



UPPSALA
UNIVERSITET

SKRIFTLIG RAPPORT

Läkarprogrammet VT21, självständigt arbete (30 hp)

Öppenvinkelglaukom och Alzheimers sjukdom

Av: Ida Puhto

Handledare: Curt Ekström

Datum: 17/05/2021

Innehållsförteckning

Abstract	4
Populärvetenskaplig sammanfattning	5
Bakgrund	6
Öppenvinkelglaukom.....	6
Klinisk bakgrund.....	6
Förekomst	6
Diagnos	7
Glaukom som neurodegenerativ sjukdom	7
Riskfaktorer	8
Alzheimers sjukdom	8
Klinisk bakgrund.....	8
Förekomst	9
Diagnos	9
Alzheimers sjukdom som neurodegenerativ sjukdom	9
Riskfaktorer	10
Öppenvinkelglaukom och Alzheimers sjukdom.....	11
Syfte	14
Metoder	15
Studiedesign.....	15
Befolkningsundersökningen om glaukom	15
Studiepopulation.....	15
Den basala undersökningen	17
Datainsamling	18
Statistiska metoder.....	19
Etiskt tillstånd	19
Resultat.....	20

Uppföljningstid och antal fall	20
Risken för Alzheimers sjukdom vid öppenvinkelglaukom	20
Diskussion	23
Resultatdiskussion	23
Jämförelse med andra studier	23
Styrkor och svagheter	26
Slutsats	27
Referenser.....	28

Abstract

Purpose: To investigate the relationship of open-angle glaucoma (OAG) and Alzheimer's disease (AD) in a Swedish population.

Methods: This is a long-term community-based follow-up study of 1 533 participants aged 65–74 years, representing more than 21,000 person-years at risk. 712 subjects were recruited from a population survey performed in the rural district of Tierp, Sweden, 1984–86 and the remainder by means of glaucoma case records established at the Eye Department in Tierp from 1978 to 2007. Predictors of AD, including mixed and unspecified dementia, were analysed at a baseline examination, including an eye examination, on all subjects. Medical records were reviewed to identify subjects diagnosed with dementia. The risk of AD following a diagnosis of OAG was determined by using Standardized Morbidity Ratios and the Cox Proportional Hazards model.

Findings: By the conclusion of the study in August 2020, 307 subjects had received a diagnosis of AD, including mixed and unspecified dementia. Of these cases, 55 were affected by definite OAG at baseline. Individuals with OAG did not have an increased risk for subsequent AD compared to those without OAG: the hazard ratio was 1.08 (95% CI 0.80–1.47) adjusted for age, participation in the population survey and competing events. Higher age and ischemic heart disease were the only factors associated with an increased risk for AD.

Conclusions: The results of this cohort study show no association between OAG and subsequent AD. Although OAG and AD share similar features, findings of this study do not support the positive relationship.

Populärvetenskaplig sammanfattning

Bakgrund: Öppenvinkelglaukom och Alzheimers sjukdom är två åldersrelaterade sjukdomar som har en stor betydelse för folkhälsan. Öppenvinkelglaukom är en ögonsjukdom som gör att nervcellerna i näthinnan och synnerven skadas, vilket leder till att synfältet sakta krymper. Alzheimers sjukdom är den vanligaste demenssjukdomen i Sverige och medför att nervcellerna i olika delar av hjärnan dör. Det har setts att dessa sjukdomar delar gemensamma drag, varför det möjliga sambandet mellan dem har tilldragit sig stort intresse under senare år. Bland annat har glaukomliknande fynd hittats i näthinnan hos patienter med Alzheimers sjukdom. Flera studier har undersökt det möjliga sambandet, men resultaten har varit motstridiga. Dessutom har orsaken bakom sambandet studerats, men ingen säker förklarande mekanism har ännu hittats. Då Alzheimers sjukdom är obotlig och har en smygande debut som försenar diagnosen, hoppas man att påträffa undersökningsfynd som kan kopplas till de tidiga sjukdomsstadierna för att möjliggöra tidigare behandling.

Metod: Sambandet mellan öppenvinkelglaukom och risken att insjukna i Alzheimers sjukdom studerades hos 1 533 invånare i åldern 65–74 i Tierps och Älvkarleby kommun. Under åren 1978–2007 genomgick deltagarna en basal undersökning för att kartlägga möjliga riskfaktorer för Alzheimers sjukdom. Därefter gjordes en genomgång av patientjournaler för att följa upp om deltagarna hade diagnostiserats med Alzheimers sjukdom, kombinerad demens eller ospecificerad demens. Statistiska analyser gjordes i form av beräkning av den relativa risken och hasardkvoten för att drabbas av Alzheimers sjukdom hos deltagare med och utan öppenvinkelglaukom vid den basala undersökningen.

Resultat och slutsatser: Vid studiens slut i augusti 2020 hade 307 fall av Alzheimers sjukdom med eller utan inslag av vaskulär demens eller ospecificerad demens upptäckts, varav 55 var exponerade för öppenvinkelglaukom vid den basala undersökningen. Ingen riskökning för insjuknande i Alzheimers sjukdom vid öppenvinkelglaukom kunde påvisas.

Bakgrund

Öppenvinkelglaukom

Klinisk bakgrund

Glaukom är en sammanfattande benämning på en heterogen grupp av ögonsjukdomar som kännetecknas av degeneration av näthinnans ganglieceller med bortfall i synfältet och i regel förhöjt ögontryck. Synfältsdefekterna är irreversibla och kan därför utan adekvat behandling leda till blindhet (Weinreb & Khaw 2004). Enligt ICD-10 (WHO 1992) kan glaukom i korthet indelas i primära öppenvinkelglaukom, primära trångvinkelglaukom, sekundärglaukom och kongenitala glaukom. Primära öppenvinkelglaukom dominerar i befolkningar av europeiskt och afrikanskt ursprung, medan trångvinkelglaukom är vanligare i asiatiska länder. Sekundärglaukom orsakas av nytillkomna sjukdomar i ögat eller ögonskador. Kongenitala glaukom är ovanliga.

Primära öppenvinkelglaukom, eller i korthet öppenvinkelglaukom, kan i sin tur indelas i simplexglaukom och exfoliationsglaukom. Den sistnämnda typen av glaukom är vanlig i de nordiska länderna och karakteriseras av produktion och ackumulation av exfoliationsmaterial i ögats främre segment (Ritch 2014). Normaltrycksglaukom är en variant av öppenvinkelglaukom med ögontryck inom normalområdet.

Förekomst

Öppenvinkelglaukom drabbar främst personer i högre ålder (SBU 2008). Antalet personer drabbade av sjukdomen varierar mellan olika världsdelar och ökar med åren till följd av att världens befolkning åldras. Det är estimerat att 44,1 miljoner personer i 40–80 års ålder i hela världen drabbades av sjukdomen år 2013 med en prevalens på 3,1%. Den högsta prevalensen, 4,2%, sågs i Afrika, medan prevalensen i Europa var 2,5%. Antalet beräknas öka till 79,8 miljoner fram till år 2040 (Tham et al. 2014). Närmare sex miljoner personer i världen uppskattas ha utvecklat bilateral blindhet till följd av öppenvinkelglaukom fram till år 2020 (Quigley & Broman 2006). Glaukom är den näst vanligaste orsaken till blindhet globalt sett (Quigley & Broman 2006; Pascolini & Mariotti 2012). I Sverige varierar prevalensen mellan olika studier. I södra Sverige sågs en prevalens på 0,93% hos personer födda mellan 1907–21 (Bengtsson 1981). I centrala och norra Sverige sågs högre siffror med 5,4% hos personer i 65–74 års ålder (Ekström & Alm 2008) respektive 2,1% hos personer i 66 års ålder med en ökning upp till 25% hos

personer i 87 års ålder (Åström, Stenlund, Lindén 2007). I hela Sverige uppskattas antalet personer med fastställd diagnos vara 100 000 (SBU 2008).

Diagnos

För diagnosen öppenvinkelglaukom krävs i regel en öppen kammarvinkel och en synnervsskada med åtföljande synfältsbortfall. Synnervspapillen har ofta ett typiskt utseende med en minskad storlek av det neuroretinala brämet (Foster et al. 2002). Även papillblödningar kan ses, dock inte hos alla (Bengtsson et al. 2008). Om det förekommer glaukomatösa förändringar vid undersökning av synnervspapillen och synfältet, kan diagnosen ställas oberoende av ögontrycket. Populationsstudier har visat att öppenvinkelglaukom förekommer både med förhöjt och normalt intraokulärt tryck (Foster et al. 2002). Öppenvinkelglaukom ger symtom först sent i sjukdomsförloppet, varför irreversibla synskador ofta redan har uppkommit vid diagnostillfället (Weinreb & Khaw 2004).

Glaukom som neurodegenerativ sjukdom

Gangliecellsdegenerationen är avgörande i patogenesen för alla former av glaukom (Jonas et al. 2017). Neurodegenerationen tros ske på flera olika nivåer i nervsystemet. Axoner från ganglieceller i näthinnan samlas i synnervspapillen och bildar synnerven som går till hjärnans laterala knäkropp, varifrån nervsignalerna vidareförmedlas till syncortex (Kusne et al. 2017). Studier på apor med experimentellt glaukom har visat att utöver i näthinnan och synnerven ses det en minskning av antalet nervceller i hjärnans laterala knäkropp (Yücel et al. 2001). Samma resultat har senare påvisats även hos människan (Gupta et al. 2009). Påverkan på hjärnans syncortex har också beskrivits (Gupta et al. 2006).

