



RĪGAS STRADIŅA
UNIVERSITĀTE

Kristīne Baumanē

PRIMĀRAS ATVĒRTA KAKTA GLAUKOMAS
ĶIRURĢISKĀS ĀRSTĒŠANAS IETEKME UZ
REDZES NERVA STRUKTURĀLAJIEM UN
FUNKCIONĀLAJIEM RĀDĪTĀJIEM UN
SAISTĪBA AR ĀTRĪJA NĀTRIJURĒTISKĀ
PEPTĪDA LĪMENI

Promocijas darbs
medicīnas doktora zinātniskā grāda iegūšanai

Specialitāte – medicīna

Darba zinātniskā vadītāja:
Dr. med. profesore **Guna Laganovska**

Rīga, 2019

ANOTĀCIJA

Glaukoma ir hroniska, deģeneratīva, progresējoša redzes nerva neiropātija, kuras rezultātā attīstās tīklenes ganglionāro šūnu disfunkcija un bojāeja, radot glaukomai raksturīgas strukturālas un funkcionālas izmaiņas. Sākotnējās stadijās patoloģiskais process noris asimptomātiski, tādēļ pacienti bieži vien tiek diagnosticēti novēloti, kad ir jau attīstījušās neatgriezeniskas funkcionālas un strukturālas izmaiņas. Nekompensēta intraokulārā spiediena gadījumā glaukomatozās neiropātijas progresija norit daudz straujāk nekā kompensēta intraokulārā spiediena gadījumā. Glaukomas gadījumā būtu lietderīgi noteikt papildu rādītājus, kas liecinātu par patoloģiskā procesa progresiju, esošās terapijas efektivitāti un palīdzētu savlaicīgi intensificēt terapiju.

Darba mērķis. Veikt primāras atvērta kakta glaukomas ķirurģiskas ārstēšanas ietekmes izpēti uz acs funkcionāliem un strukturāliem parametriem un izvērtēt ANP lomu glaukomas patoģenēzē.

Darba metodes. Promocijas darbs sastāv no diviem atsevišķiem pētījumiem. Pirmajā pētījumā tika analizēta glaukomas ķirurģiskas ārstēšanas ietekme uz acs funkcionāliem un strukturāliem parametriem kopumā 96 pacientiem (96 acis). Otrajā pētījumā tika analizēts NT–proANP līmenis acs iekšējā šķidrumā un asins plazmā 58 (58 acis) pacientiem pēc glaukomas operācijas un iegūtie rezultāti salīdzināti ar kontroles grupu.

Darba rezultāti. MD vidējais lielums pirms operācijas bija $10,93 \pm 4,79$ dB, bet pēc veiktās glaukomas operācijas MD vidējais lielums samazinājās līdz $9,99 \pm 4,75$ dB ($p = 0,0916$). Statistiski ticama uzlabošanās tika novērota 4. stadijas pacientu grupā no $14,82 \pm 0,29$ dB līdz $13,24 \pm 2,75$ dB ($p = 0,0482$). Analizējot tīklenes nervu šķiedru slāņa biezumu, iegūtie rezultāti parādīja, ka vidējais RNFL lielums statistiski nozīmīgi neatšķiras pacientiem pirms un vienu mēnesi pēc glaukomas operatīvās terapijas. Izvērtējot redzes nerva diska/ekskavācijas attiecību, tika konstatēts statistiski ticams uzlabojums horizontālajā attiecībā ($p = 0,03$), taču vertikālās attiecības rādītājos netika konstatēta statistiski ticama atšķirība ($p = 0,77$). Analizējot NT–proANP koncentrāciju, tā bija ievērojami augstāka glaukomas pacientiem nekā kataraktas pacientiem acs priekšējās kameras šķidrumā ($0,47$ pret $0,09$ nmol/l, $p = 0,0112$), un starpība bija arī statistiski nozīmīga, salīdzinot dažādās primāras atvērta kakta glaukomas stadiju grupas ar kontroles grupu ($p = 0,0001$). Veicot ROC līknes analīzi NT–proANP intraokulārā šķidruma līmenim, tika konstatēta augstāka izšķiršanas spēja glaukomas gadījumā, salīdzinot ar NT–proANP līmeni asins plazmā. ROC līknes analīzes rezultātā NT–proANP līmenim intraokulārajā šķidrumā tika iegūts AUC lielums $0,865$,

sensitivitāte 88,5 %, specifitāte 72,7 %, references vērtība 0,075 nmol/L, 95 % KI 0,784–0,947, PPV 0,857, NPV 0,774 ($p < 0,001$).

Secinājumi. Iegūtie dati liecina, ka vienu mēnesi pēc antiglaukomatozās operācijas ir vērojams funkcionālo parametru uzlabojums PAKG 4. stadijā, savukārt agrīnajās PAKG stadijās antiglaukomatozai operācijai nav būtiskas ietekmes uz funkcionālajiem parametriem. Vienu mēnesi pēc antiglaukomatozās operācijas ir vērojams horizontālās e/d attiecības samazinājums, citi strukturālie parametri netiek būtiski ietekmēti. Glaukomas pacientiem ir paaugstināts ANP līmenis priekšējās kameras šķidrumā. ANP koncentrācija priekšējās kameras šķidrumā korelē ar glaukomas stadiju. Intraokulārā šķidruma ANP PAKG gadījumā sensitivitāte ir 88,5 %, specifitāte 72,7 % un references vērtība 0,075 nmol/L. ANP var tikt izvirzīts kā potenciāls primāras atvērta kakta glaukomas biomarķieris.

ANNOTATION

Glaucoma is a chronic, degenerative, progressive optic neuropathy, that results in dysfunction and loss of retinal ganglion cells, resulting in structural and functional changes specific to glaucoma. In the initial stages of glaucoma, the pathological process is asymptomatic, so patients are often diagnosed late when irreversible functional and structural changes have already developed. In the case of uncompensated intraocular pressure, the progression of glaucomatous neuropathy occurs much faster than in the case of compensated intraocular pressure. In the case of glaucoma, it would be useful to determine additional indicators, which would indicate the progression of the pathological process, the effectiveness of the existing therapy and help to intensify the treatment in time.

Aim. To investigate the effect of primary open-angle glaucoma surgical treatment on functional and structural parameters of the eye and to evaluate the role of ANP in the pathogenesis of glaucoma.

Methods. The promotion work consists of two separate studies. In the first study, the effect of glaucoma surgical treatment on the functional and structural parameters of the eye in a total of 96 patients (96 eyes) was analyzed. In the second study, the level of NT-proANP in intraocular fluid and blood plasma in 58 (58 eyes) patients following glaucoma surgery were analyzed, and the results were compared with a control group.

Results. The mean MD before the surgery was 10.93 ± 4.79 dB, but after the glaucoma surgery, the mean MD decreased to 9.99 ± 4.75 dB ($p = 0.0916$). A statistically significant improvement was observed in the 4th stage patient group from 14.82 ± 0.29 dB to 13.24 ± 2.75 dB ($p = 0.0482$). Analyzing the thickness of the retinal nerve layer, the results showed that the mean value of RNFL did not differ statistically significantly in patients before and one month after glaucoma operative therapy. A statistically significant improvement in – the horizontal ratio ($p = 0.03$) was found after evaluating the cup-to-disc ratio of the optic nerve, but no statistically significant difference was found in the vertical ratio ($p = 0.77$). By analyzing the concentration of NT-proANP in the anterior chamber fluid, it was significantly higher in glaucoma patients than in cataract patients (0.47 versus 0.09 nmol/L, $p = 0.0121$), and the difference was also statistically significant comparing different groups of primary open-angle glaucoma stages with a control group ($p = 0.0001$). When performing ROC curve analysis on NT-proANP level in the anterior chamber fluid, a higher resolution ability compared to NT-proANP level in blood plasma in the case of glaucoma was observed. As a result of ROC curve analysis of NT-proANP in the anterior chamber fluid, AUC was 0.865,

sensitivity 88.5 %, specificity 72.7 %, cut-off value 0.075 nmol/L, CI 95 % 0.778–0.947, PPV 0.857 and NPV 0.774 ($p < 0,001$).

Conclusions. The obtained data indicate that one month after the performed glaucoma surgery, an improvement of functional parameters in the 4th stage of glaucoma can be observed. However, in the early stages of glaucoma, no significant influence on functional parameters can be detected. One month after the performed glaucoma surgery, a decrease in the horizontal cup-to-disc ratio can be observed, other structural parameters are not significantly affected. Glaucoma patients have elevated levels of ANP in the anterior chamber fluid. The ANP concentration in the anterior chamber fluid correlates with the glaucoma stage. NT-proANP level has a high-resolution ability in the intraocular fluid for glaucoma with a sensitivity of 88.5 %, specificity 72,7%, and a cut-off value of 0.075 nmol/L. ANP can be promoted as a potential biomarker for primary open-angle glaucoma.

SATURS

DARBĀ LIETOTIE SAĪSINĀJUMI	8
1. IEVADS	10
1.1. Darba aktualitāte	10
1.2. Darba mērķis	12
1.3. Darba uzdevumi	12
1.4. Darba hipotēzes	12
1.5. Darba zinātniskā un praktiskā novitāte	12
2. LITERATŪRAS APSKATS	13
2.1. Glaukomas prevalence un ar slimību saistītā akluma attīstīšanās	13
2.2. Glaukoma Latvijā	14
2.3. Glaukomas etiopatogēnēze	15
2.3.1. Mehāniskā teorija	15
2.3.2. Vaskulārā teorija	16
2.3.3. Neirodeģeneratīvā teorija	17
2.4. Intraokulārā šķidruma produkcijas mehānismi un struktūra	20
2.5. Intraokulārā šķidruma plūsmas izmaiņas un to ietekmējošie faktori	24
2.5.1. Vecuma izmaiņas	25
2.5.2. Intraokulārais spiediens	25
2.6. Intraokulārā šķidruma veidošanās 24 stundu ritms	26
2.7. Glaukomas veidi	26
2.7.1. Primāra atvērta kakta glaukoma	28
2.7.2. Primāras atvērta kakta glaukomas izplatība un nozīme veselības aprūpes jomā	28
2.7.3. Primāras atvērta kakta glaukomas riska faktori	30
2.7.3.1. Demogrāfiskie primāras atvērta kakta glaukomas riska faktori	30
2.7.3.2. Klīniskie faktori primāras atvērta kakta glaukomas attīstībai	33
2.7.3.3. Sistēmiskie primāras atvērta kakta glaukomas riska faktori	37
2.8. Primāras atvērta kakta glaukomas ģenētika	39
2.9. Nātrijurētisko peptīdu saistība ar acu patoloģijām	40
2.9.1. Nātrijurētisko peptīdu un cikliskā guanozīnmonofosfāta signālceļa nozīme glaukomas attīstībā	41
2.9.2. Trabekulārā tīkla un ciliārā muskuļa kontraktilitātes izmaiņas ar ciklisko guanozīnmonofosfātu, un tā nozīme intraokulārā spiediena regulācijā	45
2.10. Molekulārie biomarkieri primāras atvērta kakta glaukomas gadījumā	48
2.10.1. Neinvazīvie biomarkieri primāras atvērta kakta glaukomas gadījumā	49
2.10.2. Primāras atvērta kakta glaukomas minimāli invazīvie biomarkieri	49
2.10.3. Primāras atvērta kakta glaukomas invazīvie biomarkieri	51
2.11. Nākotnes prognozes un personu skaits, kuras būs skārusi glaukoma	53
3. MATERIĀLI UN METODES	55
3.1. Darba dizains, iekļaušanas un izslēgšanas kritēriji	55
3.2. Glaukomas pacienta izmeklēšana	56
3.2.1. Tonometrija – acs intraokulārā spiediena mērīšana	56
3.2.2. Oftalmoskopija	58
3.2.3. Optiskā koherences tomogrāfija	59
3.2.4. Redzes lauki	60
3.3. NT–proANP (1–98) koncentrācijas noteikšana	61
3.4. Glaukomas operācija	61
3.5. Kataraktas operācija	63
3.6. Datu statistiskā analīze	64
4. REZULTĀTI	65
4.1. Trabekulektomijas ietekme uz acs strukturāliem un funkcionāliem parametriem	65

4.1.1. Redzes lauka izmaiņas	65
4.1.2. Tīklenes nervu šķiedru slāņa (RNFL) izmaiņas.....	67
4.1.3. Nerva ekskavācijas / diska attiecības izmaiņas.....	70
4.2. Ātrija nātrijurētiskā peptīda (ANP) daudzuma izmaiņas intraokulārajā šķidrumā.....	71
4.2.1. NT–proANP sensitivitāte un specifitāte glaukomas gadījumā.	74
5. DISKUSIJA.....	75
5.1. Glaukomas operācijas ietekme uz acs funkcionāliem un strukturāliem parametriem...	75
5.2. Nātrijurētisko peptīdu loma PAKG patoģenēzē.	81
SECINĀJUMI	85
PRAKTISKĀS REKOMENDĀCIJAS	86
IZMANTOTĀ LITERATŪRA	87
PUBLIKĀCIJAS UN ZIŅOJUMI PAR DARBA TĒMU	105
PATEICĪBAS	108
PIELIKUMI.....	109

DARBĀ LIETOTIE SAĪSINĀJUMI

3 α -HSD	3 α -hidroksisteroīddehidrogenāze (angl. <i>3α-Hydroxysteroid dehydrogenase</i>)
8-Br-cGMP	8-bromo-cikliskā guanozīna monofosfāts (angl. <i>8-bromo-cyclic guanosine monophosphate</i>)
95 % KI	95% konfidences intervāls (angl. <i>95% confidence interval</i>)
ADMA	Asimetriskais dimetilarginīns (angl. <i>asymmetric dimethylarginine</i>)
AIŠ	acs iekšējais šķidrums
ANOVA	dispersijas analīze (angl. <i>analysis of variance</i>)
ANP	ātrija nātrijurētiskais peptīds
ASV	Amerikas Savienotās Valstis
ATFāze	adenozīna trifosfatāze
AUC	laukums zem ROC līknes (angl. <i>area under the curve</i>)
BDNF	smadzeņu atvasinātais neirotrofiskais faktors (angl. <i>Brain-derived neurotrophic factor</i>)
BNP	b-tipa nātrijurētiskais peptīds
cAMP	cikliskais adenoziņa monofosfāts (angl. <i>cyclic adenosine monophosphate</i>)
CAV1/CAV2	kaveolīns 1 / kaveolīns 2 (angl. <i>caveolin 1 / caveolin 2</i>)
Cas 3	kaspāzes 3 (angl. <i>caspase 3</i>)
cGMP	cikliskais guanozīna monofosfāts (angl. <i>cyclic guanosine monophosphate</i>)
CNP	c-tipa nātrijurētiskais peptīds
Dpt	dioptrijas
e/d	ekskavācijas / diska attiecība
EGPS	Eiropas glaukomas prevencijas pētījums (angl. <i>European glaucoma prevention study</i>)
ELAM1	endotēlija leikocītu adhēzijas molekulas 1 (angl. <i>endothelial leukocyte adhesion molecule 1</i>)
EPO	eritropoetīns
ET-1	endotelīns-1
FDA	pārtikas un zāļu administrācija (angl. <i>Food and drug administration</i>)
GC-A	guanilātciklāze A
GCPMs	glaukomas izmaiņu iespējamību kartes (angl. <i>glaucoma Change Probability Maps</i>)
GSS	glaukomas stadiju sistēma (angl. <i>glaucoma staging system</i>)
GTP	guanozīna trifosfāts
GWAS	plašs genoma asociācijas pētījums (angl. <i>genome wide association study</i>)
HSP 60,90	stresa atbildes olbaltumvielas 60,90 (angl. <i>heat shock protein 60,90</i>)
HIFU	augstas intensitātes fokusētā ultraskaņa (angl. <i>high intensity focused ultrasound</i>)
ISNT	apakšējais-augšējais-nazālais-temporālais (angl. <i>inferior-Superior-Nasal-Temporal</i>)
IL-6	interleikīns 6 (angl. <i>interleukin 6</i>)
L-NAME	L-N(gamma)-nitroarginīna metilēsteris (angl. <i>N(gamma)-nitro-L-arginine methyl ester</i>)
LASIK	lāzera asistēta <i>in situ</i> keratomileoze (angl. <i>laser-assisted in situ keratomileusis</i>)
MD	vidējā novirze (angl. <i>mean deviation</i>)
MMC	mitomicīns C
NMDA	N-metal-D-aspartāts
NO	slāpekļa oksīds (angl. <i>nitric oxide</i>)
NO-cGMP	slāpekļa oksīda cikliskais guanozīna monofosfāts (angl. <i>nitric oxide-cyclic guanosine monophosphate</i>)
NOS1	slāpekļa oksīda sintāze 1 (angl. <i>nitric oxide synthase 1</i>)
NOS2	slāpekļa oksīda sintāze 2 (angl. <i>nitric oxide synthase 2</i>)
NOS3	slāpekļa oksīda sintāze 3 (angl. <i>nitric oxide synthase 3</i>)
NP	nātrijurētiskais peptīds (angl. <i>natriuretic peptide</i>)
NPR-C	nātrijurētiskais spraugas receptors (angl. <i>natriuretic clearance receptor</i>)
NPV	negatīvā paredzamā vērtība (angl. <i>negative predictive value</i>)

NT-pro ANP	N–termināļa proatriālais natrijurētiskais peptīds (angl. <i>N–terminal proatrial natriuretic peptide</i>)
OCT	optiskā koherences tomogrāfija (angl. <i>optical coherence tomography</i>)
ODQ	1H– [1,2,4] oksadiazolo [4,3–a] kvinoksalīns–1–1 (angl. <i>1H – [1,2,4] oxadiazolo [4,3–a] quinoxalin–1–1</i>)
OHTS	acs hipertensija ārstēšanas pētījums (angl. <i>ocular Hypertension Treatment Study</i>)
<i>p</i>	ticamības koeficients
PAKG	primāra atvērta kakta glaucoma
PARP–1	poliadenilribozes polimerāze 1 (angl. <i>polyadenyl ribose polymerase 1</i>)
PDE	fosfodiesterāze (angl. <i>phosphodiesterase</i>)
PEX	pseidoeksfoliatīvais sindroms (angl. <i>pseudoexfoliative syndrome</i>)
PKG	proteīnkināze G (angl. <i>protein kinase G</i>)
PPV	pozitīvā paredzamā vērtība (angl. <i>positive predictive value</i>)
PSKG	primāra slēgta kakta glaucoma
PSKUS	Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca
RNFL	tīklenes nervu šķiedru slānis (angl. <i>retinal nerve fiber layer</i>)
ROC	ROC līkne (angl. <i>receiver–operational characteristic curve</i>)
ROCK	rho kināze (angl. <i>rho kinase</i>)
ROS	reaktīvie skābekļa veidi (angl. <i>reactive oxygen species</i>)
SAA	seruma amiloīds A (angl. <i>serum amyloid A</i>)
SAP	standarta automatizētā perimetrija (angl. <i>standard automated perimetry</i>)
SD	standartdeviācija
SDMA	simetriskais dimetilarginīns (angl. <i>symmetric dimethylarginine</i>)
SD OCT	spektrāla domēna optiskā koherences tomogrāfija (angl. <i>spectral domain optical coherence tomography</i>)
SEM	standarta vidējā kļūda (angl. <i>standard error of the mean</i>)
sGC	šķīstošā guanilātciklāze (angl. <i>soluble guanylate cyclase</i>)
TGŠ	tīklenes ganglionārā šūna
TLR4	<i>toll</i> –līdzīgie receptori 4 (angl. <i>toll–like receptors 4</i>)
VDEĀVK	Veselības un darbspēju ekspertīzes ārstu valsts komisija

1. IEVADS

1.1. Darba aktualitāte

Glaukoma ir acu slimība, kas rodas 2–10% indivīdu pēc 50 gadu vecuma, un tā ieņem vadošo vietu kā neatgriezeniska akluma cēlonis. Primāra atvērta kakta glaukoma (PAKG) ir biežākā ar novecošanos saistītā slimības forma. Galvenais un svarīgākais glaukomas riska faktors ir paaugstināts intraokulārais spiediens virs normas robežām (norma 10–21 mmHg). Citi būtiski riska faktori ir ģenētiskā predispozīcija, vecums, dzimums, rase, kā arī kardiovaskulārās slimības un cukura diabēts. (Liu et al., 2014)

Ar katru gadu pasaulē, arī Latvijā, palielinās saslimušo skaits. Piemēram, 2010. gadā ar glaukomu pasaulē slimoja vidēji 60,5 miljoni iedzīvotāju (Quigley and Broman, 2006), bet 2013. gadā slimojošo skaits palielinājās līdz 64,3 miljoniem; 2020. gadā paredzamais slimnieku skaits ir 76 miljoni, bet 2040. gadā to skaits sasniegs vidēji 111,8 miljonus (Tham et al., 2014). Saslimušo skaita pieaugums gan pasaulē, gan Latvijā jāsaista ar iedzīvotāju vidējā dzīves ilguma palielināšanos, kas Latvijā pēc Centrālās statistikas pārvaldes datiem pēdējo 18 gadu laikā pieaudzis vidēji par 5 gadiem (Centrālā statistikas pārvalde, 2018). Latvijā nav glaukomas reģistra, tāpēc precīzs ar glaukomu slimojošo skaits nav zināms. Pasaulē un arī Latvijā pieaug saslimšanas biežums: glaukomas prevalence pasaulē 2010. gadā vidēji bija 2,65 % (Quigley and Broman, 2006), savukārt 2014. gadā Tham ar līdzautoriem aprēķināja, ka globālā glaukomas prevalence bija 3,54 % (Tham et al., 2014). Netieši par saslimšanas biežuma pieaugumu Latvijā var spriest pēc Zāļu valsts aģentūras datiem, izvērtējot medikamentu definēto diennakts devu (DDD) laika periodā no 2013. gada līdz 2017. gadam. Iegūtie dati liecina par to, ka 2013. gadā 0,18 % Latvijas iedzīvotāju katru dienu patērēja vienu terapeitisko glaukomas medikamentu devu, savukārt 2017. gadā šo iedzīvotāju skaits ir pieaudzis līdz 0,22 %. (Zāļu valsts aģentūra, 2018)

Biežākās PAKG formas ir saistītas ar vecumu – slimība sākas pusmūžā, progresē lēni, bet nemītīgi. Slimības gaita ir nemanāma, jo centrālā redze parasti ir saglabāta līdz pat tālu progresējušai glaukomas stadijai. Slimība savlaicīgi var netikt diagnosticēta, ja netiek apmeklēts acu ārsts. Tādējādi pacienti savlaicīgi neuzsāk ārstēšanos, kas varētu palīdzēt saglabāt redzi un izvairīties no redzes neatgriezeniskas zaudēšanas (Fernandez et al., 2010). Biežas ir situācijas, kad pacients pie ārsta vēršas novēloti, kad slimība jau ir beigu stadijā, redzes funkcijas ir neatgriezeniski zaudētas un tās atgriezt vai uzlabot vairs nav iespējams. Arī Latvijā šī problēma ir ļoti aktuāla. Pacienti pie ārsta ļoti bieži nonāk vēlīnās slimības stadijās, turklāt valstī nav izstrādāta skrīninga sistēma agrīnai glaukomas diagnostikai. No tā var secināt, ka Latvijā joprojām ir daudz nediagnosticētu glaukomas gadījumu, un ir jāiegulda visi

nepieciešamie resursi, lai panāktu slimības savlaicīgas diagnostikas risinājumus. Glaukoma ir slimība, kurai ir būtiska personiska, sociāla un ekonomiska ietekme. Pēc 9. Veselības un darbspēju ekspertīzes ārstu valsts komisijas (9. VDEĀVK) (Ausekle, 2015) datiem, ar katru gadu palielinās pirmreizējo redzes invalīdu skaits tieši glaukomas dēļ.

Intraokulārā spiediena samazināšana glaukomas ārstēšanā ir galvenā un līdz šim vienīgā pierādītā ārstēšanas metode (Quigley et al., 2006). Glaukomas ārstēšanu uzsāk ar lokāli lietojamiem medikamentiem. Ja acu intraokulārais spiediens ar medikamentiem netiek samazināts pietiekoši zemu un netiek sasniegts mērķa intraokulārā spiediena lielums, pie kura slimības progresijas ātrums ļautu saglabāt redzes funkcijas visu pacienta paredzamo dzīves ilgumu, tad izmanto lāzerterapiju vai operāciju. Ķirurģisku ārstēšanas metodi lieto arī gadījumos, kad, neskatoties uz samazināto acs spiedienu, novēro slimības progresiju, vai arī, kad pacientam citas metodes nav pielietojamas (ir slikta līdzestība vai tiek novēroti blakus efekti no lokāli lietojamiem medikamentiem). Ķirurģiska metode ir indicēta arī tajos gadījumos, kad tālu progresējušas glaukomas gadījumā jau atklāšanas brīdī ir augsts acu spiediens un ir prognozējams, ka citas ārstēšanas metodes nedos vēlamo efektu. (European Glaucoma Society, 2014) Praksē un klīniskajos pētījumos ir novērots, ka intraokulārā spiediena samazināšana ar ķirurģisku metodi ietekmē glaukomas progresijas ātrumu (Bertrand et al., 2014). Ķirurģiska iejaukšanās var uzlabot gan strukturālos (Sarkar et al., 2014; Irak et al., 1996), gan funkcionālos acs rādītājus (Bertrand et al., 2014).

Par glaukomas operācijas ietekmi uz acs strukturālajiem un funkcionālajiem rādītājiem dažādu glaukomas stadiju gadījumos ir ļoti maz pētījumu, un iegūtie rezultāti ir pretrunīgi. Ir zināmi gadījumi, kad slimības progresija turpinās pat pie pilnībā kompensēta, samazināta acu spiediena. Aptuveni 1/3 pacientu pēc ķirurģiskas intraokulārā spiediena samazināšanas turpmāko piecu gadu laikā lēnām progresē gan strukturālās, gan funkcionālās glaukomatozās izmaiņas (Kotecha et al., 2009). Tas apstiprina glaukomas multifaktoriālo būtību, uzsverot, ka acu spiediens nav vienīgais redzes nerva progresējošo neiropātiju ietekmējošais faktors. Glaukomas ārstēšanas rezultātus var ietekmēt gan humorāli, gan ģenētiski faktori. Tāpēc ir svarīgi noteikt jebkuru ārstēšanas rezultātu ietekmējošu faktoru, un šīs zināšanas iespēju robežās izmantot, lai panāktu maksimāli labu ārstēšanas rezultātu.

Kaut arī pēdējo gadu laikā ir notikuši būtiski pētījumi un atklājumi glaukomas patogēnēzē, joprojām ir daudz neskaidrību par virzieniem, kuros turpināt veikt izmeklējumus un meklēt nozīmīgas sakarības (Knepper et al., 2016). Viens no tādiem virzieniem ir ātrija nātrijurētiskā peptīda (ANP) receptoru atklāšana acī (Diestelhorst and Krieglstein, 1989; Goldmann and Waubke, 1989) un paaugstinātā ANP līmeņa novērošana intraokulārajā šķidrumā glaukomas pacientiem (Salzmann et al., 1998).

1.2. Darba mērķis

Veikt primāras atvērta kakta glaukomas ķirurģiskas ārstēšanas ietekmes izpēti uz acs funkcionāliem un strukturāliem parametriem, un izvērtēt ANP lomu glaukomas patoģenēzē.

1.3. Darba uzdevumi

1. Noteikt antiglaukomatozas operācijas ietekmi uz acs funkcionālajiem parametriem, novērtējot redzes lauka izmaiņas pacientiem ar dažādām PAKG stadijām.
2. Novērtēt antiglaukomatozas operācijas ietekmi uz acs strukturālajiem parametriem – tīklenes nervu šķiedru slāņa biezumu un nerva ekskavācijas / diska attiecību pacientiem ar dažādām PAKG stadijām
3. Noteikt NT-pro ANP līmeņa izmaiņas asins plazmā un priekšējās kameras šķidrumā PAKG un kataraktas pacientiem (kā kontroles grupai) un izvērtēt, vai starp tām pastāv kāda saistība.

1.4. Darba hipotēzes

1. Glaukomas ķirurģiska ārstēšana – intraokulārā spiediena samazināšana ar trabekulektomijas metodi – uzlabo acs funkcionālos rādītājus: samazinās redzes lauka vidējā novirze.
2. Glaukomas ķirurģiska ārstēšana – intraokulārā spiediena samazināšana ar trabekulektomijas metodi – uzlabo acs strukturālos rādītājus: RNFL biezums palielinās, e/d vertikālais un horizontālais izmērs samazinās.
3. ANP ir nozīme PAKG patoģenēzē: progresējot glaukomi, acs priekšējās kameras šķidrumā palielinās ANP daudzums.

1.5. Darba zinātniskā un praktiskā novitāte

1. Ir novērtēta glaukomas ķirurģiskās ārstēšanas – intraokulārā spiediena samazināšanas ar trabekulektomijas metodi – ietekme uz acs funkcionālajiem rādītājiem (MD–vidējā novirze) pacientiem ar dažādu glaukomas stadiju.
2. Ir noteikta glaukomas ķirurģiskās ārstēšanas – intraokulārā spiediena samazināšanas ar trabekulektomijas metodi – ietekme uz acs strukturālajiem parametriem – tīklenes nervu šķiedru slāņa biezumu un nerva e/d pacientiem ar dažādu glaukomas stadiju.
3. Ir analizētas NT-pro ANP līmeņa izmaiņas asins plazmā un priekšējās kameras šķidrumā kataraktas un pacientiem ar dažādu glaukomas stadiju.

2. LITERATŪRAS APSKATS

2.1. Glaukomas prevalence un ar slimību saistītā akluma attīstīšanās

Glaukoma ir optiska neiropātija ar raksturīgu, parasti progresējošu redzes lauka zudumu un optiskā nerva šķiedru slāņa samazināšanos, kas bieži ir saistīts ar palielinātu intraokulāro spiedienu (Schacknow and Samples, 2010). Populāciju pētījumi ir pamats acu slimību izplatības noteikšanai, un, sevišķi pēdējos gados, tie tika īpaši radīti un veikti tieši glaukomas izpētei (2.1. tabula). Tabula apkopo dažus lielākos pētījumus, kas balstīti uz etnisko piederību (Buhrmann et al., 2000; Coffey et al., 1993; Foster et al., 2000; Quigley et al., 2001; Ramakrishnan et al., 2003; Liang et al., 2011).

2.1. tabula

Atvērta un slēgta kakta glaukomas izplatība populācijās ar dažādu etnisko piederību (Yanoff et al., 2014)

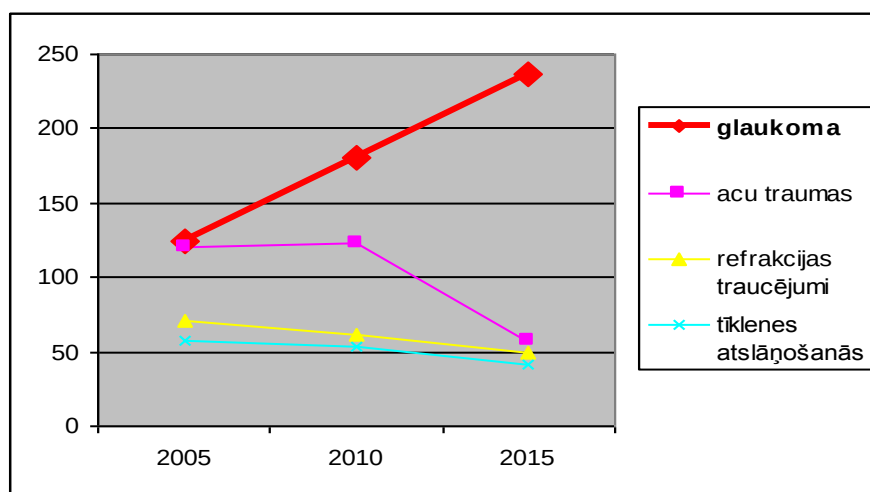
Etnicitāte	Eiropas	Āfrikāņu	Latīnamerikāņu	Dienvīdāzijas	Ķīniešu
Pētījums (valsts)	Roscommon, Rietumīrija	Kongwa, Tanzānija	Proyecto Ver, ASV	Aravind, Indija	Handan, Ķīna
Vecums (gadi)	50+	40+	40+	40+	40+
Prevalence:					
visas glaukomas (%)	2,4	4,2	2,1	2,6	1,5
PAKG (%)	1,9	3,1	2,0	1,7	1,0
PSKG (%)	0,1	0,6	0,1	0,5	0,5
okulārā hipertensija (%)	4,2 (22)	2,7 (24)	2,3 (22)	1,1 (22)	N/A*

*N/A – nav noteikts

Tomēr jāņem vērā fakts, ka lielai daļai no pasaules populācijas joprojām glaukoma nav diagnosticēta. Attīstītās valstīs apmēram 50 % ar glaukomu slimojošo nezina, ka viņi slimo ar šo slimību (Coffey et al., 1993; Mitchell et al., 1996; Sommer, 1991 (b)). Starp spāniski runājošajiem ASV iedzīvotājiem šādu pacientu daļa procentuāli veido no 62–75 % (Quigley et al., 2001; Varma et al., 2004), bet attīstības valstīs ar sliktu medicīnisko aprūpi – vairāk nekā 90 % (Buhrmann et al., 2000; Ramakrishnan et al., 2003). Tā kā kopējā pasaules populācijā ir liels daudzums cilvēku, kuri neapzinās, ka slimo ar mūsdienās ārstējamu saslimšanu, kas neārstēta var beigties ar aklumu, ir nepieciešams pilnveidot agrīnas diagnostikas stratēģijas un iespējas, lai savlaicīgi identificētu glaukomas pacientus.

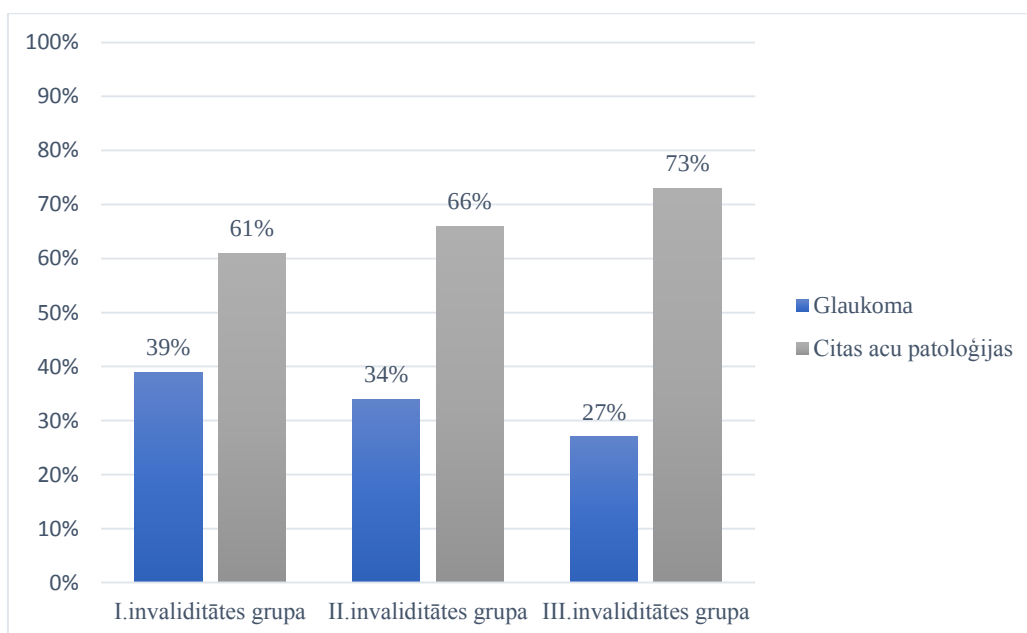
2.2. Glaukoma Latvijā

Latvijā joprojām ir daudz nediagnosticētu glaukomas gadījumu, jo slimības sākuma stadijā sūdzību par redzes traucējumiem nav, un valstī arī nav izstrādāta skrīninga sistēma agrīnai glaukomas diagnostikai. Biežākās primāras atvērta kakta glaukomas (augsta un zema spiediena) formas, kuras novēro Latvijā, ir saistītas ar vecumu – slimība lielākoties attīstās pusmūžā, progresē lēni, bet nemitīgi. Slimība progresē nemanāmi, jo centrālā redze parasti ir saglabāta līdz pat tālu progresējušai glaukomas stadijai. Biežas ir situācijas, kad pacients pie ārsta vēršas novēloti, kad slimība jau ir beigu stadijā, redzes funkcijas ir neatgriezeniski zaudētas un tās ne atgriezt, ne uzlabot vairs nav iespējams. Pēc 9. Veselības un darbības ekspertīzes ārstu valsts komisijas (9. VDEĀVK) datiem ar katru gadu palielinās pirmreizējo redzes invalīdu skaits tieši glaukomas dēļ. (Ausekle, 2015) Laika periodā no 2005. līdz 2015. gadam šādu indivīdu skaits ir gandrīz divkāršojies (2.1. attēls).



2.1. attēls. **Pirmreizējās invaliditātes struktūra** (Ausekle, 2015)

2017. gadā darbaspējīga vecuma iedzīvotāju grupā pirmreizēja invaliditāte glaukomas dēļ noteikta, piešķirot III invaliditātes grupu (69 % gadījumu) un II invaliditātes grupu (31 %), savukārt pensijas vecuma iedzīvotāju grupā 42 % gadījumu piešķirta I invaliditātes grupa, kas liecina par ļoti smagu invaliditāti, 35 % gadījumu piešķirta II invaliditātes grupa, kas liecina par smagu invaliditāti, bet III invaliditātes grupa noteikta 23 % gadījumu. (Ausekle, 2018) 2018. gadā invaliditāte glaukomas dēļ pirmreizēji noteikta – 272 personām (14 % darbaspējīgā vecumā un 86 % valsts vecuma pensijas vecumu sasniegušām personām), t.i. aizņem 36 % kopējā pirmreizējās invaliditātes struktūrā, ieņemot pirmo vietu (2. un 3. vietā ar 25 % katra seko invaliditāte tīklenes slimību dēļ (galvenokārt tīklenes distrofiju un acs traumu seku dēļ) (2.2. attēls). (Ausekle, 2019).



2.2. attēls. **Glaukomas īpatsvars (%) pirmreizējās invaliditātes struktūrā** (Ausekle, 2019)

2.3. Glaukomas etiopatogēnēze

Šobrīd eksistē trīs galvenās glaukomas etioloģijas teorijas: mehāniskā, vaskulārā, neurodeģeneratīvā.

Glaukomatozā optiskā neiropātija plašākā nozīmē tiek aplūkota kā patoloģiska atbilde uz pārmērīga fizioloģiska stresa radītu situāciju tīklenes un redzes nerva neironos vai glijas šūnās, kas izraisa to priekšlaicīgu nāvi (Wax et al., 2002). Stresa iemesli var būt gan ar intraokulāro spiedienu saistīti, gan nesaistīti, kaut gan ir arvien vairāk pierādījumu tam, ka acīs, kurās attīstījusies glaukoma, patogēnēzē nozīme ir abiem šiem komponentiem. Lai varētu labāk izprast glaukomas etiopatogēnēzi, īpaši celulārus un molekulārus mehānismus, šobrīd tiek izmantoti arī vairāki dzīvnieku modeļi. (Almasieh and Levin, 2017)

2.3.1. Mehāniskā teorija

Mehāniskā teorija par paaugstinātu intraokulāro spiedienu kā glaukomas iemeslu pēdējā laikā ir būtiski papildināta ar jauniem datiem. 1960. gadu beigās un 1970. gadu sākumā eksperimentālajos dzīvnieku glaukomas modeļos tika demonstrēta paaugstināta intraokulārā spiediena izsauktā aksonplazmatiskā transporta blokāde. Ilgu laiku mehāniskās teorijas fizioloģiskais aspekts tika saistīts ar intraokulārā spiediena radītu redzes nerva ekskavācijas attīstīšanos. Ar intraokulāro spiedienu saistīta mehāniskā teorija balstās uz to, ka *lamina cribrosa* saistaudi fiziski deformējas pēc akūtas vai hroniskas intraokulārā spiediena paaugstināšanās (Burgoyne et al., 2008; Fechtner et al., 1994; Quigley 1999). Paaugstināts intraokulārais spiediens rada izmaiņas *lamina cribrosa* ekstracelulārajā matriksā (kolagēna

IV un citu molekulu izgulsnēšanās) (Hernandez et al., 1990), kura rezultātā veidojas astrocītu un glijas audu disfunkcija. Ja izmainās normālie glijas audi, kas aptver asinsvadu un to balsta, var rasties *lamina cribrosa* distorsija – sagriešanās un deformācija (Chihara et al., 1992). Ar intraokulāro spiedienu nesaistīta mehāniskā teorija balstās uz to, ka pat pie fizioloģiskā līmenī esoša intraokulārā spiediena, *lamina cribrosa* saistaudi saņem būtisku mehānisku stresu (Burgoyne et al., 2001; Quigley, 1999). Potenciāls saistaudu vājums var sekmēt glaukوماتoza bojājuma attīstīšanos pat normāla intraokulārā spiediena gadījumā, un arī vaskulāra nepietiekamība var būt saistīta ar saistaudu vājumu.

2.3.2. Vaskulārā teorija

Pēdējos gadu desmitos ievērojama pētnieku uzmanība ir veltīta vaskulārajai teorijai, kuras gadījumā glaukوماتozās optiskās neiropātijas pamatā ir hroniska hipoksija vai išēmija (Hayreh et al., 1985; Flammer, 1994; Osborne et al., 2001; Chung et al., 1999). Ir iegūti pierādījumi par vaskulārās komponentes līdzdalību glaukomas multifaktoriālā procesā (Costa, 2009). Zems acs perfūzijas spiediens kā glaukomas riska faktors ir konsekventa atradne daudzos pētījumos (Topouzis et al., 2009). Iespējamais mehānisms: acs perfūzijas spiediena samazināšanās zemāk par kritisko līmeni pārslēdz autoregulatoros mehānismus, izraisot samazinātu asins plūsmu redzes nerva diskā (Hayreh et al., 1999). Tas ir īpaši izteikts personām ar bojātu autoregulāciju, kas novedusi pie nestabilas acs asins plūsmas, kuru radījusi intermitējoša išēmija un reperfūzijas bojājums (Flammer et al., 2002). Tomēr saistība starp acs perfūzijas spiedienu un acs asins plūsmu līdz šim nav līdz galam noskaidrota (Caprioli et al., 2010) un, lai arī ir dati, kas uzrāda, ka acs asins plūsma var ietekmēt glaukomas patoģenēzi, nav stingru pierādījumu šīs saistības atbalstam (Caprioli et al., 2008).

Attīstoties modernām tehnoloģijām un attēlu uzņemšanas un analīzes iespējām, tiek iegūti arvien precīzāki dati par acs mikrovaskulāriem rādītājiem, tomēr ir nepieciešami plašāki pētījumi par vaskulāro rādītāju iespējamo saistību ar dažādām acu slimībām, ieskaitot PAKG (Newman et al., 2018).

Vaskulāro teoriju atbalsta vairāki atklājumi. Imūnhistoķīmiskos cilvēku tīkļu pēcnāves pētījumos glaukوماتozās acīs tika atklāts, ka tajās tīklenes vietās, kur pirms nāves tika konstatēti glaukوماتozi redzes lauka defekti, paaugstinātā līmenī konstatēts skābekļa regulētais transkripcijas aktivators hipoksijas inducētais faktors-1 (HIF-1 – *Hypoxia-inducible factor-1*) (Tezel et al., 2006). Pētījumos ar pērtiķu acīm tika atklāta saistība ar endotelīna inducētu hronisku išēmiju, kas rada intraokulārā spiediena neatkarīgu redzes nerva bojājumu, līdzīgu cilvēku acīs sastopamajam glaukوماتozajam bojājumam (Cioffi et al., 2004). Tas liecina, ka endotelīna sistēma var būt iesaistīta glaukomas patoģenēzē. Vairākos

klīniskajos pētījumos tika konstatēta spēcīgā vazokonstriktora endotelīna-1 paaugstināts līmenis asins plazmā. Dzīvnieku glaukomas modeļos hroniska endotelīna-1 izdalīšanās rezultātā notika vazokonstrikcija īsajās ciliārajās mugurējās artērijās, kā rezultātā tika konstatēts aksonu zudums līdzīgi, kā to novēro pie glaukomas, kad paaugstinās intraokulārais spiediens. (Cioffi, 2005)

Nesenā pētījumā tika konstatēta trombocītu funkciju disregulācija pacientiem ar PAKG, kas saistīta ar pārmērīgu trombocītu aktivitāti, kas var liecināt par audu bojājuma procesiem. Pētījumā, ko veica Kuprys et al., tika noteikts izteikti paaugstināts pārmērīgi aktivēto trombocītu procentuālais skaits (59,23 %) attiecībā pret kontroles grupu (31,31 %), kā arī fakts, ka trombocītu pārmērīgas aktivitātes rezultātā rodas protrombotisks stāvoklis, radot mikrocirkulācijas oklūziju (Kuprys et al., 2014). Šādu aktivāciju izraisa uz trombocītiem esošie *toll*-līdzīgie receptori 4 (TLR-4 – *toll-like receptors 4*) (Berthet et al., 2010). Aktivējot TLR-4, trombocīti aktīvi sāk izdalīt α -granulu saturu, kuru sastāvā ir vairāk kā 4000 aktīvu proteīnu. Nozīmīgākais no šiem proteīniem ir VEGF-C (*vascular endothelial growth factor-c*), kas izraisa angiogēnēzi un palielinātu asinsvadu caurlaidību. α -granulu izdalītie proteīni ierosina organizētus mehānismus homeostāzes un audu sadzīšanas nodrošināšanai, kā arī monocītu piesaistei. (Wijten et al., 2013; Jonnalagadda et al., 2012) Pētījumos, kur tika analizēta trombocītu un TLR-4 darbība, salīdzinot pacientus ar PAKG un kontroles grupas, tika konstatēts, ka pacientiem ar PAKG TLR-4 ekspresijas daudzums ir mazāks, kā arī, ka, inhibējot TLR-4 signālceļu, tiek inhibēta α -granulu satura izdale (Forte et al., 2014; Buchanan et al., 2010). Šādi pierādījumi būtiski pastiprina vaskulāro etiopatogēnēzi PAKG gadījumā.

2.3.3. Neurodeģeneratīvā teorija

Glaukoma patlaban tiek atzīta par progresējošu neurodeģeneratīvu saslimšanu. Glaukomi ir raksturīgs tīklenes ganglionāro šūnu zudums (Quigley, 1999), kamēr pigmentepitēlijs un citi tīklenes slāņi parasti paliek neskarti (Kendell et al., 1995). Neseni atklājumi apstiprina, ka glaukomas pacientiem galvas smadzeņu neurodeģenerāciju novēro dažādos redzes sistēmas līmeņos: intrakraniālajā redzes nerva daļā, corpus geniculatum laterale un redzes garozā. (Gupta et al., 2006). Eksperimentālajos modeļos paaugstināts intraokulārais spiediens var izraisīt aksonu kompresiju *lamina cribrosa* līmenī, novedot pie tīklenes ganglionāro šūnu aksonu proteīna transporta blokādes (Fechtner et al., 1994; Quigley et al., 2000). Tīklenes ganglionāro šūnu apoptoze savukārt notiek sakarā ar trofisko faktoru nepietiekamību (piem., BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*) zudums). Neatkarīgi no insulta veida, tīklenes ganglionārās šūnas iet bojā sakarā ar apoptozi – programmētu šūnu nāvi

(Quigley et al., 1995; Kerrigan et al., 1997). Kaut gan nav tieši apstiprināta primārā bojājuma lokalizācija (šūnas ķermenis vai tīklenes ganglionārās šūnas aksons) (Flammer and Mozaffarieh, 2007), ir apstiprināts, ka lielākās tīklenes ganglionārās šūnas iet bojā agrāk (Quigley, 1999). Ir iespējama arī sekundāra deģenerācija, t.i., neirona deģenerācija turpinās sakarā ar izmaiņām tīklenes ganglionārās šūnas vidē, pat ja primārais cēlonis ir novērst (Weinreb and Khaw, 2004). Lai arī acu spiediena samazināšana paliek galvenā stratēģija, ar kuru palēnināt glaukomatozo redzes bojājumu, šī ārstēšana visiem pacientiem nedod gaidīto efektu. Glaukomas progresiju novēro vairāk kā pusei glaukomas pacientu, kas saņem intraokulāro spiedienu samazinošo terapiju un acu spiediens ir kompensēts (Leske et al., 2003).

Citi, ne ar intraokulāro spiedienu saistītie, potenciālie mehānismi tīklenes ganglionāro šūnu bojājumam ir:

- 1) glutamāta neirotoksicitāte / eksotoksicitāte (Fechtner et al., 1994; Quigley et al., 2000);
- 2) oksidatīvais stress (tieši ietekmē tīklenes ganglionārās šūnas, netieši radot glijas šūnu disfunkciju) (Tezel, 2006);
- 3) vazoaktīvu peptīdu, piem., slāpekļa oksīda (NO) un citu molekulu, radīts netiešs bojājums (Rader et al., 1994), stresa ierosināta imūna atbilde, piem., autoantivielu veidošanās, reaģējot uz karstuma šoka proteīniem (Tezel et al., 2004).

Neiroprotekcija ir mehānisms, kas pasargā neironus no šūnu apoptozes, kas radusies išēmiska insulta vai neurodeģeneratīvas saslimšanas rezultātā. To pielieto tādu saslimšanu gadījumos, kā Parkinsona slimība, Alzheimerā slimība, amiotrofā laterālā skleroze, Hantingtona slimība. Neiroprotekcijas mehānismi paātrina tos bioķīmiskos procesus, kas pasargā neironus no bojājuma vai arī bloķē tos, kas noved pie neirona bojājuma un nāves.

