

LIETUVOS SVEIKATOS MOKSLŲ UNIVERSITETAS

Akvilė Stoškuvienė

**OFTALMOLOGINIŲ POKYČIŲ SĄSAJOS
SU PAŽINIMO FUNKCIJOMIS
IR STRUKTŪRINIAIS GALVOS SMEGENŲ
POKYČIAIS SERGANT
ALZHEIMERIO LIGA IR NORMALAUS
AKISPŪDŽIO GLAUKOMA**

Daktaro disertacija
Medicinos ir sveikatos mokslai,
medicina (M 001)

Kaunas, 2025

Disertacija rengta 2015–2024 metais Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Neurologijos klinikoje.

Mokslinis vadovas

prof. dr. Antanas Vaitkus (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

Konsultantė

prof. dr. Ingrida Janulevičienė (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

Disertacija ginama Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos mokslo krypties taryboje:

Pirmininkė

prof. dr. Rasa Liutkevičienė (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

Nariai:

prof. dr. Vaidas Matijošaitis (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001);

prof. dr. Reda Žemaitienė (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001);

prof. dr. Dalius Jatužis (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001);

prof. dr. Luciano Saso (Romos Sapienzos universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

Disertacija bus ginama viešajame Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos mokslo krypties tarybos posėdyje 2025 m. spalio 15 d. 14 val. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Akių ligų klinikos Prof. P. Avižonio auditorijoje.

Disertacijos gynimo vietos adresas: Eivenių g. 2, LT–50161 Kaunas, Lietuva.

LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

Akvilė Stoškuvienė

**THE RELATIONSHIP BETWEEN
OPHTHALMOLOGICAL CHANGES,
COGNITIVE FUNCTIONS, AND
STRUCTURAL BRAIN ALTERATIONS
IN ALZHEIMER'S DISEASE AND
NORMAL-TENSION GLAUCOMA**

Doctoral Dissertation
Medical and Health Sciences,
Medicine (M 001)

Kaunas, 2025

Dissertation has been prepared at the Department of Neurology of the Medical Academy of Lithuanian University of Health Sciences during the period of 2015–2024.

Scientific Supervisor

Prof. Dr. Antanas Vaitkus (Lithuanian University of Health Sciences, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001).

Consultant

Prof. Dr. Ingrida Janulevičienė (Lithuanian University of Health Sciences, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001).

Dissertation is defended at the Medical Research Council of Lithuanian University of Health Sciences:

Chairperson

Prof. Dr. Rasa Liutkevičienė (Lithuanian University of Health Sciences, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001).

Members:

Prof. Dr. Vaidas Matijošaitis (Lithuanian University of Health Sciences, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001);

Prof. Dr. Reda Žemaitienė (Lithuanian University of Health Sciences, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001);

Prof. Dr. Dalius Jatužis (Vilnius University, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001);

Prof. Dr. Luciano Saso (Sapienza University of Rome, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001).

Dissertation will be defended at the open session of the Medical Research Council of the Lithuanian University of Health Sciences on the 15th of October 2025 at 2 p.m. in the Prof. P. Avižonis Auditorium of the Department of Ophthalmology of Lithuanian University of Health Sciences.

Address: Eivenių 2, LT–50161 Kaunas, Lithuania.

TURINYS

IVADAS.....	10
1. DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI	12
1.1. Darbo tikslas.....	12
1.2. Uždaviniai	12
1.3. Mokslinis naujumas.....	12
1.4. Darbo praktinė reikšmė	13
1.5. Autorės indėlis.....	14
2. LITERATŪROS APŽVALGA.....	15
2.1. Alzheimerio ligos paplitimas. Įtaka visuomenei	15
2.2. Alzheimerio ligos tipai	16
2.3. Alzheimerio ligos rizikos veiksniai.....	17
2.4. Alzheimerio ligos patogenezė	19
2.5. Alzheimerio ligos diagnostika.....	23
2.5.1. Pažinimo funkcijų įvertinimas	23
2.5.2. Vaizdiniai galvos smegenų tyrimo metodai.....	24
2.5.2.1. Magnetinio rezonanso tomografija	24
2.5.2.2. Pozitronų emisijos tomografija.....	25
2.5.3. Smegenų skysčio biologiniai žymenys	26
2.5.4. Kraujo biologiniai žymenys	27
2.5.5. Dirbtinio intelekto taikymas Alzheimerio ligos diagnostikai	27
2.6. Tinklainės ir gyslainės struktūra.....	28
2.7. Histologiniai tinklainės pokyčiai sergant Alzheimerio liga	29
2.8. Tinklainės pokyčiai OKT tyrime sergant Alzheimerio liga	31
2.9. Gyslainės storio pokyčiai sergant Alzheimerio liga.....	35
2.10. Pokyčių OKT ir MRT tyrimuose sąsajos Alzheimerio liga sergantiems tiriamiesiems	36
2.11. Pirminė atviro kampo glaukoma ir normalaus akispūdžio glaukoma	38
2.12. Alzheimerio ligos ir glaukomos sąsajos	43
2.12.1. Tyrimų, analizavusių OKT pokyčius AL ir glaukoma sergančių pacientų grupėse, apžvalga	44
3. TYRIMO METODAI	47
3.1. Bioetikos komiteto ir Valstybinės duomenų apsaugos inspekcijos leidimai ...	47
3.2. Tyrimo imtis.....	47
3.3. Tyrimo struktūra ir tiriamųjų grupių charakteristikos.....	48
3.3.1. Tyrimo struktūra	48
3.3.2. Tiriamųjų grupių charakteristika.....	48
3.4. Tyrimo schema ir pacientų ištyrimo metodai.....	51
3.4.1. Tiriamųjų atranka ir įtraukimas į tyrimą.....	51
3.4.2. Tiriamųjų apklausa ir ištyrimas	52
3.4.2.1. Anketiniai apklausos duomenys	53

3.4.2.2.	AKS ir širdies susitraukimų dažnio matavimas. Kūno masės indekso nustatymas.....	53
3.4.2.3.	Pažinimo funkcijų įvertinimas testais	54
3.4.2.4.	Autorefraktometrija ir geriausio koreguoto regos aštrumo ištyrimas	55
3.4.2.5.	Oftalmologinis ištyrimas.....	55
3.4.2.6.	Tonometrija.....	56
3.4.2.7.	Perimetrija.....	56
3.4.2.8.	Biometriniai matavimai	56
3.4.2.9.	Neinvazinis intrakranijinio spaudimo matavimas.....	57
3.4.2.10.	Optinė koherentinė tomografija	59
3.4.2.11.	Gydytojo neurologo konsultacija.....	61
3.4.2.12.	Kraujo mėginių paėmimas, DNR išskyrimas ir <i>APOE</i> geno polimorfizmų tyrimas.....	61
3.4.2.13.	Galvos smegenų MRT tyrimas ir volumetriniai matavimai	62
3.4.2.14.	Formulių panaudojimas	63
3.4.3.	Duomenų analizė	64
4.	REZULTATAI.....	65
4.1.	Tiriamųjų grupių charakteristikos	65
4.2.	Oftalmologinio ištyrimo duomenys.....	69
4.2.1.	Bendro oftalmologinio ištyrimo ir akių tyrimo rezultatai	69
4.2.2.	Optinės koherentinės tomografijos vertinimas	72
4.2.2.1.	Struktūrinis regos nervo disko įvertinimas	72
4.2.2.2.	Tinklainės sluoksnių ir gyslainės storių įvertinimas	73
4.3.	Neinvazinis intrakranijinis spaudimas, smegenų ir akių perfuzinių spaudimų parametrai, akytosios plokštelės sienelių spaudimo skirtumas bei sąsajos su optinės koherentinės tomografijos parametrais.....	81
4.3.1.	Neinvazinis intrakranijinis spaudimas ir perfuzinis smegenų spaudimas.....	81
4.3.2.	Akių perfuziniai rodikliai ir akytosios plokštelės sienelių spaudimų skirtumas	83
4.3.3.	Neinvazinio intrakranijinio spaudimo bei akytosios plokštelės sienelių spaudimo skirtumo ir optinės koherentinės tomografijos parametrų sąsajos	83
4.4.	Pažinimo funkcijų vertinimo testų įverčiai ir sąsajos su optinės koherentinės tomografijos parametrais	86
4.4.1.	Pažinimo funkcijų vertinimo testų įverčiai	86
4.4.2.	Optinės koherentinės tomografijos ir pažinimo funkcijų vertinimo testų sąsajos	89
4.5.	Galvos smegenų MRT tyrimo volumetriniai matavimai.....	91
4.5.1.	Galvos smegenų MRT volumetriniai duomenys	91
4.5.2.	OKT vertintų sluoksnių sąsajos su hipokampo tūriu	92
4.5.2.1.	Hipokampo tūrio ir peripapilinėje srityje OKT vertintų sluoksnių ryšiai grupėse	92
4.5.2.2.	Hipokampo tūrio ir geltonosios dėmės srityje OKT vertintų sluoksnių ryšiai grupėse	94
4.5.2.3.	Visos MRT tyrimo imties hipokampo tūrio ir optine koherentine tomografija vertintų sluoksnių sąsajos bei dvinarės logistinės regresijos modelis hipokampo tūriui prognozuoti.....	98

4.5.2.3.1. Hipokampo tūrio ir peripapilinėje srityje ir geltonosios dėmės srityje OKT vertintų sluoksnių ryšiai visoje MRT tyrimo imtyje.....	98
4.5.2.3.2. Dvinarės logistinės regresijos modelis dH tūriui prognozuoti.....	100
4.5.3. OKT vertintų sluoksnių sąsajos su entorinalinės žievės storio.....	103
4.5.3.1. Entorinalinės žievės storio ir peripapilinėje srityje OKT vertintų sluoksnių ryšiai grupėse.....	103
4.5.3.2. Entorinalinės žievės storio ir geltonosios dėmės srityje OKT vertintų sluoksnių ryšiai grupėse.....	105
4.5.3.3. Visos MRT tyrimo imties entorinalinės žievės storio ir optine koherentine tomografija vertintų sluoksnių koreliacijos bei dvinarės logistinės regresijos modelis entorinalinės žievės storiui prognozuoti.....	107
4.5.3.3.1. Entorinalinės žievės storio ir OKT vertintų sluoksnių ryšiai visoje MRT tyrimo imtyje.....	107
4.5.3.3.2. Dvinarės regresijos modelis kairiojo pusrutulio entorinalinės žievės storiui prognozuoti	110
5. REZULTATŲ APTARIMAS	113
IŠVADOS	133
PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS	134
SUMMARY	135
LITERATŪROS SĄRAŠAS	177
STRAIPSNIAI, KURIUOSE SKELBIAMI DISERTACIJOS REZULTATAI.....	204
KONFERENCIJOS, KURIOSE BUVO SKELBTI DISERTACIJOS REZULTATAI.....	205
DISERTACIJOS TEMA SPAUSDINTI DARBAI	206
PRIEDAI	235
CURRICULUM VITAE	243
PADĖKA	244

SANTRUMPOS

Aβ	–	amiloidas beta
ACE-R	–	Adenbruko kognityvinis tyrimas (testas), revizuota versija (angl. <i>Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised</i>)
AKS	–	arterinis kraujo spaudimas
AL	–	Alzheimerio liga
APOE	–	<i>apolipoproteinas E</i>
APP	–	amiloido pirmtako baltymas
APS	–	akies perfuzinis spaudimas
APSSS	–	akytosios plokštelės sienelių spaudimų skirtumas
CNS	–	centrinė nervų sistema
DAPS	–	diastolinis akies perfuzinis spaudimas
dEŽ	–	dešinioji entorinalinė žievė
dH	–	dešinysis hipokampus
DNR	–	deoksiribonukleorūgštis
ETDRS	–	ankstyvojo diabetinės retinopatijos gydymo tyrimas (angl. <i>Early Treatment Diabetic Retinopathy Study</i>)
EŽ	–	entorinalinė (uodžiamoji) žievė
G	–	gyslainė
GFAP	–	glialinis fibriliarinis rūgštinis baltymas
GKRA	–	geriausias koreguotas regos aštrumas
GLS	–	ganglinių ląstelių sluoksnis
GLS+	–	ganglinių ląstelių sluoksnio ir vidinio tinklinio sluoksnio kompleksas
GLS++	–	ganglinių ląstelių sluoksnio, vidinio tinklinio sluoksnio ir tinklainės nervinių skaidulų kompleksas
H	–	hipokampus
IBS	–	išorinis branduolinis sluoksnis
IKS	–	intrakranijinis spaudimas
IL	–	interleukinas
IFN-γ	–	interferonas gama
IOS	–	akispūdis (intraokulinis spaudimas)
ITS	–	išorinis tinklinis sluoksnis
keŽ	–	kairioji entorinalinė žievė
kH	–	kairysis hipokampus
LKS	–	lengvas kognityvinis sutrikimas
lls	–	laisvės laipsnių skaičius
LSMU	–	Lietuvos sveikatos mokslų universitetas
LPT	–	laikrodžio piešimo testas
mG	–	gyslainė, vertinta geltonosios dėmės srityje
mGLS	–	ganglinių ląstelių sluoksnis, vertintas geltonosios dėmės srityje
mGLS+	–	ganglinių ląstelių sluoksnio ir vidinio tinklinio sluoksnio kompleksas, vertintas geltonosios dėmės srityje
mGLS++	–	ganglinių ląstelių sluoksnio, vidinio tinklinio sluoksnio ir tinklainės nervinių skaidulų kompleksas, vertintas geltonosios dėmės srityje
mT	–	tinklainės storis geltonosios dėmės srityje
mTNSS	–	tinklainės nervinių skaidulų sluoksnis, vertintas geltonosios dėmės srityje
MMSE	–	Protinės būklės mini tyrimas (angl. <i>Mini-Mental State Examination</i>)

MRT	–	magnetinio rezonanso tomografija
n	–	tiriamųjų skaičius
NAG	–	normalaus akispūdžio glaukoma
NfL	–	neurofilamentų lengvoji grandinė
NFT	–	neurofibrilinis tinklelis
OKT	–	optinė koherentinė tomografija
p	–	statistinio reikšmingumo lygmuo
PAKG	–	pirminė atviro kampo glaukoma
PET	–	pozitronų emisijos tomografija
PI	–	pasikliautinasis intervalas
pG	–	gyslainė, vertinta regos nervo disko srityje
pGLS+	–	ganglinių ląstelių sluoksnio ir vidinio tinklinio sluoksnio kompleksas, vertintas regos nervo disko srityje
pGLS++	–	ganglinių ląstelių sluoksnio, vidinio tinklinio sluoksnio ir tinklainės nervinių skaidulų kompleksas, vertintas regos nervo disko srityje
pTNSS	–	tinklainės nervinių skaidulų sluoksnis, vertintas regos nervo disko srityje
<i>plg.</i>	–	palyginti
p-tau	–	fosforilintas tau baltymas
RND	–	regos nervo diskas
ROC	–	ROC kreivė (ang. <i>Receiver Operating Characteristic</i>)
SAPS	–	sistolinis akies perfuzinis spaudimas
SPS	–	smegenų perfuzinis spaudimas
SS	–	smegenų skystis
ŠS	–	šansų santykis
TNF	–	naviko nefrozės faktorius
TNSS	–	tinklainės nervinių skaidulų sluoksnis
VTS	–	vidinis tinklinis sluoksnis

IVADAS

Alzheimerio liga (AL) – labiausiai paplitusi neurodegeneracinė centrinės nervų sistemos (CNS) liga ir dažniausia demencijos priežastis [1]. Demencija sukelia reikšmingą socialinį poveikį ir didelę ekonominę naštą tiek visuomenei, tiek sveikatos priežiūros sistemoms [2]. Tyrimai rodo, kad patofiziologiniai AL procesai prasideda keletu dešimtmečių anksčiau nei pasireiškia ligos simptomai [3], todėl buvo suformuota ligos kontinuumo koncepcija, apimanti ikiklinikinę, prodrominę ir demencijos stadijas [4]. Klinikinėje praktikoje AL diagnostika paremta pažinimo funkcijų įvertinimu, pokyčių vaizdiniuose galvos smegenų tyrimuose nustatymu, biologinių žymenų analize ir diferencine diagnostika [5]. Tačiau pažinimo funkcijas vertinančiais testais negalima patikimai atskirti AL nuo kitų demencijos formų [6]. Tradiciniai *in vivo* biologinių žymenų nustatymo metodai, pvz., magnetinio rezonanso tomografija (MRT) ir smegenų skysčio (SS) juosmeninė punkcija, dažniausiai taikomi jau atsiradus klinikiniams požymiams, todėl laiku nenustatomos ankstyvosios AL stadijos. Be to, jie yra brangūs, būdingos didelės laiko sąnaudos ar invazyvumas [7, 8].

Apskaičiuota, jei ligos pradžia būtų atitolinta bent vienais metais, AL atvejų iki 2050 m. galėtų sumažėti net 9 milijonais [9]. Todėl ankstyvosios diagnostikos, biologinių žymenų paieška ir efektyvių gydymo strategijų kūrimas tapo svarbia šiuolaikinių tyrimų kryptimi. Tinklainė, dėl savo kilmės iš tarpinės smegenų dalies laikoma CNS dalimi ir vadinama „langu į smegenis“ [10]. Jos struktūrinis ir funkcinis panašumas į CNS paskatino tirti tinklainę kaip potencialų neinvazinį AL biologinį žymenį [11]. Po mirties analizuotose tinklainėse nustatytos amiloido beta (A β) ir fosforilinto tau baltymo (p-tau) sankaupos vidiniuose tinklainės sluoksniuose, atitinkančios CNS patologiją [12].

Optinė koherentinė tomografija (OKT) – neinvazinis, greitas ir prieinamas tyrimo metodas, leidžiantis detaliai įvertinti tinklainės struktūrą. OKT nustatomi tinklainės pokyčiai reikšmingai koreliuoja su histologiniais duomenimis [13, 14]. Nustatyta, kad sergant AL dažnai suplonėja tinklainės nervinių skaidulų sluoksnis (TNSS) ir ganglinių ląstelių bei vidinio tinklinio sluoksnio kompleksas (GLS+) [15], o šių sluoksnių storis reikšmingai koreliuoja su MRT nustatoma smegenų atrofija, ypač hipokampo (H) srityje [16].

Minėti tinklainės struktūros pokyčiai (TNSS, GLS+ suplonėjimas) yra būdingi ir kitai neurodegeneracinei ligai – glaukomai, taip pat ir normalaus akispūdžio glaukomai (NAG) [17]. NAG atvejais nustatomas ganglinių ląstelių nykimas esant normaliam akispūdžiui (< 21 mm Hg). Šiai ligai būdingi

centrinės akipločio dalies pažeidimai, kurie neigiamai veikia gyvenimo kokybę. NAG dažnai diagnozuojama per vėlai, todėl laikoma pasauline problema [18].

Atsižvelgiant į keliamas hipotezes apie bendras AL ir NAG patogenezės sąsajas [19], į šį tyrimą įtraukta ir NAG sergančių pacientų grupė. Oftalmologinių pokyčių analizė, neinvazinis intrakranijinio spaudimo (IKS) įvertinimas bei lyginamoji AL ir NAG grupių analizė gali padėti nustatyti bendrus ir skirtingus šių ligų bruožus. Be to, pastaruoju metu kuriami ir klinikinėje praktikoje diegiami dirbtinio intelekto modeliai, į kuriuos siekiama integruoti OKT pagrindu nustatomus oftalmologinius AL biologinius žymenis [20, 21]. OKT tiesiogiai CNS pažeidimų nefiksuoja, tačiau vis dažniau vertinama, ar tinklainės struktūros pokyčiai koreliuoja su pažinimo funkcijas vertinančių testų ar vaizdinių galvos smegenų tyrimų pokyčiais ir ar galėtų būti laikomi netiesioginiais CNS neurodegeneracijos žymenimis sergant AL. Šiuo tyrimu siekėme įvertinti oftalmologinių pakitimų sąsajas su pažinimo funkcijas vertinančių testų rezultatais bei galvos smegenų struktūriniais pokyčiais AL ir NAG sergantiems tiriamiesiems.

1. DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI

1.1. Darbo tikslas

Įvertinti oftalmologinių pokyčių sąsajas su pažinimo funkcijomis ir galvos smegenų struktūriniais pokyčiais Alzheimerio liga ir normalaus akispūdžio glaukoma sergantiems tiriamiesiems.

1.2. Uždaviniai

1. Įvertinti struktūrinius ir funkcinis oftalmologinius pakitimus bei *apolipoproteino E* genotipo variantus Alzheimerio liga ir normalaus akispūdžio glaukoma sergantiems pacientams bei palyginti su kontrolinės grupės asmenimis.
2. Įvertinti tiriamųjų grupių neinvazinio intrakranijinio spaudimo, akių ir smegenų perfuzinių spaudimų, akytosios plokštelės sienelių spaudimo skirtumų vertes ir jų sąsajas su struktūriniais oftalmologiniais pokyčiais.
3. Nustatyti pažinimo funkcijų testų įverčius ir jų sąsajas su struktūriniais oftalmologiniais pokyčiais tiriamosiose grupėse.
4. Atlikti galvos smegenų struktūrų volumetrinius matavimus ir įvertinti neurodegeneracinių pokyčių ryšį su optinės koherentinės tomografijos duomenimis tiriamosiose grupėse. Įvertinti sąsajas tarp struktūrinių, perfuzinių ir pažinimo funkcijas vertinančių testų įverčių.

1.3. Mokslinis naujumas

Šis tyrimas yra pirmasis Baltijos šalyse, kuriame įvertinti struktūriniai tinklainės ir gyslainės (G) pokyčiai AL sergantiems pacientams. Taip pat analizuotos šių pokyčių sąsajos su pažinimo funkcijų testų rezultatais ir struktūriniais galvos smegenų pokyčiais, nustatytais MRT tyrimu.

Atsižvelgdami į keliamas hipotezes apie galimas bendras AL ir NAG patogenezės grandis, šiame tyrime palyginome abi neurodegeneracines ligas – taip siekėme nustatyti šių būklių oftalmologinius panašumus ir skirtumus. Iki šiol publikuoti tik keturi tyrimai, kuriuose analizuoti OKT tyrimu nustatyti pokyčiai tiek AL, tiek glaukoma sergantiems pacientams. Ir tik viename iš šių tyrimų vertinta NAG sergančių tiriamųjų grupė. Mūsų tyrime palyginome ir pokyčius galvos smegenų MRT tyrimu, *APOE* genotipų variantus ir *APOE* ε4 alelio dažnumą tarp visų tiriamųjų grupių.

Remdamiesi mums prieinamomis duomenų bazėmis, neradome recenzuotų publikacijų, kuriose būtų atliktas NAG sergančių pacientų entorinalinės žievės (EŽ) tūrio ar storio kiekybinis vertinimas.

Mūsų tyrime buvo detalčiai įvertinti bendras tinklainės ir jos sluoksnių storiai, taip pat gyslainės (G) storis tiek regos nervo disko, tiek geltonosios dėmės srityje. Kiek mums žinoma, iki šiol nėra publikuota tyrimų, kuriuose būtų vertintas peripapilinės G (pG) storis AL sergantiems pacientams, taip pat vertintas pažinimo funkcijų ryšys su pG storio.

Mūsų duomenimis, nėra publikuotų tyrimų, kuriuose OKT tyrimu buvo vertinami trijų grupių – AL ir NAG sergančių pacientų bei sveikų tiriamųjų – tinklainės ir G struktūriniai pokyčiai, nustatytas *APOE* genotipas, atliktas neinvazinio intrakranijinio spaudimo (IKS) matavimas, apskaičiuotas smegenų perfuzinis spaudimas (SPS), įvertintos pažinimo funkcijos, atliktas galvos smegenų MRT tyrimas ir įvertintos šių parametrų sąsajos.

1.4. Darbo praktinė reikšmė

Visame pasaulyje mokslininkai domisi AL sergančių pacientų OKT tyrimu nustatoma oftalmologiniais pokyčiais [11, 22–24]. Taip pat tyrėjus domina galima jų integracinė vertė – kuriami daugiaryšiai (multimodaliniai) dirbtinio intelekto AL diagnostikos modeliai ir vertinamas jų diegimas į klinikinę praktiką [20, 21].

Iki šiol atliktų tyrimų duomenų palyginimą tarpusavyje iš dalies riboja tyrėjų naudojami skirtingų gamintojų OKT prietaisai. Mūsų tyrime naudotas naujausios kartos SS-OKT aparatas, kuriuo gaunami tyrimų duomenys leidžia papildyti duomenų bazę vertingais naujais duomenimis. Mūsų tyrime nustatytos įvairių pažinimo funkcijų sąsajos su OKT vertinamais parametrais suteikia naujų mokslo žinių.

Mūsų darbe nustatyti G storio pokyčiai, jų sąsajos su pažinimo funkcijų testų rezultatais, taip pat G storio pokyčių sąsajos su EŽ storio ir H tūrio sudaro prielaidas didesnės imties, ilgalaikio stebėjimo tyrimams. Tokių tyrimų metu galėtų būti kompleksiskai vertinami tiek G, vieno gausiausiai vaskuliarizuotų audinių organizme, tiek tinklainės kraujotakos pokyčiai.

Ateities tyrimams pagrindą taip pat suteikia mūsų darbe nustatytos slenkstinės tinklainės sluoksnių ir SPS vertės, tinklainės sluoksnių storio pokyčių bei pažinimo funkcijas vertinančių testų sąsajos su struktūriniais galvos smegenų pakitimais, įvertintais MRT tyrimu. Atliekant didesnės apimties ir ilgesnės trukmės stebėjimo tyrimus galėtų būti vertinami oftalmologiniai pokyčiai atrankinių programų metu. Į tyrimus galėtų būti įtraukiami ir tiriamieji, sergantys gretutinėmis ligomis, turinčiomis įtakos struktūriniam akies

pokyčiams bei prisidedančioms tiek prie NAG, tiek prie AL patogenezės. Platesnė analizė leistų ne tik tiksliau įvertinti AL ir NAG patogenezės mechanizmus, bet ir apibrėžti oftalmologinių žymenų galimą vertę ankstyvai neurodegeneracinių ligų diagnostikai.

1.5. Autorės indėlis

Autorė atliko išsamią ir sistemingą mokslo literatūros analizę, parengė dokumentus, reikalingus bioetikos leidimui bei Valstybinės duomenų apsaugos inspekcijos leidimui atlikti asmens duomenų tvarkymo veiksmus mokslinio tyrimo tikslais gauti. Autorė parengė ir pateikė prašymus Lietuvos sveikatos mokslų universiteto (LSMU) Mokslo fondui, kuriam patvirtinus prašymus, gautas finansavimas buvo panaudotas *APOE* genetiniams tyrimams atlikti, taip pat parengė ir pateikė prašymus Lietuvos mokslo tarybai, kuriai patvirtinus prašymus, gauta doktoranto stipendija už akademinį pasiekimą. Autorė atliko išsamų oftalmologinį ištyrimą, neinvazinio intrakranijinio spaudimo matavimą, pažinimo funkcijų vertinimą testais. Autorė registravo ir sistemino duomenis, atliko statistinę duomenų analizę, interpretavo gautus rezultatus ir vertino jų reikšmingumą atsižvelgdama į tiriamą problematiką. Mokslinio darbo rezultatai buvo paskelbti trijuose straipsniuose, kurie publikuoti leidiniuose, turinčiuose *Clarivate Analytics Web of Science* cituojamumo rodiklį. Tyrimo rezultatai pristatyti Lietuvos ir tarptautinėse mokslinėse konferencijose – taip prisidėta prie mokslo pažangos ir žinių sklaidos tiriamoje srityje.

2. LITERATŪROS APŽVALGA

2.1. Alzheimerio ligos paplitimas. Įtaka visuomenei

AL – tai lėtinė, progresuojanti CNS neurodegeneracinė liga, sukelianti daugiau nei pusę visų demencijos atvejų (60–80 proc.) [1]. Remiantis 2019 m. duomenimis, demencija sirgo apie 57 mln. žmonių visame pasaulyje, o dėl visuomenės senėjimo ir ilgėjančios gyvenimo trukmės šis skaičius nuolat auga. Prognozuojama, kad iki 2030 m. sergančiųjų skaičius padidės iki 83 mln., iki 2040 m. – iki 116 mln., o iki 2050 m. gali siekti net 153 mln. [25]. Pasaulyje kas 3 sekundes diagnozuojamas naujas demencijos atvejis [26].

Mažiausias sergamumo augimas prognozuojamas aukštas pajamas gaunančiose Azijos ir Ramiojo vandenyno šalyse (53 proc.) bei Vakarų Europoje (74 proc.). Tuo tarpu didžiausias augimas numatomas Šiaurės Afrikoje ir Vidurio Rytuose (367 proc.) bei Rytinėje Subsacharinėje Afrikos dalyje (357 proc.). Didelis augimas pastaruosiuose regionuose dažniausiai siejamas su augančia populiacija, o Rytų Azijoje ir Vakarų Europoje – su visuomenės senėjimu [25].

Demencijos paplitimas didėja su amžiumi ir padvigubėja maždaug kas 5 metus iki 85 metų amžiaus. Paplitimas skiriasi pagal lytį: 2019 m. sergančių moterų ir vyrų santykis buvo 1,69, prognozuojama, kad 2050 m. jis išliks panašus – 1,76. Numatoma, kad 2050 m. pasaulinis demencijos paplitimas pagal amžiaus grupes vyrams bus: 0,5 proc. 40–69 m. amžiaus grupėje, 6,5 proc. 70–84 m. ir 23,5 proc. 85 m. ir vyresnių grupėje, o moterims 0,6 proc., 8,5 proc. ir 30,5 proc. atitinkamai išskirtose amžiaus grupėse. Tikimasi, kad pasaulinis demencijos paplitimas standartizuotas pagal amžių 2019–2050 m. išliks stabilus (procentinis pokytis 0,1 proc.) [25].

Demencijai būdingas progresuojantis pažinimo funkcijų blogėjimas, elgesio bei socialinių įgūdžių pokyčiai, kurie palaiapsniui mažina žmogaus gebėjimą savarankiškai funkcionuoti kasdienėje veikloje. Asmenys, kuriems pasireiškia lengvi simptomai, dažnai gali toliau užsiimti savo įprastomis mėgiamomis veiklomis, dirbti, vairuoti, retkarčiais padedant artimiesiems. Tačiau ligos progresavimas kiekvienu atveju yra individualus ir priklauso nuo tokių veiksnių, kaip kognityvinis ir smegenų rezervas – tai gebėjimas efektyviai išnaudoti esamus neuroninius tinklus net ir esant smegenų struktūros pokyčiams [27]. Gilėjant smegenų pažeidimui, sergančiajam prireikia daugiau pagalbos ir kasdienėse veiklose, kol galiausiai jis nebesugeba pats saviimi pasirūpinti, apsitarnauti ir tampa slaugomu ligoniu [1]. Demencija yra pagrindinė vyresnio amžiaus žmonių negalios ir priklausomybės nuo kitų

asmenų priežastis visame pasaulyje. Negalia dėl demencijos sudaro apie 12 proc. viso žmogaus gyvenimo metų [26].

Remiantis 2024 m. publikuota ligų ir traumų sukeltos naštos analize (angl. *Global Burden of Disease Study*), prognozuojama, kad 2050 m. AL pagal prarastų dėl ligos gyvenimo metų skaičių (angl. disability-adjusted life years, *DALYs*) iš 2022 m. užimtos 22 vietos pakils į 8 vietą, o tarp mirties priežasčių, iš 7 į 4 vietą [28].

Lietuvos higienos instituto duomenimis, Lietuvoje demencijos ir AL diagnozė 2024 m. buvo nustatyta virš 43 tūkst. asmenų [29]. Tačiau tikrasis sergančiųjų skaičius turėtų siekti apie 56 tūkst. (tarp 48 tūkst. ir 65 tūkst.), o iki 2050 m. gali išaugti iki 81 tūkst. (81 tūkst. – 101 tūkst. intervale) [25]. Panaši situacija yra ir su mirtingumo nuo demencijos ir AL ligos statistika – Lietuvoje ši diagnozė nepatenka į pagrindinių mirties priežasčių sąrašą, nes dažnu atveju mirties priežastimi yra įvardijamos kitos, gretutinės, ligos (pvz., širdies ir kraujagyslių) ar dėl jų atsiradusios komplikacijos. Todėl oficiali Lietuvos statistika nevisiškai atspindi tikrąjį demencijos mastą ir jos poveikį visuomenei.

Demencija sukelia ženklų ekonominį ir socialinį poveikį ne tik atskiriems asmenims ir jų šeimoms, bet ir bendruomenėms bei valstybių ekonomikai. Metinės pasaulinės su demencija susijusios išlaidos 2019 m. buvo 1,3 trilijono JAV dolerių. Prognozuojama, kad iki 2030 m. šis skaičius padidės daugiau nei dvigubai ir sieks 2,8 trilijonus JAV dolerių. Šią sumą sudaro tiesioginės medicininės išlaidos, socialinė globa bei neformali priežiūra, kurią teikia šeimos nariai [2]. Demencija sergantys asmenys dažnai susiduria su stigmatizacija, jų teisės ir orumas nėra tinkamai užtikrinami, ypač institucinėse priežiūros įstaigose [26, 30]. Neigiamą poveikį patiria ir artimieji, net ir tuo atveju, kai jie nėra tiesiogiai įsitraukę į priežiūrą [31].

Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) ir Pasaulio banko vertinimu, siekiant atliepti didėjančius demencijos diagnostikos, gydymo ir priežiūros poreikius, iki 2030 m. pasaulyje reikės sukurti apie 40 milijonų naujų darbo vietų sveikatos apsaugos ir socialinės priežiūros sektoriuose [26].

2.2. Alzheimerio ligos tipai

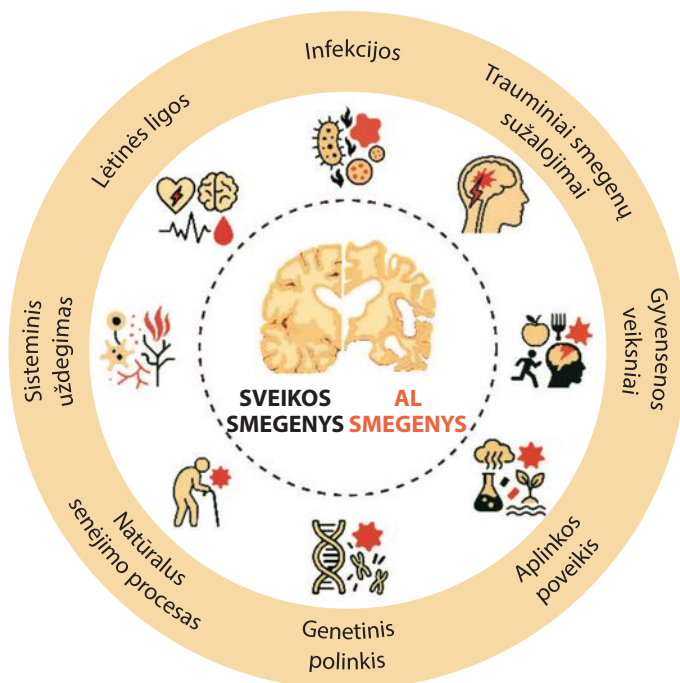
Pagal amžių, kuriame pasireiškia pažinimo funkcijų sutrikimas ir nustatoma diagnozė, išskiriamos dvi AL formos: vėlyvosios pradžios, kai susergama 65 m. ir vyresniame amžiuje, bei ankstyvosios pradžios, kai ligos klinikiniai simptomai pasireiškia iki 65 m. amžiaus. Didžiąją dalį AL atvejų sudaro sporadinė vėlyvosios pradžios AL. Ankstyvosios pradžios AL yra reta, ji sudaro apie 5–6 proc. visų AL atvejų [32, 33].

Svarbu pažymėti, kad ankstyvosios pradžios AL nėra tiesiog vėlyvosios pradžios ligos forma, pasireiškusį jaunesniame amžiuje – ši patologija pasižymi esminiais biologiniais ir klinikiniais skirtumais. Ankstyvosios pradžios AL būdinga didesnė genetinė predispozicija. 1 iš 10 atvejų nustatomos retos presenilino 1 (PSEN1), presenilino 2 (PSEN2) ir amiloido pirmtako baltymo (APP) mutacijos. Tokiu atveju ši forma vadinama šeimine AL. Skirtingas fenotipinis pasireiškimas (gali išlikti neblogo atmintis, bet pradeda trikti dėmesys, kalba, vykdomosios funkcijos, pasireiškia akalkulija, ryškesni elgesio pokyčiai ir kt.), pirminis pažeidimas apima skirtingas smegenų sritis (ryškesnė užpakalinės naujosios žievės dalių, o ne H atrofija) [34].

2.3. Alzheimerio ligos rizikos veiksniai

Dėl reikšmingo poveikio visuomenei, AL yra plačiai tiriama įvairiais aspektais. AL laikoma daugiafaktorine neurodegeneracine liga, kurios patogenezėje svarbų vaidmenį atlieka įvairūs rizikos veiksniai ir jų kompleksiška sąveika (2.3.1 pav.). Pagrindiniai su AL išsivystimu siejami rizikos veiksniai yra genetinis polinkis, natūralus senėjimo procesas, sisteminis uždegimas, lėtinės ligos (tokios kaip 2 tipo cukrinis diabetas, širdies ir kraujagyslių bei smegenų kraujagyslių ligos), infekcijos, trauminiai smegenų sužalojimai, gyvensenos veiksniai (įskaitant miego sutrikimus, nesubalansuotą mitybą, per didelį riebalų ir druskos vartojimą, fizinio aktyvumo stoką) bei aplinkos poveikis. Be to, ligos riziką gali didinti ir papildomi veiksniai, tokie kaip neuropsichiatriniai simptomai, socialinė izoliacija, pernelyg dažnas ar gausus alkoholio vartojimas, klausos sutrikimai, žemas išsilavinimo lygis [35].

AL rizikos veiksniai galima skirstyti į nemodifikuojamuosius ir modifikuojamuosius, taip pat į didinančius tikimybę susirgti AL bei turinčius apsauginį poveikį ir šią tikimybę mažinančius [36–38].



2.3.1 pav. AL yra sudėtinga neurodegeneracinė liga, kurią lemia daugelio rizikos veiksnių tarpusavio sąveika (adaptuota pagal: Zheng ir bendraaut. [35])

Nemodifikuojamieji rizikos veiksniai yra amžius, lytis, genetinė predispozicija. Amžius išlieka svarbiausiu AL rizikos veiksniu [35]. Senstant vyksta smegenų struktūriniai pokyčiai, tačiau tai savaime nesukelia AL būdingų struktūrinių pokyčių ir pažinimo funkcijos gali išlikti stabilios [39–41]. Tiek vyriški (androgenai), tiek moteriški (estrogenai) lytiniai hormonai pasižymi neuroprotekcinio poveikiu, kuris silpsta su amžiumi. Skirtumai tarp lyčių aiškinami skirtinga menopauzės ir andropauzės eiga [42]. Svarbiausias vėlyvosios pradžios AL genetinis veiksnys yra *APOE* $\epsilon 4$ alelis [43, 44]. *APOE* yra glikoproteinas reikšmingas CNS funkcijoms palaikyti. Jis dalyvauja lipidų metabolizmo procesuose – perneša cholesterolį ir kitus lipidus neuronams, palaiko ląstelių membranas, yra svarbus neuronų regeneracijoje, dalyvauja sinaptinėse funkcijose, uždegiminėse reakcijose. Išskiriami trys aleliai $\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$ (galimi 6 genotipų variantai). $\epsilon 4$ alelis iš kitų izoformų išsiskiria kompaktiškesne struktūra, kuri daro įtaką funkciniam *APOE* skirtumams (kaip skirtingą jungimąsi su amiloidu β ($A\beta$)) bei taip didina riziką susirgti AL. Keliamos rizikos atžvilgiu $\epsilon 3$ laikomas neutraliu, $\epsilon 2$ – turinčiu apsauginį poveikį, o $\epsilon 4$ – didinačiu riziką. *APOE* $\epsilon 4$ heterozigotams rizika susirgti AL sulaukus 85 m. siekia apie 30 proc., o homozigotams ji

padidėja iki maždaug 65 proc. Taip pat $\epsilon 4$ homozigotiškumas didina tikimybę susirgti AL ankstesniame amžiuje (išauga tikimybė susirgti iki 68 m. amžiaus) [43, 45]. AL patogenezėje dalyvauja ir kiti genai, kurie identifikuojami viso genomo asociacijų tyrimais (angl. *Genome-wide association studies, GWAS*) [46]. Tarptautinis AL genomikos projektas (angl. *International Genomics of Alzheimer's Project, IGAP*) be *APOE* išskyrė ir daugelį kitų genų, tokių kaip *CLU*, *BIN1*, *PICALM*, *TREM2*, kurie naudojami vieno nukleotido polimorfizmų tyrimo (angl. *single nucleotide polymorphisms, SNP*) analizei, siekiant tiksliau įvertinti genetinį polinkį ir anksti nustatyti galimą riziką [47].

Modifikuojamieji rizikos veiksniai. 2020 m. Lancet komisija dėl demencijos prevencijos, intervencijos ir priežiūros išskyrė 12 modifikuojamųjų demencijos rizikos veiksnių, didinančių AL riziką skirtingais gyvenimo etapais: prastas išsilavinimas ankstyvame amžiuje (iki 45 m.); arterinė hipertenzija, galvos trauma, klausos sutrikimas, per didelis alkoholio vartojimas ir nutukimas vidutiniame amžiuje (45–65 m.); depresija, fizinio aktyvumo stoka, cukrinis diabetas, rūkymas, socialinė izoliacija ir oro tarša vyresniame amžiuje (nuo 65 m.) [48]. Mokslinėje literatūroje nurodoma daugiau nei 200 skirtingų veiksnių, susijusių su demencijos ir (ar) AL išsivystymu, įskaitant sociodemografines, medicinines, psichologines ir sociokultūrines sąlygas [49].

Modifikuojamųjų rizikos veiksnių identifikavimas sudaro galimybes taikyti tikslingą jų korekciją ir tokiu būdu reikšmingai prisidėti prie AL rizikos mažinimo – keičiant gyvenimo būdą (užtikrinant tinkamą miego režimą, pakankamą fizinį aktyvumą, laikantis Viduržemio jūros dietos), koreguojant medicinines būkles (taikant antihipertenzinį gydymą, kontroliuojant kūno svorį, taikant pakaitinę hormonų terapiją) bei kuriant palankią aplinką. Sukauptos žinios apie modifikuojamuosius veiksnius sudaro tvirtą pagrindą kurti veiksmingas prevencijos strategijas ir tikslingas intervencijos programas, siekiant sumažinti demencijos ir AL paplitimą [49].

2.4. Alzheimerio ligos patogenezė

Ankstyvas **A β kaupimasis** laikomas pirminiu patogenezės įvykiu. 1992 m. pasiūlyta „amiloido kaskados“ hipotezė teigia, kad A β sankaupų susidarymas inicijuoja tolesnes neurodegeneracines grandis – tau baltymo patologiją, uždegimą, sinapsinę disfunkciją ir neuronų žūtį [50, 51]. APP – tai transmembranos glikoproteinas, sveikose smegenyse natūraliai skaidomas neamiloidogeniniu keliu (α - ir γ -sekretazių). Patologiniai A β peptidai susidaro, kai APP yra skaidomas β -sekretazės, o vėliau γ -sekretazės, susidarant skirtingo ilgio A β fragmentams, tarp kurių A β 1–42 yra labiausiai linkęs

agreguotis į fibriles, formuoti amiloidines plokšteles ir kauptis ekstraląstelinėje erdvėje [52]. Būtent Aβ oligomerai laikomi toksiškiausia forma, trikdančia sinapsinę funkciją ir skatinančia tau baltymo hiperfosforilinimą [51, 53].

Retais atvejais Aβ kaupimasi lemia autosominės dominuojančios mutacijos *APP*, *PSEN1* arba *PSEN2* genuose, kurios padidina Aβ42/Aβ40 santykį ir peptidų agregacijos polinkį [54, 55]. Dažnesniais atvejais sporadinės AL metu Aβ kaupimasi sąlygoja ne jo hiperprodukcija, o sutrikęs klirensas. *APOE* ε4 alelis, pagrindinis vėlyvosios pradžios AL genetinis rizikos veiksnys, siejamas su sumažėjusiu Aβ pašalinimu, didesne agregacija bei stipresniu neurouždegimu [51, 56].

Aβ kaupimasis smegenyse prasideda dešimtmečiais anksčiau nei pasireiškia klinikiniai simptomai, tačiau tai ne visais atvejais koreliuoja su pažinimo funkcijų blogėjimu [4, 57, 58]. Daugiau nei trečdaliui vyresnių nei 65 metų asmenų, kuriems nenustatytas pažinimo funkcijų sutrikimas, PET tyrimu nustatoma pozityvių Aβ depozitų, o SS tyrimu – sumažėjusi Aβ1–42 koncentracija, kuri interpretuojama kaip netiesioginis Aβ plokštelių formavimosi požymis [58].

Aβ vaidmuo AL patogenezėje laikomas reikšmingu, tačiau nevienareikšmiu – jo patogeniškumas labiausiai pasireiškia per poveikį kitoms neurodegeneracijos grandims, o ne kaip tiesioginis neuronų žūties veiksnys [51, 57].

Tau baltymo hiperfosforilinimas ir neurofibrilinių tinklų susidarymas. Tau baltymas yra tirpus citoplazmos mikrotubules stabilizuojantis baltymas, dalyvaujantis aksonų transporto, sinapsių plastiškumo ir neurogenezės procesuose. AL metu tau baltymas tampa hiperfosforilintas, praranda gebėjimą sąveikauti su mikrotubulėmis, pradeda agreguotis į netirpius filamentus ir formuoja dvigubas spiralines fibriles, kurios ląstelių viduje telkiasi į neurofibrilinius tinklus (NFT). NFT trikdo neuronų citoskeleto struktūrą ir aksoninį transportą, silpnina sinapsinę transmisiją, o jų kaupimosi laipsnis glaudžiai koreliuoja su ligos progresavimu [52]. Jie pirmiausia aptinkami transentorinalinėje žievėje, o vėliau plinta į kitas smegenų sritis, atitinkamai Braak išskirtoms stadijoms [59]. Manoma, kad Aβ nusėdimas – ankstyviausias AL patogenezės veiksnys – inicijuoja procesą, tačiau reikšminga neurodegeneracija ir pažinimo funkcijų sutrikimas pasireiškia tik įsitraukus tau baltymo patologijai [51, 57], kad NFT tankis smegenų žievėje koreliuoja su pažinimo funkcijų sutrikimo laipsniu labiau nei Aβ plokštelių kiekis [60, 61].

Neurouždegimas AL metu pasižymi mikroglijos ir astrocitų aktyvacija bei uždegiminių mediatorių – citokinų, chemokinų ir reaktyviųjų deguonies formų – išsiskyrimu [62]. Pradinis priešuždegiminis atsakas (M2 fenotipas) skirtas apsaugoti smegenis ir pašalinti kenksmingas medžiagas, tačiau užsitę-

sęs uždegimas skatina perėjimą į M1 fenotipą, kuriam būdingas neurotoksinių citokinų naviko nekrozės faktoriaus α (TNF- α) ir interleukino 1 beta (IL-1 β) išskyrimas ir neuronų pažeidimas, paspartinantis ligos progresavimą [63, 64]. Mikroglia aktyvuojama per A β plokštelių paviršiaus receptorius. Ji taip pat išskiria kardiolipiną, kuris skatina A β fagocitozę [65]. *APOE* ϵ 4 sąveika su TREM2 receptoriais aktyvuoja mikroglijos prouždegiminę signalizaciją ir skatina IL-1, IL-6, TNF- α , interferono gama (IFN- γ) sekreciją [66].

Astroцитai taip pat reaguoja į A β , migruoja į plokštelių kaupimosi vietas ir dalyvauja jų degradacijoje. Uždegiminio atsako metu jie pereina į reaktyvų fenotipą, kuriam būdinga padidėjusi glialinio fibriliarinio rūgštinio baltymo (GFAP) raiška. Kartu padidėja YKL-40 (CHI3L1) ekspresija – baltymo, susijusio su uždegimine signalizacija ir matriksio pertvarka. Astroцитai, veikdami kartu su mikroglia, išskiria glypican-4, kuris skatina tau baltymo hiperfosforilinimą [67], o reaguodami į NFT aktyvuoja komplemento komponentą C3, sustiprinantį neurouždegimą ir neuronų pažeidimą [68].

Oksidacinis stresas, kaip vienas iš pagrindinių AL patogenezės veiksnių, atsiranda dėl disbalanso tarp reaktyviųjų deguonies formų gamybos ir antioksidacinės gynybos. Mitochondrijos yra ypač jautrios šiam disbalansui, o AL sergančiųjų smegenyse stebima jų funkcijos sutrikimų [69]. A β sankaupos tiesiogiai trikdo mitochondrijų veiklą – A β kaupiasi tarpmitochondrinėje erdvėje, mažina adenosino trifosfato (ATP) gamybą ir didina reaktyviųjų deguonies formų lygį. Sutrikusi mitochondrijų funkcija skatina tolesnę A β gamybą ir agregaciją [70]. Fosforilintas tau baltymas trikdo mitochondrijų transportą ir dinamiką, sukeldamas lokalų energijos deficitą bei oksidacinį stresą [71]. Savo ruožtu, pažeistos mitochondrijos skatina tau baltymo agregaciją [72].

Kraujagysliniai rizikos veiksniai, tokie kaip arterinė hipertenzija, dislipidemija ir senėjimo sukelti kraujagyslių pokyčiai, yra siejami su endotelio disfunkcija, oksidaciniu stresu ir lėtiniu uždegimu, taip pat su padidėjusia AL rizika, ligos progresavimu bei pažinimo funkcijų blogėjimu [73]. Šie mechanizmai prisideda prie aterosklerozės ir smegenų smulkiųjų kraujagyslių ligos išsivystymo bei **galvos smegenų perfuzijos sutrikimų**. Lėtinė hipoperfuzija ir hipoksija yra siejamos su neuronų degeneracija, A β peptidų kaupimusi ir sumažėjusiu jų klirensu [74]. Smegenų kraujotakos ir perfuzijos sutrikimai siejami su pažinimo funkcijų blogėjimu [75,76].

SPS apibrėžiamas kaip skirtumas tarp spaudimo į smegenis įeinančiose arterijose ir veninio spaudimo nutekančiose venose prieš joms įtekant į pagrindinius kietojo smegenų dangalo veninius sinusus. Kadangi šių parametrų tiesioginis matavimas yra sudėtingas, klinikinėje praktikoje SPS dažniausiai apskaičiuojamas kaip vidutinio arterinio kraujo spaudimo (AKS) ir IKS skirtumas, IKS laikant apytikriai intraparenchiminio slėgio rodikliu. Esant

nepažeistai autoreguliacijos funkcijai, smegenų kraujagyslės aktyviai reaguoja į SPS pokyčius: didėjant SPS, vyksta vazokonstrikcija, mažėjant – vazodilatacija. Šie mechanizmai leidžia palaikyti pastovią smegenų perfuziją plačiame AKS diapazone, taip užtikrinant adekvačią audinių oksigenaciją ir metabolinį stabilumą [77].

Taip pat literatūroje aprašytas IKS padidėjimas ankstyvosiose AL stadijose, kuris, ligai progresuojant, sumažėja [78].

Smegenų amiloidinei angiopatijai, kuri siejama su AL, būdingas Aβ kaupimasis smulkiųjų arterijų ir kapiliarų sienelėse. Šis procesas siejamas su sutrikusia vazomotorine reguliacija, padidėjusiu kapiliarų pažeidžiamumu ir mikrohemoragijų rizika. Be to, Aβ depozitai gali trikdyti perivaskulinį klirensą, t. y. natūralius amiloido šalinimo mechanizmus, priklausančius nuo kraujagyslių pulsacijos ir skysčių cirkuliacijos išilgai perivaskulinių kanalų [79]. Smegenų amiloidinė angiopatija gali prisidėti ir prie hematoencefalinio barjero funkcijos sutrikimo. Hematoencefalinio barjero pralaidumo padidėjimas silpnina barjerinę apsaugą ir leidžia į smegenų parenchimą patekti tokioms medžiagoms kaip IL-6, TNF-α bei monocitų kilmės komponentai, kurie skatina mikroglijos aktyvaciją ir sustiprina neurouždegimą. Šie pokyčiai sudaro uždara patogenezės ciklą, trikdydami Aβ pašalinimą ir skatindami tau baltymo fosforilinimą [74, 80].

Glimfinė sistema, kuri yra paremta perivaskuliniais skysčių mainais, atlieka esminį vaidmenį metabolinių atliekų, įskaitant ir Aβ, šalinime iš smegenų parenchimos, ypač miego metu. Kraujagyslinė patologija ir senėjimo procesai siejami su glimfinės tėkmės sumažėjimu, turinčiu įtakos Aβ klirenso susilpnėjimui [81].

Sinapsių pažeidimas yra ankstyva ir su pažinimo funkcijų blogėjimu glaudžiai susijusi AL patogenezės grandis [82]. Aβ oligomerai ir hiperfosforilintas tau baltymas pažeidžia sinapsines struktūras, trikdo neurotransmiterių išsiskyrimą, mažina sinapsių tankį ir slopina sinapsinį plastiškumą [83–85]. Vienas ryškiausių neurotransmiterių sistemos pažeidimų – cholinerginės sistemos disfunkcija, susijusi su bazalinės priekinės smegenų žievės neuronų degeneracija ir sumažėjusia acetilcholino koncentracija H bei žievėje. Tai prisideda prie atminties sutrikimų ir pažinimo funkcijų blogėjimo [86]. Glutamato neurotransmisijos sutrikimas pasireiškia per didele N-methyl-D-aspartato (NMDA) receptorių aktyvacija, vystosi eksitotoksiškumas ir kalcio pertekliaus inicijuota neuronų žūtis [87]. AL metu pažeidžiamos ir kitos neurotransmiterių sistemos – dopaminerginė, serotoninerginė ir noradrenerginė, kas siejama su emocijų, elgesio ir dėmesio reguliacijos sutrikimais [88]. Be funkcinio sutrikimo, nustatomi ir struktūriniai pokyčiai sinapsėse, o tai destabilizuoja sinapsinį tinklą ir trikdo neuroninių signalų perdavimą [89].

Be pagrindinių AL patogenezės grandžių, keliamos hipotezės apie kitų ląstelinių mechanizmų, galinčių prisidėti prie AL patologinių procesų, reikšmę [90]. Sutrikusi autofagija ir lizosomų funkcija riboja patologinių baltymų šalinimą, taip palaikydama jų kaupimąsi [91]. Ubikvitino–proteasomų sistema, atsakinga už baltymų degradaciją, AL metu taip pat veikia neefektyviai, o tai prisideda prie netirpių baltymų sankaujų formavimosi [92]. Taip pat nustatyta, kad mikrobiotos ir periferinių infekcijų komponentai (pvz., Herpes simplex virusas) gali aktyvinti mikrogliją ir skatinti uždegiminius procesus CNS [93, 94]. Šie papildomi mechanizmai šiuo metu laikomi labiau prisidedančiais nei pagrindiniais.

2.5. Alzheimerio ligos diagnostika

Tradiciškai AL buvo laikoma klinikiu – patologiniu vienetu, kurio diagnozę galutinai patvirtinti buvo įmanoma tik atlikus smegenų autopsiją, o klinikinėje praktikoje buvo taikomas tikėtinos arba galimos diagnozės nustatymas, pagrįstas simptomų pasireiškimu ir jų progresavimu [95]. Augantis supratimas, kad patogenezės procesai prasideda dar keliais dešimtmečiais iki pirmųjų klinikių simptomų, paskatino suformuoti ligos kontinuumo koncepciją, apimančią ikiklinikinę, prodrominę ir demencijos stadijas [4]. 2018 m. Nacionalinio senėjimo instituto ir Alzheimerio asociacijos (angl. *National Institute of Ageing and Alzheimer's Disease, NIA-AA*) pasiūlyta ATN sistema (A – amiloido patologija, T – tau patologija, N – neurodegeneracija) tapo pagrindu biologiniam AL apibrėžimui [4]. 2024 m. ji išplėsta į AT(N)(I)(V)(S) schemą, papildytą uždegimo (I), kraujagyslinių (V) ir sinukleino (S) patologijos biologiniais žymenimis. Nors šios gairės nėra skirtos kasdiennei klinicinei diagnostikai, jos naudojamos moksliniuose tyrimuose ir leidžia tiksliau klasifikuoti ligos stadijas ir remtis biologiniais mechanizmais, kuriant naujus diagnostinius ir gydymo metodus [96].

Klinikinėje praktikoje AL diagnostika grindžiama pažinimo funkcijų įvertinimu, vaizdinių galvos smegenų tyrimų atlikimu, biologiniu žymenų analize ir diferencine diagnostika [4–6].

2.5.1. Pažinimo funkcijų įvertinimas

Tai yra pradinė ir būtina klinikinės AL diagnostikos dalis [5, 6]. Nors sukurta daugiau nei 20 standartizuotų testų, praktikoje dažniausiai taikomi MMSE (angl. *Mini-Mental State Examination*), MoCA (angl. *Montreal Cognitive Assessment*), ACE (angl. *Addenbrooke's Cognitive Examination*) ir laikrodžio piešimo testas (LPT). MMSE yra plačiai naudojamas dėl paprasto administravimo, tačiau ribotai jautrus ankstyvosioms stadijoms [97].

MoCA pasižymi didesniu jautrumu lengvo pažinimo sutrikimui [98], ACE leidžia išsamiai įvertinti skirtingas pažinimo sritis ir padeda diferencijuoti demencijos tipus [99], o LPT yra greitas ir lengvai atliekamas, vertina vizualines erdvinės funkcijas ir vykdomuosius gebėjimus, todėl dažnai taikomas kaip atrankinis ar papildomas testas [100].

Pastaraisiais metais sparčiai plėtojami skaitmeniniai pažinimo funkcijas vertinantys testai, tokie kaip CANTAB ar DCTclock, gali būti sėkmingai taikomi tiek moksliniuose tyrimuose, tiek klinikinėje praktikoje. Jie leidžia objektyviai, nuotoliniu būdu ir, prireikus, dažnai vertinti pažinimo funkcijas, automatizuoja įverčių apskaičiavimą, sumažina subjektyvių klaidų riziką, trumpina vertinimo trukmę, palengvina duomenų analizę ir mažina personalo darbo sąnaudas [101]. Kai kurie testai taip pat generuoja interpretacines ataskaitas su įrodymais grįstomis rekomendacijomis dėl tolesnės priežiūros ar savirūpybos [101].

Vis dėlto nei klasikiniai, nei skaitmeniniai testai nėra specifiški AL ir negali patikimai atskirti šios ligos nuo kitų demencijos formų, todėl jų rezultatus būtina interpretuoti kartu su vaizdinių galvos smegenų tyrimų ir biologinių žymenų duomenimis [6].

2.5.2. Vaizdiniai galvos smegenų tyrimo metodai

Pirmieji AL diagnostikai taikyti vaizdiniai galvos smegenų tyrimo metodai buvo kompiuterinė tomografija ir MRT. Vis dėlto jie buvo skirti atmesti kitas galimas demencijos priežastis, o ne diagnozuoti ankstyvą AL [8]. Šiuolaikinių vaizdinio tyrimų tikslas – identifikuoti AL būdingus biologinius žymenis.

2.5.2.1. Magnetinio rezonanso tomografija

AL pasižymi topografinė pokyčių seka: ankstyviausi pakitimai nustatomi medialinėje smilkinio skiltyje – EŽ, peririnalinėje žievėje bei H [59]. Neurodegeneraciniai procesai pirmiausia prasideda EŽ, progresuoja į H, vėliau apima ir kitas smegenų sritis [102]. Struktūriniai pokyčiai MRT tyrime gali būti vertinami rankiniu būdu arba automatizuotomis programomis (pvz., FreeSurfer, Quantib, STEPS ir kt.) [103]. Nors EŽ yra viena pirmųjų AL pažeidžiamų sričių, H tūris yra vienas plačiausiai taikomų struktūrinių AL biologinių žymenų [104]. H yra reikšmingas tyrimų objektas dėl savo lemiamo vaidmens atminties procesuose, o vaizdiniuose galvos smegenų tyrimuose stebimi H tūrio pokyčiai gali atspindėti struktūrinių pakitimų sąsają su pažinimo funkcijų sutrikimais AL sergantiems tiriamiesiems [105]. Visgi H tūrio sumažėjimas ir sąsajos su pažinimo funkcijų blogėjimu aprašytos ir vykstant normaliam senėjimo procesui [106]. Taip pat priežastinis ryšys

tarp H tūrio ir AL išsivystymo rizikos išlieka neaiškus, todėl mokslinėje literatūroje keliamas klausimas, ar H tūrio pokyčiai yra AL priežastis, ar pasekmė [107, 108].

Literatūroje aprašoma, kad H atrofijos eiga sergant AL vyksta nelinijine, sigmoidine trajektorija: pradžioje stebimas spartesnis tūrio mažėjimas, kurį vėliau keičia sulėtėjimo fazė [109]. Keliamos hipotezės, kad H gali kisti nevienareikšmiškai – ankstyvosiose AL stadijose gali būti stebimas kompensacinis padidėjimas, susijęs su padidėjusia neurogeneze [110, 111], neurouždegimu ar sinapsine reorganizacija, tačiau ligai progresuojant šie mechanizmai išsenka ir ima vyrauti neuronų nykimas bei struktūrinė degeneracija [107]. Taip pat, H atrofija nėra tik AL būdingas požymis – ji gali būti stebima sergant Parkinsono liga, epilepsija, Huntingtono liga, po miokardo infarkto ar dėl lėtinio alkoholio vartojimo [112].

Funkcinio MRT (fMRT) metu vertinami smegenų aktyvumo pokyčiai, remiantis kraujotakos dinamikos skirtumais. Sergantiesiems AL fiksuojamas sumažėjęs aktyvumas smegenų tinkle, kuris ramybės būsenoje turėtų būti aktyvus (angl. *default mode network*, DMN). Tačiau šio metodo pritaikymą klinikinėje praktikoje riboja jautrumas judesių artefaktams, ilga tyrimo trukmė ir aukšti reikalavimai paciento bendradarbiavimui [113].

2.5.2.2. Pozitronų emisijos tomografija

Skiriami keli pozitronų emisijos tomografijos (PET) tyrimo tipai.

FDG-PET (fluorodeoksigliukozės PET) taikoma regioniniam gliukozės metabolizmui vertinti, naudojant radioaktyvius žymenis, tokius kaip ^{18}F -FDG. Sergantiesiems AL stebimas specifinis ^{18}F -FDG metabolizmo sumažėjimas temporoparietalinėje smegenų srityje, susijusioje su pažinimu ir atmintimi [114]. Hipometabolizmas gali būti nustatomas jau ankstyvosiose ligos stadijose, dar neprasidėjus ryškiems atminties sutrikimams [115]. Klinikinėje praktikoje skirtingas gliukozės hipometabolizmo pasiskirstymas padeda diferencijuoti AL nuo kitų neurodegeneracinių demencijų, nors FDG-PET specifiškumas išlieka ribotas [116].

Aβ-PET tyrimu *in vivo* vizualizuojamos Aβ sandaupos smegenyse, naudojant radioaktyvuosius žymenis, tokius kaip ^{11}C -PiB ir ^{18}F . Šis metodas leidžia nustatyti Aβ sandaupas dar prieš pasireiškiant klinikiniams simptomams, t. y. preklinikinėse ir prodrominėse ligos stadijose [117], bei diferencijuoti AL nuo kitų demencijos formų, pavyzdžiui, frontotemporalinės demencijos, kuriai Aβ plokštelės nebūdingos [118]. Visgi Aβ kaupimasis smegenyse gali būti nustatomas vyresnio amžiaus asmenims be kognityvinių sutrikimų [117]. Nors Aβ PET leidžia vizualizuoti plokšteles, kiekybinis jų įvertinimas *in vivo* išlieka ribotas dėl metodologinių ir techninių apribojimų

[119]. Vis dėlto naujausios NIA–AA gairės įtraukė Aβ biologinių žymenų nustatymą kraujo plazmoje arba PET metodu tarp pagrindinių (Core 1) AL biologinių kriterijų [96].

Tau-PET tyrimu vizualizuojamos tau baltymo sankaupos, būdingos NFT. Susidomėjimas tau sanauųpų vaizdinimu išaugo po nesėkmingų anti-amiloidinių preparatų klinikinių tyrimų, remiantis hipoteze, kad tau agregatai glaudžiau susiję su pažinimo funkcijų sutrikimu nei Aβ sankaupos [120, 121]. Tipiniais AL atvejais tau patologija prasideda entorinalinėje žievėje, ligai progresuojant NFT plinta į limbinę sistemą, vėliau – į izokortikaličius asociacinius plotus, todėl tau-PET leidžia įvertinti ne tik patologijos buvimą, bet ir jos pasiskirstymą bei ligos stadiją [122].

Nors PET tyrimų taikymą klinikinėje praktikoje riboja didelė kaina, radioaktyviųjų žymenų prieinamumas ir specifinių techninių išteklių poreikis, jie pasižymi didele moksline verte. Šio tyrimo taikymui klinikinėje praktikoje reikalingi papildomi tyrimai dėl radioaktyviųjų tau žymenų specifikacijos, jų validavimo ir standartizacijos [123].

2.5.3. Smegenų skysčio biologiniai žymenys

SS biologinių žymenų nustatymas laikomas aukso standartu biologinei AL diagnozei [124]. Jie leidžia *in vivo* įvertinti pagrindinius patogenezes pokyčius: sumažėjusią Aβ₄₂ koncentraciją bei Aβ₄₂/Aβ₄₀ santykį, rodančius Aβ plokštelių kaupimąsi, ir padidėjusią p-tau bei t-tau koncentraciją, atspindinčias neurodegeneraciją [125, 126]. Aβ₄₂/Aβ₄₀ santykis geriau nei vien Aβ₄₂ koncentracija koreliuoja su AL būdinga neurodegeneracija [127]. Aβ₄₂ koncentracijos sumažėjimas SS nustatomas anksčiau nei Aβ sankaupos PET tyrimu, todėl jis vertinamas kaip ankstyvasis ligos biologinis žymuo [128].

Tarp SS tiriamų p-tau izoformų nustatyti diagnostinio tikslumo skirtumai: p-tau₁₈₁ pasižymi mažesniu specifiškumu ir silpnesne koreliacija su PET žymenimis, p-tau₂₃₁ jautriai atspindi ankstyvuosius ligos etapus, o p-tau₂₁₇ rodo aukščiausią koreliaciją su Aβ ir tau PET bei tiksliausiai diferencijuoja AL nuo kitų neurodegeneracinių demencijų [7].

Nauji SS biologiniai žymenys plečia AL diagnostinį spektrą, atspindėdami skirtingas patogenezes grandis: neurodegeneraciją (neurofilamentų lengvoji grandinė (NfL)), sinapsinę disfunkciją (neurograninas, GAP-43, FABP3), neurouždegimą (YKL-40, sTREM2, MMP10), mielinizacijos sutrikimus, oksidacinį stresą (8-OHdG) ir kt. Šie žymenys turi potencialo atspindėti ligos stadiją ar net neurodegeneracijos lokalizaciją, tačiau jų diagnostinė vertė vis dar vertinama klinikiniuose tyrimuose [129]. Visgi SS tyrimų taikymą riboja juosmeninės punkcijos invazyvumas, minimalūs mėginio

kiekio reikalavimai ir metodiniai apribojimai, nes šie žymenys tik netiesiogiai atspindi neurodegeneracijos lokalizaciją [4, 7, 130, 131].

2.5.4. Kraujo biologiniai žymenys

Kraujo biologiniai žymenys vis plačiau tiriami kaip mažiau invazyvi alternatyva SS tyrimams. Jie leidžia įvertinti pagrindines AL patogeneizės grandis, o kai kurie pasižymi diagnostiniu tikslumu prilygstančiu SS ar PET tyrimams [132, 133].

Tarp pagrindinių žymenų išskiriami plazmos A β 42/40 santykis, fosforilintas tau (p-tau) ir NfL, serumo (GFAP) ir naujai pasiūlytas BD-tau, kuris gali būti tiriamas tiek serume, tiek plazmoje.

A β 42/40 santykio sumažėjimas atspindi A β plokštelių kaupimąsi ir siejasi su A β -PET bei SS A β rodikliais [134]. Tarp p-tau izoformų p-tau217 išsiskiria didžiausiu specifiskumu ir koreliacija su tau-PET, ligos stadija ir pažinimo funkcijų sutrikimu [133]. NfL koncentracijos padidėjimas būdingas įvairioms neurodegeneracinėms būklėms, todėl šis žymuo laikomas nespecifiniu, bet yra naudingas ligos progresavimui stebėti [135, 136]. GFAP padidėja ankstyvosiose AL stadijose, koreliuoja su A β patologija, leidžia diferencijuoti AL nuo kitų neurodegeneracinių demencių ir prognozuoja lengvo kognityvinio sutrikimo (LKS) perėjimą į demenciją [137, 138]. BD-tau, skirtingai nei NfL, specifiškiau atspindi AL tipo neurodegeneraciją ir, taip pat kaip GFAP, gali būti naudingas diferencinei diagnostikai [139].

Nepaisant pažangos, kraujo biologinių žymenų klinikinį taikymą riboja preanalitiniai ir metodiniai skirtumai, populiacijų heterogeniškumas bei kai kurių žymenų ribotas specifiskumas [132, 140]. Visgi atsižvelgiant į paprastą kraujo mėginių paėmimą, ekonominį efektyvumą ir potencialą išplėsti ankstyvosios AL diagnostikos prieinamumą už specializuotų centrų ribų, tikėtina, kad artimiausiu metu jie taps svarbia diagnostikos proceso dalimi – ypač kaip atrankos, ligos stadijos įvertinimo ir klinikinių tyrimų planavimo priemonė.

2.5.5. Dirbtinio intelekto taikymas Alzheimerio ligos diagnostikai

Atsižvelgiant į SS bei PET tyrimų invazyvumą ir dideles sąnaudas, taip pat į tai, kad kraujo biologinių žymenų metodai dar nėra visiškai standartizuoti klinikiniam taikymui, pastaraisiais metais aktyviai ieškoma papildomų, plačiau taikytinų diagnostinių sprendimų. Viena iš perspektyviausių kryptių – dirbtinio intelekto modelių integravimas. Jie sėkmingai kuriami vertinant neurologinius biologinius žymenis, įskaitant vaizdinius galvos smegenų tyrimo metodus (MRI, PET), kraujo ir SS biologiniai žymenys,

pažinimo funkcijas vertinančius testus bei klinikinius rodiklius, siekiant atpažinti ankstyvą AL stadiją ar prognozuoti ligos eigą [141–144].

Kol kas šie modeliai daugiausia taikomi tyrimų kontekste [145–147], tačiau jų metodologinis potencialas sudaro pagrindą daugiadisciplininių diagnostinių algoritmų plėtrai, į kuriuos vis dažniau įtraukiami ir oftalmologiniai tyrimai. Tyrimai rodo, kad dirbtinio intelekto modeliai, analizuojantys tinklainės vaizdus, gali būti naudojami pažinimo funkcijų sutrikimams prognozuoti ar įtarti AL, ypač remiantis OKT ir akių dugno fotografijos duomenimis [20, 21, 148].

Nors dirbtinio intelekto metodų taikymą šiuo metu riboja platformų skirtumai, duomenų standartizavimo iššūkiai ir diagnostinių kriterijų heterogeniškumas, šie metodai turi potencialo tapti neatsiejama daugiadisciplininio diagnostikos algoritmo dalimi. Ypač didelį praktinį potencialą rodo OKT pagrįsta oftalmologinių biologinių žymenų analizė, leidžianti neinvaziškai ir aukšta raiška įvertinti atskirų tinklainės sluoksnių storį. Nors OKT tiesiogiai nefiksuoja CNS pažeidimo, tinklainės sluoksnių plonėjimas, kraujagyslių architektūros pakitimai bei jų koreliacija su pažinimo funkcijų ar vaizdinių galvos smegenų tyrimų rodikliais leidžia ją laikyti netiesioginiu CNS pažeidimo žymeniu sergant AL [20, 21].

2.6. Tinklainės ir gyslainės struktūra

Tinklainė yra glaudžiai susijusi su smegenimis: embriogenezės laikotarpiu iš diencefalono susiformuoja regos pūslelė, kuri vėliau invaginuojasi ir sudaro regos taurę – jos vidinė sienelė tampa tinklaine, o išorinė – pigmentinių epitelium. Tokia kilmė lemia, kad, nepaisant periferinės padėties, ji išlaiko tiesioginį anatominį, ląstelinį ir fiziologinį tęstinumą su CNS. Tinklainė pasižymi sudėtinga nervinių tinklų architektūra. Joje fotoreceptorių laipsniški elektriniai signalai transformuojami į veikimo potencialus, kurie regos nervo aksonais perduodami į smegenis. Tinklainėje išskiriamos penkios pagrindinės neuronų klasės: fotoreceptoriai, bipolinės, ganglinės, horizontaliosios ir amakrininės ląstelės. Jų kūnai išsidėsto trijuose sluoksniuose – išoriniame branduoliniame (IBS), vidiniame branduoliniame (VBS) ir ganglinių ląstelių sluoksnyje. Atitinkamai, sinapsiniai kontaktai formuojami dviejuose tinkliniuose sluoksniuose: išoriniame tinkliniame sluoksnyje (ITS), kur fotoreceptoriai jungiasi su bipolinėmis ir horizontaliosiomis ląstelėmis, ir vidiniame tinkliniame sluoksnyje (VTS), kuriame bipolinių ląstelių aksonai jungiasi su ganglinių ląstelių dendritais [149]. Didžiausias ganglinių ląstelių tankis fiksuojamas centrinėje ovalo formos tinklainės srityje, kuri vadinama geltonąja dėme. Ganglinės ląstelės geltonosios dėmės srityje išsidėsto vienos ar

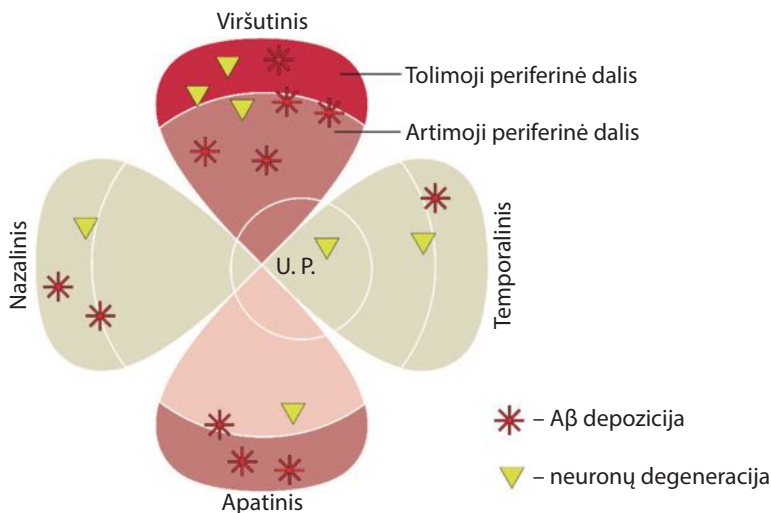
kelių ląstelių eilėmis, o tolstant tinklainės periferijos link, išsidėstymas palaipsniui tampa vienasluoksniu ir su pertrūkiais [150]. Ganglinių ląstelių nemielinizuoti aksonai tinklainėje sudaro nervinių skaidulų sluoksnį (TNSS), o išėję iš akies obuolio per regos nervo diską jie įgyja mielininį apvaskalą ir sudaro regos nervą, perduodantį informaciją į CNS [149].

G laikoma vienu labiausiai vaskuliarizuotų audinių organizme. Išskiriami trys jos sluoksniai: choriokapiliarų, vidutinio skersmens kraujagyslių (Sattler), ir plačiųjų kraujagyslių (Haller) [151]. G kraujotaką užtikrina ilgosios ir trumposios užpakalinės krumplyno arterijos, kurioms būdingas segmentinis išsišakojimo modelis užtikrinantis, kad sutrikus kraujotakai viename segmente, kraujotaka kituose segmentuose išliktų nepakitusi. Ilgosios ir trumposios krumplyno arterijos atsišakoja nuo akinės arterijos, kuri yra vidinės miego arterijos tąsa [152].

2.7. Histologiniai tinklainės pokyčiai sergant Alzheimerio liga

Sergant AL, tinklainėje stebimi patogenezės procesai, analogiški nustatomiems smegenyse. Šie pokyčiai dokumentuoti tiek pomirtiniuose žmonių tinklainės mėginiuose, tiek transgeninių pelių modeliuose [12, 153].

Aβ sankaupos yra vienas plačiausiai dokumentuotų tinklainės pakitimų. 2010 m. pirmą kartą histologiškai nustatytos Aβ sankaupos AL sirgusių pacientų *post mortem* tinklainės preparatuose. Jos fiksuotos ir LKS turėjusių asmenų tinklainėse, o nesirgusių AL grupėje Aβ depozitų buvo nustatyta minimaliai arba visai nenustatyta [154]. Tinklainėje aptiktos Aβ sankaupos yra mažesnio skersmens (apie 5–20 μm) nei nustatomos smegenyse, tačiau jų morfologija ir fibrilių ultrastruktūra, tirta transmisinės elektroninės mikroskopijos būdu, buvo identiška smegenų Aβ fibrilių struktūrai [155, 156]. Tinklainėje nustatytų Aβ plokštelių kiekis reikšmingai koreliavo su smegenų Aβ plokštelių kiekiu [156, 157]. Aβ sankaupos tinklainėje nustatytos užląstelinėje terpėje, ląstelių viduje, kraujagyslių sienelėse šalia pamatinės membranos bei palei kraujagysles [12, 154]. Nustatytas nevienodas Aβ depozitų kaupimasis atsižvelgiant į tinklainės sluoksnius ir regionus: jie dažnesni vidiniame tinklainės sluoksnyje, viršutiniame ir apatiniame kvadrantuose tinklainės periferijoje (2.7.1 pav.) [156, 157].



2.7.1 pav. *Aβ depozitų kaupimasis atsižvelgiant į tinklainės regionus – Aβ depozitai dažnesni viršutiniame ir apatiniame kvadrantuose tinklainės periferijoje (adaptuota pagal Koronyo ir bendraaut. [156])*

Aβ – amiloidas beta; U.P. – užpakalinis akies poliūs.

Tau baltymo patologiją atspindinčio fosforilinto tau (p-tau) didžiausia sancaupų koncentracija nustatyta sinapsių gausa išsiskiriančiuose tinklainės VTS ir ITS. Jos taip pat aptinktos TNSS, ganglinių ląstelių sluoksnyje (GLS) ir vidiniame branduoliniame sluoksnyje (VBS). Visgi mokslininkai prieina nuomonės, kad kol kas p-tau pasiskirstymo, brendimo, plitimo ir poveikio tinklainės uždegimui bei degeneracijai procesai nėra išsamiai ištirti, o jų ryšys su smegenų tauopatija ir pažinimo funkcijomis išlieka nepakankamai suprastas [12].

Glijos aktyvacija ir uždegiminiai procesai. Pacientų, sirgusių AL ar LKS *post mortem* tinklainės preparatuose nustatyti ryškūs uždegiminiai pakitimai: astrocitų, mikroglijos ir makroglijos (Müller glijos) aktyvacija bei padidėjusi uždegiminių mediatorių (IL-1β, komplemento C3, osteopontino ir TREM2) raiška [157–159]. Ganglinių ląstelių sluoksnyje fiksuotas GFAP kiekio padidėjimas, o aktyvios mikroglijos ir žymenys dažniausiai lokalizavosi aplink Aβ sancaupas sinapsėmis gausiuose VTS ir ITS [157].

Tinklainės neurodegeneracija sergant Alzheimerio liga. Pirmieji duomenys apie tinklainės ganglinių ląstelių degeneraciją ir regos nervo atrofiją AL sirgusių pacientų *post mortem* tinklainės preparatuose buvo paskelbti dar 1986 m. [160]. Vėlesni tyrimai patvirtino reikšmingą tinklainės neurode-

generacija tiek sirgusių AL, tiek LKS pacientų *post mortem* tinklainės preparatuose. Juose nustatytas vidinių tinklainės sluoksnių (TNSS, GLS, VTS, IBS), taip pat ir išorinių tinklainės sluoksnių plonėjimas [156, 157, 161].

Tinklainės atrofijos lokalizacija dažnai atitinka Aβ sancaupų pasiskirstymą (2.7.1 pav.) [154, 156, 162]. Taip pat nustatyta tinklainės neurodegeneracijos sąsaja su smegenų žievės atrofija [156].

Didesnio skersmens, M tipo (magnoceliulinių), ganglinių ląstelių degeneracija gali būti viena iš pirmųjų regos sistemos pažeidimų priežasčių, lemiančių kontrastinio jautrumo sumažėjimą bei judesio suvokimo sutrikimus sergant AL [156, 161]. Melanopsiną ekspresuojančių ganglinių ląstelių degeneracija siejama su cirkadinių ritmų sutrikimais [163].

Šie duomenys leidžia manyti, kad Aβ sukeltas neurodegeneracinis procesas tinklainėje yra neatsiejama AL patogeneizės dalis, o tinklainės sluoksnių storio matavimai turi potencialo būti naudojami kaip netiesioginiai CNS neurodegeneracijos žymenys, ypač ankstyvosiose ligos stadijose.

2.8. Tinklainės pokyčiai OKT tyrime sergant Alzheimerio liga

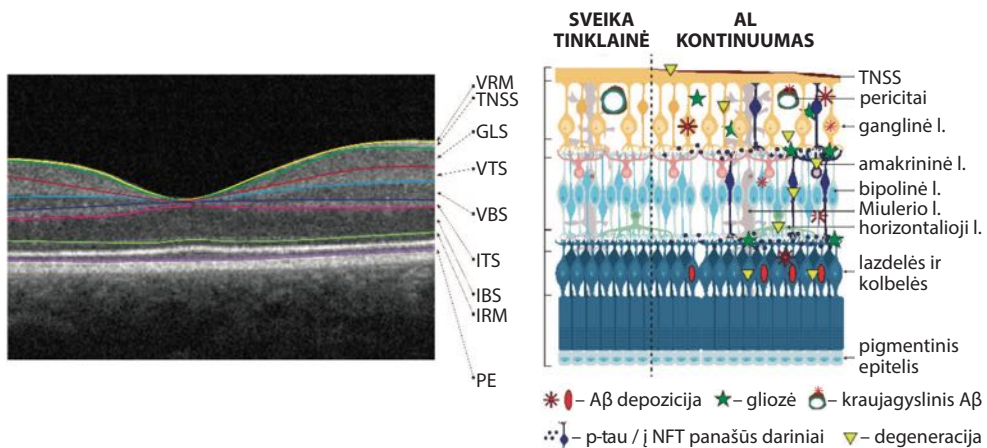
Duomenys apie nustatomus patogeneizės pokyčius sirgusiųjų AL tinklainėse *post mortem* histologiniuose preparatuose bei eksperimentiniuose pelių modeliuose skatina tyrėjų susidomėjimą juos užfiksuoti *in vivo*. AL būdingų patologinių procesų nustatymui tinklainėje pasitelkiami įvairūs oftalmologiniai vaizdavimo metodai, tokie kaip akių dugno nuotraukos, skenuojanti lazerinė oftalmoskopija, OKT, OKT angiografija, taip pat hiper-spektrinis ir multimodalinis vaizdavimas [12].

Nuo 1991 m., kai Huang ir kolegos pirmą kartą pristatė OKT kaip metodą, leidžiantį realiu laiku ir neinvaziniu būdu įvertinti akių dugno struktūras [164] dėl greito tyrimo atlikimo, galimybės tiksliai atkartoti tyrimus bei automatiškai gauti skaitines tiriamų struktūrų vertes bei jų palyginimą su normatyvinėmis reikšmėmis pagal amžių, OKT tapo vienu iš pagrindinių įrankių oftalmologijoje, taikomu glaukomos ir tinklainės ligų diagnostikai ir stebėjimui [14]. Pirmosios studijos, taikiusios OKT tyrimą AL sergantiems tiriamiesiems, atliktos dešimtmečiu vėliau po jo pristatymo [165, 166].

Pirmosios kartos OKT aparatuose nebuvo tinklainės sluoksnių segmentavimo funkcijos, todėl tyrimai apsiribojo peripapilinės srities TNSS (pTNSS), bendro tinklainės storio geltonosios dėmės srityje vertinimu arba centrinės tinklainės dalies tūrio įvertinimu. Tobulėjant OKT technologijoms, atsirado tinklainės sluoksnių segmentavimo, o vėliau – ir G struktūrinio vertinimo galimybė [167].

OKT leidžia *in vivo* gauti aukštos skiriamosios gebos tinklainės skerspjūvio vaizdus ir detaliai įvertinti jos struktūrą. Tyrimai rodo, kad OKT matavimai reikšmingai koreliuoja su histologiniais duomenimis, todėl šis metodas laikomas patikimu tinklainės sluoksnių analizės įrankiu [13].

2.8.1 pav. palyginami OKT skleistinėje identifikuojami tinklainės sluoksniai ir schematinis sveikos tinklainės bei sergančių AL tinklainėje histologiškai nustatomų pakitimų pavaizdavimas.



2.8.1 pav. OKT skleistinėje identifikuojamų sluoksnių (kairėje) ir histologinis sveikos tinklainės bei sergančių AL tinklainėje nustatomų histologinių pakitimų schematinis pavaizdavimas (dešinėje) (adaptuota pagal Mirzaei ir bendraaut. [168])

Aβ – amiloidas beta; NFT – neurofibriliniai tinkleliai; GLS – ganglinių ląstelių sluoksnis; IBS – išorinis branduolinis sluoksnis; IRM – išorinė ribojančioji membrana; ITS – išorinis tinklinis sluoksnis; PE – pigmentinis epitelis; p-tau – fosforilintas tau baltymas; TNSS – tinklainės nervinių skaidulų sluoksnis; VBS – vidinis branduolinis sluoksnis; VTS – vidinis tinklinis sluoksnis; VRM – vidinė ribojančioji membrana.

Literatūroje aprašomas pTNSS storio sumažėjimas AL sergantiems pacientams. Dalis studijų nustatė reikšmingą bendro pTNSS storio sumažėjimą [163, 165, 169, 170], o kitose nustatytas pTNSS suplonėjimas viršutiniame ir apatiniame kvadrantuose [166, 171, 172], taip pat bendro pTNSS ir pTNSS apatiniame kvadrante suplonėjimas [173] arba tik viršutiniame kvadrante [174–179]. Publikuota tyrimų, kuriuose reikšmingų pTNSS skirtumų tarp AL ir kontrolinės grupių nebuvo nustatyta [180, 181]. Taigi, pavienių tyrimų rezultatų nuoseklumas ir analizės išsamumas skiriasi. Šie skirtumai apibendrinti ir objektyviai įvertinti net keliose metaanalizėse. Jose nustatytas bendro pTNSS suplonėjimas, o didžiausias pTNSS suplonėjimas nustatytas viršutiniame kvadrante [15, 182, 183].

Liu ir bendraautoriai pasiūlė hipotezę, jog netolygų pTNSS suplonėjimą skirtinguose kvadrantuose gali lemti ligos stadija, apibrėžiama pagal pažinimo funkcijų sutrikimo laipsnį [184]. Šie tyrėjai suskirstė pacientus į pogrupius pagal AL stadiją (lengvą, vidutinę ir sunkią) ir nustatė pTNSS plonėjimą lygiagrečių demencijos progresavimui: lengvos ir vidutinės AL stadijų tiriamiesiems pTNSS buvo reikšmingai plonesnis viršutiniame kvadrante, o sunkios AL stadijos tiriamiesiems – tiek viršutiniame, tiek ir apatiniame kvadrante [184]. Žemesni MMSE testo įverčiai buvo nustatyti ir kitose studijose, kurios aprašė pTNSS storio sumažėjimą visuose kvadrantuose [166, 185]. Tyrimuose, kuriuose pTNSS suplonėjimas nustatytas tik viršutiniame kvadrante, pacientų MMSE balai buvo aukštesni [174, 186].

Atsižvelgiant į tai, kad daugiau kaip 50 proc. visų tinklainės ganglinių ląstelių yra geltonosios dėmės srityje, keliama hipotezė, jog ši sritis yra jautresnė neurodegeneraciniams procesams nei pTNSS, todėl jos vertinimas gali būti tinkamesnis su AL susijusių ankstyvų pakitimų nustatymui [187]. Ankstesnėse studijose AL sergantiems tiriamiesiems nustatytas sumažėjęs bendras geltonosios dėmės storis [188], turis [166, 189] ar tik vidinių segmentų storis [189].

Mokslinėse publikacijose AL sergantiems pacientams nustatytas reikšmingas GLS+ komplekso, kaip GLS ir VTS storių, suplonėjimas [190]. Taip pat GLS++ komplekso, kurį sudaro GLS, VTS ir TNSS, storio reikšmingas suplonėjimas [191].

Svarbu pažymėti, kad ganglinių ląstelių sluoksnio storio palyginimą tarp atliktų studijų apsunkina metodologiniai matavimų skirtumai: skiriasi OKT aparatuose įdiegtos segmentavimo metodikos, pasirenkamas skirtingas vertinamų segmentų skaičius. Vertinimui buvo pasirinkti šeši segmentai [177, 192] arba ETDRS tinklėlis, kaip mūsų atveju [193]. Dalis tyrėjų vertino tik mGLS [194], kiti mGLS+ [177, 193, 195] ar mGLS++ [191, 196].

Publikuota studijų, kurios reikšmingų skirtumų tarp geltonojoje dėmėje vertintų sluoksnių storių nenustatė [197, 198]. Tuo tarpu Poroy ir bendraautoriai nustatė reikšmingai didesnę geltonosios dėmės storį ir turį AL sergantiems tiriamiesiems [181]. Autoriai kėlė hipotezę, kad tinklainės sustorėjimas atspindi ankstyvuosius neurodegeneracinius pokyčius tinklainėje ir gali būti vertinamas kaip neurodegeneracijos biologinis žymuo [181]. Jų hipotezei pagrindą suteikia Snyder ir bendraautorių tyrimas, kuriame reikšmingas VTS sustorėjimas nustatytas tiriamiesiems be pažinimo funkcijų sutrikimo, bet su teigiama šeimine AL ar LKS anamneze. Autoriai atliko Aβ-PET tyrimą ir tinklainės vertinimą mėlynos šviesos autofluorescencijos vaizdinimo tyrimu (angl. *Blue-Peak autofluorescence (BAF) imaging*). Tinklainėje buvo nustatyta autofluorescuojančių darinių, galimai atitinkančių Aβ sankaupas, kurie koreliavo su Aβ kaupimosi mastu Aβ-PET tyrime. Autoriai iškėlė hipotezę,

kad šios sancaupos tinklainėje gali būti susijusios su cholinerginės sistemos sutrikimu ir atspindėti analogiškus patikirimus galvos smegenyse [199].

Studijose, kuriose buvo vertinami pTNSS ir mGLS+ storiai, nustatyta, kad mGLS+ storis reikšmingai skyrėsi ne tik tarp sveikų tiriamųjų ir sergančiųjų lengva AL forma, bet ir tarp sveikų asmenų bei pacientų, turinčių LKS. Taip pat parodyta aukštesnė mGLS+ diagnostinė vertė, palyginti su pTNSS. Buvo siūloma, kad mGLS+ storio pokyčiai, yra jautresnis ankstyvos neurodegeneracijos žymuo, palyginti su pTNSS storio pokyčiais [192, 200]. Šių studijų išvadas paremia ir 2024 m. publikuotas tyrimas, kuriame dalyvavo 490 azijiečių, besilankiusių atminties klinikose, kuriems penkerius metus kasmet buvo atliekami OKT tyrimai ir išsamus neuropsichologinis įvertinimas. Tyrimo tikslas buvo įvertinti pradinio tinklainės storio parametrų sąsajas su vėlesniu pažinimo funkcijų blogėjimu. Rezultatai parodė, kad pradiniu laikotarpiu nustatytas mGLS+ storis gali būti jautresnis ankstyvų neurodegeneracinių pokyčių rodiklis nei pTNSS storis [201].

