

Oliver Arend¹ · Andreas Remky¹ · Claudia Redbrake¹ · Susanne Arend¹ · Martin Wenzel¹ · A. Harris²

¹ Universitäts-Augenklinik, RWTH Aachen

² Department of Ophthalmology, Physiology and Biophysics, Indiana University, Indianapolis, IN

Retinale Hämodynamik bei Patienten mit Normaldruckglaukom

Quantifizierung mittels digitaler Scanning-Laser-Fluoreszein-Angiographie* **

Zusammenfassung

Hintergrund: Eine Ischämie der Retina und des Sehnerven erscheint von zunehmender Bedeutung in der Genese des Glaukoms. Gerade bei Patienten mit Normaldruckglaukom (NDG) wird diese vaskuläre Genese diskutiert. In dieser Studie haben wir die retinale Hämodynamik bei Patienten mit NDG untersucht.

Patienten und Methode: 25 Patienten mit NDG wurden in die Studie eingeschlossen (Alter 58 ± 16 Jahre). Nach einer Auswaschphase von 3 Wochen wurden die arteriovenöse Passagezeit (AVP) sowie die arteriellen und venösen Durchmesser („half height of maximum height“) aus Scanning-Laser-Fluoreszein-Angiographien mittels digitaler Bildanalyse ermittelt.

Ergebnisse: Die arteriovenöse Passagezeit war bei Patienten mit NDG ($2,78 \pm 1,1$ s) signifikant ($p < 0,0001$) gegenüber gesunden Probanden ($1,58 \pm 0,4$ s) verlängert. Es zeigten sich keine Korrelationen zwischen den arteriellen, venösen Durchmessern, des intraokularen Druckes, des Blutdruckes und des berechneten Perfusionsdruck mit der retinalen arteriovenösen Passagezeit.

Zusammenfassung: Bei Patienten mit NDG kann die verlangsamte Passage als Ursache einer chronischen Hypoxie gewertet werden. Dieses könnte darauf hinweisen, daß eine Zirkulationsstörung als primärer Faktor in der Genese der Normaldruckglaukoms zu werten ist.

Schlüsselwörter

Angiographie · Normaldruckglaukom · Papillenexkavation

Seit vielen Jahren basiert das Konzept der Pathogenese des Glaukoms auf einer Augendruckerhöhung mit konsekutiven Papillen- und Gesichtsfeldveränderungen. Neben diesem mechanischen Konzept sind systemische Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus, Arteriosklerose [11] sowie eine periphere Vasospastik und Migräne-Kopfschmerz [5], als beeinflussende Risikofaktoren bekannt. Weiter wurde in verschiedenen Untersuchungen eine Störung der okulären Perfusion bei Patienten mit Offenwinkelglaukom festgestellt [23].

Die durch eine verschlechterte Perfusion bedingte Ischämie könnte als primärer Faktor angesehen werden und das Resultat eines progredienten Nervenfaserverfalls oder Papillenschadens darstellen. Diskutiert wird weiterhin, ob durch die Augendruckerhöhung und/oder die Störung der Mikrozirkulation Zellprozesse aktiviert werden, die entweder einen progredienten Zelltod (Glutamattoxizität) oder einen vermehrten Zellabbau bedingen können (Apoptosis) [12, 20].

In der Genese des Normaldruckglaukoms (NDG) wurde mehr als bei anderen Glaukomformen eine vaskuläre Genese diskutiert [5, 7]. Zirkulatorische Ergebnisse der retinalen Hämodynamik mittels digitaler Scanning-Laser-Fluoreszeinangiographie liegen bisher nur von Patienten mit chronischem Offenwinkelglaukom [23] vor. In dieser Studie wurden mittels eines Scanning-Laser-Ophthalmoskopes Fluoreszeinangiographien bei Patienten mit NDG durchgeführt. Nach einer Auswaschphase wurde die arteriovenöse Passagezeit sowie arterielle und venöse Durchmesser ermittelt und mit klinischen Daten korreliert.

