



UPPSALA  
UNIVERSITET

# Pseudoexfoliationer och aortaaneurysm

Sophia Wilger  
Självständigt arbete, 30 hp  
Läkarprogrammet HT 2017  
Handledare: Curt Ekström

# Innehållsförteckning

Populärvetenskaplig sammanfattning .....	1
Abstract .....	2
Bakgrund .....	3
Pseudoexfoliationer och glaukom .....	3
Patofysiologi.....	3
Pseudoexfoliationer utanför ögat.....	5
Pseudoexfoliationer och genetik.....	5
Pseudoexfoliationer och andra sjukdomar.....	6
Pseudoexfoliationer och aortaaneurysm.....	7
Syfte.....	8
Metod .....	9
Studiedesign.....	9
Studiepopulation.....	9
Basal undersökning.....	10
Datainsamling.....	10
Statistisk analys .....	11
Etiskt tillstånd.....	11
Resultat.....	12
Kohortens sammansättning & antal fall .....	12
Incidens.....	12
Standardiserad relativ risk .....	13
Coxmodell .....	14
Diskussion .....	16
Resultatdiskussion .....	16
Metoddiskussion.....	17
Slutsats.....	18
Referenser.....	19

## Populärvetenskaplig sammanfattning

**Bakgrund:** Pseudoexfoliationer är åldersrelaterat och kännetecknas av vitaktiga utfällningar i främre delen av ögat vilket kan ses vid undersökning med ögonmikroskop. Dessa proteinaggregat försvårar avflödet av vätska, vilket leder till ett ökat tryck i ögat med risk för skada på synnerven och utveckling av glaukom (grön starr). Redan på 90-talet sågs att dessa proteinansamlingar inte bara fanns i ögonen utan även kunde hittas på andra ställen i kroppen, och att de kan relateras till elastin – en viktig komponent i våra blodkärl. Detta gav upphov till teorier om att de skulle kunna orsaka andra sjukdomar som drabbar hela kroppen och inte bara begränsas till ögonen, och man fann i flera studier att det kunde vara en riskfaktor för ett antal sjukdomar kopplade till kärlsystemet som hjärtinfarkt, stroke och aortaaneurysm. Trots detta har man inte kunnat se att de skulle ge någon ökad dödlighet.

**Metod:** I denna studie har ett eventuellt samband mellan pseudoexfoliationer och risken att drabbas av aortaaneurysm undersökts. Invånare i Tierps kommun har inkluderats där en första undersökning av deltagarna, med notering av eventuell förekomst av pseudoexfoliationer, har gjorts utspjutt under åren 1978–2007. De som var i åldern 65–74 år vid den första undersökningen har tagits med i studien. Därefter har deltagarna följts upp för att se om de diagnosticerats med aortaaneurysm, vilket har kontrollerats via genomgång av medicinska journaler. Den relativa risken och hasardkvoten för att drabbas av aortaaneurysm för personer med pseudoexfoliationer jämfört med personer utan har beräknats.

**Resultat:** Av 1 807 personer hade 507 personer pseudoexfoliationer. I september 2017 hade totalt 68 fall av aortaaneurysm påträffats varav 17 personer hade pseudoexfoliationer. Det fanns inget samband mellan pseudoexfoliationer och aortaaneurysm i denna studie, och pseudoexfoliationer kunde därmed inte påvisas som riskfaktor för aortaaneurysm.

## Abstract

**Purpose:** The aim of this study was to examine the association between pseudoexfoliation and aortic aneurysm.

**Methods:** This cohort study comprised 1 808 residents of the municipality of Tierp aged 65-74 years, of which 750 residents were examined in a population-based study during 1984-86 and the remainder was recruited from glaucoma case records established in 1978-2007. In total, the cohort represented over 25,000 person-years at risk. Data on pseudoexfoliation was obtained from a database containing information from screening protocols and glaucoma case records. Medical records were reviewed to identify subjects diagnosed with aortic aneurysm. Standardized relative risks were calculated and Cox proportional hazard regression analysis, controlling for age, gender, smoking, ischemic heart disease and treatment for hypertension were performed.

**Results:** By the end of this study, in September 2017, 68 cases of aortic aneurysms had been detected. 17 of these cases were exposed to pseudoexfoliation at baseline. No association between pseudoexfoliation and aortic aneurysms were found with a standardized morbidity ratio of 0,99 (95% confidence interval 0,57-1,72) after controlling for gender, and a hazard ratio of 1,06 (95% CI 0,61-1,84) when controlled for gender, smoking, hypertension and ischemic heart disease, respectively. However, Cox proportional hazard regression analysis indicated statistically significant associations between aortic aneurysm and male gender, smoking, ischemic heart disease and treatment for hypertension.

**Conclusion:** The results of this cohort study show that pseudoexfoliation is not a predictor of the development of aortic aneurysm.

## Bakgrund

### *Pseudoexfoliationer och glaukom*

Öppenvinkelglaukom är en vanlig sjukdom i högre åldrar. I de nordiska länderna är 5–6% av personer i åldern 65–74 år drabbade. Den viktigaste riskfaktorn för att utveckla glaukom är högt ögontryck vilket också är den enda som är behandlingsbar (SBU, 2008). En annan vanlig riskfaktor är pseudoexfoliationer, vilket blev känt redan för ett par decennier sedan (Ekström, 1993). Pseudoexfoliationer har ansetts vara den mest betydelsefulla riskfaktorn för öppenvinkelglaukom (Ritch, 1994). Om man har detta löper man en ökad risk att drabbas av glaukom och man har också en sämre prognos med sämre behandlingsresultat och ökad risk att bli blind till följd av sjukdomen (Aboobakar, Johnson, Stamer, Hauser, & Allingham, 2017; Ekström, 2012). Prevalensen av pseudoexfoliationer varierar avsevärt i olika delar av världen och i olika studier. Den högsta prevalensen har setts i de nordiska länderna, särskilt Island och Finland med en prevalens på 20-25% hos personer över 60 år, och något lägre siffror i Sverige och Norge (Ritch & Schlötzer-Schrehardt, 2001). I norra Sverige sågs att 59% respektive 66% av patienter med öppenvinkelglaukom hade pseudoexfoliationer (Lindblom & Thorburn, 1984; Åström, Stenlund, & Lindén, 2007) och i Tierp, Uppland sågs liknande resultat om 60% (Ekström, 2008).

