



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

Impatto del glaucoma sulle attività quotidiane in correlazione con i deficit cognitivi

Dipartimento di Organi di Senso
Dottorato in Biotecnologie Innovative nelle Patologie degli Organi di Senso
XXXVII ciclo

Relatore
Prof. Alessandro Lambiase

Correlatore
Prof. Antonio Di Zazzo

Candidato
Dott. Giuseppe Varacalli

A.A. 2023-2024

SOMMARIO

I. INTRODUZIONE	p. 1
1.1 Fisiopatologia	p. 3
1.2 Fattori di Rischio	p. 8
1.3 Diagnosi	p. 10
II. GLAUCOMA E DRY EYE	p. 13
2.1 Relazione tra glaucoma e sindrome dell'occhio secco	p. 14
2.2 Dry Eye e salute mentale	p. 19
III. GLAUCOMA E SALUTE MENTALE	p. 27
3.1 Glaucoma e sistema nervoso centrale	p. 32
3.2 MMSE e glaucoma	p. 35
IV. MATERIALI E METODI	p. 36
V. ANALISI STATISTICA E RISULTATI	p.42
5.1 Risultati	p. 46
5.2 Associazione tra durata della terapia e funzioni cognitive	p. 51
5.3 Associazione tra danno del campo visivo e funzioni cognitive	p. 53
5.4 Associazione tra presenza di glaucoma, trattamento e secchezza oculare	p. 55
5.5 Associazione tra OSDI e funzioni cognitive	p. 59
VI. DISCUSSIONE	p. 61
VII. CONCLUSIONI E LIMITI	p. 68

I. INTRODUZIONE

Il glaucoma è definito come una condizione patologica che minaccia la vista, caratterizzata da un'apoptosi accelerata delle RGC [1], portando ad una progressiva costrizione del campo visivo e infine alla perdita della vista negli stadi terminali. È stata implicata una patogenesi multifattoriale, ovvero una combinazione di fattori vascolari, genetici, anatomici e immunitari [2]

Il glaucoma è una malattia neurodegenerativa ed è la seconda causa di cecità al mondo dopo la cataratta. Rappresenta ad oggi la principale causa di cecità irreversibile al mondo, includendo il 12,3% della cecità totale (Organizzazione Mondiale della Sanità: Prevenzione della Cecità e dell'Ipovisione) [3]. Nel 2013 il glaucoma colpiva 64,3 milioni di persone, 80 milioni nel 2020 e cifra che salirà a 111,8 milioni nel 2040. [4] Il glaucoma primario ad angolo aperto (POAG) è la forma più comune della malattia. I fattori di rischio per lo sviluppo di POAG includono: età avanzata, familiarità per la malattia, pressione intraoculare (IOP) elevata e origine africana.

La caratteristica comune in tutte le forme di glaucoma è la perdita di cellule ganglionari della retina, l'assottigliamento dello strato di fibre nervose della retina e l'aumentata escavazione del nervo ottico (figura 1; figura 2).

Da un punto di vista fisiopatologico e terapeutico, la pressione intraoculare è il principale fattore di rischio modificabile, poiché la progressione del glaucoma di solito si arresta se questa pressione viene abbassata del 30-50% rispetto al basale. Questa associazione suggerisce che la pressione intraoculare nel glaucoma è troppo alta in relazione alla suscettibilità alla pressione della testa del nervo ottico, in cui si verifica il danno glaucomatoso al nervo ottico.

Poiché il glaucoma può progredire in maniera del tutto asintomatico fino a quando l'acuità visiva centrale e la capacità di lettura non vengono colpite in una fase avanzata della malattia, è importante una diagnosi precoce prima che si sviluppino sintomi soggettivi. [5]

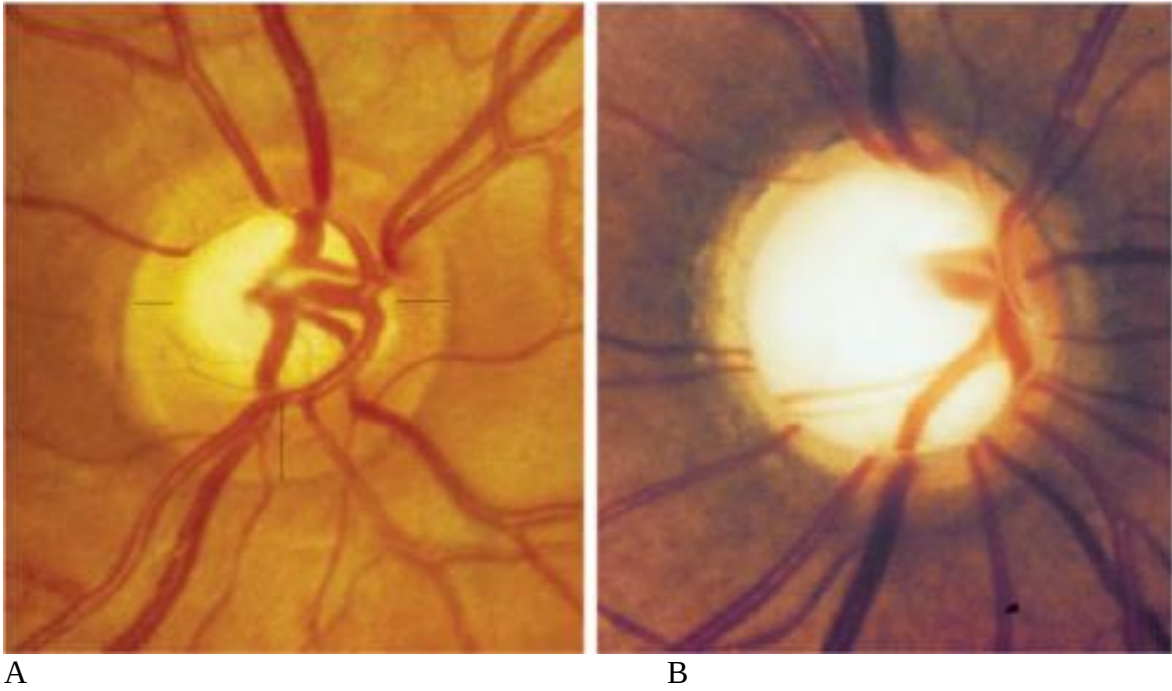


Figura 1: Fotografie oftalmoscopiche di un nervo ottico sano e di un nervo ottico glaucomatoso
(A) Nel nervo ottico sano, il bordo neuroretinico ha la sua forma normale con la parte più larga nella regione inferiore, seguita dalla regione superiore e dalla regione nasale e infine dalla regione temporale (indicata come regola ISNT).
(B) Nel nervo ottico glaucomatoso, il bordo neuroretinico è sorprendentemente più sottile rispetto al nervo ottico sano e l'escavazione è di conseguenza più grande e più profonda.

Glaucoma. Author manuscript; available in PMC 2017 May 31.

1.1 Fisiopatologia

Come anticipato poca anzi, da un punto di vista fisiopatologico e terapeutico, la pressione intraoculare è il principale fattore di rischio modificabile, poiché la progressione del glaucoma di solito si arresta se la pressione viene abbassata del 30-50% rispetto al basale.

In molti pazienti, la pressione intraoculare (come fattore di rischio più importante per il glaucoma) è aumentata solo leggermente o entro i limiti normali e l'aumento della pressione, se presente, è solitamente indolore. La pressione intraoculare (i cui valori normali sono 10–21 mm Hg) è regolata da un equilibrio tra la produzione di umore acqueo da parte del corpo ciliare nella camera posteriore e il drenaggio di umore acqueo dall'angolo della camera anteriore, sia attraverso il trabecolato e il canale di Schlemm, sia attraverso la via di deflusso uveosclerale attraverso la radice dell'iride nell'interfaccia uveosclerale. **(Figura 2)**

L'aumento della pressione intraoculare è dovuto a una ridotta capacità di deflusso dell'umore acqueo. In molti pazienti, la pressione intraoculare (come fattore di rischio più importante per il glaucoma) è aumentata solo leggermente o è entro i limiti normali e l'aumento della pressione, se presente, è solitamente indolore.

In base alla morfologia dell'angolo della camera anteriore, il glaucoma può essere suddiviso in glaucoma ad angolo aperto e glaucoma ad angolo chiuso.

L'angolo della camera anteriore contiene il canale di Schlemm, che si trova tra la cornea periferica e l'iride periferica; l'umore acqueo esce dall'occhio attraverso il canale di Schlemm.

Nel glaucoma ad angolo aperto, l'umore acqueo ha libero accesso al trabecolato e al canale di Schlemm nell'angolo della camera anteriore.

Nel glaucoma secondario ad angolo aperto, la resistenza al deflusso attraverso il trabecolato e il canale di Schlemm è aumentata a causa di una causa rilevabile dall'esame del segmento anteriore. Queste condizioni includono il glaucoma pigmentario e il glaucoma esfoliativo. [6].

Nel glaucoma primario ad angolo aperto, l'angolo della camera anteriore sembra essere normale. Il livello di pressione intraoculare può variare notevolmente e potrebbe essere basso anche fino a 10 mm Hg. Il danno al nervo ottico nel glaucoma primario ad angolo aperto può svilupparsi in presenza di livelli normali di pressione intraoculare e questa condizione è stata chiamata glaucoma a pressione normale. [7]

In tali situazioni, la resistenza al deflusso acqueo è normale o potrebbe essere solo leggermente aumentata.

Nel glaucoma ad angolo chiuso, l'iride periferica è a contatto con il trabecolato e la cornea periferica. L'iride periferica blocca l'angolo della camera anteriore in modo che l'umore acqueo non abbia più accesso al sistema di deflusso (**Figura 2**).

Nel glaucoma primario ad angolo chiuso, il contatto iridocorneale è dovuto al rigonfiamento in avanti dell'iride periferica (cosiddetto meccanismo di spinta), che è causato da una pressione più elevata nella camera posteriore dietro l'iride e da una pressione più bassa nella camera anteriore. La differenza di pressione è dovuta all'aumentata resistenza al flusso dell'umore acqueo attraverso la fessura tra l'iride e il cristallino in associazione ad anomalie anatomiche, come un aumentato rigonfiamento in avanti del polo anteriore del cristallino, un'area di contatto allargata tra l'iride posteriore e la superficie del cristallino e un'inserzione anomala della radice dell'iride sul corpo ciliare [8].

La condizione è chiamata glaucoma primario ad angolo chiuso quando l'aumento della pressione intraoculare ha causato danni al nervo ottico.

Nel glaucoma secondario ad angolo chiuso, il contatto iridocorneale è causato dall'iride che viene spinta in avanti (cosiddetto meccanismo di trazione) nell'angolo a causa, ad esempio, della neovascolarizzazione nell'iride e in caso di uveite. La neovascolarizzazione dell'iride è solitamente provocata da retinopatie ischemiche come la retinopatia diabetica, con sovrapproduzione di fattore di crescita endoteliale vascolare (chiamato glaucoma neovascolare). [9], [10]

Nel glaucoma congenito, il deflusso trabecolare è ridotto, spesso a causa di un reticolo trabecolare e di un canale di Schlemm sottosviluppati. [11]

L'aumento della pressione intraoculare nei bambini di età inferiore ai 2 anni provoca l'ingrandimento dell'occhio, detto anche buftalmo. Comune a tutte le forme di glaucoma è la neuropatia ottica glaucomatosa, caratterizzata dalla perdita del bordo neuroretinico e dall'allargamento dell'escavazione nel nervo ottico (figura 1; figura 2).[12]

Il nervo ottico (detto anche testa del nervo ottico) è situato a 15° nasalmente rispetto alla fovea (cioè il centro della macula) e consente l'uscita degli assoni delle cellule gangliari della retina dall'occhio. [13]

La base della testa del nervo ottico è costituita dalla lamina cribrosa, una struttura collagena perforata simile a un setaccio attraverso la quale passano le fibre del nervo ottico e i vasi sanguigni. Il danno alle fibre del nervo ottico si verifica nella lamina cribrosa (figura 4), [14] che è il confine tra il compartimento intraoculare e il compartimento retrolaminare. [15] In particolare negli occhi con pressione intraoculare elevata, la maggiore differenza di pressione attraverso la lamina cribrosa provoca stress e tensione su questa struttura. [16]

Questa differenza di pressione determina un'eventuale compressione, deformazione e rimodellamento della lamina cribrosa e impedisce il trasporto assonale anterogrado e retrogrado all'interno delle fibre del nervo ottico. [17], [18]

Oltre all'aumento della pressione intraoculare, è necessario stabilire se una bassa pressione di perfusione oculare (la differenza tra pressione intraoculare e pressione sanguigna sistemica) possa essere associata alla neuropatia ottica glaucomatosa. [19]

I risultati degli studi hanno suggerito un'associazione tra danno al nervo ottico glaucomatoso e una pressione sanguigna anormalmente bassa di notte; [20] pertanto, i farmaci che abbassano la pressione sanguigna potrebbero essere somministrati con più attenzione ai pazienti con glaucoma e ipertensione arteriosa al mattino. Sono necessari studi per indagare se i mitocondri localizzati in alte concentrazioni nella regione della prelamina cribrosa abbiano un ruolo diretto nella patogenesi della neuropatia ottica glaucomatosa. [21], [22] In modo simile, i percorsi delle mutazioni genetiche che contribuiscono al glaucoma e l'eventuale disfunzione delle proteine codificate non sono ancora stati analizzati completamente.[23], [24] . (Figura 3)

La perdita di neuroni associata al glaucoma non è limitata alle cellule gangliari della retina, ma si estende al nucleo genicolato laterale e alla corteccia visiva. [25], [26] I risultati degli studi clinici e delle indagini istologiche hanno suggerito che il danno glaucomatoso colpisce tutti i sottogruppi di cellule gangliari della retina in modo simile.[27] I risultati dello studio hanno anche mostrato che la perdita glaucomatosa delle cellule gangliari della retina e dei loro assoni era accompagnata da cambiamenti nella popolazione di cellule gliali, inclusi astrociti e cellule microgliali della retina. [28], [29]

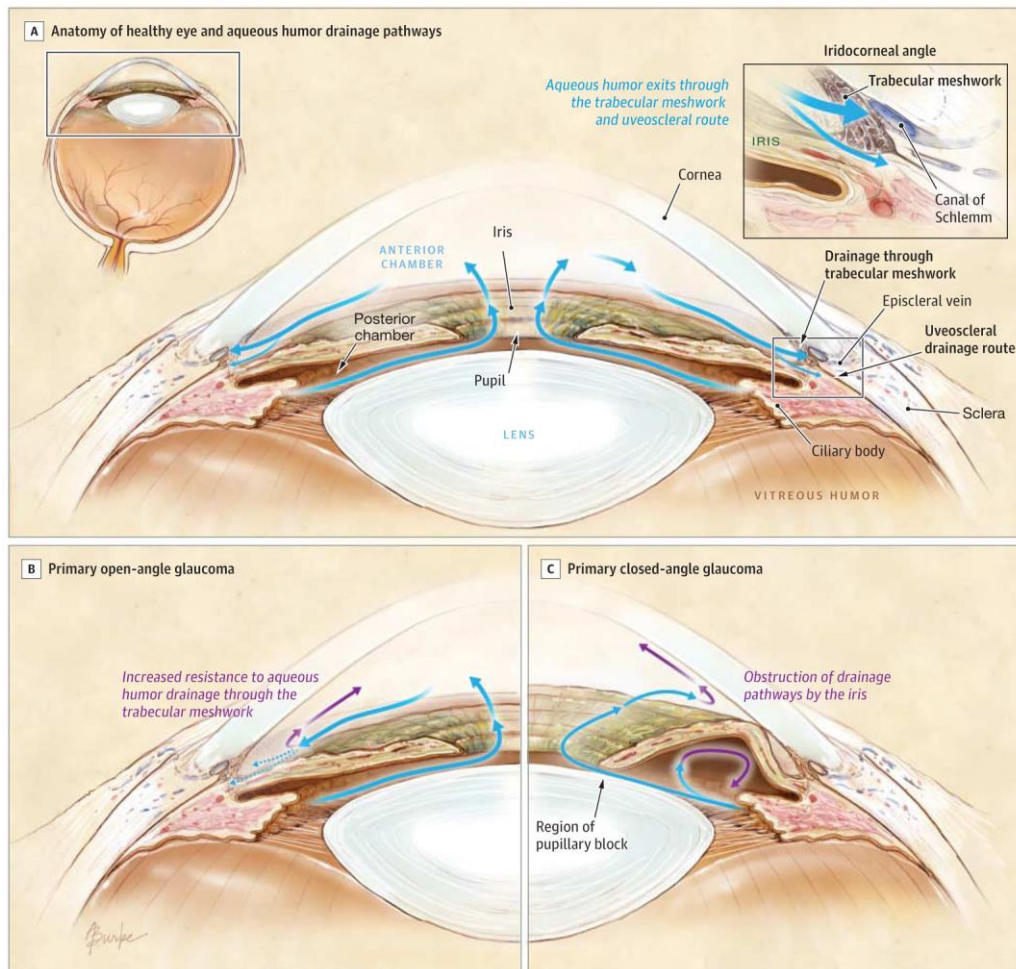


Figura 2. Vie di drenaggio dell'umor acqueo degli occhi sani e glaucomatosi

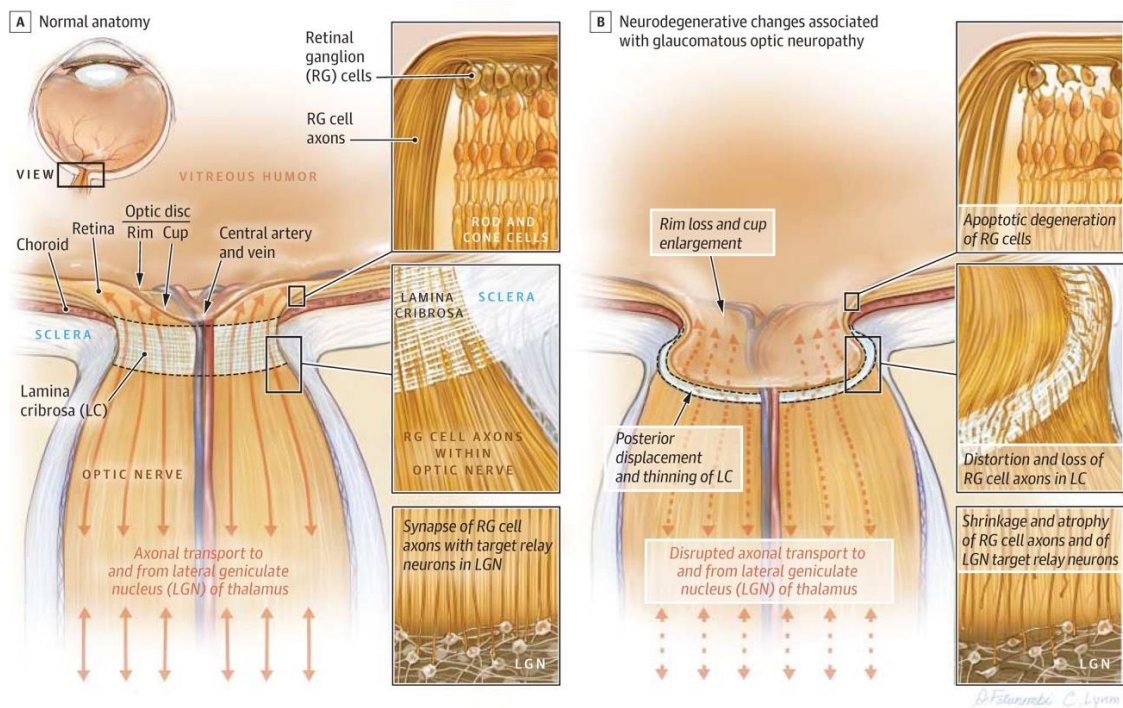


Figura 3. Illustrazione schematica dell'anatomia normale e dei cambiamenti neurodegenerativi associati alla neuropatia ottica glaucomatosa

A, Il nervo ottico è composto da tessuti neurali, vascolari e connettivi. La convergenza degli assoni delle cellule gangliari retiniche (RG) sul disco ottico crea il bordo neuroretinico; il bordo circonda l'escavazione, ovvero una depressione centrale poco profonda nella testa del nervo ottico. Gli assoni delle cellule gangliari retiniche escono dall'occhio attraverso la lamina cribrosa (LC), formando il nervo ottico, e viaggiano verso il nucleo genicolato laterale sinistro e destro e verso i nuclei di trasmissione talamici per la vista.

B, La neuropatia ottica glaucomatosa comporta danni e rimodellamento dei tessuti del disco ottico e della LC che portano alla perdita della vista. Con una pressione intraoculare elevata, la LC viene spostata posteriormente e assottigliata, portando all'approfondimento dell'escavazione e al restringimento del bordo. Le distorsioni all'interno della LC possono avviare o contribuire al blocco del trasporto assonale dei fattori neurotrofici all'interno degli assoni delle cellule RG seguiti dalla degenerazione apoptotica delle cellule RG.

La tensione che viene esercitata su questa regione causa anche cambiamenti molecolari e funzionali alla popolazione cellulare residente nel nervo ottico (ad esempio, astrociti, microglia), rimodellamento della matrice extracellulare, alterazioni della microcircolazione.

1.2 Fattori Di Rischio

I principali fattori di rischio sia per lo sviluppo che per la progressione del glaucoma sono l'età avanzata, [30], [31] una pressione intraoculare troppo alta, [32], [33] l'origine etnica, [34], [35] una storia familiare positiva per glaucoma, lo stadio della malattia e una miopia elevata. [36], [37]

I risultati di uno studio randomizzato controllato con placebo hanno mostrato che l'abbassamento della pressione intraoculare ha determinato conservazione del campo visivo nei pazienti con glaucoma ad angolo aperto. [33] In una meta-analisi di studi basati sulla popolazione, il rapporto di probabilità per il glaucoma primario ad angolo aperto era 1,73 per ogni decennio di aumento dell'età oltre i 40 anni.

Analogamente, la prevalenza del glaucoma primario ad angolo chiuso aumentava con l'avanzare dell'età. In tutte le origini etniche, gli individui di origine africana avevano una più alta prevalenza di glaucoma e glaucoma primario ad angolo aperto mentre la popolazione di origine asiatica aveva la più alta prevalenza di glaucoma primario ad angolo chiuso. [4]

Il sesso è stato associato in modo incoerente alla prevalenza del glaucoma ad angolo aperto, tuttavia in due meta-analisi di studi sul glaucoma basati sulla popolazione, è stata segnalata una maggiore prevalenza di glaucoma primario ad angolo aperto negli uomini rispetto alle donne. [32]

Un altro forte fattore di rischio per il glaucoma è la miopia elevata con un errore refrattivo miopico di più di -8 diottrie. [38]

Di conseguenza, i risultati dello Singapore Malay Eye Study hanno mostrato un'associazione tra miopia moderata o elevata (peggiore di -4 diottrie) e una maggiore prevalenza di glaucoma primario ad angolo aperto. [37]

La diagnosi di neuropatia ottica glaucomatosa può essere difficile negli occhi miopi perché la pressione intraoculare è in genere nei limiti della norma e l'aspetto clinico miopico della testa del nervo ottico rende difficile la rilevazione di cambiamenti glaucomatosi. Il fattore principale per l'aumento della suscettibilità al glaucoma associato alla miopia è l'ingrandimento della testa del nervo ottico associato alla miopia. [38] Lo stiramento secondario e l'assottigliamento della lamina cribrosa in associazione a un allungamento e assottigliamento dei tessuti parapapillari potrebbero portare a cambiamenti pronunciati nella biomeccanica della testa del nervo ottico e a un aumento della suscettibilità al glaucoma. Un altro fattore potrebbe essere la biomeccanica della dura madre del nervo ottico, che tira sulla sclera peripapillare nei movimenti oculari e aumenta lo stress e la tensione della lamina cribrosa. [39]

Lo stato socioeconomico influenza la diagnosi precoce del glaucoma e l'inizio e l'aderenza al trattamento; [40] [41] pertanto, questo fattore è associato alla prognosi della malattia.

Non è chiaro se lo stato nutrizionale e la dieta abbiano un effetto sulla prevalenza e l'incidenza di qualsiasi forma di glaucoma. La relazione tra glaucoma primario ad angolo aperto e diabete mellito [42], [43] ipertensione arteriosa, [44], [45] indice di massa corporea, [46] apnea notturna ostruttiva, [47] e uso di contraccettivi orali [48] è incerta.

Sebbene controverso, una bassa pressione del liquido cerebrospinale e una bassa pressione di perfusione oculare, inclusa una bassa pressione sanguigna sistemica, potrebbero potenzialmente avere un ruolo nel glaucoma. [49]

Una cornea centrale sottile è stata considerata un fattore di rischio per il glaucoma perché una cornea sottile porta a misurazioni falsamente basse della pressione intraoculare. [50] Inoltre, una cornea sottile potrebbe essere un fattore di rischio strutturale a causa di un'ipotetica associazione con una sottile lamina cribrosa. Tuttavia, un'associazione tra spessore corneale e spessore della lamina cribrosa non è stata ancora dimostrata. [51] Di conseguenza, in una popolazione dell'Asia orientale, [52], [53] le variabili biomeccaniche corneali, ad esempio isteresi corneale e il fattore di resistenza corneale, non erano correlate con la gravità del glaucoma primario ad angolo chiuso, né lo spessore corneale centrale era associato al glaucoma. I principali fattori di rischio sistemici per lo sviluppo della chiusura primaria dell'angolo della camera anteriore sono l'età avanzata, l'origine etnica est-asiatica e il sesso femminile, oltre al principale fattore di rischio oculare dell'ipermetropia. L'occhio ipermetrope ha una piccola camera anteriore, un cristallino spesso e posizionato più anteriormente, un'iride spessa e una maggiore sporgenza in avanti del polo anteriore del cristallino. [54], [55]

Lo spazio ridotto nella camera anteriore comporta un rischio maggiore di blocco dell'angolo della camera anteriore da parte del tessuto periferico dell'iride nella midriasi media. L'ostruzione dell'angolo può verificarsi in modo acuto, portando a un glaucoma ad angolo chiuso acuto e doloroso, oppure potrebbe svilupparsi in modo cronico, associato invece a un glaucoma ad angolo chiuso cronico indolore.

1.3 Diagnosi

Poiché le forme croniche di glaucoma sono indolori, i difetti del campo visivo misurabili non si sviluppano in una fase iniziale del glaucoma e i difetti generalmente non si verificano in posizioni omonime in entrambi i campi visivi, l'auto-rilevazione del glaucoma da parte degli individui affetti avviene solitamente in una fase avanzata della malattia.

Il pilastro della rilevazione del glaucoma è l'esame della testa del nervo ottico e dello strato di fibre nervose retiniche. [56]

Le alterazioni glaucomatose della testa del nervo ottico includono la perdita del bordo neuroretinico, che porta all'ingrandimento dell'escavazione della testa del nervo ottico, all'approfondimento dell'escavazione (parzialmente reversibile se la pressione intraoculare è ridotta a livelli normali), sviluppo e ingrandimento della zona beta parapapillare, assottigliamento dello strato delle fibre nervose retiniche ed emorragie del disco ottico, che sono segni di progressione della malattia. [57] Questi cambiamenti possono essere valutati mediante una semplice esame del fondo oculare o mediante tecniche di imaging come la tomografia a coerenza ottica a dominio spettrale (OCT) che è utile in particolare per gli esami di follow-up. [58]

La tonometria è una parte essenziale della diagnosi e del follow-up del glaucoma, sebbene la pressione intraoculare non possa essere considerata il criterio principale per la diagnosi della malattia perché molti pazienti con glaucoma possono presentare una pressione intraoculare normale. Nello studio Tajimi basato sulla popolazione giapponese, [59] la pressione intraoculare era pari o inferiore a 21 mm Hg nel 92% dei pazienti con glaucoma primario ad angolo aperto. La pressione intraoculare è il principale fattore di rischio modificabile e il suo abbassamento è fondamentale per la gestione del glaucoma, ma è un criterio diagnostico piuttosto debole.

Bisogna tenere conto della dipendenza delle misurazioni tonometriche dallo spessore e dalla curvatura della cornea centrale. [60] Negli occhi con cornee anormalmente spesse, la tonometria fornisce letture falsamente alte, che potrebbero portare a una diagnosi eccessiva, e negli occhi con cornee anormalmente sottili, le misurazioni tonometriche sono falsamente basse, con il rischio di una diagnosi insufficiente di glaucoma. Lo spessore corneale centrale e la curvatura corneale dovrebbero quindi essere misurati una volta in modo che le letture tonometriche possano essere corrette di conseguenza.