Det finns i huvudsak två patofysiologiska teorier till varför gangliecellsdegenerationen uppstår. Den mekaniska teorin tar fasta på att ett ökat intraokulärt tryck orsakar en ökad tryckgradient över lamina cribrosa och kompression av gangliecellsaxoner i synnerven, vilket minskar den axonala transporten av neurotrofiska faktorer och bidrar till nedsatt överlevnad hos gangliecellerna (Weinreb & Khaw 2004). Enligt den vaskulära teorin störs mikrocirkulationen i synnervshuvudet med åtföljande skador på gangliecellsaxonerna i synnerven (Fechtner & Weinreb 1994). De båda teorierna utesluter emellertid inte varandra. Ett förhöjt ögontryck kan på olika sätt påverka mikrocirkulationen i synnerven.

Riskfaktorer

Trots att patofysiologin bakom öppenvinkelglaukom är ofullständigt känd, finns det flera faktorer som man vet ökar risken för sjukdom. En av de viktigaste riskfaktorerna är ökat intraokulärt tryck (Leske et al. 2008; Ekström & Alm 2008). Det är känd att ökat intraokulärt tryck dessutom är en signifikant riskfaktor för progress av öppenvinkelglaukom, och genom att sänka det intraokulära trycket med behandling minskar risken för progress både vid ökat och normalt intraokulärt tryck (Leske et al. 2007). Risken att insjukna i öppenvinkelglaukom ökar tydligt med stigande ålder. Man har funnit en oddskvot på 1,73 för varje tioårsperiod med stigande ålder (Tham et al. 2014). Andra kända riskfaktorer omfattar afrikanskt ursprung (Tielsch et al. 1991), ärftlighet för glaukom (Leske et al. 2008), myopi (Marcus 2011), en förtjockad hornhinna (Gordon et al. 2002) och pseudoexfoliationer i främre ögonsegmentet (Ekström & Alm 2008).

Alzheimers sjukdom

Klinisk bakgrund

Demens karakteriseras av kognitiva och neuropsykiatriska symtom som ger en försämrad funktion i det dagliga livet med en nedgång från en tidigare högre funktionsnivå och som inte kan förklaras av andra sjukdomar. De kognitiva och neuropsykiatriska symtomen ska innefatta minst två av följande faktorer: en nedsatt inlärnings- och minnesförmåga, nedsatt förmåga att hantera komplexa uppgifter, nedsatta visuospatiala förmågor, nedsatta språkfunktioner och beteende- och personlighetsförändringar (McKhann et al. 2011). Alzheimers sjukdom är den vanligaste demenssjukdomen i världen och utgör uppskattningsvis 60–70% av samtliga demensfall (WHO 2020). Termen Alzheimers demens används när man syftar på det kliniska demenssyndromet som är en konsekvens av Alzheimers patofysiologi (McKhann et al. 2011). Beroende på om demenssymtomen uppträder före eller efter 65 års ålder indelas Alzheimers sjukdom i en familjär respektive sporadisk form. Den sporadiska formen innefattar majoriteten av alla alzheimerfall. Symtomens svårighetsgrad avspeglar graden av nervcellsskada i olika delar av hjärnan. Beroende på svårighetsgraden kan Alzheimers demens indelas i ett mildt, medelsvårt och svårt sjukdomsstadium. Det finns ingen botande behandling. Den progredierande neurodegenerationen leder till slut till döden (Alzheimer's association 2018).

Förekomst

Antalet personer drabbade av Alzheimers sjukdom ökar ständigt till följd av att världens befolkning åldras. Enligt en grov uppskattning drabbades 30 miljoner personer i världen av sjukdomen år 2006, och antalet förväntas öka upp till mer än 100 miljoner fram till år 2050 (Brookmeyer et al. 2007). I den svenska nationella studien om åldrande, vård och omsorg (SNAC) undersöktes demensförekomsten i fyra olika områden i Sverige mellan år 2000 och 2013. Prevalensen av demens ökade med stigande ålder och skilde sig inte signifikant mellan de olika geografiska områdena. Antalet demenssjuka i hela landet uppskattades till 130 000 – 135 000 år 2016 med en ökning till ungefär 250 000 fram till år 2050 (Fratiglioni et al. 2017). Det tros bli en kraftig ökning av förekomsten i Sverige under 2020-talet, när den stora population som föddes på 1940-talet uppnår hög ålder (Socialstyrelsen 2017).

Diagnos

För diagnosen Alzheimers sjukdom ska det förutom de ovannämnda kriterierna för demens dessutom finnas en smygande symtomdebut, och den kognitiva funktionsnedsättningen ska framkomma vid demensutredning (McKhann et al. 2011). Patienter med misstänkt demenssjukdom skall genomgå en basal utredning. Diagnosen ställs genom sammanvägning av information inhämtad med anamnes, intervjuer med anhöriga, kognitiva tester, bedömning av fysiskt och psykiskt tillstånd, bedömning av funktions- och aktivitetsförmåga och datortomografiundersökning av hjärnan. Dessa verktyg används för att bedöma de kognitiva symtomens påverkan på det dagliga livet, gradera svårighetsgraden av den kognitiva svikten, bedöma om en nedgång i funktionsnivå föreligger och utesluta andra orsaker till patientens symtom. Ifall den basala demensutredningen inte räcker till, skall man gå vidare med en utvidgad demensutredning för att fastställa diagnosen. Vad som ingår i den utvidgade utredningen skiljer sig beroende på vad som är nödvändigt i det enskilda fallet, men kan innehålla magnetresonanstomografi- eller PET-undersökning (positronemissionstomografi) av hjärnan, lumbalpunktion för analys av biomarkörer som amyloid β och tauprotein i likvor och bredare neuropsykologiska tester (Socialstyrelsen 2017).

Alzheimers sjukdom som neurodegenerativ sjukdom

Patofysiologin bakom Alzheimers sjukdom är multifaktoriell och ofullständigt känd. Neuropatologiska kännetecken för sjukdomen inkluderar framför allt extracellulära amyloida plack, som består av ansamlingar av amyloid β , samt intraneuronala fibrillära nystan av

hyperfosforylerade och felvikta tauprotein. Förlust av nervceller och synapser är karakteristiskt för sjukdomen. De olika lesionerna har en typisk distribution i hjärnan. Amyloida plack sitter huvudsakligen kortikalt, medan neurofibrillära nystan börjar i den mediala temporalloben och sprider sig vidare till associationsbarken. Förlusten av nervceller sker ofta parallellt med uppkomsten av neurofibrillära nystan. De här förändringarna ger en typisk bild med kortikal atrofi vid avbildning av hjärnan. De neuropatologiska kännetecknen börjar att ackumuleras redan flera år innan de kliniska symtomen debuterar och bidrar till en progressiv svikt av nervsystemet (Serrano-Pozo et al. 2011; Rodriguez-Vieitez et al. 2016).

Den vanligaste hypotesen som använts för att förklara sjukdomens uppkomst är amyloidkaskadhypotesen. Amyloid β produceras genom proteolytisk klyvning av amyloidprecursorprotein, APP. Enligt amyloidkaskadhypotesen finns det ökade nivåer av amyloid β i hjärnan till följd av att amyloid β -balansen blir störd antingen på grund av minskad nedbrytning eller ökad produktion. Vid familjär Alzheimers sjukdom orsakar mutationer i APP- eller presenilingenerna en onormal klyvningsprocess, vilket resulterar i ökad produktion av amyloid β . Vid sporadisk sjukdom orsakas de ökade nivåerna av bristande nedbrytningsmekanismer. Ökade mängder av amyloid β leder till formation av toxiska oligomerer som bildar plack. Amyloid β driver patogenesen vidare och orsakar ett stort antal skadliga effekter i hjärnans nervceller. Dessutom induceras aktivering av mikroglia och astrocyter, vilket ger upphov till inflammatoriska processer. Sammantaget resulterar de skadliga effekterna av amyloid β i produktion av neurofibrillära nystan, synaps- och nervcellsdysfunktion samt till slut förlust av både synapser och nervceller (Selkoe & Hardy 2016).

Riskfaktorer

Epidemiologiska studier har identifierat flera genetiska faktorer och miljöfaktorer som är kopplade till en ökad risk för Alzheimers sjukdom. Sjukdomsutvecklingen är ofta ett resultat av flera olika faktorer. Risken för familjär Alzheimers sjukdom ökar vid mutationer i APP- eller presenilingenerna som är involverade i bildandet av amyloida plack (Selkoe & Hardy 2016). Den viktigaste genetiska riskfaktorn för den sporadiska formen av Alzheimers sjukdom är $\epsilon 4$ -allelen av apolipoprotein E-genen (APOE), som kodar för ett protein som är involverad i transporten av lipider (Farrer et al. 1997). Stigande ålder är tydligt kopplat till Alzheimers sjukdom, men det finns även andra kända riskfaktorer, varav de viktigaste är kardiovaskulära faktorer som hypertoni, hyperlipidemi och övervikt (Kivipelto et al. 2005; Kivipelto et al. 2006).