* Vortrag gehalten auf der 95. Tagung der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft

** Gefördert von NIH grant EY10180–01; Research to Prevent Blindness, IU; START-Antrag RWTH Aachen AZ: 4/96-S

Priv.-Doz. Dr. O. Arend
Universitäts-Augenklinik, RWTH,
Pauwelsstraße 30, D-52 057 Aachen

O. Arend · A. Remky · C. Redbrake · S. Arend ·
M. Wenzel · A. Harris

Evaluation of retinal hemodynamics by means of digital scanning laser fluorescence angiography in normal- tension glaucoma

Summary

Chronic ischemia of the retina and the optic nerve head seems of importance especially in patients with normal-tension glaucoma (NTG). The purpose of this study was to examine the retinal hemodynamics in patients with NTG.

Patients: Twenty-five patients with NTG were examined (3 weeks washout period) in this study (age 58 ± 16 years). The arteriovenous passage (AVP) time and arterial and venous diameters from scanning laser fluorescence angiograms were evaluated by means of digital image analysis.

Results: The AVP time in patients with NTG (2.78 ± 1.1 s) was significantly prolonged ($P < 0.0001$) compared with healthy subjects (1.58 ± 0.4 s). No significant correlation was found between arterial and venous diameters, intraocular pressure, blood pressure or calculated perfusion pressure and retinal arteriovenous passage time.

Conclusion: Patients with NTG showed prolonged retinal passage, which could cause chronic hypoxia. This prolongation of circulation is not correlated with any of the clinical parameters. Thus, a circulatory defect might be a primary factor in the pathogenesis of NTG.

Key words

Fluorescein angiography · Normal-tension glaucoma · Optic nerve head cupping

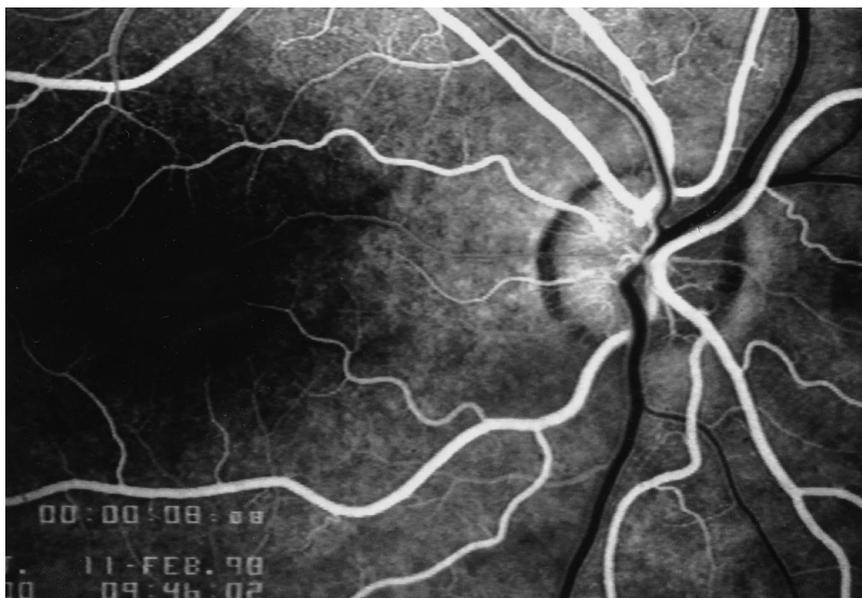


Abb. 1 ▲ Frühvenöse Phase eines Scanning-Laser-Fluoreszein-Angiogramms (40 Grad) bei einem gesunden Probanden. Bei einer zeitlichen Auflösung von 50 Bildern pro Sekunde wird in „frame-to-frame analysis“ das erste Erscheinen des Farbstoffes und das Erscheinen in der korrespondierenden Venole bestimmt (AVP temp. sup: 0,81 s; AVP temp. inf: 1,30 s)

Patienten und Methoden

Patienten

In diese prospektive Studie wurden 25 Patienten (9 männlich, 16 weiblich) mit NDG eingeschlossen. Die Diagnose eines Normaldruckglaukoms [21] wurde auf der Basis glaukomatöser Papillen- und Gesichtsfeldveränderungen bei mehrfachen Tensiokontrollen (inkl. Tensiotagesprofil mit 24.00 Messung) gemessenen normotonen Werten gestellt. Nach der von Caprioli [3] vorgeschlagenen Klassifizierung unterteilten sich die Patienten in:

- Vergleichsweise junge Patienten (unter 60 Jahre) mit NDG mit vasospastischen Veränderungen (z. B. Migräne, Raynaud): $n = 17$
- Ältere Patienten (älter als 70 Jahre): $n = 8$

Die Population beinhaltete keine Patienten mit einem myopen NDG [9]. Das mittlere Alter der Patientengruppe lag bei 58 ± 16 Jahre. Ausschlusskriterien waren erhöhte Tensiwerte über 21 mmHg und/oder eine fortgeschrittene glaukomatöse Optikopathie (c/d Ratio $> 0,9$). Nach einer Auswaschphase jeder antiglaukomatösen Therapie erfolgte eine klinische ophthalmologi-

sche Untersuchung und eine Fluoreszeinangiographie mit dem Scanning-Laser-Ophthalmoskop (Rodestock Instr.).

Methodik

Arteriovenöse Passagezeit

Aus den durchgeführten Fluoreszeinangiogrammen wurde die arteriovenöse Passagezeit ermittelt. Die arteriovenöse Passagezeit (AVP) wird als das Zeitintervall vom ersten Erscheinen des Farbstoffes in der retinalen Arteriole und dem darauffolgenden Erscheinen in der korrespondierenden Venole definiert [23]. Die AVP charakterisiert damit die kürzeste Passage von der Arteriole über die Kapillaren bis hin zur Venole.

Zur Berechnung der interindividuellen Variabilität wurde der Variationskoeffizient (Standardabweichung/Mittelwert) berechnet, um ein Maß der Homogenität der Zirkulationszeiten für die untersuchten Gruppen zu erhalten. Die Abb. 1 und 2 zeigen eine frühvenöse Phase des Fluoreszeinangiogramms bei einem gesunden Probanden (Abb. 1) und einem Patienten mit NDG (Abb. 2). Bei einer zeitlichen Auflösung von 50 Bildern pro Sekunde wird in „frame-to-frame analysis“ das erste Erscheinen des Farbstoffes und das Erscheinen in

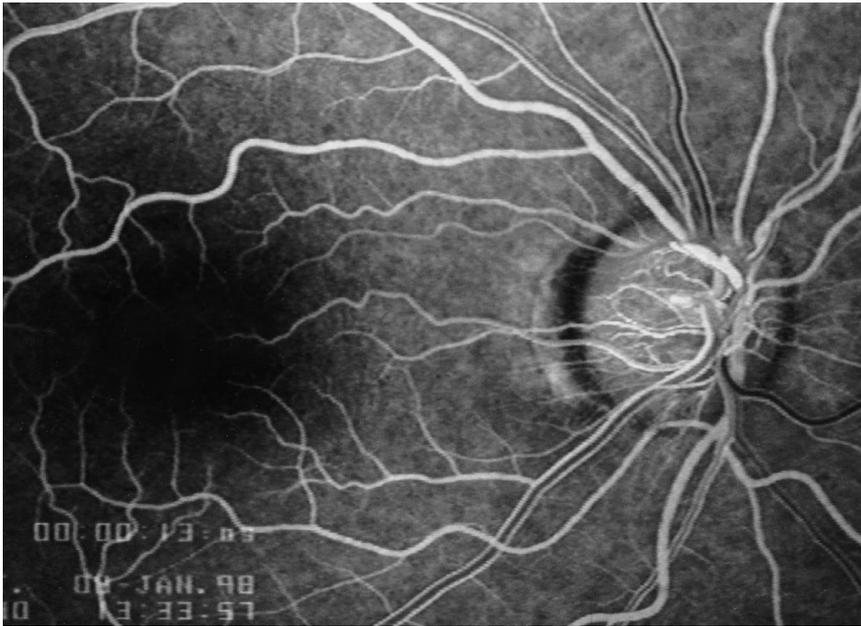


Abb. 2 ▲ Fluoreszein-Angiogramm bei einem Patienten mit Normaldruckglaukom (AVP temp. sup.: 2,83 s und temp. inf.: 1,90 s)

der korrespondierenden Venole bestimmt.

Bei jedem Patienten wurde die arteriovenöse Passagezeit in der temporal oberen und unteren Gefäßstraße und der Mittelwert beider bestimmt, die eine Aussage über die Zirkulation des hinteren Pols gibt. Daten einer gesunden Referenzpopulation wurden von 284 untersuchten Probanden herangezogen [23].