Neiroprotekcijas mērķi ir:

- 1) palēnināt un novērst neironu un to aksonu nāvi, uzturot to spēju veikt savu fizioloģisko funkciju;
- 2) bloķēt primāros destruktīvos momentus vai uzlabot ar šūnu izdzīvošanu saistītos;
- 3) glaukomas gadījumā aizkavēt neatgriezenisku šūnu nāvi.

Lai gan glaukoma ir multifaktoriāla saslimšana un tās etioloģija joprojām nav skaidra, neiroprotekcija dod cerību pasargāt pacientu redzi dažādās nozīmēs.

Neiroprotektīvo aģenti ir tādi, kas samazina ar aci saistīto stresu, piem., samazinot acu spiedienu, un medikamenti, kas samazina deģenerāciju, tieši iedarbojoties uz optisko sistēmu – uz tīklenes un redzes nerva šūnu elementiem –, stimulējot glijas šūnas izdalīt bojājumu novērsošus vai citus trofiskus faktorus.

Tiešie neiroprotektīvie līdzekļi iedarbojas uz katjonu eksocitotoksicitāti, oksidatīvo stresu, mitohondriālajiem blakus produktiem un kalcija radīto bojājumu. Netiešie neiroprotektīvie līdzekļi savukārt samazina acu spiedienu, stimulē glijas šūnas, regulē iekaisuma mediatorus un palielina acs apasiņošanu (Bannur et al., 2014).

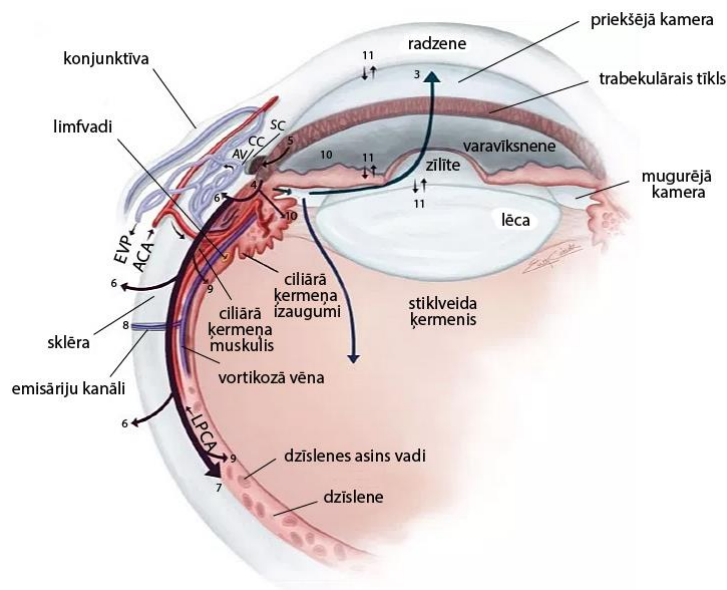
Ir divas neiroprotektoru darbības pieejas:

- 1) pārtraukt eksocitotoksisko kaskādi, bloķējot N–metil–D–aspartāta (NMDA) receptorus, caur kuriem glutamāts izraisa šūnu nāvi, tā pārtraucot aksonu bojājumu;
- 2) ievadīt tīklenē neirotrofīnus, tā kompensējot mērķa neirotrofīnu trūkumu, kas rodas retrogrādā aksonplazmātiskā bloka dēļ.

Neiroprotektīvajai ārstēšanai jāuzrāda neiroprotektīva aktivitāte, tai jābūt ar izmērāmu efektu uz TGS izdzīvošanu, pēc tās pielietošanas tai jāsasniedz tīklene / stiklveida ķermenis, kā arī neiroprotektīvā aktivitāte jādemonstrē randomizētos, kontrolētos klīniskos pētījumos ar cilvēkiem. Vairāk kā 500 iespējamie neiroprotektīvie aģenti, kurus varētu izmantot neirodeģeneratīvu slimību ārstēšanai, tiek pētīti laboratorijās pasaulē, un ASV (Amerikas Savienotās Valstis) FDA ir apstiprinājusi riluzolu un memantīnu amiotrofās laterālās sklerozes un Alcheimera slimību gadījumos. Daudzsološi laboratoriju rezultāti nav īstenojušies glaukomas ārstēšanas klīniskajā praksē, bet pētījumi turpinās. Jau vairāki klīniski pētījumi ir beigušies (piem., memantīna, DNB–001, QPI–1007, brimonidīna un orālo antioksidantu pētījums). Bet citi turpina notikt, piemēram, NT–501, ciliārā neirotrofiskā faktora implanta pētījums glaukomas gadījumā, kā arī orāli lietojamā citicolīna pētījums starojuma optiskās neiropātijas gadījumā (Bannur et al., 2014; Goldberg, 2015).

2.4. Intraokulārā šķidruma produkcijas mehānismi un struktūra

Lai acs priekšējā segmenta avaskulārās struktūras varētu normāli funkcionēt, nepieciešams intraokulārais šķidrums, kura produkcijai un attecei jābūt līdzsvarā (2.3. attēls).



2.3. attēls. Intraokulārā šķidruma produkcija un cirkulācija (Francis et al., 2017)

Intraokulārais šķidrums, kas tiek sekretēts acs mugurējā kamerā, ieplūst stiklveida ķermeņa dobumā un cauri zīlītei priekšējā acs kamerā. Intraokulārais šķidrums cirkulē cauri priekšējai kamerai un drenējas priekšējās kameras kaktā. Tālāk intraokulārais šķidrums aizplūst pa diviem ceļiem: (1) trabekulāro tīklu, Šlemma kanālu, savācējkanāliem (kolektorajiem kanāliem) un episklerālajām vēnām, vai (2) uveosklerālo atteces ceļu.

Uveosklerālais atteces ceļš sākas no ciliārā muskuļa, no kura intraokulārais šķidrums var aizplūst vairākos virzienos, tai skaitā gar sklēru, cauri supraciliārai un suprahoroidālai telpai, cauri emisāriju kanāliem un vortikozajām vēnām un ieplūst uveālā trakta asinsvados un iespējams arī ciliārā ķermeņa izaugumos, kur tas tiek sekretēts no jauna. AC – priekšējā kamera, ACA – priekšējās ciliārās artērijas, CC – savācējkanāli, EVA – episklerālais venozais pinums, LPCA – garā mugurējā ciliārā artērija, PC – mugurējā kamera, SC – Šlemma kanāls, TM – trabekulārais tīkls.

Intraokulārā spiediena lielumu nosaka balanss starp acs iekšējā šķidruma produkciju / sekrēciju ciliārā ķermeņa izaugumos un intraokulārā šķidruma attecī cauri trabekulārajai zonai priekšējās kameras kaktā. Intraokulārais šķidrums var izplūst pa dažādiem atteces ceļiem: pa trabekulāro, pa uveosklerālo un pa uveolimfātisko ceļu.

Trabekulārais atteces ceļš sastāv no trabekulārā tīkla, Šlemma kanāla, savācējkanāliem un episklerālās venozās sistēmas. Tas ir vispārēji zināms, ka intraokulārais spiediens atspoguļo vajadzīgo spiedienu, lai pārvarētu pretestību, kas rodas, intraokulārajam šķidrumam tekot cauri vietai, kur trabekulārā tīkla jukstakanalikulārā daļa savienojas ar Šlemma kanāla iekšējo sienu (Ethier et al., 1986).

Uveosklerālā attece notiek, intraokulārajam šķidrumam drenējoties cauri ciliārajam ķermenim un izplūstot cauri superciliārajām spraugām, kā arī gar sklēras ārpusi vai iekšpusi ietekot dzīslenes asinsvados (Fautsch and Johnson, 2006). Pētījumos ar cilvēkiem un

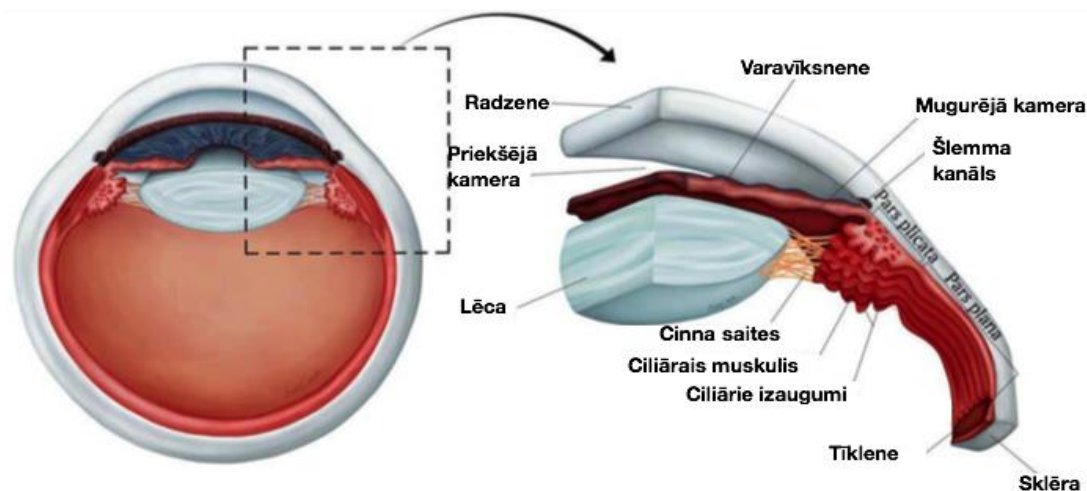
dzīvniekiem iegūtie rezultāti uzrāda, ka uveosklerālā attece sastāda 3–80 % no kopējās atceses un ir izteikti atkarīga no pētāmā indivīda vecuma (Kass et al., 2002; 2010).

Ne tik sen tika atklāts trešais atceses ceļš, kas sastāv no limfātiskajiem kanāliem ciliārā ķermeņa stromā un intersticiālām spraugām starp ciliārā ķermeņa muskuļu kūlīšiem un darbojas kā papildus atceci nodrošinoša sistēma (Yucel et al., 2009). Šī uveolimfātiskā atceses ceļa un acs limfvadu kontraktilitāti ietekmējošo NO–cGMP signālu nozīme vēl jāturpina izzināt. Pētījumos ir noteikta NO būtiskā nozīme limfātiskās sistēmas darbības nodrošināšanā. Kaut arī limfātiskās sistēmas darbība ir cGMP mediētā, NO radītais efekts uz limfvadu kontraktilitāti joprojām ir neskaidrs. (Liao et al., 2011)

PAKG gadījumā novēro neatbilstību starp intraokulārā spiediena paaugstināšanos un traucētu intraokulārā šķidruma atceci un normālu acs priekšējā segmenta anatomiju un atvērtu priekšējās kameras kaktu (Weinreb and Khaw, 2004). Intraokulārais spiediens paaugstinās pakāpeniski, iespējams, samazinātas intraokulārā šķidruma drenāžas rezultātā.

Intraokulārais šķidrums, kas ir dzidrs plazmas filtrāts, nodrošina acs struktūru apgādāšanu ar nepieciešamajām vielām un metabolo galaproduktu aizvadi no tādām struktūrām kā lēca, radzene, priekšējā stiklveida ķermeņa daļa un trabekulārā zona. Intraokulārais šķidrums nodrošina labu caurspīdīgo struktūru stāvokli, kas savukārt nepieciešams optimālu redzes funkciju nodrošināšanai. Intraokulārais šķidrums darbojas hidrostatiskā spiediena noturēšanā, palīdzot saglabāt acs ābola formu, piedalās iekaisuma šūnu un farmakoloģisko vielu cirkulācijā, un izplatīšanā acs audos. Intraokulārā šķidruma produkcijas apspiešana ir glaukomas ārstēšanas metode, kas ļauj samazināt intraokulāro spiedienu. To īstenot ļauj tādas zāļu klases, kā karboanhidrāzes inhibitori, beta adrenerģiskie antagonisti un alfa2–adrenerģiskie agonisti. Citas vielas, kas patlaban tiek pētītas, ir forskolīns, kanabinoīdo receptoru agonisti, serotonīns un angiotenzīns II. Šīs vielas būtu jāievada vairākas reizes dienā, lai nodrošinātu tādu intraokulāro spiedienu, kas ļautu saglabāt labas acs funkcijas un stāvokli. Tahifilakse, blakus efekti un pacienta līdzestības trūkums ierobežo šo līdzekļu efektivitāti. Ciklodestruktīvās procedūras, kuru laikā tiek destruēti intraokulāro šķidrumu producējošie audi, palēnina intraokulārā šķidruma produkciju, neprasot hronisku medikamentu lietošanu. Minimāli invazīvās mūsdienīgās cikloablācijas procedūras ir endoskopiskā ciklofotokoagulācija, endoskopiskā ciklofotokoagulācija plus un augstas intensitātes fokusētā ultraskaņa (HIFU – *high intensity focused ultrasound*). Tas ir ļoti iespējams, ka jauni intraokulāro spiedienu samazinoši medikamenti un manipulācijas, kas darbojas uz trabekulāro zonu, ietekmēs arī acs iekšējā šķidruma produkciju, jo trabekulārā zona un ciliārā ķermeņa izaugumi anatomiski atrodas ļoti tuvu. Ciliārais ķermenis ir neliela, gredzenveida muskuloepitēliāla struktūra, kurai stromu un neirovaskulārās struktūras pārklāj

divrindu epitēlijs. Priekšējai daļai (*pars plicata*) ir izaugumi, kas atrodas mugurējā kamerā. Mugurējā daļa (*pars plana*) ir relatīvi plakana, avaskulāra un tai nav šo izaugumu (2.4. attēls).



2.4. attēls. Ciliārā ķermeņa atrašanās vieta un uzbūve (Francis et al., 2017)

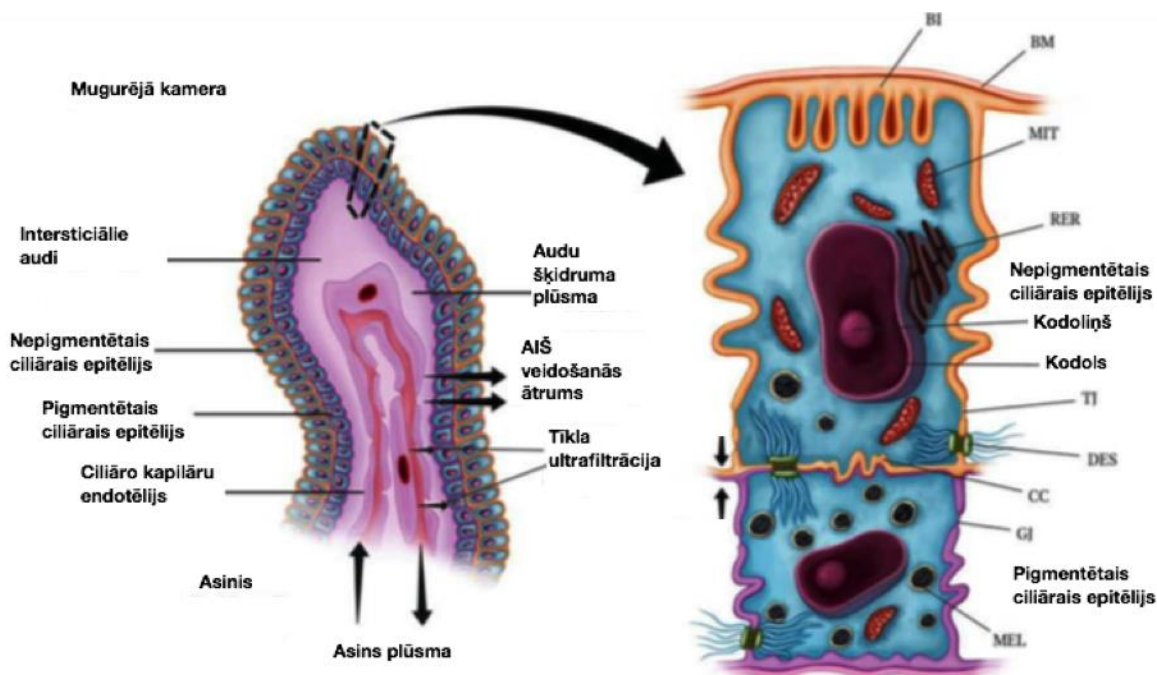
Ciliārais ķermenis sevī ietver *pars plicata* priekšpusē un *pars plana* mugurpusē. Ciliārie izaugumi ir daļa no izteikti vaskulārās *pars plicata* daļas un ir iekļauti intraokulārā šķidruma sekrēcijas procesā mugurējā kamerā.

Pars plana ir ar mazāku vaskularizāciju un tādējādi tā ir vieta, kurā tiek veikta intraokulārā ķirurģija.

Ciliārā ķermeņa apasiņošana notiek caur priekšējo ciliāro un mugurējām garajām ciliārajām artērijām. *A. ophthalmica* zari sadalās septiņās muskulārajās artērijās, kas apasiņo ekstraokulāros muskuļus un turpinās kā priekšējās ciliārās artērijas, kas veido intermuskulāro loku ciliārajā muskulī un mazo arteriālo loku varavīksnenē. Divas garās mugurējās ciliārās artērijas (mediālā un laterālā), izejošas no *a. ophthalmica*, virzās uz dzīsleni un veido lielo arteriālo loku, kas apasiņo ciliāros izaugumus, un beidzas mazajā arteriālajā lokā varavīksnenē.

Ciliārā ķermeņa venozā attece notiek caur četrām vortikozajām vēnām uz augšējo un apakšējo oftalmisko vēnu. Ciliārā ķermeņa izaugumu kapilāri ir ar augstu caurlaidību, kas nodrošina proteīnu un elektrolītu izplūšanu ciliārā ķermeņa stromā intraokulārā šķidruma produkcijas nodrošināšanai. Ne visas ciliārā ķermeņa stromas substances iekļūst intraokulārajā šķidrumā sakarā ar to, ka starp nepigmentētā ciliārā epitēlija šūnām ir necaurlaidīgi savienojumi. Nepigmentētais epitēlijs un varavīksnenes kapilāru necaurlaidīgie savienojumi veido daļu no hematohumorālās barjeras un nodrošina intraokulārā šķidruma sekrēcijas pretestību. (Francis et al., 2017)

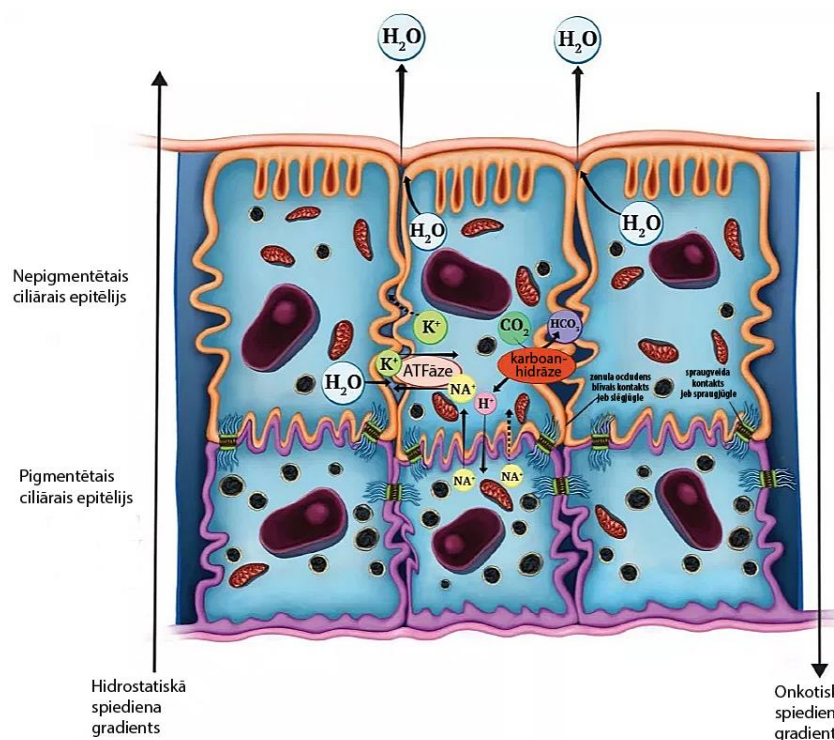
Divrindu epitēlijs sastāv no pigmentepitēlija šūnām, kuru pamatne vērsta pret stromu, un nepigmentētām epitēlija šūnām, kuru pamatne vērsta pret mugurējo kameru. Abu veidu pigmentepitēlija šūnas kontaktējas ar virsotnēm, veidojot acs iekšējā šķidruma sekrēcijas specializētu vienību (2.5. attēls).



2.5. attēls. Ciliārā ķermeņa izauguma uzbūve, divrindu epitēlija novietojums (Francis et al., 2017)

Ciliārie izaugumi ir pārklāti ar divkārtu epitēliju. Ciliāro izaugumu stromai ir izteikts asinsvadu tīklojums ar caurlaidīgu endotēliju. Nepigmentētais epitēlijs ir bagāts ar mitohondrijiem, kas savukārt nodrošina enerģiju intraokulārā šķidruma sekrēcijai. BI – bazālas invaginācijas, BM – bazālā membrāna, CC – ciliārie kanāli, DES – desmosomas, FE – fenestrēts kapilāru endotēlijs, GJ – spraugveida kontakts jeb sprauņugle, MEL – melanosoma, MIT – mitohondrijs, RER – graudainais endoplazmatiskais tīkls, TJ – blīvais kontakts jeb slēgējūgle.

Intraokulārā šķidruma produkcija ir nepārtraukts un aktīvs process, kas patērē enerģiju. Intraokulārā šķidruma sastāvdaļām jāiziet cauri ciliārā kapilāra sienīnai, ciliārā izauguma stromai un divrindu epitēlijam pirms tas nokļūst mugurējā kamerā. Intraokulārā šķidruma veidošanās un sekrēcija uz mugurējo kameru norit vairākos etapos: (1) konvektīvā jonu, olbaltumu, ūdens piegāde no ciliārā ķermeņa apasiņošanas sistēmas; (2) difūzija un ultrafiltrācija no kapilāriem uz stromu onkotiskā, hidrostatiskā un koncentrācijas gradienta ietekmē; (3) aktīvs jonu transports uz nepigmentēto epitēlija šūnu starpsūnu telpu ar sekojošu šķidruma ieplūšanu mugurējā kamerā (2.6. attēls).



2.6. attēls. **Intraokulārā šķidruma veidošanās** (Francis et al., 2017)

Intraokulārais šķidrums veidojas no asins plazmas nepārtraukta, aktīva jonu transporta ceļā no NPE šūnām uz intersticiālajām spraugām. Intersticiālajās spraugās joni veido osmotisko gradientu, kas piesaista ūdeni. Dažādi šķīstošo vielu sūkņi nodrošina transportu, darbojoties Na–K–adenozīna trifosfatāzei (ATFāze). NPE starpsūnu savienojumi sekmē ūdens virzīšanos uz mugurējo kameru.

Intraokulārā šķidruma veidošanos un sekrēciju nevar tieši izmērīt. Lai gan intraokulārā šķidruma kustību jeb šķidruma plūsmas ātrumu no mugurējās kameras uz priekšējo kameru var noteikt ar dažādām metodēm, pēdējās desmitgadēs par zelta standartu acs šķidruma plūsmas ātruma mērīšanai kļuvusi fluorofotometrija. Intraokulārā šķidruma plūsmas ātrums ir mazāks nekā tā sekrēcija, jo daļa intraokulārā šķidruma ietek stiklveida ķermeņa dobumā vai arī tiek absorbēta ciliārajā ķermenī, lēcā, varavīksnenē un tādējādi nav izmērāma. (Francis et al., 2017)

2.5. Intraokulārā šķidruma plūsmas izmaiņas un to ietekmējošie faktori

Lai intraokulārais spiediens tiktu uzturēts stabilā līmenī, ir nepieciešams balanss starp intraokulārā šķidruma produkciju, cirkulāciju un attecī. Intraokulārā šķidruma plūsmas dinamikas rādītāji ir intraokulārā šķidruma produkcija, trabekulārā caurlaidība, intraokulārā šķidruma drenāža cauri uveosklerālajam ceļam un spiediens episklerālajās vēnās. Kad kāds no šiem parametriem tiek mainīts, balanss starp intraokulārā šķidruma produkciju un tā aizplūšanu tiek traucēts, kas tieši ietekmē intraokulāro spiedienu. (Shaarawy et al., 2015)

2.5.1. Vecuma izmaiņas

Ar gadiem acs priekšējās kameras dziļums un tilpums samazinās un intraokulārā šķidruma produkcija palēninās. Intraokulārā šķidruma plūsma vidēji samazinās par 0,0015–0,003 $\mu\text{L}/\text{min}/\text{gadā}$. Tas korelē ar datiem, ka pēc 10 gadu vecuma intraokulārā šķidruma plūsma samazinās par 2–3,5 % 10 gadu laikā. Pēc 60 gadu vecuma šī samazināšanās paātrinās līdz 0,025 $\mu\text{L}/\text{min}$ gadā jeb 1–2 % samazināšanās gadā. Samazināšanās iemeslus saista ar vecuma radītām izmaiņām nepigmentētajās epiteliālajās šūnās, stromas asinsvados, kā arī ciliārā muskuļa šķiedrās. Nepigmentēto epiteliālo šūnu bazālā membrāna ar vecumu sabiezējas. 60–70 gadu veciem indivīdiem tā ir biezāka nekā indivīdiem līdz 50 gadu vecumam. Ar gadiem nepigmentētajās epiteliālajās šūnās uzkrājas lipofuscīns, lizosomas un lipīdi. Ektracellulārās matricēs uzkrāšanās stromā vienlaicīgi ar endotēlija bazālās membrānas sabiezēšanos var ietekmēt ciliārā ķermeņa epiteliālo šūnu apgādi ar barības vielām un skābekli, tādējādi samazinot intraokulārā šķidruma veidošanos. Ir iespējams, ka arī citi faktori, tādi kā neirālā un humorālā autoregulācija, nepigmentēto epiteliālo šūnu skaits, cellulārā un organelļu funkcionalitāte, kā arī atbilde uz šūnu signālmolekulām var mainīties, indivīdam novecojot. (Schlotzer–Schrehardt et al., 1990)

2.5.2. Intraokulārais spiediens

Intraokulārā šķidruma sekrēcija un plūsma ir relatīvi nejūtīga uz intraokulārā spiediena izmaiņām. Ja vesels indivīds 30 minūtes līdz 8 stundas atrodas pozā ar noliektu galvu uz leju, intraokulārais spiediens strauji paaugstinās, paliek paaugstinātā līmenī, kamēr galva netiek pacelta un atgriežas normālā līmenī uzreiz pēc galvas pacelšanas uz augšu. Intraokulārā šķidruma fluorofotometriskie rādītāji paliek nemainīgi, neskatoties uz intraokulārā spiediena izmaiņām, kas radušās, izmainot galvas pozīciju. Pat pie hroniskas intraokulārā spiediena paaugstināšanās, piemēram, pie pseidoeksfoliatīvā sindroma, PAKG, kā arī okulārās hipertensijas, intraokulārā šķidruma plūsma paliek relatīvi nemainīga. Atteces uzlabošana un intraokulārā spiediena samazināšanās neietekmē intraokulārā šķidruma produkciju. Ja intraokulārais spiediens samazinās acs patoloģiju gadījumos, piemēram, kad attīstās acs hipotonija pie iridociklīta, ir novērota intraokulārā šķidruma plūsmas samazināšanās. Savukārt acs posttraumātiskas hipotonijas gadījumā intraokulārā šķidruma plūsma neizmainās. Tādējādi intraokulārā šķidruma produkcija nav regulators mehānisms, kas kontrolē intraokulāro spiedienu. (Francis et al., 2017)

2.6. Intraokulārā šķidruma veidošanās 24 stundu ritms

Intraokulārā šķidruma plūsma mainās 24 stundu laikā. Dienas laikā intraokulārā šķidruma plūsma ir 2–4 $\mu\text{L}/\text{min}$, bet nakts laikā veseliem cilvēkiem tā palēninās apmēram par 50 %. Šādu 24 stundu ritmu novēro visu vecuma grupu indivīdiem. Gan okulārās hipertensijas, gan PAKG pacientiem dienas laikā intraokulārā šķidruma plūsma saglabājas normas robežās. Savukārt nakts laikā okulārās hipertensijas pacientiem tā samazinās līdzīgi kā veselajiem, bet PAKG pacientiem tā nesamazinās tādā apmērā kā veselajiem indivīdiem. (Francis et al., 2017) 24 stundu svārstībām kā iemeslu min β -adrenerģiskās aktivitātes samazināšanos miega laikā. Ir apstiprināts fakts, ka β -adrenerģiskie antagonisti nesamazina intraokulāro spiedienu nakts laikā. Adrenerģiskie agonisti, piemēram, epinefrīns, norepinefrīns, isoproterenols un terbutalīns ietekmē intraokulārā šķidruma plūsmu, bet ne konsekventā veidā. Kortikosteroīdiem, melatonīnam, cikliskajam adenoīna monofosfātam (cAMP), adenoīnam, arginīnam–vazopresīnam un dopamīnam ir ietekme uz intraokulārā šķidruma plūsmas diennakts svārstībām. (Francis et al., 2017)

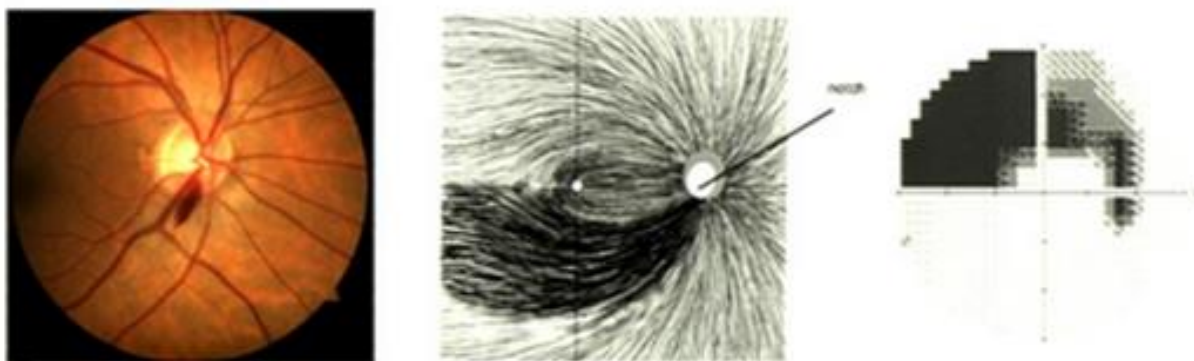
2.7. Glaukomas veidi

Glaukoma ir hroniska, deģeneratīva, progresējoša redzes nerva neiropātija, kuras rezultātā attīstās tīklenes ganglionāro šūnu disfunkcija un bojāeja, attīstās redzes lauka defekti, kā arī glaukomi raksturīgas strukturālās izmaiņas – tīklenes nervu šķiedru slāņa biezuma samazināšanās un redzes nerva glaukomatozas ekskavācijas attīstīšanās (Quigley, 2005).

Izšķir vairākas glaukomas formas:

- 1) primāra atvērta kakta glaukoma (PAKG). PAKG gadījumā acs iekšējais šķidrums brīvi piekļūst trabekulārajam tīklam priekšējās kameras kaktā, caur kuru šķidrums tālāk aiztek no acs; tā ir slimība, kurai nav cita izskaidrojama iemesla;
- 2) Primārā slēgta kakta glaukoma (PSKG). PSKG gadījumā intraokulārā spiediena paaugstināšanās ir saistīta ar priekšējā atvērta kakta slēgšanos.
- 3) Sekundāra atvērta kakta glaukoma. Sekundāra atvērta kakta glaukoma tiek nosaukta pēc galvenā slimību izraisošā iemesla: pseidoeksfoliatīvā, pigmenta, lēcas inducēta, uveīta vai kortikosteroīdu lietošanas gadījumā. Dažos no šiem gadījumiem novēro atvērta un slēgta kakta glaukomas kombināciju.
- 4) Kombinēta glaukoma. (European Glaucoma Society, 2014)

Gan PAKG, gan PSKG formām ir raksturīga progresējoša optiska neiropātija ar redzes lauka zudumu un raksturīgām strukturālām izmaiņām – tīklenes nervu šķiedru slāņa plānināšanos un glaukomatozas ekskavācijas veidošanos redzes nervā (2.7. attēls).



2.7. attēls. **Glaukomas radītās strukturālās un funkcionālās izmaiņas** (Fechtner et al., 1994)

Attēlos no kreisās puses uz labo redzams: 1 – fundus foto ar redzes nerva disku, no tā izejošiem tīklenes asinsvadiem – artērijām un vēnām, uz redzes nerva malas pret plkst. septiņiem redzama liesmveidīga hemorāģija, kas var liecināt par glaukomas progresiju un parasti parādās pie dekompensēta intraokulārā spiediena glaukomas pacientiem. 2 – zīmējumā attēlots tīklenes nervu šķiedru slānis, šķiedru novietojums attiecībā pret redzes nervu, attēlā redzamās tumšākās šķiedras ir glaukomas radītā bojājuma rezultātā palikušas plānākas un, tām izzūdot, veidojas redzes lauka defekts. 3 – perimetrijas izdrukā melnā krāsā redzams redzes lauka defekts augšējā nazālajā kvadrantā, kas ar lokveida paracentrālu skotomu savienojas ar redzes nerva projekcijas vietu – aklo plankumu. Redzamā redzes lauka defekta lokalizācija un izmērs atbilst 2. attēlā redzamajai tīklenes nervu šķiedru slāņa bojājuma lokalizācijai un izmēram.

Glaukomas diagnoze tiek uzstādīta, balstoties uz vairākiem parametriem (2.2. tabula). Glaukomas formas atšķir, pamatojoties uz acs izmeklējumu atradni, biežāk pielietojot Fostera ieteikto klasifikācijas sistēmu (Foster et al., 2002).

2.2. tabula

Glaukomas diagnozes kritēriji (Foster et al., 2002)

Pirmās kategorijas diagnoze (strukturāli un funkcionāli pierādījumi)
Ekskavācijas: diska attiecība (e/d) vai e/d simetrija $\pm 97.5\%$ no normālās populācijas vai Neirolretinālās apmales platums samazināts līdz ≤ 0.1 e/d (starp plkst. 11 līdz plkst. vieniem vai starp plkst. pieciem līdz plkst. septiņiem) +
Pierādāms redzes lauka defekts, kas saistāms ar glaukomas procesu
Otrās kategorijas diagnoze (progresīvi strukturāli bojājumi ar nepierādītu lauka zudumu)
e/d vai e/d asimetrija $\geq 99.5\%$ no normālās populācijas
Trešās kategorijas diagnoze (redzes nerva disks nav saskatāms)
Redzes asums $< 3/60$ un intraokulārais spiediens $> 99.5\%$ vai Redzes asums $< 3/60$ un bijusi glaukomas operācija vai Pieejama medicīniskā dokumentācija, kas apstiprina glaukomatozu saslimstību

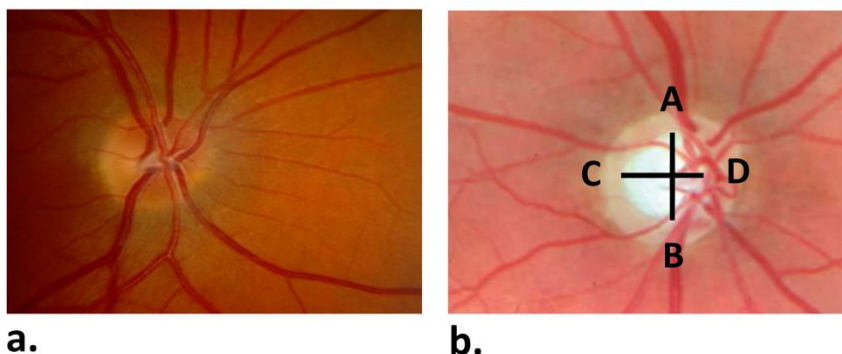
Pacienti ar aizdomām par slēgtu priekšējās kameras kaktu atrod iridotrabekulāro kontaktu (mūsdienās to definē, ja kontakts ir $\geq 180^\circ$) bez intraokulārā spiediena paaugstināšanās vai priekšējās perifērās sinehijas. Pacienti ar primāru priekšējās kameras kakta slēgšanos atbilst tiem pašiem kritērijiem par iridotrabekulāro kontaktu, kā pacienti ar

aizdomām par priekšējās kameras kakta slēgšanos, kā arī tiem konstatē paaugstinātu intraokulāro spiedienu, priekšējās perifērās sinehijas vai abus. Šiem pacientiem var novērot iridotracelulārā kontakta radītas sūdzības, bet viņiem var nebūt glaukoma. Personām ar PSKG ir gan kritēriji, kas atbilst personām ar aizdomām par slēgtu priekšējās kameras kaktu, gan arī raksturīgais redzes nerva bojājums. Ja rodas akūta, simptomātiska intraokulārā spiediena paaugstināšanās, ko izraisa priekšējā kameras kakta slēgšanās, tad novēro akūtu glaukomas lēkmi.

Tā kā PAKG un PSKG atšķiras epidemioloģiski, patoģenētiski un radītās optiskās neiropatijas ziņā, tad tās uzskata par dažādiem patoloģiskiem acs stāvokļiem. (Gazzard et al., 2002; Gazzard et al., 2003; Sihota et al., 2005; Wang et al., 2004) Abas minētās glaukomas formas var attīstīties sekundāri kā sekas citām acu patoloģijām.

2.7.1. Primāra atvērta kakta glaukoma

Visbiežāk sastopamais glaukomas veids ir primāra atvērta kakta glaukoma (PAKG), kas klīniski izpaužas ar redzes nerva glaukomatozās ekskavācijas veidošanos un defektiem redzes laukā, bet attēces ceļi, priekšējās kameras kakti ir atvērs un nav citu akūtu iemeslu, piemēram, iekaisuma vai traumas (2.8. attēls).



2.8. attēls. **Redzes nerva izmaiņas glaukomas gadījumā** (Foto no autores personīgā arhīva)

a. Normālais redzes nervs. b. Redzes nervs glaukomas gadījumā – vertikālā redzes nerva ekskavācija (AB); horizontālā redzes nerva ekskavācija (CD).

2.7.2. Primāras atvērta kakta glaukomas izplatība un nozīme veselības aprūpes jomā

Pasaulē prognozē glaukomas pacientu skaita palielināšanos tuvākajā desmitgadē. Jaunākās prognozes par esošo glaukomas izplatību pasaulē un nākotnes perspektīvām liecina, ka globālā prevalence ir 3,54 % ar visaugstāko izplatību Āfrikā. Ja 2013. gadā glaukomas pacientu skaits (40–80 gadu vecumā) bija 64,3 miljoni, tad 2040. gadā to skaits palielināsies līdz 111,8 miljoniem, no tiem lielākā daļa dzīvos Āzijā un Āfrikā (Tham et al., 2014). Sakarā ar straujo populācijas novecošanos pasaulē, precīzi aprēķini par esošo glaukomas prevalenci un tās izmaiņām nākotnē ir svarīgi, lai veidotu adekvātu veselības aprūpes politiku.

Glaukomas saslimšanas risks un glaukomas veidi atšķiras starp rasēm un valstīm. ASV afroamerikāņu pārstāvju vidū novēro augstāku glaukomas izplatību nekā starp baltās rases pārstāvjiem (Friedman et al., 2006; Tiesch et al., 1991). Ja Austrumāzijas valstīs PAKG ir biežāk sastopama nekā PSKG (Iwase et al., 2004; Wang et al., 2010), tad mongolieši un birmieši vairāk slimo tieši ar PSKG nekā ar PAKG (Casson et al., 2007; Song et al., 2011). Tomēr jāatzīst, ka ir grūti iegūt sistemātisku kopainu par globālajiem glaukomas virzieniem un tendencēm, jo glaukomas prevalences aprēķini dažādām populācijām ir nepilnīgi un ierobežoti. Pētījumi, kas veikti šajā aspektā, atšķiras starp vecuma grupām, pēc struktūras, ar ģeogrāfisko reģionu, tautību, izmeklēšanas metodēm un ar glaukomas definīciju (Foster et al., 2002). Iepriekšējie pētījumi par glaukomas incidenci un prevalenci 2010. un 2020. gadā, kurus veica Kviglejs un Bromans (Quigley and Broman, 2006) tika publicēti pirms vairāk kā 13 gadiem, tie vairāk koncentrējās uz Eiropā dzīvojošām tautām un šie dati jau ir novecojuši. Pēdējā laikā tika veikti vairāki glaukomas populācijas pētījumi Āzijā, kas palīdz precīzāk aprēķināt globālo glaukomas prevalenci (Kim et al., 2012; Song et al., 2011; Pan et al., 2013; Wong et al., 2008). Ņemot vērā to, ka Āzija pārstāv 60% no visas pasaules populācijas, analizējot nesen Āzijā iegūtos datus, var iegūt mūsdienīgāku priekšstatu par globālo glaukomas izplatību.

Pēc 2014. gada aprēķiniem PAKG kopējā prevalence bija 3,05 %, un primāras slēgta kakta glaukomas prevalence bija 0,50 %. Kviglejs un Bromans 2006. gadā aprēķināja, ka 2010. gadā glaukomas prevalence būs 2,65 %, no tiem PAKG 1,96 % un PSKG 0,69 % (Quigley et Broman, 2006). Arī viņi, līdzīgi kā Tams ar līdzautoriem (Tham et al., 2014), Āfriku uzskatīja par reģionu ar visaugstāko glaukomas izplatību, bet tieši no šī reģiona trūka ar populāciju saistītu pētījumu. Iepriekšējie glaukomas prevalences aprēķini 2006. gadā un prognozes par pacientu skaita pieaugumu bija zemāki nekā 2014. gadā publicētie aprēķini. Jāņem vērā, ka pēdējos gados tika veikti un publicēti vairāk kā 20 pētījumi, pamatojoties uz populāciju izpēti, pārsvarā no Āzijas (Kim et al., 2012; Song et al., 2011; Pan et al., 2013; He et al., 2006; Senthil et al., 2010), kā arī PSKG prevalences pētījumu rezultāti no Āfrikas un Latīņamerikas reģioniem (Budenz et al., 2013; Ntim–Amponsah et al., 2004; Sakata et al., 2007). Saistībā ar rasi PAKG daudz biežāk sastop afroamerikāņiem, kas sakrīt ar agrāk izdarītajiem aprēķiniem un ziņojumiem (Rudnicka et al., 2006), bet PSKG izplatība augstāka Āzijas iedzīvotājiem. Šis apstiprinājums ir līdzīgs ar iepriekšējām prognozēm (Quigley and Broman, 2006; Foster et al., 2001), norādot, ka lielākais uzsvars uz PSKG atklāšanu un ārstēšanu galvenokārt nepieciešams Āzijā.

Pētījumi par dzimuma un dzīvesvietas ietekmi uz PAKG prevalenci parādīja, ka vīrieši slimo par 36 % biežāk nekā sievietes. Ir pierādīts, ka tiem iedzīvotājiem, kas dzīvo pilsētās,

par 58 % biežāk atklāj glaukomu nekā lauku iedzīvotājiem. Daļēji to var saistīt ar augstāku tuvredzības izplatību pilsētu iedzīvotājiem salīdzinot ar lauku iedzīvotājiem (Marcus et al., 2011). Var izdalīt arī citus potenciāli atšķirīgus faktorus pilsētnieku un lauku iedzīvotāju dzīvesveidā, kas var ietekmēt glaukomas biežumu. Tie varētu būt atšķirīgie stresa līmeņi, apkārtējās vides piesārņojuma atšķirības, diētas atšķirības, fiziskās aktivitātes atšķirības un blakus slimību atšķirības. Ir nepieciešami turpmāki pētījumi, kas noskaidrotu mehānismus, kas ir pamatā glaukomas prevalences atšķirībām atkarībā no dzīvesvietas.

2.7.3. Primāras atvērta kakta glaukomas riska faktori

Riska faktoru apzināšanai ir ļoti liela nozīme lēmumu pieņemšanā, kas saistīta ar glaukomas diagnozes uzstādīšanu un glaukomas pacienta ārstēšanu. Glaukomas riska faktoru identificēšanas mērķis ir atpazīt pacientus ar lielāku slimības progresijas un simptomātiska redzes zuduma risku, kas var negatīvi un neatgriezeniski ietekmēt pacienta dzīves kvalitāti. (Shaarawy et al., 2015)

2.7.3.1. Demogrāfiskie primāras atvērta kakta glaukomas riska faktori

Rase

PAKG biežāk sastop afroamerikāņiem, kas dzīvo Karību reģionā un ASV, nekā baltās rases pārstāvjiem (Buhrmann et al., 2000; Tielsch et al., 1991; Leske et al., 1994). Aptuveni 7 % no visiem afrokarībiešiem vecumā virs 40 gadu vecumam, kas dzīvo Barbadosā, slimo ar PAKG. Slimības izplatība šajā populācijā vairākas reizes pārsniedz PAKG izplatību starp baltās rases un jauktās rases pārstāvjiem, kas dzīvo tajā pašā reģionā (Leske et al., 1994). Šo izteikto izplatības starpību starp rasēm apstiprina dažādu rasu pētījums, kas tika veikts Baltimorā, kurš apstiprināja, ka PAKG biežums afroamerikāņu vidū ir gandrīz četras reizes lielāks nekā personām ar eiropiešu izcelsmi, kas dzīvo tajā apkaimē (Tielsch et al., 1991).

PAKG ir vairāk izplatīta starp spāņu izcelsmes iedzīvotājiem, salīdzinot ar baltās rases pārstāvjiem, īpaši vecuma grupā virs 60 gadiem (Quigley et al., 2001; Varma et al., 2004.) Spāniski runājošo vidū PAKG prevalence un incidence ir lielāka nekā baltās rase pārstāvjiem, bet mazāka nekā afroamerikāņiem. PAKG biežāk sastop starp ķīniešiem un Āzijas indiešiem nekā tika minēts iepriekš un pie tam PAKG izplatība šo rasu vidū ir tikai nedaudz zemāka nekā baltās rases pārstāvjiem (Foster et al., 2000; Ramakrishnan et al., 2003; Liang et al., 2011; Dandona et al., 2000; Wang et al., 2010; Song et al., 2011).

Vecums

Ir pamatoti pierādījumi, ka lielāks indivīda vecums ir neatkarīgs riska faktors acs hipertensijas attīstībai par glaukomu (Medeiros et al., 2008). Kaut arī PAKG ir izteikti saistīta

ar pacienta vecuma palielināšanos un paaugstināts intraokulārais spiediens ir galvenais šīs saslimšanas riska faktors, normā intraokulārajam spiedienam līdz ar vecumu nav jāpaaugstinās. Longitudinālā pētījumā tika konstatēts, ka deviņu gadu novērošanas laikā iedzīvotājiem vecumā no 50 līdz 59 gadiem, intraokulārais spiediens nedaudz paaugstinājās, savukārt indivīdiem vecumā no 60 gadiem un vairāk, tādā pašā novērošanas periodā tika novērota neliela intraokulārā spiediena samazināšanās (Wu et al., 2006). Turklāt afroamerikāņu izcelsmes indivīdiem, kuriem ir neapstrīdami augstāks risks saslimt ar PAKG, ne vienmēr ir augstāks intraokulārais spiediens kā eiropēdās rases pārstāvjiem (Sommer et al., 1991 (b)). Kaut arī intraokulārā spiediena iedzimtība ir augsta (56–64%) (Carbonaro et al., 2009), līdz šim ir atklāti ļoti nedaudzi gēnu lokusi, kas saistīti ar šo pazīmi (Van Koolwijk et al., 2012; Ozel et al., 2014). Nesen peļu modelī ar samazinātu AP-2β un AP-2δ proteīnu ekspresiju (abi šie proteīni tiek ekspresēti acīs) tika novērotas tādas acu anomālijas un intraokulārā spiediena palielināšanās, kas ir līdzīgas izmaiņām PAKG gadījumos (Barzago et al., 2017).

Vairāki populāciju pētījumi arī ir apstiprinājuši, ka PAKG incidence pieaug līdz ar vecumu. Divos pētījumos, t.i., acs hipertensijas ārstēšanas pētījumā OHTS (*Ocular Hypertension Treatment Study*) un Eiropas glaukomas profilakses pētījumā EGPS (*European glaucoma prevention study*) tika apstiprināts, ka gados vecākiem pacientiem ar acs hipertensiju, palielinoties vecumam, ir paaugstināts risks attīstīties glaukomi (Gordon et al., 2002; Miglior et al., 2007). Arī citi autori ir atzinuši, ka PAKG izplatība būtiski pieaug līdz ar vecumu (Tielsch et al., 1991, Mitchell et al., 1996; Leske et al., 1994). Īpaši raksturīgs tas ir spāņu izcelsmes indivīdiem vecumā virs 80 gadu vecumam (Quigley, 2006). Multinacionālais populāciju pētījums Baltimorā parādīja, ka gan baltās rases pārstāvjiem, gan afroamerikāņiem laikā no piektās līdz devītajai dzīves dekādei glaukomas izplatība pieaug desmitkārtīgi (Tielsch et al., 1991).

Dzimums

Nav izteiktas saistības starp dzimumu un glaukomas izplatību. Vairāki pētījumi apstiprina, ka PAKG ir biežāk sastopama vīriešu vidū (Foster et al., 2000; Ramakrishnan et al., 2003; Leske et al., 1994; Dielemans et al., 1994; Leibowitz et al., 1980; Tham et al., 2014). Turpretīm citu pētījumu rezultāti neapstiprina glaukomas izplatības atšķirības starp sievietēm un vīriešu dzimumu (Coffey et al., 1993; Liang et al., 2011; Tielsch, 1991). Savukārt vēl citos pētījumos tika apstiprināta augstāka izplatība tieši starp sievietēm (Mitchell et al., 1996; Leske et al., 1994).