Dessutom har ischemisk hjärtsjukdom (Rönnemaa et al. 2011) och en låg utbildningsnivå (Karp et al. 2004) visats öka risken för insjuknande. I och med att det inte finns någon botande behandling av Alzheimers sjukdom, och många av riskfaktorerna går att påverka, är primärpreventiva åtgärder viktiga (Kivipelto et al. 2006).

Öppenvinkelglaukom och Alzheimers sjukdom

Öppenvinkelglaukom och Alzheimers sjukdom har många gemensamma drag. De är båda neurodegenerativa sjukdomar som är åldersrelaterade och som har en stor betydelse för folkhälsan. Under de senaste åren har det funnits ett tilltagande intresse av att studera möjliga samband mellan de här två sjukdomarna, men frågan om den exakta mekanismen bakom eventuella samband förblir obesvarad (Ward & Petersen 2013). Eftersom de patologiska förändringarna i hjärnan börjar redan flera år innan symtomdebut vid Alzheimers sjukdom hoppas man på att påträffa undersökningsfynd som kan kopplas till de prekliniska stadierna av sjukdomen och möjliggöra tidigare diagnos och behandling.

Det har rapporterats en degeneration av synnerven och näthinnans ganglieceller, två kännetecken vid öppenvinkelglaukom, även vid Alzheimers sjukdom (Blanks et al. 1989). Vidare har det vid undersökning av näthinnans tjocklek med OCT (optical coherence tomography) setts en tydlig förtunning av nervfiberlagret och gangliecellslagret bland personer med Alzheimers sjukdom, och att graden av atrofi är korrelerad till sjukdomens duration och svårighetsgrad. Utifrån dessa fynd föreslogs att Alzheimers sjukdom orsakar en transsynaptisk neurodegeneration som leder till förlust av axoner även i synnerven (Garcia-Martin et al. 2016).

I en studie från 2019 undersöktes sambandet mellan kortikalt amyloid β och tjockleken av nervfiberlagret i näthinnan hos kognitivt friska personer över 60 års ålder med hjälp av PET och OCT. Det sågs ingen signifikant skillnad i näthinnans tjocklek mellan personer med närvaro respektive frånvaro av amyloid β i hjärnan. En möjlig förklaring till detta kan vara att den retrograda transsynaptiska neurodegenerationen, som tros orsaka förlusten av nervceller i näthinnan, sker relativt sent i sjukdomsförloppet, varför förändringarna inte är synliga vid en preklinisk sjukdom (van de Kreeke et al. 2019).

Det har föreslagits att liknande molekyllära mekanismer ligger bakom nervcellsdöden vid både Alzheimers sjukdom och öppenvinkelglaukom, eftersom man har observerat att kaspas 3, ett

enzym med en central roll i apoptosen, aktiveras i näthinnans ganglieceller hos råttor med experimentellt glaukom. Kaspas 3 resulterar i produktion av neurotoxiskt amyloid β som skadar näthinnans ganglieceller (McKinnon 2003).

En annan hypotes som skulle kunna förklara eventuella samband mellan öppenvinkelglaukom och Alzheimers sjukdom tar fasta på att individer med Alzheimers sjukdom ofta har lägre tryck i cerebrospinalvätskan till följd av cerebral atrofi, vilket kan medföra en ökad tryckskillnad över lamina cribrosa med åtföljande skada på axonerna i synnerven (Wostyn et al. 2009). Ett förhöjt ögontryck vid öppenvinkelglaukom bidrar ytterligare till att skada synnerven. Det finns också studier som har visat att patienter med öppenvinkelglaukom har lägre cerebrospinalt tryck än personer utan glaukom (Berdahl et al. 2008).

Enligt en studie förekom infektioner med *Helicobacter pylori* oftare hos personer med Alzheimers sjukdom och med öppenvinkelglaukom än hos en kontrollgrupp, varför författarna antog att infektionen bidrar till patogenesen av båda sjukdomarna (Tsolaki et al. 2015).

APOE $\epsilon 4$ -allelen är en viktig riskfaktor vid sporadisk Alzheimers sjukdom och dess roll i patogenesen av öppenvinkelglaukom har studerats, men något tydligt samband har inte kunnat påvisas (Tamura et al. 2006; Zetterberg et al. 2007). Det är också intressant att notera att förekomsten av pseudoexfoliationer, en betydelsefull riskfaktor för öppenvinkelglaukom, inte ökar risken att få Alzheimers sjukdom (Ekström & Kilander 2014).

Ett flertal studier har genomförts för att undersöka om det finns ett samband mellan öppenvinkelglaukom och Alzheimer sjukdom. Resultaten har dock varit motstridiga, delvis beroende på metodologiska skillnader mellan de olika studierna. Tabell 1 och 2 återger resultaten i de senaste fall-kontroll- och kohortstudierna. I en tysk fall-kontrollstudie sågs en signifikant ökad förekomst av glaukom bland patienter med Alzheimers sjukdom jämfört med en kontrollgrupp (Bayer et al. 2002). Liknande resultat sågs även i en japansk och en taiwanesisk fall-kontrollstudie (Tamura et al. 2006; Lai et al. 2017).

Dessa studier har följts av ett antal studier som har undersökt risken för uppkomst av Alzheimers sjukdom bland patienter med diagnostiserat glaukom. I en longitudinell studie som genomfördes i Frankrike screenades deltagarna aktivt för både glaukom- och demensuppkomst. Det fanns en

närmare fyra gånger ökad risk för demensutveckling bland personer med öppenvinkelglaukom (Helmer et al. 2013). I en annan studie undersöktes förekomsten av både Alzheimers sjukdom och Parkinsons sjukdom bland en grupp taiwanesiska patienter med diagnostiserat öppenvinkelglaukom. Man fann en klinisk signifikant riskökning för Alzheimers sjukdom vid öppenvinkelglaukom, medan det inte sågs något samband mellan Parkinsons sjukdom och öppenvinkelglaukom. Författarna föreslog att öppenvinkelglaukom kan utgöra en betydande prediktor för framtida Alzheimers sjukdom (Lin et al. 2014). Samma slutsatser drogs i ännu en studie från Taiwan, men i detta fall begränsades glaukompopulationen till att endast omfatta personer med normaltrycksglaukom (Chen et al. 2018).

Flera omfattande kohortstudier har inte kunnat bekräfta de positiva resultaten. En nationell dansk registerstudie undersökte förekomsten av Alzheimers sjukdom i patientgrupper med öppenvinkelglaukom, trångvinkelglaukom, katarakt eller osteoartrit och i normalpopulationen. Det sågs ingen riskökning bland patienter med öppenvinkelglaukom jämfört med de andra patientgrupperna eller normalpopulationen (Kessing et al. 2007). Ytterligare tre kohortstudier, två i USA och en i England, har genomförts som samtliga visade negativt resultat (Ou et al. 2012; Keenan et al. 2015; Lee et al. 2019). I en av de amerikanska studierna sågs till och med en riskminskning för Alzheimer sjukdom hos personer med öppenvinkelglaukom (Ou et al. 2012).

Tabell 1. Fall-kontrollstudier om sambandet mellan öppenvinkelglaukom och Alzheimers sjukdom.

Studie	Referens	Antal	OR (95% KI)
Tyskland	Bayer et al. 2002	228	5,88 (2,33–14,8) ¹
Japan	Tamura et al. 2006	348	3,13 (1,68–5,83) ¹
Taiwan	Lai et al. 2017	6680	1,47 (1,13–1,92)

Antal = antal deltagare; KI = konfidensintervall; OR = oddskvot

¹ Egna beräkningar

Tabell 2. Kohortstudier om sambandet mellan öppenvinkelglaukom och Alzheimers sjukdom.

Studie	Referens	Antal	Risk (95% KI)
Danmark	Kessing et al. 2007	410 544	0,76 (0,56–1,05)
USA	Ou et al. 2012	126 650	0,91 (0,88–0,93)
Frankrike	Helmer et al. 2013	812	3,9 (1,5–10,4)
Taiwan	Lin et al. 2014	19 895	1,40 (1,03–1,90)
Storbritannien	Keenan et al. 2015	3 092 135	1,01 (0,96–1,06)
Taiwan ¹	Chen et al. 2018	76 585	1,52 (1,41–1,63)
USA	Lee et al. 2019	3877	0,95 (0,80–1,14)

Antal = antal deltagare; KI = konfidensintervall

¹ Normaltrycksglaukom

En nyligen genomförd metaanalys av åtta observationsstudier inkluderande både fall-kontroll- och kohortstudier tyder på att det kan finnas ett samband mellan de båda sjukdomarna trots att resultaten endast var signifikanta bland fall-kontrollstudier och inte bland kohortstudier (Xu et al. 2019).

Syfte

Syftet med den här studien är att undersöka om det finns ett samband mellan förekomst av öppenvinkelglaukom och insjuknande i Alzheimers sjukdom. Rapporten är en uppdaterad och slutlig version av en tidigare publicerad kohortstudie inom samma ämnesområde (Ekström & Kilander 2017).

Metoder

Studiedesign

Den här studien är en observationsstudie i form av en kohortstudie.