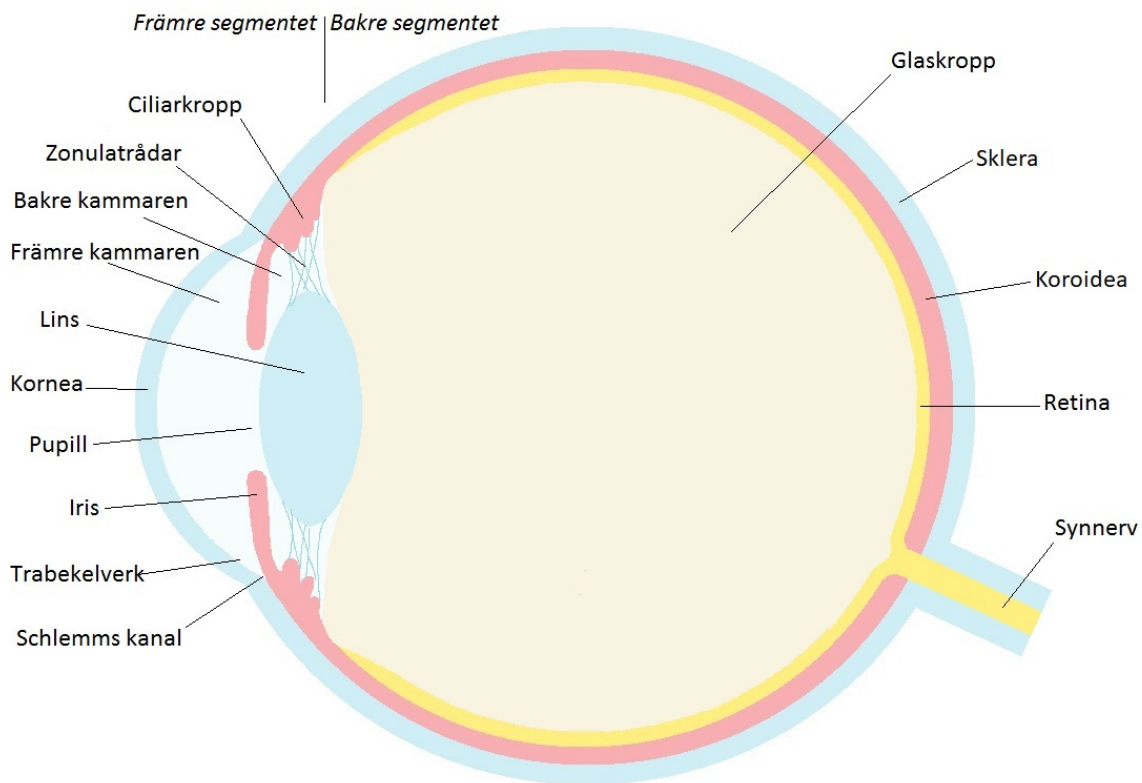
### *Patofysiologi*

Pseudoexfoliationer är åldersrelaterat och kännetecknas av utfällningar av extracellulärt material som ansamlas på ytorna i det främre ögonsegmentet, dvs. främre linskapseln, främre och bakre ytorna av iris, zonulatrådarna och ibland på bakre hornhinnan, se bild 1.

Undersökning med elektronmikroskop har visat att exfoliationsmaterialet framförallt produceras av epitelceller i iris, lins och ciliarkropp för att sedan via kammarvätskan passivt spridas och aggregera på olika ytor i främre segmentet (Morrison & Green, 1988).

Pseudoexfoliationerna kan ses vid ögonundersökning med spaltlampa som homogena vitaktiga flak centralt vid främre linskapselns yta samt perifert som grumlingar längs pupillkanten (Ritch & Schlötzer-Schrehardt, 2001). Man tror att dessa proteinutfällningar försämrar avflödet av kammarvatten från främre ögonkammaren genom trabekelverket och Schlemms kanal, och att de därigenom ger upphov till ökat ögontryck med skador på synnerven som följd (Naumann, Schlötzer-Schrehardt, & Kuchle, 1998; Ritch & Schlötzer-Schrehardt, 2001; Vesti & Kivelä, 2000). Detta styrks av att det visat sig att

pseudoexfoliationer som riskfaktor för öppenvinkelglaukom beror på den intraokulära tryckstegringen som följer och misstänks orsakas av obstruerat avflöde av kammarvätska (Ekström, 2012).



**Bild 1.** Ögats anatomi.

Exfoliationsmaterialet består av en komplex sammansättning av extracellulärmatris-element som glykoproteiner och proteoglykaner, med en kärna av protein som omges av glykokonjugat. Proteinkärnan består av basalmembrankomponenter, som laminin och fibronektin, samt proteiner med koppling till det elastiska fibersystemet, som t.ex. fibrillin-1, fibulin-2, elastin och latent TGF-bindande proteiner. I övrigt innehåller sammansättningen bl.a. desmosomala cadheriner, versican och clusterin (Ovodenko m.fl., 2007). Överproduktion och felaktig metabolism av ovanstående leder till ackumulering och aggregering, och man tror att denna process kan utlösas och påskyndas av lågradig inflammation, förhöjda nivåer av homocystein och TGF- $\beta$ 1, oxidativ stress (Aboobakar m.fl., 2017; Schlötzer-Schrehardt & Naumann, 2006) samt ischemi/hypoxi (Helbig m.fl., 1994). Bidragande faktorer till oxidativ stress tros vara lägre nivåer av apolipoprotein D som har en skyddande effekt mot stressande

stimuli som oxidativ stress och inflammation (Kliuchnikova m.fl., 2016) samt lägre nivåer av andra antioxidanter som askorbinsyra (Koliakos m.fl., 2003).

### *Pseudoexfoliationer utanför ögat*

Pseudoexfoliationer har inte bara setts i ögat hos drabbade utan har även funnits i bindväven i andra organ. I två äldre studier av avlidna personer med pseudoexfoliationer i ögat såg man med hjälp av elektronmikroskop och immunhistokemisk infärgning material liknande pseudoexfoliationer i hjärta, lungor, lever, gallblåsa, njurar och hjärnhinnor och det kan därmed anses vara en systemisk sjukdom eller syndrom. Dock fann man inte i någon av studierna exfoliationsmaterial i aortakärlväggen. Aggregaten sågs framförallt i bindvävssegmenten och befann sig i nära anslutning till elastiska fibrer och fibroblaster (Schlötzer-Schrehardt, Koca, Naumann, & Volkholz, 1992; Streeten, Li, Wallace, Eagle, & Keshgegian, 1992). Men trots att pseudoexfoliationer har setts spritt i kroppens olika organ har man ändå hos flera patienter med pseudoexfoliationer i ögonen sett en uttalad asymmetri där endast det ena ögat är drabbat utan tecken till utfällningar i det friska ögat. Frågan har uppkommit hur det kan vara en så tydlig asymmetri i ögonen om det nu är en systemisk sjukdom (Kivelä, Hietanen, & Uusitalo, 1997). Därutöver har det trots ett morfologiskt likartat utseende mellan intra- och extraokulärt exfoliationsmaterial setts att det inte verkar vara uppbyggt på precis samma sätt (Vesti & Kivelä, 2000).

### *Pseudoexfoliationer och genetik*

Pseudoexfoliationssyndrom har beskrivits som en elastos med överproduktion av elastiska mikrofibriller (Schlötzer-Schrehardt, Von der Mark, Sakai, & Naumann, 1997). Man tror att denna överproduktion sker till följd av stress då man i cellkulturer som utsatts för exfoliationsrelaterade cellstressorer, t.ex. hypoxi och inflammatoriska cytokiner som beskrivits ovan, sett en uppreglering av elastiska proteiner. Man har också sett ett ökat uttryck av *LOXLI* – en gen som behövs för bildandet av elastiska fibrer och upprätthållande av homeostas då det tvärbinder elastin och kollagen (Zenkel & Schlötzer-Schrehardt, 2014). I en *genome-wide association study* på Island och i Uppland fann man att SNPs (*single nucleotide polymorphism*, enbaspolymorfismer) i *LOXLI*, som fanns hos en stor del av befolkningen i detta material, är en viktig genetisk riskfaktor för uppkomsten av pseudoexfoliationer och beräknades stå för 99% av alla fall av exfoliationsglaukom (Thorleifsson m.fl., 2007). Detta

har också setts i andra befolkningsgrupper över världen (Jonasson, 2009; L. Wang, Yu, Fu, Zhao, & Liu, 2016). Dessa exfoliationsassocierade SNPs i *LOXLI* har setts förändra funktionen hos proteinet, även om det är oklart exakt vad detta har för effekt (Sharma m.fl., 2016). *CACNA1A* som kodar för ett protein involverat i kalciumsignaleringen tros också ha betydelse för uppkomsten av pseudoexfoliationer (Aung m.fl., 2015), och även om proteinet i sig inte funnits i exfoliationsmaterialet har höga koncentrationer av kalcium setts (Pasquale, Borrás, Fingert, Wiggs, & Ritch, 2016).