L'esame del campo visivo è la seconda tecnica nella diagnosi e nel follow-up del danno al nervo ottico glaucomatoso. [7] Molte fibre del nervo ottico possono essere perse prima che vengano rilevati difetti perimetrici; pertanto, la precisione diagnostica di questa tecnica

aumenta con lo stadio del glaucoma. [61] La perimetria descrive il difetto psicofisico soggettivo sperimentato dal paziente quindi potrebbero essere necessari almeno tre esami perimetrici per rilevare in modo affidabile il deterioramento del campo visivo. Altri test psicofisici, tra cui la valutazione della carenza della visione dei colori correlata al glaucoma, l'adattamento al buio compromesso, l'aumento della fotofobia e la diminuzione della sensibilità al contrasto, sono importanti per la qualità della vista del paziente. Queste modalità, tuttavia, non vengono misurate di routine a causa dell'elevata variabilità interindividuale e intraindividuale.

Un potenziale sviluppo futuro è l'applicazione dell'angiografia con tomografia a coerenza ottica per visualizzare la rete vascolare retinica superficiale e profonda e, in particolare, la rete vascolare radiale peripapillare. [62] La valutazione della rete vascolare radiale peripapillare potrebbe aiutare nella diagnosi e nel follow-up della neuropatia ottica glaucomatosa negli occhi fortemente miopi, in cui la maggior parte degli altri metodi diagnostici fallisce. Il glaucoma ad angolo aperto si distingue dal glaucoma ad angolo chiuso mediante esame gonioscopico dell'angolo della camera anteriore. Il glaucoma ad angolo chiuso nella sua forma cronica può essere asintomatico finché non si notano difetti del campo visivo. Nella sua forma acuta, il glaucoma ad angolo chiuso è causato da un blocco pupillare acuto ed è caratterizzato da un occhio infiammato con iperemia pronunciata della congiuntiva, edema corneale, pupilla non reattiva, media midriasi, camera anteriore poco profonda e pressione intraoculare elevata. Il glaucoma acuto ad angolo chiuso è solitamente accompagnato da forte dolore oculare con offuscamento della vista, aloni notati intorno alle luci, nausea e vomito.

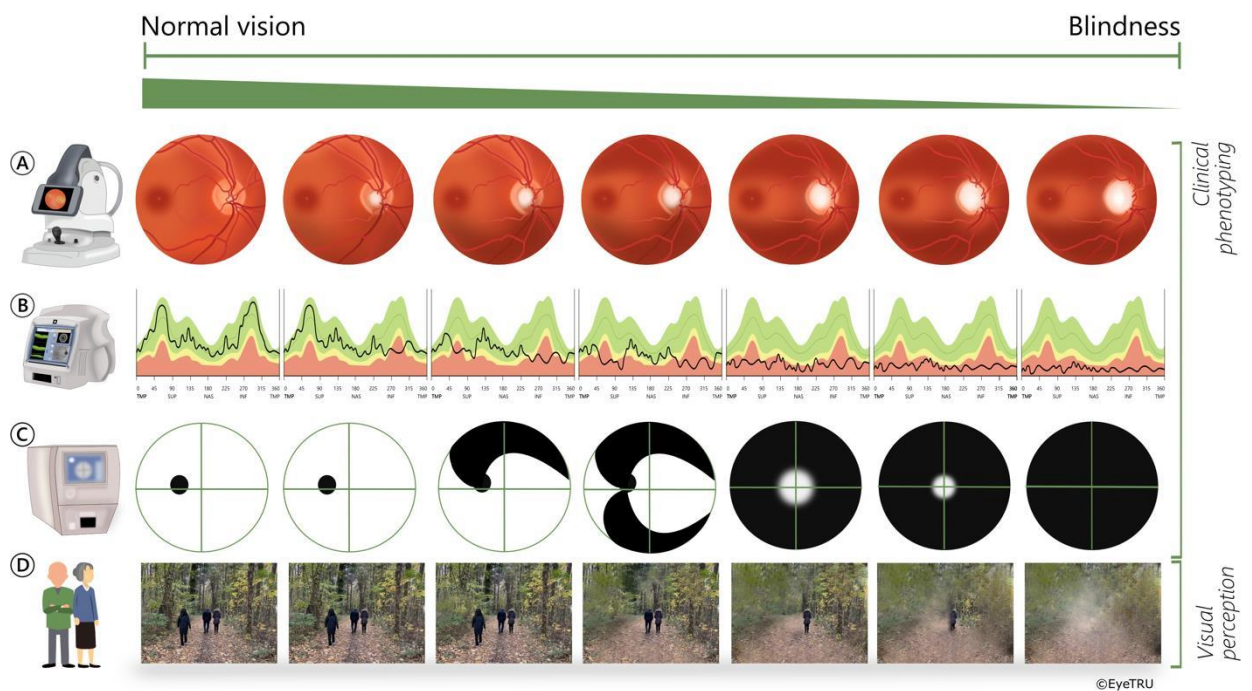


Figura 4

C'è una transizione nel tempo dalla normale funzione visiva alla cecità nei pazienti con glaucoma. Spesso non ci sono sintomi fino a uno stadio avanzato della malattia, evidenziando l'importanza dello screening e della diagnosi precoce.

(A) L'esame clinico o la fotografia del fondo oculare possono dimostrare e documentare la progressione dell'escavazione del nervo ottico e dell'assottigliamento del bordo neuroretinico nel tempo, che si sviluppa secondariamente alla perdita delle cellule ganglionari retiniche (RGC).

(B) L'imaging OCT quantifica i cambiamenti nello spessore dello strato più interno della retina attorno al disco ottico e alla regione della macula che comprendono le cellule ganglionari retiniche e i loro assoni e può confrontarli con i database normativi. Ciò consente il rilevamento e il monitoraggio dei cambiamenti strutturali nella testa del nervo ottico e nella macula che potrebbero essersi sviluppati a causa di lesioni glaucomatose. I cambiamenti strutturali spesso precedono i deficit della funzione visiva e quindi l'imaging OCT facilita la rilevazione del glaucoma in una fase precoce della malattia.

(C) L'esame del campo visivo consente la rilevazione e il monitoraggio della compromissione della funzione visiva durante il decorso della malattia. Il glaucoma precoce è spesso asintomatico in quanto esiste una soglia di perdita di RGC al di sotto della quale il danno funzionale potrebbe non essere presente.

(D) Anche in presenza di difetti significativi del campo visivo, i pazienti con glaucoma possono rimanere asintomatici in quanto il cervello può "riempire" l'immagine percepita utilizzando input sensoriali dall'occhio controlaterale. Ciò significa che i pazienti possono ritenere che la loro vista sia normale fino alle fasi molto avanzate della malattia.

II. GLAUCOMA E DRY EYE

È stato scoperto che la malattia dell'occhio secco (DED) si verifica con una prevalenza maggiore negli individui con glaucoma rispetto agli individui non affetti da glaucoma.

La relazione tra glaucoma e DED può essere, in parte, il risultato della terapia del glaucoma. Un maggiore numero di farmaci antiglaucoma utilizzati e un maggiore numero di colliri antiglaucoma instillati al giorno sono stati associati ad alterazioni della superficie oculare nei pazienti con glaucoma. [63]

L'uso di farmaci antiglaucoma è stato anche associato ad un livello elevato di marcatori infiammatori della superficie oculare e alterazioni della superficie oculare stessa. Ci sono prove che suggeriscono che i colliri ipotonizzanti con conservanti e, in una certa misura, le formulazioni di colliri senza conservanti possono contribuire a un peggioramento dei segni e sintomi della malattia della superficie oculare.

Infatti i pazienti affetti da glaucoma possono trarre beneficio dalla valutazione del DED. La gestione del DED nei pazienti con glaucoma può includere modifiche ai farmaci ipotonizzanti e l'uso di trattamenti per la secchezza oculare.

La malattia dell'occhio secco (DED) è una malattia della superficie oculare, caratterizzata da iperosmolarità e instabilità del film lacrimale, che può causare disagio e visione fluttuante e può potenzialmente portare a danni prolungati sulla superficie oculare. [64]

Il Dry Eye può essere rilevato con le valutazioni del film lacrimale e della superficie oculare, tra cui tempo di rottura del film lacrimale, osmolarità, test della metalloproteinasi-9 della matrice (MMP-9) e colorazione della superficie oculare. [65]

È stato riscontrato che i pazienti con glaucoma e con malattia della superficie oculare presentano sintomi maggiori della superficie oculare, una qualità della vita correlata alla vista più scadente e una minore aderenza alla terapia rispetto ai pazienti con glaucoma ma senza malattia della superficie oculare.

I sintomi del DED influenzano negativamente la qualità della vita e i disturbi visivi associati alla Dry Eye possono influenzare anche le normali attività quotidiane come la lettura e la guida. [66]

A causa dell'impatto negativo del Dry Eye sia sulla superficie oculare ma anche sulla qualità della vita, è importante comprendere le potenziali ragioni dell'associazione tra glaucoma e DED e la strategia adeguata per gestire il DED nei pazienti con glaucoma.

2.1 Relazione Tra Glaucoma E Sindrome Dell'occhio Secco

In un ampio studio di registro, il 52,6% di pazienti con glaucoma aveva una diagnosi di DED.[10]

Al contrario, tra gli individui con DED, il glaucoma è stato identificato nel 21,2, rispetto al 7,4% di quelli senza DED. [67]

Il DED nella popolazione generale varia dal 5% al 50% [66] e il DED tra gli individui con glaucoma il DED è più diffuso in età avanzata [68], [69] inoltre si manifesta maggiormente nelle donne (56,9%) rispetto agli uomini (45,7%).

I risultati con l'OSDI dovrebbero essere interpretati con cautela poichè la componente correlata alla vista dell'OSDI potrebbe essere influenzata dai cambiamenti della vista correlati al glaucoma anziché alla malattia della superficie oculare. [70]

È stato anche riscontrato che i segni della colorazione della superficie oculare è più prevalente negli individui con glaucoma. [71]

Infatti Ghosh et al hanno riscontrato una colorazione corneale (grado 2–3) nel 51,3% di quelli con glaucoma e 17,0% nei controlli intesi come pazienti sani. È stato anche riscontrato che il tempo di rottura lacrimale è più breve negli individui con glaucoma. [72]

È stato inoltre riscontrato che l'altezza del menisco lacrimale e i valori del test di Schirmer sono inferiori negli occhi con glaucoma rispetto ai controlli. Rispetto ad individui sani, è stato riscontrato che gli occhi con glaucoma hanno una maggiore osmolarità del film lacrimale, una maggiore iperemia congiuntivale e una maggiore anomalia del margine palpebrale. [73] Oltre ai segni della superficie oculare, è stato riscontrato che gli individui con glaucoma hanno una maggiore perdita di ghiandole di Meibomio rispetto ai controlli sani. [74]

Pertanto, la disfunzione della ghiandola di Meibomio può portare a carenze nello strato lipidico del film lacrimale e ad una maggiore evaporazione del film lacrimale stesso con conseguente instabilità delle lacrime. [75]

Come menzionato sopra non c'è alcun dubbio sulla relazione tra glaucoma e DED che può derivare, almeno in parte, dall'uso di farmaci antiglaucoma topici.

Tuttavia, Kuppens et al hanno scoperto che il turnover lacrimale basale in individui con glaucoma primario ad angolo aperto non trattato era inferiore a quello di individui senza glaucoma, suggerendo che il glaucoma può di per sé portare a DED. [76]

Oltre ai conservanti nei farmaci antiglaucoma, ci sono prove che suggeriscono che talvolta anche i farmaci antiglaucoma possono contribuire al DED anche in assenza di conservanti.

Uno studio ha rilevato una maggiore cheratopatia puntata superficiale corneale nei pazienti

che assumevano β -bloccanti rispetto a quelli che assumevano farmaci antiglaucoma non β -bloccanti, aggiustando i dati in base alla quantità di BAK instillata al giorno, il che suggerisce che i β -bloccanti possono contribuire alla cheratopatia superficiale corneale indipendentemente dai conservanti. [77]

Inoltre, in un altro studio hanno esaminato pazienti trattati con monoterapia antiglaucoma senza conservanti (tafluprost 0,0015% o timololo maleato 0,1%) per almeno 36 mesi, i pazienti trattati con timololo senza conservanti hanno avuto tempi di rottura del film lacrimale più brevi e i pazienti trattati con timololo senza conservanti o tafluprost senza conservanti hanno avuto punteggi OSDI più alti rispetto ai controlli abbinati per età e sesso. [78]

Questi risultati confermano che oltre ai farmaci antiglaucoma con conservanti, anche le formulazioni senza conservanti possono contribuire ai segni e ai sintomi della malattia superficie oculare.

La terapia topica ipotonizzante determina inoltre dei cambiamenti anatomici della superficie oculare, infatti, Kamath et al hanno scoperto che dopo 1 anno di trattamento con farmaci antiglaucoma, la prevalenza della densità delle cellule caliciformi <50 cellule/HPF è aumentata dal 2,2% al basale al 32%, la prevalenza delle cellule infiammatorie è aumentata dal 9% al 37,5% e la prevalenza della metaplasia squamosa è aumentata dal 10,2% al 45%. [79]

Saini et al hanno scoperto, invece, che la densità delle cellule epiteliali basali nella cornea centrale era aumentata negli individui sottoposti a terapia antiglaucoma rispetto ai controlli e il numero, la lunghezza e la densità dello strato di fibre nervose sub-basali centro-corneali erano ridotti. [58]

Il plesso nervoso corneale è importante per la salute della cornea e un suo danneggiamento può portare a una serie di problemi correlati alla superficie oculare. [80]

È stata riscontrata un'associazione negativa della densità dello strato di fibre nervose sub-basali centro-corneali con il punteggio di colorazione corneale e l'OSDI, nonché un'associazione positiva tra la densità dello strato di fibre nervose sub-basali e il tempo di rottura del film lacrimale. [80]

Oltre alla ridotta densità delle fibre nervose sub-basali, è stata riscontrata una maggiore tortuosità dei nervi con l'uso di farmaci antiglaucoma.

Villani et al infatti hanno riscontrato un aumento della lunghezza dei nervi, della tortuosità dei nervi e della densità delle cellule dendritiche nel plesso nervoso sub-basale nei pazienti

che ricevevano farmaci antiglaucoma rispetto ai controlli, il che è stato suggerito come risultato di processi neuroinfiammatori. [81]

Le formulazioni di farmaci antiglaucoma senza conservanti possono anche contribuire ad alterazioni anatomiche come sopra menzionato.

Infatti Rolle et al hanno riscontrato una maggiore densità delle cellule epiteliali basali, una maggiore riflettività stromale, un numero inferiore di nervi sottobasali e una maggiore tortuosità dei nervi sottobasali nei pazienti trattati con timololo senza conservanti o tafluprost senza conservanti rispetto ai controlli. [78]

Nel complesso, questi studi indicano che possono verificarsi alterazioni della superficie oculare nei pazienti trattati con farmaci antiglaucoma indipendentemente dalle formulazioni. Tutti questi cambiamenti non possono che avere un determinato impatto sulla qualità di vita dei pazienti affetti da glaucoma.

Infatti, Rossi et al hanno scoperto che i pazienti con glaucoma e con conseguente malattia della superficie oculare avevano valore peggiori per i sintomi non visivi (ad esempio, bruciore, lacrimazione, secchezza, prurito misurati con la Glaucoma Symptom Scale [GSS]) e una qualità della vita correlata alla vista peggiore (misurata dal National Eye Institute-Visual Function Questionnaire [NEI-VFQ 25]) rispetto ai pazienti con glaucoma senza malattia della superficie oculare. [82]

Camp et al hanno scoperto che i pazienti che assumevano farmaci antiglaucoma avevano dei livelli di benessere emotivo correlati all'occhio secco più bassi (misurati con il questionario Impact of Dry Eye on Everyday Life [IDEEL]) rispetto ai pazienti che non assumevano farmaci antiglaucoma. [83]

Inoltre, l'uso di un numero maggiore di farmaci ipotonizzanti era associato a livelli di benessere emotivo correlati all'occhio secco più bassi.70

Allo stesso modo, Rossi et al hanno scoperto che un numero maggiore di colliri antiglaucoma instillati al giorno era associato a una qualità della vita correlata alla vista più bassa (NEI-VFQ 25), punteggi totali GSS e punteggi dei sintomi GSS più bassi. [84]

Tuttavia, questo studio non è riuscito a trovare una differenza nella qualità della vita tra individui con glaucoma e Dry Eye e individui con glaucoma senza Dry Eye. [84]

Una qualità della vita più bassa è stata anche associata all'uso di conservanti nei farmaci antiglaucoma. Kumar et al hanno scoperto che i pazienti sottoposti a terapia farmacologica antiglaucoma con BAK presentavano punteggi più bassi nel Glaucoma Quality of Life-15 (GQL-15) e punteggi più alti nell'OSDI rispetto ai pazienti sottoposti a terapia farmacologica antiglaucoma senza BAK e ai controlli, il che suggerisce una disabilità visiva con presenza

di sintomi della superficie oculare più gravi nei pazienti sottoposti a terapia farmacologica antiglaucoma con BAK. [85]

Non è stata riscontrata alcuna differenza significativa nel GQL-15 o nell'OSDI tra i pazienti sottoposti a terapia farmacologica antiglaucoma senza BAK e i controlli. [85] Esistono prove che suggeriscono che la riduzione della terapia farmacologica antiglaucoma ha un effetto positivo sulla qualità della vita.

In un'analisi post hoc che esaminava uno stent trabecolare microbypass impiantato (iStent inject® W) più un intervento di cataratta, la prevalenza di pazienti che hanno mostrato una risposta nella qualità della vita correlata alla vista era maggiore per i pazienti che hanno ricevuto lo stent rispetto ai pazienti che hanno ricevuto solo un intervento di cataratta. [86] Inoltre, coloro che hanno mostrato una risposta nella qualità della vita correlata alla vista avevano maggiori probabilità di non assumere i farmaci antiglaucoma alla fine dello studio, il che suggerisce un miglioramento della qualità della vita correlata alla vista con un ridotto utilizzo di farmaci antiglaucoma. [86]

Uno dei primi metodi per affrontare il DED nei pazienti con glaucoma, potrebbe essere quello di modificare i farmaci antiglaucoma.

È stato, infatti, riscontrato che il passaggio a farmaci antiglaucoma senza conservanti determina miglioramenti nei segni e nei sintomi della superficie oculare. [87]

Inoltre, i farmaci ipotonizzanti senza conservanti sono stati associati a una migliore aderenza al trattamento rispetto ai farmaci antiglaucoma con conservanti. [83]

Se i farmaci senza conservanti non sono un'opzione adeguata per mantenere un target pressorio adeguato si possono prendere in considerazione farmaci combinati per ridurre il numero di gocce per quei pazienti che necessitano di più di una molecola attiva. [88]

In alcuni casi, può essere importante anche cambiare il principio attivo perché i pazienti possono avere allergie o sensibilità a dei farmaci specifici. [89]

In secondo luogo, oltre alle modifiche ai farmaci antiglaucoma, si dovrebbe prendere in considerazione il trattamento per DED per ripristinare l'omeostasi della superficie oculare. Sono disponibili diversi trattamenti per il Dry Eye, la cui scelta dipende dalla gravità e anche dalla sottoclasse di Dry Eye.

I trattamenti topici per DED che possono essere presi in considerazione per DED evaporativo o DED di tipo iposecretivo con carenza della componente acquosa includono i lubrificanti oculari e trattamenti antinfiammatori topici.

In definitiva si può confermare che DED si verifica con una prevalenza maggiore negli individui con glaucoma rispetto agli individui senza glaucoma, il che può essere correlato alla terapia per il glaucoma.

Allo stesso tempo la valutazione e il trattamento del Dry Eye nei pazienti con glaucoma sono importanti per prevenire danni alla superficie oculare, migliorare la qualità della vita e facilitare l'aderenza al trattamento con farmaci antiglaucoma.

Pertanto, i pazienti con glaucoma possono trarre beneficio dalla valutazione per DED.

2.2 Dry Eye E Salute Mentale

I pazienti con DED hanno maggiori probabilità di segnalare problemi con le attività quotidiane come la lettura e la guida, che possono influire sul benessere generale ed emotivo. [90]

La depressione è più diffusa tra i pazienti con DED, sebbene i meccanismi sottostanti non siano ben compresi.

I pazienti con DED possono essere più a rischio di sviluppare una sindrome depressiva che coinvolge diversi percorsi attraverso la quale si arriva ad una ridotta qualità della vita, fattori genetici condivisi, cambiamenti nell'elaborazione centrale del dolore ed effetti anticolinergici dei farmaci antidepressivi.

L'infiammazione è stata anche implicata nella patogenesi sia del DED [91] che della depressione, ma si sa poco se gli stessi processi infiammatori possono influenzare entrambe le condizioni.

Yi Zhou et al hanno dimostrato che i partecipanti risultati positivi allo screening per la depressione avevano un punteggio medio di gravità più alto per i segni di DED rispetto ai partecipanti risultati negativi allo screening per la depressione [92]

Anche le alterazioni della cornea erano più evidenti nel gruppo risultato positivo allo screening per la depressione rispetto al gruppo risultato negativo allo screening quando tutte le visite venivano combinate. I segni della malattia dell'occhio secco non erano diversi in base all'uso di farmaci antidepressivi o alla depressione auto-riferita. [92]

Diversi studi hanno riportato che i partecipanti con depressione avevano sintomi di DED peggiori ma non hanno trovato associazioni significative con i singoli segni di DED. [93]

Il disagio del DED e l'interferenza con le attività quotidiane contribuiscono a una qualità di vita inferiore e possono esporre i pazienti a un rischio maggiore di depressione. [90]

Al contrario, è stato scoperto che i pazienti con depressione trascorrono più tempo a guardare la TV e a usare un computer, e un maggiore tempo trascorso davanti allo schermo può contribuire ad un peggioramento del Dry Eye. [94]

Altri hanno ipotizzato che la depressione possa essere associata ai sintomi del DED a causa di cambiamenti nella sensibilizzazione al dolore nei pazienti con depressione o manifestazioni somatiche della depressione. [93]

Uno altro studio, invece, ha rilevato che i livelli di IL-6, IL-17 e TNF- α erano più alti nei partecipanti con depressione e DED rispetto ai controlli, ma non è chiaro se ciò fosse dovuto alla depressione o al DED. Infatti nei partecipanti con DED da moderata a grave, i livelli di citochine infiammatorie non erano diversi tra i partecipanti che avevano eseguito lo

screening positivo rispetto a quelli negativi per la depressione e non erano correlati alla gravità dei sintomi depressivi.

Il modello di espressione del marcatore infiammatorio nelle lacrime non sembrava essere influenzato dallo stato di depressione nei partecipanti con DED.

Studi precedenti hanno rilevato che gli antidepressivi sono un fattore di rischio per il DED e l'uso di antidepressivi può indicare il potenziale stato di depressione di un paziente. [95]

Tuttavia, non c'è stato riscontrato che l'uso di antidepressivi fosse associato a sintomi o segni di DED più gravi. Inoltre, non è stata trovata un'associazione tra depressione auto-riferita e sintomi o segni di DED.

Tuttavia il limite della valutazione delle citochine lacrimali era che i partecipanti che avevano fornito campioni lacrimali sufficienti erano più giovani e avevano sintomi e segni meno gravi rispetto ai partecipanti senza campioni lacrimali sufficienti. [96]

Inoltre i sintomi e i segni generali di DED erano più gravi nei partecipanti con DED da moderata a grave che erano risultati positivi allo screening per la depressione, il che suggerisce che la depressione potrebbe essere associata a DED più grave.

Detto ciò potrebbe essere utile nella gestione dei pazienti con DED identificare la depressione e considerare il trattamento, inclusi i farmaci sistemici.

I pazienti con preoccupazioni più gravi per DED o misurazioni dei segni potrebbero trarre beneficio dallo screening psichiatrico.

Il disagio cronico e il dolore derivanti dai sintomi dell'occhio secco potrebbero influire negativamente sui processi cognitivi, sul sonno, sull'umore e sulla salute mentale. [97] I pazienti con DED segnalano anche una sindrome da dolore cronico più frequente con un punteggio del dolore più elevato fino alla somatizzazione dello stesso. [98]

I sintomi della superficie oculare potrebbero avere un impatto negativo sulle prestazioni delle attività quotidiane, sul benessere emotivo e sulla capacità lavorativa. [99]

Oltre ai sintomi di irritazione oculare, il DED potrebbe avere un impatto negativo sulle prestazioni visive e sulla percezione della funzione visiva portando allo stesso all'aggravamento progressivo dei sintomi depressivi e ansia. [100]

La somatizzazione è comune nella depressione e potrebbe influenzare la percezione del disagio oculare. [101] Studi precedenti hanno riportato che la depressione è più strettamente correlata ai sintomi dell'occhio secco ma non ai segni dell'occhio secco, supportando l'ipotesi che la somatizzazione contribuisca ai sintomi generali dell'occhio secco nei pazienti depressi. [102]

Galor et al hanno postulato che i pazienti con depressione e ansia possono soffrire di sensibilizzazione centrale che influenza la percezione del dolore e il comportamento correlato al dolore. I pazienti con depressione e ansia interpretano le sensazioni oculari in modo diverso rispetto alle persone sane e la percezione dei sintomi dell'occhio secco può essere influenzata dal loro umore. [103]

A parte il processo della malattia in sé, gli antidepressivi e gli ansiolitici sono associati al DryEye a causa dei loro potenziali effetti collaterali sullo stato del film lacrimale. [104]

L'effetto anticolinergico di questi farmaci può contribuire ai sintomi dell'occhio secco. [105]

Anche nelle nuove generazioni di antidepressivi, i pazienti che utilizzavano inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) hanno dimostrato una riduzione del test di Schirmer indipendentemente dalla durata dell'uso di antidepressivi rispetto a quelli che utilizzavano inibitori della ricaptazione della serotonina-noradrenalina (SNRI); e sia gli SSRI che gli SNRI hanno dimostrato un aumento del rischio di DED. [106]

KH Wan. Et al hanno rivelato tramite la loro meta analisi una maggiore probabilità di depressione e ansia nei pazienti con DED in diverse etnie, gravità del DED e tipi di DED.

Ciò è di importanza clinica per i colleghi coinvolti nella gestione dei pazienti DED.

Gli oftalmologi che gestiscono pazienti con DED spesso si concentrano sui segni e sintomi principali del paziente e possono trascurare altre comorbidità.

Gli oftalmologi devono essere, quindi, vigili e consapevoli dello stretto legame tra depressione/ansia e occhi secchi nel benessere e nella funzionalità dei loro pazienti. Non sarebbe pratico effettuare lo screening per depressione e ansia in tutti i pazienti con DED, ma quei pazienti con una forte discordanza di segni e sintomi di occhio secco potrebbero essere quelli con maggiori probabilità di soffrire di depressione o ansia sottostante.

È stato dimostrato il DED è associata a depressione e ansia, ma potrebbe essere vero anche il contrario. Studi prospettici che distinguono tra segni e sintomi di DED con una lunga durata di follow-up possono aiutarci a comprendere le relazioni causali e i meccanismi alla base delle associazioni di DED con depressione e ansia.

Anche KH Wan. et al hanno dimostrato una maggiore prevalenza di depressione e ansia nei pazienti con DED. [90]

Il disagio cronico e il dolore derivanti dai sintomi dell'occhio secco potrebbero influire negativamente sui processi cognitivi, sul sonno, sull'umore e sulla salute mentale. [107]

I pazienti con DED segnalano anche una sindrome da dolore cronico più frequente con un punteggio di dolore più elevato con un'eziologia sottostante che coinvolge la somatizzazione.[108]

I sintomi della superficie oculare potrebbero avere un impatto negativo sullo svolgimento delle attività quotidiane, sul benessere emotivo e sulla capacità lavorativa. [109]

Oltre ai sintomi oculari irritanti, il DED potrebbe avere un impatto negativo sulle prestazioni visive e sulla percezione della funzione visiva aggravando i sintomi depressivi e ansiosi. [110]

La somatizzazione è comune nella depressione e potrebbe influenzare la percezione del disagio oculare. [111] Studi precedenti hanno riportato che la depressione è più strettamente correlata ai sintomi dell'occhio secco ma non ai segni dell'occhio secco, supportando l'ipotesi che la somatizzazione contribuisca ai sintomi generali dell'occhio secco in pazienti depressi [112]

Galor et al hanno postulato che i pazienti con depressione e ansia possono soffrire di sensibilizzazione centrale che influenza la percezione del dolore e il comportamento correlato al dolore. Infatti i pazienti affetti da ansia interpretano le sensazioni oculari in modo diverso rispetto ai controlli sani e la percezione dei sintomi dell'occhio secco può essere influenzata dal loro umore. [113]

Oltre al processo della malattia in sé, gli antidepressivi e gli ansiolitici sono associati alla DED a causa dei loro potenziali effetti collaterali sullo stato del film lacrimale. [114]

L'effetto anticolinergico di questi farmaci può contribuire ai sintomi dell'occhio secco. [115]

Anche nelle nuove generazioni di antidepressivi, i pazienti che utilizzavano inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) hanno dimostrato punteggi di Schirmer inferiori indipendentemente dalla durata dell'uso di antidepressivi rispetto a quelli che utilizzavano inibitori della ricaptazione della serotonina-noradrenalina (SNRI); e sia gli SSRI che gli SNRI hanno dimostrato un rischio aumentato di DED. [116]

Basilus et al hanno dimostrato che i pazienti con DED hanno una prevalenza di depressione del 40%. Mentre i pazienti DED avevano probabilità di depressione 1,81 volte superiore rispetto ai controlli. La prevalenza di ansia in DED è del 39%.

