

Glokom Tanı ve Tedavisinde Lamina Kribroza'nın Görüntülenmesi

Imaging of Lamina Cribrosa in Diagnosis and Management of Glaucoma

Tarkan MUMCUOĞLU¹

ÖZ

Dünyada körlüğün ikinci en yaygın nedeni olan glokom, retina ganglion hücrelerinin (RGH) kaybından kaynaklanır. Lamina kribroza, glokomda aksonal hasarın olduğu alan olarak kabul edilir. Miyelinsiz RGH aksonlarının yapısal olarak lamina kribroza tarafından desteklendiği düşünülmektedir. Lamina kribrozanın deformasyonu, optik sinir lifleri içindeki aksoplazmik akımı bozarak RGH'nin apoptozu sonucu glokomatöz optik nöropati gelişimine neden olduğu öne sürülmektedir. Glokomda lamina kribrozanın yapısal değişiklikleri histopatoloji ile büyük oranda değerlendirilmiş olsa da yakın zamana kadar in vivo görüntülenebilmesi sınırlı olmaktadır. Geliştirilmiş derin ve tarama kaynaklı görüntüleme gibi optik koherens tomografideki son gelişmeler, daha derin oküler tabakaların görüntülenmesini sağlamıştır. Posterior laminar yer değiştirme, fokal laminar defektler ve lamina kribrozanın kalınlık değişiklikleri canlı insan gözündeki glokoma bağlı yapısal ve fonksiyonel değişikliklerle ilişkilidir. Lamina kribrozanın görüntülenmesi, glokom patogenezinin daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunabilir ve laminar yapıların niceliksel ölçümü potansiyel bir biyolojik belirteç olarak glokomun teşhis edilmesine ve yönetilmesine yardımcı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Glokom, lamina kribroza, optik koherens tomografi.

ABSTRACT

Glaucoma, the second most common cause of blindness in the world, results from loss of retinal ganglion cells. Lamina cribrosa has been implicated as the presumed site of axonal damage in glaucoma. It is thought that unmyelinated RGC axons are supported structurally by lamina cribrosa. Deformation of the lamina cribrosa has been suggested to promote glaucomatous optic neuropathy by impeding axoplasmic flow within the optic nerve fibres which causes apoptosis of retinal ganglion cells. Even though structural changes to the lamina cribrosa were evaluated largely by histopathology in glaucoma, until recently, the ability to visualize the lamina cribrosa in vivo has been limited. Recent advancements in optical coherence tomography, including enhanced depth and swept-source imaging, have improved imaging of deeper ocular layers. Posterior laminar displacement, focal laminar defects and altered thickness of lamina cribrosa are associated with glaucomatous structural and functional changes in living human eyes. Imaging of lamina cribrosa may contribute to a better understanding of glaucoma pathogenesis and quantitative measurement of laminar structures may help to diagnose and manage of glaucoma as a potential biomarker.

Key Words: Glaucoma, lamina cribrosa, optical coherence tomography.

GİRİŞ

Glokom, tüm dünyada ikinci en sıklıkla görülen körlük nedenidir. İlerleyici retina ganglion hücre (RGH) kaybı sonucu optik sinir başında (OSB) çukurlaşma, retina sinir lifi tabakasında (RSLT) incelme ve buna uygun görme alanı kaybı ile sonuçlanan progresif bir optik nöropatidir.¹⁻³ Glokom ha-

sarında, tipik olarak OSB'de çukurlaşma ile seyreden değişimler olmakta, bu da klinik muayenede ve bazı görüntüleme yöntemleriyle RGH ve RSLT kaybı olarak ölçülebilmektedir. Bu değişimler sonucunda mid-periferik görme alanı kaybı ile başlayan fonksiyonel hasar gelişmektedir. Optik diskte ve görme alanındaki bu patolojiler RGH ölümü ile oluşmaktadır ve başka bir retina nöron hücresinde hasar gö-

1- Doç. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi, Göz Hast. AD

Geliş Tarihi - Received: 09.02.2018

Kabul Tarihi - Accepted: 16.02.2018

Glo-Kat 2018; 13: 1-6

Yazışma Adresi / Correspondence Adress:

Tarkan MUMCUOĞLU

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fak., Göz Hast. AD. Etilik - Ankara, Türkiye

Phone: +90 312 304 5860

E-mail: tarkanmumcuoglu@yahoo.com

rılmemektedir.⁴ Histolojik çalışmalarla da gösterilen optik diskteki genişleme ve derinleşme, OSB dokusunun çoğunu oluşturan RGH aksonlarının kaybı ve OSB ile peripapiller skleradaki konnektif dokunun yeniden biçimlenmesiyle ilişkilidir.

