

VILNIAUS UNIVERSITETAS

Aistė

KADZIAUSKIENĖ

Akytosios plokštelės morfologiniai
pokyčiai po trabekulektomijos
glaukoma sergančiųjų akyse

DAKTARO DISERTACIJA

Medicinos ir sveikatos mokslai

Medicina M001

VILNIUS, 2019

Disertacija rengta 2013–2019 m. Vilniaus universitete.

Mokslinį darbą rėmė Lietuvos mokslo taryba (2016 m. skirta stipendija už akademinį pasiekimą).

Mokslinis vadovas

prof. dr. Eugenijus Lesinskas [Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina M001]

Mokslinis konsultantas

prof. dr. Leopold Schmetterer [Singapūro akių tyrimų institutas, Duke-NUS medicinos mokykla, Nanyang technologijos universiteto Lee Kong Chian medicinos mokykla, Vienos medicinos universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina M001]

TURINYS

SANTRUMPOS	7
I. ĮVADAS	9
1.1. Darbo tikslas.....	11
1.2. Darbo uždaviniai	11
1.3. Ginamieji teiginiai.....	12
1.4. Mokslinio darbo naujumas	13
1.5. Darbo aprobacija	14
II. LITERATŪROS APŽVALGA	16
2.1. Akytosios plokštelės anatomija ir funkcija regos nervo disko sistemoje	16
2.2. Akytosios plokštelės biomechanika	19
2.2.1. Fiziologinė akytosios plokštelės biomechanika	19
2.2.2. Biomechaninė glaukomos paradigma.....	21
2.3. Akytosios plokštelės morfologijos tyrimai.....	23
2.3.1. Ex vivo akytosios plokštelės tyrimai.....	23
2.3.2. Regos nervo disko modeliavimo tyrimai.....	23
2.3.3. In vivo eksperimentiniai ir klinikiniai akytosios plokštelės tyrimai... 25	
2.3.3.1. Sustiprinto gylio režimo optinė koherentinė tomografija.....	25
2.3.3.2. Adaptyvinė kompensacija	26
2.4. Akytosios plokštelės remodeliavimas sergant glaukoma	27
2.4.1. Akytosios plokštelės padėtis	27
2.4.2. Akytosios plokštelės gaubtumas	30
2.4.3. Akytosios plokštelės forma	31
2.4.4. Akytosios plokštelės storis	32
2.4.5. Akytosios plokštelės lokalūs ir mikrostruktūriniai pokyčiai	33
2.5. Akispūdžio įtaka akytosios plokštelės morfologijai.....	34
2.5.1. Akytosios plokštelės biomechaninis atsakas į sumažėjusį akispūdį... 34	
2.5.2. Akytosios plokštelės biomechaninis atsakas į pakilusį akispūdį.....	39
2.6. Struktūriniai akies pokyčiai po trabekulektomijos	41

2.6.1. Trabekulektomija – akispūdį mažinanti chirurginė intervencija	41
2.6.2. Trabekulektomijos nulemti struktūriniai akies užpakalinio poliaus pokyčiai	42
2.6.2.1. Trabekulektomijos nulemti regos nervo disko pokyčiai.....	42
2.6.2.2. Trabekulektomijos nulemti tinklainės nervinių skaidulų sluoksnio pokyčiai	43
2.6.2.3. Trabekulektomijos nulemti tinklainės geltonosios dėmės pokyčiai	44
2.6.2.4. Trabekulektomijos nulemti gyslainės pokyčiai	44
2.6.3. Trabekulektomijos nulemti akies ašies ilgio pokyčiai.....	45
III. TYRIMO APIMTIS IR METODOLOGIJA	46
3.1. Tiriamųjų atranka	46
3.2. Tyrimo eiga	49
3.3. Tyrimo metodologija.....	50
3.3.1. Regos aštrumo tyrimas	50
3.3.2. Refraktometrija ir keratometrija	50
3.3.3. Akies tonometrija	50
3.3.4. Akies biomikroskopija	50
3.3.5. Oftalmoskopija	51
3.3.6. Akies biometrija	51
3.3.7. Pachimetrija.....	51
3.3.8. Standartinė automatinė perimetrija.....	51
3.3.9. Optinė koherentinė tomografija.....	52
3.3.9.1. Regos nervo disko optinė koherentinė tomografija.....	53
3.3.9.2. Tinklainės nervinių skaidulų sluoksnio optinė koherentinė tomografija	53
3.3.9.3. Peripapilinės srities gyslainės optinė koherentinė tomografija	53
3.3.9.4. Geltonosios dėmės tinklainės optinė koherentinė tomografija.....	55
3.3.10. Adaptyvinė kompensacija	55
3.4. Akies užpakalinio poliaus struktūrų kiekybinis vertinimas.....	57
3.4.1. Akytosios plokštelės parametrų vertinimas.....	57

3.4.1.1. Akytosios plokštelės gylis	58
3.4.1.2. Akytosios plokštelės gaubtumas.....	59
3.4.1.3. Akytosios plokštelės bendrosios formos indeksas	59
3.4.2. Tinklainės parametrų vertinimas	59
3.4.3. Gyslainės parametrų vertinimas	60
3.5. Statistinė duomenų analizė	61
3.5.1. Tyrimo imties skaičiavimas.....	61
3.5.2. Tyrimo duomenų analizė.....	61
3.6. Autorės indėlis.....	62
IV. DARBO REZULTATAI.....	63
4.1. Tyrimo imties charakteristikos	63
4.2. Akies parametrų pokyčiai po trabekulektomijos	66
4.2.1. Akispūdžio pokyčiai.....	66
4.2.2. Akytosios plokštelės morfologiniai pokyčiai	67
4.2.2.1. Akytosios plokštelės gylio pokyčiai.....	67
4.2.2.2. Akytosios plokštelės gaubtumo pokyčiai	70
4.2.2.3. Akytosios plokštelės formos pokyčiai.....	71
4.2.3. Bruch'o membranos atsidarymo pokyčiai.....	73
4.2.4. Akies ašies ilgio pokyčiai.....	73
4.2.5. Gyslainės pokyčiai	73
4.2.6. Tinklainės pokyčiai	73
4.3. Veiksnių, susijusių su akytosios plokštelės biomechanika, analizė	77
4.3.1. Veiksniai, asocijuoti su akytosios plokštelės gylio pokyčiais	77
4.3.2. Veiksniai, asocijuoti su akytosios plokštelės gaubtumo pokyčiais	80
4.3.2.1. Veiksniai, asocijuoti su akytosios plokštelės gaubtumo pokyčiais horizontaliaame meridiane.....	80
4.3.2.2. Veiksniai, asocijuoti su akytosios plokštelės gaubtumo pokyčiais vertikaliame meridiane.....	82
4.3.3. Veiksniai, asocijuoti su akytosios plokštelės bendrosios formos pokyčiais.....	84

4.4. Akytosios plokštelės morfologinių pokyčių po trabekulektomijos lyginamoji analizė	89
4.4.1. Akytosios plokštelės pokyčių lyginimas, atsižvelgiant į glaukomos pažengimą.....	89
4.4.2. Akytosios plokštelės pokyčių lyginimas, atsižvelgiant į glaukomos diagnozę	92
V. REZULTATŲ APTARIMAS	95
5.1. Akytosios plokštelės morfologiniai pokyčiai po trabekulektomijos	95
5.1.1. Akytosios plokštelės gaubtumas ir jo pokytis	95
5.1.2. Akytosios plokštelės forma ir jos pokytis	96
5.1.3. Akytosios plokštelės gylis ir jo pokytis.....	98
5.2. Veiksniai, susiję su akytosios plokštelės biomechanika.....	101
5.2.1. Tiriamųjų amžius.....	101
5.2.2. Akispūdis.....	102
5.2.3. Užpakalinio akies poliaus struktūriniai parametrai	103
5.2.3.1. Akytosios plokštelės morfologiniai parametrai.....	103
5.2.3.2. Peripapilinės gyslainės storis.....	104
5.2.3.3. Geltonosios dėmės tinklainės storis.....	105
5.2.4. Akies ašies ilgis	106
5.2.5. Klinikiniai glaukomos progresavimo parametrai	106
5.3. Akytosios plokštelės morfologinių pokyčių palyginimas, atsižvelgiant į glaukomos diagnozę ir pažengimą	109
5.4. Tyrimo trūkumai.....	111
IŠVADOS.....	112
PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS.....	113
LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	114
Publikacijų sąrašas	138
Publikacijų kopijos.....	139
TRUMPOS ŽINIOS APIE DISERTANTĘ.....	165
PADĖKA.....	168

SANTRUMPOS

AH	–	akies hipertenzija
AN-TNSS	–	apatinis nosinis tinklainės nervinių skaidulų sluoksniš
AP	–	akytoji plokštelė
AP-GS	–	apatinis peripapilinis gyslainės storis
AS-TNSS	–	apatinis smilkininis tinklainės nervinių skaidulų sluoksniš
AVG	–	ankstyvosios ir vidutinės stadijos glaukoma
BFI	–	bendrosios formos indeksas
BM	–	Bruch'o membrana
BMA	–	Bruch'o membranos atsідarymas
BP-GS	–	bendrasis peripapilinis gyslainės storis
CRS	–	centrinis ragenos storis
D	–	dioptrija
dB	–	decibelas
EDI	–	sustiprinto gylio vaizdavimo režimas (angl. <i>enhanced depth imaging</i>)
GS	–	gyslainės storis
MD	–	vidutinis nuokrypis (angl. <i>mean deviation</i>)
NAG	–	normalaus akispūdzio glaukoma
NGS	–	nekiaurinė gilioji sklerektomija
N-S	–	nosinis-smilkininis
N-TNSS	–	nosinis tinklainės nervinių skaidulų sluoksniš
NP-GS	–	nosinis peripapilinis gyslainės storis
OKT	–	optinė koherentinė tomografija
PAKG	–	pirminė atviro kampo glaukoma
PEXG	–	pseudoeksfoliacinė glaukoma
PG	–	pažengusi glaukoma
PI	–	pasikliautiniai intervalai
PP-GS	–	peripapilinis gyslainės storis
PSD	–	modelio standartinis nuokrypis (angl. <i>pattern standard deviation</i>)
PUKG	–	pirminė uždaro kampo glaukoma
RND	–	regos nervo diskas
ROC	–	sprendimus priimančiojo ypatybių kreivė (angl. <i>receiver operating characteristic</i>)
SD	–	standartinis nuokrypis (angl. <i>standard deviation</i>)
SD-OKT	–	spektro domeno optinė koherentinė tomografija

SP-GS	–	smilkininis peripapilinis gyslainės storis
SS-OKT	–	perderinamojo šaltinio (angl. <i>swept-source</i>) optinė koherentinė tomografija
S-TNSS	–	smilkininis tinklainės nervinių skaidulų sluoksnis
TE	–	trabekulektomija
TNSS	–	tinklainės nervinių skaidulų sluoksnis
ŪUPKK	–	ūmus uždaras priekinės kameros kampas
V-A	–	viršutinis-apatinis
VIF	–	variacijos infliacijos koeficientas (angl. <i>variance inflation factor</i>)
VN-TNSS	–	viršutinis nosinis tinklainės nervinių skaidulų sluoksnis
VS-TNSS	–	viršutinis smilkininis tinklainės nervinių skaidulų sluoksnis
VP-GS	–	viršutinis peripapilinis gyslainės storis

I. ĮVADAS

Glaukoma – tai heterogeninė progresuojančių optinių neuropatijų grupė, kuriai būdingi regos nervo struktūriniai pažeidimai ir jų nulemti akipločio defektai [1–2]. Tai dažniausia negrįžtamo aklumo priežastis pasaulyje, bloginanti ligonių gyvenimo kokybę ir didinanti valstybių finansinę naštą [3–4]. Pasauliniais duomenimis, 40–80 m. amžiaus žmonių ligotumas glaukoma siekia 3,54 proc. (95 % PI, 2,09–5,82) [5]. Demografiniai šios ligos rodikliai auga dėl didėjančios ir senstančios populiacijos [6]. Numatoma, kad 2020 m. minėtos amžiaus grupės glaukoma sergančiųjų skaičius pasaulyje bus 76 mln., o 2040 m. sieks 111,8 mln. [5].

Moksliniais tyrimais įrodyta, kad padidėjęs akispūdis yra svarbiausias išaiškintas glaukomos išsivystymo ir progresavimo rizikos veiksnys, kurį galime pakeisti [7–11]. Vis dėlto tikslus mechanizmas, kaip akispūdis lemia glaukominį regos nervo disko (RND) pažeidimą, išlieka neaiškus. Daugėja įrodymų, kad akies akytoji plokštelė (AP) yra pagrindinė glaukominės neuropatijos pažeidimo vieta, sietina su nervinių skaidulų aksoplazminio transporto ir kraujotakos sutrikdymu bei mechaniškai aktyvuotu audinių remodeliavimu [12–19]. Manoma, kad akispūdis veikia RND struktūras tiesiogiai, kaip vienas iš translaminarinį spaudimų gradientą lemiančių veiksnių, ir netiesiogiai – per odenoje indukuotas jėgas [20–22]. Dėl šių poveikių RND aplinkos jungiamojo audinio struktūros: AP, odenos kanalas ir peripapilinė odena, patiria nuolatinę biomechaninę apkrovą, kuri, esant nepalankioms sąlygoms, lemia audinių deformacijas [23].

Glaukomos biomechaninė paradigma teigia, kad padidėjęs akispūdis sukelia AP suspaudimo, ištempimo ir šlyties jėgas, o pastarosios lemia AP struktūrinius pokyčius, makro- ir mikroglijos ląstelių mechanines įtampas ir, galiausiai, tinklainės ganglinių ląstelių aksonų pažeidimą [24–25]. AP morfologiniai veiksniai siejami su glaukomos išsivystymu ir progresavimu [26–30]. Dėl minėtų priežasčių AP morfologijos parametrai, kurių kitimas keičiantis akispūdžiui charakterizuoja AP biomechaniką, tyrimai yra ypač svarbūs ieškant naujų glaukominės neuropatijos patogenezės, diagnostikos ir gydymo įžvalgų.

Daugelį metų AP atsako į akispūdžio pokytį tyrinėjimai buvo apsiriboję *ex vivo* histomorfometrinėmis studijomis žmogaus ir eksperimentinių gyvūnų akyse ar teoriniais akies modeliais [13, 31–37]. Tik pažangiųjų vaizdinės technologijos, tokios kaip sustiprinto gylis vaizdavimas (EDI, angl. *enhanced depth imaging*) optinė koherentinė tomografija (OKT), perderinamojo šaltinio (SS, angl. *swept-source*) OKT ir adaptyvinė

kompensacija, leido *in vivo* stebėti ir kiekybiškai įvertinti giliausias RND aplinkos struktūras [38–43]. Nuo to laiko AP morfologinės ir biomechaninės savybės tapo plačiai nagrinėjamos siekiant paaiškinti glaukomos patogenezės mechanizmus ir atrasti naujus anatominius glaukomos diagnostikos biožymenis. Nustatyta, kad gilesnė AP padėtis, didesnis išsigaubimas atgal, jos plonėjimas ir lokalūs defektai dažniau stebimi sergant glaukoma ir galimai sietini su ligos progresavimu [27, 29, 30, 44–49]. Mokslininkai pateikė rezultatus apie AP padėties kitimą glaukoma sergančiųjų akyse esant pakilusiam ir sumažėjusiam akispūdžiui – išaiškino dvikryptį AP atsaką, priklausantį nuo RND aplinkos jungiamojo audinio geometrinių ir medžiaginių savybių [22, 50–58].

Iki šiol daugelyje tyrimų AP gylis yra pagrindinis nagrinėjamas AP morfologinis parametras, atspindintis akispūdžio lemiamą AP biomechaniką [59]. Tačiau AP gylio vertinimas, nors kiekybiškai nusako jos padėtį, dažnai pasižymi metodologiniu trūkumu: jis įprastai matuojamas Bruch'o membranos atsidarymo (BMA) plokštumos atžvilgiu ir todėl priklauso nuo besikeičiančio gyslainės storio [60–63]. Šiuo atžvilgiu pranašesni tampa AP parametrai, apibūdinantys AP gaubtumą ir formą, nepriklausantys nuo kintančių anatominių struktūrų, be to, leidžiantys išsamiau charakterizuoti AP geometriją. Vis dėlto mokslinių duomenų apie akispūdžio poveikį AP formai ir gaubtumui trūksta. Neseniai aprašyti AP gaubtumo pokyčiai po glaukomos chirurginio gydymo – AP gaubtumo indeksas pasiūlytas kaip vertingas parametras, susijęs su RND biomechanika [64]. Deja, analizuotas parametras neatspindėjo faktinės AP gaubtumo kreivės, o gaubtumo pokyčių charakterizavo tik AP segmento konfigūracijos pokytis. Mūsų žiniomis, Lietuvos ir užsienio mokslinėje literatūroje nėra duomenų apie sumažėjusio akispūdžio efektą AP bendrajai formai ir faktiniam jos gaubtumui.

Mokslinis bendradarbiavimas ir pažangios diagnostinės technologijos bei analitinės programinės įrangos leido šiame disertacijos darbe įvertinti ilgalaikio akispūdžio sumažėjimo po trabekulektomijos poveikį AP geometrinei formai, gaubtumui ir padėčiai glaukoma sergančių ligonių akyse. AP morfologija charakterizuota ne tik vidutiniu ir periferiniu AP gyliais, bet ir nuo BMA nepriklausomais AP parametrais: bendrosios formos indeksu ir faktiniu pagrindinių AP meridianų gaubtumu. Išsamus akispūdžio nulemtų AP biomechaninių pokyčių ir su jais susijusių veiksnių vertinimas yra reikšmingas glaukomos patofiziologijos išaiškinimui ir jos diagnozės bei progresavimo žymenų paieškai.

1.1. Darbo tikslas

Ištirti akytosios plokštelės morfologinius pokyčius po trabekulektomijos glaukoma sergančių ligonių akyse ir įvertinti šių pokyčių sąsajas su biometriniais ir klinikiniais akių parametrais.

1.2. Darbo uždaviniai

1. Įvertinti ilgalaikius akytosios plokštelės gylio, gaubtumo ir bendrosios formos pokyčius po trabekulektomijos.

2. Įvertinti akispūdžio sumažėjimo po trabekulektomijos reikšmę pooperaciniams morfologiniams akytosios plokštelės pokyčiams.

3. Įvertinti akytosios plokštelės morfologinių pokyčių po trabekulektomijos sąsajas su tiriamųjų demografinėmis charakteristikomis, akies biometriniais parametrais ir pradine akytosios plokštelės morfologija.

4. Nustatyti akytosios plokštelės morfologinių pokyčių po trabekulektomijos ryšius su klinikiniais glaukomos progresavimo parametrais.

5. Palyginti morfologinius akytosios plokštelės pokyčius po trabekulektomijos, atsižvelgiant į glaukomos diagnozę ir ligos pažengimo laipsnį.

1.3. Ginamieji teiginiai

1. Po trabekulektomijos kinta glaukoma sergančių pacientų akytosios plokštelės morfologija – ne tik jos padėtis, bet ir gaubtumas bei forma.

2. Akispūdžio sumažėjimas po trabekulektomijos yra svarbus veiksnys pooperaciniams akytosios plokštelės pokyčiams.

3. Demografinės ir biometrinės akių charakteristikos, glaukomos diagnozė ir pažengimo laipsnis turi įtakos akytosios plokštelės morfologiniams pokyčiams po trabekulektomijos.

4. Akytosios plokštelės morfologiniai pokyčiai galėtų suteikti papildomos informacijos apie glaukominės neuropatijos progresavimą po chirurginio akispūdžio sumažinimo.

1.4. Mokslinio darbo naujumas

Pastarųjų metų mokslinių publikacijų gausa pabrėžia RND aplinkos biomechanikos tyrimų reikšmę glaukomos patogenezei išaiškinti. Ypač svarbūs darbai, kuriuose tyrinėjama pagrindinė regos nervo pažaidos vieta – nuolatinę mechaninę apkrovą patirianti AP. Šios giliosios akies užpakalinio poliaus struktūros biomechaniką apibūdina jos morfologijos kaita įvairaus akispūdžio sąlygomis.

Disertacijoje pristatomas tyrimas yra pirmasis, vertinęs AP bendrosios formos ir faktinio jos gaubtumo pokyčius, nulemtus sumažėjusio akispūdžio. Panaudojus 2015 m. aprašytą AP bendrosios formos indeksą, kiekybiškai charakterizuota AP priekinio paviršiaus geometrija, o remiantis lanko adaptacijos principu nustatytas tikrasis gaubtumas pagrindiniuose AP meridianuose prieš trabekulektomijos operaciją ir po jos. Atlikta su pooperaciniais AP morfologijos pokyčiais galimai besisiejantių veiksmų analizė. Kiek mums žinoma, ankstesnių publikacijų šia tema pasaulyje nėra.

Tyrimas – vienas iš pirmųjų Lietuvoje, kai taikant EDI SD-OKT mokslinio tyrimo tikslu vizualizuota ir vertinta giliųjų akies užpakalinio poliaus struktūrų – AP ir gyslainės – morfologija. Vaizdinė technologija leido perspektyviai stebėti minėtas akies struktūras vienus metus po operacinio glaukomos gydymo ir objektyvizuoti šių struktūrų analizę.

Bendradarbiaujant su Singapūro nacionalinio akių centro Akių tyrimų institutu, Lietuvoje naujai įdiegtos *Reflectivity* ir *Morphology 1.0* programinės įrangos, kuriomis išryškinti ir parametrizuoti AP morfologiniai vaizdai. *Reflectivity* programa pagerino OKT tomogramų kokybę ir giliųjų akies audinių matomumą. *Morphology 1.0* programinis įrankis įgalino kiekybinį bendrosios AP formos bei faktinio gaubtumo vertinimą ir leido išmatuoti ne tik bendrąjį, bet ir sektorinius AP gylius.

1.5. Darbo aprobacija

Disertacijos tema publikuoti darbai:

1. Kadziauskienė A, Jašinskienė E, Ašoklis R, Lesinskas E, Rekašius T, Chua J, Cheng CY, Mari JM, Girard MJA, Schmetterer L. Long-term shape, curvature, and depth changes of the lamina cribrosa after trabeculectomy. *Ophthalmology* 2018 Nov; 125(11): 1729–1740.

2. Kadziauskienė A, Kuolienė K, Ašoklis R, Lesinskas E, Schmetterer L. Changes in choroidal thickness after intraocular pressure reduction following trabeculectomy. *Acta Ophthalmologica*. 2016 Sep; 94(6): 586–591.

3. Kadziauskienė A, Strelkauskaitė E, Mockevičiūtė E, Ašoklis R, Lesinskas E, Schmetterer L. Changes in macular thickness after trabeculectomy with or without adjunctive 5-fluorouracil. *Acta Medica Lituanica*. 2017; 24(2): 93–100.

Disertacijos tema pristatyti pranešimai:

1. Kadziauskienė A., Jašinskienė E., Ašoklis R., Lesinskas E., Schmetterer L. Stendinis pranešimas „Displacement of lamina cribrosa after glaucoma surgery“. Tarptautinė konferencija „Evolutionary medicine: health and diseases in changing environment“. 2018 m. birželio 5–8 d., Vilnius, Lietuva.

2. Kadziauskienė A., Strelkauskaitė E., Ašoklis R., Lesinskas E., Girard M. J. A., Schmetterer L. El. pranešimas „Shape and positional changes of lamina cribrosa after trabeculectomy in pseudoexfoliative and primary open angle glaucoma“. Tarptautinė konferencija „European Association for Vision and Eye Research Congress 2017 (EVER)“. 2017 m. rugsėjo 27–30 d., Nica, Prancūzija.

3. Drukteinienė E., Kadziauskienė A., Strelkauskaitė E., Ašoklis R., Lesinskas E., Schmetterer L. Stendinis pranešimas „Macular thickness after intraocular pressure reduction following trabeculectomy“. Tarptautinė konferencija „European Association for Vision and Eye Research Congress 2017 (EVER)“. 2017 m. rugsėjo 27–30 d., Nica, Prancūzija.

4. Kadziauskienė A. Žodinis pranešimas „Akytoji plokštelė ir glaukoma“. Metinė Lietuvos akių ligų gydytojų draugijos konferencija. 2017 m. rugsėjo 22–23 d., Kaunas, Lietuva.

5. Kadziauskienė A., Strelkauskaitė E., Ašoklis R., Schmetterer L. Žodinis pranešimas „Struktūriniai akytosios plokštelės pokyčiai po trabekulektomijos“. Lietuvos glaukomos draugijos metinė konferencija „Glaukomų perspektyva: vakar, šiandien, rytoj“. 2017 m. gegužės 19 d., Kaunas, Lietuva.

6. Kadziauskienė A., Strelkauskaitė E., Ašoklis R., Lesinskas E., Schmetterer L. Stendinis pranešimas „Lamina cribrosa displacement following trabeculectomy in pseudoexfoliation and primary open angle glaucoma“. Tarptautinė konferencija „European Association for Vision and Eye Research Congress 2016 (EVER)“. 2016 m. spalio 5–8 d., Nica, Prancūzija.

7. Kadziauskienė A., Ašoklis R., Schmetterer L. Pranešimas „Gyslainės storio pokyčiai po trabekulektomijos sąlygoto akispūdžio sumažėjimo“. Metinė Lietuvos akių ligų gydytojų draugijos konferencija. 2016 m. rugsėjo 23–24 d., Vilnius, Lietuva.

8. Kadziauskienė A., Kuolienė K., Galgauskas S., Ašoklis R. Stendinis pranešimas „Choroidal thickness changes after trabeculectomy“. Tarptautinė konferencija „European Association for Vision and Eye Research Congress 2015 (EVER)“. 2015 m. rugsėjo 27–30 d., Nica, Prancūzija.

9. Kadziauskienė A., Kuolienė K., Galgauskas S., Ašoklis R. Stendinis pranešimas „Changes in choroidal thickness after intraocular pressure reduction following trabeculectomy“. Tarptautinė konferencija „The 6th World Glaucoma Congress“. 2015 m. birželio 6–9 d., Honkongas.

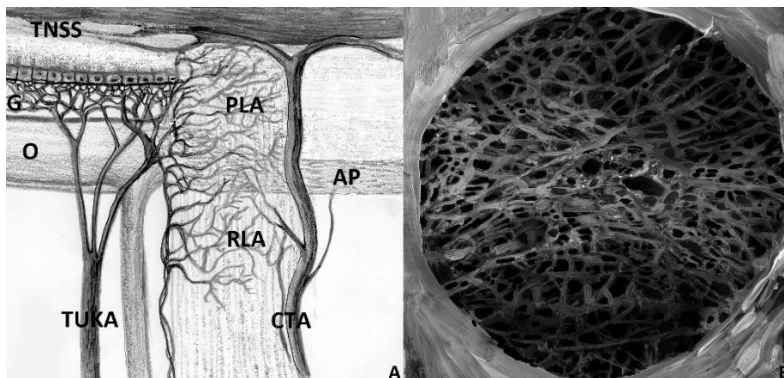
II. LITERATŪROS APŽVALGA

2.1. Akytosios plokštelės anatomija ir funkcija regos nervo disko sistemoje

Intraokulinė regos nervo dalis (RND) – tai tinklainės ganglinių ląstelių neuronų išėjimo iš akies obuolio pro užpakalinę odenos angą vieta. Šioje nervinėje struktūroje apie ~1,2 mln. tinklainės ganglinių ląstelių aksonų susilieja, daro posūkį ir palieka akies obuolį per vidinį (Bruch'o membranos atsidarymą) ir išorinį (odenos) nervinį kanalą [65–66]. Dažniausiai plokščias ar nedaug periferijoje pakilęs RND reljefas dėl regos nervo aksonų eigos krypties turi centrinį įdubimą, vadinamą RND fiziologine ekskavacija. Įprastai nervinis kanalas yra nupjauto kūgio formos su siauresniu kaklu vidinėje dalyje ir platesne baze išorėje. Nuo kanalo skersmens, formos ir krypties priklauso intraokulinės regos nervo dalies matmenys ir RND ekskavacija [67]. Kanalo priekyje odenos krašto skaidulinis audinys susilieja su Bruch'o membrana ir taip atskiria choriokapiliarus nuo regos nervo aksonų. Giliau membranos regos nervą apsupa tvirtas skaidulinis odenos audinys – Elschnig'o papiliarinis žiedas, o išorinių dviejų trečdalių peripapilinės odenos skaidulos daro statų kampą ir susilieja su regos nervo *dura mater* [67–68]. Odenos kanale regos nervo aksonai pluoštais, atskirtais astrocitų ataugomis, kerta AP – *lamina cribrosa*, – kuri dalija intraokulinę regos nervo dalį į prelaminarinę, laminarinę ir retrolaminarinę sritis (žr. 1 pav. A) [65].

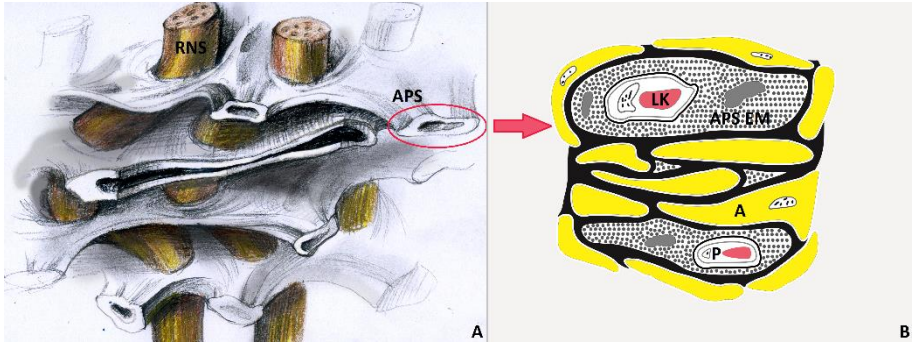
AP – tai peripapilinės odenos vidinio trečdaliao ąsa, kuri odenos angos užpakalinėje srityje formuoja trabekulinę struktūrą su 500–600 angų ir tunelių (žr. 1 pav. B) [69]. Ši struktūra skiriasi AP sektoriuose: yra mažiau tanki ir didesnėmis poromis viršutiniuose ir apatiniuose kvadrantuose, palyginti su šoniniais kvadrantais [70–71]. Netvarkingai paraleliai išsidėsčiusius 8–12 AP sluoksnius sudaro jungiamojo audinio sijos, padengtos astrocitais, kiekvienos sijos viduje talpinančios kapiliarą (žr. 2 pav. A, B) [72]. Tvirtas, bet plastiškas AP medžiagines savybes lemia AP ekstraceliulinės medžiagos sudėtyje esantis kolagenas bei fibronektino ir elastino skaidulos [73]. Periferijoje ekstraląstelinės medžiagos kolageno skaidulos suformuoja kietas „kolonas“, kurios žiedu juosia odenos kanalą, panaši cilindrinė struktūra apsupa centrinę tinklainės arteriją ir veną [67]. Vamzdiniuose AP tuneliuose išsidėsto regos laminarinės zonos bemieliniai nervinių skaidulų pluoštai, apgaubti astrocitų membranų.

Porėtą, tačiau tvirtą AP struktūrą lėmė prieštaringos AP funkcijos: praleisti, o kartu suteikti struktūrinę ir funkcinę paramą RND aksonams, išeinantiems iš santykinai aukšto slėgio intraokulinės aplinkos į žemesnio slėgio retrobulbarinę zoną [76]. AP atlieka atraminę ir apsauginę funkciją ganglinių ląstelių aksonams, atlaikantiems dėl translaminarinio spaudimų skirtumo kylančias mechanines jėgas ir įtampas [26]. Kita vertus, AP suformuoja pralaidų kelią iš uždaros akies obuolio kapsulės, išlaikydama pastarosios vientisumą. Tikėtina, kad būtent tam, kad apsaugotų regos nervo aksonus šioje krūvį patiriančioje aplinkoje, evoliuciškai AP įgijo sudėtingą trimatę trabekulinę struktūrą.



1 pav. Akytosios plokštelės vieta RND sistemoje (A) ir porėta struktūra (B) AP – akytoji plokštelė, CTA – centrinė tinklainės arterija, G – gyslainė, O – odena, PLA – prelaminariniai audiniai, RLA – retrolaminariniai audiniai, TNSS – tinklainės nervinių skaidulų pluoštas, TUKA – trumposios užpakalinės krumplyno arterijos. Perpiešta: A – pagal G. A. Cioffi'į ir E. M. van Buskirk'ą [74], B – pagal A. E. Brown'ą ir kt. [75].

AP taip pat sudaro sąlygas vykti medžiagų apykaitai tarp joje esančio kapiliarų tinklo ir regos nervo aksonų. Manoma, kad laminarinėje zonoje aksonai deguonį ir maisto medžiagas gauna tik iš AP sijose esančių kapiliarų, maitinamų iš trumpųjų užpakalinių krumplyno kraujagyslių [77]. Kitos kraujotakos čia nėra nustatyta, todėl maisto medžiagos turi difuziniu keliu per jungiamąjį audinį ir jį dengiančius astroцитus pasiekti nervo aksonus (žr. 2 pav. B). Taigi AP srityje regos nervą maitinantys kraujotakos indai yra išsidėstę spaudimą ir deformacijas dėl akispūdžio patiriančiame audinyje ir neturi tiesioginio kontakto su nervinėmis skaidulomis [26]. Hipotetizuojama, kad tokia anatomicinė sandara yra kelias, kuriuo AP biomechanika veikia RND kraujotaką, o kraujotaka savo ruožtu gali lemti lėtinius AP jungiamojo audinio pokyčius ir veikti AP biomechaniką.



2 pav. Akytosios plokštelės mikrostruktūra (A) ir sijų sandara (B)

A – astrocitas, APS – akytosios plokštelės sija, APS EM – akytosios plokštelės ekstraląstelinė medžiaga, P – pericitas, RNS – regos nervo skaidula.

Perpiešta: A – pagal H. A. Quigley [78] ir kt., B – pagal J. C. Morrison'ą ir kt. [72].

2.2. Akytosios plokštelės biomechanika

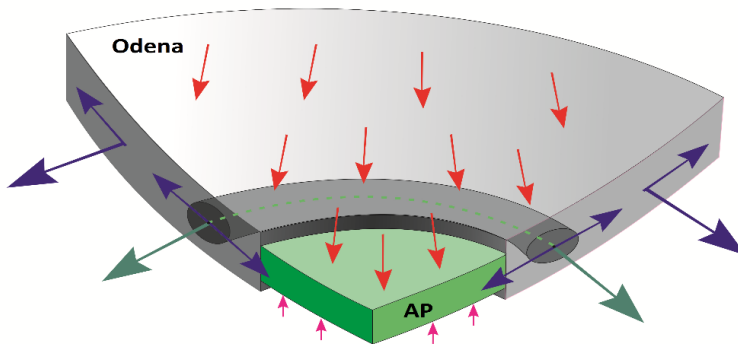
2.2.1. Fiziologinė akytosios plokštelės biomechanika

Biomechaniniu požiūriu AP yra silpnoji vieta tvirtame skaiduliniame akies dangale, kur koncentruojasi translaminarinio spaudimų gradiento sukeltos jėgos ir įtampos [26]. AP storis siekia apie 1/3 peripapilinės odenos, be to, ji korėta – tik 40 proc. tūrio sudaro jungiamasis audinys [76]. Dėl tokios anatomicinės lokalizacijos ir morfologinės sandaros AP atraminei funkcijai labai svarbios tampa aplinkinės jungiamojo audinio struktūros – odenos kanalas ir peripapilinė odena. Tyrimai rodo, kad AP morfologija į akispūdžio pakilimą reaguoja ne izoliuotai, o kaip RND sistemos dalis: ūmus mechaninis AP atsakas yra veikiamas peripapilinės odenos, prelaminarinių nervinių audinių ir retrolaminarinio regos nervo [79–82].

Didžioji dalis jėgų, atsiradusių dėl akispūdžio ir spaudimo akiduobėje skirtumo, transformuojasi į plokštuminį suspaudimą ir deformacijas odenoje bei AP ir žiediška koncentruojasi aplink odenos kanalą (žr. 3 pav.) [20]. Tuo tarpu AP plote veikiančio akispūdžio ir retrolaminarinio spaudimo (kurį didžiąja dalimi lemia intrakranijinis spaudimas) skirtumas sukelia į akies išorę nukreiptas jėgas ir jų nulemtas AP deformacijas (žr. 3 pav.) [83–84]. Be to, šis translaminarinis spaudimų skirtumas generuoja hidrostatinį spaudimų gradientą (translaminarinį spaudimų gradientą) spaudimų skirtumą patiriančiuose nerviniame ir jungiamajame audiniuose, lamilarinėje regos nervo zonoje [85]. Taigi tiek akispūdis, tiek intrakranijinis spaudimas tiesiogiai veikia AP deformacijas ir padėti, nulemdami translaminarinį spaudimų gradientą [86]. Vis dėlto AP yra smarkiau veikiamas akispūdžio per peripapilinėje odenoje išsidėsčiusias spaudžiančias jėgas: koncentrinis spaudimas ir deformacijos, perduodami AP iš odenos, yra daug didesni už translaminarinio spaudimų skirtumo poveikį (žr. 3 pav.) [22, 87]. Kita vertus, per hidrostatinį spaudimų gradientą, kurio statumą lemia veikiamų audinių storis, aksonai gali patirti net reliatyviai mažesnio translaminarinio spaudimų skirtumo poveikį, jei AP yra plona [83, 88].

Tam tikras akispūdžio lygis gali būti fiziologinis arba patofiziologinis, priklausomai nuo spaudimą patiriančio RND individualių savybių. Savita RND sistemos morfologija, mikrostruktūra, medžiaginės savybės ir jų tarpusavio sąveika lemia skirtingą regos nervo jautrumą tam pačiam akispūdžiui ir atsparumą ūmiam ar lėtiniam akispūdžio pakilimui [37, 89]. Tikėtina, kad net fiziologinio akispūdžio sukelti AP spaudimai ir deformacijos lemia ūmius ir lėtinius pokyčius jungiamajame ir nerviniame

RND audiniuose ir yra RND senėjimo pagrindas [90]. Aukšto akispūdžio indukuotas patologinis AP suspaudimas lemia audinių mikroarchitektūros ir ląstelių sintezės pokyčius, kurie veda į tiesioginį fizinių nervinių skaidulų pažeidimą bei vėlesnį progresuojantį neuronų pakenkimą [91].



3 pav. Spaudimų ir jėgų, veikiančių akytąją plokštelę ir odeną, pasiskirstymas. Didžioji dalis spaudžiančių jėgų akytoje plokštelėje (AP) ir odenoje (mėlynos rodyklės) yra generuojamos akispūdžio (raudonos rodyklės) ir retrolaminarinio spaudimo (rožinės rodyklės) skirtumo; šios jėgos žiediškai koncentruojasi aplink nervinį odenos kanalą (žalios rodyklės). Spaudimas, perduodamas akytajai plokštei iš odenos, yra daug didesnis negu spaudimas akytosios plokštelės plote, atsiradęs dėl translaminarinio spaudimų skirtumo.

Perpiešta pagal C. F. Burgoyne'ą ir kt. [20].

Teoriškai akispūdžio pakilimas dėl padidėjusių išcentrinų jėgų turėtų lemti AP deformaciją atgal. Toks logiškas AP morfologinis atsakas yra aprašytas daugelyje studijų [32–33, 37, 92–94]. Tačiau kai kurių klinikinių tyrimų individualių atvejų analizės atskleidžia, jog dalyje akių AP gali sureaguoti priešingai – judesiu pirmyn anatominio žymens, dažniausiai BMO, atžvilgiu [50, 93, 95]. Manoma, kad RND ir peripapilinės odenos sistema į ūmų akispūdžio pakilimą reaguoja ne tik AP poslinkiu, bet ir odenos kanalo plėtimusi ir iš to kylančiu įvairaus lygio AP įtempimu, taip mažindama AP atsilenkimą atgal ar net ištempdama ją pirmyn [82]. Nuo per didelės akispūdžio nulemtos odenos kanalo ekspansijos ir AP ištempimo iš dalies saugo peripapilinis odenos kolageno ir elastinių skaidulų žiedas [82, 96]. Taigi, priklausomai nuo pradinės AP pozicijos ir peripapilinės odenos savybių, akispūdžio pakilimas gali lemti AP gylio padidėjimą arba sumažėjimą. Minėtina, kad, viršijus fiziologinį akispūdį, net ir nestebint AP deformacijų aksialinėje ašyje, galimi dideli radialinės krypties suspaudimai ir deformacijos AP sijose dėl odenos kanalo išsiplėtimo ir AP ištempimo odenos plokštumoje [91].

2.2.2. Biomechaninė glaukomos paradigma

Mokslinėje literatūroje pateikiama duomenų, kad glaukominis regos sistemos pažeidimas apima patofiziologinius procesus tinklainės ganglinėse ląstelėse [97–100], fotoreceptorių sluoksnyje [101–103], lateraliniame keliniame kūne [104–105] ir regimojoje žievėje [106], tačiau vyrauja įrodymai, kad pirminė ir svarbiausia glaukominio pažeidimo vieta yra tinklainės ganglinių ląstelių aksonai AP srityje [12–15, 107]. Nors tinklainės ganglinių ląstelių aksonų pažeidimo kelias nėra iki galo ištirtas, tačiau gausėjantys mokslinių tyrimų rezultatai rodo, kad akispūdžio nulemta RND aplinkos biomechanika yra centrinis glaukomos patofiziologinis mechanizmas [20]. Tikėtina, kad RND sistemos (apimančios RND, AP ir peripapilinę odeną) jungiamojo audinio biomechanika lemia ne tik šių struktūrų morfologinius pakitimus, bet ir daro įtaką ląsteliniam audinių atsakui bei RND kraujotakai, taip susiedama klasikines – mechaninę ir kraujagyslinę – glaukomos patogenezės teorijas [91].

Biomechaninė glaukomos paradigma teigia, kad akispūdis sukelia akies audinių spaudimą, tempimą ir deformacijas, o pastarųjų mechaniniai, kraujotakiniai ir ląsteliniai padariniai lemia tinklainės ganglinių ląstelių aksonų pažeidimą AP srityje [24]. Paradigma nusako, koku būdu su akispūdžiu susijęs RND audinių suspaudimas ir deformacijos veikia šią apkrovą patiriančių audinių (AP, peripapilinės odenos, odenos kanalo, regos nervo, astrocitų, mikroglijos ir endoteliocitų) fiziologiją ir patofiziologiją [23–24, 35, 37, 87, 89–90]. Šiuo požiūriu RND pažeidimas – tai ir jo nervinio, ir jungiamojo audinių atsakas į akispūdžio padidėjimą.

Akispūdžio sukeltos deformacijos tiesiogiai žeidžia RND sistemos struktūras, o per mechaniškai aktyvintus ląstelinius mechanizmus indukuojamas jos remodeliavimas [25]. Taigi į padidėjusį akispūdį reaguojama ne tik staigiu mechaniniu atsaku, t. y. deformacija, bet ir ilgalaikiais morfologiniais, mikrostruktūriniais ir medžiaginių savybių pokyčiais. Vyksta aktyvus procesas, kurio metu AP ir odenos fibroblastai, astrocitai ir mikroglija remodeliuoja savo aplinką, kad prisitaikytų prie mechaninės apkrovos [19, 108–109]. Be to, RND srities atraminių audinių spaudimas ir lokalis jų deformacijos trikdo deguonies ir maisto medžiagų tiekimą nerviniam audiniui, mechaniškai veikdamos AP ir peripapilinės odenos kraujo indus ir, tikėtina, keisdamos jungiamojo audinio standumą bei difuzines savybes, vykstant remodeliavimui [20].

Biomechaninė glaukomos paradigma ieškoma loginių ryšių, kaip akispūdžio mechaninis poveikis sąveikauja su veiksniais, nepriklausomais

nuo akispūdžio: išemija, uždegimu, autoimuninėmis reakcijomis, makro- ir mikroglijos molekulinė biologija. Siekiama susieti šių veiksnių įtaką su akytosios plokštelės ir peripapilinės odenos audinių geometrija, morfologija ir medžiaginėmis savybėmis, norint paaiškinti sveiko RND senėjimo fiziologiją, RND jautrumą įvairiam akispūdžio lygiui ir glaukominės neuropatijos kliniką [90, 110].

2.3. Akytosios plokštelės morfologijos tyrimai

2.3.1. Ex vivo akytosios plokštelės tyrimai

AP paviršiaus geometrijos bei makro- ir mikrostruktūros tyrimai ilgą laiką buvo sudėtingi dėl tiesioginio RND aplinkos neprieinamumo. AP tyrinėjimą sunkino mažas jos dydis, trapumas ir gili padėtis. Todėl daugelį metų AP morfologinė analizė apsiribojo *ex vivo* tyrimais donorinėse žmonių [31–33, 70, 83] ir gyvūnų [34–35] akyse. Dauguma šios srities mokslinių darbų rėmėsi histomorfometriniiais matavimais: ieškota glaukamai būdingų AP požymių [111], AP charakteristikų, susijusių su glaukomos rizika [112], tirtas biomechaninis AP atsakas į pakilusį akispūdį [33]. Nors histologinis audinių preparavimas leido kokybiškai įvertinti AP skerspjūvių vaizdą dvimatėje plokštumoje ir parodyti audinių struktūrą, kiekybinę AP analizę lengvai iškreipdavo įvairūs artefaktai: ypač dėl pjūvio krypties paklaidos ir dėl fiksacijos technikų atsiradusi audinių edema ar audinių susitraukimas [113–114]. Vėlesni histomorfometriniai beždžionių akių tyrimai parodė, kad patikimesni kiekybiniai AP matavimai yra įmanomi pasitelkiant trimatę audinių analizę [111, 115–116]. Be to, pradėtos plėtoti *ex vivo* AP biomechanikos vertinimo metodikos, nepreparuojant audinių, o panaudojant antrosios harmonikos generavimo vaizdus, kurios leido išmatuoti akispūdžio nulemtus AP poslinkius ir deformacijas [117].

Daug informacijos apie AP ir jos biomechaniką gauta tyrinėjant jos topografiją eksperimentiniuose primatų modeliuose [111, 115, 118–121]. Eksperimentinės ankstyvosios glaukomos tyrimų beždžionių akyse serija, atliekant RND trimatę histomorfometrinę rekonstrukciją, atskleidė pagrindinius RND ekskavacijos mechanizmus: užpakalinį AP išsigaubimą [17, 119–120], AP įsistatymo vietos migraciją [121], AP storio pokyčius (akyse, kuriose AP deformacija mažesnė, – AP sustorėjimą, akyse, kuriose AP deformacija didesnė, – mažesnę AP sustorėjimą arba suplonėjimą) [17, 111], odenos kanalo išsiplėtimą [115] ir užpakalinį peripapilinės odenos išsigaubimą [111, 115].

2.3.2. Regos nervo disko modeliavimo tyrimai

AP, ypač jos biomechanikos analizei, svarbūs yra RND ir jo aplinkos modeliavimo tyrimai. Ankstyvieji analitiniai matematiniai modeliai parodė, kad akispūdžio indukuotos AP deformacijos priklauso nuo odenos nervinio kanalo dydžio ir ekscentriškumo bei AP storio ir mechaninių savybių [122–

124]. Tačiau tik supaprastintą AP morfologiją, audinio mechanines savybes ir apkrovą galėję nagrinėti analitiniai modeliai greitai dėl parametrų gausos tapo sudėtingi ir pareikalavo skaitmeninių sprendimų. Sudėtingai RND sistemai tyrinėti buvo pradėtas kurti skaitmeninis modeliavimas, dažniausiai besiremiantis baigtinio elemento metodu. Ši metodika krūvį patiriančią struktūrą suskaido į mažus taisyklingos formos elementus, kurie vertinami atskirai, vėliau jų duomenis sujungiant į bendrąjį struktūros rezultatą [36]. Tai realiau atspindi tiriamąją struktūrą, nes leidžia įvertinti atskirų jos dalių deformacijas, atsižvelgiant į jų apkrovas, mechanines savybes ir geometriją. Visa tai svarbu, turint omenyje nevienalytę AP sandarą ir nelineines jos mechanines charakteristikas.

Skaitmeniniai akies modeliai yra skirstomi į generinius, t. y. paruoštus pagal bendrajai populiacijai būdingus parametrus, ir akiai specifinius, t. y. atspindinčius individualią RND sistemą [23]. Taikydamas išsamų RND generinį modelį, Sigal'as su kolegomis [36] palygino akispūdžio indukuotas RND paviršiaus ir AP deformacijas ir nustatė, kad RND paviršiaus poslinkiai nėra AP poslinkių atitikmenys. Skaitmeninių akies modelių tyrimai atskleidė, kad AP ir odena yra biomechanškai susijusios, o jų komplekso atsakas į kintantį akispūdį priklauso nuo sudėtingos daugybinių veiksnių sąveikos [22, 79–81, 87].

Lygiagrečiai generiniams buvo kuriami specifiniai modeliai, remiantis žmonių [37, 89, 113] ir beždžionių [125–128] akių rekonstrukcijomis pagal donorinius audinius ir tiesioginiais mechaniniais medžiaginių savybių bandymais. Anotomiškai tikslūs trimačiai modeliai buvo būtini, siekiant įvertinti labai polimorfišką RND aplinką. Sudėtingi žmogaus akiai saviti modeliai apėmė AP, odenos, nervinio audinio, *pia mater* morfologines ir medžiagines savybes ir analizavo jų įtaką RND atsakui į kylantį akispūdį [37, 89]. Aprašytas AP veikiančių jėgų ir deformacijų pobūdis: tempimo, spaudimo ir šlyties [129]. C. F. Burgoyne'o ir kt. histologinė technika leido rekonstruoti AP trimatę mikrostruktūrą pagal primatų akis, fiksuotas tam tikro akispūdžio sąlygomis, – pateikta duomenų apie akispūdžio nulemtus AP pakitimus mikrostruktūriniame sijų lygmenyje [13]. Akiai specifinis baigtinio elemento modeliavimas atskleidė AP mikrostruktūros remodeliavimą ankstyvosiose glaukominio pažeidimo stadijose, kuris veikia AP atsaką į pakilusį akispūdį [127–128]. Be to, šie tyrimai leido atsižvelgti į nehomogenišką ir anizotropišką AP audinį ir atskleidė, kad regioniniai AP morfologijos ir standumo savitumai yra svarbūs akispūdžio nulemtai RND biomechanikai [127–128], o didesnis lokalus AP mikrostruktūros tankis yra susijęs su mažesnėmis akispūdžio indukuotomis deformacijomis [126].

2.3.3. In vivo eksperimentiniai ir klinikiniai akytosios plokštelės tyrimai

Atsiradus vaizdinėms technologijoms, leidžiančioms šviesos signalui prasiskverbti iki giliųjų RND struktūrų, tapo įmanoma tiesiogiai vizualizuoti ir dokumentuoti AP morfologiją [43, 130]. Iki tol *in vivo* AP tyrimus stabdė bloga šviesos skvarba pro prelaminarinį nervinį audinį ir kraujagyslių pluoštą. Tiesa, prieš atsirandant gilesnės skvarbos technologijoms, AP iš dalies charakterizuoti buvo galima panaudoti RND fotografiją, nes kai kuriose akyse centrinė AP dalis galėjo būti žiūrima pro plonesnį pusiau skaidrų prelaminarinį RND audinį. Tačiau šis dvimatis kokybinis tyrimas nesuteikė morfometrinių AP duomenų ir ribotai charakterizavo AP poras [131–132]. AP vizualizacijai bandyta panaudoti ir konfokalinę skenuojančią lazerinę oftalmoskopiją, taip pat ribotai perteikiančią priekinį AP vaizdą, tačiau dėl gana blogos rezoliucijos ir signalo penetracijos gylio, net ir panaudojus adaptyvinę optiką, tyrimai apsiribojo AP plotu ir porų morfologija [133–136].

Didelį postūmį AP tyrimams suteikė OKT technologijos tobulėjimas. OKT – tai neintervencinis aukštos raiškos vaizdinis tyrimas, paremtas žemo koherentiškumo interferometrija, pateikiantis biologinių sistemų skerspjuvio vaizdus ir leidžiantis kiekybinę bei kokybinę jų analizę [137]. Pirmos kartos laiko domeno OKT buvo būdingas nuo penetracijos gylio priklausančio jautrumo signalui mažėjimas ir didesnis šviesos išsklaidymas, todėl AP 10 μm ašinės rezoliucijos vaizdas (400 A skenų per sekundę greitis) nebuvo pakankamai kokybiškas [43]. Spektro domeno OKT, pakeitusi laiko domeno OKT, registruojanti atspindėtos šviesos signalą interferometru su didelio greičio spektrometru, pasiūlė didesnę vaizdo rezoliuciją (iki 2 μm) ir skenavimo greitį (iki 80 000 A skenų per sekundę) [138]. Neseniai klinikinėje praktikoje įdiegta trečios kartos OKT technologija SS-OKT leido dar geriau vizualizuoti akies struktūras [138]. Didesnis SS-OKT signalo bangų ilgis (1050 nm SS-OKT vs. 870 nm SD-OKT) ir penetracijos gylis, mažesnė šviesos dispersija nuo kraujagyslių ir trimatis didelio tankio rastrinis skenavimas lėmė kokybišką AP vaizdą [139–140]. Greta minėtų pažangių technologijų į OKT prietaisus tapo įmanoma integruoti adaptyvinę optiką, kuria koreguojamos akies aberacijos ir gerinama skersinė vaizdo rezoliucija [141].

2.3.3.1. Sustiprinto gylio režimo optinė koherentinė tomografija

Kokybiška AP vizualizacija SD-OKT metodu tapo įmanoma tik dėl papildomų technologijų. Viena jų – EDI, kurią taikant išvengta signalo slopinimo gilesniuose audiniuose, o tai smarkiai pagerino AP matomumą [38,

142–144]. EDI technologiją sukūrusi R. F. Spaide'o vadovaujama mokslininkų komanda [38] pasiūlė OKT instrumentą priartinti arčiau akies – taip gaunamas apversto akių dugno vaizdas ir didžiausias giliųjų audinių apšvietimo fokusas. Gyslainės ir priekinės odenos vaizdas buvo priartintas prie „nulinio delsimo“ lygio, kuris yra geriausias vaizdui fiksuoti, be to, sumažinamas atspindėtos šviesos vėlavimas. Būtent EDI SD-OKT lėmė gausų proveržį klinikinių ir eksperimentinių *in vivo* tyrimų, vertinusių AP morfologiją ir biomechaniką: AP gylį, įsitvirtinimą, gaubtumą, formą, storį ir jų atsaką į pasikeitusį akispūdį (žr. plačiau disertacijos skyriuje „Akytosios plokštelės remodeliavimas sergant glaukoma“) [59, 145].

2.3.3.2. Adaptyvinė kompensacija

Adaptyvinė kompensacija – tai tyrimo vaizdą apdorojanti technologija, kurios tikslas – didinti audinių kontrastus, pašalinti šešėlius ir sumažinti „vaizdo triukšmo“ amplifikaciją, siekiant pagerinti AP priekinio ir užpakalinio paviršiaus, įsitvirtinimo odenoje ir lokalių defektų matomumą [142–143]. M. J. A. Girard'as ir kt., vertinę AP OKT tomogramų kokybę, nustatė, kad adaptyvinė kompensacija pagerino priekinės AP vaizdą, nepriklausomai nuo to, ar buvo naudotas EDI režimas, ir buvo pranašesnė už pastarąjį [144]. Be to, OKT su adaptyvine kompensacija ir automatizuotais segmentacijos algoritmais įgalino AP mikrostruktūrinių požymių – jungiamojo audinio tūrio, porų diametro, sijų storio – trimatę analizę [40, 146] ir leido *in vivo* nustatyti ankstyvuosius AP mikrostruktūros pokyčius glaukomos pažeistose akyse [39, 147].

Minėtini išliekantys OKT technologijų trūkumai ir iššūkiai. Pagrindiniai trukdžiai, neleidžiantys įdiegti AP morfologinių parametrų klinikinėje praktikoje, yra didelė AP vaizdo kokybės įvairovė ir jo signalų nepastovumas. Dažniausios to priežastys yra šviesą slopinantys artefaktai, pavyzdžiui, RND kraujagyslės, ir signalo silpimas gilėjant audiniams [142]. Svarbu pažymėti, kad iki šiol OKT užpakalinio AP paviršiaus vaizdas nėra pakankamai ryškus, apsunkinantis tikslus AP storio matavimus ir šio parametro naudojimą moksle ir klinikinėje praktikoje [144]. Vaizdiniu aspektu OKT AP vaizdai išlieka mažiau informatyvūs negu auksinio standarto *ex vivo* technikos, tokios kaip šiuolaikinė histologija, trimatė histomorfometrija ir antrosios harmonikos generavimas [117, 148–149].

2.4. Akytosios plokštelės remodeliavimas sergant glaukoma

Progresuojanti prelaminarinių audinių ir AP ekskavacija yra vienas svarbiausių glaukominės neuropatijos požymių [110]. Tikėtina, kad akispūdžio indukuotas ir biomechaninių veiksnių nulemtas AP remodeliavimas yra pamatinis šios ligos mechanizmas [24–25, 91]. Mokslinėje literatūroje pateikiama duomenų ir apie fiziologinių veiksnių, tokių kaip amžius ir rasė, veikiančių AP biomechaniką, įtaką AP remodeliavimui [29, 93, 150].

Technologijoms leidus kiekybiškai ir kokybiškai *in vivo* charakterizuoti AP, jos morfologija tapo vienas iš pagrindinių glaukomos išsivystymo ir progresavimo srities tyrimų objektų. Daugiausia vertinti AP morfologinių parametrų pokyčiai: padėtis (gylis ir įsitvirtinimas) [29, 94, 151–153], storis [44–45, 154–157], gaubtumas [64, 95, 158–161], forma [95, 161–162] ir mikrostruktūrinės charakteristikos (lokalūs defektai, AP poros) [39, 163–165]. Minėtina, kad daugelis mokslinių tyrimų yra skerspjūvio pobūdžio – laiko taške lygintos sveikos ir glaukoma sergančiųjų akys, o pasigendama ilgalaikių stebimųjų studijų, kuriose būtų vertinami priežastiniai ryšiai.

2.4.1. Akytosios plokštelės padėtis

Plačiausiai tyrinėtas AP morfologinis parametras – AP gylis – atspindi AP padėtį pasirinkto struktūrinio orientyro atžvilgiu. Dėl pakankamai aiškios anatomicinės žymos, t. y. hiperreflektyvios Bruch'o membranos pabaigos RND srityje, daugumoje metodikų BMA yra laikoma AP gylio matavimų atskaitos plokštuma. Dėl blogesnio matomumo AP gylis daug rečiau matuojamas nuo priekinio odenos kanalo atsidarymo, Bruch'o membranos (ne jos pabaigos taškų) ar peripapilinės odenos plokštumų, – tačiau nėra bendro sutarimo, kuri iš šių anatomicinių žymų yra patikimiausia [166].

AP gylis apibrėžiamas kaip atstumas, jungiantis anatomicinės atskaitos plokštumą su priekiniu AP paviršiumi. Pastarasis topografiškai varijuoja, todėl, priklausomai nuo matavimo vietos, nustatomi maksimalus, centrinis, periferinis, sektorinis ar vidutinis AP gyliai. Vertinant AP padėtį, svarbus ir jos įsitvirtinimo gylis odenoje matmuo. AP įsitvirtinimo zonoje trumpųjų krumplyno arterijų kapiliarai įeina į AP, be to, čia pastebimos vienos iš didžiausių akispūdžio indukuotos AP įtampos [25, 167]. AP padėties įvertinimą apsunkina, tikslumą mažina ir gausią metodikų įvairovę lemia blogas AP matomumas RND kraujagyslių pluošto srityje ir AP periferijoje bei

BMA plokštumos lygio kitimas dėl fiziologinių ir pataloginių veiksnių [59–61, 168].

Daugelyje tyrimų įrodyta, kad glaukoma sergančiųjų akyse AP yra gilesnė negu sveikose akyse ($487,18 \pm 119,58 \mu\text{m}$, $537,64 \pm 123,10 \mu\text{m}$ vs. $306,32 \pm 87,21 \mu\text{m}$, $340,61 \pm 90,20 \mu\text{m}$, atitinkamai vidutinis ir maksimalus AP gyliai \pm SD glaukoma sergančiųjų vs. sveikose akyse) [27–28, 151, 159]. Be to, aukšto akispūdžio glaukoma sergančiųjų akyse AP išmatuota giliau negu NAG atveju, o NAG akyse – giliau negu sveikose akyse (atitinkamai vidutinis AP gylis: $538,8 \pm 96,8 \mu\text{m}$, $403,8 \pm 85,4 \mu\text{m}$ ir $336,4 \pm 57,9 \mu\text{m}$) [153]. Glaukomos nulemtas AP remodeliavimas lemia ne tik vidutinio ar maksimalaus, bet ir periferinio AP gylio padidėjimą [152]. Be to, sergančiųjų PAKG akyse nustatyta gilesnė AP įsitvirtinimo odenoje pozicija negu sveikose kontrolinėse akyse [159, 169]. Tai patvirtina visos AP migravimą į akies išorę, kaip anksčiau pastebėta eksperimentiniuose ankstyvosios glaukomos primatų modeliuose [121]. Minėtina, kad vienoje iš nedaugelio perspektyviųjų studijų [94] pateikiamos išvados, jog sergančiųjų glaukoma akyse AP priekinio paviršiaus padėtis gali kisti tiek pirmyn, tiek atgal BMA plokštumos atžvilgiu. Vidutiniškai 5,3 metų stebėjus 88 glaukoma sergančius ligonius, nustatyta, kad AP padėtis reikšmingai pakito 24,6 proc. akių: pusei iš tiriamųjų AP pagilėjo, o pusei – paseklėjo. Vis dėlto, ar AP padėties remodeliavimas yra glaukomos patogenezės pasekmė, ar priežastinis veiksnys, lieka neaišku, nes didžiojoje dalyje tyrimų lyginama momentinė sergančiųjų ir sveikų akių būklė, o ne AP morfologijos ir glaukomos sąsajos laiko atžvilgiu.

Glaukoma sergančiųjų akyse nustatytas didesnis skirtumas tarp AP prisitvirtinimo vertikalaus ir horizontalaus meridianų plokštumose negu sveikose akyse [152, 158]. Sergant glaukoma, tai galėtų lemti didesnius lokalius AP suspaudimus bei deformacijas ir iš dalies paaiškinti didesnę nervinio audinio pažeidžiamumą viršutiniuose ir apatiniuose RND sektoriuose. Nustatyta, kad šis vertikalaus ir horizontalaus AP prisitvirtinimo odenoje gylio skirtumas yra didesnis sergančiųjų aukšto akispūdžio glaukoma negu NAG akyse [158].

Tirta demografinių, akies struktūrinių ir funkcinių veiksnių bei akispūdžio įtaka AP padėčiai, sergant glaukoma. Gausu duomenų apie seklesnės AP sąsają su vyresniu tiriamųjų amžiumi [28–29, 94, 150]. Esant tai pačiai akipločio funkcijai, gilesnė AP nustatyta jaunų, o ne vyresnių ligonių akyse su didelės rizikos akies hipertenzija (AH) ir glaukoma [29]. Amžiaus poveikis AP gyliui stiprėjo didėjant glaukominiam pažeidimui [28]. Be to, pastebėta rasės įtaka amžiaus ir AP gylio asociacijai: skirtingos kilmės žmonių

akyse AP gylio pokyčiai amžiaus atžvilgiu skyrėsi – afrikiečių kilmės akyse AP buvo linkusi gilėti, europiečių – seklėti [170].

Glaukoma sergančiųjų akyse aukštesnis pradinis (negydytas) akispūdis ir vidutinis tiriamųjų akispūdis taikant gydymą buvo asocijuoti su AP gilėjimu (7,75 μm ir 2,0 μm , atitinkamai pradinio ir vidutinio akispūdžio 1 mmHg) [28, 94]. Be to, įrodyta asociacija tarp AP padėties ir translaminarinio spaudimų skirtumo bei jo gradiento: jų padidėjimas atitinkamai siejamas su AP gilėjimu (18,0 μm ir 5,15 μm , atitinkamai 1 mmHg ir 1 mm/mmHg) [86].