Arterielle und venöse Durchmesser

Densitometrische Auswertungen [4] der Durchmesser („half height of maximum height“) wurden parallel zu den Passagezeitbestimmungen an den temporalen Arteriolen und Venolen aus den Fluoreszeinangiogrammen durchgeführt. Grauwertprofile wurden mindestens einen halben Papillendurchmesser bis einen Papillendurchmesser vom Papillenrand gewonnen, um den Einfluß durch Pulsationen zu reduzieren. In diesen Profilen wurden die Gefäßweiten mit der „half height“-Methode bestimmt. Abbildung 3 zeigt das zu Abb. 1 korrespondierende 20 Grad-Angiogramm mit dem zur Durchmesserbestimmung markierten Meßareal (Abb. 3) und dem Grauwertprofil (Abb. 4). Alle Messungen wurden nach Littmann für die individuellen Vergrößerungsfaktor korrigiert [13].

Klinische Daten

Augendruckmessungen erfolgten mit dem Goldmann-Tonometer und entsprechen einem Mittelwert aus drei hintereinander durchgeführten Bestimmungen. Blutdruck und Pulswerte wurden vor der Angiographie mittels eines automatischen Meßgerätes (Dinap Criticare Vital Datenmonitor) durchge-

führt. Der Perfusionsdruck wurde berechnet nach folgender Formel [16]:

$$\text{Perfusionsdruck} = \frac{2}{3} (\text{diastol. Blutdruck} + \frac{1}{3} (\text{systol. Blutdruck} - \text{diastol. Blutdruck})) - \text{Augendruck}$$

Die Cup/Disk ratio wurde als Flächenquotient aus Argonblau-Bildern des Scanning-Laser-Ophthalmoskopes (20 Grad-Modus) durch eine interaktive digitale Auswertung bestimmt.

Die Gesichtsfeldindizes (MD: Mean Defect, PSD; Pattern Standard Deviation) wurden aus Humphrey-Gesichtsfeldern (24-2 Volle Schwelle) zum Zeitpunkt der Untersuchung entnommen. Der Schweregrad der Gesichtsfeldveränderungen nach Aulhorn [2] verteilte sich wie folgt: Std. 0: n = 2; Std. 1: n = 6; Std. 2: n = 10; Std. 3: n = 3; Std. 4: n = 4.

Statistik

Die Normalverteilung der Stichproben wurde mittels Kolmogoroff-Smirnow-Test geprüft. Normalverteilte Stichproben werden mit Mittelwert (Mw) und Standardabweichung (Sd), nicht normalverteilte Stichproben mit Median (Md) und Perzentilen (10%-Perzentil und 90%-Perzentil) in der Form $Mw \pm Sd$ bzw. Md (10%-Perzentil -

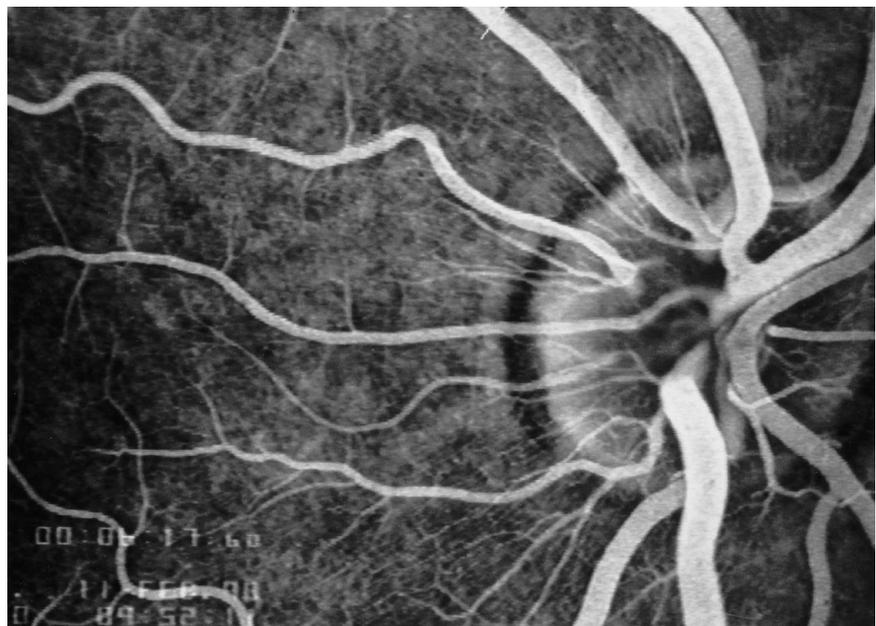


Abb. 3 ▲ Korrespondierendes Fluoreszein-Angiogramm (20 Grad Feld) zu Abb. 1 mit dem markierten Meßareal zur Erfassung des Durchmessers in der temporal oberen Gefäßstraße