### *Pseudoexfoliationer och andra sjukdomar*

Då pseudoexfoliationer har funnits i många andra organ har flera studier gjorts för att undersöka eventuella samband mellan pseudoexfoliationer och sjukdomar utanför ögat. Det har rapporterats om associationer till en rad olika systemiska sjukdomar alltifrån hjärt-kärlsjukdomar såsom TIA, stroke, hypertoni, angina pectoris, hjärtinfarkt, kardiomyopati, aortaaneurysm och njurartärstenos till Alzheimers sjukdom och hörselnedsättning, samtidigt som flera studier inte kunnat påvisa något samband (Andrikopoulos, 2014; Ritch, 2016). Studier gällande Alzheimers sjukdom har varit motstridiga där man i en studie har sett en ökad frekvens av exfoliationer hos personer med demens (Linnér m.fl., 2001) men i en senare studie inte sett något samband alls (Ekström & Kilander, 2014). Samband har setts mellan pseudoexfoliationer och sensorineural hörselnedsättning (Papadopoulos m.fl., 2010). I en litauisk respektive finsk studie såg man inget samband mellan pseudoexfoliationer och ökad risk för sjukdomar som hypertoni, ischemisk hjärtsjukdom eller diabetes mellitus (Špečkauskas, Tamošiūnas, & Jašinskas, 2012; Tarkkanen, Reunanen, & Kivelä, 2008). I andra studier har man tvärt emot sett signifikanta samband med ökad risk för insjuknande i såväl ischemisk hjärtsjukdom som i kardiomyopati, hypertoni och perifer kärlsjukdom (French, Margo, & Harman, 2012; Mitchell, Wang, & Smith, 1997; Praveen m.fl., 2011). I en sammanställande meta-analys har detta bekräftats med en ökad risk för att drabbas av kärlsjukdomar omfattande hjärta, hjärna och aorta även om det saknas väl designade kohortstudier för att bekräfta detta (W. Wang, He, Zhou, & Zhang, 2014). Trots denna påvisade riskökning har ingen ökad mortalitet kunnat visas, vare sig i cerebrovasculära eller kardiovaskulära sjukdomar eller sett till alla dödsorsaker sammantaget (Ringvold, Blika, & Sandvik, 1997; Ritland, Egge, Lydersen, Juul, & Semb, 2004; Shrum, Hattenhauer, & Hodge, 2000; Slettedal, Sandvik, & Ringvold, 2015; Svensson & Ekström, 2015; Åström m.fl., 2007). Det gör det osannolikt att personer med pseudoexfoliationer skulle drabbas av allvarliga



systemsjukdomar i någon större utsträckning. Dock är det inte uteslutet att pseudoexfoliationer kan vara relaterat till någon mer ovanlig systemisk sjukdom med lägre incidens som inte kunnat ses i dessa studier (Ringvold m.fl., 1997; Shrum m.fl., 2000).

### *Pseudoexfoliationer och aortaaneurysm*

Aortaaneurysm drabbar 1% av kvinnor och 5% av män över 60 år (Ahmed, Ghoorah, & Kunadian, 2016). Det orsakas av en försvagning av aortaväggen vilket leder till utvidgning av densamma med risk för ruptur. Riskfaktorer omfattar bl.a. manligt kön, stigande ålder och rökning och man har sett ett svagt samband med hypertoni (Golledge, Muller, Daugherty, & Norman, 2006). Även om man hos personer med pseudoexfoliationer i ögonen inte funnit exfoliationsmaterial i de större kärlen har det setts i mindre kärl (Streeten m.fl., 1992) och man tror att pseudoexfoliationssyndrom kan utgöras av en elastos där kärlväggens egenskaper förändrats (Mitchell m.fl., 1997). Man har sett att *LOXLI* är viktig för stabilisering av kärlväggen och för att förhindra utveckling av aortaaneurysm (Busnadiago m.fl., 2015; Remus m.fl., 2012), samma gen vars förändringar är en stark riskfaktor för pseudoexfoliationer, vilket beskrivits ovan.

Enstaka studier har tidigare undersökt om det finns något samband mellan pseudoexfoliationer och aortaaneurysm men resultaten har inte varit eniga. I en fall-kontrollstudie från 2001 sågs ett sådant samband, och man fann i densamma inlagringar av exfoliationsmaterial i makroskopiskt sett normala vävnadsprover av aortaväggen från ett fåtal patienter med pseudoexfoliationer i ögonen. Med detta föreslogs att de histopatologiska förändringar som sågs i aortaväggen ger en ökad risk för utvecklandet av aneurysm och att pseudoexfoliationer utgör en riskfaktor för kärlsjukdom i allmänhet (Schumacher, Schlötzer-Schrehardt, Martus, Lang, & Naumann, 2001). I en annan fall-kontrollstudie från året efter gjordes ögonmikroskopiundersökningar av personer som opererats för abdominellt aortaaneurysm och då sågs inget samband mellan pseudoexfoliationer och aortaaneurysm (Hietanen, Soisalon-Soininen, Kivelä, & Tarkkanen, 2002). I en tvärsnittsstudie från USA fanns ett samband med aortaaneurysm vid jämförelse av patienter med pseudoexfoliationer med en grupp patienter med benign prostatahyperplasi (oddskvot 1,37), medan det inte sågs något samband vid jämförelse med patienter med kronisk sinuit eller primärt öppenvinkelglaukom (French m.fl., 2012). Ytterligare två studier har genomförts på detta ämne varav den ena innefattade ultraljudsundersökning med dopplerteknik av bukaortan hos

personer med pseudoexfoliationer i ögat med eller utan glaukom. Dessa jämfördes sedan med kontrollgrupper med primärt öppenvinkelglaukom respektive katarakt. I denna studie sågs signifikant skillnad mellan grupperna där de med pseudoexfoliationer hade ökad förekomst av aortaaneurysm (Djordjevic-Jocic, Jovanovic, Bozic, Tasic, & Rancic, 2012). I den andra studien undersöktes också förekomst av aortaaneurysm medelst ultraljudsundersökning och här även datortomografi av en grupp patienter med pseudoexfoliationer samt en kontrollgrupp utan detta utan att något samband kunde ses (Gonen, Gonen, & Gumus, 2013). De flesta av dessa studier är observationsstudier av typen fall-kontrollstudie eller tvärsnittsstudie med relativt små undersökningsgrupper (49–77 personer), och resultaten av studierna är motsägande. Det saknas prospektiva kohortstudier på ämnet med beräknad standardiserad relativ risk att drabbas.

### *Syfte*

Syftet med denna studie var att undersöka om personer med pseudoexfoliationer har en ökad risk att drabbas av torakala aortaaneurysm eller intraabdominella aneurysm på aorta och iliakakärl.

