panda A. Evaluation of retinal nerve fiber layer using scanning laser polarimetry. Από: www.JaypeeJournals.com
63. <http://www.sidapharm.gr/our-products/equipment/carl-zeiss-stratus-oct-iii-7-0-software/>
64. <http://www.neurology.org/content/69/22/2085.figures-only>
65. Traquair HM. Clinical detection of early changes in the visual field. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1939; 37: 158-179.
66. Anderson DR. *Perimetry with and without automation*. 2^η Έκδοση St Louis: CV Mosby, 1987.
67. <http://www.medrounds.org/glaucoma-guide/2006/08/section-6-d-peripheral-vision-visual.html>
68. <http://www.optometryweb.com/1642LeadForm>

69. Shabana N, Peres VC, Carkeet A, Chew PT. Motion perception in glaucoma patients: a review. *Surv Ophthalmol* 2003; 48: 92-106.
70. Stewart WC, Chauhan BC. Newer visual function tests in the evaluation of glaucoma. *Surv Ophthalmol* 1995; 40: 119-135.
71. Boden C, Blumenthal EZ, Pascual J, McEwan G, Weinreb RN, Medeiros F, Sample PA. Patterns of glaucomatous visual field progression identified by three progression criteria. *Am J Ophthalmol* 2004; 138: 1029-1036.
72. Quigley HA, Dunkelberger GR, Green WR. Chronic human glaucoma causing selectively greater loss of large optic nerve fibers. *Ophthalmology* 1988; 95: 357-363.
73. <http://www.century-eyecare.com/humphrey-matrix-perimeter-with-welch-allynfrequency-doubling-technology>
74. Pablo LE, Ferreras A, Fogagnolo P, Figus M, Pajarin AB. Optic nerve head changes in early glaucoma: a comparison between stereophotography and Heidelberg retina tomography. *Eye (Lond)* 2010; 24: 123-130.
75. <http://www.intechopen.com/books/confocal-laser-microscopy-principles-and-applications-in-medicine-biology-and-the-food-sciences/in-vivo-biopsy-of-the-human-cornea>
76. Hentova-Sencanic P, van Sencanic I, Trajković G, Bozic M, Bjelovic N. Agreement in identification of glaucomatous progression between the optic disc photography and Heidelberg retina tomography in young glaucomatous patients. *Int J Ophthalmol* 2014; 7: 474-479.

77. Alexandrescu C, Dascalu AM, Panca A, Sescioreanu A, Mitulescu C, Ciuluvica R, Voinea L, Celea C. Confocal scanning laser ophthalmoscopy in glaucoma diagnosis and management. *J Med Life* 2010; 3: 229-234.
78. Zangwill LM, Weinreb RN, Berry CC, Smith AR, Dirkes KA, Liebmann JM, Brandt JD, Trick G, Cioffi GA, Coleman AL, Piltz-Seymour JR, Gordon MO, Kass MA; OHTS CSLO Ancillary Study Group. The confocal scanning laser ophthalmoscopy ancillary study to the ocular hypertension treatment study: study design and baseline factors. *Am J Ophthalmol* 2004; 137: 219-227.
79. Zangwill LM, Weinreb RN, Berry CC, Smith AR, Dirkes KA, Coleman AL, Piltz-Seymour JR, Liebmann JM, Cioffi GA, Trick G, Brandt JD, Gordon MO, Kass MA; Confocal Scanning Laser Ophthalmoscopy Ancillary Study to the Ocular Hypertension Treatment Study. Racial differences in optic disc topography: baseline results from the confocal scanning laser ophthalmoscopy ancillary study to the ocular hypertension treatment study. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 22-28.
80. Zheng Y, Cheung CY, Wong TY, Wong W, Loon SC, Aung T. Determinants of image quality of Heidelberg Retina Tomography II and its association with optic disc parameters in a population-based setting. *Am J Ophthalmol* 2011; 151: 663-670.
81. Fingeret M. Using the Heidelberg retina tomograph II (HRT II): image acquisition and accessing the data. Από: M. Fingeret, J.G. Flanagan, J.M. Liebmann (Εκδ.) *The Essential HRT Primer*. Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany; 2005: 11-30.
82. Strouthidis NG, Demirel S, Asaoka R, Cossio-Zuniga C, Garway-Heath DF. The Heidelberg retina tomograph Glaucoma Probability Score: reproducibility and measurement of progression. *Ophthalmology* 2010; 117: 724-729.