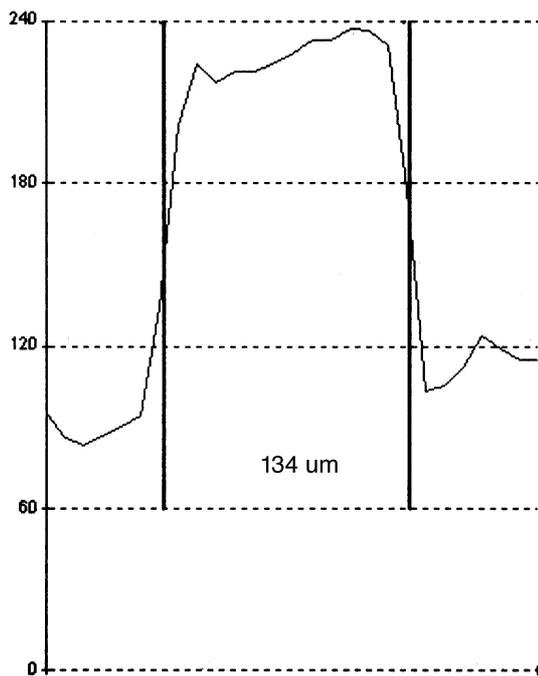


Abb. 4 ◀ **Grauwertprofil des in Abb. 3 markierten Bereiches der temporal oberen Arterie. Die Ordinate zeigt dabei die Grauwerte und die Abszisse die Anzahl der Pixel, die bei bekannter Vergrößerung in Durchmesser umgerechnet werden**

90 %-Perzentil) beschrieben. Unpaarige Stichprobenvergleiche wurden mit dem Student t-Test durchgeführt. Als statistisch signifikant wurde ein $p < 0,05$ angenommen.

Die Pearson-Korrelationskoeffizienten wurden berechnet, um die statische Beziehung der Parameter untereinander zu bestimmen. Die Signifikanz wurde dann mittels Fisher's r - to z -Transformation ermittelt.

Ergebnisse

Die klinischen Daten der Patienten mit NDG sind in Tabelle 1 aufgeführt. Der Flächenquotient der c/d -Ratio betrug im Mittel $0,5 \pm 0,13$, die Gesichtsfeldindizes MD $-6,7 \pm 4$ dB, PSD: 7 ± 5 dB.

Der systolische und diastolische Blutdruck der Patienten mit NDG ist im Vergleich zu einer gesunden Referenzpopulation [22] (syst. Blutdruck: 129 ± 14 mmHg, diastol. Blutdruck: 77 ± 11 mmHg) nicht signifikant verändert.

Die arteriovenöse Passagezeit (AVP) betrug in der temporal oberen und unteren Gefäßstraße $2,78 \pm 1,25$ s (AVP temporal oben: $2,6 \pm 1,2$ s; AVP temporal unten: $2,9 \pm 1,5$ s). Die AVP bei Patienten mit NDG war signifikant ($p < 0,0001$) verlängert. Dieser Wert entspricht fast dem Doppelten des Wertes einer gesunden Referenzpopulation [22] (AVP: $1,58 \pm 0,4$ s) (Tabelle 2). Die

inter-individuelle Variabilität (Varianz) der Patienten mit NDG war signifikant ($p < 0,01$) gegenüber den Referenzdaten gesunder Probanden erhöht. Die Durchmesser der temporalen Arteriolen und Venolen der Patienten mit NDG sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Die Korrelationsanalyse der arteriovenösen Passagezeit (AVP temporal superior, temporal inferior, Mittelwert aus AVP superior und inferior) zeigte keine signifikante Beziehung zu den arteriellen oder venösen Durchmessern oder den klinischen Größen (Blutdruck, Puls, Perfusionsdruck, Augendruck, c/d -Ratio oder Gesichtsfeldindizes MD, PSD).