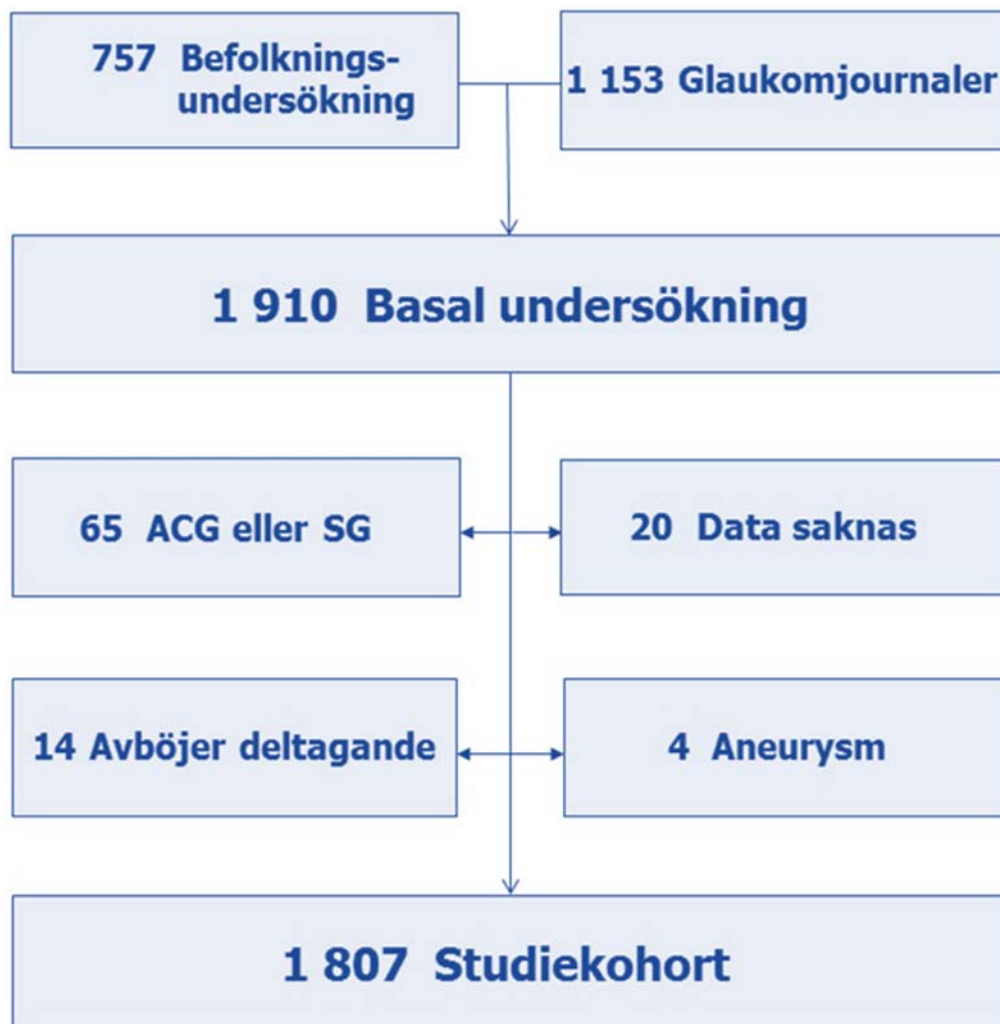
## Metod

### *Studiedesign*

Studien är en observationsstudie i form av en kohortstudie.

### *Studiepopulation*

En kohort bildades varav närmare hälften utgjordes av personer som deltog i en befolkningsundersökning i Tierps kommun 1984–86. Den återstående delen rekryterades med hjälp av glaukomjournaler som upprättades vid ögonmottagningen i Tierp 1978–2007.



**Figur 1.** Flödesschema över kohortens sammansättning. ACG = Trångvinkelglaukom; SG = sekundärglaukom.

Sedan dubletter tagits bort omfattar kohorten 1 910 personer som var i åldern 65–74 år vid det första besöket. Totalt 103 personer exkluderades och orsakerna till detta var trångvinkelglaukom ( $n = 16$ ), sekundärglaukom ( $n = 49$ ), avböjt deltagande ( $n = 14$ ), förekomst av aneurysm vid basala undersökningen ( $n = 4$ ) samt ofullständiga uppgifter där fullständigt personnummer ( $n = 2$ ) eller sjukvårdsdata ( $n = 18$ ) saknades, t.ex. uppgifter om exfoliationer. Sammantaget exkluderades 7 personer från befolkningsundersökningen och 96 personer från glaukomjournalerna. Kvar var då 1 807 individer, se figur 1. Antalet personer med pseudoexfoliationer i något öga vid den basala undersökningen uppgår till 507.

### *Basal undersökning*

Den basala undersökningen för individer som deltog i befolkningsundersökningen ägde rum 1984–86. Målpopulationen var 2 429 personer i åldern 65–74 år. Studien omfattade en tredjedel av denna (838 personer) som kallades till ögonmottagningen i Tierp, av dessa undersöktes 757 personer. Screeningundersökning utfördes och omfattade ögontrycksmätning (IOP), synfältsundersökning, papillundersökning och gonioskopi (undersökning av kammarvinkeln). Förekomst av pseudoexfoliationer undersöktes vid den basala undersökningen med spaltlampa efter pupilldilatation med tropikamid och definieras som karaktäristiska vitaktiga utfällningar på främre linskapseln och/eller längs pupillkanten. Anamnes omfattade sjukdomshistoria, ögonsymptom, aktuella läkemedel, tidigare ögonanamnes samt hereditet för glaukom.

Övriga medlemmar i kohorten undersöktes under åren 1978–2007 i Tierp med anledning av glaukom eller misstänkt glaukom. Dessa journaler innehåller data om undersökningsdatum, synskärpa, IOP, synfältsundersökning, förekomst av pseudoexfoliationer, glaukomdiagnos, medicinsk behandling och ögonoperationer. Inkluderade patienter är de som var i åldern 65–74 år under det kalenderår som det första besöket var och omfattar 1 153 personer.

### *Datainsamling*

En genomgång av journaler gjordes för att undersöka vilka i kohorten som har drabbats av kärlförändringar som beskrivs som torakala eller abdominala aneurysm på aorta samt eventuell tidpunkt för diagnos. Personer med pseudoexfoliationer i något öga vid den basala undersökningen bestämdes som exponerade för pseudoexfoliationer. De flesta deltagare har

tidigare ingått i andra studier och uppgifter om undersökningsfynd och sjuklighet vid den basala undersökningen togs därför från andra datafiler eller från medicinska journaler. Data om pseudoexfoliationer, aktuell rökning, behandling mot högt blodtryck och ischemisk hjärtsjukdom vid den basala undersökningen fanns sedan tidigare noterat.

Slutdatum för studien är 2017-09-01. Slutpunkter är upptäckt av aortaaneurysm, dödsfall eller utflyttning från länet. Datum noterades för detta.

### *Statistisk analys*

Data från journalgenomgången fördes in i en databas, där tidigare information redan fanns registrerat. Den standardiserade relativa risken (*standardized morbidity ratio*, SMR) för insjuknande i aortaaneurysm hos personer med pseudoexfoliationer vid den basala undersökningen jämfört med personer utan pseudoexfoliationer beräknades, korrigerat för kön. SMR för insjuknande i aortaaneurysm beräknades även för ålder, rökning, blodtrycksbehandling och ischemisk hjärtsjukdom, allt korrigerat för kön. Konfidensintervall om 95% beräknades.

Multivariat överlevnadsanalys (multipel regressionsanalys) enligt Cox (*Cox's proportional hazards model*) utfördes för att beräkna effekten av mer än en variabel. Justering gjordes för kön, rökning, blodtrycksbehandling och ischemisk hjärtsjukdom. Effekt beräknades även för ålder och födelseår. Statistica 12.0 användes för multivariata analyser. De statistiska beräkningarna utfördes av Curt Ekström, handledare för studien.