83. Iester M, Mariotti V, Lanza F, Calabria G. The effect of contour line position on optic nerve head analysis by Heidelberg Retina Tomograph. *Eur J Ophthalmol* 2009; 19: 942-948.
84. Strouthidis NG, Garway-Heath DF. New developments in Heidelberg retina tomograph for glaucoma. *Current Opinion in Ophthalmology* 2008; 19: 141-148.
85. Burk RO, Vihanninjoki K, Bartke T, Tuulonen A, Airaksinen PJ, Völcker HE, König JM. Development of the standard reference plane for the Heidelberg retina tomograph. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2000; 238: 375-384.
86. Burk RO. Die Laser-Scanning-Tomographie in der Glaukomsprechstunde. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2012; 229: 119-125.
87. Pinakin G, Guntant Davey. The Impact of Imaging Devices on Glaucoma Management. HRT, GDx and OCT can help you diagnose and monitor glaucomatous damage with outstanding accuracy and repeatability. Από: <http://www.reviewofoptometry.com>
88. Risović D, Gvozdenović R, Marjanović I, Abazi Z, Stamenković M. Heidelberg Retina Tomography II parameters in evaluating high- and normal-pressure glaucoma progression. *Vojnosanit Pregl* 2014; 71: 341-345. (abstract)
89. Liu X, Ling Y, Zheng X, Huang J. Study on stereometric parameters of optic nerve head of normal, big-cupped Disc and glaucomatous eyes using Heidelberg retina tomograph. *Yan Ke Xue Bao* 2000; 16: 163-167. (abstract)
90. www.ejournalofophthalmology.com/ejo/ejo41a.html

91. Zinser G, Harbarth U, Schröder H. Formation and analysis of three-dimensional data with the laser tomographic scanner LTS. In: Nasemann, JE & Burk, ROW, eds. Laser Scanning Ophthalmoscopy and Tomography. 1990 München, Quintessenz: 243-252.
92. Uchida H, Brigatti L, Caprioli J. Detection of structural damage from glaucoma with confocal laser image analysis. Invest Ophthalmol 1996; 37: 2393-2401.
93. Sampaolesi R, Sampaolesi JR, Zárate J. The Glaucomas: Volume II – Open Angle Glaucoma and Angle Closure. Springer 2014
94. Burk R. Laser Scanning Tomographie: Interpretation der Ausdrücke des Heidelberg Retina Tomographen HRT II. Z Prakt Augenheilkd 2001; 22: 183-190.
95. Saito H, Tsutsumi T, Araie M, Tomidokoro A, Iwase A. Sensitivity and specificity of the Heidelberg Retina Tomograph II Version 3.0 in a population-based study: the Tajimi Study. Ophthalmology 2009; 116: 1854-1861.
96. Miglior S, Casula M, Guareschi M, Marchetti I, Iester M, Orzalesi N. Clinical ability of Heidelberg retinal tomograph examination to detect glaucomatous visual field changes. Ophthalmology 2001; 108: 1621-1627.
97. Medved N, Cvenkel B. Diagnostic accuracy of the Moorfields Regression Analysis using the Heidelberg Retina Tomograph in glaucoma patients with visual field defects. Eur J Ophthalmol 2007; 17: 216-22.
98. Takmaz T, Can I. Comparison of glaucoma probability score and Moorfields regression analysis to discriminate glaucomatous and healthy eyes. Eur J Ophthalmol 2009; 19: 207-213.

99. Tannenbaum DP, Caprioli J. Quantitative measurement of the optic disc. Από: Duane' s Ophthalmology. Volume 3; Chapter 48A. On CD-ROM 2006 Edition, Lippincott Williams & Wilkins (EDs.)
100. Hoffmann EM, Lamparter J, Schmidt T, Schulze A. Glaukomdiagnostik und Verlaufskontrolle mit dem Heidelberg Retina Tomograph. Ophthalmologe 2009; 106: 687-688, 690-695.
101. Badalà F, Nouri-Mahdavi K, Raoof DA, Leeprechanon N, Law SK, Caprioli J. Optic Disc and nerve fiber layer imaging to detect glaucoma. Am J Ophthalmol 2007; 144: 724-732.
102. Kourkoutas D, Buys YM, Flanagan JG, Karamaounas N, Georgopoulos G, Iliakis E, Moschos MM, Trope GE. Clinical significance of optic disc progression by topographic change analysis maps in glaucoma: an 8-year follow-up study. J Ophthalmol 2014; 2014: 387-389.
103. Balasubramanian M, Bowd C, Weinreb RN, Zangwill LM. Agreement between Heidelberg Retina Tomograph I and II in detecting glaucomatous changes using topographic change analysis. Eye (Lond.) 2011; 25: 31-42.
104. Dascalu AM, Cherecheanu AP, Stana D, Voinea L, Ciuluvica R, Savlovschi C, Serban D. Stereometric parameters change vs. Topographic Change Analysis (TCA) agreement in Heidelberg Retina Tomography III (HRT-3) early detection of clinical significant glaucoma progression. J Med Life 2014; 7: 555-557.
105. http://www.zeiss.com/meditec/en_de/products