Priešingai, prospektyviniame kohortiniame Roterdamo tyrime plonesnis TNSS buvo reikšmingai susijęs su padidėjusia demencijos, įskaitant AL, rizika, o GLS+ storis buvo susijęs tik su jau nustatyta demencija. Tai rodo, kad TNSS plonėjimas gali būti vertinamas kaip prognostinis ankstyvosios neurodegeneracijos žymuo, atsirandantis dar prieš kliniškai pasireiškiant demencijai [202]. Didelės apimties Jungtinės Karalystės kohortiniame tyrime, kuriame dalyvavo daugiau nei 500 000 40–69 m. asmenų, buvo nustatytas reikšmingas ryšys tarp pTNSS storio ir pažinimo funkcijų vertinimo rezultatų pradiname tyrimo etape, o tiriamieji, kurių pTNSS buvo plonesnis, turėjo dvigubai didesnę tikimybę patirti pažinimo funkcijų blogėjimą per trejų metų stebėjimo laikotarpį (JK Biobanko duomenys) [203]. Taip pat, Garcia-Martin ir bendraautorai kėlė klausimą, ar geltonoji dėmė iš tiesų yra pirmoji pažėdžiama sritis sergant AL, ar tai tėra pirmoji vieta, kurioje dėl pakankamo ganglinių ląstelių kiekio galima objektyviai užfiksuoti struktūrinę pokytį [204].

Ankstesniuose tyrimuose aprašytos sąsajos tarp OKT vertinamų tinklainės parametrų ir pažinimo funkcijas vertinančių testų. Vis dėlto jos nėra nuoseklios [205].

2.9. Gyslainės storio pokyčiai sergant Alzheimerio liga

Kaip potencialūs ankstyvieji AL biologiniai žymenys mokslinėje literatūroje vertinami ir G struktūros bei kraujotakos parametrai. Tyrimuose nustatytas reikšmingas G suplonėjimas pacientams sergantiems tiek vidutine [180, 196], tiek lengvos stadijos AL [170, 206]. Bulut ir bendraautorai parodė reikšmingą G storio sumažėjimą ne tik AL sergantiems, bet ir LKS turintiems tiriamiesiems. Taip pat nustatė reikšmingą teigiamą G storio ir MMSE įverčių koreliaciją [207]. Kadangi G yra vienas labiausiai vaskuliarizuotų audinių organizme, autoriai kėlė hipotezę, kad sergančiųjų AL G vyksta angiopatiniai pokyčiai, susiję su Aβ sankaupomis, lemiantys struktūrinę G atrofiją, pasireiškiančią storio sumažėjimu [207]. Li ir bendraautorai pateikė išvadą, kad G suplonėjimas koreliuoja su pažinimo funkcijų blogėjimu vėlyvesnėse AL stadijose, todėl nėra tinkamas ankstyvai diagnostikai, tačiau gali būti vertingas stebint ligos progresavimą bei gydymo efektyvumą [208]. 12 mėn. trukmės perspektyvinėje studijoje stebėtas statistškai reikšmingas G suplonėjimas AL sergantiems tiriamiesiems, palyginus su kontroline grupe, atsižvelgiant į pradinį G storį, amžių, lytį, akies ašies ilgį ir rūkymą [209].

Den Haan ir bendraautorai reikšmingo G storio sumažėjimo AL sergantiems tiriamiesiems nenustatė. G storis koreliavo su amžiumi ir sferiniu ekvivalentu, o ne su AL diagnoze. Visgi autoriai pabrėžė, kad rezultatams įtakos galėjo turėti skirtingas paros laikas, kuriuo buvo atlikti matavimai [210]. Įrodyta, kad G storiui būdingi paros svyravimai vidutiniškai apie 33,7 μm , o didžiausias storis būna ryte [211]. Reikšmingo G sumažėjimo AL sergantiems tiriamiesiems Castilla-Marti ir bendraautorai nenustatė, tačiau pažymėjo, kad G storio vertinimas gali būti potencialus biologinis žymuo diferencijuojant AL nuo kraujagyslinės kilmės pažinimo funkcijų sutrikimo (kraujagyslinės demencijos) [212].

Minėtoje studijoje, Castilla-Marti ir kolegės atliko automatizuotą G storio analizę pagal ETDRS tinklėlį [212]. Autoriai pažymi, kad 2024 m. publikuota jų studija buvo pirmoji, vertinusi G storį išoriniame ETDRS žiede esant pažinimo funkcijų sutrikimams [212]. Kitose aptartose studijose G storis buvo matuojamas rankiniu būdu, matavimus atliekant tik centrinėje (iki 1–1,5 mm) ar vidinėje (iki 3 mm) žiedo srityse. Visose aptartose studijose G matavimai atlikti geltonosios dėmės srityje.

Mūsų tyrime G storio analizė atlikta automatizuotai taip sumažinant netikslingo matavimo tikimybę. Geltonosios dėmės srityje matavimai atlikti pagal ETDRS tinklėlį, išplečiant vertinimo sritį iki išorinio 6 mm žiedo, o regos nervo disko srityje segmentavimas atliktas kvadrantais. Šiais metodologiniais aspektais mūsų tyrimas išsiskiria nuo ankstesnių.

2.10. Pokyčių OKT ir MRT tyrimuose sąsajos Alzheimerio liga sergantiems tiriamiesiems

Tinklainės ir galvos smegenų ryšys sergant AL aiškinamas skirtingais mechanizmais [170, 196, 213]. Aβ ir tau baltymų sankaupos CNS gali veikti regos kelią sukeldamos regos nervo retrogradinę neuronų degeneraciją ir tinklainės sluoksnių pažeidimą [15, 214]. Kitas galimas mechanizmas – patologiinių baltymų sankaupos tuo pačiu metu gali paveikti tiek galvos smegenis, tiek tinklainę ir lemti anterogradinę degeneraciją [175, 189, 204, 215].

Nustatyta, kad H ir EŽ atrofija atspindi AL stadiją bei yra reikšmingas LKS progresavimo į AL veiksnys [216, 217]. He ir bendraautoriai svarstė, kad TNSS pokyčiai gali būti ankstyviausias AL požymis, nustatomi dar prieš H pažeidimą [218].

Mokslinėje literatūroje reikšmingos tinklainės sluoksnių storių sąsajos su H bei EŽ tūriu aprašytos asmenims be pažinimo funkcijų sutrikimo. Vieni autoriai nurodė, kad mGLS+ storis siejosi su EŽ tūriu [219], kiti nustatė pTNSS storio sąsajas su H tūriu [220, 221]. Casaletto ir bendraautoriai sveikiems tiriamiesiems, neturintiems pažinimo funkcijų sutrikimo, nustatė pTNSS ir mGLS reikšmingas sąsajas su medialine smilkinio skiltimi [222]. Tuo tarpu Lopez-Cuenca ir kolegos nenurodė pTNSS storio ryšio su medialinės smilkinio skilties struktūrų pokyčiais, tačiau jų tyrime mGLS+ storis reikšmingai siejosi su H tūriu ir EŽ storiu [223]. Tyrėjai samprotavo, kad tam tikri tinklainės sluoksniai gali atspindėti ankstyvus neurodegeneracinius procesus smegenyse dar iki klinikinių simptomų atsiradimo ir būti perspektyvūs biologiniai žymenys ikiklinikinėje AL stadijoje [223].

Kiti autoriai tinklainės ir galvos smegenų pokyčių sąsajas nustatė preklinikinės AL stadijos tiriamiesiems ar pacientams su šeimine AL anamneze. Santos ir kolegos priėjo išvados, kad mTNSS suplonėjimas yra ankstyviausias su AL susijęs tinklainės pokytis, siejamas su Aβ kaupimu. Tyrėjai vertino asmenis, kuriems diagnozuota preklininė AL, juos suskirstę į dvi grupes pagal Aβ statusą, nustatytą PET tyrimu. Tyrimo pradžioje tarp grupių skirtumų nebuvo nustatyta, tačiau po 27 mėnesių stebėjimo Aβ teigiamiesiems pacientams, palyginti su Aβ neigiamų pacientų grupe, nustatytas mTNSS, IBS ir VTS suplonėjimas. Taip pat tik mTNSS tūrio sumažėjimas tiesiškai koreliavo su Aβ depozitais pakoregavus pagal amžių [224]. Tuo tarpu Rotenstreich ir kolegos vertino asmenis, kurių tėvai sirgo AL, ir nustatė reikšmingą dešiniojo H tūrio sąsają su mGLS storiu dešinėje akyje, o asmenims be šeiminių AL anamnezės, reikšmingo ryšio nebuvo nustatyta [225]. Galimą geltonosios dėmės srities tinklainės ir galvos smegenų pokyčių sąsają rodo ir ispanų tyrimas, kuriame subjektyvių pažinimo funkcijų sutrikimų turintiems tiriamiesiems nustatyti mT vidinio nazalinio segmento storio pokyčiai,

koreliuojantys su A β kaupimosi rodikliais PET tyrime. Tai leidžia manyti, kad tinklainės struktūriniai pakitimai pasireiškia jau ankstyvosiose ikiklinikinėse AL stadijose [226].

Didelės apimties multicentriniame tyrime nustatytos centrinio mT bei bendro mTNSS storio teigiamos sąsajos su H tūriu lengva – vidutine AL sergantiems tiriamiesiems [227]. Kituose tyrimuose AL sergantiems tiriamiesiems nustatytas ryšys tarp tinklainės struktūrinių pokyčių ir sumažėjusio bendro smegenų tūrio [171, 228], H ir EŽ [229] pokyčių MRT tyrime. Studijų, kuriose vertintos sąsajos tarp H bei EŽ pokyčių MRT tyrime ir tinklainės sluoksnių pokyčių OKT tyrime, apžvalga pateikiama 2.10.1 lentelėje.

2.10.1 lentelė. Studijų, analizavusių tinklainės pokyčių optinės koherentinės tomografijos tyrime ir hipokampo ir (ar) entorinalinės žievės pokyčių magnetinio rezonanso tomografijos tyrimuose Alzheimerio liga sergantiems pacientams ir sveikiems tiriamiesiems, apžvalga

Autorius, metai	Grupės	Amžius	#MMSE/ *MoCa	Reikšmingos sąsajos OKT $\times$ MRT	Pastabos
Tao ir bendraaut., 2019 [229]	AL = 42 LKS = 48 K = 20	71,40 $\pm$ 7,82 71,67 $\pm$ 8,04 68,91 $\pm$ 5,88	#19,67 $\pm$ 4,58 28,33 $\pm$ 1,55 28,67 $\pm$ 1,00	mGLS++ $\times$ kH mGLS++ $\times$ dH mGLS++ $\times$ kEŽ	Vertintas EŽ tūris
Zhao ir bendraaut., 2020 [230]	AL = 17 LKS = 23 K = 19	70,24 $\pm$ 7,53 68,43 $\pm$ 5,70 66,63 $\pm$ 6,17	#21,18 $\pm$ 3,09 26,91 $\pm$ 1,47 28,79 $\pm$ 1,03	mTNSS $\times$ H	
Mathew ir bendraaut., 2022 [231]	AL = 4 LKS = 17 SAP = 26 K = 28	68,6 $\pm$ 12,0 73,8 $\pm$ 7,5 71,0 $\pm$ 5,6 70,5 $\pm$ 5,8	*15,5 $\pm$ 7,0 20,6 $\pm$ 1,55 25,4 $\pm$ 3,8 26,4 $\pm$ 2,1	pTNSS $\times$ H	Reikšmingos koreliacijos K ir LKS + SAP + K

AL – Alzheimerio liga; dH – dešiniojo hipokampo tūris; H – abiejų pusių hipokampo tūrio vidurkis; kH – kairysis hipokampus; K – kontrolinė grupė; LKS – lengvas kognityvinis sutrikimas; mGLS++ – vidinio tinklinio sluoksnio, ganglinių ląstelių ir tinklainės nervinių skaidulų sluoksnio kompleksas geltonosios dėmės srityje; pTNSS – tinklainės nervinių skaidulų sluoksnis peripapilinėje srityje; SAP – subjektyvus atminties pablogėjimas.

Palyginti su tyrimais, kuriuose buvo nagrinėjamos tinklainės sluoksnių storio ir smegenų pokyčių sąsajos, darbų, kuriuose buvo analizuotas šių pokyčių ryšys su G storio pokyčiais, publikuota mažiau. Kinijos mokslininkų tyrime subfoveolinis G storis reikšmingai siejosi su H tūriu ir buvo reikšmingas AL prognostinis rodiklis [208]. Lopez-de-Eguileta ir bendraautorių tyrime tiesioginis G ir smegenų struktūrų pokyčių ryšys nebuvo vertintas, tačiau AL ir LKS sergantiems pacientams, kuriems A β kaupimasis buvo patvirtintas PET tyrimu, nustatytas reikšmingas G storio sumažėjimas, lyginant su kontroliniais asmenimis, o ROC analizė parodė, kad G storis pasižymi

nors ir ribota, tačiau potencialia diagnostine verte ankstyvų AL stadijų atskyrimui [200]. Visgi OKT atspindi tik statinę struktūrą, o ne dinamiškus kraujotakos pokyčius, todėl šiuo metodu G hemodinamikos ypatybių įvertinti nepavyksta. Papildomų įžvalgų suteikia tyrimai, kuriuose galvos smegenų kraujotakos ir tinklainės bei G kraujagyslių pokyčių ryšiai vertinti taikant OKT angiografijos tyrimą [232].

Atliktos studijos skiriasi pagal analizuotus galvos smegenų pokyčius (vertintas bendras smegenų tūris, medialinės smilkinio skilties atrofija specialiomis skalėmis, baltosios medžiagos hiperintensyvumas ir kt.) [213]. Mūsų atliktame tyrime vertinome tinklainės ir jos sluoksnių bei G storio sąsajas su H tūrio ir EŽ storio pokyčiais sveikų asmenų bei sergančių AL ir NAG pacientų grupėse bei visoje tyrimo imtyje.

2.11. Pirminė atviro kampo glaukoma ir normalaus akispūdžio glaukoma

Glaukoma – tai progresuojanti optinė neuropatija, kuriai būdingas lėtinis ganglinių ląstelių ir jų aksonų nykimas, sukeliantis struktūrinius regos nervo disko (RND) ir atitinkamus funkcinius akipločio pokyčius [233].

2020 m. „The Lancet“ duomenimis, glaukoma yra pagrindinė aklumo priežastis vyresniems nei 50 m. asmenims aukštų pajamų šalyse, ypač Vakarų Europoje ir Azijos–Ramiojo vandenyno regione, kur jos indėlis į aklumą reikšmingai viršijo kataraktos sukeltą regos netekimą (atitinkamai 32,5 proc. *plg.* 11,4 proc. ir 33,7 proc. *plg.* 20,5 proc.), pastarojo paplitimui mažėjant dėl plačiai prieinamo gydymo. Publikacijoje analizuoti ilgalaikiai pokyčiai parodė, kad per 30 metų glaukomos atvejų skaičius padidėjo 151,2 proc., o paplitimas – 8,3 proc., tai rodo nepakankamą ankstyvosios diagnostikos efektyvumą [234].

Pirminė atviro kampo glaukoma (PAKG) sudaro didžiąją dalį, apie 74 proc., visų glaukomos atvejų pasaulyje. Nors padidėjęs akispūdis (IOS) yra vienas svarbiausių glaukomos rizikos veiksnių, jis nebėra laikomas būtina PAKG diagnozės sąlyga [235, 236]. Tais PAKG atvejais, kuomet IOS būna statistinės normos ribose (< 21 mm Hg) yra diagnozuojama normalaus akispūdžio glaukoma (NAG) [237–239].

NAG paplitimas svyruoja priklausomai nuo populiacijos. Rytų Azijos šalyse PAKG paplitimas sudaro 1–4 proc., iš kurių NAG sudaro iki 95 proc. atvejų. Europoje PAKG paplitimas yra apie 2 proc., iš kurių NAG sudaro apie 30 proc.. Afrikos populiacijose PAKG nustatomas 3–8 proc. paplitimas, o NAG tenka apie pusę atvejų [18]. Lietuvoje nėra statistinių duomenų, kokią glaukomų dalį sudaro NAG [29].

Rizikos veiksniai. PAKG išsivystymui įtakos turi tiek demografiniai, tiek sisteminiai sveikatos veiksniai. Didesnė rizika siejama su amžiumi, vyriška lytimi, juodaodžių ir ispanų etnine kilme, taip pat sergant kardiometabolinėmis ligomis bei esant kraujagysliniams rizikos veiksniams [233]. NAG sergantiems pacientams būdingi skirtingi rizikos veiksniai nei aukšto akispūdžio PAKG. Nors NAG taip pat dažniau nustatoma vyresnio amžiaus asmenims, ji būdingesnė moterims, be to būdingas mažesnis vidutinis centrinis ragenos storis ir trumparegystė. Sisteminiams kraujagysliniams rizikos veiksniams, susijusiems su NAG, priskiriami žemesnis AKS bei žemas diastolinis akies perfuzinis spaudimas (APS). Rizikos veiksniais laikomi migrena, AL ir kiti susirgimai. Kol kas nėra nustatyta, ar didesnis NAG paplitimas Azijos populiacijose susijęs su genetiniais ar aplinkos veiksniais. Taip pat NAG siejama su šeimine anamneze [240].

Klinikinėje praktikoje NAG sudaro mažiau nei 30 proc. visų PAKG atvejų, nors bendroje populiacijoje nustatomas gerokai didesnis jos paplitimas. Tai rodo nepakankamą NAG diagnostiką, kuri laikoma globalia problema [18]. Skirtingai nuo aukšto akispūdžio PAKG, NAG būdingi gilesni centrinės dalies akipločio defektai, o tai turi didesnės neigiamos įtakos pacientų gyvenimo kokybei [18].

Gydymas. Aukštos metodinės kokybės, multicentrinio, randomizuoto Bendradarbiavimo tyrimo (angl. *The Collaborative NTG study*) duomenimis 65 proc. NAG pacientų, kuriems IOS mažinantis gydymas nebuvo skirtas, ligos eiga išliko stabili ir reikšmingo progresavimo nebuvo stebėta. Tuo tarpu pacientams, kuriems stebėta ligos progresija, IOS sumažinimas 30 proc. reikšmingai sumažino regos lauko progresavimo riziką [241]. Vis dėlto 12 proc. pacientų, nepaisant sumažinto IOS, po 3 ir 5 metų stebėta neigiama progresija. Tai pabrėžia kitų, nesusijusių su IOS, patogenezės grandžių svarbą NAG eigai [18, 242]. Taip pat, gydytų pacientų grupėje dažniau pasireiškė katarakta, kaip gydymo IOS mažinančiais lašais komplikacija. Atsižvelgiant į šiuos rezultatus, NAG gydymas turėtų būti personalizuotas, remiantis progresavimo greičiu ir individualiais rizikos veiksniais [241].

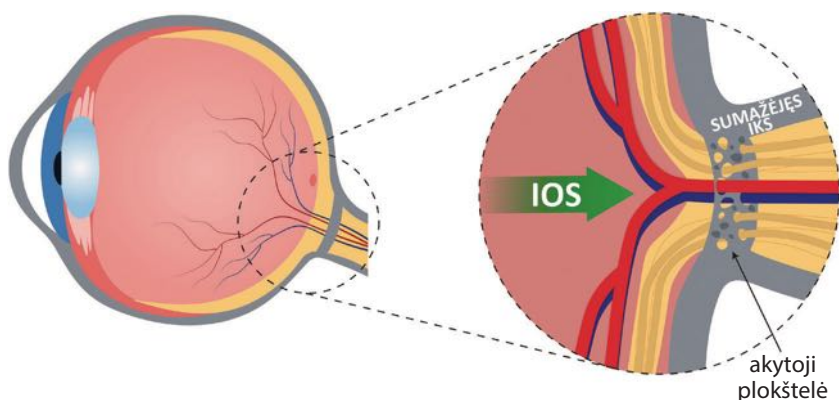
Patogenezė. Glaukomos patogenezėje išskiriamos keletas teorijų, tačiau tikslus ligos mechanizmas nėra iki galo ištirtas. Remiantis mechaninio (tiesioginio) pažeidimo teorija, padidėjęs IOS sukelia akies užpakalinio poliaus ir akytosios plokštelės ištempimą bei ganglinių ląstelių aksonų užspaudimą. Dėl to vystosi anterogradinė ir retrogradinė neurodegeneracija bei tinklainės ganglinių ląstelių apoptozė. Oftalmoskopuojant stebimi glaukomai būdingi klinikiniai pokyčiai – gilėjanti RND ekskavacija dėl ganglinių ląstelių aksonų netekimo ir praplatėjusios akytosios plokštelės poros dėl jos remodeliacijos [243].

Pagal kraujagyslinę (netiesioginio pažeidimo) teoriją glaukominė pažaida atsiranda, kai tinklainės ganglinės ląstelės negauna pakankamai kraujo dėl vazospazmo ir kraujagyslių autoreguliacijos sutrikimo. Glaukoma, ypač NAG, sergantiems pacientams būdingas lokalios bei sisteminės kraujotakos sutrikimas (sulėtėjusi užakinių kraujagyslių kraujotaka, periferinis vazospazmas, kardiovaskulinės ligos, kaklo kraujagyslių aterosklerozė) [18, 244].

Žemas diastolinis APS siejamas su padidėjusia PAKG rizika [245]. AKS yra svarbus modifikuojamas APS veiksnys, todėl per agresyvus AKS mažinimas gali lemti pernelyg žemą APS ir prisidėti prie glaukomos išsivystymo. Klinikinėje praktikoje rekomenduojama vengti pernelyg žemo naktinio kraujospūdžio, o ambulatorinis AKS stebėjimas gali būti naudingas siekiant identifikuoti pacientus, kuriems yra didžiausia PAKG progresavimo rizika [246].

Iškelta hipotezė, kad akytoji plokštelė yra veikiamą ne tik IOS vienušiai, bet ir spaudimo už akytosios plokštelės, kurį sukelia regos nervo intersticinis spaudimas bei povoratinkliniame tarpe cirkuliuojančio smegenų skysčio (SS) spaudimas [247]. SS užpildo smegenų skilvelius ir povoratinklinį tarpą, sukeldamas spaudimą kaukolės viduje, kuris vertinamas kaip IKS. IKS prilygsta SS spaudimui, išmatuotam juosmeninės punkcijos metu [248].

IOS ir IKS skirtumas apibrėžiamas kaip akytosios plokštelės sienelių spaudimo skirtumas (APSSS). NAG sergantiems tiriamiesiems atlikus juosmeninę punkciją nustatytas žemesnis IKS bei didesnis APSSS, palyginus su aukšto IOS PAKG bei sveikų tiriamųjų grupėmis (2.11.1 pav.) [249]. Lietuvos mokslininkų tyrime neinvaziniu transkranijiniu doplerio aparatu išmatuotas žemesnis IKS bei nustatytas didesnis APSSS NAG sergantiems tiriamiesiems [250]. APSSS reikšmė analizuojama ir kitų glaukomos patogenezės grandžių atžvilgiu ir vertinama kaip „dvigubo spaudimo teorija“ [247].



2.11.1 pav. Akytosios plokštelės sienelių spaudimo skirtumas (adaptuota pagal Ho K. ir bendraut. [19])

IKS – intrakranijinis spaudimas; IOS – intraokulinis spaudimas.

Visgi išlieka neaišku, ar IKS, išmatuotas kaip SS spaudimas juosmeninės punkcijos metu, atitinka apie regos nervą povoratinkliniame tarpe esančio SS spaudimą. NAG sergantiems tiriamiesiems MRT tyrimu išmatuotas mažesnis povoratinklinio tarpo plotis palyginus su sveikais tiriamaisiais. Iškelta hipotezė, kad tokia povoratinklinio tarpo struktūra gali lemti mažesnę IKS aki-duobėje [251]. Žemas IKS gali veikti RND ne tik mechaniškai, bet ir toksiškai, dėl SS sąstovio ir medžiagų apykaitos sutrikimo [252].

NAG sergantiems baltosios rasės tiriamiesiems regos nervo kompartizacijos atveju nustatyta didesnė SS lipokalino tipo prostaglandino D sintazės (L-PGDS), biologiškai aktyvaus SS baltymo koncentracija, palyginus su sveikais tiriamaisiais. Pažymėtina, kad didesnė koncentracija išmatuota povoratinkliniame tarpe nei juosmeninėje srityje [253]. L-PGDS, kaip lipofilinis pernešėjas, geba surišti neurotoksiškas medžiagas (pvz., Aβ ir tau baltymus) [254], tačiau jo kaupimasis gali sukelti žalingą poveikį mitochondrijoms ir skatinti apoptozę regos nerve [255].

Akies glimfinės sistemos sutrikimui įtakos turi tiek kraujagysliniai, tiek SS patologiniai pokyčiai. Manoma, kad sumažėjęs skysčių transportas per glimfinę sistemą ir perivaskulinis atliekų pašalinimas regos nervu turi reikšmingos įtakos glaukomos patogenezėje [256].

Žmonių *post mortem* preparatuose suleidus dažo į regos nervo povoratinklinį tarpą nustatytas jo kaupimasis aplink kraujagysles esančiuose perivaskuliniuose tarpuose ir kolageno skaidulų pluoštuose, tęstinai supančiuose kraujagysles [257, 258]. Vėlesniuose gyvūnų modeliuose nustatyti anterogradinis bei retrogradinis glimfiniai keliai. Pelių modelyje stebėtas glimfinis SS patekimas į regos nervą per perivaskulinius tarpus, besiribojančius su astrocitų galūnių akvaporino-4 kanalais [259]. Kitame modelyje patvirtintas retrogradinis glimfinis transportas, iš smegenų į akį, bei pademonstruota anterogradinė glimfinė sistema, šalinanti skysčius ir metabolitus iš akies pro regos nervą į limfagysles. Intraokuliariai suleistas Aβ kaupėsi ganglinių ląstelių aksonuose ir buvo pašalinamas perivaskuliniu keliu regos nerve, o toliau – per kietojo dangalo sinusus ir limfagysles į kaklo limfmazgius. Panašiai kaip smegenyse, šį pašalinimą skatino spaudimo gradientas tarp IOS ir IKS bei šviesos sukeltas vyzdžio susitraukimas [260]. Keliami hipotezė, kad glimfiniam transportui reikalingo spaudimo sumažėjimui įtakos turi ir centrinės tinklainės arterijos rigidiškumas dėl aterosklerotinių pokyčių, vazospazminių būklių ar naktinės hipotenzijos [256].

Cisternografija yra vienintelis metodas leidžiantis nustatyti SS cirkuliaciją. NAG sergantiems pacientams *in vivo* stebėta sutrikusi SS dinamika regos nervo povoratinklinėje ertmėje [261, 262]. Progresuojančia NAG sergantiems tiriamiesiems atlikus kompiuterinės tomografijos cisternografiją,

nustatytas reikšmingai mažesnis kontrastuoto SS kaupimasis povoratinklinėje regos nervo ertmėje, palyginus su kitomis intrakranijinėmis dalimis. Kontrolinės grupės sveikiems tiriamiesiems tokio SS pasiskirstymo netolygumo nebuvo stebėta, todėl autoriai kėlė hipotezę, kad NAG atveju povoratinklinis tarpas tampa tarsi izoliuota ertme, su kitokia skysčio dinamika, sudėtimi ir, tikėtina, spaudimu [261]. Šio tyrimo išvadas paremia papildomame retrospektyviniame tyrime stebėtas palaipsniui mažėjantis kontrasto kiekis užakinėje regos nervo dalyje [262].

Diagnostika. NAG diagnostika remiasi struktūrinių tinklainės pokyčių ir funkcijų pakitimų akipločio tyrime vertinimu [18]. Per pastaruosius dešimtmečius pažangi akių vaizdinimo technologijų plėtra, ypač plačiau taikomas OKT tyrimas, pakeitė glaukomos diagnostikos sampratą – nuo funkcinio apibrėžimo pereita prie ankstyvų struktūrinių pokyčių nustatymo [236]. OKT tyrimu nustatomas pTNSS suplonėjimas yra tipingas struktūrinis glaukomos žymuo, kuris gali būti nustatomas dar prieš pasireiškiant regos lauko defektams, t. y. preperimetrinėje stadijoje [17]. Klinikinėje praktikoje glaukomai diagnozuoti plačiai taikomas pTNSS storio matavimas pasižymi diagnostiniu tikslumu. Vis dėlto pažengusiose glaukomos stadijose pTNSS matavimų pritaikymą riboja vadinamasis „grindų efektas“ (angl. *floor effect*), todėl sumažėja galimybės stebėti ligos progresavimą [263]. Taip pat tam tikrose klinikinėse situacijose, pavyzdžiui, esant RND struktūriniams pokyčiams dėl didelio laipsnio trumparegystės, mGLS vertinimas gali būti tikslingesnis nei pTNSS [264]. Nustatyta panaši mGLS+ ir pTNSS skiriamoji geba glaukomos diagnostikoje [187]. Eksperimentiniuose gyvūnų glaukomos modeliuose stebėta, kad dendritų (VTS) degeneracija prasideda anksčiau nei kūnų (GLS) ar aksonų (TNSS) pažeidimas [264]. Priešingai, Moghimi ir kolegos pacientų ištirimui taikė OKT ir nurodė, kad GLS ir VTS sluoksniai gali plonėti kartu, todėl rekomendavo juos vertinti kartu kaip GLS+ kompleksą [265]. Kim ir kolegų tyrime įvertinta bendra mGLS++ sluoksnio bei atskirų segmentų diagnostinė vertė. Autoriai nurodė, kad didžiausią diagnostinę galią, nustatant ankstyvą glaukomą, turėjo išorinių ETDRS segmentų storis, o bendras mGLS++ storis pasižymėjo kiek aukštesne diagnostine verte nei mGLS ar mGLS+ atskirai [266]. Ankstyva diagnostika sudaro sąlygas laiku pradėti gydymą ir didina regos išsaugojimo tikimybę [17]. NAG sergantiems tiriamiesiems nustatytas plonesnis G storis, sietinas su kraujagysline patogeneze grandimi [267, 271].

Diferencinė diagnostika – būtina NAG diagnostikos dalis, kuria NAG diferencijuojama nuo kitų glaukomos tipų, optinių neuropatijų ar sisteminių ligų išraiškų. Vaizdiniai galvos smegenų tyrimai nėra rutininė NAG diagnostikos dalis, tačiau gali būti tikslingi diferencinei diagnostikai neaiškiais atvejais [18, 269].

Pokyčiai galvos smegenų MRT tyrime. Sergant glaukoma galvos smegenyse nustatoma struktūrinių, funkcinų ir metabolinių pakitimų ne tik su regos traktu susijusiose galvos smegenų struktūrose [270, 271]. Neurodegeneraciniai pakitimai regos trakto glaukomos atveju aprašyti žmonių tyrimuose ir eksperimentiniuose modeliuose [272–277]. Nors manoma, kad tai yra anterogradinės transsinapsinės degeneracijos forma, inicijuojama tinklainės ganglinių ląstelių žūties, vis dažniau keliamos hipotezės, jog kartu gali pasireikšti ar net vyrauti ir pirminė neurodegeneracija, prasidedanti CNS (retrogradinė neurodegeneracija) [278, 279]. Taip pat daugėja duomenų, kad glaukomai būdinga ne tik lokali regos trakto neurodegeneracija, bet ir transsinaptinis patologijos plitimas į kitas smegenų sritis, pavyzdžiui, limbinę sistemą [280]. MRT tyrimuose nustatomi galvos smegenų pokyčiai sustiprina glaukomos, kaip CNS neurodegeneracinės ligos, sampratą [270, 271, 275–277, 280].

Leung ir bendraautoriai apžvalginėje publikacijoje priėjo išvados, kad NAG yra sudėtinga daugiaveiksnė, ne vien IOS lemiama liga. Autoriai citavo dar 1922 m. Bordo oftalmologo Felixo Lagrange pastebėjimą, kad glaukominė regos nervo neuropatija gali atspindėti ne tik „sergančią akį“, bet ir „sergantį organizmą“. Šis pastebėjimas tampa vis labiau pagrįstas ir svarbus ne tik oftalmologams, bet ir kitų sričių gydytojams, dalyvaujantiems NAG sergančių pacientų gydyme ir priežiūroje [239].

2.12. Alzheimerio ligos ir glaukomos sąsajos

Epidemiologinėse studijose buvo vertintas abipusis šių ligų ryšys, tačiau gauti duomenys nėra nuoseklūs. AL sergantiems pacientams nustatytas dažnesnis PAKG pasireiškimas [281, 282]. Studijos, vertinusios PAKG pasireiškimą AL sergantiems pacientams, pateikė nevienareikšmius rezultatus. Dalis jų nustatė didesnę AL pasireiškimą PAKG sergantiems tiriamiesiems [283, 284]. Kitos priešingai, dažnesnio AL pasireiškimo PAKG sergantiems tiriamiesiems nenurodė [285, 286].

Taip pat publikuota tyrimų, kuriuose išskirta NAG ir vertintos šio glaukomos tipo epidemiologines sąsajas su AL. Vokiečių kilmės AL sergantiems pacientams (slaugos namų populiacijoje), nustatytas NAG pasireiškimas, siekė beveik 26 proc. (25,9 proc.) [287]. PAKG nustatyta 23,8 proc. japonų kilmės tiriamųjų, sirgusių AL, palyginus su 9,9 proc. kontrolinės grupės tiriamųjų. Beveik visais PAKG atvejais buvo nustatyta NAG [281]. Chen ir bendraautoriai įvertinę daugiau kaip 15 tūkst. NAG sergančių ir 61 tūkst. sveikų kontrolinės grupės taivaniečių asmenų, NAG grupės tiriamiesiems nustatė reikšmingai didesnę AL riziką (koreguotas rizikos santykis – 1,52;

$p < 0,0001$). Australų tyrime NAG buvo siejama su 2,2 karto didesne pažinimo funkcijų sutrikimo tikimybe, palyginti su PAKG net ir pakoregavus rezultatus pagal galimai įtakančius veiksnius, tokius kaip amžius, lytis, rasė ir sisteminės ligos, o PAKG reikšmingai nesisiejo su pažinimo funkcijų blogėjimu [288]. Šie duomenys patvirtina galimą NAG ir AL ryšį, nepriklausomai nuo amžiaus, lyties ir kitų galimų rizikos veiksnių [289].

Nei viena iš esamų patogenezės teorijų tiksliai nepaaiškina nei AL, nei NAG vystimosi. Studijose nustatytas AL ir NAG ryšys, taip pat yra duomenų apie bendrus šių ligų patogenezės mechanizmus. Tuo pačiu šiai dienai trūksta įrodymų apie šias ligas siejančias grandis [19, 290]. Pakitimai, nustatomi galvos smegenų srityse, nepriklausančiose regos signalų perdavimo keliui, formuoja glaukomos, kaip CNS neurodegeneracinės ligos, sampratą [270, 271, 275, 276, 280]. Vis dėlto hipotezės, vertinančios glaukomą kaip ankstyvą AL išraišką, šiai dienai nėra stipriai pagrįstos [291].

Sergantiems AL nustatoma glaukomai būdingų pakitimų [292]. Den Haan ir bendraautoriai metaanalizėje vertino pTNSS ir geltonosios dėmės storio pokyčius, kaip galimus AL ar LKS biologinius žymenis, bei pabrėžė glaukomos, kaip neurodegeneracinės ligos, galimą poveikį rezultatams. Autoriai atkreipė dėmesį, kad nors į metaanalizę įtrauktuose tyrimuose buvo vertinama tiriamųjų oftalmologinė anamnezė bei atliktas IOS matavimas, šie metodai ne visada leidžia nustatyti visus glaukomos atvejus, ypač NAG. Autoriai rekomendavo ateities studijose taikyti išsamų oftalmologinį ištyrimą [293].

2.12.1. Tyrimų, analizavusių OKT pokyčius AL ir glaukoma sergančių pacientų grupėse, apžvalga

Publikuota keletas tyrimų, kuriuose atliktas AL, PAKG (iš jų tik 1 – NAG) ir sveikų tiriamųjų pokyčių OKT tyrime vertinimas. Šių studijų apibendrinimas pateiktas 2.12.1.1 lentelėje.

2.12.1.1 lentelė. Pokyčiai optinės koherentinės tomografijos tyrime Alzheimerio ligos, normalaus akispūščio glaukomos ir sveikų tiriamųjų grupėse

Autorius, metai	Grupės, n	Pagrindiniai rezultatai	AL biologinis žymuo	MMSE	Amžius
Eraslan ir bendraaut., 2015 [169]	AL = 20, NAG = 18 K = 20	pTNSS: ↓AL <i>p/g.</i> K (p = 0,004); ↓AL <i>p/g.</i> NAG (p > 0,05); ↓NAG <i>p/g.</i> K (p < 0,001); mGLS++: ↓AL <i>p/g.</i> K (p = 0,006); ↓AL <i>p/g.</i> NAG (p > 0,05); ↓NAG <i>p/g.</i> K (p < 0,05); AL trukmė koreliavo su pTNSS (r = -0,350, p = 0,027); AL trukmė koreliavo su mGLS++ (r = -0,471, p = 0,002)	–	Įtraukti visų AL stadijų tiriamieji, MMSE balų vidurkis nenurodytas; NAG ir K grupių įvertinimas MMSE neminimas	NAG 53,6 ± 7,1 m., jaunesni nei AL grupė (p < 0,001), AL 73,6 ± 10,7 m., K 73,3 ± 9,6 m.
Zabel ir bendraaut., 2019 [294]	AL = 30, PAKG = 30 PPG = 30 K = 30	pTNSS: ↓AL <i>p/g.</i> K (p < 0,001); AL <i>p/g.</i> ↓PAKG (p < 0,001); AL <i>p/g.</i> ↓PPG (p > 0,05); ↓PAKG <i>p/g.</i> K (p < 0,001); ↓PPG <i>p/g.</i> K, p reikšmė nenurodyta	–	Vidutinės stadijos AL (MMSE balai 11–18); NAG ir K grupių įvertinimas MMSE neminimas	≥ 50 m. tiriamieji. AL 69,9 ± 7,1 m., PAKG 69,2 ± 8,6 m., PPG 69,1 ± 5,7 m., K 69,7 ± 7,5 m. p = 0,962
Zabel ir bendraaut., 2019 [295]	AL = 27, PAKG = 27 K = 27	pTNSS: ↓AL <i>p/g.</i> K (p < 0,05); AL <i>p/g.</i> ↓PAKG (p < 0,001); ↓PAKG <i>p/g.</i> K (p < 0,001)	Aβ-PET atliktas AL grupei, NAG ir K grupėms nevertinta	AL vidutinė – lengva stadija, MMSE balai 10–23, vidurkis 20,56 ± 5,46); PAKG grupėje 28,92 ± 1,14; K grupėje 28,39 ± 1,04	55–85 m. ribose. AL 74,1 ± 5,9 m., PAKG 71,9 ± 7,1 m., K 74,3 ± 7,7 m., p = 0,361
Zabel ir bendraaut., 2021 [296]	AL = 49, PAKG = 71 K = 48	pTNSS: ↓AL <i>p/g.</i> K (p = 0,038); AL <i>p/g.</i> ↓PAKG (p < 0,001); ↓PAKG <i>p/g.</i> K (p < 0,001)	Aβ-PET atliktas AL grupei, NAG ir K grupėms nevertinta	AL vidutinė – lengva stadija, MMSE balai 10–23, mediana 20,5 (18,5–24,5); PAKG grupėje 29 (28–30); K grupėje 29 (28–29)	50–85 m. ribose. AL 74,4 ± 6,1 m., PAKG 72,1 ± 8 m., K 71,4 ± 9,1 m., p = 0,747

Aβ-PET – amiloido beta pozitronų emisijos tomografijos tyrimas; AL – Alzheimerio liga; K – kontrolinė grupė; MMSE – trumpas protinės būklės tyrimas; PAKG – pirminė atviro kampo glaukoma; PPG – periferimetrinė glaukoma; pTNSS – tinklainės nervinių skaidulų sluoksnio storis regos nervo srityje; mGLS+ – ganglinių ląstelių sluoksnio ir vidinio tinklainio sluoksnio kompleksas storis geltonosios dėmės srityje, p/g. – palyginti.

Ankstesniuose tyrimuose PAKG sergantiems tiriamiesiems nustatytas mažesnis pTNSS storis, palyginti su AL grupe [294–296]. Tuo tarpu Eraslan ir bendraautoriai AL sergantiems tiriamiesiems nustatė reikšmingai mažesnius tiek pTNSS, tiek mGLS++ storius, palyginti su kontroline grupe [169]. Kaip pateikta lentelėje, atlikti tyrimai skiriasi metodologiškai. NAG sergančių tiriamųjų grupė buvo įtraukta tik vienoje studijoje [169]. Vienoje iš studijų įtraukta ir preperimetrinės glaukomos grupė [294]. Visos keturios studijos įtraukimo kriterijuose nurodė tiriamųjų amžių < 65 m., nors sporadinė vėlyvosios pradžios AL diagnozuojama 65 m. ir vyresniems asmenims. Pažinimo funkcijų vertinimui taikytas MMSE testas, tačiau dviejose studijose glaukoma sergančių ir kontrolinės grupės tiriamiesiems jis nebuvo atliktas [169, 295]. Taip pat studijos skiriasi pagal AL sergančių tiriamųjų stadiją atsižvelgiant į MMSE. AL biologinių žymenų įvertinimas Aβ-PET tyrimu atliktas dvejose studijose, tačiau taikytas tik AL grupės tiriamiesiems, kitų grupių tiriamiesiems vaizdiniai galvos smegenų tyrimai nebuvo atlikti [294, 296].

Remdamiesi ankstesniais tyrimais, kuriuose aprašytos AL ir NAG patogenezės sąsajos bei panašūs tinklainės ir regos nervo pokyčiai ankstyvosiose ligos stadijose, šiame tyrime suformavome atskirą, NAG sergančių tiriamųjų grupę, siekdami nustatyti, ar tinklainės pokyčiai gali atspindėti CNS neurodegeneracinius procesus.

Rizikos veiksnių nustatymas, patogenezės grandžių išaiškinimas bei ankstyvųjų biologinių žymenų identifikavimas yra reikšmingi abiejų ligų atveju. Ankstyva diagnostika ir savalaikis gydymas NAG atveju lemia išsaugotą regos aštrumą, AL atveju – ilgiau išlaikytas pažinimo funkcijas ir žmogaus funkcionalumą.

3. TYRIMO METODAI

3.1. Bioetikos komiteto ir Valstybinės duomenų apsaugos inspekcijos leidimai

Šis atvejo kontrolės tyrimas atliktas Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų (Kauno klinikų) Neurologijos ir Akių ligų klinikose. Tyrimui atlikti gautas Kauno regioninio biomedicininio tyrimų etikos komiteto leidimas atlikti biomedicininį tyrimą (Nr. BE-2-28, 2016-10-06, pratęsimas, Nr. P1-BE-2-28/2016, 2017-07-27) ir Valstybinės duomenų apsaugos inspekcijos leidimas atlikti asmens duomenų tvarkymo veiksmus mokslinio tyrimo tikslais (Nr. 2R-2554 (2.6), 2018 m.). Atliekant tyrimą, buvo laikomasi Helsinkio deklaracijos etinių mokslinių tyrimų principų.

3.2. Tyrimo imtis

Norint nustatyti 84,16 μm gyslainės storio skirtumą tarp grupių (standartinis nuokrypis (SN) 55,03), reikia į vieną tiriamąją grupę įtraukti bent 7 tiriamuosius ($\alpha = 0,05$, $\beta = 0,2$, galia 0,8) [297, 298]. Imties dydis apskaičiuotas pagal formulę, pateiktą 3.2.1 pav.

$$\begin{aligned}k &= \frac{n_2}{n_1} = 1 \\n_1 &= \frac{(\sigma_1^2 + \sigma_2^2/K)(z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2}{\Delta^2} \\n_1 &= \frac{(55,03^2 + 55,03^2/1)(1,96 + 0,84)^2}{84,16^2} \\n_1 &= 7 \\n_2 &= K \times n_1 = 7\end{aligned}$$

3.2.1 pav. Formulė, pagal kurią apskaičiuota tyrimo imtis

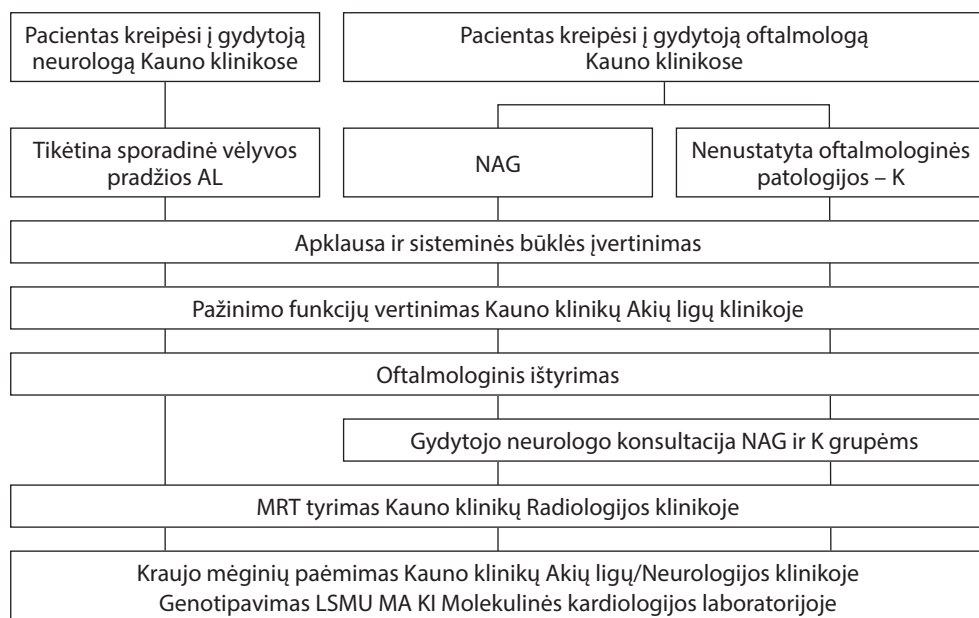
$\Delta = |\mu_1 - \mu_2|$ = absoliutus skirtumas tarp dviejų vidurkių; σ_1 , σ_2 – standartinė deviacija; n_1 – pirmosios grupės imtis; n_2 – antrosios grupės imtis; α – tikimybė pagal I tipo klaidą (0,05); β – tikimybė pagal II tipo klaidą (0,2); z – kritinė Z reikšmė (α ir β); K – santykis tarp grupių.

3.3. Tyrimo struktūra ir tiriamųjų grupių charakteristikos

3.3.1. Tyrimo struktūra

Tiriamųjų atranka, įtraukimas į tyrimą ir ištyrimas vyko 2016–2018 metais Kauno klinikų Akių ligų klinikoje ir Kauno klinikų Neurologijos klinikoje. Galvos smegenų MRT tyrimas atliktas Kauno klinikų Radiologijos klinikoje. *APOE* genotipavimas atliktas LSMU Medicinos akademijos Kardiologijos instituto Molekulinės kardiologijos (MA KI) laboratorijoje. Pacientų įtraukimo į grupes ir ištyrimo schema pateikta 3.3.1.1 pav.

Į tyrimą įtraukti tik įtraukimo kriterijus atitinkantys asmenys, pasirašę informuoto asmens sutikimo formą.



3.3.1.1 pav. Pacientų įtraukimo į grupes ir ištyrimo schema

AL – Alzheimerio liga; K – kontrolinė grupė; Kauno klinikos – Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninė Kauno klinikos; LSMU MA KI – Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Kardiologijos institutas; NAG – normalaus akispūdžio glaukoma.

3.3.2. Tiriamųjų grupių charakteristika

Atliekant šį tyrimą buvo sudarytos dvi tiriamųjų grupės bei viena kontrolinė grupė. Į tyrimą įtraukti tiek vyriškos, tiek moteriškos lyties asmenys nuo 65 metų amžiaus, atitikę įtraukimo/neįtraukimo kriterijus (3.3.2.1 lentelė).

AL tiriamųjų grupę (n = 22) sudarė asmenys, kuriems diagnozuota tikėtina sporadinė Alzheimerio liga pagal NINCDS – ADRDA diagnostinius kriterijus [305]. Dalyvauti tyrime buvo kviečiami pacientai, sergantys vėlyvosios pradžios lengvos ar vidutinės stadijos AL, kurie buvo apsilankę Kauno klinikų Neurologijos klinikos Nervų sistemos ligų ambulatoriniame skyriuje arba gydomi Neurologijos klinikos Neurologijos skyriuje. Jiems ir jų artimiesiems buvo paaiškintas tyrimo tikslas, eiga, gautas rašytinis paciento ar lydinčiojo asmens sutikimas dalyvauti tyrime.

NAG tiriamųjų grupė (n = 37) buvo sudaryta iš tiriamųjų, kuriems nustatyta pirminės atviro kampo glaukomos (PAKG) forma – normalaus aki-spūdžio glaukoma (NAG) ir kurie kreipėsi į Kauno klinikų Akių ligų klinikos Suaugusiųjų konsultacinį diagnostinį skyrių įprastiniam apsilankymui, kurio metu buvo pakviečiami dalyvauti biomedicininiam tyrime.

Kontrolinė grupė (n = 51) – tai Kauno klinikų Akių ligų klinikos Suaugusiųjų konsultaciniame diagnostiniame skyriuje apsilankę sveiki savanoriai asmenys, nesiskiriantys pagal amžių ir lytį, nesergantys akių ir neurodegeneracinės kilmės ligomis ir neturintys pažinimo funkcijų sutrikimo.

3.3.2.1 lentelė. Įtraukimo ir neįtraukimo į tyrimą kriterijai

Įtraukimo kriterijai	Neįtraukimo kriterijai
<i>Visoms grupėms</i>	
1. Amžius ≥ 65 m. 2. Gera funkcinė ir somatinė būklė. 3. Pakankamai skaidrios optinės terpės, leidžiančios vertinti OKT tyrimą. 4. GKRA $\geq 0,6$. 5. Sutikimas dalyvauti tyrime.	1. Pacientas alergiškas arba jautrus vietiniams anestetikams. 2. IOS > 21 mm Hg, aukšto IOS glaukoma, antrinė glaukoma, akių hipertenzija. 3. Akių liga, kuri gali iškreipti tyrimo rezultatus (refrakcijos yda, kai SE $\geq 3,0$ D, amžinė geltonosios dėmės degeneracija, preretininė fibrozė, buvęs akių kraujotakos sutrikimas, regos nervo ligos, nestabili žvilgsnio fiksacija ir kt.), orbitos ar akių trauma anamnezėje. 4. Sunki somatinė būklė (pacientas sergantis nekompensuota kvėpavimo sistemos liga, nekompensuotomis širdies ir kraujagyslių sistemos ligomis, nekompensuotu cukriniu diabetu, inkstų ar kepenų funkcijos nepakankamumas, išplitusi onkologinė liga ir kt.). 5. Išreikštas psichikos sutrikimas (šizoafektiniai sutrikimai, sunki depresija, priklausomybės). 6. Pastovus ir/ar ilgalaikis pažinimo funkcijas veikiančių medikamentų vartojimas, grubus neurologinis deficitas (afazija, parėzė, ryški ataksija, išreikšta ekstrapiramidinė simptomatika ar kitos būklės, kurias įvertino gydytojas neurologas). 7. Pacientai vartojantys sisteminius karboanhidrazės inhibitorius. 8. Grubūs artefaktai atliktuose vaizdiniuose tyrimuose. 9. Paciento (jo atstovo) nesutikimas dalyvauti tyrime.

3.3.2.1 lentelės tęsinys

Įtraukimo kriterijai	Neįtraukimo kriterijai
AL grupė	
1. Gydytojo neurologo nustatyta sporadinė tikėtina vėlyvosios pradžios AL, remiantis diagnostikos kriterijais. 2. MMSE įvertis 18–24 balai (atitinka lengvą – vidutinę ligos stadiją). 3. Pažinimo funkcijų sutrikimas progresuojantis dinamikoje.	1. Įgimtas pažinimo funkcijų sutrikimas (nepakankamumas). 2. Antrinis pažinimo funkcijų sutrikimas (dėl somatinės patologijos, galinčios pasireikšti pažinimo funkcijų sutrikimu: nekompensuotas CD, hipotireozė, vit. B12 stoka, kitos CNS patologijos, depresija ar kt. ligos). 3. Kita demencijos priežastis (kita degeneracinės kilmės demencija, kraujagyslinė demencija).
NAG grupė	
1. Gydytojo oftalmologo nustatyta NAG su būdingais glaukominiais RND bei akipločio pakitimais, IOS paros kreivėje be vaistų nuo glaukomos ne aukštesnis nei 21 mm Hg. 2. Pažinimo funkcijos nesutrikusios (MMSE įvertis 25–30 balų). 3. Savarankiškas kasdienėje veikloje.	1. Pažengę akipločio pakitimai (vidutinis nuokrypis ≥ 12 dB), remiantis Hodapp-Parrish-Anderson klasifikacija. 2. MMSE įvertis 24 balai ir mažiau. 3. Gydytojo neurologo įtarta/nustatyta uždegiminė ar neurodegeneracinė nervų sistemos liga.
Kontrolinė grupė	
1. Pažinimo funkcijos nesutrikusios (MMSE įvertis 25–30 balų). 2. Savarankiškas kasdienėje veikloje.	1. MMSE įvertis 24 balai ir mažiau; 2. Gydytojo neurologo įtarta/nustatyta uždegiminė ar neurodegeneracinė nervų sistemos liga.

AL – Alzheimerio liga; GKRA – geriausias koreguotas regos aštrumas; NAG – normalaus akispūdžio glaukoma; OKT – optinė koherentinė tomografija; IOS – akispūdis; MMSE – trumpas protinės būklės įvertinimo testas.

Visi tiriamieji buvo baltaodžiai Lietuvos Respublikos piliečiai, nuolat gyvenantys Lietuvoje ir laisvai kalbantys bei skaitantys lietuviškai. Į tyrimą nebuvo įtraukti tiriamieji, vartojantys sisteminius karboanhidrazės inhibitorius. Nustatyta, kad nuolatinis sistemiškai skiriamų šios grupės medikamentų vartojimas lemia IKS sumažėjimą dėl sukeliama smegenų skysčio produkcijos slopinimo [299]. Vietiškai naudojamų karboanhidrazės inhibitorių lašų poveikis IKS nėra išsamiau įvertintas, todėl NAG grupės tiriamiesiems vietinis gydymas lašais nuo glaukomos nebuvo nutrauktas.

3.4. Tyrimo schema ir pacientų ištyrimo metodai

Disertacinis darbas buvo atliekamas keliais pagrindiniais etapais:

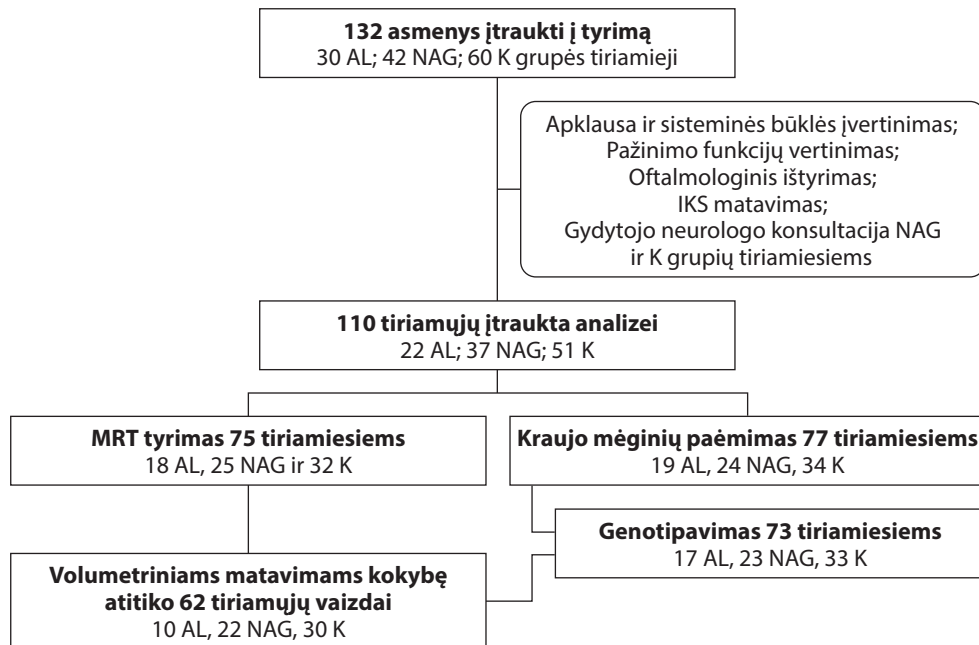
1. Tiriamųjų atranka ir įtraukimas į tyrimą;
2. Tiriamųjų apklausa ir ištyrimas;
3. Duomenų analizė.

3.4.1. Tiriamųjų atranka ir įtraukimas į tyrimą

Visi tiriamieji, atitinkantys įtraukimo kriterijus, su juos gydančio gydytojo sutikimu ir pritarimu, buvo asmeniškai pakviečiami dalyvauti tyrime, supažindinami su tiriamojo darbo tikslu, eiga, metodais. Buvo suteikta informacija apie galimybę jiems patiems pasitraukti iš tyrimo bet kuriame jo etape ir, kad jų dalyvavimas tyrime gali būti sustabdytas gydytojo tyrėjo, paaiškėjus naujai medicininei informacijai (pvz., išryškėjus oftalmologinei patologijai, galinčiai turėti įtakos OKT rezultatams, esant blogiems pažinimo testų rezultatams ar nustačius somatinės būklės, galinčias pasireikšti ar imituoti demencijos sindromą). AL grupės pacientams informacija buvo suteikiama dalyvaujant lydinčiam asmeniui (paciento atstovui), dažniausiai sutuoktiniui arba vaikui. Vieno paciento atstovė buvo nesusijusi giminytės ryšiais (kaimynė), nes tiriamasis tiesioginių giminaičių neturėjo. Visi tiriamieji perskaitė, suprato ir pasirašė (patys arba juos lydintys asmenys) informuoto asmens sutikimo formą. Gavus rašytinį tiriamojo (jo atstovo) sutikimą, buvo pradedamas ištyrimas (antras etapas) arba suplanuota jo data bei tolimesni ištyrimo etapai.

Iš viso į tyrimą įtraukti 132 asmenys: 30 AL sergančių, 42 – NAG sergančių ir 60 sveikų asmenų. Į tolimesnę analizę neįtraukti 8 AL sergantys tiriamieji: 6 dėl nustatytos oftalmologinės patologijos (po 1 dėl amžinės geltonosios dėmės degeneracijos, padidinto IOS, glaukomai būdingų pokyčių OKT ir akipločio tyrime, preretininės fibrozės, prastos OKT kokybės dėl blogos žvilgsnio fiksacijos, refrakcinės ydos) ir 2 dėl stacionarinio gydymo metu nustatytos gretutinės patologijos (nekompensuoto cukrinio diabeto, mišrios demencijos). Iš NAG sergančių grupės neįtraukti 5 tiriamieji (2 dėl MMSE įverčio < 25 balai, 3 neatvyko gydytojo neurologo konsultacijai). Iš kontrolinės grupės neįtraukti 9 tiriamieji (3 dėl MMSE įverčio < 25 balai, 3 po gydytojo neurologo konsultacijos, 2 neatvyko gydytojo neurologo konsultacijai, 1 tiriamoji, Lietuvos Respublikos pilietė, augusi JAV, neatliko ACE-R testo žodinio sklandumo užduoties).

Į tyrimą įtrauktų asmenų bei atliktų tyrimų ir pacientų skaičiaus grupėse schema pateikta 3.4.1.1 pav.



3.4.1.1 pav. Atliktų tyrimų ir pacientų skaičiaus grupėse schema

AL – Alzheimerio liga; IKS – neinvazinis intrakranijinis spaudimas; K – kontrolinė grupė; NAG – normalaus akispūdžio glaukoma.

3.4.2. Tiriamųjų apklausa ir ištyrimas

Tiriamosios ir kontrolinė grupės buvo tiriamos pagal tokią pačią metodiką. Ištyrimas buvo atliekamas vienkartinai, per vieną arba du vizitus (priklausomai nuo grafiko MRT tyrimui ar gydytojo neurologo konsultacijos NAG ir kontrolinės grupės tiriamiesiems). Ištyrimo seka pateikta 3.4.2.1 lentelėje. Vieno tiriamojo ištyrimas truko apie 3 val. Oftalmologinis ištyrimas atliktas abiemis tiriamųjų akimis, tačiau siekiant išvengti šališkumo dėl galimos abiejų akių duomenų tarpusavio priklausomybės, statistinei analizei atsitiktiniu būdu buvo parinkta tik viena kiekvieno tiriamojo akis [300].

3.4.2.1 lentelė. Tyrimų seka

Eil. Nr.	Tyrimo proceso seka
1.	Apklausa (anamnezės duomenys)
2.	AKS ir ŠSD matavimas. KMI nustatymas
3.	Pažinimo funkcijų įvertinimas testais
4.	Autorefraktometrija ir GKRA nustatymas
5.	Oftalmologinis ištyrimas (biomikroskopija, akies dugno apžiūra, gonioskopija)
6.	Tonometrija
7.	Perimetrija
8.	Biometriniai matavimai (pachimetrija, akies ašies ilgis)
9.	Neinvazinis intrakranijinio spaudimo matavimas
10.	Optinė koherentinė tomografija
11.	Gydytojo neurologo konsultacija NAG ir K grupių tiriamiesiems
12.	Kraujo mėginių paėmimas; Genotipavimas
13.	Magnetinio rezonanso tomografija; volumetriniai matavimai FreeSurfer programa
14.	Formulių panaudojimas

AKS – arterinis kraujo spaudimas; GKRA – geriausias koreguotas regos aštrumas; K – kontrolinė; KMI – kūno masės indeksas; NAG – normalaus akispūdžio glaukoma; ŠSD – širdies susitraukimų dažnis.

3.4.2.1. Anketiniai apklausos duomenys

Pagal sudarytą tyrimo anketą buvo surinkti demografiniai duomenys (amžius, lytis), anamnezė apie akių ir sisteminės ligas bei galimus rizikos veiksnius (rūkymas, išsilavinimas ir bendras mokymosi metų skaičius, širdies ir kraujagyslių ligos bei smegenų kraujotakos sutrikimai, galvos smegenų trauma anamnezėje), operacijas, vartojamus medikamentus, naudojamus akių lašus bei šeimninę glaukomos ir demencijos anamnezė.

3.4.2.2. AKS ir širdies susitraukimų dažnio matavimas.

Kūno masės indekso nustatymas

Arterinio kraujo spaudimo (AKS) matavimai atlikti auskultaciniu būdu, naudotas mechaninis kraujospūdžio matavimo aparatas Riester Pressica ir stetofonendoskopas Riester Duplex (Rudolf Riester, Vokietija). AKS matuotas pagal klinikines rekomendacijas: manžete apgaubus dešinįjį žastą, tiriamiesiems patogiai sėdint po 5 minučių ramybės laikotarpio [301]. Siekiant sumažinti paklaidą, atlikti 3 matavimai kas 2 min., apskaičiuotas antrojo ir trečiojo matavimų vidurkis, kuris buvo naudotas taikant formules. Širdies susitraukimų dažnis (ŠSD) įvertintas auskultaciniu būdu.

Kūno masės indeksas (KMI) skaičiuotas pagal standartinę formulę: $KMI = \text{kūno masė (kg)} / \text{ūgis (m)}^2$. Ūgiui matuoti naudota prie sienos fiksuota ūgio matuoklė. Svorio įvertinimui naudotos mechaninės svarstyklės.

3.4.2.3. Pažinimo funkcijų įvertinimas testais

Pažinimo (kognityvinės) funkcijos vertintos pirmoje dienos pusėje, išlaikant sąlygą, kad 30–90 min. iki neuropsichologinių testų taikymo nebūtų atliekamos kitos diagnostinės procedūros ar išplėstinės konsultacijos. Vertinimui taikyti šie testai ir klausimynai:

Adenbruko kognityvinis tyrimas (testas), ACE-R (angl. *Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised, ACE-R*) – tai plačiai taikoma demencijos atrankos skalė sukurta Kembridžo universitetinėje Adenbruko ligoninėje [302]. ACE-R testą sudaro visos MMSE dalys bei papildomos atminties, kalbos bei erdvių – konstrukcinių gebėjimų užduotys (1 priedas).

Atmintis vertinama išskiriant į semantinę (4 klausimai sutelkti į bendrą išprusimą) ir epizodinę atmintį (trijų žodžių prisiminimas, fiktyvaus asmens vardo, adreso prisiminimas ir atpažinimas).

Kalbos funkcijos vertinimui skirtos semantinės trijų pakopų žodinės instrukcijos supratimo, užrašyto sakinio skaitymo ir suvokimo, sakinio sukūrimo ir užrašymo, paveikslėlių įvardinimo ir jų susiejimo, žodžių ir frazių pakartojimo ir sudėtingo tarimo žodžių skaitymo užduotys.

Kaktinės skilties funkcijos įvertinimui taikomos dvi greitos užduotys: žodžių vardijimo (per 1 min. įvardinti kuo daugiau žodžių, prasidedančių P raide) ir kategorinio sklandumo (1 min. laiko vardijami gyvūnų pavadinimai, prasidedantys bet kokia raide).

Erdvių – konstrukcinių funkcijų vertinimas apima iš MMSE perkeltą persidengiančių penkiakampių kopijavimo užduotį bei papildomas kubo ir laikrodžio piešimo bei taškų skaičiavimo ir išskaidytų raidžių identifikavimo užduotis.

Orientacijos ir dėmesio vertinimui skirtos užduotys perkeltos iš MMSE: apima orientacijos laike (metai, mėnuo, data, savaitės diena) ir erdvėje (šalis, miestas, įstaiga) įvertinimą bei dėmesio patikrą, atliekant atimties iš 100 po 7 užduotį arba pakartojant žodį atbuline tvarka.

Didžiausias galimas ACE-R testo įvertis yra 100 balų, slenkstinė vertė LKS nustatymui – 88 balai (jautrumas 94 proc., specifiškumas 89 proc.), slenkstinė vertė demencijai – 82 balai (jautrumas 84 proc., specifiškumas 100 proc.) [303]. Testas atliekamas vidutiniškai per 15 min.

Svarbu pažymėti, kad dėl pasikeitusių MMSE autorių teisių, lietuviška ACE-R testo versija tapo nebenaudotina. Atnaujinus testą ir pasirodžius

ACE-III versijai anglų kalba, 2024 m. buvo pristatyta atnaujinta bei validuota ACE-III forma lietuvių kalba [304].

Protinės būklės mini testo, MMSE (angl. *Mini-Mental State Exam, MMSE*) rezultatas vertintas kaip sudėtinė ACE-R testo dalis. Maksimali testo vertė yra 30 balų. 20–24 balai žymi – lengvą kognityvinį sutrikimą, 11–19 – vidutinį kognityvinį sutrikimą. Lietuvoje šis testas įėjo į klinikinių tikėtinos AL diagnozavimo kriterijų sąrašą [305] ir buvo taikomas nuo jo adaptacijos lietuvių kalba 2000 m. [306].

Laikrodžio piešimo testas, LPT (angl. *Clock Drawing Test, CDT*) buvo atliekamas tiriamiesiems duodant A4 formato lapą su jame nupieštu apskritimu. Tiriamųjų buvo prašoma pažymėti laiką 11:10. Vertinimui pasirinkta metodika pagal Rakusa, balais nuo 0 iki 4, skiriant po vieną balą už kiekvieną teisingai nupieštą laikrodžio komponentą (teisingai pažymėtą 12 valandą, simetriškai išdėstytus 3, 6 ir 9 skaičius, abi rodykles tinkamoje padėtyje), pažymėta testo atlikimo trukmė [307].

3.4.2.4. Autorefraktometrija ir geriausio koreguoto regos aštrumo ištyrimas

Objektyvi tiriamųjų refrakcija dioptrijomis nustatyta kompiuteriniu autorefraktometru „Accuref-K 9001“ (Shin-Nippon, Japonija). Sferinis ir cilindrinis elementai nustatyti 0,25 D žingsniu, o cilindro ašis – 1° žingsniu. Rezultatas gautas iš mažiausiai 3 matavimų. Tolimesnei analizei pasirinktas autorefraktometru nustatytas sferinis ekvivalentas (apskaičiuojamas kaip sferinės refrakcijos ir pusės cilindro suma). Visiems tiriamiesiems Sneleno metodu nustatytas geriausias koreguotas regos aštrumas (GKRA) į tolį su pagal autorefraktometrijos duomenis parinkta optimalia optine korekcija. Tyrimas atliktas 5 metrų atstumu. Viršutinė eilutė vertinama 0,1, kiekviena žemesnė eilutė turi 0,1 didesnę reikšmę. Normalus regos aštrumas pagal Sneleną yra 1,0 (atitinka apatinę eilutę).

3.4.2.5. Oftalmologinis ištyrimas

Standartiniu biomikroskopu (plyšine lempa) buvo atlikta priekinio akies segmento apžiūra, įvertinta priekinio segmento būklė, ar nėra ūmių pakitimų, dėl kurių tolimesnis ištyrimas nebūtų galimas (pvz. uždegimas) ar pakitimų, kurie galėtų iškreipti tyrimo rezultatus (pvz., ryški katarakta, ragenos drumsytys ir kt.). Oftalmoskopija (akių dugno apžiūra) atlikta naudojant asferinį +90 D lęšį (Volk, JAV). Vertintas RND, geltonoji dėmė, tinklainė, kraujagyslės ir jų pakitimai, galintys turėti įtakos tyrimo rezultatams (pvz. mielinizuotos nervo skaidulos, degeneraciniai pakitimai geltonosios dėmės srityje, CD

retinopatijai būdingi pakitimai tinklainėje). Priekinės kameros kampo apžiūrai (gonioskopijai) atlikti naudotas trijų veidrodžių Goldman lęšis (Volk, Three-Mirror Lens, Ohajas, JAV)

3.4.2.6. Tonometrija

IOS matuotas aplanacinės tonometrijos būdu (Goldmano tonometru) suplokštinant rageną. Prieš tyrimą akys buvo nujautrintos proksimetakaino 0,5 proc. lašais, ašarų plėvelė nudažyta prie apatinio voko junginės priglaudžiant fluoresceinu impregnuotą lapelį. Matavimas atliekamas tiriamajam sėdint prie plyšinės lempos, jos mėlynoje šviesoje tonometro antgalis priglaudžiamas prie ragenos, stebimi du puslankiai, kurie, sukant tonometro rankenėlę, susiliečia vidiniais paviršiais. Jėga, kurios reikia suplokštinti rageną, tiesiogiai proporcinga IOS. IOS dydis išreikštas mm Hg [308]. Atlikti 3 matavimai, išvestas vidurkis.

3.4.2.7. Perimetrija

Perimetrija (akipločio tyrimas) buvo vertinta atliekant kompiuterinę perimetriją (24-2 SITA-Fast strategy; Humphrey Standard Perimetry, Carl Zeiss Meditec, Vokietija). Tirtas centrinis 24° regos laukas, kuris sudarytas iš 54 taškų tinklelio. Naudotas baltas, Goldman III stimulus, kurio trukmė 200 ms, bei greita tyrimo strategija. Tyrimas buvo laikomas nevertinamu, jei fiksacijos klaidų buvo > 20 proc., o klaidingai teigiamų bei klaidingai neigiamų klaidų > 33 proc. Akipločio tyrime buvo vertinti duomenys: vidutinis nuokrypis, modelio standartinis nuokrypis, regos funkcijos indeksas, klaidų skaičius bei atlikimo trukmė sekundėmis.

3.4.2.8. Biometriniai matavimai

Centrinis ragenos storis (pachimetrija) ir akies ašies ilgis matuotas Alcon OcuScan RxP (Alcon Laboratories, JAV) ultragarso aparatu. Ragenos storis matuotas 20 MHz dažnio pachimetro davikliu ragenos centre automatinio režimu (aparato matavimų tikslumas 5 μ m, skiriamumas 1 μ m; pateikiamas 10 matavimų rezultatų vidurkis). Akies ašies ilgis matuotas 10 MHz dažnio A-scan biometriniu davikliu atliekant matavimus ragenos centre automatinio režimu (aparato matavimų tikslumas 0,1 mm, pateikiamas apskaičiuotas 10 matavimų rezultatų vidurkis).

3.4.2.9. Neinvazinis intrakranijinio spaudimo matavimas

Neinvazinis IKS buvo matuojamas Lietuvos mokslininkų sukurtu dviejų gylių transkranijiniu doplerio aparatu (Vittamed UAB, Kaunas, Lietuva). Tyrimui naudojamas modifikuotas ultragarsinis daviklis, vienu metu vertinantis kraujotakos signalus vidinėje (intrakranijinėje) bei išorinėje (ekstrakranijinėje) akinės arterijos dalyse. Anatomiškai šiuos du akinės arterijos segmentus atskiria kietasis smegenų dangalas regos nervo kanalo viduje, o doplerinių signalų parametrai (pvz., pulsacijos indeksas ir kt.) skiriasi, kadangi intrakranijinė arterijos dalis yra veikiamą IKS, o ekstrakranijinė – išorinio spaudimo. Jei išorinė akinės arterijos dalis būtų paveikta išorinio slėgio, lygaus IKS, tuomet doplerinių signalų parametrai būtų vienodi ir IKS būtų lygus pritaikytam išoriniam slėgiui. Atliekant matavimus šiuo metodu, nereikia individualaus kalibravimo, kadangi vienu metu vertinami tos pačios arterijos skirtingi segmentai, o kraujagyslės diametras ir kiti rodikliai (paciento AKS, kūno sandara, hidrodinaminis akies obuolio arterijų pasipriešinimas ir kt.) vienodai veikia abu arterijos segmentus ir neturi įtakos pusiausvyros taško suradimui [309].

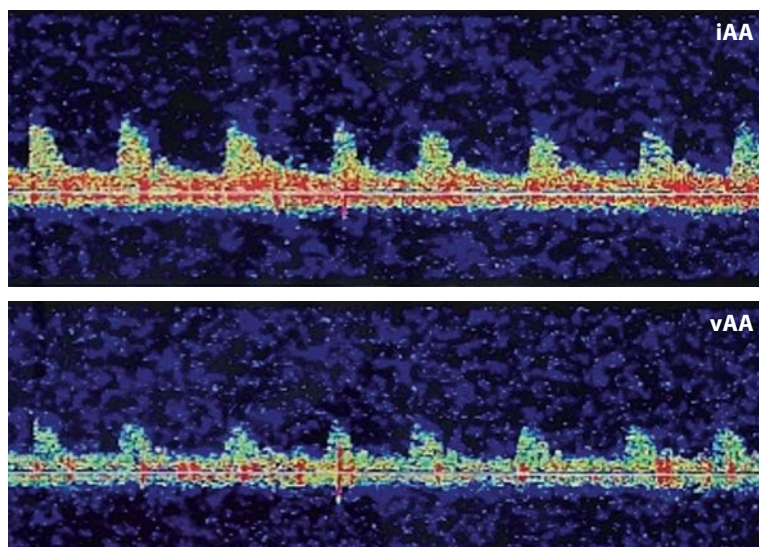
Tyrimas atliekamas pacientui gulint ant nugaros švelniai užmerkus akis ir žiūrint tiesiai priešais save. Ant galvos uždedamas specialus akinių tipo rėmas su įmontuotais laikikliais, fiksuojančiais ultragarsinį daviklį ir leidžiančiais keisti jo padėtį visomis kryptimis. Ant daviklio, vidinėje rėmo pusėje, dedama elastinga tuščiavidurė pagalvėlė, daviklis sutepamas ultragarsiniams tyrimams skirtu geliu ir be papildomo spaudimo glaudžiamas ant užmerktos akies viršutinio voko (3.4.2.9.1 pav.).

Tuomet atliekama abiejų akinės arterijos segmentų kraujotakos signalų paieška. Ekrane galima pasirinkti matavimo gylį, stebėti signalų kreives (3.4.2.9.2 pav.). Esant tinkamiems kraujotakos signalams, buvo pradedamas matavimas – aplink daviklį esanti elastinga pagalvėlė automatiškai palaipsniui, 4 mm Hg žingsniu, pripučiama keliant slėgį iki 20–25 mm Hg. Toks slėgis yra nepavojingas žmogaus sveikatai. Programinė įranga fiksuoja abiejų akinės arterijos segmentų parametrus, užfiksavo išorinio slėgio dydį, kuriam esant abiejų segmentų parametrai buvo vienodi, ir pateikė absoliučią neinvazinio IKS reikšmę mm Hg. Gavus IKS < 10 mm Hg, tyrimas buvo kartojamas, keliant spaudimą nuo 2 iki 12 mm Hg, 2 mm Hg žingsniu.



3.4.2.9.1 pav. Tyrimo naudojamo rėmo nuotraukos

(A) akinių tipo rėmo su fiksuotu ultragarsiniu davikliu ir priglausta elastinga tuščiavidure pagalvėle vidinėje pusėje, (B) rėmas uždėtas tiriamajam.



3.4.2.9.2 pav. Akinės arterijos išorinio ir vidinio segmentų kraujotakos signalai

iAA – išorinio akinės arterijos segmento signalai (gylis ~ 45 mm), vAA – vidinio akinės arterijos segmento signalai (gylis ~ 55 mm).

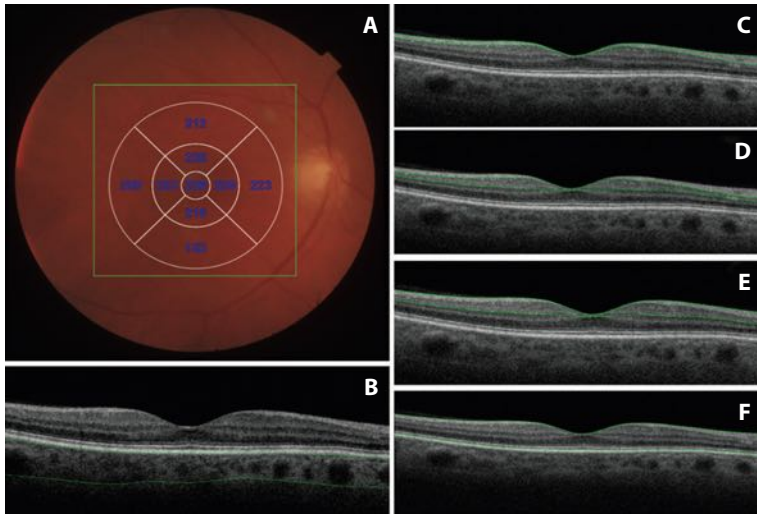
3.4.2.10. Optinė koherentinė tomografija

Geltonosios dėmės ir RND struktūriniai parametrai įvertinti atlikus OKT tyrimą. Tyrime naudotas kintamo šviesos ilgio (angl. *swept-source*, *SS-OCT*) OKT aparatas (DRI OCT Triton plus (Ver.10.13), Topcon, Japonija). Tai neinvazinis tyrimo metodas, paremtas labai trumpų šviesos bangų (1050 nm) atspindėjimu nuo įvairių tinklainės sluoksnių ir RND ir jų užregistravimu specialiu detektoriumi bei dviejų ir trijų dimensių tomografinių vaizdų sukūrimu. Skenavimo greitis – 100 000 skenų per sekundę. SS-OKT aparatas suteikia galimybę tiksliau įvertinti gilesnes akies struktūras, ypač G, palyginti su senesnės metodikos OKT aparatais [310, 311]. Tyrimas yra greitas, neskausmingas, neturintis žmogaus organizmui žalingo radiacijos poveikio, paprastai nesukeliantis jokių pojūčių, atliekamas pritemdytoje patalpoje. Tiriamajam parinkta patogi sėdima padėtis prieš aparatą, pritaikytas patogus aparato aukštis, galvos padėtis buvo laisvai fiksuojama tiriamajam padėjus smakrą ir atrėmus kaktą, prašoma žiūrėti į fiksacijos tašką aparate. Prieš tyrimą taikytas vyzdžio plėtimas Tropicamido 10 mg/ml lašais.

Visiems tiriamiesiems atliktas tyrimas geltonosios dėmės srityje (režimu 3D Macula V/H $7,0 \times 7,0$ mm – 512×128) bendram ir atskirų tinklainės sluoksnių bei G storio įvertinimui. Vertintas bendras matuoto sluoksnio storis (vidurkis) bei 9 polaukiuose (segmentuose) pagal ETDRS-9 geltonosios dėmės tinklėlį. ETDRS tinklėlyje išskiriami centrinis segmentas, vidiniai (viršutinis, apatinis, nazalinis, temporalinis) ir išoriniai (viršutinis, apatinis, nazalinis, temporalinis) segmentai (3.4.2.10.1 pav.).

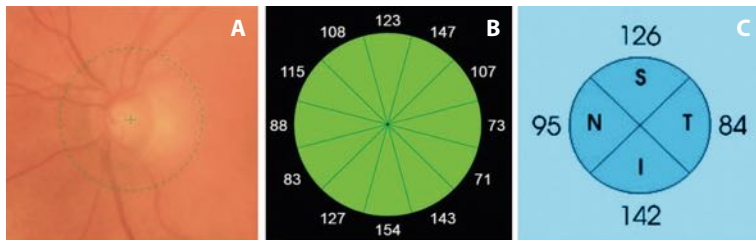
Atliktas RND tyrimas (režimu 3D $6,0 \times 6,0$ mm – 512×256) ir įvertinti atskirų tinklainės sluoksnių (TNSS, GLS+ komplekso ir GLS++ komplekso) bei G storiai 12 segmentų, 4 kvadrantuose (viršutiniame, apatiniame, nazaliniame, temporaliniame) bei bendras sluoksnio storis (3.4.2.10.2 pav.). Taip pat įvertinti topografiniai RND parametrai: RND plotas, neuroretininis kraštas, horizontalus ekskavacijos ir disko santykis, vertikalus ekskavacijos ir disko santykis, ekskavacijos tūris.

Skaitinės matavimų vertės gautos automatiškai, naudojant aparate instaliuotą programinę įrangą (IMAGEnet 6 V.1.14.8538). Į analizę įtraukti tik geros kokybės vaizdai.



3.4.2.10.1 pav. Optinė koherentinė tomografija geltonosios dėmės srityje
vertinti sluoksniai ETDRS tinklelio segmentuose

(A) ETDRS-9 tinklelio segmentai, kuriuose matuoti B–F sluoksnių storiai (μm); (B) gyslainės (G) storis (nuo tinklainės pigmentinio epitelio iki gyslainės – odenos sandūros); (C) TNSS storis (nuo vidinės ribojančiosios membranos ir tinklainės nervinių skaidulų sandūros iki ganglinių ląstelių sluoksnio); (D) GLS+ komplekso storis (nuo TNSS ir ganglinių ląstelių sluoksnio sandūros iki vidinio tinklinio sluoksnio ir vidinio branduolių sluoksnio sandūros); (E) GLS++ komplekso storis (nuo vidinės ribojančiosios membranos iki vidinio tinklinio sluoksnio ir vidinio branduolių sluoksnio sandūros); (F) visos tinklainės (T) storis (nuo išorinės ribojančiosios membranos iki tinklainės pigmentinio epitelio).



3.4.2.10.2 pav. Segmentai, kuriuose atlikti optinės koherentinės
tomografijos matavimai regos nervo disko srityje
(A) sritis, kurioje atliekami matavimai; (B) 12 segmentų tinklelis, (C) kvadrantų
tinklelis.

3.4.2.11. Gydytojo neurologo konsultacija

Visiems tiriamiesiems gydytojas neurologas atliko standartinį neurologinės būklės vertinimą. Jo metu objektyvizuota židininė ir ekstrapiramidinė simptomatika, įvertintos būklės, galinčios patekti į neįtraukimo kriterijus. Neurologinės būklės vertinimą atliko gydytoja neurologė Evelina Grušauskienė.

3.4.2.12. Kraujo mėginių paėmimas, DNR išskyrimas ir *APOE* geno polimorfizmų tyrimas

APOE geno polimorfizmų tyrimui buvo paimti veninio kraujo mėginiai į vakuuminius 5 ml talpos mėgintuvėlius su etilendiamintetraacetatu, kad nesusidarytų mikrokrešuliai. Atlikta vienkartinė periferinės venos (vidurinės alkūnės venos) punkcija, paimti du kraujo mėginiai, laikantis reglamentuotų procedūros atlikimo metodikos reikalavimų. Kraujo mėginių paėmimą atliko Kauno klinikų Neurologijos klinikos arba Kauno klinikų Akių ligų klinikos slaugytojos. DNR išskyrimą atliko LSMU MA KI Molekulinės kardiologijos laboratorijos vyresnioji laborantė Ona Rūta Šereivienė. *APOE* geno polimorfizmų tyrimą atliko LSMU MA KI Molekulinės kardiologijos laboratorijos mokslo darbuotoja dr. Vaiva Patamsytė.

77 tiriamųjų DNR buvo išskirta remiantis druskų nusodinimo metodu iš periferinio kraujo baltųjų kraujo ląstelių: centrifuguojant surenkami leukocitai, suspenduojami buferiniame tirpale, detergentais suardomos ląstelių membranos, atliekama baltymų hidrolizė proteinaze K, deproteinizacija – chloroformu ir DNR išsodinama etanolio. Prieš atliekant tikro laiko polimerazės grandinės reakciją (TL-PGR), „NanoDrop 2000“ (Thermo Scientific, USA) spektrofotometru išmatuota išskirtos DNR koncentracija bei mėginio švrumas.

APOE geno rs429358 ir rs7412 vieno nukleotido polimorfizmų tyrimas atliktas TL-PGR metodu pagal gamintojo darbo protokolą (TaqMan® Genotyping assays; *Thermo Fisher Scientific, Inc.*, Pleasanton, CA, JAV). Atlikta DNR denatūracija, pradmenų hibridizacija, elongacija. Cikliškai kartojant šiuos etapus, eksponentiškai padidėja DNR kiekis.

3.4.2.12.1 lentelėje pateikti *APOE* genotipai ir atitinkami aleliai. Galimi 6 genotipų variantai: $\epsilon 2/\epsilon 2$, $\epsilon 2/\epsilon 3$, $\epsilon 3/\epsilon 3$, $\epsilon 2/\epsilon 4$, $\epsilon 3/\epsilon 4$ ir $\epsilon 4/\epsilon 4$.

3.4.2.12.1 lentelė. APOE haplotipai (SNP deriniai) ir atitinkami aleliai (adaptuota pagal: Gkouskou ir bendraaut. [312])

Alelis	ε2	ε3	ε4
Haplotipas	rs429358 (T) rs7412 (T)	rs429358 (T) rs7412 (C)	rs429358 (C) rs7412 (C)

APOE – apolipoproteino E genas.

Paruoštas atitinkamas TL-PGR mišinys, naudojant šiuos reagentus: buferis (TaqMan Universal PCR Master Mix II, *Thermo Fisher Scientific*, Lietuva), genotipavimo rinkinys su pradmenimis ir molekuliniiais zondais (Genotyping Assay, *Thermo Fisher Scientific*, JAV) bei sterilus vanduo („Thermo Fisher Scientific“, Lietuva). Genotipavimo reakcijai panaudota 1 μl genominės tiriamųjų DNR ir 9 μl PGR reakcijos mišinio, išpilstant į 96 šulinėlių plokštelę. Individo genotipai nustatyti naudojant „Alelių nustatymo“ programą (angl. „*Allelic Discrimination*“) pagal skirtingų detektorių fluorescencijos intensyvumo santykį. *APOE* geno rs429358 ir rs7412 polimorfizmo pasiskirstymas atitiko Hardžio-Veinbergo dėsnį (abiem atvejais $p = 0,637$). Gauti genotipavimo duomenys panaudoti statistiniams skaičiavimams.

3.4.2.13. Galvos smegenų MRT tyrimas ir volumetriniai matavimai

MRT – neinvazinis, neskausmingas ir neturintis žmogaus organizmui žalingo radiacijos poveikio tyrimas. Tyrimo metu pastovaus magnetinio lauko, magnetinio lauko gradientų ir elektromagnetinių bangų pagalba gaunami įvairių krypčių tiriamos srities, šiuo atveju galvos smegenų, pjūviai. Prieš tyrimą visi tiriamieji buvo informuoti apie procedūrą, jos eigą, galimus pojūčius ar nepatogumus procedūros metu. Buvo prašoma užpildyti specialų klausimyną, kurio tikslas išsiaiškinti, ar nėra su tyrimu susijusių kontraindikacijų. Skenavimas atliekamas pacientui gulint ant specialaus medicininėmis pagalvėlėmis iškloto stalo. Atliekant tyrimą girdimi kalimo, stuksenimo pobūdžio garsai, todėl tiriamajam buvo pasiūloma užsidėti specialias ausines ar duodami vienkartiniai ausų kamšteliai. Jokių pojūčių paprastai nejaučiama, tačiau, jei yra metalinių daiktų kūne, ant kūno ar drabužių, yra tatuiruočių, permanentinis makiažas, tiriamieji gali jausti tvinkčiojimą, tinimą, kaitimą jų vietose. Siekiant geros tyrimo kokybės ir aukštos gaunamų vaizdų skiriamosios gebos, paciento buvo prašoma ramiai gulėti per visą tyrimą. Tyrimas atliktas be kontrastinės medžiagos leidimo į veną, dėl to nebuvo su kontrastine medžiaga ar dūriu į veną susijusių galimų komplikacijų. Skenavimas truko apie 30 min.

Galvos smegenų MRT tyrimas atliktas 1,5 T Siemens MAGNETON Aera (Vokietija) aparatu. Tyrimo laikotarpiu aparate nebuvo įdiegta sistemos

atnaujinimų ar atlikta kitų programinių pakeitimų. Tyrimai atlikti nenaudojant kontrasto, standartinėmis sekomis sagitaliniuose ir ašiniuose pjūviuose. Prieš atliekant volumetrinius matavimus visos MRT vaizdų sekos buvo įvertintos patyrusio gydytojo radiologo, siekiant atmesti galimus ne neurodegeneracinės kilmės pakitimus (tiek židinius, tiek difuzinius). MRT vaizdų vertinimą atliko gydytojas radiologas prof. Saulius Lukoševičius.

Volumetriniams matavimams iš Kauno klinikų radiologinių vaizdų archyvavimo sistemos iškelti MRT tyrimų T1Wmpr/p2/iso sekos ašinės plokštumos DICOM failai konvertuoti į .mgz formatą. Volumetriniai smegenų struktūrų matavimai atlikti Freesurfer v7.0 vaizdų analizės rinkiniu (Harvard, MA, USA, <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>) naudojant vieną kompiuterį su instaliuota Linux CentOS 7 operacine sistema. Informacija apie šią programą bei techniniai naudojimosi ypatumai išsamiai aprašyti oficialioje programos internetinėje svetainėje (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/FreeSurferWiki#References>).

Volumetrinius matavimus atliko gydytojas radiologas Simonas Jesmanas.

Freesurfer programa leidžia apskaičiuoti pasirinktų galvos smegenų struktūrų tūrį bei storį atlikdama judesio korekciją, smegenų audinio išskyrimą naudodama vandens – paviršiaus sąlyčio atskyrimą, automatinę Talairach transformaciją, požievių baltosios ir pilkosios medžiagos struktūrų tūrinę segmentaciją, intensyvumo normalizaciją, mozaikinį pilkosios – baltosios smegenų medžiagos ribos atskyrimą, automatinę topologinę korekciją, pilkosios – baltosios medžiagos ir pilkosios medžiagos – smegenų skysčio tinkamą ribų atskyrimą remiantis intensyvumo gradientu. T1W MPRAGE 1 mm storio vaizdams pritaikius *recon-all* scenarijų (angl. *script*) buvo sukurtas žievės storio ir tūrio maketas. Analizei pasirinkome žievės storio, o ne tūrio įverčius dėl anksčiau aprašytos aukštesnės žievės storio vertės AL diagnostikoje ir mažesnio priklausomumo nuo galvos dydžio [313]. Žievės regionų segmentacija atlikta remiantis Desikan–Killiany atlasu. Buvo atliekamas smegenų struktūrų modeliavimas sferiniame smegenų atlase, kuris panaudoja individualių žievės klosčių išsidėstymą žievinei geometrijai atitikti tarp tiriamųjų, smegenų žievės suskirstymą į vingius ir vagas bei kitų požievių struktūrų išskyrimą.

3.4.2.14. Formulų panaudojimas

Hemodinaminiai rodikliai buvo apskaičiuoti pagal šias formules:

- Vidutinis AKS = diastolinis AKS + $1/3$ (sistolinis AKS – diastolinis AKS);
- Pulsinis spaudimas = sistolinis AKS – diastolinis AKS
- Akies perfuzinis spaudimas (APS) = $2/3$ vidutinis AKS – IOS;

- Sistolinis APS = sistolinis AKS – IOS;
- Diastolinis APS = sistolinis AKS – IOS;
- Galvos smegenų perfuzinis spaudimas (SPS) = vidutinis AKS – IOS.