Retina sinir lifi aksonları, nöroretinal rimi oluşturacak şekilde optik diske doğru toplanırlar ve porları olan destek doku tabakalarından oluşan lamina kribozadan (LK) geçerek gözü terk ederler. LK optik sinir liflerine mekanik destek sağlamaktadır.⁵ Trofik faktörler, aksonlar içinde hem antegrad hem de retrograd olarak LK içinden retina ganglion hücrelerine ve lateral genikulat nükleusa doğru transfer edilirler.³ Bu maddeler nöronların yaşaması için çok gereklidir. Glokom patogenezi tam olarak anlaşılmamakla birlikte, RGH aksonları gözü terk ederken içinden geçtiği destek dokusu olan LK sinir liflerinin hasar görebileceği yer olarak düşünülmektedir.^{6,7} Deneysel glokom çalışmaları, LK'nın morfolojik değişikliklerinin hastalığın erken dönemlerinde dahi tanı amaçlı kullanılabileceğini göstermektedir.⁸ Artmış göz içi basıncı (GİB) glokom için en önemli risk olmakla birlikte birçok kişide normal basınçlarda dahi glokom gelişmektedir.^{9,10} Bu da LK'daki yapısal farklılıkların, kişisel etkilenmedeki farklılıkların oluşmasına ve glokom gelişimine neden olabileceğine işaret etmektedir.^{6,11} Dokudaki değişim hem ortalama GİB değeri, hem de GİB fluktuasyonundan etkilenmektedir. Bazen normal sınırlar içindeki GİB değerlerinde bile progresyon olabilmektedir.

Son teknolojik ilerlemelere kadar, LK'nın görüntülenmesi optik sinir başındaki derin yerleşimi nedeni ile postmortem glokomlu insan gözü çalışmaları veya deneysel glokom oluşturulan hayvan gözlerindeki çalışmalarla sınırlı kalmıştır.^{12,13} Ancak optik koherence tomografi (OKT) teknolojisinde geliştirilmiş derin görüntüleme (enhanced deep imaging, EDI) ve tarama kaynaklı (swept source, SS) OKT yöntemleri, LK'nın in vivo değerlendirilmesini mümkün kılmaktadır. Bu makalenin amacı LK görüntülenmesinin glokom tanı ve takibindeki önemini güncel bilgiler ışığında incelemektir.

Lamina Kribozanın Glokom Gelişimindeki Önemi

Yaklaşık 1.2-1.5 milyon RGH aksonu gözü terk etmek üzere, içte Bruch membran açıklığı ve dışta peripapiller skleradan oluşan nöral kanaldan geçmek için OSB'ye doğru toplanırlar.¹⁴ Skleral kanalın içinde astositlerle kaplı kapiller damar içeren destek dokudan oluşan LK içinden, aksonlar demetler şeklinde geçmektedir.^{15,16} Posterior sklerada yer alan LK, ekstraoküler ve intraoküler boşluk arasındaki basınç farkını korumayı da sağlamaktadır.¹⁷ GİB değerine bağlı OSB'de olan stres iki şekilde olmaktadır. İlki OSB'den geçiş esnasındaki basınç değişimidir, bu da GİB değeri ile optik sinir doku basıncı arasındaki farktır. Bu translaminar basınç farkı, laminanın dışarıya doğru yer değiştirmesine ve derinleşmesine de neden olmaktadır. İkincisi ise GİB'in skleraya yap-

tığı basıncın OSB'deki karşılığı olan peripapiller skleraya (PPS) olan basınçtır ki, bu basınçta sirkumferensiyel etki ile OSB dokularında çap artışı olmaktadır. Bu nedenle LK, RGH aksonlarının GİB'e bağlı stres ve gerginlikten en çok zarar görebileceği yerdir.¹⁸ Optik diskin etrafındaki PPS dokusunun ortasında LK bulunmaktadır. Her iki doku da morfolojik özellik olarak esnek ise GİB etkisi ile her iki doku için uzama söz konusudur, PPS esnek LK rijit ise LK peripapiller skleradan ayrılabilir. PPS dokusu daha rijit LK esnek ise translaminar basınç sonucunda LK arkaya doğru yer değiştirecektir. Her iki doku rijit ise deformasyona karşı daha fazla direnç olacaktır.⁴ Deneysel çalışmalarda, GİB düzeyinin OSB'de bağ dokusuna etki ettiği gösterilmiştir.¹⁹ LK'nın morfolojik olarak değerlendirildiği klinik çalışmalarda artan GİB değerlerine bağlı olarak LK'nın belirgin olarak arkaya doğru yer değiştirdiği ve eğiminin arttığı gösterilmiştir.²⁰