Diskussion

In der vorliegenden Studie wurde die retinale arteriovenöse Passagezeit (AVP) in Abhängigkeit von den arteriellen und venösen Durchmessern sowie den klinischen Größen des Blutdruckes, Puls, Augendruck, Perfusionsdruck, c/d -Ratio und Gesichtsfeldindizes bei Patienten mit NDG untersucht. Die AVP zeigte keine Abhängigkeit von diesen Parametern, ist jedoch signifikant gegenüber gesunden Probanden verlängert. Zudem nimmt die interindividuelle Variabilität der retinalen AVP signifikant bei Patienten mit NDG zu. Dieses könnte als Zeichen einer pathologischen Zirkulation mit zunehmender Inhomogenität zu werten sein.

Die arteriovenöse Passagezeit, als kürzeste Zirkulationszeit zwischen den papillennahen arteriellen Schenkel und dem korrespondierenden venösen Bett charakterisiert das gesamte Zirkulationsbett. Morphologische Veränderungen wie z. B. Durchmesseränderungen können sich in dieser Meßgröße widerspiegeln und bei einer Vasokonstriktion zu einer AVP-Verlängerung bzw. bei einer Dilatation zu einer Verkürzung führen. Diese Beziehung konnte bei den untersuchten Patienten mit NDG nicht festgestellt werden. Inwiefern die retinalen Durchmesser jedoch pathologisch verändert sind, können wir nicht beantworten, weil es aufgrund der Variabilität der Gefäße einer großen Referenzpopulation bedarf. Entsprechende Arbeiten [10] konnten eine signifikante Vasokonstriktion bei chronischem Offenwinkelglaukom im Vergleich zu gesunden Probanden und mit zunehmendem Schweregrad der Papillenexkavation feststellen.

Arbeiten von Murphy et al. [14] beschrieben Veränderungen der Struktur

Tabelle 1

Klinische und demographische Daten der Patienten mit Normaldruckglaukom (Mittelwert \pm Standardabweichung)

Augendruck (mmHg)	Blutdruck (mmHg)		Puls (Schläge/min)	Perfusionsdruck (mmHg)
	systolisch	diastolisch		
$16,7 \pm 2,9$	122 ± 14	71 ± 9	75 ± 14	58 ± 6
Min: 11	Min: 100	Min: 58	Min: 58	Min: 34
Max: 20	Max: 160	Max: 98	Max: 98	Max: 56

Tabelle 2

Arteriovenöse Passagezeit (AVP) der temporal oberen, temporal unteren Gefäßstraße sowie der Mittelwert beider im Vergleich zur gesunden Kontrollpopulation (n = 221) (Mw ± Standardabweichung). Weiterhin ist der Variationskoeffizient als Maß für die interindividuelle Variabilität angegeben

	No.	AVP (s)			Interindividuelle Variabilität
		temp. sup.	temp. inf.	mittlere	
Patienten mit Normaldruckglaukom	25	96 ± 22 Min: 1,2 Max: 7,6	147 ± 22 Min: 1,4 Max: 7,9	2,78 ± 1,25	45,9%
Gesunde Probanden	221			1,58 ± 0,4	25,3%
Signifikanz				p < 0,0001	p < 0,01

Tabelle 3

Arterielle und venöse Durchmesser der temporal oberen und unteren Gefäßstraße (Mw ± Standardabweichung)

Art. temp. sup. (µm)	Art. temp. inf. (µm)	Ven. temp. sup. (µm)	Ven. temp. inf. (µm)
102 ± 17	96 ± 22	147 ± 22	135 ± 24
Min: 75	Min: 59	Min: 113	Min: 72
Max: 134	Max: 145	Max: 184	Max: 184

des Kollagens und Elastins der Lamina cribrosa bei Patienten mit Glaukom, die weniger durch eine Zunahme als durch eine Abnahme der Elastizität der Fasern zu einer venösen Abflußstauung oder arteriellen Perfusionsreduktion führen könnten. Diese These wird gestützt durch die klinische Erkenntnis, daß Zentralvenenverschlüsse häufig mit einem begleitenden Glaukom assoziiert sein können [1]. Die Zirkulationsstörung mag damit sekundär von morphologischen Veränderungen der Lamina cribrosa abhängen, jedoch primär ein Faktor in der Progression des Glaukoms darstellen. Möglicherweise führt wiederum eine Ischämie im Bereich der Lamina