### *Etiskt tillstånd*

Studien genomfördes inom ramarna för tidigare forskningsprojekt med godkännande av Regionala Etikprövningsnämnden i Uppsala 2012-11-21, diarienummer 2012/428.

## Resultat

### *Kohortens sammansättning & antal fall*

Kohorten omfattade 1 807 personer varav 507 (28%) var exponerade för pseudoexfoliationer vid den basala undersökningen och 1 300 personer var ej exponerade. Uppföljningstiden var i medeltal 14,1 år och fördelningen av kvinnor och män var 1 028 (57%) respektive 779 (43%), se tabell 1.

Totalt hittades 68 fall av aortaaneurysm varav en fjärdedel ( $n = 17$ ) fanns i gruppen med pseudoexfoliationer och tre fjärdedelar ( $n = 51$ ) fanns i den icke-exponerade gruppen. Aneurysm påträffades i bröstaorta i 16 fall, i bukaorta i 50 fall samt i iliakakärl i 2 fall. Antalet dödliga aortaaneurysm uppgick till tretton. Man såg likartad kumulativ incidens av aneurysm i båda grupperna; 3,4% i den exponerade gruppen och 3,9% i gruppen utan pseudoexfoliationer.

### *Incidens*

Totala antalet personår för kohorten uppgick till 25 438 år. Då antalet fall var 68 uppgick incidensen av aortaaneurysm i hela kohorten till 2,67 fall/1 000 personår. I den exponerade gruppen var incidensen 2,42 fall/1 000 personår, och i den icke-exponerade gruppen (utan pseudoexfoliationer) 2,77 fall/1 000 personår. Detta ger en relativ risk om 0,87 för den exponerade gruppen.

**Tabell 1.** Kohortens sammansättning efter ålder och kön.

Åldersgrupp	Antal personer ( $n = 1\ 807$ )		Antal personår ( $n = 25\ 438$ )	
	Kvinnor (%)	Män (%)	Kvinnor (%)	Män (%)
65–69 år	561 (58)	404 (42)	9 361 (62)	5 712 (38)
70–74 år	467 (55)	375 (45)	6 349 (61)	4 016 (39)
65–74 år	1 028 (57)	779 (43)	15 710 (62)	9 727 (38)

Uppföljningstid i medeltal: 14,1 år (standarddeviation: 7,2 år).

Vid jämförelse av de personer som ingick i befolkningsundersökningen med de som rekryterats via glaukomjournaler sågs en signifikant skillnad avseende incidens. Hos de 750 personer som ingick i befolkningsundersökningen påträffades 21 fall av aortaaneurysm vilket gav en incidens om 1,91/1 000 personår medan det påträffades 47 fall i resterande del vilket gav en incidens om 3,25/1 000 personår. Detta medförde en differens på 1,33 (95% konfidensintervall 0,09–2,57), beräknat enligt Ahlbom (1990). Skillnaden korrigerades inte för ålder eller kön.

### *Standardiserad relativ risk*

Korrigerat för kön uppgick den standardiserade relativa risken (*standardized morbidity ratio*, SMR) att drabbas av aortaaneurysm för gruppen med pseudoexfoliationer jämfört med

**Tabell 2.** Samband mellan potentiella riskfaktorer och aortaaneurysm, korrigerat för kön.

Basala karaktäristika		Antal fall	
		( <i>n</i> = 68)	SMR (95% KI)
Pseudoexfoliationer	Nej	51	1,00
	Ja	17	0,99 (0,57–1,72)
Ålder ≥70 år	Nej	41	1,00
	Ja	27	0,95 (0,58–1,54)
Manligt kön	Nej	23	1,00
	Ja	45	3,16 (1,91–5,22)
Aktuell rökning	Nej	39	1,00
	Ja	29	3,65 (2,22–6,00)
Behandling mot högt blodtryck	Nej	36	1,00
	Ja	32	2,08 (1,28–3,36)
Ischemisk hjärtsjukdom (I20-I25)	Nej	50	1,00
	Ja	18	1,98 (1,15–3,41)

SMR = standardized morbidity ratio (standardiserad relativ risk); KI = konfidensintervall; ICD-koder inom parentes.

gruppen utan till 0,99, se tabell 2, vilket innebär att ingen riskökning kan ses i den exponerade gruppen. Då antalet fall var förhållandevis lågt gav en standardisering för både ålder och kön för få fall i enstaka grupper för att de statistiska beräkningarna skulle bli tillräckligt säkra. Kön var den variabel som i alla grupper överensstämde bäst med variablerna kön och ålder sammantaget och användes därmed till samtliga beräkningar.

Standardiserad relativ risk beräknades även för en rad andra potentiella riskfaktorer vid den basala undersökningen. Ålder  $\geq 70$  år gav ingen ökad risk att drabbas av aortaaneurysm. Däremot sågs en relativ riskökning korrigerat för kön avseende aktuell rökning, behandling mot högt blodtryck och ischemisk hjärtsjukdom samt vid manligt kön korrigerat för ålder, se tabell 2 för detaljer.

### *Coxmodell*

Vid multipel regressionsanalys enligt Cox (*Cox's proportional hazards model*) sågs heller inte pseudoexfoliationer vara någon prediktor för insjuknande i aortaaneurysm, med

**Tabell 3.** Coxmodell över effekten av prediktorer för aortaaneurysm.

Basala karaktäristika		Antal fall		
		(n = 68)	HR	(95% KI)
<b>Pseudoexfoliationer</b>	Nej	51	1,00	
	Ja	17	1,06	(0,61–1,84)
<b>Manligt kön</b>	Nej	23	1,00	
	Ja	45	2,66	(1,56–4,51)
<b>Aktuell rökning</b>	Nej	39	1,00	
	Ja	29	4,90	(2,96–8,11)
<b>Behandling mot högt blodtryck</b>	Nej	36	1,00	
	Ja	32	2,11	(1,29–3,47)
<b>Ischemisk hjärtsjukdom (I20-I25)</b>	Nej	50	1,00	
	Ja	18	2,02	(1,16–3,53)

HR = hazard ratio (hasardkvot); KI = konfidensintervall; ICD-koder inom parentes.



hasardkvot om 1,06 utan signifikans, se tabell 3. Pseudoexfoliationer gav ingen ökad risk för insjuknande i aortaaneurysm när det korrigerats för skillnader gällande kön, rökning, behandling för högt blodtryck och ischemisk hjärtsjukdom. Däremot gav alla andra variabler i modellen en ökad risk för aortaaneurysm med störst effekt av aktuell rökning och därefter manligt kön. Variablerna ålder  $\geq 70$  år vid basala undersökningen samt att vara född 1925 eller senare gav ingen effekt på utfallet och togs ej med i modellen.

Modellen bygger på antagandet om proportionell hasard, d.v.s. att risken inte förändras med tiden. Analys med tidsberoende variabler visade att hasarderna (riskerna) var konstanta över tid. Det sågs heller inga tecken till interaktion mellan olika variabler i Coxmodellen. Vid test av konkurrerande risker enligt Singer och Willett (2003) sågs dock förekomst av detta, vilket innebär att slutpunkterna konkurrerade med varandra. Alla prediktorer beskrivna i tabell 3 utom pseudoexfoliationer hade olika effekt på utfallet beroende på om en person lämnade studien till följd av uppkomst av aneurysm eller dödsfall.