AP gylis siejamas su glaukomos funkcine pažaida. PAKG atveju AP gylis akyse, kuriose nustatyta akipločio defektų, buvo reikšmingai didesnis negu tų pačių pacientų akyse su preperimetrine glaukoma [151]. Be to, sergant glaukoma, gilesnė periferinė AP ir gilesnis jos įsitvirtinimas odenoje buvo asocijuoti su mažesniu akipločio MD parametru, ypač jaunesnio amžiaus pacientams [29, 152, 169]. Neseniai publikuoti duomenys apie didesnę akipločio defektų progresavimo tikimybę sergančiųjų PAKG akyse, kuriose nustatyta gilėjanti AP, negu akyse, kuriose nustatyta seklėjanti ar nepakitusio gylio AP [171]. Autoriai pabrėžė kiekybinio AP gylio pokyčio, kaip galimo glaukomos progresavimo žymens, reikšmę.

Įrodytos AP gylio ir struktūrinių glaukomos požymių asociacijos: gilesnė AP siejama su plonesniu baziniu TNSS storiu glaukoma sergančiųjų akyse ir greitesniu jo plonėjimu PAKG atveju [28, 156]. Nustatytas AP gylio ir RND ekskavacijos ryšys akyse, įtariant glaukomą: gilesnė AP koreliavo su didesne RND ekskavacija, o asimetriškos RND ekskavacijos atveju (lyginant to paties paciento akis) AP buvo gilesnė akyse, kurių RND ekskavacija buvo platesnė [172]. S. C. Park'as su bendraautoriais atliko tyrimą, kurio metu tiesioginės koreliacijos tarp AP padėties glaukoma sergančiųjų akyse ir TNSS sluoksnio storio bei akipločio pažeidimo nestebėta [173]. Vis dėlto įrodyta, kad glaukomos atveju AP užpakalinis poslinkis įvyksta pradinės ir vidutiniškai pažengusios ligos atveju: šių stadijų akyse AP buvo daug gilesnė negu sveikose akyse, tačiau nesiskyrė nuo akių, kurioms nustatyta pažengusi glaukoma [173].

Akies ašies ilgio sąsajos su AP gyliu yra kontraversiškos – ilgesnės ašies (>26 mm) glaukoma sergančiųjų akyse rasta gilesnė AP negu akyse, kurių akies ašies ilgis <23 mm [174]. Sveikų akių tyrimuose šie rezultatai nepatvirtinti, netgi nustatyta priešingų asociacijų [166, 174–175]. Pateikiama negausių duomenų apie reikšmingas AP gylio ir ragenos parametru sąsajas glaukoma sergančiųjų akyse: aprašyta neigiama koreliacija tarp AP gylio ir ragenos hysterezės, tačiau ryšių su centriniu ragenos storiu nenustatyta [28, 51].

2.4.2. Akytosios plokštelės gaubtumas

Mokslinėje literatūroje apie AP gaubtumą glaukoma sergančiųjų akyse randama daug mažiau informacijos negu apie AP gylį. AP nėra tolygiai įgaubta struktūra, o turi įvairią paviršiaus konfiguraciją, todėl jos morfologijos vertinimas gaubtumo aspektu teikia svarbios biomechaninės informacijos. Iki šiol mokslinėje literatūroje plačiau aprašytas tik matematiniais skaičiavimais, o ne tiesioginiais gaubtumo matavimais paremtas parametras – AP gaubtumo indeksas [64, 158–160]. Y. W. Kim'as su bendraautoriais apibrėžė šį indeksą kaip vidutinio AP gylio ir AP įsitvirtinimo gylio skirtumą (išreiškiamą μm), kuris atspindi AP gaubtumą BMA ribose [159]. Sergančiųjų PAKG akyse rasta gaubtesnė AP negu sveikose akyse ($85,8\pm 34,1 \mu\text{m}$, $49,8\pm 38,5 \mu\text{m}$ vs. $68,2\pm 32,3 \mu\text{m}$, $32,2\pm 31,1 \mu\text{m}$, atitinkamai horizontalus, vertikalus gaubtumo indeksas PAKG vs. sveikose akyse) [159], o sergančiųjų PAKG akyse, kuriose išmatuotas aukštas akispūdis, AP buvo gaubtesnė negu akyse, kuriose išmatuotas žemas akispūdis [158–160]. Šis patologinis, per aukšto akispūdžio nulemtas AP išsigaubimas, tikėtina, įvyksta ankstyvosiose glaukomos stadijose, nes reikšmingų AP gaubtumo skirtumų tarp ankstyvos bei vidutinės ir pažengusios glaukomos grupių nestebėta [159, 173]. Lyginant diagnostines morfologinių AP parametrų galimybes, rasta, kad AP gaubtumo indeksas buvo reikšmingai pranašesnis už AP gylį diferencijuojant sergančiųjų PAKG akis nuo sveikų akių (0,921 ir 0,784, atitinkamai AP gaubtumo indekso ir AP gylio plotas po ROC kreive) [160]. Tikrasis faktinis AP gaubtumas, išmatuotas lanko adaptacijos principu radialiniuose AP skerspjūviuose ir nepriklausantis nuo BMA plokštumos, yra aprašytas tik sveikoje populiacijoje ($-340\pm 116 \text{ mm}^{-1}$, $-78\pm 130 \text{ mm}^{-1}$ atitinkamai nosinis-smilkininis bei viršutinis-apatinis meridianai) [161].

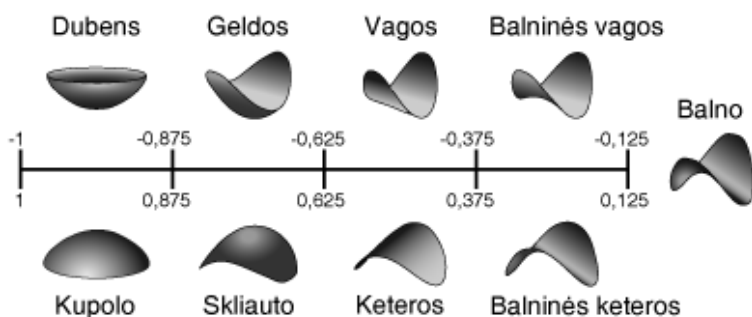
Tiek sveikose, tiek glaukoma sergančiųjų akyse didesnis AP gaubtumo indeksas nustatytas horizontalioje, o ne vertikalioje ašyje, o tai patvirtina gilesnio AP įsitvirtinimo viršuje ir apačioje duomenis [158–159, 161]. Be to, viršutiniuose ir apatiniuose AP skerspjūviuose rastas didesnis AP gaubtumas negu AP pusiaujuje, atspindintis jungiamojo audinio tankio skirtumus šiuose regionuose: didesnę tankį centrinės keteros srityje, mažesnę – viršutinėje ir apatinėje zonose [64].

Sergančiųjų PAKG akyse AP gaubtumas yra siejamas su glaukominiais RND ir TNSS pokyčiais: didesne vertikalia RND ekskavacija, plonesniu TNSS, BMA minimaliu krašto plokščiui, bet ne su funkcinio glaukomos parametru – akipločio MD [159]. Duomenys apie AP gaubtumo asociaciją su amžiumi yra nevienareikšmiai: jaunesnio amžiaus ir didesnio

gaubtumo sąsajos rastos tiriant sergančiuosius PAKG [64], tačiau vėliau nepatvirtintos nei sveikų, nei PAKG sergančių tiriamųjų grupėse [160].

2.4.3. Akytosios plokštelės forma

AP formos charakterizavimas yra svarbus vertinant AP paviršiaus topografiją, nes suteikia papildomų žinių apie bendrąją (visuminę) AP morfologiją. Jau *Ex vivo* histomorfometrinių tyrimų pagalba buvo aprašyta įgaubta AP forma su seklesniu centru sveikose ir glaukoma sergančiųjų akyse, o šiuos duomenis parėmė rekonstrukcinių modelių tyrimai [13, 70–71, 176–177]. Vėliau S. C. Park'as ir kt., taikydami SD-OKT, klinikinėje studijoje detalizavo gilesnį AP prisitvirtinimą viršutiniame ir apatiniame segmentuose bei centrinę horizontalią AP keterą, kurios lokalizacija sutampa su AP centrinių tinklainės kraujagyslių kamieniu [162]. Būtent dėl šios keteros vertikaliame skerspjūvyje AP paviršius įgauna „W“ kontūrą, o horizontaliame išlaiko „U“ formą. Duomenys apie horizontalų centrinių paseklėjimą buvo patvirtinti kitų autorių, išmatavusių seklesnę AP centre, o ne viršutinėje ir apatinėje zonoje [27].



4 pav. Akytosios plokštelės bendrosios formos indekso skalė

Adaptuota pagal S. G. Thakku ir kt. [161]

S. G. Thakku su bendraautoriais [161], remdamiesi trimate RND rekonstrukcija bei horizontalaus ir vertikalaus AP meridianų gaubtumais, charakterizavo AP priekinio paviršiaus globalią formą, aprašydami naują kiekybinį parametą – bendrosios formos indeksą (BFI). Šis indeksas apibūdina viso AP paviršiaus geometriją, o jo kiekybinė išraiška yra lengvai vizualizuojama. AP BFI skalėje indekso kitimas nuo –1 (dubens formos) iki 1 (kupolo formos) atspindi nuoseklų AP plokštėjimą nosiniame-smilkininiame meridiane, išsigaubimo ryškėjimą viršutiniame-apatiniame meridiane, o

galiausiai ir nosinės-smilkininės ašies išsigaubimą pirmyn (žr. 4 pav.). Be to, BFI yra nepriklausomas nuo BMA plokštumos ar kitų anatomiinių atskaitos taškų, todėl nejautrus AP aplinkos struktūrų pokyčiams.

Nustatyta, kad sveikose akyse AP forma svyruoja nuo geldos iki balno formos, dažniausiai AP įgyja vagos (30 %) ar balninės vagos formą (48 %) [161]. Kiek vėliau aprašyta, kad AP BFI yra neigiamas (pasislinkęs dubens formos kryptimi) sergančiųjų PAKG akyse negu sveikose ar pacientų, kuriems nustatyta AH, akyse [95].

Pateikiami duomenys apie neigiamosios AP BFI asociacijas su ilgese akies ašimi, didesniu BMA plotu, didesniu vertikaliu RND ekskavacijos/RND santykiu ir mažesniu BMA minimaliu krašto pločiu [161]. Sąsajos tarp RND ekskavacijos ir giliau jos esančios AP formos remia teiginius, kad glaukominiai RND pokyčiai siejasi su bendrosios AP paviršiaus geometrijos kitimu. Kadangi didesnis vertikalus RND ekskavacijos/RND santykis ir akies ašies ilgis yra įvardyti kaip glaukomos rizikos veiksniai, galima hipotetizuoti, kad neigiamas BFI nuokrypis nuo vyraujančios balninės vagos formos galėtų signalizuoti apie didesnę glaukomos riziką [178–179].

2.4.4. Akytosios plokštelės storis

Biomechaniniu požiūriu AP storis (atstumas tarp AP priekinio ir užpakalinio paviršiaus) yra svarbus veiksnys glaukomos patogenezėje. Plonesnės AP atveju prelaminarinis ir retrolaminarinis spaudimai veikia audinius trumpesniu atstumu, lemia „statesnį“ traslaminarinį spaudimų gradientą ir, tikėtina, didesnius regos nervo aksonų pažeidimus [83]. Ši hipotezė biomechaniniu aspektu bent iš dalies galėtų paaiškinti didesnę RND jautrumą tam pačiam akispūdžio lygiui tarp NAG, PEXG, pažengusių glaukomų ir su trumparegyste susijusių glaukomų [44, 180–181].

Glaukoma sergančiųjų akyse plonesnės AP, palyginti su sveikų akių AP, išmatuotos dar histologiniais metodais, o vėliau šiuos rezultatus patvirtino klinikiniai vaizdinių technologijų tyrimai [44, 83, 180, 182]. H. Y. Park su bendraautorais nustatė, kad AP buvo plonesnė NAG negu aukšto akispūdžio glaukoma sergančiųjų akyse ir NAG sergančiųjų akyse su RND kraujosruvomis negu jų neturinčiose ($348,14 \pm 23,41 \mu\text{m}$, $237,82 \pm 40,23 \mu\text{m}$, $175,11 \pm 22,60 \mu\text{m}$, atitinkamai AP storis sveikose ir PAKG bei NAG sergančiųjų akyse) [44]. Vėlesnis šių mokslininkų atliktas tyrimas parodė panašias AP ir TNSS storių diagnostines charakteristikas visų glaukomų atveju ir AP storio vertinimo pranašumą diagnozuojant ankstyvąją NAG [45]. AH atveju išmatuotos storesnės negu sveikų akių AP [154]. Nustatyta

pseudoeksfoliacinio sindromo svarba AP storiui – plonesnė AP stebėta pseudoeksfoliacinį sindromą turinčiose sveikose akyse, palyginti su akimis, kuriose pseudoeksfoliacijų nerasta, ir esant PEXG, palyginti su PAKG [154, 183]. Įrodytas AP storio ryšys su glaukomos progresavimu – perspektyvieji tyrimai parodė mažesnio AP storio asociaciją su greitesniu TNSS sluoksniu plonėjimu ir progresuojančiu RND pažeidimu [156, 184]. Nustatyta, kad AP storis yra susijęs su glaukomos pažeidimo laipsniu: AP plonesnė esant akipločio pažeidimams nei preperimetrinėms ligos stadijoms, be to, plonesnės AP koreliuoja su plonesniu TNSS, blogesniu akipločio MD ir didesne vertikalia RND ekskavacija [155, 157].

Svarbu paminėti, kad iki šiol AP storio matavimus sunkina ir rezultatų tikslumą mažina nepakankamai geras užpakalinio AP paviršiaus matomumas [59, 185].

2.4.5. Akytosios plokštelės lokalūs ir mikrostruktūriniai pokyčiai

Mikrostruktūrinius AP pokyčius charakterizuoja lokalūs jos defektai ir AP porų parametrai. AP lokalūs defektai yra apibrėžiami kaip AP lygaus priekinio paviršiaus vientisumo trūkiai, kurie pasireiškia AP skylėmis ar ydingu AP prisitvirtinimu [186]. Glaukoma sergančiųjų akyse šių defektų dažniau randama AP periferijoje, apatiniame ar apatiniame smilkininiame segmente [145]. Kliniškai AP defektai gali būti stebimi kaip neuroretinalinio krašto lokalūs plonėjimai ar RND duobės [47, 49]. Nustatyta, kad lokalūs AP defektai glaukoma sergančiųjų akyse yra dažnesni negu sveikose akyse [164–165]. AP defektų lokalizacija koreliuoja su atitinkamomis akipločio skotomomis, TNSS plonėjimo sritimis ir blogesniu akipločio MD [46, 49, 165]. Be to, ilgalaikio stebėjimo tyrimas parodė, kad glaukoma sergančiųjų akyse, kuriose nustatyta lokalių AP defektų, akipločio defektai progresavo dažniau ir greičiau [48].

Glaukomos atveju AP lokalūs defektai dažniau randami akyse su RND kraujosruvomis, o kraujosruvos, koreliuojančios su AP defekto lokalizacija, įprastai yra didesnio ploto ir arčiau RND [163, 187]. PAKG tyrimai rodo, kad RND kraujosruvos yra susijusios su naujais periferinės AP struktūros pokyčiais (išorine deformacija, radialiniais trūkiais) ir jų lokalizacija [188]. Šie duomenys leidžia įtarti, kad AP lokalūs defektai, ypač AP prisitvirtinimo srityje, gali lemti juos kertančių smulkiųjų kraujagyslių pažeidimus.

Nustatytas lokalių AP defektų ryšys su konkrečiomis glaukomos formomis ir jos pažengimu. S. C. Park'as ir kt. įrodė, kad lokalūs AP defektai

yra asocijuoti su NAG ir labiau pažengusia ligos stadija [46]. Korėjos ir Japonijos populiacijų tyrimų duomenimis, lokalūs AP defektai yra daug dažnesni sergant glaukoma, asocijuota su trumparegyste, ir dažnėja didėjant trumparegystės laipsniui bei glaukomos stadijai [189–190].

Histologiniais tyrimais glaukoma sergančiųjų akyse aprašytos didesnės AP poros viršutiniame ir apatiniame RND kvadrantuose [70]. Pastaraisiais metais adaptyvi optika ir SS-OKT leido detaliai vizualizuoti AP poras, o specialūs algoritmai – šias poras identifikuoti ir nustatyti jų dydį [40, 191]. Rasta, kad sveikose akyse AP poros yra tankesnės ir mažesnės vidiniame ir išoriniuose skerspjūvio trečdaliuose bei AP periferijoje negu centre [146]. Tyrimai atskleidė, kad glaukoma sergančiųjų akyse AP sijos remodeluojasi, porų dydis palyginti su sijų diametru mažėja, porų dydžio variabilumas didėja, o šie pokyčiai neigiamai koreliuoja su akipločio MD [39].

2.5. Akispūdžio įtaka akytosios plokštelės morfologijai

Atlikta nemažai eksperimentinių ir klinikinių tyrimų, siekiant išsiaiškinti biomechaninį AP atsaką į akispūdžio pokytį. Dalyje šių tyrimų vertinta akispūdžio pakilimo įtaka AP morfologijai, lokalioms deformacijoms ir mechaninėms įtampoms sveikose ar glaukoma sergančiųjų akyse [50, 92–95, 192, 193]. Kituose tyrimuose analizuotas medikamentinio ar chirurginio akispūdžio sumažinimo efektas akytajai plokštei RND audinių kontekste [51–57, 64, 139, 194–197] (žr. 1 lentelę). Įrodyta, kad akispūdžio nulemti AP mechaniniai poslinkiai vyksta ne tik išilginės akies ašies atžvilgiu, bet ir AP plokštumoje, kinta tiek AP padėties, tiek storio ir gaubtumo parametrai [59]. Akispūdžio poveikį AP morfologijai paaiškina tiesioginių, t. y. translaminarinio spaudimų gradiento, ir netiesioginių, t. y. odenoje akispūdžio indukuotų, jėgų pasikeitimai [20]. Galutinį biomechaninį AP efektą nulemia sudėtingas veiksnių kompleksas, apimantis AP bei odenos geometriją ir medžiagines savybes. Nuo šio komplekso priklauso bendras RND sistemos atsakas ir individualus akies jautrumas akispūdžio svyravimams [81].

2.5.1. Akytosios plokštelės biomechaninis atsakas į sumažėjusį akispūdį

Akispūdžio sumažėjimo nulemtas RND ekskavacijos mažėjimas vaikų (o ne taip smarkiai – ir suaugusiųjų) akyse yra seniai aprašytas mokslinėje literatūroje [198–202]. Vis dėlto atsakyti į klausimą, kiek minėtus RND pasikeitimus lemia nervinis, o kiek jungiamasis RND aplinkos audiniai, ir įrodyti AP pokyčius leido tik technologijų, vizualizuojančių giliuosius akies

audinius, atsiradimas. Nors atrodytų, kad biomechaninį AP atsaką į akispūdžio mažėjimą būtų lengva numatyti dėl silpnėjančių tiesiogiai AP veikiančių jėgų, moksliniai tyrimai parodė, kad AP morfologiniai pokyčiai gali būti įvairūs (žr. 1 lentelę) .

Daugiausia duomenų literatūroje pateikta apie AP gylio pokyčius sumažinus akispūdį. Vyrauja AP seklėjimo išvados [52–55, 57, 139], tačiau vis daugiau tyrimų aprašo dvikrypčio AP judesio galimybę [51, 56, 195, 197, 203]. A. S. Reis'as su bendraautorais [57] vertino AP padėties atsistatymą ir prelaminarinių audinių storio pokytį atvirojo kampo glaukoma sergančiųjų akyse po trabekulektomijos: stebėtas vidutinio AP gylio sumažėjimas (nuo $8,8 \pm 20,2 \mu\text{m}$ iki $17,9 \pm 25,8 \mu\text{m}$) 3–6 mėn. pooperaciniu laikotarpiu, nors pirmą mėnesį vizito efektas buvo priešingas ($-1,1 \pm 8,9 \mu\text{m}$). Panašiu metu E. J. Lee ir kt. publikavo seriją straipsnių, kuriuose analizuotas LC atsakas į akispūdžio sumažėjimą PAKG sergančiųjų akyse. Aprašytas ilgalaikis AP paseklėjimas, praėjus 2,5 m. po medikamentinio arba chirurginio akispūdžio sumažinimo [53–54, 197, 203]. Autoriai nurodo, kad, sumažinus akispūdį, vidutinis tiriamųjų akių AP gylis sumažėjo, tačiau, atlikus individualią analizę, nustatyta, jog nedidelės dalies tiriamųjų akių AP gylis reikšmingai nekito arba net padidėjo [54, 203]. Šis pooperacinis AP pagilėjimas buvo siejamas su jaunesniu amžiumi bei aukštesniu vidutiniu galutiniu akispūdžiu.

H. Y. Park'as su bendraautorais PAKG sergančiųjų grupėje po glaukomos operacijos nenustatė reikšmingo AP padėties pokyčio, o PUKG sergančiųjų grupėje jis buvo ženklus [55]. M. Yoshikawa ir kt., taikydami SS-OKT, stebėjo AP gylio sumažėjimą ir prelaminarinių audinių sustorėjimą mišrioje, įskaitant NAG, glaukomų imtyje [139]. Įvertinta ir nekiaurinės glaukomos chirurgijos įtaka AP padėčiai: nepriklausomai nuo chirurgijos tipo, PAKG sergančiųjų akyse nustatytas AP seklėjimas [52, 194].

AP gaubtumo atsakas į akispūdžio sumažėjimą po trabekulektomijos tirtas tik vienoje studijoje [64]. PAKG sergančiųjų akyse pastebėtas AP gaubtumo indekso sumažėjimas, t. y. AP plokštėjimas pusę metų po gydymo. Šis sumažėjimas teigiamai asocijuotas su jaunesniu amžiumi, didesniu akispūdžio sumažinimu ir didesniais pradiniais AP gaubtumo parametrais. Rengiant disertaciją, duomenų apie bendrosios AP formos atsaką į akispūdžio sumažėjimą mokslinėje literatūroje nebuvo rasta.

Analogiškai, kaip ir kalbant apie AP gaubtumą, daugelyje publikacijų patvirtinta teigiama AP seklėjimo asociacija su didesniu akispūdžio sumažėjimu [51, 53, 55, 139, 194, 197, 204] ir jaunesniu tiriamųjų amžiumi [51, 53–54, 197, 205]. Tiesa, šie tyrimų rezultatai nėra vienareikšmiai: keliuose studijose ryšys su akispūdžio sumažėjimo parametru, galimai dėl nepakankamo sumažėjimo masto ir imties dydžio, nebuvo rastas, labiau

pabrėžta akispūdžio lygio, iki kurio jis mažėja, reikšmė [52, 56–57]. Nemažai studijų buvo nustatyta teigiama AP gylis pokyčio sąsaja su gilesne priešoperacine AP [52–53, 57, 139]. Aprašyta didesnio AP sklėjimo asociacija su UKG diagnoze [55].

Moksliniais tyrimais vertinta ragenos biomechaninių savybių įtaka akispūdžio indukuotiems AP morfologiniams pokyčiams, grindžiant tuo, kad ragenos ir odenos tarpląstelinės medžiagos proteoglikanai turi palyginamas viskoelastines savybes [51]. Pateikiama duomenų, kad PAKG ir AH sergančiųjų akyse AP sklėjimas po medikamentinio akispūdžio sumažinimo teigiamai siejosi su ragenos hystereze [205]. Vis dėlto keli didesni tyrimai ragenos ir AP biomechanikos ryšio nepatvirtino – tarp ragenos hysterezės ir rezistentiškumo faktoriaus bei AP poslinkio, sumažėjus akispūdžiui, reikšmingų daugialypės regresijos asociacijų nebuvo rasta [51, 204].

Klinikiniu požiūriu svarbūs tyrimai, kuriais analizuotos TNSS sąsajos su AP morfologiniais pokyčiais po glaukomos chirurginio gydymo. Nustatyta, kad akyse, kuriose AP paseklėjimas buvo ilgalaikis, TNSS plonėjo lėčiau [203]. Pastarojoje studijoje AP sklėjimo amplitudė nebuvo asocijuota su TNSS plonėjimo tempu – su greitesniu TNSS plonėjimu siejosi tik pakartotinas AP gilėjimas vėlyvuju pooperaciniu periodu.

P. Krzyżanowska-Berkowska ir bendraautorai sergančiųjų PAKG akyse stebėjo teigiamas sąsajas tarp pooperacinio AP sklėjimo ir TNSS plonėjimo amplitudžių bei tarp AP sklėjimo ir TNSS plonėjimo greičių po chirurginio glaukomos gydymo [52, 195]. Didesnis AP paseklėjimas po akispūdžio sumažinimo siejosi su vidutinio ir segmentinio TNSS suplonėjimu [52], o greitesnis AP sklėjimas laiko atžvilgiu buvo asocijuotas su didesniu pooperaciniu TNSS plonėjimo tempu (minimaliai 12 mėn. laikotarpiu) [195].

Akispūdžio veikiamos AP morfologijos ryšį su glaukomos klinikiniais požymiais patvirtino ir Kyoto universiteto mokslininkai, SS-OKT pagalba nustatę teigiamą asociaciją tarp AP sklėjimo po glaukomos operacijos ir akipločio pažeidimo glaukoma sergančiųjų akyse [139]. Kito tyrimo duomenimis, PAKG sergančiųjų akyse, kuriose per pusę metų po trabekulektomijos nustatytas akipločio MD parametro pagerėjimas bent 3 dB, AP pooperacinis sklėjimas buvo didesnis negu akyse, kuriose akipločio gerėjimas nediagnozuotas [51].

1 lentelė. Klinikiniai tyrimai, nagrinėjantys aktyviosios plokštelės atsaką į akispūdžio sumažėjimą

Tyrimas	AP parametras (lokalizacija B skenogramoje)	Tyrimo objektas	Akispūdžio sumažinimas	Tyrimo dizainas (traktė)	Vairinė technologija	Rezultatai	Asocijuoti veiksniai
Reis A. S. ir kt., 2012 [57]	AP gylis (bendrasis)	22 akys (AKG)	↓ po TE ar šunto implantanto	Stebėjimo (6 mėn.)	SD-OKT	AP poslinkis pirmyn ir prelaminarinį audinių storėjimas praėjus 1 sav. ir 3–6 mėn. po TE.	Didesnis AP poslinkis pirmyn siejosi su didesniu pradiniu BMA plotu ir gilesne pradine AP.
Lee E. J. ir kt., 2012 [53]	AP storis (maksimalus ir du gretutiniai taškai)	35 akys (PAKG)	↓ po TE	Stebėjimo (6 mėn.)	SD-OKT	AP paseklėjimas, AP sustorėjimas ir prelaminarinį audinių sustorėjimas visą stebėjimo laiką.	AP seklėjimas siejosi su jaunesniu amžiumi, akispūdžio sumažėjimu ir gilesne pradine AP.
Lee E. J. ir kt., 2013 [54]	AP gylis (maksimalus ir du gretutiniai taškai)	28 akys (PAKG)	↓ po TE	Stebėjimo (≥2 m.)	SD-OKT	Vidutinio AP gylio sumažėjimas visą stebėjimo laiką. 34,8 proc. atvejų vėlyvas (po 6 mėn.) AP gylio didėjimas.	Vėlyvas AP gilėjimas siejosi su jaunesniu amžiumi, aukštesniu akispūdžiu ir didesniais jo svyravimais.
Lee E. J. ir kt., 2013 [197]	AP gylis (maksimalus ir du gretutiniai taškai)	100 akių (AKG)	↓ po TE arba medikamentinio gydymo	Stebėjimo (3–6 mėn.)	SD-OKT	Vidutinio ir maksimalaus AP gylio sumažėjimas visą stebėjimo laiką.	AP gylio sumažėjimas siejosi su jaunesniu amžiumi, aukštesniu pradiniu akispūdžiu ir didesniu jo sumažėjimu.
Park H. L. ir kt., 2014 [55]	AP gylis (centrinis ir du gretutiniai taškai)	20 akių (PAKG) 17 akių (ŪUPKK)	↓ po TE, šunto implantanto, PLI	Stebėjimo (1 mėn.)	SD-OKT	Akys su ŪUPKK, rastas AP gylio sumažėjimas, Akyse su PAKG – pokytis statistškai nereikšmingas. AP ir prelaminarinio gylio sumažėjimas bei prelaminarinį audinių sustorėjimas sergančiųjų ŪUKG akyse buvo didesnis negu sergančiųjų PAKG akyse.	AP seklėjimas siejosi su mažesne kumuliacine akispūdžio pažaida, trumpesniu jo padidėjimu ir ŪUPKK diagnoze.
Yoshikawa M. ir kt., 2014 [139]	AP gylis (maksimalus, keturi gretutiniai taškai)	73 akys (PAKG, AAKG, NAG)	↓ po glaukomos operacijos*	Stebėjimo (3 mėn.)	SS-OKT	AP gylio sumažėjimas ir prelaminarinį audinių sustorėjimas praėjus 3 mėn. po operacijos.	AP seklėjimas buvo asocijuotas su didesniu akispūdžio sumažėjimu, gilesne bazine AP ir blogesniu akipločio MD.
Barranco C. ir kt., 2014 [194]	AP gylis (centrinis ir periferinis trečdaliai)	28 akys (PAKG)	↓ po NGS	Stebėjimo (3 mėn.)	SD-OKT	RND ekskavacijos paseklėjimą daugiausia lėmė prelaminarinį audinių storio padidėjimas. AP gylio sumažėjimas buvo reikšmingas visą stebėjimo periodą, tačiau mažiau ženklus.	RND ekskavacijos paseklėjimas ir AP gylio sumažėjimas siejosi su akispūdžio sumažėjimu.
Lee E. J. ir kt., 2015 [203]	AP gylis (maksimalus ir du gretutiniai taškai)	34 akys (PAKG)	↓ po TE	Stebėjimo (≥2,5 m.)	SD-OKT	Vidutinis AP gylio sumažėjimas, palyginti su pradiniu, visą stebėjimo laiką. Vėlyvo (po 6 mėn.) AP pagilėjimo tendencija ($p > 0,05$). Atvejų analizė: AP padėtis pasislinko pirmyn, atgal arba nepasikeitė.	Akys, kuriose AP gylio sumažėjimas nustatytas visą stebėjimo laiką, TNSS plonėjo lėčiau. Greitesnis TNSS plonėjimas siejosi su aukštesniu pradiniu ir galutiniu akispūdžiu bei vėlyvu AP pagilėjimu (po 6 mėn.), bet ne su vidutiniu AP paseklėjimu.

1 lentelė (tesinys). Klinikiniai tyrimai, nagrinėjantys aktyviosios plokštelės atsaką į akispūdžio sumažėjimą

Tyrimas	AP Parametras (lokalizacija B skenogramoje)	Tyrimo objektas	Akispūdžio sumažinimas	Tyrimo dizainas (trukmė)	Vaizdinė technologija	Rezultatai	Asocijuoti veiksniai
Lee S. H. ir kt., 2016 [64]	AP gaubtumo indeksas AP gaubtumo gylis	39 akys (PAKG)	↓ po TE	Stebėjimo (6 mėn.)	SD-OKT	AP gaubtumo ir gaubtumo gylio sumažėjimas praėjus 6 mėn. po TE.	AP plokštelėjimas stėjosi su jaunesniu amžiumi, gaubtesne prisiopacine AP ir didesniu akispūdžio sumažėjimu.
Quigley H. ir kt. 2017, [56]	AP gylis (bendras ir sektorinis)	27 akys (PAKG, PUKG)	↓ po TE arba medikamentinio gydymo	Stebėjimo (iki 1 mėn.)	SD-OKT	AP gylio sumažėjimas. Individualioje analizėje: AP padėtis pasislinko pirmyn, atgal arba nepasikeitė.	AP gilėjimas buvo asocijuotas su mažesniu akispūdžiu, bet ne su jo sumažėjimu. Akims, kurioms nustatytas mažesnis AP padėtis pokytis, būdingas blogesnis akipločio MD. AP padėtis pokytis buvo didesnis AP segmentuose storesnio TNSS zonos.
Díez-Alvarez L. ir kt., 2017 [204]	AP gylis (centrinis ir periferinis trečdaliai)	49 akys (PAKG)	↓ po NGS	Stebėjimo (3 mėn.)	SD-OKT	RND ekskavacijos pasiekliamą praėjus 3 mėn. po TE lėmė prelaminarinių audinių storio padidėjimas. Vidutinis AP gylis ir AP storis reikšmingai nepakitė.	RND ekskavacijos sekliėjimas teigiamai koreliavo su didesniu ragenos rezistentišumo faktoriu, tačiau akispūdžio sumažėjimas buvo vienintelis nepriklausomas veiksnys, asocijuotas su RND ekskavacijos sekliėjimu.
Lanzagorta-Aresti A. ir kt., 2017 [205]	AP storis AP gylis (maksimalus)	61 akis (PAKG, AH)	↓ po medikamentinio gydymo	Stebėjimo (1 sav.)	SD-OKT	Vidutinio AP gylio padidėjimas ir AP sustorėjimas 1 sav. po akispūdžio sumažinimo. Prelaminarių audinių pokyčių nerasta.	AP plokštelėjimas stėjosi su didesne ragenos histereze ir jaunesniu amžiumi.
Esfandiari H. ir kt., 2018 [51]	AP storis AP gylis (bendras)	81 akis (PAKG)	↓ po TE	Stebėjimo (1 mėn.)	SD-OKT	Vidutinio AP gylio sumažėjimas, prelaminarinių audinių sustorėjimas praėjus 1 mėn. po TE. Individualioje analizėje: AP padėtis pasislinko pirmyn, atgal arba nepasikeitė. AP storis reikšmingai nepakitė.	AP sekliėjimas stėjosi su jaunesniu amžiumi, akispūdžio sumažėjimu ir mažesniu RND ekskavacijos ar RND saulykiu. AP sekliėjimas nekoreliavo su akipločio MD pokyčiu, bet buvo didesnis akyse, kurioms nustatytas akipločio pagerėjimas (MD > 3 dB). AP asociacijų su ragenos biomechaniniais veiksniais nerasta.
Krzyżanowska-Berkowska P. ir kt., 2018 [52]	AP gylis (maksimalus, ¾ RND)	30 akių (PAKG)	↓ po NGS ir TE	Stebėjimo (6 mėn.)	SD-OKT	Vidutinio AP gylio sumažėjimas visą stebėjimo periodą nepriklausomai nuo operacijos rūšies.	AP sekliėjimo amplitudė stėjosi su kooperaciniu TNSS plonėjimu ir gilesne pradine AP.
Krzyżanowska-Berkowska P. ir kt., 2018 [195]	AP gylis (maksimalus, ¾ RND)	29 akys (PAKG)	↓ po NGS ir TE	Stebėjimo (≥12 mėn.)	SD-OKT	Progressuojantis vidutinio AP gylio sumažėjimas visą stebėjimo periodą. Didžiausias AP sekliėjimo greitis anksčiau tyju kooperaciniu periodu.	AP sekliėjimo greitis koreliavo su didesniu kooperaciniu TNSS plonėjimo tempu.

AKG – atviro kampo glaukoma, AAKG – antrinė atviro kampo glaukoma, AH – akies hipertenzija, AP – aktyoji plokštelė, NAG – normalaus akispūdžio glaukoma, NGS – nekliaurinė gilioji sklerektomija, PAKG – pirminė atviro kampo glaukoma, PUKG – pirminė uždaros kampo glaukoma, RND – regos nervo diskas, TE – trabekulektomija, ŪUPKK – ūmus uždaras priekinės kameros kampas. * – nepatikslinkta.

2.5.2. Akytosios plokštelės biomechaninis atsakas į pakilusį akispūdį

Aprašyta nemažai tyrimų, kuriais siekta išsiaiškinti, koks yra RND atsakas į akispūdžio pakilimą. Pateikiama duoemų apie pakilusio akispūdžio įtaką AP padėčiai *post mortem* [32–33], eksperimentinių [12–13, 92, 111, 149, 193] ir klinikinių [50, 93, 192] tyrimų publikacijose. AP gylio pokyčiai aprašomi nevienareikšmiškai.

Vienas iš pirmųjų – *ex vivo* histomorfometriniis tyrimas – parodė, kad žmogaus akyse 50 mmHg akispūdžio sąlygomis AP lenkiasi atgal ir gilėja, labiau netoli periferijos [33]. C. F. Burgoyne'o ir H. Yang vadovaujamos mokslininkų grupės aprašė pakilusio akispūdžio nulemtą AP padėties atgalinį poslinkį ankstyvosios eksperimentinės glaukomos sąlygomis ir kartu vykstančius peripapilinės odenos pokyčius: deformaciją, plonėjimą, AP įsitvirtinimo odenoje užpakalinę migraciją ir odenos kanalo plėtimąsi [13, 111, 121]. AP poslinkio užpakaline kryptimi rezultatai pateikti ir A. J. Bellezza'os su bendraautorais: AP gylio skirtumas žemo ir pakilusio akispūdžio (nuo 10 mmHg iki 30–45 mmHg) sąlygomis ankstyvąja eksperimentine glaukoma sergančiųjų akyse buvo aštuonis kartus didesnis negu sveikose akyse [12]. N. G. Strouthidis'as ir kt. atskleidė, kad ir staigus, ir palaipsnis akispūdžio pakilimas lėmė užpakalinį AP poslinkį – AP gilėjimą – ankstyvos stadijos glaukoma sergančių beždžionių akyse [92, 193]. Beje, pastarojoje ~2,8 mėn. stebimojoje studijoje AP padėties deformacija nustatyta reikšmingai anksčiau už TNSS plonėjimą, pabrėžiant AP deformacijos, kaip ankstyvojo glaukomos žymens, tikimybę.

Vis dėlto daugelyje tyrimų randama duomenų apie AP poslinkį tiek priekine, tiek užpakaline kryptimi [50, 93–94, 192]. AP gylio didėjimas ir mažėjimas išmatuoti oftalmodinometru pakėlus akispūdį (~13,5 mmHg) sveikose akyse [93]. Gizzi ir kt. po staigaus akispūdžio pakėlimo (~12 mmHg) nustatė AP gilėjimą pradinės glaukomos ir sveikų tiriamųjų akyse, tačiau pažengusios glaukomos ligonių grupėje AP paseklėjo [192]. Tikėtina, kad būtent dėl dvikrypčio AP judesio dalis studijų, vertinusių visos imties AP gylio vidurkį, nerado reikšmingo vidutinio AP gylio pokyčio [50, 95]. Y. Agoumi'is su bendraautorais perspektyviojoje studijoje po staigaus akispūdžio pakėlimo (vid. 12,4 mmHg) išmatavo tik prelaminarinių audinių gylio, bet ne vidutinio AP gylio pokytį sveikose ir glaukoma sergančiųjų akyse, nors individuali tiriamųjų analizė atskleidė AP gilėjimą ir seklėjimą [50]. T. A. Tun'as ir kt., pakilus akispūdžiui stebėję bendrosios AP formos pasikeitimą dubens formos kryptimi, vidutinio AP gylio pokyčio nerado [95].

Nustatyta, kad AP gylis pokyčio kryptiniai ir amplitudei įtakos gali turėti rasė, amžius, akispūdis, akies obuolio ir RND dydis bei ragenos parametrai. AP atsako į akispūdžio pakilimą rasiniai skirtumai aprašyti M. A. Fazio su bendraautoriais: staigiai padidinus akispūdį, afrikietiškos kilmės akyse AP gilėjo labiau negu europiečių akyse [93]. Nustatyta, kad dvifazis AP atsakas priklauso ir nuo akispūdžio lygio: europiečių akyse po švelnesnio akispūdžio pakilimo (iki 12 mmHg nuo pradinio) stebėtas AP gilėjimas, tačiau, akispūdžiui kylant papildomai, AP pradėjo seklėti. Tuo tarpu afrikiečių kilmės akyse AP atsakas buvo priešingas – mažesnis akispūdžio pakilimas AP padėčiai reikšmingos įtakos neturėjo, o >12 mmHg pakilimai lėmė AP gilėjimą [93]. Šie autoriai nustatė, kad AP gilėjimas asocijavosi su ilgesne akies ašimi, storesne ragena bei aukštesniais ragenos histerezės ir rezistentiškumo faktoriaus parametrais. Pastarieji klinikiniai duomenys parėmė ankstesnių akies modelių tyrimų, vertinusių akies biomechaninių parametrų ir savybių ryšius, išvadas [22, 81]. Visai neseniai publikuoti rezultatai apie ragenos rezistentiškumo faktoriaus pokyčio teigiamą koreliaciją su AP seklėjimu staigaus akispūdžio pakėlimo sąlygomis sergančiųjų pažengusia glaukoma akyse [192].

Moksliniai duomenys apie akispūdžio ir AP padėties pokyčio ryšius yra priešaringi. Aukštesnio akispūdžio sąsaja su didesniu AP gilėjimu glaukoma sergančiųjų akyse stebėta lėto akispūdžio kilimo atveju [94], bet keliuose tyrimuose ji nepatvirtinta [50, 93].

Akispūdžio padidėjimo įtaka AP gaubtumui mokslinėje literatūroje neaprašyta. Tačiau T. A. Tun'as su bendraautoriais tyrė staigaus dvipakopio akispūdžio pakilimo poveikį AP formai sveikose, AH ir PAKG sergančiųjų akyse, o formos parametras iš dalies atspindėjo AP gaubtumą pagrindiniuose meridianuose [95]. Rastas nelinijinis AP formos atsakas, priklausantis nuo glaukomos diagnozės: BFI sumažėjo, t. y. PAKG sergančiųjų akyse AP labiau išsigaubė atgal (dubens formos kryptimi) negu sveikose akyse. Sergančiųjų AH akyse, kitaip negu sveikų akių ar sergančiųjų PAKG grupėje, po pirmojo akispūdžio pakilimo (mediana [IQR], 42 [9,5] mmHg) AP forma reikšmingai nepakito, ji išsigaubė atgal tik dar aukštesnio akispūdžio sąlygomis (48 [7] mmHg). Šie rezultatai leidžia manyti, kad sergančiųjų AH akyse jungiamasis audinys pakelia didesnę mechaninį spaudimą negu sveikose ar sergančiųjų PAKG akyse. Minėtina, kad AP formos atsakas taip pat buvo dvikryptis: priešingai negu sergančiųjų AH grupėje, kurioje AP BFI tik mažėjo, dalyje sergančiųjų PAKG ir sveikų akių atvejų po pakartotino akispūdžio pakilimo BFI padidėjo, t. y. AP forma kito priekine kryptimi (balno formos link).

2.6. Struktūriniai akies pokyčiai po trabekulektomijos

2.6.1. Trabekulektomija – akispūdį mažinanti chirurginė intervencija

Trabekulektomija, apsaugotos filtracijos procedūra, yra dažniausiai glaukamai gydyti taikoma chirurginė intervencija, kurios tikslas – sumažinti akispūdį ir taip lėtinti glaukomos progresavimą [206–207]. Trabekulektomija indikuotina, kai medikamentinis ir (ar) lazerinis gydymo būdai neužtikrina pakankamos akispūdžio kontrolės arba, nepaisant jų, stebimas ligos progresavimas [2]. 1961 m. H. S. Sugar'as pasiūlė šią chirurginę techniką, o 1968 m. P. Cairns'as pirmasis aprašė sėkmingus operacijos rezultatus [208–209]. Nuo to laiko su nedidelėmis modifikacijomis trabekulektomija išlieka glaukomos chirurgijos standartu, ypač prireikus ženklaus akispūdžio sumažinimo [68].

Glaukomos atveju fiziologiniai akies skysčio nutekėjimo mechanizmai nėra pakankami [210–211]. Trabekulektomijos metu suformuojama fistulė, jungianti priekinę akies kamerą su subkonjunktyvaliniu tarpu, ir tokiu būdu sukuriama alternatyvus akies skysčio drenažo kelias į pojungį, kur dėl besikaupiančio skysčio susidaro filtracinė pagalvėlė. Šia operacija siekiama užtikrinti tinkamą, ilgalaikę ir saugią akies kamerų skysčio filtraciją – stabiliai sumažinti akispūdį iki tikslinio lygio, tačiau išvengti akies hipotonijos nulemtų komplikacijų. Moksliniais duomenimis, trabekulektomijos efektyvumas akispūdžiui mažinti svyruoja apie 70–80 proc. [68, 207, 212]. Jis priklauso ne tik nuo operacijos technikos, bet ir operacinės žaizdos gijimo proceso bei jam moduluoti taikomų metodų [68, 213].

Mokslinėje literatūroje pateikiama nemažai duomenų apie trabekulektomijos nulemtus struktūrinius akies obuolio pokyčius. Aprašyti akies ašies ilgio [168, 186, 214–217], ragenos [218–221], akies priekinės kameros [216, 222–224], lęšiuko [224], gyslainės [217, 225–227], tinklainės [228–232], RND [198–200, 233–236] ir AP [53–55, 57, 64, 139] parametrų pakitimai atlikus trabekulektomiją. Manoma, kad pagrindinė šių pokyčių priežastis – akispūdžio mažėjimas, tačiau neatmetami ir chirurginės technikos, pooperacinio uždegimo, edemos ir besivystančių komplikacijų mechanizmai [214, 221]. Lokaliai žaizdos gijimą moduluojančios medžiagos gali lemti didesnę pooperacinių komplikacijų dažnį [237]. Mokslinėse studijose nurodoma, kad antimetabolitų, tokių kaip 5-fluoruracilo ar mitomycino C [213, 238], naudojimas operacijos metu ar ankstyvuojų pooperaciniu

laikotarpiu didina filtracinės pagalvėlės nesandarumo, jos uždegimo, uveito, endoftalmito, hipotonijos, hipotoninės makulopatijos, gyslainės atšokos, kataraktos ir ragenos epiteliopatijos komplikacijų dažnius [239–241].

Glaukomos atžvilgiu ypač svarbu, kad po trabekulektomijos sumažėjęs akispūdis lemia translaminarinio spaudimo ir koncentriškai peripapilinėje odenoje veikiančių jėgų sumažėjimą, tokiu būdu keisdamas akies užpakalinio poliaus jungiamojo ir nervinio audinio struktūrų morfologiją ir taip galimai mažindamas RND patiriamą pažeidimą AP srityje [20, 242].

2.6.2. Trabekulektomijos nulemti struktūriniai akies užpakalinio poliaus pokyčiai

2.6.2.1. Trabekulektomijos nulemti regos nervo disko pokyčiai

Po sėkmingos trabekulektomijos glaukoma sergančių vaikų [198–199] ir suaugusių [202, 233] akyse nustatytas RND glaukominės ekskavacijos sumažėjimas. Ankstyvuosiuose tyrimuose RND ekskavacijos mažėjimas stebėtas remiantis stereoskopinėmis RND nuotraukomis [201–202], skenuojančia lazerine tomografija [200, 233–235, 243] bei RND analizatoriumi [244–245], leidžiančiais įvertinti RND paviršių. Pateikiami duomenys apie RND ekskavacijos ploto, tūrio ir gylio sumažėjimą, ekskavacijos ar RND santykio sumažėjimą bei neuroretinalinio krašto ploto ir tūrio padidėjimą glaukoma sergančiųjų akyse po filtruojančios glaukomos chirurgijos, nustatytas šių pokyčių ryšys su akispūdžio mažinimo laipsniu [198, 200, 233–236].

Tik pažangios vaizdinės technologijos leido objektyviai įvertinti tiek paviršinę, tiek giliają RND sistemos morfologiją. Šiandien turimi moksliniai rezultatai leidžia manyti, kad RND ekskavacijos mažėjimo po trabekulektomijos mechanizmas gali būti dvejopas: AP paseklėjimas ir (arba) prelaminarinių audinių sustorėjimas (galimas morfologinis AP atsakas į akispūdžio sumažėjimą ir jo mechanizmai išsamiau aprašyti disertacijos skyriuje „Akytosios plokštelės biomechaninis atsakas į akispūdžio sumažėjimą“).

Nemažai tyrimų nurodo RND prelaminarių audinių morfologijos pokyčius po trabekulektomijos: glaukoma sergančiųjų akyse nustatytas prelaminarinių audinių sustorėjimas ir jų gylio sumažėjimas iki 6 mėn. po chirurginės intervencijos [53, 55, 57, 139, 197]. Prelaminarinių audinių sustorėjimą po trabekulektomijos galėtų lemti tiesioginio nervinių skaidulų

suspaudimo mažėjimas, regos nervo aksonų skysčio persiskirstymas arba ilgalaikė astrocitų proliferacija [201, 246]. Ankstyvuoju pooperaciniu periodu negalima atmesti ir uždegiminės audinių edemos mechanizmo reikšmės.

2.6.2.2. Trabekulektomijos nulemti tinklainės nervinių skaidulų sluoksnio pokyčiai

Mokslinės literatūros duomenys apie trabekulektomijos lemiamus TNSS pokyčius yra prieštaringi. A. Aydın'as ir kt., paremdami grįžtamųjų RND pokyčių rezultatus, aprašė TNSS sustorėjimą glaukoma sergančiųjų akyse 6–12 mėn. po trabekulektomijos arba kombinuotos kataraktos ekstrakcijos –trabekulektomijos procedūros [228]. Naudojant OKT išmatuotas TNSS sustorėjimas buvo reikšmingas visuose TNSS kvadrantuose ir tiesiogiai koreliavo su akispūdžio sumažėjimu. Laikinai padidėjusį TNSS storį 1 sav. po trabekulektomijos OKT tomogramose stebėjo ir N. Raghū su bendraautoriais [231]. Kiek anksčiau TNSS sustorėjimas po trabekulektomijos buvo fiksuotas ir skenuojančia lazerine polorimetrija, Heidelbergo tinklainės tomografu bei Rodenstocko regos nervo analizatoriumi, kartu patvirtintos TNSS sustorėjimo sąsajos su akispūdžiu [233, 247, 248]. Vis tik dalyje OKT tyrimų TNSS storio padidėjimas po glaukomos chirurgijos nebuvo nustatytas [52, 249–250]. Studijų rezultatų prieštaravimus bent iš dalies galėtų pagrįsti didelė tiriamųjų (glaukomos diagnozės ir pažengimo laipsnio) ir metodologijų įvairovė, akispūdžio sumažėjimo skirtumai.

TNSS sustorėjimą po trabekulektomijos galima būtų aiškinti tinklainės ganglinių ląstelių aksonų atsistatymo efektu, t. y. pradinės formos ir tūrio atgavimu po fizinio suspaudimo dėl aukšto priešoperacinio akispūdžio. Galimas ir ūmaus tinklainės paburkimo mechanizmas dėl staigaus akispūdžio sumažėjimo. Be to, tikėtina, kad TNSS storis gali padidėti atsistačius tinklainės ganglinių ląstelių akso-plazminiam transportui.

Trabekulektomijos nulemtų RND ir TNSS pokyčių klinikinė reikšmė išlieka neaiški. Pateikiama duomenų apie galimas pooperacinio RND ekskavacijos sumažėjimo asociacijas su pagerėjusia regos funkcija – akipločio parametrais – glaukoma sergančiųjų akyse [251–252]. Vienoje studijoje asociacijų tarp akipločio VFI parametro ir TNSS pokyčių po trabekulektomijos nestebėta [228]. Pabrėžtina, kad operacijos nulemti RND ir TNSS pokyčiai yra sunkiai įvertinami atskirai nuo glaukomos progresavimo nulemtų šių struktūrų pokyčių.

2.6.2.3. Trabekulektomijos nulemti tinklainės geltonosios dėmės pokyčiai

Mokslinėje literatūroje randama duomenų apie tinklainės geltonosios dėmės pokyčius po trabekulektomijos. Tyrimų metu pastebėtas nedidelis statistiškai reikšmingas tinklainės storio padidėjimas glaukoma sergančiųjų akyse po chirurginio gydymo [225, 229–230, 232]. Minėtina, kad aprašytas pooperacinis tinklainės sustorėjimas ties geltonosios dėmės duobute buvo laikinas (trukęs iki 1 mėn.) arba statistiškai nereikšmingas [58, 229]. Tuo tarpu didesnę plotą apimančio centrinio tinklainės sektoriaus ir vidutinio geltonosios dėmės storio padidėjimas truko iki ~6–10 mėn. [225, 230, 232]. Duomenys apie tinklainės sustorėjimo sąsajas su akispūdžio sumažėjimu nėra vienareikšmiai: keliuose tyrimuose koreliacijos nerasta [229–230, 232], o viename ji nustatyta [225].

Geltonosios dėmės tinklainės sustorėjimą po trabekulektomijos galėtų lemti keletas mechanizmų. Ūmus akispūdžio sumažėjimas tiesiogiai sumažina vidinę spaudžiamąją jėgą tinklainės paviršiui ir leidžia tinklainei atgauti jos pradinę formą. Kartu prisideda ir odenos pooperacinės deformacijos veiksnys, kai keičiama greta esančių audinių, taip pat ir minkštųjų, geometrija [22]. Be to, akispūdžio sumažėjimas lemia tinklainės intersticinio spaudimo mažėjimą, kapiliarinio-intersticinio spaudimų gradiento didėjimą ir viso to pasekmes – sustiprėjusią kapiliarų filtraciją ir skysčių kaupimąsi tarpląstelinėje medžiagoje [232, 253]. Ankstyvuojų pooperaciniu periodu negalima atmesti ir chirurginės intervencijos sukulto uždegimo: žinoma, kad po trabekulektomijos uždegiminiai mediatoriai pasiekia užpakalinį akies polių ir padidina kraujagyslių pralaidumą [254–255].

2.6.2.4. Trabekulektomijos nulemti gyslainės pokyčiai

Moksliniais tyrimais įrodytas centrinės ir peripapilinės gyslainės sustorėjimas po trabekulektomijos PAKG ir PUKG sergančių pacientų akyse [168, 217, 226–227, 256–257]. Perspektyviųjų tyrimų metu ankstyvuojų pooperaciniu periodu stebėtas gyslainės storio padidėjimas, kuris vėliau mažėjo, tačiau išliko reikšmingas bent šešis mėnesius po operacijos [58, 226, 250, 256]. Daugelyje studijų nustatyta tiesioginė asociacija tarp pooperacinio gyslainės sustorėjimo ir akispūdžio sumažėjimo laipsnio bei akies ašies sutrumpėjimo [58, 217, 226, 256]. Rasta koreliacija tarp gyslainės sustorėjimo ir akies perfuzinio spaudimo padidėjimo po trabekulektomijos [217].

Tikėtina, kad po trabekulektomijos sumažėjęs akispūdis veikia gyslainę tiek tiesiogiai, t. y. per sumažėjusias išcentrinio spaudimo jėgas, tiek

netiesiogiai – per greta esančios odenos deformacijas [21–22]. Gyslainės storėjimą pooperaciniu periodu taip pat galėtų paaiškinti padidėjusi akies kraujotaka, suintensyvėjusi osmotiškai aktyvių proteoglikanų sintezė, choriokapiliarų fenestracijų didėjimas ir gausėjimas, pakitęs skysčių transportas iš tinklainės per TPE ir gyslainės raumenų tonuso pasikeitimas [217, 258–260].

2.6.3. Trabekulektomijos nulemti akies ašies ilgio pokyčiai

Mokslinėse publikacijose nurodomas reikšmingas akies ašies ilgio sutrumpėjimas, praėjus iki 5 m. po trabekulektomijos [58, 168, 186, 214–217]. Akies ašies ilgio pokyčio rezultatai priklauso nuo matavimo metodikos: nekontaktiniais metodais nustatomas mažesnis ašies sutrumpėjimas (nuo $0,10 \pm 0,98$ mm iki $0,29 \pm 0,24$ mm) [58, 168, 215, 217] negu aplanacine ultragarsine biometrija (nuo $0,26 \pm 0,4$ mm iki $0,91 \pm 0,98$ mm) [186, 214, 216].

Akies ašies ilgio sutrumpėjimo po operacijos mastas siejamas su didesniu pradiniu akispūdžiu ir akispūdžio sumažėjimu [215–217, 226], antimetabolitų vartojimu [186, 214], pooperacinėmis komplikacijomis (hipotonine makulopatija, gyslainės atšoka) [215] ir jaunesniu pacientų amžiumi [214]. Manoma, kad ašies ilgio trumpėjimą lemia sumažėjęs išcentrinis spaudimas ir storėjantis akies kraujagyslinis dangalas [227].

III. TYRIMO APIMTIS IR METODOLOGIJA

Biomedicininis tyrimas buvo atliekamas Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Ausų, nosies, gerklės ir akių ligų klinikoje ir Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Akių ligų centre nuo 2014 m. gegužės mėn. iki 2017 m. birželio mėn. Biomedicininio tyrimo protokolas paruoštas remiantis Helsinkio deklaracijos etiniais principais, jam vykdyti gautas Vilniaus regioninio biomedicininio tyrimų etikos komiteto leidimas Nr.158200-14-719-236 ir Valstybinės duomenų apsaugos inspekcijos leidimas atlikti asmens duomenų tvarkymo veiksmus mokslinio tyrimo tikslais Nr. 2R-6980(2.6-1). Biomedicininiam tyrimui dalyvavo Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikose gydomi pacientai, atitikę įtraukimo į tyrimą kriterijus bei susipažinę ir pasirašę Asmens informavimo ir informuoto asmens sutikimo formą.

Atliktas perspektyvusis stebėjimo biomedicininis tyrimas. Tiriamųjų kohortą sudarė glaukoma sergantys pacientai, kurie stebėti prieš trabekulektomijos operaciją ir po jos.

3.1. Tiriamųjų atranka

Gydytojo oftalmologo konsultacijos metu, įvertinus paciento ligos ir gyvenimo anamnezę, medicininių dokumentų ir oftalmologinio ištyrimo duomenis, pacientams, atitinkantiems įtraukimo į biomedicininį tyrimą kriterijus, buvo pasiūlyta dalyvauti tyrimo. Informavus pacientą apie biomedicininio tyrimo tikslus, eigą, naudą ir galimas rizikas ir jam pasirašius informuoto asmens sutikimą, buvo pradedamas oftalmologinis ištyrimas pagal biomedicininio tyrimo schemą (žr. 5 pav.).

Įtraukimo į tyrimą kriterijai:

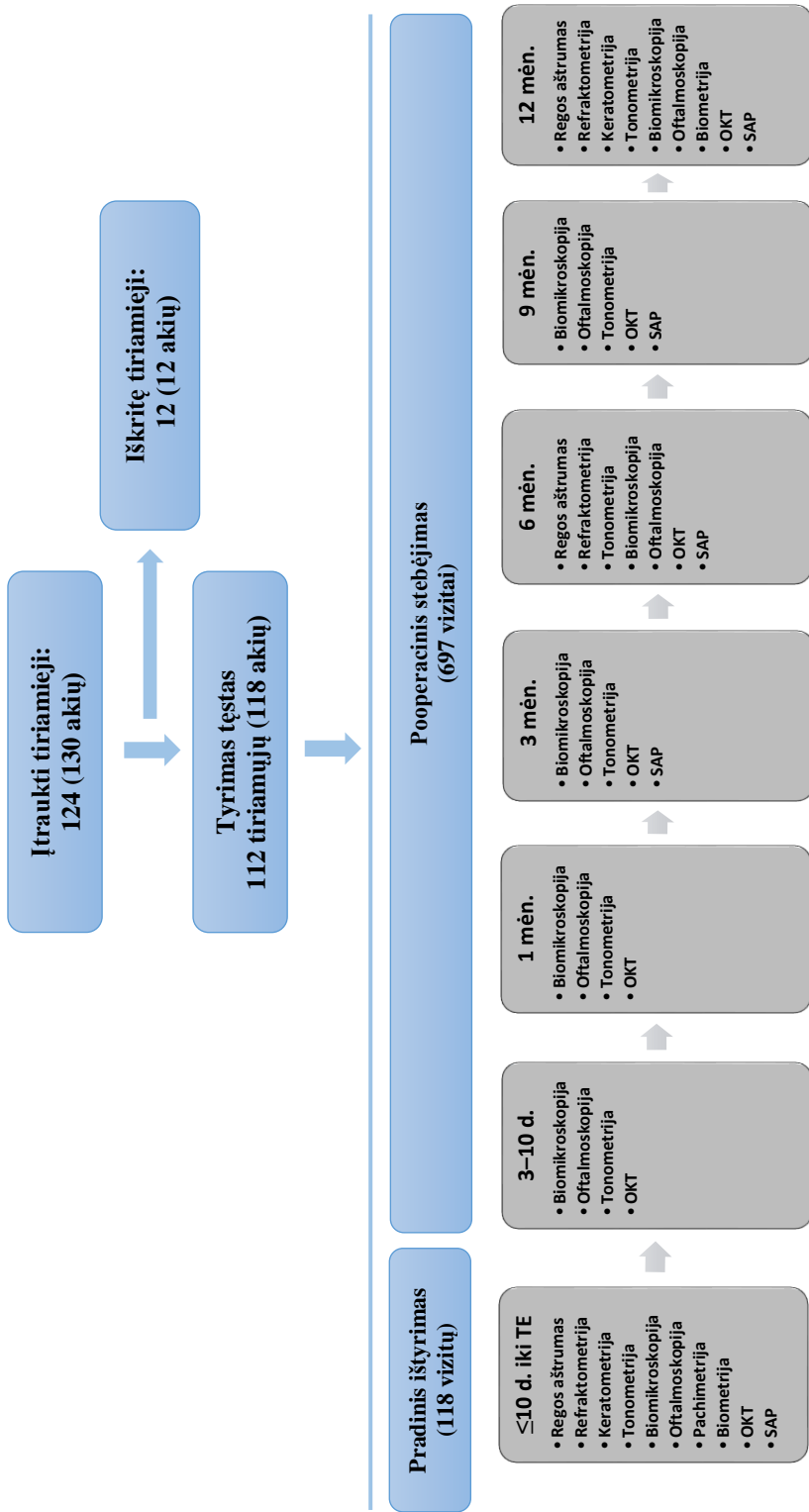
- Pacientų amžius – ≥ 18 m.
- Pacientams diagnozuota atviro kampo glaukoma arba pirminė uždaro kampo glaukoma.
- Pacientams indikuotina trabekulektomijos operacija.
- Tiriamos akies regos aštrumas su optimalia refrakcijos korekcija – $\geq 0,1$.
- Klinikinė refrakcija: sferinė – nuo $-6,0$ D iki $+6,0$ D, cilindrinė – nuo $-3,0$ D iki $+3,0$ D.

Neįtraukimo į tyrimą kriterijai:

- Pacientų amžius – ≤ 18 m.
- Buvusi intraokulinė operacija (išskyrus ekstrakapsulinę kataraktos ekstrakciją ir periferinę lazerinę iridotomiją).
- Kita oftalmologinė patologija, galinti lemti akipločio defektus.
- Neurologinė patologija, galinti lemti akipločio defektus.
- Nepakankamos kokybės AP vaizdas (OKT kokybės skalė – < 15).

Glaukoma diagnozuota remiantis glaukominės neuropatijos požymiais (neuroretinalinio krašto plonėjimu, RND ekskavacijos didėjimu, TNSS plonėjimu) ir asocijuotais akipločio defektais [2]. Chirurginis glaukomos gydymas – trabekulektomijos operacija – taikytas, jei, nepaisant maksimalaus toleruojamo medikamentinio gydymo, buvo viršytas tikslinis paciento akispūdis. Tikslinis akispūdis ir indikacijos operacijai buvo nustatyti gydančio oftalmologo prieš įtraukiant pacientą į biomedicininį tyrimą, remiantis pradiniu akispūdžiu, glaukomos pažeidimo laipsniu ir progresavimo rizikos veiksniais.

Iš viso į biomedicininį tyrimą įtraukti 124 tiriamieji (tirta 130 akių, šešiams pacientams tirtos abi akys), iš jų 12 tiriamųjų (12 akių) dalyvavimas tyrime buvo nutrauktas dėl blogos OKT vaizdo kokybės ir AP matomumo pooperaciniu laikotarpiu (6 tiriamieji), neatvykimo į daugiau negu du ištyrimo vizitus (3 tiriamieji), neefektyvios trabekulektomijos (2 tiriamieji), operacinių komplikacijų (1 tiriamasis). Galutinei statistinei analizei naudoti 112 tiriamųjų (118 akių) duomenys. Iš šių tiriamųjų 9 pacientai praleido vieną ištyrimo vizitą, 1 pacientas praleido du ištyrimo vizitus.



5 pav. Biomedicininio tyrimo schema
 OKT – optinė koherentinė tomografija, SAP – standartinė automatinė perimetrija, TE – trabekulektomija.