Regos nervo akytosios plokštelės sienelių spaudimų skirtumas (APSSS) = IOS – IKS;

3.4.3. Duomenų analizė

Statistinė duomenų analizė atlikta SPSS statistikos programiniu paketu (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 29.0 (Armonk, NY: IBM Corp)). Grafikai paruošti SPSS statistikos programiniu paketu (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 29.0 (Armonk, NY: IBM Corp) ir Microsoft Office (JAV) programiniu paketu.

Tyrimo duomenis sudarė kiekybiniai ir kokybiniai (nominaliniai) požymiai. Hipotezės, ar kiekybinių požymių reikšmių skirstinys yra normalusis (Gauso), tikrintos taikant *Kolmogorov–Smirnov* arba *Shapiro–Wilk* kriterijų. Kiekybiniai parametrai, neatitinkantys normaliojo skirstinio, aprašyti kaip mediana (1 kvartilis – 3 kvartilis), t.y. 25 ir 75 procentilės. Kiekybiniai parametrai, atitinkantys normalųjį skirstinį, aprašyti kaip aritmetinis vidurkis bei standartinis nuokrypis (SN). Kokybinių rezultatų kintamieji pateikti dažniu (proc.). Duomenų, neturėjusių normaliojo skirstinio, analizei naudoti neparametriniai statistiniai metodai. Trijų grupių palyginimui taikytas *Kruskal–Wallis* kriterijus, dviejų grupių palyginimui – *Mann–Whitney* kriterijus. Koreliacijoms apskaičiuoti buvo taikomas *Pearson* koreliacijos koeficientas (r), kai duomenys atitiko normalų skirstinį, ir *Spearman* koreliacijos koeficientas (ρ), kai buvo mažos imtys arba duomenys neatitiko normalaus pasiskirstymo.

Tirtų parametrų jautrumui ir specifiškumui palyginti naudotos ROC (angl. *Receiver Operating Characteristics*) kreivės, apskaičiuojant plotą po kreive (angl. *Area Under the Curve*, *AUC*). Prognozavimui, remiantis lyginamosios analizės reikšmingais skirtumais, buvo taikyta dvinarė logistinė regresinė analizė.

Skirtumai ar ryšys tarp požymių buvo laikomi statistiškai reikšmingais, kai $p < 0,05$. Atliekant porinius palyginimus trijose grupėse, pateikiamas reikšmingumo lygmuo pritaikius *Bonferroni* korekciją.

4. REZULTATAI

4.1. Tiriamųjų grupių charakteristikos

Iš viso tyrime dalyvavo 132 asmenys. Galutinei analizei įtraukta 110 tiriamųjų, iš jų – 22 sergantys AL, 37 – NAG ir 51 kontrolinės grupės asmuo. Amžius ir lytis tarp grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė (4.1.1 lentelė).

4.1.1 lentelė. Tiriamųjų grupių demografiniai duomenys

Charakteristika	Grupė			p reikšmė
	AL (n = 22)	NAG (n = 37)	K (n = 51)	
Amžius, metai mediana (25–75 proc.)	75,0 (72,5–78,0)	73,0 (69,0–76,0)	71,0 (68,0–75,0)	H(2) = 5,045, p = 0,093
Lytis				
Vyrai, n (proc.)	10 (45,5)	8 (22,2)	12 (23,5)	$\chi^2(3) = 4,461$, p = 0,107
Moterys, n (proc.)	12 (55,5)	29 (77,8)	39 (76,5)	

Amžiaus palyginimui tarp grupių taikytas neparametrinis Kruskal–Wallis testas, pasiskirstymas pagal lytį tarp grupių lygintas χ^2 testu, p – statistinio reikšmingumo lygmuo (p < 0,05). AL – Alzheimerio ligos grupė; K – kontrolinė grupė; n – tiriamųjų skaičius; NAG – normalaus akispūdžio glaukomos grupė.

ŠSD didesnis (p < 0,05), o diastolinis AKS buvo mažesnis AL grupėje, palyginti su kitomis grupėmis (p < 0,05). 4.1.2 lentelėje pateikti tiriamųjų grupių antropometriniai duomenys.

4.1.2 lentelė. Tiriamųjų grupių antropometriniai duomenys

Charakte- ristika	Grupė			p reikšmė
	AL (n = 22)	NAG (n = 37)	K (n = 51)	Poriniai palyginimai, p
	Mediana (25–75 proc.)			
KMI, kg/m ²	26,0 (24,5–27,7)	26,4 (24,6–29,5)	27,5 (24,9–28,70)	H(2) = 1,242, p = 0,537
sAKS, mm Hg	128,0 (118,0–134,5)	132,0 (124,0–142,0)	130,0 (124,0–136,0)	H(2) = 2,768, p = 0,251
dAKS, mm Hg	70,0 (64,0–77,5)	78,0 (70,0–82,0)	80,0 (73,0–82,0)	H(2) = 9,836, p = 0,007 AL-K p < 0,002 *1, AL-NAG p = 0,014 *2, NAG-K p = 0,538

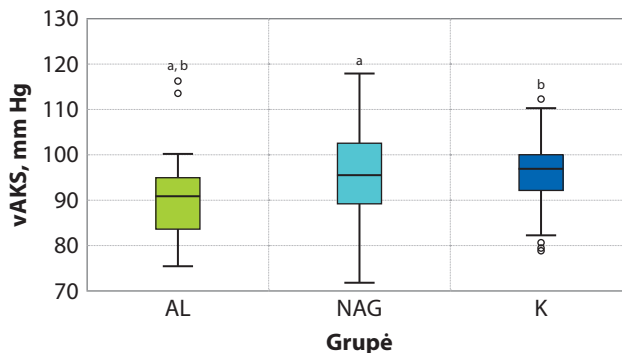
4.1.2 lentelės tęsinys

Charakte- ristika	Grupė			p reikšmė
	AL (n = 22)	NAG (n = 37)	K (n = 51)	Poriniai palyginimai, p
	Mediana (25–75 proc.)			
ŠSD, k./min.	70,0 (68,0–74,0)	65,0 (62,0–69,0)	66,0 (61,5–72,0)	H(2) = 10,895, p = 0,004 AL-K p = 0,001 ^{*3} , AL-NAG p = 0,012 ^{*4} , NAG-K p = 0,462

Rezultatai pateikti kaip mediana (1 kvartilis – 3 kvartilis). Palyginimui tarp AL, NAG ir K grupių taikytas neparametrinis Kruskal–Wallis testas. Viršutiniu indeksu (AL-K, AL-NAG, NAG-K) pažymėtos porinių palyginimų grupės; p – statistinio reikšmingumo lygmuo; $p < 0,05$ – paryškintai. Asteriskus (*) pažymėtas statistškai reikšmingas skirtumas po Bonferroni korekcijos ($p^1 = 0,006$; $p^2 = 0,042$; $p^3 = 0,003$; $p^4 = 0,036$).

AL – Alzheimerio ligos grupė; dAKS – diastolinis kraujo spaudimas; KMI – kūno masės indeksas; K – kontrolinė grupė; n – tiriamųjų skaičius; NAG – normalaus akispūdžio glaukomos grupė, sAKS – sistolinis kraujo spaudimas; ŠSD – širdies susitraukimų dažnis.

Iš sistolinio ir diastolinio AKS buvo apskaičiuoti vidutinis AKS ir pulsinis spaudimas. Vidutinis AKS buvo reikšmingai mažesnis AL grupėje nei kitose tiriamųjų grupėse. Vidutinio AKS mediana (25–75 proc.) AL grupėje buvo 90,7 (82,8–94,7) mm Hg, NAG – 95,3 (89,0–102,3) mm Hg, K – 96,7 (92,0–100,0) mm Hg, H(2) = 7,810, $p = 0,02$ (4.1.1 pav.).



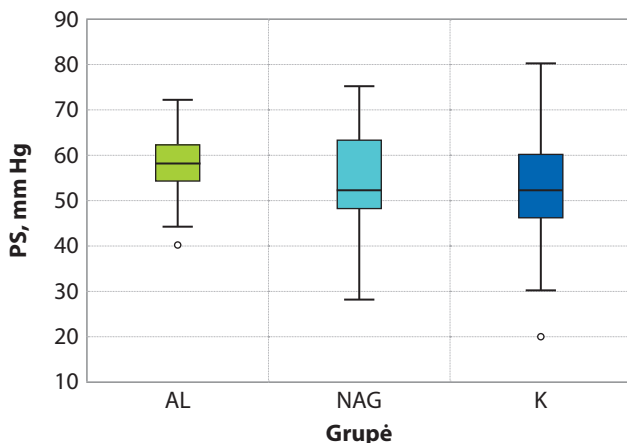
4.1.1 pav. Vidutinio arterinio kraujo spaudimo stačiakampė diagrama, atsižvelgiant į tiriamąsias grupes

Minimali reikšmė, pirmasis kvartilis, mediana, trečiasis kvartilis, maksimali reikšmė, $^{\circ}$ – reikšmės, nutolusios mažiau kaip 1/2 tarpkvartilinio skirtumo nuo pirmojo bei trečiojo kvartilų.

Palyginimui tarp AL, NAG ir K grupių taikytas neparametrinis Kruskal–Wallis testas. Viršutiniu indeksu virš stačiakampių (a, b) pažymėta tarp kurių dviejų grupių nustatytas statistškai reikšmingas skirtumas ($p < 0,05$).

AL – Alzheimerio ligos grupė; K – kontrolinė grupė; NAG – normalaus akispūdžio glaukomos grupė; vAKS – vidutinis arterinis kraujo spaudimas.

Pulsinis spaudimas statistiškai reikšmingai tarp grupių nesiskyrė. Pulsinio spaudimo mediana (25–75 proc.) AL grupėje buvo 58,0 (53,5–62,5) mm Hg, NAG – 52,0 (48,0–63,0) mm Hg, K – 52,0 (46,0–60,0) mm Hg; $H(2) = 4,875$, $p = 0,087$ (4.1.2 pav.).



4.1.2 pav. Pulsinio spaudimo stačiakampė diagrama, atsižvelgiant į tiriamąsias grupes

Minimali reikšmė, pirmasis kvartilis, mediana, trečiasis kvartilis, maksimali reikšmė, $\circ$ – reikšmė, nutolusi mažiau kaip 1/2 tarpkvartilinio skirtumo nuo pirmojo kvartilio.

Palyginimui tarp AL, NAG ir K grupių taikytas neparametrinis Kruskal–Wallis testas.

AL – Alzheimerio ligos grupė; K – kontrolinė grupė; NAG – normalaus akispūdžio glaukomos grupė; PS – pulsinis spaudimas.

Vertinant sisteminius rizikos veiksnius, tokius kaip buvę kraujotakos sutrikimai, II tipo kompensuotas CD, ankstesnės galvos smegenų traumos, reikšmingų skirtumų tarp grupių nebuvo nustatyta. Neurologinės, ne neurodegeneracinės kilmės ligos, tokios kaip stuburo tarpslankstelinio disko išvarža ir spondilozė, dažnesnės buvo kontrolinės grupės tiriamiesiems ($p = 0,019$). Kitų organų sistemų ligos (kaip virškinamojo trakto, odos) dažnesnės buvo NAG grupės tiriamiesiems ($p = 0,003$). AL grupės tiriamieji dažniau nurodė patiriantys depresines nuotaikas ir buvo dažnesnis antidepresantų naudojimas ($p < 0,05$). Tiriamųjų grupių sisteminių ligų anamnezės duomenys ir vartojami vaistai pateikti priedų 1 lentelėje. Kadangi tik NAG grupės tiriamieji lašino akispūdį mažinančius lašus ir tik AL grupės tiriamieji vartojo specifinę ligos gydymą, šiame darbe šių medikamentų vartojimas detaliau nenagrinėtas.

Vertinant anamnezės duomenis, susijusius su socialiniais rizikos veiksniais, reikšmingų skirtumų pagal žalingų įpročių buvimą, dirbto darbo pobūdį tarp tiriamųjų grupių nenustatyta ($p > 0,05$). AL grupės tiriamųjų mokslo metų skaičius buvo mažesnis ($p = 0,003$). Abiejų ligų atvejais šeiminė ligos anamnezė statistiškai reikšmingai dažnesnė buvo sergančiųjų ta liga grupėje ($p < 0,05$). Tiriamųjų grupių socialinės anamnezės duomenys pateikti priedų 2 lentelėje.

Vertinant *APOE* genotipų pasiskirstymą AL grupėje 52,2 proc. tiriamųjų nustatytas *APOE* $\epsilon 3/\epsilon 4$ genotipas, 41,2 proc. – *APOE* $\epsilon 3/\epsilon 3$ genotipas. *APOE* $\epsilon 4/\epsilon 4$ genotipas iš visos imties nustatytas tik vienam tiriamajam, kuris buvo iš AL grupės. NAG ir kontrolinėje grupėse dažniausias nustatytas *APOE* $\epsilon 3/\epsilon 3$ genotipas (atitinkamai 72,7 proc. ir 52,2 proc.). *APOE* $\epsilon 2/\epsilon 2$ ir *APOE* $\epsilon 2/\epsilon 4$ genotipo variantų nebuvo nustatyta nė vienam tiriamajam.

Palyginus grupes pagal bent vieno *APOE* $\epsilon 4$ alelio nešiojimą, nustatėme, kad AL tiriamųjų grupėje nešiotojų dažnis buvo didesnis, palyginti su NAG ir kontroline grupėmis ($p = 0,006$) (4.1.3 lentelė).

4.1.3 lentelė. Tiriamųjų grupių palyginimas pagal apolipoproteino E ir apolipoproteino E $\epsilon 4$ alelio pasiskirstymą

APOE genotipas	Grupė			p reikšmė
	AL (n = 17)	NAG (n = 23)	K (n = 33)	
	n (proc.)			
ε2/ε2	0 (0)	0 (0)	0 (0)	χ ² (5) = 13,143, p = 0,041
ε3/ε3	7 (41,2)	12 (52,2)	24 (72,7)	
ε4/ε4	1 (5,9)	0 (0)	0 (0)	
ε2/ε3	0 (0)	3 (13)	4 (12,1)	
ε2/ε4	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
ε3/ε4	9 (52,9)	8 (34,8)	5 (15,2)	
APOE ε4 alelis, nustatytas	10 (58,8)	8 (34,8)	5 (15,2)	χ ² (2) = 10,083, p = 0,006
nenustatytas	7 (41,2)	15 (65,2)	28 (84,8)	

Pasiskirstymas tarp grupių lygintas χ^2 testu. p – statistinio reikšmingumo lygmuo; $p < 0,05$ – paryškinti. AL – Alzheimerio ligos grupė; *APOE* – apolipoproteino E genas; K – kontrolinė grupė; n – tiriamųjų skaičius; NAG – normalaus akispūdžio glaukomos grupė.

4.2. Oftalmologinio ištyrimo duomenys

4.2.1. Bendro oftalmologinio ištyrimo ir akipločio tyrimo rezultatai

AL ir NAG grupėse nustatytas statistiškai reikšmingai blogesnis GKRA, palyginti su kontroline grupe ($p < 0,05$). AL grupės tiriamiesiems nustatyti reikšmingai gilesni akipločio defektai bei žemesnis regos funkcijos indeksas, palyginti su kontrolinės grupės tiriamaisiais. Taip pat AL grupėje nustatytas didesnis klaidų skaičius ir ilgesnė tyrimo atlikimo trukmė, palyginti su NAG ir kontrolinės grupės tiriamaisiais ($p < 0,05$). NAG grupėje nustatyti gilesni akipločio defektai, o akipločio tyrimo atlikimo laikas ir klaidų skaičius reikšmingai nesiskyrė ($p < 0,05$), palyginti su kontroline grupe ($p > 0,05$). Tarp tiriamųjų grupių nenustatyta skirtumų tarp sferinio ekvivalento ir biometrinių duomenų (4.2.1.1 lentelė).

4.2.1.1 lentelė. Tiriamųjų grupių bendrojo oftalmologinio ištirimo ir akipločio tyrimo duomenys

Charakteristika		Grupė			p reikšmė	Poriniai palyginimai, p		
		AL (n = 22)	NAG (n = 37)	K (n = 51)		AL-K	AL-NAG	NAG-K
		Mediana (25–75 proc.)						
GKRA		0,9 (0,7–1,0)	0,95 (0,90–1,0)	1,0 (1,00–1,0)	H(2) = 21,201, p < 0,001	< 0,001*1	0,05	0,005*2
IOS, mm Hg		14,0 (12,0–15,0)	14,0 (11,5–15,0)	14,0 (13,0–15,0)	H(2) = 2,731, p = 0,255			
SE		0,5 (–0,5–1,75)	0,25 (0,0–1,25)	0,75 (–0,25–1,75)	H(2) = 1,709, p = 0,425			
Biometrija	Akies ašies ilgis, mm	23,1 (22,7–23,7)	23,2 (23,0–24,0)	23,2 (22,5–23,5)	H(2) = 4,089, p = 0,129			
	Centrinis ragenos storis, μm	537,0 (507,75–541,5)	528,0 (509,75–553,3)	534,0 (514,0–556,5)	H(2) = 0,733, p = 0,622			
Akiplėčio tyrimas	VN, dB	–4,51 (–5,3–(–2,39))	–2,86 (–5,84–(–1,55))	–1,12 (–1,92–(–0,34))	H(2) = 37,970, p < 0,001	0,001*3	0,196	< 0,001*4
	MSN, dB	3,65 (2,52–6,28)	2,64 (1,57–4,97)	1,69 (1,38–1,92)	H(2) = 38,728, p < 0,001	< 0,001*5	0,029	< 0,001*6
	RFI, proc.	93,0 (88,50–94,0)	95,5 (89,0–98,0)	99,0 (97,75–99,0)	H(2) = 41,532, p < 0,001	0,001*7	0,065	< 0,001*8

4.2.1.1 lentelės tęsinys

Charakteristika		Grupė			p reikšmė	Poriniai palyginimai, p		
		AL (n = 22)	NAG (n = 37)	K (n = 51)		AL-K	AL-NAG	NAG-K
		Mediana (25–75 proc.)						
Akiplėčio tyrimas	Fiksacijos klaidos, proc.	5,5 (0–10,0)	0 (0–0)	0,25 (0–7,0)	H(2) = 10,801, p = 0,005	0,005 ^{*9}	0,004 ^{*10}	0,494
	Teigiamos klaidos, proc.	3,0 (0,1–5,1)	0 (0–0,5)	0,5 (0–1,9)	H(2) = 14,218, p < 0,001	0,017	0,001 ^{*11}	0,058
	Neigiamos klaidos, proc.	6,25 (2,1–13,0)	0 (0–3,6)	0,5 (0–4,0)	H(2) = 14,607, p < 0,001	0,001 ^{*12}	0,001 ^{*13}	0,461
Atlikimo laikas, min.		5,9 (5,2–7,5)	4,7 (4–4,7)	4,2 (3,8–4,5)	H(2) = 28,877, p < 0,001	0,001 ^{*14}	0,005 ^{*15}	0,173

Rezultatai pateikti kaip mediana (1 kvartilis – 3 kvartilis). Palyginimui tarp AL, NAG ir K grupių taikytas neparametris Kruskal–Wallis testas. Viršutinių indeksų (AL-K, AL-NAG, NAG-K) pažymėtos porinių palyginimų grupės; p < 0,05 – parodyskintai. Asteriksu (*) pažymėtas statistškai reikšmingas skirtumas po *Bonferroni* korekcijos (p^{*1,3,8,11,14} = 0,001; p^{*2} = 0,016, p^{*9} = 0,015, p^{*10} = 0,011, p^{*12-13} = 0,003, p^{*15} = 0,014).

AL – Alzheimerio ligos grupė; GKRA – geriausias koreguotas regos aštrumas; IOS – intraokulinis spaudimas; K – kontrolinė grupė; MSN – modelio standartinis nuokrypis; n – tiriamųjų skaičius; NAG – normalaus akispūdžio glaukomos grupė; RFI – regos funkcijos indeksas; SE – sferinis ekvivalentas; VN – vidutinis nuokrypis.

4.2.2. Optinės koherentinės tomografijos vertinimas

4.2.2.1. Struktūrinis regos nervo disko įvertinimas

Pagal OKT tyrimu gautus struktūrinius RND parametrus, statistiškai reikšmingų skirtumų tarp AL ir kontrolinės grupių nenustatyta. NAG grupėje RND neuroretininis kraštas buvo reikšmingai plonesnis, o ekskavaciją apibrėžiantys parametrai (horizontalus ekskavacijos ir RND santykis, vertikalus ekskavacijos ir RND santykis bei ekskavacijos tūris) – reikšmingai didesni, palyginti su AL ir kontroline grupėmis ($p < 0,05$). Struktūrinių RND parametrų duomenys pagal grupes pateikti 4.2.2.1.1 lentelėje.

4.2.2.1.1 lentelė. Tiriamųjų grupių struktūriniai regos nervo disko duomenys

Charakteristika	AL (n = 22)	NAG (n = 37)	K (n = 51)	p reikšmė
	Mediana (25–75 proc.)			Poriniai palyginimai, p
RND, mm ²	2,13 (1,83–2,31)	2,15 (1,91–2,52)	2,00 (1,75–2,3)	H(2) = 2,656, p = 0,265
NRK, mm ²	1,26 (1,07–1,56)	0,78 (0,48–1,03)	1,48 (1,07–1,84)	H(2) = 34,709, p < 0,001
				AL-K p = 0,386, AL-NAG p < 0,001*, NAG-K p < 0,001*
hEDs	0,53 (0,40–0,65)	0,83 (0,68–0,88)	0,55 (0,46–0,71)	H(2) = 36,578, p < 0,001
				AL-K p = 0,811, AL-NAG p < 0,001*, NAG-K p < 0,001*
vEDs	0,55 (0,42–0,67)	0,83 (0,72–0,91)	0,57 (0,45–0,69)	H(2) = 40,994, p < 0,001
				AL-K p = 0,461, AL-NAG p < 0,001*, NAG-K p < 0,001*
E tūris, mm ³	0,09 (0,03–0,14)	0,34 (0,20–0,56)	0,09 (0,04–0,23)	H(2) = 35,97, p < 0,001
				AL-K p = 0,376, AL-NAG p < 0,001*, NAG-K p < 0,001*

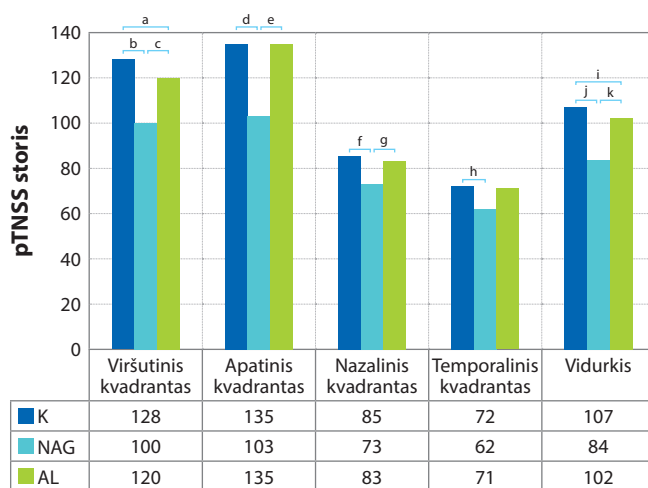
Rezultatai pateikti kaip mediana (1 kvartilis – 3 kvartilis). Palyginimui tarp AL, NAG ir K grupių taikytas neparametrinis Kruskal–Wallis testas. Viršutiniu indeksu (AL-K, AL-NAG, NAG-K) pažymėtos porinių palyginimų grupės; p – statistinio reikšmingumo lygmuo; $p < 0,05$ – paryškintai. Asteriksu (*) pažymėtas statistiškai reikšmingas skirtumas po Bonferroni korekcijos (visi $p^* = 0,001$).

AL – Alzheimerio ligos grupė; E – ekskavacija; hEDs – horizontalus ekskavacijos ir regos nervo disko santykis; vEDs – vertikalus ekskavacijos ir regos nervo disko santykis; K – kontrolinė grupė; n – tiriamųjų skaičius; NAG – normalaus akispūdžio glaukomos grupė; NRK – neuroretininis kraštas; RND – regos nervo diskas.

4.2.2.2. Tinklainės sluoksnių ir gyslainės storių įvertinimas

RND (peripapilinėje) srityje OKT tyrimu išmatuoti atskirų tinklainės sluoksnių ir G storiai. Visų vertintų tinklainės sluoksnių storiai didžiausi buvo kontrolinės grupės tiriamiesiems, mažesni – AL grupėje, o mažiausi – NAG grupėje. Daugiausiai statistiškai reikšmingų skirtumų nustatyta palyginus NAG ir kontrolinės grupės tinklainės sluoksnių storius. Bendras pTNSS storis ir pTNSS storis viršutiniame kvadrante bei pGLS++ storis viršutiniame kvadrante buvo reikšmingai plonesnis AL grupėje, palyginti su kontroline grupe ($p < 0,05$). Tarp AL ir NAG grupių statistiškai reikšmingų skirtumų nenustatyta. pG storis buvo didžiausias kontrolinės grupės tiriamiesiems, o tarp AL ir NAG grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė. Vertintų sluoksnių storiai kvadrantuose ir bendras storis (vidurkis) pateikti diagramose (4.2.2.2.1–4.2.2.2.4 pav.).

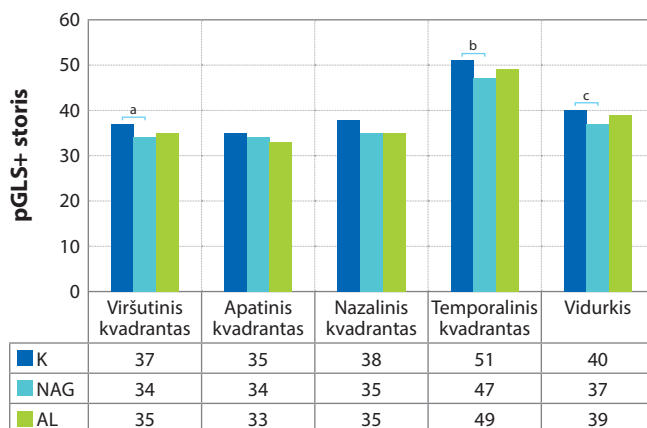
AL grupėje pTNSS storis viršutiniame kvadrante bei bendras storis buvo statistiškai reikšmingai mažesnis nei kontrolinėje grupėje (atitinkamai $p = 0,012$ ir $p = 0,035$). NAG grupėje pTNSS storis buvo statistiškai reikšmingai mažesnis nei AL grupėje visuose kvadrantuose, išskyrus temporalinį kvadrantą, o lyginant su kontroline grupe – mažesnis visuose vertintuose kvadrantuose ir palyginus bendrą sluoksnio storį ($p < 0,05$) (4.2.2.2.1 pav.).



4.2.2.2.1 pav. Regos nervo disko srityje vertinto tinklainės nervinių skaidulų sluoksnio kvadrantų storio diagrama, atsižvelgiant į tiriamąją grupę

Vertikalioje ašyje pateikiamas pTNSS storis mikrometrais. Lentelėje nurodytos grupės ir storio medianos. AL – Alzheimerio ligos grupė; K – kontrolinė grupė; NAG – normalaus akispūdžio glaukomos grupė; pTNSS – tinklainės nervinių skaidulų sluoksnis regos nervo disko srityje. ^{a-k} raidėmis pažymėtos grupės, kurių medianos skyrėsi statistiškai reikšmingai atlikus porinius palyginimus Kruskal–Wallis testu. Statistiškai reikšmingas skirtumas po *Bonferroni* korekcijos: ^a $p = 0,012$, ^b $p < 0,001$, ^c $p = 0,013$, ^d $p < 0,001$, ^e $p = 0,002$, ^f $p = 0,001$, ^g $p = 0,003$, ^h $p = 0,001$, ⁱ $p = 0,035$, ^j $p < 0,001$, ^k $p = 0,006$. p – statistinio reikšmingumo lygmuo ($p < 0,05$).

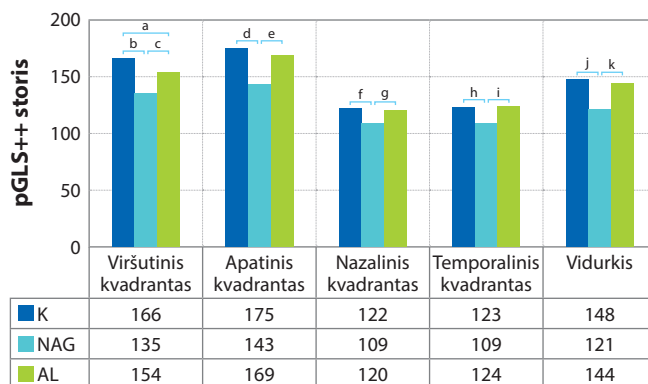
Bendras **pGLS+** storis bei pGLS+ storis viršutiniame ir temporaliniame kvadrantuose buvo statistiškai reikšmingai mažesni NAG grupėje, palyginti su kontroline grupe. pGLS+ storis tarp AL ir NAG bei AL ir kontrolinės grupių nesiskyrė. Sergančių AL grupėje pGLS+ storis apatiniame kvadrante buvo mažesnis nei NAG ir kontrolinėje grupėje, tačiau šis skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas (4.2.2.2.2 pav.).



4.2.2.2.2 pav. Regos nervo disko srityje vertinto ganglinių ląstelių sluoksnio ir vidinio tinklinio sluoksnio komplekso kvadrantų storio diagrama, atsižvelgiant į tiriamąją grupę

Vertikaliajoje ašyje pateikiamas pGLS+ storis mikrometrais. Lentelėje nurodytos grupės ir storio medianos. AL – Alzheimerio ligos grupė; K – kontrolinė grupė; NAG – normalaus akispūdžio glaukomos grupė; pGLS+ – ganglinių ląstelių sluoksnio ir vidinio tinklinio sluoksnio kompleksas regos nervo disko srityje. ^{a-c} raidėmis pažymėtos grupės, kurių medianos skyrėsi statistiškai reikšmingai atlikus porinius palyginimus Kruskal–Wallis testu. Statistiškai reikšmingas skirtumas po *Bonferroni* korekcijos: ^ap = 0,002, ^bp = 0,001, ^cp = 0,002. p – statistinio reikšmingumo lygmuo (p < 0,05).

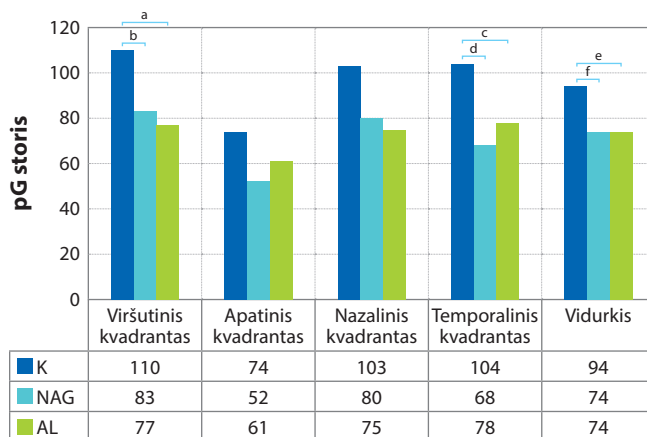
AL grupėje nustatytas statistiškai reikšmingai mažesnis **pGLS++** storis viršutiniame kvadrante, palyginti su kontroline grupe. Nors bendras pGLS++ storis ir pGLS++ storis apatiniame kvadrante buvo mažesni AL nei kontrolinėje grupėje, skirtumas nesiekė statistinio reikšmingumo lygmens (atitinkamai p = 0,062 ir p = 0,075). Bendras pGLS++ storis ir pGLS++ storis visuose vertintuose kvadrantuose buvo mažiausias NAG grupėje, palyginti su AL ir kontroline grupėmis (p < 0,05) (4.2.2.2.3 pav.).



4.2.2.2.3 pav. Regos nervo disko srityje vertinto ganglinių ląstelių sluoksnio, vidinio tinklinio sluoksnio ir tinklainės nervinių skaidulų sluoksnio komplekso kvadrantų storio diagrama, atsižvelgiant į tiriamąją grupę

Vertikaliajoje ašyje pateikiamas pGLS++ storis mikrometrais. Lentelėje nurodytos grupės ir storio medianos. AL – Alzheimerio ligos grupė; K – kontrolinė grupė; NAG – normalaus akispūdžio glaukomos grupė; pGLS++ – ganglinių ląstelių sluoksnio, vidinio tinklinio sluoksnio ir tinklainės nervinių skaidulų sluoksnio kompleksas regos nervo disko srityje. ^{a-k} raidėmis pažymėtos grupės, kurių medianos skyrėsi statistiškai reikšmingai atlikus porinius palyginimus Kruskal–Wallis testu. Statistiškai reikšmingas skirtumas po *Bonferroni* korekcijos: ^ap = 0,030, ^bp = 0,003, ^cp < 0,001, ^dp < 0,001, ^ep = 0,002, ^fp < 0,001, ^gp = 0,013, ^hp < 0,001, ⁱp = 0,028, ^jp < 0,001, ^kp = 0,001. p – statistinio reikšmingumo lygmuo (p < 0,05).

pG storis tarp AL ir NAG grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė. pG storis viršutiniame ir temporaliniame kvadrantuose bei bendras pG storis buvo statistiškai reikšmingai plonesni AL ir NAG grupėse, palyginti su kontroline grupe. Stebėtos plonesnės **pG** tendencijos AL nei NAG grupėje viršutiniame ir nazaliniame kvadrantuose, o apatiniame ir temporaliniame kvadrantuose – plonesnės NAG nei AL grupėje (p > 0,05) (4.2.2.2.4 pav.).

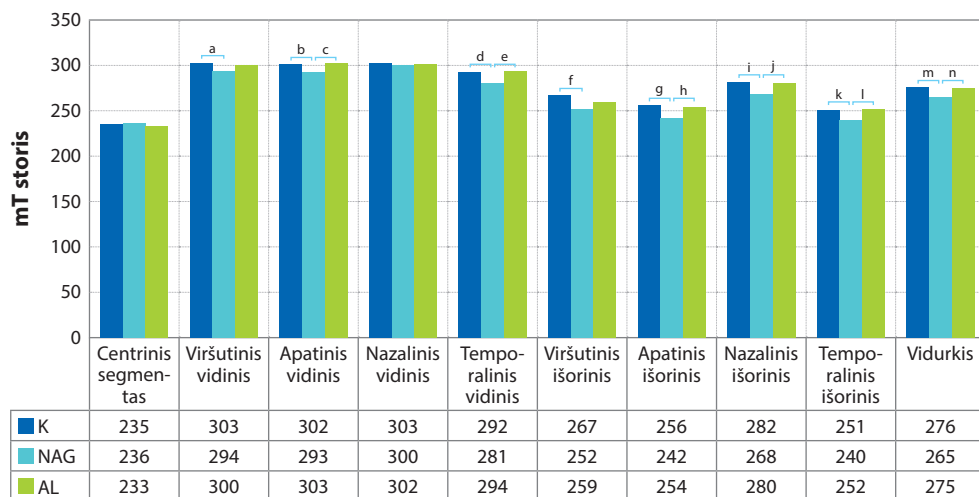


4.2.2.2.4 pav. Regos nervo srityje vertinto gyslainės kvadrantų storio diagrama, atsižvelgiant į tiriamąją grupę

Vertikaliajoje ašyje pateikiamas pG storis mikrometrais. Lentelėje nurodytos grupės ir storio medianos. AL – Alzheimerio ligos grupė; K – kontrolinė grupė; NAG – normalaus akispūdžio glaukomos grupė; pG – gyslainė regos nervo disko srityje. ^{a-f} raidėmis pažymėtos grupės, kurių medianos skyrėsi statistiškai reikšmingai atlikus porinius palyginimus Kruskal–Wallis testu. Statistiškai reikšmingas skirtumas po *Bonferroni* korekcijos: ^ap = 0,006, ^bp = 0,001, ^cp = 0,044, ^dp < 0,001, ^ep = 0,034, ^fp = 0,001. p – statistinio reikšmingumo lygmuo (p < 0,05).

Geltonosios dėmės srityje OKT tyrimu išmatuoti bendras tinklainės (mT), atskirų jos sluoksnių ir G storiai. Didžiausių storių tendencija stebėta kontrolinės grupės tiriamiesiems, plonesni storai buvo AL grupėje, o pločiausi – NAG grupėje. Visų vertintų tinklainės sluoksnių storis centriniuose segmentuose tarp grupių reikšmingai nesiskyrė. Statistiškai reikšmingi tinklainės sluoksnių storių skirtumai nustatyti palyginus NAG grupę su kontroline bei AL grupėmis, o palyginus AL ir kontrolinę grupes statistiškai reikšmingų skirtumų nenustatyta. mG storis buvo didžiausias kontrolinės grupės tiriamiesiems, o tarp AL ir NAG grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė. Vertintų sluoksnių storai segmentuose ir bendras storis (vidurkis) pateikti diagramose (4.2.2.2.5–4.2.2.2.9 pav.).

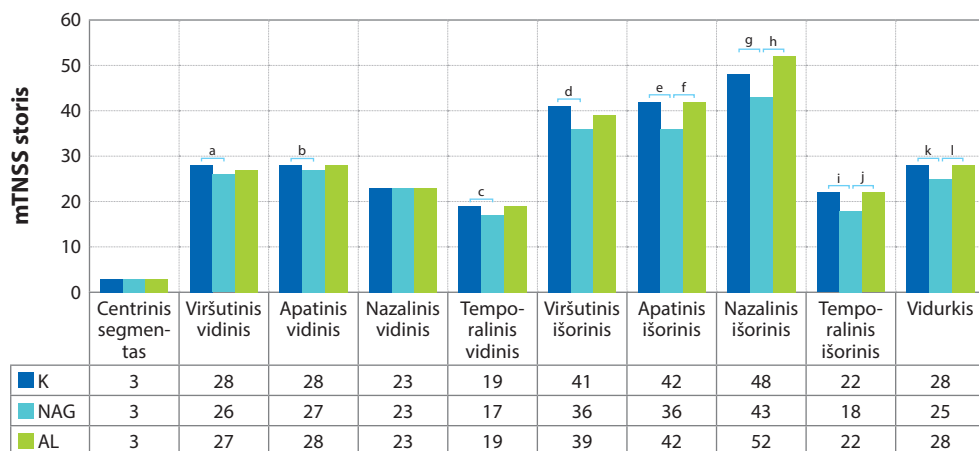
mT storis centriniame segmente buvo mažiausias AL grupėje, tačiau mT storis tarp AL ir K bei AL ir NAG grupių nei šiame, nei kituose vertintuose segmentuose reikšmingai nesiskyrė. Lyginant AL ir NAG grupes, NAG grupės tiriamiesiems nustatytas reikšmingai plonesnis bendras mT storis bei plonesnis mT storis išoriniuose segmentuose ir vidiniuose apatiniame bei temporaliniame segmentuose. Palyginus NAG ir kontrolinę grupes, nustatytas statistiškai reikšmingai plonesnis bendras mT storis ir visuose segmentuose, išskyrus centrinį ir nazalinį vidinį segmentus (4.2.2.2.5 pav.).



4.2.2.2.5 pav. Geltonosios dėmės srityje vertintos tinklainės segmentų storių diagrama, atsižvelgiant į tiriamąją grupę

Vertikaliajoje ašyje pateikiamas mT storis mikrometrais. Lentelėje nurodytos grupės ir storių medianos. AL – Alzheimerio ligos grupė; K – kontrolinė grupė; mT – tinklainė geltonosios dėmės srityje; NAG – normalaus akispūdžio glaukomos grupė. ^{a-n} raidėmis pažymėtos grupės, kurių medianos skyrėsi statistiškai reikšmingai atlikus porinius palyginimus Kruskal–Wallis testu. Statistiškai reikšmingas skirtumas po *Bonferroni* korekcijos: ^ap = 0,004, ^bp < 0,001, ^cp = 0,012, ^dp < 0,001, ^ep = 0,01, ^fp < 0,001, ^gp < 0,001, ^hp = 0,002, ⁱp < 0,001, ^jp = 0,039, ^kp < 0,001, ^lp = 0,004, ^mp < 0,001, ⁿp = 0,016. p – statistinio reikšmingumo lygmuo (p < 0,05).

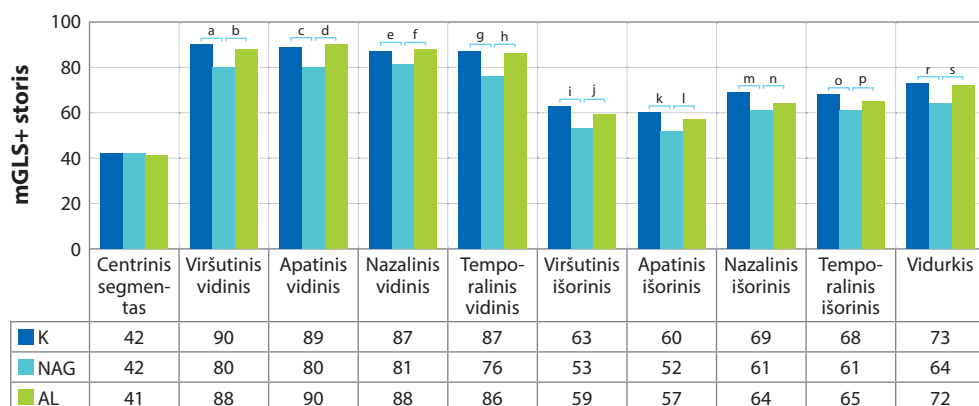
mTNSS storis tarp AL ir kontrolinės grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė. Ploniausias mTNSS sluoksnis buvo NAG grupėje: reikšmingi skirtumai su AL grupe nustatyti tarp išorinių segmentų ir bendro storio, o lyginant su kontroline grupe, reikšmingai nesiskyrė tik centrinis ir nazalinis vidinis segmentai (4.2.2.2.6 pav.).



4.2.2.2.6 pav. Geltonosios dėmės srityje vertinto tinklainės nervinių skaidulų sluoksnio segmentų storių diagrama, atsižvelgiant į tiriamąją grupę

Vertikaliajo ašyje pateikiamas mTNSS storis mikrometrais. Lentelėje nurodytos grupės ir storių medianos. AL – Alzheimerio ligos grupė; K – kontrolinė grupė; NAG – normalaus akispūdžio glaukomos grupė. ^{a-l}raidėmis pažymėtos grupės, kurių medianos skyrėsi statistiškai reikšmingai atlikus porinius palyginimus Kruskal–Wallis testu. Statistiškai reikšmingas skirtumas po *Bonferroni* korekcijos: ^ap = 0,005, ^bp = 0,005, ^cp = 0,002, ^dp < 0,001, ^ep < 0,001, ^fp = 0,002, ^gp < 0,001, ^hp = 0,003, ⁱp < 0,001, ^jp = 0,001, ^kp < 0,001, ^lp = 0,001. p – statistinio reikšmingumo lygmuo (p < 0,05).

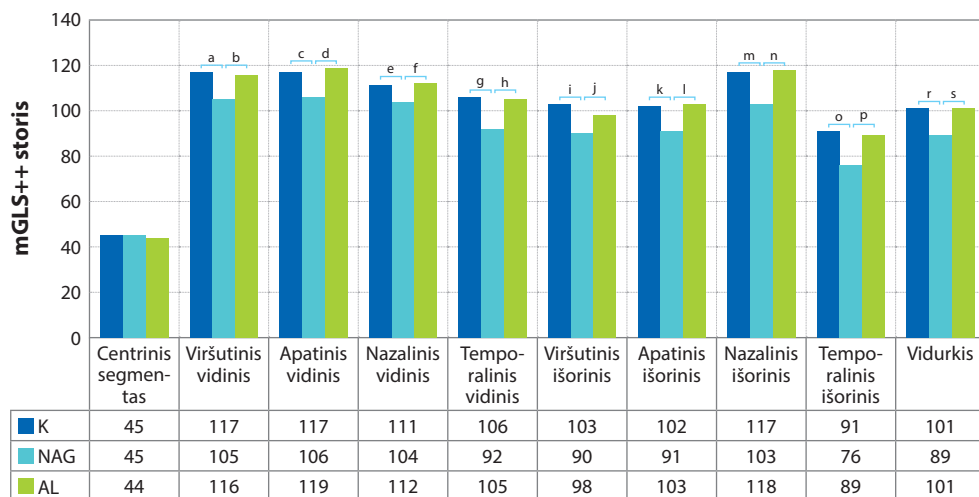
mGLS+ storis statistiškai reikšmingai tarp AL ir kontrolinės grupių nesiskyrė. Stebėta plonesnių išorinių mGLS+ segmentų storių tendencija AL grupėje, palyginti su kontroline grupe, tačiau skirtumai nebuvo statistiškai reikšmingi (p > 0,05). NAG grupėje mGLS+ storis buvo statistiškai reikšmingai mažesnis nei AL ir kontrolinėje grupėse visuose segmentuose, išskyrus centrinį (4.2.2.2.7 pav.).



4.2.2.2.7 pav. Geltonosios dėmės srityje vertinto ganglinių ląstelių sluoksnio ir vidinio tinklinio sluoksnio komplekso segmentų storio diagrama, atsižvelgiant į tiriamąją grupę

Vertikaliajoje ašyje pateikiamas pGLS+ storis mikrometrais. Lentelėje nurodytos grupės ir storių medianos. AL – Alzheimerio ligos grupė; K – kontrolinė grupė; NAG – normalaus akispūdžio glaukomos grupė. ^{a-s} raidėmis pažymėtos grupės, kurių medianos skyrėsi statistiškai reikšmingai atlikus porinius palyginimus Kruskal–Wallis testu. Statistiškai reikšmingas skirtumas po *Bonferroni* korekcijos: ^ap < 0,001, ^bp = 0,012, ^cp < 0,001, ^dp = 0,001, ^ep < 0,001, ^fp = 0,017, ^gp < 0,001, ^hp < 0,001, ⁱp < 0,001, ^jp = 0,009, ^kp < 0,001, ^lp = 0,001, ^mp < 0,001, ⁿp = 0,02, ^op < 0,001, ^pp = 0,001, ^rp < 0,001, ^sp = 0,001. p – statistinio reikšmingumo lygmuo (p < 0,05).

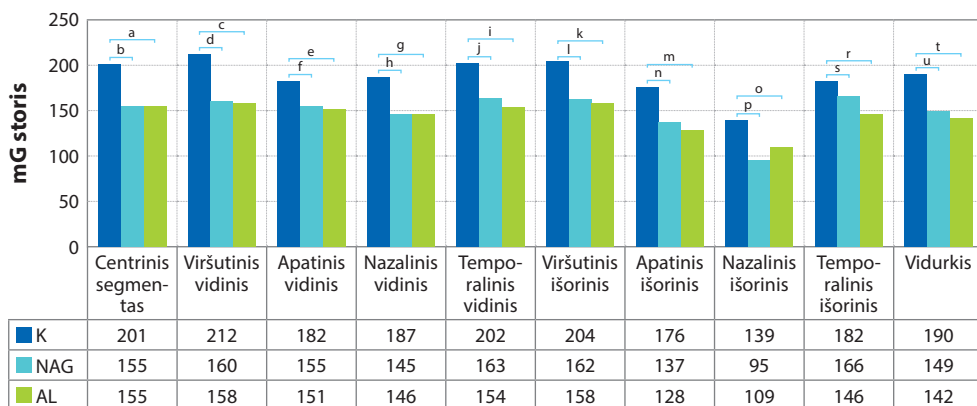
mGLS++ storis buvo statistiškai reikšmingai plonesnis NAG grupėje, palyginti su AL ir kontroline grupėmis visuose segmentuose, išskyrus centrinį. mGLS++ storis tarp AL ir kontrolinės bei AL ir NAG grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė (4.2.2.2.8 pav.).



4.2.2.2.8 pav. Geltonosios dėmės srityje vertinto ganglinių ląstelių sluoksnio, vidinio tinklinio sluoksnio ir tinklainės nervinių skaidulų sluoksnio komplekso segmentų storio diagrama, atsižvelgiant į tiriamąją grupę

Vertikaliajoje ašyje pateikiamas pGLS++ storis mikrometrais. Lentelėje nurodytos grupės ir storių medianos. AL – Alzheimerio ligos grupė; K – kontrolinė grupė; NAG – normalaus akispūdžio glaukomos grupė. ^{a-s}raidėmis pažymėtos grupės, kurių medianos skyrėsi statistiškai reikšmingai atlikus porinius palyginimus Kruskal–Wallis testu. Statistiškai reikšmingas skirtumas po *Bonferroni* korekcijos: ^ap < 0,001, ^bp = 0,011, ^cp < 0,001, ^dp = 0,001, ^ep < 0,001, ^fp = 0,038, ^gp < 0,001, ^hp = 0,001, ⁱp < 0,001, ^jp = 0,006, ^kp < 0,001, ^lp < 0,001, ^mp < 0,001, ⁿp < 0,001, ^op < 0,001, ^pp < 0,001, ^rp < 0,001, ^sp = 0,001. p – statistinio reikšmingumo lygmuo (p < 0,05).

mG storis visuose segmentuose buvo statistiškai reikšmingai mažesnis AL ir NAG grupėse, palyginti su kontroline grupe, o tarp AL ir NAG grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė. Daugelyje segmentų mG storis buvo mažesnis AL grupėje, palyginti su NAG grupe, tačiau skirtumai nesiekė statistinio reikšmingumo lygmens (p > 0,05) (4.2.2.2.9 pav.).



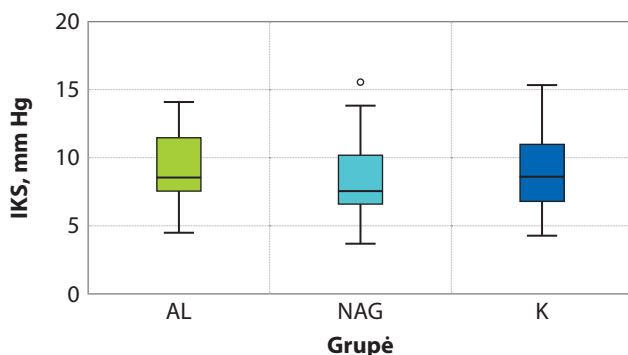
4.2.2.2.9 pav. Geltonosios dėmės srityje vertintos gyslainės segmentų storio diagrama, atsižvelgiant į tiriamąją grupę

Vertikaloje ašyje pateikiamas pG storis mikrometrais. Lentelėje nurodytos grupės ir storių medianos. AL – Alzheimerio ligos grupė; K – kontrolinė grupė; NAG – normalaus akispūdžio glaukomos grupė. ^{a-u} raidėmis pažymėtos grupės, kurių medianos skyrėsi statistiškai reikšmingai atlikus porinius palyginimus Kruskal–Wallis testu. Statistiškai reikšmingas skirtumas po *Bonferroni* korekcijos: ^ap = 0,012, ^bp = 0,010, ^cp = 0,016, ^dp = 0,008, ^ep = 0,009, ^fp = 0,008, ^gp = 0,023, ^hp = 0,002, ⁱp = 0,003, ^jp = 0,015, ^kp = 0,016, ^lp < 0,001, ^mp = 0,021, ⁿp = 0,001, ^op = 0,045, ^pp < 0,001, ^rp = 0,006, ^sp = 0,021, ^tp = 0,007, ^up = 0,002. p – statistinio reikšmingumo lygmuo (p < 0,05).

4.3. Neinvazinis intrakranijinis spaudimas, smegenų ir akių perfuzinių spaudimų parametrai, akytosios plokštelės sienelių spaudimo skirtumas bei sąsajos su optinės koherentinės tomografijos parametrais

4.3.1. Neinvazinis intrakranijinis spaudimas ir perfuzinis smegenų spaudimas

Neinvazinis IKS tarp grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė. IKS mediana (25–75 proc.) AL grupėje buvo 8,53 (7,45–11,43) mm Hg, NAG – 7,58 (6,50–10,14) mm Hg, K – 8,55 (6,76–10,96) mm Hg; H(2) = 1,236, p = 0,539 (4.3.1.1 pav.).



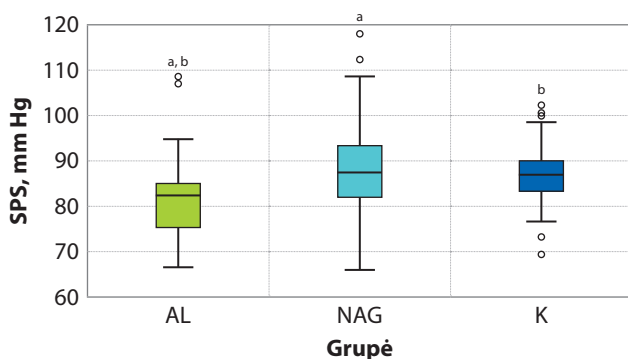
4.3.1.1 pav. Neinvazinio intrakranijinio spaudimo stačiakampė diagrama, atsižvelgiant į tiriamąsias grupes

Mažiausia reikšmė, pirmasis kvartilis, mediana, trečiasis kvartilis, maksimali reikšmė, $\circ$ – reikšmė, nutolusi mažiau kaip 1/2 tarpkvartilinio skirtumo nuo trečiojo kvartilio.

Palyginimui tarp AL, NAG ir K grupių taikytas neparametrinis Kruskal–Wallis testas.

AL – Alzheimerio ligos grupė; IKS – intrakranijinis spaudimas; K – kontrolinė grupė; NAG – normalaus akispūdžio glaukomos grupė.

SPS buvo reikšmingai mažesnis AL grupėje nei kitose tiriamųjų grupėse. SPS mediana (25–75 proc.) AL grupėje buvo 82,31 (74,96–85,54) mm Hg, NAG – 87,20 (84,45–93,26) mm Hg, K – 86,83 (83,09–89,83) mm Hg. $H(2) = 7,953$, $p = 0,019$ (4.3.1.2 pav.).



4.3.1.2 pav. Smegenų perfuzinio spaudimo stačiakampė diagrama, atsižvelgiant į tiriamąsias grupes

Mažiausia reikšmė, pirmasis kvartilis, mediana, trečiasis kvartilis, maksimali reikšmė, $\circ$ – reikšmės, nutolusios mažiau kaip 1/2 tarpkvartilinio skirtumo nuo pirmojo ir trečiojo kvartilio.

Palyginimui tarp AL, NAG ir K grupių taikytas neparametrinis Kruskal–Wallis testas. Viršutiniu indeksu virš stačiakampių (a, b) pažymėta tarp kurių dviejų grupių nustatytas statistškai reikšmingas skirtumas ($p < 0,05$).

AL – Alzheimerio ligos grupė; K – kontrolinė grupė; NAG – normalaus akispūdžio glaukomos grupė; SPS – smegenų perfuzinis spaudimas.

4.3.2. Akies perfuziniai rodikliai ir akytosios plokštelės sienelių spaudimų skirtumas

Akies perfuziniai rodikliai bei APSSS tarp grupių reikšmingai nesiskyrė. AL grupėje stebėtos mažesnių APS ir DAPS tendencijos (atitinkamai $p = 0,067$ ir $p = 0,097$), o APSSS tarp grupių reikšmingai nesiskyrė ($p = 0,523$) (4.3.2.1 lentelė).

4.3.2.1 lentelė. Tiriamųjų grupių akies perfuzinių rodiklių duomenys

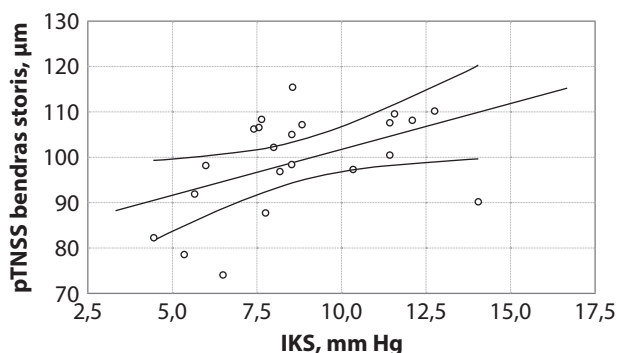
Charakteristika		Grupė			p reikšmė
		AL (n = 22)	NAG (n = 37)	K (n = 51)	
		Mediana (25–75 proc.)			
Perfuziniai rodikliai	APS, mm Hg	51,9 (47,3–54,9)	55,3 (50,0–58,9)	54,7 (52,0–56,7)	H(2) = 5,409, p = 0,067
	SAPS, mm Hg	113,5 (103,5–121,8)	119,0 (110,5–127,5)	116,0 (111,0–122,0)	H(2) = 2,989, p = 0,224
	DAPS, mm Hg	60,0 (50,3–67,0)	65,0 (58,5–69,5)	66,0 (59,0–68,0)	H(2) = 4,633, p = 0,097
APSSS, mm Hg		4,61 (3,18–7,34)	5,74 (3,38–7,89)	4,76 (2,94–6,82)	H(2) = 1,298, p = 0,523

Rezultatai pateikti kaip mediana (1 kvartilis – 3 kvartilis). Palyginimui tarp AL, NAG ir K grupių taikytas neparametrinis Kruskal–Wallis testas. Viršutiniu indeksu (AL-K, AL-NAG, NAG-K) pažymėtos porinių palyginimų grupės; p – statistinio reikšmingumo lygmuo ($p < 0,05$).

AL – Alzheimerio ligos grupė; APS – akies perfuzinis spaudimas; APSSS – akytosios plokštelės sienelių spaudimų skirtumas; DAPS – diastolinis akies perfuzinis spaudimas; K – kontrolinė grupė; n – tiriamųjų skaičius; NAG – normalaus akispūdžio glaukomos grupė; SAPS – sistolinis akies perfuzinis spaudimas.

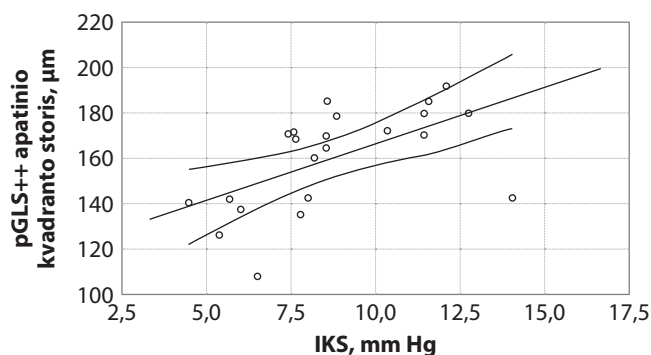
4.3.3. Neinvazinio intrakranijinio spaudimo bei akytosios plokštelės sienelių spaudimo skirtumo ir optinės koherentinės tomografijos parametrų sąsajos

AL grupėje IKS reikšmingai teigiamai, o APSSS reikšmingai neigiamai siejosi su bendru pTNSS storiu bei pGLS++ apatinio kvadranto storiu (4.3.3.1–4.3.3.4 pav.). Kontrolinėje grupėje stebėta reikšminga neigiama sąsaja tarp APSSS ir mT išorinių segmentų storio (4.3.3.5 pav.). NAG ir kontrolinėje grupėse reikšmingų sąsajų tarp IKS, APSSS ir peripapilinėje srityje OKT vertintų parametrų nebuvo stebėta. Tarp geltonosios dėmės srityje OKT vertintų parametrų ir IKS bei APSSS reikšmingų sąsajų AL ir NAG grupėse nenustatyta ($p > 0,05$).



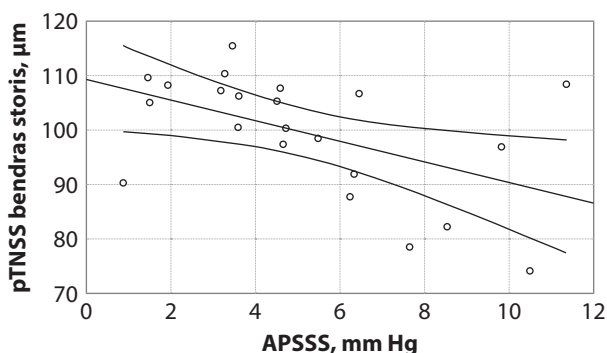
4.3.3.1 pav. Ryšys tarp neinvazinio intrakranijinio spaudimo ir regos nervo disko srityje išmatuoto tinklainės nervinių skaidulų sluoksnio bendro storio Alzheimerio liga sergančiųjų grupės tiriamiesiems

ρ – Spearmano koreliacijos koeficientas; p – reikšmingumo lygmuo; $\rho = 0,546$, $p = 0,013$; gauta tiesinė lygtis: $y = 81 + 2,04 \times x$, kur x – neinvazinis intrakranijinis spaudimas (IKS), y – regos nervo disko srityje išmatuoto tinklainės nervinių skaidulų sluoksnio (pTNSS) bendras storis.



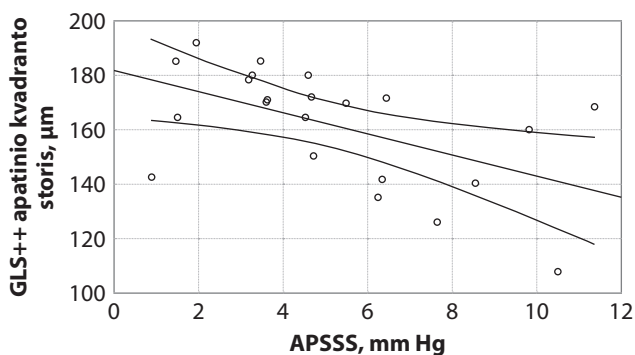
4.3.3.2 pav. Ryšys tarp neinvazinio intrakranijinio spaudimo ir regos nervo disko srityje išmatuoto ganglinių ląstelių sluoksnio, vidinio tinklinio sluoksnio ir tinklainės nervinių skaidulų sluoksnio komplekso apatinio kvadranto storio Alzheimerio liga sergančiųjų grupės tiriamiesiems

ρ – Spearmano koreliacijos koeficientas; p – reikšmingumo lygmuo; $\rho = 0,672$, $p = 0,001$; gauta tiesinė lygtis: $y = 120 + 4,69 \times x$, kur x – neinvazinis intrakranijinis spaudimas (IKS), y – regos nervo disko srityje išmatuoto ganglinių ląstelių sluoksnio, vidinio tinklinio sluoksnio ir tinklainės nervinių skaidulų komplekso (pGLS++) apatinio kvadranto storis.



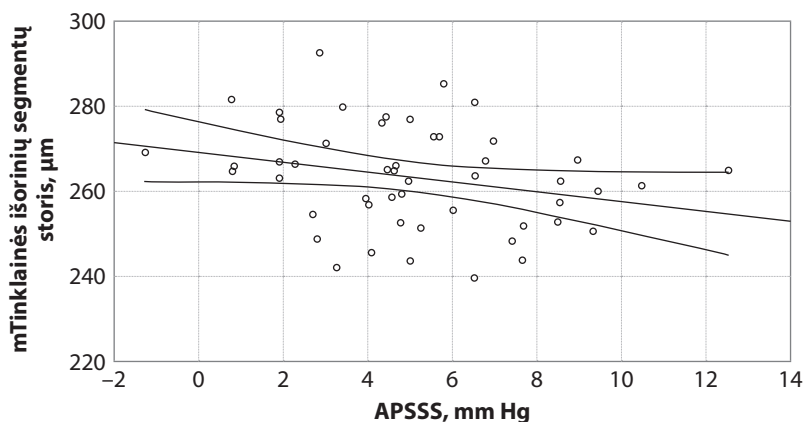
4.3.3.3 pav. Ryšys tarp akytosios plokštelės sienelių spaudimo skirtumo ir regos nervo disko srityje išmatuoto tinklainės nervinių skaidulų sluoksnio bendro storio Alzheimerio liga sergančiųjų grupės tiriamiesiems

ρ – Spearmano koreliacijos koeficientas; p – reikšmingumo lygmuo; $\rho = -0,490$, $p = 0,028$; gauta tiesinė lygtis: $y = 109 - 1,88 \times x$, kur x – akytosios plokštelės sienelių spaudimo skirtumas (APSSS), y – regos nervo disko srityje išmatuoto tinklainės nervinių skaidulų sluoksnio (pTNSS) bendras storis.



4.3.3.4 pav. Ryšys tarp akytosios plokštelės sienelių spaudimo skirtumo ir regos nervo disko srityje išmatuoto ganglinių ląstelių sluoksnio, vidinio tinklinio sluoksnio ir tinklainės nervinių skaidulų sluoksnio komplekso apatinio kvadranto storio Alzheimerio liga sergančiųjų grupės tiriamiesiems

ρ – Spearmano koreliacijos koeficientas; p – reikšmingumo lygmuo; $\rho = -0,592$, $p = 0,006$; gauta tiesinė lygtis: $y = 182 - 3,91 \times x$, kur x – akytosios plokštelės sienelių spaudimo skirtumas (APSSS), y – regos nervo disko srityje išmatuoto ganglinių ląstelių sluoksnio, vidinio tinklinio sluoksnio ir tinklainės nervinių skaidulų sluoksnio (pGLS++) apatinio kvadranto storis.



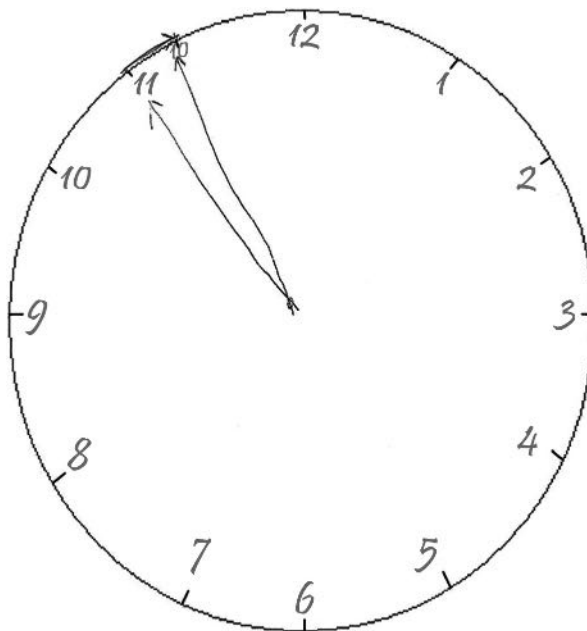
4.3.3.5 pav. *Ryšys tarp akytosios plokštelės sienelių spaudimo skirtumo ir geltonosios dėmės srityje išmatuoto tinklainės išorinių segmentų storio kontrolinės grupės tiriamiesiems*

ρ – Spearmano koreliacijos koeficientas, p – reikšmingumo lygmuo; $\rho = -0,285$, $p = 0,044$; gauta tiesinė lygtis: $y = 269 - 1,15 \times x$, kur x – akytosios plokštelės sienelių spaudimo skirtumas (APSSS), y – geltonosios dėmės srityje (m) išmatuotas išorinių tinklainės segmentų storis.

4.4. Pažinimo funkcijų vertinimo testų įverčiai ir sąsajos su optinės koherentinės tomografijos parametrais

4.4.1. Pažinimo funkcijų vertinimo testų įverčiai

Pagal ACE-R testo įvertį (atskirų testo dalių balų ir bendro balo) bei MMSE įvertį, mažiausias balų skaičius nustatytas AL grupėje, palyginti su NAG ir kontroline grupėmis. MMSE mediana (25–75 proc.) AL grupėje buvo 24,0 (22,0–24,0) balai, NAG – 28,0 (27,0–29,0) balai, K – 29,0 (28,0–30,0) balai, $p < 0,001$. LPT testo atlikimo laikas buvo ilgiausias, o LPT taškų skaičius mažiausias AL grupėje (atitinkamai 94,0 sek. ir 2,5 taško), palyginti su NAG ir kontroline grupėmis (atitinkamai 64,0 sek. ir 3,0 taškai bei 52,0 sek. ir 4,0 taškai, $p < 0,001$). Lyginant NAG ir kontrolinę grupes nustatytos ilgesnio LPT testo atlikimo laiko ir mažesnio LPT skaičiaus tendencijos ($p = 0,094$). Netaisyklingai laikrodžio rodyklės piešdami abi šalia viena kitos, pažymėjo 32,4 proc. NAG grupės pacientų, 31,5 proc. AL grupės pacientų ir 21,6 proc. kontrolinės grupės tiriamųjų, tačiau reikšmingi skirtumai tarp tiriamųjų grupių nenustatyti ($p = 0,403$) (4.4.1.1 pav., 4.4.1.1 lentelė).



4.4.1.1 pav. LPT testo pavyzdys, kuomet žymint laiką 11:10 valandinė ir minutinė rodyklės buvo piešiamos šalia

LPT – laikrodžio piešimo testas.

4.4.1.1 lentelė. Pažinimo funkcijų vertinimo testų rezultatai

Charakteristika		Grupė			p reikšmė	Poriniai palyginimai, p		
		AL (n = 22)	NAG (n = 37)	K (n = 51)		AL-K	AL-NAG	NAG-K
		Mediana (25–75 proc.)						
LPT	Atlikimo laikas, sek.	94,0 (71,8–140,75)	64,0 (47,8–97,0)	52,0 (37,0–50,0)	H(2) = 16,31, p < 0,001	< 0,001 *1	0,025	0,094
	LPT, taškai	2,5 (1,0–3,3)	3,00 (3,0–4,0)	4,0 (3,0–4,0)	H(2) = 18,31, p < 0,001	< 0,001 *2	0,007 *3	0,094
	LPT, abi rodyklės šalia, n (proc.)	Nėra 15 (68,5) Yra 7 (31,5)	Nėra 24 (67,6) Yra 11 (32,4)	Nėra 40 (78,4) Yra 11 (21,6)	χ^2 (2) = 1,818, p = 0,403			
ACE-R	Dėmesys ir koncentracija	15,0 (14,0–17,0)	18,0 (17,0–18,0)	18,0 (18,0–18,0)	H(2) = 36,943, p < 0,001	< 0,001 *4	< 0,001 *5	0,375
	Atmintis	11,0 (6,00–13,5)	21,0 (18,0–22,75)	22,0 (18,0–24,0)	H(2) = 38,287, p < 0,001	< 0,001 *6	< 0,001 *7	0,153
	Sklandumas	7,0 (5,0–10,0)	10,0 (9,0–12,75)	11,0 (9,0–13,0)	H(2) = 20,755, p < 0,001	< 0,001 *8	< 0,001 *9	0,609
MMSE, balai	Kalba	19,0 (14,0–22,5)	24,0 (23,0–26,0)	25,0 (24,0–26,0)	H(2) = 31,431, p < 0,001	< 0,001 *10	< 0,001 *11	0,804
	Erdviniai gebėjimai	13,0 (11,0–15,0)	15,0 (14,0–16,0)	15,0 (15,0–16,0)	H(2) = 17,919, p < 0,001	< 0,001 *12	0,003 *13	0,627
	ACE-R testo bendras įvertis, balai	65,0 (51,0–73,25)	88,0 (82,5–92,0)	90,0 (88,0–94,0)	H(2) = 44,083, p < 0,001	< 0,001 *14	< 0,001 *15	0,202
		24,0 (22,0–24,0)	28,0 (27,0–29,0)	29,0 (28,0–30,0)	H(2) = 36,226, p < 0,001	< 0,001 *16	< 0,001 *17	0,116

Kiekybinių požymių rezultatai pateikti kaip mediana (1 kvartilis – 3 kvartilis), kokybinių – n (proc.). Palyginimui taikytas neparametrisis Kruskal–Wallis testas (kiekybiniams požymiams) ir χ^2 testas (kokybiniams). Viršutiniu indeksu (AL-K, AL-NAG, NAG-K) pažymėtos porinių palyginimų grupės; p – statistinio reikšmingumo lygmuo; p < 0,05 – paryškintai. Asteriskų (*) pažymėtas statistiškai reikšmingas skirtumas po *Bonferroni* korekcijos (p*1-2, 4-12, 14-17 = 0,001; p*3 = 0,022; p*13 = 0,009).

ACE-R – Adenbruko kognityvinis tyrimas (testas); AL – Alzheimerio ligos grupė; K – kontrolinė grupė; LPT – laikrodžio piešimo testas; NAG – normalaus akispūdžio glaukomos grupė.

4.4.2. Optinės koherentinės tomografijos ir pažinimo funkcijų vertinimo testų sąsajos

Tarp peripapilinėje srityje OKT vertintų tinklainės sluoksnių storių ir pažinimo funkcijų vertinimo testų įverčių reikšmingų sąsajų nebuvo ($p > 0,05$). Nustatyti reikšmingi pažinimo funkcijų vertinimo testų ryšiai su peripapilinėje srityje OKT vertintu pG storiu ir geltonosios dėmės srityje vertintais parametrais.

AL grupėje pG viršutinio kvadranto storis reikšmingai neigiamai koreliavo su LPT klaidingai pažymėtomis rodyklėmis ir ACE-R testo erdvinį gebėjimų dalies balais. AL ir kontrolinėje grupėse bendras pG storis su ACE-R erdvinį gebėjimų dalimi koreliavo reikšmingai teigiamai. Tuo tarpu mG storis su ACE-R erdvinį gebėjimų dalimi kontrolinėje grupėje koreliavo reikšmingai teigiamai, o AL grupėje – reikšmingai neigiamai. Taip pat AL grupėje mG storis neigiamai koreliavo su ACE-R dėmesio ir koncentracijos dalies įverčiu balais.

ACE-R testo atminties dalies įvertis balais reikšmingai neigiamai koreliavo su mTNSS storiu AL ir kontrolinėje grupėse bei su mT centrinio segmento storiu kontrolinėje grupėje.

mGLS+ ir mGLS++ kompleksų storiai reikšmingai teigiamai koreliavo su ACE-R testo kalbos dalies balų skaičiumi NAG ir kontrolinėje grupėse.

Tik NAG grupėje buvo nustatytos reikšmingos sąsajos tarp MMSE testo įverčio ir pG (viršutinio kvadranto) bei mTNSS (vidinių segmentų) storio. AL grupėje daugeliu atveju stebėtos reikšmingos sąsajos buvo neigiamos. 4.4.2.1 lentelėje pateikiami pažinimo funkcijų vertinimo testų įverčių ir OKT išmatuotų sluoksnių storių reikšmingi ryšiai tirtose grupėse.

4.4.2.1 lentelė. Optinė koherentine tomografija išmatuotų tinklainės sluoksnių storio bei gyslainės storio ir pažinimo funkcijų testų įverčių ryšiai grupėse

Sluoksnis	Sritis (kvadrantas/ segmentas), storis, μm	Testas, balai		AL (n = 22)	NAG (n = 37)	K (n = 51)
<i>Peripapilinė sritis</i>						
pG	Viršutinis	LPT; Rodyklės šalia	ρ	-0,492	-0,145	-0,165
			p	0,020	0,400	0,247
		MMSE	ρ	-0,014	0,398	0,146
			p	0,950	0,016	0,306
		ACE-R; Erdviniai gebėjimai	ρ	-0,430	0,288	0,384
			p	0,046	0,041	0,021
	Bendras		ρ	0,288	0,278	0,274
			p	0,041	0,101	0,045
<i>Geltonosios dėmės sritis</i>						
mT	Centrinis	ACE-R; Atmintis	ρ	0,066	0,063	-0,286
			p	0,771	0,714	0,042

4.4.2.1 lentelės tęsinys

Sluoksnis	Sritis (kvadrantas/ segmentas), storis, μm	Testas, balai		AL (n = 22)	NAG (n = 37)	K (n = 51)
<i>Geltonosios dėmės sritys</i>						
mTNSS	Vidinių vidurkis	MMSE	ρ	-0,053	0,371	-0,118
			p	0,816	0,026	0,410
	Išorinių vidurkis	ACE-R; Atmintis	ρ	-0,367	0,160	-0,290
			p	0,093	0,350	0,039
	Bendras		ρ	-0,436	0,162	-0,305
			p	0,043	0,345	0,029
			ρ	-0,442	0,157	-0,349
			p	0,039	0,361	0,012
mGLS+	Vidinių vidurkis	ACE-R; Kalba	ρ	-0,022	0,357	0,293
			p	0,922	0,033	0,037
	Bendras		ρ	-0,084	0,343	0,269
			p	0,711	0,040	0,056
mGLS++	Vidinių vidurkis	ACE-R; Kalba	ρ	0,055	0,298	0,282
			p	0,809	0,048	0,045
	Išorinių vidurkis		ρ	-0,126	0,322	0,294
			p	0,577	0,055	0,036
	Bendras		ρ	-0,032	0,298	0,281
			p	0,887	0,078	0,046
mG	Viršutinis vidinis	MMSE	ρ	-0,031	0,349	-0,054
			p	0,052	0,037	0,706
	Viršutinis išorinis		ρ	0,891	0,386	-0,091
			p	0,818	0,020	0,527
	Vidinių vidurkis	ACE-R; Erdviniai gebėjimai	ρ	-0,512	0,012	0,280
			p	0,015	0,945	0,047
		ACE-R; Dėmesys ir koncentracija	ρ	-0,482	0,295	0,022
			p	0,023	0,081	0,878
	Išorinių vidurkis	ACE-R; Erdviniai gebėjimai	ρ	-0,454	0,030	0,285
			p	0,034	0,861	0,043
	Bendras	ACE-R; Dėmesys ir koncentracija	ρ	-0,479	0,318	0,003
			p	0,024	0,059	0,983
		ACE-R; Erdviniai gebėjimai	ρ	-0,524	0,007	0,269
			p	0,012	0,966	0,057
		ACE-R; Dėmesys ir koncentracija	ρ	-0,468	0,290	0,030
			p	0,028	0,086	0,836

Nurodytas Spearmano koreliacijos koeficientas ρ ; p – statistinio reikšmingumo lygmuo ($p < 0,05$) – paryškintai. ACE-R – Adenbruko kognityvinis tyrimas (testas); AL – Alzheimerio ligos grupė; K – kontrolinė grupė; LPT – laikrodžio piešimo testas; MMSE – trumpas protinės būklės vertinimo testas; mG – geltonosios dėmės sritys gyslainės storis; mGLS+ – geltonosios dėmės sritys ganglinių ląstelių kompleksio storis; mGLS++ – geltonosios dėmės sritys ganglinių ląstelių sluoksnio ir TNSS kompleksio storis; mT – geltonosios dėmės sritys bendras tinklainės storis; mTNSS – geltonosios dėmės sritys tinklainės nervinių skaidulų sluoksnio storis; n – tiriamųjų skaičius; NAG – normalaus akispūdžio glaukomos grupė.

Sisteminę kraujotaką apibūdinančių parametų, neinvazinio IKS bei SPS ir pažinimo funkcijų sąsajos grupėse detaliau aprašytos mūsų straipsnyje *Associations Between Cerebral Perfusion Pressure, Hemodynamic Parameters, and Cognitive Test Values in Normal-Tension Glaucoma Patients, Alzheimer's Disease Patients, and Healthy Controls* [314].

4.5. Galvos smegenų MRT tyrimo volumetriniai matavimai

4.5.1. Galvos smegenų MRT volumetriniai duomenys

Galvos smegenų MRT tyrimas atliktas 75 tiriamiesiems: 18 sergančių AL, 25 sergantiems NAG ir 32 kontrolinės grupės tiriamiesiems. Volumetriniams matavimams FreeSurfer programa buvo tinkami 62 tiriamųjų MRT vaizdai: 10 iš AL, 22 iš NAG ir 30 iš kontrolinės grupės. Dėl artefaktų nebuvo galima įvertinti 13 vaizdų: 8 iš AL, 3 iš NAG ir 2 iš kontrolinės grupės. Tiriamieji, kuriems buvo atliktas MRT tyrimas ir volumetriniai matavimai, pagal pagrindines charakteristikas statistiškai reikšmingai nesiskyrė nuo pradinės imties. Atlikus volumetrinius matavimus, tolesnei statistinei analizei buvo pasirinkti abiejų pusių H tūrio (dH – dešinysis hipokampus, kH – kairysis hipokampus) ir EŽ storio matavimai (dEŽ – dešinioji entorinalinė žievė, kEŽ – kairioji entorinalinė žievė). AL grupėje dH ir kH tūriai bei dEŽ storis buvo statistiškai reikšmingai mažesni, palyginti su NAG ir kontroline grupėmis. AL grupėje kEŽ storis buvo ploniausias, tačiau statistiškai reikšmingas skirtumas nustatytas tik palyginus su kontroline grupe. Abiejų pusių H tūriai ir EŽ storiai tarp NAG ir kontrolinės grupių reikšmingai nesiskyrė (4.5.1.1 lentelė).

4.5.1.1 lentelė. Tiriamųjų grupių volumetriniai hipokampo tūrio ir entorinalinės žievės matavimai

Charakteristika	Grupė			p reikšmė
	AL (n = 10)	NAG (n = 22)	K (n = 30)	Poriniai palyginimai, p
	Mediana (25–75 proc.)			
dH tūris, mm ³	2968,70 (2856,33–3373,60)	3768,30 (3328,08–3896,70)	3541,75 (3263,30–3810,15)	H(2) = 9,445, p = 0,009 AL-K p < 0,015 *1 AL-NAG p = 0,02 *2 NAG-K p = 0,322
kH tūris, mm ³	3050,35 (2786,93–3340,45)	3580,90 (3278,23–3789,85)	3434,00 (3239,43–3833,18)	H(2) = 8,957, p = 0,011 AL-K p < 0,007 *3 AL-NAG p = 0,004 *4 NAG-K p = 0,692

4.5.1.1 lentelės tęsinys

Charakteristika	Grupė			p reikšmė
	AL (n = 10)	NAG (n = 22)	K (n = 30)	Poriniai palyginimai, p
	Mediana (25–75 proc.)			
dEŽ storis, mm	2,35 (2,07–2,74)	2,82 (2,69–2,99)	3,02 (2,71–3,16)	H(2) = 14,425, p < 0,001 AL-K p < 0,001 * ⁵ AL-NAG p = 0,011 * ⁶ NAG-K p = 0,142
kEŽ storis, mm	2,47 (2,19–2,86)	2,88 (2,69–2,98)	2,89 (2,72–3,10)	H(2) = 6,796, p = 0,033 AL-K p = 0,009 * ⁷ AL-NAG p = 0,055 NAG-K p = 0,437

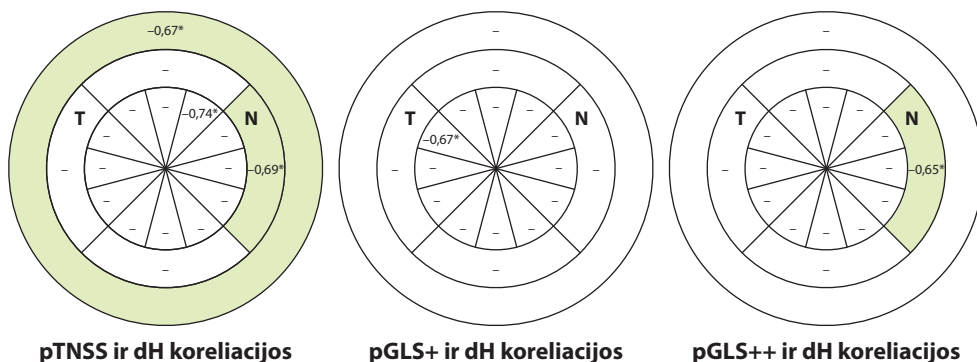
Rezultatai pateikti kaip mediana (1 kvartilis – 3 kvartilis). Palyginimui tarp AL, NAG ir K grupių taikytas neparametrinis Kruskal–Wallis testas. Viršutiniu indeksu (AL-K, AL-NAG, NAG-K) pažymėtos porinių palyginimų grupės; p – statistinio reikšmingumo lygmuo; p < 0,05 – paryškintai. Asteriksu (*) pažymėtas statistiškai reikšmingas skirtumas po *Bonferroni* korekcijos ($p^{*1, 5, 9-10} = 0,003$, $p^{*2} = 0,033$; $p^{*3, 12} = 0,027$, $p^{*4, 7, 13} = 0,024$; $p^{*6} = 0,018$; $p^{*8} = 0,036$, $p^{*11, 14} = 0,006$; $p^{*15} = 0,021$). AL – Alzheimerio ligos grupė; dEŽ – dešinioji entorinalinė žievė; dH – dešinysis hipokampus; K – kontrolinė grupė; kEŽ – kairioji entorinalinė žievė; kH – kairysis hipokampus; n – tiriamųjų skaičius; NAG – normalaus akispūdžio glaukomos grupė.

4.5.2. OKT vertintų sluoksnių sąsajos su hipokampo tūriu

4.5.2.1. Hipokampo tūrio ir peripapilinėje srityje OKT vertintų sluoksnių ryšiai grupėse

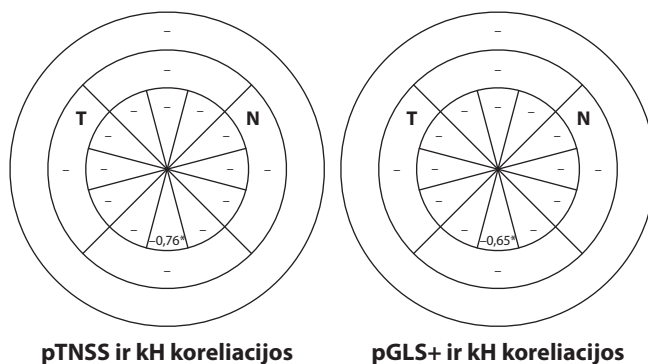
4.5.2.1.1–4.5.2.1.3 pav. pavaizduotos peripapilinėje srityje OKT vertintų sluoksnių segmentų storių ir dH tūrio bei kH tūrio statistiškai reikšmingos koreliacijos AL ir kontrolinėje grupėse.

- AL grupėje** nustatyta bendro pTNSS storio statistiškai reikšminga neigiama koreliacija su dH tūriu (4.5.2.1.1 pav.), pavienė pGLS+ komplekso temporalinio viršutinio segmento storio ir pGLS++ komplekso nazalinio kvadranto storio statistiškai reikšminga neigiama koreliacija su dH tūriu (4.5.2.1.1 pav.) bei pavienės neigiamos pTNSS ir pGLS+ komplekso apatinių segmentų storio koreliacijos su kH tūriu (4.5.2.1.2 pav.).
- NAG grupėje** statistiškai reikšmingų sąsajų su dH ar kH tūriu nebuvo.
- Kontrolinėje grupėje** nustatytos pGLS+ komplekso apatinių – nazalinių segmentų storio ir kH tūrio statistiškai reikšmingos teigiamos koreliacijos (4.5.2.1.3 pav.).



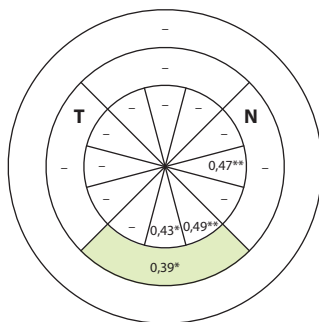
4.5.2.1.1 pav. Alzheimerio ligos grupės regos nervo disko srityje optine koherentine tomografija vertintų sluoksnių segmentų statistiškai reikšmingi ryšiai su dešiniuoju hipokampu

Nurodytas Spearmano koreliacijos koeficientas ρ , $*p < 0,05$. dH – dešinysis hipokampus, tūris; N – nazalinė pusė; pGLS+ – peripapilinės srities ganglinių ląstelių sluoksnio ir vidinio tinklinio sluoksnio kompleksas, storis; pGLS++ – peripapilinės srities ganglinių ląstelių sluoksnio, vidinio tinklinio sluoksnio ir tinklainės nervinių skaidulų sluoksnio kompleksas, storis; pTNSS – peripapilinės srities tinklainės nervinių skaidulų sluoksnis, storis; T – temporalinė pusė.



4.5.2.1.2 pav. Alzheimerio ligos grupės regos nervo disko srityje optine koherentine tomografija vertintų sluoksnių segmentų statistiškai reikšmingi ryšiai su kairiuoju hipokampu

Nurodytas Spearmano koreliacijos koeficientas ρ , $*p < 0,05$. kH – kairysis hipokampus, tūris; N – nazalinė pusė; pGLS+ – peripapilinės srities ganglinių ląstelių sluoksnio ir vidinio tinklinio sluoksnio kompleksas, storis; pTNSS – peripapilinės srities tinklainės nervinių skaidulų sluoksnis, storis; T – temporalinė pusė.



pGLS+ ir kH koreliacijos

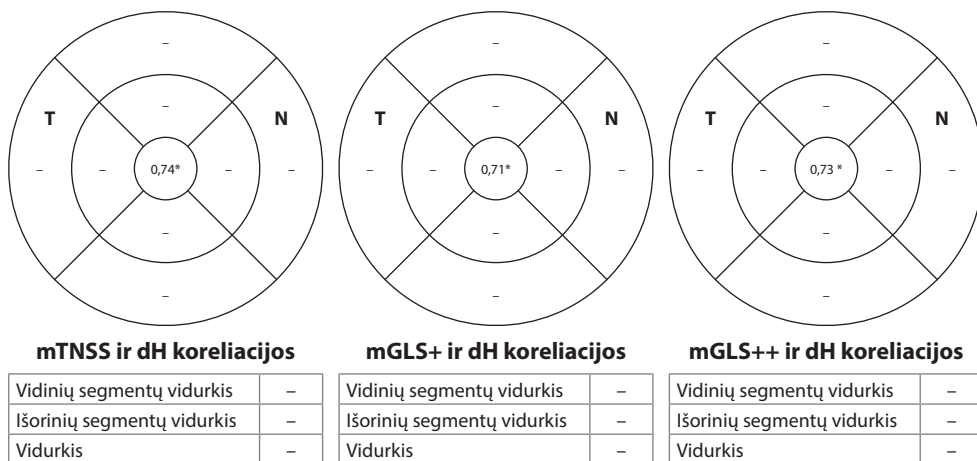
4.5.2.1.3 pav. *Kontrolinės grupės regos nervo disko srityje optine koherentine tomografija vertintų sluoksnių segmentų statistiškai reikšmingi ryšiai su kairiuoju hipokampu*

Nurodytas Spearmano koreliacijos koeficientas ρ , * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$. kH – kairysis hipokampus, tūris; N – nazalinė pusė; pGLS+ – peripapilinės srities ganglinių ląstelių sluoksnio ir vidinio tinklinio sluoksnio kompleksas, storis; T – temporalinė pusė.

4.5.2.2. Hipokampo tūrio ir geltonosios dėmės srityje OKT vertintų sluoksnių ryšiai grupėse

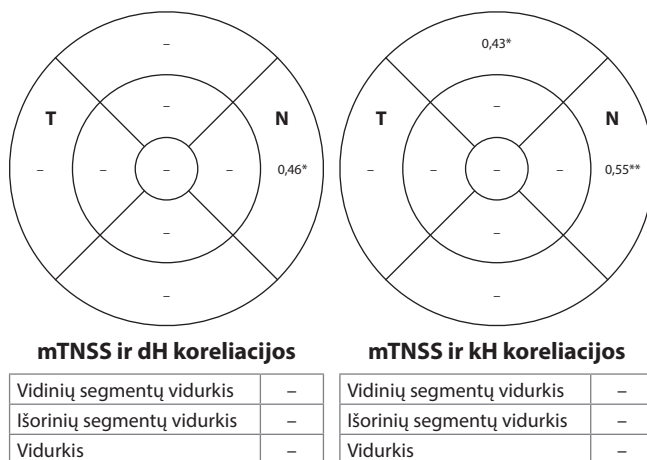
4.5.2.2.1–4.5.2.2.4 pav. pavaizduotos geltonosios dėmės srityje OKT vertintų sluoksnių segmentų storių ir dH bei kH tūrių statistiškai reikšmingos koreliacijos grupėse.

1. **AL grupėje** nustatytos statistiškai reikšmingos mTNSS, mGLS+ ir mGLS++ kompleksų centrinių segmentų storio stiprios teigiamos koreliacijos su dH tūriu (atitinkamai $\rho = 0,74$, $p = 0,015$; $\rho = 0,71$, $p = 0,021$; $\rho = 0,73$, $p = 0,016$) (4.5.2.2.1 pav.).
2. **NAG grupėje** statistiškai reikšmingos koreliacijos nustatytos tarp mTNSS išorinio nazalinio segmento storio ir dH tūrio bei išorinių nazalinio ir viršutinio segmentų storio ir kH tūrio (4.5.2.2.2 pav.).
3. **Kontrolinėje grupėje** stebėta daugiausiai reikšmingų koreliacijų su abiejų pusių H tūriu: su dH tūriu reikšmingai siejosi mTNSS vidinio temporalinio segmento storis, mGLS+ komplekso centrinio segmento storis, mGLS++ komplekso centrinio ir išorinio temporalinio segmentų storis, taip pat G vidinių segmentų ir išorinio nazalinio segmento storis; su kH tūriu reikšmingai siejosi mT išorinio apatinio segmento storis, mTNSS vidinio temporalinio segmento storis, mGLS+ komplekso išorinių segmentų storis bei mGLS++ komplekso bendras storis (4.5.2.2.3, 4.5.2.2.4 pav.).