Biyomekanik özelliği nedeniyle OSB kısa ve uzun süreli mekanik etkiye bağlı olarak morfolojik etki yanında mikro-yapısal ve materyal özellikleri açısından da etkilenmektedir.²¹ Glokomda, direkt aksone basınç etkisi ile ya da dolaylı olarak glial hücreler ve lamina kribozadaki kapiller yapının sağladığı mekanik ve beslenme desteğinin bozulması sonucu RGH akson hasarı olmaktadır.²² OSB'nin hasar görmesi, artan GİB değerinin akut ve kronik dönemdeki dokulara hasarı ile oluşmaktadır. GİB normal olan gözlerde hasar gelişiminde ise bağ dokusunun geometrisi, esnekliği, damar ve hücre yapısı diğer etkenlerden daha fazla sorumlu olabilir.²³

Aksonal hasar oluşturabilecek diğer bir faktör de, GİB ile beyin omurilik sıvısı (BOS) arasındaki basınç farkı gibi lamina içinden geçiş sırasındaki basınç değişimleridir. Glokomlu gözlerde sağlıklı gözlerle göre LK'nın daha ince olduğu gösterilmiştir.^{12,13} Bu gözlerde translaminar basınç farklılıkları çok kısa mesafede ve daha ani gelişmektedir. İnce laminası olan gözlerde, basınç değişimi daha kısa mesafede çok daha şiddetli olmaktadır.^{24,25} Bu basınç değişiminin hasar oluşturma etkisinin fazla olması, ileri glokom olgularında orta düzey glokomlu olgulara göre progresyon riskinin daha fazla olmasını açıklayabilmektedir.²⁶ Ayrıca BOS basıncı ölçülen glokomlu ve normal olguların incelendiği bir çalışmada, normal GİB değeri olan glokom hastalarında aşırı yüksek translaminar basınç farklılıklarına neden olacak şekilde BOS basıncının da anormal düşük olduğu gösterilmiştir.²⁷

LK'nın belli kısımlarındaki histolojik özelliğinin de RGH akson hasarında rol oynayabileceği histolojik bir çalışmada gösterilmiştir.¹³ Bu çalışmada, glokomlu gözlerde LK'nın nazal ve temporal bölgelerine göre üst ve alt bölgelerindeki porların daha geniş, ancak daha az bağ dokusu içerdiği bildirilmiştir. Daha az bağ dokusu desteği olması aksonal hasara yol açarak OSB'de süperior ve inferior nöroretinal doku incelmesini açıklamaktadır.⁷ Histolojik çalışmaların yanında in vivo olarak LK görüntülenmesini sağlayan gelişmeler bu konudaki bilgilerimizi arttıracaktır.

Lamina Kribozanın in vivo Değerlendirilmesi

OKT teknolojisinin 1991 yılında klinik olarak kullanımı glokomdaki yapısal hasar değerlendirilmesi açısından önemli bir gelişmedir.²⁸ Retina sinir lifi kalınlığı ölçümü ile glokomlu gözleri normalden ayırt edebilen time-domain OKT teknolojisinin çözünürlüğünün nispeten düşük olması ve çekim süresinin uzun olması nedeniyle spektral domain OKT(SD-OKT) cihazları geliştirilmiştir. Bu cihazların tekrarlanabilirliği yüksek olup yapısal hasarı daha iyi değerlendirmektedir. Ancak retina pigment epiteli ve koroid sinyalin zayıf geçişi, lateral çözünürlüğün sınırlı olması ve bu yapılar arasında yeterli kontrast olmaması nedeniyle koroid ve LK yapılarının görüntülenmesi yetersiz olmaktadır.^{29,30} Daha derin dokuları görüntülemek için artırılmış derin görüntüleme (EDI, enhanced deep imaging) yöntemi geliştirilmiştir.³¹ Cihaz, ters dönmüş fundus görüntüsü elde edecek şekilde göze yakınlştırılır ve böylece derin dokuların görüntüsü elde edilebilmektedir. Bu yöntem LK'yı görüntülemek için kullanılmıştır.^{32,33} EDI-OKT ile incelenen gözlerde kısmen de olsa alttaki yapılarla birlikte laminanın ön yüzünün görüntülenmesi sağlanmıştır. Ancak bu teknolojinin kısıtlılığı, gözlerin çok azında laminanın arka yüzünün görüntülenmesidir. Ayrıca nöoretinal ve skleral rim, LK'nın birçok kısmının görüntülenmesini engellemekte lamina kalınlığı ancak santral alanda ölçülebilmektedir.³⁴