3.2. Tyrimo eiga

Biomedicininio tyrimo pradžioje, 10 dienų iki glaukomos operacijos laikotarpiu, kiekvienam pacientui atliktas pradinis oftalmologinis ištyrimas: koreguoto regos aštrumo nustatymas, refraktometrija, keratometrija, tonometrija, biomikroskopija, oftalmoskopija, pachimetrija, biometrija ir SD-OKT. Pradiniai akipločio pakitimai vertinti atlikus du bazinius tyrimus ne anksčiau negu 1 mėn. prieš trabekulektomiją.

Tiriamiesiems Vilniaus universiteto lignoninės Santaros klinikų Akių ligų centre buvo atlikta trabekulektomijos operacija naudojant arba nenaudojant 5-fluorouracilą. Trabekulektomiją atliko vienas iš keturių gydytojų oftalmologų. Taikyta operacinė technika: subtenonalinės nejautos sąlygomis ties 11–13 valanda padarytas pjūvis akies obuolio junginėje 8 mm nuo limbo; junginė ir pojungis atidalyti iki limbo; atlikta hemostazė; padarytas trikampio formos pjūvis odenoje 1/2 jos gylio; odenos paviršinių sluoksnių lopinėlis atidalytas pagrindu į limbą; esant randėjimo rizikai aplikuota kempinė su 5-fluorouracilo 25 mg/ml tirpalu; trabekulinėje zonoje pašalintas 2 mm ilgio stačiakampio formos giliųjų odenos sluoksnių lopinėlis; rainelėje ties 12 val. iškirpta bazalinė koloboma; paviršinis odenos lopinėlis gražintas į vietą ir fiksuotas viena mazgine siūle; junginė ir tenono kapsulė susiūti nepertraukiama siūle. Po trabekulektomijos, esant indikacijų, buvo atliekamas filtracinės pagalvėlės randų suardymas, naudojant 5-fluorouracilą. Viršijus tikslinį akispūdį, pooperaciniu stebėjimo periodu lignoniams skirtas medikamentinis glaukomos gydymas (19,49 proc. tiriamųjų).

Po trabekulektomijos tiriamieji stebėti vienus metus pagal 5 pav. nurodytą schemą. Kiekvieno vizito metu buvo atliekama biomikroskopija, oftalmoskopija, tonometrija ir SD-OKT. Akipločio pakitimai vertinti trijų mėnesių intervalais. Biometrija kartota praėjus 12 mėn. po trabekulektomijos.

Palyginamajai AP morfologinių pokyčių analizei tiriamieji buvo suskirstyti: 1) atsižvelgiant į glaukomos diagnozę – į sergančiųjų PAKG, PEXG ir PUKG grupes; 2) atsižvelgiant į glaukomos pažengimą – į ankstyvos-vidutinės glaukomos (nustatyta ankstyvos arba vidutinės stadijos glaukoma) bei pažengusios glaukomos (nustatyta pažengusios stadijos glaukoma) grupes.

3.3. Tyrimo metodologija

3.3.1. Regos aštrumo tyrimas

Optimaliai koreguotas regos aštrumas į tolį tiriamiesiems vertintas pagal Sneleno dešimtainę sistemą.

3.3.2. Refraktometrija ir keratometrija

Klinikinė refrakcija ir ragenos gaubtumas nustatyti autorefraktometru-keratometru (*Topcon KR-1, Topcon Corporation, Tokijas, Japonija*). Vertintas ragenos išorinio paviršiaus gaubtumo spindulys (mm), sferinė ir cilindrinė refrakcijos (D), cilindro ašis (laipsniais) ir sferinis refrakcijos ekvivalentas (D), kuris apskaičiuotas prie sferinės refrakcijos vidurkio reikšmės pridėjus pusę cilindrinės refrakcijos reikšmės.

3.3.3. Akies tonometrija

Akispūdis matuotas aplanacinės tonometrijos metodu (Goldmano tonometru, *Haag-Streit AG, Kionisas, Šveicarija*). Atlikta vietinė neįtraukiant 0,5 proc. alkaino tirpalo lašais, ašarų plėvelė nudažyta fluoresceinu. Tiriamajam esant sėdimajame padėtyje, su plyšine lempa, naudojant mėlynąjį filtrą, vertinta aplanacinė jėga, reikalinga ragenai suplokštinti Goldmano tonometro antgaliu. Apskaičiuotas dviejų akispūdzio matavimų vidurkis (mmHg). Matavimams skiriamas daugiau negu 2 mmHg, matuota trečią kartą ir išvestas dviejų artimiausių matavimų vidurkis.

3.3.4. Akies biomikroskopija

Taikant židininį ir difuzinį apšvietimą plyšine lempa (*Topcon SL-D7, Topcon Medical Systems, Tokijas, Japonija*), apžiūrėtos akies struktūros: ragena, priekinė kamera, rainelė, vyzdys, lęšiukas, priekinis stiklakūnio trečdalis (10–16 kartų padidinimas) Vertintas akies terpių skaidrumas ir patologinės būklės.

3.3.5. Oftalmoskopija

Atlikta netiesioginė oftalmoskopija, naudojant plyšinę lempą ir dvigubą asferinį lęšį (nekontaktinis lęšis plyšinei lempai – *Volk Super 66, Volk Optical, JAV*). Apžiūrėtos akies dugno struktūros: RND, tinklainės geltonosios dėmės ir periferinės tinklainės sritys. Vertinti RND ir tinklainės pažeidimai. Oftalmoskopuota midriazės sąlygomis, įlašinus į junginės maišelį 1,0 proc. sol. Tropicamidi.

3.3.6. Akies biometrija

Akių biometriniai matavimai atlikti nekontaktiniu optinės interferometrijos metodu (*IOL Master, Carl Zeiss Meditec, Dublinas, JAV*). Akies ašies ilgis (mm) nustatytas automatinio režimu, vedant vidurkį iš penkių matavimų.

3.3.7. Pachimetrija

Centrinės ragenos storis (μm) įvertintas nekontaktiniu automatinio veidrodiniu pachimetru ragenos centre, automatinio režimu (*Topcon SP-1, Topcon Medical Systems, Tokijas, Japonija*).

3.3.8. Standartinė automatinė perimetrija

Akiplotis tirtas naudojant achromatinės standartinės automatinės perimetrijos 30-2 SITA (angl. *Swedish Interactive Threshold Algorithm*) algoritmą (*Humphrey visual field analyzer, Carl Zeiss Meditec, Dublinas, JAV*). Centrinis 30° regėjimo laukas (76 taškai) tirtas baltu Goldmann III (4 mm^2) 200 ms trukmės stimulu, naudota standartinė tyrimo strategija. Akiplotio tyrimas laikytas patikimu, jei klaidingų teigiamų ir klaidingų neigiamų klaidų skaičius neviršijo 33 proc., o fiksacijos klaidų skaičius neviršijo 20 proc.

Remiantis standartinės automatinės perimetrijos duomenimis (Hodapp-Parrish-Anderson klasifikacija) [261], buvo apibrėžtos glaukomos stadijos: ankstyvoji glaukoma (MD > -6 dB, modelio nuokrypio skalėje mažiau negu 25 proc. taškų sumažėjęs jautrumas šviesai su <5 proc. tikimybe ir mažiau negu 10 taškų sumažėjęs jautrumas šviesai su <1 proc. tikimybe,

visi taškai 5° nuo centro su ≥ 15 dB slenkstiniu jautrumu šviesai), vidutinė glaukoma (MD > -12 dB, modelio nuokrypio skalėje mažiau negu 50 proc. taškų sumažėjęs jautrumas šviesai su < 5 proc. tikimybe ir mažiau negu 20 taškų sumažėjęs jautrumas šviesai su < 1 proc. tikimybe, tik viename puslaukyje yra taškas su < 15 dB jautrumu šviesai 5° nuo centro, 5° nuo centro nėra taško su 0 dB slenkstiniu jautrumu šviesai), pažengusi glaukoma (MD < -12 dB, modelio nuokrypio skalėje daugiau negu 50 proc. sumažėjęs jautrumas šviesai su < 5 proc. tikimybe arba daugiau negu 20 taškų sumažėjęs jautrumas šviesai su < 1 proc. tikimybe, abiejuose puslankiuose yra taškai < 15 dB 5° nuo centro, 5° nuo centro yra taškas su 0 dB slenkstiniu jautrumu šviesai). Akipločiai nevertinti po tyrimo metu atliktos ekstrakapsulinės kataraktos ekstrakcijos arba išsivysčius oftalmologinei ar neurologinai ligai, galinčioms lemti regos lauko defektus. Vertintinų kokybiškų akipločio duomenų trūko 9 pacientams 12 mėn. vizito metu, 18 pacientų – 6 ir 9 mėn. vizitų metu, 20 pacientų – 3 mėn. vizito metu.

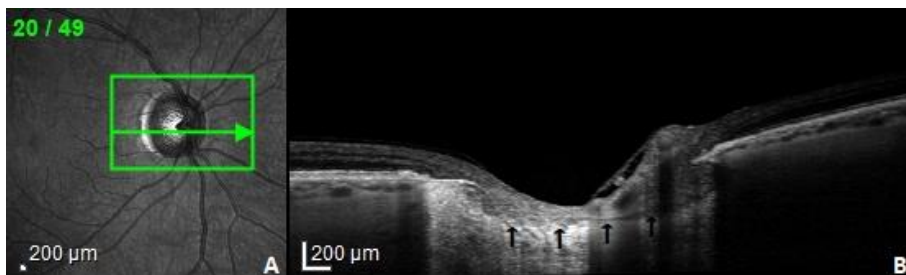
3.3.9. Optinė koherentinė tomografija

Spekro domeno optiniu koherentiniu tomografu (*Heidelberg Spectralis*, *Heidelberg Engineering*, Dosenheimas, Vokietija) kiekvieno vizito metu atlikta užpakalinio akies segmento SD-OKT. Naudota *Heidelberg Eye Explorer* (HEYEX) programinė įranga (versija – 6.7.12.0) (*Eye Explorer software Heidelberg Engineering*, Vokietija).

Nekontaktinė OKT buvo atliekama tiriamajam sėdint. Negaunant pakankamos kokybės OKT vaizdo, OKT kartota midriazės sąlygomis, įlašinus į junginės maišelį 1 proc. sol. Tropicamidi. Vaizdo didinimo paklaidos prevencijai buvo atsižvelgta į klinikinės refrakcijos ir ragenos gaubtumo duomenis, suvedant juos į HEYEX operacinę sistemą. Giliosioms akies užpakalinio poliaus struktūroms išryškinti naudotas EDI režimas. Pirmojo vizito geriausios kokybės kiekvieno tipo OKT tomogramos buvo pažymėtos kaip referentinės, todėl, naudojant *Spectralis* sistemos akies sekimo funkciją (angl. *TruTrack Active Eye Tracking*), vėlesni to paties paciento OKT tyrimai atlikti identiškose lokalizacijose. Kiekvieno vizito metu atlikti mažiausiai du kiekvieno tipo skenavimai, duomenų analizei naudota geriausios kokybės OKT tomograma. Tyrime nevertintos OKT tomogramos, turinčios mažiau negu 15 balų HEYEX operacinės sistemos kokybės skalėje. Duomenys skaitmenine jungtimi eksportuoti į kompiuterį, kuriame OKT tomogramos apdorotos ir vertintos, sukaupta duomenų bazė.

3.3.9.1. Regos nervo disko optinė koherentinė tomografija

RND OKT atlikta centruojant $15 \times 10^\circ$ lauko keturkampę skenogramą ties RND, tiriamajam žvilgsnį fiksuojant į nosies pusę. Skenogramą sudarė 39 lygiagretūs horizontalūs linijiniai B skenai (kiekvienas – 4,5 mm ilgio, ~40 B skenų vidurkis), išdėstyti ~63 μm intervalais (žr. 6 pav., A). Taikytas EDI režimas. Vertinti AP gylio, gaubtumo ir formos bei BMA ploto parametrai.



6 pav. Regos nervo disko optinė koherentinė tomograma

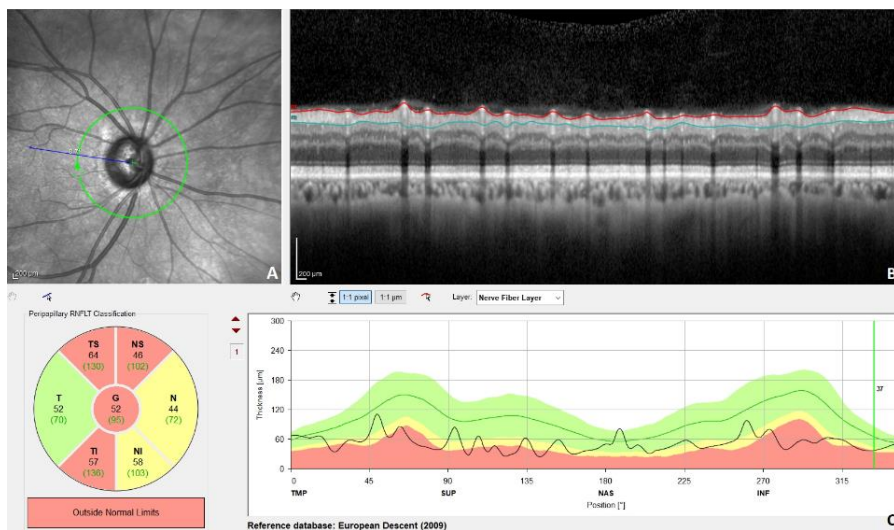
(A) Užpakalinio akies poliaus nuotraukoje nurodytos RND SD-OKT skenogramos (*Heidelberg Spectralis*) ribos ir momentinė B skeno lokalizacija. (B) RND skerspjuvyje išryškėja hiperreflektyvus akytosios plokštelės priekinis paviršius (rodyklės), virš akytosios plokštelės – mažiau reflektyvūs prelaminariniai audiniai.

3.3.9.2. Tinklainės nervinių skaidulų sluoksnio optinė koherentinė tomografija

Atliktas cirkumferentinis 12° lauko skenavimas 3,4 mm diametru (1,7 mm spinduliu) aplink regos nervo disko centrą, tiriamajam žvilgsnį fiksuojant į nosies pusę (~100 B skenų vidurkis) (žr. 7 pav.). Vertintas TNSS vidutinis ir sektorinis storiai, automatiškai išmatuoti HEYEX.

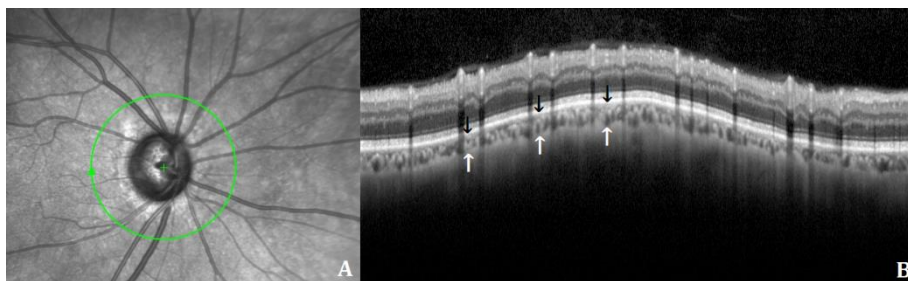
3.3.9.3. Peripapilinės srities gyslainės optinė koherentinė tomografija

Atliktas cirkumferentinis 12° lauko skenavimas 3,4 mm diametru (1,7 mm spinduliu) aplink regos nervo disko centrą, tiriamajam žvilgsnį fiksuojant į nosies pusę (~100 B skenų vidurkis) (žr. 8 pav.). Taikytas EDI režimas. Gyslainės storis matuotas rankiniu būdu HEYEX kaliperio įrankiu. Vertinti vidutinis ir sektoriniai peripapilinės gyslainės storiai.



7 pav. Tinklainės nervinių skaidulų sluoksnio optinės koherentinės tomogramos išsklotinė

(A) Užpakalinio akies poliaus nuotraukoje matyti peripapilinio SD-OKT skeno (*Heidelberg Spectralis*) lokalizacija. (B) Žiediniame peripapilinės srities skerspjūvyje pažymėtos hiperreflektyvaus TNSS ribos. (C) Pateiktos hiperreflektyvaus TNSS vidutinio ir sektoriinių storių reikšmės bei linijinis grafikas su spalvine atitikties normai skale.

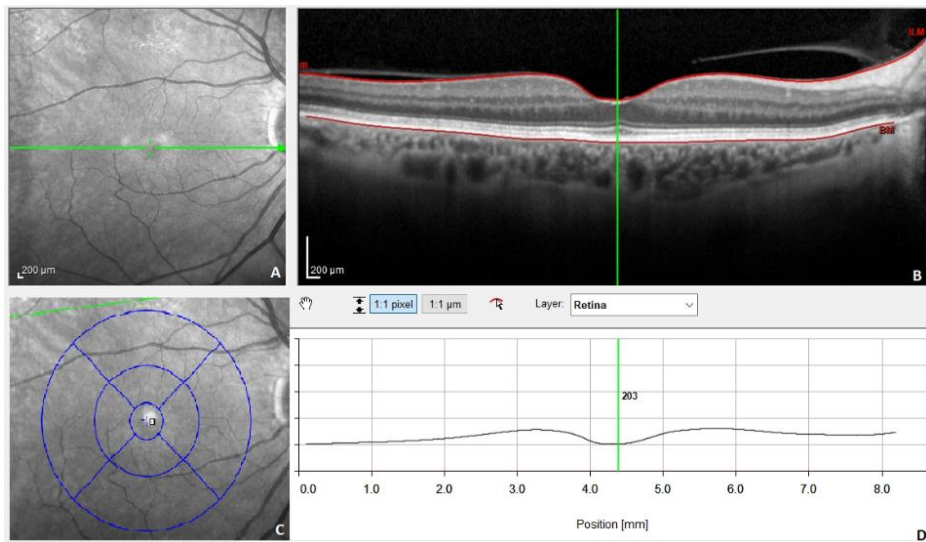


8 pav. Peripapilinės srities optinė koheretinė tomograma, naudojant sustiprinto gylio režimą

(A) Užpakalinio akies poliaus nuotraukoje matyti peripapilinio SD-OKT skeno (*Heidelberg Spectralis*) lokalizacija. (B) Taikant sustiprinto gylio režimą, žiediniame peripapilinės srities skerspjūvyje išryškėja gyslainės, mažiau reflektiviuės negu tinklainės pigmentinis epitelis ir odena, ribos (rodyklės).

3.3.9.4. Geltonosios dėmės tinklainės optinė koherentinė tomografija

Tinklainė skenuota dviem linijiniais režimais, tiriamajam žvilgsnį fiksuojant tiesiai (žr. 9 pav.). Atliktas: 1) horizontalus linijinis skenavimas, einantis per geltonosios dėmės duobutės centrą (8.6 mm ilgio, ~100 skenų vidurkis) (žr. 9 pav., A, B), vertintas tinklainės storis ties geltonosios dėmės duobute; 2) užpakalinio akies poliaus 30x25° lauko kvadrato skenavimas, centruojant ties geltonosios dėmės duobute. Skenogramą sudarė 61 horizontalus linijinis B skenas (8.6 mm ilgio, kiekvienas iš jų – ~20 skenų vidurkis). Skenai išdėstyti lygiagrečiai ~120 μm intervalais. Vertintas geltonosios dėmės centrinio sektoriaus storis (žr. 9 pav., C).



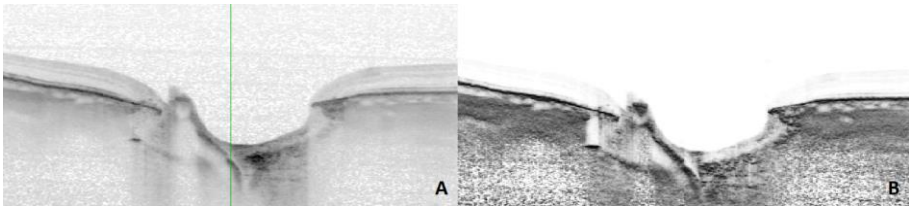
9 pav. Geltonosios dėmės tinklainės optinė koherentinė tomograma

(A) Užpakalinio akies poliaus nuotraukoje matyti linijinio SD-OKT skeno (*Heidelberg Spectralis*), einančio per geltonosios dėmės duobutę, lokalizacija. (B) Horizontaliame geltonosios dėmės skerspjūvyje pažymėtos tinklainės ribos. Tinklainės storis vertintas (C) EDTRS tinklelio (angl. *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*) centriniame sektoriuje ir (D) geltonosios dėmės duobutės centre.

3.3.10. Adaptyvinė kompensacija

RND OKT vaizdai buvo apdoroti adaptyvinės kompensacijos programa *Reflectivity* (versija 3.4, *Ophthalmic Engineering & Innovation Laboratory*, Nacionalinis Singapūro universitetas, Singapūras). Adaptyvinė

kompensacija – tai OKT vaizdų apdirbimo technika, kuri paryškina akies struktūrų vaizdą: sumažina kraujagyslių šešėlių artefaktus, sustiprina audinių kontrastą ir reikšmingai pagerina akytosios plokštelės ir kitų giliųjų regos nervo disko struktūrų matomumą (žr. 10 pav.) [142–144]. Po adaptyvinės kompensacijos OKT tomogramos buvo eksportuotos į *Morphology 1.0* programinę įrangą.

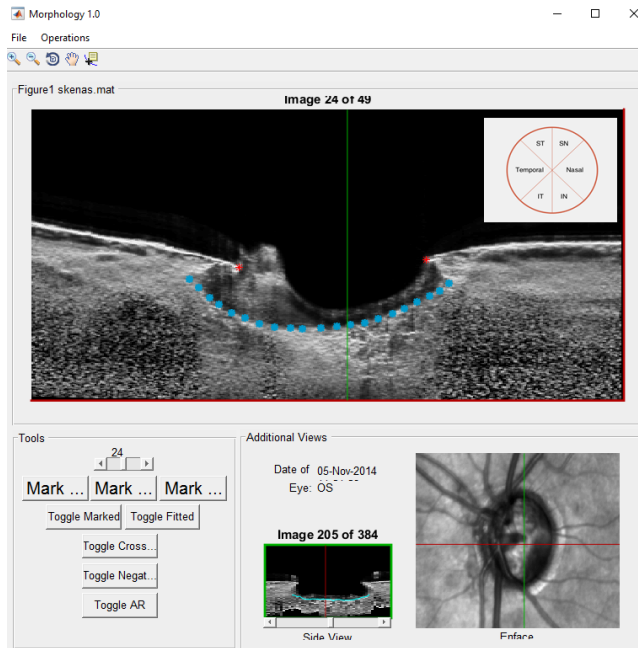


10 pav. Regos nervo disko skerspjūvio vaizdas optinėje koherentinėje tomogramoje (A) prieš adaptyvinę kompensaciją ir po jos (B)

3.4. Akies užpakalinio poliaus struktūrų kiekybinis vertinimas

3.4.1. Akytosios plokštelės parametrų vertinimas

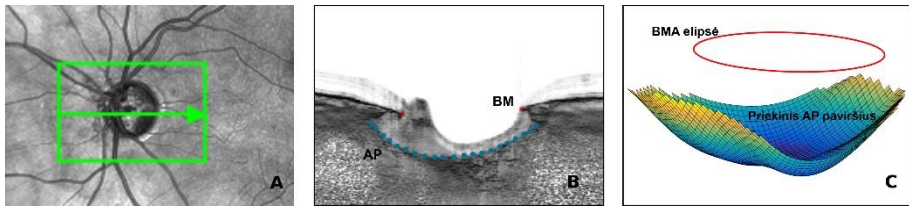
RND giliaios struktūros vertintos pusiau automatine *Morphology 1.0* programine įranga (versija 1.0, *Ophthalmic Engineering & Innovation Laboratory*, Nacionalinis Singapūro universitetas, Singapūras). Du gydytojai oftalmologai rankiniu būdu žymėjo RND struktūras kiekvieno RND skerspjūvio (skerspjūvių žingsnis – kas $\sim 63 \mu\text{m}$.) B skenogramoje (žr. 11 pav.). Priekinis AP paviršius buvo apibrėžtas kaip viršutinė hiperreflektyvaus audinio riba, esanti giliau prelamiliarinių mažiau reflektyvių RND audinių ir besitęsianti lateraliai į abi puses iki AP įsitvirtinimo odenoje (žr. 12 pav., B). Vidutiniškai viename RND buvo pažymėti 259 (mediana – 258, ribos – 148–433) AP taškai. Blogai identifikuojamos AP priekinio paviršiaus sritys nebuvo žymimos. BMA identifikuotas ir pažymėtas kiekviename RND skerspjūvyje kaip du hiperreflektyvios Bruch'o membranos pabaigos taškai abipus RND (žr. 12 pav., B).



11 pav. Akytosios plokštelės priekinio paviršiaus (mėlyni taškai) ir Bruch'o membranos atsidarymo (raudonos žvaigždutės) žymėjimas *Morphology 1.0* programos darbalaukyje

Vidutinis įtrauktų į tyrimą pacientų (130 akių) AP matomumas (identifikuotų AP ir BMA plotų santykis, išreikštas procentais) OKT tomogramose buvo 89,8 proc. (mediana – 94,2, ribos – 29,8–97,8). Analizei atrinktos RND OKT tomogramos (118 akių) su nemažesniu negu 70 proc. AP matomumu (vid. – 92,4, mediana – 95,1, ribos – 71,3–97,8).

Pažymėjus RND morfologines struktūras, *Morphology 1.0* programa buvo rekonstruoti AP priekinio paviršiaus ir BMA elipsės trimačiai vaizdai (žr. 12 pav., C). Vėliau automatiškai būdu pagal žemiau aprašytus protokolus [95,161] apskaičiuoti AP morfologiniai parametrai: AP bendrasis ir sektorinis gyliai, AP gaubtumas, AP bendrosios formos indeksas ir BMA atsідarymo plotas.



12 pav. Akytosios plokštelės žymėjimas ir trimatė rekonstrukcija

(A) Užpakalinio akies poliaus nuotraukoje nurodytos RND SD-OKT skenogramos ribos ir momentinė B skeno lokalizacija. (B) Po adaptyvinių kompensacijos kiekvienoje RND skerspjūvio OKT tomogramoje *Morphology 1.0* programa pažymėtas priekinis akytosios plokštelės (AP) paviršius (mėlyni taškai) ir Bruch'o membranos (BM) pabaiga (raudonos žvaigždutės). (C) Atlikta akytosios plokštelės priekinio reljefo ir Bruch'o membranos atsідarymo plokštumos 3D rekonstrukcija, pagal kurią automatiškai apskaičiuotos morfologinių parametų reikšmės.

3.4.1.1. Akytosios plokštelės gylis

Morphology 1.0 programa automatiškai būdu matuoja AP gylį (μm), kaip atstumą tarp priekinio AP paviršiaus ir BMA plokštumos. Bendrasis AP gylis apskaičiuojamas išvedus gylių visuose pažymėtuose AP paviršiaus taškuose vidurkį. BMA elipsės centro atžvilgiu vertinami sektoriniai AP gyliai keturiuose 45° sektoriuose (viršutiniame smilkininiame, viršutiniame nosiniame, apatiniame smilkininiame ir apatiniame nosiniame) ir dviejuose 90° sektoriuose (smilkininiame ir nosiniame) (žr. 11 pav.).

3.4.1.2. Akytosios plokštelės gaubtumas

Morphology 1.0 programa matuoja AP gaubtumą dviejuose pagrindiniuose meridianuose: nosiniame-smilkininiame (N-S) bei viršutiniame-apatiniame (V-A). Šių meridianų AP skerspjūviuose, einančiuose per BMA elipsės centrą ir statmenai kertančiuose priekinį AP paviršių, vertinami AP gaubtumo spinduliai, pritaikant apskritimo lankus. Gaubtumas išreiškiamas mm^{-1} . Neigiamos reikšmės apibūdina atgal išgaubtą paviršių, nulinė reikšmė – plokščią paviršių, teigiamos reikšmės – į priekį gaubtą paviršių.

3.4.1.3. Akytosios plokštelės bendrosios formos indeksas

AP BFI vertinimas pagrįstas AP priekinio paviršiaus faktinio gaubtumo radialiniais matavimais. Kiekvieno AP radialinio skerspjūvio, einančio per BMA elipsės centrą, AP paviršiaus gaubtumui pritaikomas apskritimo lankas ir įvertinamas skerspjūvio gaubtumo spindulys [161]. BFI apskaičiuojamas pagal formulę:

$$\text{AP BFI} = (2/\pi) \tan^{-1} ((\kappa_1 + \kappa_2) / (\kappa_1 - \kappa_2)); (\kappa_1 \geq \kappa_2),$$

kai κ_1 ir κ_2 – AP pagrindinių meridianų maksimalus ir minimalus gaubtumai.

AP BFI reikšmė svyruoja ribose nuo -1 iki 1 (santykiniai vienetai), o jos devyni intervalai atitinka palaipsniui besikeičiančią formą nuo taisyklingai sferiškai įgaubtos (dubens) formos iki taisyklingai sferiškai išgaubtos (kupolo) formos (žr. 4 pav.). AP BFI aprašė ir jo naudojimą pagrindė S. G. Thakku su bendraautoriais [161].

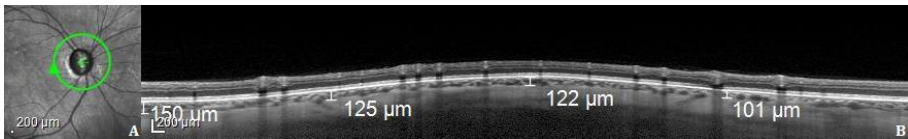
3.4.2. Tinklainės parametrų vertinimas

TNSS ir tinklainės geltonosios dėmės storiai (μm) išmatuoti automatiškai HEYEX programine įranga. Tyrime vertintas vidutinis ir sektoriniai TNSS storiai: viršutinis smilkininis, viršutinis nosinis, nosinis, apatinis nosinis, apatinis smilkininis, smilkininis (žr. 7 pav.). Subfoveolinis tinklainės storis vertintas geltonosios dėmės duobutės centre. Geltonosios dėmės centrinio sektoriaus storio reikšmė pasirinkta iš tinklainės žemėlapių protokolo (1, 3, 6 EDTRS tinklelis, angl. *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*) (žr. 9 pav.). Šį sektorių riboja 1 mm spindulio apskritimas, centruotas ties geltonosios dėmės duobute.

3.4.3. Gyslainės parametrų vertinimas

Gyslainės storis matuotas rankiniu būdu, naudojant HEYEX operacinės sistemos kaliperio įrankį. Gyslainės storis apibrėžtas kaip statmuo tarp hiperreflektyvaus tinklainės pigmentinio epitelio išorinės ribos ir hiporeflektyvaus subchoroidinio tarpo vidinės ribos. Nesimant subchoroidiniam tarpui, gyslainės storis matuotas iki hiporeflektyvios gyslainės ir hiperreflektyvios odenos interfazės) (žr. 13 pav., B).

Peripapilinės gyslainės storis (μm) vertintas 1,7 mm spinduliu nuo RND centro keturiuose taškuose: vertikaliai aukštyn ir žemyn bei horizontaliai į smilkininę ir nosies puses. Atitinkamai išmatuoti sektoriniai gyslainės storiai: viršutinis peripapilinis, smilkininis peripapilinis, apatinis peripapilinis ir nosinis peripapilinis (žr. 13 pav.). Vidutinis peripapilinės gyslainės storis apskaičiuotas išvedant keturių sektorinių gyslainės storių vidurkį.



13 pav. Peripapilinės gyslainės storio matavimas

(A) Užpakalinio akies poliaus nuotraukoje pažymėta peripapilinio SD-OKT skeno (*Heidelberg Spectralis*) lokalizacija. (B) Peripapilinės srities skerspjūvio tomogramoje HEYEX operacinės sistemos kaliperiu išmatuotas peripapilinės gyslainės storis keturiuose taškuose 1,7 mm spinduliu nuo RND centro: viršutiniame, smilkininiame, apatiniame ir nosiniame taškuose.

3.5. Statistinė duomenų analizė

3.5.1. Tyrimo imties skaičiavimas

Tyrimo imtis apskaičiuota naudojantis *G*Power* statistiniu paketu [262] (*Statistical Power Analyses for Windows*, Heinricho Heinės Diuseldorfo universitetas, Vokietija). Pradiniam ir pooperaciniam AP gyliui palyginti pasirinkta: kriterijaus reikšmingumo lygmuo $\alpha = 0,05$, kriterijaus galia – 0,95, mažiausias poveikio efektas – 0,372 (apskaičiuotas remiantis mokslinės literatūros duomenimis [53, 57, 197]). Gauta numatoma tyrimo imtis – 96 tiriamieji. Tyrimo imtis patikrinta atlikus pirmuosius AP gylio ir formos parametrų pokyčių matavimus: a) bendrojo AP gylio parametru palyginti pasirinkus kriterijaus reikšmingumo lygmenį $\alpha = 0,05$ ir kriterijaus galią 0,95, apskaičiuotas poveikio efektas – 0,656, tyrimo imtis – 46; b) AP BFI parametru palyginti pasirinkus kriterijaus reikšmingumo lygmenį $\alpha = 0,05$, kriterijaus galią 0,85, apskaičiuotas poveikio efektas – 0,286, tyrimo imtis – 117. Remiantis imties skaičiavimais, į tyrimą įtrauktas pakankamas tiriamųjų skaičius.

3.5.2. Tyrimo duomenų analizė

Statistinė duomenų analizė atlikta R statistiniu paketu (versija 3.4.4.). Kiekybinių kintamųjų reikšmių skirstinio normalumas patikrintas taikant Shapiro ir Wilko kriterijų. Skaitinės vertės aprašytos aritmetiniu vidurkiu ir standartiniu nuokrypiu. Esant nenormaliniam pasiskirstymui, pateiktos medianos ir interkvartilinio intervalo reikšmės. Priešoperacinėms ir pooperacinėms kiekybinių parametrų reikšmėms palyginti naudotas nparametrinis Frydmano rangų sumų kriterijus, daugybiniam palyginimui – Nemenyi *post-hoc* testas. Kiekybinių parametrų reikšmėms tarp nepriklausomų grupių palyginti naudotas Kruskalio ir Walliso bei nepriklausomų imčių Wilcoxon kriterijai. Kiekybinių parametrų dažniai tarp nepriklausomų grupių lyginti χ^2 kriterijumi. Ryšio stiprumas tarp kintamųjų vertintas taikant koreliacinę ir regresinę analizes. Mišraus tiesinio modelio regresinė analizė atlikta siekiant išaiškinti kintamųjų sąsajas su galimais paaiškinamaisiais veiksniais, esant kartotiniams stebėjimams. Tuo tikslu sudaryti galimų nepriklausomų kintamųjų vienalypės regresijos modeliai, kurių rezultatais remiantis formuotas daugialypės regresijos modelis. Į

daugialypius modelius įtraukti kintamieji, vienalypiame modelyje turėję statistinį reikšmingumą $P < 0,1$; modeliai koreguoti pagal amžių ir lytį. Visos imties ir pogrupių AP pokyčių asociacijų su klinikiniais glaukomos parametrais analizei naudoti GEE modeliai (angl. *generalized estimating equation models*). Multikolinearumas regresijos modeliuose vertintas naudojant variacijos infliacijos koeficientą (VIF, angl. *variance inflation factor*). AP morfologinių parametų tarpusavio sąsajos to paties vizito metu analizuotos taikant Pearsono koreliacijos koeficientą. Rezultatai laikyti reikšmingais, jei apskaičiuota atitinkamo testo P reikšmė buvo mažesnė negu 0,05.

AP matavimų pakartojamumas įvertintas remiantis 20 RND bendrojo AP gylio ir BFI analize. Nustatytas geras vidinis (intraklasinis koreliacijos koeficientas (ICC) – 0,948, 95 % PI: 0,875–0,979; ICC – 0,991, 95 % PI: 0,977–0,996, atitinkamai AP gyliu ir BFI) ir išorinis (ICC – 0,986, 95 % CI: 0,966–0,994; ICC – 0,999, 95 % CI: 0,998–1,0, *respectively*) suderinamumas.

3.6. Autorės indėlis

2014–2017 m. disertacijos autorė vykdė biomedicininį tyrimą, į kurį atrinko ir įtraukė 124 tiriamuosius ir 112 iš jų (118 akių) stebėjo vienus metus po trabekulektomijos. ~800 vizitų metu pagal biomedicininio tyrimo schemą tiriamiesiems autorė atliko biomikroskopiją, oftalmoskopiją, tonometriją, biometriją, pachimetriją ir SD-OKT. Autorė vertino visų oftalmologinių tyrimų kokybę ir duomenis.

OKT tomogramas apdorojusi *Reflectivity* programa, disertacijos autorė, padedant kolegai, *Morphology 1.0* programa žymėjo RND ir AP anatomines struktūras, rekonstravo trimačius AP vaizdus ir apskaičiavo AP parametrus. OKT tomogramose autorė, padedant kolegai, su HEYEX programinės įrangos kaliperiu išmatavo peripapilinį gyslainės storį. Koduoti tyrimų duomenys vėliau suvesti į elektroninę duomenų bazę. Autorė atliko dalį statistinės analizės ir paruošė metodų ir rezultatų vaizdinę medžiagą.

Padedama disertacijos darbo konsultanto, autorė interpretavo rezultatus, šių rezultatų pagrindu parengė publikacijas ir pristatė mokslinius pranešimus disertacijos tema.

IV. DARBO REZULTATAI

4.1. Tyrimo imties charakteristikos

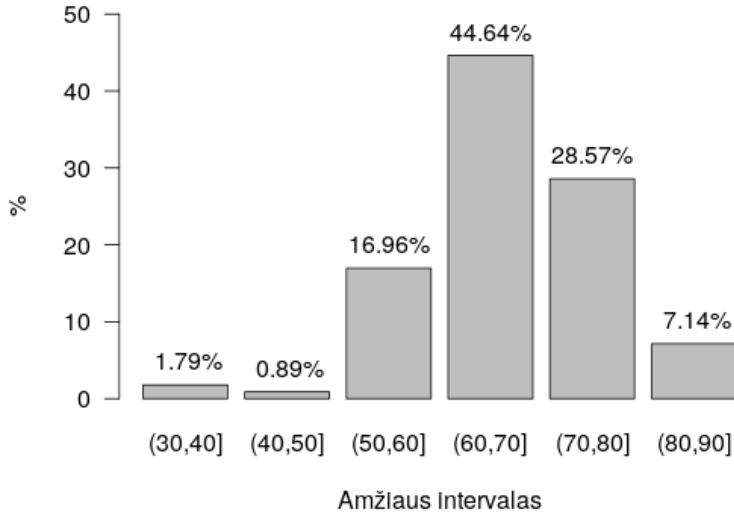
Analizuoti 112 pacientų (118 akių), sektų vienus metus po trabekulektomijos, duomenys. Demografinės ir klinikinės tiriamųjų charakteristikos įtraukimo į tyrimą periodu pateikiamos 2 lentelėje.

2 lentelė. Demografinės ir klinikinės tiriamųjų charakteristikos

Charakteristika	Reikšmė
Amžius, m.	67,6±8,8
Moterys / Vyrai	58/54
Koreguotas regos aštrumas	0,67±0,25
Refrakcijos yda, D	-0,4±2,0
Centrinis ragenos storis, μm	520±33
Akies ašies ilgis, mm	23,63±0,92
Akipločio MD, dB	-14,69±8,91
TNSS storis, μm	53,73±14,01
Glaukomos diagnozė, % (akys)	
Pseudoekfoliacinė glaukoma	75,42 (89)
Pirminė atvirojo kampo glaukoma	17,8 (21)
Pirminė uždarojo kampo glaukoma	6,78 (8)
Glaukomos pažengimas, % (akys)	
Ankstyva-vidutinė glaukoma	33,05 (39)
Ankstyvos stadijos glaukoma	16,95 (20)
Vidutinės stadijos glaukoma	16,1 (19)
Pažengusi glaukoma	66,95 (79)

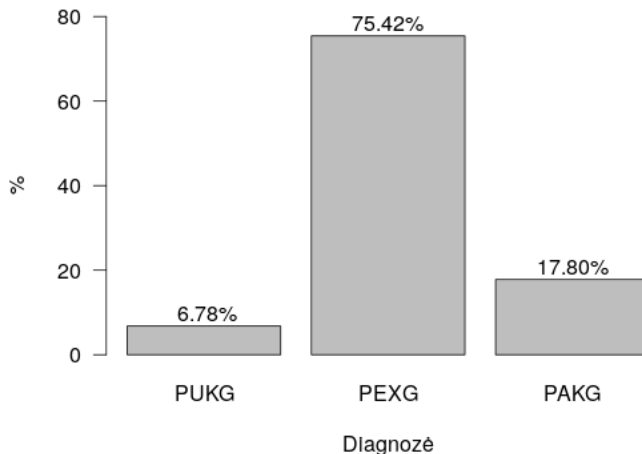
MD – vidutinis nuokrypis, TNSS – tinklainės nervinių skaidulų sluoksnis.
Reikšmės pateiktos kaip vidurkis±SD, jei kitaip nenurodyta.

Vidutinis ligonių amžius (±SD) – 67,6±8,8 m. (jauniausias tiriamasis – 35 m., vyriausias – 83 m., mediana – 68 m.) (žr. 14 pav.). Pasiskirstymas pagal lytį tolygus: tirtos 58 moterys ir 54 vyrai. Tiriamųjų vidutinis centrinis ragenos storis (520±33 μm) buvo reikšmingai plonesnis už 60–69 m. amžiaus sveikų lietuvių centrinį ragenos storį (544±2 μm) ($P < 0,001$) [263].



14 pav. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal amžių

Daugiausia pacientų sirgo PEXG – 89 (75,42 %), PAKG buvo diagnozuota 21 (17,8 %) ligoniui, o PUKG – 8 (6,78 %) ligoniams (žr. 15 pav.). Įtraukimo į tyrimą metu didžiajai daliai ligonių buvo nustatyta pažengusios glaukomos stadija (79 ligoniams, 66,95 %). Ženklius tirtų akių glaukominius pažeidimus atspindėjo visos imties akipločio MD vidurkis ($14,69 \pm 8,91$ dB) ir vidutinis TNSS storis ($53,73 \pm 14,01$ μ m).



15 pav. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal glaukomos diagnozę

PAKG – pirminė atviro kampo glaukoma, PEXG – pseudoeksfoliacinė glaukoma, PUKG – pirminė uždaro kampo glaukoma.

Tiriamųjų amžius, lytis, optimaliai koreguotas regos aštrumas ir klinikinė refrakcija nei tarp skirtingos glaukomos diagnozės, nei tarp skirtingo ligos pažengimo grupių nesiskyrė ($P > 0,05$).

Tiriamųjų, kuriems diagnozuota pažengusi glaukoma, akyse centrinė ragena buvo plonesnė ($515 \pm 34 \mu\text{m}$) negu sergančiųjų ankstyvą ar vidutinę glaukoma ($529 \pm 28 \mu\text{m}$) ($P = 0,02$). Ligoniams, kuriems diagnozuota pažengusios glaukomos stadija, nustatytas mažesnis akipločio MD vidurkis ($19,72 \pm 6,38 \text{ dB}$) ir plonesnis vidutinis TNSS storis ($47,03 \pm 9,17 \mu\text{m}$) negu ligoniams, kuriems diagnozuota ankstyvoji ir vidutinė glaukomos stadija (atitinkamai – $5,49 \pm 4,86 \text{ dB}$ ir $66,63 \pm 12,67 \mu\text{m}$) ($P < 0,001$).

Ligonų, sergančių PUKG, akies ašies ilgis buvo trumpesnis ($22,73 \pm 0,52 \text{ mm}$) negu sergančiųjų PAKG ($23,56 \pm 0,92 \text{ mm}$) ar PEXG ($23,73 \pm 0,91 \text{ mm}$) ($P \leq 0,012$).

4.2. Akies parametrų pokyčiai po trabekulektomijos

4.2.1. Akispūdžio pokyčiai

Tiriamų pacientų vidutinis akispūdis prieš glaukomos operaciją – 27,6±6,7 mmHg. Visų vizitų po trabekulektomijos metu išmatuotas reikšmingas akispūdžio sumažėjimas operuotoje akyje ($P < 0,001$) (žr. 3 lentelę).

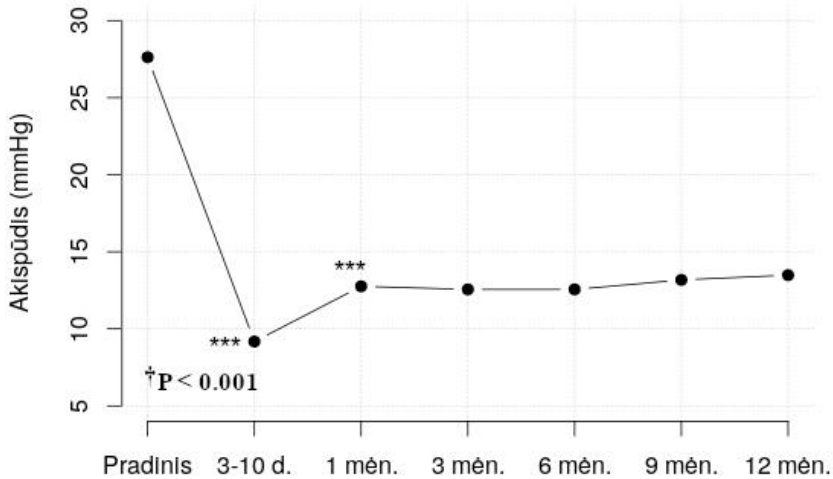
Didžiausias akispūdžio sumažėjimas nustatytas ankstyvuojų pooperaciniu periodu, praėjus 3–10 dienų po trabekulektomijos ($P < 0,001$). Iki antrojo pooperacinio vizito (1 mėn. po trabekulektomijos) tiriamųjų akispūdis pakilo, palyginti su ankstesniu vizitu ($P < 0,001$), o po pirmojo mėnesio stabilizavosi – tarp vėlesnių vizitų reikšmingų skirtumų nebuvo rasta ($P > 0,05$) (žr. 16 pav.).

Skirtingų glaukomos diagnozių ir ligos pažengimo grupių pradinis akispūdis ir akispūdžio sumažėjimas pooperacinių vizitų metu reikšmingai nesiskyrė ($P > 0,05$).

3 lentelė. Akispūdžio pokyčiai po chirurginio glaukomos gydymo

Akispūdis	Pradinis	Pooperaciniai					
		3–10 d.	1 mėn.	3 mėn.	6 mėn.	9 mėn.	12 mėn.
Absoliutusias, mmHg	27,6 ±6,7	9,2 ±3,9	12,8 ±4,2	12,6 ±3,4	12,6 ±3,2	13,2 ±3,4	13,5 ±3,7
Sumažėjimas*, mmHg	–	18,3 ±7,7	15,0 ±7,4	15,1 ±7,3	15,1 ±7,5	14,5 ±7,3	14,3 ±7,7
Sumažėjimas*, %	–	65,0 ±16,9	51,9 ±17,3	52,2 ±16,1	52,0 ±16,4	49,8 ±17,5	48,5 ±18,8

Reikšmės pateiktos kaip vidurkis±SD. * Akispūdžio sumažėjimas, palyginti su pradiniu, buvo reikšmingas visų vizitų metu ($P < 0,001$).



16 pav. Akispūdzio dinamika po trabekulektomijos

† Akispūdzio reikšmių palyginimas tarp vizitų (Friedmano testas).

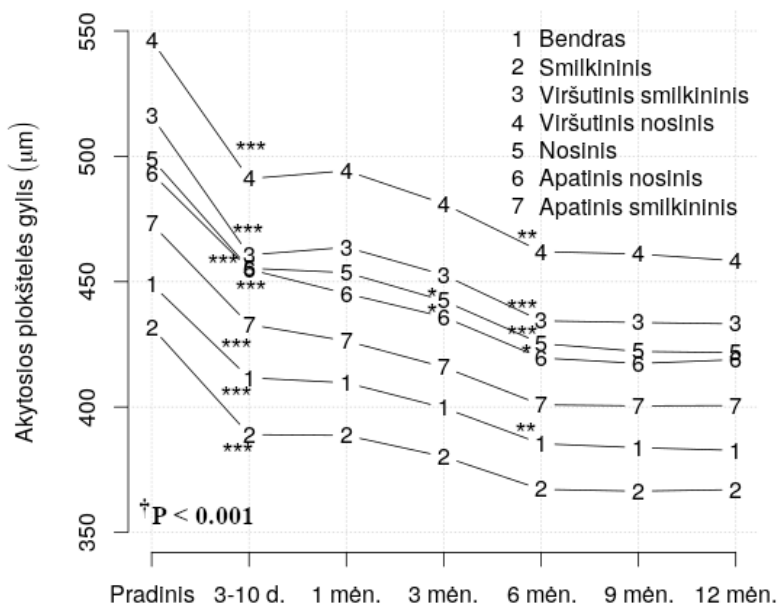
*** $P \leq 0,001$, akispūdzio palyginimas su ankstesniu vizitu (Nemenyi *post-hoc* testas).

4.2.2. Akytosios plokštelės morfologiniai pokyčiai

4.2.2.1. Akytosios plokštelės gylio pokyčiai

Prieš trabekulektomiją išmatuotas vidutinis bendrasis AP gylis buvo $449 \pm 129 \mu\text{m}$. Bendrojo ir sektorinių AP gylių duomenys pradinio ir pooperacinių vizitų metu pateikti 4 lentelėje. Palyginus pradinius sektorinius AP gylius tarpusavyje, giliausia AP rasta viršutiniame nosiniame sektoriuje ($546 \pm 173 \mu\text{m}$), sekiausia – smilkininiame ($432 \pm 146 \mu\text{m}$) ($P < 0,001$).

Statistinė duomenų analizė parodė tiek bendrąjį, tiek sektorinį AP paseklėjimą po trabekulektomijos (žr. 17 pav., 4 lentelę). AP bendrojo ir sektorinių gylių, palyginti su pradiniu gyliu, sumažėjimas nustatytas visų šešių pooperacinių vizitų metu ($P < 0,001$). AP bendrasis gylis mažėjo iki 6 pooperacinio mėnesio ($P = 0,002$, 3 mėn. vs. 6 mėn.), vėlesni pokyčiai nebuvo statistiškai reikšmingi ($P > 0,05$). Panaši kitimo tendencija laiko atžvilgiu nustatyta ir sektoriniams AP gylio parametrams (žr. 17 pav.).



17 pav. Akytosios plokštelės gylio parametrų dinamika po trabekulektomijos

† To paties parametro reikšmių palyginimas tarp vizitų (Friedmano testas).

* $P \leq 0,05$, ** $P \leq 0,01$, *** $P \leq 0,001$, palyginimas su ankstesniu vizitu (Nemenyi *post-hoc* testas).

Ankstyvuojų pooperaciniu periodu (3–10 d. po trabekulektomijos) AP sklėjimas viršutiniuose sektoriuose, palyginti su nosine, smilkinine ir apatine lokalizacija, buvo didesnis ($P \leq 0,02$). Po metų AP buvo daugiausiai paseklėjusi viršutiniame nosiniame sektoriuje, palyginti su likusiais sektoriais ($P \leq 0,001$), išskyrus viršutinį smilkininį ($P = 0,21$). Tyrimo pabaigoje mažiausias AP gylio pokytis fiksuotas smilkininiame sektoriuje ($P \leq 0,006$).

Daugumos matavimų metu po trabekulektomijos rastas AP bendrojo gylio sumažėjimas (seklesnė AP), palyginti su priešoperaciniu gyliu. Tačiau 28 pacientams (35 vizitų metu) bent vieno pooperacinio vizito metu nustatytas AP bendrojo gylio padidėjimas (gilesnė AP), palyginti su pradiniu AP gyliu (žr. 5 lentelę). Dauguma AP pagilėjimo atvejų fiksuoti pirmą pooperacinį mėnesį, laikui bėgant jų skaičius mažėjo (pokyčio tendencijos $P < 0,001$).

4 lentelė. Akytosios plokštelės padėties, gaubtumo ir formos parametrai prieš trabekulektomiją ir po jos

Parametras	Pradinis		Pooperaciniai					P*
	Vidurkis \pm SD; mediana (IQR)							
	3–10 dienos	1 mėn.	3 mėn.	6 mėn.	9 mėn.	12 mėn.		
N-S gaubtumas**, mm ⁻¹	-617 \pm 191 -597 (325)	-566 \pm 186 -546 (247)	-547 \pm 167 -521 (228)	-527 \pm 162 -521 (225)	-531 \pm 167 -516 (237)	-526 \pm 163 -513 (221)	<0,001	
V-A gaubtumas, mm ⁻¹	-334 \pm 655 -143 (355)	-238 \pm 512 -103 (268)	-199 \pm 455 -120 (272)	-191 \pm 471 -123 (2 301)	-183 \pm 417 -111 (217)	-156 \pm 419 $\dagger\dagger$ -105 (221)	0,006	
Bendrosios formos indeksas	-0,622 \pm 0,18 -0,648 (0,227)	-0,583 \pm 0,19 \dagger -0,613 \pm 0,19 -0,650 (0,259)	-0,611 \pm 0,19 -0,634 (0,262)	-0,617 \pm 0,18 -0,650 (0,233)	-0,617 \pm 0,18 -0,639 (0,244)	-0,605 \pm 0,19 -0,638 (0,225)	0,03	
Bendrasis AP gylis**, μ m	449 \pm 129 437 (184)	412 \pm 112 398 (152)	400 \pm 104 395 (132)	385 \pm 100 380 (129)	384 \pm 100 378 (132)	383 \pm 101 374 (128)	<0,001	
Sektorinis AP gylis**, μ m								
S – AP gylis	432 \pm 146 407 (197)	389 \pm 123 374 (173)	380 \pm 113 378 (131)	367 \pm 108 356 (128)	366 \pm 109 354 (123)	367 \pm 109 353 (132)	<0,001	
VS – AP gylis	516 \pm 171 488 (222)	461 \pm 171 430 (173)	453 \pm 132 442 (151)	434 \pm 126 429 (138)	434 \pm 128 430 (144)	433 \pm 127 422 (145)	<0,001	
VN – AP gylis	546 \pm 173 515 (235)	491 \pm 146 470 (193)	481 \pm 134 466 (165)	462 \pm 129 446 (155)	461 \pm 131 446 (153)	458 \pm 128 454 (147)	<0,001	
N – AP gylis	499 \pm 153 470 (223)	455 \pm 131 436 (188)	442 \pm 119 431 (148)	425 \pm 113 411 (151)	422 \pm 114 402 (153)	422 \pm 115 406 (146)	<0,001	
AN – AP gylis	493 \pm 153 459 (222)	455 \pm 137 429 (172)	436 \pm 125 425 (158)	420 \pm 119 409 (158)	417 \pm 119 399 (151)	419 \pm 122 395 (163)	<0,001	
AS – AP gylis	473 \pm 153 447 (222)	433 \pm 134 410 (166)	416 \pm 123 404 (148)	401 \pm 117 392 (144)	400 \pm 117 396 (142)	401 \pm 119 387 (156)	<0,001	

AP – aktytoji plokštelė, AN – apatinis nosinis, AS – apatinis smilkininis, IQR – interkvartilinis intervalas, N – nosinis, N-S – nosinis-smilkininis, S – smilkininis, V-A – viršutinis-apatinis, VN – viršutinis nosinis, VS – viršutinis smilkininis.

*Akytosios plokštelės parametru palyginimas (Friedmano testas). ** Reikšmingas parametro sumažėjimas, palyginti su pradiniu, visų pooperacinių vizitų metu (P < 0,001).

†† P < 0,01, † P < 0,05, palyginimas su pradiniu parametru (Nemenyi *post-hoc* testas).

5 lentelė. Akių pasiskirstymas pagal akytosios plokštelės padėties pokyčio kryptį po trabekulektomijos

Akys N (%)	Pooperaciniai vizitai					
	3–10 d.	1 mėn.	3 mėn.	6 mėn.	9 mėn.	12 mėn.
AP gylio sumažėjimas	107 (92,2 %)	103 (89,6 %)	112 (94,9 %)	110 (95,7 %)	116 (99,1 %)	114 (98,3 %)
AP gylio padidėjimas*	9 (7,8 %)	12 (10,4 %)	6 (5,1 %)	5 (4,3 %)	1 (0,9 %)	2 (1,7 %)

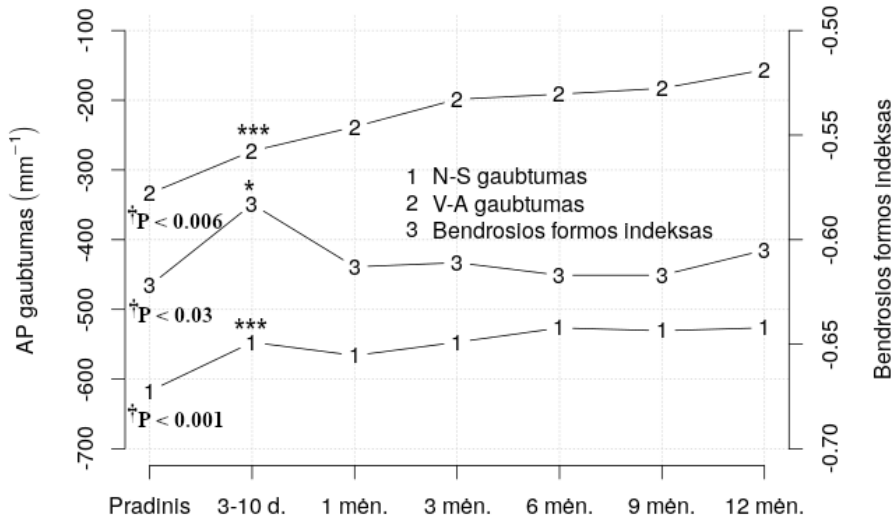
* Akių su pagilėjusia AP skaičius laikui bėgant mažėjo, $P < 0,001$ (Cochran ir Armitage testas tendencijai nustatyti). AP – akytoji plokštelė.

Pagilėjusios AP grupėje pacientai buvo jaunesni ($66,4 \pm 8,1$ m.), o jų TNSS buvo plonesnis ($51,9 \pm 12,6$ μm) negu pacientų, kuriems po trabekulektomijos rasta paseklėjusi AP ($71,2 \pm 9,3$ m., $P = 0,002$; $59,7 \pm 16,7$ μm , $P = 0,04$). Lyties, pradiniai akies ašies ilgio, akispūdžio, akipločio ir AP morfologijos bei akispūdžio sumažėjimo parametrai tarp minėtųjų grupių nesiskyrė ($P > 0,05$).

Akispūdžio sumažėjimas buvo asocijuotas su AP padėties pokyčiu abiejose grupėse, tačiau akispūdžio mažėjimo efektas reikšmingai skyrėsi: akyse su paseklėjusia AP akispūdžio sumažėjimas lėmė didesnę AP pokytį ($\beta = 1,67$ $\mu\text{m}/\mu\text{m}$, 95 % PI, 1,1–2,24, $P < 0,001$) negu akyse, kuriose AP pagilėjo po operacijos ($\beta = 0,84$ $\mu\text{m}/\mu\text{m}$, 95 % PI, 0,31–1,36, $P = 0,002$) ($P = 0,002$, skirtumas tarp grupių).

4.2.2.2. Akytosios plokštelės gaubtumo pokyčiai

Prieš trabekulektomiją AP N-S meridiane buvo gaubtesnė negu V-A meridiane ($P < 0,001$) (žr. 18 pav., 4 lentelę). Po glaukomos operacijos stebėtas AP plokštėjimas tiek horizontalioje, tiek vertikalioje ašyse ($P_1 < 0,001$, $P_2 = 0,006$, atitinkamai N-S ir V-A meridianuose) (žr. 18 pav., 4 lentelę). N-S gaubtumo kreivė, palyginti su pradine, buvo suplokštėjusi visų pooperacinių vizitų metu ($P < 0,001$). Be to, ji buvo plokštesnė 6, 9 ir 12 pooperaciniais mėn., palyginti su 1 mėn. (atitinkamai $P_1 = 0,01$, $P_2 = 0,02$, $P_3 = 0,002$), ir 12 mėn., palyginti su 3 mėn. ($P = 0,03$). N-S gaubtumo pokyčių tarp ≥ 6 mėn. vizitų nestebėta ($P > 0,05$). AP suplokštėjimas V-A meridiane buvo reikšmingas 1 sav. ir 12 mėn. po trabekulektomijos (atitinkamai $P_1 = 0,001$, $P_2 = 0,003$), tarp kitų vizitų reikšmingų skirtumų nenustatyta ($P > 0,05$).



18 pav. Akytosios plokštelės gaubtumo ir bendrosios formos indekso dinamika po trabekulektomijos

† To paties parametro reikšmių palyginimas tarp vizitų (Friedmano testas). * $P \leq 0,05$, ** $P \leq 0,01$, *** $P \leq 0,001$ – palyginimas su ankstesniu vizitu (Nemenyi *post-hoc* testas). AP – akytoji plokštelė, N-S – nosinis-smilkininis, V-A – viršutinis-apatinis.

4.2.2.3. Akytosios plokštelės formos pokyčiai

Tyrimo metu vizualizuotos dubens, geldos, vagos, balninės vagos ir balno formos AP. Prieš operaciją daugiausia pacientų turėjo geldos (59 iš 118, 50,0 %) ir vagos (41 iš 118, 34,75 %) formos AP (žr. 6 lentelę). Nustatytas pradinis vidutinis BFI buvo $-0,622 \pm 0,18$.

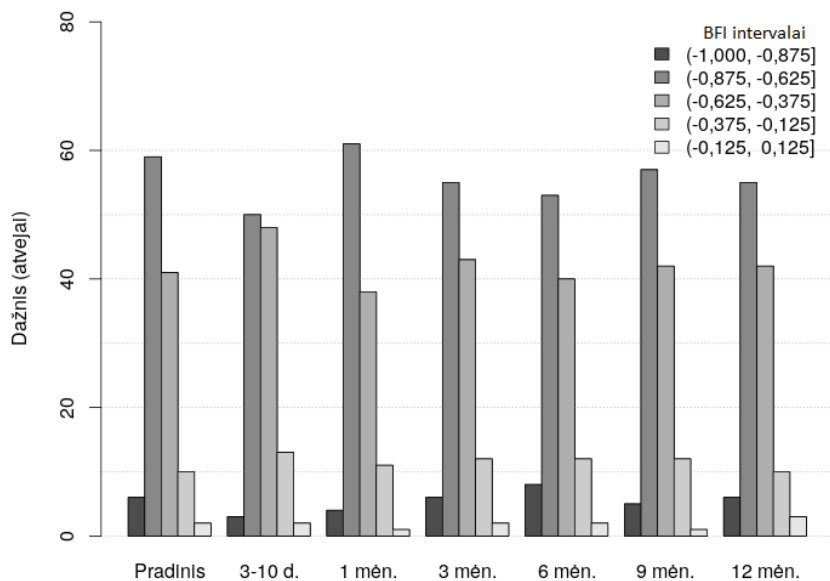
Po trabekulektomijos BFI reikšmingai padidėjo tik ankstyvuojų pooperaciniu periodu ($P = 0,02$) (žr. 18 pav., 4 lentelę). Jo reikšmės didėjimas (teigiamėjimas) atspindi AP pokytį balno formos kryptimi (mažiau išgaubta N-S ašis ir beveik plokščia arba į priekį gaubta V-A ašis). Vėlesnių vizitų metu BFI vėl sumažėjo ($P_1 = 0,04$, $P_2 = 0,049$, $P_3 = 0,02$; atitinkamai: 3, 6 ir 9 mėn. vs. 1 pooperacinis vizitas) ir nebesiskyrė nuo priešoperacinio lygio ($P > 0,05$).

AP formų dažniai tarp vizitų statistiškai reikšmingai nesiskyrė ($P > 0,05$) (žr. 19 pav., 6 lentelę).