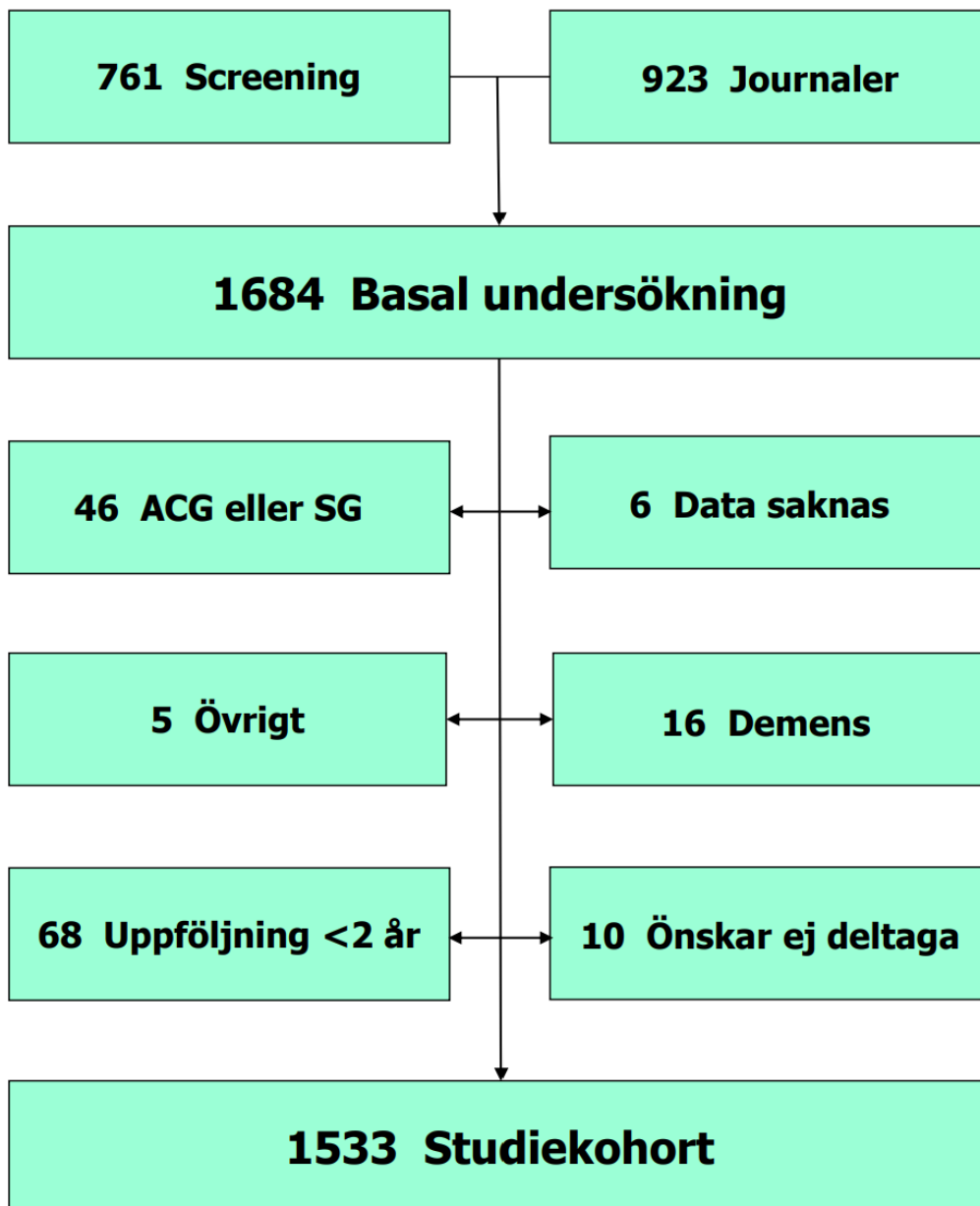
Befolkningsundersökningen om glaukom

Under åren 1984–86 utfördes en befolkningsundersökning i Tierps kommun för att kartlägga prevalensen av öppenvinkelglaukom och riskfaktorer för sjukdom hos personer i åldern 65–74 år. De enda inklusionskriterierna var att deltagarna skulle tillhöra det aktuella åldersintervallet och vara mantalsskrivna i Tierps kommun. Av de 2 429 personer som ingick i målpopulationen begränsades urvalet till att omfatta en tredjedel eller 838 individer, vilka kallades till ögonmottagningen i Tierp för en kostnadsfri undersökning. Av dessa valde 78 att inte delta, varför 760 Tierpbor undersöktes (Ekström 1996).

Studiepopulation

Alla personer som deltog i befolkningsundersökningen inkluderades i kohorten. Dessutom undersöktes en av de 78 individer som avböjde deltagande vid ett senare tillfälle, varför den här delen av kohorten omfattade 761 personer. För att utöka kohorten rekryterades 923 individer med hjälp av glaukomjournaler upprättade vid ögonmottagningen i Tierp 1978–2007. De var i åldern 65–74 år vid den basala undersökningen och mantalsskrivna i Tierps kommun eller Älvkarleby kommun. Alla som anslöts till kohorten hade kontrollerats för riskfaktorer för glaukom eller hade en fastställd glaukomdiagnos.

Totalt genomgick 1 684 individer en basal undersökning. Av dessa exkluderades 46 patienter med trångvinkelglaukom eller sekundärglaukom, fem personer som inte var undersökta i Tierp och sex personer med bristfällig dokumentation. Tio individer valde att inte delta i studien. Endast personer utan klinisk demenssjukdom vid den basala undersökningen och med en uppföljningstid på minst två år godkändes. Således exkluderades 16 personer med demens eller intellektuell funktionsnedsättning samt 68 personer med en uppföljningstid kortare än två år. Studiekohorten bestod därefter av totalt 1 533 individer i åldern 65–74 år. Var god se Figur 1. Kohortens sammansättning återges i tabell 3.



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

Tabell 3. Kohortens sammansättning efter ålder och kön.

Åldersgrupp	Antal personer ($n = 1\,533$)		Antal personår ($n = 21\,676$)	
	Kvinnor (%)	Män (%)	Kvinnor (%)	Män (%)
65–69	416 (48)	312 (47)	6 978 (53)	4 588 (54)
70–74 år	455 (52)	350 (53)	6 194 (47)	3 916 (46)
65–74 år	871 (100)	662 (100)	13 172 (100)	8 504 (100)

Uppföljningstid i medeltal: 14,1 år (standarddeviation: 7,0)

Den basala undersökningen

Personerna som deltog i befolkningsundersökningen intervjuades för att inhämta information om hälsohistoria, aktuell mediciner, ögonanamnes och ärftlighet för glaukom. Utöver intervjun utnyttjades journalhandlingar. Själva screeningsundersökningen omfattade testning av synskärpan och bestämning av ögats refraktion, ögontrycksmätning, undersökning av ögats främre segment med spaltlampa, undersökning av synnervspapillen och kammarvinkeln samt synfältsundersökning med en automatisk perimeter (Ekström 1996).

Den basala undersökningen för individerna som rekryterades med hjälp av glaukomjournaler ägde rum vid ögonmottagningen i Tierp under åren 1978–2007. Undersökningen liknade den som genomfördes i befolkningsundersökningen, men testning av synfälten utfördes inte rutinmässigt. Information om synfälten inhämtades därför från journalhandlingar. När det gäller personer som deltog i befolkningsundersökningen utgjorde undersökningsdagen startdatumet i studien, medan det för resten av kohorten var det besöksdatum när personen för första gången uppnådde 65–74 års ålder.

Datainsamling

Kohorten uppdaterades med avseende på dödsfall och samt utflyttningar från Uppsala län. Därefter gjordes en genomgång av patientjournaler för att identifiera individer med demens. Om ordet demens nämndes någonstans i journalen kopierades och avidentifierades relevanta delar av journalen. Kopiorna övertogs därefter av en geriatriker, som inte hade kännedom om basaldata, för bedömning och klassificering. Endast demensfall som upptäcktes två år eller senare efter den basala undersökningen inkluderades. En bestående försämring i patientens kognitiva och sociala funktioner i minst sex månader krävdes för en demensdiagnos. Utifrån journalanteckningarna utfördes en indelning i olika typer av demens: demens av vaskulär typ, demens av Alzheimerstyp, demens av både vaskulär typ och Alzheimerstyp, andra specificerade former av demens samt ospecificerad demens. Alzheimerdiagnoserna i den här studien uppfyllde de rekommenderade kriterierna för Alzheimers sjukdom beskrivna av McKhann et al. (2011). Med tanke på studiens syfte sammanfördes Alzheimers demens, kombinerad demens av både Alzheimers och vaskulär typ och ospecificerad demens i en och samma kategori.

I enlighet med kriterierna beskrivna av Foster et al. (2002) krävdes en reproducerbar synfältsdefekt, typiskt för glaukom och som inte kunde förklaras av andra orsaker, för en glaukomdiagnos. Glaukom med pseudoexfoliationer klassificerades som öppenvinkelglaukom. Normaltrycksglaukom definierades som en variant av öppenvinkelglaukom, där ögontrycket inte hade överstigit 21 mmHg mer än en gång och aldrig överstigit 24 mmHg.