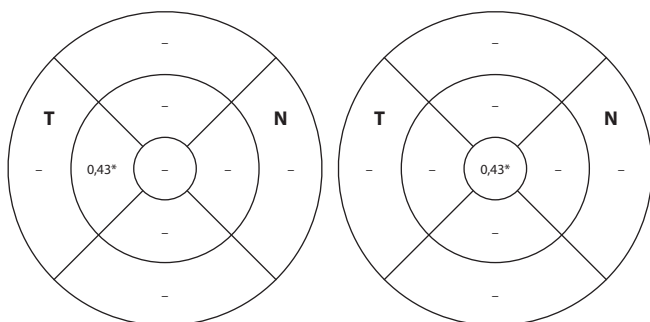
4.5.2.2.1 pav. Alzheimerio ligos grupės geltonosios dėmės srityje optine koherentine tomografija vertintų sluoksnių segmentų storio statistiškai reikšmingi ryšiai su dešiniuoju hipokampu

Spearmano koreliacijos koeficientas ρ , * $p < 0,05$. dH – dešinysis hipokampus, tūris; mGLS+ – geltonosios dėmės sritys ganglinių ląstelių sluoksnio ir vidinio tinklinio sluoksnio kompleksas, storis; mGLS++ – geltonosios dėmės sritys ganglinių ląstelių sluoksnio, vidinio tinklinio sluoksnio ir tinklainės nervinių skaidulų sluoksnio kompleksas, storis; mTNSS – geltonosios dėmės sritys tinklainės nervinių skaidulų sluoksnis, storis; N – nazalinė pusė; T – temporalinė pusė.



4.5.2.2.2 pav. Normalaus akispūdžio glaukomos grupės geltonosios dėmės srityje optine koherentine tomografija vertintų sluoksnių segmentų statistiškai reikšmingi ryšiai su dešiniuoju ir kairiuoju hipokampu

Nurodytas Spearmano koreliacijos koeficientas ρ , * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$. dH – dešinysis hipokampus, tūris; kH – kairysis hipokampus, tūris; mTNSS – geltonosios dėmės sritys tinklainės nervinių skaidulų sluoksnis, storis; N – nazalinė pusė; T – temporalinė pusė.

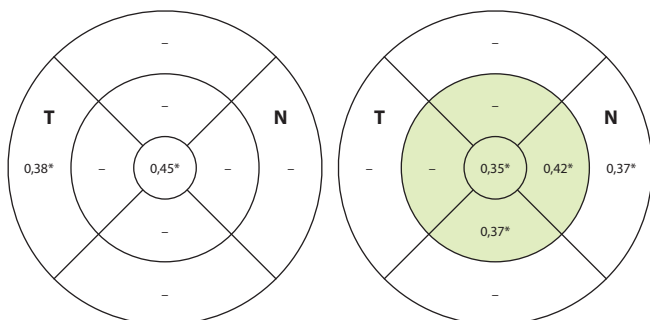


mTNSS ir dH koreliacijos

Vidinių segmentų vidurkis	–
Išorinių segmentų vidurkis	–
Vidurkis	–

mGLS+ ir dH koreliacijos

Vidinių segmentų vidurkis	–
Išorinių segmentų vidurkis	–
Vidurkis	–



mGLS++ ir dH koreliacijos

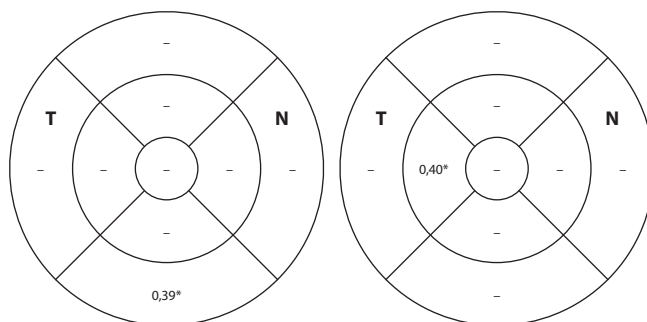
Vidinių segmentų vidurkis	–
Išorinių segmentų vidurkis	–
Vidurkis	–

mG ir dH koreliacijos

Vidinių segmentų vidurkis	0,38*
Išorinių segmentų vidurkis	–
Vidurkis	–

4.5.2.2.3 pav. Kontrolinės grupės geltonosios dėmės srityje optine koherentine tomografija vertinų sluoksnių segmentų statistiškai reikšmingi ryšiai su dešiniuoju hipokampu

Nurodytas Spearmano koreliacijos koeficientas ρ , $*p < 0,05$. dH – dešinysis hipokampus, tūris; mG – geltonosios dėmės sritys gyslainė, storis; mGLS+ – geltonosios dėmės sritys ganglinių ląstelių sluoksnio ir vidinio tinklinio sluoksnio kompleksas, storis; mGLS++ – geltonosios dėmės sritys ganglinių ląstelių sluoksnio, vidinio tinklinio sluoksnio ir tinklainės nervinių skaidulų sluoksnio kompleksas, storis; mTNSS – geltonosios dėmės sritys tinklainės nervinių skaidulų sluoksnis, storis; N – nazalinė pusė; T – temporalinė pusė.

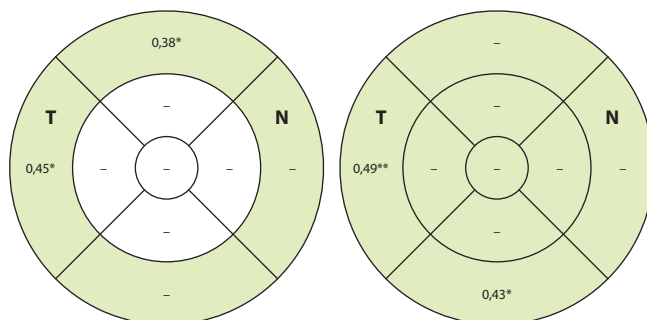


mT ir kH koreliacijos

Vidinių segmentų vidurkis	–
Išorinių segmentų vidurkis	–
Vidurkis	–

mTNSS ir kH koreliacijos

Vidinių segmentų vidurkis	–
Išorinių segmentų vidurkis	–
Vidurkis	–



mGLS+ ir kH koreliacijos

Vidinių segmentų vidurkis	–
Išorinių segmentų vidurkis	0,39*
Vidurkis	–

mGLS++ ir kH koreliacijos

Vidinių segmentų vidurkis	–
Išorinių segmentų vidurkis	0,44*
Vidurkis	0,43*

4.5.2.2.4 pav. Kontrolinės grupės geltonosios dėmės srityje optine koherentine tomografija vertinų sluoksnių segmentų statistiškai reikšmingi ryšiai su kairiuoju hipokampu

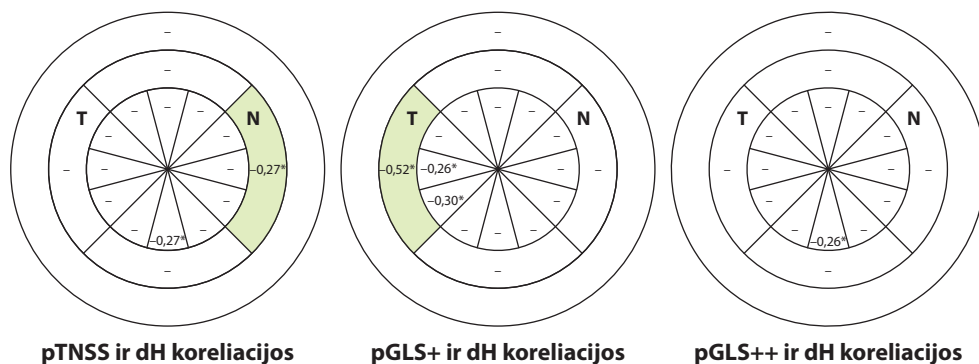
Nurodytas Spearmano koreliacijos koeficientas ρ , * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$. kH – kairysis hipokampus, tūris; mGLS+ – geltonosios dėmės sritys ganglinių ląstelių sluoksnio ir vidinio tinklinio sluoksnio kompleksas, storis; mGLS++ – geltonosios dėmės sritys ganglinių ląstelių sluoksnio, vidinio tinklinio sluoksnio ir tinklainės nervinių skaidulų sluoksnio kompleksas, storis; mT – geltonosios dėmės sritys tinklainė, storis; mTNSS – geltonosios dėmės sritys tinklainės nervinių skaidulų sluoksnis, storis; N – nazalinė pusė; T – temporalinė pusė.

4.5.2.3. Visos MRT tyrimo imties hipokampo tūrio ir optine koherentine tomografija vertintų sluoksnių sąsajos bei dvinarės logistinės regresijos modelis hipokampo tūriui prognozuoti

4.5.2.3.1. Hipokampo tūrio ir peripapilinėje srityje ir geltonosios dėmės srityje OKT vertintų sluoksnių ryšiai visoje MRT tyrimo imtyje

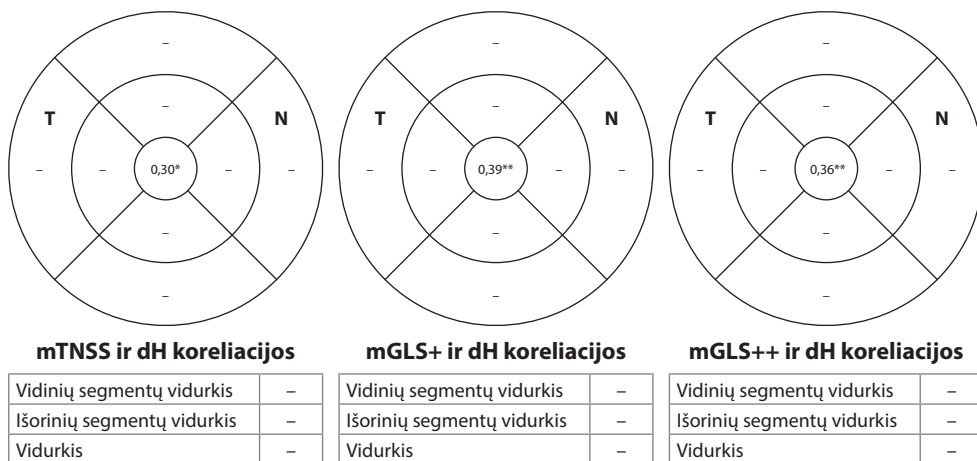
Tolimesnei analizei sujungėme AL, NAG ir kontrolinę grupes. 4.5.2.3.1.1–4.5.2.3.1.3 pav. pavaizduotos peripapilinėje srityje ir geltonosios dėmės srityje OKT vertintų sluoksnių segmentų storio ir dH tūrio bei kH tūrio statistiškai reikšmingos koreliacijos visoje MRT tyrimo imtyje.

1. Statistiškai reikšmingos neigiamos koreliacijos su dH tūriu nustatytos tarp peripapilinėje srityje OKT vertintų pTNSS nazalinio kvadranto ir apatinio vidurinio segmento storio, pGLS+ komplekso temporalinio kvadranto storio ir pGLS++ komplekso apatinio vidurinio segmento storio (4.5.2.3.1.1 pav.). Statistiškai reikšmingų koreliacijų su kH tūriu nebuvo;
2. Statistiškai reikšmingos teigiamos koreliacijos nustatytos tarp geltonosios dėmės srityje OKT vertintų mTNSS, mGLS+ ir mGLS++ kompleksų centrinių segmentų storio ir dH tūrio bei mGLS+ ir mGLS++ kompleksų centrinių segmentų storio kH tūrio (4.5.2.3.1.2–4.5.2.3.1.3 pav.).



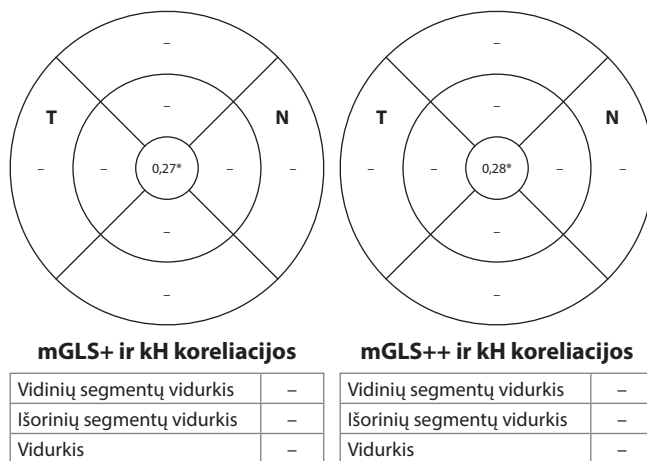
4.5.2.3.1.1 pav. Visos MRT tyrimo imties regos nervo disko srityje optine koherentine tomografija vertintų sluoksnių segmentų statistiškai reikšmingi ryšiai su dešiniuoju hipokampu

Nurodytas Spearmano koreliacijos koeficientas ρ , $*p < 0,05$. dH – dešinysis hipokampus, tūris; N – nazalinė pusė; pGLS+ – ganglinių ląstelių sluoksnio ir vidinio tinklinio sluoksnio kompleksas, storis; pGLS++ – peripapilinės srities ganglinių ląstelių sluoksnio, vidinio tinklinio sluoksnio ir tinklainės nervinių skaidulų sluoksnio kompleksas, storis; pTNSS – peripapilinės srities tinklainės nervinių skaidulų sluoksnis, storis; T – temporalinė pusė.



4.5.2.3.1.2 pav. Visos MRT tyrimo imties geltonosios dėmės srityje optine koherentine tomografija vertinų sluoksnių segmentų statistiškai reikšmingi ryšiai su dešiniuoju hipokampu

Nurodytas Pearsono koreliacijos koeficientas r , $*p < 0,05$, $**p < 0,01$. dH – dešinysis hipokampus, tūris; mGLS+ – geltonosios dėmės sritys ganglinių ląstelių sluoksniu ir vidinio tinklinio sluoksniu kompleksas, storis; mGLS++ – geltonosios dėmės sritys ganglinių ląstelių sluoksniu, vidinio tinklinio sluoksniu ir tinklainės nervinių skaidulų sluoksniu kompleksas, storis; mTNSS – geltonosios dėmės sritys tinklainės nervinių skaidulų sluoksniu, storis; N – nazalinė pusė; T – temporalinė pusė.



4.5.2.3.1.3 pav. Visos imties geltonosios dėmės srityje optine koherentine tomografija vertinų sluoksnių segmentų statistiškai reikšmingi ryšiai su kairiuoju hipokampu

Nurodytas Pearsono koreliacijos koeficientas r , $*p < 0,05$. kH – kairysis hipokampus, tūris; mGLS+ – geltonosios dėmės sritys ganglinių ląstelių sluoksniu ir vidinio tinklinio sluoksniu kompleksas, storis; mGLS++ – geltonosios dėmės sritys ganglinių ląstelių sluoksniu, vidinio tinklinio sluoksniu ir tinklainės nervinių skaidulų sluoksniu kompleksas, storis; N – nazalinė pusė; T – temporalinė pusė.

4.5.2.3.2. Dvinarės logistinės regresijos modelis dH tūriui prognozuoti

Visoje MRT tyrimo imtyje su dH tūriu reikšmingai koreliavo mGLS++ centrinio segmento storis ($r = 0,363$, $p = 0,008$) ir ACE-R testo įvertis balais ($\rho = 0,364$, $p = 0,004$). Priešingai, nenustatyta reikšmingų dH tūrio sąsajų su SPS ($\rho = 0,111$, $p = 0,391$) ir *APOE* $\epsilon 4$ aleliu ($\rho = -0,124$, $p = 0,339$). Siekiant išsiaiškinti dH tūrio sąsają su mGLS++ centrinio segmento storio bei ACE-R testo balais, remiantis visos imties dH tūrio pirmąja tercile, kuri buvo lygi $3284,5 \text{ mm}^3$, išskirtos dvi grupės. Vienoje jų buvo 21 (33,9 proc.) tiriamasis, kurių dH tūris buvo $< 3284,5 \text{ mm}^3$, kitoje – 41 (66,1 proc.) tiriamasis, kurių dH tūris buvo $> 3284,5 \text{ mm}^3$. 4.5.2.3.2.1 lentelėje parodyta, kad mGLS++ centrinio segmento storis ir ACE-R testo balai reikšmingai skyrėsi, palyginus atsižvelgiant į pirmąją dH tūrio tercilę išskirtas grupes. *APOE* $\epsilon 4$ alelis nustatytas 4 tiriamiesiems grupėje, kurioje dH tūris buvo $< 3284,5 \text{ mm}^3$, ir 12 tiriamųjų grupėje, kurioje dH tūris buvo $> 3284,5 \text{ mm}^3$ ($p = 0,384$).

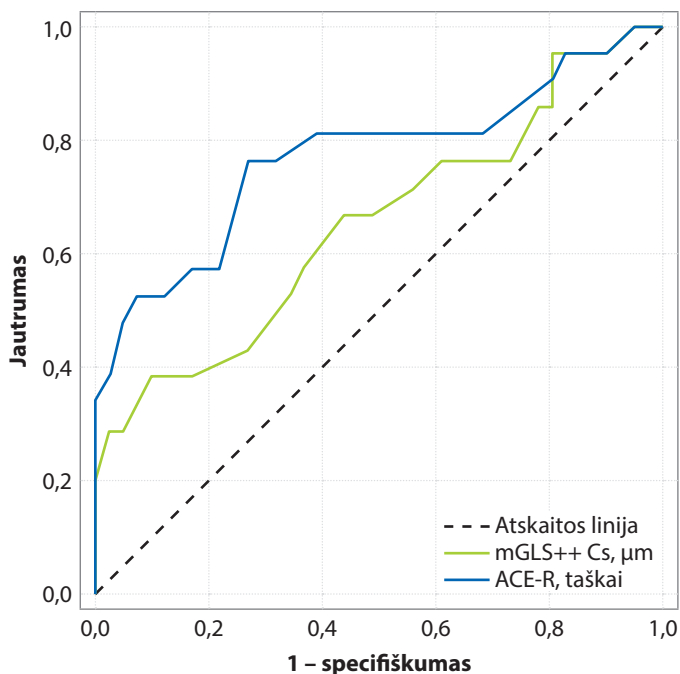
4.5.2.3.2.1 lentelė. Geltonosios dėmės srities ganglinių ląstelių sluoksnio, vidinio tinklinio sluoksnio ir tinklainės nervinių skaidulų sluoksnio komplekso centrinio segmento storio ir ACE-R testo balų pasiskirstymas, atsižvelgiant į išskirtas dešiniojo hipokampo grupes

Kintamasis	dH $< 3284,5 \text{ mm}^3$	dH $> 3284,5 \text{ mm}^3$	p reikšmė
mGLS++ Cs, μm	43,0 (9,0)	48,0 (8,0)	0,004
ACE-R, balai	76,0 (66,5–87,0)	90,0 (86,0–94,0)	< 0,001

Rezultatai pateikti kaip vidurkis (SN), kai skirstinys tenkino normalumo sąlygą, ir mediana (1 kvartilis – 3 kvartilis), kai normalumo sąlygos netenkino. Grupių palyginimui taikytas neparametrinis Mann–Whitney testas. p – statistinio reikšmingumo lygmuo. $p < 0,05$ – paryškintai.

ACE-R – Adenbruko kognityvinis tyrimas (testas); mGLS++ Cs – geltonosios dėmės srities ganglinių ląstelių sluoksnio, vidinio tinklinio sluoksnio ir tinklainės nervinių skaidulų sluoksnio komplekso centrinio segmento storis; SN – standartinis nuokrypis.

Remiantis ROC testu, išskirtoms dH grupėms nustatyta slenkstinė mGLS++ centrinio segmento reikšmė buvo $< 39 \mu\text{m}$, o ACE-R testo įverčio slenkstinė reikšmė buvo < 86 balų (4.5.2.3.2.1 pav.).



4.5.2.3.2.1 pav. Tiriamųjų ROC kreivės slenkstinei geltonosios dėmės srities ganglinių ląstelių sluoksnio, vidinio tinklinio sluoksnio ir tinklainės nervinių skaidulų sluoksnio komplekso centrinio segmento storio ir ACE-R testo įverčio balų reikšmėms nustatyti, atsižvelgiant į išskirtas dešiniojo hipokampo grupes

ROC testo charakteristikos, kintamųjų slenkstinės reikšmės, tiriamųjų pasiskirstymas atsižvelgiant į jas bei ŠS prognozuojantys dH tūrį $< 3284,5 \text{ mm}^3$, atsižvelgiant į kiekvieno rodiklio slenkstinę reikšmę, pateikti 4.5.2.3.2.2 lentelėje. Remiantis vienaveiksne dvinare logistine regresine analize galima reikšmingai prognozuoti, kad esant mGLS++ centrinio segmento storiui $< 39 \text{ μm}$ ŠS didesnis 5,692, o ACE-R įverčiui < 86 balų ŠS didesnis 8,727, kad dH tūris bus $< 3284,5 \text{ mm}^3$ (4.5.2.3.2.2 lentelė).

4.5.2.3.2.2 lentelė. ROC testo prognozuojamų reikšmių ir jų charakteristikų pasiskirstymas, atsižvelgiant į išskirtas dešiniojo hipokampo grupes

Parametras ir slenkstinė jo reikšmė	Plotas po ROC kreivę (proc.)	Jautrumas/specifiškumas (proc.)	dH tūris >3284,5 mm ³ / <3284,5 mm ³ (proc.)	p reikšmė	dH tūris < 3284,5 ŠS [95 proc. PI]
mGLS++ Cs storis < 39 μm	65,2	66,7 74,0	9,8 38,1	0,015	5,692 [1,466–22,099]
ACE-R < 86 balai	76,9	59,3 85,7	26,8 76,2	< 0,001	8,727 [2,579–29,528]

ACE-R – Adenbruko kognityvinis tyrimas (testas); mGLS++ Cs – geltonosios dėmės sritys ganglinių ląstelių sluoksnio, vidinio tinklinio sluoksnio ir tinklainės nervinių skaidulų sluoksnio komplekso centrinio segmento storis; PI – pasikliautinis intervalas; ŠS – šansų santykis.

Remiantis 4.5.2.3.2.3 lentelėje pateiktu daugiaveiksnės dvinarės regresinės analizės modeliu, galima prognozuoti, kad esant mGLS++ centrinio segmento storiui < 39 μm, ŠS 14,048 didesnis, kad dH tūrio reikšmė bus < 3284,5 mm³, o ACE-R testo įvertis < 86 balų didina ŠS 16,537 (įvertinus paciento amžių ŠS atitinkamai buvo 16,427 ir 14,312).

4.5.2.3.2.3 lentelė. Daugiaveiksnis dvinarės logistinės regresinės analizės modelis prognozuojantis dešiniojo hipokampo tūrį < 3284,5 mm³, atsižvelgiant į regresorius bei amžių

Regresoriai	ŠS [95 proc. PI]	p reikšmė
mGLS++ Cs storis < 39 μm	14,048 [2,187–90,247] 16,427 [2,281–118,282]*	0,005
ACE-R testo įvertis < 86 balai	16,537 [3,305–82,741] 14,313 [2,761–74,207]*	< 0,001 0,002
Konstanta	–2,748	< 0,001

Modelis teisingai prognozuoja 74,2 proc., modelio determinacijos koeficientas 0,446.

* Modelis, įvertinus tiriamojo amžiaus įtaką, teisingai prognozuoja 83,9 proc., modelio determinacijos koeficientas 0,4846.

ACE-R – Adenbruko kognityvinis tyrimas (testas); mGLS++ Cs – geltonosios dėmės sritys ganglinių ląstelių sluoksnio, vidinio tinklinio sluoksnio ir tinklainės nervinių skaidulų sluoksnio komplekso centrinis segmentas; PI – pasikliautinis intervalas; ŠS – šansų santykis.

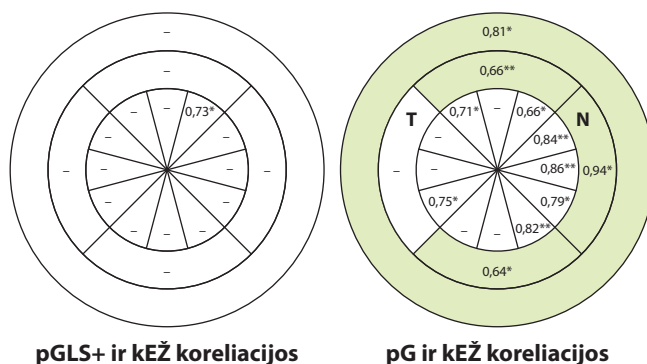
kH tūris taip pat reikšmingai koreliavo su mGLS+ ir mGLS++ centrinių segmentų storiu (atitinkamai $r = 0,273$, $p = 0,032$ ir $r = 0,284$, $p = 0,025$), SPS ($\rho = 0,252$, $p = 0,048$), ACE-R testo taškais ($\rho = 0,382$, $p = 0,002$), tačiau išskyrus tiriamuosius į grupes, atsižvelgiant į kH tūrio I tercilę, reikšmingų skirtumų tarp išskirtų grupių nebuvo nustatyta. Statistiškai reikšmingų *APOE* ε4 alelio sąsajų su kH tūriu nenustatyta ($\rho = -0,072$, $p = 0,578$).

4.5.3. OKT vertintų sluoksnių sąsajos su entorinalinės žievės storiu

4.5.3.1. Entorinalinės žievės storio ir peripapilinėje srityje OKT vertintų sluoksnių ryšiai grupėse

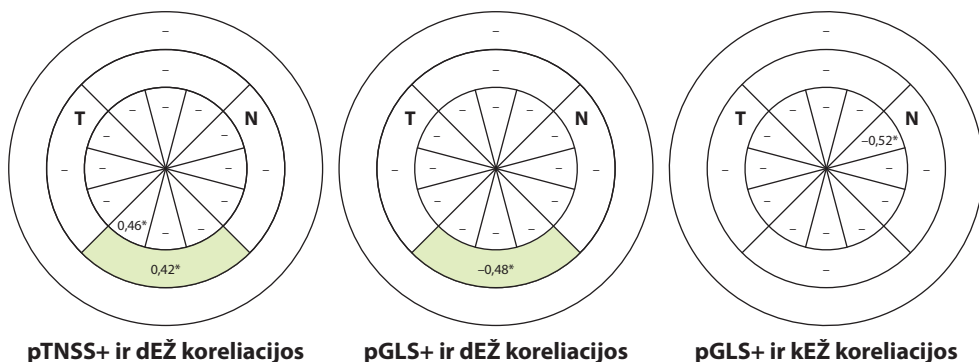
4.5.3.1.1–4.5.3.1.3 pav. pavaizduotos peripapilinėje srityje OKT vertintų sluoksnių segmentų storių ir dEŽ bei kEŽ storių statistiškai reikšmingos koreliacijos grupėse.

1. **AL grupėje** stebėta pGLS+ komplekso viršutinio nazalinio segmento statistiškai reikšminga koreliacija su kEŽ storium. Bendras pG storis statistiškai reikšmingai koreliavo su kEŽ storium ($\rho = 0,81$, $p = 0,0248$) (4.5.3.1.1 pav.). Reikšmingų korelacijų su dEŽ storium nebuvo.
2. **NAG grupėje** nustatytos reikšmingos dEŽ storio koreliacijos su pTNSS ir pGLS+ komplekso apatinių kvadrantų storium bei pavienė statistiškai reikšminga nazalinio viršutinio segmento koreliacija su kEŽ storium (4.5.3.1.2 pav.).
3. **Kontrolinėje grupėje** stebėta pavienė neigiama koreliacija tarp pTNSS temporalinio vidurinio segmento ir dEŽ storio, statistiškai reikšminga teigiama pGLS+ komplekso bendro storio koreliacija su dEŽ storium bei teigiama pGLS+ komplekso viršutinio ir temporalinio segmentų storio koreliacija su kEŽ storium (4.5.3.1.3 pav.).



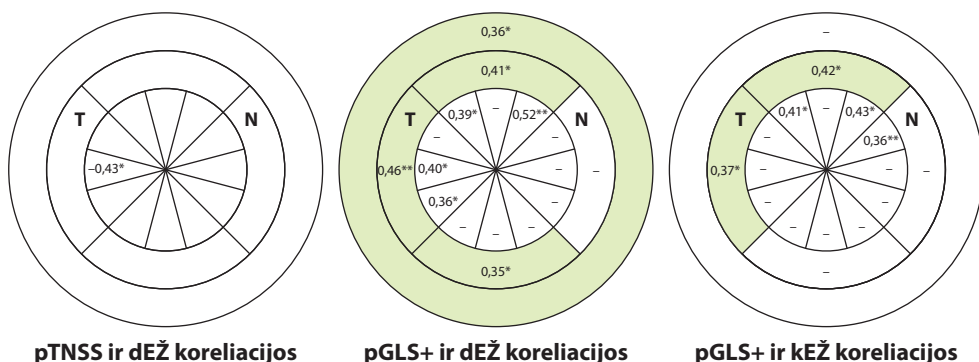
4.5.3.1.1 pav. Alzheimerio ligos grupės regos nervo disko srityje optine koherentine tomografija vertinų sluoksnių segmentų statistiškai reikšmingi ryšiai su kairiojo pusrutulio entorinaline žieve

Nurodytas Spearmano koreliacijos koeficientas ρ , * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$. kEŽ – kairiojo pusrutulio entorinalinė žievė, storis; N – nazalinė pusė; pG – peripapilinės srities gyslainė, storis; pGLS+ – peripapilinės srities ganglinių ląstelių sluoksnio ir vidinio tinklinio sluoksnio kompleksas, storis; T – temporalinė pusė.



4.5.3.1.2 pav. Normalaus akispūdžio glaukomos grupės regos nervo disko srityje optine koherentine tomografija vertinų sluoksnių segmentų statistiškai reikšmingi ryšiai su dešiniojo ir kairiojo pusrutulių entorinaline žieve

Nurodytas Spearmano koreliacijos koeficientas ρ , $*p < 0,05$. dEŽ – dešiniojo pusrutulio entorinalinė žievė, storis; kEŽ – kairiojo pusrutulio entorinalinė žievė, storis; N – nazalinė pusė; pGLS+ – papildinės srities ganglinių ląstelių sluoksnio ir vidinio tinklinio sluoksnio kompleksas, storis; pTNSS – papildinės srities tinklainės nervinių skaidulų sluoksnis, storis; T – temporalinė pusė.



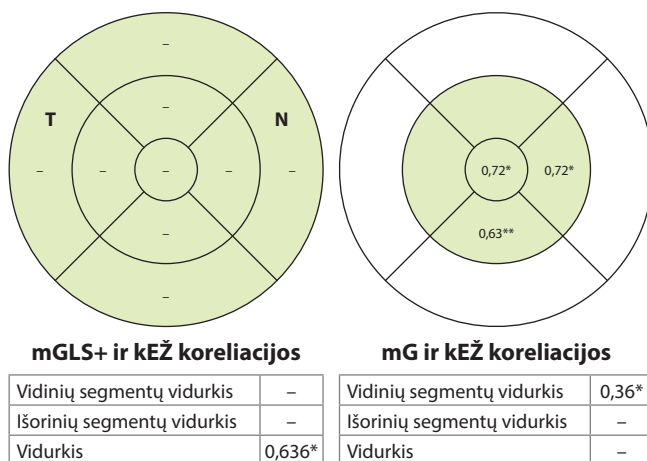
4.5.3.1.3 pav. Kontrolinės grupės regos nervo disko srityje optine koherentine tomografija vertinų sluoksnių segmentų statistiškai reikšmingi ryšiai su dešiniojo ir kairiojo pusrutulių entorinaline žieve

Spearmano koreliacijos koeficientas ρ , $*p < 0,05$, $**p < 0,01$. dEŽ – dešiniojo pusrutulio entorinalinė žievė, storis; kEŽ – kairiojo pusrutulio entorinalinė žievė, storis; N – nazalinė pusė, pGLS+ – papildinės srities ganglinių ląstelių sluoksnio ir vidinio tinklinio sluoksnio kompleksas, storis; pTNSS – papildinės srities tinklainės nervinių skaidulų sluoksnis, storis; T – temporalinė pusė.

4.5.3.2. Entorinalinės žievės storio ir geltonosios dėmės srityje OKT vertintų sluoksnių ryšiai grupėse

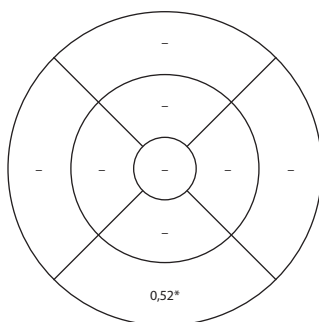
4.5.3.2.1 ir 4.5.3.2.3 pav. pavaizduotos geltonosios dėmės srityje OKT vertintų sluoksnių segmentų storių ir dEŽ bei kEŽ storių statistiškai reikšmingos koreliacijos grupėse.

1. **AL grupėje** stebėtos mGLS+ komplekso bendro storio ir mG vidinių segmentų storio statistiškai reikšmingos teigiamos koreliacijos su kEŽ storiu (4.5.3.2.1 pav.). Reikšmingų koreliacijų su dEŽ storiu nebuvo.
2. **NAG grupėje** stebėta pavienė statistiškai reikšminga teigiama koreliacija tarp mTNSS išorinio apatinio segmento storio ir dEŽ storio (4.5.3.2.2 pav.).
3. **Kontrolinėje grupėje** mG vidinių segmentų storis statistiškai reikšmingai koreliavo su dEŽ storiu, o bendras mT storis koreliavo su kEŽ storiu (4.5.3.2.3 pav.).



4.5.3.2.1 pav. Alzheimerio ligos grupės geltonosios dėmės srityje optine koherentine tomografija vertintų sluoksnių segmentų statistiškai reikšmingi ryšiai su kairiojo pusrutulio entorinaline žieve

Nurodytas Spearmano koreliacijos koeficientas ρ , * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$. kEŽ – kairiojo pusrutulio entorinalinė žievė, storis; mG – geltonosios dėmės srities gyslainė, storis; mGLS+ – geltonosios dėmės srities ganglinių ląstelių sluoksnio ir vidinio tinklinio sluoksnio kompleksas, storis; N – nazalinė pusė; T – temporalinė pusė.

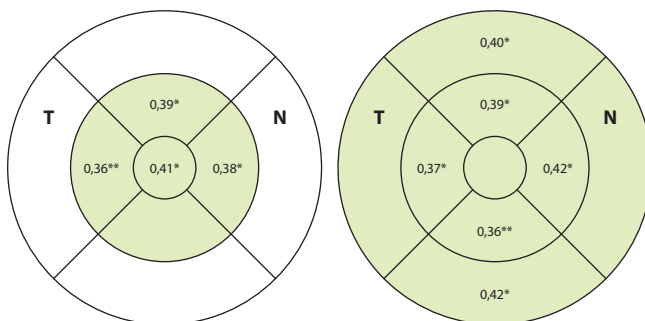


mTNSS ir dEŽ koreliacijos

Vidinių segmentų vidurkis	-
Išorinių segmentų vidurkis	-
Vidurkis	-

4.5.3.2.2 pav. Normalaus akispūdžio glaukomos grupės geltonosios dėmės srityje optine koherentine tomografija vertintų sluoksnių segmentų statistiškai reikšmingas ryšys su dešiniojo pusrutulio entorinaline žieve

Nurodytas Spearmano koreliacijos koeficientas ρ , $*p < 0,05$. dEŽ – dešiniojo pusrutulio entorinalinės žievės, storis; mG – geltonosios dėmės sritys gyslainė, storis; pTNSS – geltonosios dėmės sritys tinklainės nervinių skaidulų sluoksnis, storis.



mG ir dEŽ koreliacijos

Vidinių segmentų vidurkis	0,38**
Išorinių segmentų vidurkis	-
Vidurkis	-

mT ir kEŽ koreliacijos

Vidinių segmentų vidurkis	0,42*
Išorinių segmentų vidurkis	0,35*
Vidurkis	0,42*

4.5.3.2.3 pav. Kontrolinės grupės geltonosios dėmės srityje optine koherentine tomografija vertintų sluoksnių segmentų statistiškai reikšmingi ryšiai su dešiniojo ir kairiojo pusrutulių pusrutulių entorinaline žieve

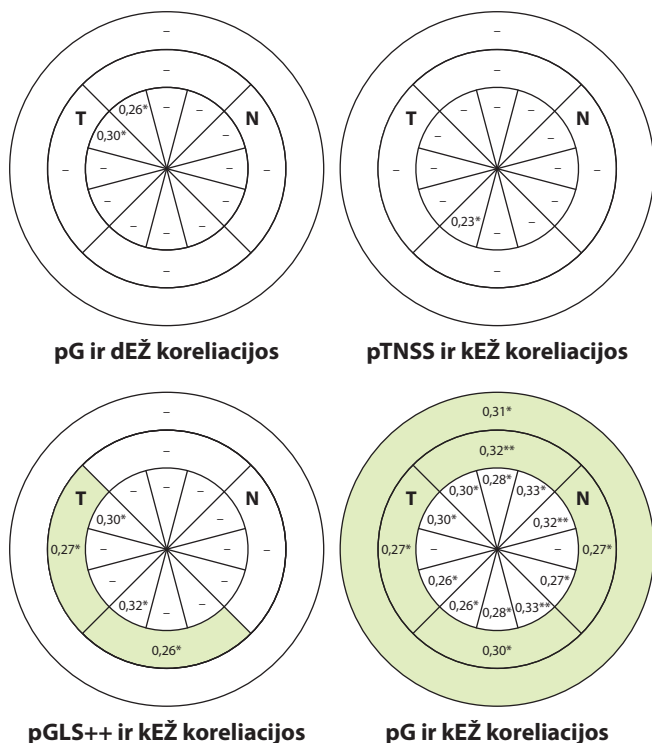
Nurodytas Spearmano koreliacijos koeficientas ρ , $*p < 0,05$, $**p < 0,01$. dEŽ – dešiniojo pusrutulio entorinalinė žievė, storis; kEŽ – kairiojo pusrutulio entorinalinė žievė, storis; mG – geltonosios dėmės sritys gyslainė, storis; mT – geltonosios dėmės sritys tinklainė, storis; N – nazalinė pusė; T – temporalinė pusė.

4.5.3.3. Visos MRT tyrimo imties entorinalinės žievės storio ir optine koherentine tomografija vertintų sluoksnių koreliacijos bei dvinarės logistinės regresijos modelis entorinalinės žievės storiui prognozuoti

4.5.3.3.1. Entorinalinės žievės storio ir OKT vertintų sluoksnių ryšiai visoje MRT tyrimo imtyje

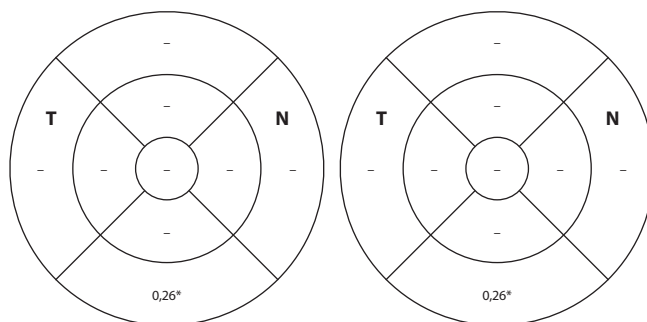
4.5.3.3.1.1–4.5.3.3.1.2 pav. pavaizduotos peripapilinėje srityje ir geltonosios dėmės srityje OKT vertintų sluoksnių segmentų storių ir dH tūrio bei kH tūrio statistiškai reikšmingos koreliacijos visoje MRT tyrimo imtyje (sujungus AL, NAG ir kontrolinę grupes).

1. Statistiškai reikšmingos kEŽ storio koreliacijos nustatytos su peripapilinėje srityje OKT vertinto pTNSS apatinio temporalinio segmento storiu, pGLS++ komplekso temporalinio ir apatinio kvadrantų storiu bei bendru pG storiu, dEŽ storis siejosi su pG temporalinio viršutinio ir viršutinio temporalinio segmentų storiu (4.5.3.3.1 pav.).
2. Stebėtos pavienės reikšmingos koreliacijos tarp geltonosios dėmės srityje OKT vertintų mTNSS ir mGLS+ komplekso išorinių apatinių segmentų storio ir dEŽ storio, tuo tarpu bendras mGLS+ komplekso storis ir mGLS++ komplekso išorinių segmentų storis koreliavo su kEŽ storiu (4.5.3.3.2 pav.).



4.5.3.3.1 pav. *Visos imties regos nervo disko srityje optine koherentine tomografija vertintų sluoksnių segmentų statistškai reikšmingi ryšiai su dešiniojo ir kairiojo pusrutulių entorinaline žieve*

Nurodytas Spearmano koreliacijos koeficientas ρ , * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$. kEŽ – kairiojo pusrutulio entorinalinės žievė, storis; N – nazalinė pusė; pTNSS – peripapilinės srities tinklainės nervinių skaidulų sluoksnis, storis; pG – peripapilinės srities gyslainė, storis; pGLS++ – peripapilinės srities ganglinių ląstelių sluoksnio, vidinio tinklinio sluoksnio ir TNSS sluoksnio kompleksas, storis; T – temporalinė pusė.

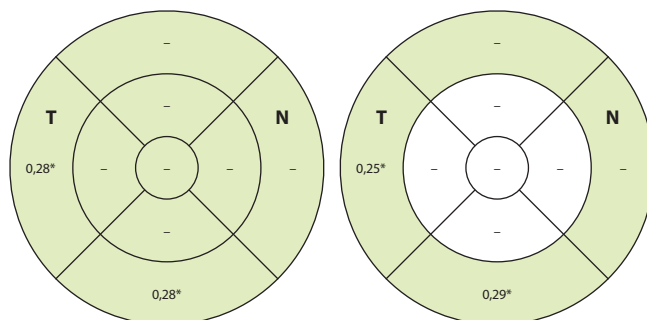


mTNSS ir dEŽ koreliacijos

Vidinių segmentų vidurkis	–
Išorinių segmentų vidurkis	–
Vidurkis	–

mGLS++ ir dEŽ koreliacijos

Vidinių segmentų vidurkis	–
Išorinių segmentų vidurkis	–
Vidurkis	–



mGLS+ ir kEŽ koreliacijos

Vidinių segmentų vidurkis	–
Išorinių segmentų vidurkis	0,26*
Vidurkis	0,26*

mGLS++ ir kEŽ koreliacijos

Vidinių segmentų vidurkis	–
Išorinių segmentų vidurkis	0,26*
Vidurkis	–

4.5.3.3.1.2 pav. Visos imties geltonosios dėmės srityje optine koherentine tomografija vertintų sluoksnių segmentų statistiškai reikšmingi ryšiai su dešiniojo ir kairiojo pusrutulio entorinaline žieve

Nurodytas Spearmano koreliacijos koeficientas ρ , * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$. kEŽ – kairiojo pusrutulio entorinalinė žievė, storis; N – nosinė pusė; mTNSS – geltonosios dėmės sritys tinklainės nervinių skaidulų sluoksnis, storis; mGLS+ – geltonosios dėmės sritys ganglinių ląstelių ir vidinio tinklinio sluoksnio kompleksas, storis; mGLS++ – geltonosios dėmės sritys ganglinių ląstelių, vidinio tinklinio sluoksnio ir tinklainės nervinių skaidulų sluoksnio kompleksas, storis; mG – geltonosios dėmės sritys gyslainė, storis; T – temporalinė pusė.

4.5.3.3.2. Dvinarės regresijos modelis kairiojo pusrutulio entorinalinės žievės storiui prognozuoti

Visoje MRT tyrimo imtyje su kEŽ storiu reikšmingai koreliavo mGLS+ bendras storis ($\rho = 0,261$, $p = 0,04$), SPS ($\rho = 0,475$, $p = 0,044$) ir ACE-R testo įvertis balais ($\rho = 0,421$, $p < 0,001$). Reikšmingų kEŽ storio sąsajų su *APOE* $\epsilon 4$ aleliu nenustatyta ($\rho = 0,065$, $p = 0,616$). Siekiant išsiaiškinti kEŽ storio sąsają su mGLS+ bendru storiu, SPS, ACE-R testo balais, tiriamieji, remiantis visos imties kEŽ pirmąja tercile, kuri buvo lygi 2,76 mm, buvo išskirti į dvi grupes: pirmoje iš jų buvo 21 (33,9 proc.) tiriamasis, kurių kEŽ storis buvo $< 2,76$ mm, antroje buvo 41 (66,1 proc.) tiriamasis, kurių kEŽ storis buvo $> 2,76$ mm. *APOE* $\epsilon 4$ alelis nustatytas 5 tiriamiesiems grupėje, kurioje kEŽ storis buvo $< 2,76$ mm, ir 11 tiriamųjų grupėje, kurioje kEŽ storis buvo $> 2,76$ mm ($p = 0,797$). 4.5.3.3.2.1 lentelėje parodyta, kad mGLS+, SPS ir ACE-R testo balai skyrėsi reikšmingai, palyginus pagal pirmąją kEŽ storio tercilę išskirtas grupes.

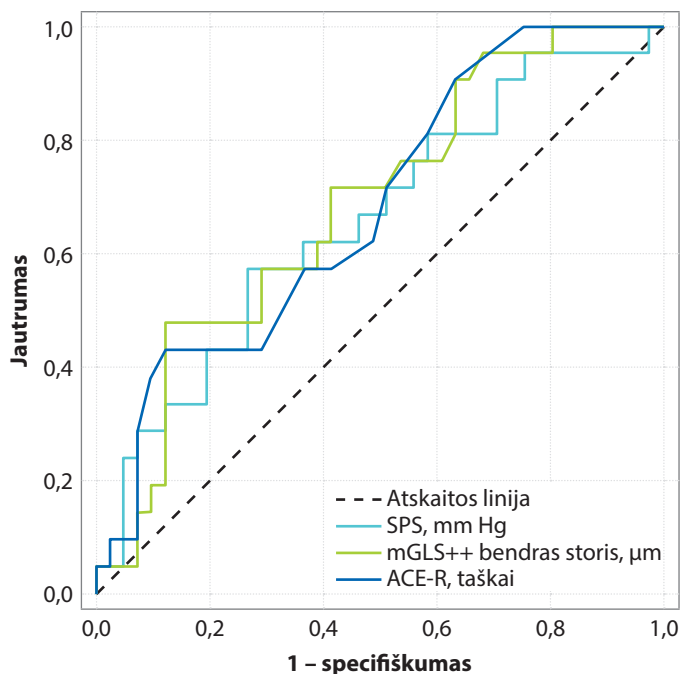
4.5.3.3.2.1 lentelė. Geltonosios dėmės srities ganglinių ląstelių ir vidinio tinklinio sluoksnio komplekso bendro storio, smegenų perfuzinio spaudimo ir ACE-R testo balų pasiskirstymas, atsižvelgiant į išskirtas kairiojo pusrutulio entorinalinės žievės grupes

Kintamasis	kEŽ $< 2,76$ mm	kEŽ $> 2,76$ mm	p reikšmė
mGLS+ bendras, mm	66,0 (7,0)	70,0 (6,0)	0,02
SPS, mm Hg	83,5 (8,7)	87,3 (8,6)	0,045
ACE-R, balai	86,0 (73,0–90,0)	89,0 (83,0–94,5)	0,022

Rezultatai pateikti kaip vidurkis (SN), kai skirstinys tenkino normalumo sąlygą, ir mediana (1 kvartilis – 3 kvartilis), kai normalumo sąlygos netenkino Grupių palyginimui taikytas neparametrinis Mann–Whitney testas. p – statistinio reikšmingumo lygmuo, $p < 0,05$ – paryškintai.

ACE-R – Adenbruko kognityvinis tyrimas (testas); kEŽ – kairiojo pusrutulio entorinalinė žievė; mGLS+ – geltonosios dėmės srities ganglinių ląstelių ir vidinio tinklinio sluoksnio komplekso storis; SN – standartinis nuokrypis; SPS – smegenų perfuzinis spaudimas.

Remiantis ROC testu nustatytos slenksinės mGLS+ komplekso bendro storio, SPS ir ACE-R testo balų reikšmės išskirtoms grupėms (4.5.3.3.2.1 pav.). 4.5.3.3.2.2 lentelėje pateiktos šių kintamųjų slenksinės reikšmės, ROC testo charakteristikos, tiriamųjų pasiskirstymas priklausomai nuo kEŽ storio bei ŠS prognozuojantys kEŽ storį $< 2,76$ mm, atsižvelgiant į kiekvieno rodiklio slenksinę reikšmę. Visi trys regresoriai: mGLS+ $< 64,0$ μ m, CPP $< 83,4$ mm Hg ir ACE-R testo įvertis $< 80,0$ balų, reikšmingai prognozuoja kEŽ storį $< 2,76$ mm (4.3.3.4.3 lentelė).



4.5.3.3.2.1 pav. ROC kreivės slenkstinėms geltonosios dėmės srities ganglinių ląstelių ir vidinio tinklinio sluoksnio komplekso bendro storio, smegenų perfuzinis spaudimo ir ACE-R testo balų reikšmėms prognozuoti, atsižvelgiant į išskirtas kairiojo pusrutulio entorinalinės žievės storio grupes

4.5.3.3.2.2 lentelė. ROC testo prognozuojamų reikšmių ir jų charakteristikų pasiskirstymas, dvinarine regresine analize nustatyti šansų santykiai ir jų pasikliautini intervalai, atsižvelgiant į išskirtas kairiojo pusrutulio entorinalinės žievės storio grupes

Kintamasis/ slenkstinė jo reikšmė	Plotas po ROC kreive (proc.)	Jautrumas/ specifiškumas (proc.)	kEŽ storis > 2,76 mm/ < 2,76 mm (proc.)	p reikšmė	kEŽ < 2,76 ŠS [95 proc. PI]
mGLS+ bendras storis < 64,0 μm	68,2	66,7 52,4	12,2 47,6	0,002	6,545 [1,841–23,266]
SPS < 83,4 mm Hg	65,6	52,2 42,9	26,8 57,1	0,019	3,636 [1,203–10,995]
ACE-R testo įvertis < 80,0 balų	67,9	42,9 82,9	17,1 42,9	0,028	3,643 [1,112–11,937]

ACE-R – Adenbruko kognityvinis tyrimas (testas); kEŽ – kairiojo pusrutulio entorinalinė žievė; mGLS+ – geltonosios dėmės srities ganglinių ląstelių ir vidinio tinklinio sluoksnio kompleksas; PI – pasikliautinas intervalas; SPS – smegenų perfuzinis spaudimas; ŠS – šansų santykis.

Remiantis Spearmano koreliacine analize nustatyta, kad SPS ir ACE-R balų grupės reikšmingai koreliavo ($\rho = 0,31$, $p = 0,014$), todėl buvo apskaičiuoti du atskiri prognostiniai modeliai, kiekviename įvertinant ir amžiaus įtaką (4.5.3.3.2.3 lentelė).

Iš 4.5.3.3.2.3 lentelėje pateikto I modelio matyti, kad esant mGLS+ storiui $< 64 \mu\text{m}$ šansų santykis didesnis 7,783, kad kEŽ storis bus $< 2,76 \text{ mm}$, o esant SPS $< 83,4 \text{ mm Hg}$ ŠS didesnis 4,412 (įvertinus paciento amžių ŠS buvo 7,909 ir 4,532, atitinkamai). II modelis parodė, kad prognozuojant kEŽ storį $< 2,76 \text{ mm}$, mGLS+ komplekso bendram storiui esant $< 64 \mu\text{m}$, ŠS padidėja 6,673, bei esant ACE-R įverčiui $< 80,0$ balų, šansų santykis didesnis 3,9 (įvertinus paciento amžių ŠS atitinkamai buvo 6,724 ir 3,9).

4.5.3.3.2.3 lentelė. Daugiaveiksniai dvinarės logistinės regresinės analizės modeliai, atsižvelgiant į skirtingus regresorius bei amžių

Regresoriai	ŠS [95 proc. PI]	p reikšmė
<i>I modelis</i>		
mGLS+ bendras storis $< 64,0 \mu\text{m}$	7,783 [1,966–30,822] 7,909 [1,985–31,51]*	0,003
SPS $< 83,4 \text{ mm Hg}$	4,412 [1,27–15,323] 4,532 [1,287–15,962]*	0,019
Konstanta	–1,855	$< 0,001$
<i>II modelis</i>		
mGLS+ bendras storis $< 64,0 \mu\text{m}$	6,673 [1,776–25,068] 6,724 [1,783–25,356]*	0,003
ACE-R, balai < 80	3,739 [1,027–13,611] 3,9 [1,058–14,382]*	0,019
Konstanta	–1,572	$< 0,001$

*ŠS, įvertinus tiriamojo amžiaus įtaką; I modelis teisingai prognozuoja 74,2 proc., modelio determinacijos koeficientas 0,298; II modelis teisingai prognozuoja 74,2 proc., modelio determinacijos koeficientas 0,266.

ACE-R – Adebroomo testas; kEŽ – kairiojo pusrutulio entorinalinė žievė; mGLS+ – geltonosios dėmės sritys ganglinių ląstelių ir vidinio tinklinio sluoksnio kompleksas; PI – pasikliautinas intervalas; SPS – smegenų perfuzinis spaudimas; ŠS – šansų santykis.

kEŽ storis taip pat reikšmingai koreliavo su bendru pG storiu ($\rho = 0,31$, $p = 0,015$), tačiau išskyrus tiramuosius į grupes, atsižvelgiant į kEŽ storio I tercilę, reikšmingų skirtumų tarp išskirtų grupių nebuvo nustatyta.

5. REZULTATŲ APTARIMAS

Šiame moksliniame darbe vertinome tinklainės, atskirų jos sluoksnių bei G storį peripapilinėje ir geltonosios dėmės srityse AL, NAG ir sveikų tiriamųjų grupėse. Daliai tiriamųjų buvo atliktas galvos smegenų MRT tyrimas bei *APOE* genotipo nustatymas. Analizavome sąsajas tarp OKT tyrimu matuotų struktūrų ir pažinimo testų įverčių. Siekdami nustatyti, ar tinklainės pokyčiai gali atspindėti CNS neurodegeneracinius procesus, kompleksiskai įvertinome OKT ir MRT tyrimais vertintų struktūrų, SPS, pažinimo testų sąsajas.

Klinikiniai parametrai. AKS, neinvazinis IKS ir perfuziniai parametrai. Šiame tyrime AL sergantiems pacientams nustatėme reikšmingai žemesnį vidutinį AKS ir SPS, palyginti su NAG ir kontrolinės grupių tiriamaisiais. Grupės nesiskyrė pagal arterinės hipertenzijos dažnį (AL grupėje sirgo 68,2 proc. tiriamųjų, NAG grupėje – 59,5 proc., kontrolinėje grupėje – 62,7 proc., $p = 0,799$) bei antihipertenzinių vaistų vartojimą.

Kraujagysliniai veiksniai siejami su demencija, o sumažėjęs kraujospūdis, sutrikdydamas smegenų perfuziją, gali paspartinti AL progresavimą [315]. NAG siejama su žemesniu AKS, ypač naktine hipotenzija, kuri gali lemti sumažėjusį APS – vieną iš pagrindinių NAG rizikos veiksnių. Žemas AKS taip pat gali būti susijęs su sumažėjusiu IKS, dėl kurio padidėja APSSS – veiksnys, siejamas su NAG patogenezė [18]. Visgi mūsų tyrime NAG pacientams nenustatėme žemesnio vidutinio AKS, palyginti su sergančių AL ir kontroline grupėmis, o tai galimai atspindi skirtingą kraujospūdžio reguliaciją šių neurodegeneracinių būklių atveju. Be to, mūsų tyrime žemesnis IKS ir, atitinkamai, didesnis APSSS buvo nustatyti NAG sergantiems pacientams, palyginti su AL ir kontroline grupėmis, nors skirtumai nesiekė statistinio reikšmingumo. Toks rezultatas siejasi su hipoteze, kad padidėjęs APSSS yra vienas iš galimų NAG patogenezės veiksnių [18, 316]. Literatūroje taip pat aprašoma, kad sumažėjęs IKS gali veikti RND ne tik mechaniskai, bet ir toksiškai, dėl SS sastovio ir medžiagų apykaitos sutrikimo [252]. SS apykaitos sutrikimas ir neurotoksinių medžiagų kaupimasis, pasireiškiantis kaip glimfinės sistemos disfunkcija, nustatomas tiek akyje, tiek galvos smegenyse ir gali prisidėti prie neurodegeneracijos vystymosi tiek NAG, tiek AL atveju [256, 317].

NAG sergantiems pacientams nenustatėme statistiškai reikšmingų akies perfuzinių parametrų pokyčių, o žemesnės APS, SAPS ir DAPS vertės nustatytos AL pacientams, nors skirtumai tarp visų trijų grupių nebuvo statistiškai reikšmingi. Šios tendencijos gali atspindėti sumažėjusios kraujotakos reikšmę AL patogenezėje. Tuo tarpu santykinai aukštesni perfuziniai parametrai

NAG grupėje gali būti kompensacinio pobūdžio arba susiję su lokalia hemodinamikos reguliacijos mechanizmais glaukomos atveju.

Neinvazinio IKS ir APSSS reikšmę AL atveju papildomai pagrindžia ir mūsų tyrime nustatytos šių parametų sąsajos su struktūriniais tinklainės parametrais OKT tyrime. AL grupėje žemesnis IKS reikšmingai teigiamai, o didesnis APSSS reikšmingai neigiamai siejosi su bendru pTNSS storio bei pGLS++ komplekso apatinio kvadranto storio. Kontrolinėje grupėje nustatyta reikšminga neigiama sąsaja tarp APSSS ir mT išorinių segmentų storio, tuo tarpu NAG grupėje statistškai reikšmingų neinvazinio IKS ar APSSS sąsajų su tinklainės parametrais nenustatėme.

Apibendrinant mūsų gautus rezultatus, žemesnis AKS ir SPS gali atspindėti sumažėjusios smegenų perfuzijos reikšmę sergant AL, nepaisant panašaus arterinės hipertenzijos dažnio visose grupėse. Žemesnis IKS ir didesnis APSSS leidžia svarstyti šių parametų galimą vaidmenį NAG patogenezėje. Nustatytos sąsajos tarp perfuzinių parametų ir tinklainės struktūrinių rodiklių rodo, kad AKS ir IKS pokyčiai gali turėti įtakos neurodegeneracinių procesų eigai.

APOE genotipas. Mūsų tyrime grupės reikšmingai skyrėsi pagal *APOE* genotipo pasiskirstymą ($p = 0,041$). AL grupėje dažniausiai nustatytas genotipas buvo $\epsilon 3/\epsilon 4$ (52,9 proc.), rečiau – $\epsilon 3/\epsilon 3$ (41,2 proc.). NAG grupėje stebėjome priešingą pasiskirstymą: $\epsilon 3/\epsilon 3$ genotipas nustatytas dažniau (52,2 proc.), palyginus su $\epsilon 3/\epsilon 4$ genotipu (34,8 proc.). Kontrolinėje grupėje dominavo $\epsilon 3/\epsilon 3$ genotipas (72,7 proc.), o $\epsilon 3/\epsilon 4$ genotipas sudarė tik 15,2 proc. *APOE* $\epsilon 4$ alelio pasiskirstymas taip pat statistškai reikšmingai skyrėsi tarp grupių: AL grupėje jis siekė 58,8 proc., palyginti su 34,8 proc. NAG grupės ir 15,2 proc. kontrolinės grupės tiriamųjų ($p = 0,006$). Panaši tendencija stebėta ir Pšmeneckienės ir bendraautorių atliktame tyrime: AL grupėje $\epsilon 3/\epsilon 4$ ir $\epsilon 3/\epsilon 3$ genotipai sudarė atitinkamai 41,9 proc. ir 43,8 proc., o $\epsilon 4$ alelis buvo nustatytas 26,2 proc. sergančiųjų ir 13,3 proc. sveikų tiriamųjų Lietuvos populiacijoje [318].

Didelės apimties studijoje ($n = 2133$) LSMU mokslininkai nustatė dažniausią *APOE* $\epsilon 3/\epsilon 3$ genotipą Lietuvos populiacijoje. Šiame tyrime Liutkevičienė ir bendraautoriai vertino *APOE* genotipo pasiskirstymą pradinė amžine geltonosios dėmės degeneracija sergančių pacientų grupėje ($n = 413$), eksudacine amžine geltonosios dėmės degeneracija sergančių pacientų grupėje ($n = 307$) bei kontrolinėje sveikų tiriamųjų grupėje ($n = 1413$) ir dažniausiai nustatė *APOE* $\epsilon 3/\epsilon 3$ genotipą visose tiriamosiose grupėse (atitinkamai 61,5 proc., 67,8 proc. ir 64,8 proc., $p > 0,05$). Taip pat retesnę *APOE* $\epsilon 4/\epsilon 2$ genotipo pasireiškimą vyresnių (≥ 65 m.) eksudacine amžine geltonosios dėmės degeneracija sergančių pacientų grupėje, palyginti su vyresnių (≥ 65 m.) sveikų kontrolinių asmenų grupe (atitinkamai 0,4 proc. ir 4,0 proc.,

$p = 0,003$). Remdamiesi gautais rezultatais, tyrėjai kėlė hipotezę, kad *APOE* $\epsilon 4/\epsilon 2$ genotipas ir $\epsilon 4$ alelis gali turėti apsauginį poveikį nuo amžinės geltonosios dėmės degeneracijos vyresniame amžiuje [319].

Duomenų apie *APOE* genotipo pasiskirstymą glaukoma sergantiems pacientams Lietuvoje rasti nepavyko, o literatūroje aprašomas *APOE* $\epsilon 4$ alelio vaidmuo nėra vienareikšmis. Metaanalizės, įtraukusios penkioliką tarp-tautinių tyrimų, duomenimis, homozigotinis $\epsilon 4/\epsilon 4$ genotipas reikšmingai didino PAKG riziką Azijos populiacijose, tačiau toks ryšys nebuvo nustatytas kitose etninėse grupėse [320]. Priešingai, didelės apimties NEIGHBOR ir MEEI kohortinių tyrimų genetinė analizė nustatė, kad $\epsilon 4$ alelis yra susijęs su 29 proc. mažesne NAG rizika ($p = 0,0014$) bei 19 proc. mažesne aukšto akispūdžio PAKG rizika [321]. Šie rezultatai leidžia manyti, kad *APOE* $\epsilon 4$ alelio vaidmuo skiriasi NAG, aukšto akispūdžio PAKG bei AL atvejais [321]. *APOE* $\epsilon 4$ alelis gali lemti mažesnę mikroglijos aktyvumą, kuris NAG atveju lemia silpnesnę imuninę reakciją ir taip padeda išvengti lėtinio ganglinių ląstelių uždegimo ir neuronų pažeidimo regos nerve. Priešingai, AL atveju vangi mikroglija neleidžia efektyviai pašalinti A β plokštelių. Be to, $\epsilon 4$ alelis skatina APP sintezę, taip didindamas A β kaupimąsi smegenyse [321, 322].

Oftalmologinio ištyrimo parametrai. AL ir NAG sergantiems pacientams nustatėme blogesnį *GKRA*, palyginti su kontrolinės grupės tiriamaisiais, o tarp AL ir NAG grupių GKRA nesiskyrė. Mūsų duomenys atitinka ankstesnės studijos rezultatus, kurioje AL sergantiems tiriamiesiems nustatytas blogesnis GKRA, palyginti su kontrolinės grupės tiriamaisiais, o šį skirtumą autoriai siejo su akių judesių kontrolės bei regimosios informacijos apdorojimo sutrikimais dėl parvolastelinių bei magnolastelinių ganglinių ląstelių degeneracijos [323]. Moncaster ir kolegės kėlė hipotezę, kad nors sergant AL akies lęšiuke nustatomos A β sankaupos, vėlyvosios pradžios sporadinės AL atvejais ši patologija dažniausiai lokalizuojasi periferiniuose pokapsuliniuose lęšiuko sluoksniuose, todėl regos aštrumas dėl šio drumstumo nenukenčia, o pakitimai dažnai nustatomi atsitiktinai oftalmologinio ištyrimo metu išplėtus vyzdžius [324]. Ankstesni tyrimai, kuriuose buvo vertinti glaukoma ir AL sergantys pacientai, reikšmingo GKRA skirtumo tarp grupių nenustatė [169, 294–296]. Skirtumą tarp šių studijų ir mūsų gautų rezultatų galima iš dalies paaiškinti vyresnių pacientų amžiumi visose mūsų tyrimo grupėse.

Mūsų tyrime *IOS* reikšmės tarp grupių nesiskyrė, tai atitiko nustatytus įtraukimo kriterijus: NAG buvo pasirinkta kaip neurodegeneracinė liga, kuriai būdingas IOS statistinės normos ribose; AL grupėje analizuoti tik tiriamieji, nesergantys glaukoma; o tiriamieji, kuriems buvo nustatytas padidėjęs IOS, nepriklausomai nuo grupės, nebuvo įtraukti į tolimesnę analizę. Šie mūsų rezultatai sutampa su tyrimo, kuriame buvo vertinamos NAG, AL ir

kontrolinės grupės, duomenimis [169]. Priešingai, kituose tyrimuose, kuriuose analizuotos PAKG, AL ir kontrolinė [294–296] arba tik AL ir kontrolinė grupės [292], AL pacientams buvo dažniau nustatytas žemesnis IOS, palyginti su PAKG ar kontroliniais tiriamaisiais.

Įvertinus *biometrinius matavimus* (akies ašies ilgį, centrinių ragenos storį ir SE) tarp tiriamųjų grupių reikšmingų skirtumų nenustatėme. Į tyrimą įtraukėme asmenis, kurių SE buvo ± 3 D ribose siekiant išvengti reikšmingo poveikio TNSS ir G storio vertinimui. Literatūros duomenimis, esant didesnio laipsnio trumparegystei, t. y. esant ilgesnei akies ašiai, šie sluoksniai pasižymi mažesniu storiu [325, 326]. Ankstesniuose tyrimuose, kuriuose buvo tiriamos glaukoma ir AL sergančių pacientų grupės, tokias pačias refrakcijos ribas įtraukimo kriterijuose pasirinko ir kiti tyrėjai [294–296].

Mūsų tyrime NAG sergantiems pacientams nustatėme mažiausią centrinių ragenos storį (mediana 528,0 μm), palyginti su AL (537,0 μm) ir kontrolinės grupės (534,0 μm) tiriamaisiais, tačiau šie skirtumai nebuvo statistiškai reikšmingi. Tai atitinka Belovay ir Goldberg publikacijoje aprašytus duomenis, jog NAG sergantiems pacientams nustatomas mažesnis centrinis ragenos storis. Autoriai taip pat aptarė galimą šio rodiklio reikšmę sergant NAG: plonesnė rageną gali būti susijusi su plonesne akytąja plokštele, kuri dėl mažesnio standumo tampa jautresnė IKS svyravimams bei siejasi su padidėjusia aksonų pažeidimo rizika. Nustatyta, kad tam tikros etninės grupės, dažniau sergančios NAG (pvz., japonai, afroamerikiečiai), turi fiziologiškai plonesnę rageną, o genetiniai tyrimai identifikavo su ragenos storio susijusius lokusus, tačiau vienareikšmio genetinio faktoriaus nenustatyta. Kitos galimos priežastys – progresuojant ligai, centrinis ragenos storis gali plonėti antriniu būdu, o biomechaniniu požiūriu plonesnė rageną gali lemti didesnę trabekulinės zonos pažeidžiamumą oksidaciniam stresui. Nors centrinio ragenos storio ir IOS vertės koreliuoja teigiamai, Goldmano tonometru matuojant IOS, standartinėje klinikinėje praktikoje korekcinių formulų pagal ragenos storį taikymas nėra rekomenduojamas [327].

Cesareo ir bendraautoriai AL sergantiems tiriamiesiems nustatė mažesnį IOS ($p = 0,001$). Nepaisant to, AL grupės tiriamiesiems reikšmingai dažniau nustatyti glaukomai būdingi požymiai: plonesnis TNSS storis, RND pokyčiai bei gilesni akipločio defektai. Svarbu pažymėti, kad autoriai nenustatė reikšmingų centrinio ragenos storio skirtumų tarp sergančių AL ir sveikų tiriamųjų. Mūsų tyrime AL ir kontrolinės grupių tiriamųjų centrinio ragenos storio reikšmės statistiškai reikšmingai nesiskyrė, taip pašalinant galimą ragenos storio poveikį IOS reikšmėms. Iš iki šiol publikuotų tyrimų, kuriuose buvo nagrinėjamos tiek glaukoma, tiek AL sergančiųjų grupės, centrinių ragenos storį vertino tik Eraslan ir kolegos, tačiau reikšmingų skirtumų tarp AL, NAG ir kontrolinės grupės tiriamųjų nenustatė [169]. Šie rezultatai

leidžia manyti, kad nors AL pacientams nustatomi glaukomai būdingi struktūriniai ir funkciniai pokyčiai esant mažesniai IOS, centrinis ragenos storis nėra reikšmingas veiksnys AL kontekste. Priešingai, NAG atveju centrinio ragenos storio sumažėjimas gali būti vienas iš biomechaninių patogenezės žymenų [292].

Akipločio tyrimas yra viena iš sudėtinių glaukomos diagnostikos dalių [18]. Ganglinių ląstelių ir jų aksonų nykimas sukelia struktūrinius RND pokyčius, kurie lemia atitinkamus funkcinis akipločio pakitimus [233]. Mūsų tyrime AL sergantiems pacientams akipločio defektai buvo statistiškai reikšmingai gilesni, klaidų skaičius didesnis, palyginti su kontroline grupe. Taip pat AL sergantiems pacientams nustatyta ilgesnė tyrimo atlikimo trukmė (viršijusi 5 min.), palyginti su NAG ir kontroline grupėmis. Akipločio tyrimo vidutinis nuokrypis ir regos funkcijos indeksas tarp AL ir NAG grupių nesiskyrė. Sergančių NAG pacientų grupėje nustatėme gilesnius akipločio defektus, palyginti su kontroline grupe, o akipločio tyrimo atlikimo trukmė ir neigiamų bei fiksacijos klaidų skaičius tarp šių dviejų grupių reikšmingai nesiskyrė.

JAV tyrėjai atliko perspektyvinį tyrimą, kuriame vertino 115 glaukoma sergančių ar dėl glaukomos įtarimo sekamų pacientų (211 akių) akipločio svyravimus standartinės automatinės perimetrijos tyrimu bei pažinimo funkcijų pokytį MoCa testu 2,5 metų laikotarpiu bei nustatė, kad kiekvienas 5 balų MoCA testo įverčio sumažėjimas buvo susijęs su standartinės automatinės perimetrijos tyrimo vidutinio nuokrypio svyravimų padidėjimu 0,23 dB ($p < 0,001$), net ir atsižvelgus į pradinis MoCA balus, standartinės automatinės perimetrijos tyrimo vidutinio nuokrypio reikšmės bei demografinius veiksnius. Remdamiesi šiais rezultatais, autoriai pabrėžė būtinybę atsižvelgti į pacientų, ypač vyresnio amžiaus, kognityvinę būklę vertinant glaukomos progresavimą pagal standartinės automatinės perimetrijos tyrimų duomenis, nes blogėjant pažinimo funkcijoms, akipločio tyrime nustatomi pakitimai tampa nepatikimi [328].

Trick ir kolegų tyrime, vertinus pacientus skirtingose AL stadijose, dažniausiai nustatyti apatinio regos lauko arkiniai defektai, apimantys ir centrinę regos lauko dalį [329]. Mums žinomuose ankstesniuose tyrimuose, kuriuose buvo vienu metu vertinami tiek glaukoma, tiek AL sergantys pacientai, akipločio tyrimas AL grupės tiriamiesiems nebuvo atliktas. Tikėtina, dėl to, kad į šias studijas buvo įtraukti ir vidutinės AL stadijos pacientai (MMSE 10–23) [169, 294–296]. Todėl mūsų tyrimo rezultatai papildė esamus duomenis.

OKT parametrai. RND vertinimas. Pagrindiniai rodikliai, kurių įvertinimu ir palyginimu tarp tirtų grupių (angl. *Cross-sectional measure*) rėmėsi mūsų tyrimas, buvo OKT vertinti tinklainės, jos sluoksnių bei G storiai. Kadangi RND dydis turi tiesioginės įtakos pTNSS matavimų tikslumui,

būtina įsitikinti, jog tiriamųjų grupėse diskų diametrai nesiskiria [330]. Mūsų tyrime RND dydis statistiškai reikšmingai nesiskyrė tarp grupių ($p = 0,265$), tai leido atlikti metodologiškai pagrįstą TNSS storių palyginimą. RND ekskavacijos plotas ir tūris buvo reikšmingai didesni NAG grupės tiriamiesiems, palyginti su AL ir kontroline grupėmis. RND ekskavacijos pokyčiai (jos praplatėjimas, pagilėjimas, praplatėjusios akytosios plokštelės poros) yra charakteringi glaukomos požymiai [233, 243, 290]. Tuo tarpu AL ir kontrolinės grupės tiriamieji pagal RND ekskavaciją apibrėžiančius parametrus reikšmingai nesiskyrė. Tai atitinka Kromer ir bendraautorių duomenis, kurie, nors ir nustatė reikšmingai didesnę RND ekskavaciją AL sergantiems tiriamiesiems, pabrėžė, kad šis skirtumas tesiekė kelias šimtąsias dalis ir pokyčiai nepriminė būdingų glaukomi (RND ir ekskavacijos santykis jų tyrime nesiekė 0,4, o glaukomos atveju jis viršija 0,5), taip pat RND ir ekskavacijos santykis nekoreliavo su TNSS suplonėjimu [176]. Tai žymi, kad sergant AL vykstanti aksonų degeneracija nepasireiškia proporcingai padidėjusiu RND įdubimu.

Tinklainės sluoksnių storio pokyčiai. Šiame darbe palygino tinklainės ir jos sluoksnių storius tiek geltonosios dėmės, tiek RND (peripapilinėje) srityse. AL sergantiems pacientams nustatė reikšmingai mažesnę pTNSS storį (bendro ir viršutinio kvadranto) ir pGLS++ viršutinio kvadranto storį, palyginti su kontrolinės grupės tiriamaisiais. Tuo tarpu bendras tinklainės storis ir jos sluoksnių storiai geltonosios dėmės srityje reikšmingai nesiskyrė tarp AL ir kontrolinės grupių. Didžiausius ir statistiškai reikšmingus tinklainės ir jos sluoksnių storio skirtumus tiek peripapilinėje, tiek geltonosios dėmės srityse nustatė NAG grupėje, palyginti su AL ir kontroline grupėmis.

Mūsų žiniomis, iki šiol publikuota viena studija, kurioje buvo lyginami NAG ir AL sergančių tiriamųjų bei kontrolinė grupės tiriamųjų tinklainės sluoksnių storiai. Šiame Eraslan ir kolegų atliktame tyrime nustatytas reikšmingas bendro pTNSS, viršutinio – nazalinio ir viršutinio – temporalinio pTNSS segmentų storio sumažėjimas tiek AL, tiek NAG grupėse, palyginti su kontroline grupe. Priešingai nei mūsų tyrime, jų studijoje bendro mGLS+ storis taip pat buvo reikšmingai plonesnis AL ir NAG grupių pacientams, palyginti su sveikais tiriamaisiais, o statistiškai reikšmingų skirtumų tarp AL ir NAG pacientų grupių nebuvo. Autoriai aprašė mažesnių pTNSS ir mGLS+ storių tendenciją AL grupėje, palyginti su NAG grupe ($p > 0,05$). Svarbu pažymėti, kad Eraslan ir bendraautorių tyrime grupės reikšmingai skyrėsi pagal amžių: NAG grupės pacientai buvo jaunesni (vidutinis amžius – 53,6 m.) nei AL (73,6 m.) ir kontrolinės grupės tiriamieji (73,3 m.) [169]. Su amžiumi stebimas TNSS plonėjimas [331] bei GLS+ plonėjimas [332] yra vertinami kaip natūralus procesas, tad jų tyrime stebėtas nereikšmingas storių

skirtumas tarp NAG ir AL grupių tiriamųjų galėjo būti dėl amžiaus. Mūsų tyrime grupės pagal amžių nesiskyrė, todėl stebėtas reikšmingas pTNSS ir pGLS++ suplonėjimas AL sergantiems tiriamiesiems, tikėtina, atspindi neurodegeneracinius procesus, o ne su amžiumi susijusius pokyčius.

Zabel ir kolegos nustatė bendro pTNSS storio reikšmingą sumažėjimą ir pTNSS suplonėjimą visuose šešiuose jų tyrime vertintuose segmentuose tiek AL sergantiems, tiek PAKG sergantiems pacientams, palyginti su kontroline grupe. Tačiau AL ir preperimetrinės glaukomos tiriamųjų pTNSS storiai reikšmingai nesiskyrė [294]. Vėlesniuose Zabel ir kolegų atliktuose tyrimuose taip pat nustatytas reikšmingai mažesnis bendras pTNSS storis AL sergantiems pacientams, palyginti su kontroline grupe, o didžiausias pTNSS storio suplonėjimas nustatytas PAKG sergantiems pacientams. Vis dėlto šie Zabel ir bendraautorių atlikti tyrimai skyrėsi nuo mūsų, nes juose buvo vertinamas tik bendras pTNSS storis, taip pat įtraukta sergančių PAKG, ne NAG tiriamųjų grupė [295, 296].

Mūsų atliktame tyrime AL sergantiems pacientams nustatėme reikšmingai mažesnę bendrą pTNSS bei viršutinio pTNSS kvadranto storį, palyginti su kontrolinės grupės tiriamaisiais. Sheriff ir bendraautorių 2023 m. publikuotoje metaanalizėje sergantiems AL patvirtintas bendro pTNSS storio sumažėjimas bei nustatytas didžiausias suplonėjimas viršutiniame kvadrante, palyginti su apatiniu, temporaliniu ir nazaliniu kvadrantais [182]. Liu ir kolegos [184] pTNSS suplonėjimą viršutiniame kvadrante aiškino remdamiesi Armstrong tyrimu, kuriame atliktas histologinis AL sirgusių pacientų galvos smegenų žievės pažeidimų vertinimas ir nustatytas didesnis Aβ plokštelių ir NFT rezginių tankis pleištiname vingyje, į kurį projektuojasi viršutinės tinklainės dalies aksonai, nei liežuviname vingyje, kuris yra apatinės tinklainės dalies aksonų projekcijos vieta [333]. Kita vertus, pTNSS plonėjimas viršutiniame kvadrante gali būti siejamas su didesne Aβ plokštelių koncentracija šios srities periferijoje, palyginti su kitais kvadrantais, kaip buvo nustatyta asmenų, sirgusių AL, *post mortem* histologiniuose tinklainės preparatuose [156, 157, 161]. Asanad ir bendraautoriai nustatė apie 35 proc. pTNSS storio sumažėjimą viršutiniame temporaliniame segmente, labiau išreikštą ties RND ($p < 0,001$), o viršutiniame nazaliniame segmente pTNSS suplonėjimas buvo pasiskirstęs tolygiai ($p < 0,001$) [161]. Taip pat pTNSS plonėjimas viršutiniame kvadrante iš dalies gali būti paaiškinamas didele aksonų koncentracija jame. Neuroretinis RND kraštas yra storiausias apatiniame bei viršutiniame kvadrantuose, plonesnis nazaliniame ir temporaliniame kvadrantuose [150, 251, 334].

Šiame darbe nustatėme reikšmingą pGLS++ viršutinio kvadranto storio sumažėjimą AL ir NAG sergantiems tiriamiesiems, palyginti su kontrolinės

grupės asmenimis. Kaip ir mes, RND srityje ši sluoksnį AL sergantiems pacientams vertinę Ferrari ir bendraautoriai nustatė reikšmingą jo suplonėjimą tiriamiesiems, kuriems diagnozuota vidutinė AL stadija, palyginti su lengvos AL stadijos ir LKS grupėmis, tačiau nerado storio skirtumų tarp turinčių LKS ir sveikų tiriamųjų grupių [335]. Nors GLS++ storis dažniausiai vertinamas geltonosios dėmės srityje, šie Ferrari bei kolegų aprašyti ir mūsų tyrime nustatyti rezultatai suteikia papildomos reikšmės atlikti ne tik TNSS storio matavimus RND srityje. pGLS++ matavimas gali būti vertingas atsižvelgiant ir į tai, kad pTNSS suplonėjimas būdingas ir kitomis neurologinėmis ligomis, tokiomis kaip Parkinsono liga, išsėtinė sklerozė, demencija su Lewy kūneliais [336], migrena [337], o šių patologijų diferencijuoti remiantis vien pTNSS storio neįmanoma [338].

Mūsų tyrime NAG grupėje pTNSS, mGLS+ ir mGLS++ kompleksų storiai buvo reikšmingai mažesni, palyginti su AL ir kontroline grupėmis. pTNSS suplonėjimas, nustatomas OKT, yra tipingas struktūrinis glaukomos žymuo, kuris, kaip nurodė Kuang ir bendraautoriai, gali būti nustatomas dar prieš pasireiškiant regos lauko defektams, t. y. preperimetrinėje stadijoje. Šių tyrėjų atliktoje studijoje beveik pusei pacientų pakitimai OKT buvo nustatyti 2 m. prieš atsirandant pirmiesiems pakitimams akimirkos tyrime, maždaug trečdaliui – 5 m., o penktadaliui net ir prieš 8 m. [17]. Mvanza ir bendraautoriai įvertino sergančių glaukoma ir sveikų asmenų mGLS+ ir pTNSS storius ir nustatė, kad šių sluoksnių skiriamoji geba glaukomos diagnostikoje yra panaši [187]. Kim ir kolegų tyrime įvertinta bendra mGLS++ sluoksnio bei atskirų segmentų diagnostinė vertė. Autoriai nurodė, kad didžiausią diagnostinę galią, nustatant ankstyvą glaukomą, turėjo išorinių ETDRS tinklino segmentų storis, o bendras mGLS++ storis pasižymėjo kiek aukštesne diagnostine verte nei mGLS ar mGLS+ storis atskirai [266].

Statistiškai reikšmingų mT ir jos sluoksnių (mTNSS, mGLS+ ir mGLS++) storio skirtumų palyginę AL ir kontrolinę grupes šiame tyrime nenustatėme. Tai atitinka dalies ankstesnių studijų rezultatus [181, 199]. Tuo tarpu kiti tyrėjai nustatė plonesnį mTNSS [339] bei mGLS++ [193] storį AL sergantiems pacientams, palyginti su kontroliniais tiriamaisiais [191]. Shao ir bendraautoriai nurodė mT, mTNSS ir mGLS+ suplonėjimą bei, priešingai, ITS sustorėjimą LKS ir AL tiriamųjų grupėse [190]. Lad ir kolegų studijoje pTNSS ir mGLS+ komplekso storiai reikšmingai nesiskyrė palyginus LKS, AL bei sveikų tiriamųjų grupes. Vis dėlto atlikus daugiaveiksnią regresinę analizę buvo nustatyti lokalūs, tarpusavyje besiribojantys mGLS+ ir mTNSS sluoksnių suplonėjimo bei sustorėjimo plotai tiek LKS, tiek AL pacientams. Autoriai samprotavo, kad tokie tinklainės sluoksnių storio pokyčiai gali būti vertinami kaip atsakas į pirminį pažeidimą: pirmiau pasireiškia laikinas storio padidėjimas dėl neurouždegimo ir gliozės (t.y. padidėjusios glijų aktyvacijos

ir proliferacijos), vėliau pereinantį į neurodegeneraciją bei atrofiją [340]. Tokią koncepciją jie grindė remdamiesi ankstesniais histopatologiniais duomenimis, rodančiais, kad sergant AL gliozė pasireiškia anksčiau nei neurodegeneracija [340]. Šią hipotezę atitinka ir Ascaso bei bendraautorių tyrimo rezultatai – tyrėjai nustatė, kad mT storis ir tūris buvo sumažėję AL tiriamųjų grupėje, tačiau padidėję LKS grupėje [214].

Šiame darbe AL grupėje stebėjome mažesnio mGLS+ storio išoriniuose bei viršutiniame vidiniame ETDRS tinklelio segmentuose tendenciją, tuo tarpu mT storiai ETDRS tinklelio segmentuose varijavo be aiškos tendencijos, lyginant su kontroline grupe ($p > 0,05$). Palyginę AL ir NAG grupes, reikšmingų skirtumų nenustatėme tarp mT ir mTNSS vidinių ETDRS tinklelio segmentų storio bei mT ir mTNSS viršutinių išorinių ETDRS tinklelio segmentų storį ($p > 0,05$). Nors šie rezultatai nebuvo statistiškai reikšmingi, jie prisideda prie ankstesnių hipotezių, kad sergant AL gali būti būdingas regioninis tinklainės sluoksnių plonėjimas [341]. Shao ir kolegos pasitelkę itin aukštos raiškos OKT sistemą (UHR-OCT) bei automatizuotą tinklainės segmentavimo programinę įrangą, atlikto segmentuotą analizę, kuri parodė, kad GLS+ storio sumažėjimas LKS grupėje buvo lokalizuotas viršutiniame išoriniame segmente, o AL grupėje – viršutiniame vidiniame segmente [190].

Apibendrinant, mūsų tyrime AL sergantiems pacientams nustatytas pTNSS ir pGLS++ suplonėjimas viršutiniame kvadrante gali atspindėti šiai ligai būdingą regioninį neurodegeneracinių mechanizmų specifiškumą. Didžiausi tinklainės sluoksnių storį pokyčiai tiek peripapilinėje, tiek geltonosios dėmės srityje nustatyti NAG sergantiems pacientams atspindi glaukomai būdingą ryškesnę tinklainės neurodegeneraciją, palyginti su AL. Remiantis aptartų autorių duomenimis bei mūsų tyrime stebėtomis tendencijomis, manome, kad tikslinga vertinti tiek bendro mT, tiek atskirų tinklainės sluoksnių bei jų segmentų storį. Detalesnė analizė galėtų padėti geriau suprasti galimus tinklainės pažeidimo mechanizmus AL atveju. Taip pat, siekiant diferencinio tikslumo ir didesnio diagnostinio jautrumo, ateities tyrimuose daugiau dėmesio turėtų būti skiriama topografinio netolygumo vertinimui [341].

G storio pokyčiai. Mūsų tyrime nustatėme reikšmingai mažesnę mG storį visuose vertintuose ETDRS tinklelio segmentuose bei bendro pG, viršutinio ir temporalinio pG kvadrantų storį AL ir NAG grupių tiriamiesiems, palyginti su kontrolinės grupės tiriamaisiais. AL grupės pacientams stebėjome mažesnių mG ir pG storį tendenciją, palyginti su NAG grupės pacientais, tačiau šie skirtumai nebuvo statistiškai reikšmingi.

Kaip ir mes, Gharbiya ir bendraautoriai nustatė reikšmingai plonesnį mG storį AL sergantiems tiriamiesiems, palyginti su sveikų tiriamųjų grupe [180].

Vienintelėje mums žinomoje publikuotoje perspektyvinėje studijoje po 12 mėn. stebėjimo laikotarpio reikšmingai spartesnis mG plonėjimas nustatytas AL sergantiems tiriamiesiems, analizėje atsižvelgiant ir į kintamuosius, kurie turi įtakos plonesnei G – amžių, lytį, akies ašies ilgį ir rūkymą [209]. G storiui reikšmės turi ir paros svyravimai [211]. Atsižvelgiant į tai, G storio matavimus atlikome pirmoje dienos pusėje. Be to, tiriamųjų grupės nesiskyrė pagal amžių, lytį, akies ašies ilgį ir rūkymą. Siekdami tiksliau įvertinti amžiaus poveikį, Cunha ir bendraautoriai ištyrė 50 lengvos stadijos AL sergančių pacientų (amžiaus vidurkis 73,10 m.), 152 pagal amžių atitinkančius kontrolinės grupės tiriamuosius (amžiaus vidurkis 71,03 m.) bei 50 vyresnio amžiaus asmenų be pažinimo funkcijų kognityvinių sutrikimų (amžiaus vidurkis 82,14 m.) ir nustatė statistiškai reikšmingą mG suplonėjimą AL grupės tiriamiesiems, net ir palyginus su vyresnio amžiaus kognityviai sveikų tiriamųjų grupe [342]. Salobrar-Garcia ir bendraautoriai lengvos stadijos AL sergantiems tiriamiesiems nustatė reikšmingai mažesnę G storį, tačiau nenustatė tinklainės kraujagyslių pokyčių OKT angiografijos tyrime. Autoriai priėjo išvados, kad G suplonėjimas pasireiškia anksčiau nei tinklainės kraujagyslių pokyčiai ir galėtų būti laikomas ankstyvu AL biologiniu žymeniu [206]. Svarbu pažymėti, kad negalime tiesiogiai palyginti mūsų atliktų matavimų reikšmių su šių, anksčiau atliktų studijų duomenimis, nes jose matavimai atlikti rankiniu būdu centrinėje G dalyje (iki 1,5–3 mm skersmens), o mes atlikome automatizuotus matavimus pagal ETDRS tinklėlį, išplečiant vertinimo sritį iki išorinio 6 mm žiedo.

2024 m. publikuota didelės apimties katalonų tyrimas, kuriame, kaip ir mūsų tyrime, mG storio matavimai buvo atlikti automatiškai pagal ETDRS tinklėlį SS-OKT aparatu. 140 tiriamųjų buvo atliktas automatinis bei rankinių mG storio matavimų palyginimas ir nustatytas geras jų intraklasinis koeficientas (0,75–0,79, 95 proc. PI [0,67–0,84], $p < 0,001$), patvirtinantis automatinio matavimų naudojimą klinikinėje praktikoje ir moksliniuose tyrimuose. Minėtame tyrime buvo suformuotos penkios grupės: sergančių AL ($n = 578$), kraujagyslinės demencijos (KD, $n = 93$), LKS dėl AL (AL-LKS, $n = 196$), LKS dėl kraujagyslinės demencijos (KD-LKS, $n = 112$) ir kontrolinė ($n = 301$) grupės. Tyrėjai nenustatė reikšmingų mG storio skirtumų palyginę sergančių AL ir kontrolinę grupes, nors grupės reikšmingai skyrėsi pagal amžių (atitinkamai 81,13 m. ir 66,56 m.). mG sustorėjimas, ypač periferiniuose segmentuose, nustatytas ankstyvosiose ligos stadijose (t.y. abiejų tipų LKS) ir sergant KD, bet ne AL. Tai pabrėžia matavimų ne tik centrinėje dalyje svarbą. Autoriai svarstė, kad ankstyvą mG padidėjimą LKS stadijoje gali lemti kompensacinė vaskulogenezė, suaktyvėjanti dėl išemijos ir oksidacinio streso. Sergant AL Aβ nusėdimas inicijuoja uždegiminę kaskadą, kuri

pažeidžia kraujagyslių struktūrą, taip sutrikdydama kompensacinius mechanizmus ir sąlygoja mG storio sumažėjimą vėlesnėse ligos stadijose. Priešingai, cerebrovaskulinėms ligoms būdinga nuolatinė kraujagyslių remodeliacija gali lemti išliekantį mG didėjimą KD stadijoje. Buvo pasiūlyta, kad mG storio matavimai vėlyvose stadijose gali padėti diferencijuojant AL ir KD patogenezės mechanizmus [212].

Mūsų žiniomis, šiuo metu nėra publikuota tyrimų, vertinusių pG storio pokyčius AL sergantiems pacientams. Tuo tarpu didžioji dalis tyrimų, vertinusių G storį NAG sergantiems pacientams, daugiau dėmesio skyrė pG, o ne mG matavimams. Kojima ir bendraautorai atliko vertinimą abiejose srityse ir nustatė reikšmingą pG, bet ne mG storio sumažėjimą NAG sergantiems pacientams, palyginus su sveikais tiriamaisiais [343]. Kitaip nei ankstesnėje studijoje, Wang ir kolegos NAG sergantiems tiriamiesiems mG storį vertino ne rankiniu, o automatinio būdu pagal ETDRS tinklėlį ir nustatė statistškai reikšmingą mG storio sumažėjimą centriniame, vidiniame ir išoriniame naziiniuose bei temporaliniuose segmentuose [267]. Betzler ir bendraautorai 2024 m. publikavo metaanalizę, kurioje įtraukė 18 studijų duomenis (446 NAG, 935 PAKG, 935 kontrolinių akių) ir nustatė reikšmingai mažesnę pG storį NAG sergantiems pacientams, palyginti su kontroliniais tiriamaisiais (vidutinis skirtumas $-34,96$, 95 proc. PI $[-49,97; -19,95]$) ir PAKG pacientais (vidutinis skirtumas $-26,64$, 95 proc. PI $[-49,00; -4,28]$) [268].