6 lentelė. Akytosios plokštelės pasiskirstymas pagal bendrosios formos indeksą prieš trabekulektomiją ir po jos

Forma (BFI intervalas)	Akytosios plokštelės formų dažniai Atvejai (%)						
	Pradinis	Pooperaciniai					
		3–10 dienių	1 mėn.	3 mėn.	6 mėn.	9 mėn.	12 mėn.
Dubens (-1,000, -0,875]	6 (5,08 %)	3 (2,59 %)	4 (3,48 %)	6 (5,08 %)	8 (6,96 %)	5 (4,27 %)	6 (5,17 %)
Geldos (-0,875, -0,625]	59 (50,0 %)	50 (43,10 %)	61 (53,04 %)	56 (46,61 %)	53 (46,09 %)	57 (48,72 %)	55 (47,41 %)
Vagos (-0,625, -0,375]	41 (34,76 %)	48 (41,38 %)	38 (33,04 %)	43 (36,44 %)	40 (34,78 %)	42 (35,90 %)	42 (36,21 %)
Balninės vagos (-0,375, -0,125]	10 (8,47 %)	13 (11,21 %)	11 (9,57 %)	12 (10,17 %)	12 (10,43 %)	12 (10,26 %)	10 (8,62 %)
Balno (-0,125, 0,125]	2 (1,69 %)	2 (1,72 %)	1 (0,87 %)	2 (1,69 %)	2 (1,74 %)	1 (0,85 %)	3 (2,59 %)

BFI – bendrosios formos indeksas



19 pav. Akytosios plokštelės formų pasiskirstymas prieš trabekulektomiją ir po jos

BFI formų intervalai: Dubens – (-1,000, -0,875], geldos – (-0,875, -0,625], vagos – (-0,625, -0,375], balninės vagos – (-0,375, -0,125], balno – (-0,125, 0,125].

4.2.3. Bruch'o membranos atsidarymo pokyčiai

Po trabekulektomijos BMA plotas mažėjo nuo $2,00 \pm 0,38 \text{ mm}^2$ (pradinio) iki $1,97 \pm 0,37 \text{ mm}^2$ po 1 sav. ($P = 0,012$), iki $1,96 \pm 0,36 \text{ mm}^2$ po 6 mėn. ($P = 0,014$) ir iki $1,97 \pm 0,35 \text{ mm}^2$ po 9 mėn. ($P < 0,001$). Tarp pooperacinių vizitų reikšmingų BMA ploto pokyčių nenustatyta ($P > 0,05$).

4.2.4. Akies ašies ilgio pokyčiai

Vidutinis akies ašies ilgis sutrumpėjo nuo $23,63 \pm 0,92 \text{ mm}$ (pradinio) iki $23,53 \pm 0,94 \text{ mm}$ praėjus 6 mėn. ($P < 0,001$) ir iki $23,51 \pm 0,89 \text{ mm}$ praėjus 12 mėn. ($P < 0,001$) po trabekulektomijos.

4.2.5. Gyslainės pokyčiai

Peripapiliarinė gyslainė po trabekulektomijos sustorėjo: reikšmingas vidutinio ir sektorinių gyslainės storių pokytis, palyginti su pradiniu, nustatytas visus metus ($P \leq 0,001$) (žr. 7 lentelę). Vidutinis peripapiliarinės gyslainės storis buvo didžiausias praėjus 3–10 d. po trabekulektomijos ($P < 0,001$), iki 3 mėn. jis nedaug sumažėjo, palyginti su pirmuoju pooperaciniu vizitu ($P < 0,001$), o vėliau reikšmingai nekito ($P > 0,05$).

4.2.6. Tinklainės pokyčiai

Tyrimo metu stebėtas peripapiliarinio TNSS plonėjimas po trabekulektomijos (žr. 8 lentelę). Palyginti su pradiniu TNSS storiumi ($53,73 \pm 14,01 \mu\text{m}$), vidutinio TNSS storio pokytis buvo reikšmingas nuo 3 iki 12 mėn. po operacijos ($P < 0,001$). Vidutinis TNSS storis mažėjo iki 9 mėn. ($P = 0,004$, 6 mėn. vs. 12 mėn.), o tarp vėlesnių vizitų nesiskyrė ($P > 0,05$).

Daugelyje sektorių TNSS suplonėjimas, palyginti su baziniu, taip pat nustatytas nuo 3 pooperacinio mėn. ir progresavo iki 6–9 mėn. (žr. 8 lentelę). Smilkininiame ir apatiniame smilkininiame sektoriuose TNSS suplonėjimas, palyginti su pradiniu, buvo reikšmingas tik nuo 6 mėn. Viršutinio nosinio TNSS suplonėjimas rastas 3 mėn. po trabekulektomijos, o vėliau reikšmingai nekito. Labiausiai TNSS suplonėjo apatiniame nosiniame sektoriuje (nuo $59,76 \pm 18,95 \mu\text{m}$ iki $54,31 \pm 18,30 \mu\text{m}$, $P < 0,001$), mažiausiai – smilkininiame kvadrante (nuo $43,78 \pm 12,70 \mu\text{m}$ iki $41,50 \pm 12,55 \mu\text{m}$, $P < 0,001$).

7 lentelė. Gyslainės storio parametrų dinamika po trabekelektomijos

Lokalizacija	Gyslainės storis (μm) <i>Vidurkis\pmSD; mediana (IQR)</i>							
	Pradinis	3–10 d.	1 mėn.	3 mėn.	6 mėn.	9 mėn.	12 mėn.	P *
PP – GS	120 \pm 51	153 \pm 61	138 \pm 57	135 \pm 55	131 \pm 56	131 \pm 56	130 \pm 56	<0,001
	111 (57)	146 (82)	128 (69)	121 (61)	118 (63)	114 (67)	114 (63)	
NP – GS	129 \pm 54	163 \pm 69	147 \pm 62	145 \pm 62	140 \pm 61	138 \pm 62	136 \pm 62	<0,001
	120 (54)	154 (89)	137 (71)	131 (60)	129 (69)	128 (71)	123 (63)	
SP – GS	127 \pm 63	158 \pm 72	144 \pm 70	141 \pm 69	136 \pm 69	138 \pm 69	139 \pm 71	<0,001
	111 (81)	159 (11)	137 (78)	132 (84)	126 (82)	124 (81)	123 (80)	
AP – GS	95 \pm 48	124 \pm 6	111 \pm 55	106 \pm 50	103 \pm 51	103 \pm 53	103 \pm 50	<0,001
	84 (48)	112 (75)	94 (59)	95 (48)	90 (49)	86 (51)	87 (53)	
VP – GS	131 \pm 59	168 \pm 72	152 \pm 64	147 \pm 63	143 \pm 63	145 \pm 64	143 \pm 63	<0,001
	125 (64)	156 (93)	141 (84)	132 (87)	129 (81)	131 (79)	134 (79)	

AP – apatinis peripapilinis, PP – vidutinis peripapilinis, GS – gyslainės storis, IQR – interkvartilinis intervalas, NP – nosinis peripapilinis, SP – smilkininis peripapilinis, VP – viršutinis peripapilinis.

* Gyslainės parametro palyginimas tarp vizitų (Friedmano testo P reikšmė).

Po trabekelektomijos visose lokalizacijose pastebėtas reikšmingas gyslainės sustorėjimas, palyginti su pradiniu gyslainės storium, P < 0,001 (Nemenyi *post-hoc* testo P reikšmė).

8 lentelė. Tinklainės storio parametrų dinamika po trabekulektomijos

Lokalizacija	Tinklainės parametras storis (μm) <i>Vidurkis</i> ± <i>SD</i> ; <i>mediana</i> (<i>IQR</i>)							<i>P</i> *
	Pradinis	3–10 d.	1 mėn.	3 mėn.	6 mėn.	9 mėn.	12 mėn.	
TNSS	53,73±14,01 51 (20)	54,27±14,28 52 (19)	52,44±14,05 50 (18)	51,40±13,57 49 (17)***	50,96±13,59 48 (17,75)***	50,11±13,28 47 (18,50)***	49,68±12,86 47 (19)***	<0,001
VS – TNSS	65,75±21,82 62 (23)	65,74±22,96 59 (25)	63,04±21,66 57 (23)	62,71±21,24 56,5 (27,25)†	62,79±20,91 58,5 (24)†	61,56±20,65 56 (26,25)***	61,03±20,07 56 (25)***	<0,001
VN – TNSS	56,96±17,99 54 (26)	58,43±19,45 56 (27)	55,82±18,18 55 (25)	54,27±17,79 51,5 (24,25)†	53,55±16,54 50,5 (23,75)***	53,15±16,48 52 (22)***	52,50±16,03 50 (21)***	<0,001
N – TNSS	46,90±14,01 51 (20)	54,27±14,28 52 (19)	52,44±14,05 50 (18)	51,40±13,57 49 (17)***	50,96±13,59 48 (17,75)***	50,12±13,26 47 (18,50)***	49,68±12,86 47 (19)***	<0,001
AS – TNSS	65,78±28,29 56 (26)	65,99±27,33 57 (27)	64,38±28,49 56 (28)	63,20±27,25 54,5 (24)	61,90±26,80 53,5 (27)***	61,10±26,81 54 (25,25)***	61,13±26,71 53 (26)***	<0,001
AN – TNSS	59,76±18,95 56 (22)	60,27±19,45 56 (23)	57,50±19,34 54 (22)	56,78±18,52 53,5 (24)***	56,49±18,61 52,5 (21,5)***	55,35±18,17 54,5 (21,5)***	54,31±18,30 51 (21)***	<0,001
S – TNSS	43,78±12,70 41 (15)	44,97±13,87 44 (17)	43,36±13,06 40 (16)	42,76±13,15 40 (17)	43,00±13,69 39,5 (16)†	49,59±12,76 38,5 (15)***	41,50±12,55 38 (15)***	<0,001
Gelfonosios dėmės centrinis sektorius	266±18 266 (25)	270±18*** 273 (23)	267±18† 269 (25)	268±18,34*** 269 (25)	269±19*** 270 (25)	267±18*** 268 (24)	267±19*** 268 (23)	<0,001
Gelfonosios dėmės duobutė	226±16 227 (235)	228±19,09 224 (20,0)	225±157 224 (18)	226±16,39 225 (20)	226±173 225 (23)	225±16 224 (18)	225±17 22 (21)	0,731

AN – apatinis nosinis, AS – apatinis smilkininis, IQR – interkvartilinis intervalas, N – nosinis, S – smilkininis, TNSS – vidutinis tinklainės storio skaidulų sluoksniu storis, VN – viršutinis nosinis, VS – viršutinis smilkininis.

* Tinklainės parametrų palyginimas tarp vizitų (Friedmano testo P reikšmė).

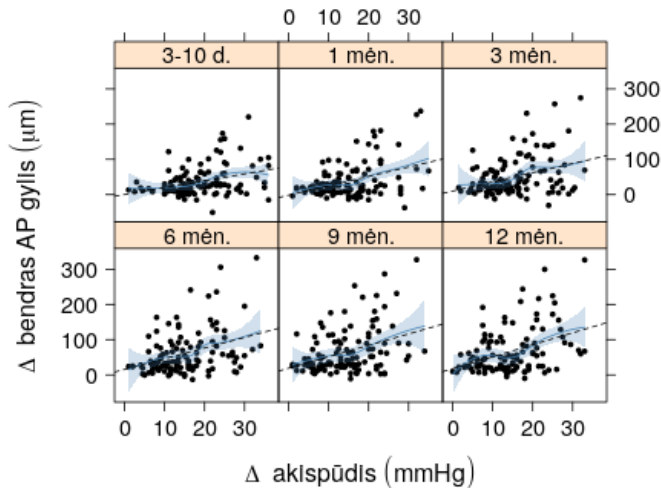
††† P < 0,001, †† P < 0,01, † P < 0,05, palyginimas su priešoperaciniu tinklainės storio skaidulų sluoksniu storio (Nemenyi *post-hoc* testo P reikšmė).

Po trabekulektomijos visų vizitų metu, nustatytas nedidelis, tačiau statistiškai reikšmingas geltonosios dėmės tinklainės centrinio sektoriaus sustorėjimas, palyginti su pradiniu parametru ($266 \pm 18 \mu\text{m}$) ($P \leq 0,007$) (žr. 8 lentelę). Pooperacinis subfoveolinis tinklainės storis, palyginti su pradiniu ($226 \pm 16 \mu\text{m}$), reikšmingai nekito ($P > 0,05$).

4.3. Veiksnių, susijusių su akytosios plokštelės biomechanika, analizė

4.3.1. Veiksniai, asocijuoti su akytosios plokštelės gylio pokyčiais

Vienalypiuose modeliuose nustatyta, kad jaunesnis tiriamųjų amžius, didesnis pradinis akispūdis ir jo sumažėjimas, plonesnis pradinis TNSS storis, gaubtesnė AP (N-S ir V-A meridianuose), teigiamasis BFI, mažesnis BMA plotas ir akies ašies sutrumpėjimas buvo asocijuoti su AP paseklėjimu po glaukomos operacijos (žr. 9 lentelę). Įvertinus šių veiksnių sąveiką daugialypiame modelyje, reikšmingi išliko jaunesnio amžiaus ($\beta = -2,27 \mu\text{m}/\text{m}$, 95 % PI $-3,05$ iki $-1,50$, $P < 0,001$), akispūdzio sumažėjimo ($\beta = 2,78 \mu\text{m}/\text{mmHg}$, 95 % PI $1,07$ – $4,49$, $P = 0,002$), pradinio AP gaubtumo ($\beta = -0,08 \mu\text{m}/\text{mm}^{-1}$, 95 % PI $-0,11$ iki $-0,04$, $P < 0,001$; $\beta = -0,05 \mu\text{m}/\text{mm}^{-1}$, 95 % PI $-0,06$ iki $-0,03$, $P < 0,001$, atitinkamai N-S ir V-A gaubtumo kreivėms) ir BFI parametrai ($\beta = 52,29 \mu\text{m}$, 95 % PI $12,72$ – $91,86$, $P = 0,001$) (VIF $< 4,7$) (žr. 9 lentelę). Akispūdzio ir AP gylio pokyčių sąsajos pooperaciniu laikotarpiu pavaizduotos 20 pav.



20 pav. Akytosios plokštelės gylio pokyčių sąsajos su akispūdzio sumažėjimu po trabekulektomijos

Nustatyta teigiama koreliacija tarp AP seklėjimo ir akispūdzio sumažėjimo ($\rho_1 = 0,353$, $\rho_2 = 0,400$, $\rho_3 = 0,348$, $\rho_4 = 0,361$, $\rho_5 = 0,369$, $\rho_6 = 0,402$, $P < 0,001$, atitinkamai visiems pooperaciniams vizitams). AP – akytoji plokštelė.

9 lentelė. Veiksnių, asocijuotų su aktyviosios plokštelės gylio pokyčiais, regresinė analizė

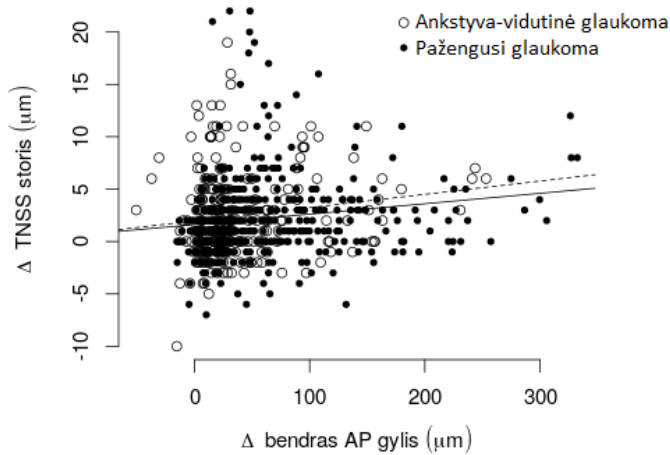
Veiksny	AP gylio pokytis, μm		
	Vienalypė analizė β (95% PI)	Daugialypė analizė β (95% PI)	
	P	P	
Amžius, m.	-2,76 (-3,88 iki -1,65)	-2,27 (-3,05 iki -1,50)	<0,001
Lytis, vyr.	-6,17 (-26,32 iki 13,98)	-9,81 (-22,1 iki 2,48)	0,550
Pradinis akies ašies ilgis, mm	3,40 (-8,01 iki 14,80)		0,561
Pradinis akispūdis, mmHg	2,11 (0,67 iki 3,55)	-1,89 (-3,84 iki 0,05)	0,005
Akispūžio sumažėjimas po 1 m., mmHg	2,55 (1,33 iki 3,77)	2,78 (1,07 iki 4,49)	<0,001
Pradinis CRS, μm	-0,15 (-0,45 iki 0,16)		0,350
Pradinis akipločio MD, dB	-0,82 (-1,94 iki 0,30)		0,156
Akipločio MD sumažėjimas per 1 m., dB	-1,62 (-6,38 iki 3,14)		0,506
Pradinis TNSS storis, μm	-0,81 (-1,54 iki -0,09)	-0,0003 (-0,48 iki 0,48)	0,030
TNSS suplonėjimas per 1 m., μm	1,20 (-1,21 iki 3,61)		0,330
Pradinis BMA plotas, μm^2	-27,37 (-52,76 iki -1,98)	6,10 (-11,23 iki 23,43)	0,037
Pradinis BFI, μm	-55,27 (-109,57 iki -0,97)	52,29 (12,72 iki 91,86)	0,049
Pradinis N-S gaubtumai, mm^{-1}	-0,15 (-0,20 iki -0,11)	-0,08 (-0,11 iki 0,04)	<0,001
Pradinis V-A gaubtumai, mm^{-1}	-0,06 (-0,07 iki -0,04)	-0,05 (-0,06 iki -0,03)	<0,001

AP – akytoji plokštelė, BFI – bendrasis formos indeksas, BMA – Bruch'o membranos atsidarymas, CRS – centrinis ragenos storis, MD – vidutinis nuokrypis, N-S – nosinis-smulkminis, TNSS – tinklainės nervinių skaidulų sluoksnis, PI – pasikliautiniai intervalai, V-A – viršutinis-apatinis.

Į daugialypį modelį įtraukti regresoriai, kurių reikšmingumo lygmuo $P < 0,1$. adaptuota pagal tiriamojo amžių ir lytį.

Siekiant išvengti multikolinearumo, akies ašies sutrumpėjimo įtaka (vienalypis mod., $\beta = 184,09 \mu\text{m}/\text{mm}$, 95 % PI 86,87–281,32, $P < 0,001$) įvertinta atskirame daugialypiame modelyje, neįtraukiant akispūdžio mažėjimo regresoriaus, nes šie kintamieji stipriai koreliavo tarpusavyje. Pooperacinis akies ašies ilgio sutrumpėjimas išliko reikšmingas veiksnys AP sklėjimui (daugialypis mod., $\beta = 106,62 \mu\text{m}/\text{mm}$, 95 % PI 37,52–175,72, $P = 0,003$) ($VIF < 2$).

Atsižvelgus į tiriamųjų amžių ir lytį, vidutinio AP gylio pokyčių sąsają su baziniais gyslainės bei tinklainės storių parametrais ir jų pooperaciniais pokyčiais nenustatyta ($P > 0,05$).



21 pav. Pooperacinio akytosios plokštelės sklėjimo koreliacija su TNSS plonėjimu ankstyvos-vidutinės ir pažengusios glaukomos grupėse
 AP – akytoji plokštelė, TNSS – tinklainės nervinių skaidulų sluoksnis. Visi pooperaciniai stebiniai.

Analizuotos sektorinių AP gylių pokyčių po trabekulektomijos sąsajos su atitinkamos lokalizacijos pradiniais sektoriniais TNSS storiais. Vienalypiuose modeliuose pooperacinis AP sklėjimas apatiniame smilkininiame, viršutiniame smilkininiame ir viršutiniame nosiniame sektoriuose buvo susijęs su atitinkamų sektorių pradiniu TNSS storio (atitinkamai: $\beta = -0,43 \mu\text{m}/\mu\text{m}$, 95 % PI $-0,82$ iki $0,03$, $P = 0,038$; $\beta = -0,67 \mu\text{m}/\mu\text{m}$, 95 % PI $-1,32$ iki $-0,01$, $P = 0,049$; $\beta = -0,84 \mu\text{m}/\mu\text{m}$, 95 % PI $-1,65$ iki $-0,03$, $P = 0,045$). Kartu įvertinus tiriamųjų amžiaus ir lyties įtaką, šios sąsajos tapo statistiškai nereikšmingos.

Vidutinio TNSS storio pokyčių sąsajoms su bendrojo AP gylio pokyčiais visų pooperacinių vizitų metu įvertinti atlikta GEE modelių analizė (atsižvelgiant į amžių, lytį ir akispūdį) visoje imtyje ir atskirai ankstyvos-vidutinės bei pažengusios glaukomos grupėse. Didesnis TNSS plonėjimas buvo asocijuotas su bendrojo AP gylio mažėjimu ($\beta = 0,016 \mu\text{m}/\mu\text{m}$, 95 % PI 0,01–0,02, $P < 0,001$). Ši asociacija ankstyvos-vidutinės glaukomos grupėje buvo stipresnė ($\beta = 0,031 \mu\text{m}/\mu\text{m}$, 95 % PI 0,02–0,04, $P < 0,001$) negu pažengusios glaukomos grupėje ($\beta = 0,011 \mu\text{m}/\mu\text{m}$, 95 % PI 0,004–0,02, $P = 0,003$) ($P = 0,014$, skirtumui tarp grupių) (žr. 21 pav.).

Atlikus analogišką GEE modelių analizę akipločio parametrų, asociacija tarp akipločio PSD blogėjimo ir AP seklėjimo nustatyta tik ankstyvos-vidutinės glaukomos grupėje ($\beta = 0,004 \mu\text{m}/\text{dB}$, 95 % PI 0,0004–0,007, $P = 0,028$). Akipločio MD pokyčių sąsajų su AP seklėjimu nerasta nei bendrojoje imtyje, nei pogrupiuose ($P > 0,05$).

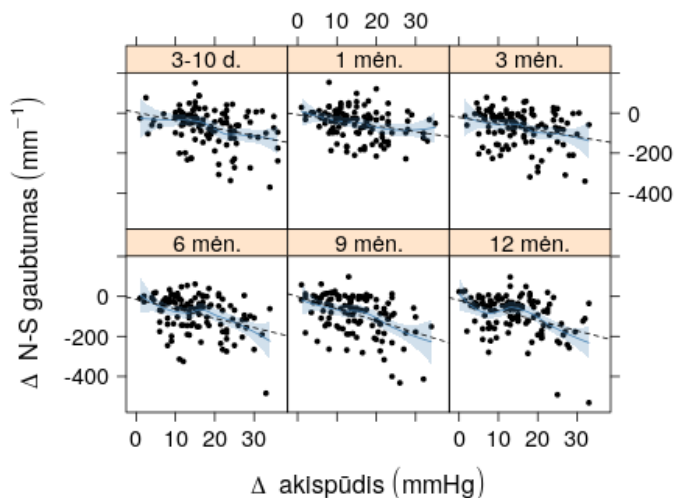
4.3.2. Veiksniai, asocijuoti su akytosios plokštelės gaubtumo pokyčiais

4.3.2.1. Veiksniai, asocijuoti su akytosios plokštelės gaubtumo pokyčiais horizontaliame meridiane

Vienalypės regresijos modeliais nustatytas reikšmingas ryšys tarp didesnio AP plokštėjimo N-S meridiane ir jaunesnio amžiaus, didesnio pradinio akispūdžio ir jo sumažėjimo, plonesnio priešoperacinio TNSS ir didesnio jo plonėjimo, mažesnio pradinio BMA ploto, gilesnės pradinės AP ir didesnio akies ašies sutrumpėjimo (žr. 10 lentelę). Įvertinus regresorių tarpusavio sąveiką, daugialypės regresijos rezultatai parodė reikšmingą N-S gaubtumo pokyčio asociaciją su jaunesniu amžiumi ($\beta = 3,23 \text{ mm}^{-1}/\text{m.}$, 95 % PI 1,75–4,71, $P < 0,001$), mažesniu pradiniu akispūdžiu ($\beta = 4,26 \text{ mm}^{-1}/\text{mmHg}$, 95 % PI 0,49–8,03, $P = 0,029$), didesniu akispūdžio sumažėjimu ($\beta = -5,92 \text{ mm}^{-1}/\text{mmHg}$, 95 % PI -9,14 iki -2,69, $P = <0,001$) (žr. 22 pav.) ir TNSS suplonėjimu per metus ($\beta = -4,22 \text{ mm}^{-1}/\mu\text{m}$, 95 % PI -7,59 iki -0,85, $P = 0,016$) ($\text{VIF} < 5$).

Siekiant išvengti multikolinearumo, akies ašies sutrumpėjimo įtaka (vienalypis mod., $\beta = -312,29 \text{ mm}^{-1}/\text{mm}$, 95 % PI -443,86 iki -180,71, $P < 0,001$) įvertinta atskirame daugialypiame modelyje, neįtraukiant akispūdžio sumažėjimo regresoriaus, nes šie kintamieji stipriai koreliavo tarpusavyje. Pooperacinis akies ašies ilgio sutrumpėjimas daugialypiame modelyje išliko reikšmingas veiksnys, asocijuotas su N-S plokštėjimu ($\beta = -$

272,08 mm⁻¹/mm, 95 % PI -401,95 iki -142,21, P < 0,001), o pradinio akispūdžio sąsaja tapo nereikšminga ($\beta = -0,04$ mm⁻¹/mmHg, PI -2,13 iki 2,04, P = 0,969) (VIF < 2).



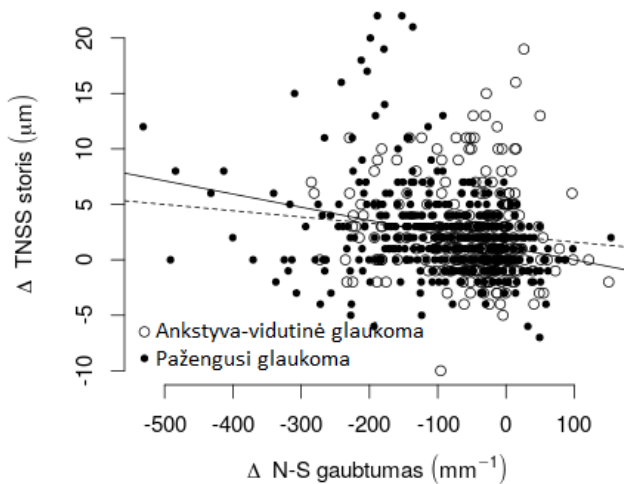
22 pav. Akytosios plokštelės N-S gaubtumo pokyčių sąsajos su akispūdžio sumažėjimu po trabekulektomijos

Nustatyta teigiama koreliacija tarp N-S plokštėjimo ir akispūdžio sumažėjimo ($\rho_1 = 0,327$, $\rho_2 = 0,288$, $\rho_3 = 0,274$, $\rho_4 = 0,380$, $\rho_5 = 0,438$, $\rho_6 = 0,403$, P < 0,002, atitinkamai visiems pooperaciniams vizitams). N-S – nosinis-smilkininis.

Atsižvelgus į tiriamųjų amžių ir lytį, N-S plokštėjimo sąsajų su priešoperaciniais gyslainės ir geltonosios dėmės tinklainės parametrais nerasta (P > 0,05), tačiau po trabekulektomijos nustatyta teigiama asociacija tarp N-S plokštėjimo ir vidutinio peripapilinio gyslainės storio didėjimo ($\beta = 0,9$ mm⁻¹/μm, 95 % PI 0,54–1,27, P < 0,001) bei geltonosios dėmės centrinio sektoriaus storėjimo ($\beta = 1,51$ mm⁻¹/μm, 95 % PI 0,68–2,34, P = 0,003).

GEE modelių analizė, įvertinusi vidutinio TNSS storio pooperacinius pokyčius visų vizitų metu (atsižvelgiant į amžių, lytį ir akispūdį), atskleidė, kad didesnis TNSS plonėjimas siejosi su AP plokštėjimu N-S meridiane ($\beta = 0,005$ μm/mm⁻¹, 95 % PI 0,001–0,009, P = 0,007) (žr. 23 pav.). Sąsajų skirtumo tarp ankstyvos-vidutinės bei pažengusios glaukomos grupių nerasta (P > 0,05).

Pooperacinių akipločio pokyčių asociacijų su AP N-S plokštėjimu nei visoje imtyje, nei pogrupiuose pagal ligos pažengimą nenustatyta (P > 0,05).



23 pav. Pooperacinio akytosios plokštelės N-S plokštėjimo koreliacija su TNSS plonėjimu ankstyvos-vidutinės ir pažengusios glaukomos grupėse
N-S – nosinis-smilkininis, TNSS – tinklainės nervinių skaidulų sluoksnis. Visi pooperaciniai stebiniai.

4.3.2.2. Veiksniai, asocijuoti su akytosios plokštelės gaubtumo pokyčiais vertikaliame meridiane

Vienalype regresine analize nustatytos AP plokštėjimo V-A meridiane sąsajos su didesniu pradiniu akispūdžiu ir ženklėsiu jo sumažėjimu bei baziniais AP parametrais: gilesne, gaubtesne horizontalioje ašyje AP, mažesniu BFI ir BMA (žr. 10 lentelę). Daugialypė analizė parodė asociaciją tik su morfologiniais AP parametrais: AP gyliu ($\beta = -2,25 \text{ mm}^{-1}/\mu\text{m}$, 95 % PI $-3,10$ iki $-1,4$, $P < 0,001$), BFI ($\beta = 489,19 \text{ mm}^{-1}$, 95 % PI $80,62$ – $897,76$, $P = 0,021$) ir N-S gaubtumu ($\beta = -0,77 \text{ mm}^{-1}/\text{mm}^{-1}$, 95 % PI $-1,36$ iki $-0,17$, $P = 0,013$) (VIF < 2). Akispūdžio veiksniai tapo nereikšmingi ($P_1 = 0,8$ ir $P_2 = 0,243$, atitinkamai pradiniam akispūdžiui ir jo sumažėjimui).

V-A plokštėjimo sąsajų su pradiniais gyslainės ir tinklainės geltonosios dėmės storių parametrais, atsižvelgus į tiriamųjų amžių ir lytį, nerasta ($P > 0,05$). Nustatyta teigiama asociacija tarp pooperacinio V-A plokštėjimo ir peripapilinės gyslainės storėjimo ($\beta = 1,02 \text{ mm}^{-1}/\mu\text{m}$, 95 % PI $0,07$ – $1,97$, $P < 0,036$).

GEE modeliuose, įvertinus AP V-A sklėjimo sąsajas su vidutinio TNSS storio ir akipločio parametrų pokyčiais visų pooperacinių vizitų metu (atsižvelgus į akispūdį, amžių bei lytį), reikšmingų asociacijų nei bendrojoje imtyje, nei pogrupiuose pagal ligos pažengimą nerasta ($P > 0,05$).

10 lentelė. Veiksnių, asocijuotų su aktyviosios plokštelės gaubtumo pokyčiais, regresinė analizė

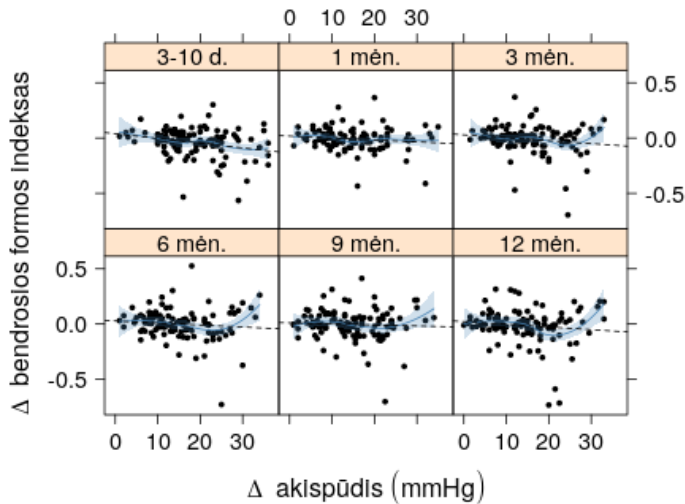
Veiksnys	N-S gaubtumo pokytis, mm ⁻¹			V-A gaubtumo pokytis, mm ⁻¹		
	Vienalytė analizė <i>B (95% PI)</i>	Daigialytė analizė <i>β (95% PI)</i>	<i>P</i>	Vienalytė analizė <i>β (95% PI)</i>	Daigialytė analizė <i>β (95% PI)</i>	<i>P</i>
Amžius, m.	3,50 1,91 iki 5,09	3,23 1,75 iki 4,71	<0,001	6,06 -4,53 iki 16,64	-1,04 -9,94 iki 7,86	0,265
Lytis, vyr.	-3,51 -31,69 iki 24,67	1,24 -22,12 iki 24,60	0,808	1,29 -173,08 iki 175,66	44,15 -99,55 iki 187,84	0,988
Pradinis akies ašies ilgis, mm	-3,47 -19,41 iki 12,47	0,671	0,671	-43,82 -142,17 iki 54,52	0,384	0,384
Pradinis akispūdis, mmHg	-3,01 -5,02 iki -1,00	0,004	0,004	-13,99 -26,63 iki -1,35	0,032	0,032
Akispūdzio sumažėjimas po 1 m., mmHg	-3,59 -5,30 iki -1,89	<0,001	<0,001	-5,92 -9,14 iki -2,67	-14,69 -25,69 iki -3,68	0,010
Pradinis CRS, μm	0,14 -0,29 iki 0,56	0,534	0,534	0,15 -2,51 iki 2,80	0,915	0,915
Pradinis akipločio MD, dB	1,16 -0,40 iki 2,73	0,148	0,148	3,94 -5,80 iki 13,68	0,429	0,429
Akipločio MD sumažėjimas per 1 m., dB	5,49 -1,27 iki 12,25	0,115	0,115	10,86 -29,57 iki 51,28	0,600	0,600
Pradinis TNSS storis, μm	1,09 0,07 iki 2,10	0,038	0,038	3,67 -2,68 iki 10,03	0,260	0,260
TNSS suplonėjimas per 1 m., μm	-3,93 -7,23 iki -0,63	0,021	0,021	6,86 -13,99 iki 27,71	0,520	0,520
Pradinis BMA plotas, μm ²	36,49 0,98 iki 72,01	0,047	0,047	22,21 -8,82 iki 53,23	0,164	0,164
Pradinis bendrasis AP gylis, μm	-0,13 -0,24 iki -0,02	0,017	0,017	-1,85 -2,44 iki -1,27	<0,001	<0,001
Pradinis BFI	24,57 -52,51 iki 101,64	0,533	0,533	814,46 362,19 iki 1266,72	489,19	0,021
Pradinis N-S gaubtumas, mm ⁻¹	-	-	-	0,68 0,24 iki 1,12	-0,77 -1,36 iki -0,17	0,003
Pradinis V-A gaubtumas, mm ⁻¹	0,02 -0,01 iki 0,04	0,135	0,135	-	-	-

AP – aktyjoji plokštelė, BFI – bendrosios formos indeksas, BMA – Bruch'o membranos atsidarymas, CRS – centrinis ragenos storis, MD – vidutinis nuokrypis, N-S – nosinis smilkinis, PI – pasikliautiniai intervalai, TNSS – tinklainės nervinių skaidulų sluoksnis, V-A – viršutinis-apatinis.

I daigialyptus modelius įtraukti regresoriai, kurių reikšmingumo lygmuo $P < 0,1$; adaptuota pagal tiriamojo amžių ir lytį.

4.3.3. Veiksniai, asocijuoti su akytosios plokštelės bendrosios formos pokyčiais

Vienalypė regresinė analizė atskleidė, kad AP BFI dinamika po trabekulektomijos buvo asocijuota su baziniais AP morfologiniais parametrais ir TNSS pooperaciniais pokyčiais (žr. 11 lentelę). Su BFI teigiamu pokyčiu (balno formos kryptimi) siejosi gilesnė, labiau vertikaloje ašyje gaubta pradinė AP ir plonėjantis TNSS; pooperacinis akispūdžio sumažėjimas buvo beveik reikšmingas regresorius ($\beta = -0,002$, PI $-0,005$ iki $0,0001$, $P = 0,061$). Veiksnių tarpusavio sąveika įvertinta daugialypės regresijos modelyje, adaptuotame pagal lytį, amžių ir bazinį TNSS storį ($VIF < 2$). Su teigiamu AP BFI pokyčiu liko asocijuoti šie veiksniai: akispūdžio sumažėjimas (žr. 24 pav.), priešoperacinis AP gaubtumumas vertikaloje ašyje ir TNSS suplonėjimas per metus (žr. 11 lentelę). Modelio adaptavimas pradiniam TNSS storiui atmetė galimybę, kad pooperaciniai TNSS plonėjimo veiksnio rezultatai galėjo būti nulemti pradinio TNSS storio.



24 pav. Akytosios plokštelės bendrosios formos indekso pokyčių sąsaja su akispūdžio sumažėjimu po trabekulektomijos

Stebėta teigiama koreliacija tarp BFI poslinkio balno formos kryptimi ir akispūdžio sumažėjimo ($\rho_1 = 0,275$, $\rho_2 = 0,288$, $\rho_3 = 0,241$, $\rho_4 = 0,252$, $\rho_5 = 0,250$, $\rho_6 = 0,237$, $P < 0,01$, atitinkamai visiems pooperaciniams vizitams).

11 lentelė. Veiksnių, asocijuotų su aktyvios plokštelės bendrosios formos pokyčiais, regresinė analizė

Veiksny	AP bendrosios formos indekso pokytis		
	Vienalypė analizė β (95% <i>PI</i>)	<i>P</i>	Daugialypė analizė β (95% <i>PI</i>)
Amžius, m.	-0,00007 (-0,002 iki 0,002)	0,952	-0,0008 (-0,003 iki 0,001)
Lytis, vyr.	0,020 (-0,019 iki 0,058)	0,324	0,028 (-0,006 iki 0,062)
Pradinis akies ašies ilgis, mm	0,015 (-0,007 iki 0,037)	0,175	
Pradinis akispūdis, mmHg	-0,002 (-0,005 iki 0,001)	0,186	
Akispūžio sumažėjimas po 1 m., mmHg	-0,002 (-0,005 iki 0,0001)	0,061	-0,003 (-0,006 iki -0,001)
Pradinis CRS, μ m	0,0001 (-0,0005 iki 0,0007)	0,643	
Pradinis akipločio MD, dB	0,001 (-0,001 iki 0,003)	0,306	
Akipločio MD sumažėjimas per 1 m., dB	0,003 (-0,007 iki 0,012)	0,609	
Pradinis TNSS storis, μ m	0,0007 (-0,0008 iki 0,002)	0,368	-0,0006 (-0,002 iki 0,001)
TNSS suplonėjimas per 1 m., μ m	0,005 (0,0001 iki 0,009)	0,047	0,007 (0,003 iki 0,012)
Pradinis BMA plotas, μ m ²	0,026 (-0,023 iki 0,076)	0,302	
Pradinis bendrasis AP gylis, μ m	-0,0002 (-0,0003 iki -0,00004)	0,013	0,00003 (-0,0002 iki 0,0002)
Pradinis N-S gaubtumai, mm ⁻¹	0,00006 (-0,00004 iki 0,0002)	0,249	
Pradinis V-A gaubtumai, mm ⁻¹	0,00007 (0,00004 iki 0,0001)	<0,001	0,00006 (0,00003 iki 0,0001)

AP – aktyvi plokštelė, BMA – Bruch'o membranos atsiskyrimas, CRS – centrinis ragenos storis, MD – vidutinis nuokrypis, TNSS – tinklainės nervinių skaidulų sluoksnis, N-S – nosinis-smilkininis, PI – pasikliautiniai intervalai, V-A – viršutinis-apatinis.

Į daugialypį modelį įtraukti regresoriai, kurių reikšmingumo lygmuo $P < 0,1$; adaptuota pagal amžiu, lytį ir pradinį TNSS storį.

BFI pokyčių sąsajų su pradiniais gyslainės ir tinklainės storių parametrais, atsižvelgus į tiriamųjų amžių ir lytį, nerasta ($P > 0,05$). Po trabekulektomijos nustatyta asociacija tarp BFI didėjimo ir vidutinio peripapilinio gyslainės storio didėjimo ($\beta = 0,001 \text{ 1}/\mu\text{m}$, 95 % PI 0,006–0,01, $P < 0,001$) bei geltonosios dėmės centrinio sektoriaus storėjimo ($\beta = 0,003 \text{ 1}/\mu\text{m}$, 95 % PI 0,003–0,001, $P = 0,005$).

GEE modelių analizė, įvertinusi vidutinio TNSS storio pooperacinius pokyčius per visus metus (atsižvelgiant į amžių, lytį ir akispūdį), parodė, kad TNSS plonėjimas silpnai teigiamai siejosi su BFI pokyčiu ($\beta = 0,002 \mu\text{m}/0,001$ skalės padalai, 95 % PI 0,0002–0,004, $P = 0,048$). Sąsajų skirtumo tarp ankstyvos-vidutinės bei pažengusios glaukomos grupių nerasta ($P > 0,05$).

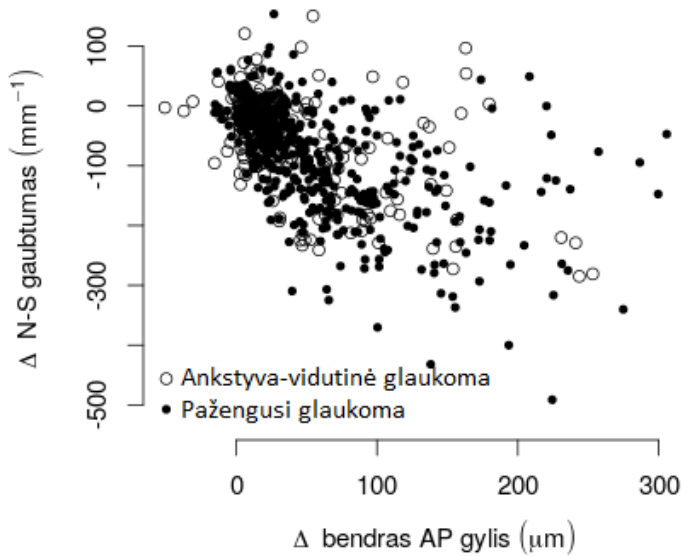
Analogiškai įvertinus akipločio parametrus, rasta silpna akipločio MD blogėjimo asociacija su BFI teigiamu pokyčiu tik pažengusios glaukomos grupėje ($\beta = 0,003 \text{ dB}/0,001$ skalės padalai, 95 % PI 0,0002–0,005, $P = 0,035$). Akipločio PSD asociacijų su BFI pokyčiu nenustatyta ($P > 0,05$).

4.3.4. Akytosios plokštelės morfologinių pokyčių tarpusavio sąsajos

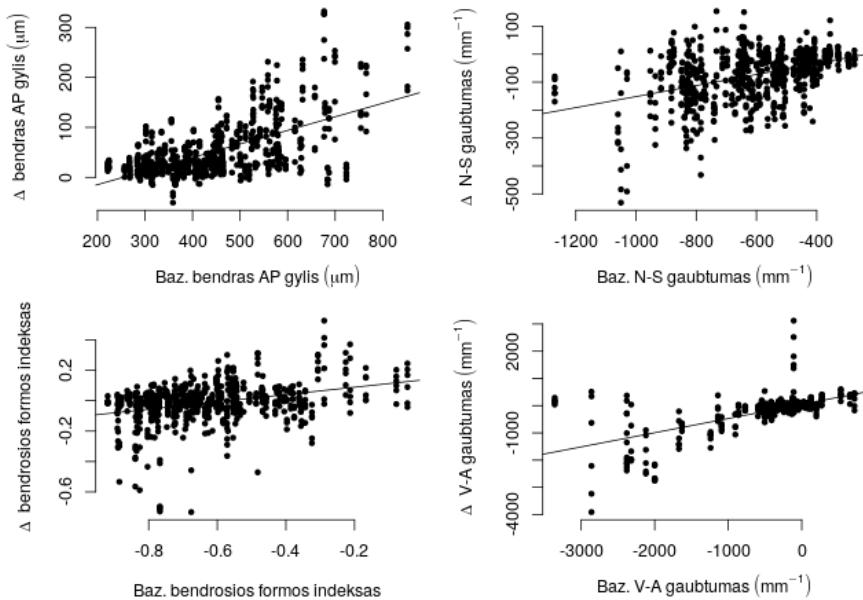
Viso tyrimo metu stebėta teigiama koreliacija tarp pooperacinio AP plokštėjimo ir AP bendrojo gylio mažėjimo (AP seklėjimo) ($\rho_1 = 0,647$, $\rho_2 = 0,515$, $P < 0,001$, atitinkamai N-S ir V-A gaubtumui po 12 mėn.) (žr. 25 pav.). Be to, AP abiejų meridianų gaubtumo pokyčiai teigiamai koreliavo tarpusavyje ($\rho_1 = 0,258$, $P_1 = 0,005$; $\rho_2 = 0,275$, $P_2 = 0,003$; $\rho_3 = 0,232$, $P_3 = 0,012$, atitinkamai po 3–10 d., 1 mėn., 9 mėn.).

Po trabekulektomijos teigiamas AP BFI pokytis koreliavo su V-A plokštėjimu ($\rho_1 = 0,517$, $\rho_2 = 0,724$, $P < 0,001$) ir AP seklėjimu ($\rho_1 = 0,363$, $\rho_2 = 0,231$, $P < 0,05$) (atitinkamai po 3–10 d. ir 12 mėn.). BFI koreliacija su N-S plokštėjimu buvo reikšminga tik pirmo pooperacinio vizito metu ($\rho = 0,351$, $P < 0,001$).

AP morfologinių pokyčių amplitudė viso tyrimo metu teigiamai koreliavo su to paties parametro baziniu dydžiu, t. y. gilesnė AP smarkiau seklėjo ($\rho = 0,601$, $P < 0,001$), gaubtesnė AP labiau plokštėjo ($\rho_1 = 0,413$, $P_1 < 0,001$, $\rho_2 = 0,613$, $P_2 < 0,001$, atitinkamai N-S ir V-A gaubtumui), neigiamesnis AP BFI koreliavo su jo didesniu teigiamu pokyčiu ($\rho = 0,331$, $P < 0,001$) (žr. 26 pav.).



25 pav. Akytosios plokštelės bendrojo gylio ir N-S gaubtumo koreliacija AP – akytoji plokštelė, N-S – nosinis-smilkininis. Visi pooperaciniai stebiniai.



26 pav. Pooperacinių akytosios plokštelės morfologinių pokyčių koreliacija su to paties parametro baziniu dydžiu AP – akytoji plokštelė, N-S – nosinis-smilkininis, V-A –viršutinis-apatinis. Visi pooperaciniai stebiniai.

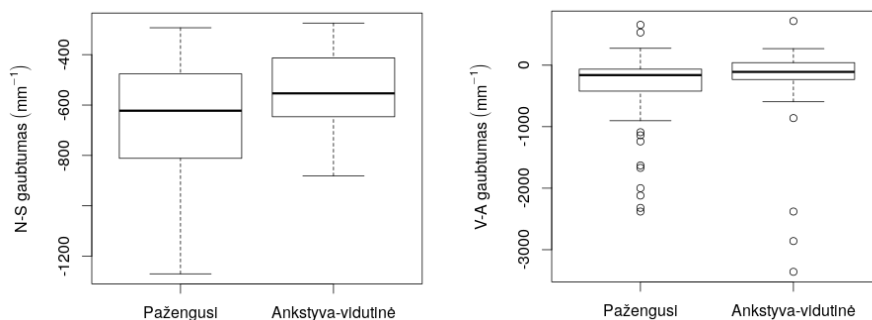
Nustatyta, kad didesnis pradinis BMA plotas siejosi su mažesniu pooperaciniu AP sklėjimu ($\rho = 0,157$, $P < 0,001$), mažesniu suplokštėjimu abiejuose meridianuose ($\rho_1 = 0,128$, $P_1 = 0,001$; $\rho_2 = 0,149$, $P_2 < 0,001$, atitinkamai N-S ir V-I ašyse) bei AP BFI neigiamu pokyčiu ($\rho = 0,086$, $P = 0,023$), tačiau daugialypė regresinė analizė šių sąsajų nepatvirtino.

Po trabekulektomijos BMA ploto sumažėjimas koreliavo su pooperaciniu AP sklėjimu ($\rho = 0,107$, $P = 0,005$), o sąsajų su gaubtumo ir bendrosios formos pokyčiais nebuvo rasta.

4.4. Akytosios plokštelės morfologinių pokyčių po trabekulektomijos lyginamoji analizė

4.4.1. Akytosios plokštelės pokyčių lyginimas, atsižvelgiant į glaukomos pažengimą

Prieš operaciją AP bendrojo ir sektorinių gylių bei BFI parametrai tarp ankstyvos-vidutinės bei pažengusios glaukomos grupių nesiskyrė ($P > 0,05$). Tuo tarpu pacientų, kuriems diagnozuota pažengusi glaukoma, pradinis AP gaubtumas N-S meridiane buvo didesnis (-623 [328] mm^{-1} , mediana [IQR]) negu pacientų, kuriems nustatyta ankstyvoji arba vidutinė stadija (-554 [232] mm^{-1}) ($P = 0,015$) (žr. 27 pav.). Pastebėta tendencija, kad tiriamųjų, kuriems diagnozuota pažengusi glaukoma, akyse pradinė AP yra gaubtesnė ir V-A meridiane (-161 [355] mm^{-1} vs. -109 [264] mm^{-1} , atitinkamai pažengusios vs. ankstyvos-vidutinės glaukomos grupės, $P = 0,094$), taip pat gilesnė (455 [199] μm vs. 404 [110] μm , $P = 0,071$), nei ankstyvos-vidutinės glaukomos grupėje, bet skirtumai nebuvo reikšmingi ($P > 0,05$).



27 pav. Akytosios plokštelės gaubtumas pacientų, kuriems nustatyta ankstyva-vidutinė arba pažengusi glaukoma, akyse prieš trabekulektomiją N-S – nosinis-smilkininis, V-A – viršutinis-apatinis.

Pooperaciniai morfologinių AP parametrų pokyčiai ankstyvos-vidutinės ir pažengusios glaukomos grupėse pateikti 12 lentelėje. Pažengusios glaukomos grupėje pastebėtas didesnis AP sklėjimas ($P_1 = 0,007$, $P_2 = 0,027$, $P_3 = 0,045$, $P_4 = 0,036$, atitinkamai po 3–10 d., 1 mėn., 6 mėn. ir 9 mėn.) ir plokštėjimas N-S meridiane ($P_1 = 0,022$, $P_2 = 0,043$, $P_3 = 0,020$, atitinkamai po 6 mėn., 9 mėn. ir 12 mėn.) negu tiriamųjų, kuriems nustatyta ankstyvoji

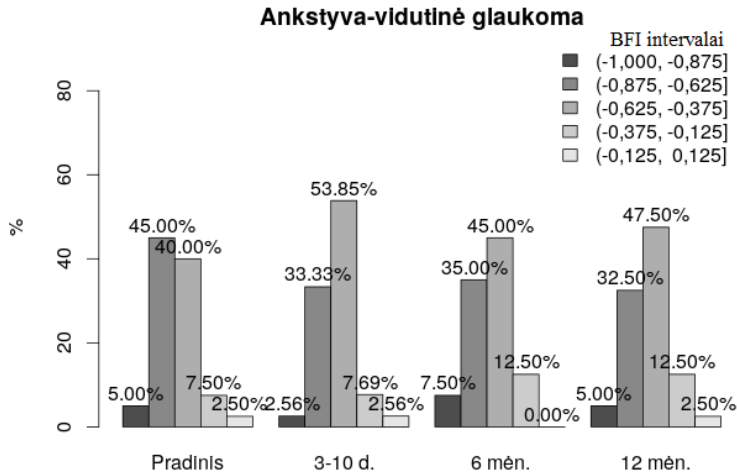
12 lentelė. Pooperaciniai aktytosios plokštelės parametrai pokyčiai ankstyvos-vidutinės bei pažengusios glaukomos grupėse

Parametras	AP morfologinio parametro pokytis					
	3–10 d.	1 mėn.	3 mėn.	6 mėn.	9 mėn.	12 mėn.
<i>Vidurkis±SD</i>						
Bendrasis AP gylis, μm						
AVG	19,7±24,5††	23,8±33,1†	38,5±50,2	48,4±52,4†	52,4±55,6†	53,5±54,7
PG	44,3±47,3	45,3±54,1	54,8±55,9	68,2±66,7	73,0±68,0	72,5±69,2
N-S gaubtumas, mm^2						
AVG	-56,9±76,7	-31,9±63,3	-48,5±76,2	-60,8±80,7†	-63,9±80,9†	-65,8±82,9†
PG	-73,9±98,4	-59,0±76,2	-81,2±89,2	-99,9±96,4	-100,8±106,9	-105,4±101,7
V-A gaubtumas, mm^2						
AVG	-17,5±122,8	-6,5±122,22	-142,3±598,6	-66,3±373,8	-109,9±473,5	-166,0±723,0
PG	-70,3±517,08	-106,1±437,9	-131,4±594,3	-173,1±632,6	-172,1±574,2	-181,3±523,8
BFI						
AVG	-0,037±0,089	0,012±0,092	-0,012±0,098	0,015±0,115	0,012±0,109	-0,020±0,147
PG	-0,040±0,145	-0,018±0,101	-0,010±0,139	-0,008±0,149	-0,011±0,148	-0,009±0,166

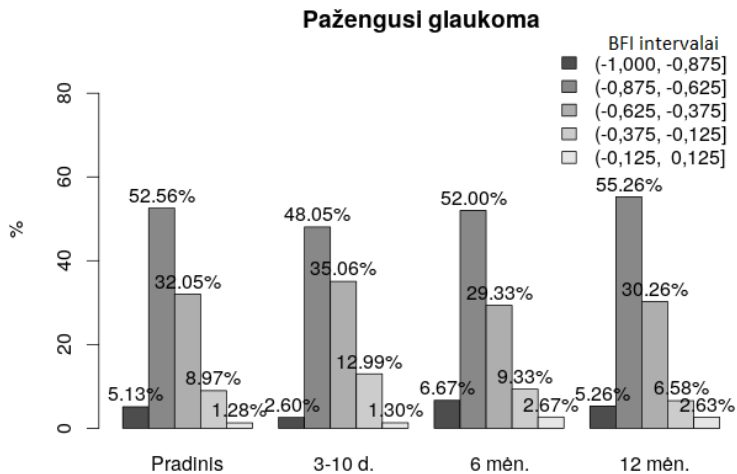
AP – aktytoji plokštelė, AVG – ankstyva-vidutinė glaukoma, BFI – bendrosios formos indeksas, N-S – nosinis-smilklinis, PG – pažengusi glaukoma, V-A – viršutinis-apatinis.
††† P < 0,001, †† P < 0,01, † P < 0,05, AP parametrai pokyčių palyginimas tarp ankstyvos-vidutinės ir pažengusios glaukomos grupių (Kruskalis ir Walliso testas).

arba vidutinė glaukoma, grupėje. Reikšmingų BFI ir V-A gaubtumo pokyčių skirtumų nebuvo rasta ($P > 0,05$).

Po trabekulektomijos AP morfologinių parametru reikšmės tarp grupių reikšmingai nesiskyrė ($P > 0,05$).



28 pav. Akytosios plokštelės formų dažniai ankstyvos-vidutinės glaukomos grupėje



29 pav. Akytosios plokštelės formų dažniai pažengusios glaukomos grupėje

Prieš operaciją ankstyvos-vidutinės ir pažengusios glaukomos grupėse vyravo geldos formos (45,0 % ir 52,56 %, atitinkamai minėtose grupėse) ir vagos formos (40,0 % ir 32,05 %) AP (žr. 28–29 pav.) AP. Po trabekulektomijos pažengusios glaukomos grupėje geldos forma išliko dažniausia (55,26 % po 12 mėn.), o ankstyvos-vidutinės glaukomos grupėje pradėjo vyrauti vagos forma (47,5 % po 12 mėn.).

Po trabekulektomijos stebėta tendencijų, kad vagos forma yra dažnesnė ankstyvos-vidutinės glaukomos grupėje, o geldos forma – tiriamųjų, kuriems nustatyta pažengusi glaukoma, grupėje (žr. 28–29 pav.), tačiau reikšmingas formų dažnių skirtumas tarp grupių nustatytas tik praėjus 12 mėn. po operacijos ($P = 0,032$), kitų vizitų metu statistinio reikšmingumo nerasta ($P > 0,05$).

4.4.2. Akytosios plokštelės pokyčių lyginimas, atsižvelgiant į glaukomos diagnozę

Pradiniai AP gylio, gaubtumo ir bendrosios formos parametrai tarp PAKG, PUKG ir PEXG grupių nesiskyrė ($P > 0,05$). AP gylio, gaubtumo ir BFI pokyčiai po trabekulektomijos skirtingos glaukomos diagnozės grupėse pateikti 13 lentelėje, reikšmingų skirtumų tarp grupių nenustatyta ($P > 0,05$). Pooperacinės AP morfologinių parametrų reikšmės tarp minėtų grupių nesiskyrė ($P > 0,05$).

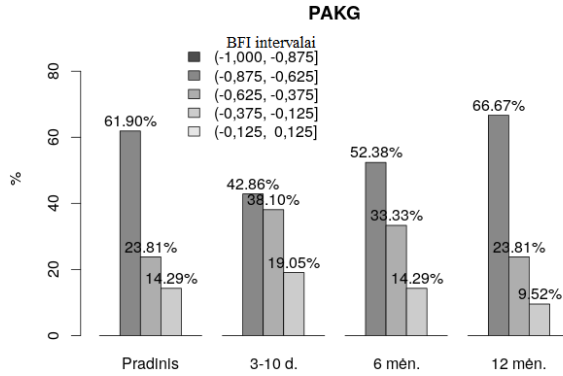
Viso tyrimo metu sergančiųjų atviro kampo glaukoma akyse dažniausia buvo geldos formos AP (61,9 % ir 48,31 %, atitinkamai PAKG ir PEXG grupėse prieš trabekulektomiją; 66,67 % ir 43,68 %, praėjus 12 mėn. po trabekulektomijos) (žr. 30–31 pav.). Sergančiųjų PUKG akyse vyravo vagos forma (50,0 %, prieš trabekulektomiją ir praėjus 12 mėn.) (žr. 32 pav.). Dubens formos AP rasta tik PEXG sergančiųjų akyse. Pastebėta tendencija, kad tiriamiesiems, kuriems diagnozuota PAKG, palyginti su sergančiaisiais PEXG ir PUKG, geldos forma yra dažnesnė, tačiau dažnių skirtumai tarp grupių nebuvo statistiškai reikšmingi ($P > 0,05$).

13 lentelė. Pooperaciniai aktytosios plokštelės parametrai pokyčiai tiriamųjų grupėse pagal glaukomos diagnozę

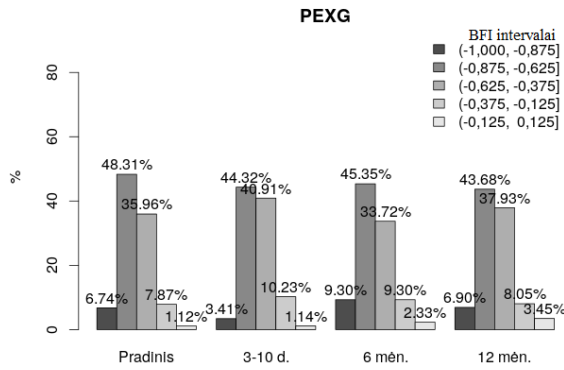
Parametras	AP morfologinio parametro pokytis (<i>Vidurkis±SD</i>)					
	3–10 d.	1 mėn.	3 mėn.	6 mėn.	9 mėn.	12 mėn.
Bendrasis AP gylis, μm						
PAKG	27,5±36,2	31,5±57,8	46,3±66,5	57,4±76,6	63,7±79,2	59,4±76,4
PUKG	14,1±25,7	24,4±35,1	38,8±46,7	48,3±45,6	44,8±40,5	34,0±42,4
PEXG	39,8±44,4	40,9±48,0	51,0±52,3	63,5±60,7	68,4±62,7	70,5±63,3
N-S gaubtumas, mm⁻¹						
PAKG	-64,0±91,4	-48,2±61,7	-62,0±107,1	-92,4±132,5	-853±119,2	-96,7±126,7
PUKG	-69,1±118,2	-47,2±68,7	-84,0±126,7	-88,3±88,1	-79,5±77,7	-75,1±71,7
PEXG	-69,1±90,7	-50,8±76,6	-70,9±77,1	-84,6±82,3	-89,7±97,8	-92,1±91,7
S-I gaubtumas, mm⁻¹						
PAKG	-78,3±708,9	-14,56±401,2	-42,8±735,6	-111,5±676,8	-132,6±624,5	-161,7±573,1
PUKG	-56,0±89,4	-44,8±320,8	-59,2±271,9	-84,2±328,5	-78,5±294,1	-87,9±382,3
PEXG	-83,5±346,1	-89,6±364,7	-163,7±579,3	-146,8±546,7	-161,8±540,7	-187,6±22,2
BFI						
PAKG	-0,053±0,153	0,002±0,098	-0,025±0,156	-0,011±0,126	-0,006±0,135	0,018±0,144
PUKG	-0,067±0,072	0,031±0,061	-0,002±0,074	0,023±0,080	0,009±0,083	0,049±0,084
PEXG	-0,034±0,126	-0,014±0,102	-0,008±0,122	0,0002±0,145	-0,003±0,141	-0,026±0,167

AP – akytoji plokštelė, BFI – bendrosios formos indeksas, PAKG – pirminė atviro kampo glaukoma, PEXG – pseudoekfoliacinė glaukoma, PUKG – pirminė uždaro kampo glaukoma, N-S – nosimis-smilkimnis, V-A – viršutinis-apatinis.

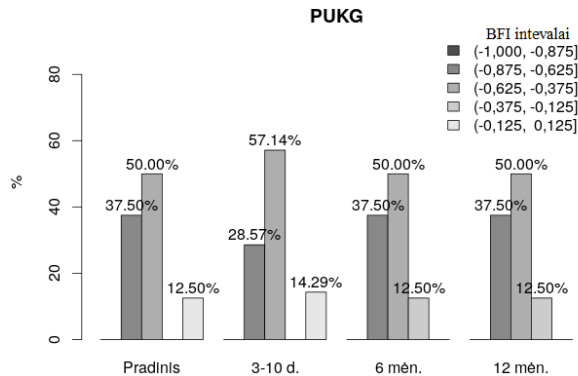
Statistiškai reikšmingų skirtumų tarp grupių nerasta, $P > 0,05$ (Kruskalio ir Walliso testas).



30 pav. Akytosios plokštelės formų dažniai tiriamųjų, sergančių pirmine atviro kampo glaukoma, grupėje



31 pav. Akytosios plokštelės formų dažniai tiriamųjų, sergančių antrine pseudoeksfoliacine glaukoma, grupėje



32 pav. Akytosios plokštelės formų dažniai tiriamųjų, sergančių pirmine uždaro kampo glaukoma, grupėje

V. REZULTATŲ APTARIMAS

5.1. Akytosios plokštelės morfologiniai pokyčiai po trabekulektomijos

Iki šiol AP anatomiją ir biomechaniką apibūdinančių kiekybinių parametru skaičius buvo ribotas. Dauguma mokslinių tyrimų, nagrinėjusių AP morfologiją ir poslinkius pateikė duomenų tik apie AP gylį ir (rečiau) apie įsitvirtinimą [59, 145]. Tuo tarpu AP gaubtumas ir forma tyrinėti retai [95, 158–159]. Toks vienpusiškas trimatės struktūros vertinimas lėmė keletą trūkumų. Pirma, tyrimuose dominuojantis AP morfologijos matmuo – AP gylis – yra priklausomas nuo kito anatominio žymens – dažniausiai BMA plokštumos, kurios kitimas stebėjimo periodu gali lemti matavimų klaidas. BMA plokštumos padėčiai įtakos turi gyslainės storis, kuris keičiasi su amžiumi, cirkadiškai, priklauso nuo akispūdžio, endokrininės fiziologijos ir sisteminės sveikatos būklės [60–61, 63, 256], todėl net ir sveikoje akyje BMA plokštumos padėtis gali kisti ir iškreipti AP gylio vertinimus. Antra, nors akispūdžio nulemtas AP gylio pokytis apibūdina pasikeitusią AP padėtį, jis nebūtinai atspindi pakitusį AP gaubtumą ar formą, nes, remodeliuojant RND, gali migruoti AP įsitvirtinimo vieta [25, 121].

Dėl minėtų priežasčių anomiškai nepriklausomų AP morfologinių parametru paieška ir vertinimas išlieka labai svarbūs. Siekiant išsamiau atskleisti AP biomechanikos vaidmenį glaukomos patogenezėje, reikalinga objektyvi, kiekybinė ir įvairiapusė akispūdžio veikiamos AP morfologijos analizė.

Disertacijoje pristatomo mokslinio tyrimo metu kiekybiškai įvertinti AP gaubtumo, formos ir padėties pokyčiai po trabekulektomijos glaukoma sergančių pacientų akyse. Vienus metus po operacijos stebėtas AP suplokštėjimas bei bendrasis ir sektorinis AP paseklėjimas. AP BFI pokyčiai buvo trumpalaikiai. Mūsų žiniomis, tai pirmasis mokslinis tyrimas, nagrinėjęs akispūdžio sumažėjimo nulemtus AP bendrosios formos ir faktinio gaubtumo pakitimus po chirurginio glaukomos gydymo.