## Diskussion

### *Resultatdiskussion*

Denna kohortstudie hade som syfte att undersöka ifall personer med pseudoexfoliationer löper en ökad risk att drabbas av torakala eller abdominala aortaaneurysm, men kunde ej påvisa någon riskökning. Med signifikansnivå på 0,05 och styrka på 80% kunde en ökad relativ risk om knappt 2 eller mer upptäckas. Den standardiserade relativa risken korrigerat för kön uppgick till 0,99. Med 95% konfidensintervall som innefattar siffran 1 (0,57–1,72) ser man alltså ingen ökad risk att drabbas av aortaaneurysm vid förekomst av pseudoexfoliationer. Hasardkvoten var likartad på 1,06 (95% konfidensintervall 0,61–1,84) vid korrigering för kön, ålder, aktuell rökning, blodtrycksbehandling och ischemisk hjärtsjukdom. Resultatet stämmer till viss del överens med tidigare studier där resultaten dock inte varit samstämmiga.

Schumacher m.fl. (2001) fann i en mindre fall-kontrollstudie av 55 personer med aortaaneurysm ett samband mellan det senare och pseudoexfoliationer. I den studien räknades dock även personer med så kallade tidiga tecken till pseudoexfoliationer, här i form av otillräcklig pupilldilatation, irisatrofi samt pigmentspridning, in i gruppen med pseudoexfoliationer – trots avsaknad av de karaktäristiska vitaktiga utfällningarna på främre linsytan eller längs pupillkanten. I en kommentar på denna studie framförs en del kritik mot deras definition av pseudoexfoliationer, där det framhålls att de så kallade tidiga tecknen på pseudoexfoliationer inte är patognomont för detta utan kan vara en del i ett normalt åldrande. Vid statistiska beräkningar där endast de med manifesta pseudoexfoliationer räknats med sågs, i kontrast till det presenterade resultatet, inget signifikant samband (Ringvold, 2001). Det kan även antas att pseudoexfoliationer i ögonen skulle vara mer uttalade och ej befinna sig i ett tidigt stadium ifall aortaaneurysm skulle vara en följd av pseudoexfoliationssyndrom. Hietanen m.fl. (2002) utförde en liknande fall-kontrollstudie i samma storleksordning av personer med aortaaneurysm utan att finna något samband.

Två senare mindre tvärsnittsstudier som med hjälp av bilddiagnostik bedömt aorta och iliakärkl hos personer med pseudoexfoliationer har visat motstridiga resultat där den ena funnit ett samband (Djordjevic-Jocic m.fl., 2012) medan den andra inte kunnat påvisa något samband (Gonen m.fl., 2013). En stor tvärsnittsstudie baserad på sjukvårdsregister omfattande drygt 6 000 personer med pseudoexfoliationer visade på ett samband mellan detta och aortaaneurysm vid jämförelse med personer med benign prostatahyperplasi men kunde ej påvisa något samband vid jämförelse med andra stora patientgrupper (French m.fl., 2012).

I denna studie sågs alltså inte pseudoexfoliationer vara en riskfaktor för aortaaneurysm, men däremot sågs statistiskt signifikant ökad risk att drabbas av aortaaneurysm vid en rad andra tillstånd. Störst riskökning sågs vid manligt kön och aktuell rökning men även vid förekomst av ischemisk hjärtsjukdom och blodtrycksmedicinering. Detta i överensstämmelse med tidigare forskning som visat starkt samband mellan aortaaneurysm och med manligt kön och aktiv rökning och ett svagare samband med hypertoni (Golledge m.fl., 2006).

Alltsedan man funnit exfoliationsmaterial utanför ögat i andra vävnader i kroppen har det sökts efter samband med systemiska sjukdomar. Schumacher m.fl. (2001) fann, förutom ett samband mellan exfoliationer och aortaaneurysm, exfoliationsliknande material i aortan hos enstaka personer med aortaaneurysm. Noteras bör dock att man i tidigare studier av obduktionspreparat, varav ett av fallen avlidit i just aortaaneurysm, inte funnit något pseudoexfoliationsmaterial i just aortan. I dessa studier beskrevs de funna aggregaten av exfoliationsmaterial i andra inre organ som få, fokalt spridda och utan påverkan på den normala vävnadsarkitekturen eller funktionen (Schlötzer-Schrehardt m.fl., 1992; Streeten m.fl., 1992).

### *Metoddiskussion*

Styrkorna med denna studie omfattar designen av kohort-typ, det stora antalet deltagare och dess långa uppföljningstid. Kohorten är stor med över 1 800 personer varav en stor del, de som ingick i befolkningsundersökningen, valts ut slumpmässigt. Då detta är en kohortstudie kan man, till skillnad från fall-kontrollstudier och tvärsnittsstudier, i denna med större säkerhet anta att exponeringen skett före utfallet – här i betydelsen att pseudoexfoliationer uppträtt före upptäckten av eventuella aortaaneurysm. Undersökning avseende pseudoexfoliationer utfördes vid basala undersökningen och först långt därefter har de följts upp avseende diagnosticering av aortaaneurysm. De personer där information om pseudoexfoliationer saknats har ej tagits med, och de personer som hade aortaaneurysm vid basala undersökningen exkluderades. Även personer med trångvinkelglaukom och sekundärglaukom exkluderades då förekomst av pseudoexfoliationer kan vara svårvärderat vid dessa tillstånd. Studien baseras också framförallt på objektiva data. Undersökningarna avseende förekomst av pseudoexfoliationer har nästan uteslutande genomförts av en enda ögonläkare. Övriga data bygger på journalhandlingar som dokumenterats oberoende av denna studie.

Vidare finns det en hög andel med pseudoexfoliationer vilket bidrar till ökad tillförlitlighet i de statistiska beräkningarna. Det stora antalet exponerade för pseudoexfoliationer kan förklaras av att en större del av kohorten är personer som rekryterats från glaukomjournaler och alltså själva har sökt vård för ögonbesvär. Prevalensen av pseudoexfoliationer hos personer i åldern 65-74 år i Tierp har setts vara 17% (Ekström & Alm, 2008) och här uppgår den till 28%. Då den del av kohorten som rekryterats från glaukomjournaler ej var slumpmässigt utvald är det inte uteslutet att de skiljer sig en del från befolkningen i stort även i andra avseenden vilket får ses som en svaghet med denna studie.

Det ses en skillnad mellan grupperna avseende incidensen av aortaaneurysm där incidensen för de personer som ingick i befolkningsundersökningen uppgick till 1,91/1 000 personår medan incidensen för de som rekryterats med hjälp av glaukomjournaler var 3,25/1 000 personår. Den beräknade differensen om 1,33 var statistiskt signifikant då konfidensintervallet överstiger 0. Detta resultat var förväntat då ett slumpmässigt urval bör omfatta personer som är friskare än personer som själva sökt vård.

En annan svaghet är studiens oförmåga att upptäcka asymtomatiska aneurysm som ej ännu fångats upp av sjukvården, då data baseras på journalanteckningar och redan satta diagnoser. Det har inte gjorts någon övergripande bilddiagnostisk undersökning av alla deltagare avseende förekomst av aortaaneurysm och det kan därmed finnas ett antal som har aortaaneurysm som ej ännu upptäckts. Detta gäller dock lika för gruppen med pseudoexfoliationer som för gruppen utan.