Ģimenes anamnēze

Ir ziņots, ka Baltimoras iedzīvotājiem, kuri apstiprināja, ka kādam no viņu ģimenes locekļiem ir glaukoma, risks saslimt ar glaukomu pašiem bija no divām līdz četrām reizēm lielāks nekā tiem, kuriem ģimenes anamnēzē nebija glaukoma. Risks palielinājās, ja kādam no brāļiem, māsām vai vecākiem bija glaukoma, bet nepalielinājās, ja ar glaukomu bija saslimis paša bērns (Tielsch et al., 1994). Tie pacienti, kuri jau slimoja ar glaukomu, daudz biežāk varēja apstiprināt pozitīvu ģimenes anamnēzi salīdzinot ar tiem, kuri neko par savu saslimšanu ar glaukomu iepriekš nezināja. Tas liecina par to, ka parasti pacienti sāk interesēties par glaukomas gadījumiem citu ģimenes locekļu vidū tikai pēc tam, kad viņiem šī slimība ir konstatēta (Tielsch et al., 1994).

Populāciju gadījuma kontrolēti pētījumi Holandē precīzāk noteica ģimenes anamnēzes nozīmi, tieši oftalmoloģiski izmeklējot PAKG pacientu pirmās pakāpes radniekus ar un bez PAKG. Viņi atklāja, ka PAKG pacientu brāļiem un māsām ir deviņas reizes augstāks risks saslimt ar glaukomu nekā kontroles grupas pacientu brāļiem un māsām. Tas norāda to, ka pozitīvas ģimenes anamnēzes loma ir lielāka, nekā iepriekš bija domāts un secināts no pētījumiem, kuros par ģimenes anamnēzi tika spriests tikai pēc iegūtajām pacientu aptaujām (Wolfs et al., 1998). Augsta saslimšanas riska Afro–Karību populācijā gandrīz 30 % PAKG slimnieku pirmās pakāpes radniekiem tika konstatēta PAKG, aizdomas par PAKG vai okulārā hipertensija, neskatoties uz to relatīvi jaunu vidējo vecumu – 47 gadiem (Leske et al., 2001). Tā kā ir būtisks risks, ka glaukomas pacienta brāļi, māsas un bērni var būt slimi ar glaukomu, un ir zināms, ka ģimenes locekļi nereti ir slikti informēti par to, ka kādam no pirmās pakāpes radniekiem ir glaukoma (Tielsch et al., 1994; McNaught et al., 2000), ir svarīgi, ka PAKG pacienti informē savus tuvākos radniekus un bērnus par to, ka viņiem ir paaugstināts risks saslimt ar šo slimību.

Ģenētiskais pamats šai slimības pārmantojamībai ģimenes ietvaros joprojām ir nezināms. Uz šo brīdi ir zināmi divi gēni: miocilīns (Stone et al., 1997) un optineirīns (Rezaie et al., 2002), kas atbild par autosomāli dominanto PAKG pārmantojamības tipu, lai gan slimību ierosinošas mutācijas ir atrastas procentuāli nelielam skaitam PAKG pacientu (Rezaie et al., 2002; Fingert et al., 1999). Glaukomas ģenētika ir sarežģīta. Tiek uzskatīts, ka slimība evolucionāri ir izveidojusies daudzu gēnu mijiedarbības rezultātā, un lielākā daļa šo ģenētisko faktoru vēl joprojām nav atklāta (Libby et al., 2005). Arī nekādi apkārtējās vides faktori (izņemot kortikosteroīdu lietošanu (Kersey et al., 2006)) nav saistāmi ar glaukomas attīstīšanos.

2.7.3.2. Klīniskie faktori primāras atvērta kakta glaukomas attīstībai

Intraokulārais spiediens

Paaugstināts intraokulārais spiediens ir tieši saistīts ar glaukomas attīstību un ir viens no svarīgākajiem PAKG riska faktoriem. Turklāt tas ir vienīgais ietekmējamais faktors. Pētījumu rezultāti rāda, ka paaugstināts intraokulārais spiediens ir riska faktors gan glaukomas izplatībai (Buhrmann et al., 2000; Ramakrishnan et al., 2003; Sommer, 1991 (b)), gan slimības biežumam (Kass et al., 2002; Leske et al., 2003). Glaukomas risks būtiski palielinās tām personām, kurām intraokulārais spiediens ir paaugstināts virs 20 mmHg. Turklāt, daudzi populāciju pētījumi apliecina, ka glaukomas risks nepārtraukti palielinās, pieaugot intraokulārā spiediena lielumam, sākot pat no tik zema intraokulārā spiediena lieluma kā 12 mmHg (Buhrmann et al., 2000; Ramakrishnan et al., 2003; Sommer, 1991 (b)).

Intraokulārā spiediena nozīmi glaukomatozā bojājuma attīstībā apstiprina atradne, ka pacientam ar asimetrisku intraokulāro spiedienu, izteiktāks redzes lauka zudums parasti ir tajā acī, kurā šis rādītājs ir augstāks (Leske et al., 2003; Cartwright et al., 1988). Vairāki pētījumi apstiprina, ka intraokulārā spiediena samazināšana ar glaukomu slimās acīs vai tādās acīs, kur var attīstīties glaukoma, samazina redzes lauka bojājumu attīstības iespēju (Kass et al., 2002; Leske et al., 2003; Heijl et al., 2002). Ārstēšana, kuras rezultātā tiek samazināts intraokulārais spiediens, būtiski samazina glaukomas attīstīšanās risku (Kass et al., 2002, 2010). Turklāt, apzinoties augsta intraokulārā spiediena precīzās kontroles lomu glaukomas attīstībā ilgstošā laika posmā, pacientiem tiek piedāvātas arī attālinātas intraokulārā spiediena monitorēšanas iespējas ar telemetrisku intraokulārā spiediena sensoru palīdzību (Koutsonas et al., 2018).

Pēc virziena analīzes datiem ir aprēķināts, ka uz katru intraokulārā spiediena palielināšanos par 1 mmHg virs augšējās normas robežas PAKG attīstīšanās risks baltās rases pārstāvjiem pieaug par 11–12 % (Le et al., 2003; Czudowska et al., 2010), āfrikāņu izcelsmes pārstāvjiem par 10 % (Nemesure et al., 2007) un spāniski runājošajiem Amerikas iedzīvotājiem par 18 % (Jiang et al., 2012). Tomēr, neskatoties uz ļoti izteiktu intraokulārā spiediena un glaukomas saistību, intraokulārā spiediena rādītājs lielā gadījumu skaitā ir līdzīgs gan cilvēkiem ar glaukomu, gan bez glaukomas, un tas padara intraokulārā spiediena lieluma noteikšanu par relatīvi vāju glaukomas skrīninga mērķi. Tā, piemēram, tika veikts glaukomas pētījums ASV spāņu izcelsmes iedzīvotāju vidū, pielietojot kā glaukomas skrīninga metodi tikai intraokulārā spiediena noteikšanu, kad tas ir augstāks par 22 mmHg, un 80 % no PAKG gadījumiem netika konstatēti (Quigley et al., 2001).

Citiem faktoriem, tādiem, kā ķermeņa masas indekss (Oh et al., 2005), asins spiediens (Klein et al., 2005) un cukura diabēts (Wu et al., 2006) ir nelielas pozitīvas asociācijas ar intraokulāro spiedienu. Ķermeņa pozīcijas maiņai nav lielas ietekmes uz intraokulārā

spiediena lielumu. Mainot pozīciju no sēdus uz guļus stāvokli, paredzamās intraokulārā spiediena palielināšanās izmaiņas ir apmēram 3 mmHg (Lee et al., 2012, 2013). Tikai dažas medicīniskas situācijas ietekmē intraokulārā spiediena lielumu (Arevalo et al., 1996; Garcia Filho et al., 2011), no kurām steroīdu lietošana visbiežāk rada negatīvu ietekmi uz trabekulas caurlaidību (Clark et al., 1995). Ir pieņēmums, ka PAKG pacientiem daudz lielākā apmērā nekā kontroles grupā novēro intraokulārā spiediena svārstības (Sacca et al., 1998), bet literatūrā atrodami atšķirīgi viedokļi par intraokulārā spiediena svārstību ietekmi uz PAKG progresiju (Nouri-Mahdavi et al., 2004 (a); Bengtsson et al., 2007).

Redzes nerva parametri

Ekskavācijas/diska vertikālā attiecība ir viens no redzes nerva parametriem, kurš jāmēra pacientiem jau sākuma vizītē. Šim parametram progresējot par 0,1 vienību, par 19 % palielinās risks glaukomas attīstībai (Medeiros et al., 2008). Vienkārša redzes nerva diska novērtēšana glaukomas definēšanas aspektā nav pietiekošs riska faktors. Arī vairāku kvantitatīvi izmērāmu redzes nerva iezīmju, ieskaitot e/d, neiroretinālās apmales laukuma, neiroretinālās apmales platuma sašaurināšanās noteikšana ir nepietiekoša, lai identificētu glaukomatozas izmaiņas (Tielsch et al., 1991). Papildus redzes nerva parametru noteikšanai noteikti ir jānosaka redzes nerva lielums, jo redzes e/d pieaug līdz ar redzes nerva diska izmēra palielināšanos (Crowston et al., 2004). Spektrāla domēna optiskā koherences tomogrāfija (SD OCT – *spectral domain optical coherence tomography*) tiek lietota, lai noteiktu redzes nerva parametrus un atšķirtu glaukomatozas acis no neglaukomatozām ar jūtīgumu un īpatnību atšķirību attiecīgi līdz pat 80 % un 90 % (Mwanza et al., 2011).

Nervu šķiedru slānis

Raksturīga PAKG iezīme un atradne ir tīklenes nervu šķiedru slāņa (RNFL – *retinal nerve fiber layer*) plānināšanās. Tas notiek saistībā ar tīklenes ganglijšūnu nāvi. Dažreiz šos nervu šķiedru slāņa defektus var novērot pacientu izmeklējot pie spraugas lampas ar netiešās oftalmoskopijas metodi vai fotografējot (Sommer et al., 1984; Wang et al., 1994). Ar šīm metodēm var atpazīt tās personas, kurām ir augstāks risks attīstīties glaukomi (Sommer et al., 1991 (a); Quigley et al., 1994), bet tās neļauj pietiekoši ticami atšķirt glaukomu no ne glaukomas (Sommer et al., 1984; Wang et al., 1994). Peripapillāro tīklenes nervu šķiedru slāņa biezumu mēra ar tādām izmeklēšanas metodēm kā OCT un skennējošā lāzerpolarimetrija (GDx VCC – *scanning laser polarimetry with the variable corneal compensator*). Vairāki klīniskie pētījumi ir apstiprinājuši, ka abas šīs attēlu metodes var labi atšķirt normālus no glaukomatozi izmainītiem peripapillārās nervu šķiedru slāņa biezuma mērījumiem ar jūtīgumu, kas pārsniedz 80 % (Medeiros et al., 2004; Budenz et al., 2005;

Nouri–Mahdavi et al., 2004 (b); Reus et al., 2004; Schuman et al., 1995; Wollstein et al., 2005; Baskaran et al., 2012; Budenz et al., 2005, Medeiros et al., 2005, Li et al., 2010.)

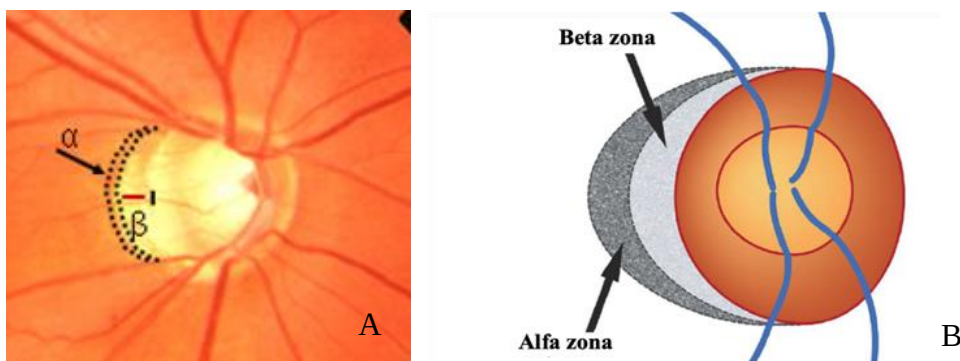
Miopija

Ļoti daudzi klīniskie pētījumi uzrāda tuvredzības saistību ar PAKG. Arī vairāki populāciju pētījumi dažādās nacionalitāšu grupās uzrāda, ka tuvredzīgajiem pacientiem glaukomu sastop divas līdz četras reizes biežāk nekā citas refrakcijas gadījumos (Mitchell et al., 1999; Coffey et al., 1993; Ramakrishnan et al., 2003). Ir pētījumi, kas apstiprina, ka glaukomas risks pieaug, pieaugot tuvredzības pakāpei (Ramakrishnan et al., 2003; Marcus et al., 2011). Vidēji izteikta līdz izteikta tuvredzība (virs -3,0 Dsph) daudzās šķērsgrīzuma populāciju pētījumos ir apstiprināta kā faktors, kas saistīts ar paaugstinātu PAKG izplatību (Topouzis et al., 2011). Garāks aksiālais acs garums un plakanākas radzenes tika saistītas ar augstāku PAKG risku latīņamerikāņu izcelsmes pacientiem (Kuzin et al., 2010).

Dāņu populācijas pētījums uzrādīja, ka personām ar augstāku tuvredzības pakāpi (lielāku par -4,0 Dsph) PAKG attīstības risks ir 2,3 reizes augstāks (Czudowska et al., 2010). Savukārt Latīņamerikas izcelsmes Kalifornijas iedzīvotājiem ar katru 1 mm palielinoties acs aksiālajam garumam, PAKG attīstības risks pieaug par 48 % (Jiang et al., 2012).

Parapapillārā atrofija

Klīniskajos pētījumos ir noteikts, ka liela, plaša parapapillārās atrofijas zona ir glaukomatozās progresijas pazīme acīs, kurās acu spiediens ir virs 21 mmHg (Jonas et al., 2004; Martus et al., 2005) (2.9. attēls). Parapapillāro atrofiju iedala alfa zonā, un beta zonā, kuru atrod izteikti biežāk acīs ar glaukomu (Jonas et al., 1989; Teng et al., 2010; Teng et al., 2011). Alfa zona tiek definēta kā neregulāra hiperpigmentācija un hipopigmentācija, kas atrodas uz perifērijas pusi no parapapillārās atrofijas beta zonas. Beta zonas atrofija sākas no redzes nerva diska malas, uz ārpusi no Elšniga gredzena (balta, cirkulāra josliņa, kas atdala redzes nerva intra un peripapillārās daļas). Beta zonā ir redzama sklēra un lielie horioideas asinsvadi. Visbiežāk abas zonas atrodas temporālajā redzes nerva pusē, biežāk temporālās puses lejasdaļā. Histoloģiski alfa zonā ir tīklenes pigmentepitēlija bojājums, bet beta zonā ir pilnīgs tīklenes pigmentepitēlija zudums, fotoreceptoru zudums un horiokapilāru oklūzija. Beta zonas atradne liecina par izteiktāku glaukomatozu neiroopātiju un lielāku glaukomas progresijas risku (See et al., 2009). Losandželosas spāņu izcelsmes iedzīvotājiem, kuri slimo ar glaukomu, parapapillārā atrofija tika atrasta 83 % gadījumu, kas ir gandrīz divas reizes biežāk, nekā tās pašas populācijas okulārās hipertensijas pacientiem (Varma et al., 2004).



2.9. attēls. **Parapapillārā atrofija** (European Glaucoma Society, 2014)

a – alfa un beta zonas robežas fundus foto; b – alfa un beta zonas shematisks zīmējums.

Centrālais radzenes biezums

Centrālais radzenes biezums ir faktors, kas nosaka acs hipertensijas progresiju par glaukomu (Medeiros et al., 2008). Šis lielums ir svarīgs, lai precīzi noteiktu intraokulāro spiedienu, jo, izmantojot aplanācijas tonometriju, plānākas radzenes gadījumā intraokulārais spiediens tiks izmērīts zemāks, bet biezākas radzenes gadījumā – augstāks (Brandt et al., 2001; Copt et al., 1999; Doughty et al., 2000; Ehlers et al., 1975; Herndon et al., 1997; Whitacre et al., 1993). Iespējams, ka acs hipertensijas pacientiem ir vienkārši biezākas radzenes, kā vidēji pieņemts, un intraokulārā spiediena mērījuma rezultāts interpretēts kā paaugstināts intraokulārais spiediens, kaut patiesais intraokulārais spiediens ir normāls. No tā izriet, ka acs hipertensijas pacientiem ar biezākām radzenēm ir mazāks glaukomas attīstības risks. Arī okulārās hipertensijas ārstēšanas pētījums uzrādīja, ka centrālais radzenes biezums ir nozīmīgs faktors, kas labi palīdz paredzēt, kurās acīs no acs hipertensijas attīstīsies glaukoma (Gordon et al., 2002). Acīm ar centrālo radzenes biezumu 555 mikrometri vai plānākām ir trīs reizes lielāks risks attīstīties glaukoma nekā acīs ar centrālo radzenes biezumu 588 mikrometri un biezākām. Centrālo radzenes biezumu var izmantot kā acs audu biomehānisko un strukturālo raksturlielumu, kas var ietekmēt glaukomatozās neiropātijas attīstības risku. Acīm ar plānākām radzenēm varētu būt vājāka audu struktūra un sakarā ar to lielāka uzņēmība un tieksme veidoties glaukomatozajam bojājumam (Medeiros et al., 2008). Centrālais radzenes biezums tika atklāts kā neatkarīgs glaukomas progresijas riska faktors acs hipertensijas ārstēšanas pētījumā (OHTS – *Ocular hypertension treatment study*) (Kass et al., 2002), kaut arī šī saistība netika atrasta Rietumāzijas populācijās (Day et al., 2011; Wang et al., 2011). Šobrīd ir savstarpēji pretrunīgi pierādījumi tam, vai plāns centrālais radzenes biezums ir glaukomas riska faktors vai glaukomas progresijas riska faktors (Dueker et al., 2007).

Pseidoeksfoliācijas

Populāciju pētījumos, kuros tika speciāli izvērtēta pseidoeksfoliatīvā materiāla esamība acīs un analizēta pseidoeksfoliatīvā glaukoma, tika konsekventi apstiprināti dati, ka pseidoeksfoliācijas ir saistītas ar PAKG izplatību (Topouzis et al., 2011). Pamatojoties uz longitudinālu datu analīzi, PEX (*pseudoexfoliation syndrome*) esamība 11,2 reizes palielina risku PAKG attīstībai (Leske et al., 2003). Pacienti ar PEX ir reducēta gan acs, gan retrobulbārā, gan cerebrālā asinsplūsma. Klīniskajos gadījumos, kad PEX tika konstatēta tikai vienā acī, tika atklāta ipsilaterālās pulsatīvās acs asinsplūsmas un karotīdās asinsplūsmas samazināšanās. Pacienti ar PEX tiek konstatēta lielāka asinsplūsmas tilpuma samazināšanās *a. ophthalmica*, *a. centralis retinae* un *a. ciliaris posteriores breves*. Pacienti ar PEX acs priekšējās kameras šķidrumā tika konstatēts paaugstināts endotelīna-1 līmenis. (Irkec, 2006)

2.7.3.3. Sistēmiskie primāras atvērta kakta glaukomas riska faktori

Cukura diabēts

Par cukura diabēta un PAKG savstarpējo saistību pastāv daudzi pētījumi, kuru iegūtie rezultāti nenorāda uz viennozīmīgu cukura diabēta lomu PAKG patoģenēzē. Pārsvārā klīniski pētījumi neuzrāda sakarību starp cukura diabētu un PAKG, kaut gan dažos ASV veiktajos pētījumos saistība tomēr ir atrasta (Quigley et al., 2001; Ramakrishnan et al., 2003; Dielemans et al., 1996; Tielsch et al., 1995a; Pasquale et al., 2006; Leske, 2007). Vairāku pētījumu rezultāti apstiprina, ka cukura diabēta pacientiem ar glaukomu ir izteiktāka asinsrites ietekme uz glaukomatozā bojājuma progresiju. Diabēta pacientiem novēro pasliktinātu acs apasiņošanu, kas ietekmē strukturālos un hemodinamiskos acs rādītājus. (Paschall et al., 2013) Arī *Chopra et al.* pētījumā tika pierādīts, ka atvērta kakta glaukomas prevalence ir biežāka pacientiem ar 2.tipa cukura diabētu (Chopra et al., 2008). Turprātī acu hipertensijas ārstēšanas pētījumā tika ziņots, ka cukura diabēts sniedz aizsargājošu efektu pacientiem ar acu hipertensiju saistībā ar glaukomas attīstību pēc 72 mēnešus novērošanas (Gordon et al., 2002). Nesenā pētījumā, ko veica Hou (*Hou*) ar līdzautoriem, tika konstatēts, ka pacientiem ar ārstētu 2.tipa cukura diabētu bez nosakamās diabētiskas retinopātijas, RNFL plānināšanās notiek daudz lēnāk nekā pacientiem ar PAKG bez diagnosticēta cukura diabēta. (Hou et al., 2018) Ņemot vērā daudzos pētījumos iegūtos atšķirīgos rezultātus, cukura diabēta radītais efekts uz PAKG attīstību joprojām ir pretrunīgs un neskaidrs. (Gordon et al., 2007).

Arteriālā hipertensija un hipotensija

Arteriālā hipertensija kā PAKG riska faktors ir parādīts vairākos pētījumos (Leske, 2007; Memarzadeh et al., 2010; Hayreh et al., 1994; Leighton et al., 1972). Paaugstināts sistoliskais un diastoliskais asins spiediens ir saistīts ar paaugstinātu intraokulāro spiedienu (Dielemans et al., 1995; Tielsch et al., 1995b). Baltimoras acu pētījumā intraokulārais spiediens bija par 1,5 mmHg augstāks tiem pacientiem, kuriem sistoliskais asins spiediens bija augstāks par 160 mmHg salīdzinot ar pacientiem, kuriem sistoliskais asinsspiediens bija zemāks par 110 mmHg (Tielsch et al., 1995a). Šajā pētījumā gan netika konstatēta statistiski ticama saistība starp hipertensiju un glaukomu. Tāpat saistība netika konstatēta starp PAKG un arteriālo hipertensiju Dienvidindijā (Ramakrishnan et al., 2003) un arī spāņu izcelsmes iedzīvotājiem, dzīvojošiem ASV dienvidrietumos (Quigley et al., 2001).

Ideja, ka nepietiekošs acs perfūzijas spiediens redzes nervā var sekmēt glaukomas attīstīšanos, Baltimoras acu pētījuma pētniekiem ierosināja izmeklēt attiecības starp PAKG un diastolisko perfūzijas spiedienu. Perfūzijas spiediens tiek definēts kā arteriālais spiediens mīnus venozais spiediens, kaut gan vairumā pētījumu tīklenes venozais spiediens netika mērīts, bet tika aprēķināts, balstoties uz pieņēmumu, ka venozais spiediens ir vienāds ar intraokulāro spiedienu, un līdz ar to tas tiek definēts kā starpība starp diastolisko asins spiedienu un intraokulāro spiedienu. Baltimoras acu pētījuma rezultāti parādīja, ka PAKG biežums būtiski pieaug tajos gadījumos, kad diastoliskais perfūzijas spiediens ir zem 50 mmHg, bet savukārt, ja tas samazinās zem 30 mmHg, tad tādiem pacientiem PAKG sastop sešas reizes biežāk (Buhrmann et al., 2000). Līdzīga atradne tika konstatēta arī spāņu izcelsmes pacientiem un Karību reģiona iedzīvotājiem (Quigley et al., 2001; Leske et al., 2002; Memarzadeh et al., 2010). Tomēr epidemioloģiski ir grūti pilnībā atdalīt intraokulārā spiediena ietekmi no perfūzijas spiediena (Ramdas et al., 2011). Nav arī gūti apstiprinājumi tam, ka, paaugstinot asins spiedienu, novērotu glaukomas progresijas palēnināšanos (Caprioli et al., 2010).

Ir zināms, ka acis un sirds asinsvadu sistēma ir savstarpēji saistītas (Flammer et al., 2013). Izteikta arteriālā hipertensija izraisa hipertensijas retinopātiju. Arteriālā hipertensija un citi aterosklerozes riska faktori ir saistīti ar dažādu acu slimību attīstīšanos, piemēram, kataraktas, vecuma mākulāras deģenerācijas un paaugstinātu intraokulāro spiedienu (Imai et al., 2010; Flammer et al., 1998). Arteriālā hipotensija arī ir ļoti svarīga acij, bet ir daudz mazāk izpētīta. Tā ir apstiprināta kā riska faktors glaukomatozās optiskās neiropātijas attīstībā (Kaiser et al., 1991; Okumura et al., 2012). No šī izriet, ka tiem pacientiem, kas slimo gan ar glaukomu, gan ar arteriālo hipertensiju, uzmanīgi vajadzētu samazināt arteriālo spiedienu. Spontānu sistēmisku hipotensiju, kas parasti ir pacientiem, kas cieš no primāras vaskulāras

disregulācijas, ļoti bieži novēro arī pacientiem, kas slimo ar normāla jeb zema spiediena glaukomu. Ir viedoklis, ka glaukomas pacientiem ar progresējošu glaukomatozu neiropātiju neraugoties uz normālu vai normalizētu acu spiedienu, varētu būt labums no terapeitiskas aīsns spiediena paaugstināšanas, kaut gan kontrolētu klīnisku pētījumu par šo tēmu pagaidām nav (Flammer et al., 2013). Ne tikai sistēmiska hipotensija, bet arī asinsspiediena svārstības nakts laikā veicina glaukomatozas optiskas neiropātijas progresiju. Hipotensija ir saistīta ar palielinātu jutību pret endotelīnu-1 (ET-1) (Gass et al., 1997), kuras iedarbības rezultātā tiek samazināta acs asinsplūsma. Sakarības starp acs perfūzijas spiedienu jeb perfūzijas spiediena svārstībām un glaukomatozas optiskas neiropātijas progresiju mūsdienās ir skaidri atzītas (Sung et al., 2009).

Salīdzinoši nesena meta-analīzes pētījuma rezultāti norāda, ka zema spiediena glaukomas un PAKG pacientiem ir novērota palielināta ET-1 koncentrācija asins plazmā, un līdz ar to augstāks ET-1 līmenis var palielināt glaukomas attīstības risku (Li et al., 2016).

2.8. Primāras atvērta kakta glaukomas ģenētika

Glaukomas pacientu pirmās pakāpes radiniekiem ir 22 % augsts risks, ka viņiem var attīstīties glaukoma, salīdzinot ar kontroles grupas radnieku 2 % augsto risku (Wolfs et al., 1998). Pēdējo gadu laikā ģimeņu, cilvēka genoma un ar kandidātu gēniem saistītajos pētījumos ir atklāti ar PAKG saistīti svarīgi ģenētiski fakti. Vairāki desmiti ģenētisku lokusu ir saistīti ar PAKG (Fan et al., 2006; Wiggs and Pasquale, 2017).

Daudzu identificēto gēnu loma PAKG etioloģijā ir strīdīga. Daži gēni tika atklāti tikai vienā pētījumā un būtu nepieciešams šos pētījumus atkārtot. Starp gēniem, kas ir identificēti uz šo brīdi, vismaz trīs ir iesaistīti NO-cGMP sistēmā, izceļot šī signālu ceļa centrālo lomu PAKG attīstībā. Jāmin, ka šie ir tikai daži piemēri kompleksajai gēnu mijiedarbībai PAKG etioloģijā (Kang et al., 2011). Pirmais variants tika identificēts gēnā vai tuvu gēnam, kas kodē kaveolīnu 1 un 2 (CAV1/CAV2 – *caveolin 1 and 2*) (Thorleifsson et al., 2010; Wiggs et al., 2011). Kaveolīni modulē NOS3 spēju ģenerēt NO. Vismaz viena CAV1/CAV2 lokusa variācija tiek saistīta ar paaugstinātu intraokulāro spiedienu (Van Koolwijk et al., 2012; Ozel et al., 2014). Ar kandidātģēniem saistītajā pētījumā, kurā tika analizēti 527 saslimšanas gadījumi un 1543 kontroles gadījumi atklāja mijiedarbību starp NOS3 gēna variantiem, kas potenciāli iedarbojas uz NOS3 ekspresiju un / vai aktivitāti un augstu spiedienu PAKG gadījumā sievietēm (Kang et al., 2010). Papildus tam, funkcionālais NOS3 polimorfisms (T786C) tika saistīts ar PAKG un, iespējams, ka tam ir nozīme ar dzimumu un vecumu noteiktajam PAKG riskam (Magalhaes Da Silva et al., 2012). Tas pats variants arī ir saistīts ar sistēmiskas hipertensijas un cigarešu smēķēšanas ietekmi uz PAKG risku. Kā kandidāta gēns

PAKG pacientu vidū tika identificēts variants (rs11722059) GUCY1A3/GUCY1B3 lokusā GLAUGEN kohorta pētījuma (Wiggs et al., 2011). Tika novērota atrastā variantā saistība ar PAKG pacientu redzes laukā agrīni atklātām paracentrālām skotomām (Buys et al., 2013). PAKG gadījumā paracentrāls redzes lauka zudums ir PAKG paveids, kuru iepriekšējos pētījumos vairāk saistīja ar okulāro vaskulāro disregulāciju (Park et al., 2011), zemu okulāro perfūzijas spiedienu kā riska faktoru PAKG attīstībai (Leske et al., 2009; Cherecheanu et al., 2013). Papildus tam rs11722059 ir savienojumā ar GUCY1A3/GUCY1B3 gēna variantu, kas ir saistīts ar asins spiedienu plašā genoma asociācijas pētījumā (GWAS – *genome wide association study*) (Ehert et al., 2011). Cik lielā mērā vaskulārā disfunkcija veicina glaukomatozu optisku neiropātiju, joprojām ir jānoskaidro (Flammer et al., 2002; Varjaranant and Pasquale, 2012). Ne NOS3, ne GUCY1A3/GUCY1B3 variantam netika noteikta saistība ar intraokulāro spiedienu. GWAS pētījumā un kandidātu gēnu saistītā pētījumā bija svarīgi noteikt pat nelielu gēna efektu uz intraokulāro spiedienu. Piemēram, GWAS pētījumā, kurā tika noteikts šķīstošās guanilātciklāzes (sGC – *soluble guanylate cyclase*) asinsspiediena variants, piedalījās 200,000 subjektu (Ehret et al., 2011).

2.9. Nātrijurētisko peptīdu saistība ar acu patoloģijām

Nātrijurētiskie peptīdi (NP) ir bioaktīvi polipeptīdi, kas ietver trīs dažādus prohormonus – ātrijs nātrijurētiskais peptīds (ANP), B-tipa nātrijurētiskais peptīds (BNP), C-tipa nātrijurētiskais peptīds (CNP) (Fidzinski et al., 2004). Atšķirīgi gēni kodē katru NP un ir pierādīts, ka katram NP piemīt savas, unikālas funkcijas, bet visiem peptīdiem kopēja funkcija ir vazorelaksācija. ANP un BNP ir sirds endokrīnie hormoni, kuri samazina asins spiedienu un tilpumu. CNP ir parakrīna signālmolekula, kas veicina garo kaulu augšanu, muguras smadzeņu neironu bifurkāciju un inhibē meijozi oocītā. (Potter, 2011 a,b,c) Visi NP tiek sintezēti kā preprohormoni, kuri aktivizēšanas procesā tiek degradēti līdz nobriedušiem peptīdiem (Potter et al., 2009). NP funkcijas tiek regulētas caur trīs atšķirīgiem receptoriem: nātrijurētiskā peptīda receptors A (NPR–A), nātrijurētiskā peptīda receptors B (NPR–B), nātrijurētiskā peptīda receptors C (NPR–C) (Fidzinski et al., 2004). ANP un BNP aktivizē transmembrānu guanilciklāzi NPR–A. Tā sastāv no ekstracellulāra ligandu saistoša domēna, atsevišķa, ar membrānu aptverta rajona un intracellulāra guanilātciklāzes domēna. CNP aktivizē NPR–B, kas ir līdzīga ciklāze. Abi minētie receptori katalizē cGMP sintēzi, kas savukārt mediē lielāko daļu no NP radītajiem efektiem. NPR–C attīra NP no cirkulācijas organismā caur receptora mediētu internalizāciju un degradāciju. (Potter et al., 2009; Bianchi et al., 1986)

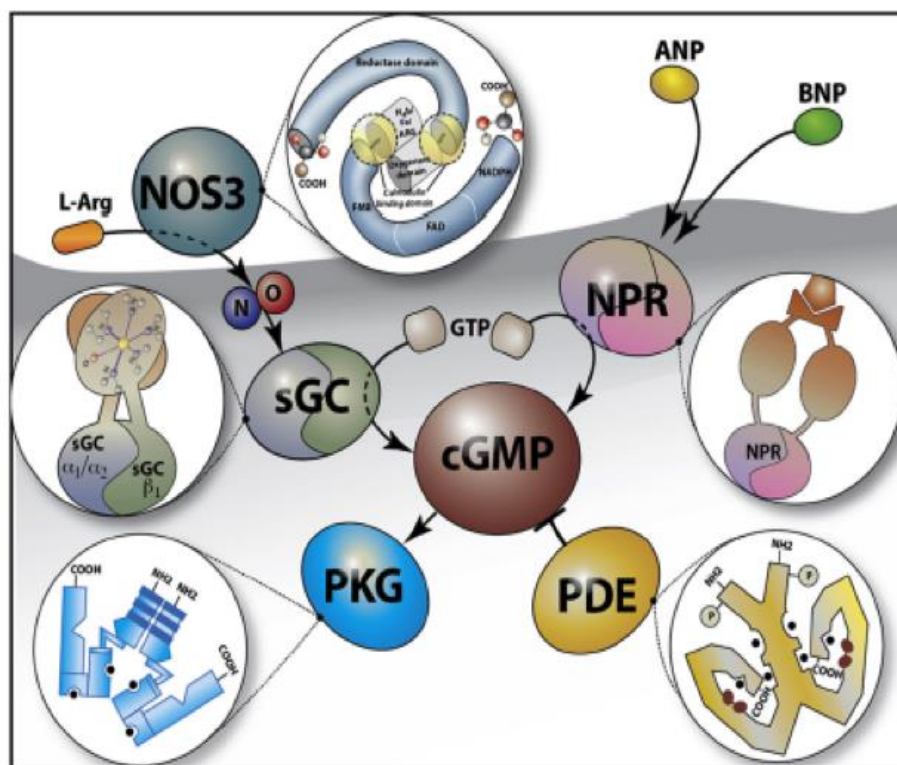
Ir atsevišķi pētījumi par ANP un citu nātriurētisko peptīdu saistību ar acu patoloģijām (Diestelhorst and Kriegelstein, 1989; Goldmann and Waubke, 1989). Tika pierādīts, ka ANP sintēze notiek arī acī, un tā ir neatkarīga no ANP koncentrācijas asins plazmā (Fernandez-Durango et al., 1999). ANP patoģenētiski nozīmīgā loma tika apstiprināta turpmākos pētījumos, kā arī parādīta ANP protektīvā ietekme uz acs šūnām (Ma et al., 2010). Pētījumos ar dzīvniekiem NPR esamība acs audos ir pierādīta gan vaskulārajā endotēlijā, gan trabekulārajā tīklā. Tai skaitā ir konstatēts, ka nātriurētiskie peptīdi ietekmē intracelulāros transporta proteīnus un savstarpēji pastiprina viens otra darbību. (Fidzinski et al, 2004). ANP palielināšanās acs priekšējās kameras šķidrumā var norādīt uz tā palielinātu sintēzi ciliārajā ķermenī, ko sekmē paaugstinātais intraokulārais spiediens. Otrs skaidrojums varētu būt ANP cirkulācijas traucējumi no acs priekšējās kameras. No otras puses, ANP koncentrācija acs priekšējā kamerā var atspoguļot ANP koncentrāciju asins serumā, un būt kā kardiovaskulārās patoloģijas izpausme. Līdz šim ANP saistība ar acs patoloģijām pārsvarā ir pētīta tikai eksperimentāliem dzīvniekiem (Russel et al., 2001; Fernandez-Durango et al., 1991). Ir tikai atsevišķi klīniskie pētījumi par ANP saistību ar acs patoloģijām, kur, savstarpēji salīdzinot ANP līmeni pacientiem ar glaukomu un kataraktu, netika konstatētas būtiskas atšķirības (Salzmann et al., 1998).

2.9.1. Nātriurētisko peptīdu un cikliskā guanozīnmonofosfāta signālceļa nozīme glaukomas attīstībā

Šūnās cGMP sintezē divas atšķirīgas guanilātciklāzes izoformas – NO aktivēta sGC un NP aktivēti NPR–A un NPR–B. (Chen et al., 2007). NO ir labi izpētīta signālmolekula ar svarīgu lomu daudzos fizioloģiskos un patofizioloģiskos procesos, tādus kā kardiovaskulārā homeostāze, neironu funkcijas un iekaisums. NO sintezējas no L–arginīna, kas ir no trīs enzīmu ģimenes, dēvētas par NO sintetāzēm (NOS – *nitric oxide synthase*) (Moncada and Higgs, 1993). NOS2 jeb inducējamā NOS, pirmo reizi tika atklāta makrofāgos. Tā sastopama daudzās šūnās, kas tikušas pakļautas endotoksīnu un citokīnu iedarbībai. Īpaši liels NOS2 daudzums sintezējas pēc gramnegatīvu mikroorganismu ierosinātām bakteriālām infekcijām. NOS1 un NOS3 sākotnēji tika aprakstītas pēc ekspresijas no neirālajām un endoteliālajām šūnām, respektīvi (Moncada and Higgs, 1993). Fizioloģiskā stāvoklī zemam NO līmenim, kuru producē divi būtiski kalcija jonu - atkarīgi enzīmi NOS1 un NOS3, ir dažādas funkcijas diapazonā no neurotransmisijas un vazodilatācijas līdz trombocītu adhēzijas un agregācijas inhibēšanai. NO ir svarīga loma gludās muskulatūras funkcionēšanā, un visas trīs NOS izoformas ir ekspresētas arī acī. Daudzu pētījumu secinājumos minēta NO spēja ietekmēt intraokulārā šķidruma atceses ceļu pretestību un intraokulāro spiedienu. Tādējādi NO var

uzskatīt par faktoru, kuram ir loma gan mehāniskajā, gan vaskulārajā PAKG patoģenēzes veidos.

Galvenais NO mērķis ir heterodimērs sGC, hēmu saturošs heterodimēra enzīms, sastāvošs no vienas α un vienas β subvienībām. Savukārt sGC katalizē cikliskā guanozīna monofosfāta (cGMP – *cyclic guanosine monophosphate*) veidošanos no guanozīna 5'-trifosfāta, kas darbojas kā intracelulārā signālmolekula, kas savieno NO signālu ar šūnas atbildes reakciju. cGMP mijiedarbojas ar daudziem efektorproteīniem, ieskaitot cGMP-atkarīgās proteīnkināzes (PK – *proteinkinase*), cGMP-regulējošās fosfodiesterāzes (PDE – *phosphodiesterase*) un jonu kanālus. cGMP sintēzē iesaistīti ir arī guanilātciklāzes receptori, kurus aktivizē nātrijurētiskie peptīdi. (Quigley et al., 2000). Lai gan cGMP, kuru producē NP un sGC, var būt atšķirīgi efekti, iespējams, saistībā ar atšķirīgu cGMP sadalījumu, jo cGMP producē divas guanilātciklāzes ģimenes (Su et al., 2005; Castro et al., 2006; Piggott et al., 2006). sGC eksistē divas funkcionālās izoformas: sGC α 1 β 1, predominantā izoforma, kas sastopama vairākumā audu (Mergia et al., 2003), un sGC α 2 β 1 (Hobbs, 1997; Russwurm et al., 1998; Bamberger et al., 2001). sGC α un β subvienības atrodamas dažādās anatomiskās vietās, kas saistītas ar glaukomu. sGC aktivitāte acs tīklenē tika noteikta trušiem (Haberecht et al., 1998), žurkām (Kajimura et al., 2003), bruņurupučiem (Blute et al., 1998) un pelēm (Blom et al., 2012; Buys et al., 2013). sGC ir izteikta gan tīklenes ganglionārajās šūnās un fotoreceptoros, gan tīklenes arteriolu gludās muskulatūras slānī. Fakts, ka ļoti bagātīgi šī sGC ir atrasta cilvēka intraokulārā šķidruma attecēs ceļos – trabekulas šūnās – ir vissvarīgākais, nosakot potenciālo NO–sGC spēju modulēt intraokulārā šķidruma atteci (Ellis et al., 2009). To apstiprina arī Buys ar kolēģiem, atrodot sGC gan cilvēku, gan peļu ciliārajā muskulī. (Buys et al., 2013) Arī NP aktivētā transmembrānu guanilciklāze ir atrasta vairākos acs audos. Transmembrānu guanilātciklāzes ir homodimēri, ko aktivizē peptīdi. Visraksturīgākās guanilātciklāzes ir NPR–A un NPR–B, ko aktivizē ANP un BNP. (Fidzinski et al, 2004; Bradshaw and Dennis, 2010) (2.10. attēls)



2.10. attēls. **Shematiskais cikliskās GMP (cGMP) signālu ceļš** (Buys et al., 2014)

cGMP (cikliskais guanozīna monofosfāts) ir sintezēts no GTP darbojoties šķīstošajam guanilātciklāzēm (sGC α 1 β 1 vai sGC α 2 β 1), vai caur transmembrānu guanilātciklāzes (nātrijurētisko peptīdu) receptoriem (NPR).

cGMP saistās un aktivē cGMP atkarīgu proteīnkināzi G (PKG) un ir hidrolizēts ar fosfodiesterāzēm (PDE).

Papildus attēlos redzama NO, NOS3, L–arginīna, ANP, BNP struktūra.

cGMP signālceļš turpmāk aktivizē proteīnkināzi G (PKG). Aktivētā PKG var fosforilēt vairākas mērķmolekulas ar multipliem inhibējošiem efektiem, tai skaitā Rho A proteīna inhibēšanu. (Wareham et al., 2018) Rho saimes proteīni ir mazmolekulāri proteīni, kas aktivizējas saistībā ar guanozīntrifosfātu un inaktivizējas saistībā ar guanozīndifosfātu. Rho proteīnu aktivizē dažādi citokīni kā endotelīns–1, trombīns, angiotenzīns II, TGF–beta, vai intracelulāri signālceļi. (Inoue et al., 2013) Rho proteīni regulē šūnu morfoloģiju, polaritāti, proliferāciju, adhēziju, kustīgumu, citokinēzi un apoptozi, kā arī gludās muskulatūras kontrakcijas un neirītu elongāciju. Minētos efektus Rho proteīni nodrošina ar Rho kināžu (ROCK1 un ROCK2) palīdzību. Rho kināze fosforilē miozīna vieglās ķēdes, stimulējot miozīna aktīva mijiedarbību, veidojot lokālus adhēzijas kompleksus, kas savukārt palielina kontraktilitātes stāvokli šūnās un gludajā muskulatūrā (Tanna et al., 2018). Inhibējot Rho A, tiek novērsta arī miozīna fosfatāzes inhibēšana, ko veic Rho kināze, kā arī tiek veicināta šūnu relaksācija. Tas savukārt izraisa intracelulāro telpu paplašināšanos jukstakanalikulārajā trabekulārā tīkla daļā un Šlemma kanālā, nodrošinot vienmērīgu intraokulārā šķidruma aizplūšanu, samazinot intraokulāro spiedienu. (Wareham et al., 2018)

Vairāki pētījumi devuši apstiprinājumu tam, ka cGMP signālmolekulas regulē intraokulārā šķidruma attēci un intraokulāro spiedienu. Piemēram, pētījumos ar trušiem ir pierādīts, ka abi – gan NO, gan cGMP – atsevišķi samazina intraokulāro spiedienu (Kotikoski et al., 2002) un palielina intraokulārā šķidruma attēci (Kotikoski et al., 2003). NO inducētā attēces palielināšanās tika pavājināta, apstrādājot perfuzētās cūku acis ar sGC inhibitoru 1H-[1,2,4] oksadiazolo [4,3-a] kvinoksalīnu-1-1 (ODQ – 1H – [1,2,4] oxadiazolo [4,3-a] quinoxalin-1-1), secinot, ka NO efekts uz attēci ir cGMP atkarīgs (Ellis et al., 2009). Ne izoformas specifiskais NOS inhibitors L-NG-nitroarginīna metilesteris (L-NAME) samazina un savienojumā ar NO donoru palielina intraokulārā šķidruma plūsmu perfuzētās cilvēku acīs. Šī plūsmas palielināšanās, kas bija saistīta ar cGMP palielināšanos, mērīta perfuzētās acīs, vēlreiz rosināja domāt, ka sGC un cGMP ir nozīmīga loma NO spējā ietekmēt attēci (Schneemann et al., 2002). Atbilstoši NO savienojumi samazina intraokulāro spiedienu (Nathanson, 1988, 1992; Schuman et al., 1994; Behar-Cohen et al., 1996; Krauss et al., 2011) un palielina redzes nerva audu oksigenāciju preklīniskos un klīniskos dzīvnieku modeļos (Khoobehi et al., 2011). NOS3 pārmērīga ekspresija pelēm samazināja intraokulāro spiedienu, palielinot spiediena atkarīgo drenāžu (Stamer et al., 2011), apstiprinot iepriekšējos ziņojumus, kas uzskatīja, ka NO spēja samazināt intraokulāro spiedienu ir drīzāk saistīta ar intraokulārā šķidruma rezistences samazināšanos nekā ar izmaiņām intraokulārā šķidruma sekrēcijā (Nathanson un Mckee, 1995b). Cits iespējamais mehānisms, ar kuru NO un cGMP var ietekmēt attēci, saistīts ar Šlemma kanāla šūnu tilpumu (Dismuke et al., 2008; Ellis et al., 2010) un trabekulārā tīkla tilpumu (Dismuke et al., 2009). Pavājināti NO–cGMP signāli ietekmē PAKG. Piemēram, glaukomas pacientu NO metabolītu un cGMP līmeņi bija zemāki gan plazmā, gan priekšējās kameras intraokulārajā šķidrumā salīdzinot ar to indivīdu rādītājiem, kuriem nav PAKG (Doganay et al., 2002). Arī dihidronikotīnamīda adenīna dinukleotīda fosfāta diaforāzes reaktivitāte, kas ir NO produkcijas marķieris, bija samazināta trabekulārajā zonā, Šlemma kanālā un priekšējās longitudinālajās ciliārā muskuļa šūnās, kas izolētas no PAKG acīm (Nathanson and Mckee, 1995a). Serumā L-arginīna analogs (endogēnais NOS inhibitors) tika atrasts paaugstinātā līmenī pacientiem ar izteiktu, tālu aizgājušu glaukomu (Javadiyan et al., 2012). Papildus tam NOS3 gēna varianti bija saistīti ar PAKG sievietēm (Magalhaes Da Sila et al., 2012). Kopumā šie pētījumi apstiprina, ka pavājināti cGMP signāli var sekmēt PAKG rašanos, identificējot cGMP signālu ceļus kā potenciālu PAKG terapeitisku mērķi. Acīs cGMP efektus nodrošinošie molekulārie palaidējmehānismi un tas, kā tieši cGMP signāli regulē intraokulāro spiedienu vai ietekmē optisko neiropātiju, paliek neskaidri. Ir svarīgi saprast, ka cGMP signāli acī ir saistīti ar fizioloģiskiem un patofizioloģiskiem efektiem. Piemēram, pretēji iepriekš aprakstītajam, ka

NO samazina intraokulāro spiedienu, lokāla aplikācija ar NOS inhibitoru L-NAME samazina intraokulāro spiedienu trušu acs hipertensijas modeļos (Giuffrida et al., 2003). Ir ziņojums par pretēju pašas cGMP ietekmi uz intraokulārā šķidruma dinamiku. Pēc intravitreālas šūnu caurlaidīga cGMP analoga 8-bromo-cikliskā guanozīna monofosfāta (8-Br-cGMP – *8-bromo-cyclic guanosine monophosphate*) ievadīšanas, intraokulārā šķidruma plūsmas lielums samazinājās, bet palielinājās pēc intrakamerālas 8-Br-cGMP ievadīšanas, apstiprinot faktu un uzsverot, ka jebkuras vielas, kuras mērķis ir samazināt intraokulāro spiedienu vai novērst PAKG progresiju, ievadīšanas veids var būtiski noteikt tās terapeitisko efektivitāti (Kee et al., 1994).

NO arī piemīt tiešs neirotoksisks efekts uz tīklenes ganglionārajām šūnām (Morgan et al., 1999; Takahata et al., 2003). Piemēram, pacientiem akūtas glaukomas lēkmes laikā augstāks NO līmenis intraokulārajā šķidrumā veicina tīklenes ganglionāro šūnu un redzes nerva bojājumu (Chang et al., 2000). Līdzīgi, žurkām hroniskas glaukomas modelī tika konstatēta paaugstināta NOS1 ekspresija un tās ierosinātā citotoksicitāte un selektīvs tīklenes ganglionāro šūnu zudums (Park et al., 2007). Turklāt NO, kuru ģenerē NOS2, veicina tīklenes ganglionāro šūnu nāvi, kas notiek kā atbilde uz intraokulārā spiediena paaugstināšanos. To apstiprināja pētījumu rezultāti, kuros ar NOS2 inhibitoriem ārstētām žurkām, kurām bija mākslīgi radīta hroniska intraokulārā spiediena paaugstināšanās, netika novērots tīklenes ganglionāro šūnu zudums (Neufeld et al., 1999, 2002). Klīniski svarīgāks bija novērojums, ka NOS2 ekspresija bija paaugstināta trabekulārajā zonā PAKG pacientiem, un NOS2 aktivitāte trabekulārajā zonā PAKG pacientiem tika atklāta proporcionāla noteiktajiem redzes lauka defektiem (Fernandez-Durango et al., 2008). Kopumā šos datus var interpretēt tādējādi, ka, nomācot NOS aktivitāti, var ārstēt glaukomu, pasargājot tīklenes ganglionārās šūnas no stresa (kas saistīts ar paaugstinātu intraokulāro spiedienu). Lai gan, kā aprakstīts augstākminētajos pētījumos, ir pietiekoši daudz pierādījumu, ka novājināti cGMP signāli ir būtiski PAKG patoģenēzē. Kopā ar faktu, ka NO ir vairāki mērķi, no kuriem sGC ir viens no vadošajiem, šie novērojumi ļauj sGC un cGMP uztvert kā iespējamus terapeitiskus PAKG mērķus.