Remiantis mūsų tyrimo duomenimis, G suplonėjimas yra būdingas tiek AL, tiek NAG sergantiems pacientams. Mūsų darbe nustatytas pG suplonėjimas AL sergantiems pacientams papildė esamą mokslinę literatūrą naujais duomenimis ir pabrėžia G storio matavimų ne tik geltonosios dėmės srityje svarbą.

Pažinimo funkcijų įvertinimas. Mūsų atliktame tyrime AL sergantiems tiriamiesiems nustatėme reikšmingai blogesnius pažinimo funkcijų vertinimo testų rezultatus, palyginti su NAG ir kontrolinės grupių tiriamaisiais. Nors NAG grupėje taip pat stebėjome blogesnių rezultatų tendenciją nei kontrolinėje grupėje, šie skirtumai nebuvo statistškai reikšmingi. Eraslan ir bendraautorai savo tyrime nagrinėjo sergančių NAG ir AL bei kontrolinę grupes, tačiau nenurodė, ar NAG ir kontrolinės grupės tiriamiesiems buvo atliktas pažinimo funkcijų vertinimas [169]. Kituose mūsų žinomuose publikuotuose tyrimuose, kuriuose buvo nagrinėjamos PAKG ir AL sergančių bei kontrolinė grupės, žemesni MMSE testo įverčiai nustatyti AL sergantiems tiriamiesiems, palyginus su PAKG ir kontrolinė grupėmis, o tarp PAKG ir kontrolinės grupių reikšmingų skirtumų nebuvo nustatyta [294–296].

Analizuodami LPT užduoties rezultatus nustatėme, kad didesnę dalį NAG grupės tiriamųjų laiką 11:10 žymėjo netiksliai, valandinę ir minutinę rodykles pažymėdami šalia viena kitos. Tokį klaidos tipą stebėjome 32,4 proc.

NAG grupės tiriamųjų LPT užduotyse, palyginti su su 31,5 proc. AL ir 21,6 proc. kontrolinės grupės tiriamųjų. Remiantis literatūroje pateikiamais pavyzdžiais, tokia klaida gali būti interpretuojama kaip stimulo valdomas atsakas (angl. *stimulus-bound response*), kai tiriamasis, reaguodamas į žodinį pasakymą „vieniolika dešimt“, mechanškai pažymi rodyklės ties skaičiais 11 ir 10, nesugebėdamas atlikti semantinio dekodavimo, t. y. nesuvokia, ką reiškia valandinė ir minutinė rodyklės ir kaip jas pažymėti laikrodyje. Toks sutrikimas gali būti siejamas su frontalinės žievės disfunkcija ir sumažėjusiu inhibiciniu atsaku, kai pacientas nesugeba nuslopinti tiesioginio, tačiau klaidingo atsako. Šios klaidos būdingos AL sergantiems pacientams, taip pat gali pasireikšti ir esant ikiklinikiniam pažinimo funkcijų pablogėjimui [344]. Mūsų tyrime stebėjome kiek kitokį piešimo būdą, nei aprašomas literatūroje – valandinė rodyklė buvo žymima teisingai, ties skaičiumi 11, tačiau minutinė rodyklė buvo nukreipiama ne ties skaičiais 2 ar 10, o piešiama kiek aukščiau valandinės rodyklės. Neradome publikacijų, kuriose būtų aprašytas toks konkretus LPT pavyzdys. Manome, kad toks žymėjimas gali atspindėti vizualinio erdvės suvokimo, planavimo arba semantinio apdorojimo sutrikimus. Remiantis šiais rezultatais, manome, kad LPT, kaip greitas ir lengvai atliekamas pažinimo funkcijų vertinimo testas, gali būti naudingas norint įvertinti vykdomąsias bei erdvinio – vaizdinio suvokimo funkcijas tiek AL, tiek ir NAG sergantiems pacientams.

OKT parametrų ir pažinimo funkcijas vertinančių testų sąsajos.

Mūsų tyrime AL grupės pacientai atitiko lengvą – vidutinę tikėtiną AL stadiją (MMSE mediana – 24 balai), o peripapiliariai OKT vertintų tinklainės sluoksnių storiai (viršutinių pTNSS ir pGLS+ kvadrantų bei bendro pTNSS) buvo reikšmingai plonesni, palyginti su kontrolinės grupės tiriamaisiais. Šie mūsų duomenys neprieštarauja Liu ir kolegų hipotezei, kad viršutinis peripapiliarinis kvadrantas gali būti vertinamas kaip ankstyva tinklainės pažeidimo vieta AL sergantiems pacientams. Vis dėlto reikšmingų sąsajų tarp peripapiliariai vertintų tinklainės sluoksnių storio ir pažinimo funkcijas vertinančių testų balų nenustatėme nė vienoje iš tiriamųjų grupių. Dalyje ankstesnių tyrimų taip pat nustatytas pTNSS suplonėjimas AL sergantiems tiriamiesiems, tačiau reikšmingų sąsajų su MMSE balais nebuvo nustatyta [166, 186].

Šiame darbe reikšmingas sąsajas nustatėme tarp geltonosios dėmės srityje vertintų tinklainės sluoksnių storio ir pažinimo funkcijas vertinančių testų balų. Ito ir kolegų populiaciniame patikros tyrime įvertino 975 asmenis (613 kognityviai sveikų asmenų, 324 turinčius LKS ir 38 turinčius demenciją) ir nustatė reikšmingas pažinimo funkcijų ir geltonosios dėmės srityje vertintų parametrų sąsajas, o reikšmingų ryšių tarp pažinimo funkcijų ir pTNSS storio nestebėjo [345]. Iseri ir bendraautorai AL sergantiems pacientams reikšmingų pažinimo funkcijų ryšių su pTNSS ir mT storio centrinėje geltonosios

dėmės srityje nenustatė, tačiau stebėjo stiprią teigiamą ($r = 0,696$) sąsają tarp geltonosios dėmės tūrio ir MMSE balų [346]. Cunha ir bendraautoriai AL sergantiems pacientams nustatė reikšmingas MMSE sąsajas su mT centrinio, vidinio nazalinio bei vidinio temporalinio segmentų storio. Reikšmingos sąsajos išliko ir su mT sluoksnių (mTNSS, mGLS+ ir mGLS++) storiais [347].

Mūsų atliktame tyrime nustatėme reikšmingą OKT vertintų sluoksnių storių ryšį su MMSE balais tik NAG grupėje. Yoshikawa ir bendraautoriai, ištyrę 172 pacientus, sergančius PAKG, nustatė, kad funkciniai pakitimai akipločio tyrime ir struktūrinis pTNSS storio sumažėjimas buvo reikšmingai susiję su prastesnėmis pažinimo funkcijomis, nepriklausomai nuo amžiaus ir GKRA. Šis tyrimas pabrėžia glaukomos kontrolės svarbą, siekiant užkirsti kelią galimam pažinimo funkcijų blogėjimui [348]. Tuo pačiu regos funkcijos pablogėjimas laikomas nepriklausomu demencijos rizikos veiksniu [349]. Wang ir kolegų metaanalizėje, į kurią buvo įtrauktos 27 studijos, apimančios 9 061 675 tiriamųjų duomenis, nustatyta, kad glaukoma yra susijusi su padidėjusia visų tipų demencijos, įskaitant AL, kraujagyslinę demenciją ir LKS, rizika [350]. Mullany ir bendraautoriai nustatė dažnesnį pažinimo funkcijų sutrikimą NAG sergantiems pacientams, palyginti su aukšto spaudimo PAKG pacientais, įvertinę 290 tiriamųjų MoCa testu [288].

Mūsų moksliniame darbe nustatėme, kad tinklainės parametrai AL, NAG ir kontrolinėje grupėje siejosi su skirtingomis pažinimo funkcijomis. Plonesni mGLS+ ir mGLS++ storiai buvo susiję su blogesniais ACE-R testo kalbos dalies balais NAG ir kontrolinėje grupėje. Priešingai, storesnė tinklainė siejosi su blogesniais ACE-R testo atminties dalies įverčiais: nustatėme neigiamą sąsają tarp mT centrinio segmento storio ir ACE-R testo atminties dalies įverčio balais kontrolinėje grupėje, taip pat neigiamą ACE-R testo atminties balų ir mTNSS storio sąsają AL ir kontrolinėje grupėje. Tuo tarpu storesnė mG buvo susijusi su blogesniais ACE-R testo dėmesio ir koncentracijos dalies balais AL grupėje bei, priešingai, plonesnė gyslainė buvo susijusi su blogesniais šios dalies balais kontrolinėje grupėje. Galime svarstyti, kad sąsajos su skirtingomis pažinimo funkcijomis gali atspindėti, jog skirtingai vykstantys neurodegeneraciniai procesai sergant AL ir NAG lemia nevienodą pažinimo funkcijų sutrikimo pobūdį. Verta paminėti, kad AL prasideda lengvu, pamažu progresuojančiu atminties sutrikimu, o palaipsniui paveikiamos ir kitos pažinimo funkcijos. Iš jų dėmesys ir koncentracija, dažnu atveju, sutrinka anksčiau nei kalba ir vizualinės – erdvinės funkcijos [351, 352].

Mūsų tyrime mG storis neigiamai siejosi su ACE-R testo dėmesio ir koncentracijos dalies bei erdvinų gebėjimų dalies balais AL grupėje, t. y. storesnė mG buvo susijusi su blogesniais balais. Priešingai, plonesnė mG

buvo susijusi su blogesniais ACE-R erdvinių gebėjimų dalies balais kontrolinėje grupėje. O plonesnė pG buvo susijusi su blogesniais ACE-R erdvinių gebėjimų dalies balais visose grupėse. Kiek mums žinoma, iki šiol nėra publikuota tyrimų, kuriuose būtų vertintas pG storio ir pažinimo funkcijų ryšys. Šie mūsų rezultatai papildė esamą mokslinę literatūrą naujais duomenimis. Bulut bei kolegės nustatė reikšmingas mG storio ir MMSE sąsajas tiek AL, tiek LKS tiriamųjų grupėse [207]. Atsižvelgiant į tai, kad G yra vienas labiausiai vaskuliarizuotų audinių organizme, galime svarstyti, kad jos storio sumažėjimas atspindi sisteminius smulkiųjų kraujagyslių pokyčius, ir siejasi su erdvinių gebėjimų pablogėjimu.

Jeevakumar ir bendraautorijų sisteminės analizės duomenimis MMSE buvo plačiausiai taikytas testas tyrimuose, vertinusiuose OKT parametrų ir pažinimo funkcijų sąsajas – iš 68 analizei įtrauktų studijų net 59 (88 proc.) taikė MMSE [205]. Vis dėlto MMSE yra tik bendro pobūdžio pažinimo funkcijų vertinimo testas, o jo įvertį reikšmingai lemia tiriamojo amžius, išsilavinimo lygis bei tuo metu esamos medicininė ir psichologinė būklė [353]. Mūsų tyrimo duomenys papildė esamą literatūrą detalesne informacija apie skirtingų pažinimo funkcijų sąsajas su OKT vertinamais parametrais. Detalesnių pažinimo funkcijas vertinančių testų svarbą, analizuojant tinklainės ir CNS pokyčių ryšį, pabrėžia Zhao bei kolegų tyrimas. Jame tyrėjai nustatė reikšmingą mTNSS storio ir H tūrio sąsają ($r = 0,529$, $p < 0,001$). Taip pat H tūris nuosekliai koreliavo su MMSE, Monrealio kognityvinio įvertinimo testo (MoCA) ir AL vertinimo skalės pažinimo funkcijų skyriaus (ADAS-cog) rezultatais, tuo tarpu mTNSS storis buvo susijęs tik su ADAS-cog balais [230]. Vilniaus universiteto mokslininkai detalesniam pažinimo funkcijų ištyrimui, sergant Alzheimerio liga, rekomendavo taikyti kompiuterizuotą CANTAB kognityvinių testų bateriją [354].

Mūsų darbe AL grupėje tarp OKT vertintų parametrų ir pažinimo funkcijų vyravo neigiamos koreliacijos. Shen ir bendra autoriai asmenims, kuriems per 25 mėnesių stebėjimo laikotarpį išsivystė kognityvinis sutrikimas, nustatė atvirkštinę sąsają tarp apatinio pTNSS kvadranto storio sumažėjimo ir kognityvinių funkcijų blogėjimo [355]. Shi ir kolegų atliktame vienerių metų trukmės kognityviai sveikų asmenų stebėjimo tyrime buvo nustatyta, kad pTNSS storio mažėjimas buvo atvirkščiai susijęs su epizodinės atminties pablogėjimu (pvz., sąrašo įsiminimo ir uždelstos atminties rodikliais), pako-regavus pagal amžių, lytį ir išsilavinimo lygį. Kitaip tariant, mažesnis, bet ne didesnis metinis pTNSS storio mažėjimo tempas buvo siejamas su ryškesniu pažinimo funkcijų nuosmikiu. Autoriai kėlė hipotezę, kad toks prieštaringas ryšys gali atspindėti reaktyvius gliotinius pakitimus vidinėje tinklainės dalyje [356]. Remiantis Knoll ir kolegų samprotavimu, gliozė, astrocitų hipertrofija, proliferacija ir astrocitinė neurouždegiminė reakcija gali pasireikšti dar iki

prasidedant neuronų degeneracijai, todėl tai gali lemti reliatyvų tinklainės sluoksnių storio padidėjimą ir apsunkinti suplonėjusio TNSS nustatymą [357].

Svarbu paminėti, kad pažinimo funkcijų blogėjimas nėra tolydus ir visiems AL sergantiems asmenims vienodai vykstantis procesas. Remiantis kognityvinio rezervo koncepcija, manoma, kad didesnis kognityvinis rezervas – aukštesni išsilavinimo, intelekto koeficiento ir profesinių pasiekimų rodikliai – gali būti vertinami kaip AL demencijos pasireiškimo atitolinimo prognostiniai rodikliai. Kognityvinis rezervas lemia, kad smegenys dėl įvairių individualių veiksnių gali ilgiau kompensuoti progresuojančios neurodegeneracijos padarinius, prisitaikyti prie struktūrinių pažeidimų bei optimizuoti alternatyvių pažinimo funkcijų panaudojimą, o tai leidžia atitolinti klinikinių simptomų pasireiškimą. Vis dėlto ligai išryškėjus, pažinimo funkcijų blogėjimas paprastai būna spartesnis nei asmenų, turinčių mažesnę kognityvinę rezervą [358]. Todėl analizuojant pažinimo funkcijų sąsajas su tinklainės struktūriniais pokyčiais, svarbu į tai atsižvelgti ir įvertinti individualius skirtumus.

Apibendrinant, mūsų tyrimo rezultatus ir ankstesnių studijų duomenimis, galime teigti, kad detalesniam pažinimo funkcijų ir tinklainės sluoksnių storio sąsajų įvertinimui tikslingi prospektyvūs stebėjimo tyrimai, kuriuose būtų atliktas labiau personalizuotas vertinimas, atsižvelgiant į lytį, amžių, genetinę predispoziciją, AL ligos biologinius žymenis (pvz., H tūrį, Aβ ir p-tau koncentracijas smegenų skystyje ar kraujyje), ligos trukmę, medikamentinį gydymą ir atsaką į jį. Tai galėtų suteikti daugiau informacijos apie tinklainės ir G parametrų diagnostinę vertę sergant AL, ypač atsižvelgiant į tai, kad OKT yra neinvazinis, plačiai prieinamas, ekonomiškai efektyvus ir nereikalaujantis daug laiko tyrimo metodas [205].

Pokyčiai MRT tyrime. Šiame tyrime nustatėme reikšmingai mažesnę abiejų pusių H tūrį ir EŽ storį AL sergantiems tiriamiesiems, palyginti su kontrolinės grupės tiriamaisiais, o tai dera su literatūroje aprašytais rezultatais [359–362]. AL sergantiems pacientams abiejų pusių H tūris ir dEŽ storis taip pat buvo reikšmingai mažesni nei NAG grupės tiriamųjų, o kEŽ storio skirtumas tarp šių dviejų grupių nesiekė statistinio reikšmingumo ($p = 0,055$). H tūris ir EŽ storis tarp NAG ir kontrolinės grupių reikšmingai nesiskyrė. Keliuose ankstesniuose tyrimuose aprašytas H tūrio sumažėjimas PAKG sergantiems tiriamiesiems [275, 363, 364]. Martucci ir kolegos kėlė prielaidą, kad kai kurie glaukomos metu nustatomi limbinės sistemos pokyčiai gali būti bendresnių neurodegeneracinių procesų dalis [280]. Pietų Korėjos tyrėjai, MRT tyrimų analizei naudodami FreeSurfer programą, vertino su regos traktu nesusijusias galvos smegenų struktūras ir nustatė mažesnę vidutinę

abiejų pusių H tūri sergantiems PAKG, palyginti su sveikais tiriamaisiais [275].

Pokyčių OKT ir MRT tyrimuose sąsajos. Tinklainės sluoksnių storių ryšys su H tūriu. Šiame darbe AL grupėje nustatėme stiprias teigiamas ($p = 0,7-0,74$, visi $p < 0,05$) centrinių mTNSS, mGLS+ ir mGLS++ segmentų storio ir dH tūrio sąsajas. Analogiškai, kontrolinėje grupėje su dH tūriu siejosi taip pat centrinių mGLS+ ir mGLS++ segmentų storiai, tačiau šios sąsajos buvo silpnesnės ($p = 0,43-0,45$, visi $p < 0,05$). Galime kelti prielaidą, kad tai atspindi geltonosios dėmės srityje vertinamų tinklainės parametrų ir H sąsajas. AL grupėje kH tūrio ir geltonosios dėmės srityje vertintų sluoksnių storių sąsajų nenustatėme. Priešingai, kontrolinėje grupėje su kH tūriu reikšmingai siejosi mGLS+ išorinių ETDRS tinklelio segmentų ir bendras mGLS++ storis. Tuo tarpu peripapilinėje srityje sąsajos tarp grupių skyrėsi: kontrolinėje grupėje nustatėme reikšmingą kH tūrio ir pGLS+ apatinio kvadranto storio sąsają ($p = 0,39$), o AL grupėje – stiprią neigiamą bendro pTNSS storio sąsają su dH tūriu. NAG grupėje reikšmingų sąsajų tarp peripapilarijai vertintų sluoksnių storio ir dH bei kH tūrio nenustatėme, o išorinio nazalinio mTNSS segmento storis koreliavo su abiejų pusių H tūriu. Išorinis nazalinis mTNSS segmentas atitinka papilomakulinio pluoštelio eigą ir projekciją temporaliniame RND kvadrante. Shi ir kolegos 12 mėnesių trukmės stebėjimo tyrime nustatė koreliacijas tarp temporalinio pTNSS kvadranto ir H tūrio sveikiems tiriamiesiems [356]. Papilomakulinį pluoštelį daugiausiai sudaro mažų parvoceliulinių ganglinių ląstelių aksonai, perduodantys didelės skiriamosios gebos centrinių regos laukų informaciją. Gelfand ir kolegos pažymėjo, jog parvoceliulinių neuronų aksonai pasižymi mažesniu diametru, yra plonesni, todėl senėjimo procesuose yra labiau pažeidžiami oksidacinio streso bei amiloidinių baltymų agregacijos [365].

Mūsų tyrime kontrolinėje grupėje nustatytas reikšmingas sąsajas tarp geltonosios dėmės srityje vertintų tinklainės sluoksnių storių ir abiejų pusių H tūrių galime sieti su didelės apimties tyrimų rezultatais: Roterdamo tyrime ($n = 3289$) ir Chua bei kolegų atliktoje studijoje ($n = 2131$) nustatyta, kad mGLS, VTS ir bendro mT storio sumažėjimas siejosi su mažesniu H tūriu sveikiems ar ikiklinikinių AL stadijų tiriamiesiems [202, 366]. Chen ir kolegų metaanalizėje koreliacijos tarp tinklainės storio ir H tūrio buvo stipresnės sveikiems tiriamiesiems ir asmenims, kuriems diagnozuotas LKS, nei AL sergantiems pacientams. Autoriai kėlė hipotezę, kad sveikiems asmenims tinklainės struktūra glaudžiau atspindi H būklę nei pažengusiose neurodegeneracijos stadijose, kuomet šis ryšys silpnėja ir tampa mažiau tiesioginis. Tyrėjų nuomone toks netolygumas gali būti siejamas su kompensaciniais neuroplastiniais procesais ar regioniniais neurovaskuliniais pokyčiais ankstyvosiose ligos stadijose [16]. Liu ir kolegos kėlė prielaidą, kad fiziologiniai

tinklainės ir smegenų ryšiai, palaikomi sveiko senėjimo metu, yra sutrikdomi ligos sukiamų pokyčių pacientams, turintiems pažinimo funkcijų sutrikimų [195]. Šią tyrėjų pasiūlytą hipotezę galima sieti su mūsų tyrime nustatyta reikšminga neigiama sąsaja tarp H tūrio ir pTNSS storio AL grupėje.

Tinklainės sluoksnių storių ryšys su EŽ storiu. Šiame darbe AL grupėje nustatėme reikšmingą bendro mGLS+ storio sąsają su kEŽ storiu ($p = 0,64$). Kontrolinėje grupėje su kEŽ storiu koreliavo bendras mT storis, o pGLS+ siejosi su abiejų pusių EŽ storiu. NAG grupės tiriamiesiems nustatėme reikšmingas sąsajas tarp dEŽ storio ir apatinių pTNSS bei pGLS+ kvadrantų storio, taip pat tarp apatinio išorinio mTNSS segmento storio. Viršutinis ir apatinis peripapiliniai kvadrantai yra tipinės pTNSS pažeidimo sritys ankstyvose glaukomos stadijose [367]. Šios sąsajos svarbios, atsižvelgiant į tai, kad sergant AL, EŽ pažeidimas prasideda anksčiau nei H [59]. Neradome publikuotų mokslinių tyrimų, kuriuose būtų atliktas kiekybinis ar kokybinis EŽ vertinimas NAG sergantiems pacientams.

Pažymėtina, kad šiame tyrime NAG grupėje daugiau reikšmingų sąsajų nustatėme su dEŽ storiu, o AL ir kontrolinėje grupėje – su kEŽ storiu. Be to, NAG grupėje pGLS+ storio sąsajos su EŽ storiu buvo neigiamos, o AL ir kontrolinėje grupėje – teigiamos. Taip pat pTNSS sąsaja su EŽ storiu NAG grupėje buvo teigiama, o kontrolinėje grupėje – neigiama. Galime svarstyti, kad toks ryšių pasiskirstymo netolygumas atspindi, kad glaukomai būdingi neurodegeneraciniai pakitimai pasižymi kitokia eiga nei sergant AL ar vykstant fiziologiniam senėjimui. Tuo pačiu, reikšmingos sąsajos NAG pacientų grupėje gali prisidėti prie ankstesnių hipotezių, jog glaukomai būdinga neurodegeneracija apima ne tik su regos traktu susijusias struktūras [280].

Mūsų tyrime kontrolinėje grupėje nustatyti reikšmingi ryšiai iš dalies siejasi su Casaletto ir bendraautorių studijos rezultatais. Šie mokslininkai ištyrė 79 neurologiškai ir oftalmologiškai sveikus vyresnio amžiaus asmenis ir nustatė reikšmingas pTNSS storio, bendro mT bei mGLS tūrio sąsajas su medialinės smilkinio skilties tūriu. Pabrėžtina, kad jų tyrime daugiausia reikšmingų ryšių nustatyta su EŽ tūriu, o tinklainės parametrų sąsajų su kitomis smegenų sritimis bei pažinimo testų įverčiais nebuvo nustatyta [222]. Ong ir bendraautorių tyrime mGLS+ storis buvo susijęs su žievės pilkosios medžiagos tūriu, ypač smilkinio ir pakaušio srityse, tuo tarpu pTNSS storis nekoreliavo nei su pilkosios, nei su baltosios medžiagos tūriu. Tyrime dalyvavo 164 vyresnio amžiaus tiriamieji iš Singapūro be glaukomos, o pažinimo funkcijų vertinimas nebuvo atliktas [368]. Nors minėtame tyrime EŽ ir H atskirai nebuvo vertinti, gauti rezultatai konceptualiai dera su mūsų duomenimis ir pabrėžia geltonosios dėmės srityje vertinamų tinklainės parametrų svarbą.

H tūrio ir EŽ storio sąsajos su tinklainės parametrais visoje MRT tyrimo imtyje ir prognostiniai modeliai. Apjungus AL, NAG ir kontrolinę grupes analizavome MRT ir OKT parametrų ryšius. Daugiausia reikšmingų H tūrio ir kEŽ storio sąsajų nustatėme su geltonosios dėmės srityje vertintais tinklainės parametrais. Svarbu pažymėti, kad dalis reikšmingų sąsajų, kurias nustatėme AL sergančių pacientų grupėje, išliko reikšmingos ir visoje tiriamųjų imtyje. Abiem atvejais nustatytos dH tūrio ir centrinių mTNSS, mGLS+ bei mGLS++ segmentų storio teigiamos sąsajos ir neigiama sąsaja su nazalinio pTNSS kvadranto storiu, taip pat reikšminga teigiama kEŽ storio ir bendro mGLS+ storio sąsaja. Šių ryšių stiprumas visoje imtyje buvo mažesnis, tikėtina, dėl grupių netolygumo. Vis dėlto tokie rezultatai rodytų, kad sąsajos yra nuoseklios ir kliniškai reikšmingos. Jų pasikartojimas heterogeniškoje imtyje leidžia kelti prielaidą, jog tinklainės storio rodikliai gali būti jautrūs medialinės smilkinio skilties degeneraciniams procesams bendroje populiacijoje.

Tao ir kolegų nustatė reikšmingas abiejų pusių H tūrio ir kEŽ tūrio sąsajas su vidinės tinklainės parafovinės dalies storiu, kuri atitinka išorinį ETDRS tinklėlio žiedą ($r = 0,427-0,644$, $p = 0,01$) [229]. Mūsų žiniomis, šis Tao ir kolegų tyrimas yra vienintelis, kuriame buvo vertinti tiek H, tiek EŽ ryšiai su tinklainės parametrais ne tik sveikų tiriamųjų grupėje, bet ir mišrioje imtyje, sudarytoje iš AL ir LKS sergančių bei sveikų asmenų. Mūsų tyrime sujungus AL, NAG ir kontrolinę grupes, daugiau reikšmingų sąsajų taip pat stebėjome tarp kEŽ storio ir mGLS+ bei mGLS++ kompleksų storio, palyginti su pavienėmis dEŽ storio ir tinklainės sluoksnių storio sąsajomis. Zhao ir bendraautorai taip pat analizavo AL ir LKS sergančius pacientus bei sveikus tiriamuosius vienoje imtyje ir nustatė reikšmingai teigiamą H tūrio sąsają su mTNSS storiu ($r = 0,521$, $p < 0,001$) [230]. Priešingai, Mathew ir kolegų nustatė reikšmingą teigiamą pTNSS storio ir H tūrio koreliaciją grupėje ($n = 75$), sudarytoje iš sveikų, LKS bei subjektyvaus atminties sutrikimo tiriamųjų, neįtraukus 4 AL sirgusių asmenų [231].

Schmidt ir kolegų tyrime, naudojant FreeSurfer programą, buvo įvertintas 664 asmenų (38–84 m. amžiaus) abiejų pusių H tūris ir nustatyta vidutinė dH reikšmė – $3465,0 (38,0) \text{ mm}^3$ [369]. Hasan ir bendra autorių tyrime, įvertinus 1 660 sveikų asmenų (2–94 m. amžiaus) EŽ storį, nustatyta, kad vidutinės reikšmės skirtingose amžiaus grupėse svyravo nuo $2,94 (0,44) \text{ mm}$ iki $3,53 (0,36) \text{ mm}$, o 71–80 metų amžiaus grupėje ($n = 87$), vidutinis EŽ storis buvo $3,17 (0,36) \text{ mm}$ [370]. Mūsų tyrime visos MRT imties dH vidurkis (SN) buvo $3537,35 (449,6) \text{ mm}^3$, o kEŽ storio mediana (25–75 proc.) buvo $2,86 (2,65-3,02) \text{ mm}$. Remiantis mūsų atlikta dvinare logistine regresine analize, mGLS++ centrinio segmento storis mažiau nei $39 \mu\text{m}$ didino šansų santykį, kad dH tūris bus mažiau nei $3284,50 \text{ mm}^3$. Tuo tarpu bendro mGLS+ storis mažiau

nei 64 μm reikšmingai prognozavo mažesnę nei 2,76 mm kEŽ storį. Mažesnio dH tūrio ir kEŽ storio šansų santykis didėjo esant mažesniems ACE-R balams, o mažesnio kEŽ storio šansų santykį didino ir mažesnis SPS. Abiem atvejais įvertinome amžiaus įtaką, o *APOE* $\epsilon 4$ alelis į logistinę regresinę analizę nebuvo įtrauktas dėl nereikšmingų sąsajų su dH tūriu ir kEŽ storio. EŽ storio vertinimas aktualus, nes sergant AL, patologiniai pokyčiai prasižieda EŽ [59]. MRT tyrimuose nustatytas ankstyvesnis EŽ pažeidimas nei H tūrio pokyčiai. Be to, aprašyta, kad EŽ pokyčiai tiksliau nei H tūrio pokyčiai prognozuoja LKS progresavimą į AL [359, 362].

Nors mūsų tyrimo imtis sąlyginai nedidelė, gauti rezultatai leidžia kelti hipotezę, kad vidinių tinklainės sluoksnių storio sumažėjimas kartu su žemesniais pažinimo testų balais ir sumažėjusiu SPS galėtų būti potencialiai naudingas kompleksinis ankstyvosios neurodegeneracijos žymuo. Vis dėlto šių rezultatų patikimumui patikrinti reikalingi ilgesnės trukmės stebėjimo tyrimai.

G storio ir H tūrio bei EŽ storio sąsajos. Šiame tyrime nustatėme reikšmingas G storio sąsajas su H tūriu ir EŽ storio AL ir kontrolinėje grupėje, o NAG grupėje reikšmingų ryšių nebuvo. Pažymėtina, kad kontrolinėje grupėje vidinių mG segmentų storis reikšmingai siejosi su dešinės pusės struktūromis (dH tūriu ir dEŽ storio). Tuo tarpu AL grupėje stebėtos kEŽ storio sąsajos su mG vidinių ETDRS tinklelio segmentų bei bendru pG storio. AL grupėje nustatyta bendro pG storio ir kEŽ storio sąsaja išliko reikšminga ir visoje MRT tyrimo imtyje. Ezzati ir kolegų tyrimo duomenimis, vyresnio amžiaus tiriamiesiems dH buvo susijęs erdvine atmintimi, o kH labiau siejosi su verbaline atmintimi [371]. Mūsų rezultatai siejasi su Li ir bendraautorų tyrimu, kuriame AL sergantiesiems tiriamiesiems mG buvo reikšmingai plonesnė nei kontrolinėje grupėje. Taip pat nustatyta teigiama koreliacija tarp H tūrio ir centrinio mG storio, o logistinės regresijos modelis parodė, kad centrinis G storis buvo reikšmingas AL prognozuojantis veiksnys [208]. Ankstesniuose tyrimuose AL sergantiems pacientams buvo nustatytas G suplonėjimas, o G storio ir perfuzijos pokyčiai siūlomi kaip galimi neurodegeneracijos biologiniai žymenys. Tačiau sąsajos su galvos smegenų struktūriniais pokyčiais nebuvo vertintos [170, 206]. Taip pat svarbu atsižvelgti, kad G storio matavimams įtakos gali turėti paros ritmo svyravimai, IOS, akies ašies ilgis ir refrakcinė yda [372].

Mūsų darbe nustatyti G storio pokyčiai bei jų sąsajos su pažinimo funkcijas vertinančių testų balais, EŽ storio ir H tūriu sudaro prielaidas didesnės imties, ilgalaikio stebėjimo tyrimams.

Tyrimo trūkumai. Vienas iš mūsų tyrimo trūkumų – sąlyginai maža imtis. Vis dėlto panaši tendencija pažymima ir kitų autorių darbuose, kuriuose buvo vertinami oftalmologiniai pokyčiai AL sergantiems pacientams. Tai

galima paaiškinti keliais veiksniais, kurie riboja potencialių dalyvių skaičių bei lėmė sąlyginai mažesnę imties dydį [373]. Griežtais įtraukimo ir atmetimo kriterijais siekiama atmesti gretutines neurologines, akių bei sisteminės ligas, galinčias turėti įtakos oftalmologiniams pakitimams. Tai ypač aktualu tiriant vyresnio amžiaus pacientus, kurie dažnai serga amžine geltonosios dėmės degeneracija, jiems būdingi akių kraujagyslių pokyčiai dėl sisteminės kraujotakos sutrikimo ar diabetinės retinopatijos. Tiriamųjų atrankai reikšmės turi ir sudėtinga AL diagnostika. AL patvirtinti galima pomirtiniu smegenų audinio tyrimu, o ligos diagnostika remiasi klinikiniais požymiais, simptomais, vaizdiniais tyrimais bei kitų ligų ar būklių, galinčių sukelti pažinimo funkcijų blogėjimą atmetimu [96]. Nustatyta, kad galvos smegenyse kartu su AL būdingais pakitimais identifikuojama ir kitoms ligoms būdingų pokyčių [374, 375]. Norėdami išvengti galimų reikšmingų klaidinančių veiksmų poveikio, į galutinę analizę neįtraukėme tiriamųjų, kuriems nustatyta gretutinė patologija, galinti turėti įtakos pažinimo funkcijų sutrikimui [376].

Pažymėtina, kad AL sergantys asmenys laikomi pažeidžiama tiriamųjų populiacija: dėl pablogėjusių pažinimo funkcijų jiems gali būti sunku tinkamai suprasti tyrimo esmę ir duoti informuotą sutikimą dalyvauti. Tai reikalauja papildomų etinių ir praktinių sąnaudų, įskaitant artimųjų ar globėjų įsitraukimą, palydėjimą tyrimams. AL sergančių tiriamųjų grupės formavimas yra sudėtingas ir jautrus klausimas, nes patys sergantieji dažnu atveju nėra linkę dalyvauti moksliniuose tyrimuose, o artimieji kelia dalyvavimo prasmės klausimą, nes gydymo ir priežiūros taktika nuo to nesikeičia. Tyrimo imtis sumažėjo ir dėl techninių bei metodologinių iššūkių, susijusių su OKT atlikimu. Šių tyrimų analizei reikia aukštos kokybės vaizdų, o AL sergantiems tiriamiesiems gali būti sunku išlaikyti fiksuotą žvilgsnį ar bendradarbiauti tyrimo metu, dėl to gaunami vaizdai tampa nekokybiški ir netinkami analizei. Taip pat nemaža dalis pacientų į gydytojus kreipiasi jau pažengusioje ligos stadijoje, kai oftalmologinių pokyčių įvertinimas, kaip galimų ankstyvųjų biologinių žymenų identifikavimas, nebetenka prasmės.

Galiausiai, mūsų tyrimas buvo atvejo – kontrolės tyrimas, todėl tolimesni didesnės apimties ir ilgesnės trukmės stebėjimo tyrimai galėtų papildyti mūsų gautus rezultatus. Manome, kad oftalmologinių parametrų vertinimas yra tikslingas populiaciniuose tyrimuose, įtraukiant ir tiriamuosius, sergančius gretutinėmis ligomis, kurios turi įtakos tiek akies struktūriniais pakitimais, tiek AL patogenezei. Platesnė analizė leistų tiksliau įvertinti ne tik AL ir NAG patogenezės mechanizmus, bet ir apibrėžti oftalmologinių pokyčių reikšmę CNS neurodegeneracinių ligų diferencinei diagnostikai.

IŠVADOS

1. Tinklainės sluoksnių suplonėjimas nustatytas tiek Alzheimerio liga, tiek normalaus akispūdžio glaukoma sergantiems pacientams, tačiau sergant Alzheimerio liga pokyčiai stebėti peripapilinės srities viršutiniame kvadrante, o normalaus akispūdžio glaukoma – tiek peripapilinėje, tiek geltonosios dėmės srityse. Abiems ligoms būdingas panašus gyslainės suplonėjimas. Geriausio koreguoto regos aštrumo sumažėjimas ir pokyčiai akipločio tyrime būdingi tiek Alzheimerio liga, tiek normalaus akispūdžio glaukoma sergantiems pacientams. Sergant Alzheimerio liga nustatytas reikšmingai dažnesnis *APOE* ε3/ε4 genotipas ir *APOE* ε4 alelis.
2. Alzheimerio liga sergantiems pacientams nustatytas mažesnis smegenų perfuzinis spaudimas, o mažesnis neinvazinis intrakranijinis spaudimas ir didesnis aktyviosios plokštelės sienelių spaudimo skirtumas buvo susiję su plonesniais regos nervo disko srityje vertintų sluoksnių storiais.
3. Mažiausi pažinimo funkcijas vertinančių testų balai nustatyti Alzheimerio liga sergantiems pacientams. Alzheimerio liga sergantiems pacientams geltonosios dėmės srities tinklainės sluoksnių storiai buvo neigiamai susiję su ACE-R testo atminties dalimi, o sergantiems normalaus akispūdžio glaukoma – teigiamai su ACE-R testo kalbos dalimi. Peripapilinės srities gyslainės storis buvo teigiamai susijęs su ACE-R testo erdvinių gebėjimų dalimi visų grupių tiriamiesiems, o geltonosios dėmės srities gyslainės storis Alzheimerio liga sergantiems pacientams buvo susijęs neigiamai su ACE-R testo dėmesio ir koncentracijos dalimi.
4. Alzheimerio liga sergančių pacientų tinklainės sluoksnių storiai geltonosios dėmės srityje buvo teigiamai susiję su hipokampo tūriu ir kairiosios entorinalinės žievės storiu, o peripapiliariai vertintų sluoksnių storių sąsajos su hipokampo tūriu buvo neigiamos. Geltonosios dėmės srities ir peripapilinės srities gyslainės storis buvo teigiamai susijęs su kairiosios entorinalinės žievės storiu Alzheimerio liga sergantiems tiriamiesiems. Normalaus akispūdžio glaukoma sergančių tiriamųjų peripapilinės srities tinklainės nervinių skaidulų sluoksnio apatinio kvadranto storis buvo teigiamai susijęs su dešinėsios pusės entorinalinės žievės storiu. Tinklainės suplonėjimas geltonosios dėmės srityje, mažesni ACE-R balai ir sumažėjęs smegenų perfuzinis spaudimas leidžia prognozuoti mažesnę hipokampo tūrį ir entorinalinės žievės storį.

PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

1. Manome, kad jei vyresnio amžiaus paciento akipločio tyrime stebimi gilūs defektai, tyrimo klaidų skaičius yra padidėjęs bei ilgesnė standartinės automatinės perimetrijos atlikimo trukmė, tikslinga įvertinti ne tik galimas oftalmologines šių pokyčių priežastis, bet atkreipti dėmesį ir į galimą pažinimo funkcijų sutrikimą.
2. Esant pTNSS suplonėjimui viršutiniame kvadrante ne trumparegėse akyse, tikslinga įvertinti kitų galimų neurodegeneracinių būklių, galinčių lemti ne glaukominės kilmės struktūrinius tinklainės pakitimus, taip pat ir AL, požymius. Tai galėtų prisidėti prie NAG ir CNS kilmės ligų diferencinės diagnostikos ankstyvosiose stadijose.
3. Nustačius mažesnę nei 39 μm mGLS++ komplekso storį centriniame segmente, mažesnę nei 64 μm bendrą GLS+ komplekso storį geltonosios dėmės srityje ir mažesnę nei 83,4 mm Hg smegenų perfuzinį spaudimą, tikslingas paciento pažinimo funkcijų įvertinimas ir gydytojo neurologo konsultacija dėl galimų neurodegeneracinių hipokampo ir entorinalinės žievės pokyčių.

SUMMARY

ABBREVIATIONS

ACE-R	–	Addenbrooke's Cognitive Examination–Revised
AD	–	Alzheimer's disease
AUC	–	area under the (ROC) curve
<i>APOE</i>	–	apolipoprotein E gene
BCVA	–	best-corrected visual acuity
CDT	–	Clock Drawing Test
CI	–	confidence interval
Ch	–	choroid
CPP	–	cerebral perfusion pressure
ETDRS	–	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
GCC	–	ganglion cell complex (Topcon: GCL++)
GCIPL	–	ganglion cell–inner plexiform layer (Topcon: GCL+)
GCL+	–	ganglion cell layer + inner plexiform layer (Topcon: GCL+)
GCL++	–	GCL + IPL + RNFL or GCC (Topcon: GCL++)
ICP	–	noninvasive intracranial pressure
IOP	–	intraocular pressure
IQR	–	interquartile range
LEC	–	left entorhinal cortex
LH	–	left hippocampus
MAP	–	mean arterial pressure
MMSE	–	Mini-Mental State Examination
mCT	–	macular choroidal thickness
mGCL+	–	macular GCL+ thickness (equivalent to GCIPL: ganglion cell–inner plexiform layer thickness)
mGCL++	–	macular GCL++ thickness (equivalent to GCC: ganglion cell complex thickness)
mRNFL	–	macular retinal nerve fiber layer
MRI	–	magnetic resonance imaging
NTG	–	normal-tension glaucoma
OCT	–	optical coherence tomography
OPP	–	ocular perfusion pressure
OR	–	odds ratio
pCT	–	peripapillary choroidal thickness
pGCL+	–	peripapillary GCL+ thickness (equivalent to pGCIPL: peripapillary ganglion cell–inner plexiform layer thickness)
pGCL++	–	peripapillary GCL++ thickness (equivalent to pGCC: peripapillary ganglion cell complex thickness)
pRNFL	–	peripapillary RNFL
REC	–	right entorhinal cortex
RH	–	right hippocampus
pRNFL	–	peripapillary retinal nerve fiber layer
SBP	–	systolic blood pressure
TPD	–	translaminar pressure difference

INTRODUCTION

Alzheimer's disease (AD) is the most common neurodegenerative disorder of the central nervous system (CNS) and the leading cause of dementia [1]. Dementia imposes a substantial social impact and constitutes a major economic burden on both society and healthcare systems [2]. Recent studies indicate that the pathophysiological processes of AD begin decades before the onset of clinical symptoms [3], which has led to the formulation of the disease continuum concept, encompassing the preclinical, prodromal, and dementia stages [4]. In clinical practice, the diagnosis of AD relies on cognitive assessments, neuroimaging techniques, biomarker analysis, and differential diagnosis [5]. However, cognitive tests cannot reliably distinguish AD from other forms of dementia [6]. Traditional *in vivo* biomarker detection methods, such as magnetic resonance imaging (MRI) and cerebrospinal fluid lumbar puncture, are usually applied after the onset of clinical symptoms, hindering the timely detection of early-stage AD. Moreover, these methods are expensive, time-consuming, or invasive [7–8].

Delaying the onset of AD by one year is projected to reduce the number of cases by up to 9 million by 2050 [9]. Consequently, early diagnosis, biomarker identification, and the development of effective treatment strategies are central priorities in current research. The retina, derived embryologically from the diencephalon, is considered part of CNS and is frequently described as the window to the brain [10]. Structural and functional similarities between the retina and CNS have led to investigations of the retina as a potential noninvasive biomarker for AD [11]. Postmortem retinal analyses have demonstrated amyloid beta ($A\beta$) deposits and the presence of phosphorylated tau protein (p-tau) in the inner retinal layers, reflecting CNS pathology [12].

Optical coherence tomography (OCT) is a noninvasive, rapid, and widely accessible imaging modality that enables detailed evaluation of retinal structure. Retinal changes detected by OCT correlate strongly with histological findings [13–14]. In AD, thinning of the retinal nerve fiber layer (RNFL) and the ganglion cell–inner plexiform layer complex (GCIPL) is frequently observed. The thickness of these layers significantly correlates with MRI-derived brain atrophy, particularly in the hippocampal region [16].

However, these retinal structural changes are also characteristic of another neurodegenerative condition—glaucoma, including normal-tension glaucoma (NTG) [17]. NTG is characterized by ganglion cell loss, despite normal intraocular pressure (< 21 mmHg), and central visual field damage, which adversely affects quality of life [18]. Diagnosis is frequently

established at a late stage, and it is therefore regarded as a global health concern [18].

Based on hypotheses suggesting shared pathogenic mechanisms between AD and NTG [19], this study included a cohort of NTG patients. The analysis focused on ophthalmological changes, noninvasive assessment of intracranial pressure ICP, and a comparative evaluation of the AD and NTG groups to identify both common and disease-specific features. Artificial intelligence models are increasingly developed and implemented in clinical practice to integrate ophthalmological biomarkers identified through OCT [20–21].

Although OCT does not directly detect CNS damage, current research is investigating whether retinal structural changes correlate with cognitive test results or neuroimaging findings, and whether these changes could serve as indirect markers of CNS neurodegeneration in AD. This study aimed to assess the relationship between ophthalmological changes, cognitive performance, and structural brain alterations in individuals with AD and NTG.

Aim of the study

This study aimed to evaluate ophthalmological changes and their relationships with cognitive performance and MRI-based structural brain alterations in individuals with AD and normal-tension glaucoma (NTG)

Objectives of the study

1. To evaluate structural and functional ophthalmological changes, as well as apolipoprotein E (*APOE*) genotype distribution, in individuals with AD, NTG, and controls.
2. To measure noninvasive ICP, ocular and cerebral perfusion pressures, and lamina cribrosa pressure difference, and to analyze their associations with structural changes across study groups.
3. To determine cognitive performance and to examine its associations with structural OCT changes in the study groups.
4. To conduct volumetric analysis of brain structures, to investigate relationships between neurodegenerative changes and OCT parameters, and to evaluate associations among structural, perfusion, genetic (*APOE*), and cognitive parameters.

The scientific novelty of the study

To date, no studies in the Baltic States have evaluated structural alterations of the retina and choroid in patients with AD. In the present study, we evaluated associations between these alterations, cognitive test performance, and MRI-derived structural brain changes. Given the proposed shared

pathogenic pathways in AD and NTG, we compared both neurodegenerative conditions to identify similarities and differences in ophthalmological alterations. To date, only four studies have reported OCT-derived changes in both AD and glaucoma, with only one including NTG patients. Moreover, in those studies, AD biomarkers were analyzed exclusively within the AD cohort. We additionally conducted MRI examinations and assessed *APOE* genotypes and the frequency of the *APOE* ϵ 4 allele across all groups.

Through database searches, we found no peer-reviewed publications reporting measurements of entorhinal cortex (EC) thickness or volume in patients with NTG.

In this study, we performed a detailed assessment of total retinal thickness, separate retinal layers, and choroidal thickness (CT) in both the peripapillary and macular regions. Previous investigations in AD cohorts have primarily focused on macular choroidal thickness (mCT), and only one prior study – methodologically comparable to ours – applied automated rather than manual segmentation. To the best of our knowledge, no studies have investigated the relationship between peripapillary choroidal thickness (pCT) and global cognitive performance, nor examined associations with specific cognitive domains.

To the best of our knowledge, no published studies have simultaneously evaluated retinal and choroidal structural alterations using OCT, *APOE* genotyping, noninvasive ICP assessment, and calculation of cerebral perfusion pressure, in conjunction with cognitive testing across AD, NTG, and healthy control groups. Furthermore, we systematically investigated the interrelationships among retinal and choroidal alterations, cognitive test performance, cerebral perfusion pressure, and MRI-derived structural brain changes.

Author's contribution

The author conducted a comprehensive and systematic review of the scientific literature. She prepared the documents required for ethical approval. The author submitted proposals to the Lithuanian University of Health Sciences (LSMU) Science Fund, and upon approval, the funding was used for *APOE* genotyping. She also submitted proposals to the Research Council of Lithuania and was awarded a doctoral scholarship.

The author performed detailed ophthalmological examinations, noninvasive intracranial pressure measurements, and cognitive function assessments using standardized tests. She recorded and systematized the collected data, performed statistical analyses, interpreted the findings, and evaluated their significance in the context of the research objectives.

The results of the study were published in three articles in journals indexed in the Clarivate Analytics Web of Science database. The findings were also presented at national and international scientific conferences, contributing to scientific progress and the dissemination of knowledge in the field of study.

MATERIALS AND METHODS OF THE STUDY

This case-control study was conducted at the Department of Neurology, Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kauno klinikos (Kauno klinikos) and the Department of Ophthalmology, Kauno klinikos. Participant selection, inclusion, and examination were conducted from 2016 to 2018. Brain MRI scans were performed at the Department of Radiology, Kauno klinikos. *APOE* genotyping was carried out at the Molecular Cardiology Laboratory of the Cardiology Institute, Medical Academy of LSMU. Only participants who met the inclusion criteria and provided written informed consent were included in the study.

The study was approved by the Kaunas Regional Biomedical Research Ethics Committee (Approval No. BE-2-28, 2016-10-06; extension No. P1-BE-2-28/2016, 2017-07-27). The research followed the ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki.

Study Sample. To detect a difference of 84.16 μm in CT between groups (SD = 55.03), at least 7 participants per group were required ($\alpha = 0.05$, $\beta = 0.2$, power = 0.8) [297, 298]. Sample size was computed using the standard formula for two-sample comparisons of means (Fig. 1).

$$\begin{aligned}
 k &= \frac{n_2}{n_1} = 1 \\
 n_1 &= \frac{(\sigma_1^2 + \sigma_2^2/K)(z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2}{\Delta^2} \\
 n_1 &= \frac{(55.03^2 + 55.03^2/1)(1.96 + 0.84)^2}{84.16^2} \\
 n_1 &= 7 \\
 n_2 &= K \times n_1 = 7
 \end{aligned}$$

Fig. 1. Formula used to calculate the study sample size

$\Delta = |\mu_1 - \mu_2|$ = absolute difference between group means (in μm); σ_1, σ_2 – standard deviation (SD); n_1 – sample size of group 1; n_2 – sample size of group 2; α – probability of Type I error (0.05); β – probability of Type II error (0.2); z – critical Z value (α and β); K – ratio between groups.

Characteristics of the study groups. A total of 132 participants were initially enrolled, but, after applying the exclusion criteria, 110 participants were included and categorized into three groups.

AD group (n = 22) consisted of individuals diagnosed with probable sporadic Alzheimer's disease according to the NINCDS–ADRDA diagnostic criteria. Patients at the late-onset mild or moderate stages of AD (MMSE 18–20 points), who visited the Nervous System Diseases Outpatient Department of the Neurology Clinic at Kauno klinikos or were treated in the Neurology Department were invited to participate. The study purpose and procedures of the study were explained to them and their relatives, and written informed consent was obtained from the patient or their accompanying person.

NTG group (n = 37) consisted of subjects diagnosed with primary open-angle glaucoma (POAG) in the form of normal-tension glaucoma (NTG), who visited the Adult Outpatient Diagnostic Department of the Ophthalmology Clinic at Kauno klinikos for routine check-ups

The control group (n = 51), which included cognitively healthy individuals who visited the Adult Outpatient Diagnostic Department of the Ophthalmology Clinic at Kauno klinikos, matched by age and sex, without eye diseases or neurodegenerative disorders, confirmed after ophthalmologist and neurologist evaluation.

Inclusion criteria:

- Age ≥ 65 years.
- Good functional and somatic condition.
- Sufficiently clear optical media allowing OCT evaluation.
- BCVA ≥ 0.6
- Consent to participate in the study.

Lithuanian citizens permanently residing in Lithuania and fluent in spoken and written Lithuanian.

Exclusion criteria:

- Age < 65 years.
- History of ocular trauma or prior ocular surgery; refractive error > 3 diopters, IOP > 21 mmHg, advanced visual field defects (mean deviation (MD) ≥ 12 dB), based on the Hodapp-Parrish-Anderson classification.
- Severe or uncompensated systemic disease that could affect outcomes (e.g., decompensated cardiovascular disease; acute or chronic respiratory disease; diabetes mellitus; severe renal or hepatic dysfunction; active cancer).

- Marked neurological deficits (e.g., paresis, ataxia, aphasia), evident extrapyramidal signs (tremor, rigidity), or psychiatric disorders (severe depression, psychotic disorders).
- Known allergy to local anesthetics.

The number of participants included in the study, the tests performed, and the number of patients in each group are presented in Fig. 2.

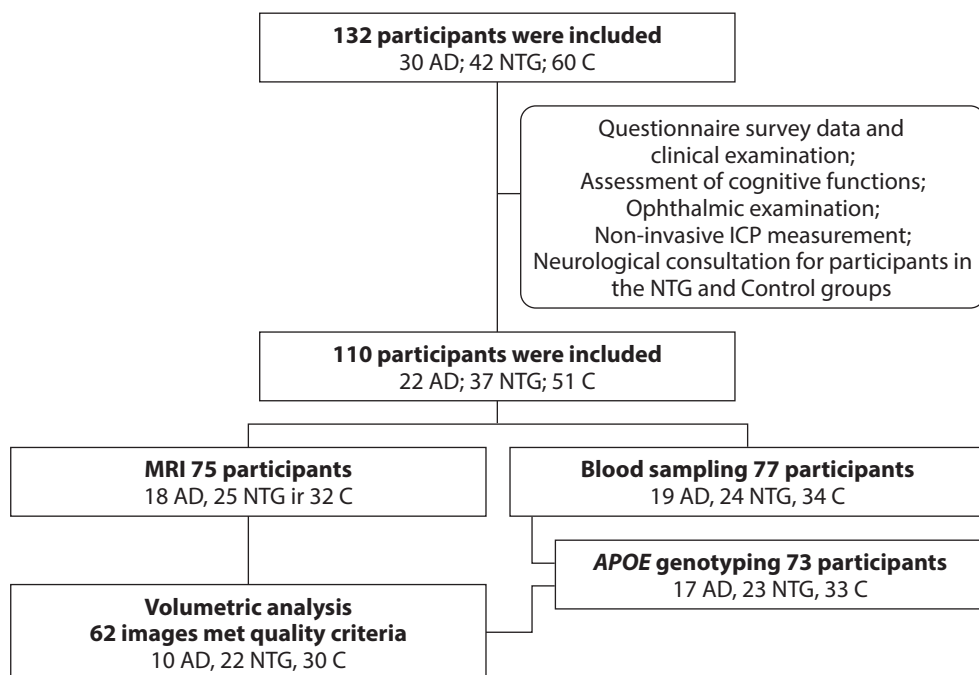


Fig. 2. Diagram of performed tests and the number of patients in the groups

AD – Alzheimer’s disease; ICP – noninvasive intracranial pressure; C – control group; NTG – normal-tension glaucoma.

A total of 8 AD participants were excluded: 6 due to ophthalmological pathology (1 with age-related macular degeneration, 1 with elevated IOP, 1 with OCT and visual field changes typical of glaucoma, 1 with preretinal fibrosis, 1 due to poor OCT quality from unstable fixation, and 1 with refractive error) and 2 due to comorbidities identified during hospitalization (uncontrolled diabetes mellitus, mixed dementia). From the NTG group, 5 participants were excluded (2 due to MMSE score < 25, 3 did not attend the neurologist’s consultation). From the control group, 9 participants were excluded (3 due to MMSE score < 25, 3 after neurologist’s evaluation, 2 did not attend the neurologist’s consultation, and 1 Lithuanian citizen raised in the USA who did not complete the verbal fluency task of the ACE-R test).

Examination

Questionnaire survey data. According to the designed study questionnaire, demographic data were collected (age, sex), as well as anamnesis of ocular and systemic diseases and possible risk factors (smoking, education and total years of education, vascular events, history of brain trauma), surgeries, medications used, eye drops applied, and family history of glaucoma and dementia.

Clinical examination. Blood pressure (BP) measurements were performed, body mass index (BMI) was calculated.

Neurologist consultation. All participants underwent a standardized neurological examination performed by a neurologist to screen for conditions meeting the study's exclusion criteria.

Cognitive functions assesment. Cognitive functions were assessed using:

- Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised (ACE-R) test. ACE-R includes tasks assessing attention and orientation, memory, verbal fluency, language and visuospatial abilities. It is important to note that due to changes in the copyright of the MMSE, the Lithuanian version of the ACE-R test is no longer usable. After the updates and English version of the ACE-III releasement, an updated and validated Lithuanian version of the ACE-III was introduced in 2024 [304].
- Mini-Mental State Exam (MMSE) was evaluated as part of the ACE-R test.
- The Clock Drawing Test (CDT) was performed by giving the subjects an A4 sheet of paper with a circle drawn on it. The subjects were asked to mark the time 11:10. The assessment methodology was based on Rakusa, with scores ranging from 0 to 4, with one point awarded for each correctly drawn clock component (correctly marked 12 o'clock, symmetrically arranged numbers 3, 6, and 9, both hands in the correct position), the duration of the test was marked [307].

Ophthalmic examination. All participants underwent comprehensive ophthalmic evaluation including objective refraction, best-corrected distance visual acuity (BCVA) measured with a Snellen chart, slit-lamp biomicroscopy of the anterior segment, and dilated fundus examination. Intraocular pressure (IOP) was measured by Goldmann applanation tonometry. Standard automated perimetry (24-2 SITA-Fast) was performed using the Humphrey Field Analyzer (Carl Zeiss Meditec, Germany). Visual field tests were excluded if fixation losses were > 20% or false-positive or false-negative

rates were > 33%. The following visual field metrics were recorded: mean deviation (MD), pattern standard deviation (PSD), visual field index (VFI), fixation losses, false positives, false negatives, and test duration. Central corneal thickness (CCT) was measured by pachymetry, and axial length (AL) was measured.

Noninvasive ICP assessment. Noninvasive intracranial pressure (ICP) was measured with a dual-depth transcranial Doppler (TCD) device (Vittamed, Kaunas, Lithuania) that simultaneously records Doppler waveforms from the intracranial and extracranial segments of the ophthalmic artery. External orbital pressure is applied via an eyeglass-mounted ultrasonic probe with an inflatable pad; pressure is increased stepwise until waveform parameters (e.g., pulsatility index) in both ophthalmic artery segments converge, at which point the applied pressure equals ICP. Examinations were performed with participants supine and eyes gently closed. A standard ramp (to ~20–25 mmHg in ~4-mmHg steps) was used; when initial noninvasive ICP was < 10 mmHg, a low-range ramp (2–12 mmHg in 2-mmHg steps) was repeated. The system outputs absolute noninvasive ICP (mmHg) without individual calibration.

Optical coherence tomography (OCT). Structural imaging was obtained with a swept-source OCT system (DRI OCT Triton Plus, Topcon, Japan; 1050 nm, 100 kHz). After pharmacologic dilation (tropicamide 1%), macular cube scans (3D Macula, 7 × 7 mm; 512 × 128) with the ETDRS 9-sector grid yielded total retinal thickness and macular metrics: mRNFL, GCIPL (Topcon GCL+), GCC (Topcon GCL++) thickness and macular choroid thickness (mCT). Peripapillary/optic nerve head (ONH) cube scans (3D Disc, 6 × 6 mm; 512 × 256) provided ONH topography parameters and peripapillary RNFL (pRNFL), peripapillary GCL+ (pGCL+) and peripapillary GCC++ (pGCC++) thickness, as well as peripapillary choroid thickness (pCT). All layers thickness were evaluated in average, quadrants and clock-hour. Peripapillary GCIPL/GCC were derived by custom segmentation from the 3D Disc cube within a predefined annulus around the optic disc; all segmentations were quality-checked, and only scans meeting manufacturer quality criteria were included. Scans were analyzed in IMAGENet 6.

Blood sampling, DNA extraction, and APOE genotyping. Venous blood samples were collected following standard procedures. Genomic DNA was isolated from peripheral leukocytes by salt-precipitation (leukocyte enrichment by centrifugation, detergent lysis, proteinase K digestion, chloroform deproteinization, ethanol precipitation). DNA concentration and purity were assessed with a NanoDrop 2000 spectrophotometer (Thermo Scientific, USA).

APOE polymorphisms rs429358 and rs7412 were genotyped using TaqMan® real-time PCR assays (Thermo Fisher Scientific, Inc., Pleasanton, CA, USA) according to the manufacturer's protocol. Each 10 µL reaction contained 1 µL genomic DNA and 9 µL PCR master mix in 96-well plates. Genotypes were called by allelic discrimination.

APOE alleles were defined as: $\epsilon 2 = (\text{rs429358 T, rs7412 T})$; $\epsilon 3 = (\text{rs429358 T, rs7412 C})$; $\epsilon 4 = (\text{rs429358 C, rs7412 C})$, with diplotypes ($\epsilon 2/\epsilon 2$, $\epsilon 2/\epsilon 3$, $\epsilon 3/\epsilon 3$, $\epsilon 3/\epsilon 4$, $\epsilon 4/\epsilon 4$) derived accordingly.

MRI acquisition and volumetric analysis. Brain MRI was performed on a 1.5 T Siemens MAGNETOM Aera scanner using standard sagittal and axial sequences without contrast. Safety screening was conducted per institutional protocol. Prior to volumetric analysis, all scans were reviewed by an experienced neuro-radiologist to exclude non-neurodegenerative focal or diffuse abnormalities.

For volumetric measurements, axial T1-weighted 3D MPRAGE images with 1-mm isotropic resolution were exported as DICOM and converted to .mgz. Processing was carried out with FreeSurfer v7.0 (*recon-all*) on a Linux (CentOS 7) workstation. The pipeline included motion correction, skull stripping, Talairach normalization, intensity normalization, subcortical segmentation, topology correction, and cortical surface reconstruction. Cortical parcellation followed the Desikan–Killiany atlas.

Calculation of hemodynamic parameters:

- Pulse pressure = systolic blood pressure (SBP) – diastolic blood pressure (DBP)
- Mean arterial pressure (MAP) = $\text{DBP} + 1/3 (\text{SBP} - \text{DBP})$
- Mean ocular perfusion pressure (OPP) = $2/3 \text{ MAP} - \text{IOP}$
- Systolic OPP = $\text{SBP} - \text{IOP}$
- Diastolic OPP = $\text{DBP} - \text{IOP}$
- Cerebral perfusion pressure (CPP) = $\text{MAP} - \text{ICP}$

Translaminar pressure difference (TPD) = $\text{IOP} - \text{ICP}$

Data analysis

Statistical analyses were performed in IBM SPSS Statistics, version 29.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Figures were generated using SPSS and Microsoft Office.

Distributional assumptions were assessed using the Kolmogorov–Smirnov test and Shapiro–Wilk test. Quantitative variables not normally distributed are reported as median (IQR) i.e., 25th–75th percentiles, while normally distributed variables are presented as mean $\pm$ standard deviation

(SD). Categorical variables as n (%). As variables were non-normally distributed, nonparametric methods were applied: Kruskal–Wallis for three-group comparisons and Mann–Whitney U for two-group comparisons. Correlations were examined with Pearson’s r for normally distributed variables and Spearman’s rho (ρ) otherwise or when sample sizes were small.

Diagnostic performance was evaluated using receiver operating characteristic (ROC) curves with area under the curve (AUC). Predictors were explored via binary logistic regression using variables that differed significantly between groups in univariable analyses.

A two-sided $p < 0.05$ was considered statistically significant. For multiple pairwise comparisons among three groups, Bonferroni correction was applied.

RESULTS

A total of 132 individuals participated in the study, with 110 subjects included in the final analysis, of whom 22 were in the AD, 37 in the NTG, and 51 were in the Control group. There were no statistically significant differences in age and sex between the groups (Table 1).

Table 1. Demographic characteristics in the study groups

Characteristics	Group			p
	AD (n = 22)	NTG (n = 37)	C (n = 51)	
Age, years Median (IQR)	75.0 (72.5–78.0)	73.0 (69.0–76.0)	71.0 (68.0–75.0)	H(2) = 5.045, p = 0.093
Sex				
Men, n (%)	10 (45.5)	8 (22.2)	12 (23.5)	$\chi^2(3) = 4.461$, p = 0.107
Women, n (%)	12 (55.5)	29 (77.8)	39 (76.5)	

The results are presented as median (IQR) and n (%). The nonparametric Kruskal–Wallis test was used to compare ages between groups, and the distribution by sex between groups was compared using Pearson’s χ^2 test.

AD – Alzheimer’s disease group; C – control group; n – number of subjects; NTG – normal-tension glaucoma group.

MAP and pulse pressure were calculated from SBP and DBP. MAP was significantly lower in the AD group than in the other study groups (median (IQR) was 90.7 (82.8–94.7) in the AD group, 95.3 (89.0–102.3) in the NTG group, and 96.7 (92.0–100.0) in the Control group (H(2) = 7.810, $p = 0.02$). Pulse pressure did not differ significantly between groups (median (IQR) was 58.0 (53.5–62.5) in the AD group, 52.0 (48.0–63.0) in the NTG group, and 52.0 (46.0–60.0) the Control group (H(2) = 4.875, $p = 0.087$).

Noninvasive ICP did not differ significantly between groups (median (IQR) was 8.53 (7.45–11.43) in the AD group, 7.58 (6.50–10.14) in the NTG group, and 8.55 (6.76–10.96) the Control group; $H(2) = 1.236$, $p = 0.539$ (Fig. 3).

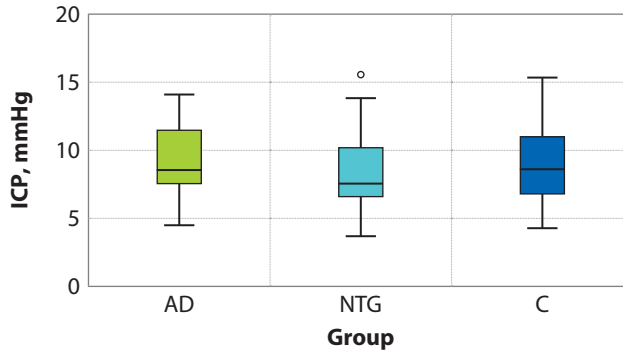


Fig. 3. Boxplot of noninvasive intracranial pressure across study groups

Minimum value, first quartile, median, third quartile, maximum value, value less than 1/2 interquartile range from the third quartile.

AD – Alzheimer's disease group; ICP – intracranial pressure; C – control group; NTG – normal-tension glaucoma group.

CPP was significantly lower in the AD group than in the other study groups. In the AD group (median (IQR) was 82.31 (74.96–85.54), 87.2 (84.45–93.26) in the NTG group, and 86.83 (83.09–89.83) in the Control group ($H(2) = 7.953$, $p = 0.019$) (Fig. 4).

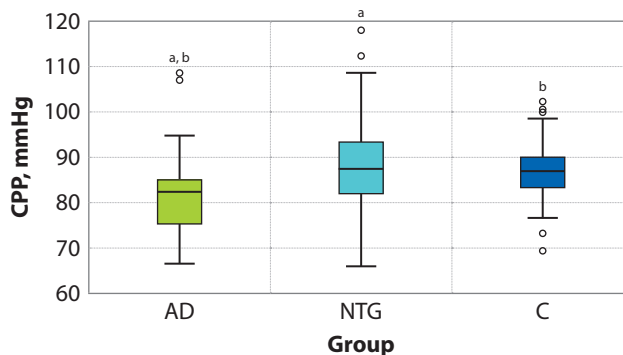


Fig. 4. Boxplot of cerebral perfusion pressure across study groups

Minimum value, first quartile, median, third quartile, maximum value, values less than 1/2 interquartile range from the first and third quartiles.

AD – Alzheimer's disease group; C – control group; NTG – normal-tension glaucoma group; CPP – cerebral perfusion pressure.

Analysis of *APOE* genotype distribution. In the AD group, 52.9% of participants had the *APOE* $\epsilon 3/\epsilon 4$ genotype and 41.2% had $\epsilon 3/\epsilon 3$. In the NTG and Control groups, the most common genotype was $\epsilon 3/\epsilon 3$ (72.7% and 52.2%, respectively). Carriage of at least one *APOE* $\epsilon 4$ allele was significantly more frequent in the AD group than in the NTG group or Control groups ($p = 0.006$) (Table 2).

Table 2. *APOE* and *APO E* $\epsilon 4$ allele distribution in the study groups

<i>APOE</i> genotype	Group			p
	AD, n (%)	NTG, n (%)	C, n (%)	
$\epsilon 2/\epsilon 2$	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	$\chi^2(5) = 13.143$, $p = 0.041$
$\epsilon 3/\epsilon 3$	7 (41.2)	12 (52.2)	24 (72.7)	
$\epsilon 4/\epsilon 4$	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	
$\epsilon 2/\epsilon 3$	0 (0.0)	3 (13.0)	4 (12.1)	
$\epsilon 2/\epsilon 4$	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
$\epsilon 3/\epsilon 4$	9 (52.9)	8 (34.8)	5 (15.2)	
<i>APOE</i> $\epsilon 4$ allele, determined, undetermined	10 (58.8) 7 (41.2) N = 17	8 (34.8) 15 (65.2) N = 23	5 (15.2) 28 (84.8) N = 33	$\chi^2(2) = 10.083$, $p = 0.006$

The distribution between groups was compared using Pearson's χ^2 test. AD – Alzheimer's disease group; APOE – apolipoprotein E; C– control group; n – number of subjects; NTG – normal-tension glaucoma group.

Ophthalmological findings. BCVA was reduced in both the AD and NTG groups compared with the Control group ($p < 0.05$). The AD group showed more severe visual field loss, lower VFI, poorer reliability indices, and longer test duration compared with the Control group, whereas mean deviation (MD) and visual field index (VFI) did not differ significantly between the AD and NTG groups. Ocular biometric parameters did not differ significantly among the groups. Ocular perfusion parameters showed a non-significant trend toward lower OPP in the AD group and higher TPD in the NTG group ($p > 0.05$) (Table 4).

Table 3. Ophthalmological parameters, visual field test results and ocular perfusion parameters in the study groups

Characteristics	Group			p	Pairwise comparisons, p		
	AD (n = 22)	NTG (n = 37)	C (n = 51)		AD-C	AD-NTG	NTG-C
	Median (IQR)						
BCVA	0.9 (0.7–1.0)	0.95 (0.9–1.0)	1.0 (1.0–1.0)	H(2) = 21.21, p < 0.001	< 0.001*1	0.05	0.005*2
IOP, mm Hg	14.0 (12.0–15.0)	14.0 (11.5–15.0)	14.0 (13.0–15.0)	H(2) = 2.731, p = 0.255			
Perimetry	MD, dB	−2.86 (−5.84–(−1.55))	−1.12 (−1.92–(−0.34))	H(2) = 37.970, p < 0.001	0.001*3	0.196	< 0.001*4
	PSD, dB	3.65 (2.52–6.28)	2.64 (1.57–4.97)	H(2) = 38.728 p < 0.001	< 0.001*5	0.029	< 0.001*6
	VFI, %	93.0 (88.50–94.0)	95.5 (89.0–98.0)	H(2) = 41.532, p < 0.001	0.001*7	0.065	< 0.001*8
	Fixation errors, %	5.5 (0–10.0)	0 (0–0)	H(2) = 10.801, p = 0.005	0.005*9	0.004*10	0.494
	Positive errors, %	3.0 (0.13–5.13)	0 (0–0.5)	H(2) = 14.218, p < 0.001	0.017	0.001*11	0.058
Negative errors, %	6.25 (2.13–13.0)	0 (0–3.63)	H(2) = 14.607, p < 0.001	0.001*12	0.001*13	0.461	
Duration, min	5.9 (5.15–7.46)	4.7 (4–4.7)	H(2) = 28.877, p < 0.001	0.001*14	0.005*15	0.173	

Table 3. Continued

Characteristics		Group			p	Pairwise comparisons, p		
		AD (n = 22)	NTG (n = 37)	C (n = 51)		AD-C	AD-NTG	NTG-C
Perfusion parameters	OPP, mmHg	51.9 (47.25–54.85)	55.3 (50.0–58.9)	54.7 (52.0–56.7)	H(2) = 5.409, p = 0.067			
	SOPP, mmHg	113.5 (103.5–121.8)	119.0 (110.5–127.5)	116.0 (111.0–122.0)	H(2) = 2.989, p = 0.224			
	DOPP, mmHg	60.00 (50.3–67.0)	65.0 (58.5–69.5)	66.0 (59.0–68.0)	H(2) = 4.633, p = 0.097			
	TPD, mmHg	4.61 (3.18–7.34)	5.74 (3.38–7.89)	4.76 (2.94–6.82)	H(2) = 1.298, p = 0.523			

The results are presented as median (IQR). The Kruskal–Wallis test was used for comparison. An asterisk (*) marks a statistically significant difference after Bonferroni correction ($p^{*1-17} < 0.017$).

AD – Alzheimer’s disease group; BCVA – best corrected visual acuity; C – control group; CCT – central corneal thickness; DOPP – diastolic ocular perfusion pressure; IOP – intraocular pressure; MD – mean deviation; n – number of subjects; NTG – normal-tension glaucoma group; OPP – ocular perfusion pressure; PSD – pattern standard deviation; SOPP – systolic ocular perfusion pressure; VFI – visual field index.

Optical coherence tomography assessment

Structural assessment of the optic nerve head. OCT-based structural analysis revealed no statistically significant differences in optic nerve head parameters between the AD group and the Control group. The NTG group showed a significantly thinner neuroretinal rim area and greater cup-to-disc ratio compared with the AD and Control groups ($p < 0.05$). OCT-derived optic nerve head parameters across the study groups are presented in Table 4.

Table 4. Structural optic nerve head parameters in the study groups

Characteristics	AD (n = 22)	NTG (n = 37)	C (n = 51)	p
	Median (IQR)			Pairwise comparisons, p
Disc area, mm ²	2.13 (1.83–2.31)	2.15 (1.91–2.52)	2.00 (1.75–2.3)	H(2) = 2.656, p = 0.265
Neuroretinal rim area, mm ²	1.26 (1.00–1.56)	0.78 (0.48–1.03)	1.48 (1.07–1.84)	H(2) = 34.709, p < 0.001
				AD-C p = 0.386, AD-NTG p < 0.001*, NTG-C p < 0.001*
Linear CDR	0.53 (0.40–0.65)	0.83 (0.68–0.88)	0.55 (0.46–0.71)	H(2) = 36.578, p < 0.001
				AD-C p = 0.811, AD-NTG p < 0.001*, NTG-C p < 0.001*
Vertical CDR	0.55 (0.42–0.67)	0.83 (0.70–0.91)	0.57 (0.45–0.69)	H(2) = 40.994, p < 0.001
				AD-C p = 0.461, AD-NTG p < 0.001*, NTG-C p < 0.001*
Cup volume, mm ³	0.09 (0.03–0.14)	0.34 (0.20–0.56)	0.09 (0.04–0.23)	H(2) = 35.97, p < 0.001
				AD-C p = 0.376, AD-NTG p < 0.001*, NTG-C p < 0.001*

The results are presented as median median (IQR). The Kruskal–Wallis test was used for comparison. An asterisk (*) marks a statistically significant difference after Bonferroni correction ($p = 0.003$). AD – Alzheimer’s disease group; C – control group; CDR – cup-to-disk ratio; n – number of subjects; NTG – normal-tension glaucoma group.

Assessment of peripapillary retinal layer thickness. The thickness of all OCT-assessed retinal layers in the peripapillary region was the highest in the Control group, thinner in the AD group, and the thinnest in the NTG group. Superior quadrant pRNFL thickness and average pRNFL thickness were significantly lower in the AD group than in the Control group. In the NTG group, pRNFL thickness was significantly lower than in both the Control

group and the AD group in the superior, inferior, and nasal quadrants, and the average pRNFL thickness was lower as well. In the temporal quadrant, pRNFL thickness was significantly lower in the NTG group than in the Control group, whereas no significant differences were observed between the AD group and the NTG group or between the AD group and the Control group (Fig. 5).

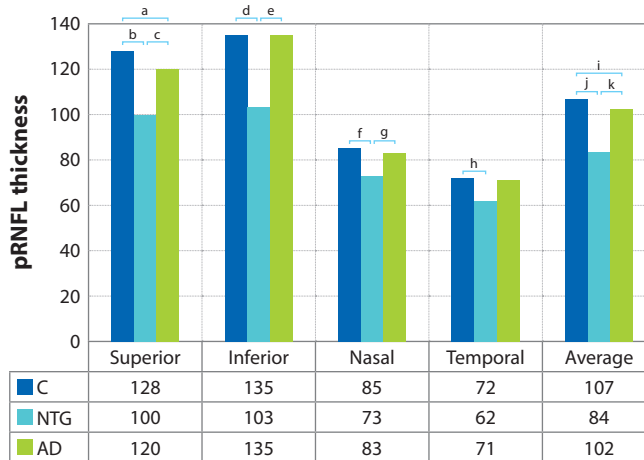


Fig. 5. Averaged and quadrant thickness of peripapillary retinal nerve fiber layer by study group

The vertical axis shows thickness in micrometers. The table presents the groups and the median thickness values. AD – Alzheimer’s disease group; C – control group; NTG – normal-tension glaucoma group; pRNFL – thickness of peripapillary retinal nerve fiber layer. Groups with statistically significant differences in medians based on pairwise comparisons using the Kruskal–Wallis test. Statistically significant differences after Bonferroni correction are indicated with letters, $p^{a-k} < 0.05$.

In the AD group, pGCL+ thickness was not significantly different from either the Control group or the NTG group across quadrants or average pGCL+ thickness ($p > 0.05$). The NTG group showed significantly lower pGCL+ thickness in the superior and temporal quadrants and average pGCL+ thickness compared with the Control group ($p < 0.05$) (data not shown).

Superior quadrant pGCL++ thickness was significantly lower in the AD group than in the Control group. pGCL++ thickness across all quadrants and average pGCL++ thickness was significantly lower in the NTG group than in both the Control and AD groups (Fig. 6).

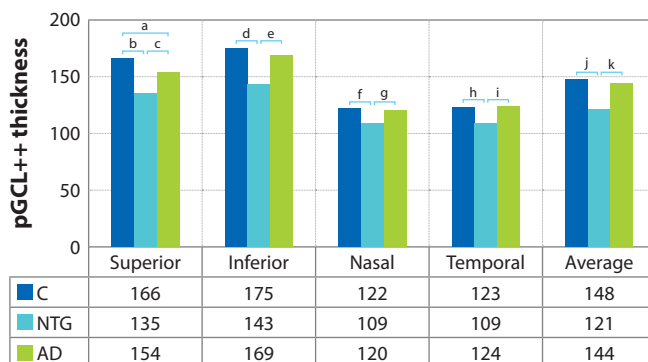


Fig. 6. Averaged and quadrant thickness of perapapillary ganglion cell layer, inner plexiform layer, and retinal nerve fiber layer complex by study group

The vertical axis shows thickness in micrometers. The table presents the groups and the median thickness values. AD – Alzheimer’s disease group; C – control group; NTG – normal-tension glaucoma group, pGCL+ – thickness of perapapillary ganglion cell layer, inner plexiform layer, and retinal nerve fiber layer. Groups with statistically significant differences in medians based on pairwise comparisons using the Kruskal–Wallis test. Statistically significant differences after Bonferroni correction are indicated with letters, $p^{a-k} < 0.05$.

Assessment of macula layers thickness. Across OCT-derived macular measures using the ETDRS grid (overall and layer-specific), the most significant differences were observed between the Control group and the NTG group, as well as between the NTG group and the AD group ($p < 0.05$); no significant differences were detected between the AD group and the Control group ($p > 0.05$). Central subfield thickness did not differ significantly among the groups for any evaluated layer ($p > 0.05$) (Fig. 7).



Fig. 7 (A–B). Thickness of macular layers in ETDRS sectors by study group

The vertical axis shows specific layer thickness in micrometers. The table presents the groups and the median thickness values. Groups with statistically significant differences in medians based on pairwise comparisons using the Kruskal–Wallis test. Statistically significant differences after Bonferroni correction are indicated with letters. AD – Alzheimer’s disease group; C – control group; NTG – normal-tension glaucoma group.



Fig. 7 (C–D). Thickness of macular layers in ETDRS sectors by study group

The vertical axis shows specific layer thickness in micrometers. The table presents the groups and the median thickness values. Groups with statistically significant differences in medians based on pairwise comparisons using the Kruskal–Wallis test. Statistically significant differences after Bonferroni correction are indicated with letters. AD – Alzheimer’s disease group; C – control group; NTG – normal-tension glaucoma group.

Assessment of peripapillary and macular choroid thickness. pCT was not significantly different between the AD group and the NTG group. pCT in the superior and temporal quadrants and average pCT were significantly lower in the AD and NTG groups than in the Control group. Non-significant trends suggested thinner pCT in the AD group compared with the NTG group in the superior and nasal quadrants, whereas the NTG group tended to show lower pCT values than the AD group in the inferior and temporal quadrants ($p > 0.05$). Average and quadrant-specific pCT values are shown in Fig. 8.

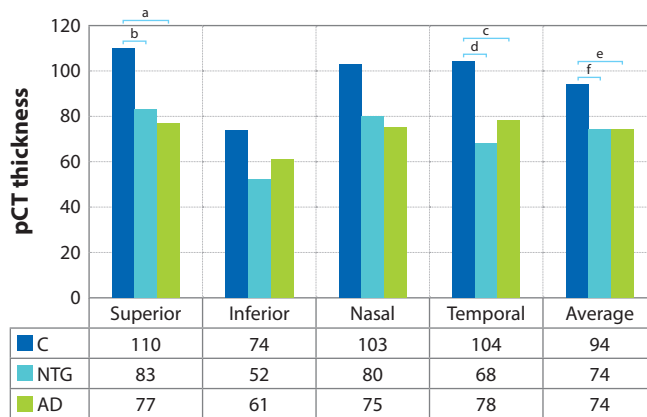


Fig. 8. Averaged and quadrant thickness of peripapillary choroid by study group

The vertical axis shows thickness in micrometers. The table presents the groups and the median thickness values. AD – Alzheimer's disease group; C – control group; NTG – normal-tension glaucoma group; pCT – peripapillary choroid thickness. Groups with statistically significant differences in medians based on pairwise comparisons using the Kruskal–Wallis test. Statistically significant differences after Bonferroni correction are indicated with letters, $p^{a-k} < 0.05$, $p^{a-f} < 0.05$.

mCT was significantly lower in the AD and NTG groups than in the Control group across all ETDRS subfields, with no significant differences between the AD and NTG groups. In most ETDRS subfields, mCT tended to be lower in the AD group than in the NTG group; however, these differences were not significant ($p > 0.05$) (Fig. 9).

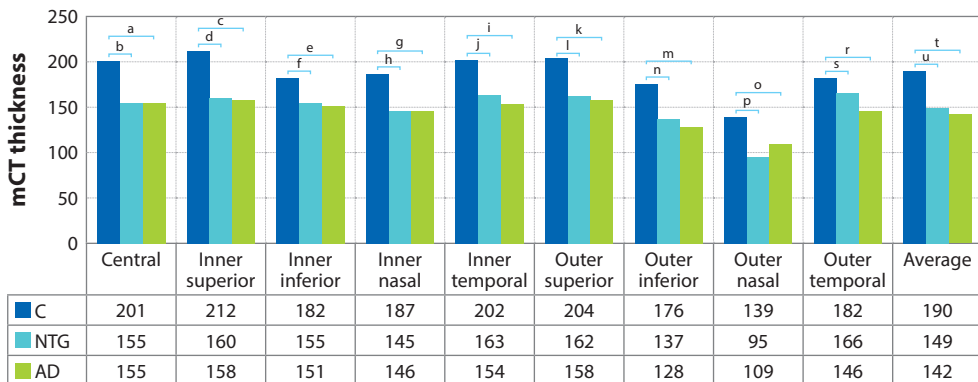


Fig. 9. Thickness of macular choroid thickness in ETDRS sectors by study group

The vertical axis shows thickness in micrometers. The table presents the groups and the median thickness values. AD – Alzheimer's disease group; C – control group; mCT – macular choroid thickness; NTG – normal-tension glaucoma group. Groups with statistically significant differences in medians based on pairwise comparisons using the Kruskal–Wallis test. Statistically significant differences after Bonferroni correction are indicated with letters, $p^{a-u} < 0.05$.

Associations between intracranial pressure, translaminal pressure difference, and optical coherence tomography measurements. In the AD group, lower ICP was positively correlated with average pRNFL thickness ($\rho = 0.546$, $p = 0.013$) and inferior quadrant pGCC thickness ($\rho = 0.672$, $p = 0.001$), whereas higher TPD was negatively correlated with average pRNFL thickness ($\rho = -0.490$, $p = 0.028$) and inferior quadrant pGCC thickness ($\rho = -0.592$, $p = 0.006$). In the Control group, TPD was negatively correlated with macular retinal outer segment thickness ($\rho = -0.285$, $p = 0.044$). In the NTG group, no significant associations were observed between ICP, systolic or diastolic ocular perfusion pressure (SOPP, DOPP), and OCT-derived parameters ($p > 0.05$).

Cognitive performance. On the ACE-R (total scores and separate subtests), the AD group showed the lowest performance compared with both the NTG and Control groups ($p < 0.001$). MMSE scores were likewise lower in the AD group than in the NTG and Control groups ($p < 0.001$). On the CDT, completion time was longest and scores were lowest in the AD group (94.0 s; 2.5 points) compared with the NTG group (64.0 s; 3.0 points) and the Control group (52.0 s; 4.0 points). Incorrect, adjacent placement of the clock hands was recorded in 32.4% of the NTG group, 31.5% of the AD group, and 21.6% of the Control group, with no significant between-group differences (Table 5).

Table 5. Cognitive function test results in the study groups

Characteristics		Group			p	Pairwise comparisons, p		
		AD (n = 22)	NTG (n = 37)	C (n = 51)		AD-C	AD-NTG	NTG-C
			Median (IQR)					
CDT	Performance time, s	94.0 (71.75–140.75)	64.0 (47.75–97.0)	52.0 (37.0–50.0)	H(2) = 16.31, p < 0.001	< 0.001 *1	0.025	0.094
	CDT, points	2.5 (1.0–3.25)	3.00 (3.0–4.0)	4.0 (3.0–4.0)	H(2) = 18.31, p < 0.001	< 0.001 *2	0.007 *3	0.094
	CDT, adjacent arrows, n (%)	No 15 (68.5) Yes 7 (31.5)	No 24 (67.6) Yes 11 (32.4)	No 40 (78.4) Yes 11 (21.6)	$\chi^2(2) = 1.818$, p = 0.403			
ACE-R	Attention and orientation	15.0 (14.0–17.0)	18.0 (17.0–18.0)	18.0 (18.0–18.0)	H(2) = 36.943, p < 0.001	< 0.001 *4	< 0.001 *5	0.375
	Memory	11.0 (6.00–13.5)	21.0 (18.0–22.75)	22.0 (18.0–24.0)	H(2) = 38.287, p < 0.001	< 0.001 *6	< 0.001 *7	0.153
	Fluency	7.0 (5.0–10.0)	10.0 (9.0–12.75)	11.0 (9.0–13.0)	H(2) = 20.755, p < 0.001	< 0.001 *8	< 0.001 *9	0.609
Language	Language	19.0 (14.0–22.5)	24.0 (23.0–26.0)	25.0 (24.0–26.0)	H(2) = 31.431, p < 0.001	< 0.001 *10	< 0.001 *11	0.804
	Visuospatial	13.0 (11.0–15.0)	15.0 (14.0–16.0)	15.0 (15.0–16.0)	H(2) = 17.919, p < 0.001	< 0.001 *12	0.003 *13	0.627
	ACE-R total score, points	65.0 (51.0–73.25)	88.0 (82.5–92.0)	90.0 (88.0–94.0)	H(2) = 44.083, p < 0.001	< 0.001 *14	< 0.001 *15	0.202
MMSE, points		24.0 (22.0–24.0)	28.0 (27.0–29.0)	29.0 (28.0–30.0)	H(2) = 36.226, p < 0.001	< 0.001 *16	< 0.001 *17	0.116

The results are presented as (median (IQR)) and n (%). The nonparametric Kruskal–Wallis test and Pearson's χ^2 test were used. The Kruskal–Wallis test was used for comparison. Pairwise comparisons of groups marked with an upper index (AD-C, AD-NTG, NTG-C). A statistically significant difference after Bonferroni correction is marked with an asterisk (*), $p^{*1-17} < 0.023$.
ACE-R – Adenbrook Cognitive Function Assessment Test; AD – Alzheimer's disease group; C – control group; CDT – clock drawing test; MMSE – Mini-Mental State Examination; n – number of subject; NTG – normal-tension glaucoma group.

Associations between Optical Coherence Tomography Measurements and Cognitive Function. No significant associations were observed between peripapillary retinal layer thickness and cognitive test scores ($p > 0.05$). Significant correlations were found between cognitive scores and pCT as well as macular parameters.

In the AD group, superior quadrant pCT correlated negatively with CDT hand placement errors (arrows next each other) and ACE-R visuospatial subscores. Average pCT correlated positively with visuospatial subscores in both the AD and Control groups. mCT correlated positively with visuospatial subscores in the Control group but negatively in the AD group, and was also negatively associated with ACE-R attention subscores in AD.

ACE-R memory subscores correlated negatively with mRNFL thickness in both the AD and Control groups, and with central macular thickness in Controls.

Average mGCL+ and mGCL++ thickness correlated positively with ACE-R language subscores in the NTG and Control groups.

In the NTG group, MMSE scores correlated with superior quadrant pCT and inner macular RNFL thickness. In the AD group, most observed associations were negative. Significant correlations across study groups are summarized in Table 6.

Table 6. Associations between OCT-derived retinal and choroidal thickness and cognitive test scores in the study groups

Structure	Evaluated area Thickness, μm	Cognitive function test, scores		AD (n = 22)	NTG (n = 37)	C (n = 51)
<i>Peripapillary area</i>						
pCT	Superior quadrant	CDT; arrows next each other	ρ	-0.492	-0.145	-0.165
			p	0.020	0.400	0.247
		MMSE	ρ	-0.014	0.398	0.146
			p	0.950	0.016	0.306
	Average	ACE-R; Visuospatial	ρ	-0.430	0.288	0.384
			p	0.046	0.041	0.021
			ρ	0.288	0.278	0.274
			p	0.041	0.101	0.045

Table 6. Continued

Structure	Evaluated area Thickness, μm	Cognitive function test, scores		AD (n = 22)	NTG (n = 37)	C (n = 51)
Macular area						
Retina	Central subfield	ACE-R; Memory	ρ p	0.066 0.771	0.063 0.714	-0.286 0.042
mRNFL	Inner ring	MMSE	ρ p	-0.053 0.816	0.371 0.026	-0.118 0.410
		ACE-R; Memory	ρ p	-0.367 0.093	0.160 0.350	-0.290 0.039
	Outer ring		ρ p	-0.436 0.043	0.162 0.345	-0.305 0.029
	Average		ρ p	-0.442 0.039	0.157 0.361	-0.349 0.012
mGCL+ thickness	Inner ring	ACE-R; Language	ρ p	-0.022 0.922	0.357 0.033	0.293 0.037
	Average		ρ p	-0.084 0.711	0.343 0.040	0.269 0.056
mGCL++ thickness	Inner ring	ACE-R; Language	ρ p	0.055 0.809	0.298 0.048	0.282 0.045
	Outer ring		ρ p	-0.126 0.577	0.322 0.055	0.294 0.036
	Average		ρ p	-0.032 0.887	0.298 0.078	0.281 0.046
mCT	Inner ring	MMSE	ρ p	-0.031 0.052	0.349 0.037	-0.054 0.706
			ρ p	0.891 0.818	0.386 0.020	-0.091 0.527
	Inner ring	ACE-R; Visuospatial	ρ p	-0.512 0.015	0.012 0.945	0.280 0.047
		ACE-R; Attention and orientation	ρ p	-0.482 0.023	0.295 0.081	0.022 0.878
	Outer ring	ACE-R; Visuospatial	ρ p	-0.454 0.034	0.030 0.861	0.285 0.043
		ACE-R; Attention and orientation	ρ p	-0.479 0.024	0.318 0.059	0.003 0.983
	Average	ACE-R; Visuospatial	ρ p	-0.524 0.012	0.007 0.966	0.269 0.057
		ACE-R; Attention and orientation	ρ p	-0.468 0.028	0.290 0.086	0.030 0.836

ρ – Spearman correlation coefficient; ACE-R – Addenbrooke’s Cognitive Examination-Revised; AD – Alzheimer’s disease group; C – control group; CDT – Clock Drawing Test; MMSE – Mini-Mental State Examination; mCT – macular choroidal thickness; mGCL+ – macular ganglion cell layer and inner plexiform layer complex thickness; mGCL++ – macular ganglion cell layer, inner plexiform layer and retinal nerve fiber layer complex thickness; mRNFL – macular retinal nerve fiber layer thickness; n – number of subjects; NTG – normal-tension glaucoma group; pCT – peripapillary choroidal thickness.