5.1.1. Akytosios plokštelės gaubtumas ir jo pokytis

Vienas iš AP morfologinių parametru, nusakančių AP topografiją, tačiau nepriklausomas nuo kintančių anatominių atskaitos taškų, yra AP gaubtumas. Y. W. Kim'as su bendraautoriais, vertinę AP gaubtumo indekso parametru, nurodo, kad sergančiųjų PAKG akyse AP gaubtumas užpakaline

kryptimi yra didesnis negu sveikose akyse [159]. Aprašyta, kad esant aukšto akispūdžio glaukomai AP yra gaubtesnė negu esant normaliam akispūdžiui [158]. Kiek vėliau nustatyta, kad AP gaubtumo indeksas leidžia geriau diferencijuoti sergančiųjų PAKG ir sveikas akis negu AP gylis [160]. Y. W. Kim'o ir bendraautorių pateikti duomenys, jog AP gaubtumas yra didesnis horizontalioje negu vertikaloje ašyje, sutampa su šioje disertacijoje pristatomo tyrimo rezultatais: AP yra gaubtesnės N-S meridiane, vyrauja vagos ir geldos AP formos [158–159]. Mažesnius V-A negu N-S gaubtumo rodiklius galėtų paaiškinti ne tik bendroji AP forma *per se*, gilesnis viršutinis ir apatinis AP įsitvirtinimas, bet ir horizontalios centrinės AP keteros buvimas – disertacijoje pristatomame tyrime AP gaubtumo parametras metodologiškai aproksimavo lokalias AP deformacijas [162].

Vis dėlto tyrimų rezultatai negali būti tiesiogiai kiekybiškai lyginami, nes skiriasi minėtų autorių ir disertacijoje pristatomo tyrimo metu vertinti gaubtumo parametrai. Gaubtumo indeksas, naudotas T. W. Kim'o ir S. H. Lee komandos, buvo apibrėžtas kaip AP segmento įlinkimas, apskaičiuotas iš AP gylio atėmus priekinį AP įsitvirtinimo gylį ir išreikštas μm , todėl neatspindėjo tikrosios AP gaubtumo kreivės [64]. Disertacijoje pristatomame tyrime gaubtumas matuotas adaptuojant apskritimo lankus AP linkiui pagrindinių meridianų skerspjūviuose, o tai leido išmatuoti realųjį faktinį AP gaubtumą (mm^{-1}) [161].

Akispūdžio sumažėjimo įtaka AP gaubtumui tirta tik vienoje studijoje: S. H. Lee ir kt. vertino PAKG sergančiųjų akis po trabekulektomijos [64]. Nustatytas AP gaubtumo indekso sumažėjimas horizontaliuose RND skerspjūviuose. Šio tyrimo išvados sutampa su disertacijoje pristatomo tyrimo rezultatais – po chirurginio akispūdžio sumažinimo AP suplokštėja abiejuose pagrindiniuose meridianuose.

5.1.2. Akytosios plokštelės forma ir jos pokytis

Prieš keletą metų mokslinėje literatūroje buvo aprašytas naujas AP morfologinis parametras – BFI, charakterizuojantis priekinę AP geometriją [161]. Šis kiekybinis dydis apibūdina kokybinį požymį – priekinio AP paviršiaus formą, ir yra patogiai kliniškai vizualizuojamas (žr. 4 pav.). Be to, AP BFI nėra susijęs su BMA plokštuma ir nepriklauso nuo kitų anatominių atskaitos taškų.

Literatūroje nurodoma, kad sveikų Indijos gyventojų populiacijoje, remiantis BFI skale, dauguma akių turi vagos arba balninės vagos formos AP (BFI vidurkis $-0,34 \pm 0,19$) [161]. Kitoje studijoje pateikiami duomenys, kad

sergančiųjų PAKG akyse rastas mažesnis (neigiamesnis) AP BFI ($-0,42 \pm 0,21$) negu sveikose kontrolinėse akyse ($-0,21 \pm 0,19$) ar akyse tiriamųjų, kuriems diagnozuota AH ($-0,24 \pm 0,16$) [95]. Disertacijoje pristatomo tyrimo rezultatai sutapo su aprašytų AP formų bendraisiais principais: N-S meridiane AP stebėtos gaubtesnės negu V-A meridiane ir Gilesnės viršutiniame ir apatiniame segmentuose. Tai neprieštaravo anksčiau pateiktoms kokybinėms AP charakteristikoms apie centrinę AP keterą, kurios buvimas lemia „W“ formos vertikalių ir „U“ formos horizontalių AP skerspjūvi [27, 162, 177].

Disertacijoje pristatomo tyrimo metu nustatytas vidutinis AP BFI glaukoma sergančiųjų akyse ($-0,622 \pm 0,18$, prieš trabekulektomiją; $-0,583 \pm 0,19$ iki $-0,617 \pm 0,18$, po trabekulektomijos) buvo neigiamesnis negu aprašytas T. A. Tun'o ir bendraautorijų publikacijoje ($-0,42 \pm 0,21$ kompensuoto akispūdžio sąlygomis; $-0,44 \pm 0,21$ iki $-0,43 \pm 0,23$ padidėjusio akispūdžio sąlygomis) [95]. Šiuos rezultatų skirtumus galimai paaiškina ilgalaikis aukštesnis priešoperacinis akispūdis bei didesnė sergančiųjų pažengusia glaukoma akių proporcija šios disertacijos tyrimo imtyje. Glaukomos rizikos veiksniai: akispūdis, vertikali RND ekskavacijos/RND santykis ir minimalaus neuroretinalinio krašto plotis, aprašyti kaip faktoriai, susiję su neigiamesniu BFI [161]. Manome, kad dėl šios priežasties disertacijoje pristatomame tyrime vyravo neigiamesnio BFI intervalo forma (geldos), palyginti su sveikų akių studijos rezultatais (balninės vagos) [161]. Literatūroje neradome duomenų apie AP formų dažnių pasiskirstymą tarp glaukoma sergančių pacientų.

Atliekant disertacijoje pristatomą tyrimą, po trabekulektomijos stebėtas AP BFI padidėjimas (teigiamas poslinkis balninės vagos formos kryptimi) tik ankstyvuojų pooperaciniu laikotarpiu, tuomet, kai akispūdžio sumažėjimas buvo ryškiausias. Tikėtina, kad vėlesni pooperaciniai AP gaubtumo pokyčiai pagrindiniuose AP meridianuose vyko paraleliai, nes vidutinis BFI šiuo periodu reikšmingai nepakito. Minėti rezultatai siūlo prielaidą, kad AP gaubtumo ir gylis parametrai, parodę reikšmingus pooperacinius pokyčius visą stebėjimo laikotarpį, yra reikšmingesni AP morfologijai vertinti po ilgalaikio akispūdžio sumažinimo negu BFI. Kita vertus, literatūroje randame duomenų apie BFI vertę visapusiškesniam AP morfologijos apibūdinimui ir AP biomechanikos analizei. Tiesa, buvo nagrinėta tik pakilusio akispūdžio įtaka BFI. Būtent AP BFI, o ne gylis pokyčius po akispūdžio pakilimo sveikose ir glaukoma sergančiųjų akyse aprašė T. A. Tun'as su bendraautoriais [95]. Jie atskleidė, kad skirtingų formų AP gali demonstruoti tą patį vidutinį gylį. Be to, staiga padidėjusio akispūdžio sąlygomis BFI pokytis buvo didesnis sergančiųjų glaukoma, o ne sveikose akyse ar akyse tiriamųjų, kuriems diagnozuota AH [95]. BFI taip pat skirtingai

reagavo į dvipakopį akispūdžio pakilimą AH atveju: priešingai negu sergančiųjų PAKG ir sveikose akyse, AH atveju AP išsigaubė atgal tik antrojo akispūdžio pakilimo metu, o tai galėtų rodyti didesnę AP jungiamojo audinio atsparumą. Duomenų apie AP bendrosios formos pokyčius po akispūdžio sumažinimo mokslinėje literatūroje neradome.

5.1.3. Akytosios plokštelės gylis ir jo pokytis

Yra nemažai eksperimentinių ir klinikinių studijų, kuriose vertinamas AP padėties atsakas į akispūdžio pasikeitimą [12, 52–57, 59, 81, 92, 139, 264]. Daugelyje šių studijų stebėtas AP poslinkis pirmyn, sumažinus akispūdį [52–55, 57, 139]. Vis dėlto dalyje publikacijų aprašomas AP judesys abiejomis – priekine ir užpakaline – kryptimis sagitalinės ašies atžvilgiu ir to rezultatas – paseklėjusi arba pagilėjusi AP po akispūdžio sumažinimo [51, 56, 195, 197, 203].

Skirtingos AP gylio matavimo metodikos, įvairus akispūdžio sumažėjimo lygis ir skirtingos tyrimų imties charakteristikos neleidžia tiesiogiai palyginti AP gylio ir jo pokyčių rezultatų tarp daugelio publikuotų tyrimų. Dauguma tyrėjų vertino AP gylį tik pasirinktuose RND skerspjūviuose, kuriuose matuodavo giliausią, centrinį arba paracentrinį AP gylio parametą atitinkamuose AP paviršiaus taškuose (žr. 1 lentelę). Disertacijoje pristatomo tyrimo metu geresnis AP matomumas po adaptyvinės kompensacijos ir *Morphology 1.0* programinis įrankis leido nustatyti AP gylį beveik 90 proc. AP paviršiaus plote. Tokiu būdu bendrojo AP gylio parametras atspindėjo ir AP periferijos gylį. Be to, didelio AP paviršiaus ploto vizualizavimas suteikė galimybę įvertinti sektorinius AP gylius. Tikėtina, kad būtent periferinės AP įtraukimas į bendrojo AP gylio matavimus lėmė mažesnę bendrojo AP gylio parametro vertę mūsų tyrime negu dalyje publikacijų, vertinusių maksimalų ar centrinį AP gylį centriniuose ir paracentriniuose RND skerspjūviuose [53–54, 139, 197, 203]. Prieš trabekulektomiją, padidėjusio akispūdžio sąlygomis ($27,6 \pm 6,7$ mmHg) mūsų nustatytas vidutinis bendrasis AP gylis buvo 449 ± 129 μ m. Mokslinėje literatūroje, esant nekompensuotam akispūdžiui (nuo $21,2 \pm 9,1$ mmHg iki $27,4 \pm 9,0$ mmHg), nurodomas nuo 581 ± 15 μ m iki 626 ± 186 μ m vidutinio AP gylio diapazonas [53–54, 139, 197, 203].

Svarbu paminėti, kad pastarųjų metų moksliniuose tyrimuose, kuriais analizuotas AP gylis dideliame jos plote, pateikiamos daug mažesnės, su šios disertacijos rezultatais palyginamos, vidutinio AP gylio vertės. Studijoje, vertinusoje AP poslinkį po trabekulektomijos arba nekiaurinės giliosios

sklerektomijos sergančiųjų PAKG akyse, vidutinis AP gylio pokytis matuotas bent $\frac{3}{4}$ RND ploto [52, 195]. Autoriai nurodo, kad trabekulektomijos grupėje, vidutinį akispūdį sumažinus nuo $27,4 \pm 10,3$ mmHg iki $10,2 \pm 4,0$ mmHg, AP gylis sumažėjo nuo 468 ± 142 μ m iki 398 ± 125 μ m praėjus 6 mėn. po operacijos, o AP sklėjimo skirtumų tarp skirtingų operacijų tipų nebuvo nustatyta [52]. Be to, mūsų išmatuotą bendrąjį AP gylį (mediana, [IQR]) 1 mėn. po trabekulektomijos (397 [108] μ m; $12,8 \pm 4,2$ mmHg) galima palyginti su pradiniu AP gyliu, nustatytu T. A. Tun'o su bendraautoriais normalaus akispūdžio sąlygomis (407 [201]; $16,4 \pm 2,7$ mmHg) [95]. Pastarojoje mokslinėje studijoje panašia metodika (*Morphology 1.0* programa) vertintas glaukoma sergančiųjų akių AP padėties atsakas į akispūdžio pakilimą.

Disertacijoje pristatomo tyrimo metu nustatyta, kad vidutiniai bendrasis ir sektorinis AP gyliai mažėja iki 6 mėn. po trabekulektomijos, o vėliau AP padėtis stabilizuojasi. Šie rezultatai sutampa su kitų studijų rezultatais, aprašančiais panašų AP gylio kitimą mažiausiai 2 m. stebėjimo laikotarpiu [54, 203]. Svarbu pažymėti, kad mūsų tyrimo metu AP gylio dinamikos kreivė neatitiko akispūdžio kitimo kreivės – pastarasis stabilizavosi 1 mėn. po operacijos. Tai leidžia daryti prielaidą, kad vėlesnius AP gylio pokyčius galėjo lemti RND aplinkos jungiamojo audinio remodeliavimas, pavyzdžiui, AP įsitvirtinimo migracija, esant naujoms pooperacinėms hidrostatinio spaudimo sąlygoms [19, 25]. Tikėtina, kad kuo mažesnis intervalas nuo akispūdžio pokyčio iki AP vertinimo, tuo AP parametras labiau atspindi AP biomechaninį atsaką, o kuo ilgesni intervalai iki AP morfologinių matavimų, tuo pastarieji daugiau apibūdina lėtinio RND remodeliavimo pasekmes.

Disertacijoje pristatomo tyrimo metu po operacijos stebėtas didesnis AP sklėjimas viršutiniuose ir apatiniuose segmentuose, palyginti su smilkininiu segmentu. Skirtingas AP segmentų paslankumas galėtų būti aiškinamas mažesniu atraminio jungiamojo audinio ir makroglijos tankiu viršutinėje ir apatinėje AP zonose negu smilkininiame ir nosiniame segmentuose [31, 70, 176]. AP porų tankis ir diametras viršutiniame ir apatiniame segmentuose yra didesni negu nosiniame ir smilkininiame segmentuose [31, 70]. Didesnis biomechaninis AP paslankumas minėtuose segmentuose galėtų prisidėti prie didesnės glaukominio pažeidimo rizikos viršutinėje ir apatinėje RND srityse.

Po trabekulektomijos dažniausiai nustatytas priekinis AP poslinkis sagitalinėje ašyje, t. y. AP paseklėjo. Vis dėlto nedidelėje vizitų dalyje (35 vizitai) stebėtas AP pasislinkimas atgal, t. y. AP pagilėjo. Šie rezultatai atitinka mokslinėje literatūroje pateikiamus duomenis [56, 195, 197, 203, 265]. Dvikryptį AP atsaką į akispūdžio sumažėjimą lemia dviejų pagrindinių

jėgų – translaminarinio spaudimų gradiento sukeltų jėgų ir peripapilinėje odenoje besikoncentruojančių akispūdžio indukuotų jėgų – saveika [20]. Sumažėjus akispūdžiui, intuityviai atrodytų, kad sumažėję translaminarinio ir transskleralinio spaudimų gradientai turėtų lemti AP paseklėjimą ir peripapilinės odenos judesį į akies vidų. Tačiau AP su peripapiline odena veikia kaip biomechaninis vienetas: sumažėjus akispūdžiui kinta ir akispūdžio indukuotos odenos jėgos, generuojančios spaudimą ir įtampas akytoje plokštelėje, o koncentriškas pastarųjų poveikis gali lemti AP poslinkį atgal ir AP pagilėjimą.

Mūsų stebėtas AP biomechaninis variabilumas po trabekulektomijos taip pat dera su I. A. Sigal'o ir kolegų aprašytu prognostiniu akies modeliavimu, kuriuo remiantis AP pagilėjimas po akispūdžio sumažinimo galėtų būti aiškinamas AP judesiu atgal dėl odenos kanalo susiaurėjimo [81–82]. Šie autoriai nurodo, kad AP pokyčio kryptiniai reikšmingos įtakos gali turėti veiksniai, lemiantys RND aplinkos jungiamojo audinio standumą: pavyzdžiui, padidėjus akispūdžiui, standesnis odenos kanalas deformuojasi mažiau, taip lemdamas AP išsigaubimą atgal, o plastiškesnis odenos kanalas deformuojasi labiau – plečiasi ir ištempia AP pirmyn.

H. A. Quigley ir kt. taip pat atskleidė, kad priekinės AP paviršius gali seklėti, gilėti ar nekisti akispūdžiui sumažėjus [56]. AP poslinkis buvo didesnis esant mažesniai akispūdžiui, tačiau nebuvo asocijuotas su akispūdžio sumažėjimo amplitude. M. J. A. Girard'as su bendraautoriais vertino trimatę AP padėtį ir įtampų atsipalaidavimą, sumažėjus akispūdžiui: stebėtas AP poslinkis pirmyn ir atgal bei nepakitusi padėtis, tačiau veiksmų, asocijuotų su skirtingu AP elgesiu, neišaiškinta [265]. Disertacijoje pristatomo tyrimo metu nustatyta, kad akyse su pagilėjusia AP pradinis glaukomos pažeidimas buvo didesnis, o tai sutampa su anksčiau paskelbtais duomenimis apie segmentinį AP poslinkį ir pradinį TNSS storį po akispūdžio sumažinimo [56]. Be to, mūsų tyrime išaiškinta, kad akyse su paseklėjusia pooperacine AP į akispūdžio sumažėjimą AP reagavo stipriau, didesniu judesiu negu akyse, kuriose AP po operacijos pagilėjo.

5.2. Veiksniai, susiję su akytosios plokštelės biomechanika

Disertacijoje pristatomo tyrimo metu vertintos sąsajos tarp pooperacinių AP morfologinių pokyčių ir galimai su jais susijusių veiksnių – amžiaus, akispūdžio, akies užpakalinio poliaus struktūrinių ir klinikinių glaukomos parametrų. AP morfologijos ir jos determinantų analizė kintančio akispūdžio sąlygomis suteikia informacijos apie AP biomechanikai įtaką darančius veiksnius, svarbius glaukomos patogenezėi išaiškinti. Be to, atskleidžiami AP morfologijos ir glaukominės neuropatijos ryšiai, svarbūs naujų glaukomos diagnostikos ir progresavimo žymenų paieškai.

5.2.1. Tiriamųjų amžius

Atliekant disertacijos tyrimą, nustatyta, kad jaunesnis pacientų amžius siejosi su didesniu AP plokštėjimu ir sklėjimu po trabekulektomijos. Gauti rezultatai patvirtino mokslinėje literatūroje randamas išvadas [53–54, 64, 94, 197]. Minėtą sąsają bent iš dalies galėtų paaiškinti su amžiumi susiję odenos ir AP ekstraceliulinės matricos pakitimai, lemiantys audinio medžiaginių savybių pasikeitimą [266]. Nemažai tyrimų su žmonėmis ir gyvūnais parodė, kad odena su amžiumi darosi standesnė, todėl jai būdingas stipresnis spaudimo jėgų veikimas, tačiau mažesnės mechaninės deformacijos [96, 267–269]. J. Albon su bendraautoriais aprašė su amžiumi susijusius AP kolageno ir nekolageninės matricos pokyčius: kolageno ir glikozilintų produktų kiekio padidėjimą bei III tipo kolageno proporcijos mažėjimą [73]. Nustatytas amžinis AP mechaninio paslankumo mažėjimas [270]. Remiantis hidrotų mėginių morfometrija, RND rekonstrukcija ir *in vivo* tyrimais, pateikti duomenys apie AP storėjimą su amžiumi [271–273]. Dėl minėtų amžinių jungiamojo audinio pokyčių akispūdžio sukeltos jėgos gali lemti skirtingo stiprumo mechaninį efektą AP jaunų ir pagyvenusių žmonių akyse.

Svarbu paminėti, kad AP ir odenos biomechanika yra glaudžiai tarpusavyje susijusios priklausomybės ryšiais ir tiriant amžines ypatybes be galo sunku izoliuotai iširti vienos iš šių struktūrų biomechanines savybes. AP į akispūdžio pokyčius nereaguoja izoliuotai, bet kartu su odena, kaip bendra sistema, todėl galutinis atsakas gali būti veikiamas daugelio veiksnių, siekiančių išlaikyti tvirtą atraminę struktūrą [82].

Su amžiumi mažėjantis AP paslankumas gali būti siejamas ir su aprašyta didesne glaukomos progresavimo rizika vyresnių ligonių akyse [274–275]. Galima svarstyti, kad tokiose akyse deformuotos AP yra linkusios išlaikyti savo pakitusią morfologiją, o tai lemia nuolatinį mechaninį spaudimą

regos nervo aksonams ir laminariniams kapiliarams AP zonoje. Kita vertus, negalime atmesti galimybės, kad standėjanti AP yra apsauginis organizmo mechanizmas, stiprinantis atraminę funkciją. Tai lyg atsvara su amžiumi susijusiam RND nervinio audinio pažeidžiamumui.

5.2.2. Akispūdis

Akispūdzio poveikio AP morfologijai mechanizmą paaiškina tiesioginių, t. y. translaminarinio spaudimų gradiento, ir netiesioginių, t. y. akispūdzio odenoje indukuotų, jėgų pasikeitimai po glaukomos operacijos (žr. 3 pav.) [20].

Disertacijoje pristatomas tyrimas parodė, kad didesnis akispūdzio sumažėjimas po trabekulektomijos buvo asocijuotas su didesniu AP sklėjimu, plokštėjimu ir BFI teigiamu pokyčiu. Šie rezultatai sutapo su kitų autorių, aprašančių teigiamą ryšį tarp akispūdzio sumažėjimo bei AP gylio ir gaubtumo pokyčių amplitudžių, duomenimis [53, 55, 64, 139, 194, 197]. E. J. Lee su bendradarbiais nustatė didesnio AP sklėjimo sąsają su didesniu akispūdzio sumažėjimu po trabekulektomijos PAKG sergančiųjų akyse [53]. Kiek vėliau teigiama akispūdzio sumažėjimo asociacija su AP sklėjimu tos pačios mokslininkų grupės buvo patvirtinta ir medikamentinio chirurginio glaukomos gydymo imtyje [197]. Be to, minėti autoriai pooperaciniu periodu po AP atsistatymo judesio pirmyn, praėjus 6 mėn., stebėjo pakartotiną AP gilėjimą ir aprašė AP gilėjimo sąsają su aukštesniu vidutiniu bei galutiniu akispūdžiu bei didesniais jo svyravimais [54]. Literatūroje pateikiamos AP morfologinių pokyčių asociacijos ne tik su akispūdzio sumažėjimu, bet ir su jo pakilimo trukme: H. Y. Park'as su bendraautoriais nustatė, kad didesnis AP sklėjimas po chirurginio ir lazerinio gydymo yra asocijuotas su didesniu akispūdzio sumažėjimu, ilgesne nekompensuoto akispūdzio trukme ir kumuliacine pažaida PAKG ir PUKG sergančiųjų akyse [55]. Minėtina, kad disertacijoje pristatomo tyrimo metu, daliai tiriamųjų vėlyvuojų pooperaciniu periodu sumažinti akispūdzio lygį padėjo ir medikamentinis glaukomos gydymas.

Vis dėlto keliuose tyrimuose asociacija tarp AP padėties ir akispūdzio pokyčių nebuvo rasta [56–57]. H. A. Quigley ir kt. nurodo, kad AP padėties pokytis taikant medikamentinį, lazerinį arba chirurginį gydymą siejosi ne su akispūdzio sumažėjimu, o su jo lygiu: AP judesys pirmyn esant mažesniai akispūdžiui buvo didesnis negu esant didesniam spaudimui [56]. Tai suderinama su eksponentinės jėgos (efekto kreivės) modeliu – kai parametras yra mažas, veikiančios jėgos (akispūdzio) pokytis lemia didesnį efektą negu

tada, kai parametras didelis. Šią tyrėjų išvadą paremia ir įrodymai apie reikšmingas procentinio akispūdžio sumažėjimo ir AP paseklėjimo sąsajas, nes procentinėje akispūdžio sumažėjimo išraiškoje pradinis akispūdžio lygis tampa svarbiu veiksniu [53, 55, 139, 197].

Atliekant disertacijoje pristatomą tyrimą, nustatyta teigiama sąsaja tarp pradinio akispūdžio prieš operaciją ir AP plokštėjimo po trabekulektomijos, tuo tarpu ši asociacija su AP gylio ir formos parametrais nebuvo reikšminga. Daugelyje publikacijų nurodomas ryšys tarp pradinio akispūdžio, kaip atskiro parametro, ir AP morfologijos pokyčių taip pat liko neįrodytas [53–55, 57, 139]. Tiesa, pradinio akispūdžio įtaka, kaip minėta, galėjo atsispindėti procentiniame akispūdžio sumažėjime. Tik viename tyrime buvo nustatyta reikšminga pradinio akispūdžio sąsaja su pooperaciniu AP paseklėjimu glaukoma sergančiųjų akyse, tačiau šis ryšys regresijos modelyje vertintas atskirai nuo akispūdžio sumažėjimo, todėl neatspindi išsamios akispūdžio veiksmų sąveikos [53].

Disertacijos tyrimo rezultatai parodė, kad akispūdžio sumažėjimas buvo asocijuotas su AP gylio pokyčiu abiejose pooperacinio AP judesio krypties grupėse. Vis dėlto akispūdžio sumažėjimo efektas reikšmingai skyrėsi akyse su paseklėjusia ir pagilėjusia AP: akispūdžio sumažėjimas siejosi su dvigubai didesniu AP pokyčiu AP seklėjant ($\beta = 1,67 \mu\text{m}/\text{mmHg}$), negu gilėjant ($\beta = 0,84 \mu\text{m}/\text{mmHg}$). Nevienodas akispūdžio efektas, tikėtina, nulemtas skirtingų geometrinių ir medžiaginių AP savybių, padeda paaiškinti dvikryptę AP reakciją po glaukomos operacijos.

5.2.3. Užpakalinio akies poliaus struktūriniai parametrai

5.2.3.1. Akytosios plokštelės morfologiniai parametrai

Disertacijoje pristatomo tyrimo metu nustatyta, kad pooperaciniai AP gylio, gaubtumo ir formos parametrų pokyčiai siejasi tarpusavyje ir su pradine AP morfologija: didesnė pradinio parametro vertė koreliavo su didesniu jo pokyčiu, o didesnis AP seklėjimas – su didesniais gaubtumo ir formos pokyčiais bei BMA mažėjimu. Šie rezultatai sutampa su anksčiau publikuotais duomenimis: aprašyta teigiama AP seklėjimo ir plokštėjimo asociacija su gilesne ir gaubtesne pradine AP sergančiųjų PAKG akyse [64]. Bazinio AP gylio asociacija su AP seklėjimu po akispūdžio sumažinimo patvirtinta ir kitų autorių [53, 57, 139].

Mūsų tyrime pastebėtos AP pokyčių sąsajos su BMA pokyčiais priežastinių ryšių nenurodo, tačiau atspindi bendrą ir kompleksinę AP-

odeno sistemos biomechaninį atsaką į sumažėjusį akispūdį. Kaip ir kituose tyrimuose, atliekant daugialypę regresinę analizę nenustatyta pradinio BMA ploto ryšio su pooperaciniais morfologiniais AP pokyčiais [55, 64].

5.2.3.2. Peripapilinės gyslainės storis

Disertacijoje pristatomo tyrimo metu nustatytas peripapilinės gyslainės sustorėjimas ir įvertinti gyslainės storio parametrų ryšiai su AP morfologijos pokyčiais po trabekulektomijos. Remiantis anksčiau aprašytais gyslainės pokyčiais sergant glaukoma ir kraujagyslinių veiksnių reikšme glaukomos vystymuisi, hipotetizuota, kad minėtų sąsajų įvertinimas galėtų duoti įžvalgų glaukomos patogenezės tyrinėjimams [274, 276–278]. Tikėtina, kad akispūdžio nulemtas AP morfologijos kitimas, t. y. jos biomechanika, gali veikti RND kraujotaką per AP jungiamajame audinyje išsidėsčiusius kraujotakos indus [279]. Kitų kraujotakos veiksnių, tokių kaip peripapilinės gyslainės, aprūpinančios RND laminarinės zonos kraujagyslės, struktūriniai pokyčiai galėtų lemti papildomą efektą RND nervinio audinio mitybai.

Mokslinių publikacijų duomenys apie gyslainės storio sąsajas su glaukominiais pažeidimais nėra vienareikšmiai. X. Zhang'o ir kt. tyrėjų atliktos metaanalizės metu nebuvo rasta peripapilinės ir geltonosios dėmės srities gyslainės storio skirtumų tarp sergančiųjų PAKG ir sveikų žmonių grupių [257]. Sergančiųjų NAG akyse nustatyta plonesnė peripapilinė gyslainė negu sveikose akyse bei aprašyta teigiama gyslainės ir RND prelaminarinių audinių storio sąsaja [280, 281], tačiau kiti autoriai šių išvadų nepatvirtino [282–283]. Keletas studijų storesnę gyslainę pasiūlė kaip galimą PUKG rizikos veiksni, nes PUKG sergantiems pacientams išmatuotas didesnis gyslainės storis negu sergančiųjų PAKG ar sveikose akyse [284–286]. Aprašytos plonesnės peripapilinės gyslainės bei gilesnės ir plonesnės AP asociacijos su didesniu glaukomos pažeidimo laipsniu sergančiųjų PEXG akyse [287].

Mokslinėje literatūroje, kaip ir disertacijos tyrime, pateikiama duomenų apie peripapilinės ir geltonosios dėmės srities gyslainės storio padidėjimą PAKG ir PUKG sergančiųjų akyse po trabekulektomijos [58, 168, 226–227, 256]. Įrodytas gyslainės sustorėjimo ryšys su akispūdžio sumažėjimu po glaukomos operacijos [58, 217, 226, 256], aprašytas akies kraujotakos suintensyvėjimas ir AP kraujagyslinio tankio padidėjimas [227, 256–259, 279].

Disertacijos tyrimo metu, atsižvelgus į tiriamųjų amžių ir lytį, AP morfologijos pokyčių sąsajų su pradiniu gyslainės storiu nerasta. AP plokštėjimas ir teigiamas BFI pokytis buvo asocijuoti su pooperaciniu

gyslainės sustorėjimu, tačiau ryšio efektas labai nedidelis. Tikėtina, kad šį ryšį lėmė bendrasis priežastinis veiksnys – akispūdžio sumažėjimas.

Keliuose mokslo darbuose lygiagrečiai nagrinėti AP morfologijos ir gyslainės pokyčiai po chirurginio akispūdžio sumažinimo, tačiau duomenų apie reikšmingas šių struktūrų sąsajas nepateikta [279, 288]. T. W. Kim'as su bendraautoriais tyrė AP gaubtumo, RND ir peripapilinių audinių smulkiųjų kraujagyslių pokyčius po trabekulektomijos: rastas AP, bet ne gyslainės, kraujagyslinio tankio padidėjimas, kuris buvo labiau asocijuotas su AP gaubtumo indekso sumažėjimu po operacijos negu su akispūdžiu [279]. A. Bouillot'as ir kt. lygino AP padėties ir subfoveolinės gyslainės storio pokyčius tarp trabekulektomijos ir nekiaurinės giliosios sklerektomijos pacientų: stebėtas laikinas subfoveolinės gyslainės sustorėjimas ankstyvuoju pooperaciniu laikotarpiu ir statistiškai nereikšmingas AP pagilėjimas, kurie tarp skirtingos intervencijos grupių nesiskyrė [288].

5.2.3.3. Geltonosios dėmės tinklainės storis

Atliekant disertacijoje pristatomą tyrimą, po trabekulektomijos nustatytas nedidelis, palyginti su pradiniu parametru, bet ilgalaikis geltonosios dėmės tinklainės centrinio sektoriaus sustorėjimas. Mūsų nustatytas centrinės tinklainės storio padidėjimas papildė ankstesnių mokslinių publikacijų duomenis [225, 229–230, 232]. Didesnį tinklainės plotą apimantys – centrinio tinklainės sektoriaus ir vidutinio geltonosios dėmės storio – tyrimai nurodo ilgalaikius šių sričių storio pokyčius (iki ~6–10 mėn.) po chirurginio glaukomos gydymo [225, 230, 232], tačiau pooperacinis tinklainės sustorėjimas ties geltonosios dėmės duobute aprašomas kaip laikinas (trukęs iki 1 mėn.) arba nereikšmingas [58, 229]. Disertacijoje pristatomo tyrimo metu taip pat nenustatyta reikšmingų *fovea* pokyčių po trabekulektomijos.

Mokslinėje literatūroje randama duomenų apie geltonosios dėmės tinklainės sustorėjimo ir akispūdžio sumažėjimo koreliaciją po trabekulektomijos [225], nors dalyje tyrimų šis ryšys nepatvirtintas [229–230, 232]. Ūmus akispūdžio sumažėjimas galėtų lemti tinklainės struktūrinius pokyčius ne tik per tiesioginę spaudžiamąją jėgą, bet ir per odenos deformaciją, kai keičiama greta esančių audinių, taip pat ir minkštųjų, ir AP, geometrija [22]. Disertacijoje pristatomo tyrimo metu siekta įvertinti akispūdžio nulemtų AP pokyčių ir toliau nuo RND esančių užpakalinio poliaus struktūrų pokyčių sąsajas, svarbias biomechaniniu ir regos funkcijos atžvilgiu. Rezultatai parodė, kad AP seklėjimo ir teigiamo BFI pokyčio sąsajos su tinklainės storio pokyčiais buvo labai silpnos, o sąsajų su pradiniais tinklainės parametrais neaptikta.

5.2.4. Akies ašies ilgis

Disertacijos tyrime pradinis akies ašies ilgis neturėjo įtakos AP morfologiniams pokyčiams po trabekulektomijos, tačiau pooperacinis akies ašies sutrumpėjimas siejosi su AP plokštėjimu ir gilėjimu. Pastaroji asociacija sutampa su mokslinės literatūros duomenimis [51, 53, 64, 204, 216–217]. Labiausiai tikėtina, kad AP gylio ir gaubtumo mažėjimas bei akies ašies trumpėjimas po operacijos yra ne priežastiniai, o lygiagrečiai vykstantys pokyčiai, juos siejantis veiksnys yra akispūdžio sumažėjimas, kuris turi įtakos tiek akies ašies ilgiui, tiek AP morfologijai.

5.2.5. Klinikiniai glaukomos progresavimo parametrai

Disertacijoje pristatomo tyrimo metu nustatyta, kad didesni AP gylio, gaubtumo ir formos pokyčiai po trabekulektomijos yra susiję su pooperaciniu TNSS plonėjimu. Įvertinus stebėtų AP morfologinių pokyčių amplitudes, paaiškėjo, kad AP plokštėjimo asociacija potencialiai davė didžiausią efektą. Mokslinėje literatūroje nepavyko rasti duomenų apie reikšmingas sąsajas tarp AP gaubtumo bei formos pokyčių ir struktūrinių glaukomos parametrų dinamikos po glaukomos gydymo.

Pooperacinio AP gylio ir TNSS ryšius tyrė kelios mokslininkų grupės. E. J. Lee su bendraautoriais, remdamiesi ilgalaikiu PAKG sergančių ligonių stebėjimu po trabekulektomijos, padarė išvadą, kad didesnis TNSS plonėjimo tempas nepriklausė nuo priešoperacinio ir pooperacinio AP gylių skirtumų nei pirmojo (6 mėn.), nei galutinio (iki 2,5 m.) vizito metu, tačiau siejosi su aukštesniu akispūdžiu ir pakartotiniu AP gilėjimu vėlyvuju pooperaciniu periodu (6 mėn.–2,5 m.) [203]. Pogrupių analizė atskleidė, kad akyse, kuriose AP nuosekliai sklėjo visą stebėjimo laiką, TNSS plonėjo lėčiau negu akyse, kuriose AP vėlyvuju pooperaciniu laikotarpiu vėl pagilėjo. Svarbu tai, kad minėtų autorių pirmojo tyrimo periodo (6 mėn.) vienalypės regresijos rezultatai rodė sąsają, atitinkančią disertacijoje pateikto tyrimo išvadą: didesnis TNSS plonėjimas siejosi su didesniu AP sklėjimu [203].

Rezultatus, artimus disertacijoje pateikiamo tyrimo išvadoms, neseniai publikavo ir kita mokslininkų grupė, perspektyviai tyrusi PAKG sergančius ligonius po trabekulektomijos ir nekiaurinės giliosios sklerektomijos [52, 195]. Nepriklausomai nuo chirurginės procedūros tipo, AP sklėjimas buvo asocijuotas su vidutiniu ir sektoriniu TNSS plonėjimu praėjus bent 6 mėn. po operacijos [52]. Be to, įvertinus 12–29 mėn. stebėjimo

duomenis, nustatyta, kad TNSS plonėjimo tempas (μm per laiko vienetą) reikšmingai teigiamai koreliavo su AP seklėjimo tempu [195].

Atsižvelgiant į AP deformacijos reikšmę regos nervo skaidulų pažeidimui, sergant aukšto akispūdžio glaukoma, labai tikėtina, kad morfolginiai AP pokyčiai dėl sumažėjusio akispūdžio ilgainiui gali turėti įtakos TNSS storiui. Viena vertus, atrodytų, kad, sumažėjus akispūdžiui, AP seklėjimas, t. y. poslinkis pirmyn, gali lemti suspaudimo ir audinių deformacijų sumažėjimą akytoje plokštelėje, o kartu ir tinklainės ganglinių ląstelių aksonuose [265], tačiau, kita vertus, staigus didelės amplitudės AP atsistatymo judesys gali pats savaime lemti mechaninį nervinių skaidulų, einančių pro besideformuojančias poras, pažeidimą arba bent signalizuoti apie didelį translaminarinio spaudimų gradiento pokytį. Būtent pastarosios hipotezės paaiškintų disertacijoje pristatomo tyrimo ir minėtų kitų tyrėjų nustatytas pooperacinio TNSS plonėjimo ir AP seklėjimo bei plokštėjimo sąsajas. Staigiai ir ženkliai sumažėjusio translaminarinio spaudimų gradiento poveikis regos nervo aksonams galėtų būti patofiziologinis mechanizmas, kuris lemia staigią aksonų dekompresiją ir veda prie nervinių ląstelių žūties. Analogiškai manoma, kad didelis translaminarių spaudimų gradiento pokytis galėtų būtų vienas iš veiksmų „wipe-out“ sindromo patofiziologijoje, apibūdinamo centrinio matymo netekimu po trabekulektomijos akyse su pažengusia glaukoma ir sietino su aukštu priešoperaciniu akispūdžiu bei dideliu jo sumažėjimu [288–289].

Disertacijoje pristatomo tyrimo metu nustatyta, kad AP gylio ir TNSS pokyčių asociacija buvo stipresnė ankstyvos-vidutinės glaukomos grupėje negu tarp lignonų, sergančių pažengusia glaukoma. Šis rezultatas, siejasi su duomenis studijų, kuriose aprašomas greitesnis TNSS plonėjimas glaukoma sergančiųjų akyse, esant storesniam pradiniam TNSS, ir gali atspindėti didesnę ganglinių ląstelių aksonų pažeidžiamumą AP lygmenyje ankstyvosiose glaukomos stadijose [156, 290]. Negalima atmesti ir sunkesnio TNSS pokyčio įvertinimo pažengusios glaukomos stadijoje įtakos disertacijoje pristatomiems rezultatams – dėl plono TNSS ir mažo nervinio/skaidulinio audinių santykio [291].

Bendroje imtyje nustatytos tik struktūrinio (TNSS), o ne funkcinio (akipločio) glaukomos progresavimo sąsajos su AP morfologija po glaukomos operacijos. Aiški to priežastis nėra žinoma, galime tik hipotetizuoti, kad įtakos turėjo didelis pažengusios stadijos tiriamųjų skaičius, nes TNSS storis sergančiųjų pažengusia glaukoma akyse atspindi TNSS audinių komponentus, nebūtinai sietinus su regos funkcija [292]. Tai patvirtinant, atskirai ankstyvos-vidutinės glaukomos grupėje stebėta reikšminga AP seklėjimo asociacija su akipločio PSD parametro blogėjimu. Pažengusios glaukomos grupėje

išaiškėjo silpnas ryšys tarp teigiamo AP BFI ir neigiamo akipločio MD pokyčių, tačiau, atsižvelgus į BFI pokyčių trumpalaikiškumą, šis ryšys turėjo mažą klinikinę reikšmę. Asociacijų kryptis (didesnis AP pokytis – didesnis pažeidimas) funkcinių ir struktūrinių glaukomos parametrų analizėse sutapo.

Disertacijos tyrimo metu vertintos ir pradinių klinikinių parametrų sąsajos su morfologiniais AP pokyčiais po trabekulektomijos. Vienalypėje analizėje plonesnis priešoperacinis TNSS koreliavo su didesniu AP plokštėjimu ir bendruoju bei sektoriniu AP seklėjimu. Vis dėlto, atsižvelgus į tiriamųjų amžiaus įtaką, sąsajos tapo nereikšmingos, todėl tikėtina, kad didesnę AP pokyčių dalį paaiškino tiriamojo amžius, kuris išliko reikšmingas veiksnys. Analogiškus rezultatus pateikia ir kiti autoriai [64, 194]. Tuo tarpu H. A. Quigley su bendraautoriais nerado reikšmingos bendrojo TNSS storio asociacijos su AP gylio pokyčiais, tačiau nustatė segmentinius jų ryšius: AP zonos, atitinkančios storesnį TNSS segmentą, buvo linkusios į didesnę akispūdžio nulemtą AP gylio pasikeitimą [56]. Minėtame tyrime amžiaus įtaka nebuvo vertinta. Reikšmingų ryšių tarp pradinių akipločio parametrų ir AP gylio, gaubtumo ir formos pokyčių disertacijos tyrimo metu nenustatyta. Šie rezultatai sutampa su kitų autorių duomenimis [53, 56, 64, 139, 197].

5.3. Akytosios plokštelės morfologinių pokyčių palyginimas, atsižvelgiant į glaukomos diagnozę ir pažengimą

Disertacijoje pristatomo tyrimo metu pažengusios glaukomos grupėje prieš trabekulektomiją išmatuota horizontaliai gaubtesnė AP negu tiriamiesiems, kuriems nustatyta ankstyvoji ar vidutinė glaukoma. Gylio ir formos skirtumai, kaip ir kitos publikacijos duomenimis [173], statistinio reikšmingumo lygmens nepasiekė. Y. W. Kim'as su bendraautoriais nenustatė AP gaubtumo indekso skirtumų tarp akių su ankstyvąja ($MD > -6$ dB) ir vidutine ar pažengusia glaukoma ($MD < -6$ dB) (sveikose akyse šis indeksas buvo mažesnis) ir pabrėžė labai ankstyvą AP remodeliavimą besivystant glaukamai [159]. Minėto tyrimo imtyje buvo mažiau pažengusia glaukoma sergančių ligonių (TNSS storis minėtose grupėse: $76,1 \pm 11,8 \mu\text{m}$, $67,0 \pm 9,7 \mu\text{m}$) negu disertacijoje pristatomame tyrime, skyresi ligonių suskirstymas pagal stadijas ir analizuotas išvestinis gaubtumo parametras, todėl rezultatų tiesiogiai lyginti negalima.

Net tik pradiniai AP gaubtumo parametrai, bet ir pooperaciniai jos poslinkiai pažengusios glaukomos grupėje buvo didesni negu tarp ankstyvos-vidutinės stadijos tiriamųjų – sergančiųjų pažengusia glaukoma AP sklėjo ir plokštėjo labiau, todėl pooperacinių AP parametrų skirtumų tarp grupių nenustatėme. Akispūdžio pokytis ir demografiniai parametrai tarp minėtųjų grupių reikšmingai nesiskyrė. Tikėtina, kad didesnės pradinių AP morfologinių parametrų reikšmės prisidėjo prie didesnės pooperacinių biomechaninių poslinkių amplitudės, nes būtent tokios sąsajos nustatytos regresinės analizės būdu. Skirtingam AP atsakui paaiškinti negalima atmesti ir AP bei odenos medžiaginių savybių kitimo reikšmės, progresuojant glaukamai. Be to, AP biomechaniniam atsakui įtaką galėtų daryti ir AP storio skirtumai tarp grupių, nes mokslinėje literatūroje pateikiama duomenų apie plonesnės AP sąsajas su progresuojančiu glaukomos pažeidimu [156–157, 184].

Disertacijoje pristatomo tyrimo lyginamoji analizė, atsižvelgiant į glaukomos diagnozę, neparodė nei pradinės AP morfologijos, nei jos pooperacinių pokyčių skirtumų tarp sergančiųjų PAKG, PUKG ir PEXG grupių. Mokslinėje literatūroje šiuo aspektu pateikiami negausūs duomenys. T. A. Tun'as su bendraautoriais lygino AP formos ir gylio atsaką į akispūdžio pakilimą pacientų, sergančių PAKG ir PUKG akyse, bet, kaip ir disertacijos tyrimo metu, reikšmingų pradinių AP parametrų ar jų pokyčių skirtumų PAKG ir PUKG grupėse nenustatyta [95]. D. Li ir kt. tyrimo duomenimis, AP gylio ir AP defektų charakteristikos PAKG ir PUKG sergančiųjų akyse

normalaus akispūdžio sąlygomis taip pat nesiskyrė [293]. Tuo tarpu H. Y. Park'as ir kt. aprašė AP gylis ir prelaminarinių audinių pokyčių skirtumus po chirurginio arba lazerinio akispūdžio sumažinimo pacientų, sergančių PAKG ir ŪUPKK, akyse [55]. Po intervencijos AP labiau paseklėjo ŪUPKK ($32,70 \pm 23,23 \mu\text{m}$) negu PAKG ($19,17 \pm 7,25 \mu\text{m}$) sergančiųjų akyse. ŪUPKK diagnozė kartu su kumuliacine akispūdžio pažaida ir procentiniu akispūdžio sumažėjimu buvo asocijuota su didesniu AP sklėjimu ir prelaminarinių audinių sustorėjimu. AP atsako skirtumus tarp PAKG ir ŪUPKK grupių autoriai aiškino RND ir AP ekstraląstelinės medžiagos remodeliavimu PAKG akyse dėl ilgalaikio nekompensuoto akispūdžio [128, 294].

S. Moghimi'is su bendrautoriais tyrinėjo AP parametrų skirtumus sveikose, pseudoeksfoliacinį sindromą turinčiųjų ir PEXG sergančiųjų akyse [287]. PEXG sergančiųjų akyse nustatyta gilesnė ir plonesnė AP negu sveikose, o AP plonumas ir gylis buvo asocijuoti su glaukomos pažeidimo laipsniu. Daryta prielaida, kad didesnę RND pažeidžiamumą PEXG atveju iš dalies galėtų lemti morfologinės AP charakteristikos, nulemtos nenormalios AP elastozės [294–295]. AP elastozės buvimą parėmė kitų autorių išvados apie sumažėjusį AP elastingumą ir plonesnę AP pseudoeksfoliacinį sindromą turinčiųjų akyse negu sveikose akyse. [180, 296].

5.4. Tyrimo trūkumai

Minėtini disertacijoje pristatomo tyrimo trūkumai. Pirma, AP rekonstrukcijai buvo naudotas horizontalus RND skenavimas. Dalyje viršutinių ir apatinių periferinių OKT B skenų priekinė AP riba buvo neidentifikuojama. Trūkumui sumažinti tyrime analizuotos RND OKT tomogramos su didesniu negu 70 proc. AP matomumu (vidutinis į analizę įtrauktų akių AP matomumas – 92,4 proc.). Antra, tyrimo metu matuoti faktinio AP gaubtumo parametrai horizontaliame ir vertikaliame meridianuose, jais remiantis apskaičiuotas BFI. Tačiau glaukominiam pažeidimui ypač jautrūs viršutinis smilkininis ir apatinis smilkininis segmentai gaubtumo atžvilgiu nebuvo vertinti. Vis dėlto manome, kad tirti N-S ir V-A gaubtumo parametrai išsamiai atspindi AP gaubtumą, nes, mokslinės literatūros duomenimis, AP skerspjūviai, einantys per pagrindinius gaubtumo meridianus, yra išsidėstę būtent horizontalioje ir vertikalioje AP ašyse [161]. Be to, ankstesnio tyrimo duomenimis, BFI, apskaičiuotas remiantis visiškai rekonstruota AP, ir BFI, apskaičiuotas remiantis tik N-S ir V-A gaubtumu, buvo labai panašūs (Pearsono koreliacija, $r = 0,92$) [161]. Trečia, AP gaubtumas ir BFI vertinti atitaikant gaubtumo lanką visam AP skerspjūviui, jis neatspindėjo lokalių AP formos pokyčių. Deja, šiandien neturime bendru sutarimu priimto standartizuoto parametro, apibūdinančio ir lokalią, ir bendrąją AP paviršiaus formą. Ketvirta, kaip jau minėta anksčiau, vidutinio ir sektorinio gylių matavimai galėjo būti paveikti kintančio gyslainės storio [63]. BMA anatomicinė žyma pasirinkta kaip ryškesnė alternatyva, įvertinus blogą nervinio odenos kanalo priekinio krašto matomumą OKT tomogramose. Penkta, didžioji dalis tiriamųjų sirgo PEXG, todėl tyrimo imtis daugiausia atspindėjo AP morfologijos pokyčius esant pseudoeksfoliaciniam sindromui. Tai galėtų daryti įtaką AP biomechanikos rezultatams, remiantis prielaida apie pseudoeksfoliaciniam sindromui specifinę elastopatiją bei duomenimis, kad AP yra plonesnė ir mažiau standi akyse, kuriose nustatytas pseudoeksfoliacinis sindromas [180, 296]. Mažesnis PAKG ir PUKG atvejų skaičius silpnino palyginamąją grupių analizę. Tiriamųjų imties sudėtį nulėmė VUL Santaros klinikų Akių ligų centre gydomų ligonių diagnozės. Siekiant pakankamo įtrauktų į tyrimą ligonių skaičiaus, imtis tiesiogiai atspindėjo šio centro ligonių, kuriems 2013–2017 m. atliktos trabekulektomijos, diagnozių dažnius. Minėtiems trūkumams išspręsti ir ilgalaikiams AP morfologiniams pooperaciniams pokyčiams bei jų ryšiams su glaukominiu pažeidimu įvertinti reikalingi tolesni biomedicininiai tyrimai.

IŠVADOS

1. Daugeliui ligonių vienus metus po trabekulektomijos stebėtas statistiškai reikšmingas, iki pusės metų progresuojantis akytosios plokštelės sklėjimas ir plokštėjimas. Bendrosios formos pokyčiai balno formos kryptimi buvo ankstyvi ir trumpalaikiai. Vis tik mažoje imties dalyje, sietinoje su jaunesniu tiriamųjų amžiumi, didesniu glaukominiu pažeidimu ir silpnesniu akispūdžio efektu, nustatytas pooperacinis akytosios plokštelės gilėjimas, parodantis jos biomechaninio atsako dvikryptiškumą.

2. Akispūdžio sumažėjimas po trabekulektomijos buvo svarbus veiksnys pooperacinei akytosios plokštelės morfologijai, ypač ankstyvojoje jos pokyčių stadijoje: statistiškai patikimai siejosi su didesniu akytosios plokštelės sklėjimu, plokštėjimu ir bendrosios formos kitimu. Vėlyvi pooperacinio laikotarpio akytosios plokštelės pokyčiai stabiliai sumažėjusio akispūdžio sąlygomis atskleidžia jos remodeliavimą po chirurginio glaukomos gydymo.

3. Trijų akytosios plokštelės morfologinių charakteristikų – gylio, gaubtumo ir bendrosios formos – vertinimas leido atlikti išsamią akytosios plokštelės biomechaniniam atsakui įtaką darančių veiksnių analizę ir nustatyti statistiškai reikšmingas sąsajas. Akytosios plokštelės morfologinių parametru pokyčiai po trabekulektomijos teigiamai koreliavo tarpusavyje ir su pradine plokštelės morfologija. Jaunesnis ligonių amžius, pooperacinis peripapilinės gyslainės ir centrinės tinklainės storėjimas bei akies ašies trumpėjimas siejosi su didesniu akytosios plokštelės sklėjimu ir plokštėjimu.

4. Nustatytos reikšmingos akytosios plokštelės pooperacinių morfologinių pokyčių sąsajos su struktūriniu ir funkciniu glaukomos progresavimu po trabekulektomijos, kurioms įtakos turėjo glaukomos pažengimo laipsnis. Tinklainės nervinių skaidulų sluoksnio plonėjimas koreliavo su didesniu akytosios plokštelės sklėjimu ir plokštėjimu. Akipločio vidutinio nuokrypio blogėjimas buvo sietinas su didesniais akytosios plokštelės formos pokyčiais ligonių, kuriems diagnozuota pažengusi glaukoma, akyse, o modelio standartinio nuokrypio blogėjimas – su didesniais bendrojo gylio pokyčiais ankstyvąja ar vidutine glaukoma sergančiųjų akyse.

5. Pažengusia glaukoma sergančių ligonių akyse tiek pradinis akytosios plokštelės gaubtumas, tiek jos sklėjimas ir plokštėjimas po trabekulektomijos buvo patikimai didesni negu tiriamųjų, kuriems nustatytos ankstyvesnės glaukomos stadijos. Skirtinga glaukomos diagnozė pooperaciniams akytosios plokštelės pokyčiams reikšmingos įtakos neturėjo.

PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

1. Spektro domeno optinės koherentinės tomografijos sustiprinto gylio režimas padeda vizualizuoti giliają užpakalinio akies poliaus struktūrą – akytąją plokštelę, svarbią glaukomos patogenezėje. Optinėmis koherentinėmis tomogramomis galima objektyvizuoti ir dokumentuoti akytosios plokštelės ir kitų giliųjų akies užpakalinio poliaus audinių morfologines charakteristikas.

2. *Morphology 1.0* ir *Reflectivity* programinės įrangos leidžia parametrizuoti ir kiekybiškai įvertinti akytosios plokštelės morfologiją. Kompleksinis akytosios plokštelės gylio, gaubtumo ir formos parametrų vertinimas suteikia išsamios informacijos apie akytosios plokštelės paviršiaus geometriją ir jos biomechaninius pokyčius glaukoma sergančiųjų akyse. Ši informacija yra naudinga moksliniams glaukomos patofiziologijos ir diagnostikos tyrimams.

3. Po trabekulektomijos siektinas pacientui saugus tikslinis akispūdis, vengiant per žemo jo lygio. Neadekvačiai didelis chirurginis akispūdžio sumažinimas, ypač jauniems ir pažengusios stadijos pacientams, gali lemti ženklų ir staigų akytosios plokštelės seklėjimą ir plokštėjimą, perspektyvoje sietiną su glaukomos progresavimu.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Jonas JB, Aung T, Bourne RR, Bron AM, Ritch R, Panda-Jonas S. Glaucoma. *Lancet (London, England)*. 2017; 390(10108): 2183–2193.
2. Hitchings R. *Terminology and Guidelines for Glaucoma. 4th edition*. Italy: European Glaucoma Society, 2014.
3. Flaxman SR, Bourne RRA, Resnikoff S, et al. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990–2020: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Global Health* 2017; 5(12): e1221–e1234.
4. Lee PP, Kelly SP, Mills RP, et al. Glaucoma in the United States and Europe: predicting costs and surgical rates based upon stage of disease. *Journal of glaucoma* 2007; 16(5): 471–478.
5. Tham YC, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng CY. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology* 2014; 121(11): 2081–2090.
6. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *The British journal of ophthalmology* 2006; 90(3): 262–267.
7. Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. *American journal of ophthalmology* 1998; 126(4): 487–497.
8. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. The AGIS Investigators. *American journal of ophthalmology* 2000; 130(4): 429–440.
9. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, Hyman L, Bengtsson B, Hussein M. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960)* 2002; 120(10): 1268–1279.
10. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960)* 2002; 120(6): 701–713; discussion 829–730.
11. Musch DC, Gillespie BW, Niziol LM, Lichter PR, Varma R. Intraocular pressure control and long-term visual field loss in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study. *Ophthalmology* 2011; 118(9): 1766–1773.
12. Bellezza AJ, Rintalan CJ, Thompson HW, Downs JC, Hart RT, Burgoyne CF. Deformation of the lamina cribrosa and anterior scleral

- canal wall in early experimental glaucoma. *Investigative ophthalmology & visual science* 2003; 44(2): 623–637.
13. Burgoyne CF, Downs JC, Bellezza AJ, Hart RT. Three-dimensional reconstruction of normal and early glaucoma monkey optic nerve head connective tissues. *Investigative ophthalmology & visual science* 2004; 45(12): 4388–4399.
 14. Quigley HA, Addicks EM, Green WR, Maumenee AE. Optic nerve damage in human glaucoma. II. The site of injury and susceptibility to damage. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960)* 1981; 99(4): 635–649.
 15. Howell GR, Libby RT, Jakobs TC, et al. Axons of retinal ganglion cells are insulted in the optic nerve early in DBA/2J glaucoma. *The Journal of cell biology* 2007; 179(7): 1523–1537.
 16. Lockwood H, Reynaud J, Gardiner S, et al. Lamina cribrosa microarchitecture in normal monkey eyes part 1: methods and initial results. *Investigative ophthalmology & visual science* 2015; 56(3): 1618–1637.
 17. Yang H, Ren R, Lockwood H, et al. The Connective Tissue Components of Optic Nerve Head Cupping in Monkey Experimental Glaucoma Part 1: Global Change. *Investigative ophthalmology & visual science* 2015; 56(13): 7661–7678.
 18. Fechtner RD, Weinreb RN. Mechanisms of optic nerve damage in primary open angle glaucoma. *Survey of ophthalmology* 1994; 39(1): 23–42.
 19. Hernandez MR. The optic nerve head in glaucoma: role of astrocytes in tissue remodeling. *Progress in retinal and eye research* 2000; 19(3): 297–321.
 20. Burgoyne CF. A biomechanical paradigm for axonal insult within the optic nerve head in aging and glaucoma. *Experimental eye research* 2011; 93(2): 120–132.
 21. Campbell IC, Coudrillier B, Ross Ethier C. Biomechanics of the posterior eye: a critical role in health and disease. *Journal of biomechanical engineering* 2014; 136(2): 021005.
 22. Sigal IA, Flanagan JG, Ethier CR. Factors influencing optic nerve head biomechanics. *Investigative ophthalmology & visual science* 2005; 46(11): 4189–4199.
 23. Sigal IA, Ethier CR. Biomechanics of the optic nerve head. *Experimental eye research* 2009; 88(4): 799–807.
 24. Burgoyne CF, Downs JC, Bellezza AJ, Suh JK, Hart RT. The optic nerve head as a biomechanical structure: a new paradigm for understanding the role of IOP-related stress and strain in the pathophysiology of glaucomatous optic nerve head damage. *Progress in retinal and eye research* 2005; 24(1): 39–73.
 25. Crawford Downs J, Roberts MD, Sigal IA. Glaucomatous cupping of the lamina cribrosa: a review of the evidence for active progressive

- remodeling as a mechanism. *Experimental eye research* 2011; 93(2): 133–140.
26. Downs JC, Roberts MD, Burgoyne CF. Mechanical environment of the optic nerve head in glaucoma. *Optometry and vision science: official publication of the American Academy of Optometry* 2008; 85(6): 425–435.
 27. Furlanetto RL, Park SC, Damle UJ, et al. Posterior displacement of the lamina cribrosa in glaucoma: in vivo interindividual and intereye comparisons. *Investigative ophthalmology & visual science* 2013; 54(7): 4836–4842.
 28. Jung KI, Jung Y, Park KT, Park CK. Factors affecting plastic lamina cribrosa displacement in glaucoma patients. *Investigative ophthalmology & visual science* 2014; 55(12): 7709–7715.
 29. Ren R, Yang H, Gardiner SK, et al. Anterior lamina cribrosa surface depth, age, and visual field sensitivity in the Portland Progression Project. *Investigative ophthalmology & visual science* 2014; 55(3): 1531–1539.
 30. Ha A, Kim TJ, Girard MJA, et al. Baseline Lamina Cribrosa Curvature and Subsequent Visual Field Progression Rate in Primary Open-Angle Glaucoma. *Ophthalmology* 2018; 125(12): 1898–1906.
 31. Jonas JB, Mardin CY, Schlotzer-Schrehardt U, Naumann GO. Morphometry of the human lamina cribrosa surface. *Investigative ophthalmology & visual science* 1991; 32(2): 401–405.
 32. Levy NS, Crapps EE. Displacement of optic nerve head in response to short-term intraocular pressure elevation in human eyes. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960)* 1984; 102(5): 782–786.
 33. Yan DB, Coloma FM, Metheetrairut A, Trope GE, Heathcote JG, Ethier CR. Deformation of the lamina cribrosa by elevated intraocular pressure. *The British journal of ophthalmology* 1994; 78(8): 643–648.
 34. Albon J, Farrant S, Akhtar S, et al. Connective tissue structure of the tree shrew optic nerve and associated ageing changes. *Investigative ophthalmology & visual science* 2007; 48(5): 2134–2144.
 35. Burgoyne CF, Morrison JC. The anatomy and pathophysiology of the optic nerve head in glaucoma. *Journal of glaucoma* 2001; 10(5 Suppl 1): S16–18.
 36. Sigal IA, Flanagan JG, Tertinegg I, Ethier CR. Finite element modeling of optic nerve head biomechanics. *Investigative ophthalmology & visual science* 2004; 45(12): 4378–4387.
 37. Sigal IA, Flanagan JG, Tertinegg I, Ethier CR. Modeling individual-specific human optic nerve head biomechanics. Part I: IOP-induced deformations and influence of geometry. *Biomechanics and modeling in mechanobiology* 2009; 8(2): 85–98.
 38. Spaide RF, Koizumi H, Pozzoni MC. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *American journal of ophthalmology* 2008; 146(4): 496–500.

39. Wang B, Nevins JE, Nadler Z, et al. In vivo lamina cribrosa microarchitecture in healthy and glaucomatous eyes as assessed by optical coherence tomography. *Investigative ophthalmology & visual science* 2013; 54(13): 8270–8274.
40. Nadler Z, Wang B, Wollstein G, et al. Repeatability of in vivo 3D lamina cribrosa microarchitecture using adaptive optics spectral domain optical coherence tomography. *Biomedical optics express* 2014; 5(4): 1114–1123.
41. Lee EJ, Kim TW, Weinreb RN, Park KH, Kim SH, Kim DM. Visualization of the lamina cribrosa using enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *American journal of ophthalmology* 2011; 152(1): 87–95.e81.
42. Choma M, Sarunic M, Yang C, Izatt J. Sensitivity advantage of swept source and Fourier domain optical coherence tomography. *Optics express* 2003; 11(18): 2183–2189.
43. Sigal IA, Wang B, Strouthidis NG, Akagi T, Girard MJ. Recent advances in OCT imaging of the lamina cribrosa. *The British journal of ophthalmology* 2014; 98 Suppl 2: ii34–39.
44. Park HY, Jeon SH, Park CK. Enhanced depth imaging detects lamina cribrosa thickness differences in normal tension glaucoma and primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 2012; 119(1): 10–20.
45. Park HY, Park CK. Diagnostic capability of lamina cribrosa thickness by enhanced depth imaging and factors affecting thickness in patients with glaucoma. *Ophthalmology* 2013; 120(4): 745–752.
46. Park SC, Hsu AT, Su D, et al. Factors associated with focal lamina cribrosa defects in glaucoma. *Investigative ophthalmology & visual science* 2013; 54(13): 8401–8407.
47. You JY, Park SC, Su D, Teng CC, Liebmann JM, Ritch R. Focal lamina cribrosa defects associated with glaucomatous rim thinning and acquired pits. *JAMA ophthalmology* 2013; 131(3): 314–320.
48. Faridi OS, Park SC, Kabadi R, et al. Effect of focal lamina cribrosa defect on glaucomatous visual field progression. *Ophthalmology* 2014; 121(8): 1524–1530.
49. Kiumehr S, Park SC, Syril D, et al. In vivo evaluation of focal lamina cribrosa defects in glaucoma. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960)* 2012; 130(5): 552–559.
50. Agoumi Y, Sharpe GP, Hutchison DM, Nicolela MT, Artes PH, Chauhan BC. Lamellar and prelaminar tissue displacement during intraocular pressure elevation in glaucoma patients and healthy controls. *Ophthalmology* 2011; 118(1): 52–59.
51. Esfandiari H, Efatizadeh A, Hassanpour K, Doozandeh A, Yaseri M, Loewen NA. Factors associated with lamina cribrosa displacement after trabeculectomy measured by optical coherence tomography in advanced primary open-angle glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2018; 256(12): 2391–2398.