I risultati indicano una probabilità 2,32 volte maggiori di prevalenza di ansia nei pazienti DED rispetto ai controlli. Inoltre la gravità della depressione è significativamente più alta tra i pazienti con DED rispetto ai controlli.

Inoltre la meta-analisi ha rilevato che la gravità della depressione e dell'ansia non erano significativamente correlate con i segni di DED. Tutti e sette gli studi inclusi in questa analisi non hanno riportato alcuna correlazione significativa tra i punteggi di depressione e il tempo di rottura del film lacrimale (TBUT) o il test di Schirmer e sei dei sette studi non hanno riportato alcuna correlazione significativa con la colorazione corneale con fluoresceina. Una

tendenza simile è stata riscontrata per l'ansia e segni di DED, con cinque dei sei studi che non hanno riportato alcuna correlazione significativa con TBUT, test di Schirmer o colorazione corneale con fluoresceina. [117]

Ayaki, Toda et al. hanno scoperto che il 56,5% dei pazienti con DED di nuova diagnosi e il 51,1% dei pazienti con DED accertata soffrivano di ansia o depressione. [118] In uno studio di Hallak et al., il 42% dei pazienti con DED aveva una diagnosi clinica di depressione. [119] Reza et al. hanno scoperto che la prevalenza della depressione era significativamente più alta nei pazienti con DED (14,6%) rispetto ai pazienti senza DED (9,2%). [120]

In Galor et al., i questionari sui sintomi della DED erano significativamente correlati con il punteggio dei sintomi della depressione, con correlazioni che andavano da 0,42 a 0,58. [121] In uno studio basato sulla popolazione di Jonas et al., l'analisi di regressione ha rilevato che il punteggio della depressione era significativamente associato al numero di giorni con sensazione di occhio secco ($\beta = 0,09$, CI: [0,12, 0,29]). [122] Utilizzando la regressione lineare, Liyue et al. non hanno trovato alcuna associazione tra i punteggi di depressione o ansia HADS e i segni di DED. Nello stesso studio, il test di Schirmer è risultato debolmente associato ai punteggi di depressione CES-D, ma il TBUT e la colorazione corneale con fluoresceina non erano associati. [123]

Due studi hanno preso in considerazione la DED in pazienti con depressione rispetto ai pazienti di controllo. Tiskaoglu et al. hanno scoperto che i pazienti con depressione avevano punteggi significativamente più bassi al TBUT e al test di Schirmer e punteggi più alti all'Oxford (colorazione corneale con fluoresceina). [124]

La DED è una delle malattie oculari più diffuse al mondo, con una prevalenza che varia dal 5 al 50%. Allo stesso modo, la depressione e i disturbi d'ansia sono molto comuni, con oltre 264 milioni di persone colpite a livello globale. [125] La relazione tra DED e disturbi psichiatrici è complessa. Sebbene sia stata trovata una forte associazione tra questi disturbi, l'interazione tra loro non è ancora chiaramente definita. Depressione e ansia sono state trovate significativamente correlate con i sintomi della DED. Al contrario, depressione e ansia non erano correlate ai segni di DED (TBUT, test di Schirmer, colorazione corneale con fluoresceina). Questi risultati forniscono un importante contributo alla discussione sulla direzionalità e sul meccanismo di questa relazione. È probabile che depressione e ansia possano essere cause e anche effetti di DED. Il disagio oculare e l'affaticamento degli occhi di DED possono essere angoscianti per i pazienti, limitandone il funzionamento e portando a cambiamenti di umore. [126] I pazienti con DED sperimentano compromissioni nelle

prestazioni sul posto di lavoro e in molte altre attività quotidiane come leggere, guidare, cucinare, usare un computer e guardare la TV. [127] In particolare, uno studio longitudinale su pazienti senza diagnosi di depressione o ansia prima di ricevere una diagnosi di DED ha rilevato che con il trattamento per DED, i miglioramenti nei sintomi di DED erano correlati ai miglioramenti nei sintomi psicologici. [128] In questi pazienti i cui sintomi psicologici miglioravano quando i loro sintomi di DED miglioravano, il peso di vivere con i sintomi di DED potrebbe aver contribuito alla loro depressione e ansia. Ciò potrebbe suggerire che alcuni pazienti con sintomi di depressione o ansia di nuova insorgenza a seguito di diagnosi di DED potrebbero trarre beneficio dalla consulenza sull'associazione di queste condizioni, oltre alla terapia per la DED e alla gestione medica appropriata per le condizioni di salute mentale. Inoltre, i sintomi della DED sono più fortemente associati alla depressione rispetto ai parametri del film lacrimale. [121] In uno studio che esamina i fattori che contribuiscono a una scarsa risposta alla terapia dell'occhio secco, i pazienti che hanno segnalato nessun miglioramento o un miglioramento parziale del dolore oculare avevano punteggi di depressione, livelli di sintomi di dolore oculare neuropatico e punteggi di dolore sistemico significativamente più alti rispetto a quelli che hanno segnalato un miglioramento completo. [129] Una spiegazione proposta per questi risultati è che DED, depressione e ansia possono essere insieme manifestazioni di una sindrome da dolore cronico sistemico, in cui l'elaborazione alterata del dolore centrale causa una maggiore sensibilità al dolore. [130]

La disregolazione della serotonina può contribuire alla DED nei pazienti con depressione. [124] È noto che le ghiandole di Meibomio e la congiuntiva hanno mRNA del recettore della serotonina e la serotonina ha dimostrato di regolare la secrezione delle ghiandole lacrimali. [131] È stato anche suggerito che livelli elevati di citochine infiammatorie nei pazienti con depressione possono svolgere un ruolo nello sviluppo della DED. [132]

Allo stesso modo, Labbé et al [133] hanno trovato una correlazione tra punteggi sulla depressione e sintomi oggettivi della DED usando il tempo di rottura del film lacrimale o il test di Schirmer. In questi studi, non c'era una chiara associazione tra quei parametri oggettivi dell'occhio secco e il punteggio della depressione. Hanno suggerito che potrebbe essere più probabile che i sintomi della DED, e non la DED stessa, fossero associati alla depressione o ai sintomi della depressione. La DED influisce sulla qualità visiva peggiorando i cambiamenti di aberrazione correlati alle lacrime e una compromissione delle prestazioni visive potrebbe portare alla depressione e a una riduzione della qualità della vita. [134] Il

dolore e il disagio oculare senza un film lacrimale decisamente compromesso potrebbero anche causare depressione, ansia e stress psicologico. A differenza degli studi precedenti, i risultati del nostro studio hanno indicato che sia la DED diagnosticata clinicamente sia i sintomi della DED hanno mostrato una prevalenza e un'intensità significativamente diverse di tutti i parametri psicologici. Molto recentemente, van der Vaart et al [135] hanno valutato un'associazione statisticamente significativa tra la DED e ciascuna depressione e ansia in un ampio studio sulla popolazione di un centro medico accademico. Hanno discusso per la prima volta di questo come un possibile ruolo per gli operatori sanitari oculisti e hanno notato un potenziale intervento terapeutico.

Infine, un fattore di aggiustamento mancante è l'uso di farmaci sistemici come antidepressivi e ansiolitici che possono avere un effetto anticolinergico e influenzare il sistema lacrimale della superficie oculare. Tuttavia, gli SSRI, non gli antidepressivi triciclici, sono usati più spesso per trattare la depressione di recente. [136] Pertanto, suggeriamo che un effetto meno anticolinergico sarebbe distorto nei soggetti a cui è stata diagnosticata la depressione.

In sintesi, l'umore depressivo e lo stress psicologico sono stati associati alla DED effettiva e ai sintomi della DED. Sulla base dei risultati ottenuti dallo studio basato sulla popolazione, gli oculisti devono familiarizzare con la prevalenza dei sintomi depressivi nei pazienti con DED. Ciò aiuterà gli oculisti a eliminare il bias associato ai resoconti dei pazienti sui sintomi soggettivi, perché i pazienti tendono a sovrastimare o sottostimare la gravità della malattia. Sono giustificati ulteriori studi sull'associazione tra DED e depressione per valutare la causalità e la possibilità di un effetto terapeutico delle cure psichiatriche nei pazienti con DED.

Diversi meccanismi possono spiegare l'associazione tra depressione e DES [137]. In primo luogo, crediamo che l'infiammazione possa svolgere un ruolo chiave nella patogenesi sia della depressione che del DES. Nei pazienti con DES, è stata riscontrata una maggiore produzione di citochine infiammatorie nelle lacrime e nella congiuntiva, tra cui TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-2, IL-6 e IL-8.47–51 [138]. È stato anche segnalato che i pazienti depressi presentano livelli più elevati di citochine infiammatorie e neuropeptidi nel sangue [139]. Queste citochine e neuropeptidi possono portare simultaneamente all'infiammazione della superficie oculare e all'esacerbazione di stati d'animo negativi. In secondo luogo, molti studi precedenti hanno riportato che i pazienti depressi hanno una soglia di percezione del dolore più bassa e spesso lamentano sintomi di secchezza oculare peggiori rispetto ai pazienti senza depressione. Il "dolore neuropatico" causato da disfunzione neurale svolge un ruolo nel dolore cronico irragionevole nei pazienti con DES e depressione [140]. In terzo luogo, gli

inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) sono una classe di antidepressivi che sono stati segnalati come significativamente associati al DES. È possibile che gli SSRI causino un effetto collaterale anticolinergico per cui i livelli alterati di serotonina influenzano le soglie di sensibilità dei nervi corneali [141]. Sono necessari ulteriori studi sulla correlazione tra SSRI e DES.

Il meccanismo dell'associazione tra DED e depressione e ansia non è ancora chiaro. Potrebbe esserci un comune percorso disfunzionale del sistema nervoso centrale per la percezione del dolore o dello stress, poiché alcuni studi recenti hanno associato la sindrome dell'occhio secco alla fibromialgia [142] e al disturbo da stress post-traumatico [143], si ritiene che entrambi siano dovuti alla sensibilizzazione centrale e all'alterazione dell'asse ipofisario-talamo-surrene. [144]

Al contrario, anche la patologia dei nervi periferici è stata collegata alla sindrome dell'occhio secco, come osservato nei pazienti sottoposti a LASIK e in studi recenti che utilizzano l'imaging con microscopia confocale, in grado di mostrare irregolarità nei rami terminali dei nervi corneali nei pazienti con occhi secchi. [145]

III. GLAUCOMA E SALUTE MENTALE

È stata evidenziata l'associazione tra POAG e deterioramento cognitivo poichè entrambi sono processi neurodegenerativi correlati all'età.

Molteplici sono i meccanismi fisiopatologici associati ai fattori di rischio comuni tra demenza e glaucoma, alterazione della pressione intracranica associata ad una IOP elevata, con depositi di β -amiloide [146].

L'impatto del glaucoma sugli individui può essere valutato attraverso 3 parametri: (1) parametro clinico (ad esempio: acuità visiva [VA], sensibilità al contrasto e campo visivo [VF]); (2) benessere soggettivo e QoL (quality of life) (3) valutazioni basate sulla capacità di compiere le normali attività quotidiane. Yeni H Yücel et al hanno dimostrato che il POAG è associato con la neuropatia ottica lungo tutto il percorso visivo dal nervo ottico attraverso il nucleo genicolato laterale fino alla corteccia visiva [147].

Tuttavia, non è ancora chiaro se la neurodegenerazione nel glaucoma influenzi oltre la vista anche altre funzioni neurologiche, come la cognizione.

Dati recenti pubblicati da Zheng et al. [148] hanno dimostrato che il deterioramento visivo generale è associato a un peggioramento della funzione cognitiva.

Inoltre, studi condotti sulla degenerazione maculare legata all'età hanno dimostrato una possibile associazione tra progressione della malattia e punteggi più bassi nei test sulla funzione cognitiva [149].

Allo stesso modo, studi sul glaucoma ad angolo aperto hanno mostrato un'associazione tra POAG e diagnosi di demenza, in particolare demenza di Alzheimer [150].

Altri studi hanno esaminato lo spessore dell'RNFL, una misurazione della degenerazione del nervo ottico nel glaucoma e in altre neuropatie ottiche, dimostrando un'associazione tra l'assottigliamento dell'RNFL e la demenza [151].

L'analisi dello stato di salute mentale o della QoL nei pazienti con glaucoma non diagnosticato può essere libera dal pregiudizio causato dalla consapevolezza della malattia stessa. La salute mentale è un'area importante e influenza la qualità della vita correlata alla salute (QoL).

La depressione, una delle malattie mentali più comuni, è associata a una peggiore QoL e a un aumento della mortalità.

Di recente, è stato rilevato che la depressione è uno dei fattori di rischio per le malattie cardiovascolari attraverso alterazione del sistema nervoso autonomo o delle citochine infiammatorie [152], così come sembra avere un'associazione con il glaucoma. [146]

I pazienti con disabilità visiva hanno una maggiore probabilità di essere depressi rispetto ai soggetti sani ovvero senza alterazioni visive [153]

La disabilità visiva può aggravare la QoL attraverso compromissioni delle normali attività quotidiane quali ad esempio, limitazioni alla guida e paura di cadere, fattori che possono predisporre poi ad uno stato depressivo per il paziente [154].

Il glaucoma è una malattia cronica e progressiva del nervo ottico che può causare una disabilità visiva irreversibile. È stata osservata una prevalenza di sintomi depressivi pari al 10-20% nei pazienti con glaucoma [155]

Sembrerebbe che i fenomeni sopracitati quali alterazioni dello stato di salute mentale o la qualità della vita. Nei pazienti con glaucoma non diagnosticato eliminerebbe il pregiudizio causato dal riconoscimento della malattia stessa, anche se non ci sono studi che valutano sia la salute psicologica che la qualità della vita nei pazienti con glaucoma non diagnosticato.

Un numero sempre più crescente di studi dimostra che la depressione aumenta il rischio di malattia coronarica di almeno 1,5 volte rispetto ai soggetti sani, poiché la depressione è associata a disfunzione autonoma con aumento del tono simpatico o disfunzione endoteliale e infiammazione. Alcuni di questi sintomi sono stati anche associati al glaucoma. [156]

La depressione è considerata una malattia globale dall'OMS e si stima che colpisca più di 264 milioni di persone. [146]

Ansia e depressione sono i due principali disturbi psicologici comuni tra i pazienti con glaucoma. Uno studio recente ha evidenziato come pazienti con glaucoma sono inclini a soffrire di ansia e depressione [157]. Con una percentuale crescente di popolazione anziana in tutto il mondo, il glaucoma sta gravando sempre di più sui servizi sanitari. [158]

L'associazione tra glaucoma e disturbi psichiatrici caratterizzato da un percorso neurodegenerativo, infatti i pazienti con glaucoma hanno una prevalenza di depressione circa 10 volte superiore rispetto alla popolazione generale. [159]

Pertanto, tali fattori di rischio comuni potrebbero portare ad una correlazione tra glaucoma e depressione. La relazione tra glaucoma non diagnosticato e sintomi depressivi potrebbe suggerire la possibilità che la depressione possa aumentare il rischio di sviluppo del glaucoma.

Infatti, gli individui che avevano un glaucoma non diagnosticato potrebbero essere più depressi rispetto ai pazienti privi di malattia, anche se il grado di depressione non è sufficiente per diagnosticare la malattia depressiva.

La qualità della vita può essere influenzata dal glaucoma, specialmente nei pazienti ove l'acuità visiva è fortemente compromessa. Pertanto, nella fase iniziale della diagnosi per il glaucoma i pazienti potrebbero già presentare sintomi depressivi, pertanto identificarli potrebbe essere utile nel corso del trattamento e nel follow-up.

Oltre alla compromissione della vista, il glaucoma, come malattia cronica, può compromettere negativamente lo stato di salute mentale dei pazienti.

La progressione del glaucoma è insidiosa ed i pazienti sono spesso preoccupati dai valori IOP che deve essere stabile così come e il loro campo visivo.

Proprio come in altre malattie croniche, quali disturbi cardiaci e ipertensione, il timore cronico di perdere la vista sembrerebbe indurre a disturbi mentali, come nevrosi, ansia e depressione [160], impattando così negativamente sulla qualità della vita dei pazienti. In relazione a tali caratteristiche della malattia. La maggior parte dei pazienti sperimenta stress psicosociale e limitazioni fisiche; pertanto, l'obiettivo finale del trattamento del glaucoma è preservare la funzione visiva e migliorare la qualità della vita. Anche nei pazienti con lo stesso valore della Mean Deviation (MD), diverse posizioni dei difetti VF nel glaucoma possono avere un'influenza diversa sulla qualità di vita.

La vista è parte integrante di quasi ogni aspetto della vita quotidiana, facilitando attività essenziali come la mobilitazione, la comunicazione e l'indipendenza personale. Pertanto, qualsiasi compromissione della vista può avere profonde conseguenze sul benessere e sulla qualità della vita (QOL) di un individuo.

Inoltre, le conseguenze psicosociali del glaucoma sono profonde, con la perdita della vista che spesso precipita in disagio emotivo, ansia e depressione [155]. Sintomi di depressione e ansia sono spesso segnalati nei pazienti con glaucoma ed alcuni studi li considerano addirittura potenziali fattori di rischio per lo sviluppo del glaucoma [161].

I pazienti a cui è stato diagnosticato un glaucoma ad angolo aperto perdono quasi del tutto la capacità di identificare le espressioni facciali scatenando suscettibilità a sentimenti di depressione ed ansia, comunemente collegati al deterioramento della loro vista [162]. Tuttavia, il polo temporale, una componente del sistema limbico in congiunzione con l'amigdala che è nota per essere coinvolta in diverse funzioni come l'emozione e il comportamento, è anche coinvolta nei processi di riconoscimento facciale e di archiviazione della memoria

Il concetto di **qualità della vita correlata alla vista (VRQoL)** è stato introdotto in oftalmologia negli anni '80 per valutare l'impatto che la disabilità visiva ha sugli individui.

Studi passati hanno scoperto che la VRQoL dei pazienti è compromessa da difetti del campo visivo [160]. Attualmente, preservare quanto possibile la qualità della vita nei pazienti affetti da glaucoma è diventato un obiettivo importante nel trattamento della malattia. Sebbene il glaucoma possa avere un impatto sulla VRQoL, i cambiamenti della VRQoL nei pazienti con o senza perdita di campo visivo non sono ancora chiari. La VRQoL dei pazienti con PACG è influenzata in una certa misura anche se i loro esami dei campi sono normali.

Inoltre, età, acuità visiva e gli indicatori del campo come VFI, MD e PSD sono stati correlati con sottoscale di VRQoL. C'è la necessità di prestare maggiore attenzione alla VRQoL dei pazienti PACG e migliorare gli indicatori del campo visivo potrebbe essere una buona scelta. In generale, i test VF sono un indicatore importante che riflette la gravità del glaucoma [163]. Questi risultati suggeriscono che è molto importante diagnosticare precocemente il glaucoma, intervenire precocemente e proteggere il campo visivo e la vista dei pazienti con glaucoma

La disabilità nel glaucoma è stata spesso valutata tramite questionari riportati dai pazienti, come il questionario di 25 domande del National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25). Questo questionario riporta 25 domande progettate per valutare lo stato di salute del paziente in relazione all'alterazioni visive, risposte che sono rilevanti per i soggetti con malattie oculari croniche. L'interpretazione dei risultati del NEI VFQ-25 si è solitamente basata su punteggi che riassumono le risposte dei pazienti ai questionari e che dovrebbero rappresentare il grado complessivo di disabilità correlata alla vista. Studi passati hanno mostrato relazioni significative tra la valutazione del campo visivo mediante perimetria automatizzata standard (SAP) e i punteggi NEI VFQ-25.

Uno studio recente ha mostrato che sia la gravità del campo visivo basale sia i tassi di perdita del campo visivo che nel tempo erano associati all'entità del cambiamento nei punteggi NEI VFQ-25 nel tempo nei pazienti con glaucoma. [164]

Ogni cambiamento di 1 dB nella sensibilità media binoculare SAP all'anno era associato a un cambiamento di 2,9 unità all'anno in un punteggio NEI VFQ-25 durante il periodo di follow-up.

Tuttavia, come hanno sottolineato Nickels et al., il questionario è stato sviluppato per confrontare la QoL tra pazienti affetti da diverse malattie oculari e non per persone sane e quindi è limitato quando applicato a gruppi con una QoL elevata.

Questi risultati sembrano particolarmente significativi poiché è stato segnalato che le attività all'aperto e la guida hanno un grande impatto per i pazienti affetti da glaucoma [165] così

come una casistica significativamente elevata ha evidenziato limitazioni o addirittura cessazione della guida nei pazienti con glaucoma in entrambi gli occhi [165]

Contrariamente ai dati pubblicati [165] l'acuità visiva sembrerebbe non inficiare la qualità della vita misurata dal VFQ. In relazione al numero limitato di soggetti nello studio i quali presentavano riduzione dell'acuità visiva. L'associazione tra la medesima e la qualità di vita potrebbe non essere del tutto rappresentativa.

Tuttavia, questi risultati indicano che anche nei pazienti con glaucoma senza perdita di acuità visiva, la perdita del campo visivo potrebbe portare a una riduzione della qualità della vita correlata alla vista. In letteratura, gli indici di campo visivo dell'occhio meno colpito (migliore) tendono a essere più fortemente correlati con i parametri di qualità della vita. [166]

I pazienti con glaucoma in stadio di malattia moderato hanno riportato difficoltà importanti per le attività che richiedono attivazione della vista da lontano (ad esempio, muoversi in un ambiente urbano, guardare la televisione) rispetto ai pazienti con malattia allo stadio iniziale. I pazienti con uno stadio di malattia avanzato, rispetto ai pazienti con malattia in fase iniziale lamentano difficoltà nello svolgere attività che richiedono attivazione della vista da lontano ma anche la visione da vicino (ad esempio lettura, lavoro da vicino), alterazioni della salute mentale (preoccupazioni o frustrazioni relative alla vista), guida e visione periferica. È interessante notare come per il dolore oculare o il prurito (ad esempio come effetto collaterale della terapia topica), difficoltà sociali (ad esempio impotenza) o visione dei colori non ci sia grossa differenza fra i vari stadi di malattia.

In sintesi, questi risultati mostrano che nei pazienti con glaucoma, la QoL correlata alla vista è fortemente correlata con la perdita del campo visivo, anche quando l'acuità visiva è preservata. I medici oculisti devono essere consapevoli che i pazienti con difetti del campo visivo glaucomatosi possono avere notevoli difficoltà nelle attività quotidiane legate alla vista, nonostante l'acutezza visiva preservata.

3.1 Glaucoma E Sistema Nervoso Centrale

Il cervello e l'occhio condividono molte caratteristiche, tra cui l'origine embriologica, precisi strati di cellule neuronali, sistemi neurochimici e neurotrasmettitoriali complessi, microglia, astroglia, barriere ematiche e il microcircolo [167]. Come estensione del sistema nervoso centrale, l'occhio può catturare informazioni critiche sulla salute del cervello. Studi sugli animali e di imaging suggeriscono che la cataratta, il glaucoma, la degenerazione maculare legata all'età (AMD) e la retinopatia diabetica (DR) possono essere associati alla demenza condividendo caratteristiche come, come la neurodegenerazione progressiva, i caratteristici depositi di β -amiloide ($A\beta$) e le lesioni microvascolari croniche [168]. L'occhio, diversamente dal cervello, può essere esaminato fisicamente in vivo e può fornire dati utili sui processi del cervello.

Tutto ciò è stato anche confermato da prove sempre più crescenti evidenziando danni alla retina a seguito di degenerazione trans-sinaptica retrograda dovuta a processi chirurgici o neurodegenerativi. [155]

Sono stati osservati nei pazienti glaucomatosi cambiamenti degenerativi cerebrali che coinvolgono il nervo ottico intracranico, il nucleo genicolato laterale (LGN) e la corteccia visiva [169]. Uno studio in vivo successivo che utilizzava una risonanza magnetica da 1.5 Tesla ha mostrato una degenerazione del LGN nel glaucoma umano, coerente con i resoconti neuropatologici ex vivo di primati e umani.

Lo studio ha anche valutato le associazioni tra le misure di connettività strutturale dell'intero cervello e indici oftalmologici come l'indice del campo visivo (VFI) e due parametri della tomografia a coerenza ottica (OCT), vale a dire lo strato di cellule gangliari maculari (GCL) e gli spessori RNFL.

Le differenze di connettività strutturale globali e locali tra pazienti con POAG e controlli sani si estendevano oltre la via visiva primaria. Erano localizzate in particolare nel solco calcarino sinistro, nella corteccia occipitale laterale sinistra, nel solco linguale destro e nel lobulo paracentrale destro. Anche gli indici di interruzione per gruppo e per soggetto differivano tra i vari gruppi. È interessante notare che lo spessore RNFL era negativamente associato a misure locali nell'amigdala destra, nel giro temporale inferiore destro e nel polo temporale destro.

Questi dati hanno chiaramente mostrato che la riorganizzazione strutturale coinvolge una varietà di regioni cerebrali implicate nell'elaborazione visiva, nel controllo motorio e nelle funzioni emotive/cognitive, identificando un modello di cambiamenti strutturali cerebrali correlati alla gravità clinica del POAG. [170]

L'alterazione delle fibre di interconnessione può essere la base della discrepanza tra sintomi clinici e difetti del campo visivo tipici dei pazienti glaucomatosi e più evidenti nelle fasi iniziali della malattia. In questo contesto, la compromissione della visione periferica spiega solo in parte la difficoltà che questi pazienti hanno nell'eseguire azioni che richiedono un compito visivo (sia semplice che complesso). [171]

Poiché la sola perdita del campo visivo periferico non spiega completamente la disabilità dei pazienti glaucomatosi nello svolgimento delle azioni della vita quotidiana, i cambiamenti strutturali cerebrali a livello delle aree implicate nell'elaborazione delle informazioni visive potrebbero giustificare la discrepanza tra segni e sintomi e porre alla base l'analogia di questa malattia con le demenze neurodegenerative e con il complesso gruppo di patologie comunemente denominate "sindromi da disconnessione". [172]

Studi recenti hanno rilevato che la frequenza del glaucoma è più alta nei pazienti con AD (Malattia di Alzheimer) o demenza rispetto a quegli individui cognitivamente sani, così come alcuni studi epidemiologici hanno mostrato che gli individui con glaucoma hanno un rischio più alto di sviluppare demenza [173], ma non tutti [174].

La beta-amiloide A β e la tau fosforilata sono state rilevate anche nel vitreo dei pazienti con glaucoma, il che può portare alla perdita assonale e alla morte delle cellule neuronali delle cellule gangliari della retina.[175]

Nonostante le caratteristiche che il glaucoma condivide con i processi neurodegenerativi, come l'AD, diverse caratteristiche distinguono il glaucoma, il che dovrebbe motivare ulteriori studi per chiarire questa complessa relazione.

Anche se i pazienti arruolati sono stati seguiti fino a nove anni, data la lunga fase preclinica della demenza, che può durare decenni prima che compaiano sintomi evidenti [176], non siamo stati in grado di stabilire chiaramente la sequenza temporale tra l'insorgenza di ciascuna condizione oftalmica e lo sviluppo della demenza.

La cataratta e la degenerazione maculare correlata all'età (AMD) sono state associate indipendentemente a un rischio aumentato di demenza. Queste associazioni possono riflettere diversi meccanismi tra occhio e cervello che portano alla demenza.

Poiché si prevede che il peso della demenza sulla salute pubblica aumenterà nei prossimi decenni, la salute oculare nei soggetti anziani può aiutare a identificare i pazienti con un rischio più elevato di sviluppare demenza.

Anche il ruolo del neuroormone melatonina (MLT) nell'occhio può essere coinvolto nella fisiologia e nella fisiopatologia della funzione retinica.

Il MLT ha un potenziale utilizzo nella gestione del glaucoma come protettore contro lo stress ossidativo nei neuroni, antiossidante nella retina, con effetto diretto sulla pressione intraoculare (IOP) e interferenza su altri fattori di rischio glaucomatosi (ipertensione, diabete).