Volumetric brain MRI measurements. Brain MRI was performed in 75 participants: 18 in the AD group, 25 in the NTG group, and 32 in the Control group. Volumetric measurements using FreeSurfer were successfully obtained in 62 participants: 10 in the AD group, 22 in the NTG group, and 30 in the Control group. Thirteen scans could not be analyzed due to artifacts: 8 in the AD group, 3 in the NTG group, and 2 in the Control group. Participants who underwent MRI did not differ significantly from the initial study sample in their main characteristics.

Volumetric analysis included bilateral hippocampal volumes (RH – right hippocampus; LH – left hippocampus) and bilateral entorhinal cortex thickness (REC – right entorhinal cortex; LEC – left entorhinal cortex). In the AD group, RH and LH volumes and REC thickness were significantly lower compared with the NTG and Control groups, with no significant differences between the NTG and Control groups. LEC thickness was also lowest in the AD group; however, a significant difference was observed only compared with the Control group (Table 7).

Table 7. *Hippocampal volumes and entorhinal cortex thickness in the study groups*

Characteristics	Group			p
	AD (n = 10)	NTG (n = 22)	C (n = 30)	Pairwise comparisons, p
	Median (IQR)			
RH volume, mm ³	2968.70 (2856.33–3373.60)	3768.30 (3328.08–3896.70)	3541.75 (3263.30–3810.15)	H(2) = 9.445, p = 0.009
				AD-C p < 0.015 *1 AD-NTG p = 0.02 *2 NTG-C p = 0.322
LH volume, mm ³	3050.35 (2786.93–3340.45)	3580.90 (3278.23–3789.85)	3434.00 (3239.43–3833.18)	H(2) = 8.957, p = 0.011
				AD-C p < 0.007 *3 AD-NTG p = 0.004 *4 NTG-C p = 0.692

Table 7. Continued

Characteristics	Group			p
	AD (n = 10)	NTG (n = 22)	C (n = 30)	Pairwise comparisons, p
	Median (IQR)			
REC thickness, mm	2.35 (2.07–2.74)	2.82 (2.69–2.99)	3.02 (2.71–3.16)	H(2) = 14.425, p < 0.001
				AD-C p < 0.001*5 AD-NTG p = 0.011*6 NTG-C p = 0.142
LEC thickness, mm	2.47 (2.19–2.86)	2.88 (2.69–2.98)	2.89 (2.72–3.10)	H(2) = 6.796, p = 0.033
				AD-C p = 0.009*7 AD-NTG p = 0.055 NTG-C p = 0.437

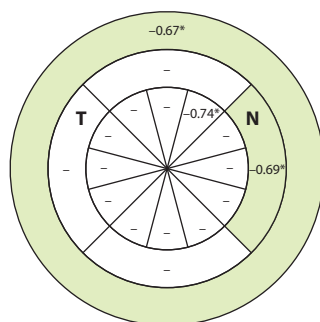
Data are presented as median (IQR). The Kruskal–Wallis nonparametric test was used for comparisons between the AD, NTG, and C groups. An asterisk (*) indicates a statistically significant difference after Bonferroni correction ($p^{1-15} < 0.036$). AD – Alzheimer’s disease group; C – control group; LEC – left entorhinal cortex; LH – left hippocampus; n – number of subjects; NTG – normal-tension glaucoma group; REC – right entorhinal cortex; RH – right hippocampus.

Associations between MRI volumetric measurements and structural OCT parameters

Associations between OCT-derived retinal layer thickness, CT, bilateral hippocampal volumes, and bilateral entorhinal cortex thickness were evaluated using two-tailed Spearman’s rank correlation (p). For the overall sample and associations with the right hippocampus (RH), Pearson’s correlation was additionally applied. Significant associations are summarized below (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$).

Significant associations between retinal layer thickness and hippocampal volume

In the AD group, a significant negative correlation was observed between total pRNFL thickness and RH volume (Fig. 10). No significant associations between pRNFL thickness and RH or LH volumes were observed in the NTG group or the Control group ($p > 0.05$).

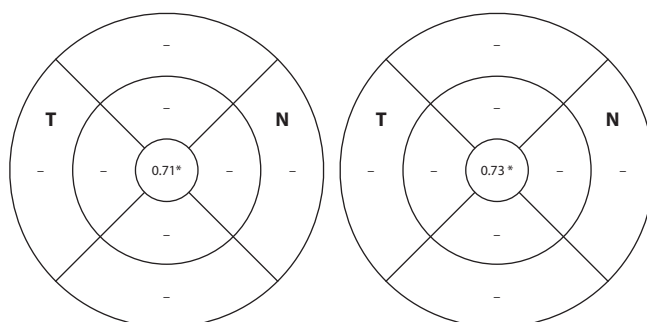


**Correlations between
pRNFL and RH**

Fig. 10. Significant associations between OCT-derived peripapillary retinal nerve fiber layer thickness and right hippocampal volume in the Alzheimer's disease group

RH – right hippocampus; pRNFL – peripapillary retinal nerve fiber layer.

In the AD group, central subfield mGCL+ and mGCL++ thicknesses were significantly correlated with RH volume (Fig. 11).



**Correlations between
mGCL+ and RH**

Inner ring	–
Outer ring	–
Average	–

**Correlations between
mGCL++ and RH**

Inner ring	–
Outer ring	–
Average	–

Fig. 11. Significant associations between OCT-derived macular layers thickness and right hippocampal volume in the Alzheimer's disease group

mGCL+ – macular ganglion cell layer and inner plexiform layer complex; mGCL++ – macular ganglion cell layer, inner plexiform layer, and retinal nerve fiber layer complex; RH – right hippocampus.

In the Control group, central subfield mGCL+ and mGCL++ thicknesses were significantly correlated with RH volume (Fig. 12), whereas outer ring mGCL+ thickness and average mGCL++ thickness were significantly correlated with LH volume (Fig. 13).

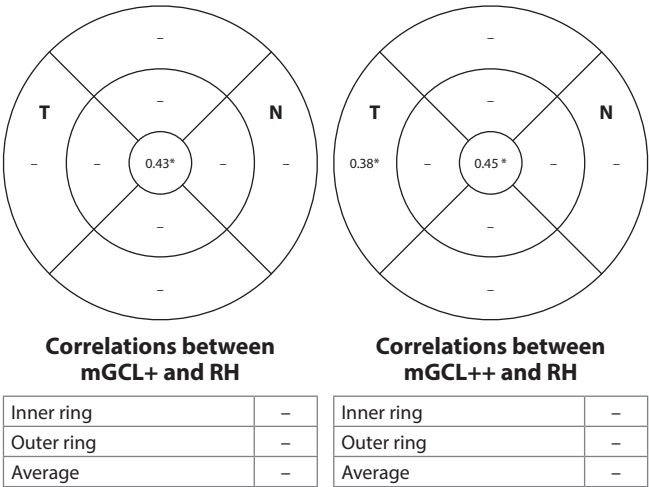


Fig. 12. Significant associations between OCT-derived macular layers thickness and right hippocampal volume in the Control group

mGCL+ – macular ganglion cell layer and inner plexiform layer complex; mGCL++ – macular ganglion cell layer, inner plexiform layer, and retinal nerve fiber layer complex; RH – right hippocampus.

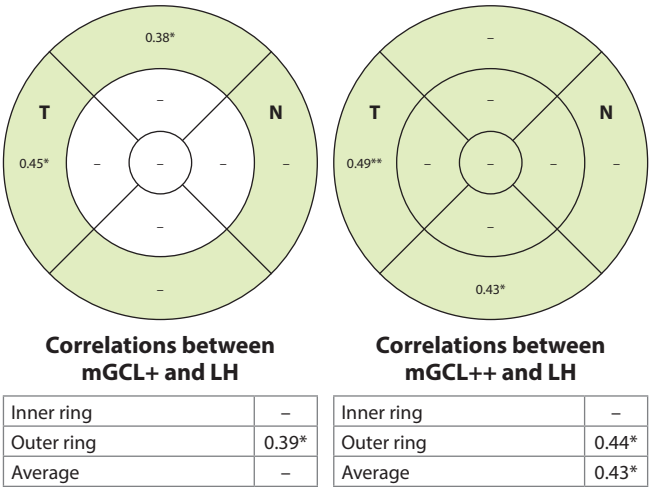


Fig. 13. Significant associations between OCT-derived macular layers thickness and left hippocampal volume in the Control group

mGCL+ – macular ganglion cell layer and inner plexiform layer complex; mGCL++ – macular ganglion cell layer, inner plexiform layer, and retinal nerve fiber layer complex; LH – right hippocampus volume.

In the NTG group, mRNFL thickness in the outer nasal and outer superior subfields of the ETDRS grid was significantly correlated with both LH and RH volumes (Fig. 14).

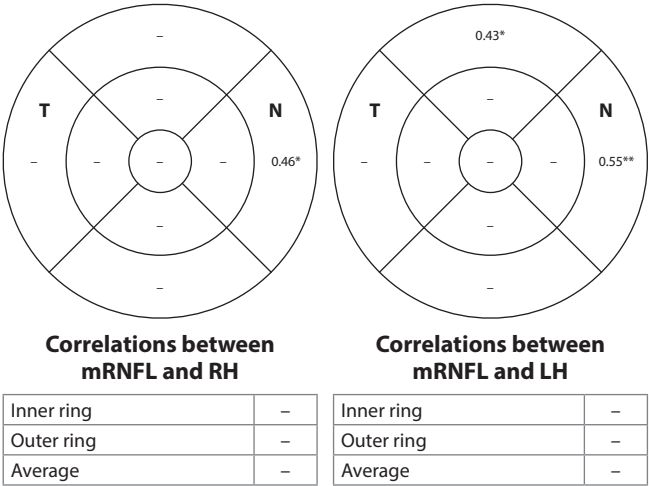


Fig. 14. Significant associations between OCT-derived macular retinal nerve fiber layer thickness and left both sides hippocampal volume in the Normal-tension glaucoma group

LH – left hippocampus; RH – right hippocampus; mRNFL – macular retinal nerve fiber layer.

In the overall sample, central subfield mGCL+ and mGCL++ thicknesses were significantly correlated with both right (RH) and left (LH) hippocampal volumes (Figs. 15–16).

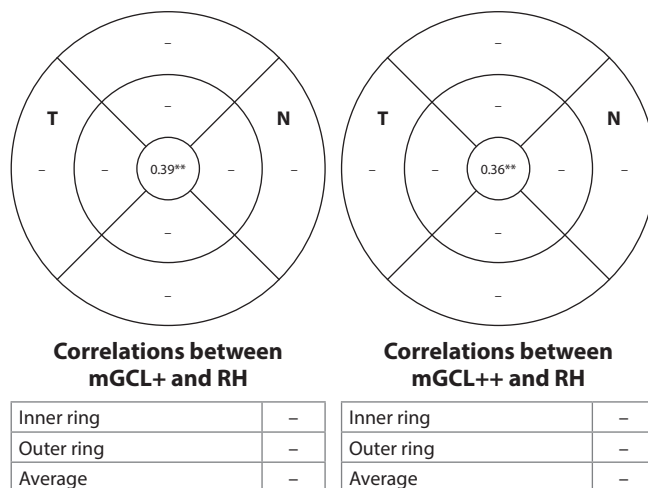


Fig. 15. Significant associations between OCT-derived macular layer thicknesses and right hippocampal volume in the overall sample

mGCL+ – macular ganglion cell layer and inner plexiform layer complex; mGCL++ – macular ganglion cell layer, inner plexiform layer, and retinal nerve fiber layer complex; RH – right hippocampus.

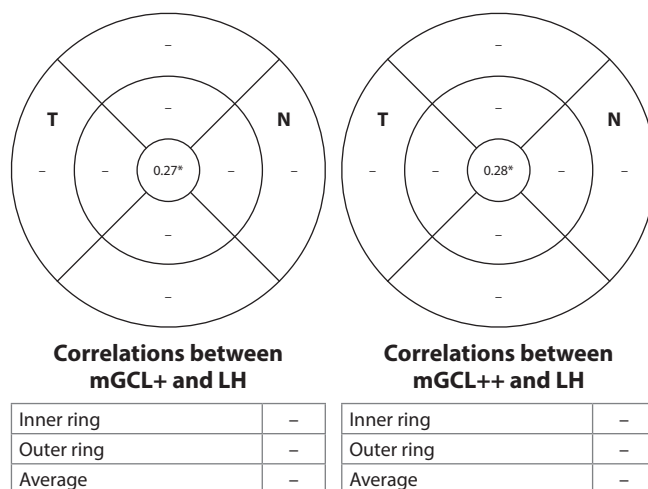


Fig. 16. Significant associations between OCT-derived macular layer thicknesses and left hippocampal volume in the overall sample

mGCL+ – macular ganglion cell layer and inner plexiform layer complex; mGCL++ – macular ganglion cell layer, inner plexiform layer, and retinal nerve fiber layer complex; RH – right hippocampus.

Logistic regression model for RH volume prediction. To investigate the associations of RH volume with central subfield mGCL++ thickness and ACE-R test scores, two groups were formed based on the first tertile of RH volume in the overall sample, which was 3284.5 mm³ (Group I: RH volume < 3284.5 mm³, n = 21 (33.9%); Group II: RH volume ≥ 3284.5 mm³, n = 41 (66.1%)). Central subfield mGCL++ thickness and ACE-R scores were significantly lower in Group I compared with Group II: mGCL++ mean (SD) 43.0 (9.0) μm vs 48.0 (8.0) μm, p = 0.004; ACE-R median (IQR) 76.0 (66.5–87.0) points vs 90.0 (86.0–94.0) points, p < 0.001 (Mann–Whitney U test). The *APOE* ε4 allele was present in 4 participants in Group I and in 12 participants in Group II, with no significant difference between groups (p = 0.384).

Based on the ROC curve, threshold values of central subfield mGCL++ thickness and ACE-R test scores for the RH volume groups were determined (Fig. 17).

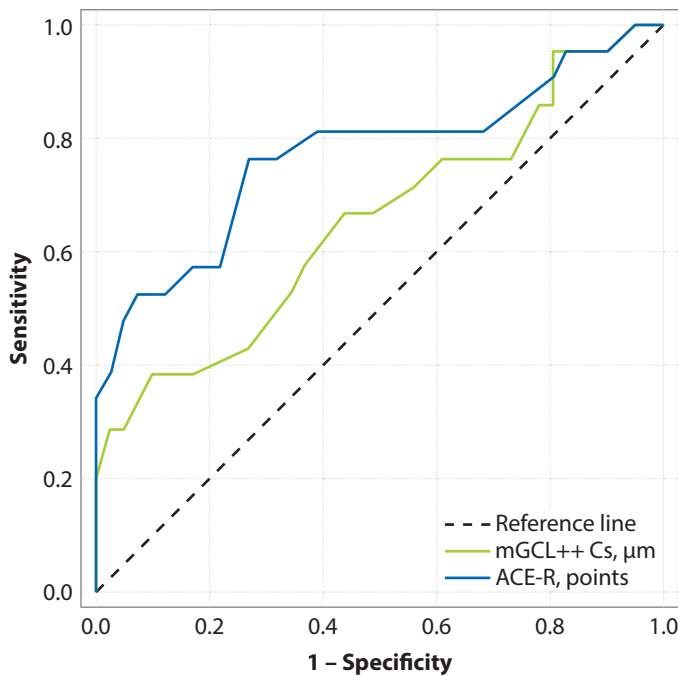


Fig. 17. ROC curves for determining threshold values of central subfield mGCL++ thickness and ACE-R test scores in relation to right hippocampal volume groups

ROC characteristics, optimal thresholds, classification performance, and univariable logistic regression results for predicting RH volume < 3284.5 mm³ are presented in Table 8. Both threshold-based predictors – central subfield mGCL++ thickness < 39 µm and ACE-R < 86 points – were significant predictors of lower RH volume.

Table 8. ROC-derived predictive values, classification characteristics, and odds ratios with 95% confidence intervals

Parameter/ threshold value	Area under the ROC curve (%)	Sensitivity/ specificity (%)	RH > 3284.5 < 3284.5 (%)	P	RH < 3284.5 OR [95% CI]
CS mGCL++ < 39, µm	65.2	66.7 74.0	12.2 47.6	0.015	5.692 [1.466–22.099]
ACE-R < 86 points	76.9	59.3 85.7	17.1 42.9	< 0.001	8.727 [2.579–29.528]

ACE-R – Addenbrooke’s Cognitive Examination-Revised; CI – confidence interval; mGCL++ CS – central subfield macular ganglion cell layer, inner plexiform layer, and retinal nerve fiber layer complex; OR – odds ratio.

Based on multivariable logistic regression, central subfield mGCL++ thickness < 39 µm and ACE-R < 86 were associated with higher odds of RH volume < 3284.5 mm³. Specifically, mGCL++ < 39 µm was associated with an odds ratio (OR) of 14.048 (95% confidence interval [CI]: 2.187–90.247; $p = 0.005$), and ACE-R < 86 with an OR of 16.537 (95% CI: 3.305–82.741; $p < 0.001$). After adjustment for age, both associations remained statistically significant. The model correctly classified 74.2% of cases (age-adjusted 83.9%); Nagelkerke $R^2 = 0.446$ (age-adjusted 0.485) (Table 9).

Table 9. Multivariable logistic regression for predicting right hippocampal volume < 3284.5 mm³

Regressors	OR [95% CI]	p
CS GCL++ thickness < 39 µm	14.048 [2.187–90.247] 16.427 [2.281–118.282]*	0.005
ACE-R < 86 points	16.537 [3.305–82.741] 14.313 [2.761–74.207]*	< 0.001 0.002
Constant	–2.748	< 0.001

ACE-R – Addenbrooke’s Cognitive Examination-Revised; CI – confidence interval; mGCL++ CS – central subfield macular ganglion cell layer, inner plexiform layer, and retinal nerve fiber layer complex; OR – odds ratio.

Left hippocampal volume was also significantly correlated with central subfield mGCL+ and mGCL++ thickness. However, after stratifying participants by the first tertile of LH volume, central subfield thicknesses did not differ significantly between groups ($p > 0.05$).

Significant retinal layers thicknesses associations with entorhinal cortex thickness. In the NTG group, inferior quadrant pRNFL thickness was significantly correlated with REC thickness and with outer inferior mRNFL thickness (Fig. 18).

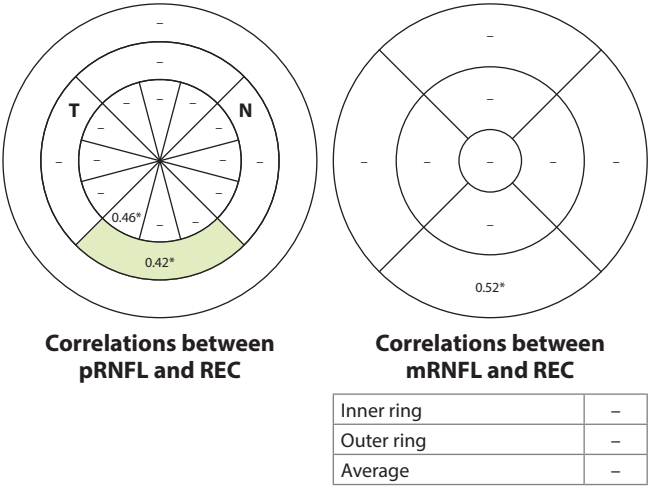
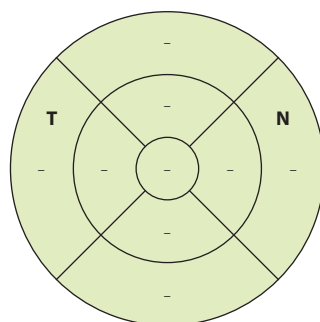


Fig. 18. Significant associations between OCT-derived peripapillary retinal nerve fiber layer thickness and macular retinal nerve fiber layer thickness with entorhinal cortex thickness in the Normal-tension glaucoma group

mCT – macular choroidal thickness; RH – right hippocampus; REC – right entorhinal cortex.

In the AD group, total mGCL+ thickness was significantly correlated with LEC thickness (Fig. 19).



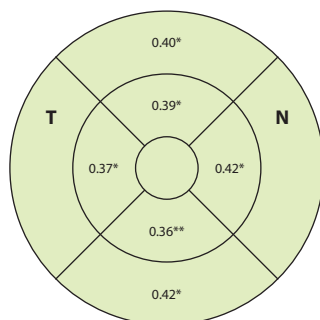
**Correlations between
mGCL+ and LEC**

Inner ring	-
Outer ring	-
Average	0.636*

Fig. 19. Significant associations between macular OCT-derived layers thickness and left entorhinal cortex thickness in the Alzheimer's disease group

mGCL+ – macular ganglion cell layer and inner plexiform layer complex; LEC – left entorhinal cortex.

In the Control group, total retinal thickness was statistically significantly correlated with LEC thickness (Fig. 20).



**Correlations between macular
Retinal thickness and LEC**

Inner ring	0.42*
Outer ring	0.35*
Average	0.42*

Fig. 20. Significant associations between macular OCT-derived thickness and left entorhinal cortex thickness in the Control group

LEC – left entorhinal cortex.

In the overall sample, averaged mGCL+ thickness and outer ring mGCL++ thickness were significantly correlated with LEC thickness (Fig. 21).

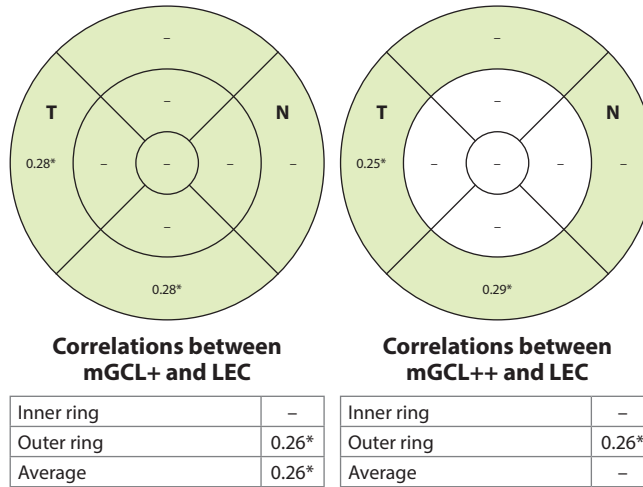


Fig. 21. Significant associations between macular OCT-derived layers thickness and left entorhinal cortex thickness in the overall sample

mGCL+ – macular ganglion cell layer and inner plexiform layer complex; mGCL++ – macular ganglion cell layer and inner plexiform layer complex; LEC – left entorhinal cortex.

Logistic regression model for LEC volume prediction. To investigate the associations of LEC thickness with mGCL+ thickness, CPP and ACE-R test scores, participants were stratified by the first tertile of LEC thickness (2.76 mm) into two groups: LEC < 2.76 mm (n = 21; 33.9%) and LEC > 2.76 mm (n = 41; 66.1%). In unadjusted comparisons, the ETDRS overall mean (averaged) macular mGCL+ thickness, CPP and ACE-R scores were significantly lower in the LEC < 2.76 mm group than in the LEC > 2.76 mm group. Group comparisons confirmed that mGCL+ thickness, CPP and ACE-R scores were significantly lower in the LEC < 2.76 mm group than in the LEC > 2.76 mm group (Table 10).

The APOE ε4 allele was detected in 5 participants in the LEC < 2.76 mm group and in 11 participants in the LEC ≥ 2.76 mm group (p = 0.797).

Table 10. Group comparison by left entorhinal cortex thickness

Variable	LEC < 2.76 mm (n = 21)	LEC > 2.76 mm (n = 41)	p
mGCL+, mm	66 (7.0)	70 (6.0)	0.020
CPP, mmHg	83.5 (8.7)	87.3 (8.6)	0.045
ACE-R, points	86.0 (73.0–90.0)	89.0 (83.0–94.5)	0.022

Values are presented as mean (SD) and as median median (IQR). p values from Mann–Whitney U test. ACE-R – Addenbrooke’s Cognitive Examination-Revised; CPP – cerebral perfusion pressure; LEC – left entorhinal cortex; mGCL+ – macular ganglion cell and inner plexiform layer; CPP – cerebral perfusion pressure.

Based on ROC curve, threshold values of mGCL+ thickness, CPP values and ACE-R test scores for the separated LEC groups were determined (Fig. 22).

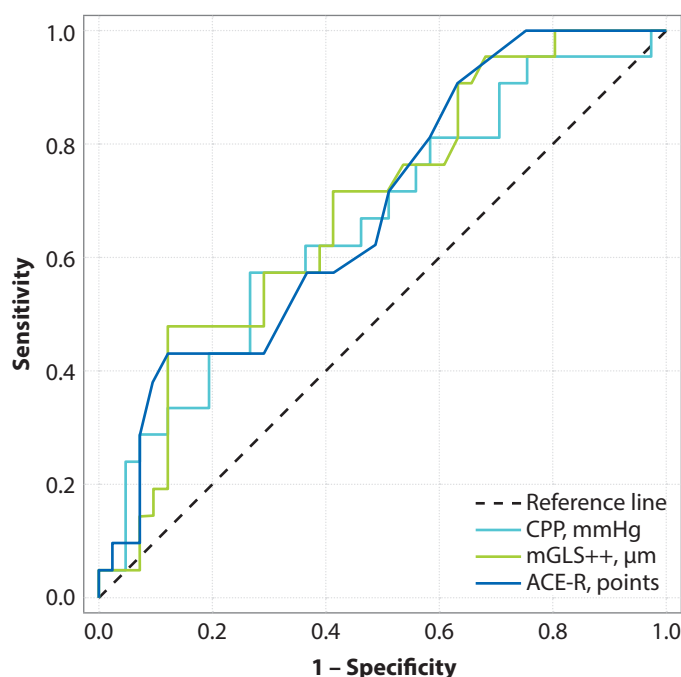


Fig. 22. Patients ROC curves for determining threshold values of the macular ganglion cell layer and inner plexiform layer complex averaged thickness, as well as ACE-R test scores and CPP values in relation to separated left entorhinal cortex groups.

Characteristics of the ROC analysis, threshold values of variables, distribution of subjects according to these thresholds, and univariate logistic regression predicting LEC thickness < 2.76 mm based on each parameter are presented in Table 11. All three predictors – average mGCL+ thickness < 64 μ m, CPP < 83.4 mmHg, and ACE-R scores < 80 points – were significant predictors of lower LEC thickness.

Table 11. Characteristics of ROC analysis, threshold values, distribution of subjects, and odds ratios with 95% confidence intervals for predicting LEC thickness < 2.76 mm

Variable/ threshold value	Area under the ROC curve (%)	Sensitivity/ specificity (%)	LEC > 2.76 / < 2.76 mm (%)	p	LEC < 2.76 OR [95% CI]
mGCL+ thickness < 64 μ m	68.2	66.7 52.4	12.2 47.6	0.002	6.545 [1.841–23.266]
SPS < 83.4 mmHg	65.6	52.2 42.9	26.8 57.1	0.019	3.636 [1.203–10.995]
ACE-R < 80 points	67.9	42.9 82.9	17.1 42.9	0.028	3.643 [1.112–11.937]

ACE-R – Addenbrooke’s Cognitive Examination-Revised; CI – confidence interval; CPP – cerebral perfusion pressure; LEC – left entorhinal cortex; mGCL+ – macular ganglion cell and inner plexiform layer; OR – odds ratio; p – significance level ($p < 0.05$).

Based on Spearman’s correlation analysis, CPP and ACE-R score groups correlated significantly ($\rho = 0.31$, $p = 0.014$); therefore, two separate predictive models were calculated, each additionally adjusted for age. In multivariate logistic regression Model I for predicting LEC < 2.76 mm, the odds ratio (OR) was 7.783 (95% CI: 1.966–30.822) for averaged mGCL+ thickness < 64 μ m and 4.412 (95% CI: 1.270–15.323) for CPP < 83.4 mmHg; age-adjusted ORs were 7.909 (95% CI: 1.985–31.510) and 4.532 (95% CI: 1.287–15.962), respectively. In Model II for predicting LEC < 2.76 mm, the OR was 6.673 (95% CI: 1.776–25.068) for averaged mGCL+ thickness < 64 μ m and 3.739 (95% CI: 1.027–13.611) for ACE-R scores < 80; age-adjusted ORs were 6.724 (95% CI: 1.783–25.356) and 3.900 (95% CI: 1.058–14.382), respectively (Table 12).

Table 12. Multivariable logistic regression models predicting left entorhinal cortex thickness < 2.76 mm, considering different regressors and age

Regressors	OR [95% CI]	p
Model I		
mGCL < 64 µm	7.783 [1.966–30.822] 7.909 [1.985–31.51]*	0.003
CPP < 83.4 mmHg	4.412 [1.27–15.323] 4.532 [1.287–15.962]*	0.019
Constant	–1.855	< 0.001
Model II		
mGCL+ < 64 µm	6.673 [1,776–25.068] 6.724 [1.783–25.356]*	0.003
ACE-R, points < 80	3.739 [1.027–13.611] 3.9 [1.058–14.382]*	0.019
Constant	–1.572	< 0.001

* ORs are adjusted for age. Model I correctly classified 74.2% of cases (Nagelkerke $R^2 = 0.298$); Model II correctly classified 74.2% of cases (Nagelkerke $R^2 = 0.266$).

ACE-R – Addenbrooke’s Cognitive Examination–Revised; CI – confidence interval, CPP – cerebral perfusion pressure; LEC – left entorhinal cortex; mGCL+ – macular ganglion cell layer, inner plexiform layer thickness complex (ETDRS overall mean); OR – odds ratio; p – significance level

Significant choroidal thickness associations with hippocampal volume and entorhinal cortex thickness

In the Control group, mCT was significantly correlated with RH volume and REC thickness, whereas in the AD group, both pCT and mCT were significantly correlated with LEC thickness (Figs. 23–24).

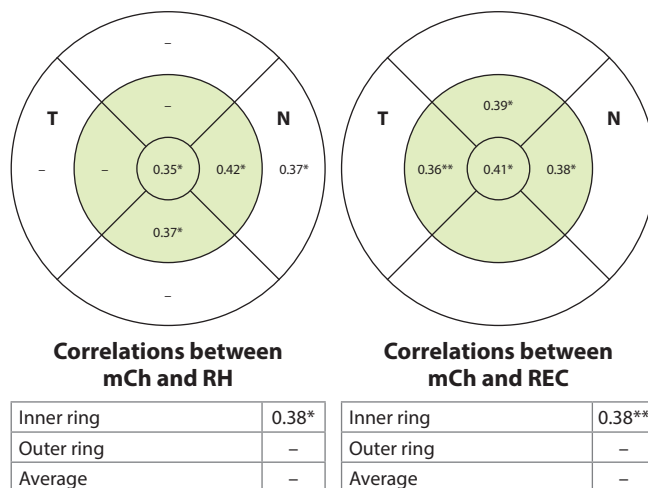


Fig. 23. Significant associations between OCT-derived macular choroidal thickness and right hippocampus volume and right entorhinal cortex thickness in the Control group

mCh – macular choroidal thickness; RH – right hippocampus REC – right entorhinal cortex.

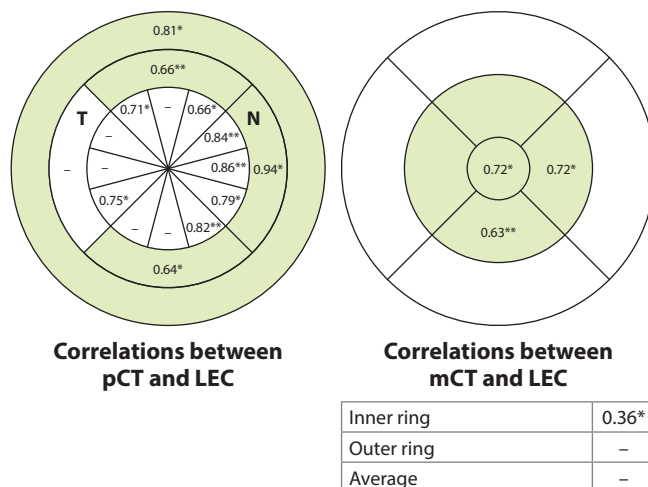


Fig. 24. Significant associations between OCT-derived choroidal thickness and left entorhinal cortex thickness in the Alzheimer's disease group

mCT – macular choroidal thickness; LEC – left entorhinal cortex; pCT – peripapillary choroidal thickness.

CONCLUSIONS

1. Thinning of the retinal layers has been demonstrated in both Alzheimer's disease and normal-tension glaucoma patients; in Alzheimer's disease, changes predominantly involved the superior quadrant of the peripapillary region, whereas in normal-tension glaucoma they affected both the peripapillary and macular regions. Both conditions were associated with a comparable reduction in choroidal thickness. A decrease in best-corrected visual acuity and visual field alterations were observed in both diseases. In Alzheimer's disease, the *APOE* $\epsilon 3/\epsilon 4$ genotype and the *APOE* $\epsilon 4$ allele were significantly more prevalent.
2. Cerebral perfusion pressure was significantly lower in patients with Alzheimer's disease compared with the remaining study groups. In patients with Alzheimer's disease, lower noninvasive intracranial pressure and higher translaminar pressure difference were associated with reduced peripapillary retinal thicknesses.
3. The lowest cognitive test scores were observed in patients with Alzheimer's disease. Macular retinal layer thicknesses were negatively associated with the memory subscore of the ACE-R test in patients with Alzheimer's disease, whereas in patients with normal-tension glaucoma they were positively associated with the language subscore. Peripapillary choroidal thickness was positively associated with the visuospatial subscore of the ACE-R test across all study groups, while macular choroidal thickness in Alzheimer's disease patients was negatively associated with the attention and concentration subscore.
4. In patients with Alzheimer's disease, macular retinal layer thicknesses were positively associated with hippocampal volume and left entorhinal cortex thickness, whereas peripapillary retinal layer thicknesses were negatively associated with hippocampal volume. Both macular and peripapillary choroidal thicknesses were positively associated with left entorhinal cortex thickness in Alzheimer's disease patients. In patients with normal-tension glaucoma, peripapillary retinal nerve fiber layer thickness in the inferior quadrant was positively associated with right entorhinal cortex thickness. Retinal thinning in the macular region, lower ACE-R scores, and reduced cerebral perfusion pressure may predict smaller hippocampal volume and thinner entorhinal cortex.

LIMITATIONS

The study has several limitations. The relatively small sample size, which is quite common in ophthalmological research on patients with Alzheimer's disease (AD), resulted from strict inclusion and exclusion criteria applied to eliminate comorbid neurological, ophthalmological, and systemic conditions that could confound the results. Although this enhanced internal validity, it inevitably limited the number of eligible participants. Recruitment was further complicated by the vulnerability of AD patients as a study population, as cognitive decline required additional ethical safeguards and the involvement of family members or caregivers, further restricting accessibility. Technical difficulties in obtaining high-quality OCT scans from patients with impaired fixation or advanced disease also reduced the usable dataset. Finally, the case-control design restricted causal inference, and future longitudinal and population-based studies with broader inclusion criteria are needed to validate ophthalmological biomarkers as predictors of neurodegeneration and to clarify the role of retinal and choroidal alterations in the prognosis of central nervous system diseases.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Alzheimer's Association 2024. Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's Dement.* 2024;20:3708–821. <https://doi.org/10.1002/alz.13809>.
2. Long S, Benoist C, Weidner W. World Alzheimer Report 2024. 2024:94.
3. Aisen PS, Cummings J, Jack CR, Morris JC, Sperling R, Frölich L, et al. On the path to 2025: Understanding the Alzheimer's disease continuum. *Alzheimer's Res Ther* 2017;9:1–10. <https://doi.org/10.1186/s13195-017-0283-5>.
4. Jack CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement* 2018;14:535–62. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>.
5. Dubois B, Villain N, Schneider L, Fox N, Campbell N, Galasko D, et al. Alzheimer Disease as a Clinical-Biological Construct-An International Working Group Recommendation. *JAMA Neurol* 2024;81(12):1304–1311. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2024.3770>.
6. Dubois B, Villain N, Frisoni GB, Rabinovici GD, Sabbagh M, Cappa S, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group. *Lancet Neurol* 2021;20:484–96. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00066-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00066-1).
7. Leuzy A, Cullen NC, Mattsson-Carlgen N, Hansson O. Current advances in plasma and cerebrospinal fluid biomarkers in Alzheimer's disease. *Curr Opin Neurol* 2021;34:266–74. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000904>.
8. Johnson KA, Fox NC, Sperling RA, Klunk WE. Brain imaging in Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012;2. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006213>.
9. Brookmeyer R, Johnson E, Ziegler-Graham K, Arrighi HM. Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement* 2007;3:186–91. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2007.04.381>.
10. London A, Benhar I, Schwartz M. The retina as a window to the brain – From eye research to CNS disorders. *Nat Rev Neurol* 2013;9:44–53. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2012.227>.
11. Patterson EJ, Bounds AD, Wagner SK, Kadri-Langford R, Taylor R, Daly D. Oculomics: A Crusade Against the Four Horsemen of Chronic Disease. *Ophthalmol Ther* 2024;13:1427–51. <https://doi.org/10.1007/s40123-024-00942-x>.
12. Gaire BP, Koronyo J, Fuchs DT, Shi H. Alzheimer's disease pathophysiology in the Retina. *Prog Retin Eye Res* 2024;Jul:10. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2024.101273>.
13. Zimmerman A, Boyd RF, Yekkala K. Correlations Between Retinal Optical Coherence Tomography and Histopathology in Preclinical Safety Assessment of Ocular Therapies. *Toxicol Pathol* 2021;49:528–36. <https://doi.org/10.1177/0192623321989646>.
14. Pazos M, Dyrda AA, Biarnés M, Gómez A, Martín C, Mora C, et al. Diagnostic Accuracy of Spectralis SD OCT Automated Macular Layers Segmentation to Discriminate Normal from Early Glaucomatous Eyes. *Ophthalmology* 2017;124: 1218–28. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.03.044>.
15. Chan VTT, Sun Z, Tang S, Chen LJ, Wong A, Tham CC, et al. Spectral-Domain OCT Measurements in Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ophthalmology* 2019;126:497–510. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2018.08.009>.

16. Chen S, Zhang D, Zheng H, Cao T, Xia K, Su M, et al. The association between retina thinning and hippocampal atrophy in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a meta-analysis and systematic review. *Front Aging Neurosci* 2023;15. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1232941>.
17. Kuang T, Zhang C, Zangwill LM, Weinreb R, Medeiros F. Estimating the Lead Time Gained by Optical Coherence Tomography in Detecting Glaucoma Before Development of Visual Field Defects. *Ophthalmology* 2015;122:2009–2022. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.06.015>.
18. Lee JWY, Chan PP, Zhang XJ, Chen LJ, Jonas JB. Latest developments in normal-pressure glaucoma: Diagnosis, epidemiology, genetics, etiology, causes and mechanisms to management. *Asia-Pacific J Ophthalmol* 2019;8:457–68. <https://doi.org/10.1097/01.APO.0000605096.48529.9c>.
19. Ho K, Bodi NE, Sharma TP. Normal-Tension Glaucoma and Potential Clinical Links to Alzheimer's Disease. *J Clin Med* 2024;13. <https://doi.org/10.3390/jcm13071948>.
20. Dave N, Lee M, Pavlou H, Im O, Goh K, Ulin S, et al. Unlocking ocular biomarkers for early detection of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement* 2025;21:1–9. <https://doi.org/10.1002/alz.14567>.
21. Bader I, Groot C, Tan HS, Milongo JMA, Haan J den, Verberk IMW, et al. Rationale and design of the BeyeOMARKER study: prospective evaluation of blood- and eye-based biomarkers for early detection of Alzheimer's disease pathology in the eye clinic. *Alzheimer's Res Ther* 2024;16. <https://doi.org/10.1186/s13195-024-01545-1>.
22. Majeed A, Marwick B, Yu H, Fadavi H, Tavakoli M. Ophthalmic Biomarkers for Alzheimer's Disease: A Review. *Front Aging Neurosci* 2021;13:1–17. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.720167>.
23. Suh A, Ong J, Kamran SA, Waisberg E, Paladugu P, Zaman N, et al. Retina Oculomics in Neurodegenerative Disease. *Ann Biomed Eng* 2023;51:2708–21. <https://doi.org/10.1007/s10439-023-03365-0>.
24. Zhu Z, Wang Y, Qi Z, Hu W, Zhang X, Wagner SK, et al. Oculomics: Current concepts and evidence. *Prog Retin Eye Res* 2025;106. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2025.101350>.
25. Nichols E, Steinmetz JD, Vollset SE, Fukutaki K, Chalek J, Abd-Allah F, et al. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Public Health* 2022;7:e105–25. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(21\)00249-8](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(21)00249-8).
26. World Health Organization. Global action plan on the public health response to dementia 2017–2025. Geneva: World Health Organization; 2017. 52 p.
27. Stern Y. Cognitive Reserve and Alzheimer Disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2006;20:112–7. <https://doi.org/10.1097/01.wad.0000213815.20177.19>
28. Vollset SE, Ababneh HS, Abate YH, Abbafati C, Abbasgholizadeh R, Abbasian M, et al. Burden of disease scenarios for 204 countries and territories, 2022–2050: a forecasting analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet* 2024; 403:2204–56. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00685-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00685-8).
29. Higienos institutas [Internet]. [cited 2024 Aug 9]. Available from: <https://hi.prisijungti.lt/>
30. Brinkman-Stoppelenburg A, Evenblij K, Pasman HRW, van Delden JJM, Onwuteaka-Philipsen BD, van der Heide A. Physicians' and Public Attitudes Toward Euthanasia in People with Advanced Dementia. *J Am Geriatr Soc* 2020;68:2319–28. <https://doi.org/10.1111/jgs.16692>.

31. Shah R, Salek MS, Ali FM, Nixon SJ, Otworld K, Ingram JR, et al. Dementia and Its Profound Impact on Family Members and Partners: A Large UK Cross-Sectional Study. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2024;38:338–43. <https://doi.org/10.1097/WAD.0000000000000647>.
32. Mendez MF. Early-onset Alzheimer disease and its variants. *Contin Lifelong Learn Neurol* 2019;25:34–51. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000687>.
33. Zhu XC, Tan L, Wang HF, Jiang T, Cao L, Wang C, et al. Rate of early onset Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *Ann Transl Med* 2015;3. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2305-5839.2015.01.19>.
34. Mendez MF. Early-Onset Alzheimer Disease. *Neurol Clin*. 2017;35(2):263–281. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2017.01.005>.
35. Zheng Q, Wang X. Alzheimer's disease: insights into pathology, molecular mechanisms, and therapy. *Protein Cell* 2024;16:83–120. <https://doi.org/10.1093/procel/pwae026>.
36. Lopez OL, Becker JT, Kuller LH. Patterns of compensation and vulnerability in normal subjects at risk of Alzheimer's disease. *Adv Alzheimer's Dis* 2013;33:427–38. <https://doi.org/10.3233/978-1-61499-154-0-427>.
37. Serrano-Pozo A, Growdon JH. Is Alzheimer's Disease Risk Modifiable? *J Alzheimers Dis* 2019;67:795–819. <https://doi.org/10.3233/JAD181028>.
38. Loeffler DA. Modifiable, non-modifiable, and clinical factors associated with progression of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2021;80(1):1–27. <https://doi.org/10.3233/JAD-201182>.
39. Jockwitz C, Caspers S, Lux S, Jütten K, Schleicher A, Eickhoff SB, et al. Age- and function-related regional changes in cortical folding of the default mode network in older adults. *Brain Struct Funct* 2017;222:83–99. <https://doi.org/10.1007/s00429-016-1202-4>.
40. Vemuri P. "Exceptional brain aging" without Alzheimer's disease: Triggers, accelerators, and the net sum game. *Alzheimer's Res Ther* 2018;10:1–8. <https://doi.org/10.1186/s13195-018-0373-z>.
41. Kowari E, Herrmann FR, Bouras C, Gold G. Amyloid deposition is decreasing in aging brains An autopsy study of 1,599 older people. *Neurology* 2014;82:326–31.
42. Pike CJ. Sex and the development of Alzheimer's disease. *J Neurosci Res* 2017; 95:671–80. <https://doi.org/10.1002/jnr.23827>.
43. Koutsodendris N, Nelson MR, Rao A, Huang Y. Apolipoprotein E and Alzheimer's Disease: Findings, Hypotheses, and Potential Mechanisms. *Annu Rev Pathol Mech Dis* 2021;17:73–99. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-030421-112756>.
44. Raulin AC, Martens YA, Bu G. Lipoproteins in the Central Nervous System: From Biology to Pathobiology. *Annu Rev Biochem* 2022;91:731–59. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-032620-104801>.
45. Alagarsamy J, Jaeschke A, Hui DY. Apolipoprotein E in Cardiometabolic and Neurological Health and Diseases. *Int J Mol Sci* 2022;23. <https://doi.org/10.3390/ijms23179892>.
46. Belloy ME, Eger SJ, Guen YL, Kennedy G, He Z, Napolioni V, et al. APOE*4-stratified genome-wide association study of Alzheimer's disease in over 350,000 individuals. *Alzheimers Dement* 2021;17:e055905. <https://doi.org/10.1002/alz.055905>.
47. Kamboh MI. Genomics and Functional Genomics of Alzheimer's Disease. *Neurotherapeutics* 2022;19:152–72. <https://doi.org/10.1007/s13311-021-01152-0>.

48. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet* 2020;396:413–46. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30367-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30367-6).
49. Contador I, Buch-Vicente B, del Ser T, Llamas-Velasco S, Villarejo-Galende A, Benito-León J, et al. Charting Alzheimer's Disease and Dementia: Epidemiological Insights, Risk Factors and Prevention Pathways. *J Clin Med* 2024;13:1–27. <https://doi.org/10.3390/jcm13144100>.
50. Hardy JA, Higgins GA. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science* 1992;256:184–5. <https://doi.org/10.1126/science.1566067>.
51. Selkoe DJ, Hardy J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Mol Med* 2016;8:595–608. <https://doi.org/10.15252/emmm.201606210>.
52. Haass C, Selkoe DJ. Soluble protein oligomers in neurodegeneration: Lessons from the Alzheimer's amyloid β -peptide. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007;8:101–12. <https://doi.org/10.1038/nrm2101>.
53. Chen GF, Xu TH, Yan Y, Zhou YR, Jiang Y, Melcher K, et al. Amyloid beta: Structure, biology and structure-based therapeutic development. *Acta Pharmacol Sin* 2017;38:1205–35. <https://doi.org/10.1038/aps.2017.28>.
54. Lanoiselée HM, Nicolas G, Wallon D, Rovelet-Lecrux A, Lacour M, Rousseau S, et al. APP, PSEN1, and PSEN2 mutations in early-onset Alzheimer disease: A genetic screening study of familial and sporadic cases. *PLoS Med*. 2017;14(3):e1002270. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002270>.
55. Li NM, Liu KF, Qiu YJ, Zhang HH, Nakanishi H, Qing H. Mutations of beta-amyloid precursor protein alter the consequence of Alzheimer's disease pathogenesis. *Neural Regen Res* 2019;14:658–65. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.247469>.
56. Liu C, Kanekiyo T, Xu H, Bu G. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms, and therapy. *Nat Rev Neurosci* 2013;9:106–18. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2012.263>.
57. Jagust WJ, Teunissen CE, DeCarli C. The complex pathway between amyloid β and cognition: implications for therapy. *Lancet Neurol* 2023;22:847–57. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(23\)00128-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(23)00128-X).
58. Jansen WJ, Ossenkoppele R, Knol DL, Tijms BM, Scheltens P, Verhey FRJ, et al. Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia: A meta-analysis. *JAMA – J Am Med Assoc* 2015;313:1924–38. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.4668>.
59. Braak H, Braak E. Staging of Alzheimer's Disease-Related Neurofibrillary Changes. *Neurobiol Aging* 1995;16:271–84. [https://doi.org/10.1016/0197-4580\(95\)00021-6](https://doi.org/10.1016/0197-4580(95)00021-6).
60. Nelson PT, Jicha GA, Schmitt FA, Liu H, Davis DG, Mendiondo MS, et al. Clinicopathologic correlations in a large Alzheimer disease center autopsy cohort: Neuritic plaques and neurofibrillary tangles “do count” when staging disease severity. *J Neuropathol Exp Neurol* 2007;66:1136–46. <https://doi.org/10.1097/nen.0b013e31815c5efb>.
61. Browne DF, Smirnov DS, Coughlin DG, Peng I, Standke HG, Kim Y, et al. Early Alzheimer's disease with frequent neuritic plaques harbors neocortical tau seeds distinct from primary age-related tauopathy. *Nat Commun*. 2025;16(1):1851. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-56469-7>.
62. Wang WY, Tan MS, Yu JT, Tan L. Role of pro-inflammatory cytokines released from microglia in Alzheimer's disease. *Ann Transl Med* 2015;3:1–15. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2305-5839.2015.03.49>.

63. Passaro AP, Lebos AL, Yao Y, Stice SL. Immune Response in Neurological Pathology: Emerging Role of Central and Peripheral Immune Crosstalk. *Front Immunol* 2021;12:1–20. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.676621>.
64. Wang C, Zong S, Cui X, Wang X, Wu S, Wang L, et al. The effects of microglia-associated neuroinflammation on Alzheimer's disease. *Front Immunol* 2023;14:1–10. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1117172>.
65. Wenzel TJ, Murray TE, Noyovitz B, Narayana K, Gray T, Le JH, et al. Cardiolipin released by microglia can act on neighboring glial cells to facilitate the uptake of amyloid- β (1–42). *Mol Cell Neurosci* 2023;Mar:103804.
66. Krasemann S, Madore C, Cialic R, Baufeld C, Calcagno N, El Fatimy R, et al. The TREM2-APOE Pathway Drives the Transcriptional Phenotype of Dysfunctional Microglia in Neurodegenerative Diseases. *Immunity* 2017;47:566–581.e9. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.08.008>.
67. Saroja SR, Gorbachev K, TCW J, Goate AM, Pereira AC. Astrocyte-secreted glypican-4 drives APOE4-dependent tau hyperphosphorylation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2022;119(34):e2108870119. <https://doi.org/10.1073/pnas.2108870119>.
68. Litvinchuk A, Wan Y-W, Swartzlander Dan B., Chen F, Cole A, Propson NE., et al. Complement C3aR inactivation attenuates tau pathology and reverses an immune network deregulated in tauopathy models and Alzheimer's disease. *Neuron* 2018;100(6):1337–1353.e5. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.10.031>. Complement.
69. Bhatti JS, Bhatti GK, Reddy PH. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in metabolic disorders – A step towards mitochondria based therapeutic strategies. *Biochim Biophys Acta – Mol Basis Dis* 2017;1863:1066–77. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2016.11.010>.
70. Averchuk AS, Ryazanova MV, Baranich TI, Stavrovskaya AV, Rozanova NA, Novikova SV et al. The Neurotoxic Effect of β -Amyloid Is Accompanied by Changes in the Mitochondrial Dynamics and Autophagy in Neurons and Brain Endothelial Cells in the Experimental Model of Alzheimer's Disease. *Bull Exp Biol Med* 2023;175:315–20.
71. Li XC, Hu Y, Wang ZH, Luo Y, Zhang Y, Liu XP, et al. Human wild-type full-length tau accumulation disrupts mitochondrial dynamics and the functions via increasing mitofusins. *Sci Rep* 2016;6:1–10. <https://doi.org/10.1038/srep24756>.
72. Du F, Yu Q, Kanaan NM, Yan SS Du. Mitochondrial oxidative stress contributes to the pathological aggregation and accumulation of tau oligomers in Alzheimer's disease. *Hum Mol Genet* 2022;31:2498–507. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddab363>.
73. Nakamura Y, Kabayama M, Godai K, Tseng W, Akasaka H, Yamamoto K, et al. Longitudinal association of hypertension and dyslipidemia with cognitive function in community-dwelling older adults: the SONIC study. *Hypertens Res* 2023;46:1829–39. <https://doi.org/10.1038/s41440-023-01271-5>.
74. Rajeev V, Fann DY, Dinh QN, Kim HA, De Silva TM, Lai MKP, et al. Pathophysiology of blood brain barrier dysfunction during chronic cerebral hypoperfusion in vascular cognitive impairment. *Theranostics* 2022;12:1639–58. <https://doi.org/10.7150/thno.68304>.
75. Mokhber N, Shariatzadeh A, Avan A, Saber H, Babaei GS, Chaimowitz G, et al. Cerebral blood flow changes during aging process and in cognitive disorders: A review. *Neuroradiol J* 2021;34:300–7. <https://doi.org/10.1177/19714009211002778>.
76. Dong H, Guo L, Yang H, Zhu W, Liu F, Xie Y, et al. Association between gray matter atrophy, cerebral hypoperfusion, and cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci* 2023;15:1–10. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1129051>.

77. Armstead WM. Cerebral Blood Flow Autoregulation and Dysautoregulation. *Anesthesiol Clin* 2016;34:465–77. <https://doi.org/10.1016/j.anclin.2016.04.002>.
78. Yang X, Gan J, Ji Y. Association between cerebrospinal fluid pressure and cognition in patients with Alzheimer's disease and Lewy body dementia. *BMC Neurol* 2024; 24:1–10. <https://doi.org/10.1186/s12883-023-03502-1>.
79. Weber SA, Patel RK, Lutsep H. Cerebral amyloid angiopathy: diagnosis and potential therapies. *Expert Rev Neurother* 2018;18:503–13. <https://doi.org/10.1080/14737175.2018.1480938>.
80. Sweeney MD, Sagare AP, Zlokovic B V. Blood–brain barrier breakdown in Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders. *Nat Rev Neurol* 2018;14:133–50. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2017.188>.
81. Yamada K, Iwatsubo T. Involvement of the glymphatic/meningeal lymphatic system in Alzheimer's disease: insights into proteostasis and future directions. *Cell Mol Life Sci* 2024;81. <https://doi.org/10.1007/s00018-024-05225-z>.
82. Mecca AP, O'Dell RS, Sharp ES, Banks ER, Bartlett HH, Zhao W, et al. Synaptic density and cognitive performance in Alzheimer's disease: A PET imaging study with [11C]UCB-J. *Alzheimer's Dement* 2022;18:2527–36. <https://doi.org/10.1002/alz.12582>.
83. Karisetty BC, Bhatnagar A, Armour EM, Beaver M, Zhang H, Elefant F. Amyloid- β Peptide Impact on Synaptic Function and Neuroepigenetic Gene Control Reveal New Therapeutic Strategies for Alzheimer's Disease. *Front Mol Neurosci* 2020;13:1–8. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2020.577622>.
84. Sciacaluga M, Megaro A, Bellomo G, Ruffolo G, Romoli M, Palma E, et al. An unbalanced synaptic transmission: Cause or consequence of the amyloid oligomers neurotoxicity? *Int J Mol Sci* 2021;22. <https://doi.org/10.3390/ijms22115991>.
85. Zhou L, McInnes J, Wierda K, Holt M, Herrmann AG, Jackson RJ, et al. Tau association with synaptic vesicles causes presynaptic dysfunction. *Nat Commun* 2017;8:1–13. <https://doi.org/10.1038/ncomms15295>.
86. Sabandal PR, Saldes EB, Han KA. Acetylcholine deficit causes dysfunctional inhibitory control in an aging-dependent manner. *Sci Rep* 2022;12:1–11. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-25402-z>.
87. Gautam D, Naik UP, Naik MU, Yadav SK, Chaurasia RN, Dash D. Glutamate Receptor Dysregulation and Platelet Glutamate Dynamics in Alzheimer's and Parkinson's Diseases: Insights into Current Medications. *Biomolecules* 2023;13. <https://doi.org/10.3390/biom13111609>.
88. Babić Leko M, Hof PR, Šimić G. Alterations and interactions of subcortical modulatory systems in Alzheimer's disease. *Prog Brain Res* 2021;261:379–421. <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2020.07.016>.
89. Meftah S, Gan J. Alzheimer's disease as a synaptopathy: Evidence for dysfunction of synapses during disease progression. *Front Synaptic Neurosci* 2023;15:1–19. <https://doi.org/10.3389/fnsyn.2023.1129036>.
90. Liu PP, Xie Y, Meng XY, Kang JS. History and progress of hypotheses and clinical trials for Alzheimer's disease. *Signal Transduct Target Ther.* 2019;4:29. <https://doi.org/10.1038/s41392-019-0063-8>.
91. Zhang Z, Yang X, Song YQ, Tu J. Autophagy in Alzheimer's disease pathogenesis: Therapeutic potential and future perspectives. *Ageing Res Rev* 2021;72:101464. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101464>.
92. Lin N, Gao XY, Li X, Chu WM. Involvement of ubiquitination in Alzheimer's disease. *Front Neurol* 2024;15:1–10. <https://doi.org/10.3389/fneur.2024.1459678>.

93. Bruno F, Abondio P, Bruno R, Ceraudo L, Paparazzo E, Citrigno L, et al. Alzheimer's disease as a viral disease: Revisiting the infectious hypothesis. *Ageing Res Rev* 2023;91:102068. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2023.102068>.
94. Marizzoni M, Mirabelli P, Mombelli E, Coppola L, Festari C, Lopizzo N, et al. A peripheral signature of Alzheimer's disease featuring microbiota-gut-brain axis markers. *Alzheimer's Res Ther* 2023;15:1–12. <https://doi.org/10.1186/s13195-023-01218-5>.
95. Dubois B, Feldman, Howard H, Jacova C, Dekosky, Steven T, Barberger-Gateau P, Cummings J, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol* 2007;6:734–46.
96. Jack CR, Andrews JS, Beach TG, Buracchio T, Dunn B, Graf A, et al. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup. *Alzheimer's Dement* 2024;20:5143–69. <https://doi.org/10.1002/alz.13859>.
97. Arevalo-Rodriguez I, Smailagic N, Roqué-Figuls M, Ciapponi A, Sanchez-Perez E, Giannakou A, et al. Mini-Mental State Examination (MMSE) for the early detection of dementia in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst Rev* 2021;2021. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010783.pub3>.
98. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:695–9. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>.
99. Beishon LC, Batterham AP, Quinn TJ, Nelson CP, Panerai RB, Robinson T, et al. Addenbrooke's Cognitive Examination III (ACE-III) and mini-ACE for the detection of dementia and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;12(12):CD013282. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013282.pub2>.
100. Talwar NA, Churchill NW, Hird MA, Pshonyak I, Tam F, Fischer CE, et al. The neural correlates of the clock-drawing test in healthy aging. *Front Hum Neurosci*. 2019;13:25. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2019.00025>.
101. Staffaroni AM, Tsoy E, Taylor J, Boxer AL, Possin KL. Digital cognitive assessments for dementia: Digital assessments may enhance the efficiency of evaluations in neurology and other clinics. *Pract Neurol (Fort Wash Pa)*. 2020 Nov–Dec;2020:24–45.
102. Scahill RI, Schott JM, Stevens JM, Rossor MN, Fox NC. Mapping the evolution of regional atrophy in Alzheimer's disease: unbiased analysis of fluid-registered serial MRI. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(7):4703–4707. <https://doi.org/10.1073/pnas.052587399>.
103. Mangesius S, Haider L, Lenhart L, Steiger R, Carrasco FP, Scherfler C, et al. Qualitative and Quantitative Comparison of Hippocampal Volumetric Software Applications: Do All Roads Lead to Rome? *Biomedicines* 2022;10. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10020432>.
104. Henriques AD, Benedet AL, Camargos EF, Rosa-Neto P, Nóbrega OT. Fluid and imaging biomarkers for Alzheimer's disease: Where we stand and where to head to. *Exp Gerontol* 2018;107:169–77. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2018.01.002>.
105. Dawe RJ, Yu L, Arfanakis K, Schneider JA, Bennett DA, Boyle PA. Late-life cognitive decline is associated with hippocampal volume, above and beyond its associations with traditional neuropathologic indices. *Alzheimers Dement*. 2020;16(1):209–218. <https://doi.org/10.1002/alz.12009>.

106. Gentreau M, Maller JJ, Meslin C, Cyprien F, Lopez-Castroman J, Artero S. Is Hippocampal Volume a Relevant Early Marker of Dementia? *Am J Geriatr Psychiatry* 2023;31:932–42. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2023.05.015>.
107. Guo L, Chen Y, Sun Z, Zhao J, Yao J, Zhang Z, et al. Causal relationships between hippocampal volumetric traits and the risk of Alzheimer's disease: a Mendelian randomization study. *Brain Commun* 2025;7:1–11. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcaf030>.
108. Rao YL, Ganaraja B, Murlimanju BV, Joy T, Krishnamurthy A, Agrawal A. Hippocampus and its involvement in Alzheimer's disease: a review. *3 Biotech* 2022;12:1–10. <https://doi.org/10.1007/s13205-022-03123-4>.
109. Sabuncu MR, Desikan RS, Sepulcre J, Yeo BTT, Liu H, Schmansky NJ, et al. The dynamics of cortical and hippocampal atrophy in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2011;68:1040–8. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2011.167>.
110. Jin K, Peel AL, Mao X, Xie L, Cottrell BA, Henshall DC, et al. Increased hippocampal neurogenesis in Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:343–7. <https://doi.org/10.1073/pnas.2634794100>.
111. Perry EK, Johnson M, Ekonomou A, Perry RH, Ballard C, Attems J. Neurogenic abnormalities in Alzheimer's disease differ between stages of neurogenesis and are partly related to cholinergic pathology. *Neurobiol Dis* 2012;47:155–62. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2012.03.033>.
112. Geuze E, Vermetten E, Bremner JD. MR-based in vivo hippocampal volumetrics: 2. Findings in neuropsychiatric disorders. *Mol Psychiatry* 2005;10:160–84. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001579>.
113. Greicius MD, Srivastava G, Reiss AL, Menon V, Raichle ME. Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: Evidence from functional MRI. 2004.
114. Mosconi L, Tsui WH, Herholz K, Pupi A, Drzezga A, Lucignani G, et al. Multicenter standardized 18F-FDG PET diagnosis of mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, and other dementias. *J Nucl Med* 2008;49:390–8. <https://doi.org/10.2967/jnumed.107.045385>.
115. Raut S, Bhalariao A, Powers M, Gonzalez M, Mancuso S, Cucullo L. Hypometabolism, Alzheimer's disease, and possible therapeutic targets: an overview. *Cells*. 2023;12(16):2019. <https://doi.org/10.3390/cells12162019>.
116. Minoshima S, Cross D, Thientunyakit T, Foster NL, Drzezga A. 18F-FDG PET Imaging in Neurodegenerative Dementing Disorders: Insights into Subtype Classification, Emerging Disease Categories, and Mixed Dementia with Copathologies. *J Nucl Med* 2022;63:2S-12S. <https://doi.org/10.2967/JNUMED.121.263194>.
117. Johnson KA, Minoshima S, Bohnen NI, Donohoe KJ, Foster NL, Herscovitch P, et al. Appropriate use criteria for Amyloid PET: A report of the Amyloid imaging task force the society of nuclear medicine and molecular imaging and the Alzheimer's association. *J Nucl Med* 2013;54:476–90. <https://doi.org/10.2967/jnumed.113.120618>.
118. Rabinovici GD, Rosen HJ, Alkalay A, Kornak J, Furst AJ, Agarwal N, et al. Amyloid vs FDG-PET in the differential diagnosis of AD and FTLT. *Neurology*. 2011 Dec 6;77(23):2034–2042. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31823b9c5e>.
119. Pemberton HG, Collij LE, Heeman F, Bollack A, Shekari M, Salvadó G, et al. Quantification of amyloid PET for future clinical use: a state-of-the-art review. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2022;49:3508–28. <https://doi.org/10.1007/s00259-022-05784-y>.

120. Bejanin A, Schonhaut DR, La Joie R, Kramer JH, Baker SL, Sosa N, et al. Tau pathology and neurodegeneration contribute to cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Brain* 2017;140:3286–300. <https://doi.org/10.1093/brain/awx243>.
121. Wang X, Broce I, Qiu Y, Deters KD, Fan CC, Dale A, et al. A simple genetic stratification method for lower cost, more expedient clinical trials in early Alzheimer's disease: A preliminary study of tau PET and cognitive outcomes. *Alzheimers Dement* 2023;19:3078–86. <https://doi.org/10.1002/alz.12952.A>.
122. Villemagne VL, Fodero-Tavoletti MT, Masters CL, Rowe CC. Tau imaging: early progress and future directions. *Lancet Neurol*. 2015;14(1):114–124. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70252-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70252-2).
123. Bischof GN, Dodich A, Boccardi M, Van Eimeren T, Festari C, Barthel H, et al. Clinical validity of second-generation tau PET tracers as biomarkers for Alzheimer's disease in the context of a structured 5-phase development framework. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021;48:2110–20. <https://doi.org/10.1007/s00259-020-05156-4>. Epub 2021 Feb 16.
124. Safransky M, Groh JR, Blennow K, Zetterberg H, Tripodis Y, Martin B, et al. Lumipulse-measured cerebrospinal fluid biomarkers for the early detection of Alzheimer disease. *Neurology*. 2024;103(11):e209866. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000209866>. Epub 2024 Nov 4.
125. Olsson B, Lautner R, Andreasson U, Öhrfelt A, Portelius E, Bjerke M, et al. CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2016;15:673–84. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)00070-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)00070-3).
126. Dubois B, Hampela H, Feldman H, Scheltens P, Aisene P, Andrieu S et al. Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. *Physiol Behav* 2016;12:292. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.02.002>.
127. Porsteinsson AP, Isaacson RS, Knox S, Sabbagh MN, Rubino I. Diagnosis of Early Alzheimer's Disease: Clinical Practice in 2021. *J Prev Alzheimer's Dis* 2021;8:371–86. <https://doi.org/10.14283/jpad.2021.23>.
128. Palmqvist S, Mattsson N, Hansson O. Cerebrospinal fluid analysis detects cerebral amyloid- β accumulation earlier than positron emission tomography. *Brain* 2016; 139:1226–36. <https://doi.org/10.1093/brain/aww015>.
129. Trombetta BA, Wu CY, Kuo E, de Geus MB, Dodge HH, Carlyle BC, et al. Cerebrospinal fluid biomarker profiling of diverse pathophysiological domains in Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement Transl Res Clin Interv* 2024;10. <https://doi.org/10.1002/trc2.12440>.
130. Keshavan A, O'Shea F, Chapman MD, Hart MS, Lunn MPT, Paterson RW, et al. CSF biomarkers for dementia. *Pract Neurol* 2022;22:285–94. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2021-003310>.
131. Baldaranov D, Garcia V, Miller G, Donohue MC, Shaw LM, Weiner M, et al. Safety and tolerability of lumbar puncture for the evaluation of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2023;15(2):e12431. <https://doi.org/10.1002/dad2.12431>.
132. Pais MV, Forlenza OV, Diniz BS. Plasma Biomarkers of Alzheimer's Disease: A Review of Available Assays, Recent Developments, and Implications for Clinical Practice. *J Alzheimer's Dis Reports* 2023;7:355–80. <https://doi.org/10.3233/adr-230029>.

133. Ashton NJ, Brum WS, Molfetta G Di, Benedet AL, Arslan B, Jonaitis E, et al. Diagnostic Accuracy of a Plasma Phosphorylated Tau 217 Immunoassay for Alzheimer Disease Pathology. *JAMA Neurol* 2024;81:255–63. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2023.5319>.
134. Li Y, Schindler SE, Bollinger JG, Ovod V, Mawuenyega KG, Weiner MW, et al. Validation of Plasma Amyloid- β 42/40 for Detecting Alzheimer Disease Amyloid Plaques. *Neurology* 2022;98:E688–99. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000013211>.
135. Mattsson N, Andreasson U, Zetterberg H, Blennow K, Weiner MW, Aisen P, et al. Association of plasma neurofilament light with neurodegeneration in patients with Alzheimer disease. *JAMA Neurol* 2017;74:557–66. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.6117>.
136. Moscoso A, Grothe MJ, Ashton NJ, Karikari TK, Lantero Rodríguez J, Snellman A, et al. Longitudinal Associations of Blood Phosphorylated Tau181 and Neurofilament Light Chain with Neurodegeneration in Alzheimer Disease. *JAMA Neurol* 2021;78:396–406. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.4986>.
137. Cicognola C, Janelidze S, Hertze J, Zetterberg H, Blennow K, Mattsson-Carlgren N, et al. Plasma glial fibrillary acidic protein detects Alzheimer pathology and predicts future conversion to Alzheimer dementia in patients with mild cognitive impairment. *Alzheimers Res Ther*. 2021;13(1):68. <https://doi.org/10.1186/s13195-021-00804-9>.
138. Oeckl P, Anderl-Straub S, Von Arnim CAF, Baldeiras I, Diehl-Schmid J, Grimmer T, et al. Serum GFAP differentiates Alzheimer's disease from frontotemporal dementia and predicts MCI-to-dementia conversion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2022; 93:659–67. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2021-328547>.
139. Gonzalez-Ortiz F, Turton M, Kac PR, Smirnov D, Premi E, Ghidoni R, et al. Brain-derived tau: a novel blood-based biomarker for Alzheimer's disease-type neurodegeneration. *Brain* 2023;146:1152–65. <https://doi.org/10.1093/brain/awac407>.
140. Maruszak A, Silajdžić E, Lee H, Murphy T, Liu B, Shi L, et al. Predicting progression to Alzheimer's disease with human hippocampal progenitors exposed to serum. *Brain* 2023;146:2045–58. <https://doi.org/10.1093/brain/awac472>.
141. Tiwari VK, Indic P, Tabassum S. Machine Learning Classification of Alzheimer's Disease Stages Using Cerebrospinal Fluid Biomarkers Alone. *Am J Alzheimer's Dis Other Dementias* 2024;39:1–5. <https://doi.org/10.1177/15333175241308645>.
142. Jiao B, Ouyang Z, Xiao X, Zhang C, Xu T, Yang Q, et al. Development and validation of machine learning models with blood-based digital biomarkers for Alzheimer's disease diagnosis: a multicohort diagnostic study. *EClinicalMedicine*. 2025; 81:103142. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2025.103142>.
143. AlMansoori ME, Jemimah S, Abuhantash F, AlShehhi A. Predicting early Alzheimer's with blood biomarkers and clinical features. *Sci Rep*. 2024;14(1):6039. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-56489-1>.
144. Gaeta AM, Quijada-López M, Barbé F, Vaca R, Pujol M, Minguez O, et al. Predicting Alzheimer's disease CSF core biomarkers: a multimodal machine learning approach. *Front Aging Neurosci*. 2024;16:1369545. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2024.1369545>.
145. Winchester LM, Harshfield EL, Shi L, Badhwar AP, Khleifat AA, Clarke N, et al. Artificial intelligence for biomarker discovery in Alzheimer's disease and dementia. *Alzheimer's Dement* 2023;19:5860–71. <https://doi.org/10.1002/alz.13390>.
146. Blanco K, Salcidua S, Orellana P, Sauma-Pérez T, León T, López Steinmetz LC, et al. Systematic review: fluid biomarkers and machine learning methods to improve the

- diagnosis from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther.* 2023;15(1):176. <https://doi.org/10.1186/s13195-023-01304-8>.
147. Zhao Y, Guo Q, Zhang Y, Zheng J, Yang Y, Du X, et al. Application of deep learning for prediction of Alzheimer's disease in PET/MR imaging. *Bioengineering (Basel).* 2023;10(10):1120. <https://doi.org/10.3390/bioengineering10101120>.
 148. Shi XH, Ju L, Dong L, Zhang RH, Shao L, Yan YN, et al. Deep Learning Models for the Screening of Cognitive Impairment Using Multimodal Fundus Images. *Ophthalmol Retin* 2024;8:666–77. <https://doi.org/10.1016/j.oret.2024.01.019>.
 149. Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, et al., editors. *Neuroscience*. 2nd ed. Sunderland (MA): Sinauer Associates; 2001.
 150. Curcio CA, Allen KA. Topography of ganglion cells in human retina. *J Comp Neurol* 1990;300:5–25. <https://doi.org/10.1002/cne.903000103>.
 151. Zhao J, Wang YX, Zhang Q, Wei WB, Xu L, Jonas JB. Macular choroidal small-vessel layer, Sattler's layer and Haller's layer thicknesses: the Beijing Eye Study. *Sci Rep.* 2018;8(1):4411. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-22745-4>.
 152. Hayreh SS. Segmental nature of the choroidal vasculature. *Br J Ophthalmol* 1975;59:631–48. <https://doi.org/10.1136/bjo.59.11.631>.
 153. García-Bermúdez MY, Vohra R, Freude K, van Wijngaarden P, Martin K, Thomsen MS, et al. Potential retinal biomarkers in Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(21):15834. <https://doi.org/10.3390/ijms242115834>.
 154. Koronyo-Hamaoui M, Koronyo Y, Ljubimov AV, Miller CA, Ko MHK, Black KL, et al. Identification of amyloid plaques in retinas from Alzheimer's patients and noninvasive in vivo optical imaging of retinal plaques in a mouse model. *Neuroimage.* 2011;54(Suppl 1):S204–S217. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.06.020>.
 155. Iadanza MG, Jackson MP, Radford SE, Ranson NA. MpUL-multi: software for calculation of amyloid fibril mass per unit length from TB-TEM images. *Sci Rep.* 2016;6:21078. <https://doi.org/10.1038/srep21078>.
 156. Koronyo Y, Biggs D, Barron E, Boyer DS, Pearlman JA, Au WJ, et al. Retinal amyloid pathology and proof-of-concept imaging trial in Alzheimer's disease. *JCI Insight.* 2017;2(16):e93621. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.93621>.
 157. Koronyo Y, Rentsendorj A, Mirzaei N, Regis GC, Sheyn J, Shi H, et al. Retinal pathological features and proteome signatures of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol* 2023;145:409–38. <https://doi.org/10.1007/s00401-023-02548-2>.
 158. Blanks JC, Schmidt SY, Torigoe Y, Porrello KV, Hinton DR, Blanks RHI. Retinal pathology in Alzheimer's disease. II. Regional neuron loss and glial changes in GCL. *Neurobiol Aging* 1996;17:385–95.
 159. Xu QA, Boerkoel P, Hirsch-Reinshagen V, Mackenzie IR, Hsiung GYR, Charm G, et al. Müller cell degeneration and microglial dysfunction in the Alzheimer's retina. *Acta Neuropathol Commun.* 2022;10(1):145. <https://doi.org/10.1186/s40478-022-01448-y>.
 160. Hinton DR, Sadun AA, Blanks JC, Miller CA. Optic-Nerve Degeneration in Alzheimer's Disease. *N Engl J* 1986;315:485–7. <https://doi.org/10.1056/NEJM198608213150804>.
 161. Asanad S, Ross-Cisneros FN, Nassisi M, Barron E, Karanjia R, Sadun AA. The retina in alzheimer's disease: Histomorphometric analysis of an ophthalmologic biomarker. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2019;60:1491–500. <https://doi.org/10.1167/iovs.18-25966>.

162. Dumitrascu OM, Lyden PD, Torbati T, Sheyn J, Sherzai A, Sherzai D, et al. Sectoral segmentation of retinal amyloid imaging in subjects with cognitive decline. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2020;12(1):e12109. <https://doi.org/10.1002/dad2.12109>.
163. La Morgia C, Ross-Cisneros FN, Koronyo Y, Hannibal J, Gallassi R, Cantalupo G, et al. Melanopsin retinal ganglion cell loss in Alzheimer disease. *Ann Neurol* 2016; 79:90–109. <https://doi.org/10.1002/ana.24548>.
164. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, et al. Optical coherence tomography. *Science*. 1991;254(5035):1178–1181. <https://doi.org/10.1126/science.1957169>.
165. Parisi V, Manni G, Centofanti M, Gandolfi SA, Olzi D, Bucci MG. Correlation between optical coherence tomography, pattern electroretinogram, and visual evoked potentials in open-angle glaucoma patients. *Ophthalmology* 2001;108:905–12. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(00\)00644-8](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(00)00644-8).
166. Iseri PK, Altınış Ö, Tokay T, Yüksel N. Relationship between cognitive impairment and retinal morphological and visual functional abnormalities in Alzheimer disease. *J Neuro-Ophthalmology* 2006;26:18–24. <https://doi.org/10.1097/01.wno.0000204645.56873.26>.
167. Potsaid B, Baumann B, Huang D, Barry S, Cable AE, Schuman JS, et al. Ultrahigh speed 1050nm swept source / Fourier domain OCT retinal and anterior segment imaging at 100,000 to 400,000 axial scans per second. *Opt Express* 2010;18:20029. <https://doi.org/10.1364/oe.18.020029>.
168. Mirzaei N, Shi H, Oviatt M, Doustar J, Rentsendorj A, Fuchs DT, et al. Alzheimer's retinopathy: seeing disease in the eyes. *Front Neurosci*. 2020;14:921. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00921>.
169. Eraslan M, Çerman E, Çekiç O, Balci S, Dercioğlu V, Şahin Ö, et al. Neurodegeneration in ocular and central nervous systems: Optical coherence tomography study in normal-tension glaucoma and Alzheimer disease. *Turkish J Med Sci* 2015; 45:1106–14. <https://doi.org/10.3906/sag-1406-145>.
170. Cunha JP, Proença R, Dias-Santos A, Almeida R, Águas H, Alves M, et al. OCT in Alzheimer's disease: thinning of the RNFL and superior hemiretina. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017;255(9):1827–1835. <https://doi.org/10.1007/s00417-017-3715-9>.
171. Tao R, Lu Z, Ding D, Fu S, Hong Z, Liang X, et al. Perifovea retinal thickness as an ophthalmic biomarker for mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement Diagnosis, Assess Dis Monit* 2019;11:405–14. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2019.04.003>.
172. Lu Y, Li Z, Zhang X, Ming B, Jia J, Wang R, et al. Retinal nerve fiber layer structure abnormalities in early Alzheimer's disease: Evidence in optical coherence tomography. *Neurosci Lett* 2010;480:69–72. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2010.06.006>.
173. Lemmens S, Van Craenendonck T, Van Eijgen J, De Groef L, Bruffaerts R, de Jesus DA, et al. Combination of snapshot hyperspectral retinal imaging and optical coherence tomography to identify Alzheimer's disease patients. *Alzheimers Res Ther*. 2020;12(1):144. <https://doi.org/10.1186/s13195-020-00715-1>.
174. Berisha F, Feke GT, Trempe CL, McMeel JW, Schepens CL. Retinal abnormalities in early Alzheimer's disease. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:2285–9. <https://doi.org/10.1167/iovs.06-1029>.
175. Kirbas S, Turkyilmaz K, Anlar O, Tufekci A, Durmus M. Retinal nerve fiber layer thickness in patients with Alzheimer disease. *J Neuro-Ophthalmology* 2013;33:58–61. <https://doi.org/10.1097/WNO.0b013e318267fd5f>.

176. Kromer R, Serbecic N, Hausner L, Froelich L, Aboul-Enein F, Beutelspacher SC. Detection of retinal nerve fiber layer defects in Alzheimer's disease using SD-OCT. *Front Psychiatry*. 2014;5:22. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2014.00022>.
177. Jindahra P, Hengsiri N, Witoonpanich P, Poonyathalang A, Pulkes T, Tunlaya dechanont S, et al. Evaluation of retinal nerve fiber layer and ganglion cell layer thickness in alzheimer's disease using optical coherence tomography. *Clin Ophthalmol* 2020;14:2995–3000. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S276625>.
178. Cheung, CY; Ong, YT; Hilal, S; Ikram, MK; Low, S; Ong, YL; Venketasubramanian, N; Yap, P; Seow, D; Chen, CL; Wong T. Retinal ganglion cell analysis using high-definition optical coherence tomography in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2015;45:45–56. <https://doi.org/10.3233/JAD-141659>.
179. Polo V, Rodrigo MJ, Garcia-Martin E, Otin S, Larrosa JM, Fuertes MI, et al. Visual dysfunction and its correlation with retinal changes in patients with Alzheimer's disease. *Eye* 2017;31:1034–41. <https://doi.org/10.1038/eye.2017.23>.
180. Gharbiya M, Trebbastoni A, Parisi F, Manganiello S, Cruciani F, D'Antonio F, et al. Choroidal thinning as a new finding in Alzheimer's disease: evidence from enhanced depth imaging spectral domain optical coherence tomography. *J Alzheimers Dis* 2014;40:907–17. <https://doi.org/10.3233/JAD-132039>.
181. Poroy C, Yucel AA. Optical Coherence Tomography: Is Really a New Biomarker for Alzheimer's Disease? *Ceren*. 120 *Ann Indian Acad Neurol* 2018;21:119–25. <https://doi.org/10.4103/aian.AIAN>.
182. Sheriff S, Shen T, Abdal S, Saks D, Mirzaei M, Gupta V, et al. Retinal thickness and vascular parameters using optical coherence tomography in Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Neural Regen Res* 2023;18:2504–13. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.371380>.
183. Ge YJ, Xu W, Ou YN, Qu Y, Ma YH, Huang YY, et al. Retinal biomarkers in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2021;69:101361. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101361>.
184. Liu D, Zhang L, Li Z, Zhang X, Wu Y, Yang H, et al. Thinner changes of the retinal nerve fiber layer in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *BMC Neurol*. 2015;15:14. <https://doi.org/10.1186/s12883-015-0268-6>.
185. Parisi V. Correlation between morphological and functional retinal impairment in patients affected by ocular hypertension, glaucoma, demyelinating optic neuritis and Alzheimer's disease. *Semin Ophthalmol* 2009;18:50–7. <https://doi.org/10.1076/soph.18.2.50.15855>.
186. Paquet C, Boissonnot M, Roger F, Dighiero P, Gil R, Hugon J. Abnormal retinal thickness in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 2007;420:97–9. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2007.02.090>.
187. Mwanza JC, Durbin MK, Budenz DL, Sayyad FE, Chang RT, Neelakantan A, et al. Glaucoma diagnostic accuracy of ganglion cell-inner plexiform layer thickness: Comparison with nerve fiber layer and optic nerve head. *Ophthalmology* 2012; 119:1151–8. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.12.014>.
188. Moschos M, Markopoulos I, Chatziralli I, Rouvas A, G Papageorgiou S, Ladas I, et al. Structural and Functional Impairment of the Retina and Optic Nerve in Alzheimer's Disease. *Curr Alzheimer Res* 2012;9:782–8. <https://doi.org/10.2174/156720512802455340>.

189. Salobrar-Garcia E, Hoyas I, Leal M, De Hoz R, Rojas B, Ramirez AI, et al. Analysis of Retinal Peripapillary Segmentation in Early Alzheimer's Disease Patients. *Biomed Res Int* 2015;2015. <https://doi.org/10.1155/2015/636548>.
190. Shao Y, Jiang H, Wei Y, Shi Y, Shi C, Wright CB, et al. Visualization of Focal Thinning of the Ganglion Cell-Inner Plexiform Layer in Patients with Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *J Alzheimer's Dis* 2018;64:1261–73. <https://doi.org/10.3233/JAD-180070>.
191. Farzinvas Z, Abutorabi-zarchi M, Manaviat M, Mehrjerdi HZ, Mehrjerdi Z, Using HS. Retinal Ganglion Cell Complex in Alzheimer Disease. *Basic Clin Neurosci* 2022;13:675–84.
192. Cheung CYL, Ong YT, Hilal S, Ikram MK, Low S, Ong YL, et al. Retinal ganglion cell analysis using high-definition optical coherence tomography in patients with mild cognitive impairment and alzheimer's disease. *J Alzheimer's Dis* 2015;45:45–56. <https://doi.org/10.3233/JAD-141659>.
193. Marziani E, Pomati S, Ramolfo P, Cigada M, Giani A, Mariani C, et al. Evaluation of retinal nerve fiber layer and ganglion cell layer thickness in Alzheimer's disease using spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:5953–8. <https://doi.org/10.1167/iovs.13-12046>.
194. López-de-Eguileta A, Lage C, López-García S, Pozueta A, García-Martínez M, Kazimierczak M, et al. Ganglion cell layer thinning in prodromal Alzheimer's disease defined by amyloid PET. *Alzheimer's Dement Transl Res Clin Interv* 2019;5:570–8. <https://doi.org/10.1016/j.trci.2019.08.008>.
195. Liu S, Ong YT, Hilal S, Loke YM, Wong TY, Chen CLH, et al. The Association between Retinal Neuronal Layer and Brain Structure is Disrupted in Patients with Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *J Alzheimer's Dis* 2016;54:585–95. <https://doi.org/10.3233/JAD-160067>.
196. Bayhan HA, Bayhan SA, Celikbilek A, Tanik N, Gürdal C. Evaluation of the chorioretinal thickness changes in Alzheimer's disease using spectral-domain optical coherence tomography. *Clin Exp Ophthalmol* 2015;43:145–51. <https://doi.org/10.1111/ceo.12386>.
197. Kwon JY, Yang JH, Han JS, Kim DG. Analysis of the Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Alzheimer Disease and Mild Cognitive Impairment. *Korean J Ophthalmol* 2017;31:548. <https://doi.org/10.3341/kjo.2016.0118>.
198. den Haan J, Csinscik L, Parker T, Paterson RW, Slaterry CF, Foulkes A, et al. Retinal thickness as potential biomarker in posterior cortical atrophy and typical Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther.* 2019;11(1):62. <https://doi.org/10.1186/s13195-019-0516-x>.
199. Snyder PJ, Johnson LN, Lim YY, Santos CY, Alber J, Maruff P, et al. Nonvascular retinal imaging markers of preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement Diagnosis, Assess Dis Monit* 2016;4:169–78. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2016.09.001>.
200. López-de-Eguileta A, Lage C, López-García S, Pozueta A, García-Martínez M, Kazimierczak M, et al. Evaluation of choroidal thickness in prodromal Alzheimer's disease defined by amyloid PET. *PLoS One.* 2020;15(9):e0239484. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239484>.
201. Eppenberger LS, Li C, Wong D, Tan B, Garhöfer G, Hilal S, et al. Retinal thickness predicts the risk of cognitive decline over five years. *Alzheimer's Res Ther* 2024;16. <https://doi.org/10.1186/s13195-024-01627-0>.

202. Mutlu U, Colijn JM, Ikram MA, Bonnemaier PWM, Licher S, Wolters FJ, et al. Association of Retinal Neurodegeneration on Optical Coherence Tomography with Dementia: A Population-Based Study. *JAMA Neurol* 2018;75:1256–63. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.1563>.
203. Ko F, Muthy ZA, Gallacher J, Sudlow C, Rees G, Yang Q, et al. Association of Retinal Nerve Fiber Layer Thinning with Current and Future Cognitive Decline: A Study Using Optical Coherence Tomography. *JAMA Neurol* 2018;75:1198–205. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.1578>.
204. Garcia-Martin ES, Rojas B, Ramirez AI, De Hoz R, Salazar JJ, Yubero R, et al. Macular thickness as a potential biomarker of mild Alzheimer's disease. *Ophthalmology* 2014;121:1149–1151.e3. <https://doi.org/10.1016/j.opthta.2013.12.023>.
205. Jeevakumar V, Sefton R, Chan J, Gopinath B, Liew G, Shah TM, et al. Association between retinal markers and cognition in older adults: a systematic review. *BMJ Open*. 2022;12(6):e054657. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-054657>.
206. Salobrar-García E, Méndez-Hernández C, de Hoz R, Ramírez AI, López-Cuenca I, Fernández-Albarral JA, et al. Ocular vascular changes in mild Alzheimer's disease patients: foveal avascular zone, choroidal thickness, and ONH hemoglobin analysis. *J Pers Med*. 2020;10(4):231. <https://doi.org/10.3390/jpm10040231>.
207. Bulut M, Yaman A, Erol MK, Kurtuluş F, Toslak D, Doğan B, et al. Choroidal Thickness in Patients with Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Type Dementia. *J Ophthalmol* 2016;2016. <https://doi.org/10.1155/2016/7291257>.
208. Li M, Li R, Lyu JH, Chen JH, Wang W, Gao ML, et al. Relationship Between Alzheimer's Disease and Retinal Choroidal Thickness: A Cross-Sectional Study. *J Alzheimer's Dis* 2021;80:407–19. <https://doi.org/10.3233/JAD-201142>.
209. Trebbastoni A, Marcelli M, Mallone F, D'Antonio F, Imbriano L, Campanelli A, et al. Attenuation of Choroidal Thickness in Patients With Alzheimer Disease: Evidence From an Italian Prospective Study. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2017;31:128–34. <https://doi.org/10.1097/WAD.0000000000000176>.
210. Haan J den, van de Kreeke JA, van Berckel BN, Barkhof F, Teunissen CE, Scheltens P, et al. Is retinal vasculature a biomarker in amyloid proven Alzheimer's disease? *Alzheimer's Dement Diagnosis, Assess Dis Monit* 2019;11:383–91. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2019.03.006>.
211. Tan CS, Ouyang Y, Ruiz H, Sadda SR. Diurnal variation of choroidal thickness in normal, healthy subjects measured by spectral domain optical coherence tomography. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:261–6. <https://doi.org/10.1167/iov.11-8782>.
212. Castilla-Martí L, García-Sánchez A, Martínez J, Rosende-Roca M, Vargas L, Tartari JP, et al. Changes in choroidal thickness quantified by Optical Coherence Tomography across cognitive impairment: data from the NORFACE cohort. *Alzheimer's Res Ther* 2024;16. <https://doi.org/10.1186/s13195-024-01616-3>.
213. Carazo-Barrios L, Cabrera-Maestre A, Alba-Linero C, Gutiérrez-Bedmar M, Garzón-Maldonado FJ, Serrano V, et al. Retinal Neurodegeneration Measured with Optical Coherence Tomography and Neuroimaging in Alzheimer Disease: A Systematic Review. *J Neuro-Ophthalmology* 2023;43:116–25. <https://doi.org/10.1097/WNO.0000000000001673>.
214. Ascaso FJ, Cruz N, Modrego PJ, Lopez-Anton R, Santabárbara J, Pascual LF, et al. Retinal alterations in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: An optical coherence tomography study. *J Neurol* 2014;261:1522–30. <https://doi.org/10.1007/s00415-014-7374-z>.

215. Mutlu U, Bonnemaier PWM, Ikram MA, Colijn JM, Cremers LGM, Buitendijk GHS, et al. Retinal neurodegeneration and brain MRI markers: the Rotterdam Study. *Neurobiol Aging*. 2017 Dec;60:183–191. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.09.003>.
216. Basaia S, Agosta F, Wagner L, Canu E, Magnani G, Santangelo R, et al. Automated classification of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment using a single MRI and deep neural networks. *NeuroImage Clin* 2019;21:101645. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.101645>.
217. Frisoni GB, Fox NC, Jack CR, Scheltens P, Thompson PM. The clinical use of structural MRI in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* 2010;6:67–77. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2009.215>.
218. He XF, Liu YT, Peng C, Zhang F, Zhuang S, Zhang JS. Optical coherence tomography assessed retinal nerve fiber layer thickness in patients with Alzheimer's disease: A meta-analysis. *Int J Ophthalmol* 2012;5:401–5. <https://doi.org/10.3980/j.issn.2222-3959.2012.03.30>.
219. Mejia-Vergara AJ, Karanjia R, Sadun AA. OCT parameters of the optic nerve head and the retina as surrogate markers of brain volume in a normal population, a pilot study. *J Neurol Sci*. 2021;420:117213. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.117213>.
220. Shi Z, Cao X, Hu J, Jiang L, Mei X, Zheng H, et al. Retinal nerve fiber layer thickness is associated with hippocampus and lingual gyrus volumes in nondemented older adults. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry* 2020;99:109824. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2019.109824>.
221. Donix M, Wittig D, Hermann W, Haussmann R, Dittmer M, Bienert F, et al. Relation of retinal and hippocampal thickness in patients with amnesic mild cognitive impairment and healthy controls. *Brain Behav*. 2021;11(5):e02035. <https://doi.org/10.1002/brb3.2035>.
222. Casaletto K, Ward M, Baker S. N, Bettcher BM, Gelfand JM, Lie Y, et al. Retinal thinning is uniquely associated with medial temporal lobe atrophy in neurologically normal older adults. *Physiol Behav* 2017;176:139–48. <https://doi.org/10.1002/hep.30150>.
223. López-Cuenca I, Marcos-Dolado A, Yus-Fuertes M, Salobrar-García E, Elvira-Hurtado L, Fernández-Albarral JA, et al. The relationship between retinal layers and brain areas in asymptomatic first-degree relatives of sporadic forms of Alzheimer's disease: an exploratory analysis. *Alzheimers Res Ther*. 2022;14(1):79. <https://doi.org/10.1186/s13195-022-01008-5>.
224. Santos CY, Johnson LN, Sinoff SE, Festa EK, Heindel WC, Snyder PJ. Change in retinal structural anatomy during the preclinical stage of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement Diagnosis, Assess Dis Monit* 2018;10:196–209. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2018.01.003>.
225. Rotenstreich Y, Sharvit-Ginon I, Zloto O, Fabian ID, Elkader AA, Weller A. Association of brain structure and cognitive function with structural retinal markers in asymptomatic individuals at high risk for Alzheimer disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2019;60:1878.
226. Marquí M, Valero S, Castilla-Martí M, Martínez J, Rodríguez-Gómez O, Sanabria Á, et al. Association between retinal thickness and β -amyloid brain accumulation in individuals with subjective cognitive decline: Fundació ACE Healthy Brain Initiative. *Alzheimers Res Ther*. 2020;12:37. <https://doi.org/10.1186/s13195-020-00602-9>.