OKT'de kullanılan ışığın dalga boyu, doku geçişini ve çözünürlüğü etkilemektedir. SD-OKT cihazı, dalga boyu 840-880 nm arasında olan ışığı kullanmaktadır.³⁵ Son zamanlarda geliştirilen tarama kaynaklı OKT (swept source, SS-OKT) teknolojisi 1050 nm dalga boyu merkezinde tarama yaparak daha derin koroid ve sklera görüntüsü elde etmeyi sağlamaktadır.^{36,37} Ayrıca LK'nın görüntülenmesi için bir diğer teknoloji olan adaptif optik sistemi geliştirilmiştir. Kornea veya lens gibi dokulardan kaynaklanan oküler aberasyonları düzeltmek için OKT veya tarayıcı laser oftalmoskopi (TLO) ile kombine edilerek daha iyi kalitede görüntü almayı sağlamaktadır.

EDI-OKT, SS-OKT ve adaptif optik OKT gibi görüntüleme yöntemleri; LK'nın kalınlığının ölçülmesine, geriye doğru yer değiştirmesinin tespitinde, fokal defektin ve mikro yapısının üç boyutlu olarak incelenmesine olanak sağlamaktadır. Bu verilerle; yaşın ilişkisi, glokomun ciddiyeti ve farklı GİB değerlerindeki laminanın durumu incelenerek glokom tanı ve takibinde diğer tetkiklere göre daha erken ve doğru bilgiler verebileceği öngörülebilir.

Lamina Kribozanın Arkaya Yer Değiştirmesi ve Kalınlık Ölçümü

Glokomlu gözlerde artan GİB değeri ile LK'nın arkaya doğru yer değiştirdiği gözlenmektedir. Yan ve ark.'nın çalışmasında, insan kadavra gözlerinde ani GİB artışı sonrası laminanın arkaya yer değiştirdiği gösterilmiştir.²⁰ Park ve

ark.'nın çalışmasında ise EDI-OKT kullanarak glokomlu ve sağlıklı gözlerde LK'nın pozisyonunu ve morfolojisini karşılaştırılmıştır.³⁸ Laminanın lokalize deformasyonlara neden olacak şekilde arkaya doğru esnediği ve yer değiştirdiği gösterilmiştir. Bu deformasyon alanları RSLT kaybı ve görme alanı defektleri ile uyumlu olarak tespit edilmiştir. Bir diğer çalışmada görme alanı defekti olmasa da glokomlu gözlerde santral ve mid-periferel lamina alanlarının normal gözlerle göre daha geride yer aldığı gösterilmiştir.³⁹

Çeşitli çalışmalarda, artan GİB değerlerinin LK aksoplazmik akımı bozan yapısal değişikliklere neden olduğu belirtilmekte, ancak yaşın ilerlemesi OSB ve peripapiller sklerada yapısal uyum ve sertliğin değişmesine neden olabilmekte, bunun sonucunda da farklı GİB değerlerinde kişisel etkilenme değişkenlik göstermektedir.^{12,13} Ren ve ark. ise benzer GİB değerlerindeki kişilerde, gençlere göre yaşlı ileri olanlarda laminanın daha fazla arkaya doğru deforme olduğunu tespit etmişlerdir. Bu bulguları yaşlı ileri kişilerde laminanın daha ince olduğunu ve yaşa bağlı olarak hastalığın ciddiyetinin arttığını göstermektedir.⁴⁰

EDI-OKT kullanılarak sağlıklı gözde yapılan bir çalışmada, Bruch membran açılım seviyeleri referans olarak yapılan LK derinlik ölçümünde varyasyonun çok geniş olduğu bildirilmiştir.⁴¹ Erkeklerde anlamlı şekilde daha derin yerleşimli olduğu görülmüştür.⁴² Aksiyel uzunlukla da negatif bir ilişki tespit edilmiştir.⁴³ Sağlıklı gözlerde bu kadar değişkenlik göstermesi ve aksiyel uzunluktan etkilenmesi nedeniyle glokoma bağlı değişiklikler için tanı koyma amaçlı kullanımı sınırlı olacaktır. Bu nedenle glokom takibi için longitudinal ölçümler daha iyi bir veri olacaktır.