Il MLT ha anche un ruolo importante nella regolazione del ritmo circadiano modulando le attività elettriche dei neuroni del nucleo soprachiasmatico. I cambiamenti nel sistema circadiano o la cronodisgregazione possono avere un effetto sui disturbi del sonno, e sui disturbi depressivi. [177]

La fisiopatologia della depressione non è unica e ne chiaramente definita. È stato dimostrato che la serotonina [178] la noradrenalina, il glutammato e la dopamina hanno un ruolo importante nella fisiopatologia dei disturbi depressivi. Ricerche recenti indicano che la MLT potrebbe avere un ruolo importante nella fisiopatologia e nella possibile terapia di molte malattie, come depressione, diabete, dolore, malattie neurodegenerative, disturbi circadiani e dell'umore, insonnia e disturbi della vista come il glaucoma. [177]

3.2 Mmse E Glaucoma

Jefferis et al. hanno dimostrato che il glaucoma ha alcune delle stesse caratteristiche dell'ATD(Alzheimer Type dementia), che è la causa più comune di demenza. Sono entrambe malattie neurodegenerative croniche strettamente correlate all'invecchiamento ed entrambe progrediscono molto lentamente.[179]

Di recente, Yoneda et al. [180] hanno suggerito che la beta-amiloide e la tau (grovigli neurofibrillari), che hanno un significato nella patologia dell'ATD, potrebbero anche avere ruoli importanti nella patologia del glaucoma.

Hanno anche riscontrato una significativa diminuzione nei livelli di beta-amiloide e un significativo aumento del livello di tau nel vitreo dei pazienti con glaucoma rispetto a quello nel vitreo di un gruppo di controllo su individui sani.

In uno studio precedente, quando i pazienti con ATD sono stati confrontati con un gruppo di controllo, è stata riscontrata una diminuzione significativa nei livelli di beta-amiloide del liquido cerebrospinale, nonché un aumento significativo del livello di tau. Sulla base di questi risultati, il processo neurodegenerativo che causa la perdita di neuroni nel glaucoma potrebbe avere un meccanismo simile al processo che causa la stessa patologia nell'ATD. Inoltre, è stato riscontrato che il beta-amiloide si accumula nelle RGC dei ratti con glaucoma indotto a fini sperimentali.

IV. MATERIALI E METODI

È stato condotto uno studio di osservazione trasversale, comparativo sui pazienti dell'ambulatorio generale del nostro centro e dell'ambulatorio specialistico di glaucoma.

Sono stati selezionati in totale 120 pazienti ma soltanto 42 sono stati inclusi nello studio.

I pazienti sono stati poi suddivisi in tre gruppi: pazienti affetti da glaucoma sottoposti a terapia ipotonizzante topica, pazienti non affetti da glaucoma ma che comunque instillavano i colliri anti-glaucoma e infine i pazienti a cui veniva fatta diagnosi di glaucoma per la prima volta.

Sono stati inclusi nello studio pazienti di età pari o superiore a 50 anni, con acuità visiva corretta migliore $>20/200$ secondo la tabella di Snellen, con almeno due campi visivi affidabili.

Le acuità visive corrette sono state calcolate secondo la tabella di Snellen e poi sono state convertite in valori logMAR

Sono stati esclusi dallo studio pazienti con malattie della retina, problemi al nervo ottico diversi dal glaucoma, condizioni neurooftalmologiche diverse da quelle correlate alla testa del nervo ottico, opacità corneali, cheratocono, uveite, cataratta di grado $>I$, anamnesi di chirurgia oculare diversa dalla chirurgia della cataratta.

Sono stati annotati età, sesso, tempo di terapia topica per il glaucoma, malattie sistemiche, acuità visiva binoculare corretta, pressione intraoculare, valori VFI, MD e PSD del campo visivo.

Le misurazioni della pressione intraoculare sono state eseguite con tonometria ad applanazione di Goldmann.

L'esame clinico ha incluso una valutazione completa del segmento anteriore, tra cui biomicroscopia con lampada a fessura, valutazione della cheratopatia puntata superficiale (KPS) L'esame clinico successivo è stato l'esame del fondo oculare è stato eseguito con la lente di Goldmann 90 D annotando tutti i dettagli dell'esame del fondo oculare, rapporti cup/disc della testa del nervo ottico.

Sono stati eseguiti test sulla funzionalità lacrimale e sullo stato della superficie oculare come descritto di seguito.

Il test di Schirmer è un test quantitativo della produzione lacrimale senza e con anestesia. Viene eseguito introducendo una strisciolina di carta bibula sterile millimetrata lunga 30-35 mm e larga 5 mm nel fornice congiuntivale inferiore nel lato temporale.

Dopo 5 minuti, si misura la parte impregnata della striscia escludendo la porzione ripiegata. I punteggi possibili vanno da 0 a 35 mm, con punteggi più bassi che indicano una maggiore anomalia nella produzione lacrimale.

Il valore di cut-off è < 5 mm/ 5minuti: i soggetti con una produzione lacrimale normale otterranno valori compresi tra 10-30 mm; mentre valori uguali o inferiori a 5 mm indicano una condizione di iposecrezione lacrimale.

La stabilità del film lacrimale è stata valutata utilizzando il tempo di rottura del film lacrimale con fluoresceina (TBUT).

Cinque microlitri di fluoresceina sodica al 2% sono stati instillati nel fornice inferiore e al paziente è stato chiesto di ammiccare più volte. Utilizzando il filtro blu cobalto e la biomicroscopia con lampada a fessura, è stata determinata la durata del tempo richiesta per la prima area di rottura del film lacrimale dopo un ammiccamento completo. Se il TBUT era inferiore a 10 secondi, il test è stato ripetuto per un totale di 3 valori ed è stata calcolata la media.

La valutazione del danno alla superficie oculare è stata eseguita utilizzando la colorazione con colorante vitale con fluoresceina sodica senza conservanti al 2%.

Le regioni corneale, temporale e nasale della congiuntiva sono state valutate individualmente da 0 a 5 (per la fluoresceina) utilizzando lo schema di classificazione di Oxford [181].

Tutti i pazienti inclusi nello studio erano in grado cognitivamente di rispondere correttamente ai seguenti questionari:

L'OSDI è stato utilizzato per quantificare l'impatto specifico dell'occhio secco.

Questo questionario specifico per il dry eye include tre sottoscale: disagio oculare (sintomi OSDI), che include sintomi come occhi granulosi o doloranti; funzioni (funzione OSDI), che misura la limitazione nell'esecuzione di attività comuni come leggere e lavorare al computer; e fattori scatenanti ambientali (trigger OSDI), che misurano l'impatto dei fattori scatenanti ambientali, come vento o correnti d'aria, sui sintomi dell'occhio secco.

Le domande vengono poste con riferimento a un periodo di richiamo di una settimana.

Le possibili risposte si riferiscono alla frequenza del disturbo: nessuna volta, alcune volte, metà delle volte, la maggior parte delle volte o sempre.

I punteggi delle sottoscale sono stati calcolati per i sintomi OSDI, la funzione OSDI e i fattori scatenanti OSDI, nonché un punteggio medio complessivo. I punteggi delle sottoscale OSDI possono variare da 0 a 100, con punteggi più alti che indicano più problemi o sintomi.

Tuttavia, abbiamo sottratto i punteggi OSDI complessivi e delle sottoscale da 100, in modo che punteggi più bassi indicassero più problemi o sintomi.

Il valori dell'OSDI sono: 0-12 = superficie oculare normale 13-22 = condizione lieve di occhio secco, 23-32 = condizione moderata di occhio secco 33-100 = condizione severa di occhio secco. [182]

Il National Eye Institute (NEI) ha sviluppato il questionario convalidato sulla funzione visiva (VFQ-39) di 39 domande, che è stato ampiamente utilizzato per valutare i risultati sulla qualità della vita correlati alla vista in varie malattie oculari, tra cui la degenerazione maculare legata all'età, la retinopatia diabetica, il glaucoma, l'occhio secco e il trapianto di cornea.

È una versione estesa del NEI-VFQ-25, composta dalle 25 domande del NEI-VFQ-25 più domande aggiuntive come la capacità di leggere il foglio illustrativo dei farmaci o gli scontrini della spesa e ulteriori domande sulla salute generale e sulla difficoltà a partecipare ad attività sportive e all'aperto.

A seconda delle domande, le risposte al NEI-VFQ riguardano la frequenza o la gravità di un sintomo o di un problema delle varie funzioni.

Nel questionario non è specificato un periodo di richiamo. Le risposte al NEI-VFQ sono state valutate utilizzando i metodi descritti dagli autori. Sono stati calcolati i punteggi delle sottoscale per la visione generale, il dolore oculare, la visione da vicino, la visione da lontano, la funzione sociale, la funzione mentale, la funzione dei ruoli, la dipendenza da altre persone, la guida, la visione dei colori e la visione periferica, nonché un punteggio complessivo.

I punteggi NEI-VFQ possono variare da 0 a 100, con punteggi più bassi che indicano più problemi o sintomi. [183]

Subscales of the national eye institute visual function questionnaire (VFQ).		
Subscale	VFQ 25–item (VFQ-25)	VFQ 39–item (VFQ-39)
General health	1	2
General vision	1	2
Ocular pain	2	2
Near activities	3	6
Distance activities	3	6
Vision-specific		
Social functioning	2	3
Mental health	4	5
Role difficulties	2	4
Dependency	3	4
Driving	3	3
Colour vision	1	1
Peripheral vision	1	1

Il Minimal Mental Test (MMSE) è attualmente il test cognitivo breve più ampiamente utilizzato nella pratica clinica di routine. Il MMSE è una breve misura delle funzioni cognitive e dei suoi cambiamenti, che richiede 10 minuti da un intervistatore qualificato [184]. È un semplice test di screening che misura la funzione cognitiva globale valutando orientamento, memoria, concentrazione, linguaggio e capacità di progettazione. Ci sono 11 domande; con punteggio massimo di 30 e punteggio limite di 24, (tenendo conto di età, istruzione e lingua), con sensibilità dell'87% e specificità dell'82%.

Il MMSE è breve, può essere utilizzato da non specialisti e le sue proprietà sono state ampiamente studiate in diverse popolazioni. Manca di sensibilità nella demenza precoce.

Non esamina le funzioni esecutive e ci sono pochi compiti di memoria episodica e visuospatiali.

Il punteggio totale MMSE varia tra 0 e 30, con punteggi inferiori che indicano una capacità cognitiva più scarsa. [61] Il punteggio di 28 punti indica una cognizione normale e un punteggio di <28 punti un deterioramento cognitivo lieve (24–27 punti), moderato (10–23 punti) o grave (9 punti). Un punteggio < di 9 punti è considerato quasi diagnostico di demenza. [185]

Il Clinical Dementia Rating (CDR) è una scala clinica globale con utilità diagnostica che valuta la prestazione cognitiva in relazione al funzionamento abituale dell'individuo nelle attività quotidiane, in modo che le richieste cognitive siano imposte dall'ambiente naturale all'interno del proprio contesto culturale ed etnico. [186]

Sebbene sviluppato principalmente per l'uso nella malattia di Alzheimer, è stato impiegato anche per la valutazione delle demenze non di Alzheimer.

Viene eseguita un'intervista semi-strutturata sia con il paziente che con un informatore affidabile (solitamente coniuge o figli adulti) per valutare la prestazione in sei domini: memoria, orientamento, giudizio e risoluzione dei problemi, affari della comunità, casa e hobby e cura personale. Ogni dominio viene valutato (indipendentemente dalla disfunzione causata da fattori non cognitivi) in base a uno dei cinque livelli di compromissione: 0=nessuno, 0,5=dubbio, 1=lieve, 2=moderato, 3=grave.

Il punteggio CDR globale viene quindi assegnato in base alle regole pubblicate per indicare la presenza o l'assenza di demenza e, quando presente, la sua gravità. Un CDR di 0 indica nessuna demenza. I CDR di 0,5, 1, 2 e 3 indicano rispettivamente una demenza molto lieve, lieve, moderata e grave.

Il Questionario sulla Salute del paziente PHQ-2 è utile per identificare la potenziale presenza di depressione maggiore nelle persone anziane e per ogni età, sesso e gruppo razziale o etnico e dovrebbe essere confermato utilizzando un approccio diagnostico più completo.

PHQ-2 è attraente per la sua brevità e facilità di somministrazione.

E' uno strumento progettato per misurare i sintomi depressivi nelle ultime 2 settimane, secondo i criteri diagnostici del manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali, 4a edizione (DSM-IV), criteri che sono stati mantenuti nel DSM-5. La scala ha quattro opzioni di risposta (0 = no giorni, 1 = alcuni giorni, 2 = più della metà dei giorni, 3 = quasi ogni giorno) [187]

giorni con sintomi depressivi	punteggio	significato
0-1	0	mai o quasi mai
2-6	1	diversi giorni
7-11	2	più della metà dei giorni
12-14	3	quasi tutti i giorni

I punteggi assegnati a ciascuna delle due risposte sono sommati e, se la somma è uguale o maggiore di 3, il rispondente è classificato come persona che presenta sintomi depressivi.

V. ANALISI STATISTICA E RISULTATI

I pazienti reclutati nella nostra analisi sono stati classificati in tre gruppi:

- pazienti con diagnosi di glaucoma sottoposti a terapia (GLA, n=21);
- pazienti con diagnosi di glaucoma ma non in terapia farmacologica (GLA NT, n=12);
- pazienti non affetti da glaucoma ma in terapia (TP NG, n=9).

È stata calcolata la media delle variabili registrate per gli occhi destro e sinistro, come tempo di rottura del film lacrimale (BUT), test di Schirmer, deviazione media (MD), deviazione standard del pattern (PSD) e indice del campo visivo (VFI) per ogni paziente per ottenere un unico valore medio.

La normalità delle distribuzioni delle variabili cliniche registrate è stata valutata utilizzando il test di Shapiro-Wilk. Sulla base dei risultati è stato applicato il test non parametrico di Kruskal-Wallis per identificare le differenze nelle variabili demografiche e cliniche tra i tre gruppi oppure il test di Mann-Whitney per i due gruppi in terapia. Per le variabili categoriche è stato utilizzato il test del chi-squared. Sono stati eseguiti confronti post-hoc a coppie utilizzando il test di Dunn con la correzione di Bonferroni per identificare differenze specifiche di gruppo.

Per indagare se il declino delle funzioni cognitive è associato alla durata della terapia, abbiamo condotto un'analisi di correlazione non parametrica utilizzando la correlazione dei ranghi di Spearman per le variabili numeriche e la Tau-b di Kendall per le variabili categoriali. L'analisi è stata stratificata per i due gruppi di pazienti sottoposti a terapia (GLA, TP_NG).

La variabile indipendente, durata della malattia, era rappresentata dal numero di anni di terapia. I coefficienti di correlazione di Spearman e Kendall sono stati calcolati per ciascun gruppo per determinare la forza e il significato delle relazioni tra durata della malattia e misure cognitive.

È stato quindi applicato un modello lineare generale multivariato (GLM) per valutare l'impatto degli anni di terapia sugli esiti cognitivi del VFQ-39 tra i pazienti nei gruppi GLA e TP_NG. Il modello includeva il Numero di Principi Attivi e una variabile binaria che indicava il Gruppo come fattori fissi, nonché Sesso, Età e Comorbidità come covariate aggiuntive per controllare i loro potenziali effetti confondenti. Abbiamo anche esplorato le interazioni tra covariate. Il modello includeva la somma dei quadrati di tipo III, che si adatta

alle dimensioni del campione disuguali, e tutte le covariate erano centrate sulle rispettive medie. Il modello è stato valutato utilizzando le statistiche R quadrato, R quadrato corretto e F per valutare l'adattamento del modello. I confronti post-hoc sono stati condotti utilizzando l'aggiustamento Sidak per controllare confronti multipli. In questa analisi, i dati dei pazienti con più di 49 anni di terapia e sottoposti a terapia con più di 3 principi attivi sono stati considerati come valori anomali, dopo ispezione visiva dei relativi boxplot. I risultati cognitivi considerati in questa analisi erano basati su una precedente analisi di correlazione.

Al fine di indagare come i risultati cognitivi sono correlati al danno al campo visivo dei pazienti, abbiamo prima condotto un'analisi di correlazione non parametrica utilizzando il coefficiente di rango di Spearman (e Tau-b di Kendall per le variabili categoriali) tra la media VFI, MD, e PSD e le misure cognitive. Abbiamo quindi confrontato i valori dei risultati cognitivi rilevanti tra le categorie di MD (categoria 1, o deviazione lieve: $MD > -6$ dB; categoria 2, o moderata: $-12 < MD < -6$ dB; categoria 3, o grave: $MD < -12$ dB), di PSD (categoria 1, o lieve: $0 < PSD < 2$; categoria 2, o moderata: $2 < PSD < 4$; categoria 3, o grave: $PSD > 4$), e di VFI (categoria 1, o lieve: $70 < VFI < 100\%$ categoria 2, o moderato: $30 < VFI < 69\%$ categoria 3, o grave: $VFI < 30\%$). Per questa analisi è stato applicato un test non parametrico di Kruskal-Wallis. Sono stati impiegati confronti post-hoc per identificare specifiche categorie differenti, con correzione Bonferroni per confronti multipli.

Per identificare ulteriormente le differenze nella media VFI, MD, PSD e negli esiti cognitivi tra pazienti affetti da glaucoma e quelli che non hanno glaucoma, è stato applicato un test U di Mann-Whitney.

È stato quindi costruito un modello lineare generalizzato per valutare l'impatto del danno avanzato al campo visivo sugli esiti cognitivi nei due gruppi di pazienti con diagnosi di glaucoma (GLA, GLA_NT). Sesso, comorbidità ed età sono stati inclusi come covariate e sono state esplorate anche le interazioni tra fattori. Il modello è stato strutturato per testare le relazioni lineari e non lineari tra il deterioramento del campo visivo e il risultato cognitivo. L'analisi è stata eseguita utilizzando la somma dei quadrati di tipo III, che si adatta alle dimensioni di gruppo disuguali, e il modello è stato valutato utilizzando le statistiche R quadrato, R quadrato corretto e F per valutare l'adattamento del modello.

Abbiamo anche condotto una serie di analisi di regressione logistica per valutare se il danno del campo visivo (misurato da VFI, MD e PSD), insieme ad ulteriori covariate (come età, sesso e comorbidità), potesse predire la probabilità di grave deterioramento cognitivo in diverse sottoscale del VFQ-39. Le variabili dipendenti erano indicatori binari di grave

compromissione (al di sotto dei valori soglia) per le seguenti sottoscale VFQ-39: salute mentale, funzionamento sociale, dipendenza da altre persone e difficoltà dei ruoli, nonché il punteggio del mini-mental test. Abbiamo valutato i risultati binari classificando i pazienti con punteggi inferiori a una soglia critica come affetti da compromissione grave.

Le soglie sono state fissate sulla base della categorizzazione standard della letteratura precedente [[Szegedi, S., Boltz, A., Scharinger, E. M., & Vécsei-Marlovits, P. V. (2022). Quality of life in patients with glaucoma assessed by 39-item National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire (NEI VFQ-39). *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 1-9.]

Salute mentale < 60; Funzionamento sociale < 80; Dipendenza < 80; Difficoltà di ruolo < 70. Per ciascun modello di regressione, le variabili indipendenti includevano le misure di compromissione del campo visivo (VFI, MD, media PSD), insieme a covariate rilevanti come età, sesso e comorbidità.

È stato utilizzato un metodo graduale per identificare i predittori più significativi di grave compromissione in ciascuna sottoscala. Questo approccio ha consentito di includere solo le variabili che hanno contribuito in modo significativo al modello, migliorando così la e l'interpretabilità del modello stesso.

Per analizzare l'influenza della presenza di glaucoma sulla secchezza oculare, abbiamo eseguito un'altra analisi GLM multivariata con la media TBUT, la media del test di Schirmer e OSDI come variabili dipendenti e presenza di glaucoma (variabile binaria: sì/no), Anni di Terapia e Numero di Principi Attivi come variabili indipendenti. Sesso, età e comorbidità sono stati inclusi per controllarne la potenziale influenza. Sono state esplorate anche le interazioni tra fattori. In questa analisi sono stati inclusi solo i pazienti appartenenti ai gruppi GLA e TP_NG.

Per osservare le differenze di OSDI tra i pazienti con e senza glaucoma, è stato applicato il test U di Mann-Whitney. Quindi, è stato utilizzato un GLM per analizzare l'effetto della terapia sull'OSDI, nei gruppi di pazienti in terapia (GLA, TP_NG). È stata effettuata un'analisi post-hoc per analizzare le differenze tra i gruppi sottoposti alla stessa terapia (numero di principi attivi).

Per studiare la relazione tra i punteggi OSDI e il funzionamento cognitivo nei pazienti, abbiamo eseguito analisi di correlazione tra OSDI e sottoscale cognitive del VFQ-39, nonché le scale PHQ-2 e CDR, utilizzando il coefficiente di rango di Spearman (e Tau-b di Kendall per variabili categoriali). Tutti i pazienti sono stati inclusi nell'analisi iniziale indipendentemente dal gruppo. Abbiamo esplorato ulteriormente l'impatto dello stato della

terapia (presenza o assenza di terapia per il glaucoma) e della diagnosi di glaucoma su queste relazioni conducendo analisi di sottogruppi con un'analisi GLM multivariata.

Le analisi miravano a determinare se la presenza di terapia o glaucoma alterasse la forza o la direzione delle associazioni tra i punteggi OSDI e le misure cognitive o funzionali del VFQ-39. GLM includeva i principali effetti della diagnosi di glaucoma, della presenza di terapia e dei punteggi OSDI, nonché le loro interazioni. A fini rappresentativi, i valori OSDI sono stati quantizzati in quattro intervalli basati sulla categorizzazione standard della letteratura: 0–12 normale o OSDI 1, 13–22 lieve o OSDI 2, 23–32 moderato o OSDI 3 e 33–100 sintomi gravi o OSDI 4.

Tutte le analisi sono state condotte nel software SPSS Statistics (versione 29, IBM Corp., Armonk, NY, USA). La significatività statistica è stata definita come $p < 0,05$.

5.1 Risultati

La tabella 1 riporta le statistiche descrittive sulle caratteristiche cliniche e demografiche della popolazione in studio.

Tabella 1 – Le Statistiche descrittive dei gruppi dei pazienti reclutati nello studio.

Per le variabili numeriche, cliniche e demografiche continue sono riportate le medie (deviazioni standard), mentre per le variabili categoriali sono riportati i casi (percentuali). Il valore P (P-value) si riferisce al test di Kruskal-Wallis per le variabili numeriche (o al test di Mann-Whitney per i due gruppi sottoposti a terapia) e al test del Chi quadrato per le variabili categoriali. GLA: Pazienti con glaucoma in terapia. TP_NG: pazienti senza glaucoma ma in terapia. GLA_NT: pazienti affetti da glaucoma che non ricevono terapia. RE: Occhio destro. LE: occhio sinistro. MA: Tempo di rottura OSDI: Indice delle malattie della superficie oculare. KPS Oxford: punteggio di colorazione Oxford. VFI: indice del campo visivo. MD: deviazione media. PSD: deviazione standard del pattern. PHQ-2: Questionario sulla salute del paziente-2. VFQ-39: Questionario sulle funzioni visive-39. Medie di: VFI/MD/PSD/BUT/Schirmer: medie di VFI/MD/PSD/BUT/Schirmer tra gli occhi. NA = non applicabile.

	GLA (n=21)	GLA_NT (n=9)	TP_NG (n=12)	p-value
Age (years)	73.91 (8.65)	73.22 (11.08)	76.25 (5.68)	0.346
Sex (Female)	13 (61.90%)	5 (55.56%)	9 (75.00%)	0.622
Comorbidities (Yes)	16 (76.19%)	3 (33.33%)	9 (75.00%)	0.057
Ocular Intervention (Yes)	20 (95.24%)	2 (22.22%)	7 (58.33%)	<0.001
N. of Active Principles in Therapy	2.24 (0.89)	NA	1.83 (0.84)	0.214
Years of Therapy	14.19 (13.12)	NA	17.92 (8.49)	0.308
Schirmer Test RE (mm)	8.33 (2.94)	11.11 (2.89)	10.75 (4.07)	0.052
Schirmer Test LE (mm)	9.38 (3.40)	11.33 (3.04)	10.00 (4.24)	0.395
Schirmer Test Mean (mm)	8.86 (2.94)	11.22 (2.96)	10.38 (3.88)	0.149
BUT RE (s)	5.62 (3.26)	7.11 (3.79)	4.67 (2.90)	0.181
BUT LE (s)	5.33 (3.45)	5.56 (4.00)	4.75 (2.99)	0.800
BUT Mean (s)	5.48 (3.21)	6.33 (3.32)	4.71 (2.94)	0.409
OSDI	28.26 (28.10)	26.96 (25.48)	16.77 (19.35)	0.348
KPS Oxford RE	1.67 (1.20)	0.22 (0.44)	1.42 (0.67)	<0.001
KPS Oxford LE	1.71 (1.15)	0.33 (0.71)	1.25 (0.75)	0.004
Visual Acuity RE (LogMAR)	0.19 (0.22)	0.13 (0.07)	0.05 (0.07)	0.060
Visual Acuity LE (LogMAR)	0.65 (2.15)	0.09 (0.08)	0.04 (0.07)	0.040
Intraocular Pressure RE (mmHg)	15.38 (2.36)	18.89 (5.26)	15.17 (1.70)	0.188

	GLA (n=21)	GLA_NT (n=9)	TP_NG (n=12)	p-value
Intraocular Pressure LE (mmHg)	16.05 (3.01)	18.56 (5.36)	14.50 (3.12)	0.336
VFI RE (%)	62.05 (29.46)	70.11 (27.03)	98.25 (1.42)	<0.001
VFI LE (%)	66.14 (28.50)	87.44 (12.71)	97.75 (1.55)	<0.001
VFI Mean (%)	64.10 (24.91)	78.78 (16.98)	98.00 (1.31)	<0.001
MD RE (dB)	-13.02 (8.80)	-10.35 (7.51)	-1.18 (1.81)	<0.001
MD LE (dB)	-11.85 (9.80)	-5.29 (4.93)	-1.21 (2.06)	<0.001
MD Mean (dB)	-12.44 (7.88)	-7.82 (5.56)	-1.19 (1.75)	<0.001
PSD RE	7.67 (3.54)	8.12 (1.88)	1.87 (0.65)	<0.001
PSD LE	6.17 (3.08)	5.32 (2.75)	2.06 (0.63)	<0.001
PSD Mean	6.92 (2.33)	6.72 (1.68)	1.96 (0.49)	<0.001
Clinical Dementia Rating	1.45 (1.55)	1.78 (3.51)	0.88 (0.88)	0.197
Mini-Mental State Examination	20.29 (3.45)	21.33 (4.33)	23.17 (3.16)	0.079
PHQ-2	2.95 (2.04)	2.89 (2.32)	1.67 (1.88)	0.571
Fall Risk (Yes)	7 (33.33%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0.015
VFQ-39 General Health	50.34 (17.16)	50.80 (17.49)	50.21 (18.45)	0.997
VFQ-39 General Vision	52.02 (24.12)	56.11 (20.77)	70.60 (13.68)	0.045
VFQ-39 Ocular Pain	64.52 (24.76)	75.00 (28.64)	69.79 (23.51)	0.438
VFQ-39 Near Activities	73.19 (24.71)	81.92 (18.03)	89.57 (13.13)	0.084
VFQ-39 Distance Activities	71.53 (26.18)	83.72 (17.81)	92.37 (10.58)	0.033
VFQ-39 Social Functioning	81.14 (27.88)	92.11 (8.95)	97.21 (5.45)	0.264
VFQ-39 Mental Health	62.44 (34.35)	74.44 (27.32)	91.67 (6.51)	0.008
VFQ-39 Role Difficulties	65.47 (40.78)	76.39 (40.24)	82.28 (30.73)	0.341
VFQ-39 Dependency	74.69 (32.62)	84.02 (26.36)	95.45 (10.11)	0.071
VFQ-39 Driving	64.26 (39.81)	90.27 (12.27)	86.41 (12.55)	0.333
VFQ-39 Color Vision	90.00 (18.85)	97.22 (8.33)	97.92 (7.22)	0.364
VFQ-39 Peripheral Vision	64.29 (23.15)	83.33 (21.65)	97.92 (7.22)	<0.001

La Figura 1 illustra il grafico radar dei punteggi VFQ-39 per i tre gruppi di pazienti.