52. Krzyzanowska-Berkowska P, Melinska A, Helemejko I, Robert Iskander D. Evaluating displacement of lamina cribrosa following glaucoma surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2018; 256(4): 791–800.
53. Lee EJ, Kim TW, Weinreb RN. Reversal of lamina cribrosa displacement and thickness after trabeculectomy in glaucoma. *Ophthalmology* 2012; 119(7): 1359–1366.
54. Lee EJ, Kim TW, Weinreb RN. Variation of lamina cribrosa depth following trabeculectomy. *Investigative ophthalmology & visual science* 2013; 54(8): 5392–5399.
55. Park HY, Shin HY, Jung KI, Park CK. Changes in the lamina and prelamina after intraocular pressure reduction in patients with primary open-angle glaucoma and acute primary angle-closure. *Investigative ophthalmology & visual science* 2014; 55(1): 233–239.
56. Quigley H, Arora K, Idrees S, et al. Biomechanical Responses of Lamina Cribrosa to Intraocular Pressure Change Assessed by Optical Coherence Tomography in Glaucoma Eyes. *Investigative ophthalmology & visual science* 2017; 58(5): 2566–2577.
57. Reis AS, O’Leary N, Stanfield MJ, Shuba LM, Nicolela MT, Chauhan BC. Lamina displacement and prelamina tissue thickness change after glaucoma surgery imaged with optical coherence tomography. *Investigative ophthalmology & visual science* 2012; 53(9): 5819–5826.
58. Yoshikawa M, Akagi T, Nakanishi H, et al. Longitudinal change in choroidal thickness after trabeculectomy in primary open-angle glaucoma patients. *Japanese journal of ophthalmology* 2017; 61(1): 105–112.
59. Abe RY, Gracitelli CP, Diniz-Filho A, Tatham AJ, Medeiros FA. Lamina Cribrosa in Glaucoma: Diagnosis and Monitoring. *Current ophthalmology reports* 2015; 3(2): 74–84.
60. Chakraborty R, Read SA, Collins MJ. Diurnal variations in axial length, choroidal thickness, intraocular pressure, and ocular biometrics. *Investigative ophthalmology & visual science* 2011; 52(8): 5121–5129.
61. Johnstone J, Fazio M, Rojananuangnit K, et al. Variation of the axial location of Bruch’s membrane opening with age, choroidal thickness, and race. *Investigative ophthalmology & visual science* 2014; 55(3): 2004–2009.
62. Lee SW, Yu SY, Seo KH, Kim ES, Kwak HW. Diurnal variation in choroidal thickness in relation to sex, axial length, and baseline choroidal thickness in healthy Korean subjects. *Retina (Philadelphia, Pa)* 2014; 34(2): 385–393.
63. Tan KA, Gupta P, Agarwal A, et al. State of science: Choroidal thickness and systemic health. *Survey of ophthalmology* 2016; 61(5): 566–581.

64. Lee SH, Yu DA, Kim TW, Lee EJ, Girard MJ, Mari JM. Reduction of the Lamina Cribrosa Curvature After Trabeculectomy in Glaucoma. *Investigative ophthalmology & visual science* 2016; 57(11): 5006–5014.
65. Gamero GE FR. *Atlas of glaucoma*. London: Informa Healthcare; 2007.
66. Varma RV SG. *The optic nerve head in glaucoma*. Philadelphia: J. B. Lippincot Co; 1993.
67. Sud. V. Barzdžiukas, G. Benetienė, A. Blužienė, A. Butkienė, R. Gelžinis, R. Gričius, J. Jankauskienė, I. Janulevičienė, J. Japkinas, V. Jašinskas, L. Kuzmienė, R. Lukauskienė, A. Melnikas, B. Mickienė, J. Milašienė, A. Paunksnis, G.M. Petkūnienė, E. Puodžiuvienė, I.J. Vaškeliene, L. Sidrys, R. Žemaitienė. *Akių ligų vadovas*. Šiauliai: A.S. Narbuto I-klā; 2005.
68. Samples JR SP. *Clinical glaucoma care*. New York: Springer; 2014.
69. Elkington AR, Inman CB, Steart PV, Weller RO. The structure of the lamina cribrosa of the human eye: an immunocytochemical and electron microscopical study. *Eye (London, England)* 1990; 4 (Pt 1): 42–57.
70. Quigley HA, Addicks EM. Regional differences in the structure of the lamina cribrosa and their relation to glaucomatous optic nerve damage. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill: 1960)* 1981; 99(1): 137–143.
71. Radius RL, Gonzales M. Anatomy of the lamina cribrosa in human eyes. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill: 1960)* 1981; 99(12): 2159–2162.
72. Morrison JC, L'Hernault NL, Jerdan JA, Quigley HA. Ultrastructural location of extracellular matrix components in the optic nerve head. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill: 1960)* 1989; 107(1): 123–129.
73. Albon J, Karwatowski WS, Avery N, Easty DL, Duance VC. Changes in the collagenous matrix of the aging human lamina cribrosa. *The British journal of ophthalmology* 1995; 79(4): 368–375.
74. Cioffi GA, Van Buskirk RM. Vasculature of the optic nerve and peripapillary choroid. In: Ritch R, Shields MB, Krupin, T., eds. *The Glaucomas*. 2nd ed. St. Louis: Mosby-Year Book; 1996.
75. Quigley HA, Brown AE, Morrison JD, Drance SM. The size and shape of the optic disc in normal human eyes. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill: 1960)* 1990; 108(1): 51–57.
76. Downs JC, Girkin CA. Lamina cribrosa in glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2017; 28(2): 113–119.
77. Hayreh SS. The blood supply of the optic nerve head and the evaluation of it – myth and reality. *Progress in retinal and eye research* 2001; 20(5): 563–593.

78. Quigley H. In: Drance SM, Anderson, DR, ed. *Optic Nerve in Glaucoma*. Amsterdam/New York: Kugler Publications; 1995.
79. Girard MJ, Downs JC, Bottlang M, Burgoyne CF, Suh JK. Peripapillary and posterior scleral mechanics—part II: experimental and inverse finite element characterization. *Journal of biomechanical engineering* 2009; 131(5): 051012.
80. Girard MJ, Downs JC, Burgoyne CF, Suh JK. Peripapillary and posterior scleral mechanics—part I: development of an anisotropic hyperelastic constitutive model. *Journal of biomechanical engineering* 2009; 131(5): 051011.
81. Sigal IA, Yang H, Roberts MD, Burgoyne CF, Downs JC. IOP-induced lamina cribrosa displacement and scleral canal expansion: an analysis of factor interactions using parameterized eye-specific models. *Investigative ophthalmology & visual science* 2011; 52(3): 1896–1907.
82. Sigal IA, Yang H, Roberts MD, et al. IOP-induced lamina cribrosa deformation and scleral canal expansion: independent or related? *Investigative ophthalmology & visual science* 2011; 52(12): 9023–9032.
83. Jonas JB, Berenshtein E, Holbach L. Anatomic relationship between lamina cribrosa, intraocular space, and cerebrospinal fluid space. *Investigative ophthalmology & visual science* 2003; 44(12): 5189–5195.
84. Siaudvytyte L, Januleviciene I, Daveckaite A, et al. Literature review and meta-analysis of translaminar pressure difference in open-angle glaucoma. *Eye (London, England)* 2015; 29(10): 1242–1250.
85. Johannesson G, Eklund A, Linden C. Intracranial and Intraocular Pressure at the Lamina Cribrosa: Gradient Effects. *Current neurology and neuroscience reports* 2018; 18(5): 25.
86. Lee DS, Lee EJ, Kim TW, et al. Influence of translaminar pressure dynamics on the position of the anterior lamina cribrosa surface. *Investigative ophthalmology & visual science* 2015; 56(5): 2833–2841.
87. Sigal IA. Interactions between geometry and mechanical properties on the optic nerve head. *Investigative ophthalmology & visual science* 2009; 50(6): 2785–2795.
88. Morgan WH, Yu DY, Balaratnasingam C. The role of cerebrospinal fluid pressure in glaucoma pathophysiology: the dark side of the optic disc. *Journal of glaucoma* 2008; 17(5): 408–413.
89. Sigal IA, Flanagan JG, Tertinegg I, Ethier CR. Modeling individual-specific human optic nerve head biomechanics. Part II: influence of material properties. *Biomechanics and modeling in mechanobiology* 2009; 8(2): 99–109.
90. Burgoyne CF, Downs JC. Premise and prediction-how optic nerve head biomechanics underlies the susceptibility and clinical behavior

- of the aged optic nerve head. *Journal of glaucoma* 2008; 17(4): 318-328.
91. Downs JC. Optic nerve head biomechanics in aging and disease. *Experimental eye research* 2015; 133: 19–29.
 92. Strouthidis NG, Fortune B, Yang H, Sigal IA, Burgoyne CF. Longitudinal change detected by spectral domain optical coherence tomography in the optic nerve head and peripapillary retina in experimental glaucoma. *Investigative ophthalmology & visual science* 2011; 52(3): 1206–1219.
 93. Fazio MA, Johnstone JK, Smith B, Wang L, Girkin CA. Displacement of the Lamina Cribrosa in Response to Acute Intraocular Pressure Elevation in Normal Individuals of African and European Descent. *Investigative ophthalmology & visual science* 2016; 57(7): 3331–3339.
 94. Wu Z, Xu G, Weinreb RN, Yu M, Leung CK. Optic Nerve Head Deformation in Glaucoma: A Prospective Analysis of Optic Nerve Head Surface and Lamina Cribrosa Surface Displacement. *Ophthalmology* 2015; 122(7): 1317–1329.
 95. Tun TA, Thakku SG, Png O, et al. Shape Changes of the Anterior Lamina Cribrosa in Normal, Ocular Hypertensive, and Glaucomatous Eyes Following Acute Intraocular Pressure Elevation. *Investigative ophthalmology & visual science* 2016; 57(11): 4869–4877.
 96. Grytz R, Fazio MA, Libertiaux V, et al. Age- and race-related differences in human scleral material properties. *Investigative ophthalmology & visual science* 2014; 55(12): 8163–8172.
 97. Garcia-Valenzuela E, Shareef S, Walsh J, Sharma SC. Programmed cell death of retinal ganglion cells during experimental glaucoma. *Experimental eye research* 1995; 61(1): 33–44.
 98. Quigley HA, Nickells RW, Kerrigan LA, Pease ME, Thibault DJ, Zack DJ. Retinal ganglion cell death in experimental glaucoma and after axotomy occurs by apoptosis. *Investigative ophthalmology & visual science* 1995; 36(5): 774–786.
 99. Weber AJ, Kaufman PL, Hubbard WC. Morphology of single ganglion cells in the glaucomatous primate retina. *Investigative ophthalmology & visual science* 1998; 39(12): 2304–2320.
 100. Crish SD, Sappington RM, Inman DM, Horner PJ, Calkins DJ. Distal axonopathy with structural persistence in glaucomatous neurodegeneration. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2010; 107(11): 5196–5201.
 101. Panda S, Jonas JB. Decreased photoreceptor count in human eyes with secondary angle-closure glaucoma. *Investigative ophthalmology & visual science* 1992; 33(8): 2532–2536.
 102. Nork TM, Ver Hoeve JN, Poulsen GL, et al. Swelling and loss of photoreceptors in chronic human and experimental glaucomas.

- Archives of ophthalmology (Chicago, Ill.: 1960)* 2000; 118(2): 235–245.
103. Wagnanski T, Desatnik H, Quigley HA, Glovinsky Y. Comparison of ganglion cell loss and cone loss in experimental glaucoma. *American journal of ophthalmology* 1995; 120(2): 184–189.
 104. Gupta N, Ly T, Zhang Q, Kaufman PL, Weinreb RN, Yucel YH. Chronic ocular hypertension induces dendrite pathology in the lateral geniculate nucleus of the brain. *Experimental eye research* 2007; 84(1): 176–184.
 105. Yucel YH, Zhang Q, Weinreb RN, Kaufman PL, Gupta N. Atrophy of relay neurons in magno- and parvocellular layers in the lateral geniculate nucleus in experimental glaucoma. *Investigative ophthalmology & visual science* 2001; 42(13): 3216–3222.
 106. 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. *Progress in retinal and eye research* 2003; 22(4): 465–481.
 107. Minckler DS, Bunt AH, Johanson GW. Orthograde and retrograde axoplasmic transport during acute ocular hypertension in the monkey. *Investigative ophthalmology & visual science* 1977; 16(5): 426–441.
 108. Hernandez MR, Agapova OA, Yang P, Salvador-Silva M, Ricard CS, Aoi S. Differential gene expression in astrocytes from human normal and glaucomatous optic nerve head analyzed by cDNA microarray. *Glia* 2002; 38(1): 45–4.
 109. Tezel G, Chauhan BC, LeBlanc RP, Wax MB. Immunohistochemical assessment of the glial mitogen-activated protein kinase activation in glaucoma. *Investigative ophthalmology & visual science* 2003; 44(7): 3025–3033.
 110. Burgoyne C. The morphological difference between glaucoma and other optic neuropathies. *Journal of neuro-ophthalmology: the official journal of the North American Neuro-Ophthalmology Society* 2015; 35 Suppl 1: S8–S21.
 111. Yang H, Downs JC, Girkin C, et al. 3-D histomorphometry of the normal and early glaucomatous monkey optic nerve head: lamina cribrosa and peripapillary scleral position and thickness. *Investigative ophthalmology & visual science* 2007; 48(10): 4597–4607.
 112. Jonas JB, Berenshtein E, Holbach L. Lamina cribrosa thickness and spatial relationships between intraocular space and cerebrospinal fluid space in highly myopic eyes. *Investigative ophthalmology & visual science* 2004; 45(8): 2660–2665.
 113. Sigal IA, Flanagan JG, Tertinegg I, Ethier CR. Reconstruction of human optic nerve heads for finite element modeling. *Technology and health care: official journal of the European Society for Engineering and Medicine* 2005; 13(4): 313–329.

114. Sigal IA, Flanagan JG, Tertinegg I, Ethier CR. 3D morphometry of the human optic nerve head. *Experimental eye research* 2010; 90(1): 70–80.
115. Downs JC, Yang H, Girkin C, et al. Three-dimensional histomorphometry of the normal and early glaucomatous monkey optic nerve head: neural canal and subarachnoid space architecture. *Investigative ophthalmology & visual science* 2007; 48(7): 3195–3208.
116. Lee EJ, Kim TW, Weinreb RN, et al. Three-dimensional evaluation of the lamina cribrosa using spectral-domain optical coherence tomography in glaucoma. *Investigative ophthalmology & visual science* 2012; 53(1): 198–204.
117. Sigal IA, Grimm JL, Jan NJ, Reid K, Minckler DS, Brown DJ. Eye-specific IOP-induced displacements and deformations of human lamina cribrosa. *Investigative ophthalmology & visual science* 2014; 55(1): 1–15.
118. Burgoyne CF. The non-human primate experimental glaucoma model. *Experimental eye research* 2015; 141: 57–73.
119. Yang H, Downs JC, Bellezza A, Thompson H, Burgoyne CF. 3-D histomorphometry of the normal and early glaucomatous monkey optic nerve head: prelaminar neural tissues and cupping. *Investigative ophthalmology & visual science* 2007; 48(11): 5068–5084.
120. Yang H, Downs JC, Burgoyne CF. Physiologic intereye differences in monkey optic nerve head architecture and their relation to changes in early experimental glaucoma. *Investigative ophthalmology & visual science* 2009; 50(1): 224–234.
121. Yang H, Williams G, Downs JC, et al. Posterior (outward) migration of the lamina cribrosa and early cupping in monkey experimental glaucoma. *Investigative ophthalmology & visual science* 2011; 52(10): 7109–7121.
122. Dongqi H, Zeqin R. A biomathematical model for pressure-dependent lamina cribrosa behavior. *Journal of biomechanics* 1999; 32(6): 579–584.
123. Edwards ME, Good TA. Use of a mathematical model to estimate stress and strain during elevated pressure induced lamina cribrosa deformation. *Curr Eye Res* 2001; 23(3): 215–225.
124. Sander EA, Downs JC, Hart RT, Burgoyne CF, Nauman EA. A cellular solid model of the lamina cribrosa: mechanical dependence on morphology. *Journal of biomechanical engineering* 2006; 128(6): 879–889.
125. Downs JC, Roberts MD, Burgoyne CF, Hart RT. Multiscale finite element modeling of the lamina cribrosa microarchitecture in the eye. *Conference proceedings: Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society IEEE*

Engineering in Medicine and Biology Society Annual Conference 2009; 4277–4280.

126. Roberts MD, Liang Y, Sigal IA, et al. Correlation between local stress and strain and lamina cribrosa connective tissue volume fraction in normal monkey eyes. *Investigative ophthalmology & visual science* 2010; 51(1): 295–307.
127. Roberts MD, Sigal IA, Liang Y, Burgoyne CF, Downs JC. Changes in the biomechanical response of the optic nerve head in early experimental glaucoma. *Investigative ophthalmology & visual science* 2010; 51(11): 5675–5684.
128. Roberts MD, Grau V, Grimm J, et al. Remodeling of the connective tissue microarchitecture of the lamina cribrosa in early experimental glaucoma. *Investigative ophthalmology & visual science* 2009; 50(2): 681–690.
129. Sigal IA, Flanagan JG, Tertinegg I, Ethier CR. Predicted extension, compression and shearing of optic nerve head tissues. *Experimental eye research* 2007; 85(3): 312–322.
130. Kim TW, Kagemann L, Girard MJ, et al. Imaging of the lamina cribrosa in glaucoma: perspectives of pathogenesis and clinical applications. *Curr Eye Res.* 2013; 38(9): 903–909.
131. Miller KM, Quigley HA. The clinical appearance of the lamina cribrosa as a function of the extent of glaucomatous optic nerve damage. *Ophthalmology* 1988; 95(1): 135–138.
132. Susanna R, Jr. The lamina cribrosa and visual field defects in open-angle glaucoma. *Canadian journal of ophthalmology Journal canadien d'ophthalmologie* 1983; 18(3): 124–126.
133. Bhandari A, Fontana L, Fitzke FW, Hitchings RA. Quantitative analysis of the lamina cribrosa in vivo using a scanning laser ophthalmoscope. *Curr Eye Res.* 1997; 16(1): 1–8.
134. Fontana L, Bhandari A, Fitzke FW, Hitchings RA. In vivo morphometry of the lamina cribrosa and its relation to visual field loss in glaucoma. *Curr Eye Res.* 1998; 17(4): 363–369.
135. Ivers KM, Li C, Patel N, et al. Reproducibility of measuring lamina cribrosa pore geometry in human and nonhuman primates with in vivo adaptive optics imaging. *Investigative ophthalmology & visual science* 2011; 52(8): 5473–5480.
136. Akagi T, Hangai M, Takayama K, Nonaka A, Ooto S, Yoshimura N. In vivo imaging of lamina cribrosa pores by adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy. *Investigative ophthalmology & visual science* 2012; 53(7): 4111–4119.
137. Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. *Science (New York, NY)* 1991; 254(5035): 1178–1181.
138. Wojtkowski M, Srinivasan V, Ko T, Fujimoto J, Kowalczyk A, Duker J. Ultrahigh-resolution, high-speed, Fourier domain optical

- coherence tomography and methods for dispersion compensation. *Optics express* 2004; 12(11): 2404–2422.
139. Yoshikawa M, Akagi T, Hangai M, et al. Alterations in the neural and connective tissue components of glaucomatous cupping after glaucoma surgery using swept-source optical coherence tomography. *Investigative ophthalmology & visual science* 2014; 55(1): 477–484.
140. Mansouri K, Nuyen B, R NW. Improved visualization of deep ocular structures in glaucoma using high penetration optical coherence tomography. *Expert review of medical devices* 2013; 10(5): 621–628.
141. Miller DT, Kocaoglu OP, Wang Q, Lee S. Adaptive optics and the eye (super resolution OCT). *Eye (London, England)* 2011; 25(3): 321–330.
142. Girard MJ, Strouthidis NG, Ethier CR, Mari JM. Shadow removal and contrast enhancement in optical coherence tomography images of the human optic nerve head. *Investigative ophthalmology & visual science* 2011; 52(10): 7738–7748.
143. Mari JM, Strouthidis NG, Park SC, Girard MJ. Enhancement of lamina cribrosa visibility in optical coherence tomography images using adaptive compensation. *Investigative ophthalmology & visual science* 2013; 54(3): 2238–2247.
144. Girard MJ, Tun TA, Husain R, et al. Lamina cribrosa visibility using optical coherence tomography: comparison of devices and effects of image enhancement techniques. *Investigative ophthalmology & visual science* 2015; 56(2): 865–874.
145. Kim YW, Jeoung JW, Kim YK, Park KH. Clinical Implications of In Vivo Lamina Cribrosa Imaging in Glaucoma. *Journal of glaucoma* 2017.
146. Nadler Z, Wang B, Schuman JS, et al. In vivo three-dimensional characterization of the healthy human lamina cribrosa with adaptive optics spectral-domain optical coherence tomography. *Investigative ophthalmology & visual science* 2014; 55(10): 6459–6466.
147. Reynaud J, Lockwood H, Gardiner SK, Williams G, Yang H, Burgoyne CF. Lamina Cribrosa Microarchitecture in Monkey Early Experimental Glaucoma: Global Change. *Investigative ophthalmology & visual science* 2016; 57(7): 3451–3469.
148. Ren R, Li B, Gao F, et al. Central corneal thickness, lamina cribrosa and peripapillary scleral histomorphometry in non-glaucomatous Chinese eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2010; 248(11): 1579–1585.
149. Yang H, Downs JC, Sigal IA, Roberts MD, Thompson H, Burgoyne CF. Deformation of the normal monkey optic nerve head connective tissue after acute IOP elevation within 3-D histomorphometric reconstructions. *Investigative ophthalmology & visual science* 2009; 50(12): 5785–5799.

150. Yang H, He L, Gardiner SK, et al. Age-related differences in longitudinal structural change by spectral-domain optical coherence tomography in early experimental glaucoma. *Investigative ophthalmology & visual science* 2014; 55(10): 6409–6420.
151. Kim DW, Jeoung JW, Kim YW, et al. Prelamina and Lamina Cribrosa in Glaucoma Patients With Unilateral Visual Field Loss. *Investigative ophthalmology & visual science* 2016; 57(4): 1662–1670.
152. Kim YW, Kim DW, Jeoung JW, Kim DM, Park KH. Peripheral lamina cribrosa depth in primary open-angle glaucoma: a swept-source optical coherence tomography study of lamina cribrosa. *Eye (London, England)* 2015; 29(10): 1368–1374.
153. Li L, Bian A, Cheng G, Zhou Q. Posterior displacement of the lamina cribrosa in normal-tension and high-tension glaucoma. *Acta ophthalmologica* 2016; 94(6): e492–500.
154. Han JC, Choi DY, Kwun YK, Suh W, Kee C. Evaluation of lamina cribrosa thickness and depth in ocular hypertension. *Japanese journal of ophthalmology* 2016; 60(1): 14–19.
155. Kwun Y, Han JC, Kee C. Comparison of lamina cribrosa thickness in normal tension glaucoma patients with unilateral visual field defect. *American journal of ophthalmology* 2015; 159(3): 512–518.e511.
156. Lee EJ, Kim TW, Kim M, Kim H. Influence of lamina cribrosa thickness and depth on the rate of progressive retinal nerve fiber layer thinning. *Ophthalmology* 2015; 122(4): 721–729.
157. Omodaka K, Takahashi S, Matsumoto A, et al. Clinical Factors Associated with Lamina Cribrosa Thickness in Patients with Glaucoma, as Measured with Swept Source Optical Coherence Tomography. *PloS one*. 2016; 11(4): e0153707.
158. Kim YW, Jeoung JW, Girard MJ, Mari JM, Park KH. Positional and Curvature Difference of Lamina Cribrosa According to the Baseline Intraocular Pressure in Primary Open-Angle Glaucoma: A Swept-Source Optical Coherence Tomography (SS-OCT) Study. *PloS one* 2016; 11(9): e0162182.
159. Kim YW, Jeoung JW, Kim DW, et al. Clinical Assessment of Lamina Cribrosa Curvature in Eyes with Primary Open-Angle Glaucoma. *PloS one* 2016; 11(3): e0150260.
160. Lee SH, Kim TW, Lee EJ, Girard MJ, Mari JM. Diagnostic Power of Lamina Cribrosa Depth and Curvature in Glaucoma. *Investigative ophthalmology & visual science* 2017; 58(2): 755–762.
161. Thakku SG, Tham YC, Baskaran M, et al. A Global Shape Index to Characterize Anterior Lamina Cribrosa Morphology and Its Determinants in Healthy Indian Eyes. *Investigative ophthalmology & visual science* 2015; 56(6): 3604–3614.
162. Park SC, Kiumehr S, Teng CC, Tello C, Liebmann JM, Ritch R. Horizontal central ridge of the lamina cribrosa and regional

- differences in lamina insertion in healthy subjects. *Investigative ophthalmology & visual science* 2012; 53(3): 1610–1616.
163. Kim YK, Park KH. Lamina cribrosa defects in eyes with glaucomatous disc haemorrhage. *Acta ophthalmologica* 2016; 94(6): e468–473.
164. Sharpe GP, Danthurebandara VM, Vianna JR, et al. Optic Disc Hemorrhages and Lamina Disinsertions in Glaucoma. *Ophthalmology* 2016; 123(9): 1949–1956.
165. Tatham AJ, Miki A, Weinreb RN, Zangwill LM, Medeiros FA. Defects of the lamina cribrosa in eyes with localized retinal nerve fiber layer loss. *Ophthalmology* 2014; 121(1): 110–118.
166. Luo H, Yang H, Gardiner SK, et al. Factors Influencing Central Lamina Cribrosa Depth: A Multicenter Study. *Investigative ophthalmology & visual science* 2018; 59(6): 2357–2370.
167. Hayreh SS. Blood flow in the optic nerve head and factors that may influence it. *Progress in retinal and eye research* 2001; 20(5): 595–624.
168. Chen S, Wang W, Gao X, et al. Changes in choroidal thickness after trabeculectomy in primary angle closure glaucoma. *Investigative ophthalmology & visual science* 2014; 55(4): 2608–2613.
169. Lee KM, Kim TW, Weinreb RN, Lee EJ, Girard MJ, Mari JM. Anterior lamina cribrosa insertion in primary open-angle glaucoma patients and healthy subjects. *PloS one* 2014; 9(12): e114935.
170. Rhodes LA, Huisingh C, Johnstone J, et al. Variation of lamina depth in normal eyes with age and race. *Investigative ophthalmology & visual science* 2014; 55(12): 8123–8133.
171. Kim YN, Shin JW, Sung KR. Relationship between Progressive Changes in Lamina Cribrosa Depth and Deterioration of Visual Field Loss in Glaucomatous Eyes. *Korean journal of ophthalmology: KJO* 2018; 32(6): 470–477.
172. Jung KI, Jeon S, Park CK. Lamina Cribrosa Depth is Associated With the Cup-to-Disc Ratio in Eyes With Large Optic Disc Cupping and Cup-to-Disc Ratio Asymmetry. *Journal of glaucoma* 2016; 25(5): e536–545.
173. Park SC, Brumm J, Furlanetto RL, et al. Lamina cribrosa depth in different stages of glaucoma. *Investigative ophthalmology & visual science* 2015; 56(3): 2059–2064.
174. Yun SC, Hahn IK, Sung KR, Yoon JY, Jeong D, Chung HS. Lamina cribrosa depth according to the level of axial length in normal and glaucomatous eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2015; 253(12): 2247–2253.
175. Seo JH, Kim TW, Weinreb RN. Lamina cribrosa depth in healthy eyes. *Investigative ophthalmology & visual science* 2014; 55(3): 1241–1251.

176. Radius RL. Regional specificity in anatomy at the lamina cribrosa. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill: 1960)* 1981; 99(3): 478–480.
177. Quigley HA, Hohman RM, Addicks EM, Massof RW, Green WR. Morphologic changes in the lamina cribrosa correlated with neural loss in open-angle glaucoma. *American journal of ophthalmology* 1983; 95(5): 673–691.
178. Oku Y, Oku H, Park M, et al. Long axial length as risk factor for normal tension glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2009; 247(6): 781–787.
179. Topouzis F, Coleman AL, Harris A, et al. Factors associated with undiagnosed open-angle glaucoma: the Thessaloniki Eye Study. *American journal of ophthalmology* 2008; 145(2): 327–335.
180. Kim S, Sung KR, Lee JR, Lee KS. Evaluation of lamina cribrosa in pseudoexfoliation syndrome using spectral-domain optical coherence tomography enhanced depth imaging. *Ophthalmology* 2013; 120(9): 1798–1803.
181. Jonas JB, Xu L. Histological changes of high axial myopia. *Eye (London, England)* 2014; 28(2): 113–117.
182. Omodaka K, Horii T, Takahashi S, et al. 3D evaluation of the lamina cribrosa with swept-source optical coherence tomography in normal tension glaucoma. *PloS one* 2015; 10(4): e0122347.
183. Moghimi S, Mazloumi M, Johari M, et al. Evaluation of Lamina Cribrosa and Choroid in Nonglaucomatous Patients With Pseudoexfoliation Syndrome Using Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *Investigative ophthalmology & visual science* 2016; 57(3): 1293–1300.
184. Chung HS, Sung KR, Lee JY, Na JH. Lamina Cribrosa-Related Parameters Assessed by Optical Coherence Tomography for Prediction of Future Glaucoma Progression. *Curr Eye Res.* 2016; 41(6): 806–813.
185. Nuyen B, Mansouri K, R NW. Imaging of the Lamina Cribrosa using Swept-Source Optical Coherence Tomography. *Journal of current glaucoma practice* 2012; 6(3): 113–119.
186. Kook MS, Kim HB, Lee SU. Short-term effect of mitomycin-C augmented trabeculectomy on axial length and corneal astigmatism. *Journal of cataract and refractive surgery* 2001; 27(4): 518–523.
187. Kim YK, Jeoung JW, Park KH. Effect of Focal Lamina Cribrosa Defect on Disc Hemorrhage Area in Glaucoma. *Investigative ophthalmology & visual science* 2016; 57(3): 899–907.
188. Lee EJ, Kim TW, Kim M, Girard MJ, Mari JM, Weinreb RN. Recent structural alteration of the peripheral lamina cribrosa near the location of disc hemorrhage in glaucoma. *Investigative ophthalmology & visual science* 2014; 55(4): 2805–2815.

189. Kimura Y, Akagi T, Hangai M, et al. Lamina cribrosa defects and optic disc morphology in primary open angle glaucoma with high myopia. *PloS one* 2014; 9(12): e115313.
190. Miki A, Ikuno Y, Asai T, Usui S, Nishida K. Defects of the Lamina Cribrosa in High Myopia and Glaucoma. *PloS one* 2015; 10(9): e0137909.
191. Wang B, Nevins JE, Nadler Z, et al. Reproducibility of in-vivo OCT measured three-dimensional human lamina cribrosa microarchitecture. *PloS one* 2014; 9(4): e95526.
192. Gizzi C, Cellini M, Campos EC. In vivo assessment of changes in corneal hysteresis and lamina cribrosa position during acute intraocular pressure elevation in eyes with markedly asymmetrical glaucoma. *Clinical ophthalmology (Auckland, NZ)* 2018; 12: 481–492.
193. Strouthidis NG, Fortune B, Yang H, Sigal IA, Burgoyne CF. Effect of acute intraocular pressure elevation on the monkey optic nerve head as detected by spectral domain optical coherence tomography. *Investigative ophthalmology & visual science* 2011; 52(13): 9431–9437.
194. Barrancos C, Rebolleda G, Oblanca N, Cabarga C, Munoz-Negrete FJ. Changes in lamina cribrosa and prelaminar tissue after deep sclerectomy. *Eye (London, England)* 2014; 28(1): 58–65.
195. Krzyzanowska-Berkowska P, Czajor K, Helemejko I, Iskander DR. Relationship between the rate of change in lamina cribrosa depth and the rate of retinal nerve fiber layer thinning following glaucoma surgery. *PloS one* 2018; 13(11): e0206040.
196. Lee EJ, Kim TW, Lee KM, Lee SH, Kim H. Factors Associated with the Retinal Nerve Fiber Layer Loss after Acute Primary Angle Closure: A Prospective EDI-OCT Study. *PloS one* 2017; 12(1): e0168678.
197. Lee EJ, Kim TW, Weinreb RN, Kim H. Reversal of lamina cribrosa displacement after intraocular pressure reduction in open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 2013; 120(3): 553–559.
198. Wu SC, Huang SC, Kuo CL, Lin KK, Lin SM. Reversal of optic disc cupping after trabeculotomy in primary congenital glaucoma. *Canadian journal of ophthalmology Journal canadien d'ophtalmologie* 2002; 37(6): 337–341.
199. Meirelles SH, Mathias CR, Bloise RR, et al. Evaluation of the factors associated with the reversal of the disc cupping after surgical treatment of childhood glaucoma. *Journal of glaucoma* 2008; 17(6): 470–473.
200. Lesk MR, Spaeth GL, Azuara-Blanco A, et al. Reversal of optic disc cupping after glaucoma surgery analyzed with a scanning laser tomograph. *Ophthalmology* 1999; 106(5): 1013–1018.

201. Parrish RK, 2nd, Feuer WJ, Schiffman JC, Lichter PR, Musch DC. Five-year follow-up optic disc findings of the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study. *American journal of ophthalmology* 2009; 147(4): 717–724.e711.
202. Pederson JE, Herschler J. Reversal of glaucomatous cupping in adults. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill: 1960)* 1982; 100(3): 426–431.
203. Lee EJ, Kim TW. Lamina Cribrosa Reversal after Trabeculectomy and the Rate of Progressive Retinal Nerve Fiber Layer Thinning. *Ophthalmology* 2015; 122(11): 2234–2242.
204. Diez-Alvarez L, Munoz-Negrete FJ, Casas-Llera P, Oblanca N, de Juan V, Rebolleda G. Relationship between corneal biomechanical properties and optic nerve head changes after deep sclerectomy. *European journal of ophthalmology* 2017; 27(5): 535–541.
205. Lanzagorta-Aresti A, Perez-Lopez M, Palacios-Pozo E, Davo-Cabrera J. Relationship between corneal hysteresis and lamina cribrosa displacement after medical reduction of intraocular pressure. *The British journal of ophthalmology* 2016.
206. Chou J, Turalba A, Hoguet A. Surgical Innovations in Glaucoma: The Transition From Trabeculectomy to MIGS. *International ophthalmology clinics* 2017; 57(4): 39–55.
207. Kirwan JF, Lockwood AJ, Shah P, et al. Trabeculectomy in the 21st century: a multicenter analysis. *Ophthalmology* 2013; 120(12): 2532–2539.
208. Cairns JE. Trabeculectomy. Preliminary report of a new method. *American journal of ophthalmology* 1968; 66(4): 673–679.
209. SH S. Experimental trabeculectomy. *Am J Ophthalmol.* 1991; 51: 623.
210. Braunger BM, Fuchshofer R, Tamm ER. The aqueous humor outflow pathways in glaucoma: A unifying concept of disease mechanisms and causative treatment. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics: official journal of Arbeitsgemeinschaft fur Pharmazeutische Verfahrenstechnik eV.* 2015; 95(Pt B): 173–181.
211. Carreon T, van der Merwe E, Fellman RL, Johnstone M, Bhattacharya SK. Aqueous outflow – A continuum from trabecular meshwork to episcleral veins. *Progress in retinal and eye research* 2017; 57: 108–133.
212. Chen TC, Wilensky JT, Viana MA. Long-term follow-up of initially successful trabeculectomy. *Ophthalmology* 1997; 104(7): 1120–1125.
213. Fan Gaskin JC, Nguyen DQ, Soon Ang G, O’Connor J, Crowston JG. Wound Healing Modulation in Glaucoma Filtration Surgery- Conventional Practices and New Perspectives: The Role of Antifibrotic Agents (Part I). *Journal of current glaucoma practice* 2014; 8(2): 37–45.

214. Cashwell LF, Martin CA. Axial length decrease accompanying successful glaucoma filtration surgery. *Ophthalmology* 1999; 106(12): 2307–2311.
215. Francis BA, Wang M, Lei H, et al. Changes in axial length following trabeculectomy and glaucoma drainage device surgery. *The British journal of ophthalmology* 2005; 89(1): 17–20.
216. Husain R, Li W, Gazzard G, et al. Longitudinal changes in anterior chamber depth and axial length in Asian subjects after trabeculectomy surgery. *The British journal of ophthalmology* 2013; 97(7): 852–856.
217. Kara N, Baz O, Altan C, Satana B, Kurt T, Demirok A. Changes in choroidal thickness, axial length, and ocular perfusion pressure accompanying successful glaucoma filtration surgery. *Eye (London, England)* 2013; 27(8): 940–945.
218. Dietze PJ, Oram O, Kohnen T, Feldman RM, Koch DD, Gross RL. Visual function following trabeculectomy: effect on corneal topography and contrast sensitivity. *Journal of glaucoma* 1997; 6(2): 99–103.
219. Egrilmez S, Ates H, Nalcaci S, Andac K, Yagci A. Surgically induced corneal refractive change following glaucoma surgery: nonpenetrating trabecular surgeries versus trabeculectomy. *Journal of cataract and refractive surgery* 2004; 30(6): 1232–1239.
220. Rosen WJ, Mannis MJ, Brandt JD. The effect of trabeculectomy on corneal topography. *Ophthalmic surgery* 1992; 23(6): 395–398.
221. Vernon SA, Zambarakji HJ, Potgieter F, Evans J, Chell PB. Topographic and keratometric astigmatism up to 1 year following small flap trabeculectomy (microtrabeculectomy). *The British journal of ophthalmology* 1999; 83(7): 779–782.
222. Goins K, Smith T, Kinker R, Lewis J. Axial anterior chamber depth after trabeculectomy. *Ophthalmologica Journal international d'ophtalmologie International journal of ophthalmology Zeitschrift fur Augenheilkunde* 1990; 200(4): 177–180.
223. Kao SF, Lichter PR, Musch DC. Anterior chamber depth following filtration surgery. *Ophthalmic surgery* 1989; 20(5): 332–336.
224. Alvani A, Pakravan M, Esfandiari H, Yaseri M, Yazdani S, Ghahari E. Biometric Changes After Trabeculectomy with Contact and Non-contact Biometry. *Optometry and vision science: official publication of the American Academy of Optometry* 2016; 93(2): 136–140.
225. Kadziauskiene A, Strelkauskaite E, Mockeviciute E, Asoklis R, Lesinskas E, Schmetterer L. Changes in macular thickness after trabeculectomy with or without adjunctive 5-fluorouracil. *Acta medica Lituanica* 2017; 24(2): 93–100.
226. Saedi O, Pillar A, Jefferys J, Arora K, Friedman D, Quigley H. Change in choroidal thickness and axial length with change in

- intraocular pressure after trabeculectomy. *The British journal of ophthalmology* 2014; 98(7): 976–979.
227. Usui S, Ikuno Y, Uematsu S, Morimoto Y, Yasuno Y, Otori Y. Changes in axial length and choroidal thickness after intraocular pressure reduction resulting from trabeculectomy. *Clinical ophthalmology (Auckland, NZ)* 2013; 7: 1155–1161.
 228. Aydin A, Wollstein G, Price LL, Fujimoto JG, Schuman JS. Optical coherence tomography assessment of retinal nerve fiber layer thickness changes after glaucoma surgery. *Ophthalmology* 2003; 110(8): 1506–1511.
 229. Karasheva G, Goebel W, Klink T, Haigis W, Grehn F. Changes in macular thickness and depth of anterior chamber in patients after filtration surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2003; 241(3): 170–175.
 230. Pitale PM, Chatha U, Patel V, Gupta L, Waisbourd M, Pro MJ. Changes in macular thickness following glaucoma surgery. *International journal of ophthalmology* 2016; 9(8): 1236–1237.
 231. Raghu N, Pandav SS, Kaushik S, Ichhpujani P, Gupta A. Effect of trabeculectomy on RNFL thickness and optic disc parameters using optical coherence tomography. *Eye (London, England)* 2012; 26(8): 1131–1137.
 232. Sesar A, Cavar I, Sesar AP, et al. Macular thickness after glaucoma filtration surgery. *Collegium antropologicum* 2013; 37(3): 841–845.
 233. Figus M, Lazzeri S, Nardi M, Bartolomei MP, Ferreras A, Fogagnolo P. Short-term changes in the optic nerve head and visual field after trabeculectomy. *Eye (London, England)* 2011; 25(8): 1057–1063.
 234. Irak I, Zangwill L, Garden V, Shakiba S, Weinreb RN. Change in optic disk topography after trabeculectomy. *American journal of ophthalmology* 1996; 122(5): 690–695.
 235. Kotecha A, Siriwardena D, Fitzke FW, Hitchings RA, Khaw PT. Optic disc changes following trabeculectomy: longitudinal and localisation of change. *The British journal of ophthalmology* 2001; 85(8): 956–961.
 236. Xiao H, Liu X, Zhong Y, Mao Z. The influence of surgical and medical interventions upon optic disc structure in patients with primary open angle glaucoma. *Eye science* 2011; 26(4): 185–192.
 237. Hollo G. Wound Healing and Glaucoma Surgery: Modulating the Scarring Process with Conventional Antimetabolites and New Molecules. *Developments in ophthalmology* 2017; 59: 80–89.
 238. Yamanaka O, Kitano-Izutani A, Tomoyose K, Reinach PS. Pathobiology of wound healing after glaucoma filtration surgery. *BMC ophthalmology* 2015; 15 Suppl 1: 157.
 239. Jampel HD, Musch DC, Gillespie BW, Lichter PR, Wright MM, Guire KE. Perioperative complications of trabeculectomy in the

- collaborative initial glaucoma treatment study (CIGTS). *American journal of ophthalmology* 2005; 140(1): 16–22.
240. Wong MH, Husain R, Ang BC, et al. The Singapore 5-fluorouracil trial: intraocular pressure outcomes at 8 years. *Ophthalmology* 2013; 120(6): 1127–1134.
241. Wong TT, Khaw PT, Aung T, et al. The singapore 5-Fluorouracil trabeculectomy study: effects on intraocular pressure control and disease progression at 3 years. *Ophthalmology* 2009; 116(2): 175–184.
242. Spaeth GL, Marques Pereira ML. How does resetting intraocular pressure help optic nerve function? *Eye (London, England)* 2000; 14 (Pt 3B): 476–487.
243. Paranhos A, Jr., Lima MC, Salim S, Caprioli J, Shields MB. Trabeculectomy and optic nerve head topography. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas*. 2006; 39(1): 149–155.
244. Funk J. Increase of neuroretinal rim area after surgical intraocular pressure reduction. *Ophthalmic surgery* 1990; 21(8): 585–588.
245. Matsubara K, Fujitsuka Y, Tomita G, Kitazawa Y. [Measurements of reversibility of optic disc cupping in glaucoma using a computerized videographic image analyzer]. *Nippon Ganka Gakkai zasshi* 1990; 94(6): 604–609.
246. Berdahl JP, Allingham RR. Cerebrospinal fluid pressure may play a role in reversal of cupping after glaucoma surgery. *American journal of ophthalmology* 2009; 148(4): 623–624; author reply 624–625.
247. Sogano S, Tomita G, Kitazawa Y. Changes in retinal nerve fiber layer thickness after reduction of intraocular pressure in chronic open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 1993; 100(8): 1253–1258.
248. Yamada N, Tomita G, Yamamoto T, Kitazawa Y. Changes in the nerve fiber layer thickness following a reduction of intraocular pressure after trabeculectomy. *Journal of glaucoma* 2000; 9(5): 371–375.
249. Chang PT, Sekhon N, Budenz DL, Feuer WJ, Park PW, Anderson DR. Effect of lowering intraocular pressure on optical coherence tomography measurement of peripapillary retinal nerve fiber layer thickness. *Ophthalmology* 2007; 114(12): 2252–2258.
250. Du S, Gao X, Zhang X, et al. Changes in retinal oxygen saturation, choroidal thickness, and retinal nerve fibre layer. *Canadian journal of ophthalmology Journal canadien d'ophtalmologie* 2015; 50(2): 159–165.
251. Katz LJ, Spaeth GL, Cantor LB, Poryzees EM, Steinmann WC. Reversible optic disk cupping and visual field improvement in adults with glaucoma. *American journal of ophthalmology* 1989; 107(5): 485–492.

252. Yildirim E, Bilge AH, Ilker S. Improvement of visual field following trabeculectomy for open angle glaucoma. *Eye (London, England)* 1990; 4 (Pt 1): 103–106.
253. Guyton AC HJ. *Medical Physiology*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2012.
254. Costa VP, Arcieri ES. Hypotony maculopathy. *Acta ophthalmologica Scandinavica* 2007; 85(6): 586–597.
255. Miyake K, Nishimura K, Harino S, et al. The effect of topical diclofenac on choroidal blood flow in early postoperative pseudophakias with regard to cystoid macular edema formation. *Investigative ophthalmology & visual science* 2007; 48(12): 5647–5652.
256. Kadziauskiene A, Kuoliene K, Asoklis R, Lesinskas E, Schmetterer L. Changes in choroidal thickness after intraocular pressure reduction following trabeculectomy. *Acta ophthalmologica* 2016; 94(6): 586–591.
257. Zhang X, Cole E, Pillar A, et al. The Effect of Change in Intraocular Pressure on Choroidal Structure in Glaucomatous Eyes. *Investigative ophthalmology & visual science* 2017; 58(7): 3278–3285.
258. Berisha F, Schmetterer K, Vass C, et al. Effect of trabeculectomy on ocular blood flow. *The British journal of ophthalmology* 2005; 89(2): 185–188.
259. Januleviciene I, Siaudvytyte L, Diliene V, Barsauskaite R, Siesky B, Harris A. Effect of Trabeculectomy on Ocular Hemodynamic Parameters in Pseudoexfoliative and Primary Open-angle Glaucoma Patients. *Journal of glaucoma* 2015; 24(5): e52–56.
260. Nickla DL, Wallman J. The multifunctional choroid. *Progress in retinal and eye research* 2010; 29(2): 144–168.
261. Susanna R, Jr., Vessani RM. Staging glaucoma patient: why and how? *The open ophthalmology journal* 2009; 3: 59–64.
262. Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior research methods* 2007; 39(2): 175–191.
263. Galgauskas S, Juodkaite G, Tutkuvienė J. Age-related changes in central corneal thickness in normal eyes among the adult Lithuanian population. *Clinical interventions in aging* 2014; 9: 1145–1151.
264. Fatehee N, Yu PK, Morgan WH, Cringle SJ, Yu DY. The impact of acutely elevated intraocular pressure on the porcine optic nerve head. *Investigative ophthalmology & visual science* 2011; 52(9): 6192–6198.
265. Girard MJ, Beotra MR, Chin KS, et al. In Vivo 3-Dimensional Strain Mapping of the Optic Nerve Head Following Intraocular Pressure Lowering by Trabeculectomy. *Ophthalmology* 2016; 123(6): 1190–1200.

266. Liu B, McNally S, Kilpatrick JI, Jarvis SP, O'Brien CJ. Aging and ocular tissue stiffness in glaucoma. *Survey of ophthalmology* 2018; 63(1): 56–74.
267. Coudrillier B, Tian J, Alexander S, Myers KM, Quigley HA, Nguyen TD. Biomechanics of the human posterior sclera: age- and glaucoma-related changes measured using inflation testing. *Investigative ophthalmology & visual science* 2012; 53(4): 1714–1728.
268. Geraghty B, Jones SW, Rama P, Akhtar R, Elsheikh A. Age-related variations in the biomechanical properties of human sclera. *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials* 2012; 16: 181–191.
269. Girard MJ, Suh JK, Bottlang M, Burgoyne CF, Downs JC. Scleral biomechanics in the aging monkey eye. *Investigative ophthalmology & visual science* 2009; 50(11): 5226–5237.
270. Albon J, Purslow PP, Karwatowski WS, Easty DL. Age related compliance of the lamina cribrosa in human eyes. *The British journal of ophthalmology* 2000; 84(3): 318–323.
271. Kotecha A, Izadi S, Jeffery G. Age-related changes in the thickness of the human lamina cribrosa. *The British journal of ophthalmology* 2006; 90(12): 1531–1534.
272. Girkin CA, Fazio MA, Yang H, et al. Variation in the Three-Dimensional Histomorphometry of the Normal Human Optic Nerve Head With Age and Race: Lamina Cribrosa and Peripapillary Scleral Thickness and Position. *Investigative ophthalmology & visual science* 2017; 58(9): 3759–3769.
273. Xiao H, Xu XY, Zhong YM, Liu X. Age related changes of the central lamina cribrosa thickness, depth and prelaminar tissue in healthy Chinese subjects. *International journal of ophthalmology* 2018; 11(11): 1842–1847.
274. Leske MC, Heijl A, Hyman L, Bengtsson B, Dong L, Yang Z. Predictors of long-term progression in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology* 2007; 114(11): 1965–1972.
275. Nouri-Mahdavi K, Hoffman D, Coleman AL, et al. Predictive factors for glaucomatous visual field progression in the Advanced Glaucoma Intervention Study. *Ophthalmology* 2004; 111(9): 1627–1635.
276. Leske MC, Wu SY, Hennis A, Honkanen R, Nemesure B. Risk factors for incident open-angle glaucoma: the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology* 2008; 115(1): 85–93.
277. Banitt M. The choroid in glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol.* 2013; 24(2): 125–129.
278. Goharian I, Sehi M. Is There Any Role for the Choroid in Glaucoma? *Journal of glaucoma* 2016; 25(5): 452–458.
279. Kim JA, Kim TW, Lee EJ, Girard MJA, Mari JM. Microvascular Changes in Peripapillary and Optic Nerve Head Tissues After

- Trabeculectomy in Primary Open-Angle Glaucoma. *Investigative ophthalmology & visual science* 2018; 59(11): 4614–4621.
280. Park JH, Yoo C, Jung JH, Girard MJA, Mari JM, Kim YY. The association between prelaminar tissue thickness and peripapillary choroidal thickness in untreated normal-tension glaucoma patients. *Medicine* 2019; 98(1): e14044.
281. Hirooka K, Tenkumo K, Fujiwara A, Baba T, Sato S, Shiraga F. Evaluation of peripapillary choroidal thickness in patients with normal-tension glaucoma. *BMC ophthalmology* 2012; 12: 29.
282. Mwanza JC, Hochberg JT, Banitt MR, Feuer WJ, Budenz DL. Lack of association between glaucoma and macular choroidal thickness measured with enhanced depth-imaging optical coherence tomography. *Investigative ophthalmology & visual science* 2011; 52(6): 3430–3435.
283. Suh W, Cho HK, Kee C. Evaluation of peripapillary choroidal thickness in unilateral normal-tension glaucoma. *Japanese journal of ophthalmology* 2014; 58(1): 62–67.
284. Arora KS, Jefferys JL, Maul EA, Quigley HA. The choroid is thicker in angle closure than in open angle and control eyes. *Investigative ophthalmology & visual science* 2012; 53(12): 7813–7818.
285. Li Z, Wang W, Zhou M, et al. Enhanced depth imaging-optical coherence tomography of the choroid in moderate and severe primary angle-closure glaucoma. *Acta ophthalmologica* 2015; 93(5): e349–355.
286. Zhou M, Wang W, Huang W, et al. Is increased choroidal thickness association with primary angle closure? *Acta ophthalmologica* 2014; 92(7): e514–520.
287. Moghimi S, Nekoozadeh S, Motamed-Gorji N, et al. Lamina Cribrosa and Choroid Features and Their Relationship to Stage of Pseudoexfoliation Glaucoma. *Investigative ophthalmology & visual science* 2018; 59(13): 5355–5365.
288. Bouillot A, Pierru A, Blumen-Ohana E, Brasnu E, Baudouin C, Labbe A. Changes in choroidal thickness and optic nerve head morphology after filtering surgery: nonpenetrating deep sclerectomy versus trabeculectomy. *BMC ophthalmology* 2019; 19(1): 24.
289. Law SK, Nguyen AM, Coleman AL, Caprioli J. Severe loss of central vision in patients with advanced glaucoma undergoing trabeculectomy. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill: 1960)* 2007; 125(8): 1044–1050.
290. Leung CK, Cheung CY, Weinreb RN, et al. Evaluation of retinal nerve fiber layer progression in glaucoma: a study on optical coherence tomography guided progression analysis. *Investigative ophthalmology & visual science* 2010; 51(1): 217–222.

291. Hood DC, Kardon RH. A framework for comparing structural and functional measures of glaucomatous damage. *Progress in retinal and eye research* 2007; 26(6): 688–710.
292. Sihota R, Sony P, Gupta V, Dada T, Singh R. Diagnostic capability of optical coherence tomography in evaluating the degree of glaucomatous retinal nerve fiber damage. *Investigative ophthalmology & visual science* 2006; 47(5): 2006–2010.
293. Li D, Li T, Paschalis EI, et al. Optic Nerve Head Characteristics in Chronic Angle Closure Glaucoma Detected by Swept-Source OCT. *Curr Eye Res.* 2017; 42(11): 1450–1457.
294. Pena JD, Netland PA, Vidal I, Dorr DA, Rasky A, Hernandez MR. Elastosis of the lamina cribrosa in glaucomatous optic neuropathy. *Experimental eye research* 1998; 67(5): 517–524.
295. Netland PA, Ye H, Streeten BW, Hernandez MR. Elastosis of the lamina cribrosa in pseudoexfoliation syndrome with glaucoma. *Ophthalmology* 1995; 102(6): 878–886.
296. Braunsmann C, Hammer CM, Rheinlaender J, Kruse FE, Schaffer TE, Schlotzer-Schrehardt U. Evaluation of lamina cribrosa and peripapillary sclera stiffness in pseudoexfoliation and normal eyes by atomic force microscopy. *Investigative ophthalmology & visual science* 2012; 53(6): 2960–2967.

PUBLIKACIJŲ SĄRAŠAS

1. Kadziauskienė A, Jašinskienė E, Ašoklis R, Lesinskas E, Rekašius T, Chua J, Cheng CY, Mari JM, Girard MJA, Schmetterer L. Long-Term shape, curvature, and depth changes of the lamina cribrosa after trabeculectomy. *Ophthalmology* 2018 Nov; 125(11): 1729–1740.
2. Kadziauskienė A, Kuolienė K, Ašoklis R, Lesinskas E, Schmetterer L. Changes in choroidal thickness after intraocular pressure reduction following trabeculectomy. *Acta Ophthalmologica*. 2016 Sep; 94(6): 586–591.
3. Kadziauskienė A, Strelkauskaitė E, Mockevičiūtė E, Ašoklis R, Lesinskas E, Schmetterer L. Changes in macular thickness after trabeculectomy with or without adjunctive 5-fluorouracil. *Acta Medica Lituanica*. 2017; 24(2): 93–100.



Long-Term Shape, Curvature, and Depth Changes of the Lamina Cribrosa after Trabeculectomy

Aistė Kadziauskienė, MD,^{1,2} Ernesta Jašinskienė, MD,² Rimvydas Aioklis, MD, PhD,^{1,2}
 Eugenijus Lesinskas, MD, PhD,^{1,2} Tomas Rekašius, PhD,³ Jacqueline Chua, BOptom, PhD,^{4,5}
 Ching-Yu Cheng, MD, PhD,^{4,5,6} Jean Martial Mai, PhD,⁷ Michaël J.A. Girard, MSc, PhD,^{4,8}
 Leopold Schmetterer, PhD^{4,5,9,10,11}

Purpose: To evaluate changes in lamina cribrosa (LC) shape, curvature, and depth after trabeculectomy.

Design: Prospective, observational case series.

Participants: A total of 112 patients (118 eyes) with open- or closed-angle glaucoma undergoing trabeculectomy.

Methods: The optic nerve head was imaged using enhanced depth imaging spectral-domain OCT before trabeculectomy and at 6 follow-up visits throughout the first postoperative year. The anterior LC surface and Bruch's membrane opening were marked in the serial horizontal B scans for the analysis of LC parameters using Morphology 1.0 software. Postoperative morphologic LC changes were assessed.

Main Outcome Measures: The postoperative LC global shape index (GSI), nasal-temporal (N-T) and superior-inferior (S-I) curvatures, and mean and sectoral LC depth (LCD).

Results: The mean LC GSI increased only during the early postoperative period ($P = 0.02$), resulting in a change toward the saddle-nut shape. There was a flattening of the LC curvature in N-T ($P < 0.001$) and S-I ($P = 0.003$) meridians 12 months after trabeculectomy. A shallowing of the mean and sectoral LCD from baseline was significant throughout the entire follow-up period ($P < 0.001$) and progressed up to postoperative month 6. Twenty-eight patients showed a deepening of the LC from baseline in at least 1 visit. Eyes with shallower LCD compared with baseline responded to intraocular pressure (IOP) reduction with greater movement anteriorly than eyes with deeper LCD ($P = 0.002$). Greater IOP reduction ($P = 0.007$), less retinal nerve fiber layer thinning over the year ($P = 0.003$), and more superiorly-inferiorly curved baseline LC ($P = 0.001$) were associated with an increase in GSI. Younger age and IOP reduction were related to LC shallowing ($P < 0.001$, $P = 0.002$) and N-T flattening ($P < 0.001$).

Conclusions: In most eyes, trabeculectomy resulted in long-term flattening and shallowing of the LC. However, in some eyes, LC deepened from baseline. Change in LC global shape appeared to be temporal. Reduction in IOP plays an important role in the early phase of LC change; however, in the later phase, LC remodeling may play a crucial role in view of stable IOP. *Ophthalmology* 2018;125:1729-1740 © 2018 by the American Academy of Ophthalmology



Supplemental material available at www.aaojournal.org.

To date, an elevated intraocular pressure (IOP) is proved to be the principal manageable risk factor for the development and progression of glaucoma.¹⁻⁵ However, the exact mechanism of IOP contributing to the glaucomatous injury remains incompletely understood. The lamina cribrosa (LC) is implicated to be the principal site of this damage.⁶⁻¹¹ Intraocular pressure is thought to affect the structures of the optic nerve head (ONH) directly as the determinant of translamellar pressure gradient and indirectly via the induced forces of the sclera.¹²⁻¹⁴ Therefore, the connective tissues of the ONH, including the LC, scleral canal, and peripapillary sclera, constantly bear the biomechanical load, which in certain circumstances results in stress and strain to the

tissue.¹⁵ The biomechanical paradigm of glaucoma postulates that elevated IOP causes LC compression, stretch, and shear, which lead to lamina deformations, strains on glial cells, and subsequent damage of the retinal ganglion cell axons.^{16,17} Lamina cribrosa morphology is related to the onset and progression of glaucoma.¹⁸⁻²¹ Thus, all morphologic parameters describing the biomechanics of LC in relation to IOP are of great importance to provide insights into the fundamental mechanisms of glaucoma pathogenesis and treatment.

For many years, the assessment of the IOP effect on LC was limited to ex vivo histomorphometrical studies,^{11,22,23} experimental animal studies,^{6,24,25} or theoretical

models.^{14,26-29} Advanced imaging technologies, such as enhanced depth imaging spectral-domain OCT, swept-source OCT, and adaptive optics, allowed in vivo visualization and quantitative evaluation of the deep ONH structures.³⁰⁻³⁵ Since then, the structural and biomechanical characteristics of LC in glaucomatous eyes have been widely investigated in vivo. A posterior displacement, thinning, and local defects of the LC have been suggested to occur more often in glaucoma-affected eyes and to be related to the progression of the disease.^{19,21,36-41} A number of studies have reported a decrease in LC depth (LCD) after IOP reduction in glaucomatous eyes.⁴²⁻⁴⁶ So far, the main morphologic parameter in the analysis of the LC and IOP relationship has remained the depth of the LC, which has limitations because of its reference to the plane of Bruch's membrane opening (BMO) and subsequent reliance on the shifting thickness of the choroid.⁴⁷⁻⁵⁰ In this context, the LC parameters describing the LC curvature and shape could play an important role as potential morphologic biomarkers independent of the reference plane. However, data about the IOP effect on the curvature and shape of the LC are limited. Only 1 study investigated the LC posterior bowing after glaucoma surgery and suggested that an LC curvature index might have value as a parameter relevant to ONH biomechanics.⁵¹ The examined curvature index did not correspond to the actual LC curvature, and the authors referred to the change of the LC configuration as a change in curvature. At present, no research has addressed the global shape of the LC after IOP reduction, and this relationship remains to be determined.

The aim of our prospective observational study was to evaluate the long-term changes of the LC shape, curvature, and depth after trabeculectomy. The recently introduced morphologic measure, the global shape index (GSI), was chosen to characterize the geometric shape of the anterior LC surface as a whole independently from the BMO plane.⁵² Actual LC curvatures were assessed along vertical and horizontal meridians. We also analyzed the possible determinants of the LC morphologic changes.

Methods

Subjects and Inclusion Criteria

A prospective observational study was performed from 2014 to 2017 at Vilnius University Hospital Santaros Klinikos. The approval of the Regional Research Ethics Committee was obtained, and all investigations followed the tenets of the Declaration of Helsinki. Consecutive patients who met eligibility criteria and signed a written informed consent were enrolled in the study. The inclusion criteria were as follows: (1) diagnosis of open- or closed-angle glaucoma; (2) trabeculectomy indicated because of progressing glaucoma or high risk of glaucoma progression; (3) best-corrected visual acuity of 0.1 or greater; and (4) refractive error from -6.0 diopters (D) to $+6.0$ D of sphere and ± 3.0 D of cylinder. Exclusion criteria were prior intraocular surgery except phacemulsification with intraocular lens implantation, other ophthalmological or neurologic diseases affecting the visual field (VF), and poor image quality because of opaque ocular media. Glaucoma was diagnosed by the presence of glaucomatous optic

neuropathy (neuroretinal rim thinning, notching, or retinal nerve fiber layer [RNFL] defects) with or without associated glaucomatous VF defect. The glaucomatous VF defect was defined as Glaucoma Hemifield Test of standard automated perimetry outside normal limits or a cluster of at least 3 contiguous points on the pattern deviation plot with $P < 5\%$ and 1 with $P < 1\%$ probability of being normal, or a pattern standard deviation of $< 5\%$. The VF test was considered reliable if false-positive and false-negative errors were less than 33% and fixation losses were less than 20%. Initially, 130 glaucomatous eyes of 124 patients planned for trabeculectomy were enrolled; of these, 12 patients (12 eyes) were excluded because of LC visibility less than 70% (6 eyes), failure to attend more than 2 follow-up visits (3 eyes), failed trabeculectomy (2 eyes), and postoperative complications (1 eye). Finally, we analyzed the data of 112 patients (118 eyes). Ten of these patients missed 1 follow-up visit, and 1 patient missed 2 follow-up visits.

Examinations and Measurements

Each participant underwent the baseline examination including assessment of best-corrected visual acuity by Snellen chart, autorefraction (Topcon KR-1 Auto Kerato-Refractometer, Topcon Medical Systems, Oakland, NJ), applanation tonometry (Goldmann tonometer, Haag-Streit AG, Koenig, Switzerland), slit-lamp biomicroscopy, dilated stereoscopic examination of the fundus, partial optical coherence interferometry (IOL Master, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA), and spectral-domain OCT (Heidelberg Spectralis, Heidelberg Engineering, Dossenheim, Germany). One ophthalmologist examined the patients. Two VF tests of achromatic automated perimetry using 30-2 Swedish Interactive Threshold Algorithm Standard strategy (Humphrey visual field analyzer, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA) were performed within 1 month before the trabeculectomy and repeated 12 months postoperatively. The final VF data of 9 patients were missing. The glaucoma was staged on the basis of the standard automated perimetry: mild glaucoma (mean deviation [MD] > -6 decibels [dB], $< 25\%$ of points are depressed $< 5\%$, and < 10 points are depressed $< 1\%$ on a pattern deviation plot, all points in the central 5° with sensitivity ≥ 15 dB); moderate glaucoma (MD > -12 dB, $< 50\%$ of points are depressed $< 5\%$ and < 20 points are depressed $< 1\%$ on the pattern deviation plot, only 1 hemifield has a point in the central 5° with sensitivity < 15 dB, no points within 5° of fixation with sensitivity of 0 dB); severe glaucoma (MD ≤ -12 dB, $> 50\%$ of points are depressed $< 5\%$ and > 20 points are depressed $< 1\%$ on the pattern deviation plot, points within the central 5° with sensitivity < 15 dB in both hemifields, at least 1 point has sensitivity of 0 dB within 5° of fixation).