106. Greve EL. Single and multiple stimulus static perimetry in glaucoma; the two phases of the visual field examination. *Doc Ophthalmol* 1973; 36: 13-55.
107. Heijl A, Krakau CET. An automatic perimeter, design and pilot study. *Acta Ophthalmol* 1975; 53: 293-310.
108. Wood JM, Wild JM, Hussey M, Crews SJ. Serial examination of the 'normal' visual field using Octopus projection perimetry: evidence of a learning effect. *Acta Ophthalmol* 1987; 65: 326-333.
109. Heijl, A. Time changes of contrast thresholds during automated perimetry. *Acta Ophthalmol* 1977; 55: 696-708.
110. Holmin C, Krakau CET. Variability of glaucomatous visual field defects in computerised perimetry. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1979; 210: 235-250.
111. Heijl A, Drance SM. Changes in differential light threshold in patients with glaucoma during prolonged perimetry. *Br J Ophthalmol* 1983; 67: 512-516.
112. Johnson CA, Adams CW, Lewis RA. Fatigue effects in automated perimetry. *Appl Opt* 1988; 27: 1030-1037.
113. Kolb H, Linberg KA, Fisher SK. Neurons of the human retina: a Golgi study. *J Comp Neurol* 1992; 318: 147-187.
114. Benardete EA, Kaplan E, Knight BW. Contrast gain control in the primate retina: P cells are not X-like, some M cells are. *Vis Neurosci* 1992; 8: 483-486.
115. Rudnicka AR, Edgar DF. Interpretation of visual field measures from automated and semi-automated perimeters. Από: *Glaucoma Identification and Co-Management*. Chapter 5, p.63. Edgar DF and Rudnicka AR (Eds) © 2007, Elsevier Ltd.

116. Drance SM. Early disturbances of color vision in chronic open angle glaucoma. *Doc Ophthalmol Proc Ser* 1981; 26: 155-159.
117. Fishman GA, Krill AE, Fishman M. Acquired color defects in patients with open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Mod Probl Ophthalmol* 1974; 13: 335-338.
118. Grützner P, Schleicher S. Acquired color vision defects in glaucoma patients. *Mod Probl Ophthalmol* 1972; 11: 136-140.
119. Lakowski R, Bryett J, Drance SM. A study of colour vision in ocular hypertensives. *Can J Ophthalmol* 1972; 7: 86-95.
120. Lakowski R, Drance SM. Acquired dyschromatopsias. The earliest functional losses in glaucoma. *Doc Ophthalmol Proc Ser* 1979; 19: 159-165.
121. Stiles WS. Color vision: the approach through increment threshold sensitivity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1959; 45: 100-114.
122. Enoch JM. The two color threshold technique of Stiles and derived component color mechanisms. Από: Jameson and Hurvich (Eds). *Handbook of Sensory Physiology VII/4 - Visual Psychophysics*. Chapter 21, p. 537-567. Springer Verlag, Berlin 1972.
123. Weinreb RN, Lindsey JD, Sample PA. Lateral geniculate nucleus in glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1994; 118: 126-129.
124. Kaplan E. The M, P, K pathways of the primate visual system. Από: Chalupa LM and Werner JS (Eds.). *The Visual Neurosciences*. pp. 481-493. The MIT Press, Cambridge MA 2004.
125. Callaway EM. Structure and function of parallel pathways in the primate early visual system. *J Physiol* 2005; 566: 13-19.