Uppgifter om möjliga prediktorer för Alzheimers sjukdom som rökning, diabetes, ischemisk hjärtsjukdom, blodtrycksbehandling samt pseudoexfoliationer i främre ögonsegmentet fanns registrerade i protokoll eller journaler i anslutning till den basala undersökningen. Personer som hade behandling mot diabetes eller en specifik diagnos i journalhandlingar vid den basala undersökningen eller inom de två följande åren ansågs ha diabetes. Till ischemisk hjärtsjukdom räknades diagnosen kärlkramp eller hjärtinfarkt tio år före fram till två år efter den basala undersökningen. Individer med pseudoexfoliationer i minst ett öga vid spaltlampaundersökning ansågs vara exponerade för pseudoexfoliationer.

Slutdatumet för studien var den 31 augusti 2020. Övriga slutpunkter var upptäckt av demens, utflyttning från Uppsala län eller dödsfall.

Statistiska metoder

Uppföljningstiden beräknades från startdatum till datum för studiens avslutning (n=81), datum för demensdiagnos (n = 357), utflyttning från Uppsala län (n = 46) eller dödsfall (n = 1 049) beroende på vilken slutpunkt som uppnåddes först. De två första åren efter den basala undersökningen subtraherades från uppföljningstiden, eftersom det krävdes minst två års uppföljningstid för att en individ skulle kunna bidra med risktid. Den ålders- och könskorrigerade standardiserade relativa risken (standardized morbidity ratio, SMR) beräknades för insjuknande i Alzheimers sjukdom hos personer med och utan öppenvinkelglaukom vid den basala undersökningen. Dessutom beräknades SMR för insjuknande i Alzheimers sjukdom för deltagande i befolkningsundersökningen, pseudoexfoliationer i minst ett öga, rökning, blodtrycksbehandling, ischemisk hjärtsjukdom och diabetes. Endast riskfaktorer som förekom i betydande utsträckning i kohorten togs med i beräkningarna. Konfidensintervall (KI) på 95% användes.

Därefter genomfördes överlevnadsanalyser enligt Cox regression för att beräkna effekten av mer än en variabel på risken att insjukna i Alzheimers sjukdom. Censurering gjordes för individer som avled, flyttade ut från Uppsala län, fick en annan demensdiagnos än Alzheimers sjukdom eller som fanns kvar i kohorten utan att ha uppnått någon av slutpunkterna vid uppföljningstidens slut. I överlevnadsanalyser finns det en risk för bias ifall man inte tar hänsyn till konkurrerande risker. Eftersom dödsfall uppfattades som en konkurrerande risk till Alzheimers sjukdom, gjordes en korrigering för effekten av censurering till följd av dödsfall. Antagandet om proportionella hasarder över tiden testades med hjälp av tidsberoende kovariater. Endast risken för Alzheimers sjukdom hos deltagare i befolkningsundersökningen påverkades av tiden. Därför infördes en tidsberoende variabel i Coxanalyserna.Handledaren för projektet, Curt Ekström, utförde de statistiska analyserna.

Etiskt tillstånd

Studien godkändes av Regionala etikprövningsnämnden i Uppsala 2018-06-08 (Dnr 2012/428/1). Studien har genomförts enligt riktlinjer i Helsingforsdeklarationen.

Resultat

Uppföljningstid och antal fall

Den totala risktiden uppgick till 21 676 personår. Uppföljningstiden i medeltal var 14,1 år, medan medianuppföljningstiden för personer som kvarstod i kohorten vid studiens avslutning uppgick till 18,9 år (spännvidd 13,6–34,8 år). Av de 1 533 personerna som ingick i kohorten var 264 exponerade för öppenvinkelglaukom i något öga vid den basala undersökningen. Kvarstående 1 269 personer var ej exponerade. Elva fall av öppenvinkelglaukom klassificerades som normaltrycksglaukom.

Totalt hade 357 demensfall påträffats vid studiens slut. Av dessa hade 307 personer Alzheimers sjukdom med eller utan inslag av vaskulär demens eller ospecificerad demens. Alzheimers sjukdom med eller utan vaskulärt inslag hittades hos 50 personer och ospecificerad demens hos 257 personer. Av de 307 fallen var 55 exponerade för öppenvinkelglaukom vid den basala undersökningen. Antalet fall i gruppen utan exponering var 252. Således blev incidenstalet av Alzheimers sjukdom med eller utan inslag av vaskulär demens och ospecificerad demens 14,2 fall/1 000 personår [95% konfidensintervall (KI) 12,6–15,7 fall/1 000 personår], beräknat enligt Ahlbom et al. (2011). Endast en person med normaltrycksglaukom utvecklade demens.

Risken för Alzheimers sjukdom vid öppenvinkelglaukom

I tabell 4 visas den ålders- och könscorrigerade standardiserade relativa risken (SMR) att insjukna i Alzheimers sjukdom för de potentiella riskfaktorer som undersöktes. Den relativa risken för gruppen med exponering för öppenvinkelglaukom jämfört med gruppen utan var 1,16 (95% KI 0,86–1,56), vilket innebär att det inte fanns något säkert samband mellan de båda sjukdomarna. Av de undersökta riskfaktorerna hade endast högre ålder ett statistiskt signifikant samband med Alzheimers sjukdom. Personer i åldern ≥ 70 år hade en SMR på 1,69 (95% KI 1,35–2,13) jämfört med personer < 70 år. Det sågs inget säkert samband mellan deltagande i befolkningsundersökningen och Alzheimers sjukdom, SMR 0,83 (95% KI 0,66–1,05).

Känslighetsanalys gjordes för att undersöka om risken ändrades beroende på demenstypen. Vid exponering för öppenvinkelglaukom och korrigering för ålder sågs en lägre risk för Alzheimers sjukdom med eller utan inslag av vaskulär demens än för all demens tillsammans med ett SMR på 0,61 (95% KI 0,24–1,54) respektive 1,12 (95% KI 0,85–1,48).

Tabell 4. Samband mellan potentiella riskfaktorer och Alzheimers sjukdom, inklusive blandformer och ospecificerad demens, korrigerat för ålder och kön.

Basala karaktäristika		Antal fall	
		(<i>n</i> = 307)	SMR (95% KI)
Ålder ≥ 70 år ^a	Nej	126	1.00
	Ja	181	1.69 (1.35–2.13)
Kvinnligt kön ^b	Nej	103	1.00
	Ja	204	1.23 (0.97–1.55)
Ingår i befolkningsurvalet	Nej	180	1.00
	Ja	127	0.83 (0.66–1.05)
Öppenvinkelglaukom, något öga	Nej	252	1.00
	Ja	55	1.16 (0.86 – 1.56)
Pseudoexfoliationer, något öga	Nej	215	1.00
	Ja	92	1.05 (0.82–1.34)
Rökvanor	Aldrig rökt	224	1.00
	Tidigare rökt	57	0.97 (0.70–1.35)
	Rökare	26	0.84 (0.55–1.30)
Diabetes mellitus	Nej	276	1.00
	Ja	31	1.02 (0.70–1.48)
Behandling mot högt blodtryck	Nej	196	1.00
	Ja	111	1.15 (0.91–1.45)
Ischemisk hjärtsjukdom	Nej	256	1.00
	Ja	51	1.27 (0.94–1.72)

KI = konfidensintervall; SMR = standardisad morbiditetskvot.

^a Standardiserat för kön; ^b Standardiserat för ålder.

Proportionella hasardkvoter beräknades enligt Cox för öppenvinkelglaukom, ålder, kön, deltagande i befolkningsundersökning, rökning, behandling mot hypertoni och ischemisk hjärtsjukdom. Korrigering i den multivariata analysen gjordes endast för variabler som visade en påverkan på riskestimatet. Resultatet av den slutliga Coxmodellen för sambandet mellan öppenvinkelglaukom och Alzheimers sjukdom visas i tabell 5. Det sågs ingen ökad risk för Alzheimers sjukdom vid exponering för öppenvinkelglaukom med en hasardkvot på 1,08 (95% KI 0,80–1,47) korrigerat för ålder, deltagande i befolkningsundersökningen och dödsfall (konkurrerande risk). Som vid beräkning av SMR sågs en ökad risk för Alzheimers sjukdom med tilltagande ålder. För varje år med stigande ålder ökade risken med 16% (hasardkvot 1,16; 95% KI 1,12–1,21). Med Coxmodellen påvisades även ett samband mellan ischemisk hjärtsjukdom och Alzheimers sjukdom med eller utan vaskulärt inslag eller ospecificerad demens (hasardkvot 1,16; 95% KI 1,12 – 1,21).

Tabell 5. Coxmodell som visar sambandet mellan öppenvinkelglaukom och Alzheimers sjukdom inklusive blandformer och ospecificerad demens i en kohort omfattande 1 533 personer.

	Antal personer	Antal fall	Hasardkvot (95% konfidensintervall)	
			Korrigerat för ålder ^a	Multivariat ^b
Nej	1,269	252	1.00	1.00
Ja	264	55	1.14 (0.85–1.53)	1.08 (0.80–1.47)

OAG = öppenvinkelglaukom

^a Korrigerat för ålder (kontinuerlig variabel) och konkurrerande risker (dödsfall).

^b Korrigerat för ålder (kontinuerlig variabel), deltagande i befolkningsundersökningen, inklusive en tidsberoende variabel, och konkurrerande risker (dödsfall).