227. Sergott RC, Raji A, Kost J, Sur C, Jackson S, Locco A, et al. Retinal Optical Coherence Tomography Metrics Are Unchanged in Verubecestat Alzheimer's Disease Clinical Trial but Correlate with Baseline Regional Brain Atrophy. *J Alzheimer's Dis* 2021;79:275–87. <https://doi.org/10.3233/JAD-200735>.
228. den Haan J, Janssen SF, van de Kreeke JA, Scheltens P, Verbraak FD, Bouwman FH. Retinal thickness correlates with parietal cortical atrophy in early-onset Alzheimer's disease and controls. *Alzheimer's Dement Diagnosis, Assess Dis Monit* 2018;10:49–55. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2017.10.005>.
229. Tao R, Lu Z, Ding D, Fu S, Hong Z, Liang X, et al. Perifovea retinal thickness as an ophthalmic biomarker for mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement Diagnosis, Assess Dis Monit* 2019;11:405–14. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2019.04.003>.
230. Zhao A, Fang F, Li B, Chen Y, Qiu Y, Wu Y, et al. Visual abnormalities associate with hippocampus in mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci.* 2021;12:597491. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.597491>.
231. Mathew S, Wudunn D, Mackay DD, Vosmeier A, Tallman EF, Deardorff R, et al. Association of Brain Volume and Retinal Thickness in the Early Stages of Alzheimer's Disease. *J Alzheimer's Dis* 2023;91:743–52. <https://doi.org/10.3233/JAD-210533>.
232. Yoon SP, Grewal DS, Thompson AC, Polascik BW, Dunn C, Burke JR, et al. Retinal microvascular and neurodegenerative changes in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment compared with control participants. *Ophthalmol Retina.* 2019;3(6):489–499. <https://doi.org/10.1016/j.oret.2019.02.002>.
233. Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. *JAMA.* 2014;311(18):1901–1911. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.3192>.
234. Bourne RRA, Steinmetz JD, Saylan M, Mersha AM, Weldemariam AH, Wondmeneh TG, et al. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: The Right to Sight: An analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Glob Heal* 2021;9:e144–60. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30489-7](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30489-7).
235. Kapetanakis VV, Chan MPY, Foster PJ, Cook DG, Owen CG, Rudnicka AR. Global variations and time trends in the prevalence of primary open angle glaucoma (POAG): A systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol* 2016;100:86–93. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2015-307223>.
236. Quigley HA. 21st Century Glaucoma Care. *Eye* 2019;33:254–60. <https://doi.org/10.1038/s41433-018-0227-8>.
237. Kim KE, Park KH. Update on the prevalence, etiology, diagnosis, and monitoring of normal-tension glaucoma. *Asia-Pacific J Ophthalmol* 2016;5:23–31. <https://doi.org/10.1097/APO.0000000000000177>.
238. Wagner IV, Stewart MW, Dorairaj SK. Updates on the Diagnosis and Management of Glaucoma. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes* 2022;6:618–35. <https://doi.org/10.1016/j.mayocpiqo.2022.09.007>.
239. Leung DY, Tham CC. Normal-tension glaucoma: Current concepts and approaches—A review. *Clin Exp Ophthalmol* 2022;50:247–59. <https://doi.org/10.1111/ceo.14043>.
240. Wiggs JL, Pasquale LR. Genetics of glaucoma. *Hum Mol Genet.* 2017;26(R1):R21–R27. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddx184>.
241. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients

- with therapeutically reduced intraocular pressures. *Am J Ophthalmol.* 1998 Oct; 126(4):487–497. [https://doi.org/10.1016/S0002-9394\(98\)00223-2](https://doi.org/10.1016/S0002-9394(98)00223-2).
242. Adeghe J, Rahmatnejad K, Waisbourd M, Katz LJ. Intraocular pressure-independent management of normal tension glaucoma. *Surv Ophthalmol* 2019;64:101–10. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2018.08.005>.
 243. Yang H, Reynaud J, Lockwood H, Williams G, Hardin C, Reyes L, Stowell C, Gardiner SK, Burgoyne CF. The connective tissue phenotype of glaucomatous cupping in the monkey eye – clinical and research implications. *Prog Retin Eye Res.* 2017;59:1–52. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2017.03.001>.
 244. Gramer G, Weber BHF, Gramer E. Migraine and vasospasm in glaucoma: Age-related evaluation of 2027 patients with glaucoma or ocular hypertension. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2015;56:7999–8007. <https://doi.org/10.1167/iovs.15-17274>.
 245. Zheng Y, Wong TY, Mitchell P, Friedman DS, He M, Aung T. Distribution of ocular perfusion pressure and its relationship with open-angle glaucoma: The singapore malay eye study. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:3399–404. <https://doi.org/10.1167/iovs.09-4867>.
 246. Levine RM, Yang A, Brahma V, Martone JF. Management of blood pressure in patients with glaucoma. *Curr Cardiol Rep.* 2017;19(11):109. <https://doi.org/10.1007/s11886-017-0927-x>.
 247. Cheng Y, Yusufu M, Weinreb RN, Wang N. “Dual-pressure theory” in pathogenesis of glaucomatous optic neuropathy from the Beijing intracranial and intraocular pressure study. *Eye ENT Res* 2024;1:11–9. <https://doi.org/10.1002/eer3.3>.
 248. Lenfeldt N, Koskinen LOD, Bergenheim AT, Malm J, Eklund A. CSF pressure assessed by lumbar puncture agrees with intracranial pressure. *Neurology* 2007; 68:155–8. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000250270.54587.71>.
 249. Ren R, Jonas JB, Tian G, Zhen Y, Ma K, Li S, et al. Cerebrospinal fluid pressure in glaucoma: a prospective study. *Ophthalmology.* 2010;117(2):259–266. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2009.06.058>.
 250. Siaudvytyte L, Januleviciene I, Daveckaite A, Ragauskas A, Siesky B, Harris A. Neuroretinal rim area and ocular haemodynamic parameters in patients with normal-tension glaucoma with differing intracranial pressures. *Br J Ophthalmol* 2016; 100:1134–8. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2015-307570>.
 251. Wang N, Xie X, Yang D, Xian J, Li Y, Ren R, et al. Orbital cerebrospinal fluid space in glaucoma: The Beijing intracranial and intraocular pressure (iCOP) study. *Ophthalmology* 2012;119:2065–74. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.03.054>.
 252. Killer HE, Jaggi GP, Flammer J, Miller NR, Huber AR. The optic nerve: A new window into cerebrospinal fluid composition? *Brain* 2006;129:1027–30. <https://doi.org/10.1093/brain/awl045>.
 253. Pircher A, Neutzner A, Montali M, Huber A, Scholl HPN, Berberat J, et al. Lipocalin-type prostaglandin D synthase concentration gradients in the cerebrospinal fluid in normal-tension glaucoma patients with optic nerve sheath compartmentation. *Eye Brain* 2021;13:89–97. <https://doi.org/10.2147/EB.S297274>.
 254. Kannaian B, Sharma B, Phillips M, Chowdhury A, Manimekalai MSS, Adav SS, et al. Abundant neuroprotective chaperone lipocalin-type prostaglandin D synthase (L-PGDS) disassembles the amyloid- β fibrils. *Sci Rep.* 2019;9(1):12579. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-48819-5>.
 255. Jaggi GP, Harlev M, Ziegler U, Dotan S, Miller NR, Killer HE. Cerebrospinal fluid segregation optic neuropathy: An experimental model and a hypothesis. *Br J Ophthalmol* 2010;94:1088–93. <https://doi.org/10.1136/bjo.2009.171660>.

256. Wostyn P, Killer HE. Normal-Tension Glaucoma: A Glymphopathy? *Eye Brain* 2023;15:37–44. <https://doi.org/10.2147/EB.S401306>.
257. Wostyn P, de Groot V, van Dam D, Audenaert K, de Deyn PP, Killer HE. The glymphatic system: A new player in ocular diseases? *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2016;57:5426–7. <https://doi.org/10.1167/iovs.16-20262>.
258. Wostyn P, Killer HE, De Deyn PP. Glymphatic stasis at the site of the lamina cribrosa as a potential mechanism underlying open-angle glaucoma. *Clin Exp Ophthalmol* 2017;45:539–47. <https://doi.org/10.1111/ceo.12915>.
259. Mathieu E, Gupta N, Ahari A, Zhou X, Hanna J, Yücel YH. Evidence for cerebrospinal fluid entry into the optic nerve via a glymphatic pathway. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2017;58:4784–91. <https://doi.org/10.1167/iovs.17-22290>.
260. Wang X, Lou N, Eberhardt A, Yang Y, Kusk P, Xu Q, et al. An ocular glymphatic clearance system removes β -amyloid from the rodent eye. *Sci Transl Med*. 2020;12(536):eaaw3210. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaw3210>.
261. Killer H, Miller N, Flammer J, Al. E. Cerebrospinal fluid exchange in the optic nerve in normal-tension glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2012;96:544–548. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2011-300663>.
262. Pircher A, Montali M, Wostyn P, Al. E. Impaired cerebrospinal fluid dynamics along the entire optic nerve in normal-tension glaucoma. *Acta Ophthalmol* 2018;96:e562–e569. <https://doi.org/10.1111/aos.13647>.
263. Lavinsky F, Wollstein G, Tauber J, Schuman JS. The Future of Imaging in Detecting Glaucoma Progression. *Ophthalmology* 2017;124:S76–82. <https://doi.org/10.1016/j.opthta.2017.10.011>.
264. Seo S, Lee CE, Jeong JH, Park KH, Kim DM, Jeoung JW. Ganglion cell–inner plexiform layer and retinal nerve fiber layer thickness according to myopia and optic disc area: a quantitative and three-dimensional analysis. *BMC Ophthalmol*. 2017;17:22. <https://doi.org/10.1186/s12886-017-0419-1>.
265. Moghimi S, Fatehi N, Nguyen AH, Romero P, Caprioli J, Nouri-Mahdavi K. Relationship of the macular ganglion cell and inner plexiform layers in healthy and glaucoma eyes. *Transl Vis Sci Technol*. 2019;8(5):27. <https://doi.org/10.1167/tvst.8.5.27>.
266. Kim HJ, Park KH, Kim YK, Jeoung JW. Evaluation of Layer-by-Layer Segmented Ganglion Cell Complex Thickness for Detecting Early Glaucoma According to Different Macular Grids. *J Glaucoma* 2017;26:712–7. <https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000000709>.
267. Wang YM, Hui VWK, Shi J, Wong MOM, Chan PP, Chan N, et al. Characterization of macular choroid in normal-tension glaucoma: a swept-source optical coherence tomography study. *Acta Ophthalmol* 2021;99:e1421–9. <https://doi.org/10.1111/aos.14829>.
268. Betzler BK, Siat D, Joy Y, Agrawal R, Syril D, Ang B, et al. Comparison of Peripapillary Choroidal Thickness Between Primary Open-angle Glaucoma, Normal Tension Glaucoma, and Normal Eyes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ophthalmol Glaucoma* 2024;7:359–71. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ogla.2024.02.008>.
269. Emanuel ME, Gedde SJ. Indications for a systemic work-up in glaucoma. *Can J Ophthalmol* 2014;49:506–11. <https://doi.org/10.1016/j.jcjo.2014.10.001>.
270. Kasi A, Faiq MA, Chan KC. In vivo imaging of structural, metabolic and functional brain changes in glaucoma. *Neural Regen Res* 2019;14:446–9. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.243712>.

271. Kang L, Wan C. Application of advanced magnetic resonance imaging in glaucoma: A narrative review. *Quant Imaging Med Surg* 2022;12:2106–28. <https://doi.org/10.21037/qims-21-790>.
272. Yu L, Xie B, Yin X, Liang M, Evans AC, Wang J, et al. Reduced cortical thickness in primary open-angle glaucoma and its relationship to the retinal nerve fiber layer thickness. *PLoS One*. 2013;8(9):e7.
273. Gupta N, Ang LC, De Tilly LN, Bidaisee L, Yücel YH. Human glaucoma and neural degeneration in intracranial optic nerve, lateral geniculate nucleus, and visual cortex. *Br J Ophthalmol* 2006;90:674–8. <https://doi.org/10.1136/bjo.2005.086769>.
274. Himazawa M, Ito Y, Inokuchi Y, Yamanaka H, Nakanishi T, Hayashi T, et al. An alteration in the lateral geniculate nucleus of experimental glaucoma monkeys: in vivo positron emission tomography imaging of glial activation. *PLoS One*. 2012;7:e30526. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030526>.
275. Ha YW, Jang H, Koh SB, Noh Y, Lee SK, Seo SW, et al. Reduced brain subcortical volumes in patients with glaucoma: a pilot neuroimaging study using the region-of-interest-based approach. *BMC Neurol*. 2022;22:9. <https://doi.org/10.1186/s12883-022-02807-x>.
276. Boucard CC, Hanekamp S, Ćurčić-Blake B, Ida M, Yoshida M, Cornelissen FW. Neurodegeneration beyond the primary visual pathways in a population with a high incidence of normal-pressure glaucoma. *Ophthalmic Physiol Opt* 2016;36:344–53. <https://doi.org/10.1111/opo.12297>.
277. Giorgio A, Zhang J, Costantino F, De Stefano N, Frezzotti P. Diffuse brain damage in normal tension glaucoma. *Hum Brain Mapp* 2018;39:532–41. <https://doi.org/10.1002/hbm.23862>.
278. Nucci C, Martucci A, Cesareo M, Mancino R, Russo R, Bagetta G, et al. Brain involvement in glaucoma: Advanced neuroimaging for understanding and monitoring a new target for therapy. *Curr Opin Pharmacol* 2013;13:128–33. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2012.08.004>.
279. Neacșu AM, Ferechide D. Glaucoma – a neurodegenerative disease with cerebral neuroconnectivity elements. *Rom J Ophthalmol* 2022;66:219–24. <https://doi.org/10.22336/rjo.2022.43>.
280. Martucci A, Di Giuliano F, Minosse S, Pocobelli G, Nucci C, Garaci F. MRI and clinical biomarkers overlap between glaucoma and Alzheimer’s disease. *Int J Mol Sci*. 2023;24:14932. <https://doi.org/10.3390/ijms241914932>.
281. Tamura H, Kawakami H, Kanamoto T, Kato T, Yokoyama T, Sasaki K, et al. High frequency of open-angle glaucoma in Japanese patients with Alzheimer’s disease. *J Neurol Sci*. 2006;246:79–83. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2006.02.009>.
282. Pelletier AA, Théorêt MÈ, Boutin T, Kergoat MJ, Massoud F, Latour J, et al. Prevalence of glaucoma in hospitalized older adults with alzheimer’s disease. *Can J Neurol Sci* 2014;41:206–9. <https://doi.org/10.1017/S0317167100016590>.
283. Lin IC, Wang YH, Wang TJ, Wang IJ, Shen YD, Chi NF, et al. Glaucoma, Alzheimer’s disease, and Parkinson’s disease: an 8-year population-based follow-up study. *PLoS One*. 2014;9:e108938. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0108938>.
284. Moon JY, Kim HJ, Park YH, Park TK, Park EC, Kim CY, et al. Association between Open-Angle Glaucoma and the Risks of Alzheimer’s and Parkinson’s Diseases in South Korea: A 10-year Nationwide Cohort Study. *Sci Rep* 2018;8:4–11. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-29557-6>.

285. Kessing LV, Lopez AG, Andersen PK, Kessing SV. No increased risk of developing Alzheimer disease in patients with glaucoma. *J Glaucoma*. 2007;16:47-51. <https://doi.org/10.1097/IJG.0b013e31802b3527>
286. Ou Y, Grossman DS, Lee PP, Sloan FA. Glaucoma, Alzheimer disease and other dementia: A longitudinal analysis. *Ophthalmic Epidemiol*, 2012;19:285–92. <https://doi.org/10.3109/09286586.2011.649228>.
287. Bayer AU, Ferrari F, Erb C. High occurrence rate of glaucoma among patients with Alzheimer's disease. *Eur Neurol*. 2002;47(3):165–168. <https://doi.org/10.1159/000047976>.
288. Mullany S, Xiao L, Qassim A, Marshall H, Gharahkhani P, Macgregor S, et al. Normal-tension glaucoma is associated with cognitive impairment. *Br J Ophthalmol* 2022;106:952–6. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2020-317461>.
289. Chen YY, Lai YJ, Yen YF, Shen YC, Wang CY, Liang CY, et al. Association between normal tension glaucoma and the risk of Alzheimer's disease: A nationwide population-based cohort study in Taiwan. *BMJ Open* 2018;8. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-022987>.
290. Sen S, Saxena R, Tripathi M, Vibha D, Dhiman R. Neurodegeneration in Alzheimer's disease and glaucoma: overlaps and missing links. *Eye* 2020;34:1546–53. <https://doi.org/10.1038/s41433-020-0836-x>.
291. Lai SW, Lin CL, Liao KF. Glaucoma may be a non-memory manifestation of Alzheimer's disease in older people. *Int Psychogeriatrics* 2017;29:1535–41. <https://doi.org/10.1017/S1041610217000801>.
292. Cesareo M, Martucci A, Ciuffoletti E, Mancino R, Cerulli A, Sorge RP, et al. Association between Alzheimer's disease and glaucoma: A study based on Heidelberg retinal tomography and frequency doubling technology perimetry. *Front Neurosci*. 2015;9:479. <https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00479>
293. den Haan J, Verbraak FD, Visser PJ, Bouwman FH. Retinal thickness in Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimer's Dement Diagnosis, Assess Dis Monit* 2017;6:162–70. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2016.12.014>.
294. Zabel P, Kałużny JJ, Wilkość-Dębczyńska M, Gębska-Toloczko M, Suwała K, Kucharski R, et al. Peripapillary retinal nerve fiber layer thickness in patients with alzheimer's disease: A comparison of eyes of patients with alzheimer's disease, primary open-angle glaucoma, and preperimetric glaucoma and healthy controls. *Med Sci Monit* 2019;25:1001–8. <https://doi.org/10.12659/MSM.914889>.
295. Zabel P, Kaluzny JJ, Wilkosc-Debczynska M, Gębska-Toloczko M, Suwała K, Zabel K, et al. Comparison of retinal microvasculature in patients with Alzheimer's disease and primary open-angle glaucoma by optical coherence tomography angiography. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2019;60:3447–55. <https://doi.org/10.1167/IOVS.19-27028>.
296. Zabel P, Kaluzny JJ, Zabel K, Kaluzna M, Lamkowski A, Jaworski D, et al. Quantitative assessment of retinal thickness and vessel density using optical coherence tomography angiography in patients with Alzheimer's disease and glaucoma. *PLoS One*. 2021;16:e0248284. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248284>
297. Cunha JP, Proença R, Dias-Santos A, Melancia D, Almeida R, Águas H, et al. Choroidal thinning: Alzheimer's disease and aging. *Alzheimer's Dement Diagnosis, Assess Dis Monit* 2017;8:11–7. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2017.03.004>.

298. Park HYL, Lee NY, Shin HY, Park CK. Analysis of macular and peripapillary choroidal thickness in glaucoma patients by enhanced depth imaging optical coherence tomography. *J Glaucoma* 2014;23:225–31. <https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000000045>.
299. Barbuskaite D, Oernbo EK, Wardman JH, Toft-Bertelsen TL, Conti E, Andreassen SN, et al. Acetazolamide modulates intracranial pressure directly by its action on the cerebrospinal fluid secretion apparatus. *Fluids Barriers CNS*. 2022;19:48. <https://doi.org/10.1186/s12987-022-00348-6>
300. Murdoch I. People and eyes: Statistics in ophthalmology. *Community Eye Heal J* 1998;11:43.
301. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2018 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2018;25:1105–87. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3281fc975a>.
302. Margevičiūtė R, Bagdonas A, Butkus K, Kuzmickienė J, Vaitkevičius A, Kaubrys G, et al. Adenbruko kognityvinio tyrimo metodikos – taisytos adaptacija lietuviškai kalbantiems gyventojams (ACE-R(LT)). *Neurol Semin*. 2013;17:29–36.
303. Mioshi E, Dawson K, Mitchell J, Arnold R HJ. The Addenbrooke’s Cognitive Examination Revised (ACE-R): a brief cognitive test battery for dementia screening. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006;21:1078–85. <https://doi.org/0.1002>.
304. Addenbrooke’s cognitive examination-III (ACE-III(LT)). Administravimo ir taškų skaičiavimo vadovas (projektas Nr. S-132); vertimas, adaptavimas ir validizavimas taikyti Lietuvoje. 2024.
305. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerija. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro įsakymas dėl Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2000 m. liepos 4 d. įsakymo Nr. 382 „Dėl Alzheimerio ligos diagnozavimo ir gydymo metodų bei Alzheimerio ligos diagnostinių kriterijų patvirtinimo“. Vilnius.
306. Protinės būklės mini tyrimas (MMSE). *Neurol Semin* 2000;2:18-9.
307. Rakusa M, Jensterle J, Mlakar J. Clock Drawing Test: A Simple Scoring System for the Accurate Screening of Cognitive Impairment in Patients with Mild Cognitive Impairment and Dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2018;45:326–34. <https://doi.org/10.1159/000490381>.
308. Brusini P, Salvétat ML, Zeppieri M. How to measure intraocular pressure: An updated review of various tonometers. *J Clin Med* 2021;10. <https://doi.org/10.3390/jcm10173860>.
309. Fountas KN, Sitkauskas A, Feltes CH, Kapsalaki EZ, Dimopoulos VG, Kassam M, et al. Is non-invasive monitoring of intracranial pressure waveform analysis possible? Preliminary results of a comparative study of non-invasive vs. invasive intracranial slow-wave waveform analysis monitoring in patients with traumatic brain injury. *Med Sci Monit* 2005;11:CR58-63.
310. Adhi M, Liu JJ, Qavi AH, Grulkowski I, Lu CD, Mohler KJ, et al. Choroidal analysis in healthy eyes using swept-source optical coherence tomography compared to spectral domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2014;157:1272-1281.e1. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2014.02.034>.
311. Kishi S. Impact of swept source optical coherence tomography on ophthalmology. *Taiwan J Ophthalmol* 2016;6:58–68. <https://doi.org/10.1016/j.tjo.2015.09.002>.

312. Gkouskou K, Vasiliogiannakopoulou T, Andreacos E, et al. COVID-19 enters the expanding network of apolipoprotein E4-related pathologies. *Redox Biol* 2021;41:101938. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2021.101938>
313. Schwarz CG, Gunter JL, Wiste HJ, Przybelski SA, Weigand SD, Ward CP, et al. A large-scale comparison of cortical thickness and volume methods for measuring Alzheimer's disease severity. *NeuroImage Clin* 2016;11:802–12. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2016.05.017>.
314. Stoskuvienė A, Chaleckas E, Grusauskienė E, Bartusis L, Celikkaya G, Januleviciene I, et al. Associations between cerebral perfusion pressure, hemodynamic parameters, and cognitive test values in normal-tension glaucoma patients, Alzheimer's disease patients, and healthy controls. *Medicina (Kaunas)* 2025;61:972. <https://doi.org/10.3390/medicina61060972>.
315. Cheng Y, Lin L, Huang P, Zhang J, Wang Y, Pan X. Hypotension with neurovascular changes and cognitive dysfunction: An epidemiological, pathobiological, and treatment review. *Chin Med J (Engl)* 2025;138:405–18. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000003103>.
316. Siaudvytyte L, Januleviciene I, Daveckaitė A, Ragauskas A, Bartusis L, Kucinoviene J, et al. Literature review and meta-analysis of translaminal pressure difference in open-angle glaucoma. *Eye* 2015;29:1242–50. <https://doi.org/10.1038/eye.2015.127>.
317. Bothwell SW, Janigro D, Patabendige A. Cerebrospinal fluid dynamics and intracranial pressure elevation in neurological diseases. *Fluids Barriers CNS* 2019;16:9. <https://doi.org/10.1186/s12987-019-0129-6>.
318. Pšemenėckienė G, Petrikonis K, Rastenytė D. Polymorphisms of proinflammatory cytokines in relation to APOE epsilon 4 and risk of Alzheimer's disease in the Lithuanian population. *Medicina (Kaunas)* 2019;55:689. <https://doi.org/10.3390/medicina55100689>.
319. Liutkeviciene R, Vilkeviciute A, Smalinskiene A, Tamosiunas A, Petkeviciene J, Zaliuniene D, et al. The role of apolipoprotein E (rs7412 and rs429358) in age-related macular degeneration. *Ophthalmic Genet* 2018;39:457–62. <https://doi.org/10.1080/13816810.2018.1479429>.
320. Wang Y, Zhou YF, Zhao BY, Gu ZY, Li SL. Apolipoprotein E gene ε4ε4 is associated with elevated risk of primary open angle glaucoma in Asians: a meta-analysis. *BMC Med Genet* 2014;15:60. <https://doi.org/10.1186/1471-2350-15-60>.
321. Margeta MA, Letcher SM, Igo RP, Cooke Bailey JN, Pasquale LR, Haines JL, et al. Association of APOE with primary open-angle glaucoma suggests a protective effect for APOE ε4. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2020;61:3.
322. Huang YWA, Bo Z, Wernig M, Südhof TC. ApoE2, ApoE3 and ApoE4 Differentially Stimulate APP Transcription and Aβ Secretion. *Cell* 2017;168:427–441. <https://doi.org/10.1177/0022146515594631>.
323. Salobrar-García E, De Hoz R, Ramírez AI, López-Cuenca I, Rojas P, Vazirani R, et al. Changes in visual function and retinal structure in the progression of Alzheimer's disease. *PLoS One* 2019;14:e0220535. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220535>.
324. Moncaster JA, Moir RD, Burton MA, Chadwick O, Minaeva O, Alvarez VE, et al. Alzheimer's disease amyloid-β pathology in the lens of the eye. *Exp Eye Res* 2022;221. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2022.108974>.
325. Leung CKS, Mohamed S, Leung KS, Cheung CYL, Chan SLW, Cheng DKY, et al. Retinal nerve fiber layer measurements in myopia: An optical coherence tomography study. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:5171–6. <https://doi.org/10.1167/iovs.06-0545>.

326. Muhiddin HS, Mayasari AR, Umar BT, Sirajuddin J, Patellongi I, Islam IC, et al. Choroidal thickness in correlation with axial length and myopia degree. *Vision* 2022;6:16. <https://doi.org/10.3390/vision6010016>.
327. Belovay GW, Goldberg I. The thick and thin of the central corneal thickness in glaucoma. *Eye* 2018;32:915–23. <https://doi.org/10.1038/s41433-018-0033-3>.
328. Diniz-Filho A, Delano-Wood L, Daga FB, Cronemberger S, Medeiros FA. Association between neurocognitive decline and visual field variability in glaucoma. *JAMA Ophthalmol* 2017;135:734–9. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2017.1279>.
329. Trick GL, Trick LR, Morris P, Wolf M. Visual field loss in senile dementia of the Alzheimer's type. *Neurology* 1995;45:68-74.
330. Mansoori T, Balakrishna N, Viswanath K. Influence of disc area on retinal nerve fiber layer thickness measurement by spectral domain optical coherence tomography. *Indian J Ophthalmol* 2014;62:615–8. <https://doi.org/10.4103/0301-4738.121134>.
331. Alamouti B, Funk J. Retinal thickness decreases with age: An OCT study. *Br J Ophthalmol* 2003;87:899–901. <https://doi.org/10.1136/bjo.87.7.899>.
332. Deng Y, Wang H, Simms AG, Hu H, Zhang J, Gameiro GR, et al. Age-related focal thinning of the ganglion cell-inner plexiform layer in a healthy population. *Quant Imaging Med Surg* 2022;12:3034–48. <https://doi.org/10.21037/qims-21-860>.
333. Armstrong RA. Alzheimer's disease patients may reflect differential pathology in the primary visual cortex. *Optom Vis Sci* 1996;73:677-82.
334. Jonas JB, Gusek GC, Naumann GOH. Optic disc, cup and neuroretinal rim size, configuration and correlations in normal eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988; 29:1151-8.
335. Ferrari L, Huang SC, Magnani G, Ambrosi A, Comi G, Leocani L. Optical Coherence Tomography Reveals Retinal Neuroaxonal Thinning in Frontotemporal Dementia as in Alzheimer's Disease. *J Alzheimer's Dis* 2017;56:1101–7. <https://doi.org/10.3233/JAD-160886>.
336. Fraser C, Lueck CJ. Optical coherence tomography: A window to the brain? *Pract Neurol* 2021;21:313–21. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2020-002824>.
337. Martinez A, Proupim N, Sanchez M. Retinal nerve fibre layer thickness measurements using optical coherence tomography in migraine patients. *Br J Ophthalmol* 2008;92:1069–75. <https://doi.org/10.1136/bjo.2008.137471>.
338. Moreno-Ramos T, Benito-León J, Villarejo A, Bermejo-Pareja F. Retinal nerve fiber layer thinning in dementia associated with parkinson's disease, dementia with lewy bodies, and alzheimer's disease. *J Alzheimer's Dis* 2013;34:659–64. <https://doi.org/10.3233/JAD-121975>.
339. Cunha JP, Proença R, Dias-Santos A, Almeida R, Águas H, Alves M, et al. OCT in Alzheimer's disease: thinning of the RNFL and superior hemiretina. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2017;255:1827–35. <https://doi.org/10.1007/s00417-017-3715-9>.
340. Lad EM, Mukherjee D, Stinnett SS, Cousins SW, Potter GG, Burke JR, et al. Evaluation of inner retinal layers as biomarkers in mild cognitive impairment to moderate Alzheimer's disease. *PLoS One* 2018;13:e0192646. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192646>.
341. Airen S, Shi C, Liu Z, Levin BE, Signorile JF, Wang J, et al. Focal alteration of the intraretinal layers in neurodegenerative disorders. *Ann Eye Sci* 2020;5:1. <https://doi.org/10.21037/aes.2019.12.04>.
342. Cunha JP, Proença R, Dias-Santos A, Melancia D, Almeida R, Águas H, et al. Choroidal thinning: Alzheimer's disease and aging. *Alzheimers Dement (Amst)* 2017;8:11-7. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2017.03.004>.

343. Kojima H, Hirooka K, Nitta E, Sonoda S, Sakamoto T. Peripapillary and macular choroidal area in patients with normal-tension glaucoma. *PLoS One* 2018;13:1–9. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204183>.
344. Eknayan D, Hurley RA, Taber KH. The clock drawing task: common errors and functional neuroanatomy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2012 Summer;24(3):260–265. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.12070180>.
345. Ito Y, Sasaki M, Takahashi H, Nozaki S, Matsuguma S, Motomura K, et al. Quantitative assessment of the retina using OCT and associations with cognitive function. *Ophthalmology* 2020;127:107-18. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2019.05.021>.
346. Iseri PK, Altinas Z, Tokay T, xen Yüksel N. Relationship between Cognitive Impairment and Retinal Morphological and Visual Functional Abnormalities in Alzheimer Disease. *J Neuro-Ophthalmology* 2006;26:18–24.
347. Cunha LP, Lopes LC, Costa-Cunha LVF, Costa CF, Pires LA, Almeida ALM, et al. Macular thickness measurements with frequency domain-oct for quantification of retinal neural loss and its correlation with cognitive impairment in Alzheimer?S disease. *PLoS One* 2016;11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153830>.
348. Yoshikawa T, Obayashi K, Miyata K, Saeki K, Ogata N. Lower Cognitive Function in Patients With Functionally and Structurally Severe Glaucoma: The LIGHT Study. *J Glaucoma* 2021;30:882–6. <https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000001923>.
349. Zheng C, Zeng R, Wu G, Hu Y, Yu H. Beyond Vision: A View from Eye to Alzheimer’s Disease and Dementia. *J Prev Alzheimer’s Dis* 2024;11:469–83. <https://doi.org/10.14283/jpad.2023.118>.
350. Wang X, Chen W, Zhao W, Miao M. Risk of glaucoma to subsequent dementia or cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Aging Clin Exp Res* 2024;36:1789-1802. <https://doi.org/10.1007/s40520-024-02811-w>.
351. Albert MS. Changes in cognition. *Neurobiol Aging* 2011;32(Suppl 1):S58-63. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2011.09.010>.
352. Budson AE, Kowall NW. The handbook of Alzheimer’s disease and other dementias. Chichester: Wiley-Blackwell; 2011. <https://doi.org/10.1002/9781444344110>.
353. Sheehan B. Assessment scales in dementia. *Ther Adv Neurol Disord*, 2012;5:349–58. <https://doi.org/10.1177/1756285612455733>.
354. Kuzmickienė J. Kognityvinių ir demografinių rodiklių reikšmė prognozuojant Alzheimerio ligos atsaką į gydymą [doctoral thesis]. Vilnius: Vilniaus universitetas; 2020. <https://doi.org/10.15388/vu.thesis.99>.
355. Shen Y, Shi Z, Jia R, Zhu Y, Cheng Y, Feng W, et al. The attenuation of retinal nerve fiber layer thickness and cognitive deterioration. *Front Cell Neurosci* 2013;7:1–7. <https://doi.org/10.3389/fncel.2013.00142>.
356. Shi Z, Zheng H, Hu J, Jiang L, Cao X, Chen Y, et al. Retinal nerve fiber layer thinning is associated with brain atrophy: a longitudinal study in nondemented older adults. *Front Aging Neurosci* 2019;11:69. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00069>.
357. Knoll B, Simonett J, Volpe NJ, Farsiu S, Ward M, Rademaker A, et al. Retinal nerve fiber layer thickness in amnesic mild cognitive impairment: Case-control study and meta-analysis. *Alzheimer’s Dement Diagnosis, Assess Dis Monit* 2016;4:85–93. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2016.07.004>.
358. Stern Y. Cognitive reserve in ageing. *Lancet Neurol* 2013;11:1006–12. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70191-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70191-6).
359. Leandrou S, Mamais I, Petroudi S, Kyriacou PA, Reyes-Aldasoro CC, Pattichis CS. Hippocampal and entorhinal cortex volume changes in Alzheimer’s disease patients

- and mild cognitive impairment subjects. In: 2018 IEEE EMBS International Conference on Biomedical & Health Informatics (BHI); 2018 Mar 4–7; Las Vegas, NV, USA. Piscataway (NJ): IEEE; 2018. p. 235–8. <https://doi.org/10.1109/BHI.2018.8333412>.
360. Hsu YY, Du AT, Schuff N, Weiner MW. Magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopy in dementias. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2001;14:145–66. <https://doi.org/10.1177/089198870101400308>.
 361. Schuff N, Woerner N, Boreta L, Kornfield T, Shaw LM, Trojanowski JQ, et al. MRI of hippocampal volume loss in early Alzheimer's disease in relation to ApoE genotype and biomarkers. *Brain* 2009;132:1067–77. <https://doi.org/10.1093/brain/awp007>.
 362. Petroudi S. Quantitative MRI brain studies in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a methodological review. *IEEE Rev Biomed Eng* 2018;11:4–15. <https://doi.org/10.1109/RBME.2018.2796598>.
 363. Frezzotti P, Giorgio A, Motolese I, De Leucio A, Iester M, Motolese E, et al. Structural and functional brain changes beyond visual system in patients with advanced glaucoma. *PLoS One* 2014;9:e105931. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0105931>.
 364. Wang Y, Wang X, Zhou J, Qiu J, Yan T, Xie Y, et al. Brain morphological alterations of cerebral cortex and subcortical nuclei in high-tension glaucoma brain and its associations with intraocular pressure. *Neuroradiology* 2020;62:495–502. <https://doi.org/10.1007/s00234-019-02347-1>.
 365. Gelfand JM, Goodin DS, Boscardin WJ, Nolan R, Cuneo A, Green AJ. Retinal axonal loss begins early in the course of multiple sclerosis and is similar between progressive phenotypes. *PLoS One* 2012;7(5):e36847. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0036847>.
 366. Chua SYL, Lascaratos G, Atan D, Zhang B, Reisman C, Khaw PT, et al. Relationships between retinal layer thickness and brain volumes in the UK Biobank cohort. *Eur J Neurol* 2021;28:1490–8. <https://doi.org/10.1111/ene.14706>.
 367. Ulain N, Shaikh RM, Malik TG. Pattern of RNFL Damage in Early-and Late-Stage Primary Open-Angle Glaucoma Using the Disc Damage Likelihood Scale and Optical Coherence Tomography. *Turkish J Ophthalmol* 2025;55:127–31. <https://doi.org/10.4274/tjo.galenos.2025.88834>.
 368. Ong YT, Hilal S, Cheung CY, Venketasubramanian N, Niessen WJ, Vrooman H, et al. Retinal neurodegeneration on optical coherence tomography and cerebral atrophy. *Neurosci Lett* 2015;584:12–6. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2014.10.010>.
 369. Schmidt MF, Storrs JM, Freeman KB, Jack CR, Turner ST, Griswold ME, et al. A comparison of manual tracing and FreeSurfer for estimating hippocampal volume over the adult lifespan. *Hum Brain Mapp* 2018;39:2500–13. <https://doi.org/10.1002/hbm.24017>.
 370. Hasan K, Mwangi B, Cao B, Keser Z, Tustison; Nicholas J; Kochunov P, Frye RE., et al. Entorhinal cortex thickness across the human lifespan. *J Neuroimaging* 2016;26:278–282. <https://doi.org/10.1111/jon.12297>.
 371. Ezzati A, Katz MJ, Zammit AR, Lipton ML, Zimmerman ME, Sliwinski MJ, et al. With verbal episodic and spatial memory in older adults. 2017;93:380–5. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2016.08.016>.
 372. Chakraborty R, Read SA, Collins MJ. Diurnal variations in axial length, choroidal thickness, intraocular pressure, and ocular biometrics. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:5121–9. <https://doi.org/10.1167/iovs.11-7364>.

373. Bader I, Groot C, Tan HS, Milongo JMA, den Haan J, Verberk IMW, et al. Rationale and design of the BeyeOMARKER study: prospective evaluation of blood- and eye-based biomarkers for early detection of Alzheimer's disease pathology in the eye clinic. *Alzheimers Res Ther* 2024;16:67. <https://doi.org/10.1186/s13195-024-01545-1>.
374. Robinson JL, Richardson H, Xie SX, Suh E, Van Deerlin VM, Alfaro B, et al. The development and convergence of co-pathologies in Alzheimer's disease. *Brain* 2021;144:953–62. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa438>.
375. Tosun D, Yardibi O, Benzinger TLS, Kukull WA, Masters CL, Perrin RJ, et al. Identifying individuals with non-Alzheimer's disease co-pathologies: A precision medicine approach to clinical trials in sporadic Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement* 2024;20:421–36. <https://doi.org/10.1002/alz.13447>.
376. Mitchell AK, Ehrenkranz R, Franzen S, Han SH, Shakur M, McGowan M, et al. Analysis of eligibility criteria in Alzheimer's and related dementias clinical trials. *Sci Rep.* 2024;14:12554. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-65767-x>

STRAIPSNIAI, KURIUOSE SKELBIAMI DISERTACIJOS REZULTATAI

1. **Stoskuviene A.**, Chaleckas E., Grusauskiene E., Bartusis L., Celikkaya G., Januleviciene I., Vaitkus A., Ragauskas A., Hamarat Y. Associations Between Cerebral Perfusion Pressure, Hemodynamic Parameters and Cognitive Test Values in Normal-Tension Glaucoma Patients, Alzheimer's Disease Patients, and Healthy Controls. *Medicina*, 2025;61(6), 1-14. [Citav. rodiklis: 2,4, bendr. cit. rod.: 3,037, kvartilis: Q1].
2. **Stoskuviene A.**, Siaudvytyte L., Januleviciene I., Vaitkus A., Simiene E., Bakstyle V., Ragauskas A., Antman G., Siesky B., Harris A. The Relationship between Intracranial Pressure and Visual Field Zones in Normal-Tension Glaucoma Patients. *Diagnostics (Basel)*. 2023 Jan 4; 13(2):174. [Citav. rodiklis.: 3.0, bendr. cit. rod.: 3,3, kvartilis: Q2].
3. **Daveckaite A.**, Grusauskiene E., Petrikonis K., Siaudvytyte L., Vaitkus A., Januleviciene I. Cognitive Functions and Normal Tension Glaucoma. *Indian J Ophthalmol*. 2017 Oct;65(10):974-978. [Citav. rodiklis: 1,8, bendr. cit. rod.: 2,4, kvartilis: Q3].

KONFERENCIJOS, KURIOSE BUVO SKELBTI DISERTACIJOS REZULTATAI

1. **Daveckaitė A.**, Siaudyvytė L., Januleviciene I., Skruodyte J., Petrikonis K., Vaitkus A., Harris, A. Differences between central retinal and optic nerve disc parameters in patients with Alzheimer's disease, normal tension glaucoma, and healthy controls using SS-OCT. Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO). Annual Meeting, Stand Strong for Science: Stand for Strong Vision Science, April 29 – May 3, 2018, Honolulu, Hawaii, United States.
2. **Daveckaitė A.** Tinklainės tomografiniai ypatumai glaukomų atveju. Lietuvos glaukomos draugijos metinė konferencija „Glaukomų perspektyva: vakar, šiandien, rytoj“, 2017 m. gegužės 19 d., Kaunas, Lietuva.
3. **Daveckaitė A.**, Janulevičienė I., Šiaudyvytė L., Skruodytė J., Vaitkus A. Comparison of hemodynamic and optical coherence tomography angiography parameters in patients with normal-tension glaucoma and healthy individuals. X National Doctoral Scientific Conference “Science for Health”: Book of Abstracts. 2017 m. balandžio mėn. 17 d., Kaunas, Lietuva.
4. **Daveckaitė A.**, Grušauskienė E., Petrikonis K., Vaitkus A., Rastenytė D., Šiaudyvytė L., Kuzmienė I., & Januleviciene I. Cognitive functions and normal tension glaucoma. 12th EGS Congress: 19–22 June 2016. Prague, Czech Republic.
5. **Daveckaitė A.**, Grušauskienė E., Petrikonis K., Vaitkus A., Šiaudyvytė L., Rastenytė D., Januleviciene I. Assessment of cognitive functions in patients with normal-tension glaucoma using the clock drawing test. IX National Doctoral Scientific Conference “Science for Health”: Book of Abstracts, April 13, 2016. Kaunas, Lietuva.

DISERTACIJOS TEMA SPAUSDINTI DARBAI

Straipsnis publikuotas atvirosios prieigos žurnale.

Original Article

Cognitive functions and normal tension glaucoma

Akvilė Daveckaitė, Evelina Grusauskienė¹, Kestutis Petrikonis¹, Antanas Vaitkus¹, Lina Siaudvytytė, Ingrida Januleviciene

Purpose: Only a few studies have analyzed the potential link between glaucoma and cognitive function impairment. They have found controversial results. This study aims to perform quick cognitive function assessment with clock drawing test (CDT) using two different scoring systems and compare between normal tension glaucoma (NTG) and cataract patients. **Methods:** Totally, 30 NTG and 30 patients with cataracts were included in a prospective, pilot study. The predrawn circle was given, and patients were asked to draw the clock showing a time of 11:10. The test was evaluated using two methods – Freund method using a 7-point scoring scale (optimal cutoff ≤ 4) and Rakusa using a 4-point scoring scale (optimal cutoff ≤ 3). The level of significance was set at $P < 0.05$. **Results:** CDT result was significantly better in cataract group than in NTG group: 3.5 (2) versus 2 (2) by Freund, ($P = 0.003$) and 6.5 (1) versus 4.5 (2.75) by Rakusa, respectively ($P = 0.004$). Sixty percent ($n = 18$) of NTG group and 10% ($n = 3$) of cataract group patients completed the CDT in the specific picture manner (the short hand on 11 and the long hand between 11 and 12), ($P = 0.001$). **Conclusions:** Lower CDT results were seen in NTG patients according to two different scoring systems. NTG patients showed a specific manner of drawing. Further prospective studies are needed to investigate the CDT reliability as fast screening test of cognitive function impairment in glaucoma patients.

Key words: Cataract, clock drawing test, cognitive function, normal tension glaucoma

Glaucoma is the second leading cause of blindness worldwide. It is predicted to reach a number of 79.6 million, of whom 5.9 million will be bilaterally blind, by 2020.^[1] With a growing elderly population, more people are at the risk of visual impairment due to chronic eye diseases caused by aging processes as well as dementia.^[2]

Dementia affects many older people in different countries every year. According to the World Health Organization, there are 35.6 million people suffering from dementia world over. It is predicted that by 2030 this number will increase to 65.7 million.^[3] Alzheimer's disease (AD) is the most common form of dementia in the elderly.^[4]

There is some evidence that AD may be more frequent among glaucoma patients. Common genetic risk factors and similar pathological changes in the optic nerves have been demonstrated.^[5,6] It has been hypothesized that these two neurodegenerative disorders may have common pathogenetic pathways.^[7] A causal relationship might be explained by decreased cerebrospinal fluid pressure (CSFP) in patients with AD. The results of a study by Wostyn *et al.* supported idea that elevated intraocular pressure (IOP), reduced CSFP, or both determinate an abnormally high translaminal pressure difference (TPD), which plays an important role in glaucomatous optic nerve damage. Recently, researchers have

emphasized that an abnormally high TPD could be the reason for developing glaucoma in AD patients.^[8]

Associations between age-related degenerative eye diseases including cataract, glaucoma, age-related macular degeneration (AMD), and dementia have been suggested. Several studies found an association between AMD and decreased cognitive function,^[9-12] while no such relation was found between cataract and cognitive function impairment.^[13-16] Only a few studies analyzed the potential link between glaucoma and cognitive function impairment and found controversial results.^[17-20]

A lot of screening tests are applied for cognitive function assessment. One of them is Clock Drawing Test (CDT), which matches all requirements of an ideal cognitive screening test. Basic cognitive skills are evaluated while drawing a simple clock.^[21] There are many CDT scoring systems. We used two different methods: method of Freund, which uses a 7-point scoring scale^[22] and method of Rakusa, which uses a 4-point scoring scale.^[23]

Expecting that glaucoma and AD may have common pathogenetic pathways, the aim of our study was to compare cognitive function levels in two different eye diseases: NTG and cataract. We hypothesized that NTG patients as

Access this article online

Website:

www.ijo.in

DOI:

10.4103/ijo.IJO_756_16

Quick Response Code:



Departments of Ophthalmology and ¹Neurology, Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas 50009, Lithuania

Correspondence to: Prof. Ingrida Januleviciene, Department of Ophthalmology, Lithuanian University of Health Sciences, Eiveniu 2, LT-50161, Kaunas, Lithuania. E-mail: ingrida.januleviciene@kaunoklinikos.lt

Manuscript received: 27.09.16; Revision accepted: 19.07.17

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 License, which allows others to remix, tweak, and build upon the work non-commercially, as long as the author is credited and the new creations are licensed under the identical terms.

For reprints contact: reprints@medknow.com

Cite this article as: Daveckaitė A, Grusauskienė E, Petrikonis K, Vaitkus A, Siaudvytytė L, Januleviciene I. Cognitive functions and normal tension glaucoma. Indian J Ophthalmol 2017;65:974-8.

neurodegenerative disease representative will have poorer CDT scores compared to cataract patients.

Methods

Thirty NTG and 30 patients with uncomplicated cataracts were included in a prospective, pilot study. The research followed the tenets of the Declaration of Helsinki and consent of the Ethical Committee was obtained for the study protocol. All patients provided written informed consent before participation.

The inclusion criteria for patients in both groups were an age over 65 years, and best-corrected visual acuity (BCVA) of better eye ≥ 0.6 by Snellen chart. Patients were included in the NTG group if they were diagnosed with NTG by a glaucoma specialist and had characteristic OND changes, visual field loss consistent with glaucoma, and IOP < 21 mmHg before treatment. NTG group consisted of early and moderate glaucoma stages. Patients with uncomplicated cataract without evidence of glaucoma, IOP lower than 21 mmHg were included in the cataract group.

Patients with ocular conditions such as AMD and high degree myopia, who had a history of previous intraocular surgery, retinal or vitreous pathology, traumatic cataract, steroid or laser treatment, hypothyroidism or hyperthyroidism, uncompensated cardiovascular and pulmonary disorders, neurological and other diseases that could skew results were excluded from the study. Anamnesis was collected from patients and their medical records retrieved from their general practitioners. No neurological evaluation was performed.

Patients were examined under the same conditions: comfortably seated in a silent room after good instructions. All study procedures were conducted by one examiner AD. The predrawn circle of 10 cm diameter was given to patients, and they were asked to draw a clock showing the time 11:10: "This circle represents a clock face. Please put in numbers so that it looks like a clock and then set the time showing 10 min past 11." Many other times could be used like: 3:00, 3:40, 8:40, 2:45, and so on. There were no recommendations which time it was better to use; however, the time 11:10 was suggested because it appeared to be the most sensitive to neurocognitive dysfunction. This time included both visual fields and patients who had a tendency to be "pulled" (frontal pull due to executive dysfunction) while setting this time. Patients were allowed to self-correct. No clues were given. In general, there is no time limit to perform the test, and it usually takes about 2 min. The time was evaluated by the same examiner using chronometer. The timer was started after instructions were given and stopped on completion of drawing.

The test was evaluated by two different methods: method of Freund^[22] and the Rakusa system.^[23] The Freund scoring system uses 7-point evaluation scale: from 0 to 7 indicating poor to excellent cognitive status, respectively. Table 1 shows the scoring system's distribution into three categories and terms. For identification of cognitive problems, an optimal cutoff ≤ 4 was used. Freund scoring system provides excellent sensitivity (94.3%) and high specificity (87.4%).^[24]

Evaluation method of Rakusa uses a 4-point scoring scale, with 0–4 indicating from poor to excellent cognitive status [Table 2]. The optimal cutoff score for identification of cognitive problems is ≤ 3 . Method of Rakusa suggests that the cutoff 3 out of 4 points sensitivity for cognitive impairment is 87% and specificity is 93%.^[23]

The statistical data analysis was performed using software SPSS version 20.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA). All variables were defined by methods of descriptive statistics. The analysis of the quantitative variables included calculation of the mean and standard deviation ($\times$ [SD]). Student's *t*- and Mann-Whitney U-tests were used to compare two independent groups. Chi-square test was used to compare the frequencies of qualitative variables. The nonparametric

Table 1: Freund scoring system

Scores	Term
Times (0-3)	
1	One hand points to 2 (or symbol representative of 2)
2	Exactly two hands
3	Absence of intrusive marks, e.g., writing or hands indicating incorrect time, hand points to number 10, tic marks, time written in text
Numbers (0-2)	
1	Numbers are inside the clock circle
2	All numbers 1-12 are present, no duplicates or omissions
Spacing (0-2)	
1	Numbers spaced equally or nearly equally from each other
2	Numbers spaced equally or nearly equally from the edge of the circle

Table 2: Rakusa scoring system

Scores	Term
1	Number 12 is placed correctly
2	Numbers 3, 6, 9, 12 put symmetrically
3	Small arrow indicating 11
4	Big arrow indicating 2

Table 3: Normal tension glaucoma and cataract patients characteristics

	Cataract (n=30)	NTG (n=30)	P
Sex, n (%)			
Male	8 (26.7)	10 (33.3)	0.57
Female	22 (73.3)	20 (66.7)	
Age (years), mean (SD)	71.5 (7.5)	70.9 (5.5)	0.72
BCVA, mean (SD)	0.84 (0.15)	0.8 (0.14)	0.62

Chi-square test was used to compare categorical variables and Mann-Whitney U-test for continuous variables. *P* < 0.05 was considered to be statistically significant. NTG: Normal tension glaucoma, BCVA: Best corrected visual acuity, SD: Standard deviation

Spearman correlation coefficient was used. The level of significance was $P < 0.05$.

Results

Sixty patients (18; 30% men) were examined. Subject distribution by age, sex, and BCVA in NTG and cataract groups is shown in Table 3. The rates of systemic diseases did not differ significantly between groups [Table 4].

Mean CDT result was significantly better in the cataract group than the NTG group: 3.5 (2) and 2 (2) by Freund, ($P = 0.003$) and 6.5 (1) 4.5 and (2.75) by Rakusa, respectively ($P = 0.004$). We found probable cognitive dysfunction in 50% ($n = 15$) of patients by Freund and 76.7% ($n = 23$) by Rakusa in NTG group while in the cataract group, there were 16.7% ($n = 5$) and 50% ($n = 15$) patients, respectively. The most common CDT scores by Freund evaluation system were 4 in NTG and 7 in cataract group.

Table 4: The rates of systemic diseases and combinations of cardiovascular diseases rates in normal tension glaucoma and cataract groups

Disease	Cataract, n (%)	NTG, n (%)	P
Cardiovascular diseases	9 (30)	9 (30)	1.0
Diabetes mellitus	3 (10)	1 (3.3)	0.3
Asthma	1 (3.3)	1 (3.3)	1.0
Spinal hernia	1 (3.3)	1 (3.3)	1.0

Statistical comparisons were performed using χ^2 or Fisher's exact test.

Level $P < 0.05$ was considered to be statistically significant. Cardiovascular diseases (ischemic heart disease, arterial hypertension, myocardial infarction). NTG: Normal tension glaucoma

Table 5: The estimates of clock drawing test by Freund in normal tension glaucoma and cataract groups

CDT estimate	Cataract, n (%)	NTG, n (%)
0	0	1 (3.3)
1	1 (3.3)	2 (6.7)
2	0	0
3	2 (6.7)	5 (16.7)
4	2 (6.7)	7 (23.3)
5	2 (6.7)	6 (20)
6	8 (26.7)	2 (6.7)
7	15 (50)	7 (23.3)

Numbers in bold represent scores lower than cut-off value. Scores comparisons between groups. NTG: Normal tension glaucoma, CDT: Clock drawing test

Table 6: The estimates of clock drawing test by Rakusa in normal tension glaucoma and cataract groups

CDT estimate	Cataract, n (%)	NTG, n (%)
0	0	1 (3.3)
1	2 (6.7)	9 (30)
2	4 (13.3)	6 (20)
3	9 (30)	7 (23.3)
4	15 (50)	7 (23.3)

Numbers in bold format represent scores lower than cut-off value. Scores comparisons between groups. NTG: Normal tension glaucoma, CDT: Clock drawing test

According to Rakusa evaluation system, the most common CDT scores were 1 in NTG and 4 in cataract group. The most common CDT scores by Freund and Rakusa are presented in Tables 5 and 6.

Time for CDT completion did not differ statistically significantly between groups (cataract [96.03 (39.6)] vs. glaucoma [103.83 (39.2) sec], ($P = 0.446$)). CDT estimates by Freund correlated with those by Rakusa [Fig. 1].

Eighteen (60%) NTG patients had completed the CDT by the specific picture drawing the short hand on 11 and the long hand between 11 and 12 [Fig. 2]. Such a specific drawing manner was seen only in 3 (10%) cataract patients. This difference was statistically significant ($P = 0.001$).

Discussion

According to the hypothesis that NTG and AD share common risk factors and pathogenesis,^[5-8] we have performed quick cognitive function assessment with CDT and found lower CDT scores and higher probable cognitive dysfunction rate in NTG compared to cataract patients.

Other studies found similar results using different cognitive function assessment methods.^[17,19,20] Yochim and colleagues examined 41 glaucoma patients (aged 70 years) and found memory impairment in 20% (measured by the California Verbal Learning Test) and executive functioning impairment in 22% (verbal fluency subtest of the Delis-Kaplan Executive Functioning System).^[17] As 16% of American older adults have cognitive impairment in general, they have concluded that cognitive impairment may be common in older patients with glaucoma.^[17] Jefferis *et al.* in the systemic meta-analysis determined that glaucoma patients were more likely to have lower standardized Mini-Mental State Examination (sMMSE) scores.^[19] However, a significant relationship was lost when ordinal logistic regression was performed using the Mini-Mental State Exam Blind Version (MMblind test) scores. In MMblind test, items requiring vision are removed to give the blind version of the sMMSE. While Harabi *et al.* included

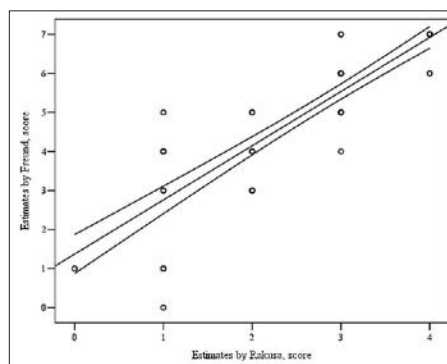


Figure 1: Correlation of estimates by Rakusa and Freund. Spearman's correlation coefficient, $r = 0.9$, $P < 0.001$. $Y = 1.371 + 1.388x$, where y : Estimates by Freund, x : Estimates by Rakusa

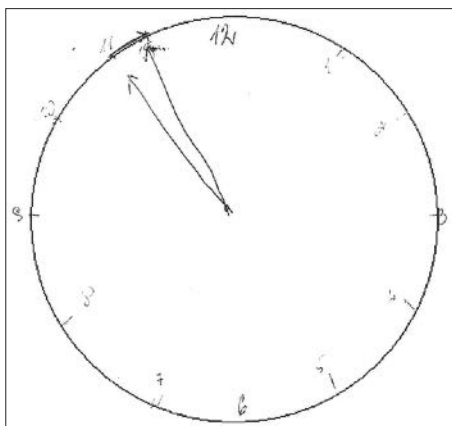


Figure 2: The specific drawing picture. Specific drawing character statistically significantly correlated with normal tension glaucoma diagnosis (Spearman's correlation coefficient 0.524, $P = 0.001$)

420 patients (aged 65) in their study and assessed that patients with glaucoma, AMD, Fuch's corneal dystrophy had statistically significantly lower cognitive scores than healthy controls (MMblind test).^[20] However, Ong *et al.* found no significant associations between cognitive dysfunction and cataract, AMD, or glaucoma (Abbreviated Mental Test was applied for 1179 participants aged 60–80 years).^[18]

We found that NTG patients drew CDT worse and their estimates were lower than those of the cataract group. Specific drawing seen in 60% of NTG patients may be associated with the loss of inhibition of the tendency to be pulled by perceptual features of the stimulus, or so called "frontal pull" (inhibition to stop after drawing first hand before starting another one). Accurate neuropsychological assessment should be suggested for patients with a suspicion of cognitive function decline.

Several studies showed correlation between cataract and cognitive impairment.^[13–16] In our study, 16.7% of cataract patients using Freund scoring system and 50% using the more strict Rakusa system were scored lower than cutoff values and were recommended for more detailed neurological examination. Cataract group consisted of various manifestations of cataract: clinically insignificant cataract in both or in one eye, clinically significant cataract in one eye with other eye already treated. A more detailed grouping of these patients could influence CDT results. However, the subgrouping of cataract group might not be significant due to small sample size in our study. Jefferis *et al.* divided cataract patients into three groups: those with no recorded diagnosis of cataract, those with a history of previous cataract surgery, and those with a diagnosis of cataract but who had not had previous surgery, and compared these groups to each other in various relations.^[19] They found that patients with cataract (treated and untreated) had higher sMMSE and MMblind scores compared to the no cataract group. These results disagree with the suggested theory of common cataract and cognitive impairment pathogenesis. It

is supposed that better visual acuity after cataract surgery or corrective glasses does not improve cognition. It might be that patients with a diagnosis of cataract or those who had undergone cataract surgery were more likely to be socially active and seeking better vision.

To the best of our knowledge, we performed the first study that used CDT for cognitive function evaluation in NTG patients. An ideal cognitive screening test has some requirements, and CDT matches them all. Simple clock drawing is capable of evaluating several cognitive skills: (a) comprehension, (b) planning, (c) visual memory and reconstruction, (d) ability to concentrate, (e) motor programming, execution, (f) numbering, (g) semantic instruction, (h) inhibition of the tendency to be pulled by perceptual features of the stimulus, and (i) visuospatial abilities.

There are a lot of different CDT scoring systems.^[22,25–27] Some of them are more precise and evaluate clock drawing in detail. In our opinion, the most essential feature of CDT is saving the time, so it is better to choose easier and quicker estimation systems as this is only a screening and not a diagnostic test. CDT is quick for subjects to perform, has high sensitivity and specificity and also correlates with MMSE – the gold standard for cognitive function screening.^[28] Some authors suggest that users be cautious when patients with low education take the CDT, but giving them a predrawn circle precludes the influence by education level.^[21] The weak part of CDT is that vision disorders may worsen the results because performance depends partly on the patient's vision. On the other hand, visual deterioration and limiting interaction should be considered as a distinct factor for cognitive dysfunction. We included patients with BCVA higher than 0.6 in the better eye. Mean BCVA of better eye was similar between the groups in our study (0.84 [0.15] and 0.8 [0.14] in cataract and glaucoma groups, respectively). Visual-field defects might have impact on CDT results, but they were not analyzed in our study.

CDT results, as well as results of other neuropsychological tests, can be influenced by poor patient motivation and understanding of the instructions arising from tiredness, self-doubt, physical, or mental disorders.^[28]

A remaining, intriguing question is the quality of glaucoma treatment. It is important to know if patients have enough knowledge of their disease, whether they take prescribed medications in a correct way if they have cognitive dysfunction. Poor adherence to treatment may adversely affect preventable vision loss. The recommended treatment for glaucoma may be disrupted not only by cognitive function impairment but also by mental health complications. Depression was mentioned as one of the negative factors seen in patients who used lower doses of medicine than recommended.^[29]

Performing detailed neuropsychological examination may help us find patients during preclinical AD stages. According to our results, cognitive function tests are easy to perform and reliable in detecting early cognitive impairment in NTG patients.

Conclusions

Normal tension glaucoma patients showed lower cognitive function scores and performed their test using a specific drawing style more often than those with cataracts. Further studies are needed to investigate the benefit of CDT as

a fast screening test for cognitive function assessment in normal tension glaucoma patients and evaluating possible connections between normal tension glaucoma and other neurodegenerative diseases as AD.

Financial support and sponsorship

Nil.

Conflicts of interest

There are no conflicts of interest.

References

- Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol* 2006;90:262-7.
- WHO. Factsheet N 282. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs282/en>. [Last accessed on 2015 Jul 01].
- Update on 2004 Background Paper, BP 6.11. Alzheimer Disease. Available from: http://www.who.int/medicines/areas/priority_medicines/BP6_11Alzheimer.pdf. [Last accessed on 2015 Jul 01].
- Khan TK, Alkon DL. Peripheral biomarkers of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2015;44:729-44.
- Tsilis AG, Tsilidis KK, Pelidou SH, Kitsos G. Systematic review of the association between Alzheimer's disease and chronic glaucoma. *Clin Ophthalmol* 2014;8:2095-104.
- Sadun AA, Bassi CJ. Optic nerve damage in Alzheimer's disease. *Ophthalmology* 1990;97:9-17.
- Heaton GR, Davis BM, Turner LA, Cordeiro MF. Ocular biomarkers of Alzheimer's disease. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem* 2015;15:117-25.
- Wostyn P, Audenaert K, De Deyn PP. Alzheimer's disease and glaucoma: Is there a causal relationship? *Br J Ophthalmol* 2009;93:1557-9.
- Baker ML, Wang JJ, Rogers S, Klein R, Kuller LH, Larsen EK, *et al*. Early age-related macular degeneration, cognitive function, and dementia: The Cardiovascular Health Study. *Arch Ophthalmol* 2009;127:667-73.
- Klaver CC, Ott A, Hofman A, Assink JJ, Breteler MM, de Jong PT, *et al*. Is age-related maculopathy associated with Alzheimer's disease? The Rotterdam study. *Am J Epidemiol* 1999;150:963-8.
- Clemons TE, Rankin MW, McBee WL. Age-Related Eye Disease Study Research Group. Cognitive impairment in the age-related eye disease study: AREDS report no 16. *Arch Ophthalmol* 2006;124:537-43.
- Wong TY, Klein R, Nieto FJ, Moraes SA, Mosley TH, Couper DJ, *et al*. Is early age-related maculopathy related to cognitive function? The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Ophthalmol* 2002;134:828-35.
- Tamura H, Tsukamoto H, Mukai S, Kato T, Minamoto A, Ohno Y, *et al*. Improvement in cognitive impairment after cataract surgery in elderly patients. *J Cataract Refract Surg* 2004;30:598-602.
- Gray CS, Karimova G, Hildreth AJ, Crabtree L, Allen D, O'connell JE, *et al*. Recovery of visual and functional disability following cataract surgery in older people: Sunderland cataract study. *J Cataract Refract Surg* 2006;32:60-6.
- Anstey KJ, Lord SR, Hennessy M, Mitchell P, Mill K, von Sanden C, *et al*. The effect of cataract surgery on neuropsychological test performance: A randomized controlled trial. *J Int Neuropsychol Soc* 2006;12:632-9.
- Jefferis JM, Mosimann UP, Clarke MP. Cataract and cognitive impairment: A review of the literature. *Br J Ophthalmol* 2011;95:17-23.
- Yochim BP, Mueller AE, Kane KD, Kahook MY. Prevalence of cognitive impairment, depression, and anxiety symptoms among older adults with glaucoma. *J Glaucoma* 2012;21:250-4.
- Ong SY, Cheung CY, Li X, Lamoureux EL, Ikram MK, Ding J, *et al*. Visual impairment, age-related eye diseases, and cognitive function: The Singapore Malay Eye study. *Arch Ophthalmol* 2012;130:895-900.
- Jefferis JM, Taylor JP, Collerton J, Jagger C, Kingston A, Davies K, *et al*. The association between diagnosed glaucoma and cataract and cognitive performance in very old people: Cross-sectional findings from the newcastle 85+ study. *Ophthalmic Epidemiol* 2013;20:82-8.
- Harrabi H, Kergoat MJ, Rousseau J, Boisjoly H, Schmaltz H, Moghadaszadeh S, *et al*. Age-related eye disease and cognitive function. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56:1217-21.
- Shulman KI. Clock-drawing: Is it the ideal cognitive screening test? *Int J Geriatr Psychiatry* 2000;15:548-61.
- Freund B, Gravenstein S, Ferris R, Burke BL, Shaheen E. Drawing clocks and driving cars. Use of brief tests of cognition to screen driving competency in older adults. *J Gen Intern Med* 2005;20:240-4.
- Rakusa M, Kogoj A. A clock drawing test-new scoring system. *Eur J Neurol* 2007;14:66.
- Lycke M, Ketelaars L, Boterberg T, Pottel L, Pottel H, Vergauwe P, *et al*. Validation of the Freund clock drawing test as a screening tool to detect cognitive dysfunction in elderly cancer patients undergoing comprehensive geriatric assessment. *Psychooncology* 2014;23:1172-7.
- Death J, Douglas A, Kenny RA. Comparison of clock drawing with mini mental state examination as a screening test in elderly acute hospital admissions. *Postgrad Med J* 1993;69:696-700.
- Goodglass H, Kaplan E. The Assessment of Aphasia and Related Disorders. 2nd ed. Philadelphia: Lea and Febiger; 1983.
- Wolf-Klein GP, Silverstone FA, Levy AP, Brod MS. Screening for Alzheimer's disease by clock drawing. *J Am Geriatr Soc* 1989;37:730-4.
- Assessment of Effort in Clinical Testing of Cognitive Functioning for Adults. The British Psychological Society; 2009. Available from: http://www.bps.org.uk/sites/default/files/documents/assessment_of_effort_in_clinical_testing_of_cognitive_functioning_for_adults.pdf. [Last accessed on 2017 Jun 01].
- Friedman DS, Okeke CO, Jampel HD, Ying GS, Plyler RJ, Jiang Y, *et al*. Risk factors for poor adherence to eyedrops in electronically monitored patients with glaucoma. *Ophthalmology* 2009;116:1097-105.



Article

The Relationship between Intracranial Pressure and Visual Field Zones in Normal-Tension Glaucoma Patients

Akville Stokuvienė ¹, Lina Siaudvytytė ¹, Ingrida Januleviciene ^{1,*}, Antanas Vaitkus ², Evelina Simiene ¹, Viktorija Bakstytė ¹, Arminas Ragauskas ³, Gal Antman ⁴, Brent Siesky ⁵ and Alon Harris ⁵

¹ Eye Clinic, Lithuanian University of Health Sciences, Eiveniu Str. 2, 50161 Kaunas, Lithuania

² Neurology Clinic, Lithuanian University of Health Sciences, Eiveniu Str. 2, 50161 Kaunas, Lithuania

³ Health Telematics Science Centre of Kaunas University of Technology, Studentu Str. 50, 51368 Kaunas, Lithuania

⁴ Department of Ophthalmology, Rabin Medical Center, Petah Tikva 49100, Israel

⁵ Department of Ophthalmology, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY 10029, USA

* Correspondence: ingrida.januleviciene@kaunoklinikos.lt; Tel.: +370-37326760; Fax: +370-37327064

Abstract: Growing evidence suggests that intracranial pressure (ICP) plays an important role in the pathophysiology of glaucoma, especially in normal-tension glaucoma (NTG) patients. Controversial results exist about ICP's relationship to visual field (VF) changes. With the aim to assess the relationship between ICP and VF zones in NTG patients, 80 NTG patients (age 59.5 (11.6) years) with early-stage glaucoma were included in this prospective study. Intraocular pressure (IOP) (Goldmann), visual perimetry (Humphrey) and non-invasive ICP (via a two-depth Transcranial Doppler, Vittamed UAB, Lithuania) were evaluated. Translaminar pressure difference (TPD) was calculated according to the formula $TPD = IOP - ICP$. The VFs of each patient were divided into five zones: nasal, temporal, peripheral, central, and paracentral. The average pattern deviation (PD) scores were calculated in each zone. The level of significance $p < 0.05$ was considered significant. NTG patients had a mean ICP of 8.5 (2.4) mmHg. Higher TPD was related with lower mean deviation (MD) ($p = 0.01$) and higher pattern standard deviation (PSD) ($p = 0.01$). ICP was significantly associated with the lowest averaged PD scores in the nasal VF zone ($p < 0.001$). There were no significant correlations between ICP and other VF zones with the most negative mean PD value. ($p > 0.05$). Further studies are needed to analyze the involvement of ICP in NTG management.

Keywords: normal-tension glaucoma; intracranial pressure; translaminar pressure difference; visual field zones



Citation: Stokuvienė, A.; Siaudvytytė, L.; Januleviciene, I.; Vaitkus, A.; Simiene, E.; Bakstytė, V.; Ragauskas, A.; Antman, G.; Siesky, B.; Harris, A. The Relationship between Intracranial Pressure and Visual Field Zones in Normal-Tension Glaucoma Patients. *Diagnostics* **2023**, *13*, 174. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13020174>

Academic Editor: Antonio Ferreras

Received: 2 December 2022

Revised: 29 December 2022

Accepted: 31 December 2022

Published: 4 January 2023



Copyright: © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Population-based studies demonstrated that approximately 50% of patients with primary open-angle glaucoma (POAG) have an IOP level constantly within normal ranges, and are diagnosed with normal-tension glaucoma (NTG) [1]. Despite the significant prevalence of NTG, the mechanisms underlying the pathophysiology of the disease remain unclear. Studies have demonstrated many additional controllable risk factors for POAG including lower ocular perfusion pressure (OPP), reduced ocular blood flow, and lower arterial blood pressure (BP). As glaucoma is multifactorial, all of these factors may play an important role in NTG pathophysiology [2,3].

Recently, researchers have focused on intracranial pressure (ICP) and translaminar pressure difference ($TPD = IOP - ICP$) as a component having a potential role in glaucomatous optic neuropathy [4–7]. The optic nerve is unique as it is affected both by IOP within the eye and also by ICP, as it is surrounded by cerebrospinal fluid (CSF) in the subarachnoid space. The difference in pressure between these two zones may lead to the injury of ganglion cell axons that transverse the lamina cribrosa [8–10]. Several studies reported reduced ICP in POAG patients, particularly in NTG [5,6,11–14]. Experimental

studies revealed the influence of ICP on optic nerve structural changes, similar to glaucomatous optic neuropathy [8,9,15]. Although some small studies have reported that ICP is not reduced in glaucoma [16,17], the literature overall largely supports the influence of reduced ICP in the development and progression of glaucoma. Controversial results exist about ICP's relationship to NTG and VF changes [4,18,19]. Thus, the aim of our study was to assess the relationship between ICP and VF zones.

2. Materials and Methods

Eighty patients (Caucasians) with early stage NTG were included in a prospective study.

The study was approved by Kaunas Regional Biomedical Research Ethics Committee and performed according to the tenets of the Declaration of Helsinki, with patients signing informed consent. Three hundred NTG patients referred to the Eye Clinic, Lithuanian University of Health Sciences were examined between January and October 2018. All subjects underwent a complete ophthalmological and neurological examination and 80 patients met the inclusion criteria.

The inclusion criteria were: clinical diagnosis of NTG confirmed by glaucoma specialist (characteristic optic nerve head changes, optic nerve changes and nerve fiber layer loss using Heidelberg Retina Tomograph (HRT), glaucomatous VF changes, an IOP of less than 21 mmHg before treatment). Only patients with early stage glaucomatous VF defects according to Hodapp–Parrish–Anderson criteria [20] were included in the study. All examinations were performed on one eye, which was chosen randomly.

All patients were examined by a neurologist to exclude neurological disorders that could affect ICP (such as pseudotumor cerebri, intracranial tumors, any cranial surgery), usage of oral medications, including carbonic anhydrase inhibitors due to their known effects on ICP.

Additionally, patients with uncontrolled systemic diseases, pregnant or nursing women, and patients with a history of allergy to local anesthetics, orbital/ocular trauma or other diseases that could bias the study results were excluded from the study. Current medical treatment, including topical IOP-lowering drugs, was continued.

The following measurements were recorded during the study: body mass index (BMI, calculated as body mass divided by the square of height), best-corrected visual acuity (BCVA, using Snellen chart), Goldmann applanation tonometry, perimetry (Humphrey 24-2, Sita Fast, Zeiss, Dublin, CA, USA), confocal laser scanning tomography for optic nerve structural parameters (HRT, Heidelberg Retina Tomograph, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany), non-invasive ICP (Vittamed UAB, Kaunas, Lithuania), and TPD (calculated as the difference between IOP and ICP), BP was measured with a digital automatic blood pressure monitor (Omron M6 Comfort, HEM-7360-E; Omron Healthcare, Kyoto, Japan). Patients were seated and BP measurements were taken after 5 min of rest. Measurements were taken twice within intervals of 5 min. A third measurement was taken only if there was a difference in systolic blood pressure (SBP) more than 10 mm Hg or diastolic blood pressure (DBP) more than 5 mmHg [21]. The BP of the patient was calculated as the mean between the two closest readings. Mean ocular perfusion pressure then was calculated according to the formula ($\text{MOPP} = 2/3(\text{mean arterial pressure} - \text{IOP})$, where mean arterial pressure ($\text{MAP} = \text{DBP} + 1/3(\text{SBP} - \text{DBP})$). HRT results are outside the scope of this manuscript and are reported separately.

Non-invasive ICP was measured using a two-depth Transcranial Doppler (TCD) with patients lying in a supine position and a head frame with a fixed ultrasound transducer for placement over the closed eyelid and a duration of the measurement of approximately 10 minutes. The details of this technique are described in our previous article [22].

The VFs of each patient were divided into five zones: nasal, temporal, peripheral, central and paracentral (Figure 1). The average pattern deviation (PD) scores were calculated in each zone [23]. PD values were selected as they are assumed to remove the diffuse field loss due to cataracts [24]. Two VF tests were performed and the average scores of both tests

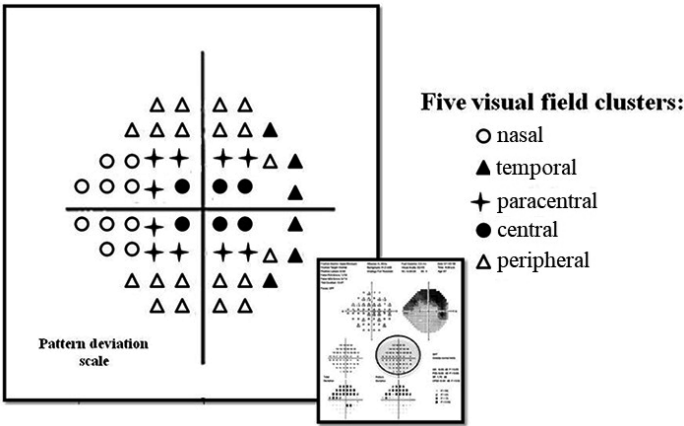


Figure 1. Pattern deviation scale plot of the visual field printout. Five visual field zones were defined: nasal, temporal, peripheral, central, paracentral.

Statistical analysis was performed using the computer program SPSS 23.0 for Windows. Methods of descriptive statistics defined all variables. The analysis of the quantitative variables included the calculation of the mean and standard deviation ($x(SD)$). Association between categorical variables or continuous variables was assessed by Spearman's or Pearson's correlation. Associations between VF zones with the most negative averaged PD scores and ICP, IOP, BP, age, and BMI were tested in multivariate analysis. Multifactorial linear regression models were applied to evaluate ICP and TPD associations with IOP and BP by adjusting for age and BMI.

The level of significance $p < 0.05$ was considered significant.

3. Results

Eighty NTG patients (24 % males) with a mean age of 59.5 (11.6) years were included in this prospective study. The patient's characteristics are provided in Table 1.

Table 1. Normal-tension glaucoma patient's characteristics.

	NTG Patients (N = 80) Mean (SD)
Male [N (%)]	19 (24%)
Mean age [years]	59.4 (11.6)
Mean body mass index [kg/m ²]	27.1 (4.8)
Mean glaucoma treatment [years]	2.5 (3.5)
Glaucoma medications [N (%)]:	
• β-blockers	17 (21%)
• Pg analogues	43 (54%)
• CAI	13 (16%)
• α-agonists	1 (1%)
Systemic medications [N (%)]:	
• Diuretics	7 (9%)
• β-blockers	22 (28%)
• ACE inhibitors	25 (31%)
• Angiotensin II inhibitors	2 (3%)
• Others	35 (44%)

Table 1. Cont.

		NTG Patients (N = 80) Mean (SD)
Systemic diseases [N (%)]:		
• Low arterial BP		15 (19%)
• High arterial BP		40 (50%)
• Diabetes mellitus		4 (5%)
• Thyroid pathology		8 (10%)
• Migraine		4 (5%)
Ophthalmological examination [mean]		
• BCVA		0.97 (0.1)
• ICP [mmHg]		8.5 (2.4)
• IOP [mmHg]		15.0 (2.3)
• TPD [mmHg]		6.3 (2.5)
• MOPP [mmHg]		57.1 (7.6)
• Pulse [bpm]		68.1 (8.6)
• Systolic BP [mmHg]		135.5 (16.4)
• Diastolic BP [mmHg]		82.9 (9.9)
VF parameters [mean]		
• MD, dB		−1.8 (1.8)
• PSD, dB		2.4 (1.7)
• VFI, dB		97 (3)
Averaged PD scores within VF zones [mean]		
• Nasal VF zone, dB		−2.5 (2.1)
• Temporal VF zone, dB		−1.9 (2.0)
• Peripheral VF zone, dB		−2.2 (1.9)
• Central VF zone, dB		−1.2 (0.7)
• Paracentral VF zone, dB		−1.8 (1.0)

ACE—angiotensin converting enzyme, BCVA—best corrected visual acuity, BP—blood pressure, CAI—carbonic anhydrase inhibitors, CDR—cup-disk ratio, HRT—Heidelberg Retina Tomography, ICP—intracranial pressure, IOP—intraocular pressure, MD—mean deviation, N—number, NTG—normal-tension glaucoma, OND—optic nerve disc, OPP—ocular perfusion pressure, PD—pattern deviation, Pg—prostaglandins, PSD—pattern standard deviation, SD—standard deviation, TPD—translaminar pressure difference, VF—visual field, VFI—visual field index.

Associations between ICP, TPD and systemic and functional VF parameters are shown in Tables 2 and 3. Lower ICP was correlated with lower IOP ($p < 0.001$) and lower systolic BP ($p = 0.02$). Higher TPD was related with lower mean deviation (MD) ($p = 0.01$) and higher PSD ($p = 0.01$). ICP and TPD were significantly associated with the most negative averaged PD scores in the nasal VF zone ($p = 0.001$). There were no significant correlations between ICP or TPD and other VF zones with the lowest averaged PD value within them ($p > 0.05$).

Table 2. Associations between intracranial pressure, translaminar pressure difference and systemic parameters in normal-tension glaucoma patients.

		Age [years]	BMI [kg/m ²]	Systolic BP [mmHg]	Diastolic BP [mmHg]	OPP [mmHg]	IOP [mmHg]
ICP [mmHg]	r	0.12	0.07	0.26	−0.03	0.05	0.39
	p	(0.26)	(0.56)	(0.02) *	(0.82)	(0.65)	(<0.001) *
TPD [mmHg]	r	−0.14	−0.14	−0.20	0.03	−0.16	0.41
	p	(0.21)	(0.21)	(0.07)	(0.78)	(0.16)	(<0.001) *

Significance level $p < 0.05$, * Pearson's correlation, BMI—body mass index, BP—blood pressure, ICP—intracranial pressure, IOP—intraocular pressure, OPP—ocular perfusion pressure, TPD—translaminar pressure difference.

Table 3. Associations between functional visual field parameters and intracranial pressure, translaminar pressure difference, intraocular pressure and systemic parameters.

		ICP [mmHg]	TPD [mmHg]	IOP [mmHg]	Age [years]	BMI [kg/m ²]	Systolic BP [mmHg]	Diastolic BP [mmHg]	OPP [mmHg]
VF zones	Nasal [dB]	r 0.36 p (0.001) **	−0.38 (0.001) **	−0.03 (0.80)	−0.05 (0.70)	−0.10 (0.39)	−0.10 (0.36)	−0.25 (0.02) **	−0.19 (0.09)
	Temporal [dB]	r 0.03 p (0.79)	−0.14 (0.23)	−0.20 (0.07)	−0.08 (0.49)	−0.03 (0.81)	−0.02 (0.85)	−0.18 (0.87)	0.02 (0.85)
	Central [dB]	r 0.003 p (0.98)	0.12 (0.28)	0.16 (0.17)	0.07 (0.52)	0.15 (0.19)	0.29 (0.01) *	0.27 (0.02) *	0.26 (0.02) *
	Paracentral [dB]	r 0.04 p (0.75)	0.05 (0.66)	0.10 (0.38)	−0.09 (0.38)	0.31 (0.006) **	0.10 (0.39)	0.15 (0.19)	0.13 (0.26)
	Peripheral [dB]	r 0.15 p (0.20)	−0.71 (0.13)	−0.07 (0.56)	−0.11 (0.34)	−0.02 (0.86)	−0.12 (0.27)	−0.13 (−0.24)	−0.12 (0.30)
VF parameters	MD [dB]	r 0.19 p (0.10)	−0.27 (0.01) *	−0.07 (0.57)	−0.53 (0.64)	0.15 (0.19)	−0.04 (0.70)	−0.12 (0.27)	−0.07 (0.53)
	PSD [dB]	r −0.21 p (0.06)	0.28 (0.01) **	−0.40 (0.72)	0.09 (0.42)	0.000 (1.00)	0.05 (0.63)	0.13 (0.27)	0.08 (0.48)
	VFI [%]	r 0.13 p (0.25)	−0.19 (0.10)	−0.76 (0.50)	−0.11 (0.35)	−0.03 (0.79)	−0.03 (0.82)	−0.09 (0.44)	−0.04 (0.72)

Significance level $p < 0.05$, * Pearson's correlation, ** Spearman's correlation, BMI—body mass index, BP—blood pressure, CDR—cup-disc ratio, ICP—intracranial pressure, IOP—intraocular pressure, MD—mean deviation, OPP—ocular perfusion pressure, PSD—pattern standard deviation, TPD—translaminar pressure difference, VF—visual field, VFI—visual field index.

The lowest averaged PD value within the nasal VF zone was also correlated with diastolic BP ($p = 0.02$). The lowest averaged PD value in the central VF zone was associated with diastolic BP ($p = 0.02$), systolic BP ($p = 0.01$) and OPP ($p = 0.02$). The lowest averaged PD scores within the paracentral VF zone were correlated with lower BMI ($p = 0.006$).

Associations between VF zones with the most negative mean PD values and systemic parameters remained statistically significant in multivariate analysis. The lowest averaged PD value within the nasal VF zone correlated with ICP (beta 0.40, $p < 0.001$) and IOP (beta -0.26 , $p = 0.03$); and no statistical significance ($p > 0.05$) was found with age, BMI, or BP. The most negative averaged PD scores in paracentral VF zone significantly correlated with BMI (beta 0.06, $p = 0.04$) and was not statistically significantly ($p > 0.05$) correlated with age, IOP, ICP and BP. There were no associations between the most negative averaged PD scores within the temporal VF zone and other parameters ($p > 0.05$), the most negative averaged PD scores within the peripheral VF zone and other parameters ($p > 0.05$), the most negative averaged PD scores within central VF zone and other parameters ($p > 0.05$) in multivariate analysis.

In age-adjusted and BMI-adjusted multivariate linear regression analysis, both ICP and TPD remained significantly ($p < 0.001$) associated with IOP and BP, and was not statistically significantly associated with age and BMI ($p > 0.05$). Results are presented in Table 4.

Table 4. Results of associations between ICP, TPD and potential predictors in multivariate and linear regression analysis for adjustment by age.

Parameter	Multivariate		Age Adjusted		BMI Adjusted	
	B [95% CI]	p-Value	B [95% CI]	p-Value	B [95% CI]	p-Value
ICP						
Age, years	−0.28 [−0.77–0.2]	0.25	–	–	−0.28 [−0.77–0.2]	0.25
BMI, kg/m ²	0.12 [−0.94–0.12]	0.85	0.01 [−0.1–0.11]	0.9	–	–
Systolic BP, mmHg	0.11 [0.06–0.17]	<0.001	0.1 [0.05–0.14]	<0.001	0.11 [0.06–0.17]	<0.001
Diastolic BP, mmHg	−0.15 [−0.22–0.07]	<0.001	−0.13 [−0.2–−0.06]	<0.001	−0.14 [−0.21–−0.07]	<0.001
IOP, mmHg	0.42 [0.18–0.65]	0.001	0.43 [0.24–0.61]	<0.001	0.43 [0.25–0.62]	<0.001
TPD						
Age, years	0.28 [−0.02–0.08]	0.56	–	–	0.03 [−0.02–0.08]	0.08
BMI, kg/m ²	−0.11 [−0.12–0.09]	0.11	−0.01 [−0.11–0.1]	0.9	–	–
Systolic BP, mmHg	−0.09 [−0.16–−0.03]	0.003	−0.09 [−0.14–−0.05]	<0.001	−0.11 [−0.17–−0.06]	<0.001
Diastolic BP, mmHg	0.12 [0.03–0.21]	0.007	0.13 [0.06–0.2]	<0.001	0.14 [0.07–0.21]	<0.001
IOP, mmHg	0.57 [0.39–0.75]	<0.001	0.57 [0.39–0.76]	<0.001	0.57 [0.39–0.75]	<0.001

B—Unstandardized coefficient B, CI—confidence intervals, ICP—intracranial pressure, BMI—body mass index, BP—blood pressure, IOP—intraocular pressure, OPP—ocular perfusion pressure, TPD—translaminar pressure difference.

4. Discussion

Using non-invasive methods, our study identified a mean ICP value of 8.5 (2.4) mmHg in NTG patients. We also found several statistically significant correlations between ICP, TPD and VF parameters. Specifically, higher TPD significantly correlated with lower MD and higher PSD. In addition, ICP and TPD were significantly correlated with the most negative averaged PD scores within the nasal VF zone only as compared to other VF zones.

The two-depth Transcranial Doppler mean ICP value in our study was similar to the reported mean ICP as measured by both lumbar puncture [5,18] and the same non-invasive device in our previous studies [13,22]. However, Linden et al. study results contradict most previous reports and reviews on ICP in glaucoma patients as they did not find lower ICP in NTG patients. They offered several ideas to explain this discrepancy, including differences in assessments of IOP in an upright posture and ICP in horizontal posture [16]. Importantly, even though the ICP and IOP were measured simultaneously in their study, CSF pressure measured by lumbar puncture is not the same as ICP in an upright posture. CSF pressures in the spinal canal and cranial cavity differ in upright posture due to the biophysical characteristics of the CSF system, i.e., distensibility of the spinal dura [25]. A retrospective study of homogenous Caucasians with NTG also did not find lower lumbar CSF pressure [19], in contrast to previous retrospective and prospective studies using invasive lumbar CSF pressure measurement [5,18].

In the study by Loiselle et al., ICP was evaluated non-invasively as the response of the inner ear to two tones at specified levels and frequencies, named as distortion product otoacoustic emission (DPOAE). They assessed the relationship between DPOAE phase and body position and also compared it between POAG, NTG and control groups, and reported no reduced ICP in glaucoma patients [17]. Even though studies performed by Linden et Loiselle reported no significant ICP value on NTG patients, they both demonstrated

methodological issues and their conclusions could not be paralleled with a number of well-powered studies [26].

Some previous studies reported that ICP had a tendency to decrease by age [27,28]. We did not find correlations between ICP or TPD and age, similarly to Ren et al. or Pircher et al. [19,29]. Also, we did not find correlations between ICP or TPD and BMI, similarly to results published by Bono and colleagues [30], whereas Berdhal et al. reported a linear relationship between CSF pressure and BMI while IOP was unaffected by BMI and CSF pressure. Authors hypothesized a possible protective impact of increasing BMI for glaucoma; if IOP considered constant, the TPD should decrease with increasing BMI [31]. Ren et al. also reported a tendency that CSF pressure increases and IOP remains stable with increasing BMI [29].

Previous clinical and experimental studies have also reported existing associations between CSF pressure, BP, IOP and BMI [4]. Ren et al. reported that CSFP, IOP, and BP were correlated with each other and proposed there could be a systemic mechanism simultaneously adjusting all three of them [29]. Similarly, in our study, lower ICP was significantly correlated with lower IOP and lower systolic BP, whereas higher TPD was associated with higher IOP. Accepting age and BMI as potential confounders, linear regression analysis was conducted. ICP and TPD remained significantly correlated with lower IOP and lower BP after age and BMI adjustment.

In this study, we found several statistically significant correlations between ICP, TPD and VF parameters. Higher TPD was correlated with lower MD and higher PSD. Therefore, higher TPD could be estimated as a risk factor playing a role in NTG pathogenesis and in VF changes. Similarly, Ren et al. found that the extent of glaucomatous VF loss was negatively correlated with the height of the CSF pressure and positively correlated with TPD [18]. However, others did not find a correlation between TPD and VF changes [19] or between ICP and VF changes [5,16].

Therefore, we found that ICP and TPD were significantly correlated with the most negative averaged PD scores within the nasal VF zone only as compared to other VF zones. The lowest mean PD value within the nasal VF zone remained significantly associated with ICP in a multivariate analysis model. Elevated IOP was proposed as a possible risk factor for the initial nasal step in VF by Park et al. [32]. Our results support the hypothesis that in addition to elevated IOP, a decreased ICP within normal IOP range might also lead to earlier and deeper defects in the nasal VF zone. These findings are also in line with previous results suggesting decreased ICP, with or without significantly elevated IOP, may lead to glaucomatous damage [5,22].