2.9.2. Trabekulārā tīkla un ciliārā muskuļa kontraktilitātes izmaiņas ar ciklisko guanozīnmonofosfātu, un tā nozīme intraokulārā spiediena regulācijā

Ir vispārpieņemts, ka trabekulārā zona un ciliārais muskulis drīzāk ir aktīvas struktūras, nekā pasīvi filtri. Ciliārā muskuļa struktūra ir kā gludajam muskulim un trabekulārā zona satur kontrahēties spējīgus gludajam muskulim specifiskus alfa-aktīna filamentus. Abas struktūras ir iesaistītas intraokulārā šķidruma attecē. Ir pieņēmums, ka

eksistē funkcionālais antagonisms starp trabekulāro tīklu un ciliāro muskuli, un ka trabekulārā tīkla rezistence tiek regulēta ar ciliārā ķermeņa kontrakcijām: ciliārā muskuļa atslābums varētu samazināt trabekulārā tīkla rezistenci, palielināt intraokulārā šķidruma attecī un samazināt intraokulāro spiedienu (Nathanson and Mckee, 1995b). Jau agrāk ir apstiprināts fakts, ka glaukomas gadījumā ir gludo muskuļu kontraktilitātes izmaiņas. Piemēram, ar RhoA–Rho kināzi saistītās signālmolekulas, kas regulē miozīna vieglo ķēžu fosforilāciju, tādējādi tieši ietekmējot trabekulārā tīkla kontrakcijas, ietekmē intraokulārā šķidruma drenāžu (Russ et al., 2010). Arī vairākos pētījumos ar dzīvniekiem, glaukomas modeļos inhibējot Rho kināzi, enzīmu, kuram ir kritiska loma gludās muskulatūras kontraktilitātes regulācijā, tika konstatēta intraokulārā šķidruma atceses uzlabošanās (Honjo et al., 2001; Rao and Epstein, 2007; Lu et al., 2008). Rho kināzes inhibitoru spēja samazināt intraokulāro spiedienu ir pārbaudīta dažādos klīniskos pētījumos. Ir konstatēts, ka Rho kināžu inhibitori lielākoties iedarbojas uz ROCK1 un ROCK2 receptoriem, kuri ir identificēti uz trabekulārā tīkla šūnām. Vairākos klīniskajos pētījumos ir pierādīta Rho kināžu inhibitoru spēja efektīvāk samazināt intraokulāro spiedienu salīdzinājumā ar līdz šim pieejamo medikamentozo terapiju (Chen et al., 2011; Tanihara et al., 2013; Tanna et al., 2018).

cGMP signālmolekulām, kas atvieglo gludās muskulatūras relaksāciju (Surks et al., 1999), un RhoA–Rho kināzes signālmolekulām, kas izraisa gludās muskulatūras kontrakcijas (Bennett et al., 1988) ir pretējs efekts uz gludo muskulatūru, turklāt cGMP signāli kontrolē RhoA–Rho kināzes ceļu (Sauzeau et al., 2003). Kopā šīs atradnes paaugstina iespēju, ka novājinātam cGMP signālam, kas iepriekš aprakstīts kā intraokulārā šķidruma attecī regulējošs un intraokulārā spiediena ietekmējošs faktors, ir līdzīga ietekme uz intraokulārā šķidruma attecī kā paaugstinātajam RhoA signālam: abi var izraisīt papildus kontraktilitāti gludajā muskulatūrā, tādā, kāds ir ciliārais muskulis, tādējādi potenciāli samazinot intraokulārā šķidruma drenāžu un palielinot intraokulāro spiedienu (Honjo et al., 2001). Pastāv paradokss ciliārā muskuļa lomai intraokulārā spiediena dinamikas regulācijā un cGMP dalībai šajā procesā: ir sagaidāms, ka novājinātais cGMP signāls rezultēsies samazinātā spējā atslābt kontrakcijas stāvoklī esošajam gludajam muskulim, kāds ir ciliārais muskulis, kā to novēro citās kontrahētās gludās muskulatūras struktūrās un tādējādi palielināsies trabekulārās zonas rezistence (Mergia et al., 2006; Friebe et al., 2007; Nimmegeers et al., 2007; Vanneste et al., 2007; Decaluwe et al., 2010). Cilvēkiem ciliārajā muskulī ir 2 tipu šķiedras: cirkulārās, kas ir iesaistītas akomodācijā, un longitudinālās. Ciliārā muskuļa kontrahēšanās un atslābšanas efekts uz intraokulāro spiedienu ir divējāds. Ciliārā muskuļa cirkulārajām un longitudinālajām šķiedrām ir pretēja loma intraokulārā spiediena kontrolē. Cirkulāro šķiedru kontrakcijas, stimulējot muskarīna tipa receptorus (kas ir atbilde uz pilokarpīnu), izraisa

trabelulārā gredzena savilkšanos, kā rezultātā atveras trabekulas jukstakanalikulārie audi, samazinās rezistence, palielinās attece un samazinās intraokulārais spiediens (Kaufman, 2008). No otras puses, ir pierādījumi, ka longitudinālo šķiedru kontrakcija var samazināt attecī un palielināt intraokulāro spiedienu. Šis apgalvojums apstiprinās pacientiem, kas cietuši no smagas acs traumas, kad pēc izteiktas acs kontūzijas, pēc kuras ciliārā muskuļa cirkulārās šķiedras nespēj vairs darboties, bet longitudinālās šķiedras spēj. Ja šādi pacienti tiek ārstēti ar pilokarpīnu, longitudinālo šķiedru kontrahēšanās paradoksāli izraisa intraokulārā spiediena paaugstināšanos (Bleiman and Schwartz, 1979). Tādējādi ciliārā muskuļa mugurējo longitudinālo šķiedru atslābšanai (ar Rho kināzes inhibitoru palīdzību) (Honjo et al., 2001) visticamāk ir attecī uzlabojošs efekts, kas samazina intraokulāro spiedienu. No otras puses, ciliārā muskuļa longitudinālo šķiedru relaksācijas samazināšanās ir saistīta ar novājinātu cGMP signālu, kas var veicināt intraokulārā spiediena paaugstināšanos. Jebkura ciliārā muskuļa komponenta atkārtotas kontrakcijas un ar NO saistīta relaksācija var samazināt atceces ceļu pretestību un samazināt intraokulāro spiedienu, lielākoties sakarā ar tiešu mehānisku iedarbību uz trabekulāro zonu. cGMP signālu trūkums ciliārajā ķermenī var samazināt trabekulārās zonas caurteci, iespējams, izmainītas atceces rezistences dēļ.

Jebkurš no mehānismiem, kas ietekmē cGMP ceļu aktivitāti un piedalās PAKG attīstībā, joprojām paliek aktīvas pētniecības lauks. cGMP signālmolekulām kā potenciālai PAKG ārstēšanas terapeitiskai pieejai ir perspektīvas. Vairāki terapeitiski aģenti ir radīti un tiek radīti, lai uzlabotu cGMP signālus. NO neatkarīgs sGC stimulators jau ir klīniski izpētīts un apstiprināts kardiovaskulāro slimību ārstēšanai (Ghofrani et al., 2013). Cita sGC specifiskās aktivācijas priekšrocība ir tā, kā tā apiet jebkuru toksicitāti, saistītu ar NOS aktivāciju. Otra potenciāla terapeitiska pieeja, kas specifiski ir tēmēta uz cGMP signālmolekulām un kura var tikt attīstīta PAKG ārstēšanai, kā mērķi izvirza citus enzīmus, kas kontrolē cGMP līmeni un kuri lielā daudzumā ir atklāti acī, ietverot cGMP katabolizējošās PDE (Francis et al., 2011) un ANP aktivētās membrānu saistošās guanilātciklāzes (Mckie et al., 2010). Pilotpētījumi, kuros testēja PDE5 inhibitora sildenafilu spēju samazināt intraokulāro spiedienu, nebija sekmīgi. Vienai orāli lietojamai devai 50–100 mg sildenafilu ne PAKG pacientiem (Grunwald et al., 2001), ne veselajiem brīvprātīgajiem (Vobig et al., 1999; Sponsel et al., 2000) neizdevās izmainīt intraokulāro spiedienu, bet izdevās palielināt asins plūsmu gan veselajiem indivīdiem (Foresta et al., 2008), gan indivīdiem ar sistēmisku vaskulāru disfunkciju (Koksal et al., 2005). Arī hroniskai sildenafilu lietošanai (divas reizes nedēļā trīs mēnešus ilgi) neizdevās ietekmēt intraokulāro spiedienu (Dundar et al., 2006).

2.10. Molekulārie biomarkieri primāras atvērta kakta glaukomas gadījumā

Pēdējo gadu laikā būtiski pieaugusi interese par biomarkieru potenciālo pielietojumu glaukomas skrīninga, agrīnas slimības diagnostikas un progresijas novērtēšanā. Kā potenciāli biomarkieru kandidāti tiek piedāvātas neskaitāmas molekulas, kas var būt neinvazīvi, minimāli invazīvi vai invazīvi iegūstamas saskaņā ar pieņemto bioloģisko substrātu iegūšanas procedūru. Bioloģiskie marķieri tiek definēti kā bioķīmiskas, molekulāras vai šūnu izmaiņas, kas ir nosakāmas tādās bioloģiskās vidēs kā audos, šūnās vai bioloģiskos šķidrums (Hulka and Garrett, 1993).

Jau pirms slimības sākšanās biomarkierus var lietot slimības skrīningam un saslimšanas riska noteikšanai. Pēc diagnozes noteikšanas tos var izmantot slimības stadijas vai pakāpes precizēšanai, kā arī izvēloties sākotnējo pielietojamo terapiju. Slimības norises laikā biomarkierus var izmantot, lai konstatētu slimības progresiju, kā arī monitorētu atbildi uz lietoto ārstēšanu vai izvēloties papildus terapiju (Bhattacharya et al., 2013; Biomarkers Definitions Working Group, 2001). Saskaņā ar to biomarkierus iedala iedarbības biomarkieros, kurus lieto sakarā ar aizdomām par saslimšanu un tās riska noteikšanai (Galasko, 2001) un slimības biomarkieros, kurus lieto skrīningam, diagnozes noteikšanai un slimības progresijas monitorēšanai.

Biomarkieri ir pētīti tādos acu paraugos kā asarās, agrīnai meiboma dziedzeru disfunkcijas noteikšanai sausās acs gadījumā, kā arī neokulāras patoloģijas gadījumos (Molloy et al., 1997), intraokulārajā šķidrums tuvredzības gadījumā (Duan et al., 2008) un stiklveida ķermenī diabētiskas retinopātijas un proliferatīvas vitreoretinopātijas gadījumos (Capeans et al., 1998; Danser et al., 1989). Neokulārajos paraugos tādos, kā plazma, biomarkieru kandidāti tika meklēti vecuma mākulā deģenerācijas, kā arī diabētiskas retinopātijas gadījumos, bet ar ļoti ierobežotu lietderību (Gu et al., 2009; Nguyen et al., 2009). Molekulārie biomarkieri, iegūti no viegli pieejamiem paraugiem ir piemērotākie iespējamai klīniskai pielietošanai, tomēr, kā parādīja pētījumi vēža biomarkieru izpētē, jo tuvāk slimības vietai iegūti paraugi, jo lielāka iespēja atklāt biomarkierus ar augstāku klīnisko nozīmi (Agnifili et al., 2015).

PAKG gadījumos, kas ir visplašāk izplatītais glaukomas veids rietumu populācijās, potenciālie biomarkieri tiek vērtēti no asins seruma vai no proksimāliem bioloģiskajiem šķidrums, tādiem, kā asaras vai intraokulārais šķidrums, kuros biomarkieri var būt vēl vairāk jutīgi un specifiski. Glaukomas biomarkieri var uzlabot izpratni par slimības dabu ar potenciālu klīnisko pielietojumu gan epidemioloģijā un profilaksē, gan agrīnajā diagnostikā, gan optiskās neiroopātijas progresijas riska profila noteikšanā (paredzot pāreju no acs

hipertensijas uz PAKG un jau esošas PAKG pacientiem agrīni atklājot esošā bojājuma progresiju), kā arī monitorējot atbildi uz pielietoto ārstēšanu. (Golubnitschaja and Flammer, 2007)

2.10.1. Neinvazīvie biomarkšieri primāras atvērta kakta glaukomas gadījumā

Glaukomas gadījumā neinvazīvi var tikt savākti dažādi šķidrums, piemēram, asaras, siekalas, urīns un sviedri. Līdz šim tikai asaras un daudz retāk urīns tika pētīti kā potenciālie biomarkšieri. (Agnifili et al., 2015) Dotajā brīdī asarās esošie kompleksie molekulārie savienojumi tiek intensīvi pētīti kā iespējamie biomarkšieri dažādu acu slimību, tai skaitā glaukomas, gadījumā (Pieragostino et al., 2015). Potenciālo biomarkšieru atklāšana asarās varētu sniegt būtisku informāciju saistībā ar slimības patofizioloģiju un lokāli lietojamo medikamentu efektiem. Asaras varētu būt tā vide, kurā pēc sklerālās perkolācijas nonāk ar glaukomu saistītās olbaltumvielas no intraokulārā šķidruma, atstājot aci pa uveosklerālās atces ceļu. Intraokulārā šķidruma transsklerāla perkolācijas eksistence ir plaši dokumentēta arī *in vivo* (Agnifili et al., 2012; Ciancaglini et al., 2009; Mastropasqua et al., 2010,2014).

Asarās ir atrasti markšieri, kas saistīti ar zāļu ierosinātu iekaisuma procesu. Pavlenko ar līdzautoriem analizēja ET-1 līmeni asarās, olbaltuma, kas ir iesaistīts tīklenes ganglionāro šūnu bojājuma un trabekulārā tīkla disfunkcijas attīstībā PAKG gadījumā, stimulējot vazokonstrikciju, gludās muskulatūras šūnu kontrakciju, kā arī izraisot neirotoksicitāti (Choritz et al., 2012; Emre et al., 2005; Pavlenko et al., 2013). Autori uzrādīja ticamu (divas līdz trīs reizes) šī proteīna palielināšanos PAKG pacientiem salīdzinot ar veselās kontroles grupas pacientiem. *Borovic et al.* koncentrējās uz renīna–angiotenzīna sistēmas aktivitāti un kinīna–kallikreīna sistēmām asarās, asinīs un intraokulārajā šķidrumā, ziņojot par kallikreīna un angiotenzīna konvertējošā enzīma aktivitātes paaugstinātu līmeni pacientiem ar PAKG, salīdzinot ar normālo kontroles grupu. (Borovic et al., 2009)

2.10.2. Primāras atvērta kakta glaukomas minimāli invazīvie biomarkšieri

Asins paraugu savākšana ir visizplatītākais biomarkšieru ieguves veids drošas un minimāli invazīvas procedūras laikā. Asins serums ir lielākais signālmolekulu rezervuārs. Dažādu veidu šūnas asinīs sekretē daudz dažādu metabolītu, kas nodrošina universālu starpsūnu komunikāciju. (Agnifili et al., 2015) Lielākā daļa pētījumu par glaukomas biomarkšieriem ietver pētījumus par autoantivielām un to mērķa antigēniem (Tezel, 2013). Glaukomas pacientiem bieži tiek konstatēts anormāls imūno T šūnu skaits un palielināts seruma antivielu titrs pret tīklenes un redzes nerva antigēniem, norādot uz to, ka imūnajai sistēmai ir būtiska loma pie glaukomatozas optiskas neiropatijas iestāšanās un pie tās

progresijas (Yang et al., 2001a). Tādējādi seruma antivielas pret tīklenes un redzes nerva olbaltumvielām var tikt uzskatītas par potenciālu PAKG un citu slimības apakštipu indikatoru (Grus et al., 2006; Maruyama et al., 2000; Reichelt et al., 2008; Tezel and Fourth ARVO/Phizer Ophthalmics Research Institute Conference Working Group, 2009; Wax et al., 2001). Glaukomas gadījumā autoantivielu līmenis var būt ne tikai paaugstināts, bet arī samazināts un tam var būt būtiska nozīme patoģenēzē (Boehm et al., 2012). Autoantivielu samazināšanās var būt saistīta ar dabīgās aizsargājošās autoimunitātes zudumu un disbalanss starp dabīgi esošām autoantivielām var veicināt iekaisīgi neurodeģeneratīvus procesus (Schwartz–Albiez et al., 2009).

Eksperimentālā glaukomas graužēju modelī atklāja intraokulārajā šķidrumā ierosinātās izmaiņas olbaltumu ekspresijas profilā un saražotos iekaisuma biomarkierus tīklenē, tīklenes ganglionārajās šūnās, stiklveida ķermenī, kā arī ekstraokulārajos audos, tādus kā serumā (Walsh et al., 2009). Arī interleikīns 6 (IL–6) ir būtisks iekaisuma faktors, kas tiek izdalīts nozīmīgi augstākā līmenī gan intraokulārajā šķidrumā, gan plazmā PAKG pacientiem, salīdzinot ar kontroles grupu (Sorkhabi et al., 2010).

Neurodeģeneratīvo jeb apoptozes mehānismu eksistence tiek īpaši uzsvērtā un plaši pētīta pacientiem ar izteiktu glaukomas progresiju (Galvao et al., 2013). Smadzeņu derivētais neirotrofiskais faktors (BDNF), kam piemīt antiapoptozes īpašības un kurš var veicināt tīklenes ganglionāro šūnu izdzīvošanu, tiek izmeklēts un pētīts kā glaukomas potenciāls biomarkieris (Quigley et al., 2000). Pētījumā, ko veica *Ghaffariyeh et al.* tika atklāts, ka BDNF līmenis plazmā bija statistiski ticami zemāks PAKG agrīno stadiju pacientiem salīdzinoši ar kontroles grupu (Ghaffariyeh et al., 2011). Tika ieteikts BDNF izmantot kā biomarkieri slimības diagnostikai, skrīningam un PAKG progresijas noteikšanai. Tika pētītas arī citas proapoptozes molekulas, tādas kā poliadenilribozes polimerāze 1 (PARP–1 – *polyadenyl ribose polymerase 1*) un kaspāzes 3 (Cas 3 – *caspase 3*) proteāze, kas veicina apoptozes šūnu disorganizāciju un destrukciju. Tika konstatēta to būtiska palielināšanās gan plazmā, gan intraokulārajā šķidrumā PAKG pacientiem salīdzinoši ar veselajiem kontroles grupas subjektiem. (Sorkhabi et al., 2010) PAKG pacientu plazmā tika atrasts palielināts ET–1 līmenis. Tiek uzskatīts, ka šai olbaltumvielai ir nozīmīga loma slimības patoģenēzē, kopš tā paaugstināts līmenis tika atklāts glaukomas pacientu serumā, intraokulārajā šķidrumā un asarās, un šī olbaltumviela tiek uzskatīts par spēcīgu slimības biomarkieri. (Emre et al., 2005)

Oksidatīvā metabolisma izmaiņas ir plaši pētītas glaukomas pacientiem un tās tiek ieteikts uzskatīt par papildinošu mehānismu trabekulārā tīkla un redzes nerva bojājuma gadījumā (Bagnis et al., 2012). Vairākkārt ir apstiprināts tas, ka slāpekļa oksīda (NO) ceļš un endoteliālā disfunkcija ir iesaistīti glaukomas attīstībā (Bagnis et al., 2012). NO ir būtisks

metabolīts, kas darbojas kā antioksidants antiapoptozes faktors un spēlē būtisku fizioloģisku lomu intraokulārā spiediena regulācijā (Drago et al., 2010). Asimetriskais dimetilarginīns (ADMA – *asymmetric dimethylarginine*) ir endogēnais NOS inhibitorss, kamēr simetriskais dimetilarginīns (SDMA – *symmetric dimethylarginine*) ir konkurējošais šūnas L-arginīna uzņemšanas inhibitors. Javadiyan et al. ziņoja par palielinātu ADMA un SDMA līmeni serumā tālu aizgājušas glaukomas pacientiem, kas apstiprina klīnisku sakarību starp NO ceļu un nelabvēlīgu slimības iznākumu. (Javadiyan et al., 2012). Tādējādi ADMA / SDMA var būt glaukomas progresijas potenciāli biomarkieri. Arī NO un cikliskā guanozīna monofosfāta (netiešs NO indikators) līmenis plazmā tika konstatēts nozīmīgi samazinātā līmenī glaukomas pacientiem salīdzinot ar kontroles grupu, kas liek domāt par palielinātā oksidatīvā stresa klātbūtni (Gallasi et al., 2004).

Trabekulārā tīkla anatomiskās izmaiņas pārstāv vissvarīgāko glaukomas attīstības aspektu, jo tas saistīts ar progresējošu intraokulārā spiediena paaugstināšanos (Inoue et al., 2013). Vairākas substances var iedarboties uz trabekulāro tīklu, negatīvi ietekmējot tā fizioloģiju un anatomiju. Seruma amiloīdam A (SAA – *serum amyloid A*) ir būtiska loma iekaisuma un audu atjaunošanās procesos. Paaugstināts SAA līmenis var veicināt trabekulārā tīkla izmaiņas, kas noved pie intraokulārā spiediena paaugstināšanās. (Clark, 2012) 3 α -hidroksisteroīddehidrogenāze (3 α -HSD – *3 α -hydroxysteroid dehydrogenase*) ir enzīms, kas metabolizē steroīdus trabekulārajā tīklā, līdz ar to tam ir būtiska loma intraokulārā spiediena regulācijā. Vēl vairāk, tā paaugstināts līmenis tika atrasts redzes nerva astrocītos kā atbilde uz paaugstinātu intraokulāro spiedienu eksperimentālajā glaukomas dzīvnieku modelī. (Agapova et al., 2003)

2.10.3. Primāras atvērta kakta glaukomas invazīvie biomarkieri

No acs invazīvos biomarkierus var iegūt gan kā acs audu biopsijas materiālu (no konjunktīvas, trabekulārā tīkla), gan no acs iekšējiem šķidrumiem (intraokulārā šķidruma, stiklveida ķermeņa), gan no neokulārajiem šķidrumiem, kam ir tiešs kontakts ar acs struktūrām, piemēram, cerebrospinālā šķidruma (Agnifili et al., 2015). Intraokulārā šķidruma olbaltumvielu saturs ir izmainīts daudzu slimību gadījumos, kas skar acs priekšējo segmentu, tai skaitā, PAKG gadījumā (Duan et al., 2008). Glaukomas gadījumā intraokulārā šķidruma proteoma profils ļoti atšķiras, salīdzinot to ar līdzīga vecuma un dzimuma kontroles grupas atradni. Tas rosina domāt, ka intraokulārā šķidruma bioķīmiskās modifikācijas varētu būt būtiski iesaistītas šīs slimības attīstībā. (Izzotti et al., 2010; Sporn and Roberts, 1990; Yu et al., 2010) Parasti pārliecinošākie PAKG biomarkieru kandidāti ir tie, kas iesaistīti trabekulārā tīkla ekstracelulārās matricas izmaiņās (Duan et al., 2008), piemēram, citokīni, kas stimulē

trabekulārā tīkla šūnu aktivitāti (Alvarado et al., 2005), kā arī citas molekulas, kas veicina trabekulārā tīkla matricas sintēzi, degradāciju un modifikāciju (Fuchshofer et al., 2009).

Pētot PAKG pacientu intraokulārā šķidruma sastāvu, Sacca et al. atklāja endotēlija leikocītu adhēzijas molekulas 1 (ELAM1 – *endothelial leukocyte adhesion molecule 1*) paaugstinātu līmeni, olbaltumvielas, kas regulē holesterīna līmeni, kā arī olbaltumvielas, kas ir iesaistītas muskuļu šūnu diferenciācijā (miotrofīnu un miogenīnu), stresa atbildes olbaltumvielas (HSP 60,90 – *heat shock protein 60,90*) un olbaltumvielas, kas ir iesaistītas signāla transdukcijā (Sacca et al., 2012). Intraokulārā šķidruma proteoma pētījumā Izzotti et al. ziņoja par 31 olbaltumu, kuriem novērota divreiz lielāka ekspresija PAKG gadījumos, salīdzinot ar kontroles grupu. Seši no šiem olbaltumiem bija mitohondriālie olbaltumi un to paaugstinātais līmenis norādīja uz izteiktu to šūnu bojājumu, kuras ir tiešā kontaktā ar intraokulāro šķidrumu, kā, piemēram, trabekulārā tīkla šūnu bojājumu. Pieci olbaltumi bija tieši iesaistīti apoptozes mehānismā – ar mitohondrijiem saistīti un nesaistīti. Seši olbaltumi bija intercellulāro savienojumu sastāvā, veicinot satrpšūnu adhēzijas noturību (katenīns, savienojuma plāksnes proteīns, dineīns un kadherīns), un to palielināšanās izraisīja trabekulārā tīkla izteiktu bojājumu. (Izzotti et al., 2010)

Ļoti svarīga loma PAKG patoģenēzē ir citokīnu grupai, kas ir transformējošie augšanas faktori (TGF – *transforming growth factor*). Tā ir multifunkcionālu peptīdu grupa, kas piedalās tādu svarīgu šūnu mehānismu regulācijā, kā proliferācija, migrācija, diferenciācija, citokīnu produkcija, ekstracelulārā matricas sintēze, brūču dzīšana, imunosupresija un *in vivo* angiogēze. Starp TGF-β izoformām tikai trīs izoformas β1, β2 un β3 ir atrodamas acs audos un TGF-β2 tiek uzskatīta par galveno izoformu acī. (Nishida et al., 1995; Sporn et al., 1990) PAKG pacientu intraokulārajā šķidrumā tika atklāts paaugstināts TGF-β2 līmenis, salīdzinot ar kontroles grupu (Inatani et al., 1995; Jampel et al., 1990). Tiek uzskatīts, ka TGF-β2 ir būtiska loma trabekulārā tīkla strukturālo izmaiņu attīstībā PAKG pacientiem. Ir konstatēts, ka šis citokīns veicina fibrilārā ekstracelulārā matricas izgulsnēšanos trabekulārā tīkla jukstakanalikulārajā daļā. (Fuchshofer et al., 2009)

Ir atklāts paaugstināts ET-1 līmenis intraokulārajā šķidrumā glaukomas pacientiem, kā arī ir vairāki apstiprinājumi tam, ka ET-1 līmenis korelē un tieši ietekmē intraokulārā spiediena lielumu, izraisot trabekulārā tīkla kontrakciju. Papildus tam ET-1 piemīt neirotoksiska ietekme uz tīklenes ganglionārajām šūnām, gan tiešā, gan netiešā veidā izraisot vazokonstrikciju. Tādējādi ET-1 ir potenciāls biomarķieris trabekulārā tīkla un tīklenes ganglionāro šūnu bojājuma patoģenēzē. (Choritz et al., 2012) Eritropoētīnam (EPO) ir ne tikai loma sarkano asins šūnu produkcijas regulācijā, bet tas darbojas arī kā neiroprotektīvs factors, inhibējot apoptozi, samazinot glutamāta un reaktīvo skābekļa veidu (ROS) līmeni, samazinot

iekaisumu veicinošos citokīnus un veicinot vaskulāro autoregulāciju. EPO līmeņa nozīmīga paaugstināšanās tika konstatēta PAKG pacientu serumā un intraokulārajā šķidrumā, salīdzinot ar kontroles grupas veselu subjektu EPO līmeni serumā un intraokulārajā šķidrumā (Cumurcu et al., 2007; Mokbel et al., 2010). Šķīstošais CD44 (sCD44) ir citotoksisks proteīns, kas negatīvi ietekmē trabekulārā tīkla un tīkles ganglionāro šūnu izdzīvošanas spējas. Tā būtiski paaugstināts līmenis tika konstatēts PAKG pacientu intraokulārajā šķidrumā (Choi et al., 2005) un tas korelēja ar redzes lauka zuduma pakāpi visās glaukomas stadijās (Mokbel et al., 2010).

Eksperimentālā hiperbārā glaukomas modeļa pētījumā ar pelēm, stiklveida ķermenī tika konstatēts 25 reizes augstāks katalāzes saturs, salīdzinot ar veselām acīm, kamēr apoptozes gēnu inhibitoru pārstāvja paaugstināšanās tika konstatēta deviņas reizes lielāka nekā veselās acīs (Walsh et al., 2009). Paaugstināts katalāzes līmenis var tikt skaidrots ar mēģinājumu samazināt ROS līmeni, kuru izraisījis paaugstinātais intraokulārā spiediena līmenis. Savukārt paaugstinātais apoptozes gēnu inhibitoru pārstāvju līmenis var būt izvirzīts kā stimulators īstajam ceļam, kas pasargātu šūnas no pašregulējošās bojāejas fenomena, kuru ierosina apoptotiskās kaspāzes. Pētījumi par glutamāta koncentrāciju stiklveida ķermenī, kas ir aminoskābe, kas būtiski iesaistīta tīkles ganglionāro šūnu neirotoksiskā bojājuma attīstībā, ir ar pretrunīgiem rezultātiem. (Dreyer et al., 1996; Honkanen et al., 2003)

Pēdējo gadu laikā cerebrospinālā šķidruma biomehānisks mehānisms ir izraisījis pieaugošu interesi glaukomas pētījumu jomā. Nesen veikti pētījumi liecina, ka zems cerebrospinālā šķidruma spiediens ir saistīts ar glaukomatozās optiskās neiropatijas attīstību zema spiediena glaukomas gadījumos. (Morgan et al., 2008) Arī molekulārais cerebrospinālā šķidruma sastāvs var radīt ieskatu glaukomas patofizioloģiskajos procesos. Cerebrospinālā šķidruma molekulārais sastāvs ir gandrīz identisks intraokulārajam šķidrumam, tā kā abu šķidrumu produkcijā darbojas karbonanhidrāzes katalizētas reakcijas un tie ir asins ultrafiltrāti. Cerebrospinālajā šķidrumā ir vairāk proteīnu un mazāk askorbāta kā intraokulārajā šķidrumā. (Jonas et al., 2015)

2.11. Nākotnes prognozes un personu skaits, kuras būs skārusi glaukoma.

Līdz 2020. gadam Āzijā būs vislielākais ar PAKG un PSKG slimojošo iedzīvotāju skaits pasaulē. Daļēji tas būs saistīts ar to, ka Āzija ir visapdzīvotākais kontinents, kurā dzīvo vairāk kā 60 % no visiem pasaules iedzīvotājiem. Lai arī aprēķinātā glaukomas prevalence Āzijā ir zemāka nekā citos pasaules reģionos, absolūtie skaitļi, kas atspoguļos konkrētos glaukomas gadījumus skartajās vecuma grupās, būs ļoti lieli. Jaunākie aprēķini par glaukomas

skarto populāciju ir tieši salīdzināmi un ir līdzīgi Kvigleja un Bromana (Quigley and Broman, 2006) iepriekšējam ziņojumam, kurā viņi bija aprēķinājuši un prognozējuši, ka 2020. gadā pasaulē būs 79,6 miljoni glaukomas pacientu, tai skaitā PAKG 58,6 miljoni, bet PSKG – 21 miljons. 2014. gadā publicētie *Tham et al.* aprēķini parāda līdzīgus prognozes datus par 2020. gadu. PSKG slimnieku skaits sasniegs 23,4 miljonus, bet PAKG – 52,7 miljoni. Kopējais glaukomas pacientu skaits 2020. gadā var sasniegt 76 miljonus, bet 2040. gadā – un 111,8 miljonus. Ir aprēķināts, ka globālais glaukomas pacientu skaits no 2013. gada līdz 2040. gadam pieaugs par 74 %. Galvenokārt tas notiks saistībā ar gados vecāku iedzīvotāju skaita palielināšanos, kas dažos reģionos būs vērojams izteiktāk nekā citos. Ja Eiropā un Ziemeļamerikā vecāku iedzīvotāju skaits palielināsies lēnām, tad ļoti strauju un dramatisku prognozē vecāku iedzīvotāju skaita palielināšanos Āzijā un Āfrikā saistībā ar paredzamā dzīves ilguma pieaugumam šajos reģionos. (Tham et al., 2014) Šī atradne izceļ nepieciešamību uzlabot glaukomas diagnostikas un glaukomas ārstēšanas aprūpi visā pasaulē. Līdz ar to ir ļoti nepieciešami pētījumos iegūtie dati, lai pamatotu glaukomas skrīninga, ārstēšanas, rehabilitācijas un ar sabiedrības veselību saistītās stratēģijas visos pasaules reģionos.

3. MATERIĀLI UN METODES

3.1. Darba dizains, iekļaušanas un izslēgšanas kritēriji

Tika veikti divi atsevišķi pētījumi. Abos pētījumos tika iekļauti glaukomas pacienti, kuriem bija nepieciešams veikt trabekulektomiju vienā acī sakarā ar glaukomas procesa progresiju un nepietiekoši samazinātu intraokulāro spiedienu, pielietojot medikamentozu terapiju. Pacienti tika stacionēti PSKUS 1. acu nodaļā, lai veiktu glaukomas operāciju.

Pirmajā pētījumā, kas norisinājās laika posmā no 2007. gada 2. aprīļa līdz 2007. gada 19. jūnijam, kopumā tika iekļauti 96 glaukomas pacienti (96 acis), kuriem tika noteiktas funkcionālās un strukturālās izmaiņas pirms un pēc glaukomas operācijas. Pacientiem tika veikta trabekulektomijas operācija ar antimetabolīta mitomicīna C (MMC) pielietošanu saistībā ar glaukomas progresiju un nepietiekoši zemu intraokulārā spiediena līmeni, lietojot medikamentozu terapiju.

Pētījuma iekļaušanas kritēriji:

- 1) pacients ar nekompensētu primāru atvērta kakta glaukomu;
- 2) pacients virs 18 gadu vecuma;
- 3) intraokulārais spiediens $> 30\text{mmHg}$;
- 4) nepieciešama pirmreizēja glaukomas operācija;
- 5) dzidras optiskās vides;
- 6) pacients rakstiski piekrīt piedalīties pētījumā.

Pētījuma izslēgšanas kritēriji:

- 1) nopietas intraoperatīvas vai postoperatīvas komplikācijas;
- 2) pēcoperācijas intraokulārais spiediens $> 18\text{mmHg}$;
- 3) nedzidras optiskās vides.

Pētījumā iekļautie pacienti tika sadalīti trīs grupās, pamatojoties uz iegūto datu pieejamību un ticamību. No iegūtajiem mērījumiem analizēšanai tika izvēlēti galvenie rādītāji, kas raksturo acs strukturālās un funkcionālās izmaiņas: redzes lauka vidējā novirze (MD – *mean deviation*), tīklenes nervu šķiedru slāņa biezums (RNFL – *retinal nerve fiber layer*), redzes nerva ekskavācijas / diska attiecība (e/d) un intraokulārais spiediens. Visi parametri tika noteikti līdz vienai nedēļai pirms veiktās operācijas un vienu mēnesi (30–40 dienas) pēc veiksmīgas glaukomas operācijas. Veiksmīgi noritējusi glaukomas operācija tika definēta kā acs bez vispārējām iekaisuma pazīmēm, pēcoperācijas sarežģījumu neesamība un intraokulārais spiediens $< 18\text{ mmHg}$ bez medikamentozas terapijas.

Otrajā pētījumā, kas norisinājās laika posmā no 2011. gada 22. marta līdz 2011. gada 14. jūnijam, tika iekļauti 58 pacienti (58 acis) ar PAKG, kuriem bija nepieciešama glaukomas ķirurģiska ārstēšana, un 32 pacienti (32 acis) ar kataraktu, kuriem bija nepieciešama kataraktas ķirurģiska ārstēšana. Tika izveidotas divas pacientu grupas: pētāmā grupa, kur tika iekļauti 58 pacientiem ar PAKG, un kontroles grupa, kura tika iekļauti 32 pacienti ar kataraktu. Visiem pacientiem abās pacientu grupās tika veikta unilaterāla operācija. Pirms katras operācijas tika iegūts asins plazmas paraugs pro-ANP līmeņa noteikšanai asinīs. Katras operācijas laikā tika iegūts acs priekšējās kameras šķidruma paraugs pro-ANP līmeņa noteikšanai acī.

Pētījuma iekļaušanas kritēriji:

- 1) pacients ar nekompensētu primāru atvērta kakta glaukomu;
- 2) pacients vecumā virs 50 gadu vecuma;
- 3) nav konstatējami citi patoloģiski acu stāvokļi, kā, piemēram, uveīts, rubeoze, sekundāra glaukoma;
- 4) nav bijusi iepriekšēja jebkura intraokulāra operācija, tai skaitā lāzerterapija;
- 5) pacients rakstiski piekrīt piedalīties pētījumā.

Pētījuma izslēgšanas kritēriji:

- 1) cukura diabēts;
- 2) pacienti ar sirds mazspējas klīnisko simptomātiku.

Pacienti tika informēti par pētījuma norisi un no katra pacienta vēl individuāli tika iegūta piekrišana, kas tika apstiprināta ar pacienta parakstu uz pacienta apzinātās piekrišanas-informācijas formas. Darba veikšanai tika saņemta PSKUS Attīstības biedrības klīniskās izpētes ētikas komisijas atļauja.

Kataraktas diagnoze

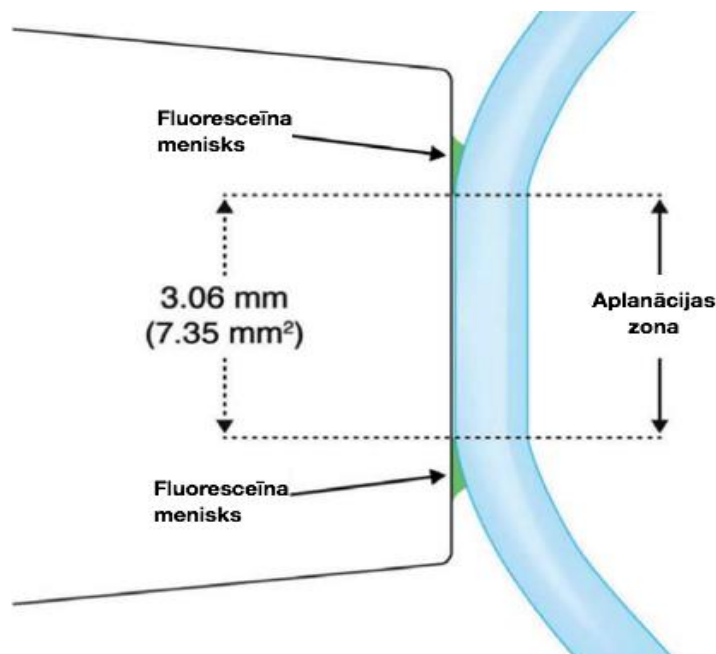
Kataraktas diagnoze tika apstiprināta, pacientu izmeklējot ar spraugas lampu jeb biomikroskopu. Visiem pacientiem tika veikta pilna oftalmoloģiskā izmeklēšana.

3.2. Glaukomas pacienta izmeklēšana

3.2.1. Tonometrija – acs intraokulārā spiediena mērīšana

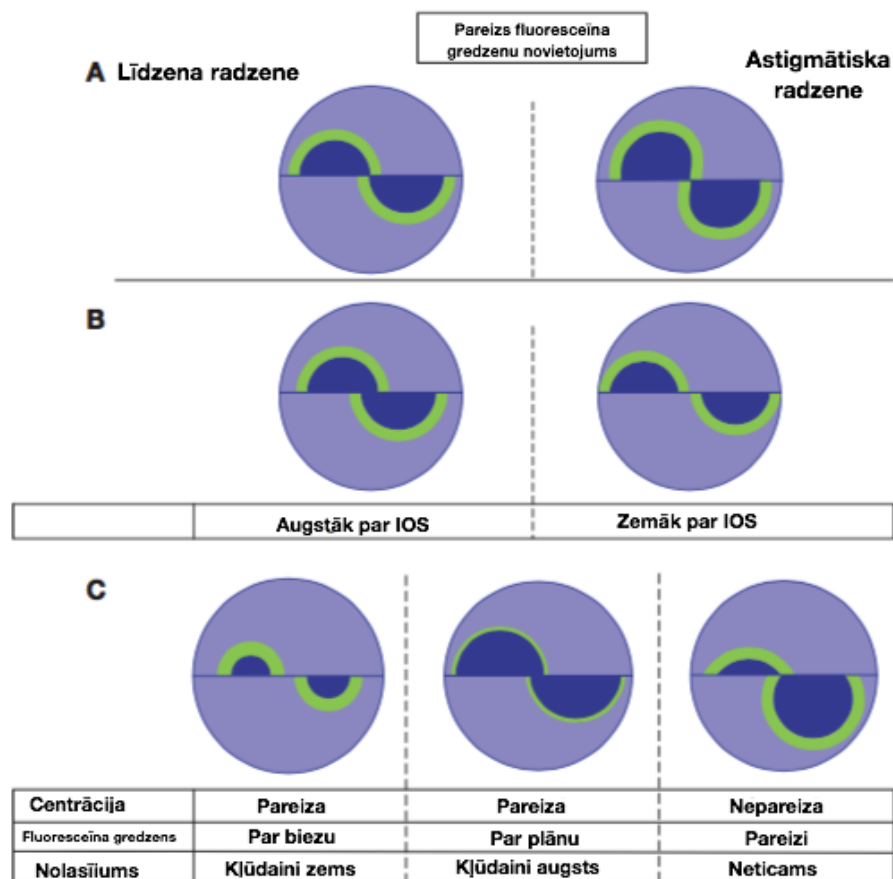
Intraokulārā spiediena rādītāji tika iegūti pacientam atrodoties sēdus pozīcijā. Visus mērījumus veica viena un tā pati ārstniecības persona. Intraokulārā spiediena lieluma noteikšanai tika izmantota Goldmana aplanācijas tonometrijas metode. Tonometrija tika veikta katram pacientam pirms un pēc operācijas. Tonometrija tika veikta ar Goldmana

aplanācijas tonometru. Procedūras laikā, kur ar biprizmas veida tonometra galviņu, kas apgaismota ar zilo gaismu, pieskaras anestezētai radzenes virsmai, to saplacinot, tiek mērīts spēks, ar kādu notiek šī radzenes saplacināšana. Metode pamatojas uz to, ka brīdī, kad saskares laukuma virsma sasniedz 3,06 mm diametra laukumu, tiek izspiests apmēram 0,5 mikrolitri asaru plēvītes šķidruma (3.1. attēls).



3.1. attēls. **Goldmana tonometrijas metode** (European Glaucoma Society, 2014)

Goldmana tonometrijas procedūras apraksts: Anestezē acs priekšējās daļas, konjunktīvas maisā iepilnot anestezējošus pilienus *Sol. Alcaini*. Konjunktīvas maisā iepilina krāsvielu *Sol. Fluorecaini*, kas iekrāso radzenes asaru plēvīti. Pielieto spraugas lampu, izmantojot kobalta filtru (zilo gaismu), gaismas spraugu ieregulējot maksimālā platumā un leņķi starp mikroskopu un ilumināciju noregulē uz 60 grādiem. Spraugas lampas kontrolē, tuvinot tonometra biprizmu radzenei, iegūst kontaktu starp tonometra biprizmu un radzenes virsmu. Tiek iegūts attēls, kurā redzami ar fluoresceīnu iekrāsotā asaru meniska divi pusloki un, griežot regulācijas pogu, tiek iegūts attēls, kurā divi pusloki, vizualizēti cauri katrai prizmai, savienojas pareizā veidā – saskaras divu pusloku iekšējās robežas, tiek nolasīts iegūtais mērījums (3.2. attēls).

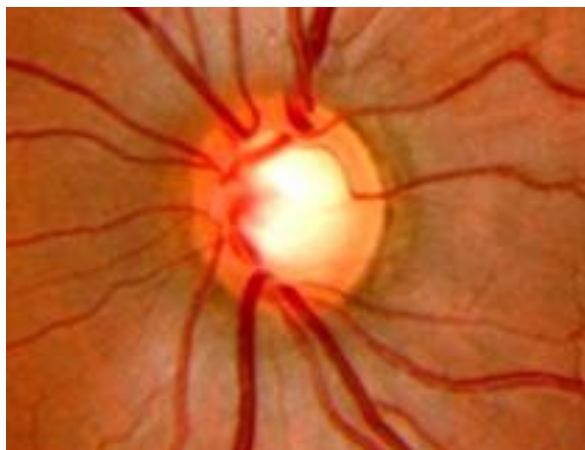


3.2. attēls. **Goldmana tonometrijas tehnika** (European Glaucoma Society, 2014)

A: saskaras pusloku iekšējās malas līdzena radzene un astigmātisma gadījumā. B: pusloku malas nesaskaras un intraokulārā spiediena mērījums tiks noteikts nepareizs – par augstu vai par zemu. C: Arī nepareiza fluoresceīna daudzuma pielietošana var izraisīt nolasījuma kļūdas. IOS – intraokulārais spiediens.

3.2.2. Oftalmoskopija

Redzes nerva disks tika izvērtēts ar netiešās oftalmoskopijas metodi. Tika izmantota spraugas lampa un dubultsfēriska, kondensējoša lēca (*Superfield* lēca (*Volk*)), kas rada apgrieztu, īstu attēlu. Oftalmoskopijas laikā tika aplūkots redzes nervs, novērtējot tā krāsu, izmērus, robežu asumu, diska ekskavācijas un redzes nerva attiecību (3.3. attēls), neiroretinālās apmales platumu četros kvadrantos.



3.3. attēls. **Redzes nerva disks** (Autores uzņemts attēls)

Redzams redzes nerva disks ar normālu, viegli ovālu formu, ar nedaudz lielāku vertikālo diametru, sārtu krāsu un redzes nerva diska ekskavāciju, kas atrodas redzes nerva centrā.

3.2.3. Optiskā koherences tomogrāfija

RNFL biezums un redzes nerva e/d tika noteikta ar optiskā koherences tomogrāfijas (OCT – *optical coherence tomography*) metodi, kuras laikā tiek veikta bioloģisko audu iekšējās mikrostrukturās mikronu līmeņa augstas izšķirspējas šķēsgriezuma analīze, izmantojot atpakaļ izkliedētās jeb atstarotās gaismas novirzi laikā un intensitātē. Tika analizēts redzes nerva šķiedru slāņa biezums glaukomas pacientiem četros kvadrantos – augšējā, apakšējā, nazālajā un temporālajā –, un tika izvērtēta redzes nerva vertikālā un horizontālā e/d pirms glaukomas operācijas, un vienu mēnesi pēc glaukomas operācijas, pielietojot Zeiss optiskās koherences tomogrāfu *Stratus* OCT versiju 4.0.5 (*Carl Zeiss Meditec Ophthalmic Systems Inc., Dublin, CA, USA*). Visus mērījumus veica darba autore. Pacients tika izmeklēts pēc zīlītes paplašināšanas, kad tā paplašinājās līdz vismaz 5 mm diametram. OCT aparāta attēla veidošanas lēca tika pietuvināta acij viena centimetra attālumā un tika meklēta tās precīza pozīcija, kamēr tika iegūts tīklenes attēls, kas bija fokusā. Ar OCT iegūtie attēli tika analizēti, lietojot OCT iekārtā (*OCT Stratus version 4.0.5.; Carl Zeiss Meditec*) iebūvēto programmu. RNFL biezums tika noteikts vienas skenēšanas laikā trīs rīzes skennējot 256 punktus, kas atrodas uz riņķveida līnijas 3,4 mm attālumā no redzes nerva diska centra. Tika lietota ātrā RNFL programma, iegūstot vidējās vērtības 12 pulkstenstundu RNFL biezumam, četru kvadrantu biezumam un kopējam vidējam 360 grādu RNFL biezuma mērījumam. Iegūtie mērījumi tika salīdzināti ar OCT ievadīto normatīvo datubāzi, iegūtu no konkrēta vecuma kontroles grupas subjektiem atvasinātās percentīļu vērtībās. Vertikālā un horizontālā e/d tika mērīta ar to pašu ierīci, izmantojot ātro redzes nerva programmu.

3.2.4. Redzes lauki

Redzes lauki tika veikti ar *Centerfield* perimetru (*OCULUS Optikgeräte GmbH, Germany*). Dati tika analizēti ar pilna sliekšņa programmu (*SITA – Swedish Interactive Thresholds Algorithm*) standarta 30–2 stratēģiju. Visiem iekļautajiem pacientiem bija labs redzes asums, kā arī iepriekšēja pieredze darbā ar perimetru (pirms tam bija noteikti vismaz 5 redzes lauki ar labu testa ticamību). Pacientiem bija pietiekoši dzidras lēcas, lai to apduļķojums neietekmētu rezultātu un arī zīlīšu platums bija atbilstošs izmeklējuma prasībām (ne šaurākas par trīs milimetriem). No analīzes tika izslēgti to acu redzes lauki, kuru ticamības radītāji bija ārpus pieļaujamo normu robežām (klūdaini negatīvi 33 %, klūdaini pozitīvi 33 % un fiksācijas zudums 20 %). Glaukomas stadijas tika noteiktas pēc konkrētām redzes lauka izmaiņām, izmantojot glaukomas smaguma jeb izteiktības stadiju sistēmas (*GSSS – Glaucoma Severity Staging System*) modificētās *Hodapp–Anderson–Parrish* versiju (Mills et al., 2006).