OSB'deki biyomekanik etki nedeniyle LK'nın kalınlığı glokom gelişim patogeneğinde etkili olmaktadır.⁴⁴ Glokomlu gözlerde LK daha ince olup hastalık ilerledikçe de incelme daha belirgin olmaktadır.³⁴ Park ve ark., RSLT ile lamina kalınlığını karşılaştırmışlar ve glokomlu gözlerde sağlıklı olanlara göre laminanın anlamlı derecede ince olduğunu, ayrıca normal basınçlı glokomda (NBG) da primer açık açılı glokoma (PAAG) göre ortalama lamina kalınlığının daha da ince olduğunu bildirmişlerdir.⁴⁵ Lamina kalınlık ölçümü, erken PAAG ve NBG olgularını kontrollerden ayırt etmede tanısal doğruluğunun iyi olduğunu ve RSLT kalınlık ölçümlerinin performansına yakın olduğunu bildirmişlerdir. EDI-OKT ve SS-OKT ile yapılan lamina kalınlık ölçümlerinin kişiler arası tekrarlanabilirliğinin iyi ve benzer olduğunu bildirmişlerdir.⁴⁵

Lamina Kribozada Fokal Defektler

Fokal defektler glokomda önemli yapısal değişiklik olup glokomatöz görme alanı kaybının belirleyicisi olabilir.^{7,46} Kesitsel bir çalışmada fokal lamina defektleri ile nöoretinal rimde incelme-çentiklenme ve sonradan gelişen optik pit olguları arasındaki ilişki incelenmiştir.⁴⁷ LK dokusunun

lokalize olarak devamlılığının bozulması laminar hol, laminanın birleşme yerinden arkaya yer değiştirmesi ise laminar dezinsersiyon olarak tanımlanmıştır. Bu iki çeşit defektin de tespiti için en az 100 µm çapında olması gerekmektedir. Klinik olarak optik disk fotoğrafında görülen optik disk pitlerinde ancak EDI-OKT'de %33 oranında fokal lamina defekti görülürken, nöroretinal rim incelmeleri veya çentiklenmelerde ise optik diskte laminar defektler daha iyi şekilde izlenmiştir.

Tatham ve ark. da EDI-OKT kullanarak lamina defektlerinin lokalizasyon ve sıklığının RSLT defekti ile olan ilişkisini incelemişlerdir.⁴⁸ Lokalize RSLT defekti olan glokom olgularında kişiler arası tekrarlanabilirliği iyi olacak şekilde fokal lamina defekti tespit edildiğini bildirmişlerdir. Lokalize RSLT defekti olanların en az %75'inde fokal defekti tespit etmişler, bunun da RGH hasarı açısından belirleyici olduğunu düşünmüşlerdir. Başka bir çalışmada da fokal laminar defekti olan gözlerde olmayanlara göre disk kanaması, NBG ve daha kötü görme alanı değerleri olduğu belirtilmiştir.⁴⁹

EDI-OKT ile LK defektlerinin tespiti ve görme alanı progresyonu ile ilişkisi incelenmiş ve laminar defekti olan olguların %47, olmayanların %25'inde görme alanı progresyonu tespit edilmiştir.^{50,51} Bu çalışmaların tamamı, glokomun gelişimi ve progresyonu açısından risk değerlendirmesi için umut vermektedir.

Lamina Kribozanın Mikro-yapısal Özelliği

Başlangıçta renkli fundus fotoğrafları ve TLO ile laminanın mikro yapısı incelenmeye çalışılmış, ancak lamina porlarının düşük çözünürlüklü ve kötü görüntülenmesi nedeniyle yeterli olmamıştır.^{52,53} SS-OKT ve adaptif optik teknolojisi ile daha iyi görüntüler elde edilmiştir. Adaptif optikli TLO ile yapılan bir çalışmada, glokomlu gözlerde sağlıklı gözlerle göre por alanlarının daha büyük olduğu ve çukurluk/disk oranı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.⁵⁴ Lamina porlarındaki boyut değişikliği dokunun yeniden şekillenmesi veya laminanın deformasyonu gibi faktörlerle ilişkilidir. Ayrıca bu çalışma, LK por alanının aksiyel uzunlukla da ilişkili olduğunu göstermiştir.