As elevated IOP was reported as a possible risk factor for the initial nasal step in VF, the initial parafoveal VF defect had a stronger association with IOP-independent risk factors, such as hypotension or sleep apnea [32]. Ahrlich and colleagues suggested that VF changes in the central zone may be influenced by disturbed vascular autoregulation in NTG patients, as disturbances of vascular autoregulation may predispose unstable OPP with changes in BP or IOP [33]. Interestingly, systemic hypertension in its early stages may have a relatively protecting effect on the central VF zone. Even though there might be enhanced blood flow to the eye in the initial stage of hypertension, the smaller arterioles become affected and cause disturbances in perfusion later with the progression of the disease. That may lead to peripheral VF defects occurring earlier than central ones [34]. Interestingly, in our study the lowest averaged PD values within the nasal VF zone correlated with higher diastolic BP while the central VF zone with the most negative mean PD value was related with lower diastolic and systolic BP and lower OPP. However, subsequently conducted multivariate analysis revealed no significant associations between these VF zones and considered systemic parameters.

We also found that the paracentral VF zone with the most negative PD value significantly correlated with lower BMI and the result remained statistically significant after multivariate analysis. The relationship between BMI, as an IOP-independent risk factor, and glaucoma remains controversial [35]. Lower BMI was related to structural optic nerve

disc changes in glaucoma patients by Zheng and colleagues [35]. Choi et al. revealed that lower BMI was significantly related to faster VF progression in NTG patients [36].

Our study has several limitations to acknowledge. In our approach we utilized a non-invasive ICP two-depth TCD device measurement methodology, which may not reflect the same values as the invasive gold standard lumbar puncture may produce. In addition, in our study ICP was measured in the supine position due to ICP measurement technique restrictions, while IOP was assessed in the sitting position. The difference in posture during measurement may influence biomarkers, as IOP and ICP are pulsatile parameters that are influenced by body position and the cardiac cycle. In addition, visual acuity testing was performed using Snellen charts for statistical analysis while other approaches including use of logMAR may result in different results, especially within a small sample.

Some issues evaluating VF changes should be mentioned as well. The nasal VF zone contains the two most eccentric points. A nasal step, a sign in glaucoma, also can be noticed in normal VF, other pathological conditions, as a late sign of the distal edge of the arcuate scotoma, or as an artifact [37]. We included patients with the diagnosis of early-stage NTG confirmed by an ophthalmologist. The possibility of artifacts remains but should be minimized, as changes in VF should appear glaucomatous and correspond with other clinical findings for glaucoma diagnosis [38]. Also, two VF tests were carried out and the average of both tests was scored in our study.

VF points in contiguous zones, for example nasal and paracentral, are not fully independent, whereas the statistical tests we used assume independence. We presume this should not affect the results as we analyzed VF with early glaucomatous loss. However, the adjacent zones could be important in evaluating patients with moderate or advanced glaucoma with more diffused VF defects. Further clinical studies are needed to confirm the validity of our findings.

5. Conclusions

Higher translaminar pressure difference was correlated with lower mean deviation and higher pattern standard deviation. Intracranial pressure was significantly associated with the lowest averaged pattern deviation values within the nasal visual field zone. These data support additional studies to reveal the mechanistic involvement of ICP in glaucoma pathophysiology, especially as a potential biomarker for NTG.

Author Contributions: Each of the ten authors made a substantial contribution to conception and design, acquisition of data, or analysis and interpretation of data; each author participated in drafting the article or revising it critically for important intellectual content. Conceptualization, A.S., L.S. and I.J.; methodology, A.S., L.S., I.J. and A.V.; validation, I.J., A.V., A.R., G.A., B.S. and A.H.; formal analysis, L.S. and A.S.; investigation, A.S., L.S., E.S. and V.B.; resources, I.J. and A.R.; data curation, A.S. and L.S.; writing—original draft preparation, A.S. and L.S.; visualization, A.S. and L.S.; funding acquisition, L.S. and I.J. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: Professor Alon Harris is supported by NIH grant (R01EY030851), NSF DMS (1853222/2021192), NYEE Foundation grants, and in part by a Challenge Grant award from Research to Prevent Blindness, NY.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, and was approved by Kaunas Regional Biomedical Research Ethics Committee (No. BE-2-28).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: The data that support the findings of this study are available from the corresponding author (I.J.) upon reasonable request, due to restrictions of privacy.

Conflicts of Interest: None of the authors has a conflict of interest with the submission. Arminas Ragauskas is an inventor of non-invasive ICP measurement technology, which is patented in the US and EU. Professor Alon Harris would like to disclose that he received remuneration from AdOM,

Qlaris, Luseed, and Cipla for serving as a consultant, and he serves on the board of AdOM, Qlaris, and Phileas Pharma. Professor Alon Harris holds an ownership interest in AdOM, Luseed, Oxymap, Qlaris, Phileas Pharma, SlitLed and QuLent. All relationships listed above are pursuant to Icahn School of Medicine's policy on outside activities.

References

- Nickells, R.W.; Howell, G.R.; Soto, I.; John, S.W. Under Pressure: Cellular and Molecular Responses during Glaucoma, a Common Neurodegeneration with Axonopathy. *Annu. Rev. Neurosci.* **2012**, *35*, 153–179. [CrossRef]
- Wirostko, B.; Ehrlich, R.; Harris, A. The Vascular Theory in Glaucoma. *Glaucoma Today* **2009**, *4*, 25–27.
- Leske, M.C.; Wu, S.-Y.; Hennis, A.; Honkanen, R.; Nemesure, B. Risk Factors for Incident Open-angle Glaucoma: The Barbados Eye Studies. *Ophthalmology* **2008**, *115*, 85–93. [CrossRef] [PubMed]
- Jonas, J.B.; Wang, N. Cerebrospinal Fluid Pressure and Glaucoma. *J. Ophthalmic Vis. Res.* **2013**, *8*, 257–263.
- Berdahl, J.P.; Allingham, R.R.; Johnson, D.H. Cerebrospinal Fluid Pressure Is Decreased in Primary Open-angle Glaucoma. *Ophthalmology* **2008**, *115*, 763–768. [CrossRef]
- Berdahl, J.P.; Fautsch, M.P.; Stinnett, S.S.; Allingham, R.R. Intracranial Pressure in Primary Open Angle Glaucoma, Normal Tension Glaucoma, and Ocular Hypertension: A Case–Control Study. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **2008**, *49*, 5412–5418. [CrossRef]
- Jonas, J.B.; Nangia, V.; Wang, N.; Bhate, K.; Nangia, P.; Nangia, P.; Yang, D.; Xie, X.; Panda-Jonas, S. Trans-Lamina Cribrosa Pressure Difference and Open-Angle Glaucoma. The Central India Eye and Medical Study. *PLoS ONE* **2013**, *8*, e82284. [CrossRef]
- Morgan, W.H.; Chauhan, B.C.; Yu, D.-Y.; Cringle, S.J.; Alder, V.; House, P.H. Optic disc movement with variations in intraocular and cerebrospinal fluid pressure. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **2002**, *43*, 3236–3242.
- Burgoyne, C.F.; Downs, J.C.; Bellezza, A.J.; Suh, J.-K.F.; Hart, R.T. The optic nerve head as a biomechanical structure: A new paradigm for understanding the role of IOP-related stress and strain in the pathophysiology of glaucomatous optic nerve head damage. *Prog. Retin. Eye Res.* **2005**, *24*, 39–73. [CrossRef]
- Jonas, J.B.; Berenshtein, E.; Holbach, L. Anatomic Relationship between Lamina Cribrosa, Intraocular Space, and Cerebrospinal Fluid Space. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **2003**, *44*, 5189–5195. [CrossRef]
- Ren, R.; Wang, N.; Zhang, X.; Cui, T.; Jonas, J.B. Trans-lamina cribrosa pressure difference correlated with neuroretinal rim area in glaucoma. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* **2011**, *249*, 1057–1063. [CrossRef] [PubMed]
- Jonas, J.B. Role of cerebrospinal fluid pressure in the pathogenesis of glaucoma. *Acta Ophthalmol.* **2011**, *89*, 505–514. [CrossRef] [PubMed]
- Siaudvytyte, L.; Januleviciene, I.; Ragauskas, A.; Bartusis, L.; Meliuniene, I.; Siesky, B.; Harris, A. The Difference in Translaminar Pressure Gradient and Neuroretinal Rim Area in Glaucoma and Healthy Subjects. *J. Ophthalmol.* **2014**, *2014*, 937360. [CrossRef] [PubMed]
- Siaudvytyte, L.; Januleviciene, I.; Daveckaite, A.; Ragauskas, A.; Bartusis, L.; Kucinoviene, J.; Siesky, B.; Harris, A. Literature review and meta-analysis of translaminar pressure difference in open-angle glaucoma. *Eye* **2015**, *29*, 1242–1250. [CrossRef]
- Yang, D.; Fu, J.; Hou, R.; Liu, K.; Jonas, J.B.; Wang, H.; Chen, W.; Li, Z.; Sang, J.; Zhang, Z.; et al. Optic Neuropathy Induced by Experimentally Reduced Cerebrospinal Fluid Pressure in Monkeys. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **2014**, *55*, 3067–3073. [CrossRef]
- Lindén, C.; Qvarlander, S.; Jóhannesson, G.; Johansson, E.; Östlund, F.; Malm, J.; Eklund, A. Normal-Tension Glaucoma Has Normal Intracranial Pressure: A Prospective Study of Intracranial Pressure and Intraocular Pressure in Different Body Positions. *Ophthalmology* **2018**, *125*, 361–368. [CrossRef]
- Loiselle, A.R.; de Kleine, E.; van Dijk, P.; Jansonius, N.M. Noninvasive intracranial pressure assessment using otoacoustic emissions: An application in glaucoma. *PLoS ONE* **2018**, *13*, e0204939. [CrossRef]
- Ren, R.; Jonas, J.B.; Tian, G.; Zhen, Y.; Ma, K.; Li, S.; Wang, H.; Li, B.; Zhang, X.; Wang, N. Cerebrospinal Fluid Pressure in Glaucoma: A Prospective Study. *Ophthalmology* **2010**, *117*, 259–266. [CrossRef]
- Pircher, A.; Remonda, L.; Weinreb, R.N.; E Killer, H. Translaminar pressure in Caucasian normal tension glaucoma patients. *Acta Ophthalmol.* **2017**, *95*, e524–e531. [CrossRef]
- Susanna, R., Jr.; Vessani, R.M. Staging glaucoma patient: Why and how? *Open Ophthalmol. J.* **2009**, *3*, 59–64. [CrossRef]
- Ragauskas, A.; Šunokas, R.; Žakelis, R.; Matijošaitis, V. Clinical Assessment of the Accuracy of ICP Non-invasive Measurement. *Elektron. Elektrotechnika* **2010**, *104*, 31–33.
- Siaudvytyte, L.; Januleviciene, I.; Daveckaite, A.; Ragauskas, A.; Siesky, B.; Harris, A. Neuroretinal rim area and ocular haemodynamic parameters in patients with normal-tension glaucoma with differing intracranial pressures. *Br. J. Ophthalmol.* **2016**, *100*, 1134–1138. [CrossRef] [PubMed]
- Sun, Y.; Lin, C.; Waisbourd, M.; Ekici, F.; Erdem, E.; Wizov, S.S.; Hark, L.A.; Spaeth, G.L. The Impact of Visual Field Clusters on Performance-based Measures and Vision-Related Quality of Life in Patients With Glaucoma. *Am. J. Ophthalmol.* **2016**, *163*, 45–52. [CrossRef] [PubMed]
- Katz, J. A comparison of the pattern- and total deviation-based Glaucoma Change Probability programs. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **2000**, *41*, 1012–1016.
- Klarica, M.; Radoš, M.; Draganić, P.; Erceg, G.; Orešković, D.; Maraković, J.; Bulat, M. Effect of Head Position on Cerebrospinal Fluid Pressure in Cats: Comparison with Artificial Model. *Croat. Med. J.* **2006**, *47*, 233–238. [PubMed]

26. Baneke, A.J.; Aubry, J.; Viswanathan, A.C.; Plant, G.T. The role of intracranial pressure in glaucoma and therapeutic implications. *Eye* **2020**, *34*, 178–191. [CrossRef] [PubMed]
27. Pedersen, S.H.; Lilja-Cyron, A.; Andresen, M.; Juhler, M. The Relationship between Intracranial Pressure and Age—Chasing Age-Related Reference Values. *World Neurosurg.* **2018**, *110*, e119–e123. [CrossRef]
28. Fleischman, D.; Berdahl, J.P.; Zaydlarova, J.; Stinnett, S.; Fautsch, M.P.; Allingham, R.R. Cerebrospinal Fluid Pressure Decreases with Older Age. *PLoS ONE* **2012**, *7*, e52664. [CrossRef]
29. Ren, R.; Zhang, X.; Wang, N.; Li, B.; Tian, G.; Jonas, J.B. Cerebrospinal fluid pressure in ocular hypertension. *Acta Ophthalmol.* **2011**, *89*, e142–e148. [CrossRef]
30. Bono, F.; Lupo, M.R.; Serra, P.; Cantafio, C.; Lucisano, A.; Lavano, A.; Fera, F.; Pardatscher, K.; Quattrone, A. Obesity does not induce abnormal CSF pressure in subjects with normal cerebral MR venography. *Neurology* **2002**, *59*, 1641–1643. [CrossRef]
31. Berdahl, J.P.; Fleischman, D.; Zaydlarova, J.; Stinnett, S.; Allingham, R.R.; Fautsch, M.P. Body Mass Index Has a Linear Relationship with Cerebrospinal Fluid Pressure. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **2012**, *53*, 1422–1427. [CrossRef] [PubMed]
32. Park, S.C.; De Moraes, C.G.; Teng, C.C.; Tello, C.; Liebmann, J.M.; Ritch, R. Initial Parafoveal Versus Peripheral Scotomas in Glaucoma: Risk Factors and Visual Field Characteristics. *Ophthalmology* **2011**, *118*, 1782–1789. [CrossRef] [PubMed]
33. Ahrlich, K.G.; De Moraes, C.G.V.; Teng, C.C.; Prata, T.S.; Tello, C.; Ritch, R.; Liebmann, J.M. Visual Field Progression Differences between Normal-Tension and Exfoliative High-Tension Glaucoma. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **2010**, *51*, 1458–1463. [CrossRef] [PubMed]
34. Kim, J.M.; Kyung, H.; Shim, S.H.; Azarbod, P.; Caprioli, J. Location of Initial Visual Field Defects in Glaucoma and Their Modes of Deterioration. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **2015**, *56*, 7956–7962. [CrossRef]
35. Zheng, Y.; Cheung, C.Y.L.; Wong, T.Y.; Mitchell, P.; Aung, T. Influence of Height, Weight, and Body Mass Index on Optic Disc Parameters. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **2010**, *51*, 2998–3002. [CrossRef]
36. Choi, K.R.; Kim, A.Y.; Han, K.E.; Jun, R.M. The Association between progression of visual field loss and body mass index in normal tension glaucoma. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **2016**, *57*, 3915.
37. Zingirian, M.; Calabria, G.; Gandolfo, E. The nasal step in normal and glaucomatous visual fields. *Can. J. Ophthalmol.* **1979**, *14*, 88–94.
38. Spaeth, G.L. *Terminology and Guidelines for Glaucoma*, 5th ed.; European Glaucoma Society: Florence, Italy, 2020.

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

Article

Associations Between Cerebral Perfusion Pressure, Hemodynamic Parameters, and Cognitive Test Values in Normal-Tension Glaucoma Patients, Alzheimer's Disease Patients, and Healthy Controls

Akvile Stoskuviene ^{1,2}, Edvinas Chaleckas ³, Evelina Grusauskiene ¹, Laimonas Bartusis ³, Guven Celikkaya ⁴, Ingrida Januleviciene ², Antanas Vaitkus ¹, Arminas Ragauskas ³ and Yasin Hamarat ^{3,5,*}

¹ Department of Neurology, Medical Academy, Lithuanian University of Health Sciences, LT-44307 Kaunas, Lithuania; akvile.stoskuviene@lsmu.lt (A.S.); antanas.vaitkus@lsmu.lt (A.V.)

² Eye Clinic, Lithuanian University of Health Sciences, Eiveniu Str. 2, LT-50161 Kaunas, Lithuania; ingrida.januleviciene@kaunoklinikos.lt

³ Health Telematics Science Institute, Kaunas University of Technology, LT-51423 Kaunas, Lithuania; edvinas.chaleckas@ktu.lt (E.C.); laimonas.bartusis@ktu.lt (L.B.); arminas.ragauskas@ktu.lt (A.R.)

⁴ Visual Communication Design, Faculty of Art, Design and Architecture, Isik University, Mesrutiyet Mah., Universite Sk., No:2, Sile, TR-34980 Istanbul, Turkey

⁵ Laboratory of Heat-Equipment Research and Testing, Lithuanian Energy Institute, Breslaujos Str. 3, LT-44403 Kaunas, Lithuania

* Correspondence: yasin.hamarat@ktu.lt



Academic Editor: Stephen G. Schwartz

Received: 24 April 2025

Revised: 20 May 2025

Accepted: 23 May 2025

Published: 24 May 2025

Citation: Stoskuviene, A.; Chaleckas, E.; Grusauskiene, E.; Bartusis, L.; Celikkaya, G.; Januleviciene, I.; Vaitkus, A.; Ragauskas, A.; Hamarat, Y. Associations Between Cerebral Perfusion Pressure, Hemodynamic Parameters, and Cognitive Test Values in Normal-Tension Glaucoma Patients, Alzheimer's Disease Patients, and Healthy Controls. *Medicina* **2025**, *61*, 972. <https://doi.org/10.3390/medicina61060972>

Copyright: © 2025 by the authors. Published by MDPI on behalf of the Lithuanian University of Health Sciences. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: *Background/Objectives:* Glaucoma and Alzheimer's disease (AD) are neurodegenerative conditions with vascular underpinnings. This study aimed to explore the relationship between blood pressure parameters such as mean arterial pressure (MAP), pulse pressure (PP), and cerebral perfusion pressure (CPP) and cognitive performance in patients with AD, normal-tension glaucoma (NTG), and healthy controls. We hypothesized that NTG patients, like those with mild cognitive impairment (MCI), may experience subtle cognitive changes related to vascular dysregulation. *Methods:* Ninety-eight participants (35 NTG, 17 AD, 46 controls) were assessed for CPP, MAP, OPP, and cognitive performance. Statistical analyses compared groups and examined correlations. *Results:* AD patients showed lower CPP and MAP ($p < 0.001$), indicating systemic vascular dysfunction, while NTG patients had higher ocular perfusion pressure (OPP) ($p = 0.008$), suggesting compensatory mechanisms. CPP correlated with visuospatial abilities in AD ($r = 0.492$, $p = 0.045$). MAP correlated with the Clock drawing test (CDT) scores in the NTG group ($r = 0.378$, $p = 0.025$). PP negatively correlated with cognition in AD ($r = -0.527$, $p = 0.016$ for CDT scores) and controls ($r = -0.440$, $p = 0.002$ for verbal fluency and $r = -0.348$, $p = 0.019$ for total ACE scores). *Conclusions:* The study highlights distinct hemodynamic profiles: systemic dysfunction in AD and localized dysregulation in NTG. These findings emphasize the role of vascular dysregulation in neurodegeneration, with implications for personalized treatment approaches targeting vascular health in neurodegenerative conditions.

Keywords: normal tension glaucoma; Alzheimer's disease; cognitive test; cerebral perfusion pressure

1. Introduction

Glaucoma is a group of ocular disorders characterized by progressive damage to the optic nerve, leading to irreversible vision loss. It is one of the leading causes of

irreversible blindness worldwide, affecting over 70 million people [1,2]. The most common form, primary open-angle glaucoma (POAG), is often associated with elevated intraocular pressure (IOP). However, a significant subset of glaucoma patients, particularly those with normal-tension glaucoma (NTG), exhibit optic nerve damage despite IOP within the normal range [3,4].

NTG is a subtype of glaucoma where optic nerve damage and visual field loss occur without elevated IOP. It accounts for approximately 20–30% of all glaucoma cases, with a higher prevalence in Asian populations [5]. The pathogenesis of NTG is not fully understood, but is thought to involve vascular dysregulation, oxidative stress, and neurodegenerative processes [4–7]. Unlike high-tension glaucoma, NTG is often associated with systemic conditions such as migraines, Raynaud’s phenomenon, and low blood pressure, suggesting a broader systemic involvement [4,5,7].

Alzheimer’s Disease (AD) is a progressive neurodegenerative disorder characterized by the accumulation of amyloid-beta plaques and tau tangles in the brain, leading to memory loss, cognitive decline, and behavioral changes [8]. Mild Cognitive Impairment (MCI) is a transitional stage between normal aging and dementia, characterized by noticeable cognitive decline that does not significantly interfere with daily activities [9]. MCI is a significant risk factor for Alzheimer’s Disease (AD), with approximately 10–15% of MCI patients progressing to AD annually [10].

Arterial blood pressure (ABP) dysregulation is common in AD and NTG patients. In AD, systemic hypotension, particularly nocturnal hypotension, has been associated with reduced cerebral perfusion, exacerbating neurodegeneration [11]. Similarly, NTG patients often exhibit lower systemic ABP, which may contribute to insufficient ocular perfusion and optic nerve damage [7]. This shared vascular dysregulation suggests that systemic hypotension may be a risk factor for both conditions, linking vascular health to neurodegeneration in the brain and the eye.

Emerging evidence suggests a potential link between glaucoma and AD. Studies have shown that glaucoma patients, particularly those with NTG, have a higher prevalence of MCI and AD compared to the general population [12]. For example, a population-based study found that glaucoma patients were 1.5 times more likely to develop AD than age-matched controls [13]. This association raises the possibility that glaucoma, particularly NTG, may share common neurodegenerative pathways with AD.

This study aimed to explore the relationship between blood pressure parameters, such as mean arterial pressure (MAP), pulse pressure (PP), cerebral perfusion pressure (CPP), and cognitive performance in patients with AD, NTG, and healthy controls. We hypothesized that NTG patients, like those with MCI, may experience subtle cognitive changes related to vascular dysregulation. By investigating these relationships, the study seeks to understand better how vascular health influences cognitive decline in NTG and AD, to inform personalized treatment approaches.

2. Materials and Methods

2.1. Study Design and Participants

The study was conducted at the Hospital of the Lithuanian University of Health Sciences Kaunas Clinics, with participant recruitment and assessments occurring between May 2017 and November 2018. Post hoc analysis and interpretation of the data were conducted from October 2024 to February 2025. Ethical approval was obtained from the Kaunas Regional Biomedical Research Ethics Committee (Approval No. BE-2-28, dated 5 May 2017), and the study adhered to the principles of the Declaration of Helsinki. A total of 100 participants were initially enrolled, but after applying the exclusion criteria, 2 participants were excluded: 1 from the NTG group and 1 from the Control group, resulting

in 98 participants older than 65 years were included and categorized into three groups: the NTG group ($n = 35$), consisting of patients diagnosed with NTG based on optic nerve head changes, visual field defects, open anterior chamber angles, and $IOP \leq 21$ mmHg; the AD group ($n = 17$), comprising patients with diagnosed mild to moderate probable AD according to NINCDS-ADRDA Alzheimer's criteria; and the control (C) group ($n = 46$), which included cognitively healthy individuals without glaucoma or neurodegenerative disorder confirmed after ophthalmologist and neurologist evaluation.

The groups were matched for age and anthropometric parameters. Group-level matching was applied based on age, sex, and body mass index (BMI), ensuring no statistically significant differences in these parameters between study groups. Participants were excluded if they met the following criteria:

- Age under 65 or over 85 years.
- History of ocular trauma or previous ocular surgery, refractive error greater than three diopters.
- Severe and uncompensated systemic conditions that could influence study outcomes (e.g., decompensated cardiovascular disease, acute or chronic respiratory disease, diabetes mellitus, severe renal or hepatic dysfunction, or active cancer).
- Prominent neurological deficit (paresis, ataxia, aphasia, etc.), evident extrapyramidal signs (tremor, rigidity) or psychiatric disorders (severe depression, psychotic type).
- Allergy to local anesthetics.

2.2. Clinical and Cognitive Assessments

All participants underwent a comprehensive ophthalmologic examination, including best-corrected visual acuity (BCVA), spherical equivalent (SE), and IOP measurements (Goldmann applanation tonometry, Haag-Streit, Koniz, Switzerland). Visual field was assessed (24-2 SITA-Fast strategy; Humphrey Standard Perimetry, Carl Zeiss Meditec, Germany). In addition, ocular hemodynamic parameters such as ocular perfusion pressure (OPP), systolic perfusion pressure (SPP), diastolic perfusion pressure (DPP), translaminal pressure gradient (TLPG, calculated as $IOP - \text{intracranial pressure (ICP)}$), and cerebral perfusion pressure (CPP, calculated as $MAP - ICP$) were recorded to assess vascular dynamics relevant to glaucoma and neurodegenerative conditions. A detailed medical anamnesis was collected.

Three blood pressure (BP) measurements were performed manually on the right arm following standard clinical guidelines. To ensure consistency, all measurements were taken in a temperature-controlled environment ($22\text{--}24^\circ\text{C}$) during the morning (9:00–10:00 a.m.). Participants were advised to refrain from consuming caffeine, alcohol, or smoking for at least 12 h before the assessment. The average of the second and third BP readings was used for analysis to minimize variability. MAP was calculated as $\text{diastolic BP (DBP)} + (\text{PP}/3)$, where PP was determined as the difference between systolic BP (SBP) and DBP. CPP was then derived using the formula $MAP - ICP$.

Noninvasive ICP was measured using a two-depth transcranial Doppler (TCD) device, which does not require patient-specific calibration. This method is based on the simultaneous monitoring of blood flow velocity pulsations in the ophthalmic artery's intracranial and extracranial segments. Patients remained supine with their eyelids closed, while a special head frame with a fixed ultrasound transducer was placed over the closed eyelid. A special acoustic gel was applied to improve ultrasonic contact. External pressure (Pe) was generated using a small ring cuff placed over the tissues surrounding the eyeball. Pe was automatically increased in gradual steps of 4 mmHg from 0 to 20 mmHg. If the initial ICP measurement was lower than 10 mmHg, additional measurements were performed

with Pe increased by 2 mmHg increments up to 12 mmHg to minimize sampling error. The entire procedure lasted up to 10 min [14].

To evaluate cognitive function, participants completed neuropsychological tests, including the Clock Drawing Test (CDT), the Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE-RLT), and the Mini-Mental State Examination (MMSE) as a subsection of the ACE-RLT test. Subsections of ACE-RLT assessments targeted key cognitive domains such as attention, visuospatial abilities, and executive function. Although CDT is included in the ACE-RLT and MMSE, we have also included a different CDT version. The predrawn circle of 10 cm diameter was given, and patients were asked to draw the clock at 11:10. Such a time includes both visual fields and highlights patients who tended to be "pulled" (frontal pull due to executive dysfunction) while setting this time. There is no time limit to perform the test. Usually, it takes about 2 min. CDT was assessed using the 4-point Rakusa methodology [15]. These tests were selected to explore potential associations between cerebral and ocular perfusion parameters and cognitive performance, particularly in individuals with NTG and AD.

2.3. Statistical Analysis

All statistical analyses were conducted using IBM SPSS Statistics (version 30.0, IBM Corporation, Armonk, NY, USA). The Kolmogorov–Smirnov test was applied to evaluate the normality of continuous variables in all patients.

For variables that followed a normal distribution, such as age, CPP, MAP, and ICP, data were expressed as mean (standard deviation, SD), and group comparisons were performed using Student's *t*-test. Non-normally distributed variables, including body mass index (BMI), SBP, and DBP, were presented as median [interquartile range, IQR] and analyzed using the Mann–Whitney U test.

Categorical data, such as gender distribution, were compared across groups using the Chi-square test. For multiple-group comparisons between NTG, AD, and C groups, one-way ANOVA was used. The Mann–Whitney U test and one-way ANOVA were followed by post hoc Bonferroni correction to adjust for multiple comparisons.

Pearson's and Spearman's correlation coefficients were calculated to explore relationships between blood pressure parameters (MAP, PP), CPP, and cognitive performance (CDT; scores of MMSE and ACE-RLT). A *p*-value of <0.05 was considered statistically significant for all analyses.

3. Results

A total of 98 participants were included in the study, divided into three groups: NTG group (*n* = 35), AD group (*n* = 17), and C group (*n* = 46). The baseline demographic and clinical characteristics of the study participants are presented in Table 1. The mean age did not differ significantly between groups (*p* = 0.169). Gender distribution also showed no significant difference (*p* = 0.135), and body mass index (BMI) was comparable across all groups (*p* = 0.843), ensuring a homogeneous study sample. Although the proportion of males in the AD group (47.1%) is more than twice as high as in the NTG group (21.6%) and nearly twice as high as in the control group (26.1%), this difference was not statistically significant (*p* = 0.135, χ^2 test).

Blood pressure parameters revealed that AD patients had significantly lower SBP (*p* = 0.049), DBP (*p* < 0.001), and MAP (*p* = 0.001) compared to NTG and C groups, suggesting altered vascular regulation in AD. Additionally, CPP was significantly lower in AD patients compared to NTG and controls (*p* < 0.001), indicating potential cerebral hypoperfusion in AD. Boxplots of MAP, CPP, and PP are shown in Figure 1.

Table 1. Demographic and clinical characteristics of study participants.

Characteristic	AD (N = 17)	NTG (N = 35)	Controls (N = 46)	p-Value	Post-Hoc (Bonferroni)
AGE, YEARS (MEAN ± SD)	75.12 ± 4.0	73.1 ± 4.9	72.5 ± 4.9	0.169	-
GENDER, MALE (%)	8 (47.1)	8 (21.6)	12 (26.1)	0.135 (χ ²)	-
BMI, KG/M2 (MEDIAN [IQR])	26.42 [25.76–28.19]	26.70 [24.61–29.65]	27.75 [24.61–29.65]	0.843 (χ ²)	-
SBP, MMHG (MEDIAN [IQR])	126 [118–132]	132 [124–142]	130 [125.5–136]	0.049 (χ ²)	AD-NTG: 0.014 (0.043)
DBP, MMHG (MEDIAN [IQR])	70 [64–75]	78 [70–82]	80 [72–82]	<0.001 (χ ²)	AD-NTG: <0.001 (0.002), AD-C: <0.001 (0.000)
MAP, MMHG (MEDIAN [IQR])	87.94 [82.0–94.7]	96.67 [99.0–102.3]	95.52 [91.7–100.0]	0.001 (χ ²)	AD-NTG: <0.001 (0.002), AD-C: <0.001 (0.002)
PP, MMHG (MEDIAN [IQR])	56 [52–62]	52 [48–63]	51 [44–60]	0.204 (χ ²)	-
ICP, MMHG (MEAN ± SD)	9.36 ± 2.58	8.33 ± 2.72	8.74 ± 2.89	0.445 (ANOVA)	-
CPP, MMHG (MEAN ± SD)	78.84 ± 6.33	88.6 ± 10.58	86.9 ± 7.09	<0.001 (ANOVA)	AD-NTG: <0.001 (0.003), AD-C: <0.001 (<0.001)
BCVA (MEDIAN [IQR])	0.85 [0.70–1.00]	0.95 [0.90–1.00]	1.0 [1.0–1.00]	<0.001 (χ ²)	AD-C: <0.001 (0.001), NTG-C: 0.011 (0.032)
IOP, MMHG (MEDIAN [IQR])	14.00 [12.00–15.00]	14.00 [12.00–15.00]	14.00 [13.00–15.25]	0.184 (χ ²)	-
SE, D (MEDIAN [IQR])	0.5 [−0.50–1.89]	0.38 [0.0–1.19]	0.88 [−0.19–1.75]	0.353 (χ ²)	-
MD, DB (MEDIAN [IQR])	−4.71 [−5.74 to −2.91]	−2.86 [−5.48 to −1.55]	−0.99 [−1.83 to −0.34]	<0.001 (χ ²)	AD-C: <0.001 (0.000), NTG-C: <0.001 (0.000)
PSD, DB (MEDIAN [IQR])	4.45 [2.73–6.51]	2.64 [1.58–4.97]	1.63 [1.37–1.89]	<0.001 (χ ²)	AD-C: <0.001 (0.000), NTG-C: <0.001 (0.000)
VFI, % (MEDIAN [IQR])	92.00 [87.50–94.00]	95.50 [89.00–98.00]	99.00 [97.50–99.00]	<0.001 (χ ²)	AD-C: <0.001
OPP, MMHG (MEAN ± SD)	50.28 ± 5.26	55.26 ± 6.39	54.48 ± 4.77	0.008 (ANOVA)	AD-NTG: 0.008, AD-C: 0.025
SPP, MMHG (MEAN ± SD)	110.5 ± 9.5	119.5 ± 12.7	116.4 ± 9.1	0.02 (ANOVA)	AD-NTG: 0.016
DPP, MMHG (MEDIAN [IQR])	59.0 [48.0–63.0]	65.00 [58.5–69.5]	64.4 [59.5–68.00]	0.024 (χ ²)	AD-C: 0.008 (0.024)
TSG, MMHG (MEAN ± SD)	4.4 ± 2.5	5.58 ± 2.95	5.23 ± 2.85	0.367 (ANOVA)	-
NORMAL BP, N(%)	5(29.4)	12(34.3)	16(34.8)	0.901 (χ ²)	-
AH, N(%)	11(64.7)	20(57.1)	28(61.0)	0.842 (χ ²)	-
LOW BP, N(%)	1(5.9)	3(8.6)	2(4.4)	0.439 (χ ²)	-
BETA-BLOCKERS, N(%)	7(41.2)	14(40.0)	13(28.3)	0.495 (χ ²)	-
ACE INHIBITORS, N(%)	5(29.4)	8(22.9)	14(30.0)	0.707 (χ ²)	-
CCB, N(%)	6(35.3)	4(11.4)	7(15.2)	0.094 (χ ²)	-
LIPID-LOWERING DRUGS, N(%)	4(23.5)	5(14.3)	8(17.4)	0.712 (χ ²)	-
DIURETICS, N(%)	2 (11.8)	2(6.1)	4(8.7)	0.780 (χ ²)	-
ANTIDEPRESSANTS, N(%)	5(29.4)	3(8.6)	3(6.5)	0.014 (χ ²)	-

ACE—Angiotensin-Converting Enzyme; AD—Alzheimer's Disease group; AH—arterial hypertension; CCB—Calcium channel blockers; NTG—Normal-Tension Glaucoma group; C—Control group; BB—beta blockers; BP—blood pressure; BMI—Body Mass Index; SBP—Systolic Blood Pressure; DBP—Diastolic Blood Pressure; MAP—Mean Arterial Pressure; N—number; PP—Pulse Pressure; ICP—Intracranial Pressure; CPP—Cerebral Perfusion Pressure; BCVA—Best Corrected Visual Acuity; IOP—Intraocular Pressure; SE—Spherical Equivalent; MD—Mean Deviation (perimetry parameter); PSD—Pattern Standard Deviation (perimetry parameter); VFI—Visual Field Index (perimetry parameter); OPP—Ocular Perfusion Pressure; SPP—Systolic Perfusion Pressure; DPP—Diastolic Perfusion Pressure; TSG—Translaminar Pressure Gradient.

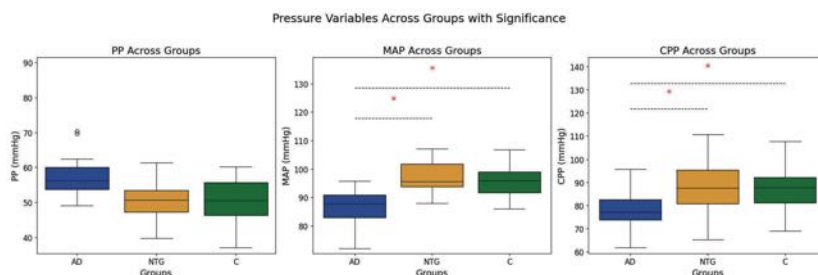


Figure 1. Boxplots of Pulse Pressure (PP), Mean Arterial Pressure (MAP), and Cerebral Perfusion Pressure (CPP) across study groups. C: Control group; AD: Alzheimer’s disease patients; NTG: Normal Tension Glaucoma patients. O indicate statistical outliers, * indicate statistical significant.

No significant differences were observed in IOP among groups. Visual function parameters, including best corrected visual acuity BCVA, mean deviation (MD), pattern standard deviation (PSD), and visual field index (VFI), were significantly worse in AD and NTG groups compared to C ($p < 0.001$). Notably, the AD group exhibited worse BCVA ($p < 0.001$) and VFI ($p < 0.001$), suggesting an association between neurodegeneration and visual impairment.

The study highlights systemic and ocular vascular dysregulation in AD, with notable differences in blood pressure and cerebral and ocular perfusion pressure parameters compared to NTG and controls. These findings suggest a potential link between neurodegeneration and impaired vascular function, warranting further research on the shared pathophysiological mechanisms of AD and NTG.

The analysis of cognitive test performance revealed significant correlations between CPP and cognitive function in the AD group (Table 2), specifically in visuospatial abilities ($r = 0.492$, $p = 0.045$), supporting decreased cerebral perfusion for cognitive abilities.

Table 2. Correlation between Cerebral Perfusion Pressure (CPP) and Cognitive Test Scores.

Cognitive Test	AD (r , p -Value)	NTG (r , p -Value)	Controls (r , p -Value)
Clock Drawing Test (CDT) scores	0.265, $p = 0.303$	0.283, $p = 0.1$	0.134, $p = 0.382$
ACE-R Subtest	Attention and Concentration	0.025, $p = 0.925$	0.164, $p = 0.347$
	Memory	0.338, $p = 0.185$	−0.102, $p = 0.507$
	Verbal Fluency	−0.024, $p = 0.927$	0.212, $p = 0.163$
	Language	0.032, $p = 0.902$	−0.034, $p = 0.848$
	Visuospatial Abilities	0.492, $p = 0.045$	−0.017, $p = 0.911$
	ACE-R Total Score	0.223, $p = 0.391$	0.069, $p = 0.650$
MMSE Score	0.088, $p = 0.737$	0.112, $p = 0.522$	0.127, $p = 0.405$

Table 3 displays that the NTG group differed from other groups with a significant positive correlation between MAP and the CDT ($r = 0.378$, $p = 0.025$). No significant relationships were observed with other cognitive test parts in the NTG group. There were no significant correlations between MAP and cognitive test scores, neither in the AD or C groups. These results suggest that MAP may influence cognitive function in NTG patients, but not in AD or C groups.

Table 3. Correlation between Mean Arterial Pressure (MAP) and Cognitive Test Scores.

Cognitive Test	AD (r, p-Value)	NTG (r, p-Value)	Controls (r, p-Value)
Clock Drawing Test (CDT)	0.257, $p = 0.320$	0.378, $p = 0.025$	0.185, $p = 0.225$
ACE-R Subtest	Attention and Concentration	−0.085, $p = 0.745$	0.074, $p = 0.674$
	Memory	0.350, $p = 0.168$	−0.102, $p = 0.507$
	Verbal Fluency	0.128, $p = 0.623$	−0.103, $p = 0.555$
	Language	0.055, $p = 0.835$	−0.119, $p = 0.496$
	Visuospatial Abilities	0.365, $p = 0.150$	0.031, $p = 0.837$
	ACE-R Total Score	0.232, $p = 0.371$	−0.027, $p = 0.862$
MMSE Score	0.027, $p = 0.919$	0.125, $p = 0.476$	0.017, $p = 0.912$

Significant correlations between PP and cognitive function were also determined, specifically in the AD group ($r = -0.527$, $p = 0.016$ for CDT) and the C group ($r = -0.440$, $p = 0.002$ for verbal fluency and $r = -0.348$, $p = 0.019$ for total ACE scores) (Table 4). However, no significant correlations were found in NTG patients. These findings suggest that systemic hemodynamics, particularly PP, may have varying implications for cognitive decline in different groups (Table 4).

Table 4. Correlations between Pulse Pressure (PP) and Cognitive Test Scores.

Cognitive Test	AD (r, p-Value)	NTG (r, p-Value)	Controls (r, p-Value)
Clock Drawing Test (CDT)	−0.527, $p = 0.016$	0.136, $p = 0.435$	0.074, $p = 0.628$
ACE-R Subtest	Attention and Concentration	−0.364, $p = 0.151$	−0.024, $p = 0.890$
	Memory	−0.018, $p = 0.467$	−0.139, $p = 0.364$
	Verbal Fluency	−0.018, $p = 0.467$	−0.197, $p = 0.303$
	Language	−0.416, $p = 0.097$	−0.232, $p = 0.125$
	Visuospatial Abilities	−0.193, $p = 0.268$	−0.440, $p = 0.002$
	ACE-R Total Score	−0.053, $p = 0.762$	−0.028, $p = 0.853$
MMSE Score	−0.332, $p = 0.193$	−0.018, $p = 0.920$	−0.063, $p = 0.679$
	−0.373, $p = 0.14$	−0.174, $p = 0.316$	−0.348, $p = 0.019$
	−0.395, $p = 0.117$	0.055, $p = 0.756$	−0.210, $p = 0.167$

Scatter plots (Figure 2) show the relationship between PP, MAP, and CPP and cognitive test scores in NTG, AD, and C groups. Each point represents an individual participant, and different marker styles indicate cognitive test types (CDT, ACE-RLT, and MMSE scores).

The plots revealed a narrower interval for all pressure parameters in the AD patient group. The correlation lines were steeper in the AD group. However, most correlations did not reach statistical significance, except a significant negative correlation between CDT and PP ($r = -0.526$, $p = 0.03$). The PP range was narrower, while the MAP and CPP values intervals were wider in the NTG group than in the C group. The correlation lines appeared to have a similar slope in both the NTG and C groups. However, PP displayed significant correlations with cognitive test results in the AD and C groups. In contrast, significant correlations were found between MAP values and cognitive test results in the NTG group. Such a distribution might suggest that NTG is more closely related to the C group than the AD group, based on hemodynamic parameters such as PP, MAP, and CPP.

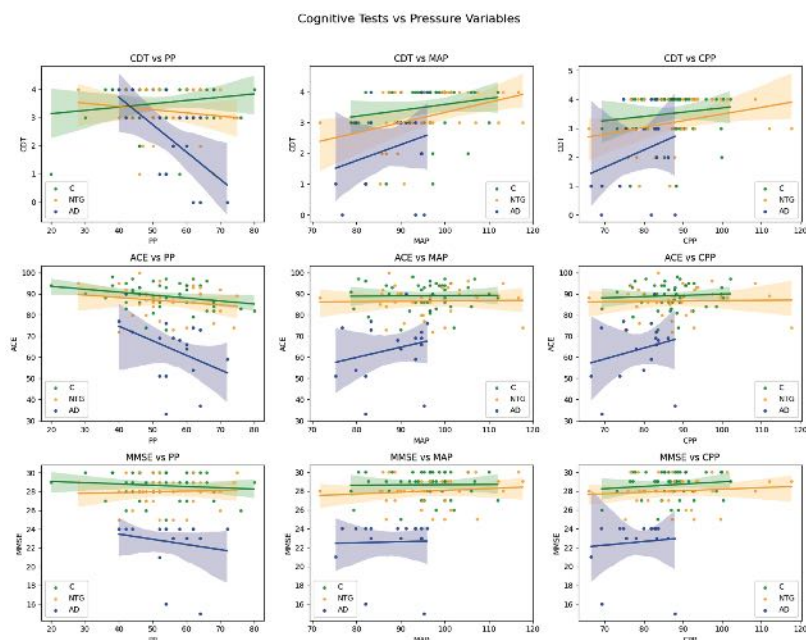


Figure 2. Relationship Between Blood Pressure Parameters, CPP, and Cognitive Function in NTG, AD, and C Groups. CDT: Clock Drawing Test; ACE: Addenbrooke's Cognitive Examination; MMSE: Mini-Mental State Examination; PP: Pulse Pressure; MAP: Mean Arterial Pressure; CPP: Cerebral Perfusion Pressure. C: Control group; AD: Alzheimer's disease patients; NTG: Normal Tension Glaucoma patients. Pearson's correlation coefficient (r) was used for all statistical analyses.

4. Discussion

The findings of this study highlight significant differences in CPP, MAP, PP, and ocular perfusion pressure parameters among AD, NTG, and C groups, offering insights into the vascular and hemodynamic underpinnings of these neurodegenerative and glaucomatous conditions. Below, we discuss the implications of these findings in the context of the existing literature and propose potential mechanisms linking vascular dysregulation, neurodegeneration, and cognitive decline.

4.1. Hemodynamic Differences and Their Implications

The study revealed significant differences in CPP and MAP between the AD and NTG groups, with AD patients exhibiting lower CPP and MAP than NTG patients and controls. It is established that arterial hypertension is an essential factor in the development of the brain, in terms of both morphological and functional changes, such as hypertrophic vascular remodeling and cerebral hypoperfusion [16]. Reduced CPP in AD patients may reflect impaired cerebral blood flow, which has been implicated in the pathogenesis of AD [17].

The lack of significant differences in CPP between the NTG and controls is consistent with the hypothesis that NTG is primarily a localized optic neuropathy rather than a systemic vascular disorder [5]. The significantly higher OPP in NTG patients compared to AD patients underscores the importance of ocular hemodynamics in glaucoma pathogene-

sis. This observation supports the notion that impaired ocular blood flow contributes to glaucomatous optic neuropathy, as proposed by Flammer et al. [4].

Regarding hemodynamic ocular parameters, OPP, SPP, and DPP were significantly lower in AD patients compared to NTG and controls ($p = 0.008$, $p = 0.02$, and $p = 0.024$, respectively), indicating impaired ocular blood flow regulation in AD and reinforcing the hypothesis of vascular dysfunction in AD. Whereas non-invasive ICP was lower and TPG was higher in the NTG group compared to AD and healthy controls, implicating the idea that ICP plays a role in the pathogenesis of NTG [18].

4.2. Cognitive Function and Hemodynamic Correlations

The correlation analysis between MAP, CPP, PP, and cognitive test performance across the three study groups revealed mostly non-significant associations, with few notable exceptions. A positive correlation was found between CPP and visuospatial abilities sub-test scores ($r = 0.492$, $p = 0.045$) in AD patients. This finding aligns with the previous statements that CPP is an essential factor in AD [16]. Also, the AD group showed a significant correlation between CDT scores and PP ($r = -0.527$, $p = 0.016$). However, no significant correlations were found with other cognitive function domains despite these patients having lower CPP, MAP, and higher PP values overall. This result may be attributed to neurovascular uncoupling, a process in which cerebrovascular regulation becomes impaired, diminishing the impact of blood pressure on cognitive function as the disease progresses [17]. Additionally, AD patients in this study may have been in later disease stages, where structural brain degeneration outweighs the influence of hemodynamic factors. Another possible explanation for the lack of correlation in AD is the impact of cholinergic treatments, such as Donepezil, which could be modulating cognitive function independently of perfusion parameters [19]. This highlights the complexity of AD pathophysiology, where multiple overlapping mechanisms, including vascular, neurodegenerative, and pharmacological, may obscure the relationship between hemodynamics and cognition.

The multiplicity of processes related to the occurrence of AD could help explain the narrower intervals of PP, MAP, and CPP values in AD patients compared to the other groups. It is established that hypertension affects brain structure and function; however, this impact is complex and depends on other closely related factors such as age, the chronicity of hypertension, and antihypertensive treatment as well [16]. The variation in blood pressure parameters and CPP observed in our study might be due to disease-related vascular changes, autonomic dysfunction [11], or the homogeneous health conditions of AD patients. Moreover, lower MAP values have been associated with poorer cognitive performance in individuals with MCI, which could further explain the observed trends [9]. However, we did not assess the cognitive function changes according to the use of antihypertensive medications or the general health status of the participants in this study. The small size of the AD group could also influence such distribution.

In the C group, PP correlated with verbal fluency ($r = -0.440$, $p = 0.002$) and total ACE scores ($r = -0.348$, $p = 0.019$). The impact of PP on cognitive function remains ambiguous [20,21]. A recent study (performed by Mizuhara et al.) concluded that high PP was associated with cognitive function decline in subjects without dementia [22]. Contrarily, meta-analysis data revealed no associations between PP and the risk of developing cognitive function impairment [23]. Authors hypothesized that a neutral relationship could be justified according to the previously described U-shaped relationship between the value of PP and the prevalence of dementia, as both higher and lower tertiles of PP were related to an increased risk of the disease [24]. When defining this relationship, more factors have to be considered: SBP and DBP alterations in midlife and late-life; the associations with other BP-related factors, such as prehypertension, BP variability, BP reduction, orthostatic

hypotension; and even AD-related factors as APOE allele that might modify the influence of BP values and cognitive decline [23].

Interestingly, MAP showed significant correlation with CDT scores in the NTG group ($r = 0.378$, $p = 0.025$) but no significant correlations with cognitive domains in the AD or C groups. This suggests that MAP alone may not be an adequate predictor of cognitive decline, at least in the context of this study population. While MAP is a key determinant of cerebral blood flow, it is essential to recognize that cerebral autoregulatory mechanisms work to maintain relatively stable perfusion, even when systemic MAP fluctuates [11]. This may explain why no direct associations between MAP and cognitive function were found. However, it is also possible that other factors, such as vascular resistance, blood–brain barrier integrity, and metabolic demand, play a more significant role in modulating the relationship between blood pressure and cognitive performance.

However, significant correlations were observed between CDT and hemodynamic parameters (MAP correlated with CDT results in the NTG group, whereas CDT correlated with PP in the AD group). This highlights that visuospatial function, which a simple and quick CDT can evaluate, depends on hemodynamic parameters and is affected in NTG patients. Consequently, traditionally identified as a disease limited to the eye, lately, more often, glaucoma is being considered a neurodegenerative disorder [25].

4.3. Ocular Perfusion and Glaucoma

The study found significant differences in OPP, SPP, and DPP among the groups, with AD patients exhibiting lower perfusion pressures than NTG patients and controls. Previous studies highlighted the role of ocular blood flow in glaucoma pathogenesis [4,26]. The higher OPP in NTG patients may reflect a compensatory response to maintain retinal and optic nerve head perfusion in the face of elevated IOP or vascular dysregulation.

Whereas we have selected NTG as the glaucoma group with IOP within normal limits, and, as expected, IOP did not differ between groups. Consequently, this supports the hypothesis that IOP-independent mechanisms, such as vascular dysregulation and oxidative stress, may play a more prominent role in NTG pathogenesis [6]. Furthermore, ICP was lower, and TPG was higher in the NTG group than in the other two study groups (however, results have not reached a significant level). These findings align with the growing recognition that NTG is a multifactorial disease involving both IOP-dependent and IOP-independent mechanisms [5,14,27].

4.4. Ocular Perfusion and AD

Altered ocular perfusion parameters determined by optical coherence tomography angiography were detected in the AD patient group compared with healthy controls. Authors linked these changes not specifically to AD pathology but to the vascular cerebral changes in AD [28].

4.5. Shared Mechanisms and Pathophysiological Overlaps

The findings of this study suggest that AD and NTG share some common pathophysiological features, particularly in terms of vascular dysregulation and oxidative stress. Both conditions are associated with impaired blood flow and increased oxidative stress, which contribute to neurodegeneration [6,29]. However, the distinct hemodynamic profiles observed in AD and NTG patients suggest that these conditions may involve different vascular pathways.

We have explored vascular dysregulation as a potential common pathogenetic pathway shared between AD and NTG. In addition to vascular factors, TLPG has been implicated in optic nerve damage, particularly in NTG. An increased TLPG can place mechanical stress on the lamina cribrosa, contributing to retinal ganglion cell loss. Moreover, as highlighted by

Ho et al. [30], other overlapping mechanisms such as impaired CSF dynamics and accumulation of toxic substances manifesting as dysfunction of glymphatic system in the eye and brain contributing to neurodegeneration, as well as neuroinflammation that may also play a role in both conditions, reinforcing the concept of shared neurodegenerative pathways.

For example, the lower CPP and MAP in AD patients may reflect systemic vascular dysfunction, whereas the higher OPP in NTG patients may indicate localized vascular dysregulation in the eye. These differences may explain why AD is primarily associated with cognitive decline, while NTG is associated mainly with visual field loss. Nonetheless, the overlapping mechanisms suggest that therapeutic strategies targeting vascular dysregulation and oxidative stress may benefit both conditions.

While vascular dysregulation remains a central focus of this study, growing evidence highlights its intersection with neuroinflammatory processes in both Alzheimer's disease (AD) and glaucoma. Retinal microvascular dysfunction has been demonstrated as an early feature shared between AD and primary open-angle glaucoma (POAG), suggesting common vascular insults may initiate neurodegeneration [31,32]. In AD, activated microglia drive neurovascular unit impairment through sustained neuroinflammation and oxidative stress [33], while in glaucoma models, microglial activation in the optic nerve head contributes to retinal ganglion cell death [34]. Notably, glymphatic system impairment at the lamina cribrosa has been proposed as a potential mechanism linking vascular and inflammatory pathology in glaucoma [30,35,36]. These parallel findings suggest that vascular dysfunction and neuroinflammation may synergistically accelerate disease progression across neurodegenerative conditions. Future research should investigate this vascular-inflammatory axis, particularly focusing on early biomarkers and therapeutic targets [37].

4.6. Limitations and Future Directions

While this study provides valuable insights into AD and NTG's hemodynamic and cognitive correlations, several limitations should be acknowledged. First, the cross-sectional design limits our ability to establish causal relationships between hemodynamic parameters and disease progression. Also, we have not assessed the impact of using antihypertensive medications on cognitive function changes or general health status changes. Longitudinal studies are needed to determine whether changes in CPP, MAP, PP, and OPP precede or result from neurodegeneration.

The small sample size, particularly in the AD group, may have limited the statistical power to detect subtle differences between groups. As this is a preliminary study, further investigation with larger cohorts and more robust methodologies is necessary to confirm these findings, explore potential subgroup differences, and better understand the underlying mechanisms involved.

Third, for ICP measurement, we used a noninvasive two-depth transcranial Doppler (TCD) device instead of the "gold standard" invasive cerebrospinal fluid (CSF) column height measurement. We used this non-invasively evaluated ICP value in CPP and TPG formulas. The sensitivity, specificity, and diagnostic value of the TCD method were proven earlier [30,31].

Finally, the study did not assess other potential confounding factors, such as genetic predisposition, lifestyle factors, and comorbidities, which may influence hemodynamics and disease progression. Future studies should incorporate these factors to provide a more comprehensive understanding of the complex interplay between vascular dysregulation and neurodegeneration.

5. Conclusions

In conclusion, this study highlights the importance of systemic and ocular hemodynamics in the pathogenesis of AD and NTG. The findings suggest that AD is associated with systemic vascular dysfunction, as evidenced by reduced CPP and MAP. In contrast, NTG is related to localized vascular dysregulation in the eye, as evidenced by elevated OPP. These differences may explain the distinct clinical manifestations of these conditions and underscore the need for targeted therapeutic strategies.

The significant correlation between CDT and MAP in the NTG group ($r = 0.378$, $p = 0.025$) emphasizes the potential role of hemodynamic disturbances in cognitive performance, even in a condition primarily characterized by optic nerve degeneration. PP negatively correlated with cognition in AD ($r = -0.527$, $p = 0.016$ for CDT scores) and controls ($r = -0.440$, $p = 0.002$ for verbal fluency and $r = -0.348$, $p = 0.019$ for total ACE scores), highlighting the importance of hemodynamic disturbances for stable cognitive functions. CPP correlated with disturbed visuospatial abilities in AD ($r = 0.492$, $p = 0.045$), indicating potential cerebral hypoperfusion and cognitive function decline in the AD group. Future research should focus on elucidating the underlying mechanisms linking vascular dysregulation, oxidative stress, and neurodegeneration in AD and NTG, aiming to develop effective interventions to prevent or slow disease progression.

Author Contributions: Conceptualization, I.J. and A.R.; methodology, I.J., A.V. and A.R.; software, E.C., G.C. and Y.H.; validation, A.S., L.B. and Y.H.; formal analysis, A.S., Y.H. and I.J.; investigation, A.S., E.C., E.G. and L.B.; resources, I.J., A.V. and A.R.; data curation, A.S., E.C., L.B. and Y.H.; writing—original draft preparation, A.S. and Y.H.; writing—review and editing, A.S., I.J., A.V., A.R. and Y.H.; visualization, Y.H.; project administration, I.J. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research was supported by the Research Council of Lithuania under Grant Agreement No. SV5-40 (S-MIP-23-136).

Institutional Review Board Statement: This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, approved by the Kaunas Regional Biomedical Research Ethics Committee (Approval No. BE-2-28, dated 5 May 2017).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: Due to privacy concerns and ethical considerations, access to the clinical data used in this study is restricted. The data are available upon reasonable request, subject to approval by the Regional Kaunas Biomedical Research Ethics Committee (kaunorbtek@ismuni.lt).

Conflicts of Interest: The Research Council of Lithuania supported this research under Grant Agreement No. SV5-40 (S-MIP-23-136). L.B. and I.J. received support. The funders had no role in the design of the study, the collection, analysis, or interpretation of data, the writing of the manuscript, or the decision to publish the results.

References

1. Weinreb, R.N.; Aung, T.; Medeiros, F.A. The Pathophysiology and Treatment of Glaucoma: A Review. *JAMA* **2014**, *311*, 1901–1911. [CrossRef] [PubMed]
2. Jayaram, H.; Kolko, M.; Friedman, D.S.; Gazzard, G. Glaucoma: Now and Beyond. *Lancet* **2023**, *402*, 1788–1801. [CrossRef] [PubMed]
3. Zhou, W.; Sabel, B.A. Vascular Dysregulation in Glaucoma: Retinal Vasoconstriction and Normal Neurovascular Coupling in Altitudinal Visual Field Defects. *EPMA J.* **2023**, *14*, 87–99. [CrossRef]
4. Flammer, J.; Orgül, S.; Costa, V.P.; Orzalesi, N.; Kriegelstein, G.K.; Serra, L.M.; Renard, J.-P.; Stefánsson, E. The Impact of Ocular Blood Flow in Glaucoma. *Prog. Retin. Eye Res.* **2002**, *21*, 359–393. [CrossRef] [PubMed]
5. Kim, K.E.; Park, K.-H. Update on the Prevalence, Etiology, Diagnosis, and Monitoring of Normal-Tension Glaucoma. *Asia-Pac. J. Ophthalmol.* **2016**, *5*, 23–31. [CrossRef]

6. Tezel, G. Oxidative Stress in Glaucomatous Neurodegeneration: Mechanisms and Consequences. *Prog. Retin. Eye Res.* **2006**, *25*, 490–513. [CrossRef]
7. Flammer, J.; Mozaffarieh, M. What Is the Present Pathogenetic Concept of Glaucomatous Optic Neuropathy? *Surv. Ophthalmol.* **2007**, *52* (Suppl. 2), S162–S173. [CrossRef]
8. Hardy, J.; Selkoe, D.J. The Amyloid Hypothesis of Alzheimer's Disease: Progress and Problems on the Road to Therapeutics. *Science* **2002**, *297*, 353–356. [CrossRef]
9. Santillo, E.; Baliotti, M.; Fabbietti, P.; Antolini, M.S.; Paoloni, C.; Piacenza, F.; Giuli, C. Association between Low Values of Mean Arterial Pressure and Impaired Cognitive Performance in Older Patients with Mild Cognitive Impairment: Cross-Sectional Preliminary Findings from the STRENGTH Project. *Aging Clin. Exp. Res.* **2024**, *36*, 9. [CrossRef]
10. Petersen, R.C. Mild Cognitive Impairment. *Continuum* **2016**, *22*, 404–418. [CrossRef]
11. de la Torre, J.C. Alzheimer Disease as a Vascular Disorder: Nosological Evidence. *Stroke* **2002**, *33*, 1152–1162. [CrossRef]
12. Bayer, A.U.; Ferrari, F.; Erb, C. High Occurrence Rate of Glaucoma among Patients with Alzheimer's Disease. *Eur. Neurol.* **2002**, *47*, 165–168. [CrossRef]
13. Keenan, T.D.L.; Goldacre, R.; Goldacre, M.J. Associations between Primary Open Angle Glaucoma, Alzheimer's Disease and Vascular Dementia: Record Linkage Study. *Br. J. Ophthalmol.* **2015**, *99*, 524–527. [CrossRef] [PubMed]
14. Siaudvytyte, L.; Januleviciene, I.; Ragauskas, A.; Bartusis, L.; Meliuniene, I.; Siesky, B.; Harris, A. The Difference in Translaminar Pressure Gradient and Neuroretinal Rim Area in Glaucoma and Healthy Subjects. *J. Ophthalmol.* **2014**, *2014*, 937360. [CrossRef] [PubMed]
15. Rakusa, M.; Jensterle, J.; Mlakar, J. Clock Drawing Test: A Simple Scoring System for the Accurate Screening of Cognitive Impairment in Patients with Mild Cognitive Impairment and Dementia. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* **2018**, *45*, 326–334. [CrossRef] [PubMed]
16. Walker, K.A.; Power, M.C.; Gottesman, R.F. Defining the Relationship Between Hypertension, Cognitive Decline, and Dementia: A Review. *Curr. Hypertens. Rep.* **2017**, *19*, 24. [CrossRef]
17. Zlokovic, B.V. Neurovascular Pathways to Neurodegeneration in Alzheimer's Disease and Other Disorders. *Nat. Rev. Neurosci.* **2011**, *12*, 723–738. [CrossRef]
18. Burgoyne, C.F.; Crawford Downs, J.; Bellezza, A.J.; Francis Suh, J.-K.; Hart, R.T. The Optic Nerve Head as a Biomechanical Structure: A New Paradigm for Understanding the Role of IOP-Related Stress and Strain in the Pathophysiology of Glaucomatous Optic Nerve Head Damage. *Prog. Retin. Eye Res.* **2005**, *24*, 39–73. [CrossRef]
19. Cummings, J.; Lee, G.; Ritter, A.; Sabbagh, M.; Zhong, K. Alzheimer's Disease Drug Development Pipeline: 2019. *Alzheimer's Dement.* **2019**, *5*, 272–293. [CrossRef]
20. Xu, W.; Tan, L.; Wang, H.-F.; Jiang, T.; Tan, M.-S.; Tan, L.; Zhao, Q.-F.; Li, J.-Q.; Wang, J.; Yu, J.-T. Meta-Analysis of Modifiable Risk Factors for Alzheimer's Disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **2015**, *86*, 1299–1306. [CrossRef]
21. Power, M.C.; Weuve, J.; Gagne, J.J.; McQueen, M.B.; Viswanathan, A.; Blacker, D. The Association between Blood Pressure and Incident Alzheimer Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Epidemiology* **2011**, *22*, 646–659. [CrossRef]
22. Mizuhara, R.; Mitaki, S.; Takamura, M.; Abe, S.; Onoda, K.; Yamaguchi, S.; Nagai, A. Pulse Pressure Is Associated with Cognitive Performance in Japanese Non-Demented Population: A Cross-Sectional Study. *BMC Neurol.* **2022**, *22*, 137. [CrossRef] [PubMed]
23. Ou, Y.-N.; Tan, C.-C.; Shen, X.-N.; Xu, W.; Hou, X.-H.; Dong, Q.; Tan, L.; Yu, J.-T. Blood Pressure and Risks of Cognitive Impairment and Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis of 209 Prospective Studies. *Hypertension* **2020**, *76*, 217–225. [CrossRef] [PubMed]
24. Qiu, C.; Winblad, B.; Viitanen, M.; Fratiglioni, L. Pulse Pressure and Risk of Alzheimer Disease in Persons Aged 75 Years and Older: A Community-Based, Longitudinal Study. *Stroke* **2003**, *34*, 594–599. [CrossRef]
25. Gauthier, A.C.; Liu, J. Neurodegeneration and Neuroprotection in Glaucoma. *Yale J. Biol. Med.* **2016**, *89*, 73–79. [PubMed]
26. Siaudvytyte, L.; Januleviciene, I.; Daveckaitė, A.; Ragauskas, A.; Bartusis, L.; Kucinoviene, J.; Siesky, B.; Harris, A. Literature Review and Meta-Analysis of Translaminar Pressure Difference in Open-Angle Glaucoma. *Eye* **2015**, *29*, 1242–1250. [CrossRef]
27. Berdahl, J.P.; Fautsch, M.P.; Stinnett, S.S.; Allingham, R.R. Intracranial Pressure in Primary Open Angle Glaucoma, Normal Tension Glaucoma, and Ocular Hypertension: A Case-Control Study. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **2008**, *49*, 5412–5418. [CrossRef]
28. Lahme, L.; Esser, E.L.; Mihailovic, N.; Schubert, F.; Laueremann, J.; Johnen, A.; Eter, N.; Duning, T.; Alnawaiseh, M. Evaluation of Ocular Perfusion in Alzheimer's Disease Using Optical Coherence Tomography Angiography. *J. Alzheimer's Dis.* **2018**, *66*, 1745–1752. [CrossRef]
29. Swerdlow, R.H. Mitochondria and Mitochondrial Cascades in Alzheimer's Disease. *J. Alzheimer's Dis.* **2018**, *62*, 1403–1416. [CrossRef]
30. Ho, K.; Bodi, N.E.; Sharma, T.P. Normal-Tension Glaucoma and Potential Clinical Links to Alzheimer's Disease. *J. Clin. Med.* **2024**, *13*, 1948. [CrossRef]
31. Mroczkowska, S.; Benavente-Perez, A.; Negi, A.; Sung, V.; Patel, S.R.; Gherghel, D. Primary Open-Angle Glaucoma vs Normal-Tension Glaucoma: The Vascular Perspective. *JAMA Ophthalmol.* **2013**, *131*, 36–43. [CrossRef] [PubMed]

32. Mroczkowska, S.; Shokr, H.; Benavente-Pérez, A.; Negi, A.; Bentham, P.; Gherghel, D. Retinal Microvascular Dysfunction Occurs Early and Similarly in Mild Alzheimer's Disease and Primary-Open Angle Glaucoma Patients. *J. Clin. Med.* **2022**, *11*, 6702. [CrossRef] [PubMed]
33. Heneka, M.T.; Carson, M.J.; El Khoury, J.; Landreth, G.E.; Brosseron, F.; Feinstein, D.L.; Jacobs, A.H.; Wyss-Coray, T.; Vitorica, J.; Ransohoff, R.M.; et al. Neuroinflammation in Alzheimer's Disease. *Lancet Neurol.* **2015**, *14*, 388–405. [CrossRef]
34. Howell, G.R.; MacNicol, K.H.; Braine, C.E.; Soto, I.; Macalinao, D.G.; Sousa, G.L.; John, S.W.M. Combinatorial Targeting of Early Pathways Profoundly Inhibits Neurodegeneration in a Mouse Model of Glaucoma. *Neurobiol. Dis.* **2014**, *71*, 44–52. [CrossRef]
35. Wostyn, P.; De Groot, V.; Van Dam, D.; Audenaert, K.; Killer, H.E.; De Deyn, P.P. The Glymphatic Hypothesis of Glaucoma: A Unifying Concept Incorporating Vascular, Biomechanical, and Biochemical Aspects of the Disease. *Biomed Res. Int.* **2017**, *2017*, 5123148. [CrossRef] [PubMed]
36. Wostyn, P.; Killer, H.E. Normal-Tension Glaucoma: A Glymphopathy? *Eye Brain* **2023**, *15*, 37–44. [CrossRef]
37. Sweeney, M.D.; Kisler, K.; Montagne, A.; Toga, A.W.; Zlokovic, B.V. The Role of Brain Vasculature in Neurodegenerative Disorders. *Nat. Neurosci.* **2018**, *21*, 1318–1331. [CrossRef]

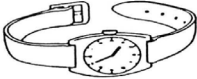
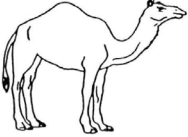
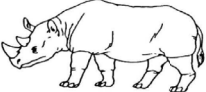
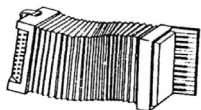
Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

PRIEDAI

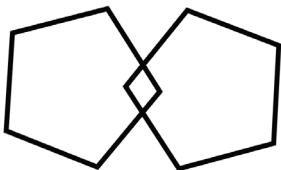
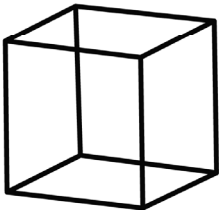
1 priedas. Adenbruko kognityvinis tyrimas (testas), revizuota versija

ADENBRUKO KOGNITYVINIS TYRIMAS – ACE-R ^{LT} <i>Galutinė taisyta A versija (2013)</i>									
Vardas (numeris) : Gimimo data : Įstaigos pavadinimas:	Tyrimo data: m. mėn. d. Tyrėjo vardas, pavardė: Kiek buvo metų, kai baigė mokslus/studijas: Darbas: Dominuojanti ranka:								
ORIENTAVIMASIS									
➤ Paklauskite: Kokia šiandien	Savaitės diena	Mėnesio diena	Mėnuo	Metai	Metų laikas	[Ivertis 0-5] 	DĖMĖSYS IR KONCEPCIJA		
➤ Paklauskite: Kur mes esame	Pastatas	Aukštas	Miestas	Rajonas	Šalis	[Ivertis 0-5] 			
TRIŲ ŽODŽIŲ ĮSIMINIMAS									
➤ <i>Užduotis:</i> „Aš pasakysiu tris žodžius. Jūs pakartokite juos, kai baigsiu: SLYVA, RAKTAS, KAMUOLYS.“ Tiriamajam pakartojus, tęskite: „Stenkitės įsiminti šiuos žodžius, nes vėliau paprašysiu juos pasakyti.“ Vertinkite tik pirmą bandymą (kartokite 3 kartus, jei tiek reikia, kad įsimintų). Bandymų skaičius						[Ivertis 0-3] 		DĖMĖSYS IR KONCEPCIJA	
DĖMĖSYS IR KONCENTRACIJA									
➤ <i>Užduotis:</i> „Pabandykite mintyse iš 100 atimti 7.“ Palaukite, kol tiriamasis atsakys, tuomet paprašykite iš skirtumo darsyk atimti 7, iš viso penkis kartus. Jei tiriamasis padaro klaidą, tęskite ir vertinkite paskesnį atsakymą (t. y. 93, 84, 77, 70, 63 – įvertis 4). Sustokite po penkių atimčių (93, 86, 79, 72, 65)						[Ivertis 0-5] (geriausiai atliktai užduočiai)			DĖMĖSYS IR KONCEPCIJA
➤ <i>Užduotis:</i> „Pasakykite paraidžiui žodį DIENA .“ Vertinimui paprašykite ištarti paraidžiui atbuline tvarka.								DĖMĖSYS IR KONCEPCIJA	
ATMINTIS – Trijų žodžių atsiminimas									
➤ <i>Užduotis:</i> „Pakartokite tris žodžius, kuriuos prašiau prisiminti.“						[Ivertis 0-3] 			DĖMĖSYS IR KONCEPCIJA
ATMINTIS – Anterogradinė atmintis									
➤ <i>Užduotis:</i> „Aš pasakysiu asmens vardą ir adresą. Jūs pakartokite juos, kai baigsiu. Tai kartosime tris kartus, kad Jūs įsimintumėte. Vėliau prašysiu dar kartą pasakyti.“ Vertinkite tik trečią bandymą.						[Ivertis 0-7] 		DĖMĖSYS IR KONCEPCIJA	
	1-as bandymas	2-as bandymas	3-ias bandymas						A T M I N T I S
Marius Vitkus									
Sodybų skersgatvis 73									
Strazdiškės									
Utenos rajonas								A T M I N T I S	
ATMINTIS – Retrogradinė atmintis									
➤ Dabartinis (-ė) Lietuvos Ministras Pirmininkas (-ė) ➤ Pirmasis išrinktas posovietinės Lietuvos prezidentas ➤ Dabartinis (-ė) JAV prezidentas (-ė) ➤ Vokietijos vadovas Antrojo pasaulinio karo metais						[Ivertis 0-4] 			A T M I N T I S

ŽODINIS SKLANDUMAS – Raidė „P“ ir gyvūnai																						
➤ Raidė Užduotis: „Aš pasakysiu vieną abėcėlės raidę ir Jūs turėsite sugalvoti kaip įmanoma daugiau žodžių, prasidedančių ta raide, išskyrus vardus ir vietovardžius. Ar Jūs pasirėngęs? Turite minutę ir ta raidė yra P.“				[vertis 0-7]																		
				<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr><td>>17</td><td>7</td></tr> <tr><td>14-17</td><td>6</td></tr> <tr><td>11-13</td><td>5</td></tr> <tr><td>9-10</td><td>4</td></tr> <tr><td>6-7</td><td>3</td></tr> <tr><td>4-5</td><td>2</td></tr> <tr><td>2-3</td><td>1</td></tr> <tr><td><2</td><td>0</td></tr> <tr><td>teisingai:</td><td>vertis</td></tr> </table>	>17	7	14-17	6	11-13	5	9-10	4	6-7	3	4-5	2	2-3	1	<2	0	teisingai:	vertis
>17	7																					
14-17	6																					
11-13	5																					
9-10	4																					
6-7	3																					
4-5	2																					
2-3	1																					
<2	0																					
teisingai:	vertis																					
➤ Gyvūnai Užduotis: „Dabar išvardykite kuo daugiau gyvūnų, prasidedančių bet kokia raide.“				[vertis 0-7]																		
				<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr><td>>21</td><td>7</td></tr> <tr><td>17-21</td><td>6</td></tr> <tr><td>14-16</td><td>5</td></tr> <tr><td>11-13</td><td>4</td></tr> <tr><td>9-10</td><td>3</td></tr> <tr><td>7-8</td><td>2</td></tr> <tr><td>5-6</td><td>1</td></tr> <tr><td><5</td><td>0</td></tr> <tr><td>teisingai:</td><td>vertis</td></tr> </table>	>21	7	17-21	6	14-16	5	11-13	4	9-10	3	7-8	2	5-6	1	<5	0	teisingai:	vertis
>21	7																					
17-21	6																					
14-16	5																					
11-13	4																					
9-10	3																					
7-8	2																					
5-6	1																					
<5	0																					
teisingai:	vertis																					
K A L B A – Supratimas																						
➤ Parodykite užrašytą užduotį:				[vertis 0-1]																		
Užmerkite akis																						
➤ Trijų pakopų užduotis: „Paimkite popieriaus lapą dešine ranka, perlenkite jį pusiau ir padėkite ant grindų.“				[vertis 0-3]																		
K A L B A – Rašymas																						
➤ Paprašykite tiriamojo sugalvoti sakinį ir užrašyti jį žemiau paliktoje vietoje. Taškas skiriamas, jei sakinyje yra tarinys ir veiksnys (vertinimo pavyzdžius žiūrėkite administraciniame vadove).				[vertis 0-1]																		

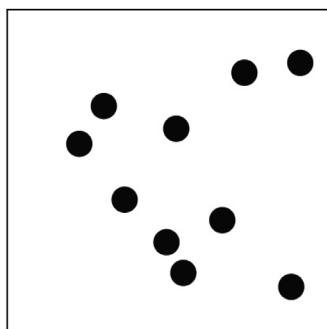
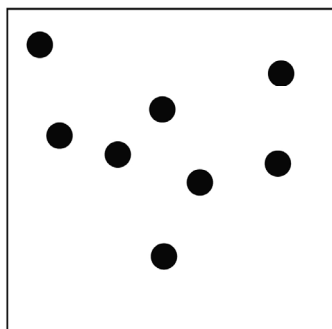
K A L B A – Pakartojimas	
➤ Paprašykite tiriamojo pakartoti: HIPOPOTAMAS, EKSCENTRIŠKUMAS, NEJSISĄMONINAMAS, STATISTIŠKAS. Jei visus žodžius pakartoja teisingai – 2 taškai; jei tris teisingai – 1 taškas; jei du ar mažiau – 0 taškų.	[vertis 0-2]
➤ Paprašykite tiriamojo pakartoti tai, ką pasakysite: „Viršuje, anapus ir apačioje.“	[vertis 0-1]
➤ Paprašykite tiriamojo pakartoti tai, ką pasakysite: „Be taip, ne ar dar.“	[vertis 0-1]
K A L B A – Įvardijimas	
➤ Paprašykite tiriamojo įvardyti nupieštus paveikslėlius.	[vertis 0-2] 1 pav. + 2 pav.
   	[vertis 0-10]
   	
   	
   	
K A L B A – Supratimas	
➤ Paprašykite tiriamojo parodyti paveikslėlį, kuris: • Susijęs su monarchija • Vaizduoja sterblinį • Susijęs su Antarktida • Susijęs su laivyba	[vertis 0-4]

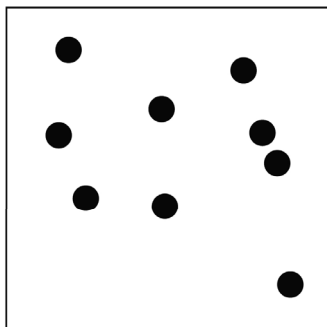
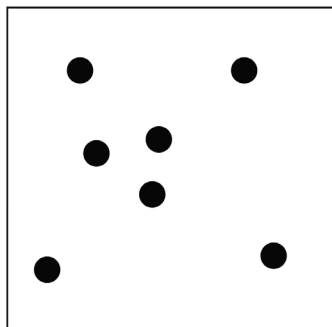
K A L B A

K A L B A – Skaitymas		
➤ Paprašykite tiriamojo perskaityti šiuos žodžius: [Taškas duodamas tik jei nėra klaidų]. čiūčia paėjėti žąsyčiai knarklys gražgarstė	[Ivertis 0-1] 	K A L B A
ERDVINIAI GEBĖJIMAI		
➤ Susiklojantys penkiakampiai: Paprašykite tiriamojo nukopijuoti šias figūras:	[Ivertis 0-1] 	E R D V I N I A I G E B Ė J I M A I
		
➤ Kubas: Paprašykite tiriamojo nukopijuoti šią figūrą (vertinimo pavyzdžius žiūrėkite administraciniame vadove).	[Ivertis 0-2] 	
		
Laikrodžis: Paprašykite tiriamojo nupiešti laikrodžio ciferblatą su valandas žyminčiais skaičiais ir rodyklėmis, kurios rodo dešimt minučių po penkių valandų (vertinimo pavyzdžius žiūrėkite administraciniame vadove: jei teisingai nupieštas apskritimas = 1, skaičiai = 2, rodyklės = 2).	[Ivertis 0-5] 	

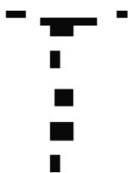
➤ Paprašykite tiriamojo suskaičiuoti taškelius jų nerodant ranka:

[vertis 0-4]





E R D V I N A I G E B Ė J I M A I

SUVOKIMO GEBĖJIMAI				
➤ Paprašykite tiriamojo įvardyti raides:			[vertis 0-4] 	
		E R D V I N I A I G E B Ė J I M A I		
				
ATGAMINIMAS				
➤ Užduotis: „Dabar pasakykite, kiek atsimenate, asmens vardą ir adresą, kuriuos kartojome pradžioje.“			A T M I N T I S	
Marius Vitkus	[vertis 0-7] 			
Sodybų skersgatvis 73				
Strazdiškės				
Utenos rajonas				
ATPAŽINIMAS				
➤ Šį testą atlikite tik jei tiriamajam nepavyko prisiminti vieno ar daugiau žodžių. Jei tiriamasis prisiminė visus žodžius, praleiskite šią dalį ir už ją skirkite 5 taškus. Jei tik dalis žodžių buvo prisiminta, pažymėkite teisingus atsakus varnelė dešinėje. Tuomet padėkite prisiminti neįvardintus žodžius sakydami: „Aš Jums padėsiu: koks buvo vardas – X, Y ar Z?“ ir taip toliau. Kiekvienas atpažintas žodis pelno vieną tašką, kuris pridedamas prie taškų, gautų už atgaminimą.			I V E R T I S	
[vertis 0-5] 				
Jeronimas Venckus	Marius Vitkus	Marius Vitkauskas		prisiminė
Sodybų kelias	Sodybų skersgatvis	Sodų skersgatvis		prisiminė
37	76	73	prisiminė	
Žvirbliškės	Strazdiškės	Karklėnai	prisiminė	
Utenos rajonas	Kauno rajonas	Ukmergės rajonas	prisiminė	
Bendras įvertis				
		MMSE	/30	
		ACE-R	/100	
Sričių įverčiai				
		Dėmesys ir orientacija	/18	
		Atmintis	/26	
		Žodinis sklandumas	/14	
		Kalba	/26	
		Erdviniai gebėjimai	/16	

1 lentelė. Tiriamųjų grupių sisteminių ligų anamnezės duomenys, vartojami vaistai

	Grupė			p reikšmė
	AL, n (proc.)	NAG, n (proc.)	K, n (proc.)	
GSKS anamnezėje	2,0 (9,1)	8 (21,6)	2 (13,7)	$\chi^2 = 1,876$, p = 0,392
Neurologinės, ne neurodegeneracinės kilmės, ligos	2 (9,1)	3 (8,1)	14 (27,5)	$\chi^2 = 6,903$, p = 0,032
Skydliaukės ligos	6 (27,3)	12 (32,4)	16 (31,4)	$\chi^2 = 0,182$, p = 0,913
II tipo kompensuotas CD	4 (18,2)	2 (5,4)	3 (5,9)	$\chi^2 = 3,667$, p = 0,160
IŠL	7 (31,8)	4 (10,8)	8 (15,7)	$\chi^2 = 2,978$, p = 0,226
Ritmo sutrikimas	2 (9,1)	2 (5,4)	4 (7,8)	$\chi^2 = 0,324$, p = 0,851
Normalus AKS	5 (22,7)	12 (32,4)	18 (35,3)	$\chi^2 = 1,129$, p = 0,569
Žemas AKS	1 (4,5)	3 (8,1)	1 (2,0)	$\chi^2 = 1,868$, p = 0,393
AH	15 (68,2)	22 (59,5)	32 (62,7)	$\chi^2 = 0,449$, p = 0,799
MI	2 (9,1)	1 (2,7)	0 (0,0)	$\chi^2 = 4,78$, p = 0,091
Galvos trauma	3 (13,6)	0 (0,0)	3 (5,9)	$\chi^2 = 5,008$, p = 0,082
Kitų organų sistemų ligos	10 (45,5)	24 (64,9)	14 (27,5)	$\chi^2 = 12,241$, p = 0,002
Depresinė nuotaika	4 (18,2)	1 (2,8)	1 (2,0)	$\chi^2 = 8,543$, p = 0,014
Miego sutrikimai	3 (13,6)	0 (0,0)	3 (5,9)	$\chi^2 = 5,008$, p = 0,082
Šąla kojos	2 (9,1)	3 (8,1)	2 (3,9)	$\chi^2 = 0,974$, p = 0,614
BAB	9 (40,9)	15 (40,5)	17 (33,3)	$\chi^2 = 0,632$, p = 0,729
AKFi	8 (36,4)	10 (27)	16 (31,4)	$\chi^2 = 0,573$, p = 0,751
KKB	8 (36,4)	6 (16,2)	7 (13,7)	$\chi^2 = 5,398$, p = 0,067
ARB	3 (13,6)	4 (10,8)	4 (7,8)	$\chi^2 = 0,614$, p = 0,736
IRA	2 (9,1)	3 (8,1)	3 (5,9)	$\chi^2 = 0,292$, p = 0,864
Antidepresantai	7 (31,8)	3 (8,1)	3 (5,9)	$\chi^2 = 10,657$, p = 0,005
Neuroprotektoriai	3 (13,6)	7 (18,9)	6 (11,8)	$\chi^2 = 0,901$, p = 0,637
Ginkmedžio preparatai	4 (18,2)	4 (10,8)	2 (3,9)	$\chi^2 = 3,981$, p = 0,037
Kraują skystinantys vaistai	8 (36,4)	6 (16,2)	8 (15,7)	$\chi^2 = 4,606$, p = 0,101
Diuretikai	3 (13,6)	2 (5,7)	6 (11,8)	$\chi^2 = 1,19$, p = 0,551
Statinai	6 (27,3)	5 (13,5)	9 (17,6)	$\chi^2 = 1,774$, p = 0,412
Kiti medikamentai	12 (54,5)	12 (32,4)	18 (35,3)	$\chi^2 = 3,194$, p = 0,202

Rezultatai pateikti – n (proc.). Pasiskirstymas tarp grupių lygintas χ^2 testu; reikšmingas skirtumas ($p < 0,05$) – paryškintai. AKS – arterinis kraujo spaudimas; AH – arterinė hipertenzija; AKFi – angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai; AL – Alzheimerio ligos grupė; ARB – angiotenzino II receptorių blokatoriai; BAB – beta adrenoreceptorių blokatoriai; II tipo CD – antro tipo cukrinis diabetas; GSKS – galvos smegenų kraujotakos sutrikimas; IRA – imidazolino receptorių agonistai; IŠL – išeminė širdies liga; K – kontrolinė grupė; KKB – kalcio kanalų blokatoriai; MI – miokardo infarktas; n – tiriamųjų skaičius; NAG – normalaus akispūdžio glaukomos grupė.

2 lentelė. Tiriamųjų grupių socialinės anamnezės duomenys

Charakteristika	Grupė			p reikšmė
	AL (n = 22)	NAG (n = 37)	K (n = 51)	Poriniai palyginimai, p
Rūkymas, n (proc.)				$\chi^2 = 3,885$, lls = 4, p = 0,442
Nerūko	15 (68,2)	31 (83,8)	43 (84,3)	
Rūko	3 (13,6)	3 (8,1)	4 (7,8)	
Metė	4 (18,2)	3 (8,1)	4 (7,8)	
Alkoholio vartojimas, n (proc.)				$\chi^2 = 0,682$, lls = 2, p = 0,711
Nevartoja	10 (45,5)	20 (52,6)	22 (44)	
Vartoja saikingai	12 (54,5)	18 (47,4)	28 (56)	
Gausiai	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Mokslo metų skaičius, mediana (25–75 proc.)	11 (9,75–11,0)	14 (11,0–14,0)	11 (11,0–14,0)	H(2) = 11,365 , lls = 2 , p = 0,003 AL-K p = 0,007*1, AL-NAG p = 0,001*2, NAG-K p = 0,947
Darbo pobūdis, n (proc.)				$\chi^2 = 2,665$, lls = 2, p = 0,264
Protinis	13 (59,1)	29 (74,8)	34 (66,7)	
Fizinis	9 (40,9)	8 (21,6)	17 (33,3)	
Šeiminė AL anamnezė, n (proc.)	5,0 (22,7)	2 (5,4)	2,0 (3,9)	$\chi^2 = 7,808$, lls = 2, p = 0,02
Šeiminė glaukomos anamnezė, n (proc.)	2 (9,1)	8 (21,6)	2 (3,9)	$\chi^2 = 7,006$, lls = 2, p = 0,03

Kiekybinių požymių rezultatai pateikti kaip mediana (1 kvartilis – 3 kvartilis), kokybinių – n (proc.). Palyginimui taikytas neparametrinis Kruskal–Wallis testas (kiekybiniams požymiams) ir χ^2 testas (kokybiniams). Viršutiniu indeksu (AL-K, AL-NAG, NAG-K) pažymėtos porinių palyginimų grupės; p – statistinio reikšmingumo lygmuo; p < 0,05 – paryškintai. Asteriksu (*) pažymėtas statistiškai reikšmingas skirtumas po *Bonferroni* korekcijos (p*1 = 0,021; p*2 = 0,003).

AL – Alzheimerio ligos grupė; K – kontrolinė grupė; NAG – normalaus akispūdžio glaukomos grupė.

CURRICULUM VITAE

Name, Surname: Akvilė Stoškuvienė
Address: Department of Ophthalmology, Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kauno klinikos, Eivenių g. 2, LT–50009 Kaunas, Lithuania
E-mail: akvile.stoskuviene@lsmuni.lt

Education:

Since 2015 Department of Neurology, Lithuanian University of Health Sciences, Medical Academy, PhD studies

2015 Professional qualification of ophthalmologist

2012–2015 Department of Ophthalmology, Lithuanian University of Health Sciences, Medical Academy, residency in ophthalmology

2012 Profession qualification of medical doctor

2012 Lithuanian University of Health Sciences, Medical Academy, Master's qualification degree in medicine and qualification of doctor

Current position:

Ophthalmologist at the Department of Ophthalmology, Hospital of Lithuanian University of Health Sciences, since 2015.

Membership of professional societies:

Lithuanian Ophthalmology Society
Kaunas Ophthalmological Society
Lithuanian Glaucoma Society

PADĖKA

Nuoširdžiai dėkoju šio mokslinio darbo vadovui, gerb. prof. dr. Antanui Vaitkui už nuoseklų vadovavimą, pagalbą, įžvalgas ir patarimus, šiltą ir palaikantį bendravimą bei pasitikėjimą viso mokslinio darbo proceso metu.

Esu nuoširdžiai dėkinga šio mokslinio darbo konsultantei gerb. prof. dr. Ingridai Janulevičienei už pasitikėjimą, nuolatinę ir nepertraukiamą pagalbą, vertingus patarimus, palaikantį bendravimą ir parodytą mokslininko pavyzdį.

Už prasmingas idėjas, mokslines hipotezes, patarimus ir pagalbą nuoširdžiai dėkoju prof. dr. Kęstučiui Petrikoniui.

Dėkoju Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų (Kauno klinikų) Neurologijos klinikos vadovei prof. habil. dr. Daivai Rastenytei, Kauno klinikų Akių ligų klinikos vadovei prof. dr. Redai Žemaitienei ir buvusiam Kauno klinikų Akių ligų klinikos vadovui prof. habil. dr. Vytautui Jašinskui už suteiktą galimybę atlikti šį mokslinį darbą, sudarytas sąlygas dirbti ir tobulėti bei vertingus patarimus.

Už šio mokslinio darbo recenziją, skirtą laiką ir vertingas įžvalgas, kurios prisidėjo prie šio mokslinio darbo tobulinimo, nuoširdžiai dėkinga esu prof. dr. Rasai Liutkevičienei.

Nuoširdžiai dėkoju LSMU Mokslo centro darbuotojoms ir jo vadovei prof. dr. Ingridai Ulozienei už šiltą ir palaikantį žodį, pagalbą ir patarimus.

Ačiū visiems, kurie reikšmingai prisidėjo prie šio darbo. Už MRT vaizdų analizę dėkoju prof. dr. Sauliui Lukoševičiui ir gydytojui doktorantui Simonui Jesmanui. Už galimybę atlikti neinvazinio intrakranijinio spaudimo matavimus dėkoju Kauno technologijos universiteto prof. dr. Arminui Ragauskui. Už neurologinį pacientų ištyrimą, pagalbą renkant tiriamuosius ir draugiškumą, dėkoju gydytojai doktorantei Evelinai Grušauskienei. Už geranoriškumą bei genetinių tyrimų atlikimą dėkoju LSMU Kardiologijos instituto Molekulinės kardiologijos laboratorijos darbuotojoms – dr. Vaivai Patamsytei ir vyresniajai laborantei Rūtai Onai Šereivienei. Už geranoriškumą ir pagalbą dėkoju gydytojoms oftalmologėms Monikai Vieversytei-Dvylienei ir Justinai Skruodytei, gydytojai neurologei Indrei Banaitytei-Baleišienei. Dėkoju visiems gydytojams, kurių pacientus galėjau įtraukti į šį mokslinį darbą. Už pagalbą analizuojant disertacijos duomenis dėkoju Irenai Nedzelskienei.

Dėkoju visiems šio mokslinio tyrimo dalyviams – pacientams bei jų artimiesiems, už bendradarbiavimą, geranoriškumą ir skirtą laiką.

Dėkoju Kauno klinikų Akių ligų klinikos Tinklainės ligų sektoriaus kolektyvui ir jo vadovei prof. dr. Vilmai Jūratei Balčiūnienei už palaikymą ir pagalbą. Už pagalbą klinikiniam darbe ir palaikymą dėkoju Džastinai Čebatorienei.

Už pokalbius, rūpestį, nuoširdų palaikymą, patarimus ir pagalbą šiame moksliniame kelyje dėkinga esu draugėms: Renatai Vaičiulienei, Gailei Gudauskienei, Daivai Paulavičiūtei-Baikštienei, Linai Šiaudvytytei. Vertinu ir branginu! Už išklusymą ir pokalbius dėkoju draugei Rimantei Nacienei.

Dėkinga esu savo brangiems tėvams, Irenai ir Vincui. Ačiū už visokeriopą pagalbą, besąlygišką tikėjimą manimi ir palaikymą. Jūsų meilė man suteikė pagrindą ir sparnus. Mama, Tavo pagalba šiame etape buvo neįkainojama.

Dėkoju sesei Justinai už palaikymą.

Už begalinę paramą ir supratingumą, meilę, padrąšinimus, tikėjimą manimi ir kantrų mano dėmesio laukimą iš visos širdies dėkoju savo vyrui Vismantui ir mūsų dukrytei Adelei. Ačiū!