Deltagarna i kohorten hade genomgått den basala undersökningen vid olika tidpunkter under en 30-årsperiod beroende på hur de hade rekryterats till studien. Därför inkluderades kohortpersonernas födelseår i Coxmodellerna för att undersöka om det påverkade analyserna. Detta gav dock ingen effekt på utfallet.

Diskussion

Resultatdiskussion

I den här kohortstudien med 1 533 studiepersoner och en risktid på 21 676 personår kunde ingen riskökning för Alzheimers sjukdom hos patienter exponerade för öppenvinkelglaukom påvisas. Trots en relativ stor kohort hade endast 55 av fallen med Alzheimers sjukdom en exponering för öppenvinkelglaukom. En studies styrka definieras som sannolikheten att kunna förkasta nollhypotesen när den är fel. Genom att använda en styrka på 80% och en signifikansnivå på 0,05 hade den här studien en möjlighet att upptäcka en riskökning på 58% eller mer. Detta begränsade sannolikheten att avgöra om det i verkligheten fanns en liten eller måttlig riskökning för Alzheimers sjukdom. Den standardiserade relativa risken beräknad för öppenvinkelglaukom och korrigerad för kön och ålder var 1,16 (95% KI 0,86–1,56). Därmed omsluter konfidensintervallet värdet 1,0, vilket innebär att man inte med 95% säkerhet kan säga att det fanns en skillnad mellan den exponerade och icke-exponerade gruppen. Estimatet är således osäkert. Detta kan delvis förklaras av den asymmetriska storleksfördelningen mellan den exponerade och icke-exponerade gruppen. Inte heller med multivariat regressionsanalys enligt Cox kunde någon riskökning för Alzheimers sjukdom påvisas (hasardkvot 1,08; 95% KI 0,80–1,47).

Jämförelse med andra studier

Som tidigare nämnts har tidigare studier om det möjliga sambandet mellan öppenvinkelglaukom och Alzheimers sjukdom visat på varierande resultat. De flesta studierna som har sett ett samband mellan de här två sjukdomarna har varit antingen fall-kontroll- eller registerbaserade studier. I fall-kontrollstudierna gjorda av Bayer et al. (2002), Tamura et al. (2006) samt Lai et al. (2017) sågs en signifikant ökad förekomst av öppenvinkelglaukom bland patienter med Alzheimers sjukdom jämfört med utan. Trots att resultaten tyder på ett möjligt samband ska vissa faktorer tas i beaktande vid jämförelse av de ovannämnda studierna med den här studien. Alla de undersökte förekomsten av öppenvinkelglaukom bland personer med en redan utvecklad Alzheimers sjukdom, vilket inte var fallet i den här studien. Vid användning av icke-objektiva metoder för

glaukomdiagnostik kan en nedsatt kognitiv funktion vid en demenssjukdom påverka undersökningens tillförlitlighet och leda till överdiagnostisering av glaukom. Dessutom begränsas tillförlitligheten av fall-kontrolldesignen, som har en lägre evidensgrad och är mer benägen för bias än kohortstudier. Bayer et al. (2002) kommenterade också att den möjliga selektionsbiasen och avsaknaden av maskerade observatörer samt objektiva bilder av synnervspapillen ska tas hänsyn till vid tolkning av deras positiva resultat. Vidare är det viktigt att beakta att studien av Tamura et al. (2006) omfattade en japansk population, och att resultaten därför inte nödvändigtvis är applicerbara till andra etniciteter. Det har nämligen setts att japaner har en specifik profil av öppenvinkelglaukom, där normaltrycksglaukom är vanligare än öppenvinkelglaukom med förhöjt ögontryck. Enligt en studie utgörs ungefär 90% av alla öppenvinkelglaukom i Japan av normaltrycksglaukom (Iwase et al. 2004). Som jämförelse, omfattade normaltrycksglaukom endast 4% av alla öppenvinkelglaukom i den aktuella studien.

Resultatet av den här studier stämmer till viss del överens med tidigare kohortstudier. Flera stora kohortstudier med lång uppföljningstid har inte kunnat påvisa något samband mellan öppenvinkelglaukom och Alzheimers sjukdom (Kessing et al 2007; Ou et al. 2012; Keenan et al. 2015). Till skillnad från studien i Tierp, som inkluderade en basal undersökning för att upptäcka glaukom och en screening för demens med hjälp av journalhandlingar, använde de ovannämnda studierna register. En registerbaserad studie som förutsätter en kodad diagnos och som inte innehåller någon aktiv screening har dock sina brister. Både öppenvinkelglaukom och demens är underdiagnostiserade sjukdomar till följd av deras smygande sjukdomskaraktär, vilket kan leda till en utspädningseffekt i registerstudier (Helmer et al. 2008; Jonas et al. 2017). Det har setts att mer än hälften av alla patienter med öppenvinkelglaukom förblir odiagnostiserade (Jonas et al. 2017). För att förebygga utspädningseffekter till följd av underdiagnostisering är aktiv screening en pålitligare metod för att upptäcka dessa sjukdomar. Dessutom finns det en risk för felklassificering vid registerstudier, då diagnoserna ofta är satta av flera olika enskilda läkare, vilket inte garanterar att alla diagnoser har satts på ett standardiserat sätt. Kohortstudier är generellt inte lika benägna för bias som fall-kontrollstudier. I studierna gjorda av Kessing et al. (2007) och Keenan et al. (2015) förekom däremot en möjlig selektionsbias. Kessing et al. (2007) använde data från The Danish National Hospital Register (DNHR) för att hitta patienterna med öppenvinkelglaukom under studieperioden 1977–2001. Registren innehöll information om endast inläggande patienter fram till 1995. Keenan et al. (2015) baserade sina data på English National Hospital Episode Statistics (HES), som innehöll information om sjukhusinskrivningar

eller dagvård på specialistnivå. Följaktligen representerades endast svårare sjukdomsformer av både öppenvinkelglaukom och Alzheimers sjukdom i resultaten av de här två studierna.

I kontrast till de ovannämnda kohortstudierna har ett positivt samband mellan öppenvinkelglaukom och Alzheimers sjukdom funnits i två kohortstudier. Helmer et al. (2013) fann en signifikant ökad förekomst av demens bland patienter med öppenvinkelglaukom genom att aktivt screena och diagnostisera öppenvinkelglaukom och demens under hela uppföljningsperioden. Dock begränsades studien av en relativt liten kohortpopulation, en kort uppföljningstid på endast tre år samt avsaknad av demensklassifikation. Lin et al. (2014) fann i sin tur ett kliniskt signifikant samband genom att använda matchade kohorter som bildades med hjälp av The Taiwan National Health Insurance Research Database (NHIRD).

I den nyligen genomförda meta-analysen av åtta observationsstudier inkluderande både fall-kontroll- och kohortstudier (Xu et al. 2019) var resultaten endast signifikanta bland fall-kontrollstudier och inte bland kohortstudier, vilket stämmer överens med resultatet av den här studien.

I studierna som har funnit ett samband mellan öppenvinkelglaukom och Alzheimers sjukdom och innehållit information om ögontrycket har trycket huvudsakligen legat inom normala gränser (Bayer et al. 2002, Tamura et al. 2006, Helmer et al. 2013). Ett förhöjt ögontryck var dock ett vanligt fynd hos patienter diagnostiserade med öppenvinkelglaukom i den här studien, där endast 4% av alla öppenvinkelglaukom klassificerades som normaltrycksglaukom. Chen et al. (2018) studerade specifikt sambandet mellan normaltrycksglaukom och utveckling av Alzheimers sjukdom i Taiwan. De fann att personer med normaltrycksglaukom hade en signifikant ökad risk att insjukna i Alzheimers sjukdom jämfört med personer utan. En liknande studie utförd tidigare i Danmark fann emellertid inget samband (Bach-Holm et al. 2012). Skillnader i glaukomens profil och förekomsten av normaltrycksglaukom kan delvis förklara de varierande resultaten mellan de olika studierna. Om det faktiskt föreligger ett samband mellan normaltrycksglaukom och Alzheimers sjukdom, kan den låga andelen normaltrycksglaukom i studien i Tienp förklara det negativa resultatet.

Studiens styrkor och svagheter

Styrkan med den här studien omfattar den långa uppföljningstiden, den stora kohorten samt studiedesignen av kohorttyp. Till vår kännedom är den här studien den längsta om sambandet mellan öppenvinkelglaukom och Alzheimers sjukdom som hittills har rapporterats. Kohorten omfattade totalt 1 533 personer varav nästan hälften, de som deltog i befolkningsundersökningen, valdes ut slumpmässigt. I en studie av kohortdesign är det en styrka att exponeringen (öppenvinkelglaukom) har skett före utfallet (Alzheimers sjukdom) i motsats till studier av fall-kontrolldesign. Det krävdes dessutom en minst två års uppföljningsperiod för att bli inkluderad i studien, vilket ökar säkerheten att öppenvinkelglaukom hade utvecklats före Alzheimers sjukdom. Kohortdesignen möjliggjorde även att deltagarna kunde följas upp avseende diagnostisering av Alzheimers sjukdom över en lång tidsperiod, vilket avspeglar den naturliga sjukdomsutvecklingen bättre än fall-kontroll studierna.