cribrosa zu diesem Elastizitätsverlust oder wird primär sogar dadurch erst induziert. Faktoren wie nächtliche Hypotonien [8] (auch durch Antihypertensiva induziert), Vasospastik [6, 15], verschlechterte Rheologie [23] oder begleitende systemische Erkrankungen stören dieses fragile Gleichgewicht. Therapeutische Konzepte, eine Augendruckreduktion beinhaltend, könnten über erhöhte Perfusionsdrücke wirken, jedoch müssen neue Wege beschritten werden um einer direkten Ischämie induzierten Verschlechterung vorzubeugen.

Zirkulatorische Ergebnisse mittels Scanning-Laser-Fluoreszeinangiographie liegen bisher nur bei Patienten mit chronischem Offenwinkelglaukom (AVP 2,31 ± 0,8 s) [23] vor. Die Patienten mit Offenwinkelglaukom zeigen eine weniger ausgeprägte Verlängerung der Passagezeit als die hier vorgestellten Patienten mit Normaldruckglaukom. Dieses Ergebnis ist in Übereinstimmung mit Farbduplexuntersuchungen von

Rojanapongpun et al. [18], die mittels Farbduplexsonographie eine signifikante Reduktion der mittleren Fließgeschwindigkeit der Patienten mit NDG im Vergleich zum chronischem Offenwinkelglaukom feststellen konnten. Yamazaki et al. [24] beschrieben bei Patienten mit NDG und fortschreitenden Gesichtsfeldverlusten reduzierte Fließgeschwindigkeiten und einen erhöhten Widerstandsindex in den retrobulbären Gefäßen. Gerade der erhöhte Widerstandsindex (Pourcelot) schließt auf eine Widerstandserhöhung distal der Position der Messung, also wiederum möglicherweise im Bereich der Lamina cribrosa.

Eine Frage, die sich stellt, ist, ob die beschriebene verlangsamte Zirkulation durch erniedrigte Blutdruckwerte und einen erhöhten Perfusionsdruck zu erklären ist. Der Vergleich der Patienten mit NGD mit einer gesunden Referenzpopulation zeigt keine signifikante Erniedrigung des Blutdruckes. Vor dem Hintergrund [17], daß erst deutliche Veränderungen des Perfusionsdruckes (größer 10%) zu meßbaren retinalen Zirkulationsveränderungen führen, läßt eine direkte Beeinflussung nicht wahrscheinlich erscheinen. Dennoch erscheint es möglich, daß sich bei ohnehin niedrigem Perfusionsdruck in Zeiten nächtlicher Blutdruckabfälle [19] eine passagere Zirkulationsstörung ereignet.

Fazit für die Praxis

Die bestimmte verlangsamte retinale Passagezeit kann als Indikator einer chronischen Ischämie gewertet werden. Eine Zirkulationsstörung stellt somit möglicherweise einen primären Faktor in der Genese des Normaldruckglaukoms dar. Die fehlende Korrelation mit den arteriellen und venösen Durchmessern und den klinischen Größen könnte darauf hinweisen, daß ein Widerstandserhöhung im Bereich der Lamina cribrosa ursächlich der demonstrierten Zirkulationsstörung zugrunde liegt.