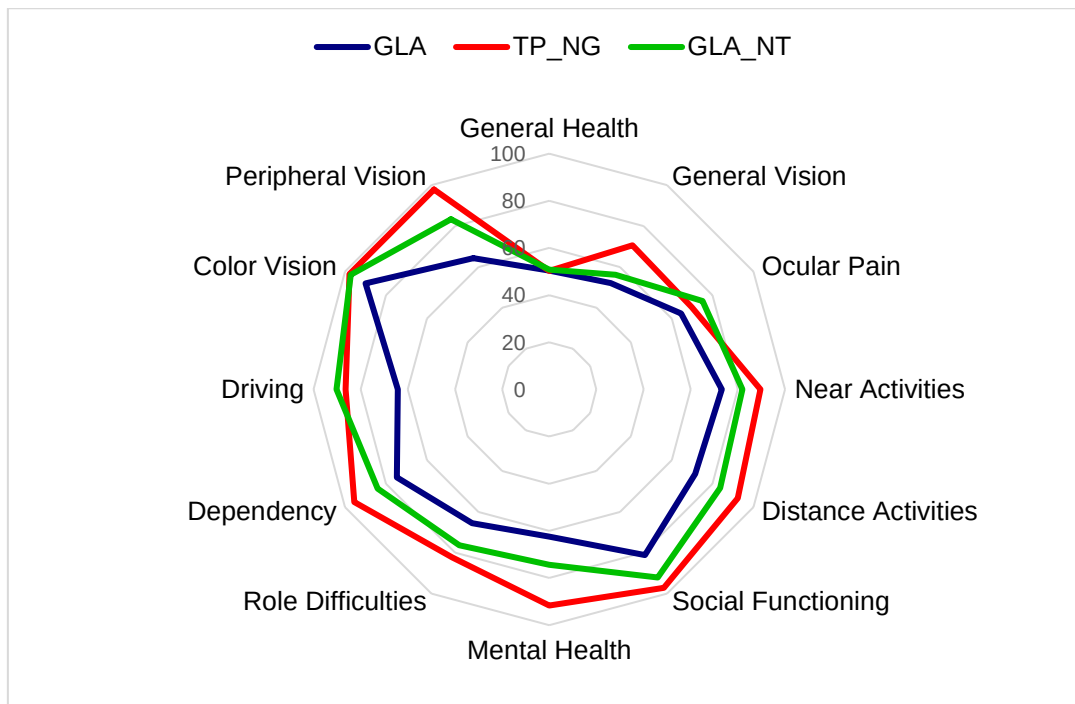


Figura 1 – Grafico radar dei punteggi del Visual Function Questionnaire-39 (VFQ-39), per i tre gruppi di pazienti in studio. GLA: Pazienti con glaucoma in terapia. TP_NG: pazienti senza glaucoma ma in terapia. GLA_NT: pazienti affetti da glaucoma che non fanno terapia.

I test di normalità hanno mostrato che la maggior parte delle variabili non seguiva una distribuzione normale (Shapiro-Wilk, $p < 0,05$ per la maggior parte delle variabili). Di conseguenza, è stato applicato il test di Kruskal-Wallis per valutare le differenze tra i tre gruppi di pazienti su più variabili cliniche, oppure il test di Mann-Whitney per i due gruppi sottoposti a terapia.

Per quanto riguarda le misurazioni della secchezza oculare, il test Kruskal-Wallis non ha rivelato differenze significative tra i gruppi della media del test di Schirmer, cioè la media tra gli occhi ($H = 3,806$, $p = 0,149$), media del BUT test ($H = 1,787$, $p = 0,409$) e nell'OSDI ($H = 2,110$, $p = 0,348$).

La Figura 2 mostra i boxplot della distribuzione di queste variabili. I tre gruppi hanno rivelato, invece, differenze significative nelle misure del danno del campo visivo, media VFI ($H = 26,207$, $p < 0,001$), media MD ($H = 22,810$, $p < 0,001$) e media PSD ($H = 25,169$, $p < 0,001$). Differenze significative tra i gruppi sono state riscontrate anche nelle sottoscale VFQ-39 di Visione generale ($H = 6,197$, $p = 0,045$), Attività a distanza ($H = 6,850$, $p = 0,033$), Salute mentale ($H = 9,704$, $p = 0,008$), e visione periferica ($H = 17,338$, $p < 0,001$). Non sono state riscontrate differenze tra i gruppi nelle scale cognitive Mini-Mental State Examination e Clinical Dementia Rating.

L'analisi post-hoc ha mostrato una media VFI significativamente migliore nel gruppo TP_NG rispetto al gruppo GLA ($p < 0,001$, dopo correzione Bonferroni per confronti multipli) e nel gruppo TP_NG rispetto al gruppo GLA_NT ($p = 0,004$, dopo correzione Bonferroni per confronti multipli) confronti), una media della MD significativamente migliore nel gruppo TP_NG rispetto al gruppo GLA ($p < 0,001$, dopo la correzione di Bonferroni per confronti multipli) e nel gruppo TP_NG rispetto al gruppo GLA_NT ($p = 0,011$, dopo la correzione di Bonferroni per confronti multipli), una media della PSD significativamente migliore nel gruppo TP_NG rispetto al gruppo GLA ($p < 0,001$, dopo la correzione di Bonferroni per confronti multipli) e nel gruppo TP_NG rispetto al gruppo GLA_NT ($p = 0,001$, dopo la correzione di Bonferroni per confronti multipli), come mostrato in Figura 3. Inoltre, i confronti post-hoc hanno mostrato un punteggio VFQ-39 per la visione generale significativamente più alto nel gruppo TP_NG rispetto al gruppo GLA ($p = 0,045$, dopo la correzione di Bonferroni per confronti multipli), un punteggio VFQ-39 per le attività a distanza significativamente più alto nel gruppo TP_NG rispetto al gruppo GLA ($p = 0,027$, dopo la correzione di Bonferroni per confronti multipli), un punteggio VFQ-39 sulla salute mentale significativamente più alto nel gruppo TP_NG rispetto al gruppo GLA ($p = 0,006$, dopo la correzione di Bonferroni per confronti multipli) e un punteggio significativo Punteggio VFQ-39 della visione periferica più elevato nel gruppo TP_NG rispetto al gruppo GLA ($p < 0,001$, dopo la correzione di Bonferroni per confronti multipli), come mostrato nella Figura 4.

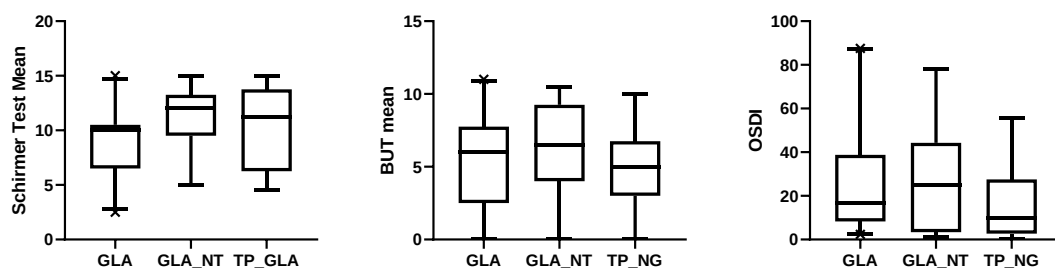


Figura 2 – Boxplot delle variabili cliniche correlate alla secchezza oculare: BUT Tempo di rottura del film lacrimale; OSDI: Indice delle malattie della superficie oculare. I valori sono le medie osservate per ciascun paziente. GLA: Pazienti con glaucoma in terapia. TP_NG: pazienti senza glaucoma ma in terapia. GLA_NT: pazienti affetti da glaucoma che non ricevono terapia.

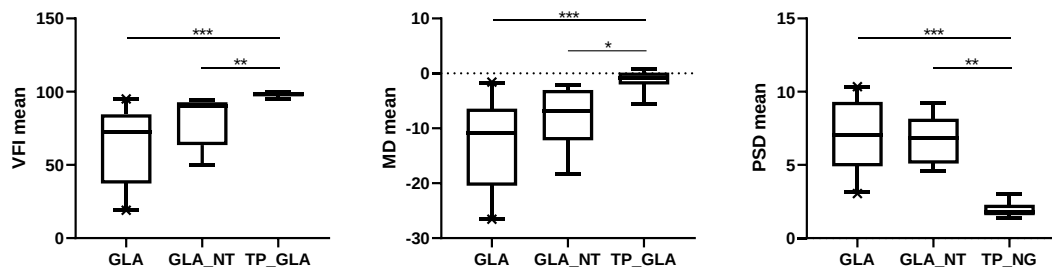


Figura 3 – Boxplot delle variabili cliniche legate al danno al campo visivo. VFI: indice del campo visivo. MD: deviazione media. PSD: deviazione standard del modello. GLA: Pazienti con glaucoma in terapia. TP_NG: pazienti senza glaucoma ma in terapia. GLA_NT: pazienti affetti da glaucoma che non ricevono terapia. * $p<0,05$, ** $p<0,01$, * $p<0,001$.**

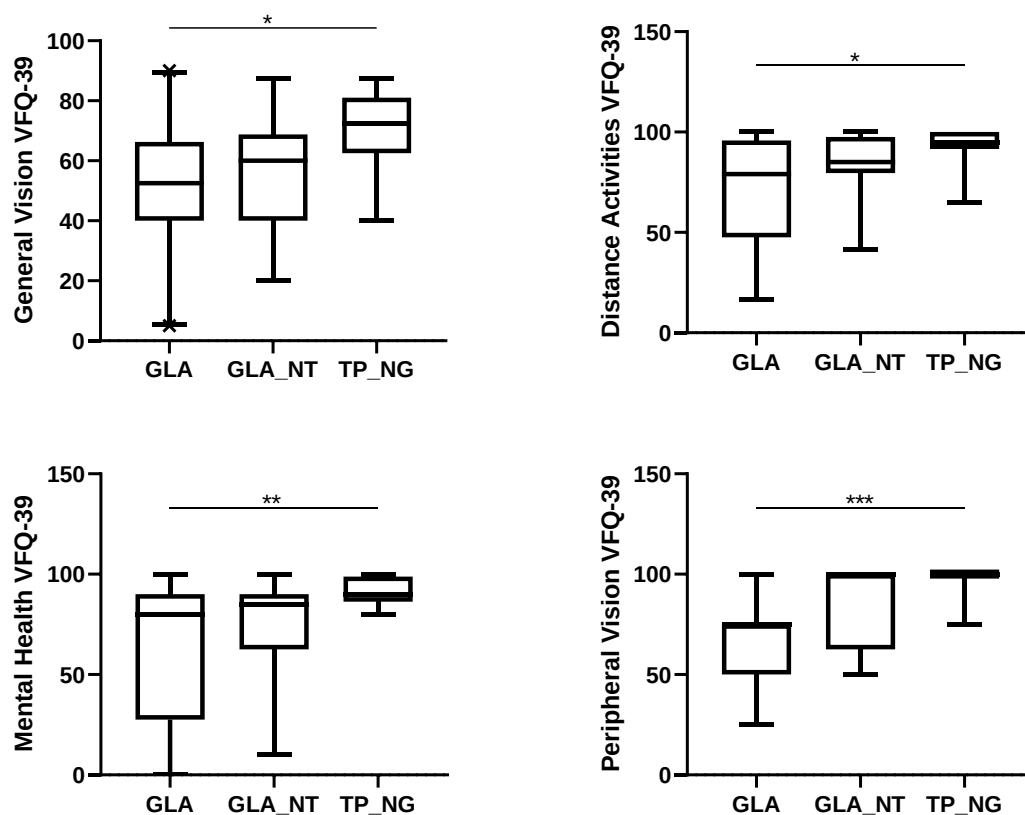


Figura 4 – Boxplot delle variabili cliniche relative al Visual Function Questionnaire-39 (VFQ-39). GLA: Pazienti con glaucoma in terapia. TP_NG: pazienti senza glaucoma ma in terapia. GLA_NT: pazienti affetti da glaucoma che non ricevono terapia. * $p<0,05$, ** $p<0,01$, * $p<0,001$.**

5.2 Associazione Tra Durata Della Terapia E Funzioni Cognitive

I risultati dell'analisi di correlazione tra gli anni di terapia (un proxy per la durata della malattia nel gruppo GLA) e le misure della funzione cognitiva nei due gruppi sottoposti a terapia (GLA, TP_NG) hanno mostrato che per il gruppo GLA gli anni di terapia erano negativamente correlato con la sottoscala VFQ-39 Mental Health (Spearman $\rho = -0,483$, $p = 0,026$), indicando che una durata più lunga della terapia era associata a un declino della salute mentale. È stata trovata anche una significativa correlazione negativa tra la durata della terapia e il funzionamento sociale VFQ-39 ($\rho = -0,444$, $p = 0,044$), suggerendo che una durata prolungata della malattia ha portato a una diminuzione dell'interazione sociale. Non è stata osservata alcuna correlazione significativa tra la durata della malattia e il Mini Mental Test, PHQ-2 o il Clinical Dementia Rating nel gruppo GLA. Nel gruppo TP_NG, l'analisi di correlazione ha rivelato una correlazione negativa tra gli anni di terapia e la misura della funzione cognitiva della dipendenza VFQ-39 ($\rho = -0,680$; $p = 0,021$).

L'analisi GLM multivariata condotta sulle sottoscale VFQ-39 rilevanti: Funzionamento Sociale, Salute Mentale, Difficoltà dei e Dipendenza da altre persone, ha mostrato che gli anni di Terapia hanno avuto un effetto significativo mediato dal Sesso (fattore di interazione: Anni di Terapia X Sesso) sulla Salute Mentale ($F(1,14) = 5,231$, $p = 0,038$, $\eta^2 = 0,272$) e funzionamento sociale ($F(1,14) = 10,122$, $p = 0,007$, $\eta^2 = 0,420$).

Il modello complessivo per la salute mentale aveva un R^2 di 0,815 (R^2 aggiustato = 0,603), indicando un elevato potere esplicativo. Il modello complessivo per il funzionamento sociale ha raggiunto un R^2 di 0,750 (R^2 corretto = 0,464), indicando un potere esplicativo moderato.

La Figura 5 mostra i grafici a dispersione e le relazioni lineari tra queste funzioni cognitive e la durata della terapia, per ciascun sesso.

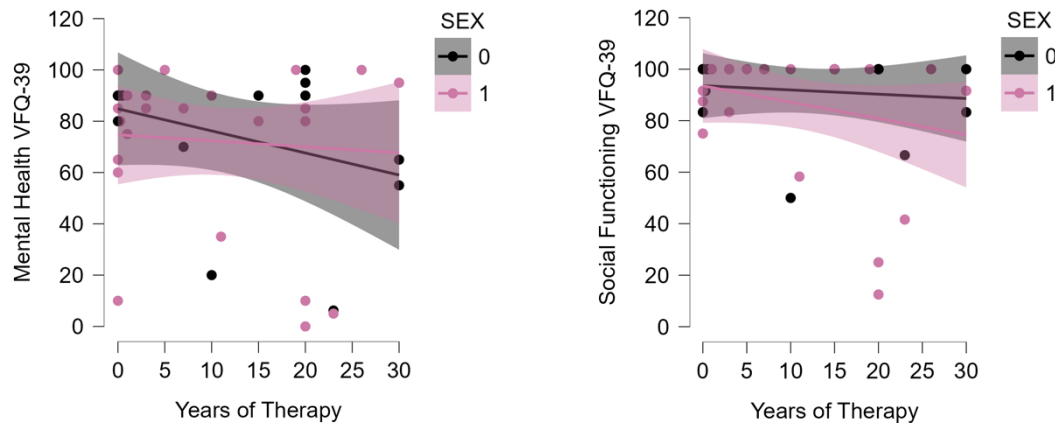


Figura 5 – Sottoscale Salute Mentale (a sinistra) e Funzionalità Sociale (a destra) del Visual Function Questionnaire-39 (VFQ-39) in funzione degli Anni di Terapia per i pazienti in terapia, con o senza glaucoma. I dati sono colorati in rosa per le femmine (SEX=1) e in grigio per i maschi (SEX=0). Le linee di regressione lineare sono riportate con aree ombreggiate che identificano gli errori standard.

Analizzando gli effetti del Numero di Principi Attivi sulle misure cognitive del VFQ-39, è stato osservato un effetto di interazione significativo tra lo stato di glaucoma e il numero di principi attivi sul Funzionamento Sociale ($F(1,24) = 5,683$, $p = 0,025$, $\eta^2 = 0,191$), sulla salute mentale ($F(1,24) = 4,502$, $p = 0,044$, $\eta^2 = 0,158$) e sulle difficoltà di ruolo ($F(1,24) = 8,328$, $p = 0,008$, $\eta^2 = 0,258$). In particolare, le medie di Salute Mentale sono inferiori per i pazienti con glaucoma rispetto ai pazienti senza glaucoma ma in terapia, quando assumono tre principi attivi ($t=3,547$, $p=0,002$ dopo correzione di Tukey), e inferiori per i pazienti con glaucoma che assumono tre principi attivi rispetto ai pazienti affetti da glaucoma che assumono due principi attivi. Tuttavia, questi effetti non persistono quando si aggiustano i dati per sesso, comorbidità ed età.

5.3 Associazione Tra Danno Del Campo Visivo E Funzioni Cognitive

L'analisi di correlazione eseguita su tutto il campione, ha rivelato che il funzionamento sociale VFQ-39 era correlato positivamente con la media VFI ($\rho = 0,348$, $p = 0,026$), media MD ($\rho = 0,382$, $p = 0,014$) e correlato negativamente con la media PSD ($\rho = -0,342$, $p = 0,029$). La salute mentale VFQ-39 era correlata positivamente con la media VFI ($\rho = 0,586$, $p < 0,001$), media MD ($\rho = 0,581$, $p < 0,001$) e negativamente correlata con la media PSD ($\rho = -0,567$, $p < 0,001$). Le difficoltà dei ruoli erano correlate positivamente con la media VFI ($\rho = 0,306$, $p = 0,052$, significatività marginale), media MD ($\rho = 0,339$, $p = 0,030$) e negativamente correlate con la media PSD ($\rho = -0,333$, $p = 0,033$). La dipendenza era correlata positivamente con la media VFI ($\rho = 0,487$, $p = 0,001$), media MD ($\rho = 0,503$, $p < 0,001$) e negativamente correlata con la media PSD ($\rho = -0,462$, $p < 0,001$).

Il test Kruskal-Wallis ha rivelato un punteggio VFQ-39 sulla salute mentale significativamente più alto per la categoria MD=1 rispetto alla categoria MD=3 ($p = 0,004$, dopo correzione Bonferroni per confronti multipli), un punteggio VFQ-39 sul funzionamento sociale significativamente più alto per la categoria MD =1 rispetto alla categoria MD=3 ($p = 0,039$, dopo la correzione di Bonferroni per confronti multipli), un punteggio di dipendenza VFQ-39 significativamente più alto per la categoria MD=1 rispetto alla categoria MD=3 ($p = 0,013$, dopo la correzione di Bonferroni per confronti multipli), un punteggio VFQ-39 sulla salute mentale significativamente più alto per la categoria PSD=1 rispetto alla categoria PSD=3 ($p = 0,007$, dopo la correzione Bonferroni per confronti multipli), un punteggio VFQ-39 sulla dipendenza significativamente più alto per la categoria PSD=1 rispetto alla categoria PSD= 3 ($p = 0,037$, dopo la correzione di Bonferroni per confronti multipli), un punteggio VFQ-39 sulla salute mentale significativamente più alto per la categoria VFI=1 rispetto alla categoria VFI=2 ($p = 0,033$, dopo la correzione di Bonferroni per confronti multipli). La Figura 6 riporta la Salute Mentale VFQ-39, il Funzionamento Sociale VFQ-39, la Dipendenza VFQ-39 per le tre categorie di MD.

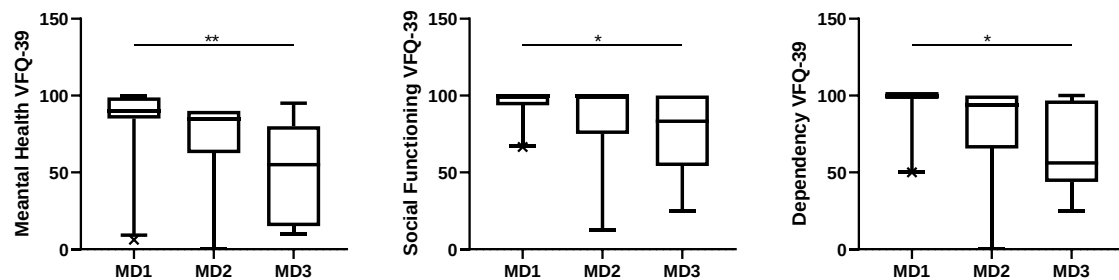


Figura 6 – Boxplot di Salute Mentale VFQ-39, Funzionamento Sociale VFQ-39, Dipendenza VFQ-39 per le tre categorie di MD. La maggior parte dei pazienti nella categoria MD=1 hanno punteggi VFQ-39 vicini al massimo (100%). * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

Il test di Mann-Whitney ha mostrato che i pazienti con glaucoma (GLA e GLA_NT) avevano valori medi di VFI, MD e PSD significativamente peggiori ($p < 0,001$), così come un peggioramento della salute mentale VFQ-39 ($p = 0,002$) e una dipendenza marginalmente peggiore. Punteggi VFQ-39 ($p = 0,055$) e Mini-Mental State Examination ($p = 0,052$), rispetto ai pazienti senza glaucoma (TP_NG).

Il modello lineare generalizzato costruito per valutare le associazioni tra i risultati cognitivi e le variabili che descrivono il danno al campo visivo dei pazienti affetti da glaucoma, non ha rivelato effetti significativi.

L'analisi di regressione logistica per identificare le misure specifiche di compromissione del campo visivo che aumentano la probabilità di grave deterioramento cognitivo nei pazienti, come riflesso nelle diverse sottoscale VFQ-39 e nel punteggio del Mini-Mental Test, ha mostrato che l'esito Difficoltà dei ruoli VFQ-39 era associato alla media MD (Wald = 5,302, $p = 0,021$, McFadden $R^2 = 0,177$), con valori più negativi della MD che aumentavano la probabilità di gravi difficoltà. L'esito Dipendenza VFQ-39 è stato associato alla media della PSD (Wald = 4,621, $p = 0,032$, McFadden $R^2 = 0,143$), con valori più alti della PSD che aumentavano la probabilità di dipendenza grave. Non è stata riscontrata alcuna influenza delle misurazioni del danno del campo visivo sulla probabilità di gravi problemi di salute mentale VFQ-39, funzionalità sociale VFQ-39 e Mini-Mental State Examination.

5.4 Associazione Tra Presenza Di Glaucoma, Trattamento E Secchezza Oculare

I risultati del GLM hanno rivelato un effetto principale significativo degli Anni di terapia sulla media del BUT test ($p = 0,002$, $\eta^2 = 0,401$) con valori del BUT stesso decrescenti all'aumentare della durata della terapia (vedere Figura 7), un effetto principale significativo del Numero di principi attivi sulla media del test di Schirmer ($p = 0,035$, $\eta^2 = 0,344$) con valori del test di Schirmer decrescenti all'aumentare del numero di principi attivi (vedere Figura 8), e sulla media del BUT ($p = 0,021$, $\eta^2 = 0,379$) con valori del BUT test decrescenti come il numero dei principi attivi aumenta (vedi Figura 9).

Il confronto post-hoc ha evidenziato una media del test di Schirmer più elevata, marginalmente significativa, per il gruppo di pazienti sottoposti a terapia con un principio attivo rispetto al gruppo sottoposto a terapia con due principi attivi ($p = 0,056$, dopo correzione Sidak) e rispetto al gruppo con tre principi attivi ($p = 0,063$, dopo correzione Sidak). Il confronto post-hoc ha mostrato una media del BUT test più alta, marginalmente significativa, per il gruppo di pazienti sottoposti a terapia con un principio attivo rispetto al gruppo con tre principi attivi ($p = 0,056$, dopo correzione Sidak). Inoltre, abbiamo riscontrato un effetto marginalmente significativo dell'interazione tra presenza di glaucoma e comorbidità sulla media del test di Schirmer ($p=0,079$, $\eta^2 = 0,151$) e un effetto significativo dell'interazione tra sesso e comorbidità sulla media del test di Schirmer ($p=0,046$, $\eta^2 = 0,185$) dell'interazione tra sesso e comorbidità sulla media del test di Schirmer ($p=0,046$, $\eta^2 = 0,185$) e marginalmente sulla media BUT ($p=0,054$, $\eta^2 = 0,173$).

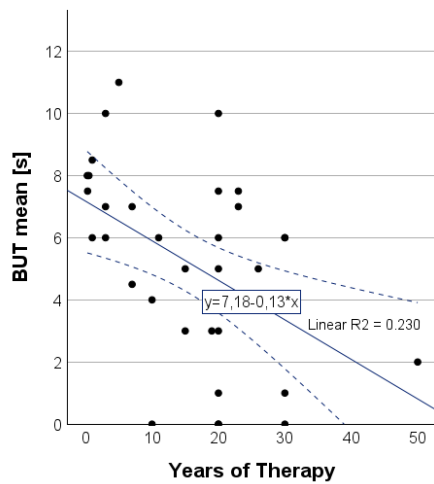


Figura 7 – Diagramma di dispersione dei dati medi BUT con anni di terapia di pazienti glaucomatosi e non glaucomatosi sottoposti a terapia. È stato rappresentato un adattamento lineare per scopi visivi: la media BUT diminuisce con l'aumentare della durata della terapia.

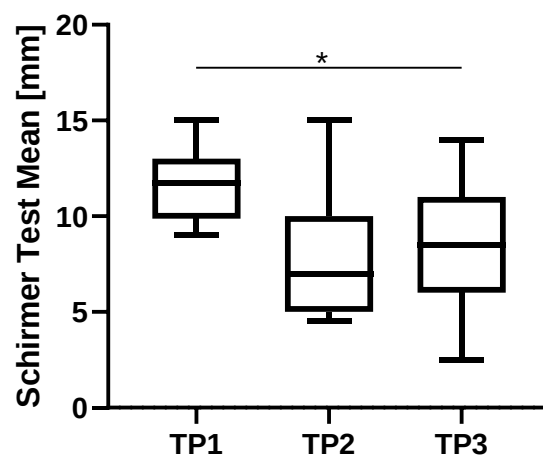


Figure 1 – Boxplots of Schirmer Test (averaged across eyes) data as function of the number of active principles used by patients undergoing therapy. TP1: one active principle; TP2: two active principles; TP3: three active principles. Only one patient was undergoing therapy with four active principles and was neglected for this representation. * $p < 0.05$.

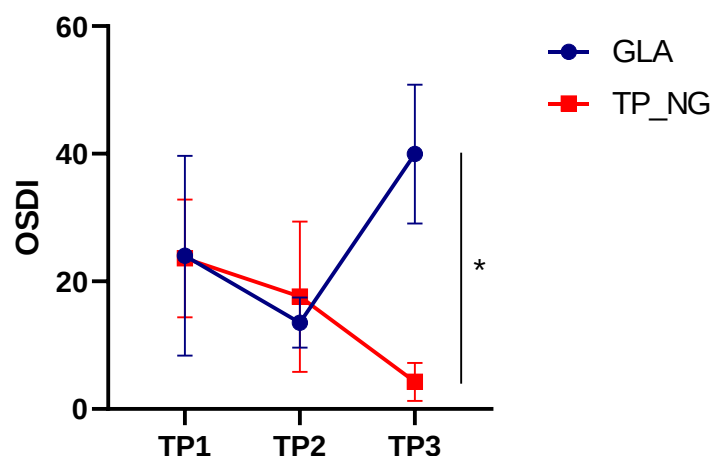


Figura 9– Boxplot dei dati medi del Break-up Time (BUT) (mediati tra gli occhi) in funzione del numero di principi attivi utilizzati dai pazienti sottoposti a terapia. TP1: un principio attivo; TP2: due principi attivi; TP3: tre principi attivi. Solo un paziente era sottoposto a terapia con quattro principi attivi ed è stato trascurato per questa rappresentazione. * $p < 0,05$

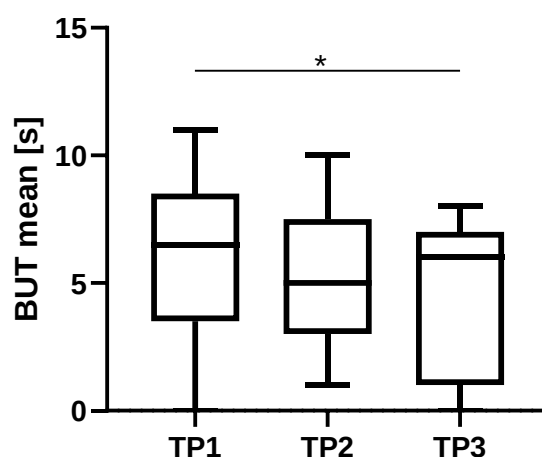


Figura 10 – Valori dell'indice di malattia della superficie oculare (OSDI) per i gruppi sottoposti a terapia. GLA: pazienti con glaucoma sottoposti a terapia. TP_NG: pazienti senza glaucoma ma sottoposti a terapia. TP1: un principio attivo; TP2: due principi attivi; TP3: tre principi attivi. * $p < 0,05$.

I risultati del GLM sul punteggio OSDI hanno mostrato che non vi era alcuna differenza tra i gruppi di pazienti GLA e TP_NG per quanto riguarda i loro valori OSDI. Il numero di principi attivi non ha avuto effetti significativamente diversi tra i gruppi sull'OSDI, anche se è osservabile un comportamento diverso della variazione dell'OSDI con l'aumento del numero di principi attivi tra i due gruppi (Figura 10). Un'analisi post-hoc ha rivelato che, per i pazienti che assumevano 3 principi attivi nella loro terapia, quelli con glaucoma (GLA) avevano un OSDI più elevato rispetto a quelli senza glaucoma (TP_NG).