Data som användes i studien i Tierp var framför allt objektiva. Nästan alla undersökningar vid den basala undersökningen genomfördes av en och samma ögonläkare. En reproducerbar synfältsdefekt krävdes för att bli diagnostiserad med öppenvinkelglaukom. Personer med trångvinkel- eller sekundärglaukom samt de med bristfälliga data exkluderades. Även de med en redan utvecklad demenssjukdom eller intellektuell funktionsnedsättning exkluderades. Vidare baserades identifieringen av demensfallen på journalanteckningar som var oberoende av den studerade exponeringen. En geriatriker, utan kännedom om basaldata, bedömde diagnoserna.

Det finns även flera svagheter i den här studien. Trots ett stort antal deltagare begränsar det låga antalet exponerade fall studiens statistiska styrka, varför studien inte kunde upptäcka en liten eller måttlig riskökning. Det är även möjligt att det faktum att deltagarna hade genomgått den basala undersökningen vid olika tidpunkter under en 30-årsperiod skulle kunna utgöra en selektionsbias. Inkludering av kohortpersonernas födelseår i Coxmodellerna påverkade dock inte resultatet.

Informationsbias till följd av felklassificering av öppenvinkelglaukom eller Alzheimers sjukdom kan inte heller uteslutas. Om det finns ett samband mellan öppenvinkelglaukom och Alzheimers sjukdom, kan felklassificering av öppenvinkelglaukom leda till en underskattning av sambandets styrka. Om öppenvinkelglaukom å andra sidan inte påverkar risken att utveckla Alzheimers sjukdom, kommer felklassificering av öppenvinkelglaukom inte att påverka resultatet (Rothman 2012). Information om demensdiagnoserna i journalhandlingarna baserades huvudsakligen på allmänläkarnas kliniska bedömning. I vilken utsträckning läkare sätter demensdiagnoser på

patienter med kognitiv svikt varierar. Till följd av Alzheimers sjukdoms smygande sjukdomskaraktär är det sannolikt att en del av patienterna, särskilt de som befann sig i tidiga sjukdomsstadier, ännu inte hade fångats upp av sjukvården och på så sätt förblivit odagnostiserade. Det finns emellertid inte någon anledning att misstänka att läkarnas bedömning på något sätt påverkades av den studerade exponeringen.

I känslighetsanalyserna sågs att risken för Alzheimers sjukdom med eller utan inslag av vaskulär demens vid öppenvinkelglaukom var lägre än för all demens tillsammans med ett SMR på 0,61 (95% KI 0,24–1,54) respektive 1,12 (95% KI 0,85–1,48). Detta kan delvis förklaras av att den största delen av demensdiagnoserna i studien var satta av läkare utanför specialistmottagningar för demenssjukdomar. Det är viktigt att beakta att diagnosen Alzheimers sjukdom i den här studien i de flesta fall var satt hos patienter som hade utretts vid en specialistmottagning. Därför ska resultatet tolkas med försiktighet. Specifika demensdiagnoser kräver ofta en utredning vid en specialistmottagning, vilket försvarar valet att sammanföra Alzheimers demens, kombinerad demens av både Alzheimers och vaskulär typ och ospecificerad demens i en och samma kategori i den här studien. Eftersom Alzheimers demens samt kombinerad demens av både Alzheimers och vaskulär typ står för den största delen av all demens i Sverige (Svenskt Demenscentrum 2020) hade de flesta deltagare med ospecificerad demens med stor sannolikhet Alzheimers demens.

Slutsats

Inget samband mellan förekomst av öppenvinkelglaukom och insjuknande i Alzheimers sjukdom hos personer i åldern 65–74 år kunde påvisas i den aktuella studien av en svensk befolkning. I och med Alzheimers sjukdom är obotlig och diagnosen ofta försenas till följd av sjukdomens smygande karaktär är det viktigt att hitta undersökningsfynd som kan kopplas till de tidiga sjukdomsstadierna för att möjliggöra tidigare diagnos och behandling. För att utvärdera om retinala förändringar vid öppenvinkelglaukom skulle vara sådana fynd krävs det vidare forskning inom området med stora kohorter.

Referenser

Ahlbom, A., Alfvén, T., Alfredsson, L., Bennet, A. (2011). Grunderna i Epidemiologi, 3, 90–91.

Alzheimer's Association. (2018). Alzheimer's disease facts & figures. *Alzheimer's & dementia*, 14, 367–429.

Bach-Holm, D., Kessing, S. V., Mogensen, U., Forman, J. L., Andersen, P. K., & Kessing, L. V. (2012). Normal tension glaucoma and Alzheimer disease: comorbidity? *Acta Ophthalmol*, 90(7), 683–685.

Bayer, A. U., Ferrari, F., & Erb, C. (2002). High occurrence rate of glaucoma among patients with Alzheimer's disease. *Eur Neurol*, 47(3), 165–168.

Bengtsson, B. (1981). The prevalence of glaucoma. *Br J Ophthalmol*, 65(1), 46–49.

Bengtsson, B., Leske, M. C., Yang, Z., Heijl, A., & Group, E. (2008). Disc hemorrhages and treatment in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology*, 115(11), 2044–2048.

Berdahl, J. P., Allingham, R. R., & Johnson, D. H. (2008). Cerebrospinal Fluid Pressure Is Decreased in Primary Open-angle Glaucoma. *Ophthalmology*, 115(5), 763–768.

Blanks, J. C., Hinton, D. R., Sadun, A. A., & Miller, C. A. (1989). Retinal ganglion cell degeneration in Alzheimer's disease. *Brain Res*, 501(2), 364–372.

Brookmeyer, R., Johnson, E., Ziegler-Graham, K., & Arrighi, H. M. (2007). Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 3(3), 186–191.

Chen, Y. Y., Lai, Y. J., Yen, Y. F., Shen, Y. C., Wang, C. Y., Liang, C. Y., Lin, K. H., & Fan, L. W. (2018). Association between normal tension glaucoma and the risk of Alzheimer's disease: a nationwide population-based cohort study in Taiwan. *BMJ Open*, 8(11), e02298

Ekström, C. (1996). Prevalence of open-angle glaucoma in central Sweden. The Tierp Glaucoma Survey. *Acta Ophthalmol Scand*, 74(2), 107–112.

Ekström, C., & Alm, A. (2008). Pseudoexfoliation as a risk factor for prevalent open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol*, 86(7), 741–746.

Ekström, C., & Kilander, L. (2014). Pseudoexfoliation and Alzheimer's disease: a population-based 30-year follow-up study. *Acta Ophthalmol*, 92(4), 355–358.

Ekström, C., & Kilander, L. (2017). Open-angle glaucoma and Alzheimer's disease: a population-based 30-year follow-up study. *Acta Ophthalmologica*, 95(2), 157–158.

Farrer, L. A., Cupples, L. A., Haines, J. L., Hyman, B., Kukull, W. A., Mayeux, R., et al. (1997). Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. *JAMA*, 278(16), 1349–1356.

Fechtner, R. D., & Weinreb, R. N. (1994). Mechanisms of optic nerve damage in primary open angle glaucoma. *Survey of Ophthalmology*, 39(1), 23–42.

Foster, P. J., Buhrmann, R., Quigley, H. A., & Johnson, G. J. (2002). The definition and classification of glaucoma in prevalence surveys. *Br J Ophthalmol*, 86(2), 238–242.

Fratiglioni, L., Ding, M., Santoni, G., Berglund, J., Elmståhl, S., Fagerström, C., Lagergren, M., Sjölund, B.M., Sköldunger, A., Welmer, A.K., Wimo, A. (2017). Demensförekomst i Sverige: geografiska och tidsmässiga trender 2001–2013: Resultat från den svenska nationella studien om åldrande, vård och omsorg – SNAC. Hämtad från: <https://snacsveden.files.wordpress.com/2018/03/snac-rapport-demensfc3b6rekomst-i-sverige-geografiska-och-tidsmc3a4ssiga-trender-2001-2013.pdf>.

Garcia-Martin, E., Bambo, M. P., Marques, M. L., Satue, M., Otin, S., Larrosa, J. M., et al. (2016). Ganglion cell layer measurements correlate with disease severity in patients with Alzheimer's disease. *Acta Ophthalmol*, 94(6), 454–459.

Gordon, M. O. (2002). The Ocular Hypertension Treatment Study. *Archives of Ophthalmology*, 120(6), 714–720.

Gupta, N., Ang, L. C., Noël de Tilly, L., Bidaisee, L., & Yücel, Y. H. (2006). Human glaucoma and neural degeneration in intracranial optic nerve, lateral geniculate nucleus, and visual cortex. *Br J Ophthalmol*, 90(6), 674–678.

Gupta, N., Greenberg, G., de Tilly, L. N., Gray, B., Polemidiotis, M., & Yücel, Y. H. (2009). Atrophy of the lateral geniculate nucleus in human glaucoma detected by magnetic resonance imaging. *Br J Ophthalmol*, 93(1), 56–60.

Helmer, C., Pérès, K., Pariente, A., Pasquier, F., Auriacombe, S., Poncet, M., Portet, F., Rouaud, O., Ritchie, K., Tzourio, C., & Dartigues, J. F. (2008). Primary and Secondary Care Consultations in Elderly Demented Individuals in France. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 26(5), 407–415.

Helmer, C., Malet, F., Rougier, M. B., Schweitzer, C., Colin, J., Delyfer, M. N., et al. (2013). Is there a link between open-angle glaucoma and dementia? The Three-City-Alienor cohort. *Ann Neurol*, 74(2), 171–179.