We evaluated the morphologic parameters of the LC and IOP within 10 days preoperatively and postoperatively and at 1, 3, 6, 9, and 12 months postoperatively. The Goldman applanation tonometry was performed immediately after the spectral-domain OCT. The mean of 2 IOP measurements spaced 1 minute apart was calculated. If 2 measurements differed by more than 2 mmHg, we took a third reading and averaged the 2 closest values.

All patients underwent a limbal-based trabeculectomy, with or without adjunctive 5-fluorouracil, following the same surgical protocol by 1 of 4 surgeons. Subsequently, needling with 5-fluorouracil was performed if failure of the filtering bleb occurred. Only patients with reduced postsurgical IOP continued the study. The composition of the study sample regarding the diagnosis reflected the statistical data of the patients undergoing trabeculectomies at Vilnius University Hospital Santaros Klinikos during the recruitment phase.

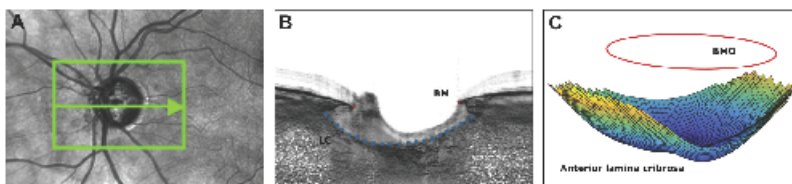


Figure 1. Imaging, delineation, and reconstruction of the lamina cribrosa (LC). We scanned the optic nerve head (ONH) by serial horizontal B scans spaced at approximately 63- μ m intervals using enhanced depth imaging OCT. A, Infrared image of the ONH demonstrates the place of the horizontal section where the B scan was located. B, Cross-sectional view of the ONH after adaptive compensation (Reflectivity software, Ophthalmic Engineering & Innovation Laboratory, National University of Singapore, Singapore) and delineation of the anterior LC and end points of Bruch's membrane (BM) using Morphology 1.0 software (Ophthalmic Engineering & Innovation Laboratory, National University of Singapore, Singapore). C, Three-dimensional view of the reconstructed LC and plane of the Bruch's membrane opening (BMO).

Enhanced Depth Imaging OCT

One experienced ophthalmologist performed enhanced depth imaging spectral-domain OCT to visualize the LC.^{30,33} The ONH was scanned with the Spectralis OCT system by centering a 15° × 10° rectangle scan on the ONH. Each OCT volume consisted of 49 serial horizontal B scans (4.5-mm long lines, 40 images averaged) spaced at approximately 63- μ m intervals. At least 2 OCT scans were taken, and the one with the best quality was chosen. Images with a quality score of 15 or less were excluded. The baseline OCT scan was set as a reference, and all subsequent scans done were adherent to it. Potential magnification error was avoided by entering the corneal curvature and refraction of the eye before the OCT scanning. The RNFL thickness was measured automatically from the circumferential OCT scan of 3.4 mm diameter centered at the ONH (single circle B scan of 12°, 100 images averaged).

Image Delineation, 3-Dimensional Reconstruction, and Morphologic Measurements of Lamina Cribrosa

We enhanced raw OCT images using adaptive compensation (Reflectivity software, version 3.4, Ophthalmic Engineering & Innovation Laboratory, National University of Singapore, Singapore). Such postprocessing has been shown to remove shadows, enhance tissue contrast, and improve the visibility of the LC.^{33–35} Afterward, 2 ophthalmologists delineated and reconstructed the ONH volumes using semiautomated software Morphology 1.0 (version 1.0, Ophthalmic Engineering & Innovation Laboratory, National University of Singapore, Singapore). The anterior border of the LC was defined and manually marked on each B-scan as the upper margin of hyperreflective tissue below the ONH tissues extending laterally up to the LC insertions to the sclera (Fig 1). The regions with an undistinguishable LC border were not delineated. The Morphology 1.0 software determined the border of the LC area as the contour of all delineated points. On average, there were 259 (median, 258; range, 148–433) marked points per ONH scan included in the analysis. We also defined and delineated the BMO as the end points of hyperreflective Bruch's membrane layer on either side of the ONH in each B-scan. Subsequently, the Morphology 1.0 software 3-dimensionally reconstructed the LC anterior surface and BMO plane, and automatically calculated the morphologic parameters according to the earlier established protocols as follows.^{32,36} The average LC visibility (LC coverage of BMO area evaluated by the software and expressed in %) of 130 enrolled eyes

was 89.8% (median, 94.2; range, 29.8–97.8). Finally, 118 ONH scans with LC visibility of greater than 70% (mean, 92.4; median, 95.1; range, 71.3–97.8) were analyzed.

Lamina Cribrosa Depth. The software measured the LCD as the distance between the BMO plane and the anterior surface of the LC, which was reconstructed from the delineated LC points.³⁶ The mean LCD was calculated as the mean depth of all points on the LC surface. The lamina was automatically divided with respect to the center of BMO ellipse into 6 sectors, comprising four 45° sectors (superotemporal, superonasal, inferotemporal, and inferonasal) and two 90° sectors (temporal and nasal), and sectoral LCD was assessed.

Lamina Cribrosa Curvature. The LC curvature was measured in 2 principal meridians: S-I and N-T. The anterior LC surface was first intersected with 180 radial cross-sections that passed through the center of the BMO ellipse perpendicularly to it. An LC curve for each cross-section was generated.³² Then, a circular arc was fitted to the LC curves along S-I and N-T directions. This approach enables estimation of LC curvatures along different radial orientations in a global sense without compromising robustness.³² We expressed the values in mm², with negative values denoting posteriorly curved LC and positive values indicating anteriorly curved LC.

Lamina Cribrosa Global Shape Index. The LC GSI assessment was based on global curvature measurements along radial LC directions and defined as

$$GSI = \frac{2}{\pi} \tan^{-1} \frac{k_1 + k_2}{k_1 - k_2} \quad (k_1 \geq k_2)$$

where k_1 and k_2 are maximum and minimum principal arc curvatures of LC, respectively.³² The value of the LC GSI varies

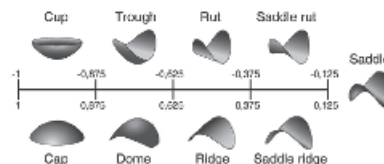


Figure 2. Global shape index (GSI) scale of LC representing 9 intervals with corresponding shapes. Modified from Thakku et al.³²

between -1 and 1 and corresponds to a transition from spherical cap (posteriorly curved LC; GSI = -1) through a symmetric saddle-shaped LC (GSI = 0) to spherical cap (anteriorly curved LC; GSI = 1). Figure 2 demonstrates the scale of LC GSI with corresponding LC shapes. This index has been validated as a LC global shape parameter by Thakku et al.³²

The reproducibility of the LC measurements was determined on the basis of the LC GSI and LCD evaluation in 20 ONH scans and showed good intergrader (intraclass correlation coefficient [ICC], 0.948; 95% confidence interval [CI], 0.875–0.979; ICC, 0.991; 95% CI, 0.977–0.996, respectively) and intragrade (ICC, 0.986; 95% CI, 0.966–0.994; ICC, 0.999; 95% CI, 0.998–1.0, respectively) agreements.

Statistical Analysis

We analyzed the data using R statistical software. Continuous variables were described by mean and standard deviation. We used the Friedman rank-sum test and the Nemenyi post hoc test to compare the preoperative and postoperative measurements of IOP, LC shape, curvature, and depth. The significance test for the Pearson correlation coefficient was used to evaluate the correlation between the changes of morphologic LC parameters at each time point. We performed a linear mixed model analysis for longitudinal data to evaluate the associations between the changes of LC GSI, LC curvatures, and LCD with possible explanatory variables. In addition to age and sex, variables with $P < 0.1$ from the univariate models were included in the multivariate model. The multivariate models of GSI, LCD, and N-T curvature were adjusted for baseline RNFL thickness. For the subgroup analysis, we used generalized estimating equation models to evaluate the relationship between LCD changes and IOP reduction. A P value of < 0.05 was considered statistically significant.

Results

In total, we analyzed the data of 118 eyes (112 patients). The demographic and clinical baseline characteristics of the patients are presented in Table 1. The mean IOP was significantly reduced at all follow-up visits ($P < 0.001$) (Fig S3, available at www.aajournal.org; Table 2). At the first follow-up, the IOP reduction was the greatest when compared with the later visits ($P < 0.001$) and stabilized after the first month ($P > 0.05$ in between the subsequent visits).

Changes in Morphologic Parameters of Lamina Cribrosa

The mean LC GSI changed from baseline only in the early postoperative period ($P = 0.02$) when the IOP reduction was the greatest (Fig 4, Table 3). Its positive shift represented the change toward the saddle-rut shape (less concave N-T meridian and closer to flat or anteriorly curved S-I axis). During the subsequent visits, the GSI changes from baseline were statistically insignificant; however, they also showed tendency to the saddle-rut shape.

There was a flattening of both N-T and S-I curvatures of the LC after the trabeculectomy ($P < 0.001$, $P = 0.006$, respectively) (Fig 4, Table 3). The N-T curvature flattened from baseline at all follow-up visits ($P < 0.001$). The flattening of S-I curvature was significant 1 week and 12 months postoperatively ($P = 0.001$, $P = 0.003$, respectively).

The mean and sectoral LCD decreased (shallowed) at all follow-up visits after the trabeculectomy ($P < 0.001$) (Fig 5, Table 3). After the mean LCD decreased until the sixth month,

there were no significant changes in between the later visits. The trend of temporal sequence of LCD seemed to be consistent for all LCD parameters. Before the trabeculectomy, the superonasal sector of the LC was the deepest and the temporal LC was the shallowest when compared with the others ($P < 0.001$). During the early postoperative period, the LCD decreased more significantly in both superior sectors when compared with the inferior, nasal, and temporal ones ($P \leq 0.02$). After 1 year, the superonasal LCD showed the greatest decrease compared with other sectors ($P \leq 0.001$), except the superotemporal sector ($P = 0.21$), the LCD change was the least in the temporal sector when compared with others ($P \leq 0.006$).

The postoperative LCD decreased from baseline (shallowing of the LC) in the majority of the cases. However, 28 patients (35 visits) showed an increase in the LCD from baseline (deepening of the LC) in at least 1 visit during the follow-up period. Most of those with an increase in the LCD were observed during the first postoperative month and decreased significantly over time (P for trend < 0.001) (Table 4). In the group with a decreased postoperative LCD, the patients tended to be younger (66.4 ± 8.1 years, $P = 0.002$) and have thinner baseline RNFL (51.9 ± 12.6 μm , $P = 0.04$) compared with those eyes with an increased postoperative LCD (71.2 ± 9.3 years, 59.7 ± 16.7 μm , respectively). There were no significant differences in terms of gender, baseline IOP, axial length, VF MD, or baseline LC parameters between the eyes with decreased and increased postoperative LCD ($P > 0.05$). Reduction in IOP was related to greater LCD change in both groups. However, the effect was greater in eyes in which the LC became shallower ($\beta = 1.67$; 95% CI, 1.1–2.24; $P < 0.001$) than in eyes in which the LCD became deeper ($\beta = 0.84$; 95% CI, 0.31–1.36; $P = 0.002$) after the surgery. In other words, eyes with shallower LCD compared with baseline responded to IOP reduction with greater movement anteriorly than eyes with deeper LCD ($P = 0.002$).

The magnitude of changes in GSI correlated with flattening of the S-I curvature ($\rho = 0.517$, $\rho = 0.724$, $P < 0.001$) and shallowing of the mean LCD ($\rho = 0.363$, $\rho = 0.231$, $P < 0.05$) at the first and last visits, respectively. The correlation of change in GSI with the changes in the N-T curvature was significant only in the

Table 1. Patient Demographic and Clinical Characteristics

Baseline Characteristic	Value
Age, yrs	67.6 \pm 8.8
Male/female	54/58
BCVA, decimal scale	0.67 \pm 0.25
Refractive error, D	-0.4 \pm 2.0
Central corneal thickness, μm	520 \pm 33
Axial eye length, mm	23.63 \pm 0.92
VF MD, dB	-14.69 \pm 8.91
Global RNFL thickness, μm	53.7 \pm 4.6
Glaucoma type, % (eyes)	
Pseudoexfoliative	75.4 (89)
Primary open-angle	17.8 (21)
Primary angle-closure	6.8 (8)
Glaucoma stage, % (eyes)	
Preperimetric	3.4 (4)
Mild	13.6 (16)
Moderate	16.1 (19)
Severe	66.9 (79)

BCVA = best-corrected visual acuity; D = diopters; dB = decibels; MD = mean deviation; RNFL = retinal nerve fiber layer; VF = visual field. Values expressed as mean \pm standard deviation, unless otherwise indicated.

Table 2. Intraocular Pressure before and after Glaucoma Surgery

	Baseline	After Trabeculectomy					
		3–10 Days	1 Mo	3 Mos	6 Mos	9 Mos	12 Mos
IOP, mmHg	27.6±6.7	9.2±3.9	12.8±4.2	12.6±3.4	12.6±3.2	13.2±3.4	13.5±3.7
IOP reduction,* mmHg	-	18.3±7.7	15.0±7.4	15.1±7.3	15.1±7.5	14.5±7.3	14.3±7.7
IOP reduction,* %	-	65.0±16.9	51.9±17.3	52.2±16.1	52.0±16.4	49.8±17.5	48.5±18.8

IOP = intraocular pressure.

Values are expressed as mean ± standard deviation.

*The IOP reduction from baseline, $P < 0.001$ at all follow-up visits. P values were obtained using pairwise comparisons of the Nemery multiple comparison test.

early postoperative period ($\rho = 0.351$, $P < 0.001$). There was a positive correlation between the flattening of both LC curvatures and the shallowing of LC during the entire follow-up period ($\rho = 0.647$, $\rho = 0.515$, $P < 0.001$, N-T and S-I curvatures after 12 months, respectively). The flattening of the LC at both principal meridians correlated with each other ($\rho = 0.258$, $P = 0.005$; $\rho = 0.275$, $P = 0.003$; $\rho = 0.232$, $P = 0.012$ within 10 days, 1 month, and 9 months after the surgery, respectively).

Factors Associated with Morphologic Lamina Cribrosa Changes

In univariate regression analysis, the postoperative LC GSI change toward a positive value (the direction of cup) was associated with the deeper, more superiorly-inferiorly curved preoperative LC and less RNFL thinning over a year; greater IOP reduction was a nearly significant factor (Table 5). In the multivariate model, preoperative LC curvature at the S-I meridian, IOP reduction, and postoperative RNFL thinning over 1 year remained associated with GSI after the adjustment for age, sex, and baseline RNFL thickness (variance inflation factors [VIFs] for all variables <2). This suggested that the postoperative RNFL thinning over 1 year was independent of baseline RNFL thickness.

Multivariate regression analysis showed an association between the flattening of the N-T curvature and younger age ($\beta = 3.23$ mm⁻¹/yr, 95% CI, 1.75–4.71; $P < 0.001$), lower baseline IOP ($\beta = 4.26$ mm⁻¹/mmHg; 95% CI, 0.049–8.03; $P = 0.029$), greater IOP reduction ($\beta = -5.92$ mm⁻¹/mmHg; 95% CI, -9.14 to -2.69; $P < 0.001$), and RNFL thinning over 1 year ($\beta = -4.22$ mm⁻¹/μm; 95% CI, -5.59 to -0.85; $P = 0.016$) (VIF <5). The postoperative flattening of S-I curvature was associated with more negative baseline GSI ($\beta = 489.19$ mm⁻¹/μm; 95% CI, 80.62–897.76; $P = 0.021$), deeper baseline LCD ($\beta = -2.25$ mm⁻¹/μm; 95% CI, -3.10 to -1.4; $P < 0.001$), and flatter baseline N-T curvature ($\beta = -0.77$ mm⁻¹/mm⁻¹, 95% CI, -1.36 to -0.17; $P = 0.013$) (VIF <2).

Younger age, greater IOP reduction, more anteriorly-posteriorly and nasally-temporally curved preoperative LC, and more negative baseline GSI were associated with a greater decrease of the mean LCD after trabeculectomy (VIF <5) (Table 6). The association of decrease of the mean LCD with lower baseline IOP was nearly significant ($\beta = -1.89$ μm/mmHg; 95% CI, -3.84 to -0.005; $P = 0.059$).

The greater decreases in the inferotemporal, superotemporal, and superonasal LCD were related to thinner corresponding regional baseline RNFL (inferotemporal: $\beta = -0.43$ μm/μm; 95% CI, -0.82 to 0.03; $P = 0.038$; superotemporal: $\beta = -0.67$ μm/μm; 95% CI, -1.32 to -0.01; $P = 0.049$; superonasal: $\beta = -0.84$ μm/μm; 95% CI, -1.65 to -0.03; $P = 0.045$). However, the relationship of inferonasal LCD was not significant, although a

tendency was seen ($\beta = -0.56$ μm/μm; 95% CI, -1.17 to 0.04; $P = 0.07$).

Discussion

In this study, we evaluated the quantitative shape, curvature, and positional changes of the LC in glaucomatous eyes during 1 year after trabeculectomy. A long-term flattening of the LC curvature as well as shallowing of the mean and sectoral LCD were observed. However, the overall LC shape, characterized by GSI, changed significantly only in the early postoperative period.

Thus far, the clinically measurable quantitative LC parameters related to the ONH biomechanics have been limited. Most of the studies addressing the LC morphology evaluated the position rather than the shape of the lamina. The LC was reported to be deeper in glaucomatous eyes compared with healthy eyes.^{15,20,55–59} However, the predominant measurement of the LC morphology was LCD, defined with reference to the BMO plane and, therefore, carried potential bias. The reason is that BMO position is influenced by the choroidal thickness, which has been shown to vary with age, diurnal phase, and systemic health, as well as after IOP reduction.^{47,48,50,60} Moreover, although the change in the LCD after IOP reduction reflected the positional reversal of the lamina, it did not necessarily describe the change in the LC curvature or shape because the migration of the LC insertion might be possible because of active ONH remodeling.^{17,61} Examining other LC parameters characterizing its morphology independently from shifting anatomic landmarks remained the important scientific goal.

Recently, increased attention has been given to the curvature of the LC, because it describes the LC topography and is not affected by the choroidal thickness. Kim et al^{62,63} reported that the LC posterior bowing, expressed as a LC curvature index, was increased in primary open-angle glaucoma (POAG) when compared with healthy control subjects and in hypertension glaucoma when compared with normal tension glaucoma. Later, the LC curvature index was shown to have a better discriminating capability index between POAG and healthy eyes than the LCD.⁶⁴ Only 1 study has addressed the effect of IOP reduction on the LC curvature.³¹ Lee et al³¹ evaluated eyes with POAG after trabeculectomy and found a decrease of the LC curvature

1733

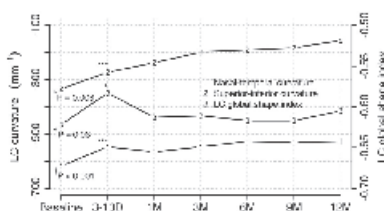


Figure 4. A line graph showing the time course of the lamina cribrosa global shape index (LC GSI), nasal-temporal (N-T), and superior-inferior (S-I) curvatures after trabeculectomy. There was a flattening of the N-T and S-I curvatures and an increase in GSI after surgery ($P < 0.001$, $P = 0.006$, $P = 0.03$, respectively). The N-T curvature flattened from baseline at all follow-up visits ($P < 0.001$). It was more curved at the first month when compared with curvature at 6, 9, and 12 months after surgery ($P = 0.01$, $P = 0.02$, $P = 0.002$, respectively) and at 3 months when compared with 12 months ($P = 0.03$). There were no changes in between the visits after 6 months. The S-I curvature was more curved at baseline when compared with 1 week and 12 months postoperatively ($P = 0.001$, $P = 0.003$, respectively); no changes were found in between other follow-ups. The GSI increased from baseline to the first follow-up ($P = 0.02$) and then decreased from the first follow-up to 3, 6, and 9 months ($P = 0.04$, $P = 0.049$, $P = 0.02$, respectively). †P values of the Friedman rank-sum test. *P values for comparison with the previous follow-up obtained using the Nemenyi multiple comparison test. ** $P \leq 0.05$. *** $P \leq 0.01$. **** $P \leq 0.001$.

index in the horizontal ONH sections after surgical IOP reduction. The latter findings are in agreement with our study demonstrating the flattening of both principal LC curvatures; however, the results cannot be compared directly because in the previous study, the LC curvature index was defined as an inflection of the curve representing a section of the LC and did not correspond exactly to the actual LC curvature.⁵¹ Furthermore, the

measurements were limited to 7 horizontal cross-sections. In our study, a circular arc was fitted to each of the LC curves of radial cross-sections at principal meridians and allowed estimation of the LC curvature along radial orientations in a global sense.⁵²

The LC GSI was introduced several years ago as a new morphologic parameter to characterize the geometric shape of the anterior lamina. The LC GSI does not depend on the BMO reference plane and gives a quantitative easily comparable value. In a healthy Indian population, the majority of the LC was reported to have the shape of a rut or saddle-rut and deeper LC insertions in the superior and inferior LC regions.⁵³ The GSI was shown to be smaller (more negative, toward the cup shape) in POAG eyes than in healthy or ocular hypertensive subjects.⁵⁶ In agreement, we also found the LC to be more curved in the N-T meridian compared with the S-I one and to be deeper in the superior and inferior LC sectors. However, the mean GSI values were smaller than previously described, indicating a shape shift toward the form of a cup. These differences are most likely due to the higher long-standing IOP and more advanced glaucoma of our subjects because glaucoma risk factors, such as vertical cup-to-disc ratio and minimum rim width, have been shown to be associated with more negative LC GSI.⁵² In our study, the increase in LC GSI (shift toward the saddle-rut shape) was observed only in the early postoperative period at the time of the greatest IOP reduction. It is likely that later postoperative changes of the LC curvatures occurred concomitantly, because the GSI did not change significantly. Thus, this suggests that parameters such as LC curvature and LCD are clinically more relevant than GSI to describe the morphologic LC changes after trabeculectomy. However, the GSI parameter, but not LCD, has been reported to change during an IOP elevation in healthy and glaucomatous eyes.⁵⁵ Furthermore, eyes with POAG tended to have a more negative GSI during acute IOP increase than healthy eyes.

The positional responses of the LC to IOP changes have been evaluated in experimental and clinical studies reporting

Table 3. Shape, Curvature, and Depth Parameters of the Lamina Cribrosa during the Post-trabeculectomy Year

Parameter	Baseline	Postoperative						P Value
		3–10 Days	1 Mo	3 Mos	6 Mos	9 Mos	12 Mos	
N-T curvature, mm ⁻¹	-617±191	-547±196	-566±186	-547±167	-527±162	-531±167	-526±163	<0.001
S-I curvature, mm ⁻¹	-334±655	-273±699	-238±512	-199±455	-191±471	-183±417	-156±419	0.006
GSI	-0.622±0.18	-0.583±0.19	-0.613±0.19	-0.611±0.19	-0.617±0.18	-0.617±0.18	-0.605±0.19	0.03
Mean LCD, μm	449±129	412±112	410±108	400±104	385±100	384±100	383±101	<0.001
Temporal	432±146	389±123	389±119	380±113	367±108	366±109	367±109	<0.001
Superotemporal	516±171	461±171	464±138	453±132	434±126	434±128	433±127	<0.001
Superonasal	546±173	491±146	494±140	481±134	462±129	461±131	458±128	<0.001
Nasal	499±153	455±131	454±124	442±119	425±113	422±114	422±115	<0.001
Inferonasal	493±153	455±137	445±127	436±125	420±119	417±119	419±122	<0.001
Inferotemporal	473±153	433±134	426±127	416±123	401±117	400±117	401±119	<0.001

GSI = global shape index; LCD = lamina cribrosa depth; N-T = nasal-temporal; S-I = superior-inferior. Values are expressed as mean ± standard deviation. P values were obtained with the Friedman rank-sum test.

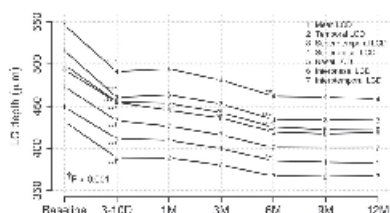


Figure 5. A line graph demonstrating the time course of mean and sectoral lamina cribrosa depth (LCD) after trabeculectomy. The mean and sectoral LCD decreased from baseline at all follow-ups ($P < 0.001$). The mean and sectoral LCD, except temporal and inferotemporal, were deeper at 1 week, 1 month, and 3 months when compared with 6, 9, and 12 months postoperatively ($P \leq 0.02$). There were no changes in between the visits after 6 months. P values of the Friedman rank-sum test for all LCD parameters. * P values for comparison with the previous follow-up visit obtained using the Nemenyi multiple comparison test. * $P \leq 0.05$. ** $P \leq 0.01$. *** $P \leq 0.001$.

anterior-posterior displacements.^{6,34,25,29,65} Most of them have observed a decrease in the mean LCD after IOP reduction.^{44-46,66,67} However, several studies have previously reported that both posterior and anterior movements of the LC can occur after IOP lowering, which is in agreement with our data.^{49,68,69} The different methodologies of measurements of the LCD and variable IOP reduction prevent direct comparison of the magnitude of LC change between different studies. Most of the research groups evaluated the LCD only in a selected number of the ONH scans where several parameters, usually representing the deepest, central, or paracentral LCD, were measured. In our study, improved image quality after adaptive compensation and custom-written software allowed us to cover approximately 90% of the lamina surface and to assess the mean depth including peripheral LC. That also enabled us to measure the sectoral LCD. We found the LCD to decrease more in the superior and inferior sectors when compared with the temporal segment. The smaller density of the supporting connective tissue and glial cells in the superior and inferior quadrants have been reported and could explain the difference in LC mobility.⁷⁰

The mean postsurgical LCD in our study is comparable to the baseline data of Tun et al,³⁶ who evaluated LCD after IOP elevation in glaucomatous eyes using the same methodology. We found the mean LCD to decrease until

postoperative month 6, and, thereafter, the LC position stabilized. These results are consistent with other authors reporting a similar tendency over a 6-month follow-up period.⁶⁵ Because IOP did not differ significantly between the visits after the first postoperative month, the subsequent changes of LCD and LC curvatures could be a result of connective tissue remodeling and collagen arrangement under new postoperative hydrostatic pressure circumstances.^{17,71}

We have observed the inward and outward movements of the LC after trabeculectomy. In the majority of our patients, the LC became shallower. However, there was a small group of eyes that displayed a deepening of the LCD. Most of the cases with deeper LCD compared with baseline occurred within the first postoperative month and reduced in number over time. Such bidirectional biomechanical response of the LC to IOP change is a consequence of 2 major forces: the translamellar pressure gradient and IOP-induced circumferential forces of the peripapillary sclera affecting the LC.⁴² Because of the decrease in translamellar and transscleral pressure gradients, we would assume the shallowing of the LC and inward movement of the peripapillary sclera after the IOP reduction. However, because the surrounding sclera and LC respond as a single unit, the altered scleral forces can subsequently influence the stresses and strains on the LC and, thus, induce its outward movement. The biomechanical behavior of LC and peripapillary sclera is not fully understood because of the complex interaction between the IOP, material properties, and geometry of LC and sclera.²⁹ This biomechanical variability of the LC is in agreement with model predictions by Sigal et al,⁷² where the increase in LCD after IOP lowering could be explained by a reduction in scleral canal size leading to the posterior movement of the LC. Previous clinical studies have corroborated our findings that the LC moves anteriorly or posteriorly after a decrease in IOP.^{43,44,68,69} Quigley et al⁶⁹ showed that the anterior LC position became shallower or deeper or stayed unchanged with IOP reduction. The displacement of LCD was greater at lower IOP but was not associated with the magnitude of IOP lowering. The eyes with no change in LCD tended to have greater VF loss than eyes with anterior LC reversal. Girard et al⁶⁸ evaluated the 3-dimensional ONH displacements and strain relief in vivo and found that the LC displaced posteriorly, anteriorly, or not at all; however, no factors related to different LC behavior were identified. In our study, we demonstrated that eyes with shallower LCD compared with baseline responded to IOP reduction with

Table 4. Proportions of Eyes According to the Change of Lamina Cribrosa Depth during Follow-up

Number of Eyes N (%)	3-10 Days	1 Mo	3 Mos	6 Mos	9 Mos	12 Mos
LCD decrease	107 (92.2)	103 (89.6)	112 (94.9)	110 (95.7)	116 (99.1)	114 (98.3)
LCD increase*	9 (7.8)	12 (10.4)	6 (5.1)	5 (4.3)	1 (0.9)	2 (1.7)

LCD = lamina cribrosa depth.

*The number of eyes with LCD increase reduced over time (P for trend < 0.001). P value was obtained using Cochran-Armitage test for trend.

Table 5. Regression Analysis of Factors Associated with the Postoperative Changes of the Lamina Cribrosa Global Shape Index

Variable	Change of LC GSI			
	Univariate		Multivariate	
	β (95% CI)	P	β (95% CI)	P
Age, yrs	-0.00007 (-0.002 to 0.002)	0.952	-0.0008 (-0.003 to 0.001)	0.491
Male sex	0.020 (-0.019 to 0.058)	0.324	0.028 (-0.006 to 0.062)	0.111
Axial length preoperative, mm	0.015 (-0.007 to 0.037)	0.175		
IOP preoperative, mmHg	-0.002 (-0.005 to 0.001)	0.186		
IOP reduction 1 yr postoperatively, mmHg	-0.002 (-0.005 to 0.0001)	0.061	-0.003 (-0.006 to -0.001)	0.007
CCT preoperative, μm	0.0001 (-0.0005 to 0.0007)	0.643		
VFMD preoperative, dB	0.001 (-0.001 to 0.003)	0.306		
VFMD decrease from baseline over 1 year, dB	0.003 (-0.007 to 0.012)	0.609		
RNFL thickness preoperative, μm	0.0007 (-0.0008 to 0.002)	0.368	-0.0006 (-0.002 to 0.001)	0.408
RNFL thinning from baseline over 1 year, μm	0.005 (0.0001-0.009)	0.047	0.007 (0.003-0.012)	0.003
BMO area preoperative, μm^2	0.026 (-0.023 to 0.076)	0.302		
LCD preoperative, μm	-0.0002 (-0.0003 to -0.00004)	0.013	0.00003 (-0.0002 to 0.0002)	0.719
N-T curvature preoperative, mm^{-1}	0.00006 (-0.00004 to 0.0002)	0.249		
S-I curvature preoperative, mm^{-1}	0.00007 (0.00004-0.0001)	<0.001	0.00006 (0.00003-0.0001)	0.001

BMO = Bauchi's membrane opening; CCT = central corneal thickness; CI = confidence interval; dB = decibels; GSI = global shape index; IOP = intraocular pressure; LC = lamina cribrosa; LCD = lamina cribrosa depth; MD = mean deviation; N-T = nasal-temporal; RNFL = retinal nerve fiber layer; S-I = superior-inferior; VF = visual field.

In addition to age, sex, and baseline RNFL thickness, variables with $P < 0.1$ from the univariate model were included in the multivariate model.

greater movement anteriorly than eyes with deeper LCD. In agreement with earlier reported data for regional LC change after IOP lowering,⁶⁵ we found the preoperative RNFL to be thicker in eyes with posterior LC movement after surgery.

We also evaluated the relationships of the structural LC changes and their possible predictors. Younger age was a significant factor for the flattening and shallowing of the postoperative LC. The age-related differences in the extracellular matrix of the sclera and LC potentially leading to the changes in their material properties have been reported and could at least partly explain this association.⁷³ Studies in

animal and human eyes have demonstrated that the sclera becomes stiffer with age and therefore is subject to higher stresses but lower strains at different levels of IOP;⁷⁴⁻⁷⁷ still, there were contradictory results as well.⁷⁸ Albon et al^{79,80} showed age-related changes in the collagenous and noncollagenous components of the LC and observed that the mechanical compliance of the human LC decreased with age. However, because the biomechanics of the LC and sclera are highly interdependent, it is difficult to isolate the effects on the biomechanical properties of the LC alone. Reduction in IOP was also associated with the decrease in

Table 6. Regression Analysis of Factors Associated with the Postoperative Changes of the Mean Lamina Cribrosa Depth

Variable	Change of Mean LCD (μm)			
	Univariate		Multivariate	
	β (95% CI)	P	β (95% CI)	P
Age, yrs	-2.76 (-3.88 to -1.65)	<0.001	-2.27 (-3.05 to -1.50)	<0.001
Male sex	-6.17 (-26.32 to 13.98)	0.550	-9.81 (-22.1 to 2.48)	0.121
Axial length preoperative, mm	3.40 (-8.01 to 14.80)	0.561		
IOP preoperative, mmHg	2.11 (0.67 to -3.55)	0.005	-1.89 (-3.84 to 0.05)	0.059
IOP reduction 1 yr postoperatively, mmHg	2.55 (1.33-3.77)	<0.001	2.78 (1.07-4.49)	0.002
CCT preoperative, μm	-0.15 (-0.45 to 0.16)	0.350		
VFMD preoperative, dB	-0.82 (-1.94 to 0.30)	0.156		
VFMD decrease from baseline over 1 year, dB	-1.62 (-6.38 to 3.14)	0.506		
RNFL thickness preoperative, μm	-0.81 (-1.54 to -0.09)	0.030	-0.0003 (-0.48 to 0.48)	0.999
RNFL thinning from baseline over 1 year, μm	1.20 (-1.21 to 3.61)	0.330		
BMO area preoperative, μm^2	-27.37 (-52.76 to -1.98)	0.037	6.10 (-11.23 to 23.43)	0.492
GSI preoperative, μm	-55.27 (-109.57 to -0.97)	0.049	52.29 (12.72 to 91.86)	0.011
N-T curvature preoperative, mm^{-1}	-0.15 (-0.20 to -0.11)	<0.001	-0.08 (-0.11 to -0.04)	<0.001
S-I curvature preoperative, mm^{-1}	-0.06 (-0.07 to -0.04)	<0.001	-0.05 (-0.06 to -0.03)	<0.001

BMO = Bauchi's membrane opening; CCT = central corneal thickness; CI = confidence interval; dB = decibels; GSI = global shape index; IOP = intraocular pressure; LC = lamina cribrosa; LCD = lamina cribrosa depth; MD = mean deviation; N-T = nasal-temporal; RNFL = retinal nerve fiber layer; S-I = superior-inferior; VF = visual field.

In addition to age and sex, variables with $P < 0.1$ from the univariate model were included in the multivariate model.

LCD, curvature, and GSI after the surgery. Our findings are in agreement with the results of other authors reporting younger age and larger IOP reduction to be associated with greater changes in the LCD and curve after trabeculectomy.^{44,45,51,56} However, the study of Quigley et al⁶⁹ showed that the LCD change was more related to the level of IOP than to the magnitude of IOP change.

We found RNFL thinning from baseline over 1 year to be associated with the changes of the LC shape and N-T curvature, but not the LCD. Lee and Kim⁴³ also did not report an association between the mean LCD reduction after trabeculectomy and the rate of progressive RNFL thinning. The explanations for the continuous RNFL thinning after trabeculectomy are not clear. The possibility that the progressive reduction in RNFL thickness is related to the loss of non nerve-fiber components of RNFL during the late stages of glaucoma cannot be denied. Although we do not have the reason for that, in our study the progressive RNFL thinning over 1 year, but not VF loss, appeared to be related to the morphologic changes of the LC after trabeculectomy. We could only hypothesize that RNFL thickness in eyes with very severe glaucoma may provide an estimate of the component of the RNFL thickness, which is not necessarily related to visual function.³¹ The current study also found that thinner baseline RNFL was related to a greater decrease in LCD in the superior and inferotemporal regions. Our results are inconsistent with the previously reported finding;⁶⁹ however, given the complex biomechanical behavior of the ONH, it remains unclear why this is the case.

Study Strengths and Limitations

The semiautomated measurements of the global LC shape and actual geometric curvature, as well as the prospective design of the study with a long follow-up period, are obvious strengths of our study. However, we should note potential limitations. First, we performed only a horizontal scanning of the ONH, and the superior and inferior lamina were poorly visualized in a part of the peripheral scans. The mean LC visibility of the 130 enrolled eyes was 89.8%, which may be improved if one uses a radial scan approach. To minimize the limitation, only scans with LC visibility better than 70% (mean 92.4%) were analyzed. Second, the LC curvatures were measured in only 2 meridians, whereas the superior-temporal and inferior-temporal regions, which are prone to glaucomatous injury, were not evaluated. However, it has been reported that the sections containing the principal arc curvatures of LC are aligned to the vertical and horizontal directions.⁵² Furthermore, a comparison of the GSI values computed from the entire reconstructed LC with the GSI values based on the N-T and S-I curvatures showed good agreement.⁵² These results suggest that evaluation of the vertical and horizontal meridians alone would be sufficient to calculate GSI representing the LC global anterior shape. Third, the GSI was evaluated globally by fitting the arc curvature to the entire cross-section; thus, it did not reflect the local changes of LC shape. However,

no widely accepted globally and locally sensitive parameter for LC geometry is available. Fourth, the mean and sectoral postoperative LCD measurements could be affected by the changing choroidal thickness, as was described previously.³⁰ Fifth, because of the small number of subjects with pre-perimetric disease, the subgroup analysis of preperimetric and perimetric glaucoma could not be performed. To see the differences of LC behavior after the trabeculectomy in eyes with and without associated VF loss, this question needs to be studied in a larger population. Sixth, the unequal sample sizes of pseudoexfoliative, POAG, and primary angle-closure glaucoma in the study population prevented us from comparing LC changes in different types of glaucoma. Because the majority of the patients receiving glaucoma surgery had pseudoexfoliative syndrome, the study sample mostly reflected the morphologic changes of LC in pseudoexfoliative glaucoma. This potentially could have influenced the results of the LC biomechanical response if considering a possible pseudoexfoliation-specific elastinopathy of the LC and findings that the lamina is thinner and less stiff in eyes with pseudoexfoliation syndrome.^{32,33} Further studies are needed to overcome these limitations and investigate the long-term structural changes of the post-trabeculectomy LC morphology and its association with glaucomatous injury.

We conclude that in most eyes, trabeculectomy induced a continuous flattening and shallowing of the LC, which tended to stabilize after 6 months. However, in some eyes, the LCD deepened from baseline. Change in LC global shape appeared to be temporal. Reduction in IOP played an important role in the early phase of LC change; however, in the later phase, LC remodeling may have played a crucial role, in view of stable IOP.

References

1. 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.
2. 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.
3. Hejli A, Leske MC, Bengtsson B, et al. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol.* 2002;120:1268–1279.
4. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2002;120:701–713. discussion 829–830.
5. Masch DC, Gillespie BW, Niziol LM, et al. Intraocular pressure control and long-term visual field loss in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study. *Ophthalmology.* 2011;118:1766–1773.

6. Bellezza AJ, Rintalan CJ, Thompson HW, et al. Deformation of the lamina cribrosa and anterior scleral canal wall in early experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44:623–637.
7. Burgoyne CF, Downs JC, Bellezza AJ, Hart RT. Three-dimensional reconstruction of normal and early glaucoma monkey optic nerve head connective tissues. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45:4388–4399.
8. Quigley HA, Addicks EM, Green WR, Maumenee AE. Optic nerve damage in human glaucoma. II. The site of injury and susceptibility to damage. *Arch Ophthalmol.* 1981;99:635–649.
9. Howell GR, Libby RT, Jakobs TC, et al. Axons of retinal ganglion cells are insulted in the optic nerve early in DBA/2J glaucoma. *J Cell Biol.* 2007;179:1523–1537.
10. Lockwood H, Reynaud J, Gardiner S, et al. Lamina cribrosa microarchitecture in normal monkey eyes part 1: methods and initial results. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56:1618–1637.
11. Yan DB, Coloma FM, Medeiros RA, et al. Deformation of the lamina cribrosa by elevated intraocular pressure. *Br J Ophthalmol.* 1994;78(8):643–648.
12. Burgoyne CF. A biomechanical paradigm for axonal insult within the optic nerve head in aging and glaucoma. *Exp Eye Res.* 2011;93:120–132.
13. Campbell IC, Condittier B, Ross B, Elhner C. Biomechanics of the posterior eye: a critical role in health and disease. *J Biomech Eng.* 2014;136:021005.
14. Sigal IA, Flanagan KJ, Elhner CR. Factors influencing optic nerve head biomechanics. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46:4189–4199.
15. Sigal IA, Elhner CR. Biomechanics of the optic nerve head. *Exp Eye Res.* 2009;88:799–807.
16. Burgoyne CF, Downs JC, Bellezza AJ, et al. The optic nerve head as a biomechanical structure: a new paradigm for understanding the role of IOP-related stress and strain in the pathophysiology of glaucomatous optic nerve head damage. *Prog Retin Eye Res.* 2005;24:39–73.
17. Crawford Downs J, Roberts MD, Sigal IA. Glaucomatous cupping of the lamina cribrosa: a review of the evidence for active progressive remodeling as a mechanism. *Exp Eye Res.* 2011;93:133–140.
18. Downs JC, Roberts MD, Burgoyne CF. Mechanical environment of the optic nerve head in glaucoma. *Optom Vis Sci.* 2008;85:425–435.
19. Furlanetto RL, Park SC, Dandle UJ, et al. Posterior displacement of the lamina cribrosa in glaucoma: in vivo interindividual and intereye comparisons. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54:4836–4842.
20. Jung KI, Jung Y, Park KT, Park CK. Factors affecting plastic lamina cribrosa displacement in glaucoma patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55:7709–7715.
21. Ren R, Yang H, Gardner SK, et al. Anterior lamina cribrosa surface depth, age, and visual field sensitivity in the Portland Progression Project. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55:1531–1539.
22. Levy NS, Crapps EE. Displacement of optic nerve head in response to short-term intraocular pressure elevation in human eyes. *Arch Ophthalmol.* 1984;102:782–786.
23. Yang H, Downs JC, Girkin C, et al. 3-D histomorphometry of the normal and early glaucomatous monkey optic nerve head: lamina cribrosa and peripapillary scleral position and thickness. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48:4597–4607.
24. Fitehee N, Yu PK, Morgan WH, et al. The impact of acutely elevated intraocular pressure on the porcine optic nerve head. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:6192–6198.
25. Strouthidis NG, Fortune B, Yang H, et al. Longitudinal change detected by spectral domain optical coherence tomography in the optic nerve head and peripapillary retina in experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:1206–1219.
26. Roberts MD, Liang Y, Sigal IA, et al. Correlation between local stress and strain and lamina cribrosa connective tissue volume fraction in normal monkey eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51:295–307.
27. Roberts MD, Sigal IA, Liang Y, et al. Changes in the biomechanical response of the optic nerve head in early experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51:5675–5684.
28. Sigal IA. Interactions between geometry and mechanical properties on the optic nerve head. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50:2785–2795.
29. Sigal IA, Yang H, Roberts MD, et al. IOP-induced lamina cribrosa displacement and scleral canal expansion: an analysis of factor interactions using parameterized eye-specific models. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:1896–1907.
30. Spaide RF, Kozami H, Pozzoni MC. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* 2008;146:496–500.
31. Wang B, Nevins JE, Nadler Z, et al. In vivo lamina cribrosa micro-architecture in healthy and glaucomatous eyes as assessed by optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54:8270–8274.
32. Nadler Z, Wang B, Wolstein G, et al. Repeatability of in vivo 3D lamina cribrosa micro-architecture using adaptive optics spectral domain optical coherence tomography. *Biomed Opt Express.* 2014;5:11144–1123.
33. Lee EJ, Kim TW, Weinreb RN, et al. Visualization of the lamina cribrosa using enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* 2011;152:87–95.e81.
34. Choum M, Samir M, Yang C, Izatt J. Sensitivity advantage of swept source and Fourier domain optical coherence tomography. *Opt Express.* 2003;11:2183–2189.
35. Sigal IA, Wang B, Strouthidis NG, et al. Recent advances in OCT imaging of the lamina cribrosa. *Br J Ophthalmol.* 2014;98(Suppl 2):i34–i39.
36. Park HY, Jeon SH, Park CK. Enhanced depth imaging detects lamina cribrosa thickness differences in normal tension glaucoma and primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology.* 2012;119:10–20.
37. Park HY, Park CK. Diagnostic capability of lamina cribrosa thickness by enhanced depth imaging and factors affecting thickness in patients with glaucoma. *Ophthalmology.* 2013;120:745–752.
38. Park SC, Hsu AT, Su D, et al. Factors associated with focal lamina cribrosa defects in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54:8401–8407.
39. You JY, Park SC, Su D, et al. Focal lamina cribrosa defects associated with glaucomatous rim thinning and acquired pits. *JAMA Ophthalmol.* 2013;131:314–320.
40. Farid OS, Park SC, Kabadi R, et al. Effect of focal lamina cribrosa defect on glaucomatous visual field progression. *Ophthalmology.* 2014;121:1524–1530.
41. Kaimichev S, Park SC, Syrl D, et al. In vivo evaluation of focal lamina cribrosa defects in glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2012;130:552–559.

42. Barranco C, Rebelledo G, Oñanca N, et al. Changes in lamina cribrosa and prelaminar tissue after deep sclerectomy. *Eye (Lond)*. 2014;28:58–65.
43. Lee EJ, Kim TW. Lamina cribrosa reversal after trabeculectomy and the role of progressive retinal nerve fiber layer thinning. *Ophthalmology*. 2015;122:2234–2242.
44. Lee EJ, Kim TW, Weinreb RN, Kim H. Reversal of lamina cribrosa displacement after intraocular pressure reduction in open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. 2013;120:553–559.
45. Park HY, Shin HY, Jung KI, Park CK. Changes in the lamina and prelaminar after intraocular pressure reduction in patients with primary open-angle glaucoma and acute primary angle-closure. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55:233–239.
46. Reis AS, O'Leary N, Stanfield MJ, et al. Laminar displacement and prelaminar tissue thickness change after glaucoma surgery imaged with optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53:5819–5826.
47. Chakraborty R, Read SA, Collins MJ. Diurnal variations in axial length, choroidal thickness, intraocular pressure, and ocular biometrics. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:5121–5129.
48. Johnstone J, Fazio M, Rojananuangnit K, et al. Variation of the axial location of Bruch's membrane opening with age, choroidal thickness, and race. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55:2004–2009.
49. Lee SW, Yu SY, Seo KH, et al. Diurnal variation in choroidal thickness in relation to sex, axial length, and baseline choroidal thickness in healthy Korean subjects. *Retina*. 2014;34:385–393.
50. Tan KA, Gupta P, Agarwal A, et al. State of science: choroidal thickness and systemic health. *Surv Ophthalmol*. 2016;61:566–581.
51. Lee SH, Yu DA, Kim TW, et al. Reduction of the lamina cribrosa curvature after trabeculectomy in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57:5006–5014.
52. Thakku SG, Thum YC, Baskaran M, et al. A global shape index to characterize anterior lamina cribrosa morphology and its determinants in healthy Indian eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56:3604–3614.
53. Girard MJ, Strouthidis NG, Elhner CR, Mari JM. Shadow removal and contrast enhancement in optical coherence tomography images of the human optic nerve head. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:7738–7748.
54. Girard MJ, Tan TA, Husain R, et al. Lamina cribrosa visibility using optical coherence tomography: comparison of devices and effects of image enhancement techniques. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55:865–874.
55. Mari JM, Strouthidis NG, Park SC, Girard MJ. Enhancement of lamina cribrosa visibility in optical coherence tomography images using adaptive compensation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54:2238–2247.
56. Tan TA, Thakku SG, Png O, et al. Shape changes of the anterior lamina cribrosa in normal, ocular hypertensive, and glaucomatous eyes following acute intraocular pressure elevation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57:4869–4877.
57. Kim YW, Kim DW, Jeoung JW, et al. Peripheral lamina cribrosa depth in primary open-angle glaucoma: a swept-source optical coherence tomography study of lamina cribrosa. *Eye (Lond)*. 2015;29:1368–1374.
58. Park SC, Brumm J, Furlanetto RL, et al. Lamina cribrosa depth in different stages of glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56:2059–2064.
59. Li L, Bian A, Cheng G, Zhou Q. Posterior displacement of the lamina cribrosa in normal-tension and high-tension glaucoma. *Acta Ophthalmol*. 2016;94:e492–e500.
60. Kadziuskienė A, Kauliėnė K, Astokis R, et al. Changes in choroidal thickness after intraocular pressure reduction following trabeculectomy. *Acta Ophthalmol*. 2016;94:586–591.
61. Yang H, Williams G, Downs JC, et al. Posterior (outward) migration of the lamina cribrosa and early cupping in monkey experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:7109–7121.
62. Kim YW, Jeoung JW, Girard MJ, et al. Positional and curvature differences of lamina cribrosa according to the baseline intraocular pressure in primary open-angle glaucoma: a swept-source optical coherence tomography (SS-OCT) study. *PLoS One*. 2016;11:e0162182.
63. Kim YW, Jeoung JW, Kim DW, et al. Clinical assessment of lamina cribrosa curvature in eyes with primary open-angle glaucoma. *PLoS One*. 2016;11:e0150260.
64. Lee SH, Kim TW, Lee EJ, et al. Diagnostic power of lamina cribrosa depth and curvature in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58:755–762.
65. Abe RY, Giacchetti CP, Dimiz-Filho A, et al. Lamina cribrosa in glaucoma: diagnosis and monitoring. *Curr Ophthalmol Rep*. 2015;3:74–84.
66. Lee EJ, Kim TW, Weinreb RN. Reversal of lamina cribrosa displacement and thickness after trabeculectomy in glaucoma. *Ophthalmology*. 2012;119:1359–1366.
67. Lee EJ, Kim TW, Weinreb RN. Variation of lamina cribrosa depth following trabeculectomy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54:5392–5399.
68. Girard MJ, Beetham MR, Chin KS, et al. In vivo 3-dimensional strain mapping of the optic nerve head following intraocular pressure lowering by trabeculectomy. *Ophthalmology*. 2016;123:1190–1200.
69. Quigley H, Avra K, Kloess S, et al. Biomechanical responses of lamina cribrosa to intraocular pressure change assessed by optical coherence tomography in glaucoma eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58:2566–2577.
70. Radius RL. Regional specificity in anatomy at the lamina cribrosa. *Arch Ophthalmol*. 1981;99:478–480.
71. Hernandez MR. The optic nerve head in glaucoma: role of astrocytes in tissue remodeling. *Prog Retin Eye Res*. 2000;19:297–321.
72. Sigal IA, Yang H, Roberts MD, et al. IOP-induced lamina cribrosa deformation and scleral canal expansion: independent or related? *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:9023–9032.
73. Liu B, McNally S, Kilpatrick JJ, et al. Aging and ocular tissue stiffness in glaucoma. *Surv Ophthalmol*. 2018;63:56–74.
74. Coudrillier B, Tian J, Alexander S, et al. Biomechanics of the human posterior sclera: age- and glaucoma-related changes measured using inflation testing. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53:1714–1720.
75. Geraghty B, Jones SW, Rama P, et al. Age-related variations in the biomechanical properties of human sclera. *J Mech Behav Biomat Mater*. 2012;16:181–191.
76. Girard MJ, Suh JK, Botlang M, et al. Scleral biomechanics in the aging monkey eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50:5226–5237.
77. Grytz R, Fazio MA, Libertiaux V, et al. Age- and race-related differences in human scleral material properties. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55:8163–8172.
78. Vargese S, Panda-Jonas S, Jonas JB. Scleral thickness in human eyes. *PLoS One*. 2012;7, e29692.

79. Albon J, Karwatowski WS, Avery N, et al. Changes in the collagenous matrix of the aging human lamina cribrosa. *Br J Ophthalmol*. 1995;79:368–375.
80. Albon J, Purkow PP, Karwatowski WS, Easty DL. Age related compliance of the lamina cribrosa in human eyes. *Br J Ophthalmol*. 2000;84:318–323.
81. Shota R, Sony P, Gupta V, et al. Diagnostic capability of optical coherence tomography in evaluating the degree of glaucomatous retinal nerve fiber damage. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47:2006–2010.
82. Kim S, Sung KR, Lee JR, Lee KS. Evaluation of lamina cribrosa in pseudoexfoliation syndrome using spectral-domain optical coherence tomography enhanced depth imaging. *Ophthalmology*. 2013;120:1798–1803.
83. Braunsman C, Hammer CM, Rheinlaender J, et al. Evaluation of lamina cribrosa and peripapillary sclera stiffness in pseudoexfoliation and normal eyes by atomic force microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53:2960–2967.

Footnotes and Financial Disclosures

Originally received: November 20, 2017.

Final revision: May 9, 2018.

Accepted: May 9, 2018.

Available online: June 28, 2018.

Manuscript no. 2017-2608.

¹ Clinic of Ear, Nose, Throat and Eye Diseases, Institute of Clinical Medicine, Faculty of Medicine, Vilnius University, Vilnius, Lithuania.

² Vilnius University Hospital Santaros Klinikos, Vilnius, Lithuania.

³ Department of Mathematical Statistics, Vilnius Gediminas Technical University, Vilnius, Lithuania.

⁴ Singapore Eye Research Institute, Singapore National Eye Centre, Singapore.

⁵ Ophthalmology & Visual Sciences Academic Clinical Program, Duke-NUS Medical School, Singapore.

⁶ Department of Ophthalmology, Yong Loo Lin School of Medicine, National University of Singapore, Singapore.

⁷ GePaSad Laboratory, University of French Polynesia, Tahiti, French Polynesia.

⁸ Ophthalmic Engineering & Innovation Laboratory, Department of Biomedical Engineering, National University of Singapore, Singapore.

⁹ Lee Kong Chian School of Medicine, Nanyang Technological University, Singapore.

¹⁰ Department of Clinical Pharmacology, Medical University of Vienna, Vienna, Austria.

¹¹ Center for Medical Physics and Biomedical Engineering, Medical University of Vienna, Vienna, Austria.

Financial Disclosure(s):

The author(s) have no proprietary or commercial interest in any materials discussed in this article.

HUMAN SUBJECTS: This study includes human subject(s) issues. Study protocol was approved by the Regional Research Ethics Committee. All tenets of the Declaration of Helsinki were followed. Informed consent was obtained from all human subjects.

No animal subjects were used in this study.

Author Contributions:

Conception and design: Kadziauskienė, Atoklis, Lesinskas, Schmetterer

Data collection: Kadziauskienė, Jaišinskienė, Atoklis

Analysis and interpretation: Kadziauskienė, Lesinskas, Rekašius, Chua, Cheng, Mari, Girard, Schmetterer

Obtained funding: N/A

Overall responsibility: Kadziauskienė, Jaišinskienė, Atoklis, Lesinskas, Rekašius, Chua, Cheng, Mari, Girard, Schmetterer

Abbreviations and Acronyms:

BM = Bruch's membrane; **BMO** = Bruch's membrane opening; **CCT** = central corneal thickness; **CI** = confidence interval; **D** = diopters; **dB** = decibels; **GSI** = global shape index; **ICC** = intraclass correlation coefficient; **IOP** = intraocular pressure; **LC** = lamina cribrosa; **LCD** = lamina cribrosa depth; **MD** = mean deviation; **N-T** = nasal-temporal; **ONH** = optic nerve head; **POAG** = primary open-angle glaucoma; **RNFL** = retinal nerve fiber layer; **S-I** = superior-inferior; **VIF** = variance inflation factor; **VF** = visual field.

Correspondence:

Aistė Kadziauskienė, MD, Clinic of Ear, Nose, Throat and Eye Diseases, Institute of Clinical Medicine, Faculty of Medicine, Vilnius University, Vilnius University Hospital Santaros Klinikos, Santariskiu g. 2, LT-08661 Vilnius, Lithuania. E-mail: aistedom@gmail.com.

Changes in choroidal thickness after intraocular pressure reduction following trabeculectomy

Aiste Kadziauskiene,^{1,2} Kristina Kuoliene,^{1,2} Rimvydas Asoklis,^{1,2} Eugenijus Lesinskas^{1,3} and Leopold Schmetterer^{4,5}

¹Faculty of Medicine, Vilnius University, Vilnius, Lithuania

²Centre of Eye Diseases, Vilnius University Hospital Santariskiu Klinikos, Vilnius, Lithuania

³Centre of Ear, Nose and Throat, Vilnius University Hospital Santariskiu Klinikos, Vilnius, Lithuania

⁴Department of Clinical Pharmacology, Medical University of Vienna, Vienna, Austria

⁵Center for Medical Physics and Biomedical Engineering, Medical University of Vienna, Vienna, Austria

ABSTRACT.

Purpose: To evaluate the changes of peripapillary and subfoveal choroidal thickness (CT) after trabeculectomy.

Methods: Prospective longitudinal study included 37 eyes with open-angle glaucoma. The subfoveal and peripapillary CT was measured using enhanced depth imaging spectral domain optical coherence tomography before trabeculectomy and 1 week, 3 and 6 months postoperatively. The associations between changes in the CT, intraocular pressure (IOP) and axial length were analysed.

Results: The median subfoveal CT (IQR) increased from 182 (97) μm at baseline to 267 (107) μm 1 week, 213 (97) μm 3 months and 207 (91) μm 6 months postoperatively ($p < 0.001$). The peripapillary CT increased in all four quadrants at all follow-ups ($p < 0.05$). The subfoveal and peripapillary choroidal thickening correlated with the magnitude of IOP reduction ($p < 0.05$) and axial length shortening ($p < 0.01$) during whole follow-up period. There was a peripapillary CT increase of 2.9 μm per mmHg of IOP reduction ($p < 0.001$, CI 1.5–4.4) and 4.8 μm per mm of baseline axial length ($p = 0.049$, CI 0.03–9.6) 1 week postoperatively after adjustment for baseline IOP. Six months postoperatively, the decrease in axial length was the only factor associated with peripapillary choroidal thickening ($p = 0.031$; regression coefficient: 73.29 $\mu\text{m}/\text{mm}$, CI 7.1–139.5).

Conclusion: Intraocular pressure (IOP) reduction after trabeculectomy caused the increase in subfoveal and peripapillary CT for at least 6 months postoperatively correlating with greater IOP reduction and axial length shortening. In the long term, the decrease in axial eye length, but not IOP, was the only factor to be associated with peripapillary choroidal thickening.

Key words: choroidal thickness – choroid – intraocular pressure – trabeculectomy

Acta Ophthalmol. 2016; 94: 586–591

© 2016 Acta Ophthalmologica Scandinavica Foundation. Published by John Wiley & Sons Ltd

doi: 10.1111/aos.13057

Introduction

Vascular factors have been implicated in the development of glaucomatous

damage, and the peripapillary choroid was shown to contribute to the blood supply of the prelaminar, anterior lamina and retrolaminar regions of

the optic nerve disc (Leske et al. 2007; Mackenzie & Cioffi 2008; Leske 2009; Cherecheanu et al. 2013). Intraocular pressure (IOP) itself does, however, influence ocular perfusion via several ways. On the one hand, choroidal venous pressure is linked to IOP and any increase in IOP may decrease ocular perfusion pressure (OPP) (Mäepea 1992; Schmidt et al. 2011). On the other hand, IOP may have an effect on the choroid because it determines intraocular volume and the forces of the sclera on the ocular tissues (Sigal et al. 2005; Campbell et al. 2014). Hence, it is important to investigate the relationships between choroidal thickness (CT) and IOP to gain more insights into these fundamental mechanisms, which may be relevant in the pathogenesis of glaucoma. Advancement of enhanced depth imaging spectral domain optical coherence tomography (EDI SD-OCT) has allowed cross-sectional imaging of the choroid and its quantitative evaluation *in vivo* with good inter- and intragrader reliability (Spaide et al. 2008; Gupta et al. 2015). Since then, a number of studies have been performed regarding CT in glaucoma patients. No significant differences in macular or peripapillary CT were found in eyes with open-angle glaucoma compared to healthy individuals, as shown in a meta-analysis of 22 studies (Zhang et al. 2015). In eyes with normal-tension glaucoma, the peripapillary choroid was reported to be thinner than in healthy individuals (Hirooka et al. 2012a; Park et al.

2014a); however, other researches did not support these differences (Mwanza et al. 2011; Suh et al. 2014). Several studies have suggested that a thicker choroid might be a risk factor for developing primary angle-closure glaucoma (PACG), as increased CT was found in eyes with PACG compared to primary open-angle glaucoma (POAG) and healthy eyes (Arora et al. 2012; Zhou et al. 2014; Li et al. 2015).

Trabeculectomy is the most common type of filtering surgery for IOP reduction in glaucoma (Kirwan et al. 2013). Ocular changes such as shortening of axial length, shallowing of anterior chamber, reversal of lamina cribrosa displacement and increase of ocular blood flow have been observed in glaucomatous eyes after an acute reduction in IOP following this type of surgery (Cashwell & Mart in 1999; Berisha et al. 2005; Husain et al. 2013; Lee et al. 2013; Park et al. 2014b; Januleviciene et al. 2015). Subfoveal choroidal thickening has also been reported to occur after trabeculectomy in POAG and PACG (Kara et al. 2013; Usui et al. 2013; Chen et al. 2014; Saedi et al. 2014). However, its sustainability and relationship with IOP and ocular axial length remains uncertain. Only one study has addressed the peripapillary choroidal changes in an early postoperative period of surgical IOP reduction (Usui et al. 2013).

The aim of this prospective study was to evaluate the changes of the peripapillary and subfoveal CT after an acute reduction of IOP following trabeculectomy in open-angle glaucoma, as well as to assess the possible asso-

ciations between postoperative changes of CT, IOP and ocular axial length for a 6-month follow-up period.

Patients and Methods

Subjects and inclusion criteria

A prospective longitudinal study adhering to the principals of the Declaration of Helsinki was performed at Vilnius University Hospital Centre of Eye Diseases from May 2014 to December 2015. The permission of the local bioethics committee was received, and written informed consent was obtained from the participants. Inclusion criteria were defined as (1) diagnosis of open-angle glaucoma, (2) indicated trabeculectomy because of uncontrolled IOP, (3) best-corrected visual acuity of 0.1 or better, (4) refractive error between -6.0 and $+6.0$ D of sphere and ± 3.0 D of cylinder. Exclusion criteria were defined as follows: prior intraocular surgery except phacemulsification with intraocular lens implantation, poor image quality because of opaque ocular media, retinal diseases. In total, 37 eyes of 36 patients were included in the study. A limbal-based trabeculectomy was performed for all the patients by one of four surgeons.

Examinations and measurements

The baseline examination included visual assessment by Snellen charts, autorefraction (Topcon KR-1 Auto Kerato-Refractometer; Topcon Medical Systems, Oakland, NJ, USA), applanation tonometry (Goldmann

tonometer; Haag-Streit AG, Koeniz, Switzerland), slit-lamp biomicroscopy and indirect ophthalmoscopy. Biometry was performed for assessment of axial eye length using partial optical coherence interferometry (IOL Master; Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA) before and 6 months after the surgery. Subfoveal and peripapillary CT and IOP were evaluated before, 1 week, 3 and 6 months after the trabeculectomy. The choroidal layer was imaged by SD-OCT EDI mode (Heidelberg Spectralis; Heidelberg Engineering, Dossenheim, Germany) and assessed by one ophthalmologist using Eye Explorer software version 5.4. A horizontal macular section through the fovea was scanned (single linear B-scan made up of 1536 A-scans, averaged 100 frames). The peripapillary CT was assessed from a circumferential 34 mm diameter section centred at the centre of the optic nerve disc (single circle B-scan of 12° , averaged 100 frames). At least two scans were taken, and the image with the best quality was chosen. Images with a quality score ≤ 15 were excluded. Choroidal thickness (CT) was measured from the hyper-reflective outer border of the retinal pigment epithelium to the choroidal-scleral interface at the fovea and 1.7 mm superior, temporal, inferior and nasal to the optic nerve disc centre (Fig. 1). The mean peripapillary CT from the measurements at four peripapillary locations was calculated.