Son zamanlarda SD-OKT ile adaptif optiklerin birlikte kullanılması ile LK'nın üç boyutlu görüntüsü elde edilmektedir.^{55,56} Bu teknikle laminanın otomatik segmentasyonu da geliştirilmiştir.⁵⁷ Manuel segmentasyon ile karşılaştırıldığında çok daha hızlı şekilde ve benzer ölçümler yapmaktadır. Otomatik segmentasyonun tekrarlanabilirliği de iyi bulunmuştur.⁵⁸ Bu sayede zaman içinde longitudinal değişiklikler değerlendirilebilir. Ancak nöral doku, damar yapısı ve peripapiller sklera gibi yapıların engellemesi sonucu sıklıkla tüm LK'yı görüntülemek mümkün olmayabilmektedir.

Lamina Kribozanın in vivo Değerlendirilmesindeki Kısıtlıklar

LK'nın görüntülenmesindeki gelişmelere rağmen bazı kısıtlıklar mevcuttur. Periferal laminanın görüntülenmesini zorlaştıran kan damarları ve skleranın gölgesi hala önemli sorunlardır. Ortam opasitesi ve küçük pupil çapı nedeniyle görüntü kalitesi azalmaktadır.⁵⁹ Lamina derinliği, kalınlığı ve arkaya yer değiştirmesi gibi bulguların OKT'de manuel olarak belirlenmesi subjektif hatalara neden olabilmekte ve uzun sürmektedir.^{33,60} Ayrıca LK parametreleri için normatif veri tabanı olmadığı için tetkikin normal veya patolojik diye belirtilemiyor olması bir diğer sorundur. Aksiyel uzunluktan etkilenmesi gibi normal LK'nın değişkenliği de tanısal olarak kullanımını sınırlandırmaktadır. Glokomun tedavisinde kullanışlı olması için longitudinal çalışmalar gerekmektedir.

SONUÇ

Son zamanlardaki görüntüleme gelişmeleri ile glokom hastalarında LK'nın değerlendirilmesi yapılabilmektedir. Glokom tanısı ve progresyonun tespiti için diğer testlerle birlikte yararlı ilave bilgiler sağlamaktadır. Ayrıca bu yöntemle, glokoma bağlı RGH hasarının mekanizması daha iyi anlaşılabilir. Nöral kayıp riskinin artışı için de LK değişiklikleri biyobelirleyici olabilmektedir. Ancak zaman içinde laminanın değişimlerini ve glokom progresyonunu değerlendirecek prospektif çalışma gerekmektedir. Otomatik segmentasyon algoritmi geliştirildikçe klinik pratikte kullanımı artacaktır. Tüm kısıtlıklarına rağmen LK'nın niceliksel ölçümleri, glokom hasarının belirlenmesini ve hastalığın daha iyi anlaşılmasını sağlayacaktır.

KAYNAKLAR / REFERENCES

1. Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. *JAMA* 2014;311:1901–11.
2. Resnikoff S, Pascolini D, Ety'ale D, et al. Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull World Health Organ* 2004;82:844–51.
3. Weinreb RN, Khaw PT. Primary open-angle glaucoma. *Lancet* 2004;363:1711–20.
4. Quigley HA. The contribution of the sclera and lamina cribrosa to the pathogenesis of glaucoma: diagnostic and treatment implications In: Bagetta G, Nucci N: *New Trends in Basic and Clinical Research of Glaucoma: A Neurodegenerative disease of visual system Part A*. Elsevier, San Diego 2015;59–86.
5. Grytz R, Meschke G, Jonas JB. The collagen fibril architecture in the lamina cribrosa and peripapillary sclera predicted by a computational remodeling approach. *Biomech Model Mechanobiol* 2011;10:371–82.
6. Minckler DS, Bunt AH, Johanson GW. Orthograde and retrograde axoplasmic transport during acute ocular hypertension in the monkey. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1977;16:426–41.