Literatur

1. Arend O, Remky A, Jung F, Kiesewetter H, Reim M, Wolf S (1996) **Role of rheologic factors in patients with acute central retinal vein occlusion.** *Ophthalmology* 103: 80–86
2. Aulhorn E, Karnemeyer H (1977) **Frequency distribution in early glaucomatous visual field defects.** *Doc Ophthalmol Proc Ser* 14: 75–83
3. Caprioli J (1997) **Neuroprotection of the optic nerve in glaucoma.** *Acta Ophthalmol Scand* 75: 364–367
4. Delori FC, Fitch KA, Feke GT, Deupree DM, Weiter JJ (1988) **Evaluation of micrometric and microdensitometric methods for measuring the width of retinal vessel images on fundus photographs.** *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 226: 393–399
5. Flammer J, Gasser P, Prunte C, Yao K (1992) **The probable involvement of factors other than intraocular pressure in the pathogenesis of glaucoma.** In: Drance SM, Van Buskirk EM, Neufeld AH (eds) *Pharmacology of glaucoma.* Wilkins & Wilkins, Baltimore, pp 273–283
6. Gasser P, Flammer J (1987) **Influence of vasospasm on visual function.** *Doc Ophthalmol* 66: 3–18
7. Harris A, Sergott RC, Spaeth GL, Katz J, Shoemaker J, Martin BJ (1994) **Color Doppler analysis of ocular vessel blood velocity in normal tension glaucoma.** *Am J Ophthalmol* 118: 642–649
8. Hayreh SS, Zimmermann MB, Podhajski P, Alward WL (1994) **Nocturnal arterial hypertension and its role in the optic nerve head and ocular ischemic disorders.** *Am J Ophthalmol* 117: 603–624
9. Jonas J, Gründler AE, Gonzales-Cortes J (1998) **Pressure-dependent neuroretinal rim loss in normal tension glaucoma.** *Am J Ophthalmol* 125: 137–144
10. Jonas J, Nguyen XN, Naumann GOH (1989) **Parapapillary retinal vessel diameter in normal and glaucoma eyes.** *Invest Ophthalmol Vis Sci* 30: 1599–1603
11. Katz J, Sommers A (1988) **Risk-factors for primary open angle glaucoma.** *Am J Prev M* 4: 110
12. Kobayashi N, Nishokawa S, Ishiguro S, Tamai M (1996) **Immunoreactivities of Glutamate and GABA in the rat retinas after ischemia (abstract).** *Invest Ophthalmol Vis Sci* 37: 145
13. Littmann H (1988) **Zur Bestimmung der wahren Größe eines Objektes auf dem Hintergrund eines lebenden Auges.** *Klin Monatsbl Augenheilkd* 192: 66–67
14. Murphy CG, Yun AJ, Newsome DA, Alvarado JA (1987) **Localization of extracellular matrix of the human optic nerve head in primary-open angle glaucoma.** *Am J Ophthalmol* 104: 33–43
15. Phelps CD, Corbett JJ (1985) **Migraine and low tension glaucoma.** *Invest Ophthalmol Vis Sci* 26: 1105–1108
16. Riva CE, Grunwald JE, Petrig BL (1986) **Auto-regulation of human retinal blood flow: an investigation with laser Doppler velocimetry.** *Invest Ophthalmol Vis Sci* 27: 1706–1712
17. Robinson F, Riva CE, Grunwald JE, Petrig BL, Sinclair SH (1986) **Retinal blood flow auto-regulation in response to an acute increase in blood pressure.** *Invest Ophthalmol Vis Sci* 27: 722–726
18. Rojanapongpun P, Drance SM, Morrison BJ (1993) **Ophthalmic artery flow velocity in glaucomatous and normal subjects.** *Br J Ophthalmol* 77: 25–29
19. Tielsch J, Katz J, Sommer A, Quigley H, Javitt J (1995) **Hypertension, perfusion pressure, and primary open-angle glaucoma.** *Arch Ophthalmol* 113: 216–221
20. Tomita H, Ishiguro S, Tamai M (1996) **Apoptosis in the ischemic injury and the change of low affinity NGF receptor expression in the rat retinas after ischemia and reperfusion (abstract).** *Invest Ophthalmol Vis Sci* 37: 144
21. Werner EB (1996) **Normal-tension glaucoma.** In: Ritch R, Shields MB, Krupin T (eds) *The glaucomas*, 2nd edn. Mosby, St Louis, pp 769–797
22. Wolf S, Arend O, Reim M (1994) **Measurement of retinal hemodynamics with scanning laser ophthalmoscopy: reference values and variation.** *Surv Ophthalmol [Suppl]* 38: 95–100
23. Wolf S, Arend O, Sponzel WE, Schulte K, Cantor LB, Reim M (1993) **Retinal hemodynamics using scanning laser ophthalmoscopy and hemorheology in chronic open-angle glaucoma.** *Ophthalmology* 100: 1561–1566
24. Yamazaki Y, Drance SM (1997) **The relationship between progression of visual field defects and retrobulbar circulation in patients with glaucoma.** *Am J Ophthalmol* 124: 287–295