Glaukomas stadijas noteikšanai tika izmantoti *Hodapp* klasifikācijas kritēriji:

- 1) Agrīns glaukomatozs zudums:
 - a) $MD < -6 \text{ dB}$;
 - b) Mazāk nekā 18 punktos ir samazināta jutība zem 5 % ticamības līmeņa un mazāk nekā 10 punktos zem ticamība līmeņa 1 %;
 - c) Centrālajos 5 grādos visiem punktiem jutība ir 15 dB un vairāk.
- 2) Vidējs glaukomatozs zudums:
 - a) $MD < -12 \text{ dB}$;
 - b) Mazāk kā 37 punktos jutība zemāka zem 5 % ticamības līmeņa un mazāk kā 20 punktos zem 1 % ticamības līmeņa;
 - c) Tikai viens puslauks ar jutību $< 15 \text{ dB}$ 5 centrālajos grādos.
- 3) Izteikts glaukomatozs zudums:
 - a) $MD > -12 \text{ dB}$;
 - b) Vairāk kā 37 punktos depresija zem 5 % ticamības līmeņa vai vairāk kā 20 punktos zem 1 %;
 - c) 0 dB 5 centrālajos grādos;
 - d) jutība $< 15 \text{ dB}$ centrālajos 5 grādos abos puslaukos. (Hodap et al., 1993)

Visos izmeklētajos testa punktos tika noteikta MD, kas ir starpība starp normālu (vecuma koriģētu) gaismas jutību un pacienta tīklenes gaismas jutību. Tā tika noteikta ar standarta automātisko perimetriju (*SAP – Standard Automated Perimetry*), pielietojot sliekšņa noteikšanas taktiku ar divkāršo testēšanas taktiku.

Mūsu pētījumā 2. stadija tika definēta kā sākotnēja glaukoma ar redzes lauka MD rādījumiem robežās ≤ 6 dB, 3. stadija kā vidēji izteikta glaukoma ar MD robežās no 6–12 dB un 4. stadija kā izteikta glaukoma ar MD lielāku kā 12 dB.

3.3. NT–proANP (1–98) koncentrācijas noteikšana

Visu pacientu pirmsoperācijas atsāpināšana tika īstenota ar lokālu, konjunktīvas maisā lietotu virsmas anestēziju ar proksimetakaīnu 0,5 % un subtenona bloku, pielietojot lidokaīnu 2 % kopā ar bupivakaīnu 0,5 % attiecībā 50:50. Acs priekšējās kameras šķidrums tika paņemts glaukomas operācijas vai kataraktas operācijas sākumā ar 27 geidžu priekšējās kameras kanulu caur paracentēzes griezienu. Iegūtie paraugi tika sasaldēti un uzglabāti - 80 °C temperatūrā. Plazmas paraugi tika iegūti tieši pirms acu operācijām un uzreiz sasaldēti un uzglabāti - 80 °C temperatūrā.

NT-proANP (1-98) koncentrācija acs priekšējās kameras šķidrumā tika noteikta, izmantojot enzīmu imunoloģisko komplektu proANP (ELISA – *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) (*Biomedica Medizinprodukte GmbH&Co KG, Wien, Austria*). Saskaņā ar ražotāja protokolu tests tika veikts divos etapos. Pirmajā etapā testa paraugs (10 µl) un konjugāts (aitu anti–cilvēku proANP–HRPO; 200 µl) tika iepildīti mikrotitru plates bedrītēs, kuras iepriekš tika izklātas ar aitu anti–proANP antivielām. Iegūtie paraugu kompleksi tika cieši nosegti un inkubēti 3 stundas 18–24 °C temperatūrā tumsas apstākļos. Paraugā esošs proANP, saskaroties ar mikrotitru plates bedrītēs ievietotajām antivielām, veidoja konjugātu kompleksus. Pēc konjugātu izveidošanās, materiāls tika skalots, aspirējot un mazgājot bedrītes piecas reizes ar 300 µl atšķaidītu mazgāšanas šķidrumu, likvidējot visus nespecifiskos nesaistītos materiālus. Otrajā etapā substrāts tetrametilbenzidīns (200 µl) tika iepildīts mikrotitru plates bedrītēs un inkubēts 30 minūtes 18–24 °C temperatūrā tumsas apstākļos. Enzīma katalizētā substrāta krāsas izmaiņas tieši proporcionāli attainoja proANP kvantumu parauga materiālā. Krāsas izmaiņas tika konstatētas ar standarta mikrotitru plašu ELISA lasītāju. Lai izvairītos no neobjektivitātes, testi tika veikti maskēti. Katrs paraugs tika testēts dubulti divos neatkarīgos eksperimentos. Optiskais blīvums tika mērīts ar mikroplašu ELISA lasītāju, kas aprīkots ar 450 nm filtru un 630 nm references filtru (*Multilabel Counter 1420 (Perkin Elmer, USA)*).

3.4. Glaukomas operācija

Visas glaukomas operācijas bija trabekulektomijas ar mitomicīna, kā anitifibrotiskas vielas, pielietošanu. Visas operācijas veica darba autore, pielietojot vienu un to pašu ķirurģisko tehniku. Pirmsoperācijas sagatavošanas laikā pacients saņēma acs virsmu

anestezējošus pilienus *Sol. Proxymetacainum* 0,5 % trīs reizes ik pēc 2 minūtēm. Tika veikta operācijas lauka apstrāde ar *Sol. Dodessept* šķīdumu, dezinficējot ādu ap aizvērtu aci. Pacients tika pārklāts ar sterilu pārklāju, kurā izveidota atvere operācijas vietas piekļuvei. Skropstām un plakstiņu ādai tika pielīmēta caurspīdīga līmplēve, lai izvairītos no skropstu traucējošās iedarbības operācijas laikā. Līmplēvē tika izveidota atvere un acs sprauga tika paplašināta, ievietojot plakstiņplētēju. Acs virsma tika mazgāta ar *Sol. Iodine* 5 % šķīdumu, ļaujot zālēm iedarboties trīs minūtes un mazgāšanas līdzeklis tika noskalots ar 20–30 ml balansētu sāļu šķīdumu. Acs anestēzijas un akinēzijas nodrošināšanai tika veikta subtenonāla blokāde ar *Sol. Lidocaine* 2 % un *Sol. Bupivacaine* 0,5 % maisījumu attiecībā 50:50. Acs fiksācijas nodrošināšanai radzenes augšpusē, tuvu limba rajonam, tika uzlikta radzeni neperforējoša trakcijas šuve, izmantojot zīda diegu 7–0. Acs ābola augšpusē paralimbāli tika izdarīts gļotādas grieziens, izveidojot konjunktīvas lēveri ar pamatni pret velvi, un uzmanīgi tika atdalīta gļotāda un tenona kapsula no sklēras, atsedzot operācijas vietu. Hemostāze tika nodrošināta, izmantojot vienpolāro kauterizāciju episklerālajam laukumam vietā, kur tika paredzēts veidot sklerālo lēveri. Ar mitomicīnā C (MMC) 0,4 % samitrinātiem 3–4 plakaniem acu ķirurģiskajiem sūkļiem uz divām minūtēm tika nosegts paredzamais operācijas lauks un tam blakus esošais episklerālais rajons pēc iespējas plašākā zonā. Pēc tam šie sūkļi tika izņemti un atlieku MMC tika izskalots ar 20–30 ml balansētā sāļu šķīduma. Kad operācijas vieta bija atklāta un sagatavota, tika izveidots 4 x 4 mm liels sklerālais lēveris trīs ceturtdaļas no sklēras biezuma un ar 0,4 % MMC samitrināts plakans 3 x 3mm liels ķirurģiskais sūklis uz vienu minūti tika palikts zem sklerālā lēvera. Atlieku MMC tika aizskalots ar 20–30 ml balansētā sāļu šķīdumu. Augšējā temporālajā kvadrantā cauri dzidrai radzenei tika izveidota paracentēze, caur kuru, ievadot 27 kalibra priekšējās kameras kanulu, tika paņemts acs priekšējās kameras šķidruma paraugs. Acs priekšējās kameras šķidrums tika ielaists speciālā sterilā transporta konteinerī, sasaldēts un uzglabāts - 80 °C temperatūrā. Tika veikta 2–2,5 mm liela sklerotomija, caur kuru, pielietojot šķēres, tika veikta arī perifēra iridektomija. Uz sklerālā lēvera malām tika uzliktas 2–4 atsevišķas 10–0 neilona materiāla šuves. Konjunktīva un tenona kapsula tika slēgtas, uzliekot atsevišķas 10–0 vikrila materiāla šuves. Tika noņemta radzenes trakcijas šuve. Priekšējās kameras tilpums tika atjaunots ar balansētu sāļu šķīdumu un tika pārbaudīta šķidruma attece no priekšējās kameras uz filtrācijas vietu. Lai izslēgtu vai apstiprinātu ārējās filtrācijas esamību, uz acs virsmas tika uzpilināts 2 % fluoresceīna šķīdums, kurš pēc brūču hermētiskuma novērtēšanas atkal tika noskalots no acs virsmas ar balansētu sāļu šķīdumu. Acs konjunktīvas maisā tika iepilināti pilieni ar antibakteriālu darbību un uz aizvērtas acs plakstiņiem tika uzlikts sterils pārsējs.

3.5. Kataraktas operācija

Visiem pētījumā iesaistītajiem pacientiem katarakta tika operēta ar fakoemulsifikācijas metodi. Visas kataraktas operācijas veica darba autore, pielietojot vienu un to pašu metodi un ķirurģisko pieeju. Zīlīte tika paplašināta ar diviem medikamentiem vienu stundu pirms operācijas: *Sol. Phenylephrine* 5 % un *Sol. Tropicamide* 0,5 %, konjunktīvas maisā iepilinot pa vienam pilienam četras reizes stundas laikā. Visas operācijas tika veiktas lokālā anestēzijā. Sedācijas nodrošināšanai pirms operācijas pacients orāli saņēma *Tab. Midazolam* 7,5 mg. Pirms operācijas sagatavošanas laikā pacientam konjunktīvas maisā tika iepilināti lokālie anestezējošie acu pilieni *Sol. Proxymetacainum* 0,5 % pa vienam līdz diviem pilieniem divas reizes ik pēc divām līdz trīs minūtēm, kas nodrošināja gļotādas anestēziju. Tika veikta operācijas lauka apstrāde ar *Sol. Dodesept* šķīdumu, dezinficējot ādu ap aizvērtu aci. Pacients tika pārklāts ar sterilu pārklāju, kurā izveidota atvere operācijas vietas piekļuvei. Skropstām un plakstiņu ādai tika pielīmēta caurspīdīga līmplēve, lai izvairītos no skropstu traucējošās iedarbības operācijas laikā. Līmplēvē tika izveidota atvere un acs sprauga tika paplašināta, ievietojot plakstiņplētēju. Acs virsma tika dezinficēta ar *Sol. Iodine* 5 % šķīdumu, ļaujot zālēm iedarboties trīs minūtes un tika noskalots ar 20–30 ml balanstētu sāļu šķīdumu. Subtenona anestēzija tika veikta, izmantojot *Sol. Lidocaine* 2 % kopā ar *Sol. Bupivacaine* 0,5 % attiecībā 50:50. Tika izveidots 3,2 mm garš temporāls hermētisks radzenes grieziens. Pretējā pusē tika izveidota paracentēze otra instrumenta ievadīšanai. Ar 27 kalibra priekšējās kameras kanulu cauri paracentēzei tika atsūkts priekšējās kameras šķidrums, kas pēc tam tika iepildīts speciālā sterilā transporta konteinerī, sasaldēts un uzglabāts - 80 °C temperatūrā. Caur paracentēzes griezienu acs priekšējā kamera tika uzpildīta un stabilizēta ar viskoelastisko materiālu, un tika veikts nepārtraukts, apaļš kapsuloreksis 5 mm diametrā. Tika veikta hidrodisekcija un hidrodelineācija. Fakoemulsifikācija tika izdarīta caur radzenes temporālo griezienu. Lēcas masas un subkortikālie lēcas slāņi tika evakuēti ar aspirācijas–irigācijas metodi, lēcas kapsulas maisā tika ievadīts zemas viskozitātes viskoelastiskais materiāls un salocītā veidā kapsulu maisā tika ievadīta mākslīgā lēca. No acs priekšējās un mugurējās kameras tika izskalots atlieku viskoelastiskais materiāls. Izmantojot 27 kalibra kanulu, ar balansētu sāļu šķīdumu tika hidratēta radzenes stroma radzenes griezienu malās, nodrošinot hermētisku radzenes brūces vietas slēgšanos. Subkonjunktivāli tika injicēts *Sol. Dexamethasone* un *Sol. Gentamicine* attiecībā 50:50 0,3 ml. Konjunktīvas maisā tika iepilināti pilieni ar antibakteriālu darbību un acs nosepta ar sterilu acs pārsēju.

3.6. Datu statistiskā analīze

Kvantitatīvie mainīgie tika aprakstīti ar vidējo aritmētisko un standartnovirzi (SD). Rezultāti tika izteikti kā vidējie lielumi $\pm$ SEM (Standard Error of the Mean). Normāli sadalīto kvantitatīvo mainīgo salīdzinājumi tika veikti ar vienvirziena ANOVA analīzi, kategoriskie jeb kvaliatīvie mainīgie tika salīdzināti ar Pīrsona (*Pearson chi-square*) testu. Nepāra un pāra t-tests tika izmantots, lai novērtētu nozīmi, kad tas bija nepieciešams. P vērtība $< 0,05$ tika uzskatīta par divpusējo testu statistiskās ticamības sliekšni. Divu pazīmju saistības analīzei tika izmantota Pīrsona korelāciju analīze. ROC līkņu analīze tika izveidota, lai noteiktu glaukomas esamību vai neesamību, izmantojot NT-proANP līmeni acs iekšējā šķidrumā un asins plazmā. Tika aprēķināts laukums zem līknes (AUC), kā arī 95 % konfidences intervāls. Tika noteikta optimālā references vērtība un aprēķināta sensitivitāte, specifitāte, pozitīvā paredzamā vērtība (PPV) un negatīvā paredzamā vērtība (NPV), izmantojot šķērstabulu testu (*crosstabs*). Datu statistiskā apstrāde tika veikta ar *R 3.1.1*. (*Core Team, 2014*) programmu, *GraphPad Software* (*GraphPad Software Inc., ASV*) un *IBM SPSS statistics version 24* programmu (*Armonk, NY: IBM Corp., 2016*).

4. REZULTĀTI

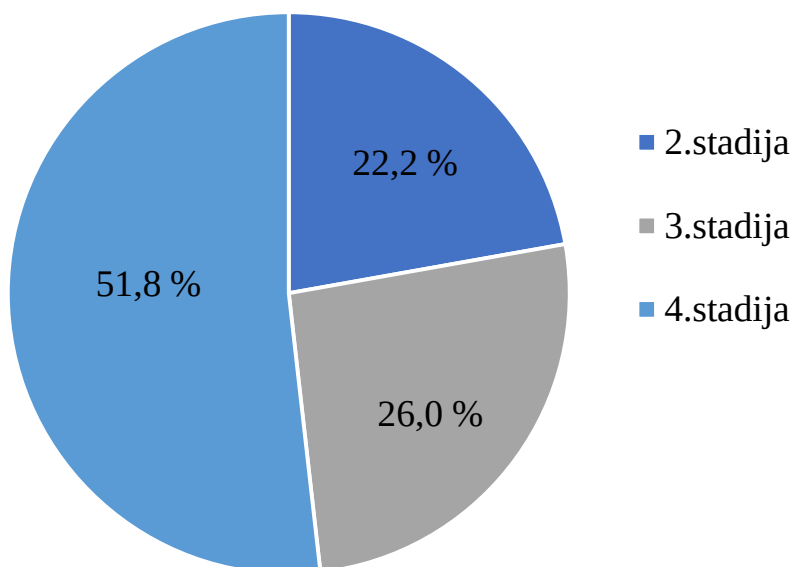
4.1. Trabekulektomijas ietekme uz acs strukturāliem un funkcionāliem parametriem

Glaukomas pacientiem tika analizēti trīs dažādi strukturāli un funkcionāli acu parametri: MD, RNFL un e/d, kā arī novērtētas intraokulārā spiediena izmaiņas pēc glaukomas operācijas. Pētījumā tika iekļauti pacienti ar glaukomas 2. stadiju (agrīnā glaukomas stadija), 3. stadiju (vidēji izteikta glaukomas stadija) un 4. stadiju (izteikta glaukoma).

Visiem pētījumā iekļautajiem pacientiem pēc operācijas bija samazinājies acu spiediens, salīdzinot ar pirmsoperācijas rādītājiem. Vienu mēnesi pēc operācijas vidējais intraokulārais spiediens bija 12,3 mmHg. Pētījumā iekļautajiem pacientiem netika novēroti būtiski pēcoperācijas perioda sarežģījumi.

4.1.1. Redzes lauka izmaiņas

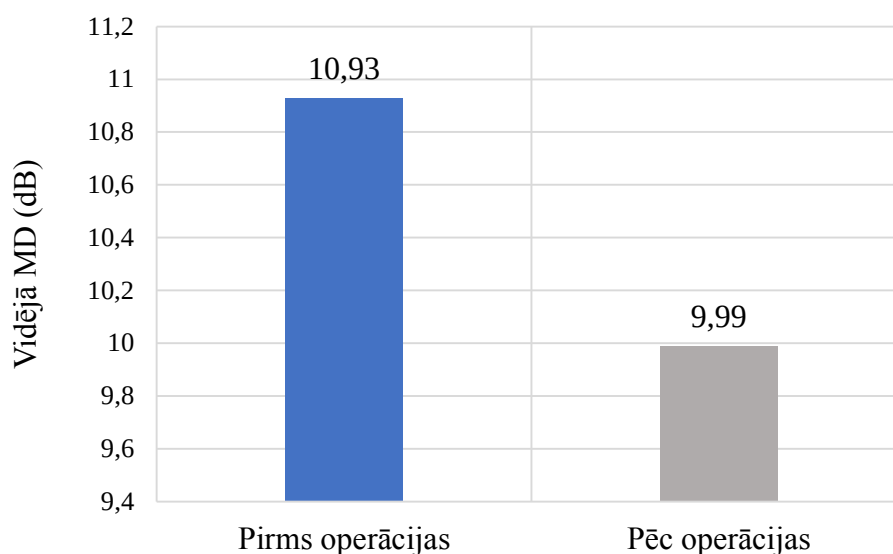
Redzes lauka vidējās novirzes (MD – *mean deviation*) izmaiņas tika analizētas, salīdzinot rādītājus pacientiem pirms un vienu mēnesi pēc glaukomas operācijas. Dati tika iegūti 27 glaukomas pacientiem (4.1. attēls).



4.1. attēls. Pacientu procentuālais sadalījums atbilstoši glaukomas stadijai redzes lauka (MD) izmaiņu analīzes gadījumā

Pirms veiktās glaukomas operācijas MD vidējais lielums bija $10,93 \pm 4,79$ dB, bet pēc veiktās glaukomas operācijas MD vidējais lielums samazinājās līdz $9,99 \pm 4,75$ dB, tomēr netika sasniegts ticamības sliekšnis ($p = 0,0916$) (4.2. attēls). Analizējot katras glaukomas

stadijas pacientu grupu datus atsevišķi, tika novērota MD vērtības uzlabošanās tendence gan 3., gan 4. stadijas grupām, taču statistiski ticama uzlabošanās tika novērota tikai 4. stadijas pacientu grupā. Attiecīgi 4. stadijas grupas pacientiem MD vidējā vērtībā uzlabojās no $14,82 \pm 0,29$ dB līdz $13,24 \pm 2,75$ dB ($p = 0,0482$). 2. stadijas pacientu grupā tika novērots neliels MD vērtības pasliktināšanās, taču iegūtie rādītāji nebija statistiski ticami ($p = 0,7865$). Pusei 2. glaukomas stadijas pacientu tika noteikta MD vērtības samazināšanās, turpretīm MD rādītāju uzlabošanās tendence tika konstatēta 85,7 % trešās un 71,4 % ceturtās glaukomas stadijas pacientu. Kopumā viegla MD vērtības uzlabošanās tendence tika novērota 70,4 % pacientu (4.1. tabula).



4.2. attēls. Vidējā MD (dB) izmaiņas pirms un pēc antiglaukomatozās operācijas

4.1. tabula

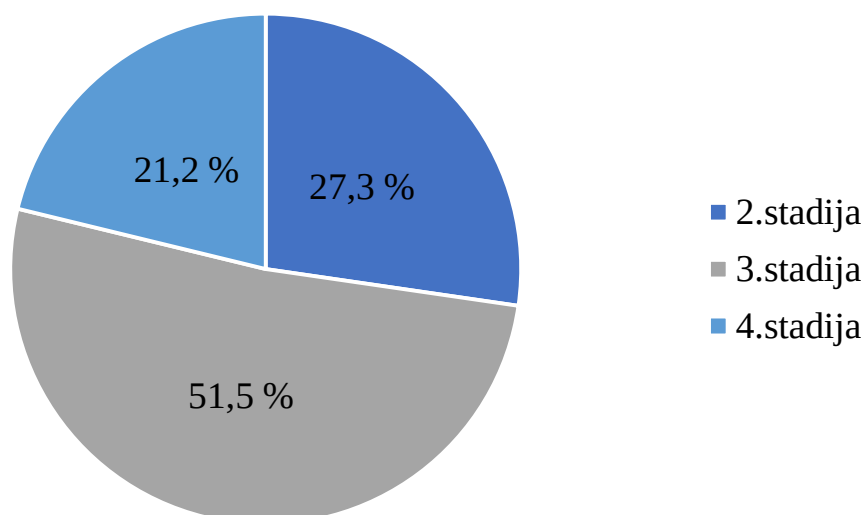
Redzes lauka vidējā novirze (MD) pēc glaukomas operācijas

Glaukomas stadija	Acu skaits		Vidējā MD vērtība (dB) $\pm$ SD			
	n	%, ar uzlabojumu	Pirms operācijas	Pēc operācijas	m.d.	p vērtība
2.	6	3 (50,0)	$3,72 \pm 2,08$	$4,19 \pm 4,22$	-0,47	0,7865
3.	7	6 (85,7)	$9,34 \pm 1,8$	$8,46 \pm 2,36$	0,89	0,1341
4.	14	10 (71,4)	$14,82 \pm 0,29$	$13,24 \pm 2,75$	1,58	0,0482
Visas stadijas	27	19 (70,4)	$10,93 \pm 4,79$	$9,99 \pm 4,75$	0,94	0,0916

SD – standartdeviācija; m.d. – vidējā starpība starp divām vidējām vērtībām.

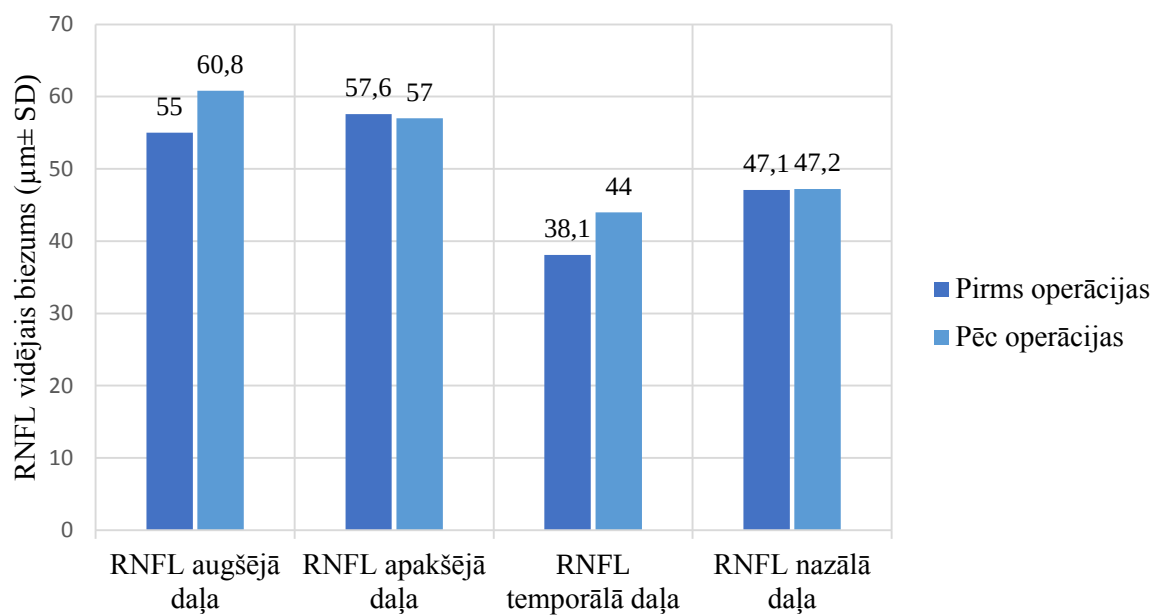
4.1.2. Tīklenes nervu šķiedru slāņa (RNFL) izmaiņas

RNFL izmaiņas pirms un pēc glaukomas operācijas tika analizētas ar OCT metodi 33 pacientiem (11 sievietēm un 22 vīriešiem, vidējais vecums 68 ± 8 gadi) (4.3. attēls). Mērījumi tika veikti visos četros kvadrantos ap redzes nerva disku, 3,4 mm no diska centra: augšējā, apakšējā, nazālajā un temporālajā kvadrantā pirms un pēc veiktās glaukomas operācijas.



4.3. attēls. Pacientu procentuālais sadalījums atbilstoši glaukomas stadijai tīklenes nervu šķiedru slāņa (RNFL) izmaiņu analīzes gadījumā

Iegūtie rezultāti parādīja, ka vidējais RNFL lielums statistiski nozīmīgi neatšķiras pacientiem pirms un 1 mēnesi pēc glaukomas operatīvās terapijas. Analizējot RNFL katrā no četriem kvadrantiem, tika novērota viegla RNFL uzlabošanās tendence augšējā, temporālajā un nazālajā kvadrantā (4.4. attēls). Atsevišķi analizējot iegūtos rezultātus katrā no glaukomas stadiju grupām, tika novērota RNFL samazināšanās tendence visos kvadrantos 4. stadijas pacientu grupā. (4.2. tabula).



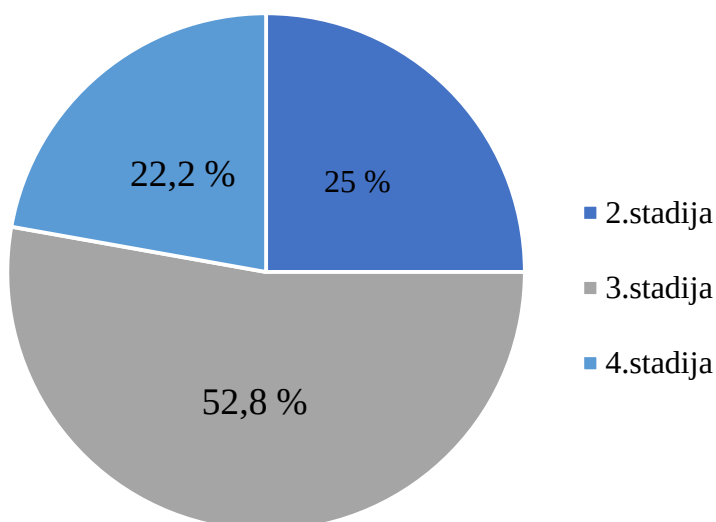
4.4. attēls. RNFL kopējās izmaiņas četros redzes nerva diska kvadrantos

		Vidējais RNFL biezums (µm) ± SD															
Glaukomas stadija	Acu skaits	RNFL augšējā daļā				RNFL apakšējā daļā				RNFL temporālā daļā				RNFL nazālajā daļā			
		Pirms op.	Pēc op.	m.d	p	Pirms op.	Pēc op.	m.d	p	Pirms op.	Pēc op.	m.d	p	Pirms op.	Pēc op.	m.d.	p
2.	9	76,8 ± 26,3	85,4 ± 28,6	8,7	0,094	70,1 ± 27,8	75,0 ± 36,8	4,9	0,478	54,7 ± 21,4	61,3 ± 23,2	6,7	0,294	45,0 ± 20,0	59,4 ± 15,8	14,4	0,148
3.	17	45,8 ± 25,6	52,9 ± 28,2	7,1	0,297	54,1 ± 27,8	56,1 ± 20,2	2,1	0,76	30,2 ± 15,6	40,9 ± 20,0	10,7	0,085	47,1 ± 21,1	43,1 ± 21,6	-4,0	0,496
4.	7	49,4 ± 16,5	48,3 ± 14,7	-1,1	0,837	50,0 ± 11,9	36,0 ± 22,0	-14,0	0,094	36,0 ± 9,3	29,3 ± 6,9	-6,7	0,142	49,7 ± 11,1	41,3 ± 18,2	-8,4	0,416
Visas stadijas	33	55,0 ± 27,2	60,8 ± 29,7	5,8	0,134	57,6 ± 25,9	57,0 ± 28,7	-0,6	0,892	38,1 ± 19,1	44,0 ± 21,9	5,9	0,114	47,1 ± 18,7	47,2 ± 20,4	0,1	0,984

SD – standartdeviācija; Op. – operācija; p – p vērtība; m.d. – vidējā starpība starp divām vidējām starpībām.

4.1.3. Nerva ekskavācijas / diska attiecības izmaiņas

Pacientiem tika analizēta redzes nerva diska/ekskavācijas attiecība pirms un 1 mēnesi pēc glaukomas operācijas; kopumā tika iegūti dati 36 dažādu glaukomas stadiju pacientiem (13 sievietēm un 23 vīriešiem, vidējais vecums 68 ± 8 gadi) (4.5. attēls). Ekskavācijas / diska attiecības tika mērītas abos virzienos – gan horizontālajā, gan vertikālajā, un jebkura šī rādītāja samazināšanās tika uzskatīta par uzlabošanos. Kopumā horizontālās un vertikālās diska/ekskavācijas uzlabošanās tendence tika konstatēta attiecīgi 61,1 % un 55,6 % pacientu. Iegūtie rezultāti uzrādīja statistiski nozīmīgas izmaiņas redzes nerva horizontālajām diska/ekskavācijas vidējām vērtībām pēc glaukomas operācijas, attiecīgi e/d vidējā vērtība uzlabojās no $0,84 \pm 0,16$ līdz $0,81 \pm 0,2$ ar vidējo samazinājumu 0,04 ($p = 0,033$). Pretstatā tam, e/d vertikālajām vidējām vērtībām statistiski nozīmīgas pārmaiņas netika novērotas ($p = 0,77$) (4.3. tabula).



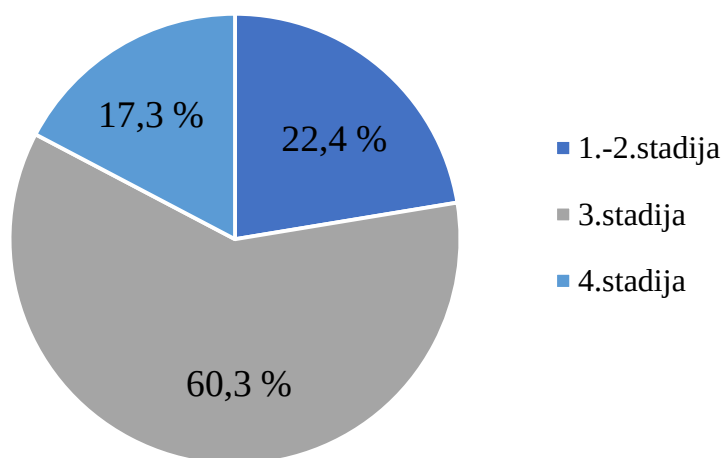
4.5. attēls. **Pacientu procentuālais sadalījums atbilstoši glaukomas stadijai redzes nerva ekskavācijas / diska attiecības izmaiņu analīzes gadījumā**

Optiskā nerva ekskavācijas/diska (e/d) attiecība pēc glaukomas operācijas

Glaukomas stadija	Pacientu skaits, n	Horizontālā e/d attiecība					Vertikālā e/d attiecība				
		Pirms operācijas	Pēc operācijas	Vidējais samazinājums	p	n (%) pacientu ar uzlabošanos	Pirms operācijas	Pēc operācijas	Vidējais samazinājums	p	n (%) pacientu ar uzlabošanos
2.	9	0,634 ± 0,19	0,58 ± 0,2	0,05	0,09	7 (77,8)	0,67 ± 0,18	0,67 ± 0,17	0,001	0,97	5 (55,6)
3.	19	0,90 ± 0,06	0,89 ± 0,12	0,02	0,40	9 (47,4)	0,88 ± 0,8	0,88 ± 0,06	0,001	0,98	12 (63,2)
4.	8	0,94 ± 0,04	0,87 ± 0,18	0,07	0,24	6 (75,0)	0,91 ± 0,06	0,93 ± 0,05	-0,02	0,43	3 (37,5)
Visas stadijas	36	0,84 ± 0,16	0,81 ± 0,2	0,04	0,03	22 (61,1)	0,84 ± 0,15	0,84 ± 0,14	-0,004	0,77	20 (55,6)

4.2. Ātrija nātrijurētiskā peptīda (ANP) daudzuma izmaiņas intraokulārajā šķidrumā

Ātrija nātrijurētiskā peptīda (ANP) izmaiņas intraokulārajā šķidrumā tika novērtētas 58 PAKG pacientiem ar dažādām glaukomas stadijām (4.6. attēls). Paralēli tika veikti mērījumi šo pacientu asins plazmas paraugos. Pacientu vidējais vecums bija 72 ± 8 gadi. Kā kontroles grupa bija 32 kataraktas pacienti, kuru vidējais vecums bija 75 ± 9 gadi. Pētījumā tika iekļauti tikai tie pacienti, kuru operācijas noritēja veiksmīgi, un pēcoperācijas periodā neattīstījās nekādi būtiski sarežģījumi. (Tabula 4.4.).



4.6. attēls. Pacientu procentuālais sadalījums atbilstoši glaukomas stadijai ātrija nātrijurētiskā peptīda (ANP) daudzuma izmaiņu analīzē

Analizējot pētījumā iekļauto pacientu vidējo vecumu, netika konstatētas ievērojamas vecuma un dzimuma sadalījuma atšķirības starp glaukomas pacientiem un kataraktas pacientiem, kas tika analizēta kā kontroles grupa (attiecīgi, $p = 0,5143$ un $p = 0,2000$). Tāpat arī netika konstatēta vecuma starpība starp dažādo glaukomas stadiju pacientu grupām un kontroles grupu, kas tika noteikts izmantojot ANOVA testu ($p = 1,598$).

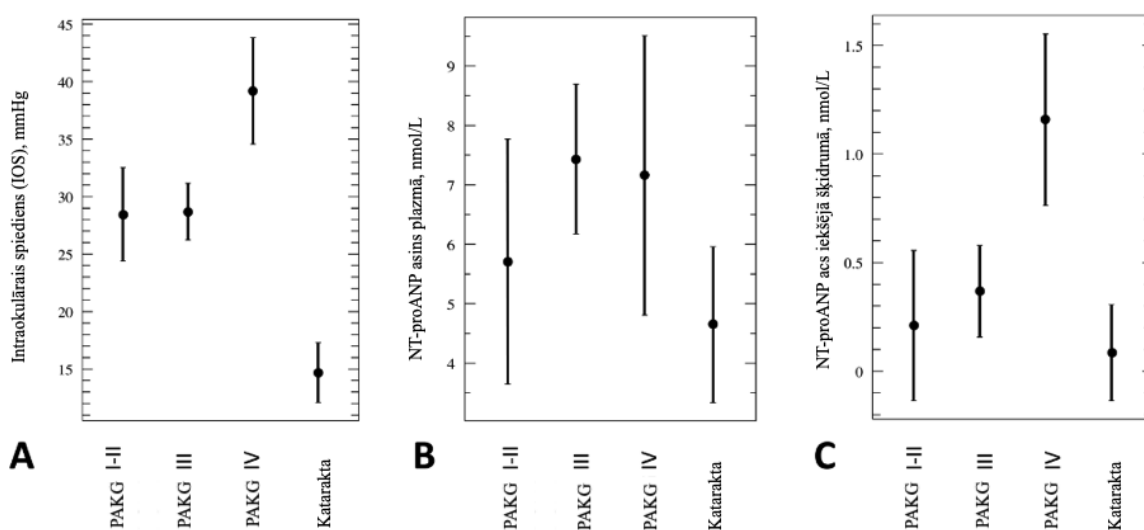
4.4. tabula

Pacientu raksturojums un NT–proANP līmenis intraokulārajā šķidrumā un asins plazmā

Raksturojums un rādītāji	Primārā atvērtā kakta glaukoma				Katarakta (n = 32)	F vērtība	p vērtība
	kopējais skaits (n = 58)	1. – 2. stadija (n = 13)	3. stadija (n = 35)	4. stadija (n = 10)			
Dzimums (S/V)	33/25	8/5	20/15	5/5	23/9	–	0,5143
Vecums, gadi	72 ± 8	70 ± 9	73 ± 7	70 ± 7	75 ± 9	1,598	0,2000
IOS, mmHg	30,45 ± 9,62	28,46 ± 7,71	28,69 ± 8,02	39,20 ± 12,68	14,69 ± 3,20	37,167	0,0001
NT–proANP plazmā, nmol/L	7,00 ± 3,96	5,71 ± 3,84	7,43 ± 3,86	7,16 ± 4,47	4,65 ± 3,31	3,395	0,0210
NT–proANP intraokulārajā šķidrumā, nmol/L	0,47 ± 0,83	0,21 ± 0,18	0,37 ± 0,35	1,16 ± 1,78	0,09 ± 0,15	7,615	0,0001

Salīdzinot visas 3 glaukomas pacientu grupas, intraokulārais spiediens bija ievērojami augstāks 4. glaukomas stadijas pacientu grupai ($39,20 \pm 12,68$ mmHg), izmantojot ANOVA metodi ($p = 0,0049$); bet abām pārējām pacientu grupām – 1.–2. glaukomas stadijas un 3. stadijas pacientu grupām vidējais intraokulārais spiediens bija savstarpēji līdzīgs (attiecīgi $28,46 \pm 7,71$ mmHg un $28,69 \pm 8,02$ mmHg) (4.7.A attēls).

NT–proANP koncentrācija asins plazmā bija ievērojami augstāka PAKG pacientiem, salīdzinot ar kataraktas (kontroles) grupu (attiecīgi, 7,00 un 4,65 nmol/l, $p = 0.0054$) (4.7.B attēls).



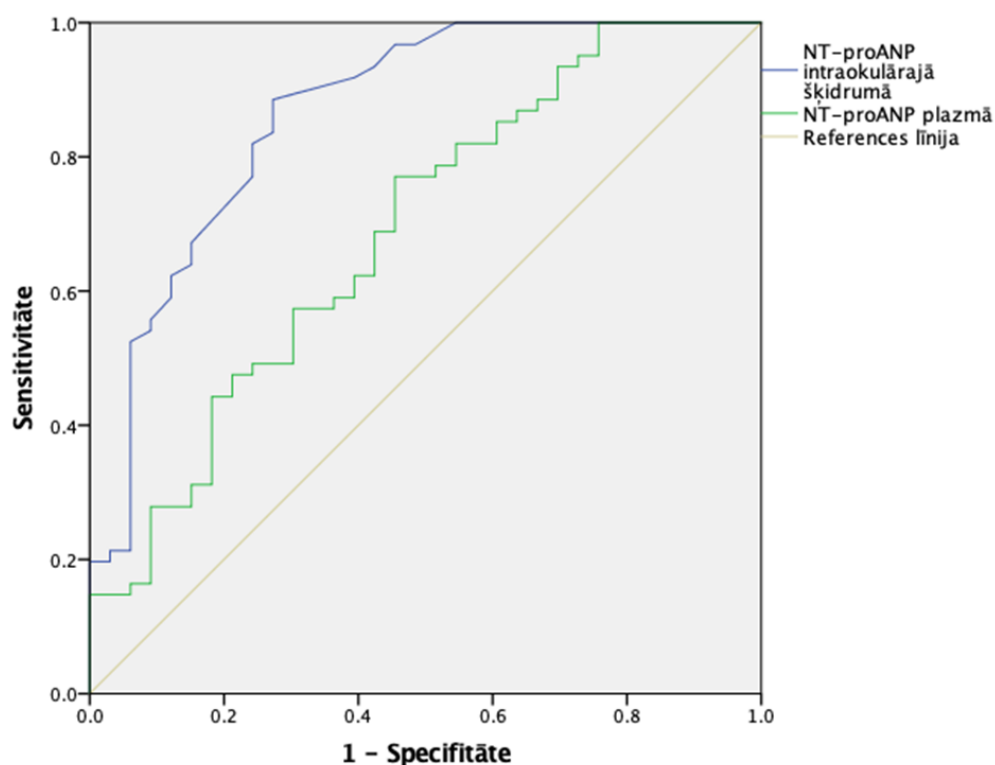
4.7. attēls. Intraokulārais spiediens, NT–proANP koncentrācija plazmā un priekšējās kameras šķīdumā PAKG un kataraktas pacientiem

NT–proANP līmenis asins plazmā, izmantojot ANOVA metodi, tika salīdzināts starp dažādu glaukomas stadiju grupām un kontroles grupu. Tika iegūta statistiski ticama atšķirība ($p = 0,0210$). Līdzīgi arī acs priekšējās kameras šķīdumā PAKG pacientiem NT–proANP koncentrācija bija ievērojami augstāka nekā kataraktas pacientiem (0,47 pret 0,09 nmol/l, $p = 0,0112$), un starpība bija arī statistiski nozīmīga, salīdzinot dažādās PAKG stadiju grupas ar kontroles grupu ($p = 0,0001$). Rezultāti uzrādīja, ka progresējot PAKG no 1.-2. līdz 4. PAKG stadijai, NT–proANP līmeņa vidējās vērtības intraokulārajā šķīdumā pakāpeniski palielinājās (4.7.C attēls).

Izvērtējot korelāciju starp dažādiem analizētiem parametriem, tika novērota statistiski ticama korelācija starp asins plazmas un intraokulārā šķīduma NT–proANP līmeni kataraktas pacientiem ($R = 0,5465$, $p = 0,001$). Savukārt, izmantojot Pīrsona korelācijas analīzi, PAKG pacientiem netika novērota korelācija starp asins plazmas un intraokulārā šķīduma NT–proANP līmeni ($R = 0,2579$; $p = 0,051$). Netika novērota statistiski nozīmīga saistība starp intraokulāro spiedienu un NT–proANP līmeni ne asins plazmā, ne arī intraokulārajā šķīdumā (attiecīgi, $p = 0,800$ un $p = 0,355$).

4.2.1. NT-proANP sensitivitāte un specifitāte glaukomas gadījumā

Veicot ROC līknes analīzi NT-proANP līmenim, tika konstatēta augstāka izšķiršanas spēja NT-proANP intraokulārajā šķidrumā glaukomas gadījumā salīdzinot ar NT-proANP asins plazmā. ROC analīzes rezultātā NT-proANP intraokulārajā šķidrumā tika iegūta AUC 0,865, sensitivitāte 88,5 %, specifitāte 72,7 %, references vērtība 0,075 nmol/L, 95 % KI 0,784–0,947, PPV 0,857, NPV 0,774 ($p < 0,001$). Analizējot NT-proANP asins plazmā, tika iegūta AUC 0,689, sensitivitāte 75,4 %, specifitāte 48,5 %, references vērtība 3,950 nmol/L, 95 % KI 0,575–0,803, PPV 0,730, NPV 0,516 ($p = 0,003$) (4.8. attēls).



4.8. attēls. ROC līkne, analizējot NT-proANP asinīs iekšējā šķidrumā un asins plazmā glaukomas gadījumā

5. DISKUSIJA

5.1. Glaukomas operācijas ietekme uz acs funkcionāliem un strukturāliem parametriem

Gan glaukomas stadijas noteikšanai, gan slimības progresijas ātruma noteikšanai būtiska ir precīza redzes nerva diska, tīklenes nervu šķiedru slāņa un redzes funkciju izmeklēšana. Tomēr ir maz zināms, kādas ir iespējamās minēto parametru izmaiņas, kad veiksmīgi notikušas glaukomas operācijas rezultātā būtiski un strauji samazinās intraokulārā spiediena lielums. Ir publikācijas (Panda–Jonas et al., 2014; Yuen et al., 2010), kurās atrodami apstiprinājumi sekmīgas glaukomas operācijas pozitīvai ietekmei uz redzes nerva morfoloģiskajām izmaiņām. Mūsu pētījumā PAKG pacientiem redzes lauka vidējās novirzes (MD) izmaiņas tika analizētas pirms un 1 mēnesi pēc glaukomas operācijas. Rezultāti uzrādīja redzes lauka MD uzlabošanās tendenci pēc operācijas, bet statistiski nozīmīga MD uzlabošanās tika novērota pacientiem ar 4. glaukomas stadiju ($p = 0,0482$). Tas apliecina, ka arī vēlīnās glaukomas stadijās ir nozīmīgi veikt antiglaukomatozo operāciju un samazināt intraokulāro spiedienu. Iespējams, ka agrīnāko stadiju pacientiem redzes lauka uzlabošanās bija novērojama vēlāk nekā pēc mēneša kopš operācijas veikšanas.

Ir zināms, ka glaukomas attīstību un progresiju ietekmē intraokulārais spiediens, kas ir galvenais glaukomas riska faktors un līdz šim arī vienīgais ārstējamais un ietekmējamais parametrs. Šo apgalvojumu apstiprina gan klīniskā pieredze, gan daudzu publikāciju autoru pētījumu rezultāti (Heijl et al., 2002; Miglior et al., 2007; Ekstrom, 2012). Arī promocijas darba pētījums parādīja, ka, samazinot intraokulāro spiedienu, veicot glaukomas operatīvo terapiju, iespējams panākt redzes lauka uzlabošanos mēneša laikā tālu progresējušas glaukomas pacientiem. Glaukomas klīniskie pētījumi sniedz pārliecinošus pierādījumus, kas apstiprina, ka intraokulārā spiediena samazināšana pazemina optiskās neiroopātijas progresijas risku. Katrs intraokulārā spiediena mmHg, kas ir augstāks (vai zemāks) dinamikā progresijas risku izmaina apmēram par 10 %, to samazinot vai palielinot (Leske et al., 2003). Glaukomas ķirurģiskas ārstēšanas uzdevums ir tāds pats, kā medikamentozajai terapijai vai lāzerterapijai: samazināt intraokulāro spiedienu glaukomas skartajās acīs, tādējādi stabilizējot redzi un kavējot turpmāko redzes lauka zudumu. Tomēr pētījumi rāda, ka operatīva terapija nespēj atjaunot glaukomas dēļ zaudēto redzes lauku (Lamping et al., 1986). Līdzīgi arī mūsu pētījums apstiprina, ka redzes lauka uzlabošanās bija novērojama tikai 4. stadijas glaukomas pacientiem ($p = 0,0482$). Mūsu pētījumā iekļauto otrās un trešās stadijas pacientu skaits bija uz pusi mazāks nekā ceturtās stadijas pacientu skaits. Iespējams, ka izlīdzinot pacientu skaitu tiktu iegūti statistiski ticami rezultāti.

Daži pētnieki ir novērojuši redzes funkciju un struktūru uzlabošanos pēc glaukomas operācijas (Aydin et al., 2003; Raghu et al., 2012; Chang et al., 2007). *Raghu et al.* novēroja īstermiņā RNFL biezuma izmaiņu svārstības pēc glaukomas ķirurģiskas ārstēšanas, novērojot īslaicīgu RNFL biezuma palielināšanos, kas pēc trīs mēnešiem atkal atgriezās pirms operācijas līmenī. RNFL biezuma palielināšanās varētu tikt skaidrota ar pēcoperācijas tūsku. Pretēji šiem novērojumiem, *Rebolleda et al.* pētījumi, kā arī *Topouzis et al.* neatrada nozīmīgas izmaiņas šajos acs parametros sešus un astoņus mēnešus pēc glaukomas operācijas (*Rebolleda et al.*, 2007; *Topouzis et al.*, 1999). Līdzīgi rezultāti tika iegūti pētījumā, kuru 11 operētiem glaukomas pacientiem veica Vitstroma (*Wittström et al.*, 2010). Vitstroma saviem pacientiem veica redzes lauku un OCT izmeklējumus divus un sešus mēnešus pēc operācijas. Izmeklējumu rezultāti neuzrādīja nozīmīgu starpību starp pirmsoperācijas un pēcoperācijas rezultātiem. Savukārt papildus veiktajā multifokālajā elektroretinogrāfijā tika konstatēta centrālās tīklenes funkciju uzlabošanās sešus mēnešus pēc operācijas. Mūsu pētījumā RNFL mērījumi tika veikti visos četros kvadrantos ap redzes nerva disku: augšējā, apakšējā, nazālajā un temporālajā kvadrantā. Rezultāti parādīja, ka vidējais RNFL biezums statistiski nozīmīgi neatšķiras pirms un vienu mēnesi pēc ķirurģiskas ārstēšanas. Šie rezultāti sakrīt ar *Raghu et al.* pētījuma datiem un apstiprina, ka glaukomas operatīvā terapija būtiski neietekmē tīklenes nervu šķiedru slāņa biezumu.