5.5 Associazione Tra OSDI E Funzioni Cognitive

Nell'intero campione, i punteggi OSDI erano significativamente correlati negativamente con diverse sottoscale VFQ-39, indicando che punteggi OSDI più elevati erano associati a prestazioni cognitive e funzionali auto-riferite più scarse. Nello specifico, punteggi OSDI più alti erano collegati a punteggi più bassi in Visione generale (Spearman $\rho = -0,411$, $p = 0,007$), Dolore oculare ($\rho = -0,446$, $p = 0,003$), Attività vicine ($\rho = -0,696$, $p < 0,001$), Attività a distanza ($\rho = -0,451$, $p = 0,003$), Funzionalità sociale ($\rho = -0,407$, $p = 0,007$), Salute mentale ($\rho = -0,494$, $p < 0,001$), Dipendenza da altre persone ($\rho = -0,445$, $p = 0,004$), Guida ($\rho = -0,616$, $p < 0,001$), Visione dei colori ($\rho = -0,539$, $p < 0,001$) e Visione periferica ($\rho = -0,343$, $p = 0,026$). Questi risultati suggeriscono che l'aumento del disagio oculare o del carico di malattie superficiali, misurato dall'OSDI, è correlato al declino di vari aspetti della qualità della vita e del funzionamento cognitivo legati alla vista. Al contrario, i punteggi OSDI erano correlati positivamente con il PHQ-2 (Tau-b di Kendall = 0,251, $p = 0,030$) e i punteggi CDR (Tau-b di Kendall = 0,227, $p = 0,048$), suggerendo che un OSDI più elevato era associato a una peggiore salute mentale e maggiore deterioramento cognitivo.

Il GLM multivariato sui punteggi VFQ-39 ha rivelato un effetto di interazione significativo tra la presenza della terapia e l'OSDI per l'interazione sociale VFQ39 ($F(1,21) = 6,894$, $p = 0,016$, $\eta^2 = 0,247$), suggerendo che l'effetto dell'OSDI sull'interazione sociale varia in base al gruppo terapeutico. Questa interazione è stata significativa anche per la dipendenza da altre persone VFQ39 ($F(1,21) = 10,728$, $p = 0,004$, $\eta^2 = 0,338$), indicando che la percezione della dipendenza è più fortemente influenzata dall'OSDI nei pazienti sottoposti a terapia. Anche per la Salute Mentale è stato riscontrato un significativo effetto di interazione tra terapia e valori OSDI ($F(1,21) = 8,902$, $p = 0,004$, $\eta^2 = 0,338$).

L'interazione tra glaucoma e valori OSDI ha mostrato un effetto significativo sulle attività a visione per distanza VFQ39 ($F(1,21) = 11.304$, $p = .003$, $\eta^2 = .350$), interazione sociale VFQ39 ($F(1,21) = 19.626$, $p < .001$, $\eta^2 = .483$), Dipendenza VFQ39 ($F(1,21) = 11.538$, $p = .003$, $\eta^2 = .355$) e Salute mentale VFQ39 (SMVFQ39) ($F(1,21) = 6.544$, $p = 0,018$, $\eta^2 = 0,238$). Questi risultati indicano che nei pazienti affetti da glaucoma, l'impatto dell'OSDI su queste dimensioni, in particolare sulla salute mentale, è più pronunciato rispetto a quelli senza glaucoma. In particolare, tra i pazienti affetti da glaucoma, l'impatto negativo dell'aumento dell'OSDI sulle scale cognitive e funzionali è particolarmente forte, con una rapida diminuzione osservata quando i punteggi OSDI aumentano dall'intervallo OSDI = 3 (sintomi moderati) all'intervallo OSDI = 4 (sintomi gravi). Questo effetto è meno

pronunciato nel gruppo non affetto da glaucoma, suggerendo che i pazienti affetti da glaucoma sono più vulnerabili agli effetti della malattia della superficie oculare sugli esiti cognitivi e sulla qualità della vita (vedere Figura 11). Inoltre, i pazienti in terapia sperimentano un declino più marcato nei punteggi cognitivi e funzionali man mano che i loro livelli OSDI aumentano, soprattutto quando i punteggi OSDI si spostano dall'intervallo 3 all'intervallo 4. Ciò suggerisce che gli individui che ricevono la terapia potrebbero essere più sensibili all'impatto del peggioramento della superficie oculare. malattia sugli aspetti cognitivi e funzionali della loro vita quotidiana.

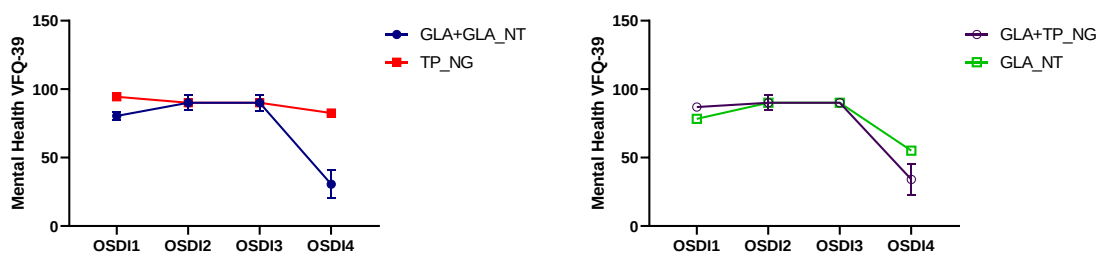


Figura 11 – Punteggi VFQ-39 sulla salute mentale in funzione dell'indice di malattia della superficie oculare (OSDI) per gruppi con e senza glaucoma (sinistra) e per gruppi in terapia o meno (destra). OSDI1: 0–12 o normale; OSDI2: 13–22 o lieve, OSDI3: 23–32 o moderato; OSDI4: 33–100 o sintomi gravi. GLA: pazienti con glaucoma sottoposti a terapia. TP_NG: pazienti senza glaucoma ma sottoposti a terapia. GLA_NT: pazienti con glaucoma non sottoposti a terapia.

VI. DISCUSSIONE

Nel nostro studio abbiamo trovato, considerando, tutti i pazienti insieme: che le sottoscale della interazione sociale, della salute mentale, della dipendenza da altre persone e della difficoltà dei ruoli del questionario VFQ-39 erano in correlazione con valori VFI, MD, PSD medi.

L'indice del campo visivo (VFI) è un parametro statistico dell'esame del campo visivo rappresenta una percentuale che riassume lo stato complessivo del campo visivo rispetto ai campi visivi aggiustati per età: questo parametro sottolinea l'importanza del campo visivo centrale. È meno influenzato dalle opacità dei mezzi diottrici (cataratta) ed è più accurato della Mean Deviation (MD) per il monitoraggio della progressione del glaucoma.

Si è visto che il VFI è direttamente correlato alla qualità della vita dei pazienti esaminati con questionari specifici, confermando che la funzione visiva residua è correlata alla qualità della vita nei pazienti con glaucoma, poiché più alto è il VFI, più alto è il punteggio medio totale del questionario, che è comprensivo di salute generale, vista generale e qualità della vita correlata alla vista. [188]

In letteratura, la relazione tra qualità della vita e indice del campo visivo non è stata affrontata spesso; ci sono solo pochi studi che riportano una qualche forma di associazione. Nel 2011, Sawada et al. [189] hanno riferito che il VFI era correlato alla qualità di vita esaminando il NEI-VFQ- 25 e che la correlazione era migliore rispetto alla MD.

Nel 2014, Lee et al. [190] hanno trovato una correlazione statisticamente significativa tra la riduzione del VFI binoculare medio e una qualità della vita peggiore (esaminata con il questionario GQL-15) e che il VFI era un indicatore migliore della QoL specifica del glaucoma rispetto ad altri parametri (spessore RNFL, IOP o PSD).

Gemma et al hanno rilevato una significativa relazione diretta del VFI con alcune sottoscale riguardanti attività a distanza, salute mentale, dipendenza, guida e visione periferica (per NEI-VFQ 25) e con la funzione (per GSS) su pazienti con glaucoma confermato, sottolineando un potenziale valore predittivo di questo parametro nella misura della QoL nei pazienti con glaucoma.

Nel nostro studio abbiamo trovato, inoltre, considerando il confronto fra tre categorie di MD ($MD1 > -6$; $-12 < MD2 > -6$; $MD3 < -12$): differenza significativa nella Salute Mentale fra MD1 e MD3; differenza significativa nella Interazione Sociale fra MD1 e MD3; differenza significativa nella Dipendenza da altre persone MD1 e MD3.

Anche Haymes et al. hanno riferito che la MD dell'occhio peggiore era quella più strettamente correlata però alle prestazioni di guida, [191].

Sebbene la MD sia uno degli indici principali utilizzati per valutare i campi visivi e quindi accertare la progressione della malattia, ha lo svantaggio di non porre sufficiente enfasi sulla parte centrale del campo visivo e potrebbe essere influenzata dalla cataratta.

Magacho et al hanno dimostrato che la MD è una variabile del campo visivo che misura la perdita di sensibilità nel campo visivo rispetto a individui della stessa età.

I valori negativi sono direttamente associati alla gravità. In questo modo, ci si aspetta che i valori di correlazione siano positivi, mostrando una relazione diretta tra la MD e la qualità della vita; ovvero, più grave è il difetto del campo visivo misurato dalla MD, peggiore è la qualità della vita in questi pazienti. [192]

Sebbene la MD possa essere alterata da perdite globali di sensibilità (come cataratta o edema corneale), abbiamo escluso tutte le altre variabili che potrebbero influenzare i risultati della MD non includendo nel nostro studio pazienti con cataratta evoluta e pazienti con opacità corneali.

Detto questo il VFI sembra essere un indice più preferibile rispetto a MD nella pratica clinica.

Ma i cambiamenti di entrambi si correlano con alterazione di alcune sottoclassi del VFQ-39. È stata riscontrata una forte correlazione tra VFQ-39 e gli indici MD e VFI sia per l'occhio migliore che per quello peggiore. Una correlazione simile è stata dimostrata con VFQ-25. Questi risultati sono in accordo con i dati precedenti [192] riportati in letteratura.

Anche Stephan Szegedi et al hanno trovato che i punteggi ottenuti dai questionari VFQ-39 e VFQ-25 erano significativamente più bassi nei pazienti con glaucoma in fase avanzata rispetto al glaucoma in fase iniziale. [193] Ciò è in accordo con i risultati pubblicati [194], [195]

Nella nostra valutazione abbiamo effettuato anche un confronto fra tre categorie PSD ($0 < \text{PSD1} < 2$, $2 < \text{PSD2} < 4$, $\text{PSD3} > 4$) : e abbiamo trovato una differenza significativa nella Salute Mentale fra PSD1 e PSD3; differenza significativa nella Dipendenza fra i tre gruppi. In disaccordo con quanto riportato in letteratura in quanto la PSD non ha mostrato una buona correlazione con i risultati della qualità della vita.

La perdita globale di sensibilità (come indicato dalla MD) è risultata essere una variabile migliore per valutare la qualità della vita nei pazienti affetti da glaucoma (come misurato dal VFQ) rispetto a quella localizzata della PSD. Ciò può essere spiegato dal fatto che la MD, almeno indirettamente, stima l'acuità visiva del paziente meglio della PSD che è intesa come

variabile che valuta le perdite localizzate nel campo visivo e di conseguenza è una misura diretta del danno glaucomatoso [196].

Invece Ren R et al hanno dimostrato che il danno al campo visivo quantificato da MD e PSD sia significativamente associato alla QoL correlata alla vista. [197]

PSD è spesso considerato un indicatore più specifico del danno campimetrico glaucomatoso rispetto a MD in quanto è stato progettato per enfatizzare le riduzioni localizzate della sensibilità; una situazione che potrebbe avere un effetto minore sulla qualità di vita correlata alla vista, a meno che non si verifichi in posizioni critiche come nella regione maculare. In quanto i pazienti potrebbero anche essere in grado di compensare il danno localizzato della VF utilizzando i movimenti oculari, qualcosa che non può essere fatto per compensare il danno generalizzato della VF. [198]

Sebbene PSD possa essere un indicatore migliore del danno precoce del campo visivo nei pazienti glaucomatosi rispetto a MD, il punteggio composito VFQ-25 è più fortemente associato alla componente diffusa del danno da VF nella misura in cui MD lo quantifica.

E' risaputo che la qualità della vita dipenderà molto probabilmente da entrambi gli occhi, sebbene lo stato dell'occhio con la vista migliore possa avere un'influenza maggiore, e i pazienti hanno maggiori probabilità di dipendere dai loro occhi migliori per svolgere le loro attività quotidiane. [199]

Nel nostro studio abbiamo rilevato che gli anni di Terapia influenzano la Funzionalità Sociale e la Salute Mentale ma l'effetto dipende dal Sesso (le femmine peggiorano più velocemente all'aumentare degli anni di terapia)

In accordo con i risultati di Gupta et al dove si evidenzia che oltre al numero di farmaci per il glaucoma utilizzati, anche la durata del glaucoma, e la presenza di glaucoma nella storia familiare erano fattori importanti correlati alla qualità della vita. [200]

Gli autori, inoltre, hanno evidenziato che i pazienti maschi avevano una qualità della vita correlata alla vista significativamente più alta: questi risultati sono in accordo con una precedente osservazione fatta dal Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study che ha scoperto che i partecipanti più giovani e le donne avevano maggiori probabilità di segnalare una diminuzione della QoL correlata alla vista [201].

Oltre alla differenza psicologica tra uomini e donne nel reagire alla diagnosi di una malattia cronica come il glaucoma, anche il desiderio di conoscere la malattia e quindi di comprenderne il potenziale impatto sulla vita quotidiana è diverso nei due sessi.

Anche in un altro lavoro precedente [202], è stato evidenziato come la conoscenza della malattia da parte del paziente sia correlata ad un tipo di reazione diversa al momento della

diagnosi in base al genere: le donne erano più interessate a conoscere la prevenzione, l'evoluzione e le cause del glaucoma e, dopo la diagnosi, hanno sviluppato una reazione di ansia e paura della cecità.

L'età al momento della visita e la quantità totale di anni di malattia erano significativamente correlati alla qualità della vita con una relazione indiretta. Una possibile spiegazione potrebbe essere che, poiché il glaucoma è una malattia cronica e progressiva, le persone anziane solitamente presentano punteggi VFI più bassi a causa della malattia stessa e della perdita fisiologica della funzione visiva con l'età [203].

Abbiamo anche dimostrato che il numero di principi attivi ha un effetto significativo sulla Salute Mentale, Interazione Sociale e Difficoltà nei ruoli, ma l'effetto è influenzato dalla presenza del Glaucoma.

Ad esempio solo i pazienti con glaucoma, i pazienti con instillano farmaci contenenti tre principi attivi hanno medie di Salute Mentale più basse.

I lavori precedenti hanno descritto che il numero di farmaci per il glaucoma utilizzati è stato il fattore più forte associato alla qualità della vita. I partecipanti hanno riferito che ciò ha influenzato era la visione da vicino, la funzione mentale, la dipendenza da altre persone e le loro condizioni oculari generali. [200]

Altri studi [204] hanno preso in considerazione che il deterioramento della qualità di vita nel glaucoma precoce è correlato agli effetti avversi, all'inconveniente e al costo dei farmaci anti-glaucoma, al peso psicologico della sofferenza di una malattia potenzialmente accecante e all'alterazione di alcuni aspetti della funzione visiva oltre alla sensibilità retinica, come la percezione del colore, la sensibilità al contrasto e la percezione del movimento e/o dell'equilibrio.

Abbiamo anche evidenziato una differenza significativa tra i pazienti che hanno il glaucoma e quelli che non ce l'hanno in Salute Mentale e marginalmente in Dipendenza ($p=0.055$) e MiniMental Test ($p=0.052$)

Infatti, lo studio di Khawaja et al. [205] ha mostrato che lo spessore dell'RNFL era associato alla funzione cognitiva, con misurazioni dell'RNFL più spesse correlate a punteggi più elevati nei test della funzione cognitiva, incluso il Mini Mental State Examination (MMSE) in forma abbreviata.

Anche Yochim et al. hanno riscontrato un decadimento cognitivo nel 44% di 41 pazienti anziani con glaucoma [158]. Evidenziando punteggi MMSE inferiori nei pazienti con glaucoma rispetto al gruppo dei controlli su individui sani.

Hagerman et al. hanno scoperto che il 32% dei pazienti con ipovisione presentava un decadimento cognitivo come determinato dal MMSE. [206].

Al contrario, Cumurcu et al. non ha mostrato differenze significative nel punteggio MMSE tra pazienti con glaucoma pseudoesfoliativo, pazienti con POAG e controlli sani [207]

Tutti i pazienti a prescindere dal gruppo: l'OSDI è correlato negativamente (quando aumenta l'OSDI, diminuisce la variabile cognitiva) con le sottoscale del VFQ39 visione generale, dolore oculare, attività da vicino, attività di distanza, interazione sociale, salute mentale, dipendenza, guida, visione dei colori, visione periferica, e correlato positivamente (quando aumenta uno, aumenta anche l'altro) con la scala PHQ2 e con Clinical Dementia Rating.

Per quanto riguarda le sottoscale del VFQ39, la presenza di terapia influenza le relazioni dell'OSDI con funzionalità sociale, salute mentale e dipendenza. La presenza del glaucoma influenza le relazioni dell'OSDI con attività a distanza, funzionalità sociale, salute mentale e dipendenza. In particolare, le funzionalità cognitive decrescono più velocemente con l'aumentare dell'OSDI da 3 a 4 nei gruppi con terapia rispetto al gruppo senza terapia, e nei gruppi con glaucoma rispetto a quello senza.

Gemma et al hanno rilevato che tutti i pazienti con Dry Eye Syndrome (DES) avevano punteggi della qualità di vita inferiori rispetto ai pazienti senza DES ovvero i pazienti che instillavano tre colliri al giorno avevano un dry Eye peggiore e diminuivano anche i valori della sottoscala dolore oculare e VFQ medi totali. [208]

Anche Nichols et al [209] che hanno valutato la performance e la ripetibilità del NEI-VFQ 25 nei pazienti con secchezza oculare. I pazienti con occhio secco avevano punteggi della sottoscala dolore oculare inferiori.

Tuttavia, va precisato che l'OSDI è mirato a valutare quanto i sintomi dell'occhio secco influenzino lo stato attuale del paziente (ad es. nella settimana passata), mentre il NEI-VFQ e il GSS possono essere più adatti a catturare l'impatto complessivo di una malattia oculare cronica sulla qualità della vita correlata alla vista. Questa apparente mancanza di associazione tra segni misurati e sintomi registrati è già stata dimostrata da alcuni studi precedenti che sottolineano che l'autovalutazione della gravità dell'occhio secco da parte del paziente può essere correlata in modo diverso ai segni oggettivi. [210]

I sintomi del DES potrebbero alterare la qualità della vita nel paziente glaucomatoso indipendentemente dalla progressione e dalla gravità della malattia. In oftalmologia, la disabilità è correlata principalmente alla vista compromessa, sebbene possa essere il risultato

di problemi emotivi o effetti collaterali causati dai trattamenti impiegati. I pazienti si preoccupano del peggioramento della disabilità ma anche del peggioramento dei sintomi. Lo stato della superficie oculare deve essere valutato regolarmente prima di iniziare una nuova terapia topica cronica per garantire la tempestiva rilevazione e il trattamento dei segni patologici sulla superficie oculare. Infatti, un DES diagnosticato erroneamente e di conseguenza non trattato può alterare la vista. Questi effetti negativi devono essere aggiunti all'evoluzione/progressione naturale del glaucoma. [210]

In Cina, uno studio trasversale basato sulla popolazione ha arruolato 229 soggetti della città di Shanghai incentrato sulla qualità della vita specifica della vista tramite NEI-VFQ-25 e ha rilevato che solo due sottoscale, dolore oculare e salute mentale, erano correlate a DES [211]. Mentre un altro studio comparativo trasversale che ha arruolato 77 pazienti ambulatoriali e 77 partecipanti generici con DES ha rilevato che il punteggio composito NEI-VFQ-25 aveva una correlazione negativa con il punteggio OSDI di tutti i partecipanti. La compromissione della VR-QoL ha una correlazione significativa con la gravità di DES [212]. Tuttavia, in questo studio, sono state trovate associazioni tra DED e tutte le 12 sottoscale NEI-VFQ, sebbene l'effetto fosse maggiore sulla vista generale. L'effetto della DES su tutte le etnie in questa indagine suggerisce che l'impatto della secchezza oculare sulla percezione da parte di un individuo della propria salute è sostanziale e di importanza come problema di salute pubblica.

Anche se i dati riportati in altri studi riportano una correlazione tra glaucoma e depressione. Come gli studi condotti in Australia, [213] Pechino [214] e Israele hanno osservato che i pazienti affetti da glaucoma non presentano un rischio più elevato di depressione. Infine, Wilson et al hanno scoperto che i pazienti affetti da glaucoma non auto-segnalano la depressione a un tasso più elevato rispetto ai controlli, [215] mentre non è stata segnalata alcuna differenza nelle scale di depressione tra pazienti affetti da glaucoma e pazienti sospetti di glaucoma in uno studio trasversale condotto negli Stati Uniti. [216]

I nostri risultati dimostrano una correlazione con l'OSDI e PHQ2.

I lavori scientifici in merito hanno rilevato che, DED, ansia e depressione possono condividere una fisiopatologia comune e le due malattie condividono fattori di rischio comuni, come essere di sesso femminile e vivere la menopausa, suggerendo che gli ormoni sessuali sono coinvolti in entrambe le malattie [217]. Inoltre, nel nostro studio è stata presentata una bassa correlazione tra sintomi di disagio e segni oggettivi nei pazienti con DED. Diversi studi hanno anche riportato che c'era una bassa correlazione tra la gravità dei sintomi della DED e i risultati dei test diagnostici clinici [218].

Livelli aumentati di citochine infiammatorie nel sangue e nelle lacrime dei pazienti con ansia e depressione porteranno all'attivazione del sistema citochinico cerebrale. [219]

VII. CONCLUSIONI E LIMITI

Questo studio presenta diversi limiti che dovrebbero essere riconosciuti. In primo luogo, la dimensione del campione era relativamente piccola, in particolare se divisa nei tre sottogruppi di pazienti con glaucoma in terapia, pazienti con glaucoma senza terapia e pazienti senza glaucoma ma in terapia. Il numero limitato di partecipanti in ciascun gruppo potrebbe aver ridotto il potere statistico di rilevare differenze o associazioni significative, portando potenzialmente a errori di tipo II.

In secondo luogo, il disegno trasversale dello studio limita la capacità di stabilire relazioni causali tra danno del campo visivo, durata della terapia, parametri della superficie oculare e funzione cognitiva. Sono necessari studi longitudinali per valutare le relazioni temporali e la causalità in modo più accurato.

Inoltre, lo studio si è basato su misure auto-riferite, come il questionario VFQ-39, per valutare la qualità della vita correlata alla funzione visiva. I dati auto-riportati sono soggetti a bias di ricordo e di desiderabilità sociale, che potrebbero influenzare l'accuratezza delle risposte.

Tuttavia, i potenziali fattori confondenti potrebbero non essere stati completamente controllati nelle analisi. Sebbene siano stati compiuti sforzi per includere covariate rilevanti quali età, sesso, livello di istruzione e comorbidità, altri fattori non misurati avrebbero potuto influenzare i risultati, come lo stato socioeconomico, l'aderenza alla terapia o le influenze ambientali.

Nonostante queste limitazioni, lo studio fornisce preziose informazioni sulle relazioni tra danno del campo visivo, durata della terapia, salute della superficie oculare e funzione cognitiva nei pazienti con glaucoma e in quelli in terapia.

In conclusione sia il glaucoma e che il Dry Eye tendono ad avere una correlazione con la sindrome depressiva e con una maggiore alterazione delle diverse funzionalità nella vita quotidiana.

Pertanto sarebbe fondamentale in alcuni casi un approccio multidisciplinare dei pazienti affetti da glaucoma al fine di garantire, nei casi più gravi, un trattamento combinato ovvero un adeguato controllo del glaucoma e dall'altro un percorso per i disturbi cognitivi al fine di migliorare anche l'aderenza alla terapia anti glaucoma che, per noi medici oculisti, talvolta permane come unico problema.

Si raccomandano ricerche future con campioni più ampi e diversificati e disegni longitudinali per confermare ed estendere questi risultati.

ABBREVIATIONS

GLA: Patients with glaucoma receiving therapy.

TP_NG: Patients without glaucoma but receiving therapy.

GLA_NT: Patients with glaucoma not receiving therapy.

RE: Right Eye.

LF: Left Eye.

BUT: Break-up Time

OSDI: Ocular Surface Disease Index.

KPS Oxford: Oxford Staining Score.

VFI: Visual Field Index.

MD: Mean Deviation.

PSD: Pattern Standard Deviation.

PHQ-2: Patient Health Questionnaire-2.

VFQ-39: Visual Function Questionnaire-39.

BIBLIOGRAFIA

- [1] R. R. A. Bourne *et al.*, “Causes of vision loss worldwide, 1990–2010: a systematic analysis,” *Lancet Glob Health*, vol. 1, no. 6, pp. e339–e349, Dec. 2013, doi: 10.1016/S2214-109X(13)70113-X.
- [2] K. Allison, D. Patel, and O. Alabi, “Epidemiology of Glaucoma: The Past, Present, and Predictions for the Future,” *Cureus*, Nov. 2020, doi: 10.7759/cureus.11686.
- [3] G. A. Stevens *et al.*, “Global Prevalence of Vision Impairment and Blindness,” *Ophthalmology*, vol. 120, no. 12, pp. 2377–2384, Dec. 2013, doi: 10.1016/j.ophtha.2013.05.025.
- [4] Y.-C. Tham, X. Li, T. Y. Wong, H. A. Quigley, T. Aung, and C.-Y. Cheng, “Global Prevalence of Glaucoma and Projections of Glaucoma Burden through 2040,” *Ophthalmology*, vol. 121, no. 11, pp. 2081–2090, Nov. 2014, doi: 10.1016/j.ophtha.2014.05.013.
- [5] R. R. A. Bourne *et al.*, “Number of People Blind or Visually Impaired by Glaucoma Worldwide and in World Regions 1990 – 2010: A Meta-Analysis,” *PLoS One*, vol. 11, no. 10, p. e0162229, Oct. 2016, doi: 10.1371/journal.pone.0162229.
- [6] S. E. Moroi *et al.*, “Long anterior zonules and pigment dispersion,” *Am J Ophthalmol*, vol. 136, no. 6, pp. 1176–1178, Dec. 2003, doi: 10.1016/S0002-9394(03)00657-3.
- [7] S. Drance, D. R. Anderson, and M. Schulzer, “Risk factors for progression of visual field abnormalities in normal-tension glaucoma,” *Am J Ophthalmol*, vol. 131, no. 6, pp. 699–708, Jun. 2001, doi: 10.1016/S0002-9394(01)00964-3.
- [8] L. Dandona *et al.*, “Angle-closure glaucoma in an urban population in southern india,” *Ophthalmology*, vol. 107, no. 9, pp. 1710–1716, Sep. 2000, doi: 10.1016/S0161-6420(00)00274-8.
- [9] L. P. Aiello *et al.*, “Vascular Endothelial Growth Factor in Ocular Fluid of Patients with Diabetic Retinopathy and Other Retinal Disorders,” *New England Journal of Medicine*, vol. 331, no. 22, pp. 1480–1487, Dec. 1994, doi: 10.1056/NEJM199412013312203.
- [10] L. M. Zangwill, “Discriminating Between Normal and Glaucomatous Eyes Using the Heidelberg Retina Tomograph, GDx Nerve Fiber Analyzer, and Optical Coherence Tomograph,” *Archives of Ophthalmology*, vol. 119, no. 7, p. 985, Jul. 2001, doi: 10.1001/archophth.119.7.985.
- [11] F. Ko, M. Papadopoulos, and P. T. Khaw, “Primary congenital glaucoma,” 2015, pp. 177–189. doi: 10.1016/bs.pbr.2015.06.005.
- [12] H. A. Quigley, J. Katz, R. J. Derick, D. Gilbert, and A. Sommer, “An Evaluation of Optic Disc and Nerve Fiber Layer Examinations in Monitoring Progression of Early Glaucoma Damage,” *Ophthalmology*, vol. 99, no. 1, pp. 19–28, Jan. 1992, doi: 10.1016/S0161-6420(92)32018-4.
- [13] J. B. Jonas, G. C. Gusek, and G. O. Naumann, “Optic disc, cup and neuroretinal rim size, configuration and correlations in normal eyes.,” *Invest Ophthalmol Vis Sci*, vol. 29, no. 7, pp. 1151–8, Jul. 1988.