Statistical analysis

The data were analysed using α commander software (α programme soft-

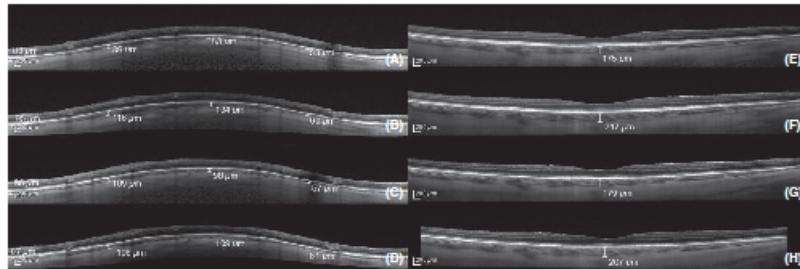


Fig. 1. Subfoveal and peripapillary choroidal thickness measurements using enhanced depth imaging spectral domain optical coherence tomography. Choroidal thickness (CT) measured in a 70-year-old woman with primary open-angle glaucoma with intraocular pressure reduction from 22 to 8 mmHg after a trabeculectomy. Peripapillary CT at baseline (A), 1 week (B), 3 months (C) and 6 months (D) after the trabeculectomy. Subfoveal CT at baseline (E), 1 week (F), 3 months (G) and 6 months (H) after the surgery.

ware version 3.1.2, CRAN Project (Fox 2005). Continuous variables were checked for normal distribution by Shapiro-Wilk test. Summary statistics of normally distributed variables were described by mean and standard deviation (SD), and otherwise by median and interquartile range (IQR). Paired-sample Wilcoxon signed rank test was used to compare preoperative and postoperative measurements. The correlation between changes in CT, IOP and axial length was assessed using Spearman's correlation coefficient. Regression analysis was performed to evaluate the associations of possible explanatory variables (baseline IOP, IOP reduction, baseline axial eye length and reduction of axial eye length) with CT changes. A $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Table 1. Demographic and clinical data of the patients.

Parameter	Value
Age (years); median (range)	68 (30-83)
Male/female	22/14
Glaucoma type; patients (%)	
Primary open-angle glaucoma	6 (17)
Pseudoexfoliative glaucoma	30 (83)

Table 2. IOP measurements before and after trabeculectomy.

IOP (mmHg)	Value
Baseline	
Medium (IQR)	25 (6.0)
1 week after surgery	
Absolute value; medium (IQR)	7 (6.0)
Reduction; mean (\pm SD) p-Value	16.5 (\pm 7.0) <0.001
3 months after surgery	
Absolute value; medium (IQR)	12 (3.5)
Reduction; mean (\pm SD) p-value*	13.2 (\pm 6.4) <0.001
6 months after surgery	
Absolute value; medium (IQR)	12 (3.5)
Reduction; mean (\pm SD) p-Value*	13.9 (\pm 6.0) <0.001

* p-Value of Wilcoxon signed rank test to compare preoperative and postoperative measurements. IOP = intraocular pressure, IQR = interquartile range, SD = standard deviation.

Results

The demographic and clinical data of 36 patients (37 eyes) are presented in Table 1.

The mean IOP (\pm SD) was significantly reduced at all follow-up visits ($p < 0.001$, Wilcoxon signed rank test) with an average reduction of 16.5 (\pm 7.0) mmHg after 1 week, 13.2 (\pm 6.4) mmHg after 3 months and 13.9 (\pm 6.0) mmHg after 6 months (Table 2). The axial length (median, IQR) decreased from 23.82 (1.34) mm at baseline to 23.69 (1.45) mm 6 months postoperatively ($p < 0.0001$).

The medium subfoveal CT (IQR) increased from 182 (97) μ m at baseline to 267 (107) μ m after 1 week, 213 (97) μ m after 3 months and 207 (91) μ m after 6 months postoperatively ($p < 0.001$) (Fig. 1, Table 3). The significantly increased CT was measured at all peripapillary locations during all follow-ups ($p < 0.05$) (Table 3). At 3- and 6-month visits, the medium subfoveal and peripapillary CT was thinner than 1 week postoperatively ($p < 0.01$). There was no difference in the subfoveal and peripapillary CT 3 or 6 months after the surgery ($p = 0.214$, $p = 0.208$, respectively).

There was positive correlation between the magnitude of change in subfoveal CT and the magnitude of IOP reduction at all follow-up visits ($\rho = 0.491$, $p = 0.001$ after 1 week; $\rho = 0.294$, $p = 0.039$ after 3 months; $\rho = 0.359$, $p = 0.014$ after 6 months) (Fig. 2). The increase in subfoveal CT also correlated with baseline IOP ($\rho = 0.420$, $p = 0.005$; $\rho = 0.285$, $p = 0.044$; $\rho = 0.355$, $p = 0.015$, respectively). Similarly, the changes of average, inferior, superior and temporal peripapillary CT correlated with the magnitude of IOP reduction at all follow-ups ($\rho = 0.426$, $p = 0.004$; $\rho = 0.339$, $p = 0.02$; $\rho = 0.374$, $p = 0.011$; results of average peripapillary CT for all visits, respectively).

A positive correlation was found between the reduction of axial length and the thickening of subfoveal and peripapillary choroid 6 months postoperatively ($\rho = 0.431$, $p = 0.004$; $\rho = 0.580$, $p < 0.001$, respectively).

In multiple regression analysis, peripapillary choroidal thickening was associated with greater IOP reduction and longer baseline axial length after adjustment for baseline IOP 1 week

postoperatively ($p = 0.0002$; regression coefficient: 2.9 μ m/mmHg, 95% CI 1.5-4.4; $p = 0.049$, regression coefficient: 4.8 μ m/mm, 95% CI 0.03-9.6, respectively). After 6 months, the reduction in axial length appeared to be the only factor associated with thicker peripapillary choroid ($p = 0.031$; regression coefficient: 73.29 μ m/mm, 95% CI 7.1-139.5).

The longer baseline axial length was the single variable associated with thicker postoperative subfoveal CT 1 week postoperatively in multiple regression analysis ($p = 0.035$, regression coefficient: 11.6 μ m/mm, 95% CI 0.9-22.4). Intraocular pressure (IOP) reduction showed a tendency to be associated with subfoveal CT changes at 1-week and 6-month follow-ups in univariate models ($p = 0.057$; regression coefficient: 1.9 μ m/mmHg, 95% CI 0.3-3.5; $p = 0.008$; regression coefficient: 1.8 μ m/mmHg, 95% CI 0.5-3.1, respectively); however, these associations were non-significant when adjusted to the baseline IOP ($p = 0.164$, $p = 0.262$, respectively). In univariate model, the shortening of axial length was associated with subfoveal thickening 6 months postoperatively ($p = 0.009$, regression coefficient: 152.2 μ m/mm, 95% CI 40.7-263.7).

Discussion

In the present study, subfoveal and peripapillary CT and IOP were evaluated in open-angle glaucoma eyes before and after trabeculectomy. A significant increase in CT at both locations was observed during the early and late postoperative periods.

Vascular factors have been proposed to have an important role in the development of glaucomatous injury (Leske et al. 2008; Cherecheanu et al. 2013). Lower systolic perfusion pressure, lower systolic blood pressure and cardiovascular disease history were linked to glaucoma progression, which indicates a role of ischaemia in the pathophysiology of glaucoma (Leske et al. 2007). There is increasing evidence that the choroid is thinner in normal-tension glaucoma than in healthy eyes (Hirooka et al. 2012a; Park et al. 2014a). Furthermore, decreased thickness of the temporal peripapillary choroid in eyes with normal-tension glaucoma is associated with progressive visual field loss (Hirooka et al. 2012b). These findings

Table 3. Choroidal thickness measurements at baseline and after the trabeculectomy.

	Baseline Medium (IQR)	1 week after surgery Medium (IQR)	3 months after surgery Medium (IQR)	6 months after surgery Medium (IQR)
SF - CT, μm	182 (97)	267 (107) ^{†††}	213 (97) ^{†††}	207 (91) ^{†††}
P - CT, μm	91.5 (52.75)	111.75 (68.75) ^{†††}	99.75 (53.0) ^{††}	99.5 (51.75) ^{†††}
N - CT, μm	114 (68)	145 (81) ^{†††}	120 (52) [†]	121 (60) ^{††}
T - CT, μm	81 (56)	103 (81) ^{†††}	98 (71) [†]	96 (61) ^{††}
I - CT, μm	65 (38)	85 (49) ^{†††}	79 (36) ^{††}	76 (36) [†]
S - CT, μm	88 (62)	126 (104) ^{†††}	112 (78) [†]	106 (73) ^{†††}

^{†††} $p < 0.001$, ^{††} $p < 0.01$, [†] $p < 0.05$, Wilcoxon signed rank test to compare preoperative and postoperative CT measurements. IQR = interquartile range, CT = choroidal thickness, SF = subfoveal, P = mean peripapillary, N = nasal peripapillary, T = temporal peripapillary, I = inferior peripapillary, S = superior peripapillary.

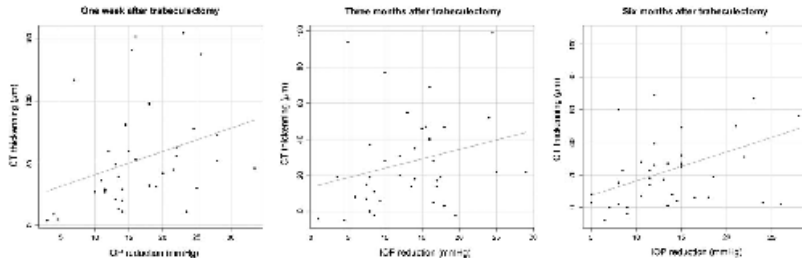


Fig. 2. Correlation between subfoveal CT thickening and IOP reduction. Scatter plots of change in choroidal thickness and IOP. A positive correlation observed between the magnitude of subfoveal choroidal thickness increase and IOP reduction at 1-week ($\rho = 0.491$, $p = 0.001$), 3-month ($\rho = 0.294$, $p = 0.039$) and 6-month follow-ups ($\rho = 0.359$, $p = 0.014$). CT = choroidal thickness, IOP = intraocular pressure.

suggest the possible role of structural choroidal changes in the pathogenesis of glaucoma, especially in the peripapillary area, which contributes to the blood supply of the optic nerve disc. As we report, acute IOP reduction can induce long-term structural changes in both the peripapillary and central areas of the choroid. Deformations and strains of the optic nerve head environment are shown to be strongly dependent on the indirect effects of IOP on the sclera (Sigal et al. 2005). Intraocular pressure (IOP) changes could possibly affect the optic nerve tissues not only through biomechanical scleral forces but also via changes in the choroidal vascular bed due to the indirect scleral impact on adjacent structures, thus compromising or improving the blood supply.

To the best of our knowledge, very few studies have evaluated changes in CT of the peripapillary region following glaucoma surgery, the existing ones presenting short-term postoperative results only. Usui et al. (2013) measured postoperative peripapillary CT

changes in open-angle glaucoma (OAG) patients using a prototype high-penetration OCT and found a significant choroidal thickening at all four peripapillary quadrants. The reported choroidal thickening was greater compared to our results, potentially because of a more distant location of CT measurements from the optic nerve disc (2 mm from the optic nerve disc centre), different OCT device used and a greater IOP reduction after trabeculectomy. Chen and co-workers examined choroidal changes of a macular region in PACG eyes after trabeculectomy; their measurements 3 mm nasally to the fovea represent temporal peripapillary area (Chen et al. 2014). The authors found an average CT increase of $18 \mu\text{m}$ at this location 7 days after a trabeculectomy, which is comparable to our results. We observed a significant increase in the peripapillary CT at all measured locations not only in the early postoperative period as reported by the aforementioned authors but at least 6 months after the surgical IOP reduction.

There are several postoperative glaucoma studies addressing CT changes at the macula, and the reported results are consistent with our study (Kara et al. 2013; Usui et al. 2013; Chen et al. 2014; Saedi et al. 2014). Usui et al. (2013) found an average increase of $48 \mu\text{m}$ of subfoveal CT 1 week postoperatively. Kara and co-workers (2013) reported that a large IOP decrease causes an average macular choroidal thickening of $36 \mu\text{m}$ 1 month after trabeculectomy. Postoperative CT changes were analysed measuring a 6 mm wide macular region by Saedi et al. (2014). The authors provided estimates of CT increase and axial length decrease after IOP lowering in 17 eyes 6 months postoperatively. They confirmed a long-term macular choroidal thickening after trabeculectomy, compatible with the data in our study. Furthermore, we found the mean subfoveal and peripapillary CT to thin during the postoperative period when compared at 1 week and both subsequent follow-ups. It is consistent with the findings of Du et al.

(2015), who reported a thinning of the choroid from a postoperative day 1 to 1 month in acute PACG requiring trabeculectomy.

We also evaluated IOP relationships with the CT changes after trabeculectomy. The magnitude of change in subfoveal and peripapillary CT correlated positively with the decrease in IOP during the entire examination period. The positive correlation between postoperative macular choroidal thickening and greater IOP reduction was proven in two previous studies (Kara et al. 2013; Saedi et al. 2014). Results summarizing the changes of subfoveal CT 1 month postoperatively showed that a thicker postoperative choroid correlated with greater IOP reduction, a shortening of the axial length and an increase in OPP (Kara et al. 2013). However, the studies examining the CT 1 week after the surgery did not confirm the IOP reduction to correlate with a subfoveal choroidal thickening (Usui et al. 2013; Chen et al. 2014). The authors of the latter studies hypothesized that a lack of correlation could be explained by the smaller samples, shorter follow-up time and PACG patients examined. There are few data about correlation between changes in peripapillary CT and IOP, existing one describing only early postoperative period. Usui with colleagues (2013) found the reduction of IOP to correlate only with the increase in inferior and nasal peripapillary CT but not with the mean, superior or temporal peripapillary area 1 week postoperatively. In this study, we report the long-term correlations between the peripapillary CT changes and reduced IOP.

There has been consistent evidence that axial length decreases with a decrease in IOP after trabeculectomy (Francis et al. 2005; Huang et al. 2012; Husain et al. 2013). Correlation between CT and axial length has also been reported (Wei et al. 2013; Sanchez-Cano et al. 2014; Sansom et al. 2016). However, data about the associations between postoperative choroidal thickening and a shortening of the axial length remain controversial. In consistence with other studies, we demonstrated a significant correlation between the postoperative changes of CT and axial length shortening (Kara et al. 2013; Saedi et al. 2014). Other researches did not confirm these results

in an early postoperative period (Usui et al. 2013; Chen et al. 2014).

Several mechanisms for choroidal thickening after trabeculectomy can be considered. The IOP reduction affects the choroid directly as the force of the decreased IOP on the choroid is reduced. However, more important is the indirect effect of reduced IOP on sclera because subsequently scleral deformations are transmitted to compliant adjacent intraocular tissues (Sigal et al. 2005). The increase in ocular blood flow after trabeculectomy can also contribute to choroidal thickening (Berisha et al. 2005; Kara et al. 2013; Januleviciene et al. 2015). Other hypotheses of CT changes after the surgery include the increased synthesis of osmotically active proteoglycans, growing number and size of the choriocapillaris fenestrations, altered transport of fluid from retina across the retinal pigment epithelium and change in the tonus of non-vascular smooth muscles that spans the choroid (Nickla & Wallman 2010).

The prospective design of the study, a sufficient sample size, peripapillary as well as subfoveal CT measurements and a longer follow-up period than in most similar previous studies are obvious strengths of our study. However, potential limitations should be noted. First, not all CT measurements were made at the same time of the day and diurnal fluctuations could therefore influence the measurements of CT. The authors assume the influence of diurnal variations in this study to be non-significant, as the postoperative CT differences were greater than diurnal CT variations described before (Lee et al. 2014). Second, no CT maps were generated, but measurements were performed at five preselected positions only. Third, as no OCT software is available for automated CT assessment, the CT measurements were performed manually. To minimize this bias, all measurements were made by one investigator. Further studies are needed to overcome these limitations and investigate the long-term structural changes of the choroidal layer and its influence to the blood supply of the optic nerve disc after IOP reduction following trabeculectomy, especially in the peripapillary area.

In conclusion, the present study showed that IOP reduction after trabeculectomy caused an increase in the

subfoveal and peripapillary CT for at least 6 months postoperatively which correlated with greater IOP reduction and axial eye length shortening. In the long-term, the decrease in axial length, but not IOP, was the only factor to be associated with peripapillary choroidal thickening in the regression analysis.

References

- Arora KS, Jefferys JL, Maul EA & Quigley HA (2012) The choroid is thicker in angle closure than in open angle and control eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 53: 7813–7818.
- Berisha F, Schmetterer K, Vass C, Dullinger S, Rainer G, Findl O, Kiss B & Schmetterer L (2005) Effect of trabeculectomy on ocular blood flow. *Br J Ophthalmol* 89: 185–188.
- Campbell IC, Coudriller B & Ross Ethier C (2014) Biomechanics of the posterior eye: a critical role in health and disease. *J Biomech Eng* 136: 021005.
- Cashwell LF & Martín CA (1999) Axial length decrease accompanying successful glaucoma filtration surgery. *Ophthalmology* 106: 2307–2311.
- Chen S, Wang W, Gao X, Li Z, Huang W, Li X, Zhou M & Zhang X (2014) Changes in choroidal thickness after trabeculectomy in primary angle closure glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 55: 2608–2613.
- Cherechenn AP, Garhofer G, Schmid D, Werkmeister R & Schmetterer L (2013) Ocular perfusion pressure and ocular blood flow in glaucoma. *Curr Opin Pharmacol* 13: 36–42.
- Du S, Gao X, Zhang X et al. (2015) Changes in retinal oxygen saturation, choroidal thickness, and retinal nerve fiber layer. *Can J Ophthalmol* 50: 159–165.
- Fox J (2005) The R commander: a basic statistics graphical user interface to R. *J Stat Softw* 14: 1–42.
- Francis BA, Wang M, Lei H, Du LT, Minckler DS, Green RL & Roland C (2005) Changes in axial length following trabeculectomy and glaucoma drainage device surgery. *Br J Ophthalmol* 89: 17–20.
- Gupta P, Cheng CY, Cheng CM et al. (2015) Relationship of ocular and systemic factors to the visibility of choroidal-scleral interface using spectral domain optical coherence tomography. *Acta Ophthalmol* 94: e142–e149.
- Hirooka K, Tomkuno K, Fujiwara A, Baba T, Sato S & Shiraga F (2012a) Evaluation of peripapillary choroidal thickness in patients with normal-tension glaucoma. *BMC Ophthalmol* 12: 29.
- Hirooka K, Fujiwara A, Shiragami C, Baba T & Shiraga F (2012b) Relationship between progression of visual field damage and choroidal thickness in eyes with normal-tension glaucoma. *Clin Experiment Ophthalmol* 40: 576–582.

- Huang C, Zhang M, Huang Y, Chen B, Lam DS & Congdon N (2012): Corneal hysteresis is correlated with reduction in axial length after trabeculectomy. *Curr Eye Res* 37: 381–387.
- Husain R, Li W, Gazzard G et al. (2013): Longitudinal changes in anterior chamber depth and axial length in Asian subjects after trabeculectomy surgery. *Br J Ophthalmol* 97: 852–856.
- Jamuleviene I, Siaudvytyte L, Dilienė V, Barnaukaite R, Siesky B & Harris A (2015): Effect of trabeculectomy on ocular hemodynamic parameters in pseudoexfoliative and primary open-angle glaucoma patients. *J Glaucoma* 24: e52–e56.
- Kara N, Baz O, Altan C, Satana B, Kurt T & Demirok A (2013): Changes in choroidal thickness, axial length and ocular perfusion pressure accompanying successful glaucoma filtration surgery. *Eye* 27: 940–945.
- Kirwan JF, Lockwood AJ, Shah P, Macleod A, Broadway DC, King AJ, McNaught AJ & Agrawal P (2013): Trabeculectomy in the 21st century: a multicenter analysis. *Ophthalmology* 120: 2532–2539.
- Lee EJ, Kim TW, Weisner RN & Kim H (2013): Reversal of lamina cribrosa displacement after intraocular pressure reduction in open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 120: 553–559.
- Lee SW, Yu SY, Seo KH, Kim ES & Kwak HW (2014): Diurnal variation in choroidal thickness in relation to sex, axial length, and baseline choroidal thickness in healthy Korean subjects. *Retina* 34: 385–393.
- Leske MC (2009): Ocular perfusion pressure and glaucoma: clinical trial and epidemiologic findings. *Curr Opin Ophthalmol* 20: 73–78.
- Leske MC, Heji A, Hyman L, Bengtsson B, Dong L & Yang Z; EMGT Group (2007): Predictors of long-term progression in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology* 114: 1965–1972.
- Leske MC, Wu SY, Hennis A, Honkanen R & Nemesure B; BESe Study Group (2008): Risk factors for incident open-angle glaucoma: the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology* 115: 85–93.
- Li Z, Wang W, Zhou M et al. (2015): Enhanced depth imaging-optical coherence tomography of the choroid in moderate and severe primary angle-closure glaucoma. *Acta Ophthalmol* 93: e349–e355.
- Mackenzie PJ & Cloffi GA (2008): Vascular anatomy of the optic nerve head. *Can J Ophthalmol* 43: 308–312.
- Mlepea O (1992): Pressures in the anterior ciliary arteries, choroidal veins and choriocapillaris. *Exp Eye Res* 54: 731–736.
- Mwanza JC, Hochberg JT, Banitt MR, Feuer WJ & Budenz DL (2011): Lack of association between glaucoma and macular choroidal thickness measured with enhanced depth-imaging optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52: 3430–3435.
- Nickla DL & Wallman J (2010): The multifunctional choroid. *Prog Retin Eye Res* 29: 144–168.
- Park HY, Lee NY, Shin HY & Park CK (2014a): Analysis of macular and peripapillary choroidal thickness in glaucoma patients by enhanced depth imaging optical coherence tomography. *J Glaucoma* 23: 225–231.
- Park HY, Shin HY, Jung KI & Park CK (2014b): Changes in the lamina and prelaminar after intraocular pressure reduction in patients with primary open-angle glaucoma and acute primary angle-closure. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 55: 233–239.
- Saeedi O, Pilar A, Jefferys J, Arora K, Friedman D & Quigley H (2014): Change in choroidal thickness and axial length with change in intraocular pressure after trabeculectomy. *Br J Ophthalmol* 98: 976–979.
- Sanchez-Cano A, Orduna E, Segura F, Lopez C, Cuenca N, Abecia E & Pinilla I (2014): Choroidal thickness and volume in healthy young white adults and the relationships between them and axial length, ametropia and sex. *Am J Ophthalmol* 158(3): 574–583.
- Sansom LT, Suter CA & McKibbin M (2016): The association between systolic blood pressure, ocular perfusion pressure and subfoveal choroidal thickness in normal individuals. *Acta Ophthalmol* 94: e157–e158.
- Schmidt D, Garhofer G & Schmetterer L (2011): The complex interaction between ocular perfusion pressure and ocular blood flow – relevance for glaucoma. *Exp Eye Res* 93: 141–155.
- Sigal IA, Flanagan JG & Ethier CR (2005): Factors influencing optic nerve head biomechanics. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 46: 4189–4199.
- Spaide RF, Koizumi H & Pozzoni MC (2008): Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 146: 496–500.
- Suh W, Cho HK & Kee C (2014): Evaluation of peripapillary choroidal thickness in unilateral normal-tension glaucoma. *Jpn J Ophthalmol* 58: 62–67.
- Usui S, Ikuno Y, Uematsu S, Morimoto Y, Yasuno Y & Otori Y (2013): Changes in axial length and choroidal thickness after intraocular pressure reduction resulting from trabeculectomy. *Clin Ophthalmol* 7: 1155–1161.
- Wei WB, Xu L, Jonas JB et al. (2013): Subfoveal choroidal thickness: the Beijing eye study. *Ophthalmology* 120: 175–180.
- Zhang Z, Yu M, Wang F, Dai Y & Wu Z (2015): Choroidal thickness and open-angle glaucoma: a meta-analysis and systematic review. *J Glaucoma* 25: e446–e454.
- Zhou M, Wang W, Huang W, Gao X, Li Z, Li X & Zhang X (2014): Is increased choroidal thickness associated with primary angle closure? *Acta Ophthalmol* 92: e514–e520.

Received on October 28th, 2015.
Accepted on February 15th, 2016.

Correspondence:
Aiste Kadriaukiene
Santariškių g. 2
LT-08661 Vilnius
Lithuania
Tel: +370 68556201
Fax: +370 5 236 5111
Email: aistedam@gmail.com

The authors have no potential conflict of interest to declare relevant to this article, financial or otherwise. Partial data were presented as a poster in the Congress of European Association for Vision and Eye research, EVER 2015, 7–10 October 2015.

Changes in macular thickness after trabeculectomy with or without adjunctive 5-fluorouracil

Aistė Kadziauskienė^{1,2},
Ernesta Strelkauskaitė²,
Eglė Mockevičaitė¹,
Rimvydas Ašoklis^{1,2},
Eugenijus Lesinskas^{1,2},
Leopold Schmetterer^{3,4,5,6}

¹ Clinic of Ear, Nose,
Throat, and Eye Diseases,
Vilnius University,
Vilnius, Lithuania

² Santaros Klinikos,
Vilnius University Hospital,
Vilnius, Lithuania

³ Singapore Eye Research Institute,
Singapore

⁴ Lee Kong School of Medicine,
Nanyang Technological University,
Singapore

⁵ Centre for Medical Physics and
Biomedical Engineering,
Medical University of Vienna,
Vienna, Austria

⁶ Department of Clinical Pharmacology,
Medical University of Vienna,
Vienna, Austria

Conflict of interest. None of the authors have any conflict of interest to declare, financial or otherwise. No financial or other support was received for the study.

Background. The aim of the study was to assess changes in macular thickness after trabeculectomy in respect to the use of 5-fluorouracil (5-FU) as well as to analyse possible associations between the postoperative changes in macular thickness and intraocular pressure (IOP).

Materials and methods. The prospective observational study included 106 eyes (100 patients) with glaucoma who underwent trabeculectomy with or without 5-FU. Subsequently 5-FU needling was performed if failure of the filtering bleb occurred. Macular thickness and the IOP were evaluated before, one week, and six months after the surgery. The mean and sectoral macular thickness was assessed using spectral domain optical coherence tomography.

Results. The mean (\pm SD) IOP reduced from 27.71 (\pm 6.88) mmHg at baseline to 18.3 (\pm 8.1) mmHg one week ($p < 0.001$) and 15.1 (\pm 7.6) mmHg six months ($p < 0.001$) after trabeculectomy. One week postoperatively, the mean macular thickness increased from 285.19 (\pm 15.98) μ m to 288.9 (\pm 16.31) μ m ($p < 0.001$); macular thickening was significant in all subfields ($p < 0.001$) and correlated positively with IOP reduction ($\rho = 0.312$, $p = 0.001$ for central subfield). After six months, macula remained thicker only at the central and inner nasal subfields ($p < 0.05$). The changes in macular thickness were not affected by the use of 5-fluorouracil.

Conclusions. Trabeculectomy may induce a slight macular thickening which is more pronounced in the early postoperative period. The IOP reduction plays an important role in this process and is associated with thicker postoperative macula. However, the use of adjunctive 5-FU has no influence on macular thickness after glaucoma surgery despite its potential hypotonic, inflammatory and cytotoxic effects.

Keywords: retinal thickness, macula, trabeculectomy, 5-fluorouracil, intraocular pressure

INTRODUCTION

Structural changes in ocular posterior pole such as shortening of axial length, anterior displacement of lamina cribrosa, reversal of the optic nerve cupping, and thickening of macular and parapapillary choroid have been reported after acute reduction in intraocular pressure (IOP) following glaucoma filtering surgery (1–7). However, few studies have evaluated central retinal changes after trabeculectomy, especially with respect to the use of antifibrotic agents. A reversible central macular thickening has been described after glaucoma surgery revealing no association between the reduction of intraocular pressure and retinal changes (8, 9). Still, prospective studies evaluating the long term effects on total macular thickness are lacking.

Macular oedema following intraocular surgery including trabeculectomy has been shown to cause visual impairment even in uncomplicated surgical cases (10–13). The use of antimetabolites, including 5-fluorouracil (5-FU), in glaucoma surgery or a failed filtering bleb needling increases the risk of early postoperative complications such as bleb leakage, hypotonic maculopathy, uveitis, and infectious endophthalmitis (14–19). We hypothesize that anti-scarring substances used in glaucoma surgery could enhance the postoperative structural changes in macula because of their association with a marked IOP reduction, postoperative inflammation, as well as a possible subclinical toxic effect on retinal cells. Therefore we evaluated macular changes after trabeculectomy with or without the use of adjunctive metaboliite and its relation with intraocular pressure changes.

The aim of our study was to assess macular thickness after an acute reduction of IOP following trabeculectomy and to analyse possible associations between the postoperative changes in retinal thickness and intraocular pressure. In addition, we investigated whether the use of 5-FU may alter this response.

MATERIALS AND METHODS

A prospective longitudinal study adhering to the principals of the declaration of Helsinki was performed at Vilnius University Hospital San-

taros klinkos Centre of Eye Diseases from May 2014 to December 2016. The permission of the local bioethics committee was received and written informed consent was obtained from the participants. Patients with glaucoma who underwent trabeculectomy because of an uncontrolled IOP were enrolled in the study. Exclusion criteria were defined as: prior intraocular surgery except phacoemulsification with intraocular lens implantation; refractive error beyond -6.0 D and $+6.0$ D of sphere and ± 3.0 D of cylinder; poor image quality because of opaque ocular media; age-related macular degeneration of AREDS (Age-Related Eye Disease Study) category 4; uveitis, cystoid macular oedema, and hypotony maculopathy. In total, 106 eyes of 100 patients were included in the study. All patients underwent a limbal-based trabeculectomy with or without 5-FU. Subsequently, 5-FU needling was performed if failure of the filtering bleb occurred.

The baseline examination included applanation tonometry (Goldmann tonometer, Haag-Streit AG, Switzerland), slit-lamp biomicroscopy, indirect ophthalmoscopy, autorefractometry (Topcon KR-1 Auto Kerato-Refractometre, Topcon Medical Systems, USA), and spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT) (Heidelberg Spectralis, Heidelberg Engineering, Dossenheim, Germany). The intraocular pressure and mean and sectoral macular thickness were compared preoperatively, one week, and six months after the surgery.

The retina was imaged by SD-OCT enhanced depth imaging mode. The images were generated using the posterior pole scan pattern centered at the fovea at equally spaced angular orientations and 61 raster lines spaced $120 \mu\text{m}$ apart. We selected the macular map analysis protocol on Spectralis to display numeric averages of the measurements for each of the nine subfields as defined by the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) (Fig. 1). The standard retinal subfields included central, inner superior, inner nasal, inner inferior, inner temporal, outer superior, outer nasal, outer inferior, and outer temporal sectors (Fig. 1). The central foveal subfield, inner and outer macular subfields are bounded by the innermost 1-mm diameter, 3-, and 6-mm diameter circles, respectively. The mean macular thickness was averaged from all nine subfields.

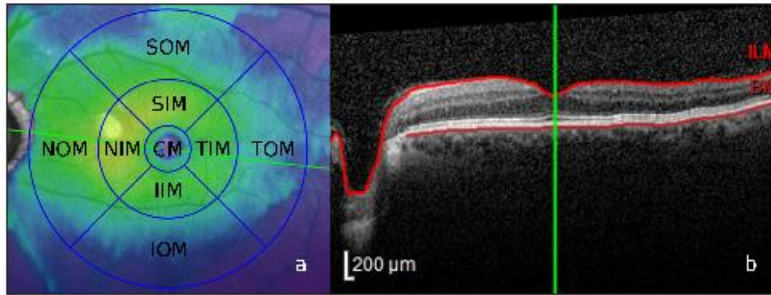


Fig. 1. Measurements of macular thickness with spectral domain optical coherence tomography

Macular thickness was measured using enhanced depth imaging optical coherence tomography at 9 subfields (a): CM, central macula; SIM, superior inner macula, TIM, temporal inner macula, IIM, inferior inner macula; NIM, nasal inner macula SOM, superior outer macula; TOM, temporal outer macula; IOM, inferior outer macula, NOM, nasal outer macula. The retinal thickness was defined as distance between hyperreflective internal limiting membrane (ILM) and Bruch's membrane (BM) (b).

The data were analyzed using R commander software (R program software version 3.1.2, CRAN Project). Continuous variables were checked for normal distribution and expressed by mean and standard deviation (SD). Repeated measures ANOVA analysis was used to compare the mean value of preoperative and postoperative measurements, p value was adjusted for multiple comparisons using Bonferroni correction.

The correlation and univariate regression analysis were performed. $p < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

In total, data of 106 eyes (100 patients) were analyzed. The demographic and clinical characteristics of the patients are presented in Table 1.

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the patients

Parameter	Value
Age, years (mean, range)	66.43 (30–83)
Male/Female	47/53
Visual acuity, Snellen chart (mean \pm SD)	0.67 \pm 0.26
Refraction*, diopters (mean \pm SD)	-0.47 \pm 2.02
Glaucoma type (eyes)	
Pseudoexfoliative glaucoma	78
Primary open angle glaucoma	18
Primary angle closure glaucoma	8
Juvenile glaucoma	1
Pigmentary glaucoma	1
Total	106

Abbreviations: SD, standard deviation; *, spherical equivalent.

The mean preoperative IOP (\pm SD) under topical medications was 27.71 (\pm 6.88) mmHg. After surgery a significant reduction at both follow-up visits was observed to values of 18.3 (\pm 8.1) mmHg after one week ($p < 0.001$) and 15.1 (\pm 7.6) mmHg after six months ($p < 0.001$). The IOP reduction did not differ significantly between the patients with or without adjunctive 5-FU ($p > 0.05$).

Macula thickness at all measured ETDRs sectors and the mean macular thickness increased one week after trabeculectomy ($p < 0.001$) (Table 2). During the early postoperative period the mean change in thickness of the central macular subfield was 4.17 (\pm 6.95) μ m ($p < 0.001$). Six months after the surgery a small yet significant macular thickening was observed in central and inner nasal macular subfields only ($p = 0.002$, $p = 0.016$) (Table 2). The thickness of the outer nasal segment reduced -1.95 (\pm 7.78) μ m half a year after the surgery ($p = 0.034$).

A total of 38 eyes (35.85%) received 5-FU during trabeculectomy and 32 eyes (30.19%) underwent needling with 5-FU because of failed filtering blebs. There was no significant difference in the change in macular thickness at all measured locations, neither regarding the use of 5-FU during the trabeculectomy nor during the filtering blebs needling ($p > 0.05$).

There was a mild correlation between the magnitude of the macular thickening and the IOP reduction at all macular subfields one week postoperatively ($p < 0.05$) (Fig. 2). However, at the later follow-up only outer nasal and superior subfields correlated significantly with the IOP ($\rho = -0.321$, $p < 0.001$ and $\rho = -0.273$, $p = 0.002$, respectively). In univariate regression models, a greater IOP reduction was associated with central and average macular thickening one week after trabeculectomy ($p = 0.0095$, regression coefficient: 0.214 μ m/mmHg, 95% CI 0.053 to 0.375; $p = 0.0007$, regression coefficient: 0.167 μ m/mmHg, 95% CI 0.072 to 0.262, respectively).

Table 2. Central retinal thickness measurements at baseline and after trabeculectomy

Macular subfields	Macular thickness μ m, mean (\pm SD)				
	Baseline	1 week after surgery	6 months after surgery	Change 1 week postoperatively	Change 6 months postoperatively
CM	268.10 (\pm 19.90)	272.27 (\pm 20.46)	270.13 (\pm 20.33)	4.17 (\pm 6.95)†††	2.03 (\pm 5.88)††
SIM	310.85 (\pm 18.59)	315.02 (\pm 18.63)	311.21 (\pm 20.41)	4.17 (\pm 4.75)†††	0.36 (\pm 11.07)
TIM	298.25 (\pm 18.69)	301.32 (\pm 18.49)	298.96 (\pm 18.63)	3.08 (\pm 5.14)†††	0.72 (\pm 5.21)
IIM	305.42 (\pm 19.67)	309.36 (\pm 20.25)	306.34 (\pm 20.10)	3.93 (\pm 4.92)†††	0.92 (\pm 6.57)
NIM	316.08 (\pm 19.42)	320.06 (\pm 20.39)	317.68 (\pm 19.91)	3.97 (\pm 5.93)†††	1.59 (\pm 5.76)†
SOM	269.40 (\pm 15.80)	272.92 (\pm 15.82)	269.61 (\pm 15.73)	3.52 (\pm 4.03)†††	0.22 (\pm 6.41)
TOM	259.32 (\pm 15.34)	262.54 (\pm 15.37)	261.81 (\pm 17.28)	3.22 (\pm 4.65)†††	2.49 (\pm 10.86)
IOM	255.56 (\pm 15.22)	258.32 (\pm 15.34)	255.56 (\pm 16.07)	2.76 (\pm 4.28)†††	0.00 (\pm 9.26)
NOM	283.75 (\pm 18.16)	288.28 (\pm 19.17)	281.79 (\pm 18.13)	4.54 (\pm 5.17)†††	-1.95 (\pm 7.78)†
Mean macular thickness	285.19 (\pm 15.98)	288.9 (\pm 16.31)	285.9 (\pm 16.02)	3.71 (\pm 4.21) †††	0.71 (\pm 5.55)

Abbreviations: SD, standard deviation; CM, central macula; SIM, superior inner macula; TIM, temporal inner macula; IIM, inferior inner macula; NIM, nasal inner macula; SOM, superior outer macula; TOM, temporal outer macula; IOM, inferior outer macula, NOM, nasal outer macula. †††, $p < 0.001$; ††, $p < 0.01$; †, $p < 0.05$

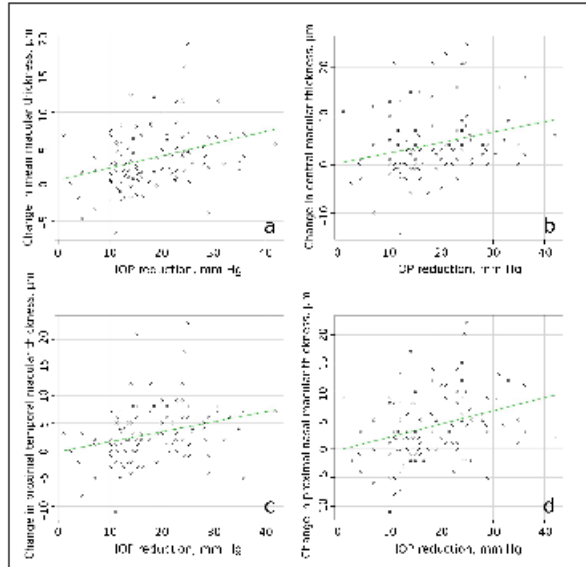


Fig. 2. Correlation between the macular thickening and IOP reduction one week after trabeculectomy

A positive correlation between magnitude of change in mean, central, proximal temporal and proximal nasal macular thickness and IOP reduction ($\rho = 0.352, p < 0.001$; $\rho = 0.312, p = 0.001$; $\rho = 0.346, p = 0.001$ and $\rho = 0.352, p < 0.001$, respectively).

DISCUSSION

Only few studies have previously referred to the changes in macular thickness following trabeculectomy. We set out to evaluate the effect of uncomplicated trabeculectomy with or without 5-FU on the central retina in the short- and long-term postoperative periods. The thickening of all macular subfields was observed one week after the surgery. Six months after trabeculectomy this effect stayed significant in central and inner nasal macular sectors, but was less pronounced. Our early postoperative results are consistent with several previous studies. Sesar et al. reported a thicker central macular one week after trabeculectomy in 34 glaucomatous eyes (8). A modest thickening of fovea after filtering surgery with or without anti-scarring

agents was also described by Karasheva et al. (9). The authors revealed the largest increase of retinal thickness one month after surgery. Foveal thickness did not, however, differ significantly from the preoperative value three months after trabeculectomy. Contrarily, in our study the slight retinal thickening remained significant in the late postoperative period at the central and inner nasal macular subfields. These results agree with work of Pitale et al., who showed a trend toward a total macular thickness increase as a result of a surgical IOP reduction after an average of 10.8 ± 5.3 months follow-up (20). A small retinal thinning of the outer nasal subfield in our study could be explained by the progressive glaucomatous damage to the retinal nerve fibre layer which is the thickest in this peripapillary region.

We also evaluated the relationship between the IOP and the retinal changes after trabeculectomy. The results revealed a mild correlation between the magnitude of macular thickening and the IOP reduction at all macular sectors one week post-operatively, yet the relationship stayed significant after six months in outer nasal and superior sectors only. In contrast, no significant correlation was found between the changes of retinal thickness and a surgery-induced IOP reduction in previous studies (8, 9). Potentially, a greater surgical IOP reduction and a bigger sample size in comparison with the mentioned studies permitted us to prove a significant association between the IOP reduction and mild early macular changes.

Several mechanisms may contribute to the central retinal thickening after trabeculectomy. An acute IOP reduction may affect macular thickness directly since the inner force of the IOP on the retina is reduced allowing to re-gain its original shape. Moreover, the indirect effect of the IOP lowering via subsequent scleral deformations transmitted to compliant adjacent intraocular tissues appears to play a role (21). Additionally, an IOP lowering leads to the reduction of the retinal interstitial pressure and an increase in the gradient of the capillary/intercellular pressure leading to enhanced filtration and fluid accumulation in the intracellular retinal space (8, 22). It has been suggested that the thickening of the retinal nerve fibre layer observed after glaucoma filtration surgery is due to a parapapillary swelling (23). Finally, inflammation may play a role in the thickening of the retina, because the inflammatory mediators from the anterior chamber are reported to reach the posterior pole of the eye and increase the permeability of the blood-aqueous barrier associated with vascular leakage (24–26).

In the present study we also investigated the effect of 5-FU on the macular thickening. The antimetabolite is used as an adjunctive therapy to trabeculectomy, as well as for needling of failed filtering bleb to suppress conjunctival fibroblast proliferation and to inhibit scarring of ocular tissues (27, 28). Several studies have shown that in the long term the use of antimetabolites may be associated with higher rates of bleb leaks, blebitis, scleral melting, uveitis, endophthalmitis, hypotony, hypotony maculopathy, and choroidal effusions (12, 29, 30). The subconjunctival admin-

istration of a 5-FU dose not only induces ocular surface toxicity but also has toxic effects on corneal endothelium, ciliary body, and retina (31–34). Furthermore, the inhibition of protein synthesis in photoreceptors and ganglion cells of rabbit retina was demonstrated following subconjunctival 5-FU injections after a trephine filtering procedure (35). Therefore 5-FU may be associated with a larger IOP reduction and hypotony as well as with toxic or immunomodulating effects and have a potential impact on the postoperative macular changes. In our study, however, we found no significant impact of the use of 5-FU on the change in macular thickness.

The strengths of our study were the prospective design, relatively large sample size, long follow-up, and the wide macular area measured. The limitations include potential segmentation errors of retinal layers, which were, however, minimized by manually checking all the OCT scans and the heterogeneity of the study population since different types of glaucoma were included.

We conclude that trabeculectomy may induce a slight macular thickening which is more pronounced in the early postoperative period. The IOP reduction plays an important role in this process and is associated with the thicker postoperative macula; still, the inflammatory mechanism may be considered. Despite the potential hypotonic, inflammatory and cytotoxic effects on the eye, the adjunctive antimetabolite 5-FU has no influence on the central retinal thickness after glaucoma surgery.

ACKNOWLEDGEMENTS

Conflict of interest: none of the authors have any conflict of interest to declare, financial or otherwise. No financial or other support was received for the study.

Received 18 April 2017

Accepted 1 June 2017

References

1. Husain R, Li W, Gazzard G, Foster PJ, Chew PT, Oen FT, Phillips R, Khaw PT, Seah SK, Aung T. Longitudinal changes in anterior chamber depth and axial length in Asian subjects after trabeculectomy surgery. *Br J Ophthalmol*. 2013; 97: 852–6.

2. Cashwell LF, Martin CA. Axial length decrease accompanying successful glaucoma filtration surgery. *Ophthalmology*. 1999; 106: 2307-11.
3. Park HY, Shin HY, Jung KI, Park CK. Changes in the lamina and prelamina after intraocular pressure reduction in patients with primary open-angle glaucoma and acute primary angle-closure. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014; 55: 233-9.
4. Lee EJ, Kim TW, Weinreb RN, Kim H. Reversal of lamina cribrosa displacement after intraocular pressure reduction in open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. 2013; 120: 553-9.
5. Meirelles SH, Mathias CR, Bloise RR, Stohler NS, Liporaci SD, Frota AC, Simões CC. Evaluation of the factors associated with the reversal of the disc cupping after surgical treatment of childhood glaucoma. *J Glaucoma*. 2008 Sep; 17(6): 470-3.
6. Kadziauskienė A, Kuoliene K, Asoklis R, Lesinskas E, Schmetterer L. Changes in choroidal thickness after intraocular pressure reduction following trabeculectomy. *Acta Ophthalmol*. 2016 Sep; 94(6): 586-91.
7. Kara N, Baz O, Altan C, Satana B, Kurt T, Demirok A. Changes in choroidal thickness, axial length and ocular perfusion pressure accompanying successful glaucoma filtration surgery. *Eye*. 2013; 27: 940-5.
8. Sesar A, Cavar I, Sesar AP, Geber MZ, Sesar I, Laus KN, Vatauk Z, Mandic Z. Macular thickness after glaucoma filtration surgery. *Coll Antropol*. 2013; 37(3): 841-5.
9. Karasheva G, Goebel W, Klink T, Haigis W, Grehn F. Changes in macular thickness and depth of anterior chamber in patients after filtration surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2003; 241(3): 170-5.
10. Yonekawa Y, Kim IK. Pseudophakic cystoid macular edema. *Curr Opin Ophthalmol*. 2012 Jan; 23(1): 26-32.
11. Vukicevic M, Gin T, Al-Qureshi S. Prevalence of optical coherence tomography-diagnosed postoperative cystoid macular oedema in patients following uncomplicated phaco-emulsification cataract surgery. *Clin Exp Ophthalmol*. 2012 Apr; 40(3): 282-7.
12. Jampel HD, Musch DC, Gillespie BW, et al. Perioperative complications of trabeculectomy in the collaborative initial glaucoma treatment study (CIGTS). *Am J Ophthalmol*. 2005; 140(1): 16-22.
13. Gedde SJ, Schiffman JC, Feuer WJ, et al. Three-year follow-up of the tube versus trabeculectomy study. *Am J Ophthalmol*. 2009; 148(5): 670-84.
14. Shields MB, Scroggs MW, Sloop CM, Simmons RB. Clinical and histopathologic observations concerning hypotony after trabeculectomy with adjunctive mitomycin C. *Am J Ophthalmol*. 1993 Dec 15; 116(6): 673-83.
15. Greenfield DS, Parrish RK 2nd. Bleb rupture following filtering surgery with mitomycin-C: clinicopathologic correlations. *Ophthalmic Surg Lasers*. 1996 Oct; 27(10): 876-7.
16. Singh K, Mehta K, Shaikh NM, Tsai JC, Moster MR, Budenz DL, et al. Trabeculectomy with intraoperative mitomycin C versus 5-fluorouracil. Prospective randomized clinical trial. *Ophthalmology*. 2000 Dec; 107(12): 2305-9.
17. WuDunn D, Cantor LB, Palanca-Capistrano AM, Hoop J, Alvi NP, Finley C, et al. A prospective randomized trial comparing intraoperative 5-fluorouracil vs mitomycin C in primary trabeculectomy. *Am J Ophthalmol*. 2002 Oct; 134(4): 521-8.
18. Palanca-Capistrano AM, Hall J, Cantor LB, Morgan L, Hoop J, WuDunn D. Long-term outcomes of intraoperative 5-fluorouracil versus intraoperative mitomycin C in primary trabeculectomy surgery. *Ophthalmology*. 2009 Feb; 116(2): 185-90.
19. Nuyts RM, Greve EL, Geijssen HC, Langerhorst CT. Treatment of hypotonous maculopathy after trabeculectomy with mitomycin C. *Am J Ophthalmol*. 1994 Sep 15; 118(3): 322-31.
20. Pitale PM, Catha U, Patel V, Gupta L, et al. Changes in macular thickness following glaucoma surgery. *Int J Ophthalmol*. 2016; 9(8): 1236-7.
21. Sigal IA, Flanagan JG, Ethier CR. Factors influencing optic nerve head biomechanics. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005; 46: 4189-99.
22. Guyton AC, Hall JE. *Medical Physiology*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2012.
23. Aydın A, Wollstein G, Price LL, Fujimoto JG, Schuman JS. Optical coherence tomography assessment of retinal nerve fiber layer thickness changes after glaucoma surgery. *Ophthalmology*. 2003 Aug; 110(8): 1506-11.
24. Ursell PG, Spalton DJ, Whitcup SM, Nussenblatt RB. Cystoid macular edema after phacoemulsification: relationship to blood-aqueous barrier damage and visual acuity. *J Cataract Refract Surg*. 1999 Nov; 25(11): 1492-7.
25. Miyake K, Nishimura K, Harino S, Ota I, Asano S, Kondo N, Miyake S. The effect of topical diclofenac on choroidal blood flow in early postoperative pseudophakias with regard to cystoid macular edema formation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007 Dec; 48(12): 5647-52.
26. Costa VP, Arcieri ES. Hypotony maculopathy. *Acta Ophthalmol Scand*. 2007 Sep; 85(6): 586-97.

27. Fan Gaskin JC, Nguyen DQ, Soon Ang G, O'Connor J, Crowston JG. Wound Healing Modulation in Glaucoma Filtration Surgery-Conventional Practices and New Perspectives: The Role of Antifibrotic Agents (Part 1). *J Curr Glaucoma Pract.* 2014 May-Aug; 8(2): 37–45.
28. Yamanaka O, Kitano-Izutani A, Tomoyose K, Reinach PS. Pathobiology of wound healing after glaucoma filtration surgery. *BMC Ophthalmol.* 2015 Dec 17; 15 Suppl 1: 157.
29. Wong TT, Khaw PT, Aung T, et al. The singapore 5-Fluorouracil trabeculectomy study: effects on intraocular pressure control and disease progression at 3 years. *Ophthalmology.* 2009; 116(2): 175–84.
30. Membrey WL, Poinosawmy DP, Bunce C, Hitchings RA. Glaucoma surgery with or without adjunctive antiproliferatives in normal tension glaucoma: 1 intraocular pressure control and complications. *Br J Ophthalmol.* 2000 Jun; 84(6): 586–90.
31. Lattanzio FA Jr, Sheppard JD Jr, Allen RC, Baynham S, Samuel P, Samudre S. Do injections of 5-fluorouracil after trabeculectomy have toxic effects on the anterior segment? *J Ocul Pharmacol Ther.* 2005 Jun; 21(3): 223–35.
32. Araie M, Nakano Y, Akahoshi T. Effects of subconjunctival 5-fluorouracil injections on the corneal endothelium and ciliary epithelium. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1990; 228(6): 573–81.
33. Levy J, Tessler Z, Rosenthal G, Klempner I, Zirkkin HJ, Kachko L, Lifshitz T. Toxic effects of subconjunctival 5-fluorouracil and mitomycin C on ciliary body of rats. *Int Ophthalmol.* 2001; 24(4): 199–203.
34. Nao-i N, Honda Y. Toxic effect of fluorouracil on the rabbit retina. *Am J Ophthalmol.* 1983 Nov; 96(5): 641–3.
35. Leon JA, Britt JM, Hopp RH, Mills RP, Milam AH. Effects of fluorouracil and fluorouridine on protein synthesis in rabbit retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1990 Sep; 31(9): 1709–16.

Aistė Kadziauskienė, Ernesta Strelkauskaitė,
Rimvydas Ašoklis, Eglė Mockevičiūtė,
Eugenijus Lesnaskas, Leopold Schmetterer

TINKLAINĖS GELTONOSIOS DĖMĖS STORIO POKYČIAI PO TRABEKULEKTOMIJOS BE ARBA SU 5-FLUOROURACILU

Santrauka

Įvadas. Tyrimo tikslas – įvertinti tinklainės geltonosios dėmės storio pokyčius po trabekulektomijos atsižvel-

giant į 5-fluorouracilo naudojimą bei rasti galimas struktūrinių centrinės tinklainės dalies pokyčių sąsajas su akispūdžiu.

Medžiaga ir metodai. Prospektyvinėje stebimojoje studijoje dalyvavo 100 glaukoma sergančių pacientų (106 akys), kuriems atlikta trabekulektomija be arba su papildomu 5-fluorouracilu. Pooperaciniu periodu nefunkcionuojančios filtracinės pagalvėlės atveju taikytos 5-fluorouracilo injekcijos. Akispūdis ir tinklainės geltonosios dėmės storiai vertinti prieš operaciją bei 1 sav. ir 6 mėn. po operacijos. Vidutinis ir sektoriniai tinklainės geltonosios dėmės storiai matuoti atliekant spektro domeno optinę koherentinę tomografiją.

Rezultatai. Pooperaciniu periodu stebėtas reikšmingas akispūdžio sumažėjimas nuo bazinio 27,71 (±6,88) mmHg iki 18,3 (±8,1) mmHg po vienos savaitės ($p < 0,001$) ir 15,1 (±7,6) mmHg po 6 mėn. ($p < 0,001$). Praėjus vienu savaitė po trabekulektomijos, vidutinis geltonosios dėmės storis padidėjo nuo 285,19 (±15,98) μm iki 288,9 (±16,31) μm ($p < 0,001$). Ankstyvame pooperaciniame periode tinklainė sustorėjo visuose geltonosios dėmės sektoriuose ($p < 0,001$), rasta teigiama geltonosios dėmės centrinio ir sektorinių storių pokyčių, taip pat akispūdžio sumažėjimo koreliacija (centrinio tinklainės storio: $r_{ho} = 0,312$, $p = 0,001$). Vėlyvuoju pooperaciniu periodu statistškai reikšmingas geltonosios dėmės sustorėjimas rastas tik centriniame ir vidiniame nazaliniame sektoriuose ($p < 0,05$). 5-fluorouracilo naudojimas trabekulektomijos metu ar pooperaciniu periodu neturėjo reikšmingos įtakos tinklainės geltonosios dėmės dalies storio pokyčiams.

Išvados. Trabekulektomija lemia tinklainės geltonosios dėmės sustorėjimą, ypač ankstyvajame pooperaciniame periode. Iš dalies padidėjusį centrinės tinklainės dalies storį po glaukomos operacijos galima paaiškinti akispūdžio sumažėjimu, kuris koreliuoja su struktūriniais tinklainės pokyčiais. Tuo tarpu antimetabolito 5-fluorouracilo vartojimas, nepaisant jo galimo hipotenzinio, imunomoduliuojančio ir citotoksinio poveikio, geltonosios dėmės storio pokyčiams įtakos neturi.

Raktažodžiai: tinklainės storis, geltonoji dėmė, trabekulektomija, 5-fluorouracilas, akispūdis

TRUMPOS ŽINIOS APIE DISERTANTĘ

Asmeninė informacija

Vardas, pavardė: Aistė Kadziauskiene
Gimimo data: 1979-01-15
Adresas: Širvintų g. 35, Vilnius, LT-08215 Lietuva
Telefonas: +370 685 56 201
El. paštas: aistedam@gmail.com

Išsilavinimas

2013–dabar Doktorantūros studijos Vilniaus universiteto Medicinos fakultete.
2004–2008 Oftalmologijos rezidentūros studijos Vilniaus universiteto Medicinos fakultete.
2003–2004 Internatūros studijos Vilniaus universiteto Medicinos fakultete.
2000–2001 Medicinos studijos Rytų Suomijos Universitete (Suomija).
1997–2003 Medicinos studijos Vilniaus universiteto Medicinos fakultete, *Cum Laude*.
1994–1997 Vilniaus tikslųjų ir gamtos mokslų licėjus, diplomas su pagyrimu.

Darbo patirtis

2008–dabar Gydytoja oftalmologė Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikose.
2008–2013 Asistentė Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Ausų, nosies, gerklės ir akių ligų klinikoje.

Publikacijos (ne disertacijos tema)

1. Ašoklis R, Kadziauskiene A, Paulavičienė R, Petroška D, Laurinavičius A. Quantitative histopathological assessment of ocular surface squamous neoplasia using digital image analysis. *Oncol Lett.* 2014 Oct; 8(4): 1482–1486.
2. Ašoklis R, Damijonaitytė (Kadziauskiene) A, Butkienė L, Makselis A, Petroška D, Pajaujįs M, Juodkaitė G. Ocular surface reconstruction using amniotic membrane following excision of conjunctival and limbal tumors. *Eur J Ophthalmol.* 2011 Sep–Oct; 21(5): 552–558.
3. Strupaitė R., Laniauskaitė I., Kadziauskiene A., Ašoklis R. Vilniaus gydytojų ir medicinos studentų žinių ir požiūrio apie ragenų transplantaciją tyrimas. *Lietuvos oftalmologija* 2012, 4(41): 3–6.
4. Damijonaitytė (Kadziauskiene) A., Butkienė L., Garlaitė O., Petroška D., Pajaujįs M., Ašoklis R. Vokų riebalinių liaukų karcinoma: 2 klinikiniai atvejai. *Medicinos teorija ir praktika* 2009, 15: 29–34.
5. Damijonaitytė (Kadziauskiene) A., Juodkaitė G., Galgauskas S., Žagminas K., Ašoklis R. Akių nudegimų demografiniai ir etiologiniai aspektai: Vilniaus

universiteto ligoninės Santariškių klinikų Akių ligų centras. Medicinos teorija ir praktika 2008, 14: 4–9.

Svarbesni moksliniai pranešimai (ne disertacijos tema)

1. Kadziauskienė A, Strelkauskaitė E, Ašoklis R. Stendinis pranešimas „Effect of trabeculectomy with or without adjunctive 5-fluorouracil or subsequent 5-fluorouracil needling on corneal endothelium“. Tarptautinė konferencija „XV Forum Ophthalmologicum Balticum“. 2016 m. rugpjūčio 19–20 d., Ryga, Latvija.
2. Kadziauskienė A, Augytė A., Galgauskas S, Stech S., Strelkauskaitė E, Ašoklis R. Stendinis pranešimas „Choroidal thickness in young myopic adults assessed by enhanced depth imaging optical coherence tomography“. Tarptautinė konferencija „European Association for Vision and Eye Research Congress 2016 (EVER)“. 2016 m. spalio 5–8 d., Nica, Prancūzija.
3. Ašoklis R, Damijonaitytė (Kadziauskienė) A, Makselis A, Butkienė L, Petroška D, Juodkaitė G. Stendinis pranešimas „Ocular surface reconstruction using amniotic membrane following excision of conjunctival and limbal tumors“. Tarptautinė konferencija „XIII Forum Ophthalmologicum Balticum“. 2011 m. rugpjūčio 20 d., Vilnius, Lietuva.
4. Damijonaitytė (Kadziauskienė) A, Pajaujis M., Cimbalas A, Baltrūnienė I, Ašoklis R. Stendinis pranešimas „Therapeutic effect of topical bevacizumab on corneal neovascularization following keratitis“. Tarptautinė konferencija „European Association for Vision and Eye Research Congress 2010 (EVER)“. 2010 m. spalio 7–9 d., Kreta, Graikija.
5. Ašoklis R., Damijonaitytė (Kadziauskienė) A., Makselis A., Butkienė L., Petroška D., Juodkaitė G. Stendinis pranešimas „Amniotic membrane transplantation following excision of conjunctival and limbal tumors“. Tarptautinė konferencija „1st European Society of Ocular and Surface Disease Specialists Congress (EuCornea)“. 2010 m. birželio 17–19 d., Venecija, Italija.

Kvalifikacijos tobulinimas

- | | |
|------|--|
| 2014 | “Spectralis Multimodal Imaging Course”, <i>Heidelberg Engineering</i> , Didžioji Britanija. |
| 2014 | „12 TH LOEC Glaucoma Course“, Čekija. |
| 2011 | „Uveitų kursai“, Lietuva. |
| 2009 | Stażuotė Carl Gustav Carus universitetinėse klinikose, Vokietija. |
| 2009 | Kataraktos chirurgijos kursai, Lundo universitetas, <i>Advanced medical optics</i> kompanijos laboratorija, Švedija. |
| 2006 | Stażuotė Moorfield akių ligoninėje (Glaukomos klinikoje, Ragenos klinikoje), Didžioji Britanija. |

Stipendijos

- 2016 Lietuvos mokslų tarybos stipendija už akademinis pasiekimus.
2008 Regos ir oftalmologijos tyrimų asociacijos (ARVO) stipendija „Developing Country Eye Researcher Fellowship“.
2006 Europos oftalmologų tarybos (EBO) stipendija rezidentūros mainų programai.
2000 ERASMUS programos stipendija studijoms Rytų Suomijos Universitete, Suomija.
1999, 2000, 2001 D. ir I. Valauskų fondo stipendija už puikų mokymąsi.

Narystė organizacijose

- 2014–dabar Lietuvos glaukomos draugija
2008–dabar Lietuvos akių gydytojų draugija
2010; 2014–2017 Europos regos ir akių tyrimų asociacija
2005–2016 Vilniaus miesto glaukoma sergančių žmonių klubas

Kalbos

Lietuvių – gimtoji, anglų ir rusų – laisvai, vokiečių ir prancūzų – pradmenys.

PADĖKA

Šio mokslinio darbo nebūtų be daugybės išmintingų ir gerų žmonių.

Nuoširdžiai dėkoju disertacijos darbo vadovui **prof. dr. Eugenijui Lesinskui** ir Akių ligų centro vadovui **doc. dr. R. Ašokliui** už pasitikėjimą, palaikymą, organizacinę pagalbą ir patarimus atliekant mokslinį tyrimą, pristatant rezultatus ir ruošiant disertaciją.

Ypač esu dėkinga moksliniam konsultantui **prof. dr. Leopold'ui Schmetterer'ui** – Mokytojui ir palaikytojui. Jo autoritetas ir paprastumas, gairių brėžimas ir dėmesys detalėms, konsultavimas ir drąšinimas buvo vieni geriausių dalykų per mano doktorantūros studijas.

Labai dėkui disertacijos gynimo tarybos pirmininkei **prof. dr. Janinai Tutkuvienei**, nariams **prof. dr. Ingridai Janulevičienei**, **prof. dr. Daliui Jatužiui**, **doc. dr. Giedriui Kalesnykui** ir **doc. dr. Gerhard'ui Garhöfer'ui** už įdomius klausimus ir diskusiją. Esu dėkinga recenzentams **doc. dr. Sauliui Galgauskui** ir **doc. dr. Andriui Cimbalui** už pastabas tobulinant šį darbą.

Taip pat dėkoju su mumis bendradarbiavusiams **doc. dr. Michaël'ui Girard'ui** ir **dr. Jacqueline Chua** iš Singapūro akių tyrimų instituto už galimybę naudotis *Morphology 1.0* ir *Reflectivity* programomis ir vertingus patarimus ruošiant publikacijas. Dėkui **doc. dr. Tomui Rekašiui**, kantriai ieškojusiam statistinės analizės sprendimų.

Nuoširdus ačiū **doc. dr. Gražinai Juodkaitei**, mokiusiai oftalmologijos ir sudominusiai glaukoma.

Dėkoju gyd. oftalmologei **Ernestai Jašinskienei**, padėjusiai tiriant pacientus ir vertinant aktytosios plokštelės tomogramas, gyd. oftalmologėms **Aušrai Liveikienei** ir **Sigitai Speičienei**, talkinusioms atrenkant tiriamuosius, gyd. rezidentėms **Eglei Drukteinienei**, **Aistei Augytei** ir **Ramintai Mikalauskienei**, prisidėjusioms tvarkant pacientų duomenis. Dėkoju slaugytojai **Jolitai Ivančikienei** už talką atliekant oftalmologinius tyrimus ir nuoširdų rūpestį manimi. Kartu sakau ačiū visam Vilniaus universiteto liginės Santaros klinikų **Akių ligų centro kolektyvui** – jaučiau jūsų draugiškumą, o prireikus – pagalbą.

Ačiū bičiuliams **Gintei Zurbaitei-Butkuvienei**, **Jonui Urbonavičiui** ir **Vidmantui Jašinskui** už disertacijos iliustracijas, visiems draugams ir artimiesiems, kurie padėjo ir drąsino.

Užvis labiausiai dėkoju savo brangiai šeimai, jos meilė visa pakėlė ir ištvėrė: vyrui **Giedriui**, vaikams **Liepai**, **Rokui** ir **Martynui**, mamai **Stefanijai** ir uošviui **Jurgiui**.

Ačiū Aukštesniam už mus už nuotykį eiti šiuo keliu.

UŽRAŠAMS

Vilniaus universiteto leidykla
Saulėtekio al. 9, LT-10222 Vilnius

El. p. info@leidykla.vu.lt

www.leidykla.vu.lt

Tiražas 20 egz.