Saistībā ar pozitīvajām izmaiņām e/d attiecībā pēc sekmīgas glaukomas ķirurģiskas ārstēšanas, eksperimentālie pētījumi uzrādīja, ka ekskavācijas reversija ir vairāk iespējama agrīnās glaukomas stadijās (*Coleman et al.*, 1991). Promocijas darba pētījumā horizontālās un vertikālās diska ekskavācijas attiecības uzlabošanās tendence tika konstatētas 61,1 % un 55,6 % respektīvi, vienu mēnesi pēc glaukomas operācijas. Konstatētās izmaiņas mūsu pētījumā statistiski ticamas bija horizontālajā diska ekskavācijas attiecībā ($p = 0,03$), savukārt vertikālajā diska ekskavācijas attiecībā rezultātu statistiskas ticamības sliekšnis netika sasniegts. No neseniem pētījumiem, kuros ir apgalvots, ka ļoti svarīgi ir samazināt intraokulāro spiedienu izteikti agresīvi, izriet, ka pacientiem glaukomas operācijas ir jārekomendē pēc iespējas savlaicīgi. Dažos gadījumos glaukomas ķirurģiju rekomendē veikt agrāk, piemēram, pacientiem ar normāla jeb zema spiediena glaukomu, pacientiem, kas ir izteikti nelīdzestīgi, kā arī pacientiem, kam izteikti zūd redzes funkcijas. Mūsu pētījums pierāda, ka glaukomas operācijass rezultātā ne tikai samazinās intraokulārais spiediens, kas ir svarīgi, lai pasargātu pacientu no neiropātijas progresijas, bet arī vērojama strukturālo un funkcionālo acu parametru uzlabošanās tendence. Kaut arī statistiski nenoizīmīga, neliela uzlabošanās tika konstatēta 2., 3. stadijas glaukomas pacientiem. Pacientiem ar 4. stadijas PAKG tika konstatētas ticamas pozitīvas izmaiņas pēc ķirurģiskas terapijas. Tādējādi

nekavējoša ķirurģiska iejaukšanās būtu rekomendējama visos nepietiekoši samazināta intraokulārā spiediena gadījumos, kad maksimālā medikamentozā terapija jau tikusi izmantota un ir apstiprināts funkciju zudums.

Literatūrā atrodami dati par redzes nerva diska ekskavācijas izmaiņām – redzes nerva diska ekskavācijas samazināšanos pēc terapijas saņemšanas (Azuara–Blanco et al., 1997), un pēc literatūras datiem tas sastopams 6–31 % gadījumos (Lesk et al., 1999; Parrish et al., 2009; Katz et al., 1989; Kotecha et al., 2001). Pierādījumi liek domāt, ka tas korelē ar intraokulārā spiediena samazināšanos (Azuara–Blanco, 1997; Lesk et al., 1999; Parrish et al., 2009). *Azuara–Blanco et al.* min sešus iespējamus mehānismus, kuri var ietekmēt diska ekskavācijas attiecību. Tie ir mehāniska audu pārvietošanās, ekstravaskulārā šķidruma akumulācija, audu proliferācija, optiskā ilūzija (ekskavācijas pseidoreversija pretēji īstenajai ekskavācijas reversijai), audu dekompresija, izmaiņas redzes nerva diska asins plūsmā. (Azuara–Blanco et al., 1997) Tomēr ir konfliktējoši pētījumu rezultāti par to, vai funkcionāla uzlabošanās ir saistīta ar diska ekskavācijas reversiju. Sākotnējas glaukomas ārstēšanas sadarbības pētījumā (CIGTS – *Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study*) nekonstatēja redzes lauka uzlabošanos vai redzes asuma uzlabošanos (Parrish et al., 2009), kamēr citi pētījumi apstiprina redzes lauka (Lesk et al., 1999; Parrish et al., 2009; Katz et al., 1989) un tīklenes nervu šķiedru slāņa biezuma uzlabošanos (Kotecha et al., 2001; Park et al., 1997; Harju et al., 2008).

Panda–Jonas ar līdzautoriem 2014. gadā *Acta Ophthalmologica* publicēja savu pētījumu par redzes nerva diska parametru izmaiņām gados jauniem pacientiem pēc glaukomas ķirurģiskas ārstēšanas (Panda–Jonas et al., 2014). Līdzīgi kā mūsu pētījumā, arī tika iegūti statistiski ticami dati par to, ka, izteikti samazinot intraokulāro spiedienu līdz 10 mmHg, horizontālais diska diametrs pēc operācijas statistiski ticami samazinājās ($p < 0,001$), kamēr vertikālais diska diametrs izmēros nemainījās ($p = 0,54$).

Panda–Jonas pētījumā tika konstatēts, ka visos četros kvadrantos būtiski palielinājās neiroretinālās apmales platums ($p = 0,01$ vai mazāks), kamēr redzes nerva ekskavācijas dziļums samazinājās būtiski un statistiski ticami ($p < 0,001$). Netika konstatētas ievērojamas izmaiņas peripapillārās atrofijas alfa un beta zonas platumā, kā arī tīklenes vēnu diametrā. Palielinājās atstarošanās intensitāte no iekšējās tīklenes virsmas ($p < 0,001$). Rezultāti uzrādīja, ka paaugstināta intraokulārā spiediena samazināšana ir savienojama ar daudzām un dažādām iespējamām redzes nerva diska izmaiņām, tai skaitā, horizontālā diska diametra samazināšanos vienās acīs, bet citās – redzes nerva diska izmēru palielināšanos, parapapillārās atrofijas beta zonas platuma palielināšanos, redzes nerva diska ekskavācijas dziļuma samazināšanos, atstarošanās intensitātes palielināšanos no tīklenes iekšējās virsmas,

kas korelē ar nozīmīgu neirotinālās apmales laukuma un platuma palielināšanos (Panda–Jonas et al., 2014). Dažas no izmaiņām papildināja viena otru, piemēram, beta zonas paplašināšanās un diska diametra samazināšanās, kā arī otrādi. Klīniskajos pētījumos par pieaugušo glaukomas pacientu atbildes reakciju uz ļoti paaugstināta intraokulārā spiediena samazināšanu ar ķirurģisko metodi ir konstatēta neirotinālās apmales palielināšanās ar attiecīgu glaukomatozās ekskavācijas samazināšanos (Harju et al., 2008; Yuen et Buys, 2010). Īslaicīga acu spiediena paaugstināšanās gadījumā no aptuveni 13 mm Hg uz 35 mm Hg Azuara–Blanco ar līdzautoriem (Azuara–Blanco et al., 1998) konstatēja nozīmīgu ($p < 0,05$) redzes nerva diska ekskavācijas palielināšanos.

Panda–Jonas un līdzautoru pētījumā par redzes nerva diska morfoloģiskajām izmaiņām gados jauniem pieaugušiem glaukomas pacientiem (vidējais vecums $28,7 \pm 6$ gadi) gadījumos pēc intraokulārā spiediena samazināšanas ar filtrācijas operācijas palīdzību (Panda–Jonas et al., 2014), ziņoja par jaunu atradni redzes nerva izmēru izmaiņās pretēji iepriekš veiktajiem skaitliski liela apjoma, slimnīcās veiktajiem pētījumiem, kuros netika atklāta nozīmīga starpība starp diska lielumu veseliem indivīdiem un glaukomas pacientiem (Jonas et al., 1989; Quigley et al., 1999). Iespējamie rezultātu nesakrišanas iemesli starp pētījumiem varētu būt saistīti ar pētījumā iekļauto pacientu vecumu. Panda–Jonas un līdzautoru iegūtie dati sakrīt ar Poostchi et al. datiem, kas konstatēja, ka pārejoša eksperimentāla intraokulārā spiediena paaugstināšanās līdz 64 mm Hg uz mazāk kā 30 sekundēm pieauguša cilvēka acīs izraisa mazu (3,89 %), bet nozīmīgu ($p < 0,0001$) redzes nerva diska laukuma un lineāro diska izmēru palielināšanos. (Poostchi et al., 2010) Šie rezultāti nav arī pretrunā ar Nikolela un līdzautoru (Nikolela et al., 2006) pētījuma rezultātiem, kas nekonstatēja izmaiņas redzes nerva topogrāfijā pēc mērenas intraokulārā spiediena paaugstināšanas un samazināšanas 5 mmHg apjomā, kas ir pārāk mazas spiediena svārstības.

Rezultāti, kas apstiprina redzes nerva diska izmēru samazināšanos pacientiem ar glaukomu pēc izteiktas augsta intraokulārā spiediena samazināšanas varētu būt līdzīgi atradnei, kad pērtiķiem eksperimentālās glaukomas gadījumā tiek konstatēta redzes nerva diska izmēru palielināšanās (Yang et al., 2011). Panda–Jonas pētījuma atradne ļauj runāt par vairākiem novērojumiem, kas skar gados jaunu glaukomatozu acu redzes nervus pēc izteiktas intraokulārā spiediena samazināšanas. Novērojums, ka dažas acis var reaģēt ar redzes nerva diska diametra samazināšanos, ļauj secināt, ka audiem, kas atrodas uz redzes nerva diska robežas, joprojām ir saglabāta elasticitāte, tādējādi, acu spiediena samazināšana ir saistīta ar nelielu diska izmēru samazināšanos. Tā kā ir zināma korelācija starp redzes nerva diska izmēru un redzes nerva diska ekskavācijas izmēru, diska izmēru samazināšanās izraisa

sekundāru redzes nerva diska ekskavācijas un ekskavācijas / diska diametru attiecības samazināšanos. Īsti nav skaidrs, kāpēc dažās acīs notiek diska izmēru samazināšanās un kādi faktori ietekmē šo procesu. Daži autori uzskata, ka šis process ir tieši saistīts ar samazinātā intraokulārā spiediena apjomu un laiku, kādā tas ir izdarīts. Citi savukārt uzskata, ka galvenie faktori varētu būt perioda ilgums, kura laikā acs tikusi pakļauta paaugstināta intraokulārā spiediena ietekmei, iegūtajam pēcoperācijas intraokulārā spiediena lielumam un pacienta vecumam (Panda–Jonas et al., 2014).

Promocijas darbā ir analizētas glaukomatozas operācijas rezultātā samazinātā acs spiediena radītās izmaiņas redzes nerva diska parametros, iegūstot datus, kas apstiprina, ka acu spiediena samazināšana pozitīvi ietekmē tādus redzes nerva parametrus, kā redzes nerva diska ekskavācijas horizontālais izmērs, iegūstot datus par tā samazināšanos. Šajā pētījumā nav analizēts samazinātā intraokulārā spiediena apjoms un laiks, t.i. cik ilgam paaugstināta intraokulārā spiediena periodam acs bijusi pakļauta pirms operācijas, kā arī tas, vai tam ir bijusi ietekme. Pētījumā analizēto pacientu vidējais vecums bija 68 ± 8 gadi, kas būtiski atšķīrās no Panda–Jonas pētījuma grupas vidējā vecuma. Iespējams, ka lielāks vidējais pacientu vecums mūsu pētījumā bija par iemeslu tam, ka gaidītais ekskavācijas samazinājums netika konstatēts arī vertikālās redzes nerva diska ekskavācijas attiecībā.

Šajā pētījumā netika mērīts redzes nerva diska parapapillārās atrofijas lielums un tās izmaiņas, bet citi autori šīs zonas izmērus un tās izmaiņas analizē, uzskatot šīs zonas izmaiņas par būtiskām un raksturīgām glaukomas progresijas un iespējamās regresijas pazīmēm. Parapapillārās atrofijas beta zonas lieluma samazināšanās iemesli nav skaidri. (Panda–Jonas et al., 2014) Daži autori par beta zonas samazināšanos ietekmējošiem faktoriem uzskata tos pašus faktorus, kas ietekmē redzes nerva diska parametrus. Tas, ka pēcoperācijas intraokulārā spiediena samazināšanās rezultātā ievērojami palielinās neiroretinālās apmales laukums un tās forma atgriežas tuvu normālam apveidam, ir bijis aprakstīts jau agrāk. Pēc neseniem ar OCT veiktiem pētījumiem, kuros tika mērīts attālums no Bruha membrānas atveres līdz iekšējai limitējošajai membrānai, lai noteiktu šī rādītāja pielietojamību agrīnas glaukomas stadijas diagnosticēšanā (Panda–Jonas et al., 2014) tika secināts, ka šī metode nav precīza veselās acīs ar fizioloģisku dziļu redzes nerva ekskavāciju, kā arī Bruha membrānas atveres – minimālās apmales platuma analīze nekorelē ar jau esošiem defektiem redzes laukā un cirkumpapillāro RNFL analīzi, iespējams, sakarā ar aksonu konvergenci redzes nerva diskā.

Saskaņā ar redzes nerva diska glaukomatozo izmaiņu klīniskajiem pētījumiem, kuros izmantota OCT metode, visās acīs Bruha membrāna nesniedzas līdz redzes nerva diska robežai (Lee et al., 2010; Na et al., 2010; Manjunath et al., 2011; Reis et al., 2012). Pārsvārā Bruha membrāna nesniedzas līdz redzes nerva diska robežai temporālajā redzes nerva pusē,

īpaši vidējas pakāpes tuvredzīgās acīs. Šādās acīs nav iespējams definēt alfa un beta zonu, bet tiek runāts par gamma zonu. Autori teorētiski uzskata, ka Bruha membrānas mugurējās atveres atrašanās vieta ir identiska ar redzes nerva diska izmēru un formu. Vidējas pakāpes tuvredzības gadījumā, kad attīstās pagarināta acs ābola ass, novēro Bruha membrānas atveres palielināšanos, kamēr pats redzes nerva diska ievērojami nemainās. Šajā redzes nerva parapapillārārajā temporālajā rajonā, kur nav Bruha membrānas, darbojas tā saucamā bīdāmās Bruha membrānas koncepcija. *Panda–Jonas* pētījumu atradne par redzes nerva diska parapapillārās zonas izmaiņām atbalsta šo bīdāmās Bruha membrānas koncepciju. (*Panda–Jonas et al., 2014*) Pēc intraokulārā spiediena samazināšanas Bruha membrāna spēj atslīdēt atpakaļ tuvāk redzes nerva diska robežai, kas izraisa redzes nerva parapapillārās atrofijas izmēru izmaiņas OCT. Ir nepieciešami turpmākie pētījumi, kuru mērķis būtu ar OCT metodi izmeklēt redzes nerva parapapillārās zonas izmaiņas, kas saistītas ar intraokulārā spiediena samazināšanu.

Diagnosticisko iespēju pētījums, kurā ar SD–OCT metodi tika izmeklēti glaukomas pacienti un līdzīga vecuma veseli kontroles grupas pacienti, apstiprināja, ka šie redzes nerva diska parametri spēj atšķirt veselas un ar glaukomu slimas acis tikpat labi kā tīklenes nervu šķiedru slāņa biezuma noteikšana (*Mwanza et al., 2011*). Cits pētījums ar glaukomas, preperimetriskās glaukomas un veselajiem kontroles grupas indivīdiem demonstrēja, ka tīklenes nervu šķiedru slāņa biezuma noteikšana labāk apstiprina atšķirību starp izmeklētajām grupām nekā redzes nerva diska parametru noteikšana (*Sung et al., 2012*). Šo divu pētījumu pretrunīgie rezultāti var būt saistīti ar to, ka pētījumos tika izmantoti un analizēti glaukomas pacienti ar atšķirīgām glaukomas stadijām: vienā vairāk ar agrīnu glaukomu, bet otrā – ar izteiktu glaukomu. Kaut gan abos pētījumos iegūtie dati par izteiktas glaukomas gadījumiem sakrīt, OCT ir līdzīgas diagnostiskās iespējas, nosakot neiroretinālās apmales laukumu un vidējo tīklenes nervu šķiedru slāņa biezumu. SD–OCT redzes nerva diska parametru analīzi glaukomas diagnozes gadījumā vēl ir jāturpina pētīt.

Veiktie pētījumi apstiprina, ka tīklenes nervu šķiedru slāņa biezums ir diagnostiski precīzākais parametrs glaukomas diagnosticēšanai. Vairākos pētījumos tiek runāts par diagnostiskajām iespējām, kas iegūtas, izmeklējot un analizējot atsevišķus makulas un redzes nerva diska parametrus, kuru diagnostiskā nozīme esot salīdzināma ar tīklenes nervu šķiedru slāņa izmeklēšanu. Ir ziņojumi par dažādos SD–OCT izmeklējumos iegūtiem atšķirīgiem tīklenes nervu šķiedru slāņa biezuma mērījumiem, ko saista ar optisko iespēju un segmentācijas algoritmu atšķirību dažādām iekārtām. Tas nozīmē, ka ar dažādām OCT iekārtām veiktie mērījumi nav salīdzināmi savā starpā un pacients dinamikā jāizmeklē ar to pašu iekārtu, kas izmantota iepriekšējo izmeklēšanu veikšanai (*Pierro et al., 2012*). Tomēr, lai

gan pastāv šādas atšķirības, visām OCT iekārtām ir līdzīgas diagnostiskās iespējas (Akashi et al., 2013).

Promocijas darba pētījumā viena un tā pati izmantotā OCT metode sniedza iespēju analizēt tīklenes nervu šķiedru slāņa (RNFL) un nerva ekskavācijas / diska attiecības izmaiņu mērījumus dinamikā precīzi vienā un tajā pašā vietā, kas veiksmīgi ļāva novērtēt glaukomas operatīvās terapijas ieteikmi uz acs strukturālajiem parametriem. Promocijas darba mērķis nebija izvērtēt RNFL un nerva ekskavācijas / diska attiecības mērījumu lietderību kā diagnostikas parametriem, tādēļ šo rādītāju diagnostikas spējas netika darbā analizētas.

5.2. Nātrijurētisko peptīdu loma primāras atvērta kakta glaukomas patoģenēzē

Nātrijurētisko peptīdu klātbūtne acs audos, to spēja ietekmēt asinsvadu tonusu un samazināt intraokulāro spiedienu apstiprina, ka tiem piemīt ievērojama loma PAKG patoģenēzē. Papildus tam ir novērota un apstiprināta savstarpēja iedarbība, kā arī saistība starp kardiovaskulārās sistēmas funkcijām un riska faktoriem, un daudzu acu slimību, ieskaitot glaukomu, attīstīšanos un progresiju. (Flammer et al., 2013)

Promocijas darbā veiktajā pētījumā tika konstatēta sakarība starp NT–proANP līmeni asins plazmā un acs priekšējās kameras šķidrumā, un PAKG. Gan plazmā, gan acs priekšējās kameras šķidrumā NT–proANP koncentrācija bija būtiski paaugstināta PAKG pacientiem, salīdzinot ar kataraktas (kontroles) grupas rādītājiem. Papildus tam, tika noteikts, ka vidējie NT–pro ANP koncentrācijas lielumi acs priekšējās kameras šķidrumā atšķiras starp glaukomas stadijām un pakāpeniski pieaug, slimībai progresējot. Progresējot PAKG no 1.–2. līdz 4. PAKG stadijai, NT–proANP līmeņa vidējās vērtības priekšējās kameras šķidrumā pakāpeniski palielinājās, attiecīgi 1.–2. stadijai NT–proANP līmeņa vidējā vērtība priekšējās kameras šķidrumā bija $0,21 \pm 0,18$, 3. stadijai – $0,37 \pm 0,35$ un 4. stadijai – $1,16 \pm 1,78$ ($p = 0,0001$). Tika novērota starpība starp NT–pro ANP koncentrācijas līmeni acs priekšējās kameras šķidrumā 3. un 4. stadijas PAKG pacientiem, bet tā līmenis plazmā šo stadiju glaukomas pacientiem bija praktiski vienāds. Šo novērojumu pastiprina fakts, ka PAKG pacientiem korelācija starp NT–pro ANP līmeni asins plazmā un acs priekšējā kameras šķidrumā nebija statistiski ticama ($p = 0,0506$), salīdzinot ar kataraktas pacientiem, kuriem šī korelācija bija statistiski ticama ($p = 0,0012$).

Vairākos pētījumos ir pierādīta nātrijurētisko peptīdu, tai skaitā ātrija nātrijurētiskā peptīda loma intraokulārā spiediena regulācijā caur cGMP ceļu. Ir konstatēts, ka cGMP ceļš, aktivizējot proteīnkināzes, izraisa ROCK inhibēšanu, izraisot gludās muskulatūras relaksāciju un trabekulārā tīkla atslābšanu, kas uzlabo intraokulārā šķidruma attecību. (Quigley et al., 2000; Wareham et al., 2018; Tanna and Johnson, 2018; Kotikoski et al., 2002, 2003)

Promocijas darbā iegūtie rezultāti varētu liecināt par ANP kompensatoru pieaugumu uz intraokulārā spiediena palielināšanos, progresējot glaukomas procesam, ko apstiprina arī citos klīniskajos pētījumos iegūtie rezultāti gan ar cilvēkiem, gan ar eksperimentālajiem dzīvniekiem (Fernandez–Durango et al., 1999; Goldman et al., 1989; Wolfensberger et al., 1994). Šāds statistiski ticams ANP pieaugums acs iekšējā šķidrumā pieļauj NT–proANP izvirzīt kā iespējamu glaukomas biomarkieri. Līdz šim nav daudzu pētījumu, kuros ANP būtu identificēts kā iespējams glaukomas biomarkieris. *Salzmann et al.* pētījumā pirmo reizi cilvēka priekšējās kameras acs šķidrumā tika noteikts ANP un BNP līmenis, savstarpēji tos salīdzinot starp glaukomas un kontroles grupas (kataraktas) pacientiem. Pētījumā tika konstatēts, ka glaukomatozās acīs ANP līmenim ir tendence būt augstākam, nekā kontroles grupas acīs (*Salzmann et al.*, 1998).

Promocijas darba pētījumā tika veikta ROC līknes analīze NT–proANP līmenim intraokulārajā šķidrumā un asins plazmā. NT–proANP intraokulārajā šķidrumā tika identificēts kā labas izšķirtspējas biomarkieris glaukomas gadījumā. Iegūtais AUC bija 0,865 ar sensitivitāti 88,5 %, specifitāti 72,7 %, iegūtā references vērtība 0,075 nmol/L ($p < 0,001$). Savukārt NT–proANP līmenis asins plazmā bija ar zemāku sensitivitāti un specifitāti (attiecīgi 75,4 %, 48,5 %; $p = 0,003$). Vairākos pētījumos ir konstatēts, ka PAKG potenciālie biomarkieri kandidāti ir tās molekulas, kas piedalās trabekulārā tīkla ekstracelulārās matricas izmaiņās, kas veicina trabekulārā tīkla matricas sintēzi, degradāciju un modifikāciju. Taču intraokulārā šķidruma paraugu iegūšana visur tiek minēta kā ļoti invazīva procedūra, kas prasa ķirurģisku pieeju (*Duan et al.*, 2008; *Alvarado et al.*, 2005; *Fuchshofer and Tamm*, 2009). Iepriekš minētais skaidro situāciju, kādēļ līdz šim literatūrā nav plaši pieejami pētījumi par PAKG biomarkieriem acs priekšējā kameras šķidrumā.

Līdz šim veiktajos pētījumos ir secināts, ka glaukomas biomarkierus var labi izmantot gan epidemioloģijā, gan profilaksē, gan skrīningā, gan slimības progresijas noteikšanā, gan izvērtējot lietotās ārstēšanas efektivitāti (*Agnifili et al.*, 2015). Ņemot vērā, ka ANP patoģenētiski ir saistīts ar trabekulāro atteces ceļu un intraokulārā šķidruma atteces rezistences regulāciju, promocijas darbā konstatētais NT–proANP līmeņa pieaugumu varētu attiecināt tieši uz klasisku PAKG procesu un tā progresiju. Promocijas darbā NT–proANP references vērtība intraokulārajā šķidrumā tika noteikta 0,075 nmol/L. Identificējot NT–proANP līmeni acs iekšējā šķidrumā virs šīs noteiktās robežas ar lielāku varbūtību varētu noteikt glaukomas diagnozes esamību.

Promocijas darba pētījumā ir iegūts apstiprinājums tam, ka NT–proANP līmenis intraokulārajā šķidrumā pieaug līdz ar glaukomas stadijas pakāpi. Šis novērojums sakrīt ar NT–proANP līmeņa paaugstināšanos intraokulārajā šķidrumā, kad tā līmenis kompensatori

paaugstinās pieaugot intraokulārajam spiedienam. Promocijas darba pētījumā tika iekļauti glaukomas pacienti, kuriem dažādās glaukomas stadijās intraokulārais spiediens bija nekompensēts, attiecīgi 1.–2. stadijā intraokulārais spiediens vidēji bija $28,46 \pm 7,71$ mmHg, 3. stadijā intraokulārais spiediens vidēji bija $28,69 \pm 8,02$ mmHg un 4. stadijā intraokulārais spiediens vidēji bija $39,20 \pm 12,68$ mmHg ($p = 0,0001$). Tā kā glaukoma ir progresējoša neiropātija, kura turpina progresēt arī pie kompensēta acu spiediena (intraokulārais spiediens < 21 mmHg) (Heijl et al., 2009), turpmākie pētījumi būtu jāvelta NT–proANP līmeņa noteikšanai intraokulārajā šķidrumā acīs ar kompensētu acu spiedienu, kad varētu noteikt, vai pie kompensēta acu spiediena NT–proANP līmenis pieaug, palielinoties glaukomas stadijai. Šos mērījumus varētu veikt jebkuras oftalmoloģiskas ķirurģiskas manipulācijas laikā, piemēram, veicot kataraktas operāciju vai veicot intravitreālu medikamenta ievadīšanu. Tas dotu iespēju efektīvāk noteikt slimības progresiju un intensificēt lietoto terapiju.

Vairākos pētījumos ar dzīvniekiem tika identificēti vairāki medikamenti kā, piemēram, opioīdo K receptoru agonists (bremazocīns) un imidazolīns–1 (alfa–2 agonists), kas palielināja ANP līmeni intraokulārajā šķidrumā. Tika secināts, ka medikamentu izraisīta NP izdale no ciliārā ķermeņa epitēlija šūnām var modificēt intraokulārā spiediena līmeni kā autokrīns vai parakrīns faktors (Alexandrescu et al., 2010).

Promocijas darbā tika apstiprināta sakarība starp ANP līmeni intraokulārajā šķidrumā un tā lomu glaukomas patoģenēzē. Ņemot vērā, ka glaukomas ārstēšanai ir jābūt patoģenētiski pamatotai, konkrētā potenciālā glaukomas biomarkiera NT–proANP līmeņa noteikšana intraokulārajā šķidrumā ļautu spriest par slimības kompensācijas pakāpi uz esošās terapijas fona. Pēdējos gados ir būtiski pieaugusi interese par jaunas glaukomas medikamentu grupas attīstīšanu.

Jaunākā antiglaukomatozo medikamentu grupa, kas ir izstrādāta pēdējos gados ir Rho kināžu inhibitori, no kuriem pagaidām tikai divi medikamenti ir apstiprināti klīniskai lietošanai Japānā un ASV. Ir pierādīta Rho kināžu inhibitoru neiroprotektīvā aktivitāte, acs asins apgādes uzlabošana, kā arī antifibrotiskā darbība. Dažādos klīniskajos pētījumos ir pierādīta izteikti efektīva darbība Rho kināžu inhibitoriem kā papildinoša terapija jau esošajām antiglaukomatozo medikamentu grupām, ņemot vērā Rho kināžu inhibitoru atšķirīgo darbības mehānismu – intraokulārā šķidruma plūsmas rezistences mazināšana. (Tanna et al., 2018) Nesenā pētījumā preklīniskos modeļos tika konstatēta topiski lietota sGC aktivatora MGV354 spēja mazināt intraokulāro spiedienu. Saistībā ar šo novērojumu ir uzsākti agrīnās fāzes pētījumi intraokulārā spiediena samazinošas terapijas izstrādei glaukomas gadījumā. (Buys et al., 2018) Nesenos pētījumos ir pierādīta NO efektivitāte intraokulārā spiediena mazināšanā. Otrās un trešās fāzes klīniskajos pētījumos ir konstatēta

antiglaukوماتozā medikamenta latanoprostēna bunoda efektivitāte, kur tika novērota ātra vielas metabolizēšanās *in situ*, radot gan prostaglandīna efektu, uzlabojot uveosklerālo attēci, gan NO efektu, mazinot trabekulārā tīkla un Šlemma kanāla rezistenci. (Wareham et al., 2018). Ņemot vērā ANP ciešo patoģenētisko saistību ar Rho kināzēm un NO–sGC–cGMP signālceļu, ir nepieciešams veikt turpmākus pētījumus ANP antiglaukوماتozās darbības izvērtēšanai un iespējamā medikamentozā pielietojuma noteikšanai.

Kaut arī pētījumā tika iegūti statistiski ticami rezultāti, tomēr jāatzīst daži tā ierobežojumi. Relatīvi mazs paraugu skaits neļauj iegūtos pētījuma rezultātus vispārināt. Turpmākajos pētījumos vajadzētu iekļaut lielāku pētāmo paraugu skaitu, analizēt dažādas populācijas un dažādus glaukomas veidus (slēgta kakta glaukomas, sekundārās glaukomas gadījumus). Lietderīga būtu arī kardiovaskulāras patoloģijas pacientu iekļaušana, iegūstot papildus informāciju par viņu acu priekšējās kameras šķidruma un plazmas NT–proANP koncentrācijas attiecībām. Jāsecina, ka ir iegūts apstiprinājums saistībai starp PAKG un NT–proANP līmeņa izmaiņām intraokulārajā šķidrumā un plazmā. Promocijas darbā iegūtie dati atbalsta ideju par nātrijurētisko peptīdu sistēmas lomu PAKG attīstībā un izvirza ANP kā iespējamo glaukomas biomarķieri.

SECINĀJUMI

1. Statistiski nozīmīgas funkcionālās izmaiņas pēc antiglaukomatozas operācijas tika identificētas PAKG pacientiem slimības 4. stadijā. Citās PAKG stadiju grupās iegūtais funkcionālo izmaiņu uzlabojums nebija statistiski nozīmīgs. Tika secināts, ka antiglaukomatozai operācijai agrīnajās PAKG stadijās nav būtiskas ietekmes uz acs funkcionālajiem parametriem vienu mēnesi pēc operācijas.
2. Analizējot strukturālās redzes nerva izmaiņas, netika noteikts statistiski nozīmīgs uzlabojums tīklenes nervu šķiedru biezumā PAKG pacientiem pēc antiglaukomatozas operācijas. Tika identificēts statistiski nozīmīgs horizontālās redzes nerva ekskavācijas / diska attiecības samazinājums PAKG pacientiem pēc antiglaukomatozas operācijas. Secināms, ka antiglaukomatozai operācijai ir ietekme uz redzes nerva horizontālās ekskavācijas / diska attiecības samazinājumu vienu mēnesi pēc veiktās operācijas.
3. PAKG pacientiem tika konstatēts paaugstināts ANP līmenis priekšējās kameras šķidrumā. Tika identificēta statistiski nozīmīga korelācija starp ANP koncentrāciju priekšējās kameras šķidrumā un glaukomas stadiju. Tika identificēta intraokulārā šķidruma ANP līmeņa augsta izšķirtspēja PAKG gadījumā ar sensitivitāti 88,5 %, specifitāti 72,7 % un references vērtību 0,075 nmol/L. ANP var tikt izvirzīts kā potenciāls glaukomas biomarķieris.

PRAKTISKĀS REKOMENDĀCIJAS

1. Pacientiem ar nekompensētu primāru atvērta kakta glaukomu sākotnējā stadijā veikt antiglaukomatozu operāciju pēc iespējas savlaicīgi, negaidot būtisku acs funkcionālo un strukturālo rādītāju pasliktināšanos.
2. Pacientiem ar paaugstinātu glaukomas attīstības risku plānotas kataraktas operācijas laikā iegūt intraokulārā šķidruma paraugu no acs priekšējās kameras NT-proANP līmeņa noteikšanai. Pacientiem, kuriem NT-proANP līmenis intraokulārajā šķidrumā pārsniedz 0,075 nmol/L, veikt padziļinātu mērķtiecīgu acs strukturālo un funkcionālo rādītāju izmeklēšanu un analīzi, lai izslēgtu vai apstiprinātu glaukomatozas izmaiņas izmeklēšanas brīdī.
3. Glaukomas pacientiem plānveida kataraktas operācijas laikā noteikt NT-proANP līmeni intraokulārajā šķidrumā, lai spriestu par to, vai esošās glaukomas stadijā ir sasniegts mērķa intraokulārais spiediens.

IZMANTOTĀ LITERATŪRA

1. Agapova, O. A., Yang, P., Wang, W.H., Lane, D.A., Clark, A.F., Weinstein, B.I., Hernandez, M.R. 2003. Altered expression of 3 alpha-hydroxysteroid dehydrogenases in human glaucomatous optic nerve head astrocytes. *Neurobiol Dis.* 14, 63–73.
2. Agnifili, L., Carpineto, P., Fasanella, V., Mastropasqua, R., Zappacosta, A., Di Staso, S., Costagliola, C., Mastropasqua, L. 2012. Conjunctival findings in hyperbaric and low-tension glaucoma: an in vivo confocal microscopy study. *Acta Ophthalmol.* 90, e132–e137.
3. Agnifili, L., Pieragostino, D., Mastropasqua, A., Fasanella, V., et al. 2015. *Molecular biomarkers in primary open-angle glaucoma: from noninvasive to invasive. Progress in Brain Research.* Volume 221. Amsterdam, Oxford, Waltham: Elsevier B.V., 1–32. ISBN 0079–6123.
4. Akashi, A., Kanamor, A., Nakamura, M., et al. 2013. Comparative Assessment of the Ability of Cirrus, RTVue, and 3D-OCT to Diagnose Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 54, 4478–4484.
5. Alexandrescu, C., Dascalu, A.M., Mitulescu, C., Panca, A., Pascu, R., Ciuluvica, R., Potop, V., Voinea, L.M. 2010. Evidence-based pathophysiology of glaucoma. *Medica A Journal of Clinical Medicine.* 5(3), 207–213.
6. Almasieh, M., Levin, L.A. 2017. Neuroprotection in Glaucoma: Animal Models and Clinical Trials. *Annu Rev Vis Sci.* 3, 91–120.
7. Alvarado, J.A., Yeh, R.F., Franse-Carman, L., Marcellino, G., Brownstein, M.J. 2005. Interactions between endothelia of the trabecular meshwork and of Schlemm's canal: a new insight into the regulation of aqueous outflow in the eye. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 103, 148–162, discussion, 162–143.
8. Arevalo, J.F., Munguia, D., Faber, D., Friedlander, S.M., Quiceno, J.I., Rahhal, F.M., et al. 1996. Correlation between intraocular pressure and CD4+T- lymphocyte counts in patients with human immunodeficiency virus with and without cytomegalovirus retinitis. *Am J Ophthalmol.* 122, 91–96.
9. Ausekle, S. 13.03.2018. Glaukoma un invaliditāte 2017. gadā. *9.VDEĀVK.*
10. Ausekle, S. 27.02.2019. Glaukoma un invaliditāte 2018. gadā. *9.VDEĀVK.*
11. Ausekle, S. 05.12.2015. Redzes lauks un invaliditātes ekspertīze. *9.VDEĀK.*
12. Aydin, A., Wollstein, G., Price, L.L., Fujimoto, J.G., Schuman, J.S. 2003. Optical coherence tomography assessment of retinal nerve fiber layer thickness changes after glaucoma surgery. *Ophthalmology.* 110(8), 1506–1511.
13. Azuara-Blanco, A., Spaeth, G.L. 1997. Methods to objectify reversibility of glaucomatous cupping. *Curr Opin Ophthalmol.* 8(2), 50–54.
14. Bagnis, A., Izzotti, A., Centofanti, M., Sacca, S.C. 2012. Aqueous humor oxidative stress proteomic levels in primary open angle glaucoma. *Exp Eye Res.* 103, 55–62.
15. Bamberger, A.M., Koglin, M., Kempfert, J., Loning, T., Scholz, H., Behrendsm, S. 2001. Expression and tissue localization of soluble guanylyl cyclase in the human placenta using novel antibodies directed against the alpha (2) subunit. *J Clin Endocrinol Metab.* 86, 909–912.
16. Barzago, M.M., Kurosaki, M., Fratelli, M., Bolis, M., Giudice, C., Nordio, L., Cerri, E., Domenici, L., Terao, M., Garattini, E. 2017. Generation of a new mouse model of glaucoma characterized by reduced expression of the AP-2β and AP-2δ proteins. *Sci Rep.* 7(1), 11140.
17. Baskaran, M., Ong, E.L., Li, J., et al. 2012. Classification algorithms enhance the discrimination of glaucoma from normal eyes in high definition optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 53, 2314–2320.
18. Behar-Cohen, F.F., Goureau, O., D'hermies, F., Courtois, Y. 1996. Decreased intraocular pressure induced by nitric oxide donors is correlated to nitrite production in the rabbit eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 37, 1711–1715.
19. Bengtsson, B., Leske, M.C., Hyman, L., Heijl, A. 2007. Fluctuation of intraocular pressure and glaucoma progression in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology.* 114, 205–209.
20. Bennett, J.P., Cross, R.A., Kendrick-Jones, J., Weeds, A.G. 1988. Spatial pattern of myosin phosphorylation in contracting smooth muscle cells: evidence for contractile zones. *J Cell Biol.* 107, 2623–2629.
21. Berthet, J., Damien, P., Pozzetto, B., Garraud, O., Cognasse, F. 2010. Toll-like receptor 4 signal transduction in platelets: novel pathways. *Br J Haematol.* 151, 89–92.

22. Bertrand, V., Fieuws, S., Stalmans, I., Zeyen, T. 2014. Rates of visual field loss before and after trabeculectomy. *Acta Ophthalmologica*. 2, 116–120.
23. Bhattacharya, S.K., Lee, R.K., Grus, F.H. 2013. Seventh ARVO/Pfizer Ophthalmics Research Institute Conference Working Group. Molecular biomarkers in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 54, 121–131.
24. Bianchi, C., Anand–Srivastava, M.B., DeLean, A., Gutkowska, J., Forthomme, D., Genest, J., et al. 1986. Localization and characterization of specific receptors for atrial natriuretic factor in the ciliary processes of the eye. *Curr EyeRes*. 5, 283–293.
25. Bleiman, B.S., Schwartz, A.L. 1979. Paradoxical intraocular pressure response to pilocarpine. A proposed mechanism and treatment. *Arch Ophthalmol*. 97, 1305–1306.
26. Blom, J., Giove, T., Deshpande, M., Eldred, W.D. 2012. Characterization of nitric oxide signaling pathways in the mouse retina. *J Comp Neurol*. 520, 4204–4217.
27. Blute, T.A., Velasco, P., Eldred, W.D. 1998. Functional localization of soluble guanylate cyclase in turtle retina: modulation of cGMP by nitric oxide donors. *Vis Neurosci*. 15, 485–498.
28. Boehm, N., Wolters, D., Thiel, U., Lossbrand, U., Wiegel, N., Pfeiffer, N. 2012. New insights into autoantibody profiles from immune privileged sites in the eye: a glaucoma study. *Brain Behav Immun*. 26, 96–102.
29. Borovic, D., Bendelic, E., Chiselita, D. 2009. Study of kalli–kallikrein and renin–angiotensin systems in patients with primary open angle glaucoma. *Oftalmologia*. 53, 61–68.
30. Bradshaw, R.A., Dennis, E.A. 2010. *Handbook of Cell Signaling*. Second Edition. Oxford: Academic Press Elsevier, 1399–1407. ISBN 978–0–12–374145–5.
31. Brandt, J.D. 2001. The influence of corneal thickness on the diagnosis and management of glaucoma. *J Glaucoma*. 10, S65–S67.
32. Buchanan, M.M., Hutchinson, M., Watkins, L.R., Yin, H. 2010. Toll–like receptor 4 in CNS pathologies. *J Neurochem*. 114, 13–27.
33. Budenz, D.L., Barton, K., Whiteside–de Vos, J., et al. 2013. Tema Eye Survey Study Group. Prevalence of glaucoma in an urban West African population: the Tema Eye Survey. *JAMA Ophthalmol*. 131, 651–658.
34. Budenz, D.L., Michael, A., Chang, R.T., et al. 2005. Sensitivity and specificity of the Stratus OCT for perimetric glaucoma. *Ophthalmology*. 112, 3–9.
35. Buhrmann, R.R., Quigley, H.A., Barron, Y., et al. 2000. Prevalence of glaucoma in a rural East African population. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 41, 40–48.
36. Burgoyne, C.F., Downs, J.C. 2008. Premise and prediction–how optic nerve head biomechanics underlies the susceptibility and clinical behavior of the aged optic nerve head. *J Glaucoma*. 17, 318–328.
37. Burgoyne, C.F., Morrison, J.C. 2011. The anatomy and pathophysiology of the optic nerve head in glaucoma. *J Glaucoma*. Oct, 10 (5 Suppl 1), S16–18.
38. Buys, E.S., Ko, Y.C., Alt, C., Hayton, S.R., Jones, A., Tainsh, L.T., et al. 2013. Soluble guanylate cyclase alpha 1–deficient mice: a novel murine model for primary open angle glaucoma. *PLOS ONE*. 8, e60156.
39. Buys, E.S., Potte, L.R., Pasquale, L.R., Ksander, B.R. 2014. Regulation of intraocular pressure by soluble and membrane guanylate cyclases and their role in glaucoma. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 7, 38.
40. Buys, E.S., Zimmer, D.P., Chickering, J., Gaul, R., Chien, Y.T., Profy, A., Hadcock, J.R., Masferrer, J.L., Milne, G.T. 2018. Discovery and development of next generation sGC stimulators with diverse multidimensional pharmacology and broad therapeutic potential. *Nitric Oxide*. 78, 72–80.
41. Capeans, C., De Rojas, M.V., Lojo, S., Salorio, M.S. 1998. C–C chemokines in the vitreous of patients with proliferative vitreoretinopathy and proliferative diabetic retinopathy. *Retina*. 18, 546–550.
42. Caprioli, J., Coleman, A.L. 2010. Blood Flow in Glaucoma Discussion. Blood pressure, perfusion pressure, and glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 149(5), 704–712.
43. Carbonaro, F., Andrew, T., Mackey, D.A., Young, T.L., Spector, T.D., Hammond, C.J. 2009. Repeated measures of intraocular pressure result in higher heritability and greater power in genetic linkage studies. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 50, 5115–5119.

44. Cartwright, M.J., Anderson, D.R. 1988. Correlation of asymmetric damage with asymmetric intraocular pressure in normal-tension glaucoma (low-tension glaucoma). *Arch Ophthalmol.* 106, 898–900.
45. Casson, R.J., Newland, H.S., Muecke, J., et al. 2007. Prevalence of glaucoma in rural Myanmar: the Meiktila Eye Study. *Br J Ophthalmol.* 91, 710–714.
46. Castro, L.R., Verde, I., Cooper, D.M. and Fischmeister, R. 2006. Cyclic guanosine monophosphate compartmentation in rat cardiac myocytes. *Circulation.* 113, 2221–2228.
47. Cedrone, C., Mancino, R., Cerulli, A., Cesareo, M., Nucci, C. 2008. Epidemiology of primary glaucoma: prevalence, incidence, and blinding effects. *Prog Brain Res.* 173, 3–14.
48. Centrālā Statistikas Pārvalde. 2018. *Demogrāfija*. Statistisko datu krājums. Rīga, 18. ISSN 2501–0034
49. Chang, C.J., Chiang, C.H., Chow, J.C., Lu, D.W. 2000. Aqueous humor nitric oxide levels differ in patients with different types of glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther.* 16, 399–406.
50. Chang, P.T., Sekhon, N., Budenz, D.L., Feuer, W.J., Park, P.W., Anderson, D.R. 2007. Effect of lowering intraocular pressure on optical coherence tomography measurement of peripapillary retinal nerve fiber layer thickness. *Ophthalmology.* 114, 488–493.
51. Chen, H., Levine, Y.C., Golan, D.E., Michel, T., Lin, A.J. 2008. Atrial natriuretic peptide-initiated cGMP pathways regulate vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation and angiogenesis in vascular endothelium. *J Biol Chem.* 283, 4439–4447.
52. Chen, J., Runyan, S.A., Robinson, M.R. 2011. Novel ocular antihypertensive compounds in clinical trials. *Clin Ophthalmol.* 5, 667–677.
53. Cherecheanu, A.P., Garhofer, G., Schmidl, D., Werkmeister, R., Schmetterer, L. 2013. Ocular perfusion pressure and ocular blood flow in glaucoma. *Curr Opin Pharmacol.* 13, 36–42.
54. Chihara, E., Honda, Y. 1992. Preservation of nerve fiber layer by retinal vessels in glaucoma. *Ophthalmology.* 99, 208–214.
55. Choi, J., Miller, A.M., Nolan, M.J., Yue, B.Y., Thotz, S.T., Clark, A.F., Agarwal, N., Knepper, P.A. 2005. Soluble CD44 is cytotoxic to trabecular meshwork and retinal ganglion cells in vitro. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 6, 214–222.
56. Chopra, V., Varma, R., Francis, B.A., et al. 2008. Type 2 diabetes mellitus and the risk of open-angle glaucoma the Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology.* 115, 227–232, e1.
57. Choritz, L., Machert, M., Thieme, H. 2012. Correlation of endothelin-1 concentration in aqueous humor with intraocular pressure in primary open angle and pseudoexfoliation glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 53, 7336–7342.
58. Chung, H.S., Harris, A., Evans, D.W., et al. 1999. Vascular aspects in the pathophysiology of glaucomatous optic neuropathy. *Surv Ophthalmol.* 43(1), S43–S50.
59. Ciancaglini, M., Carpineto, P., Agnifili, L., Nubile, M., Fasanella, V., Mattei, P.A., Mastropasqua, L. 2009. Conjunctival characteristics in primary open-angle glaucoma and modifications induced by trabeculectomy with mitomycin C: an in vivo confocal microscopy study. *Br J Ophthalmol.* 93, 1204–1209.
60. Cioffi, G.A., Wang, L., Fortune, B., et al. 2004. Chronic ischemia induces regional axonal damage in experimental primate optic neuropathy. *Arch Ophthalmol.* 122, 1517–1525.
61. Cioffi, G.A. 2005. Ischemic model of optic nerve injury. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 103, 592–613.
62. Clark, A.F., Wilson, K., DeKater, A.W., Allingham, R.R. and McCartney, M.D. 1995. Dexamethasone-induced ocular hypertension in perfusion-cultured human eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 36, 478–489.
63. Clark, A.F. 2012. The cell and molecular biology of glaucoma: biomechanical factors in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 53, 2473–2475.
64. Coffey, M., Reidy, A., Wormald, R., et al. 1993. Prevalence of glaucoma in the West of Ireland. *Br J Ophthalmol.* 77, 17–21.
65. Coleman, A.L., Quigley, H.A., Vitale, S., Dunkelberger, G. 1991. Displacement of the optic nerve head by acute changes in intraocular pressure in monkey eyes. *Ophthalmology.* 98, 35–40.
66. Copt, R.P., Thomas, R., Mermoud, A. 1999. Corneal thickness in ocular hypertension, primary open-angle glaucoma, and normal tension glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 117, 14–16.
67. Costa, V.P., Arcieri, E.S., Harris, A. 2009. Blood pressure and glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 93, 1276–1282.

68. Crowston, J.G., Hopley, C.R., Healey, P.R., et al. 2004. The effect of optic disc diameter on vertical cup to disc ratio percentiles in a population based cohort. The Blue Mountains Eye Study. *Br J Ophthalmol.* 88, 766–770.
69. Cumurcu, T., Bulut, Y., Demir, H.D., Yenisehirli, G. 2007. Aqueous humor erythropoietin levels in patients with primary open-angle glaucoma. *J Glaucoma.* 16, 645–648.
70. Czudowska, M.A., Ramdas, W.D., Wolfs, R.C. et al. 2010. Incidence of glaucomatous visual field loss: a ten-year follow-up from the Rotterdam Study. *Ophthalmology.* 117(9), 1705–1712.
71. Dandona, L., Dandona, R., Srinivas, M., et al. 2000. Open-angle glaucoma in an urban population in Southern India: the Andhra Pradesh Eye Disease Study. *Ophthalmology.* 107, 1710–1716.
72. Danser, A.H., van den Dorpel, M.A., Deinum, J., Derkx, F.H., Franken, A.A., Peperkamp, E., de Jong, P.T., Schalekamp, M.A. 1989. Renin, prorenin, and immunoreactive renin in vitreous fluid from eyes with and without diabetic retinopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 68, 160–167.
73. Day, A.C., Machin, D., Aung, T., et al. 2011. Central corneal thickness and glaucoma in east asian people. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 52, 8407–8412.
74. Decaluwe, K., Nimmegeers, S., Thoonen, R., Buys, E., Brouckaert, P., Van De Voorde, J. 2010. *In vitro* and *in vivo* studies on the importance of the soluble guanylyl cyclase alpha 1 subunit in penile erection. *World J Urol.* 28, 643–650.
75. Dielemans, I., de Jong, P.T., Stolk, R., et al. 1996. Primary open-angle glaucoma, intraocular pressure, and diabetes mellitus in the general elderly population. the rotterdam study. *Ophthalmology.* 103, 1271–1275.
76. Dielemans, I., Vingerling, J.R., Algra, D., et al. 1995. Primary open-angle glaucoma, intraocular pressure, and systemic blood pressure in the general elderly population. The Rotterdam Study. *Ophthalmology.* 102, 54–60.
77. Dielemans, I., Vingerling, J.R., Wolfs, R.C., et al. 1994. The prevalence of primary open-angle glaucoma in a population-based study in The Netherlands. The Rotterdam Study. *Ophthalmology.* 101, 1851–1855.
78. Diestelhorst, M., Krieglstein, G.K. 1989. The intraocular pressure response of human atrial natriuretic factor in glaucoma. *Int Ophthalmol.* 13(1–2), 99–101.
79. Dismuke, W.M., Mbadugha, C.C., Ellis, D. 2008. NO-induced regulation of human trabecular meshwork cell volume and aqueous humor outflow facility involve the BK Ca ion channel. *Am J Physiol CellPhysiol.* 294, C1378–C1386.
80. Dismuke, W.M., Sharif, N.A., Ellis, D.Z. 2009. Human trabecular meshwork cell volume decrease by NO-independent soluble guanylate cyclase activators YC-1 and BAY-58-2667 involves the BK Ca ion channel. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 50, 3353–3359.
81. Doganay, S., Evereklioglu, C., Turkoz, Y., Er, H. 2002. Decreased nitric oxide production in primary open-angle glaucoma. *Eur J Ophthalmol.* 12, 44–48.
82. Doughty, M.J., Zaman, M.L. 2000. Human corneal thickness and its impact on intraocular pressure measures: a review and meta-analysis approach. *Surv Ophthalmol.* 44, 367–408.
83. Drago, F., Bucolo, C. 2010. Therapeutic potential of nitric oxide modulation in ocular diseases. *Drug News Perspect.* 23, 430–437.
84. Dreyer, E.B., Zurakowski, D., Schumer, R.A., Podos, S.M., Lipton, S.A. 1996. Elevated glutamate levels in the vitreous body of humans and monkeys with glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 114, 299–305.
85. Duan, X., Lu, Q., Xue, P., Zhang, H., Dong, Z., Yang, F., Wang, N. 2008. Proteomic analysis of aqueous humor from patients with myopia. *Mol Vis.* 14, 370–377.
86. Dueker, D.K., Singh, K., Lin, S.C., et al. 2007. Corneal thickness measurement in the management of primary open angle glaucoma; a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology.* 114, 1779–1787.
87. Dundar, S.O., Dayanir, Y., Topaloglu, A., Dundar, M., Kocak, I. 2006. Effect of sildenafil on ocular hemodynamics in 3 months regular use. *Int J Impot Res.* 18, 282–286.
88. Ehlers, N., Bramsen, T., Sperling, S. 1975. Applanation tonometry and central corneal thickness. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 53, 34–43.
89. Ehret, G.B., Munroe, P.B., Rice, K.M., Bochud, M., Johnson, A.D., Chasman, D.I., et al. 2011. Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. *Nature.* 478, 103–109.