126. Dobkins KR and Albright TD. Merging processing streams: colour clues for motion detection and interpretation. Από: Chalupa LM and Werner JS (Eds.).The Visual Neurosciences. pp. 1217-1228. The MIT Press, Cambridge MA 2004.
127. Yoonessi A, Yoonessi A. functional assessment of magno, parvo and konio-cellular pathways: current state and future clinical applications. J Ophthalmic Vis Res 2011; 7: 2068-2074.
128. Nucci C, Cerulli L, Osborne NN, Bagetta G. Glaucoma: An Open Window to Neurodegeneration and Neuroprotection. Από: Progress in Brain Research, Vol. 173, pp. 1-622. Elsevier BV 2008.
129. Maddess T, Henry GH. Performance of nonlinear visual units in ocular hypertension and glaucoma. Clin Vis Sci 1992; 7: 371-383.
130. Harwerth RS, Carter-Dawson L, Shen F. Ganglion cell losses underlying visual field defects from experimental glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci 1999; 40: 2242-2250.
131. Yucel YH, Zhang Q, Weinreb RN, Kaufman PL, Gupta N. Effects of retinal ganglion cell loss on magno-, parvo-, koniocellular pathways in the lateral geniculate nucleus and visual cortex in glaucoma. Prog Retin Eye Res 2003; 22: 465-481.
132. Sample PA, Johnson CA, Haegerstrom-Portnoy G, Adams AJ. Optimum parameters for short-wave length automated perimetry. J Glaucoma 1996; 5: 375-383.
133. Asman P, Heijl A. Glaucoma Hemifield Test: automated visual field evaluation. Arch Ophthalmol 1992; 110: 812-819.
134. Racette L, Sample PA. Short-wavelength automated perimetry. Ophthalmol Clin N Am 2003; 16; 227-236.

135. Johnson CA, Adams AJ, Casson EJ, Brandt JD. Blue-on-yellow perimetry can predict the development of glaucomatous visual field loss. *Arch Ophthalmol* 1993; 111: 645-650.
136. Johnson CA, Brandt JD, Khong AM, Adams AJ. Short-wavelength automated perimetry in low-, medium-, and high-risk ocular hypertensive eyes: initial baseline results. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 70-76.
137. Girkin CA, Emdadi A, Sample PA, Blumenthal EZ, Lee AC, Zangwill LM, . Short-wavelength automated perimetry and standard perimetry in the detection of progressive optic disc cupping. *Arch Ophthalmol* 2000; 118: 1231-1236.
138. Polo V, Larrosa JM., Pinilla I, Perez S, Gonzalvo F, Honrubia FM. Predictive value of short-wavelength automated perimetry: a 3-year follow-up study. *Ophthalmology* 2002; 109: 761-765.
139. Ferreras A, Polo V, Larrosa JM, Pablo LE, Pajarin AB, Pueyo V, Honrubia FM. Can frequency-doubling technology and short-wavelength automated perimetries detect visual field defects before standard automated perimetry in patients with preperimetric glaucoma? *J Glaucoma* 2007; 16: 372-383.
140. Jonas JB, Fernandez MC, Sturmer J. Pattern of glaucomatous neuroretinal rim loss. *Ophthalmology* 1993; 100: 63-68.
141. Polo V, Abecia E, Pablo LE, Pinilla I, Larrosa JM, Honrubia FM. Short-wavelength automated perimetry and retinal nerve fiber layer evaluation in suspected cases of glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 1295-1298.
142. Sommer A, Katz J, Quigley HA, Miller NR, Robin AL, Richter RC, et al. Clinically detectable nerve fiber atrophy precedes the onset of glaucomatous field loss. *Arch Ophthalmol* 1991; 109: 77-83.

143. Heijl A, Lindgren G, Olsson J, Asman P. Visual field interpretation with empiric probability maps. *Arch Ophthalmol* 1989; 107: 204-208.
144. Quigley HA, Dunkelberg GR, Green WR. Retinal ganglion cell atrophy correlated with automated perimetry in human eyes with glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1989; 107: 453-464.
145. Tuulonen A, Lehtola J, Airaksinen PJ. Nerve fiber layer defects with normal visual fields. *Ophthalmology* 1993; 100: 587-598.
146. Johnson CA, Adams AJ, Casson EJ, Brandt JD. Progression of early glaucomatous visual field loss as detected by blue-on-yellow and standard white-on-white automated perimetry. *Arch Ophthalmol* 1993; 111: 651-656.
147. Sample PA, Weinreb RN. Progressive color visual field loss in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992; 33: 2068-2071.
148. Vihanninjoki K, Teesalu P, Burk R, Läärä E, Tuulonen A, Airaksinen PJ. Search for an optimal combination of structural and functional parameters for the diagnosis of glaucoma. Multivariate analysis of confocal scanning laser tomograph, blue-on-yellow visual field and retinal nerve fiber layer data. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2000; 238: 477-481.
149. Johnson CA. Selective versus nonselective losses in glaucoma. *J Glaucoma* 1994; 3 Suppl: S32-S44.
150. Teesalu P, Vihanninjoki K, Airaksinen PJ, Tuulonen A, Läärä E. Correlation of blue-on-yellow visual fields with scanning confocal laser optic disc measurements. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 38: 2452-2459.
151. Kruse FE, Burk RO, Volcker HE, Zinser G, Harbarth U. Reproducibility of topographic measurements of the optic nerve head with laser tomographic scanning. *Ophthalmology* 1989; 96: 1320-1324.
152. Lusky M, Bosem ME, Weinreb RN. Reproducibility of the optic nerve head topography measurements in eyes with undilated pupils. *J Glaucoma* 1993; 2: 104-109.