7. Quigley HA, Addicks EM. Regional differences in the structure of the lamina cribrosa and their relation to glaucomatous optic nerve damage. *Arch Ophthalmol*. 1981;99:137–43.
8. Burgoyne CF, Downs JC, Bellezza AJ, et al. Three-dimensional reconstruction of normal and early glaucoma monkey optic nerve head connective tissues. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45:4388–99.
9. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2002;120:701–13.
10. Anderson DR, Drance SM, Schulzer M, et al. Factors that predict the benefit of lowering intraocular pressure in normal tension glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2003;136:820–9.
11. Anderson DR, Hendrickson A. Effect of intraocular pressure on rapid axoplasmic transport in monkey optic nerve. *Invest Ophthalmol*. 1974;13:771–83.
12. Quigley HA, Hohman RM, Addicks EM, et al. Morphologic changes in the lamina cribrosa correlated with neural loss in open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1983;95:673–91.
13. Quigley HA, Addicks EM, Green WR, et al. Optic nerve damage in human glaucoma. II. The site of injury and susceptibility to damage. *Arch Ophthalmol* 1981;99:635–49.
14. Gamero, GE.; Fechtner, RD. The optic nerve in glaucoma. In: Choplin, NT.; Lundy, DC., editors. *Atlas of Glaucoma*. Informa Healthcare London 2007; 59-74.
15. Burgoyne CF. A biomechanical paradigm for axonal insult within the optic nerve head in aging and glaucoma. *Exp Eye Res*. 2011;93:120–32.
16. Anderson DR. Ultrastructure of human and monkey lamina cribrosa and optic nerve head. *Arch Ophthalmol*. 1969;82:800–14.
17. Jonas JB, Mardin CY, Schlötzer-Schrehardt U, et al. Morphometry of the human lamina cribrosa surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991;32:401–5.
18. Strouthidis NG, Girard MJ. Altering the way the optic nerve head responds to intraocular pressure a potential approach to glaucoma therapy. *Curr Opin Pharmacol*. 2013;13:83–9.
19. Burgoyne CF, Quigley HA, Thompson HW, et al. Early changes in optic disc compliance and surface position in experimental glaucoma. *Ophthalmology*. 1995;102:1800–9.
20. Yan DB, Coloma FM, Metheerairut A, et al. Deformation of the lamina cribrosa by elevated intraocular pressure. *Br J Ophthalmol*. 1994;78:643–8.
21. Crawford Downs J, Roberts MD, et al. Glaucomatous cupping of the lamina cribrosa: a review of the evidence for active progressive remodeling as a mechanism. *Exp Eye Res*. 2011;93:133–40.
22. Be RY, Garicitelli CPB, Diniz-Felhi A, et al. Lamina Cribrosa in Glaucoma: Diagnosis and Monitoring. *Curr Ophthalmol Rep*. 2015;3: 74-84.
23. Burgoyne CF, Downs JC, Bellezza AJ, et al. The optic nerve head as a biomechanical structure: a new paradigm for understanding the role of IOP-related stress and strain in the pathophysiology of glaucomatous optic nerve head damage. *Prog Retin Eye Res*. 2005;24:39–73.
24. Jonas JB, Berenshtein E, Holbach L. Anatomic relationship between lamina cribrosa, intraocular space, and cerebrospinal fluid space. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44:5189–95.
25. Morgan WH, Yu DY, Alder VA, et al. The correlation between cerebrospinal fluid pressure and retrolaminar tissue pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998;39:1419–28.
26. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS). 12. Baseline risk factors for sustained loss of visual field and visual acuity in patients with advanced glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2002;134:499–512.
27. Ren R, Jonas JB, Tian G, et al. Cerebrospinal fluid pressure in glaucoma: a prospective study. *Ophthalmology*. 2010;117:259–66.
28. Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. *Science*. 1991;254:1178–81.
29. Kagemann L, Ishikawa H, Wollstein G, et al. Ultrahigh-resolution spectral domain optical coherence tomography imaging of the lamina cribrosa. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2008;39:S126–31.
30. Strouthidis NG, Grimm J, Williams GA, et al. A comparison of optic nerve head morphology viewed by spectral domain optical coherence tomography and by serial histology. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51:1464–74.
31. Spaide RF, Koizumi H, Pozzoni MC, et al. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2008;146:496–500.
32. Rebolleda G, Muñoz Negrete FJ. Enhanced depth imaging optical coherence tomography technique and the lamina cribrosa in glaucoma. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2014;89:133–5.
33. Park HY, Park CK. Diagnostic capability of lamina cribrosa thickness by enhanced depth imaging and factors affecting thickness in patients with glaucoma. *Ophthalmology* 2013;120:745–52.
34. Park HY, Jeon SH, Park CK. Enhanced depth imaging detects lamina cribrosa thickness differences in normal tension glaucoma and primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 2012;119:10-20.
35. Leung CK. Diagnosing glaucoma progression with optical coherence tomography. *Curr Opin Ophthalmol*. 2014;25:104–11.
36. Yasuno Y, Hong Y, Makita S, et al. In vivo high-contrast imaging of deep posterior eye by 1-microm swept source optical coherence tomography and scattering optical coherence angiography. *Opt Express*. 2007;15:6121–39.
37. Srinivasan VJ, Adler DC, Chen Y, et al. Ultrahigh-speed optical coherence tomography for threedimensional and en face imaging of the retina and optic nerve head. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49:5103–10.
38. Park SC, Kiumehr S, Dorairaj S, et al. In-vivo, 3-dimensional imaging of the lamina cribrosa horizontal central ridge in normals and lamina cribrosa deformation in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:3063.
39. Furlanetto RL, Park SC, Damle UJ, et al. Posterior displacement of the lamina cribrosa in glaucoma: in vivo interindividual and intereye comparisons. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54:4836–42.