- [14] H. A. Quigley, "Optic Nerve Damage in Human Glaucoma," *Archives of Ophthalmology*, vol. 99, no. 4, p. 635, Apr. 1981, doi: 10.1001/archopht.1981.03930010635009.
- [15] H. Lockwood *et al.*, "Lamina Cribrosa Microarchitecture in Normal Monkey Eyes Part 1: Methods and Initial Results," *Invest Ophthalmol Vis Sci*, vol. 56, no. 3, pp. 1618–1637, Mar. 2015, doi: 10.1167/iovs.14-15967.
- [16] C. F. Burgoyne, J. Crawford Downs, A. J. Bellezza, J.-K. Francis Suh, and R. T. Hart, "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*, vol. 24, no. 1, pp. 39–73, Jan. 2005, doi: 10.1016/j.preteyeres.2004.06.001.
- [17] I. A. Sigal *et al.*, "IOP-Induced Lamina Cribrosa Deformation and Scleral Canal Expansion: Independent or Related?," *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, vol. 52, no. 12, p. 9023, Nov. 2011, doi: 10.1167/iovs.11-8183.
- [18] C. J. Abbott, T. E. Choe, T. A. Lusardi, C. F. Burgoyne, L. Wang, and B. Fortune, "Evaluation of Retinal Nerve Fiber Layer Thickness and Axonal Transport 1 and 2 Weeks After 8 Hours of Acute Intraocular Pressure Elevation in Rats," *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, vol. 55, no. 2, p. 674, Feb. 2014, doi: 10.1167/iovs.13-12811.
- [19] J. M. Tielsch, "Hypertension, Perfusion Pressure, and Primary Open-angle Glaucoma," *Archives of Ophthalmology*, vol. 113, no. 2, p. 216, Feb. 1995, doi: 10.1001/archopht.1995.01100020100038.
- [20] M. E. Charlson *et al.*, "Nocturnal Systemic Hypotension Increases the Risk of Glaucoma Progression," *Ophthalmology*, vol. 121, no. 10, pp. 2004–2012, Oct. 2014, doi: 10.1016/j.ophtha.2014.04.016.
- [21] N. N. Osborne, C. Núñez-Álvarez, and S. del Olmo-Aguado, "The effect of visual blue light on mitochondrial function associated with retinal ganglions cells," *Exp Eye Res*, vol. 128, pp. 8–14, Nov. 2014, doi: 10.1016/j.exer.2014.08.012.
- [22] M. I. G. Lopez Sanchez, J. G. Crowston, D. A. Mackey, and I. A. Trounce, "Emerging Mitochondrial Therapeutic Targets in Optic Neuropathies," *Pharmacol Ther*, vol. 165, pp. 132–152, Sep. 2016, doi: 10.1016/j.pharmthera.2016.06.004.
- [23] C. C. Khor *et al.*, "Genome-wide association study identifies five new susceptibility loci for primary angle closure glaucoma," *Nat Genet*, vol. 48, no. 5, pp. 556–562, May 2016, doi: 10.1038/ng.3540.
- [24] J. N. C. Bailey *et al.*, "Genome-wide association analysis identifies TXNRD2, ATXN2 and FOXC1 as susceptibility loci for primary open-angle glaucoma," *Nat Genet*, vol. 48, no. 2, pp. 189–194, Feb. 2016, doi: 10.1038/ng.3482.
- [25] Y. H. Yücel, "Loss of Neurons in Magnocellular and Parvocellular Layers of the Lateral Geniculate Nucleus in Glaucoma," *Archives of Ophthalmology*, vol. 118, no. 3, p. 378, Mar. 2000, doi: 10.1001/archopht.118.3.378.
- [26] P. A. Sample, C. F. Bosworth, E. Z. Blumenthal, C. Girkin, and R. N. Weinreb, "Visual function-specific perimetry for indirect comparison of different ganglion cell populations in glaucoma," *Invest Ophthalmol Vis Sci*, vol. 41, no. 7, pp. 1783–90, Jun. 2000.

- [27] M. L. Crawford, R. S. Harwerth, E. L. Smith, S. Mills, and B. Ewing, "Experimental glaucoma in primates: changes in cytochrome oxidase blobs in V1 cortex.," *Invest Ophthalmol Vis Sci*, vol. 42, no. 2, pp. 358–64, Feb. 2001.
- [28] J. D. Pena *et al.*, "Increased elastin expression in astrocytes of the lamina cribrosa in response to elevated intraocular pressure.," *Invest Ophthalmol Vis Sci*, vol. 42, no. 10, pp. 2303–14, Sep. 2001.
- [29] B. Rojas *et al.*, "Microglia in mouse retina contralateral to experimental glaucoma exhibit multiple signs of activation in all retinal layers," *J Neuroinflammation*, vol. 11, no. 1, p. 133, Dec. 2014, doi: 10.1186/1742-2094-11-133.
- [30] A. Heijl, B. Bengtsson, L. Hyman, and M. C. Leske, "Natural History of Open-Angle Glaucoma," *Ophthalmology*, vol. 116, no. 12, pp. 2271–2276, Dec. 2009, doi: 10.1016/j.ophtha.2009.06.042.
- [31] K. E. Kim *et al.*, "Prevalence, Awareness, and Risk Factors of Primary Open-Angle Glaucoma," *Ophthalmology*, vol. 123, no. 3, pp. 532–541, Mar. 2016, doi: 10.1016/j.ophtha.2015.11.004.
- [32] "The advanced glaucoma intervention study (AGIS): 7. the relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration," *Am J Ophthalmol*, vol. 130, no. 4, pp. 429–440, Oct. 2000, doi: 10.1016/S0002-9394(00)00538-9.
- [33] D. F. Garway-Heath *et al.*, "Latanoprost for open-angle glaucoma (UKGTS): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial," *The Lancet*, vol. 385, no. 9975, pp. 1295–1304, Apr. 2015, doi: 10.1016/S0140-6736(14)62111-5.
- [34] A. R. Rudnicka, S. Mt-Isa, C. G. Owen, D. G. Cook, and D. Ashby, "Variations in Primary Open-Angle Glaucoma Prevalence by Age, Gender, and Race: A Bayesian Meta-Analysis," *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, vol. 47, no. 10, p. 4254, Oct. 2006, doi: 10.1167/iovs.06-0299.
- [35] M. C. Leske *et al.*, "Nine-Year Incidence of Open-Angle Glaucoma in the Barbados Eye Studies," *Ophthalmology*, vol. 114, no. 6, pp. 1058–1064, Jun. 2007, doi: 10.1016/j.ophtha.2006.08.051.
- [36] L. Xu, Y. Wang, S. Wang, Y. Wang, and J. B. Jonas, "High Myopia and Glaucoma Susceptibility," *Ophthalmology*, vol. 114, no. 2, pp. 216–220, Feb. 2007, doi: 10.1016/j.ophtha.2006.06.050.
- [37] S. A. Perera, "Refractive Error, Axial Dimensions, and Primary Open-Angle Glaucoma," *Archives of Ophthalmology*, vol. 128, no. 7, p. 900, Jul. 2010, doi: 10.1001/archophthalmol.2010.125.
- [38] N. Nagaoka *et al.*, "Glaucomatous-Type Optic Discs in High Myopia," *PLoS One*, vol. 10, no. 10, p. e0138825, Oct. 2015, doi: 10.1371/journal.pone.0138825.
- [39] X. Wang *et al.*, "Finite Element Analysis Predicts Large Optic Nerve Head Strains During Horizontal Eye Movements," *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, vol. 57, no. 6, p. 2452, May 2016, doi: 10.1167/iovs.15-18986.
- [40] X. Zhang *et al.*, "Socioeconomic Disparity in Use of Eye Care Services Among US Adults With Age-Related Eye Diseases," *JAMA Ophthalmol*, vol. 131, no. 9, p. 1198, Sep. 2013, doi: 10.1001/jamaophthalmol.2013.4694.

- [41] F. Topouzis *et al.*, “Factors Associated with Undiagnosed Open-Angle Glaucoma: The Thessaloniki Eye Study,” *Am J Ophthalmol*, vol. 145, no. 2, pp. 327-335.e1, Feb. 2008, doi: 10.1016/j.ajo.2007.09.013.
- [42] D. Zhao, J. Cho, M. H. Kim, D. S. Friedman, and E. Guallar, “Diabetes, Fasting Glucose, and the Risk of Glaucoma,” *Ophthalmology*, vol. 122, no. 1, pp. 72–78, Jan. 2015, doi: 10.1016/j.ophtha.2014.07.051.
- [43] M. Zhou, W. Wang, W. Huang, and X. Zhang, “Diabetes Mellitus as a Risk Factor for Open-Angle Glaucoma: A Systematic Review and Meta-Analysis,” *PLoS One*, vol. 9, no. 8, p. e102972, Aug. 2014, doi: 10.1371/journal.pone.0102972.
- [44] H. W. Bae, N. Lee, H. S. Lee, S. Hong, G. J. Seong, and C. Y. Kim, “Systemic Hypertension as a Risk Factor for Open-Angle Glaucoma: A Meta-Analysis of Population-Based Studies,” *PLoS One*, vol. 9, no. 9, p. e108226, Sep. 2014, doi: 10.1371/journal.pone.0108226.
- [45] D. Zhao, J. Cho, M. H. Kim, and E. Guallar, “The Association of Blood Pressure and Primary Open-Angle Glaucoma: A Meta-analysis,” *Am J Ophthalmol*, vol. 158, no. 3, pp. 615-627.e9, Sep. 2014, doi: 10.1016/j.ajo.2014.05.029.
- [46] J. H. Kang, S. J. Loomis, B. A. Rosner, J. L. Wiggs, and L. R. Pasquale, “Comparison of Risk Factor Profiles for Primary Open-Angle Glaucoma Subtypes Defined by Pattern of Visual Field Loss: A Prospective Study,” *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, vol. 56, no. 4, p. 2439, Apr. 2015, doi: 10.1167/iovs.14-16088.
- [47] X.-J. Zhao, C.-C. Yang, J.-C. Zhang, H. Zheng, P.-P. Liu, and Q. Li, “Obstructive Sleep Apnea and Retinal Nerve Fiber Layer Thickness,” *J Glaucoma*, vol. 25, no. 4, pp. e413–e418, Apr. 2016, doi: 10.1097/IJG.0000000000000349.
- [48] Y. E. Wang *et al.*, “Oral Contraceptive Use and Prevalence of Self-Reported Glaucoma or Ocular Hypertension in the United States,” *Ophthalmology*, vol. 123, no. 4, pp. 729–736, Apr. 2016, doi: 10.1016/j.ophtha.2015.11.029.
- [49] W. H. Morgan, D. Y. Yu, R. L. Cooper, V. A. Alder, S. J. Cringle, and I. J. Constable, “The influence of cerebrospinal fluid pressure on the lamina cribrosa tissue pressure gradient,” *Invest Ophthalmol Vis Sci*, vol. 36, no. 6, pp. 1163–72, May 1995.
- [50] M. O. Gordon, “The Ocular Hypertension Treatment Study,” *Archives of Ophthalmology*, vol. 120, no. 6, p. 714, Jun. 2002, doi: 10.1001/archophth.120.6.714.
- [51] J. B. Jonas and L. Holbach, “Central Corneal Thickness and Thickness of the Lamina Cribrosa in Human Eyes,” *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, vol. 46, no. 4, p. 1275, Apr. 2005, doi: 10.1167/iovs.04-0851.
- [52] M. E. Nongpiur *et al.*, “Lack of Association Between Corneal Hysteresis and Corneal Resistance Factor With Glaucoma Severity in Primary Angle Closure Glaucoma,” *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, vol. 56, no. 11, p. 6879, Oct. 2015, doi: 10.1167/iovs.15-17930.
- [53] A. C. Day *et al.*, “Central Corneal Thickness and Glaucoma in East Asian People,” *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, vol. 52, no. 11, p. 8407, Oct. 2011, doi: 10.1167/iovs.11-7927.
- [54] L.-L. Foo *et al.*, “Determinants of Angle Width in Chinese Singaporeans,” *Ophthalmology*, vol. 119, no. 2, pp. 278–282, Feb. 2012, doi: 10.1016/j.ophtha.2011.07.049.

- [55] S. Moghimi, F. Ramezani, M. He, A. L. Coleman, and S. C. Lin, "Comparison of Anterior Segment-Optical Coherence Tomography Parameters in Phacomorphic Angle Closure and Acute Angle Closure Eyes," *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, vol. 56, no. 13, p. 7611, Dec. 2015, doi: 10.1167/iovs.15-17336.
- [56] M. Yu, C. Lin, R. N. Weinreb, G. Lai, V. Chiu, and C. K.-S. Leung, "Risk of Visual Field Progression in Glaucoma Patients with Progressive Retinal Nerve Fiber Layer Thinning," *Ophthalmology*, vol. 123, no. 6, pp. 1201–1210, Jun. 2016, doi: 10.1016/j.ophtha.2016.02.017.
- [57] J. B. Jonas and W. M. Budde, "Diagnosis and pathogenesis of glaucomatous optic neuropathy: morphological aspects," *Supported by Deutsche Forschungsgemeinschaft (SFB 539), Prog Retin Eye Res*, vol. 19, no. 1, pp. 1–40, Jan. 2000, doi: 10.1016/S1350-9462(99)00002-6.
- [58] A. Belghith *et al.*, "Structural Change Can Be Detected in Advanced-Glaucoma Eyes," *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, vol. 57, no. 9, p. OCT511, Jul. 2016, doi: 10.1167/iovs.15-18929.
- [59] A. Iwase *et al.*, "The prevalence of primary open-angle glaucoma in Japanese," *Ophthalmology*, vol. 111, no. 9, pp. 1641–1648, Sep. 2004, doi: 10.1016/j.ophtha.2004.03.029.
- [60] H. Goldmann and Th. Schmidt, "Über Applanationstonometrie," *Ophthalmologica*, vol. 134, no. 4, pp. 221–242, 1957, doi: 10.1159/000303213.
- [61] L. A. Kerrigan-Baumrind, H. A. Quigley, M. E. Pease, D. F. Kerrigan, and R. S. Mitchell, "Number of ganglion cells in glaucoma eyes compared with threshold visual field tests in the same persons.," *Invest Ophthalmol Vis Sci*, vol. 41, no. 3, pp. 741–8, Mar. 2000.
- [62] T. Akagi *et al.*, "Microvascular Density in Glaucomatous Eyes With Hemifield Visual Field Defects: An Optical Coherence Tomography Angiography Study," *Am J Ophthalmol*, vol. 168, pp. 237–249, Aug. 2016, doi: 10.1016/j.ajo.2016.06.009.
- [63] Schmier, "Characteristics of respondents with glaucoma and dry eye in a national panel survey," *Clinical Ophthalmology*, p. 645, Nov. 2009, doi: 10.2147/OPTH.S8241.
- [64] H.-Y. Chen, C.-L. Lin, Y.-Y. Tsai, and C.-H. Kao, "Association between Glaucoma Medication Usage and Dry Eye in Taiwan," *Optometry and Vision Science*, vol. 92, no. 9, pp. e227–e232, Sep. 2015, doi: 10.1097/OPX.0000000000000667.
- [65] C. Erb, U. Gast, and D. Schremmer, "German register for glaucoma patients with dry eye. I. Basic outcome with respect to dry eye," *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, vol. 246, no. 11, pp. 1593–1601, Nov. 2008, doi: 10.1007/s00417-008-0881-9.
- [66] E. Kobia-Acquah *et al.*, "Assessment of Ocular Surface Disease in Glaucoma Patients in Ghana," *J Glaucoma*, vol. 30, no. 2, pp. 180–186, Feb. 2021, doi: 10.1097/IJG.0000000000001713.
- [67] C. Baudouin *et al.*, "Prevalence and Risk Factors for Ocular Surface Disease among Patients Treated over the Long Term for Glaucoma or Ocular Hypertension," *Eur J Ophthalmol*, vol. 23, no. 1, pp. 47–54, Jan. 2013, doi: 10.5301/ejo.5000181.

- [68] V. P. Costa, I. M. Marcon, R. P. Galvão Filho, and R. F. S. Malta, "The prevalence of ocular surface complaints in Brazilian patients with glaucoma or ocular hypertension," *Arq Bras Oftalmol*, vol. 76, no. 4, pp. 221–225, Aug. 2013, doi: 10.1590/S0004-27492013000400006.
- [69] N. Ruangvaravate, P. Prabhasawat, V. Vachirasakchai, and R. Tantimala, "High Prevalence of Ocular Surface Disease Among Glaucoma Patients in Thailand," *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*, vol. 34, no. 5, pp. 387–394, Jun. 2018, doi: 10.1089/jop.2017.0104.
- [70] A. Guarnieri, E. Carnero, A.-M. Bleau, B. Alfonso-Bartolozzi, and J. Moreno-Montañés, "Relationship between OSDI questionnaire and ocular surface changes in glaucomatous patients," *Int Ophthalmol*, vol. 40, no. 3, pp. 741–751, Mar. 2020, doi: 10.1007/s10792-019-01236-z.
- [71] P. M. Mathews, P. Y. Ramulu, D. S. Friedman, C. A. Utine, and E. K. Akpek, "Evaluation of Ocular Surface Disease in Patients with Glaucoma," *Ophthalmology*, vol. 120, no. 11, pp. 2241–2248, Nov. 2013, doi: 10.1016/j.ophtha.2013.03.045.
- [72] N. Ramli, G. Supramaniam, A. Samsudin, A. Juana, M. Zahari, and M. M. Choo, "Ocular Surface Disease in Glaucoma," *Optometry and Vision Science*, vol. 92, no. 9, pp. e222–e226, Sep. 2015, doi: 10.1097/OPX.0000000000000542.
- [73] A. B. C. Wong, M. T. M. Wang, K. Liu, Z. J. Prime, H. V. Danesh-Meyer, and J. P. Craig, "Exploring topical anti-glaucoma medication effects on the ocular surface in the context of the current understanding of dry eye," *Ocul Surf*, vol. 16, no. 3, pp. 289–293, Jul. 2018, doi: 10.1016/j.jtos.2018.03.002.
- [74] R. Arita *et al.*, "Comparison of the Long-Term Effects of Various Topical Antiglaucoma Medications on Meibomian Glands," *Cornea*, vol. 31, no. 11, pp. 1229–1234, Nov. 2012, doi: 10.1097/ICO.0b013e31823f8e7d.
- [75] A. Tomlinson *et al.*, "The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Report of the Diagnosis Subcommittee," *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, vol. 52, no. 4, p. 2006, Mar. 2011, doi: 10.1167/iovs.10-6997f.
- [76] E. V. M. J. KUPPENS, J. A. VAN BEST, C. C. STERK, and R. J. W. DE KEIZER, "Decreased Basal Tear Turnover in Patients With Untreated Primary Open-Angle Glaucoma," *Am J Ophthalmol*, vol. 120, no. 1, pp. 41–46, Jul. 1995, doi: 10.1016/S0002-9394(14)73757-2.
- [77] S. Lee, M. K. Kim, H. J. Choi, W. R. Wee, and D. M. Kim, "Comparative Cross-sectional Analysis of the Effects of Topical Antiglaucoma Drugs on the Ocular Surface," *Adv Ther*, vol. 30, no. 4, pp. 420–429, Apr. 2013, doi: 10.1007/s12325-013-0021-8.
- [78] T. Rolle, R. Spinetta, and R. Nuzzi, "Long term safety and tolerability of Tafluprost 0.0015% vs Timolol 0.1% preservative-free in ocular hypertensive and in primary open-angle glaucoma patients: a cross sectional study," *BMC Ophthalmol*, vol. 17, no. 1, p. 136, Dec. 2017, doi: 10.1186/s12886-017-0534-z.
- [79] A. Kamath, S. Satyanarayana, and F. Rodrigues, "Ocular Surface Changes in Primary Open Angle Glaucoma with Long Term Topical Anti Glaucoma Medication," *Med J Armed Forces India*, vol. 63, no. 4, pp. 341–345, Oct. 2007, doi: 10.1016/S0377-1237(07)80011-6.
- [80] "Ocular surface evaluation in eyes with chronic glaucoma on long term topical antiglaucoma therapy," *Int J Ophthalmol*, Jun. 2017, doi: 10.18240/ijo.2017.06.16.

- [81] E. Villani *et al.*, “The Ocular Surface in Medically Controlled Glaucoma: An In Vivo Confocal Study,” *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, vol. 57, no. 3, p. 1003, Mar. 2016, doi: 10.1167/iovs.15-17455.
- [82] G. C. M. Rossi, G. M. Pasinetti, L. Scudeller, M. Raimondi, S. Lanteri, and P. E. Bianchi, “Risk Factors to Develop Ocular Surface Disease in Treated Glaucoma or Ocular Hypertension Patients,” *Eur J Ophthalmol*, vol. 23, no. 3, pp. 296–302, May 2013, doi: 10.5301/ejo.5000220.
- [83] A. Camp *et al.*, “Dry eye specific quality of life in veterans using glaucoma drops,” *Contact Lens and Anterior Eye*, vol. 38, no. 3, pp. 220–225, Jun. 2015, doi: 10.1016/j.clae.2015.02.001.
- [84] G. C. M. Rossi, C. Tinelli, G. M. Pasinetti, G. Milano, and P. E. Bianchi, “Dry Eye Syndrome-Related Quality of Life in Glaucoma Patients,” *Eur J Ophthalmol*, vol. 19, no. 4, pp. 572–579, Jul. 2009, doi: 10.1177/112067210901900409.
- [85] S. Kumar, T. Singh, P. Ichhpujani, S. Vohra, and S. Thakur, “Correlation of Ocular Surface Disease and Quality of Life in Indian Glaucoma Patients: BAC-preserved versus BAC-free Travoprost,” *Turk J Ophthalmol*, vol. 50, no. 2, pp. 75–81, Apr. 2020, doi: 10.4274/tjo.galenos.2019.29000.
- [86] T. W. Samuelson *et al.*, “Quality of Life in Primary Open-Angle Glaucoma and Cataract: An Analysis of VFQ-25 and OSDI From the iStent inject® Pivotal Trial,” *Am J Ophthalmol*, vol. 229, pp. 220–229, Sep. 2021, doi: 10.1016/j.ajo.2021.03.007.
- [87] H. Uusitalo, E. Egorov, K. Kaarniranta, Y. Astakhov, and A. Ropo, “Benefits of switching from latanoprost to preservative-free tafluprost eye drops: a meta-analysis of two Phase IIIb clinical trials,” *Clinical Ophthalmology*, p. 445, Mar. 2016, doi: 10.2147/OPHT.S91402.
- [88] L. M. Nijm, L. De Benito-Llopis, G. C. Rossi, T. S. Vajaranant, and M. T. Coroneo, “Understanding the Dual Dilemma of Dry Eye and Glaucoma: An International Review,” *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*, vol. 9, no. 6, pp. 481–490, Nov. 2020, doi: 10.1097/APO.0000000000000327.
- [89] C. Baudouin *et al.*, “The Ocular Surface of Glaucoma Patients Treated over the Long Term Expresses Inflammatory Markers Related to Both T-Helper 1 and T-Helper 2 Pathways,” *Ophthalmology*, vol. 115, no. 1, pp. 109–115, Jan. 2008, doi: 10.1016/j.ophtha.2007.01.036.
- [90] K. H. Wan, L. J. Chen, and A. L. Young, “Depression and anxiety in dry eye disease: a systematic review and meta-analysis,” *Eye*, vol. 30, no. 12, pp. 1558–1567, Dec. 2016, doi: 10.1038/eye.2016.186.
- [91] Y. Wei and P. A. Asbell, “The Core Mechanism of Dry Eye Disease Is Inflammation,” *Eye & Contact Lens: Science & Clinical Practice*, vol. 40, no. 4, pp. 248–256, Jul. 2014, doi: 10.1097/ICL.0000000000000042.
- [92] Y. Zhou *et al.*, “Association Between Depression and Severity of Dry Eye Symptoms, Signs, and Inflammatory Markers in the DREAM Study,” *JAMA Ophthalmol*, vol. 140, no. 4, p. 392, Apr. 2022, doi: 10.1001/jamaophthalmol.2022.0140.
- [93] A. Labbé, Y. X. Wang, Y. Jie, C. Baudouin, J. B. Jonas, and L. Xu, “Dry eye disease, dry eye symptoms and depression: the Beijing Eye Study,” *British Journal of Ophthalmology*, vol. 97, no. 11, pp. 1399–1403, Nov. 2013, doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-303838.

- [94] K. C. Madhav, S. P. Sherchand, and S. Sherchan, "Association between screen time and depression among US adults," *Prev Med Rep*, vol. 8, pp. 67–71, Dec. 2017, doi: 10.1016/j.pmedr.2017.08.005.
- [95] "n-3 Fatty Acid Supplementation for the Treatment of Dry Eye Disease," *New England Journal of Medicine*, vol. 378, no. 18, pp. 1681–1690, May 2018, doi: 10.1056/NEJMoal709691.
- [96] B. D. Sullivan *et al.*, "An Objective Approach to Dry Eye Disease Severity," *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, vol. 51, no. 12, p. 6125, Dec. 2010, doi: 10.1167/iovs.10-5390.
- [97] P. G. Fine, "Long-Term Consequences of Chronic Pain: Mounting Evidence for Pain as a Neurological Disease and Parallels with Other Chronic Disease States," *Pain Medicine*, vol. 12, no. 7, pp. 996–1004, Jul. 2011, doi: 10.1111/j.1526-4637.2011.01187.x.
- [98] A. Galor *et al.*, "Neuropathic Ocular Pain due to Dry Eye Is Associated With Multiple Comorbid Chronic Pain Syndromes," *J Pain*, vol. 17, no. 3, pp. 310–318, Mar. 2016, doi: 10.1016/j.jpain.2015.10.019.
- [99] B. Pouyeh *et al.*, "Impact of Ocular Surface Symptoms on Quality of Life in a United States Veterans Affairs Population," *Am J Ophthalmol*, vol. 153, no. 6, pp. 1061–1066.e3, Jun. 2012, doi: 10.1016/j.ajo.2011.11.030.
- [100] A. Denoyer, G. Rabut, and C. Baudouin, "Tear Film Aberration Dynamics and Vision-Related Quality of Life in Patients with Dry Eye Disease," *Ophthalmology*, vol. 119, no. 9, pp. 1811–1818, Sep. 2012, doi: 10.1016/j.ophtha.2012.03.004.
- [101] W. Katon, A. Kleinman, and G. Rosen, "Depression and somatization: a review," *Am J Med*, vol. 72, no. 1, pp. 127–135, Jan. 1982, doi: 10.1016/0002-9343(82)90599-X.
- [102] C. A. Fernandez *et al.*, "Dry Eye Syndrome, Posttraumatic Stress Disorder, and Depression in an Older Male Veteran Population," *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, vol. 54, no. 5, p. 3666, May 2013, doi: 10.1167/iovs.13-11635.
- [103] M. Kawashima *et al.*, "Associations between Subjective Happiness and Dry Eye Disease: A New Perspective from the Osaka Study," *PLoS One*, vol. 10, no. 4, p. e0123299, Apr. 2015, doi: 10.1371/journal.pone.0123299.
- [104] S. E. Moss, R. Klein, and B. E. K. Klein, "Long-term Incidence of Dry Eye in an Older Population," *Optometry and Vision Science*, vol. 85, no. 8, pp. 668–674, Aug. 2008, doi: 10.1097/OPX.0b013e318181a947.
- [105] J. Wong, W. Lan, L. M. Ong, and L. Tong, "Non-hormonal Systemic Medications and Dry Eye," *Ocul Surf*, vol. 9, no. 4, pp. 212–226, Oct. 2011, doi: 10.1016/S1542-0124(11)70034-9.
- [106] E. Koçer, A. Koçer, M. Özsütçü, A. E. Dursun, and İ. Kirpınar, "Dry Eye Related to Commonly Used New Antidepressants," *J Clin Psychopharmacol*, vol. 35, no. 4, pp. 411–413, Aug. 2015, doi: 10.1097/JCP.0000000000000356.
- [107] P. G. Fine, "Long-Term Consequences of Chronic Pain: Mounting Evidence for Pain as a Neurological Disease and Parallels with Other Chronic Disease States," *Pain Medicine*, vol. 12, no. 7, pp. 996–1004, Jul. 2011, doi: 10.1111/j.1526-4637.2011.01187.x.