Inget samband fanns här men viss försiktighet anmanas vid tolkning av resultaten då det låga antalet fall av aortaaneurysm gör att den statistiska styrkan är begränsad. Vidare forskning behövs för att säkerställa att ingen riskökning finns. För att med säkerhet kunna utröna huruvida ett samband existerar mellan pseudoexfoliationer och aortaaneurysm skulle det behövas en stor kohortstudie med uppföljning i form av bilddiagnostisk undersökning av aortan. Underlaget som finns med denna och tidigare studiers resultat bedöms inte vara tillräckligt övertygande för att motivera till en studie av detta kostsamma slag.

### *Slutsats*

Enligt denna studies resultat finns det ingenting som tyder på att förekomst av pseudoexfoliationer i ögat skulle innebära någon ökad risk för att drabbas av aortaaneurysm.

## Referenser

- Aboobakar, I. F., Johnson, W. M., Stamer, W. D., Hauser, M. A., & Allingham, R. R. (2017). Major review: Exfoliation syndrome; advances in disease genetics, molecular biology, and epidemiology. *Experimental Eye Research*, *154*, 88–103.  
<https://doi.org/10.1016/j.exer.2016.11.011>
- Ahlbom, A. (1990). *Biostatistik för epidemiologer*. Studentlitteratur.
- Ahmed, R., Ghoorah, K., & Kunadian, V. (2016). Abdominal Aortic Aneurysms and Risk Factors for Adverse Events: *Cardiology in Review*, *24*(2), 88–93.  
<https://doi.org/10.1097/CRD.0000000000000052>
- Andrikopoulos, G. K. (2014). Pseudoexfoliation syndrome and cardiovascular diseases. *World Journal of Cardiology*, *6*(8), 847. <https://doi.org/10.4330/wjc.v6.i8.847>
- Aung, T., Ozaki, M., Mizoguchi, T., Allingham, R. R., Li, Z., Haripriya, A., ... Khor, C.-C. (2015). A common variant mapping to CACNA1A is associated with susceptibility to exfoliation syndrome. *Nature Genetics*, *47*(4), 387–392.  
<https://doi.org/10.1038/ng.3226>
- Busnadiego, O., Gorbenko del Blanco, D., González-Santamaría, J., Habashi, J. P., Calderon, J. F., Sandoval, P., ... Rodriguez-Pascual, F. (2015). Elevated expression levels of lysyl oxidases protect against aortic aneurysm progression in Marfan syndrome. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, *85*, 48–57.  
<https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2015.05.008>
- Djordjevic-Jocic, J., Jovanovic, P., Bozic, M., Tasic, A., & Rancic, Z. (2012). Prevalence and Early Detection of Abdominal Aortic Aneurysm in Pseudoexfoliation Syndrome and Pseudoexfoliation Glaucoma. *Current Eye Research*, *37*(7), 617–623.  
<https://doi.org/10.3109/02713683.2012.665120>
- Ekström, C. (1993). Elevated intraocular pressure and pseudoexfoliation of the lens capsule as risk factors for chronic open-angle glaucoma. A population-based five-year follow-up study., *2*(2), 189–195.
- Ekström, C. (2008). Incidence of open-angle glaucoma in central Sweden. *Acta Ophthalmologica*, *86*(7), 747–754. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2008.01244.x>
- Ekström, C. (2012). Risk factors for incident open-angle glaucoma: a population-based 20-year follow-up study. *Acta Ophthalmologica*, *90*(4), 316–321.  
<https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2010.01943.x>

- Ekström, C., & Alm, A. (2008). Pseudoexfoliation as a risk factor for prevalent open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmologica*, 86(7), 741–746. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2008.01248.x>
- Ekström, C., & Kilander, L. (2014). Pseudoexfoliation and Alzheimer's disease: a population-based 30-year follow-up study. *Acta Ophthalmologica*, 92(4), 355–358. <https://doi.org/10.1111/aos.12184>
- French, D., Margo, C., & Harman, L. (2012). Ocular pseudoexfoliation and cardiovascular disease: A national cross-section comparison study. *North American Journal of Medical Sciences*, 4(10), 468. <https://doi.org/10.4103/1947-2714.101987>
- Golledge, J., Muller, J., Daugherty, A., & Norman, P. (2006). Abdominal Aortic Aneurysm: Pathogenesis and Implications for Management. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 26(12), 2605–2613. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000245819.32762.cb>
- Gonen, K. A., Gonen, T., & Gumus, B. (2013). Renal artery stenosis and abdominal aorta aneurysm in patients with pseudoexfoliation syndrome. *Eye (London, England)*, 27(6), 735–741. <https://doi.org/10.1038/eye.2013.56>
- Helbig, H., Schlötzer-Schrehardt, U., Noske, W., Kellner, U., Foerster, M., & Naumann, G. (1994). Anterior-chamber hypoxia and iris vasculopathy in pseudoexfoliation syndrome. *German Journal of Ophthalmology*, 3(3), 148–153.
- Hietanen, J., Soisalon-Soininen, S., Kivelä, T., & Tarkkanen, A. (2002). Evaluation of the clinical association between exfoliation syndrome and abdominal aortic aneurysm. *Acta Ophthalmologica*, 80(6), 617–619.
- Jonasson, F. (2009). From epidemiology to lysyl oxidase like one (LOXL1) polymorphisms discovery: phenotyping and genotyping exfoliation syndrome and exfoliation glaucoma in Iceland. *Acta Ophthalmologica*, 87(5), 478–487. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2009.01635.x>
- Kivelä, T., Hietanen, J., & Uusitalo, M. (1997). Autopsy analysis of clinically unilateral exfoliation syndrome. *Investigative ophthalmology & visual science*, 38(10), 2008–2015.
- Kliuchnikova, A. A., Samokhina, N. I., Ilina, I. Y., Karpov, D. S., Pyatnitskiy, M. A., Kuznetsova, K. G., ... Moshkovskii, S. A. (2016). Human aqueous humor proteome in cataract, glaucoma, and pseudoexfoliation syndrome. *PROTEOMICS*, 16(13), 1938–1946. <https://doi.org/10.1002/pmic.201500423>

- Koliakos, G. G., Konstas, A. G., Schlötzer-Schrehardt, U., Hollo, G., Katsimbris, I. E., Georgiadis, N., & Ritch, R. (2003). 8-Isoprostaglandin F2a and ascorbic acid concentration in the aqueous humour of patients with exfoliation syndrome. *British journal of ophthalmology*, *87*(3), 353–356.
- Lindblom, B., & Thorburn, W. (1984). Observed incidence of glaucoma in Halsingland, Sweden. *Acta Ophthalmologica*, *62*, 217–222.
- Linnér, E., Popovic, V., Gottfries, C.-G., Jonsson, M., Sjögren, M., & Wallin, A. (2001). The exfoliation syndrome in cognitive impairment of cerebrovascular or Alzheimer's type. *Acta Ophthalmologica*, *79*(3), 283–285.
- Mitchell, P., Wang, J. J., & Smith, W. (1997). Association of pseudoexfoliation syndrome with increased vascular risk. *American journal of ophthalmology*, *124*(5), 685–687.
- Morrison, J. C., & Green, W. R. (1988). Light microscopy of the exfoliation syndrome. *Acta Ophthalmologica Supplementum*, *184*, 5–27.
- Naumann, G. O., Schlötzer-Schrehardt, U., & Kuchle, M. (1998). Pseudoexfoliation syndrome for the comprehensive ophthalmologist: intraocular and systemic manifestations. *Ophthalmology*, *105*(6), 951–968.
- Ovodenko, B., Rostagno, A., Neubert, T. A., Shetty, V., Thomas, S., Yang, A., ... Ritch, R. (2007). Proteomic Analysis of Exfoliation Deposits. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, *48*(4), 1447. <https://doi.org/10.1167/iovs.06-0411>
- Papadopoulos, T.-A., Naxakis, S. S., Charalabopoulou, M., Vathylakis, I., Goumas, P. D., & Gartaganis, S. P. (2010). Exfoliation syndrome related to sensorineural hearing loss: Exfoliation and hearing loss. *Clinical & Experimental Ophthalmology*, *38*(5), 456–461. <https://doi.org/10.1111/j.1442-9071.2010.02289.x>
- Pasquale, L. R., Borrás, T., Fingert, J. H., Wiggs, J. L., & Ritch, R. (2016). Exfoliation syndrome: assembling the puzzle pieces. *Acta Ophthalmologica*, *94*(6), e505–e512. <https://doi.org/10.1111/aos.12918>
- Praveen, M. R., Shah, S. K., Vasavada, A. R., Diwan, R. P., Shah, S. M., Zumkhawala, B. R., & Thomas, R. (2011). Pseudoexfoliation as a risk factor for peripheral vascular disease: a case-control study. *Eye*, *25*(2), 174.
- Remus, E. W., O'Donnell, R. E., Rafferty, K., Weiss, D., Joseph, G., Csiszar, K., ... Taylor, W. R. (2012). The role of lysyl oxidase family members in the stabilization of abdominal aortic aneurysms. *AJP: Heart and Circulatory Physiology*, *303*(8), H1067–H1075. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00217.2012>
- Ringvold, A. (2001). Pseudoexfoliation and aortic aneurysms. *The Lancet*, *357*, 2139.