90. Ekstrom, C. 2012. Risk factors for incident open-angle glaucoma: a population-based 20-year follow-up study. *Acta Ophthalmol.* Jun, 90(4), 316-321.
91. Ellis, D.Z., Dismuke, W.M., Chokshi, B.M. 2009. Characterization of soluble guanylate cyclase in NO-induced increases in aqueous humor outflow facility and in the trabecular meshwork. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 50, 1808-1813.
92. Ellis, D.Z., Sharif, N.A., Dismuke, W.M. 2010. Endogenous regulation of human Schlemm's canal cell volume by nitric oxide signaling. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 51, 5817-5824.
93. Emre, M., Orgul, S., Haufschild, T., Shaw, S.G., Flammer, J. 2005. Increased plasma endothelin-1 level in patients with progressive open angle glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 89, 60-63.
94. Ethier, C.R., Kamm, R.D., Palaszewski, B.A., Johnson, M.C., Richardson, T.M. 1986. Calculations of flow resistance in the juxtacanalicular meshwork. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 27, 1741-1750.
95. European Glaucoma Society. 2014. *Terminology and Guidelines for Glaucoma*, 4rd ed. Savona, Italy: Editrice DOGMA, 36, 37, 51, 75-119, 170. ISBN 978-88-98320-05-9
96. Fan, B.J., Wang, D.Y., Lam, D.S., Pang, C.P. 2006. Gene mapping for primary open angle glaucoma. *Clin Biochem.* 39,249-258.
97. Fautsch, M.P., Johnson, D.H. 2006. Aqueous humor outflow: what do we know? Where will it lead us? *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 47,4181-4187.
98. Fechtner, R.D., Weinreb, R.N. 1994. Mechanisms of optic nerve damage in primary open angle glaucoma. *Surv Ophthalmol.* 39(1), 23-42.
99. Fernandez, M.J., Leal, M.A., Guzman, J. 2010. Appropriateness of treating glaucoma suspects. Concordancy study with the RAND study group. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 85(5), 174-178.
100. Fernandez-Durango, R., Fernandez-Martinez, A., Garcia-Feijoo, J., Castillo, A., De La Casa, J.M., Garcia-Bueno B., et al. 2008. Expression of nitrotyrosine and oxidative consequences in the trabecular meshwork of patients with primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 49, 2506-2511.
101. Fernandez-Durango, R., Moya, F.J., Ripodas, A., DeJuan, J.A., Fernandez-Cruz, A., Bernal, R. 1999. Type B and type C natriuretic peptide receptors modulate intraocular pressure in the rabbit eye. *Eur J Pharmacol.* 364, 107-113.
102. Fernandez-Durango, R., Ramirez, J.M., Trivino, A., Sanchez, D., Paraiso, P., Garcia De La Coba, M., Ramirez, A., Salazar, J.J., Fernandez-Cruz A., Gutkowska, J. 1991. Experimental glaucoma significantly decreases atrial natriuretic factor (ANF) receptors in the ciliary processes of the rabbit eye. *Exp Eye Res.* 53(5), 591-596.
103. Fidzinski, P., Salvador-Silva, M., Choritz, L., Geibel, J., Coca-Prados, M. 2004. Inhibition of NHE-1 Na⁺/H⁺ exchanger by natriuretic peptides in ocular nonpigmented ciliary epithelium. *Am J Physiol Cell Physiol.* 287, C655-C663.
104. Fingert, J.H., Heon, E., Liebmann, J.M., et al. 1999. Analysis of myocilin mutations in 1703 glaucoma patients from five different populations. *Hum Mol Genet.* 8, 899-905.
105. Flammer, J., Konieczka, K., Bruno, R.M, Virdis, A., Flammer, A.J., Taddei, S. 2013. The eye and the heart. *European Heart Journal.* 34, 1270-1278.
106. Flammer, J., Mozaffarieh, M. 2007. What is the present pathogenetic concept of glaucomatous optic neuropathy? *Surv Ophthalmol.* 52(2), S162-173.
107. Flammer, J., Orgul, S., Costa, V.P., et al. 2002. The impact of ocular blood flow in glaucoma. *Prog Retin Eye Res.* 21, 359-393.
108. Flammer, J., Orgul, S. 1998. Optic nerve blood-flow abnormalities in glaucoma. *Prog Retin Eye Res.* 17, 267-289.
109. Flammer, J. 1994. The vascular concept of glaucoma. *Surv Ophthalmol.* 38, S3-S6.
110. Foresta, C., Caretta, N., Zuccarello, D., Poletti, A., Biagioli, A., Caretti, L., et al. 2008 Expression of the PDE5 enzyme on human retinal tissue: new aspects of PDE5 inhibitors ocular side effects. *Eye.* 22, 44-149.
111. Forte, S., Grybauskas, A., Kuprys, P.V., et al. 2014. Platelet toll-like receptor 4 expression in POAG: the innate immune system. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 55, 4523.
112. Foster, P.J., Buhrmann, R., Quigley, H.A., et al. 2002. The definition and classification of glaucoma in prevalence surveys. *Br J Ophthalmol.* 86, 238-242.
113. Foster, P.J., Johnson, G.J. 2001. Glaucoma in China: how big is the problem? *Br J Ophthalmol.* 85,1277-1282.

114. Foster, P.J., Oen, F.T., Machin, D., et al. 2000. The prevalence of glaucoma in Chinese residents of Singapore: a cross-sectional population survey of the Tanjong Pagar district. *Arch Ophthalmol.* 118, 1105–1111.
115. Francis, B.A., Sarkisian, S.R.Jr., Tan, J.C. 2017. *Minimally Invasive Glaucoma Surgery*, New York: USA, Thieme, 41–47. ISBN 978–1–62623–156–6
116. Francis, S.H., Blount, M.A., Corbin, J.D. 2011. Mammalian cyclic nucleotide phosphodiesterases: molecular mechanisms and physiological functions. *Physiol Rev.* 91, 651–690.
117. Friebe, A., Mergia, E., Dangel, O., Lange, A., Koesling, D. 2007. Fatal gastrointestinal obstruction and hypertension in mice lacking nitric oxide-sensitive guanylyl cyclase. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 104, 7699–7704.
118. Friedman, D.S., Jampel, H.D., Munoz, B., West, S.K. 2006. The prevalence of open-angle glaucoma among blacks and whites 73 years and older: the Salisbury Eye Evaluation Glaucoma Study. *Arch Ophthalmol.* 124, 1625–1630.
119. Fuchshofer, R., Tamm, E.R. 2009. Modulation of extracellular matrix turnover in the trabecular meshwork. *Exp Eye Res.* 88, 683–688.
120. Galasko, D. 2011. New approaches to diagnose and treat Alzheimer's disease: a glimpse of the future. *Clin Geriatr Med.* 17, 393–410.
121. Galassi, F., Renieri, G., Sodi, A., Ucci, F., Vannozzi, L., Masini, E. 2004. Nitric oxide proxies and ocular perfusion pressure in primary open angle glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 88, 757–760.
122. Galvao, J., Davis, B.M., Cordeiro, M.F. 2013. In vivo imaging of retinal ganglion cell apoptosis. *Curr Opin Pharmacol.* 13, 123–127.
123. Garcia Filho, C.A., Prata, T.S., Sousa, A.K., Doi, L.M., Melo, L.A. 2011. Intraocular pressure, corneal thickness, and corneal hysteresis in Steinert's myotonic dystrophy. *Arq Bras Oftalmol.* 74, 161–162.
124. Gass, A., Flammer, J., Linder, L., Romerio, S.C., Gasser, P., Haefeli, W.E. 1997. Inverse correlation between endothelin-1-induced peripheral microvascular vasoconstriction and blood pressure in glaucoma patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 235, 634–638.
125. Gazzard, G., Foster, P.J., Devereux, J.G., et al. 2003. Pressure and visual field loss in primary angle closure and primary open angle glaucomas. *Br J Ophthalmol.* 87, 720–726.
126. Gazzard, G., Foster, P.J., Viswanathan, A.C., et al. 2002. The severity and spatial distribution of visual field defects in primary glaucoma: a comparison of primary open-angle glaucoma and primary angle-closure glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 120, 1636–1643.
127. Ghaffariyeh, A., Honarpisheh, N., Heidari, M.H., Puyan, S., Abasov, F. 2011. Brain-derived neurotrophic factor as a biomarker in primary open-angle glaucoma. *Optom Vis Sci.* 88, 80–85.
128. Ghofrani, H.A., Galie, N., Grimminger, F., Grunig, E., Humbert, M., Jing, Z.C., et al. 2013. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *NewEngl J Med.* 369, 330–340.
129. Giuffrida, S., Bucolo, C., Drago, F. 2003. Topical application of a nitric oxide synthase inhibitor reduces intraocular pressure in rabbits with experimental glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther.* 19, 527–534.
130. Goldberg, J.L. NT-501 CNTF Implant for Glaucoma: Safety Neuroprotection and Neuroenhancement. [Tiešsaiste] Pieejams: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01408472>. [sk.04.04.2017.].
131. Goldmann, D.B., Waubke, N. 1989. A pilot study on the effect of atrial natriuretic peptide on intraocular pressure in the human. *Fortschr Ophthalmol.* 86(5), 494–496.
132. Golubnitschaja, O., Flammer, J. 2007. What are the biomarkers for glaucoma? *Surv Ophthalmol.* 52(2), S155–S161.
133. Gordon, M.O., Beiser, J.A., Brandt, J.D., et al. 2002. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 120, 714–720; discussion, 829–830.
134. Gordon, M.O., Torri, V., Miglior, S., et al. 2007. Prediction model for the development of primary open-angle glaucoma in individuals with ocular hypertension. *Ophthalmology.* 114, 10–19.
135. Grunwald, J.E., Jacob, S.S., Siu, K., Piltz, J., Dupont, J. 2001. Acute effects of sildenafil citrate (Viagra) on intraocular pressure in open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 132, 872–874.

136. Grus, F.H., Joachim, S.C., Bruns, K., Lackner, K.J., Pfeiffer, N., Wax, M.B. 2006. Serum autoantibodies to alpha-fodrin are present in glaucoma patients from Germany and the United States. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 47, 968–976.
137. Gu, J., Pauer, G.J., Yue, X., Narendra, U., Sturgill, G.M., Bena, J., Gu, X., Peachey, N.S., Salomon, R.G., Hagstrom, S.A., Crabb, J.W. 2009 Clinical Genomic and Proteomic AMD Study Group. Assessing susceptibility to age-related macular degeneration with proteomic and genomic biomarkers. *Mol Cell Proteomics.* 8, 1338–1349.
138. Haberecht, M.F., Schmidt, H.H., Mills, S.L., Massey, S.C., Nakane, M., Redburn-Johnson, D.A. 1998. Localization of nitric oxide synthase, NADPH diaphorase and soluble guanylyl cyclase in adult rabbit retina. *Vis Neurosci.* 15, 881–890.
139. Harju, M., Saari, J., Kurvinen, L., Vesti, E. 2008. Reversal of optic disc cupping in glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 92(7), 901–905.
140. Hayreh, S.S., Zimmerman, M.B., Podhajsky, P., Alward, W.L. 1994. Nocturnal arterial hypotension and its role in optic nerve head and ocular ischemic disorders. *Am J Ophthalmol.* 117, 603–624.
141. Hayreh, S.S. 1985. Inter-individual variation in blood supply of the optic nerve head. Its importance in various ischemic disorders of the optic nerve head, and glaucoma, low-tension glaucoma and allied disorders. *Documenta Ophthalmol.* 59, 217–246.
142. Hayreh, S.S. 1990. Role of nocturnal arterial hypotension in the development of ocular manifestations of systemic arterial hypertension. *Curr Opin Ophthalmol.* 10, 474–482.
143. He, M., Foster, P.J., Ge, J., et al. 2006. Prevalence and clinical characteristics of glaucoma in adult Chinese: a population-based study in Liwan District, Guangzhou. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 47, 2782–2788.
144. Heijl, A., Bengtsson, B., Hyman, L., Leske, M.C. 2009. The Early Manifest Glaucoma Trial Group. Natural History of Open-Angle Glaucoma. *Ophthalmology.* 116(12), 2271–2276.
145. Heijl, A., Leske, M.C., Bengtsson, B., Hyman, L., Bengtsson, B., Hussein, M. 2002. Early Manifest Glaucoma Trial Group. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol.* 120(10), 1268–1279.
146. Hernandez, M.R., Andrzejewska, W.M., Neufeld, A.H. 1990. Changes in the extracellular matrix of the human optic nerve head in primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 109, 180–188.
147. Herndon, L.W., Choudhri, S.A., Cox, T., et al. 1997. Central corneal thickness in normal, glaucomatous, and ocular hypertensive eyes. *Arch Ophthalmol.* 115, 1137–1141.
148. Hobbs, A.J. 1997. Soluble guanylate cyclase: the forgotten sibling. *Trends Pharmacol Sci.* 18, 484–491.
149. Hodapp, E., Parrish, R.K.I., Anderson, D.R. 1993. *Clinical decisions in glaucoma.* St. Louis: The CV Mosby Co, 52–61.
150. Honjo, M., Tanihara, H., Inatani, M., Kido, N., Sawamura, T., Yue, B.Y., et al. 2001. Effects of rho-associated protein kinase inhibitor Y-27632 on intraocular pressure and outflow facility. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 42, 137–144.
151. Honkanen, R.A., Baruah, S., Zimmerman, M.B., Khanna, C.L., Weaver, Y.K., Narkiewicz, J., Waziri, R., Gehrs, K.M., Weingeist, T.A., Boldt, H.C., Folk, J.C., Russell, S.R., Kwon, Y.H. 2003. Vitreous amino acid concentrations in patients with glaucoma undergoing vitrectomy. *Arch Ophthalmol.* 121, 183–188.
152. Hou, H., Shoji, T., Zangwill, L.M., Moghimi, S., Saunders, L.J., Hasenstab, K., Ghahari, E., Manalastas, P.I.C., Akagi, T., Christopher, M., Pentead, R.C., Weinreb, R.N. 2018. Progression of primary open-angle glaucoma in diabetic and nondiabetic patients. *Am J Ophthalmol.* 189, 1–9.
153. Huang, P., Shi, Y., Wang, X., Liu, M., Zhang, C. 2014. Inter-ocular asymmetry of the visual field defects in newly diagnosed normal-tension glaucoma, primary open-angle glaucoma, and chronic angle-closure glaucoma. *J Glaucoma.* 23(7), 455–460. doi: 10.1097/IJG.0b013e3182946553
154. Hulka, B.S., Garrett, P. 1993. Influence of biomarkers on the design, methods, and interpretation of epidemiologic studies. *J Toxicol Environ Health.* 40, 389.
155. Imai, K., Hamaguchi, M., Mori, K., Takeda, N., Fukui, M., Kato, T., Kawahito, Y., Kinoshita, S., Kojima, T. 2010. Metabolic syndrome as a risk factor for high-ocular tension. *Int J Obes (Lond).* 34, 1209–1217.

156. Inatani, M., Tanihara, H., Katsuta, H., Honjo, M., Kido, N., Honda, Y. 2001. Transforming growth factor- β 2 levels in aqueous humor of glaucomatous eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 239, 109–113.
157. Inoue, T., Tanihara, H. 2013. Rho-associated kinase inhibitors: a novel glaucoma therapy. *Prog Retin Eye Res.* 37, 1–12.
158. Irak, I., Zangwill, L., Garden, V., Shakiba, S., Weinreb, R.N. 1996. Change in optic disc topography after trabeculectomy. *Am J Ophthalmol.* 122, 690–695.
159. Irkec, M. 2006. Exfoliation and carotid stiffness (editorial). *Br J Ophthalmol.* 90, 529–530.
160. Iwase, A., Suzuki, Y., Araie, M., et al; Tajimi Study Group, Japan Glaucoma Society. 2004. The prevalence of primary open-angle glaucoma in Japanese: the Tajimi Study. *Ophthalmology.* 111, 1641–1648.
161. Izzotti, A., Longobardi, M., Cartiglia, C., Sacca, S.C. 2010. Proteome alterations in primary open angle glaucoma aqueous humor. *J Proteome Res.* 9, 4831–4838.
162. Jampel, H.D., Roche, N., Stark, W.J., Roberts, A. 1990. Transforming growth factor- β in human aqueous humor. *Curr Eye Res.* 9, 963–969.
163. Javadiyan, S., Burdon, K.P., Whiting, M.J., Abhary, S., Straga, T., Hewitt, A.W., et al. 2012. Elevation of serum asymmetrical and symmetrical dimethylarginine in patients with advanced glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 53, 1923–1927.
164. Jiang, X., Varma, R., Wu, S., et al. 2012. Baseline risk factors that predict the development of open-angle glaucoma in a population: the Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology.* 119(11), 2245–2253.
165. Jonas, J.B., Martus, P., Horn, F.K., et al. 2004. Predictive factors of the optic nerve head for development or progression of glaucomatous visual field loss. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 45, 2613–2618.
166. Jonas, J.B., Nguyen, X.N., Gusek, G.C., Naumann, G.O. 1989. Parapapillary chorioretinal atrophy in normal and glaucoma eyes. I. Morphometric data. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 30(5), 908–918.
167. Jonas, J.B., Wang, N.L., Yang, D., Ritch, R., Panda-Jonas, S. 2015. Facts and myths of cerebrospinal fluid pressure for the physiology of the eye. *Prog Retin Eye Res.* 46, 67–83.
168. Jonnalagadda, D., Izu, L.T., Whiteheart, S.W. 2012. Platelet secretion is kinetically heterogeneous in an agonist-responsive manner. *Blood.* 120, 5209–5216.
169. Kaiser, H.J., Flammer, J. 1991. Systemic hypotension: a risk factor for glaucomatous damage? *Ophthalmologica.* 203, 105–108.
170. Kajimura, M., Shimoyama, M., Tsuyama, S., Suzuki, T., Kozaki, S., Takenaka, S., et al. 2003. Visualization of gaseous monoxide reception by soluble guanylate cyclase in the rat retina. *FASEBJ.* 17, 506–508.
171. Kang, J.H., Wiggs, J.L., Rosner, B.A., Haines, J., Abdrabou, W., Pasquale, L.R. 2011. Endothelial nitric oxide synthase gene variants and primary open-angle glaucoma: interactions with hypertension, alcohol intake, and cigarette smoking. *Arch Ophthalmol.* 129, 773–780.
172. Kang, J.H., Wiggs, J.L., Rosner, B.A., Hankinson, S.E., Abdrabou, W., Fan, B.J., et al. 2010. Endothelial nitric oxide synthase gene variants and primary open-angle glaucoma: interactions with sex and postmenopausal hormone use. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 51, 971–979.
173. Kass, M.A., Gordon, M.O., Gao, F., Heuer, D.K., Higginbotham, E.J., Johnson, C.A., et al. 2010. Delaying treatment of ocular hypertension: the ocular hypertension treatment study. *Arch Ophthalmol.* 128, 276–287.
174. Kass, M.A., Heuer, D.K., Higginbotham, E.J., et al. 2002. 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.* 120, 701–713.
175. Katz, L.J., Spaeth, G.L., Cantor, L.B., Poryzees, E.M., Steinmann, W.C. 1989. Reversible optic disk cupping and visual field improvement in adults with glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 107(5), 485–492.
176. Kaufman, P.L. 2008. Enhancing trabecular outflow by disrupting the actin cytoskeleton, increasing uveoscleral outflow with prostaglandins, and understanding the pathophysiology of presbyopia interrogating Mother Nature: asking why, asking how, recognizing the signs, following the trail. *Exp Eye Res.* 86, 3–17.
177. Kee, C., Kaufman, P.L., Gabelt, B.T. 1994. Effect of 8-BrcGMP on aqueous humor dynamics in monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 35, 2769–2773.

178. Kendell, K.R., Quigley, H.A., Kerrigan, L.A., Pease, M.E., Quigley, E.N. 1995. Primary open-angle glaucoma is not associated with photoreceptor loss. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 36, 200–205.
179. Kerrigan, L.A., Zack, D.J., Quigley, H.A., et al. 1997. TUNEL positive ganglion cells in human primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 115, 1031–1035.
180. Kersey, J.P., Broadway, D.C. 2006. Corticosteroid-induced glaucoma: a review of the literature. *Eye.* 20, 407–416.
181. Khoobehi, B., Chiroli, V., Ronchetti, D., Miglietta, D., Thompson, H., Ongini, E., et al. 2011. Enhanced oxygen saturation in optic nerve head of non-human primate eyes following the intravitreal injection of NCX434, an innovative nitric oxide-donating glucocorticoid. *J Ocul Pharmacol Ther.* 27, 115–121.
182. Kim, M., Kim, T.W., Park, K.H., Kim, J.M. 2012. Risk factors for primary open-angle glaucoma in South Korea: the Namil study. *Jpn J Ophthalmol.* 56, 324–329.
183. Klein, B.E., Klein, R., Knudtson, M.D. 2005. Intraocular pressure and systemic blood pressure: longitudinal perspective: the Beaver Dam Eye Study. *Br J Ophthalmol.* 89, 284–287.
184. Knepper, P.A., Kelsey, A.G., Samples, J.R. 2016. *Glaucoma Research and Clinical Advances: 2016 to 2018*. Amsterdam: The Netherlands. Kugler Publications. 99–106. ISBN 978–90–6299–247–8.
185. Koksall, M., Ozdemir, H., Kargi, S., Yesilli, C., Tomac, S., Mahmutyazicioglu, K., et al. 2005. The effects of sildenafil on ocular blood flow. *Acta Ophthalmol Scand.* 83, 355–359.
186. Korenfeld, M.S., Becker, B. 1989. Atrial natriuretic peptides. Effects on intraocular pressure, cGMP, and aqueous flow. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 30, 2385–2392.
187. Kotecha, A., Siriwardena, D., Fitzke, F.W., Hitchings, R.A., Khaw, P.T. 2001. Optic disc changes following trabeculectomy: longitudinal and localisation of change. *Br J Ophthalmol.* 85(8), 56–61.
188. Kotecha, A., Spratt, A., Bunce, C., Garway-Heath, D.F., Khaw, P.T., Viswanathan, A. 2009. Optic disc and visual field changes after trabeculectomy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 50(10), 4693–4699.
189. Kotikoski, H., Alajuuma, P., Moilanen, E., Salmenpera, P., Oksala, O., Laippala, P., et al. 2002. Comparison of nitric oxide donors in lowering intraocular pressure in rabbits: role of cyclic GMP. *J Ocul Pharmacol Ther.* 18, 11–23.
190. Kotikoski, H., Vapaatalo, H., Oksala, O. 2003. Nitric oxide and cyclic GMP enhance aqueous humor outflow facility in rabbits. *Curr EyeRes.* 26, 119–123.
191. Koutsonas, A., Walter, P., Roessler, G., Plange, N. 2018. Long-term follow-up after implantation of a telemetric intraocular pressure sensor in patients with glaucoma: a safety report. *Clin Exp Ophthalmol.* 46(5), 473–479.
192. Krauss, A.H., Impagnatiello, F., Toris, C.B., Gale, D.C., Prasanna, G., Borghi, V., et al. 2011. Ocular hypotensive activity of BOL–303259–X, a nitric oxide donating prostaglandin F2 alpha agonist, in preclinical models. *Exp EyeRes.* 93, 250–255.
193. Kuzin, A.A., Varma, R., Reddy, H.S., et al. 2010. Ocular biometry and open-angle glaucoma. The Los Angeles Latino Eye Study. Los Angeles Latino Eye Study Group. *Ophthalmology.* 117, 1713–1719.
194. Lamping, K.A., Bellows, A.R., Hutchinson, B.T., Afran, S.I. 1986. Long-term evaluation of initial filtration surgery. *Ophthalmology.* 93(1), 91–101.
195. Le, A., Mukesh, B.N., McCarty, C.A., Taylor, H.R. 2003. Risk factors associated with the incidence of open-angle glaucoma: the visual impairment project. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 44(9), 3783–3789.
196. Lee, J.Y., Yoo, C., Jung, J.H., Hwang, Y.H., Kim, Y.Y. 2012. The effect of lateral decubitus position on intraocular pressure in healthy young subjects. *Acta Ophthalmol.* 90, e68–e72.
197. Lee, J.Y., Yoo, C., Kim, Y.Y. 2013. The effect of lateral decubitus position on intraocular pressure in patients with untreated open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 155, 329–335.
198. Lee, K.Y., Tomidokoro, A., Sakata, R., et al. 2010. Cross-sectional anatomic configurations of peripapillary atrophy evaluated with spectral domain-optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 51, 666–671.
199. Leibowitz, H.M., Krueger, D.E., Mauser, L.R., et al. 1980. The Framingham Eye Study Monograph: an ophthalmological and epidemiological study of cataract, glaucoma, diabetic retinopathy, macular degeneration, and visual acuity in a general population of 2631 adults, 1973–1975. *Surv Ophthalmol.* 24 (Suppl), 335–610.
200. Leighton, D.A., Phillips, C.I. 1972. Systemic blood pressure in open-angle glaucoma, low tension glaucoma, and the normal eye. *Br J Ophthalmol.* 56, 447–453.

201. Lesk, M.R., Spaeth, G.L., Azuara-Blanco, A., Araujo, S.V., Katz, L.J., Terebuh, A.K., Wilson, R.P., Moster, M.R., Schmidt, C.M. 1999. Reversal of optic disc cupping after glaucoma surgery analysed with a scanning laser tomograph. *Ophthalmology*. 106(5), 1013–1018.
202. Leske, M.C., Connell, A.M., Schachat, A.P., et al. 1994. The Barbados Eye Study. Prevalence of open angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 112, 821–829.
203. Leske, M.C., Heijl, A., Hussein, M., Bengtsson, B., Hyman, L., Komaroff, E. 2003. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the early manifest glaucoma trial. *Arch. Ophthalmol*. 121(1), 48–56.
204. Leske, M.C., Nemesure, B., He, Q., et al. 2001. Patterns of open-angle glaucoma in the Barbados Family Study. *Ophthalmology*. 108, 1015–1022.
205. Leske, M.C., Wu, S.Y., Nemesure, B., et al. 2002. Incident open-angle glaucoma and blood pressure. *Arch Ophthalmol*. 120, 954–959.
206. Leske, M.C. 2009. Ocular perfusion pressure and glaucoma: clinical trial and epidemiologic findings. *Curr Opin Ophthalmol*. 20, 73–78.
207. Leske, M.C. 2007. Open-angle glaucoma – an epidemiologic overview. *Ophthalmic Epidemiol*. 14, 166–172.
208. Levin, L.A., Nilsson, S.F.E., Ver Hoeve, J., Wu, S.M. 2011. *Adler's Physiology of the Eye*. 11th ed. Edinburgh: Saunders/Elsevier Inc., 25. ISBN 978-0-323-05714-1.
209. Li, G., Fansi, A.K., Boivin, J.F., et al. 2010. Screening for glaucoma in high-risk populations using optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 117, 453–461.
210. Li, S., Zhang, A., Cao, W., Sun, X. 2016. Elevated Plasma Endothelin-1 Levels in Normal Tension Glaucoma and Primary Open-Angle Glaucoma: A Meta-Analysis. *J Ophthalmol*. 2016:2678017.
211. Liang, Y., Friedman, D.S., Zhou, Q., et al. 2011. Prevalence and characteristics of primary angle-closure diseases in a rural adult Chinese population: the Handan Eye Study. Handan Eye Study Group. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 52, 8672–8679.
212. Liao, S., Cheng, G., Conner, D.A., Huang, Y., Kucherlapati, R.S., Munn, L.L., et al. 2011. Impaired lymphatic contraction associated with immunosuppression. *Proc Natl Acad Sci U.S.A*. 108, 18784–18789.
213. Libby, R.T., Gould, D.B., Anderson, M.G., et al. 2005. Complex genetics of glaucoma susceptibility. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 6, 15–44.
214. Liu, Y., Garrett, M.E., Yaspan, B.L., et al. 2014. DNA Copy Number Variants of Known Glaucoma Genes in Relation to Primary Open-Angle Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 55(12), 8251–8258.
215. Lorget, F., Kaci, N., Peng, J., Benoist-Lasselin, C., Mugniery, E., Oppeneer, T., et al. 2012. Evaluation of the therapeutic potential of a CNP analog in a Fgfr3 mouse model recapitulating achondroplasia. *Am J Hum Genet*. 91, 1108–1114.
216. Lu, Z., Overby, D.R., Scott, P.A., Fredro, T.F., Gong, H. 2008. The mechanism of increasing outflow facility by rho-kinase inhibition with Y-27632 in bovine eyes. *Exp EyeRes*. 86, 271–281.
217. Ma, J., Yu, W., Wang, Y., Cao, G., Cai, S., Chen, X., Yan, N., Yuan, Y., Zeng, H., Fleenor, D.L., Liu, X., Pang, I.H. 2010. Neuroprotective effects of C-type natriuretic peptide on rat retinal ganglion cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 51(7), 3544–3553.
218. Magalhaes Da Silva, T., Rocha, A.V., Lacchini, R., Marques, C.R., Silva, E.S., Tanus Santos, J.E., et al. 2012. Association of polymorphisms of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) gene with the risk of primary open angle glaucoma in a Brazilian population. *Gene*. 502, 142–146.
219. Manjunath, V., Shah, H., Fujimoto, J.G., Duker, J.S. 2011. Analysis of peripapillary atrophy using spectral domain optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 118, 531–536.
220. Marcus, M.W., de Vries, M.M., Junoy Montolio, F.G., et al. 2011. Myopia as a risk factor for open angle glaucoma: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 118, 1989–1994.
221. Martus, P., Stroux, A., Budde, W.M., et al. 2005. Predictive factors for progressive optic nerve damage in various types of chronic open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 139, 999–1009.
222. Maruyama, I., Ohguro, H., Ikeda, Y. 2000. Retinal ganglion cells recognized by serum autoantibody against gamma-enolase found in glaucoma patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 41, 1657–1665.
223. Mastropasqua, L., Agnifili, L., Ciancaglini, M., Nubile, M., Carpineto, P., Fasanella, V., Figus, M., Lazzeri, S., Nardi, M. 2010 In vivo analysis of conjunctiva in gold micro shunt implantation for glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 94, 1592–1596.

224. Mastropasqua, R., Fasanella, V., Pedrotti, E., Lanzini, M., Di Staso, S., Mastropasqua, L., Agnifili, L. 2014. Trans-conjunctival aqueous humor outflow in glaucomatous patients treated with prostaglandin analogues: an in vivo confocal microscopy study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 52, 1469–1476.
225. Mckie, P.M., Sangaralingham, S.J., Burnett, J.C.Jr. 2010. CD-NP: an innovative designer natriuretic peptide activator of particulate guanylyl cyclase receptors for cardiorenal disease. *Curr HeartFail Rep.* 7, 93–99.
226. McNaught, A.I., Allen, J.G., Healey, D.L., et al. 2000. Accuracy and implications of a reported family history of glaucoma: experience from the glaucoma inheritance study in Tasmania. *Arch Ophthalmol.* 118, 900–904.
227. Medeiros, F.A., Weinreb, R.N. 2008. Risk assessment in glaucoma and ocular hypertension. *Int Ophthalmol Clin.* 48, 1–12.
228. Medeiros, F.A., Zangwill, L.M., Bowd, C., et al. 2004. Comparison of the GDx VCC scanning laser polarimeter, HRT II confocal scanning laser ophthalmoscope, and stratus OCT optical coherence tomograph for the detection of glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 122, 827–837.
229. Medeiros, F.A., Zangwill, L.M., Bowd, C., et al. 2005. Evaluation of retinal nerve fiber layer, optic nerve head, and macular thickness measurements for glaucoma detection using optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* 139, 44–55.
230. Memarzadeh, F., Ying-Lai, M., Chung, J., et al. 2010. Blood pressure, perfusion pressure, and open angle glaucoma: The Los Angeles Latino Eye Study. Los Angeles Latino Eye Study Group. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 51, 2872–2877.
231. Mergia, E., Friebe, A., Dangel, O., Russwurm, M., Koesling, D. 2006. Spare guanylyl cyclase NO receptors ensure high NO sensitivity in the vascular system. *J Clin Invest.* 116, 1731–1737.
232. Mergia, E., Russwurm, M., Zoidl, G., Koesling, D. 2003. Major occurrence of the new alpha (2) beta (1) isoform of NO-sensitive guanylylcyclase in brain. *Cell Signall.* 15, 189–195.
233. Miglior, S., Pfeiffer, N., Torri, V., Zeyen, T., Cunha-Vaz, J., Adamsons, I. 2007. Predictive factors for open angle glaucoma among patients with ocular hypertension in the European Glaucoma Prevention Study. *Ophthalmology.* 114(1), 3–9.
234. Mills, R.P., Budenz, D.L., Lee, P.P., Noecker, R.J., Walt, J.G., Siegartel, L.R., Evans, S.J., Doyle, J.J. 2006. Categorizing the stage of glaucoma from pre-diagnosis to end-stage disease. *Am J Ophthalmol.* 141(1), 24–30.
235. Mitchell, P., Hourihan, F., Sandbach, J., et al. 1999. The relationship between glaucoma and myopia. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology.* 106, 2010–2015.
236. Mitchell, P., Smith, W., Attebo, K., et al. 1996. Prevalence of open-angle glaucoma in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology.* 103, 1661–1669.
237. Mittag, T.W., Tormay, A., Ortega, M., Severin, C. 1987. Atrial natriuretic peptide (ANP), guanylate cyclase, and intraocular pressure in the rabbit eye. *Curr Eye Res.* 6, 1189–1196.
238. Mokbel, T.H., Ghanem, A.A., Kishk, H., Arafa, L.F., El-Baiomy, A.A. 2010. Erythropoietin and soluble CD44 levels in patients with primary open-angle glaucoma. *Clin Experiment Ophthalmol.* 38, 560–565.
239. Molloy, M.P., Bolis, S., Herbert, B.R., Ou, K., Tyler, M.I., van Dyk, D.D., Willcox, M.D., Goole, A.A., Williams, K.L., Morris, C.A., Walsh, B.J. 1997. Establishment of the human reflex tear two-dimensional polyacrylamide gel electrophoresis reference map: new proteins of potential diagnostic value. *Electrophoresis.* 18, 2811–2815.
240. Moncada, S., Higgs, A. 1993. The L-arginine-nitric oxide pathway. *NewEngl J Med.* 329, 2002–2012.
241. Morgan, J., Caprioli, J., Koseki, Y. 1999. Nitric oxide mediates excitotoxic and anoxic damage in rat retinal ganglion cells cocultured with astroglia. *Arch Ophthalmol.* 117, 1524–1529.
242. Morgan, W.H., Yu, D.Y., Balaratnasingam, C. 2008. The role of cerebrospinal fluid pressure in glaucoma pathophysiology: the dark side of the optic disc. *J Glaucoma.* 17, 408–413.
243. Mwanza, J.C., Oakley, J.D., Budenz, D.L., et al. 2011. Ability of cirrus HD-OCT optic nerve head parameters to discriminate normal from glaucomatous eyes. Cirrus Optical Coherence Tomography Normative Database Study Group. *Ophthalmology.* 118, 241–248.
244. Na, J.H., Moon, B.G., Sung, K.R., Lee, Y., Kook, M.S. 2010. Characterization of peripapillary atrophy using spectral domain optical coherence tomography. *Korean J Ophthalmol.* 24, 353–359.

245. Nathanson, J.A., Mckee, M. 1995. Alterations of ocular nitric oxide synthase in human glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 36, 1774–1784.(a)
246. Nathanson, J.A., Mckee, M. 1995. Identification of an extensive system of nitric oxide producing cells in the ciliary muscle and outflow pathway of the human eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 36, 1765–1773. (b)
247. Nathanson, J.A. 1988. Direct application of a guanylate cyclase activator lowers intraocular pressure. *Eur J Pharmacol.* 147, 155–156.
248. Nemesure, B., Honkanen, R., Hennis, A., et al. 2007. Incident open-angle glaucoma and intraocular pressure. *Ophthalmology.* 114(10), 1810–1815.
249. Neufeld, A.H., Das, S., Vora, S., Gachie, E., Kawai, S., Manning, P.T., et al. 2002. A prodrug of a selective inhibitor of inducible nitric oxide synthase is neuroprotective in the rat model of glaucoma. *J Glaucoma.* 11, 221–225.
250. Neufeld, A.H., Sawada, A., Becker, B. 1999. Inhibition of nitric-oxide synthase 2 by aminoguanidine provides neuroprotection of retinal ganglion cells in a rat model of chronic glaucoma. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 96, 9944–9948.
251. Newman, A., Andrew, N., Casson, R. 2018. Review of the association between retinal microvascular characteristics and eye disease. *Clin Exp Ophthalmol.* 46(5), 531–552.
252. Nguyen, T.T., Alibrahim, E., Islam, F.M., Klein, R., Klein, B.E., Cotch, M.F., Shea, S., Wong, T.Y. 2009. Inflammatory, hemostatic, and other novel biomarkers for diabetic retinopathy: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Diabetes Care.* 32, 1704–1709.
253. Nicolela, M.T., Soares, A.S., Carrillo, M.M., Chauhan, B.C., LeBlanc, R.P., Artes, P.H. 2006. Effect of moderate intraocular pressure changes on topographic measurements with confocal scanning laser tomography in patients with glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 124(5), 633–640.
254. Nimmegeers, S., Sips, P., Buys, E., Brouckaert, P., Van De Voorde, J. 2007. Functional role of the soluble guanylyl cyclase alpha (1) subunit in vascular smooth muscle relaxation. *Cardiovasc Res.* 76, 149–159.
255. Nishida, K., Sotozono, C., Adachi, W., Yamamoto, S., Yokoi, N., Kinoshita, S. 1995. Transforming growth factor-beta 1, -beta 2 and -beta 3 mRNA expression in human cornea. *Curr Eye Res.* 14, 235–241.
256. Nouri-Mahdavi, K., Hoffman, D., Coleman, A.L., Liu, G., Li, G., Gaasterland, D., et al. 2004. Predictive factors for glaucoma to use visual field progression in the advanced Glaucoma intervention study. *Ophthalmology.* 111, 1627–1635. (a)
257. Nouri-Mahdavi, K., Hoffman, D., Tannenbaum, D.P., et al. 2004. Identifying early glaucoma with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* 137, 228–235. (b)
258. Ntim-Amponsah, C.T., Amoaku, W.M., Ofosu-Amaah, S., et al. 2004. Prevalence of glaucoma in an African population. *Eye (Lond).* 18,491–497.
259. Oh, S.W., Lee, S., Park, C., Kim, D.J. 2005. Elevated intraocular pressure is associated with insulin resistance and metabolic syndrome. *Diabetes Metab Res Rev.* 21, 434–440.
260. Okumura, Y., Yuki, K., Tsubota, K. 2012. Low diastolic blood pressure is associated with the progression of normal-tension glaucoma. *Ophthalmologica.* 228, 36–41.
261. Osborne, N.N., Melena, J., Chidlow, G., et al. 2001. A hypothesis to explain ganglion cell death caused by vascular insults at the optic nerve head: possible implication for the treatment of glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 85, 1252–1259.
262. Ozel, A.B., Moroi, S.E., Reed, D.M., Nika, M., Schmidt, C.M., Akbari, S., et al. 2014. Genome-wide association study and meta-analysis of intraocular pressure. *Hum Genet.* 133, 41–57.
263. Pan, C.W., Cheung, C.Y., Aung, T., et al. 2013. Differential associations of myopia with major age-related eye diseases: the Singapore Indian Eye Study. *Ophthalmology.* 120, 284–291.
264. Panda-Jonas, S., Xu, L., Yang, H., Wang, Y.X., Jonas, S.B., Jonas, J.B. 2014. Optic nerve head morphology in young patients after antiglaucomatous filtering surgery. *Acta Ophthalmol.* 92, 59–64.
265. Panday, V.A., Rhee, D.J. 2007. Review of sulfonamide-induced acute myopia and acute bilateral angle-closure glaucoma. *Compr Ophthalmol Update.* 8, 271–276.
266. Park, K.H., Kim, D.M., Youn, D.H. 1997. Short-term change of optic nerve head topography after trabeculectomy in adult glaucoma patients as measured by Heidelberg retina tomograph. *Korean J Ophthalmol.* 11(1), 1–6.

267. Park, S.C, DeMoraes, C.G., Teng, C.C., Tello, C., Liebmann, J.M., Ritch, R. 2011. Initial parafoveal versus peripheral scotomas in glaucoma: risk factors and visual field characteristics. *Ophthalmology*. 118, 1782–1789.
268. Park, S.H., Kim, J.H., Kim, Y.H., Park, C.K. 2007. Expression of neuronal nitric oxide synthase in the retina of a rat model of chronic glaucoma. *Vis Res*. 47, 2732–2740.
269. Parrish, R.K.^{2nd}, Feuer, W.J., Schiffman, J.C., Lichter, P.R., Much, D.C., CIGTS Optic Disc Study Group. 2009. Five-year follow-up optic disc findings of the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study. *Am J Ophthalmol*. 147(4), 717–724.e1.
270. Paschall, J., Harris, A., Siesky, B., et al. 2013. Optic nerve head morphology and retrobulbar blood flow; differences between glaucoma patients with and without diabetes. *ARVO Meeting Abstracts*. 54, 4467.
271. Pasquale, L.R., Kang, J.H., Manson, J.E., et al. 2006. Prospective study of type 2 diabetes mellitus and the risk of primary open-angle glaucoma in women. *Ophthalmology*. 113, 1081–1086.
272. Pavlenko, T.A., Chesnokova, N.B., Davydova, H.G., Okhotsimskaia, T.D., Beznos, O.V., Grigorev, A.V. 2013. Level of tear endothelin-1 and plasminogen in patients with glaucoma and proliferative diabetic retinopathy. *Vestn Oftalmol*. 129, 20–23.
273. Pieragostino, D., D'Alessandro, M., di Ioia, M., Di Ilio, C., Sacchetta, P., Del Boccio, P. 2015. Unraveling the molecular repertoire of tears as a source of biomarkers: beyond ocular diseases. *Proteomics Clin Appl*. 9, 169–186.
274. Pierro, L., Gagliardi, M., Iuliano, L., et al. 2012. Retinal nerve fiber layer thickness reproducibility using seven different OCT instruments. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 53, 5912–5920.
275. Piggott, L.A., Hassell, K.A., Berkova, Z., Morris, A.P., Silberbach, M., Rich, T.C. 2006. Natriuretic peptides and nitric oxide stimulate cGMP synthesis in different cellular compartments. *J Gen Physiol*. 128, 3–14.
276. Poostchi, A., Wong, T., Chan, K.C., Kedzlie, L., Sachdev, N., Nicholas, S., Garway-Heath, D.F., Wells, A.P. 2010. Optic disc diameter increases during acute elevations of intraocular pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 51(5), 2313–2316.
277. Potter, L.R., Yoder, A.R., Flora, D.R., Antos, L.K., Dickey, D.M. 2009. Natriuretic peptides: their structures, receptors, physiologic functions and therapeutic applications. *Handb Exp Pharmacol*. 341–366.
278. Potter, L.R. 2011. Guanylyl cyclase structure, function and regulation. *Cell Signal*. 23, 1921–1926. (a)
279. Potter, L.R. 2011. Natriuretic peptide metabolism, clearance and degradation. *FEBS J*. 278, 1808–1817. (b)
280. Potter, L.R. 2011. Regulation and therapeutic targeting of peptide activated receptor guanylyl cyclases. *Pharmacol Ther*. 130, 71–82. (c)
281. Quigley, H.A., Broman, A.T. 2006. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol*. 90(3), 262–267.
282. Quigley, H.A., Enger, C., Katz, J., et al. 1994. Risk factors for the development of glaucomatous visual field loss in ocular hypertension. *Arch Ophthalmol*. 112, 644–649.
283. Quigley, H.A., McKinnon, S.J., Zack, D.J., et al. 2000. Retrograde axonal transport of BDNF in retinal ganglion cells is blocked by acute IOP elevation in rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 41, 3460–3466.
284. Quigley, H.A., Nickells, R.W., Kerrigan, L.A., Pease, M.E. 1995. Retinal ganglion cell death in experimental glaucoma and after axotomy occurs by apoptosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 36(5), 774–786.
285. Quigley, H.A., West, S.K., Rodriguez, J., et al. 2001. The prevalence of glaucoma in a population-based study of Hispanic subjects: Proyecto VER. *Arch Ophthalmol*. 119, 1819–1826.
286. Quigley, H.A. 2005. Glaucoma: macrocosm to microcosm – the Friedenwald Lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 46, 2662–2670.
287. Quigley, H.A. 1999. Neuronal death in glaucoma. *Prog Retin Eye Res*. 18, 39–57.
288. Rader, J., Feuer, W.J., Anderson, D.R. 1994. Peripapillary vasoconstriction in the glaucomas and the anterior ischemic optic neuropathies. *Am J Ophthalmol*. 117, 72–80.

289. Raghu, N., Pandav, S.S., Kaushik, S., Ichhpujani, P., Gupta, A. 2012. Effect of trabeculectomy on RNFL thickness and optic disc parameters using optical coherence tomography. *Eye (Lond)*. 26(8), 1131–1137.
290. Ramakrishnan, R., Nirmalan, P.K., Krishnadas, R., et al. 2003. Glaucoma in a rural population of Southern India: The Aravind Comprehensive Eye Survey. *Ophthalmology*. 110, 1484–1490.
291. Ramdas, W.D., Wolfs, R.C., Hofman, A., et al. 2011. Ocular perfusion pressure and the incidence of glaucoma: real effect or artifact? The Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 52, 6875–6881.
292. Rao, V.P., Epstein, D.L. 2007. Rho GTPase/Rho kinase inhibition as a novel target for the treatment of glaucoma. *BioDrugs*. 21, 167–177.
293. Razeghinejad, M.R., Katz, L.J. 2012. Steroid-induced iatrogenic glaucoma. *Ophthalmic Res*. 47(2), 66–80.
294. Rebolleda, G., Muñoz-Negrete, F.J., Noval, S. 2007. Evaluation of changes in peripapillary nerve fiber layer thickness after deep sclerectomy with optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 114(3), 488–493.
295. Reichelt, J., Joachim, S.C., Pfeiffer, N., Grus, F.H. 2008. Analysis of autoantibodies against human retinal antigens in sera of patients with glaucoma and ocular hypertension. *Curr Eye Res*. 33, 253–261.
296. Reis, A.S., Sharpe, G.P., Yang, H., Nicolela, M.T., Burgoyne, C.F., Chauhan, B.C. 2012. Optic disc margin anatomy in patients with glaucoma and normal controls with spectral domain optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 119, 738–747.
297. Reus, N.J., Lemij, H.G. 2004. Diagnostic accuracy of the GDx VCC for glaucoma. *Ophthalmology*. 111, 1860–1865.
298. Rezaie, T., Child, A., Hitchings, R., et al. 2002. Adult-onset primary open-angle glaucoma caused by mutations in optineurin. *Science*. 295, 1077–1079.
299. Rudnicka, A.R., Mt-Isa, S., Owen, C.G., et al. 2006. Variations in primary open-angle glaucoma prevalence by age, gender, and race: a Bayesian meta-analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 47, 4254–4261.
300. Russ, P.K., Kupperman, A.I., Presley, S.H., Haselton, F.R., Chang, M.S. 2010. Inhibition of RhoA signaling with increased Bves intrabecular meshwork cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 51, 223–230.
301. Russell, K.R., Moore, T.T., Potter, D.E. 2001. Elevation of atrial natriuretic peptide levels in aqueous humor of the rabbit by kappa opioid receptor agonists. *Neuropeptides*. 35(5-6), 232–237.
302. Russwurm, M., Behrends, S., Harteneck, C., Koesling, D. 1998. Functional properties of a naturally occurring isoform of soluble guanylyl cyclase. *Biochem J*. 335, 125–130.
303. Sacca, S.C., Centofanti, M., Izzotti, A. 2012. New proteins as vascular biomarkers in primary open angle glaucomatous aqueous humor. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 53, 4242–4253.
304. Sacca, S.C., Rolando, M., Marletta, A., Macri, A., Cerqueti, P., Ciurlo, G. 1998. Fluctuations of intraocular pressure during the day in open-angle glaucoma, normal-tension glaucoma and normal subjects. *Ophthalmologica*. 212, 115–119.
305. Sakata, K., Sakata, L.M., Sakata, V.M., et al. 2007. Prevalence of glaucoma in a South Brazilian population: Projeto Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 48, 4974–4979.
306. Salzmann, J., Flitcroft, D., Bunce, C., Gordon, D., Wormald, R., Migdal, C. 1998. Brain natriuretic peptide: identification of a second natriuretic peptide in human aqueous humour. *Br J Ophthalmol*. 82(7), 830–834.
307. Sarkar, K.C., Das, P., Pal, R., Shaw, C. 2014. Optical coherence tomographic assessment of retinal fiber layer thickness changes before and after glaucoma filtration surgery. *Oman J Ophthalmol*. 7, 3–8.
308. Sauzeau, V., Rolli-Derkinderen, M., Marionneau, C., Loirand, G., Pacaud, P. 2003. Rho A expression is controlled by nitric oxide through cGMP dependent protein kinase activation. *J Biol Chem*. 278, 9472–9480.
309. Schacknow, P.N., Samples, J.R. *The Glaucoma Book – A Practical, Evidence-Based Approach to Patient Care*. New York, Dordrecht, Heidelberg, London: Springer, 400. ISBN 978-0-387-76699-7.
310. Schlotzer-Schrehardt, U., Wirtz, P.M., Muller, H.G., Lang, G.K., Naumann, G.O. 1990. Morphometric analysis of age-dependent changes of the human ciliary body. *Fortschr Ophthalmol*. 87, 59–68.