40. Ren R, Yang H, Gardiner SK, et al. Anterior lamina cribrosa surface depth, age, and visual field sensitivity in the Portland Progression Project. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55:1531–9.
41. Seo JH, Kim TW, Weinreb RN. Lamina cribrosa depth in healthy eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55:1241–51.
42. Cheung CY, Chen D, Wong TY, et al. Determinants of quantitative optic nerve measurements using spectral domain optical coherence tomography in a population-based sample of nonglaucomatous subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:9629–35.
43. Kim TW, Kim M, Weinreb RN, et al. Optic disc change with incipient myopia of childhood. *Ophthalmology.* 2012;119:21–6.
44. Burgoyne CF, Morrison JC. The anatomy and pathophysiology of the optic nerve head in glaucoma. *J Glaucoma.* 2001;10:S16–8.
45. Park HY, Shin HY, Park CK. Imaging the posterior segment of the eye using swept-source optical coherence tomography in myopic glaucoma eyes: comparison with enhanced-depth imaging. *Am J Ophthalmol.* 2014;157:550–7.
46. Kiumehr S, Park SC, Syril D, et al. In vivo evaluation of focal lamina cribrosa defects in glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2012;130:552–9.
47. You JY, Park SC, Su D, et al. Focal lamina cribrosa defects associated with glaucomatous rim thinning and acquired pits. *JAMA Ophthalmol.* 2013;131:314–20.
48. Tatham AJ, Miki A, Weinreb RN, et al. Defects of the lamina cribrosa in eyes with localized retinal nerve fiber layer loss. *Ophthalmology.* 2014;121:110–8.
49. Park SC, Hsu AT, Su D, et al. Factors associated with focal lamina cribrosa defects in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54:8401–7.
50. Faridi OS, Park SC, Kabadi R, et al. Effect of focal lamina cribrosa defect on glaucomatous visual field progression. *Ophthalmology.* 2014;121:1524–3.
51. Wilkins MR, Fitzke FW, Khaw PT. Pointwise linear progression criteria and the detection of visual field change in a glaucoma trial. *Eye* 2006;20:98–106.
52. Maeda H, Nakamura M, Yamamoto M. Morphometric features of laminar pores in lamina cribrosa observed by scanning laser ophthalmoscopy. *Jpn J Ophthalmol.* 1999;43:415–21.
53. Susanna R. The lamina cribrosa and visual field defects in open-angle glaucoma. *Can J Ophthalmol.* 1983;18:124–126.
54. Akagi T, Hangai M, Takayama K, et al. In vivo imaging of lamina cribrosa pores by adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53:4111–9.
55. Hermann B, Fernández EJ, Unterhuber A, et al. Adaptive-optics ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Opt Lett.* 2004;29:2142–4.
56. Zhang Y, Rha J, Jonnal R, et al. Adaptive optics parallel spectral domain optical coherence tomography for imaging the living retina. *Opt Express.* 2005;13:4792–811.
57. Nadler Z, Wang B, Wollstein G, et al. Automated lamina cribrosa microstructural segmentation in optical coherence tomography scans of healthy and glaucomatous eyes. *Biomed Opt Express.* 2013;4:2596–608.
58. Nadler Z, Wang B, Wollstein G, et al. Repeatability of in vivo 3D lamina cribrosa microarchitecture using adaptive optics spectral domain optical coherence tomography. *Biomed Opt Express.* 2014;5:1114–23.
59. Somfai GM, Salinas HM, Puliafito CA, Fernández DC. Evaluation of potential image acquisition pitfalls during optical coherence tomography and their influence on retinal image segmentation. *J Biomed Opt.* 2007;12:041209.
60. Lee EJ, Kim TW, Kim M, et al. Recent structural alteration of the peripheral lamina cribrosa near the location of disc hemorrhage in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55:2805–15.