153. Mikelberg FS, Wijsman K, Schulzer M. Reproducibility of topographic parameters obtained with the Heidelberg Retina Tomograph. *J Glaucoma* 1993; 2: 101-103.
154. Rohrschneider K, Burk RO, Volcker HE. Reproducibility of topographic data acquisition in normal and glaucomatous optic nerve head with the laser tomographic scanner. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1993; 231: 457-464.
155. Weinreb RN, Dreher AW, Bille J. Quantitative assessment of the optic nerve head with the laser tomographic scanner. *Int Ophthalmol* 1989; 13: 25-27.
156. Tsai CS, Zangwill L, Sample PA, Garden V, Bartsch DU, Weinreb RN. Correlation of peripapillary retinal height and visual field in glaucoma and normal subjects. *J Glaucoma* 1995; 4: 110-116.
157. De la Rosa MG, Gonzalez-Hernandez M, Lozano-Lopez V, Mendez MS, de la Vega RR. Optic disc tomography and perimetry in controls, glaucoma suspects, and early and established glaucomas. *Otim Vis Sci* 2007; 84: 33-41.
158. Teesalu P, Vihanninjoki K, Airaksinen PJ, Tuulonen A. Hemifield association between blue-on-yellow visual field and optic nerve head topographic measurements. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1998; 236: 339-345.
159. Pérez-Iñigo A, Polo V, Larrosa JM, Ferreras A, Sánchez-Cano A, Martínez-de-la-Casa JM, Honrubia FM. Correlation between standard automated perimetry global indices and Heidelberg Retina Tomograph II parameters. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2007; 82: 401-411.
160. Lee KH, Park KH, Kim DM, Youn DH. Relationship between optic nerve head parameters of Heidelberg Retina Tomograph and visual field defects in primary open-angle glaucoma. *Korean J Ophthalmol* 1996; 10: 24-28.
161. Iester M, Mikelberg FS, Courtright P, Drance SM. Correlation between the visual field indices and Heidelberg Retina Tomograph parameters. *J Glaucoma* 1997; 6: 78-82.

162. Hoffmann EM, Miglior S, Zeyen T, Torri V, Rulli E, Aliyeva S, Floriani I, Cunha-Vaz J, Pfeiffer N. The Heidelberg retina tomography ancillary study to the European glaucoma prevention study: study design and baseline factors. *Acta Ophthalmol* 2013; 91: e612-e619.
163. Hatch WV, Flanagan JG, Etechells EE, Williams-Lyn DE, Trope GE. Laser scanning tomography of the optic nerve head in ocular hypertension and glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1997; 81: 871-876.
164. Sehi M, Flanagan JG, Zeng L, Cook RJ, Trope GE. The association between diurnal variation of optic nerve head topography and intraocular pressure and ocular perfusion pressure in untreated primary open angle glaucoma. *J Glaucoma* 2011; 20: 44-50.
165. Saarela V, Falck A, Airaksinen PJ, Tuulonen A. Factors affecting the sensitivity and specificity of the Heidelberg Retina Tomograph parameters to glaucomatous progression in disc photographs. *Acta Ophthalmol* 2012; 90: 132-138.
166. Mardin CY, Peters A, Horn F, Jünemann AG, Lausen B. Improving glaucoma diagnosis by the combination of perimetry and HRT measurements. *J Glaucoma* 2006; 15: 299-305.
167. Saarela V, Ahvenvaara E, Tuulonen A. Variability of Heidelberg Retina Tomograph parameters during exercise. *Acta Ophthalmol* 2011; 91: 32-36.