- [108] A. Galor *et al.*, “Neuropathic Ocular Pain due to Dry Eye Is Associated With Multiple Comorbid Chronic Pain Syndromes,” *J Pain*, vol. 17, no. 3, pp. 310–318, Mar. 2016, doi: 10.1016/j.jpain.2015.10.019.
- [109] B. Pouyeh *et al.*, “Impact of Ocular Surface Symptoms on Quality of Life in a United States Veterans Affairs Population,” *Am J Ophthalmol*, vol. 153, no. 6, pp. 1061–1066.e3, Jun. 2012, doi: 10.1016/j.ajo.2011.11.030.
- [110] A. Denoyer, G. Rabut, and C. Baudouin, “Tear Film Aberration Dynamics and Vision-Related Quality of Life in Patients with Dry Eye Disease,” *Ophthalmology*, vol. 119, no. 9, pp. 1811–1818, Sep. 2012, doi: 10.1016/j.opthta.2012.03.004.
- [111] W. Katon, A. Kleinman, and G. Rosen, “Depression and somatization: a review,” *Am J Med*, vol. 72, no. 1, pp. 127–135, Jan. 1982, doi: 10.1016/0002-9343(82)90599-X.
- [112] C. A. Fernandez *et al.*, “Dry Eye Syndrome, Posttraumatic Stress Disorder, and Depression in an Older Male Veteran Population,” *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, vol. 54, no. 5, p. 3666, May 2013, doi: 10.1167/iovs.13-11635.
- [113] M. Kawashima *et al.*, “Associations between Subjective Happiness and Dry Eye Disease: A New Perspective from the Osaka Study,” *PLoS One*, vol. 10, no. 4, p. e0123299, Apr. 2015, doi: 10.1371/journal.pone.0123299.
- [114] S. E. Moss, R. Klein, and B. E. K. Klein, “Long-term Incidence of Dry Eye in an Older Population,” *Optometry and Vision Science*, vol. 85, no. 8, pp. 668–674, Aug. 2008, doi: 10.1097/OPX.0b013e318181a947.
- [115] J. Wong, W. Lan, L. M. Ong, and L. Tong, “Non-hormonal Systemic Medications and Dry Eye,” *Ocul Surf*, vol. 9, no. 4, pp. 212–226, Oct. 2011, doi: 10.1016/S1542-0124(11)70034-9.
- [116] E. Koçer, A. Koçer, M. Özsütçü, A. E. Dursun, and İ. Kirpınar, “Dry Eye Related to Commonly Used New Antidepressants,” *J Clin Psychopharmacol*, vol. 35, no. 4, pp. 411–413, Aug. 2015, doi: 10.1097/JCP.0000000000000356.
- [117] A. Basilious, C. Y. Xu, and M. S. Malvankar-Mehta, “Dry eye disease and psychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis,” *Eur J Ophthalmol*, vol. 32, no. 4, pp. 1872–1889, Jul. 2022, doi: 10.1177/11206721211060963.
- [118] M. Ayaki, I. Toda, N. Tachi, K. Tsubota, and K. Negishi, “Preliminary report of improved sleep quality in patients with dry eye disease after initiation of topical therapy,” *Neuropsychiatr Dis Treat*, p. 329, Feb. 2016, doi: 10.2147/NDT.S94648.
- [119] J. A. Hallak, S. Tibrewal, N. Mohindra, X. Gao, and S. Jain, “Single Nucleotide Polymorphisms in the BDNF, VDR, and DNASE 1 Genes in Dry Eye Disease Patients: A Case-Control Study,” *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, vol. 56, no. 10, p. 5990, Sep. 2015, doi: 10.1167/iovs.15-17036.
- [120] R. Dana, J. L. Bradley, A. Guerin, I. Pivneva, A. M. Evans, and I. Ö. Stillman, “Comorbidities and Prescribed Medications in Patients With or Without Dry Eye Disease: A Population-Based Study,” *Am J Ophthalmol*, vol. 198, pp. 181–192, Feb. 2019, doi: 10.1016/j.ajo.2018.10.001.
- [121] A. Galor *et al.*, “Dry eye symptoms align more closely to non-ocular conditions than to tear film parameters,” *British Journal of Ophthalmology*, vol. 99, no. 8, pp. 1126–1129, Aug. 2015, doi: 10.1136/bjophthalmol-2014-306481.

- [122] J. B. Jonas, W. Bin Wei, L. Xu, M. Rietschel, F. Streit, and Y. X. Wang, “Self-rated depression and eye diseases: The Beijing Eye Study,” *PLoS One*, vol. 13, no. 8, p. e0202132, Aug. 2018, doi: 10.1371/journal.pone.0202132.
- [123] H. Liyue, P. P.-C. Chiang, S. C. Sung, and L. Tong, “Dry Eye-Related Visual Blurring and Irritative Symptoms and Their Association with Depression and Anxiety in Eye Clinic Patients,” *Curr Eye Res*, vol. 41, no. 5, pp. 590–599, May 2016, doi: 10.3109/02713683.2015.1056804.
- [124] N. S. Tiskaoglu *et al.*, “Dry Eye Disease in Patients with Newly Diagnosed Depressive Disorder,” *Curr Eye Res*, vol. 42, no. 5, pp. 672–676, May 2017, doi: 10.1080/02713683.2016.1236966.
- [125] S. L. James *et al.*, “Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017,” *The Lancet*, vol. 392, no. 10159, pp. 1789–1858, Nov. 2018, doi: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7.
- [126] B. Miljanović, R. Dana, D. A. Sullivan, and D. A. Schaumberg, “Impact of Dry Eye Syndrome on Vision-Related Quality of Life,” *Am J Ophthalmol*, vol. 143, no. 3, pp. 409–415.e2, Mar. 2007, doi: 10.1016/j.ajo.2006.11.060.
- [127] M. Uchino and D. A. Schaumberg, “Dry Eye Disease: Impact on Quality of Life and Vision,” *Curr Ophthalmol Rep*, vol. 1, no. 2, pp. 51–57, Jun. 2013, doi: 10.1007/s40135-013-0009-1.
- [128] M. S. Bitar, D. J. Olson, M. Li, and R. M. Davis, “The Correlation Between Dry Eyes, Anxiety and Depression: The Sicca, Anxiety and Depression Study,” *Cornea*, vol. 38, no. 6, pp. 684–689, Jun. 2019, doi: 10.1097/ICO.0000000000001932.
- [129] A. Galor *et al.*, “Incomplete response to artificial tears is associated with features of neuropathic ocular pain,” *British Journal of Ophthalmology*, vol. 100, no. 6, pp. 745–749, Jun. 2016, doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-307094.
- [130] A. E. Levitt *et al.*, “Evidence that dry eye represents a chronic overlapping pain condition,” *Mol Pain*, vol. 13, Jan. 2017, doi: 10.1177/1744806917729306.
- [131] E. Knop, N. Knop, T. Millar, H. Obata, and D. A. Sullivan, “The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Report of the Subcommittee on Anatomy, Physiology, and Pathophysiology of the Meibomian Gland,” *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, vol. 52, no. 4, p. 1938, Mar. 2011, doi: 10.1167/iovs.10-6997c.
- [132] M. Mrugacz, L. Ostrowska, A. Bryl, A. Szulc, B. Zelazowska-Rutkowska, and G. Mrugacz, “Pro-inflammatory cytokines associated with clinical severity of dry eye disease of patients with depression,” *Adv Med Sci*, vol. 62, no. 2, pp. 338–344, Sep. 2017, doi: 10.1016/j.advms.2017.03.003.
- [133] A. Labbé, Y. X. Wang, Y. Jie, C. Baudouin, J. B. Jonas, and L. Xu, “Dry eye disease, dry eye symptoms and depression: the Beijing Eye Study,” *British Journal of Ophthalmology*, vol. 97, no. 11, pp. 1399–1403, Nov. 2013, doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-303838.
- [134] N. Deschamps, X. Ricaud, G. Rabut, A. Labbé, C. Baudouin, and A. Denoyer, “The Impact of Dry Eye Disease on Visual Performance While Driving,” *Am J Ophthalmol*, vol. 156, no. 1, pp. 184–189.e3, Jul. 2013, doi: 10.1016/j.ajo.2013.02.019.

- [135] R. van der Vaart, M. A. Weaver, C. Lefebvre, and R. M. Davis, "The Association Between Dry Eye Disease and Depression and Anxiety in a Large Population-Based Study," *Am J Ophthalmol*, vol. 159, no. 3, pp. 470–474, Mar. 2015, doi: 10.1016/j.ajo.2014.11.028.
- [136] S. Grover *et al.*, "IPS multicentric study: Antidepressant prescription patterns," *Indian J Psychiatry*, vol. 55, no. 1, p. 41, 2013, doi: 10.4103/0019-5545.105503.
- [137] K. C. Liu, K. Huynh, J. Grubbs, and R. M. Davis, "Autoimmunity in the Pathogenesis and Treatment of Keratoconjunctivitis Sicca," *Curr Allergy Asthma Rep*, vol. 14, no. 1, p. 403, Jan. 2014, doi: 10.1007/s11882-013-0403-7.
- [138] A. H. Miller, V. Maletic, and C. L. Raison, "Inflammation and Its Discontents: The Role of Cytokines in the Pathophysiology of Major Depression," *Biol Psychiatry*, vol. 65, no. 9, pp. 732–741, May 2009, doi: 10.1016/j.biopsych.2008.11.029.
- [139] J. C. Felger and F. E. Lotrich, "Inflammatory cytokines in depression: Neurobiological mechanisms and therapeutic implications," *Neuroscience*, vol. 246, pp. 199–229, Aug. 2013, doi: 10.1016/j.neuroscience.2013.04.060.
- [140] A. Galor, "Painful Dry Eye Symptoms: A Nerve Problem or a Tear Problem?," *Ophthalmology*, vol. 126, no. 5, pp. 648–651, May 2019, doi: 10.1016/j.ophtha.2019.01.028.
- [141] M. R. Lovett-Barr, G. S. Mitchell, I. Satriotomo, and S. M. Johnson, "Serotonin-induced in vitro long-term facilitation exhibits differential pattern sensitivity in cervical and thoracic inspiratory motor output," *Neuroscience*, vol. 142, no. 3, pp. 885–892, Oct. 2006, doi: 10.1016/j.neuroscience.2006.06.036.
- [142] C.-H. Chen *et al.*, "Dry Eye Syndrome Risks in Patients With Fibromyalgia," *Medicine*, vol. 95, no. 4, p. e2607, Jan. 2016, doi: 10.1097/MD.0000000000002607.
- [143] A. Galor *et al.*, "Depression, Post-traumatic Stress Disorder, and Dry Eye Syndrome: A Study Utilizing the National United States Veterans Affairs Administrative Database," *Am J Ophthalmol*, vol. 154, no. 2, pp. 340–346.e2, Aug. 2012, doi: 10.1016/j.ajo.2012.02.009.
- [144] F. Tanriverdi, Z. Karaca, K. Unluhizarci, and F. Kelestimur, "The hypothalamo–pituitary–adrenal axis in chronic fatigue syndrome and fibromyalgia syndrome," *Stress*, vol. 10, no. 1, pp. 13–25, Jan. 2007, doi: 10.1080/10253890601130823.
- [145] J. M. Beni'tez-del-Castillo *et al.*, "Relation between Corneal Innervation with Confocal Microscopy and Corneal Sensitivity with Noncontact Esthesiometry in Patients with Dry Eye," *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, vol. 48, no. 1, p. 173, Jan. 2007, doi: 10.1167/iovs.06-0127.
- [146] A. London, I. Benhar, and M. Schwartz, "The retina as a window to the brain—from eye research to CNS disorders," *Nat Rev Neurol*, vol. 9, no. 1, pp. 44–53, Jan. 2013, doi: 10.1038/nrneurol.2012.227.
- [147] E. O. Oktem, E. Derle, S. Kibaroglu, C. Oktem, I. Akkoyun, and U. Can, "The relationship between the degree of cognitive impairment and retinal nerve fiber layer thickness," *Neurological Sciences*, vol. 36, no. 7, pp. 1141–1146, Jul. 2015, doi: 10.1007/s10072-014-2055-3.
- [148] H. A. Bayhan, S. Aslan Bayhan, A. Celikbilek, N. Tanik, and C. Gürdal, "Evaluation of the chorioretinal thickness changes in Alzheimer's disease using spectral-domain

- optical coherence tomography,” *Clin Exp Ophthalmol*, vol. 43, no. 2, pp. 145–151, Mar. 2015, doi: 10.1111/ceo.12386.
- [149] M. Gharbiya *et al.*, “Choroidal Thinning as a New Finding in Alzheimer’s Disease: Evidence from Enhanced Depth Imaging Spectral Domain Optical Coherence Tomography,” *Journal of Alzheimer’s Disease*, vol. 40, no. 4, pp. 907–917, May 2014, doi: 10.3233/JAD-132039.
 - [150] F. A. Medeiros, C. P. B. Gracitelli, E. R. Boer, R. N. Weinreb, L. M. Zangwill, and P. N. Rosen, “Longitudinal Changes in Quality of Life and Rates of Progressive Visual Field Loss in Glaucoma Patients,” *Ophthalmology*, vol. 122, no. 2, pp. 293–301, Feb. 2015, doi: 10.1016/j.ophtha.2014.08.014.
 - [151] S. Nickels *et al.*, “The National Eye Institute 25-Item Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25) – reference data from the German population-based Gutenberg Health Study (GHS),” *Health Qual Life Outcomes*, vol. 15, no. 1, p. 156, Dec. 2017, doi: 10.1186/s12955-017-0732-7.
 - [152] L. Quaranta, I. Riva, C. Gerardi, F. Oddone, I. Floriano, and A. G. P. Konstas, “Quality of Life in Glaucoma: A Review of the Literature,” *Adv Ther*, vol. 33, no. 6, pp. 959–981, Jun. 2016, doi: 10.1007/s12325-016-0333-6.
 - [153] P. Wostyn, K. Audenaert, and P. P. De Deyn, “Alzheimer’s disease and glaucoma: Is there a causal relationship?,” *British Journal of Ophthalmology*, vol. 93, no. 12, pp. 1557–1559, Dec. 2009, doi: 10.1136/bjo.2008.148064.
 - [154] T. D. L. Keenan, R. Goldacre, and M. J. Goldacre, “Associations between primary open angle glaucoma, Alzheimer’s disease and vascular dementia: record linkage study,” *British Journal of Ophthalmology*, vol. 99, no. 4, pp. 524–527, Apr. 2015, doi: 10.1136/bjophthalmol-2014-305863.
 - [155] S.-D. Chung, J.-D. Ho, C.-H. Chen, H.-C. Lin, M.-C. Tsai, and J.-J. Sheu, “Dementia is associated with open-angle glaucoma: a population-based study,” *Eye*, vol. 29, no. 10, pp. 1340–1346, Oct. 2015, doi: 10.1038/eye.2015.120.
 - [156] T. Cumurcu, B. E. Cumurcu, F. C. Celikel, and I. Etikan, “Depression and anxiety in patients with pseudoexfoliative glaucoma,” *Gen Hosp Psychiatry*, vol. 28, no. 6, pp. 509–515, Nov. 2006, doi: 10.1016/j.genhosppsy.2006.09.004.
 - [157] C. Güngen, T. Ertan, E. Eker, R. Yaşar, and F. Engin, “[Reliability and validity of the standardized Mini Mental State Examination in the diagnosis of mild dementia in Turkish population].,” *Türk Psikiyatri Derg*, vol. 13, no. 4, pp. 273–81, 2002.
 - [158] B. P. Yochim, A. E. Mueller, K. D. Kane, and M. Y. Kahook, “Prevalence of Cognitive Impairment, Depression, and Anxiety Symptoms Among Older Adults With Glaucoma,” *J Glaucoma*, vol. 21, no. 4, pp. 250–254, 2012, doi: 10.1097/IJG.0b013e3182071b7e.
 - [159] G. S. P. Mok, Y.-Y. Wu, K.-M. Lu, J. Wu, L.-K. Chen, and T.-H. Wu, “Evaluation of the screening power of Cognitive Abilities Screening Instrument for probable Alzheimer’s disease using voxel-based morphometry,” *Clin Imaging*, vol. 36, no. 1, pp. 46–53, Jan. 2012, doi: 10.1016/j.clinimag.2011.03.004.
 - [160] J. M. Jefferis *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*, vol. 20, no. 2, pp. 82–88, Apr. 2013, doi: 10.3109/09286586.2012.757626.

- [161] J. H. Park, R. M. Jun, and K.-R. Choi, "Significance of corneal biomechanical properties in patients with progressive normal-tension glaucoma," *British Journal of Ophthalmology*, vol. 99, no. 6, pp. 746–751, Jun. 2015, doi: 10.1136/bjophthalmol-2014-305962.
- [162] H. A. Bayhan, S. Aslan Bayhan, A. Celikbilek, N. Tanik, and C. Gürdal, "Evaluation of the chorioretinal thickness changes in <scp>A</scp> Alzheimer's disease using spectral-domain optical coherence tomography," *Clin Exp Ophthalmol*, vol. 43, no. 2, pp. 145–151, Mar. 2015, doi: 10.1111/ceo.12386.
- [163] K. Nouri-Mahdavi *et al.*, "Macular Ganglion Cell/Inner Plexiform Layer Measurements by Spectral Domain Optical Coherence Tomography for Detection of Early Glaucoma and Comparison to Retinal Nerve Fiber Layer Measurements," *Am J Ophthalmol*, vol. 156, no. 6, pp. 1297-1307.e2, Dec. 2013, doi: 10.1016/j.ajo.2013.08.001.
- [164] Y. Shen *et al.*, "The attenuation of retinal nerve fiber layer thickness and cognitive deterioration," *Front Cell Neurosci*, vol. 7, 2013, doi: 10.3389/fncel.2013.00142.
- [165] L. Quaranta, I. Riva, C. Gerardi, F. Oddone, I. Floriano, and A. G. P. Konstas, "Quality of Life in Glaucoma: A Review of the Literature," *Adv Ther*, vol. 33, no. 6, pp. 959–981, Jun. 2016, doi: 10.1007/s12325-016-0333-6.
- [166] S.-D. Chung, J.-D. Ho, C.-H. Chen, H.-C. Lin, M.-C. Tsai, and J.-J. Sheu, "Dementia is associated with open-angle glaucoma: a population-based study," *Eye*, vol. 29, no. 10, pp. 1340–1346, Oct. 2015, doi: 10.1038/eye.2015.120.
- [167] J. Alber *et al.*, "Developing retinal biomarkers for the earliest stages of Alzheimer's disease: What we know, what we don't, and how to move forward," *Alzheimer's & Dementia*, vol. 16, no. 1, pp. 229–243, Jan. 2020, doi: 10.1002/alz.12006.
- [168] J. K. H. Lim *et al.*, "The Eye As a Biomarker for Alzheimer's Disease," *Front Neurosci*, vol. 10, Nov. 2016, doi: 10.3389/fnins.2016.00536.
- [169] N. Gupta, "Human glaucoma and neural degeneration in intracranial optic nerve, lateral geniculate nucleus, and visual cortex," *British Journal of Ophthalmology*, vol. 90, no. 6, pp. 674–678, Jun. 2006, doi: 10.1136/bjo.2005.086769.
- [170] A. Martucci, M. Cesareo, N. Toschi, F. Garaci, G. Bagetta, and C. Nucci, "Brain networks reorganization and functional disability in glaucoma," 2020, pp. 65–76. doi: 10.1016/bs.pbr.2020.07.007.
- [171] F. Di Cio *et al.*, "Disruption of structural brain networks in Primary Open Angle Glaucoma," in *2020 42nd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine & Biology Society (EMBC)*, IEEE, Jul. 2020, pp. 1705–1708. doi: 10.1109/EMBC44109.2020.9175417.
- [172] S. A. Beshir, A. M. Aadithsoorya, A. Parveen, S. S. L. Goh, N. Hussain, and V. B. Menon, "Aducanumab Therapy to Treat Alzheimer's Disease: A Narrative Review," *Int J Alzheimers Dis*, vol. 2022, pp. 1–10, Mar. 2022, doi: 10.1155/2022/9343514.
- [173] C. Helmer *et al.*, "Is there a link between open-angle glaucoma and dementia?," *Ann Neurol*, vol. 74, no. 2, pp. 171–179, Aug. 2013, doi: 10.1002/ana.23926.
- [174] T. D. L. Keenan, R. Goldacre, and M. J. Goldacre, "Associations between primary open angle glaucoma, Alzheimer's disease and vascular dementia: record linkage study," *British Journal of Ophthalmology*, vol. 99, no. 4, pp. 524–527, Apr. 2015, doi: 10.1136/bjophthalmol-2014-305863.

Clinical and Experimental Ophthalmology, vol. 249, no. 11, pp. 1721–1727, Nov. 2011, doi: 10.1007/s00417-011-1779-5.

- [190] J. W. Lee, C. W. Chan, J. C. Chan, Q. Li, and J. S. Lai, “The association between clinical parameters and glaucoma-specific quality of life in Chinese primary open-angle glaucoma patients,” *Hong Kong Medical Journal*, Feb. 2014, doi: 10.12809/hkmj134062.
- [191] S. A. Haymes, R. P. LeBlanc, M. T. Nicolela, L. A. Chiasson, and B. C. Chauhan, “Glaucoma and On-Road Driving Performance,” *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, vol. 49, no. 7, p. 3035, Jul. 2008, doi: 10.1167/iovs.07-1609.
- [192] K. M. Kulkarni, J. R. Mayer, L. L. Lorenzana, J. S. Myers, and G. L. Spaeth, “Visual Field Staging Systems in Glaucoma and the Activities of Daily Living,” *Am J Ophthalmol*, vol. 154, no. 3, pp. 445–451.e3, Sep. 2012, doi: 10.1016/j.ajo.2012.03.030.
- [193] S. Szegedi, A. Boltz, E.-M. Scharinger, and P. V. Vécsei-Marlovits, “Quality of life in patients with glaucoma assessed by 39-item National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire (NEI VFQ-39),” *Graefe’s Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, vol. 260, no. 5, pp. 1623–1631, May 2022, doi: 10.1007/s00417-021-05434-3.
- [194] C. Wolfram, K. Lorenz, L. Breitschaidel, Y. Verboven, and N. Pfeiffer, “Health- and Vision-Related Quality of Life in Patients with Ocular Hypertension or Primary Open-Angle Glaucoma,” *Ophthalmologica*, vol. 229, no. 4, pp. 227–234, 2013, doi: 10.1159/000350553.
- [195] F. A. Medeiros, C. P. B. Gracitelli, E. R. Boer, R. N. Weinreb, L. M. Zangwill, and P. N. Rosen, “Longitudinal Changes in Quality of Life and Rates of Progressive Visual Field Loss in Glaucoma Patients,” *Ophthalmology*, vol. 122, no. 2, pp. 293–301, Feb. 2015, doi: 10.1016/j.ophtha.2014.08.014.
- [196] L. Magacho, F. Lima, A. C. Nery, A. Sagawa, B. Magacho, and M. Ávila, “Quality of life in glaucoma patients: Regression analysis and correlation with possible modifiers,” *Ophthalmic Epidemiol*, vol. 11, no. 4, pp. 263–270, Jan. 2004, doi: 10.1080/09286580490515251.
- [197] R. Ren *et al.*, “Anterior Lamina Cribrosa Surface Depth, Age, and Visual Field Sensitivity in the Portland Progression Project,” *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, vol. 55, no. 3, p. 1531, Mar. 2014, doi: 10.1167/iovs.13-13382.
- [198] R. Kothari, P. Bokariya, R. Singh, S. Singh, and P. Narang, “Correlation of pattern reversal visual evoked potential parameters with the pattern standard deviation in primary open angle glaucoma,” *Int J Ophthalmol*, vol. 7, no. 2, pp. 326–9, 2014, doi: 10.3980/j.issn.2222-3959.2014.02.24.
- [199] R. McKean-Cowdin, R. Varma, J. Wu, R. D. Hays, and S. P. Azen, “Severity of Visual Field Loss and Health-related Quality of Life,” *Am J Ophthalmol*, vol. 143, no. 6, pp. 1013–1023, Jun. 2007, doi: 10.1016/j.ajo.2007.02.022.
- [200] V. Gupta, P. Dutta, M. OV, K. S. Kapoor, R. Sihota, and G. Kumar, “Effect of Glaucoma on the Quality of Life of Young Patients,” *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, vol. 52, no. 11, p. 8433, Oct. 2011, doi: 10.1167/iovs.11-7551.
- [201] N. K. Janz, P. A. Wren, P. R. Lichter, D. C. Musch, B. W. Gillespie, and K. E. Guire, “Quality of life in newly diagnosed glaucoma patients,” *Ophthalmology*, vol. 108, no. 5, pp. 887–897, May 2001, doi: 10.1016/S0161-6420(00)00624-2.

- [202] G. C. Maria Rossi, “Age and Gender Influence Reaction to Glaucoma Diagnosis,” *European Ophthalmic Review*, vol. 12, no. 2, p. 85, 2018, doi: 10.17925/EOR.2018.12.2.85.
- [203] E. Rulli *et al.*, “Visual field loss and vision-related quality of life in the Italian Primary Open Angle Glaucoma Study,” *Sci Rep*, vol. 8, no. 1, p. 619, Jan. 2018, doi: 10.1038/s41598-017-19113-z.
- [204] E. W. Chan *et al.*, “Glaucoma and Associated Visual Acuity and Field Loss Significantly Affect Glaucoma-Specific Psychosocial Functioning,” *Ophthalmology*, vol. 122, no. 3, pp. 494–501, Mar. 2015, doi: 10.1016/j.ophtha.2014.09.030.
- [205] A. P. Khawaja *et al.*, “Retinal Nerve Fiber Layer Measures and Cognitive Function in the EPIC-Norfolk Cohort Study,” *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, vol. 57, no. 4, p. 1921, Apr. 2016, doi: 10.1167/iovs.16-19067.
- [206] H. E. Whitson *et al.*, “A Low-Vision Rehabilitation Program for Patients With Mild Cognitive Deficits,” *JAMA Ophthalmol*, vol. 131, no. 7, p. 912, Jul. 2013, doi: 10.1001/jamaophthalmol.2013.1700.
- [207] T. Cumurcu, B. E. Cumurcu, F. C. Celikel, and I. Etikan, “Depression and anxiety in patients with pseudoexfoliative glaucoma,” *Gen Hosp Psychiatry*, vol. 28, no. 6, pp. 509–515, Nov. 2006, doi: 10.1016/j.genhosppsych.2006.09.004.
- [208] G. C. M. Rossi, C. Tinelli, G. M. Pasinetti, G. Milano, and P. E. Bianchi, “Dry Eye Syndrome-Related Quality of Life in Glaucoma Patients,” *Eur J Ophthalmol*, vol. 19, no. 4, pp. 572–579, Jul. 2009, doi: 10.1177/112067210901900409.
- [209] K. K. Nichols, G. L. Mitchell, and K. Zadnik, “Performance and Repeatability of the NEI-VFQ-25 in Patients With Dry Eye,” *Cornea*, vol. 21, no. 6, pp. 578–583, Aug. 2002, doi: 10.1097/00003226-200208000-00009.
- [210] K. K. Nichols, J. J. Nichols, M. MPH, and G. L. Mitchell, “The Lack of Association Between Signs and Symptoms in Patients With Dry Eye Disease,” *Cornea*, vol. 23, no. 8, pp. 762–770, Nov. 2004, doi: 10.1097/01.ico.0000133997.07144.9e.
- [211] Q. Le, X. Zhou, L. Ge, L. Wu, J. Hong, and J. Xu, “Impact of Dry Eye Syndrome on Vision-Related Quality of Life in a Non-Clinic-Based General Population,” *BMC Ophthalmol*, vol. 12, no. 1, p. 22, Dec. 2012, doi: 10.1186/1471-2415-12-22.
- [212] Q. Le *et al.*, “Comparison on the vision-related quality of life between outpatients and general population with dry eye syndrome,” *Acta Ophthalmol*, vol. 92, no. 2, Mar. 2014, doi: 10.1111/aos.12204.
- [213] R. Eramudugolla, J. Wood, and K. J. Anstey, “Co-morbidity of depression and anxiety in common age-related eye diseases: a population-based study of 662 adults,” *Front Aging Neurosci*, vol. 5, 2013, doi: 10.3389/fnagi.2013.00056.
- [214] J. B. Jonas, W. Bin Wei, L. Xu, M. Rietschel, F. Streit, and Y. X. Wang, “Self-rated depression and eye diseases: The Beijing Eye Study,” *PLoS One*, vol. 13, no. 8, p. e0202132, Aug. 2018, doi: 10.1371/journal.pone.0202132.
- [215] A. J. Thau *et al.*, “Depression and quality of life in a community-based glaucoma-screening project,” *Canadian Journal of Ophthalmology*, vol. 53, no. 4, pp. 354–360, Aug. 2018, doi: 10.1016/j.cjco.2017.10.009.

- [216] K. W. Kim *et al.*, “Association between Depression and Dry Eye Disease in an Elderly Population,” *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, vol. 52, no. 11, p. 7954, Oct. 2011, doi: 10.1167/iovs.11-8050.
- [217] S. Tastan, E. Iyigun, A. Bayer, and C. Acikel, “Anxiety, Depression, and Quality of Life in Turkish Patients with Glaucoma,” *Psychol Rep*, vol. 106, no. 2, pp. 343–357, Apr. 2010, doi: 10.2466/pr0.106.2.343-357.
- [218] B. D. Sullivan *et al.*, “Correlations between commonly used objective signs and symptoms for the diagnosis of dry eye disease: clinical implications,” *Acta Ophthalmol*, vol. 92, no. 2, pp. 161–166, Mar. 2014, doi: 10.1111/aos.12012.
- [219] X. Zhang, Y. Yin, L. Yue, and L. Gong, “Selective Serotonin Reuptake Inhibitors Aggravate Depression-Associated Dry Eye Via Activating the NF- κ B Pathway,” *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, vol. 60, no. 1, p. 407, Jan. 2019, doi: 10.1167/iovs.18-25572.