311. Schneemann, A., Dijkstra, B.G., Van Den Berg, T.J., Kamphuis, W., Hoyng, P.F. 2002. Nitric oxide/guanylate cyclase pathways and flow in anterior segment perfusion. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol.* 240, 936–941.
312. Schuman, J.S., Erickson, K., Nathanson, J.A. 1994. Nitro vasodilator effects on intraocular pressure and outflow facility in monkeys. *Exp EyeRes.* 58, 99–105.
313. Schuman, J.S., Hee, M.R., Puliafito, C.A., et al. 1995. Quantification of nerve fiber layer thickness in normal and glaucomatous eyes using optical coherence tomography: a pilot study. *Arch Ophthalmol.* 113, 586–596.
314. Schwartz-Albiez, R., Monteiro, R.C., Rodriguez, M., Binder, C.J., Shoenfeld, Y. 2009. Natural antibodies, intravenous immunoglobulin and their role in autoimmunity, cancer and inflammation. *Clin Exp Immunol.* 158(1), 43–50.
315. See, J.L., Nicoleta, M.T., Chauhan, B.C. 2009. Rates of neuroretinal rim and peripapillary atrophy area change: a comparative study of glaucoma patients and normal controls. *Ophthalmology.* 116(5), 840–847.
316. Senthil, S., Garudadri, C., Khanna, R.C., Sannapaneni, K. 2010. Angle closure in the Andhra Pradesh Eye Disease Study. *Ophthalmology.* 117, 1729–1735.
317. Shaarawy, T.M., Sherwood, M.B., Hitchings, R.A. and Crowston, J.G. 2015. *Glaucoma – Medical Diagnosis and Therapy.* 2nd edition, Volume one. Elsevier Saunders. 47, 333–345 ISBN 978-0-7020-5193-7.
318. Siddiqui, Y., Ten Hulzen, R.D., Cameron, J.D., et al. 2003. What is the risk of developing pigmentary glaucoma from pigment dispersion syndrome? *Am J Ophthalmol.* 135, 794–799.
319. Sihota, R., Sony, P., Gupta, V., et al. 2005. Comparing glaucomatous optic neuropathy in primary open angle and chronic primary angle closure glaucoma eyes by optical coherence tomography. *Ophthalmic Physiol Opt.* 25, 408–415.
320. Sommer, A., Katz, J., Quigley, H.A., et al. 1991. Clinically detectable nerve fiber atrophy precedes the onset of glaucomatous field loss. *Arch Ophthalmol.* 109, 77–83. (a)
321. Sommer, A., Quigley, H.A., Robin, A.L., et al. 1984. Evaluation of nerve fiber layer assessment. *Arch Ophthalmol.* 102, 1766–1771.
322. Sommer, A., Tielsch, J.M., Katz, J., Quigley, H.A., Gottsch, J.D., Javitt, J., et al. 1991. Relationship between intraocular pressure and primary open angle glaucoma among white and black Americans. The Baltimore Eye Survey. *Arch. Ophthalmol.* 109, 1090–1095. (b)
323. Song, W., Shan, L., Cheng, F., et al. 2011. Prevalence of glaucoma in a rural northern China adult population: a population-based survey in Kailu County, Inner Mongolia. *Ophthalmology.* 118, 1982–1988.
324. Sorkhabi, R., Ghorbanihaghjo, A., Javadzadeh, A., Motlagh, B.F., Ahari, S.S. 2010. Aqueous humor hepcidin prohormone levels in patients with primary open angle glaucoma. *Mol Vis.* 16, 1832–1836.
325. Sponsel, W.E., Paris, G., Sandoval, S.S., Sanford, D.K., Harrison, J.M., Elliott, W.R., et al. 2000. Sildenafil and ocular perfusion. *NewEngl J Med.* 342, 1680.
326. Sporn, M.B., Roberts, A.B. 1990. The transforming growth factor–betas: past, present, and future. *Ann N. Y. Acad Sci.* 593, 1–6.
327. Stamer, W.D., Lei, Y., Boussommier-Calleja, A., Overby, D.R., Ethier, C.R. 2011 eNOS, a pressure dependent regulator of intraocular pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 52, 9438–9444.
328. Stone, E.M., Fingert, J.H., Alward, W.L., et al. 1997. Identification of a gene that causes primary open angle glaucoma. *Science.* 275, 668–670.
329. Su, J., Scholz, P.M., Weiss, H.R. 2005. Differential effects of cGMP produced by soluble and particulate guanylylcyclase on mouse ventricular myocytes. *Exp Biol Med (Maywood).* 230, 242–250.
330. Sugrue, M.F., Viader, M.P. 1986. Synthetic atrial natriuretic factor lowers rabbit intraocular pressure. *Eur J Pharmacol.* 130, 349–350.
331. Sung, K.R., Lee, S., Park, S.B., Choi, J., Kim, S.T., Yun, S.C., Kang, S.Y., Cho, J.W., Kook, M.S. 2009. Twenty-four hour ocular perfusion pressure fluctuation and risk of normal tension glaucoma progression. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 50, 5266–5274.
332. Sung, K.R., Wollstein, G., Kim, N.R., et al. 2012. Macular assessment using optical coherence tomography for glaucoma diagnosis. *Br J Ophthalmol.* 96, 1452–1455.

333. Surks, H.K., Mochizuki, N., Kasai, Y., Georgescu, S.P., Tang, K.M., Ito, M., et al. 1999. Regulation of myosin phosphatase by a specific interaction with cGMP dependent protein kinase I alpha. *Science*. 286, 1583–1587.
334. Takahata, K., Katsuki, H., Kume, T., Nakata, D., Ito, K., Muraoka, S., et al. 2003. Retinal neuronal death induced by intraocular administration of a nitric oxide donor and its rescue by neurotrophic factors in rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 44, 1760–1766.
335. Takashima, Y., Taniguchi, T., Yoshida, M., Haque, M.S., Igaki, T., Itoh, H., et al. 1998. Ocular hypotension induced by intravitreally injected C-type natriuretic peptide. *Exp Eye Res*. 66, 89–96.
336. Tanihara, H., Inoue, T., Yamamoto, T., Kuwayama, Y., Abe, H., Araie, M. 2013 Phase 2 randomized clinical study of a Rho kinase inhibitor, K-115, in primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Am J Ophthalmol*. 156, 731–736.
337. Tanna, A.P., Johnson, M. 2018. Rho kinase inhibitors as a novel treatment for glaucoma and ocular hypertension. *Ophthalmology*. 125, 1741–1756.
338. Teng, C.C., De Moraes, C.G., Prata, T.S. et al. 2010. Beta-Zone parapapillary atrophy and the velocity of glaucoma progression. *Ophthalmology*. 117(5), 909–915.
339. Teng, C.C., De Moraes, C.G., Prata, T.S., et al. 2011. The region of largest beta-zone parapapillary atrophy area predicts the location of most rapid visual field progression. *Ophthalmology*. 118 (12), 2409–2413.
340. Tezel, G., Fourth ARVO/Pfizer Ophthalmics Research Institute Conference Working Group. 2009. The role of glia, mitochondria, and the immune system in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 50, 1001–1012.
341. Tezel, G., Wax, M.B. 2004. The immune system and glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 15(2), 80–4.
342. Tezel, G. 2013. A proteomics view of the molecular mechanisms and biomarkers of glaucomatous neurodegeneration. *Prog Retin Eye Res*. 35, 18–43.
343. Tezel, G. 2006. Oxidative stress in glaucomatous neurodegeneration: mechanisms and consequences. *Prog Retin Eye Res*. 25(5), 490–513.
344. Tham, Y-C., Li, X., Wong, T.Y., Quigley, H.A., Aung, T., Cheng C-Y. 2014. Global Prevalence of Glaucoma and Projections of Glaucoma Burden through 2040. *Ophthalmology*. 121(11), 2081–2090.
345. Thorleifsson, G., Walters, G.B., Hewitt, A.W., Masson, G., Helgason, A., Dewan, A., et al. 2010. Common variants near CAV1 and CAV2 are associated with primary open-angle glaucoma. *Nat Genet*. 42, 906–909.
346. Tielsch, J.M., Katz, J., Quigley, H.A., et al. 1995. Diabetes, intraocular pressure, and primary open-angle glaucoma in the Baltimore Eye Survey. *Ophthalmology*. 102, 48–53. (a)
347. Tielsch, J.M., Katz, J., Sommer, A., et al. 1995. Hypertension, perfusion pressure, and primary open-angle glaucoma. A population-based assessment. *Arch Ophthalmol*. 113, 216–221. (b)
348. Tielsch, J.M., Katz, J., Sommer, A., Quigley, H.A., Javitt, J.C. 1994. Family history and risk of primary open glaucoma. The Baltimore Eye Survey. *Arch Ophthalmol*. 112, 69–73.
349. Tielsch, J.M., Sommer, A., Katz, J., et al. 1991. Racial variations in the prevalence of primary open-angle glaucoma. The Baltimore Eye Survey. *JAMA*. 266, 369–374.
350. Topouzis, F., Founti, P. 2009. Weighing in ocular perfusion pressure in managing glaucoma. *Open Ophthalmol J*. 3, 43–5.
351. Topouzis, F., Peng, F., Kotas-Neumann, R., Garcia, R., Sanguinet, J., Yu, F., Coleman, A.L. 1999. Longitudinal changes in optic disc topography of adult patients after trabeculectomy. *Ophthalmology*. 106(6), 1147–1151.
352. Topouzis, F., Wilson, M.R., Harris, A., et al. 2011. Risk factors for primary open-angle glaucoma and pseudoexfoliative glaucoma in the Thessaloniki eye study. *Am J Ophthalmol*. 152(2), 219–228.
353. Vajaranant, T.S., Pasquale, L.R. 2012. Estrogen deficiency accelerates aging of the optic nerve. *Menopause*. 19, 942–947.
354. Van Koolwijk, L.M., Ramdas, W.D., Ikram, M.K., Jansonius, N.M., Pasutto, F., Hysi, P.G., et al. 2012. Common genetic determinants of intraocular pressure and primary open-angle glaucoma. *PLoS Genet*. 8, e1002611.
355. Vanneste, G., Dhaese, I., Sips, P., Buys, E., Brouckaert, P., Lefebvre, R.A. 2007. Gastric motility in soluble guanylate cyclase alpha 1 knock-out mice. *J Physiol*. 584, 907–920.
356. Varma, R., Ying-Lai, M., Francis BA, et al. 2004. Prevalence of open-angle glaucoma and ocular hypertension in Latinos: The Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology*. 111, 1439–1448.

357. Vobig, M.A., Klotz, T., Staak, M., Bartz-Schmidt, K.U., Engelmann, U., Walter, P. 1999. Retinal side-effects of sildenafil. *Lancet*. 353, 375.
358. Walsh, M.M., Yi, H., Friedman, J., Cho, K.I., Tserentsoodol, N., McKinnon, S., Searle, K., Yeh, A., Ferreira, P.A. 2009. Gene and protein expression pilot profiling and biomarkers in an experimental mouse model of hypertensive glaucoma. *Exp Biol Med (Maywood)*. 234, 918–930.
359. Wang, D., Huang, W., Li, Y., et al. 2011. Intraocular pressure, central corneal thickness, and glaucoma in Chinese adults: The Liwan Eye Study. *Am J Ophthalmol*. 152, 454–462.
360. Wang, F., Quigley, H.A., Tielsch, J.M. 1994. Screening for glaucoma in a medical clinic with photographs of the nerve fiber layer. *Arch Ophthalmol*. 112, 796–800.
361. Wang, J.C., Gazzard, G., Foster, P.J., et al. 2004. Inter-ocular asymmetry of visual field defects in primary open angle glaucoma and primary angle-closure glaucoma. *Eye*. 18, 366–368.
362. Wang, Y.X., Xu, L., Yang, H., et al. 2010. Prevalence of glaucoma in North China: the Beijing Eye Study. *Am J Ophthalmol*. 150, 917–924.
363. Wareham, L.K., Buys, E.S., Sappington, R.M. 2018. The nitric oxide–guanylate cyclase pathway and glaucoma. *Nitric Oxide*. 77, 75–87.
364. Wax, M.B., Tezel, G., Kawase, K., Kitazawa, Y. 2001. Serum autoantibodies to heat shock proteins in glaucoma patients from Japan and the United States. *Ophthalmology*. 108, 296–302.
365. Wax, M.B., Tezel, G. 2002. Neurobiology of glaucomatous optic neuropathy; divergent cellular events in glaucomatous neurodegeneration and neuroprotection. *Mol Neurobiol*. 26, 45–55.
366. Weinreb, R.N. 2008. Ocular blood flow in glaucoma. *Can J Ophthalmol*. 43, 281–283.
367. Weinreb, R.N., Khaw, P.T. 2004. Primary open-angle glaucoma. *Lancet*. 363, 1711–1720.
368. Whitacre, M.M., Stein, R.A., Hassanein, K. 1993. The effect of corneal thickness on applanation tonometry. *Am J Ophthalmol*. 115, 592–596.
369. Wiggs, J.L., Kang, J.H., Yaspan, B.L., Mirel, D.B., Laurie, C., Crenshaw, A., et al. 2011. Common variants near CAV1 and CAV2 are associated with primary open-angle glaucoma in Caucasians from the USA. *Hum Mol Genet*. 20, 4707–4713.
370. Wiggs, J.L., Pasquale, L.R. 2017. Genetics of glaucoma. *Hum Mol Genet*. Aug 1;26(R1), R21–R27.
371. Wijten, P., van Holten, T., Woo, L.L., et al. 2013. High precision platelet releasate definition by quantitative reversed protein profiling – brief report. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 33, 1635–1638.
372. Wittström, E., Schatz, P., Lövesta-Adrian, M., Ponjavic, V., Bergström, A., Andreasson, S. 2010. Improved retinal function after trabeculectomy in glaucoma patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 248, 485–495.
373. Wolfensberger, T.J., Singer, D.R., Freegard, T., Markandu, N.D., Buckley, M.G., MacGregor, G.A. 1994. Evidence for a new role of natriuretic peptides: control of intraocular pressure. *Br J Ophthalmol*. 78, 446–448.
374. Wolfs, R.C., Klaver, C.C., Ramrattan, R.S., et al. 1998. Genetic risk of primary open-angle glaucoma. Population-based familial aggregation study. *Arch Ophthalmol*. 116, 1640–1645.
375. Wollstein, G., Ishikawa, H., Wang, J., et al. 2005. Comparison of three optical coherence tomography scanning areas for detection of glaucomatous damage. *Am J Ophthalmol*. 139, 39–43.
376. Wong, T.Y., Hyman, L. 2008. Population-based studies in ophthalmology. *Am J Ophthalmol*. 146, 656–663.
377. Wu, S.Y., Nemesure, B., Hennis, A., Leske, M.C. 2006. Nine-year changes in intraocular pressure: the Barbados Eye Studies. *Arch Ophthalmol*. 124, 1631–1636.
378. Yang, H., Thompson, H., Roberts, M.D., Sigal, I.A., Dows, J.C., Burgoyne, C.F. 2011. Deformation of the early glaucomatous monkey optic nerve head connective tissue after acute IOP elevation in 3-D histomorphometric reconstructions. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 52, 345–363.
379. Yang, J., Patil, R.V., Yu, H., Gordon, M., Wax, M.B. 2001. T cell subsets and sIL-2R/IL-2 levels in patients with glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 131, 421–426.
380. Yu, A.L., Birke, K., Moriniere, J., Welge-Lussen, U. 2010. TGF- β 2 induces senescence-associated changes in human trabecular meshwork cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 51, 5718–5723.
381. Yucel, Y.H., Johnston, M.G., Ly, T., Patel, M., Drake, B., Gumus, E., et al. 2009. Identification of lymphatics in the ciliary body of the human eye: a novel “uveolymphatic” outflow pathway. *Exp Eye Res*. 89, 810–819.

382. Yuen, D., Buys, Y.M. 2010. Disc photography and Heidelberg retinal tomography documentation of reversal of cupping following trabeculectomy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 248(11), 1671-1673.
383. Zāļu valsts aģentūra. Zāļu patēriņa statistika 2017. *Zāļu valsts aģentūra.* 2018. 53, [Tiešsaiste] Pieejams: <https://www.zva.gov.lv/sites/default/files/2018-05/zva-zstat-2017.pdf> [sk. 05.05.2017.].

PUBLIKĀCIJAS UN ZIŅOJUMI PAR DARBA TĒMU

Publikācijas

1. Aitullina, A., **Baumane K.**, Zalite, S., Ranka, R., Zole, E., Pole, I., Sepetiene, S., Laganovska, G., Baumanis, V., Pliss, L. *Point mutations associated with Leber hereditary optic neuropathy in a Latvian population*. Molecular Vision. 2013 Nov 21; 19:2343–2351. eCollection 2013
2. **Baumane, K.**, Laganovska, G., Pliss, L. *Atrial natriuretic paptide gene and plasma pro-ANP concentration in patients with primary open-angle glaucoma*. Proceedings of the Latvian Academy of Sciences, section B, Vol. 62, 2008, No 6(659), 193–198.
3. **Baumane, K.**, Ranka, R., Laganovska, G. *The effect of glaucoma filtration surgery on structural and functional eye parameters in short-term study*. Proceedings of the Latvian Academy of Sciences. Section B, Vol. 71, 2017, No. 1/2 (706/707), pp.27–32. DOI: 10.151/prolas-2017-0005
4. **Baumane, K.**, Ranka, R., Laganovska, G. *Association of NT-proANP Level in Plasma and Humor Aqueous with Primary Open-Angle Glaucoma*. Current Eye Research. 2017, Feb; 42(2), 233–236. doi: 10.1080/02713683.2016.1180397. Epub 2016 Oct 10
5. Egorov, E., Erichev, V., Astakhov, Y., Alekseev, V., Takhchidi, K., Zhaboedov, G., Eugeny, E., Eugeny, A., Staritskaya, T. V., Evgenevna, E. T., Borisovna, R., T., Sheremetyeva, S., Oganezova, J., G., Petrovich, E., V., Vagizona, Y., L., Sergueevich, A., Y., Alekseevna, D., G., Borisovna, L., A., Kasimovna, A., Victorovich, P., A., Alexeev, V., Levko, M., Martynova, E., Kolotov, A., Mironova, E., M., Proshina, O., I., Kozlova, E., E., Sochinskaya, V., K., Grishina, T., S., Zhaboedov, G., D., Petrenko, O., V., Tymoshenkova, O., V., Vitovska, O., P., Kurilina, O., I., Parkhomenko, O., G., Pasechnikova, N., V., Korol, A., R., Klyuev, G., O., Romodanova, K., S., Nevskaya, A., Padanevych, E., Kaljurand, K., Pastak, M., Seljagina, N., Palumaa, K., Somma, K., Laganovska, G., **Baumane, K.** *Adjunctive use of tafluprost with timolol provides additive effects for reduction of intraocular pressure in patients with glaucoma*. Eur J Ophthalmol. 2009 Mar–Apr;19(2), 214–222.
6. Gandolfi, S., Paredes, T., Goldberg, I., Coote, M., Wells, A., Volksone, L., Pillai, M., R., Stalmans, I., Denis, P., Clinical Study Group (**Baumane, K.**) *Comparison of a travoprost BAK-free formulation preserved with polyquaternium-1 with BAK-preserved travoprost in ocular hypertension or open-angle glaucoma*. Eur J Ophthalmol. 2012 Jan–Feb;22(1), 34–44. doi:10.5301/ejo.5000001.

Ziņojumi konferencēs

Starptautisko konferenču tēzes

1. **Baumane, K.** Association of NT-proANP Level in Plasma and Aqueous Humor with Primary Open-Angle Glaucoma. International Ophthalmology Conference – OphthalmicHub 2019. Kiev, Ukraine. March 15, 2019. Oral presentation.
2. **Baumane, K.**, Laganovska, G., Pliss, L., Krūmiņa, A., Brakmanis, A. *Confirmed family case of Leber's hereditary optic neuropathy*. XIII Forum Ophthalmologicum Balticum, August 20th–22nd, 2010, Vilnius, Lithuania. Abstract book, p. 92. Poster presentation.
3. **Baumane, K.**, Aitullina, A., Zalite, S., Laganovska, G., Ranka, R., Sepetiene, S., Pliss, L. *Point mutations associated with Leber hereditary optic neuropathy in a Latvian population*. DOG 2014, Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft 112. DOG-Kongress, 25.–28.09.2014., Leipzig, Germany, p.141. Poster presentation.
4. **Baumane, K.**, Aitullina, A., Zalite, S., Pliss, L., Kimsis, J., Pole, I., Sepetiene, S., Laganovska, G., Baumanis, V. *With Leber hereditary optic neuropathy associated common and rare point mutations in Latvian population*. SOE 2013, 19th Congress of the European Society of Ophthalmology Copenhagen, Denmark, June 8–11, 2013, p.74. Poster presentation.
5. **Baumane, K.**, Aitullina, A., Zalite, S., Pliss, L., Sepetiene, S., Laganovska, G., Baumanis, V. *With Leber hereditary optic neuropathy associated common and rare point mutations in Latvian population*. XIV Forum Ophthalmologicum Balticum, August 23–24, 2013, Tallinn, Estonia. p.85. Poster presentation.

6. **Baumane, K.**, Dambite, G., Laganovska, G. *Glaucoma Patients Dry Eye Syndrome*. IX Baltic Congress of Ophthalmology & Optometry, Riga, Latvia, October 2–4, 1998, p.44, Oral presentation.
7. **Baumane, K.**, Laganovska, G., Meškovska, L., Ranka, R. *Analysis of genetic polymorphisms in operated primary open angle glaucoma patients in Latvian population*. SOE 2017 Congress, 10–13 June, 2017, Barcelona, Spain. Electronic poster A–874–0007–00677.
8. **Baumane, K.**, Laganovska, G., Meškovska, L., Ranka, R. *Analysis of genetic polymorphisms in operated primary open angle glaucoma patients in Latvian population*. WGC 2017, 7th World Glaucoma Congress, Helsinki, Finland, June 28–July 1, 2017. Poster presentation and oral presentation. WGCSUB–1337.
9. **Baumane, K.**, Laganovska, G. *The influence of antiglaucoma operation on structural and functional properties of ONH and RNFL*. XII Forum Ophthalmologicum Balticum. August 24–26, 2007, Riga, Latvia, p.66. Oral presentation.
10. **Baumane, K.**, Laganovska, G. *Outcomes of post-penetrating keratoplasty glaucoma surgery*. XIV Forum Ophthalmologicum Balticum, August 23–24, 2013, Tallinn, Estonia. p.36. Oral presentation.
11. **Baumane, K.**, Laganovska, G. *The importance of atrionatriuretic peptide in detection of glaucoma progression*. The 1 st Baltic Glaucoma Expert meeting, February 1–2, 2008, Riga, Latvia. Oral presentation.
12. **Baumane, K.**, Laganovska, G. *The influence of Antiglaucoma Operation on Structural and Functional Properties of ONH and RNFL and pro ANP (Atrial Natriuretic Peptide) Level in the Blood Plasma*. WOC 2008, World Ophthalmology Congress, Hong Kong, 28 June–2 July 2008, Clinical & Experimental Ophthalmology, Volume 36, Supplement 1, June 2008, ISSN 1442–6404, p. A236, Poster No GC–D2–178, Panel No 178. Poster presentation.
13. **Baumane, K.**, Laganovska, G., Meškovska, L., Ranka, R. *Analysis of genetic polymorphisms in operated primary open angle glaucoma patients in Latvian population*. XV Forum Ophthalmologicum Balticum, August 19–21, 2016, Riga, Latvia, p.42. Oral presentation.
14. **Baumane, K.**, Laganovska, G., Ranka, R. *Pro-ANP (atrial natriuretic peptide) concentration differences in aqueous humor and plasma in open-angle glaucoma (OAG) patients compared with cataract patients (CP)*. 10 th EGS European Glaucoma Society Congress, Copenhagen, June 17–22, 2012, p. 51. E–poster presentation.
15. **Baumane, K.**, Meskovska, L., Laganovska, G., Ranka, R. *Analysis of genetic polymorphisms in Latvian patients with primary open angle glaucoma*. DOG 2016, Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft 114. DOG–Kongress, 29.09.–02.10.2016, Berlin, Germany, p.135. Poster presentation.
16. **Baumane, K.**, Pliss, L. *Increase of the Plasma Proatrial Natriuretic Peptide in Primary Open Angle Glaucoma*. X Forum Ophthalmologicum Balticum, October 25–27, 2001, Vilnius, Lithuania. Oral presentation.
17. **Baumane, K.**, Pliss, L. *Primary open angle glaucoma (POAG) and natriuretic peptides as criteria of ocular ischemia*. SOE 2003, 14th Congress of the European Society of Ophthalmology, Madrid, Spain, June 7–12, 2003, p.179. Poster presentation.
18. **Baumane, K.**, Ranka, R., Laganovska, G. *ANP – atrial natriuretic peptide concentration differences in aqueous humour and plasma in open-angle glaucoma patients compared with cataract patients*. NOK 2012, XXXX Nordic Congress of Ophthalmology, 24–28, august, 2012, Paasitorni, Helsinki, Finland. Abstract book, p. 66. Oral presentation.
19. **Baumane, K.**, Ranka, R., Laganovska, G. *Pro ANP (atrial natriuretic peptide) concentration differences in aqueous humor and plasma in Open–Angle Glaucoma patients compare with cataract patients*. WOC 2012, World Ophthalmology Congress, Abu Dhabi, United Arab Emirates, 16–20 February 2012. Poster presentation.
20. **Baumane, K.**, Ranka, R., Laganovska, G. *Pro ANP (Atrial natriuretic peptide) concentration differences in aqueous humor and plasma in open angle glaucoma (OAG) patients compare with cataract patients (CP)*. XIV Forum Ophthalmologicum Balticum, August 23–24, 2013, Tallinn, Estonia. p.75. Poster presentation.
21. **Baumane, K.**, Ranka, R., Laganovska, G. *Pro ANP (Atrial natriuretic peptide) concentration differences in aqueous humor and plasma in open angle glaucoma (OAG) patients compare with cataract patients (CP)*. XXXI Congress of the ESCRS 5–9oct 2013, Amsterdam, p.128. E–poster presentation.

22. **Baumane, K.**, Ranka, R., Laganovska, G. *The influence of glaucoma surgery on the structural and functional eye parameters in different glaucoma stages*. SOE 2015, 20th Congress of the European Society of Ophthalmology Vienna, Austria, June 6–9, 2015, p.76, EP–GLA–0427. Electronic poster presentation.
23. Drucka, E., Borroni, D., Valeina, S., Viksnins, M., Sperga, V., Treija, A., **Baumane, K.**, Laganovska, G. *Long–Term Outcomes of Trabeculectomy Undertaken within the First 2 Years of Life for Primary Congenital Glaucoma*. SOE 2017 Congress, 10–13 June, Barcelona, Spain. Electronic poster.
24. Drucka, E., Borroni, D., Valeina, S., Viksnins, M., Sperga, V., Treija, A., **Baumane, K.**, Laganovska, G. *Assessment of Primary Congenital Glaucoma in Latvia*. WGC 2017, 7th World Glaucoma Congress, Helsinki, Finland June 28–July 1, 2017. Poster presentation. WGCSUB–2035.
25. Pliss, L., **Baumane, K.**, Laganovska, G., Aitullina, A., Krūmiņa, A. *Genetic analysis of the mitochondrial DNA (mtDNA) in patients with ocular pathology*. 36th FEBS (Federation of European Biochemical Societies) Congress, Torino, Italy, June 25–30, 2011. The FEBS Journal, June, Volume 278 (Suppl.1) 74–445, 2011, ISSN 1742–464X, p.254–255. Poster presentation.
26. Pliss, L., Laganovska, G., **Baumane, K.**, Brakmanis, A., Krūmiņa, A. *Confirmed family case of Leber's hereditary optic neuropathy*. Proceedings of the Latvian Academy of Sciences, Section B, Vol.61, 2007, No.5., p.176. Abstracts of the IV Baltic Genetical Congress.
27. Ranka, R., Gustina, A., **Baumane, K.**, Pliss, L., Laganovska, G., Baumanis, V. *The study of genetic factors in primary open–angle glaucoma patients in Latvia*. FEBS J. 2012 Sep, 279 Suppl 1, 1–598. doi: 10.1111/j.1742–4658.2010.08701.x. Abstracts of the 22nd IUBMB & 37th FEBS Congress, Sevilla (Spain), 4–9 September, 2012. Poster presentation.

Latvijas konferenču tēzes

1. **Baumane, K.**, Laganovska, G. *Antiglaukomatozas operācijas ietekme uz acs strukturālajiem un funkcionālajiem rādītājiem, to saistība ar pro–ANP (ātrija nātrijurētiskā peptīda) līmeni asins plazmā*. RSU zinātniskās konferences tēzes. 2008. gada 13. un 14. martā, 64. lpp, mutiskā uzstāšanās.
2. **Baumane, K.**, Pliss, L. *Ātrija nātrijurētiskā peptīda (ANP) saistība ar primāru atvērta kakta glaukomu*. RSU zinātniskās konferences tēzes. 2003. gada 7. martā, 129. lpp, mutiskā uzstāšanās.
3. **Baumane, K.**, Ranka, R., Laganovska, G. *Antiglaukomatozas operācijas ietekme uz acs strukturālajiem un funkcionālajiem parametriem dažādu glaukomas stadiju gadījumos*. RSU zinātniskās konferences tēzes. 2015. gada 26. un 27. martā, 10. lpp., mutiska uzstāšanās.
4. **Baumane, K.**, Ranka, R., Laganovska, G. *Pro–ANP (atrial natriuretic peptide) Concentration Differences in Aqueous Humor and Plasma in Open–angle Glaucoma (OAG) Patients Compared with Cataract Patients (CP)*. RSU zinātniskās konferences tēzes. 2012. gada 29. un 30. martā, 116. lpp., mutiska uzstāšanās.
5. Krūmiņa, A., Laganovska, G., **Baumane, K.**, Pliss, L., Brakmanis, A., Lāce, B., Krūmiņa, Z., Baumanis, V. *Mitochondriālās DNS analīze cilvēka patoloģijas diagnostikā*. RSU zinātniskās konferences tēzes. 2008. gada 13. un 14. martā, 102. lpp.

PATEICĪBAS

Izsaku lielu pateicību promocijas darba vadītājai profesorei Gunai Laganovskai par doto iespēju izstrādāt un aizstāvēt promocijas darbu, kā arī par citas zinātniskās darbības veicināšanu.

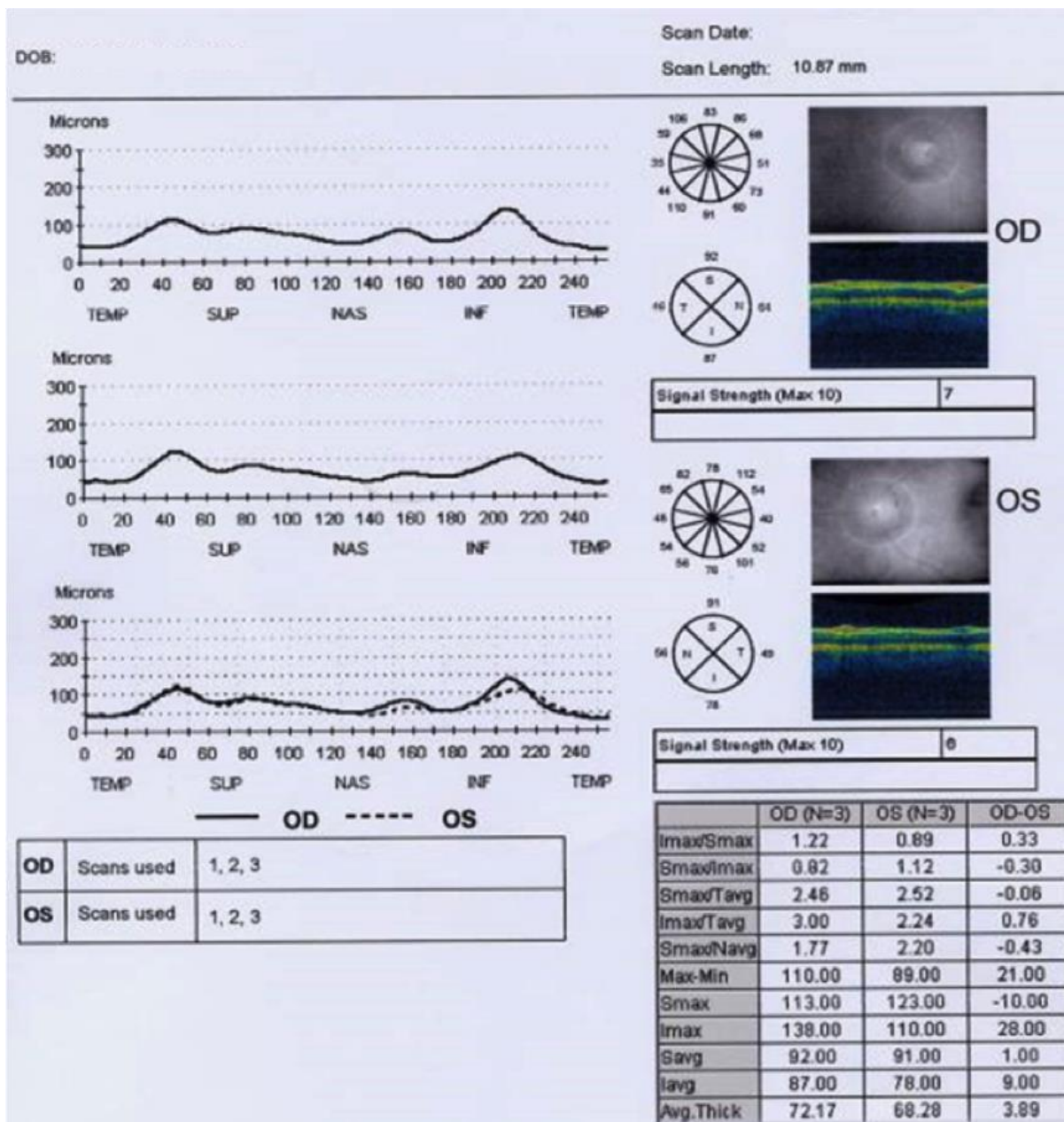
Pateicos profesoram Aivaram Lejniekam par vērtīgajiem padomiem un atbalstu darba tapšanas laikā.

Izsaku dziļu pateicību asociētajai profesorei Renātei Rankai par sniegto zinātnisko atbalstu un par palīdzību pētījuma materiāla apstrādāšanā.

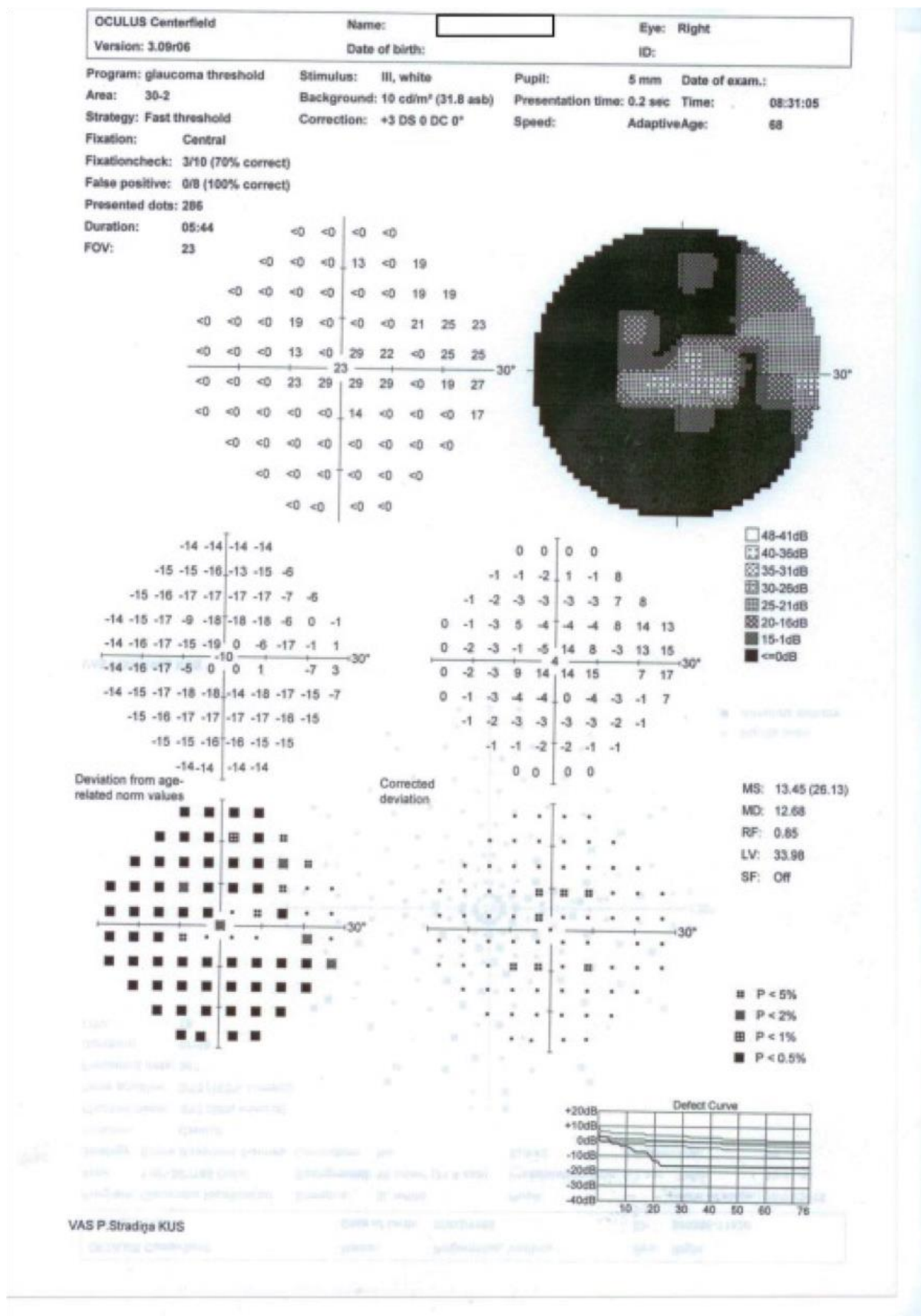
Izsaku visdziļāko pateicību savai ģimenei par izturību, sapratni un nenovērtējamo atbalstu promocijas darba tapšanas laikā.

PIELIKUMI

Primāra atvērta kakta glaukomas diagnostikā izmantojamo izmeklēšanas ierīču izdrukas



1. att. OCT izdrukas paraugs



2 att. Redzes lauka izmeklējuma izdrukas paraugs

Pacienta informētas piekrišanas veidlapas paraugs



Valsts sabiedrība ar ierobežotu atbildību
"PAULA STRADIŅA KLĪNISKĀ UNIVERSITĀTES SLIMNĪCA"

INFORMĒTĀ PIEKRIŠANA ĀRSTNIECĪBAI

/Pacienta vārds, uzvārds/

Personas kods -

Nodaļa _____ Slimības vēstures Nr. _____

Ārstējošais/ operējošais ārsts _____
/Vārds, uzvārds, paraksts/

Ar savu parakstu zemāk apliecinu, ka esmu saņēmusi/īs un izpratusi/īs visu norādīto informāciju un informāciju pacientam par:

- ✓ manu veselības stāvokli, tai skaitā slimības diagnozi un būtību;
- ✓ ārstēšanas (izmeklēšanas, ķirurģiskas operācijas, procedūras, medicīniskas manipulācijas) mērķi, nepieciešamību, paredzamo apjomu, norisi un izmantojamajām metodēm;
- ✓ ārstniecības riskiem un iespējamajām komplikācijām, sagaidāmajiem rezultātiem un rehabilitācijas plānu;
- ✓ alternatīviem ārstniecības veidiem, ieskaitot neārstēšanas riskus;
- ✓ kā arī atbildes uz visiem mani interesējošiem jautājumiem.

Informāciju pacientam skat. otrajā pusē.

Esmu informēta/s par tiesībām un iespēju atteikties no ārstniecībā izmantojamās metodes, neatsakoties no ārstniecības kopumā, atsaukt doto piekrišanu, parakstot rakstveida atteikumu.

Rīgā, _____ plkst. _____
/datums/ /laiks/

PIEKRĪTU

☐ **operācijas/izmeklējuma/manipulācijas/ārstniecības metodes veikšanai**
/vajadzīgo pasvītrot/

/apjomu un veidu ieraksta ārstējošais ārsts, ārsta paraksts, vārds, uzvārds/

Pacients vai pacienta likumiskais pārstāvis: _____
/vārds, uzvārds, paraksts, datums, laiks: **

☐ **anestēzijai/analģēzijai**

/veidu ieraksta ārstējošais ārsts, ārsta paraksts, vārds, uzvārds/

Pacients vai pacienta likumiskais pārstāvis: _____
/vārds, uzvārds, paraksts, datums, laiks: **

☐ **asins komponentu transfūzijai**

/ieraksta ārstējošais ārsts, ārsta paraksts, vārds, uzvārds/

Pacients vai pacienta likumiskais pārstāvis: _____

Arst-005 versija 02

**Informēto piekrišanu dod un paraksta pacients vai, norādot tiesisko pamatu un ievērojot pacienta iepriekš izteikto gribu atteikties uz ārstniecību:
- pacienta pilnvarotā persona, ja pacients ir informējis ārstniecības iestādi par pilnvarojumu un tas ietver tiesības piekrist ārstniecībai vai tās metodēm, saņemot informāciju par pacienta veselības stāvokli;
- pacienta ļaunlāts, bet, ja tāda nav - pilngadīgie un rīcībspējīgie radnieki šādā secībā: pacienta bērni, vecāki, brāļi vai māsas, vecvecāki, mazbērni, ja pacients sava veselības stāvokļa vai vecuma dēļ pats nespēj pieņemt lēmumu par ārstniecību;
- likumiskais pārstāvis, ja pacients atrodas aizbildnībā vai aizgādībā.

Pacienta informētas piekrišanas veidlapas paraugs *turpinājums*

Informācija pacientam

ĶIRURĢISKĀ ACU OPERĀCIJA UN IETEIKUMI PACIENTAM PĒC ACU OPERĀCIJĀM

- HIV testam piekrišanu
- Atļauju izmantot savas slimības datus klīniskam pētījumam

Iespējamās komplikācijas:

- ✓ vietējās anestēzijas un nepieciešamības gadījumā vispārējās anestēzijas komplikācijas – sāpes, medikamentu nepanesamība, vēnu iekaisums, zobu bojājums;
- ✓ asiņošana;
- ✓ brūces sadzīšanas traucējumi – pietūkums, iekaisums, rētas deformācijas, sepse;
- ✓ acs, tās apkārtnējo audu un nervu bojājums: hematoma, iekaisums, redzes traucējumi, dubultošanās, asaru attecēšanas traucējumi;
- ✓ redzes pazemināšanās pēc operācijas, līdz pat iespējamam redzes zudumam;
- ✓ sekundāras glaukomas attīstīšanās;
- ✓ acs subatrofijas attīstīšanās;
- ✓ acs zaudējums;
- ✓ citu orgānu un sistēmu slimību paasinājumi un akūti stāvokļi;
- ✓ psihiskas izmaiņas;
- ✓ letāls iznākums

Ieteikumi pacientam pēc acu operācijām:

- Ārsts man pilnībā ir izskaidrojis pēcoperācijas laika režīmu un rekomendācijas.
- Neskaidrību gadījumā, konsultēties ar savu ārstējošo vai ģimenes ārstu.

PIEKRĪTU

Pacients vai pacienta likumiskais pārstāvis

/vārds, uzvārds, paraksts, datums, laiks/**

Pacienta informētas piekrišanas veidlapas paraugs turpinājums

Q-12

VSIA "Paula Stradiņa klīniskā universitātes slimnīca"
Oftalmoloģijas klīnika
Vadītāja: profesore Ģina Laganovska

INFORMĀCIJA PAR OPERĀCIJAS NEPIECIEŠAMĪBU UN IESPĒJAMĀM KOMPLIKĀCIJĀM

Sarunā ar ārstu tika izskaidrota nepieciešamība veikt
man/ manam bērnam ķirurģisku iejaukšanos:

Ar iespējamām komplikācijām esmu iepazīstināts un saprotu, ka manas operācijas laikā var
rasties sekojošas komplikācijas:

- Vietējās anestēzijas un nepieciešamības gadījumā vispārējās anestēzijas komplikācijas - sāpes, medikamentu nepanesamība, vēnu iekaisums, zobu bojājums;
- Asiņošana;
- Brūces sadzīšanas traucējumi - pietūkums, iekaisums, rētainas deformācijas, sepsis;
- Slimības recidīvs; atkārtotas un/ vai etapveida operācijas nepieciešamība;
- Acs, tās apkārtējo audu un nervu bojājums: hematoma, iekaisums, redzes traucējumi, dubultošanās, asaru atceses traucējumi;
- Redzes pazemināšanās pēc operācijas, līdz pat iespējamam redzes zudumam;
- Sekundāras glaukomas attīstīšanās;
- Acs subatrofijas attīstīšanās;
- Acs zaudējums;
- Citu orgānu un sistēmu slimību paasinājumi un akūti stāvokļi; psihiskas izmaiņas;
- Letāls iznākums;
- HIV testam piekrišanu;
- Atļauju izmantot savas slimības datus klīniskam pētījumam.

Visus jautājumus, kas saistīti ar plānoto operāciju un anestēziju, esmu noskaidrojis. Paredzētajai operācijai piekrišu un neiebildu, ja ķirurģiskās iejaukšanās apjoms pēc medicīniskajām indikācijām tiks izmainīts. Nosauktos medicīnas terminus saprotu. Ņemot vērā nepieciešamību veikt operāciju, neraugoties uz iespējamām komplikācijām, operācijai piekrišu un komplikāciju gadījumā pretenzijas neizvirzīšu.

Datums

Pacienta/ aizbildņa paraksts..... Ārstējošā ārsta paraksts.....

Ētikas komisijas atļauja



Paula Stradiņa klīniskās universitātes slimnīcas
Attīstības biedrības
KLĪNISKĀS IZPĒTES ĒTIKAS KOMITEJA

Darbojas saskaņā ar SHK LKP noteikumiem
ATZINUMS Nr.170311-5L

1. **Pētījuma nosaukums:** PRO-ANP koncentrācijas izmaiņas asins plazmā un acs priekšējās kameras šķidrumā primāras atvērtā kakta glaukomas pacientiem
2. **Protokola Nr.:** nav
3. **Pētnieka vārds, uzvārds, centra nosaukums un adrese:**
Dr.Kristīne Baumanē Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca Oftalmoloģijas klīnika Pilsoņu ielā 13, Rīgā, LV - 1002, Latvija;
Darba vad. Prof. Guna Laganovska
4. **Apstiprinātie dokumenti:**
Darba apraksts
Pētnieces CV
Veselības un iedzimtības anketa
Pacienta informācijas un piekrišanas lapa
5. **Ētikas komitejas atzinums:** *pozitīvs ar norādi: ievērot normatīvo aktu prasības par pacientu iesaistīšanu izpētē.*
6. **Ētikas komitejas locekļi, kuri piedalījās balsošanā:**

Pēteris Stradiņš – kardiķirurgs	Irīna Vinnika – biologs
Ilze Aizsilniece – ģimenes ārsts	Daina Biseniece – ķīmiķe
Dainis Krieviņš – asinsvadu ķirurgs	Santa Purviņa – farmakologs
Valdis Pīrāgs – endokrinologs	Pēteris Ersts - jurists
Biruta Kupča - psihiatrs	Inga Štrāle – filologs
7. **Ētikas komitejas sēdes datums:** 2011.gada 17.martā.

Ētikas komitejas priekšsēdētājs:

Doc. Pēteris Stradiņš



Paula Stradiņa klīniskās universitātes slimnīcas Attīstības biedrība
Pilsoņu 13, Rīga, LV- 1002, Tel. +371 67069946; Fakss. +371 67069669, E – pasts: etikas-komiteja@stradini.lv