Iwase, A., Suzuki, Y., Araie, M., Yamamoto, T., Abe, H., Shirato, S., Tajimi Study Group, J. p. G. S. (2004). The prevalence of primary open-angle glaucoma in Japanese: the Tajimi Study. *Ophthalmology*, 111(9), 1641–1648.

Jonas, J. B., Aung, T., Bourne, R. R., Bron, A. M., Ritch, R., & Panda-Jonas, S. (2017). Glaucoma. *Lancet*, 390(10108), 2183–2193.

Karp, A., Kåreholt, I., Qiu, C., Bellander, T., Winblad, B., & Fratiglioni, L. (2004). Relation of education and occupation-based socioeconomic status to incident Alzheimer's disease. *Am J Epidemiol*, 159(2), 175–183.

Keenan, T. D., Goldacre, R., & Goldacre, M. J. (2015). Associations between primary open angle glaucoma, Alzheimer's disease and vascular dementia: record linkage study. *Br J Ophthalmol*, 99(4), 524–527.

Kessing, L. V., Lopez, A. G., Andersen, P. K., & Kessing, S. V. (2007). No increased risk of developing Alzheimer disease in patients with glaucoma. *J Glaucoma*, 16(1), 47–51.

- Kivipelto, M., Ngandu, T., Fratiglioni, L., Viitanen, M., Kåreholt, I., Winblad, B., et al. (2005). Obesity and vascular risk factors at midlife and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Arch Neurol*, 62(10), 1556–1560.
- Kivipelto, M., Ngandu, T., Laatikainen, T., Winblad, B., Soininen, H., & Tuomilehto, J. (2006). Risk score for the prediction of dementia risk in 20 years among middle aged people: a longitudinal, population-based study. *Lancet Neurol*, 5(9), 735–741.
- Kusne, Y., Wolf, A. B., Townley, K., Conway, M., & Peyman, G. A. (2017). Visual system manifestations of Alzheimer's disease. *Acta Ophthalmol*, 95(8), 668–676.
- Lai, S. W., Lin, C. L., & Liao, K. F. (2017). Glaucoma may be a non-memory manifestation of Alzheimer's disease in older people. *Int Psychogeriatr*, 1–7.
- Lee, C. S., Larson, E. B., Gibbons, L. E., Lee, A. Y., McCurry, S. M., Bowen, J. D., McCormick, W. C., & Crane, P. K. (2018). Associations between recent and established ophthalmic conditions and risk of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 15(1), 34–41.
- Leske, M. C., Heijl, A., Hyman, L., Bengtsson, B., Dong, L., Yang, Z., & Group, E. (2007). Predictors of long-term progression in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology*, 114(11), 1965–1972.
- Leske, M. C., Wu, S. Y., Hennis, A., Honkanen, R., Nemesure, B., & Group, B. S. (2008). Risk factors for incident open-angle glaucoma: the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology*, 115(1), 85–93.
- Lin, I. C., Wang, Y. H., Wang, T. J., Wang, I. J., Shen, Y. D., Chi, N. F., & Chien, L. N. (2014). Glaucoma, Alzheimer's disease, and Parkinson's disease: an 8-year population-based follow-up study. *PLoS One*, 9(9), e108938.
- Marcus, M. W., de Vries, M. M., Junoy Montolio, F. G., & Jansonius, N. M. (2011). Myopia as a risk factor for open-angle glaucoma: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*, 118(10), 1989–1994.1982.

- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Kawas, C. H., et al. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 7(3), 263–269.
- McKinnon, S. J. (2003). Glaucoma: ocular Alzheimer's disease? *Front Biosci*, 8, 1140–1156.
- Ou, Y., Grossman, D. S., Lee, P. P., & Sloan, F. A. (2012). Glaucoma, Alzheimer disease and other dementia: a longitudinal analysis. *Ophthalmic Epidemiol*, 19(5), 285–292.
- Pascolini, D., & Mariotti, S. P. (2012). Global estimates of visual impairment: 2010. *Br J Ophthalmol*, 96(5), 614–618.
- Quigley, H. A., & Broman, A. T. (2006). The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol*, 90(3), 262–267.
- Ritch, R. (2014). Ocular and systemic manifestations of exfoliation syndrome. *J Glaucoma*, 23(8 Suppl 1), S1–8.
- Rodriguez-Vieitez, E., Saint-Aubert, L., Carter, S. F., Almkvist, O., Farid, K., Schöll, M., Chiotis, K., Thordardottir, S., Graff, C., Wall, A., Långström, B., & Nordberg, A. (2016). Diverging longitudinal changes in astrocytosis and amyloid PET in autosomal dominant Alzheimer's disease. *Brain*, 139(3), 922–936.
- Rothman, K.J. (2012). *Epidemiology. An introduction*. 2nd ed. Oxford New York, NY: Oxford University Press, 133–136.
- Rönnemaa, E., Zethelius, B., Lannfelt, L., & Kilander, L. (2011). Vascular Risk Factors and Dementia: 40-Year Follow-Up of a Population-Based Cohort. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 31(6), 460–466.
- Selkoe, D. J., & Hardy, J. (2016). The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Mol Med*, 8(6), 595–608.
- Serrano-Pozo, A., Frosch, M. P., Masliah, E., & Hyman, B. T. (2011). Neuropathological alterations in Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 1(1), a006189.

Socialtyrelsen. (2017). Nationella riktlinjer för vård och omsorg vid demenssjukdom: Stöd för styrning och ledning. Artikelnummer 2017-12-2. Hämtad från:

https://www.demenscentrum.se/sites/default/files/globalassets/publicerat_pdf/2017-12-2_var_d_och_omsorg_vid_demenssjukdom.pdf

Statens beredning för medicinsk utvärdering – SBU. (2008). ”Öppenvinkelglaukom (grön starr) - diagnostik, uppföljning och behandling.” En systematisk litteraturöversikt. SBU-rapportnr 190. Hämtad från:

https://www.sbu.se/contentassets/7e70a06267704bc2a8819f78332877b4/glaukom_sammanfattning.pdf

Svenskt Demenscentrum. Alzheimers sjukdom. (2020). Hämtad från:

<https://www.demenscentrum.se/Fakta-om-demens/Demenssjukdomarna/Alzheimers-sjukdom>

Svenskt Demenscentrum. Vaskulär demens (blodkärlsdemens). (2020). Hämtad från:

<https://www.demenscentrum.se/Fakta-om-demens/Demenssjukdomarna/Vaskular-demens>

Tamura, H., Kawakami, H., Kanamoto, T., Kato, T., Yokoyama, T., Sasaki, K., et al. (2006). High frequency of open-angle glaucoma in Japanese patients with Alzheimer's disease. *J Neurol Sci*, 246(1-2), 79–83.

Tham, Y. C., Li, X., Wong, T. Y., Quigley, H. A., Aung, T., & Cheng, C. Y. (2014). Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*, 121(11), 2081–2090.

Tielsch, J. M., Sommer, A., Katz, J., Royall, R. M., Quigley, H. A., & Javitt, J. (1991). Racial variations in the prevalence of primary open-angle glaucoma. The Baltimore Eye Survey. *JAMA*, 266(3), 369–374.

Tsolaki, F., Kountouras, J., Topouzis, F., & Tsolaki, M. (2015). Helicobacter pylori infection, dementia and primary open-angle glaucoma: are they connected? *BMC Ophthalmol*, 15, 24.

- van de Kreeke, J. A., Nguyen, H. T., den Haan, J., Konijnenberg, E., Tomassen, J., den Braber, A., et al. (2019). Retinal layer thickness in preclinical Alzheimer's disease. *Acta Ophthalmol*, 97(8), 798–804.
- Ward, M. E., & Petersen, R. C. (2013). Glaucoma and dementia: more than meets the eye? *Ann Neurol*, 74(2), 155–157.
- Weinreb, R. N., & Khaw, P. T. (2004). Primary open-angle glaucoma. *Lancet*, 363(9422), 1711–1720.
- World Health Organization, WHO. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Tenth Revision (ICD-10), Volume 1, Geneva 1992, 448–449.
- World Health Organization, WHO. (2020). Dementia. Hämtad från: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
- Wostyn, P., Audenaert, K., & De Deyn, P. P. (2009). Alzheimer's disease and glaucoma: is there a causal relationship? *Br J Ophthalmol*, 93(12), 1557–1559.
- Xu, X. H., Zou, J. Y., Geng, W., & Wang, A. Y. (2019). Association between glaucoma and the risk of Alzheimer's disease: A systematic review of observational studies. *Acta Ophthalmol*, 97(7), 665–671.
- Yücel, Y. H., Zhang, Q., Weinreb, R. N., Kaufman, P. L., & Gupta, N. (2001). Atrophy of relay neurons in magno- and parvocellular layers in the lateral geniculate nucleus in experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 42(13), 3216–3222.
- Zetterberg, M., Tasa, G., Palmér, M. S., Juronen, E., Teesalu, P., Blennow, K., & Zetterberg, H. (2007). Apolipoprotein E polymorphisms in patients with primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol*, 143(6), 1059–1060.
- 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 Ophthalmol Scand*, 85(8), 832–837.