- Ringvold, A., Blika, S., & Sandvik, L. (1997). Pseudo-exfoliation and mortality. *Acta Ophthalmologica*, 75(3), 255–256.
- Ritch, R. (1994). Exfoliation syndrome: The most common identifiable cause of open-angle glaucoma. *Journal of Glaucoma*, 3(2), 176–178.
- Ritch, R. (2016). Systemic Associations of Exfoliation Syndrome: *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*, 5(1), 45–50. <https://doi.org/10.1097/APO.0000000000000187>
- Ritch, R., & Schlötzer-Schrehardt, U. (2001). Exfoliation syndrome. *Survey of ophthalmology*, 45(4), 265–315.
- Ritland, J. S. ale, Egge, K., Lydersen, S., Juul, R., & Semb, S. O. (2004). Exfoliative glaucoma and primary open-angle glaucoma: associations with death causes and comorbidity. *Acta Ophthalmologica*, 82(4), 401–404.
- SBU. (2008). *Öppenvinkelglaukom - diagnostik, uppföljning och behandling: En systematisk litteraturöversikt* (SBU-rapport No. 190) (s. 279). Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU). Hämtad från [http://www.sbu.se/contentassets/7e70a06267704bc2a8819f78332877b4/glaukom\\_fullt\\_ext2.pdf](http://www.sbu.se/contentassets/7e70a06267704bc2a8819f78332877b4/glaukom_fullt_ext2.pdf)
- Schlötzer-Schrehardt, U. M., Koca, M. R., Naumann, G. O., & Volkholz, H. (1992). Pseudoexfoliation syndrome ocular manifestation of a systemic disorder? *Archives of ophthalmology*, 110(12), 1752–1756.
- Schlötzer-Schrehardt, U., & Naumann, G. O. H. (2006). Ocular and Systemic Pseudoexfoliation Syndrome. *American Journal of Ophthalmology*, 141(5), 921–937.e2. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2006.01.047>
- Schlötzer-Schrehardt, U., Von der Mark, K., Sakai, L. Y., & Naumann, G. O. (1997). Increased extracellular deposition of fibrillin-containing fibrils in pseudoexfoliation syndrome. *Investigative ophthalmology & visual science*, 38(5), 970–984.
- Schumacher, S., Schlötzer-Schrehardt, U., Martus, P., Lang, W., & Naumann, G. O. H. (2001). Pseudoexfoliation syndrome and aneurysms of the abdominal aorta. *The Lancet*, 357(9253), 359–360.
- Sharma, S., Martin, S., Sykes, M. J., Dave, A., Hewitt, A. W., Burdon, K. P., ... Craig, J. E. (2016). Biological effect of LOXL1 coding variants associated with pseudoexfoliation syndrome. *Experimental Eye Research*, 146, 212–223. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2016.03.013>



- Shrum, K. R., Hattenhauer, M. G., & Hodge, D. (2000). Cardiovascular and cerebrovascular mortality associated with ocular pseudoexfoliation. *American journal of ophthalmology*, *129*(1), 83–86.
- Singer, J. D., & Willett, J. B. (2003). *Applied longitudinal data analysis: Modeling change and event occurrence*. New York: Oxford University Press.
- Slettedal, J. K., Sandvik, L., & Ringvold, A. (2015). Ocular pseudoexfoliation syndrome and life span. *EBioMedicine*, *2*(7), 765–769. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2015.05.024>
- Špečkauskas, M., Tamošiūnas, A., & Jašinskas, V. (2012). Association of ocular pseudoexfoliation syndrome with ischaemic heart disease, arterial hypertension and diabetes mellitus. *Acta Ophthalmologica*, *90*(6), e470–e475. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2012.02439.x>
- Streeten, B. W., Li, Z.-Y., Wallace, R. N., Eagle, R. C., & Keshgegian, A. A. (1992). Pseudoexfoliative fibrillopathy in visceral organs of a patient with pseudoexfoliation syndrome. *Archives of ophthalmology*, *110*(12), 1757–1762.
- Svensson, R., & Ekström, C. (2015). Pseudoexfoliation and mortality: a population-based 30-year follow-up study. *Acta Ophthalmologica*, *93*(2), 162–164. <https://doi.org/10.1111/aos.12402>
- Tarkkanen, A., Reunanen, A., & Kivelä, T. (2008). Frequency of systemic vascular diseases in patients with primary open-angle glaucoma and exfoliation glaucoma. *Acta Ophthalmologica*, *86*(6), 598–602. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0420.2007.01122.x>
- Thorleifsson, G., Magnusson, K. P., Sulem, P., Walters, G. B., Gudbjartsson, D. F., Stefansson, H., ... Stefansson, K. (2007). Common sequence variants in the LOXL1 gene confer susceptibility to exfoliation glaucoma. *Science*, *317*(5843), 1397–1400. <https://doi.org/10.1126/science.1146554>
- Vesti, E., & Kivelä, T. (2000). Exfoliation syndrome and exfoliation glaucoma. *Progress in retinal and eye research*, *19*(3), 345–368.
- Wang, L., Yu, Y., Fu, S., Zhao, W., & Liu, P. (2016). LOXL1 Gene Polymorphism With Exfoliation Syndrome/Exfoliation Glaucoma: A Meta-Analysis. *Journal of Glaucoma*, *25*(1), 62–94. <https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000000128>
- Wang, W., He, M., Zhou, M., & Zhang, X. (2014). Ocular Pseudoexfoliation Syndrome and Vascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*, *9*(3), e92767. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092767>

- Zenkel, M., & Schlötzer-Schrehardt, U. (2014). Expression and Regulation of LOXL1 and Elastin-related Genes in Eyes With Exfoliation Syndrome: *Journal of Glaucoma*, 23, S48–S50. <https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000000120>
- Åström, S., Stenlund, H., & Lindén, C. (2007). Incidence and prevalence of pseudoexfoliations and open-angle glaucoma in northern Sweden: II. Results after 21 years of follow-up. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*, 85(8), 832–837. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0420.2007.00980.x>