

Kakovost v zdravstvu/Quality in health service

# SMERNICE ZA ODKRIVANJE IN ZDRAVLJENJE GLAVKOMA

*Barbara Cvenkel*

Očesna klinika, Klinični center, Zaloška 29a, 1525 Ljubljana

## Opredelevanje glavkoma

Po definiciji Evropskega glavkomskega združenja je najpogostejša vrsta glavkoma, to je glavkom odprtega zakotja, opredeljena kot kronična progresivna optična nevropatija z značilnimi morfološkimi spremembami na papili vidnega živca in v plasti mrežničnih živčnih vlaken ob odsotnosti drugih očesnih bolezni ali prirojjenih anomalij (1). Predstavljene smernice obravnavajo odkrivanje in zdravljenje predvsem glavkoma z odprtim zakotjem in temeljijo na priporočilih smernic Evropskega glavkomskega združenja iz leta 2003.

## Epidemiologija

Glavkom je med vodilnimi vzroki nepovratne slepote na svetu. Med Evropejci, starimi 40 do 89 let, jih zbolijo za primarnim glavkomom odprtega zakotja 2,4%. Pri 40 letih je bolezen redka (0,2%) in s starostjo narašča (pri 80 letih 4,3%) (2). Od zbolelih za glavkomom jih 5 do 10% oslepi na obe očesi (3, 4). Če upoštevamo te podatke za Slovenijo, je zbolelo za glavkom 22.729 oseb med 40. in 89. letom in od teh je najmanj 1136 slepih na obe očesi. Pri več kot 50% oseb glavkom ni odkrit. Pogostost primarnega glavkoma z zaprtim zakotjem (angularni glavkom) je 11-krat manjša (0,20%) kot pogostost primarnega glavkoma z odprtim zakotjem (5).

## Dejavniki tveganja za nastanek in napredovanje primarnega glavkoma odprtega zakotja

### *Povprečni očesni tlak*

Najpomembnejši dejavnik tveganja za nastanek in napredovanje glavkoma je visok očesni tlak (6-11). Vsako povečanje očesnega tlaka za 1 mmHg je bilo povezano z 10% povečanja tveganja za napredovanje oz. konverzijo očesne hipertenzije v glavkom. (Raven dokazov: 1+)

### *Večje razmerje med premerom ekskavacije in premerom papile (razmerje C/D)*

Večje vertikalno razmerje C/D je neodvisen dejavnik tveganja za nastanek glavkoma iz očesne hipertenzije ali za napredovanje glavkoma (12). Razmerje med tveganjem za napredovanje očesne hipertenzije v glavkom v skupini z 0,1 večjim vertikalnim razmerjem C/D je bilo za 32% večje (8, 9). (Raven dokazov: 1+)

### *Centralna debelina roženice*

Centralna debelina roženice je bila v študiji OHTS (Ocular Hypertension Treatment Study) neodvisen dejavnik tveganja za nastanek glavkoma iz očesne hipertenzije (11). (Raven dokazov: 1+) S stratifikacijo tveganja, ki je temeljila na vrednosti

očesnega tlaka in centralne debeline roženice pri osebah z očesno hipertenzijo in očesnim tlakom med 24-32 mmHg, se je tveganje za nastanek glavkomske okvare gibalo v razponu do 18-krat. Pri osebah z očesnim tlakom 24 mmHg ali manj in centralno debelino roženice 588  $\mu$ m ali manj je bilo 2% tveganja za nastanek glavkoma, pri istih vrednostih tlaka in debelini roženice 555  $\mu$ m ali manj pa je bilo tveganje 17% (sl. 1). Šibkejši pa so dokazi o vlogi centralne debeline roženice kot neodvisnega dejavnika tveganja za napredovanje glavkoma. Morda imajo osebe z debelejšimi roženicami močnejšo podporo strukturo vidnega živca, ki jih zavaruje pred nastankom okvare, ali pa izmerimo lažno previsoke vrednosti očesnega tlaka zaradi debelejšje roženice z Goldmannovo aplnacijsko tonometrijo.

### *Starost*

Večja starost je pomemben neodvisen dejavnik za konverzijo očesne hipertenzije v glavkom in za napredovanje glavkoma (11, 13, 14). (Raven dokazov: 1+)

### *Rasa*

Črnci imajo večjo prevalenco glavkoma, vendar črna rasa ni neodvisen dejavnik tveganja za nastanek glavkoma, pač imajo črnci večjo prevalenco drugih dejavnikov tveganja. Za zdrave osebe z očesno hipertenzijo in bolnike z glavkomom, ki so črne rase, so ugotovili tanjše roženice, višji očesni tlak in večje vertikalno razmerje C/D kot pri belcih (8).

### *Družinska anamneza*

V nekaterih epidemioloških raziskavah so ugotovili, da pozitivna družinska anamneza poveča ogroženost posameznika za nastanek glavkoma ne glede na vrednost očesnega tlaka. Tako je bilo absolutno tveganje za pojav glavkoma 10-krat večje pri 80 let starih, če so imeli sorodnike z glavkomom, v primerjavi s kontrolno skupino (15, 16). Vendar je delež tveganja, ki ga lahko pripišemo genetskimi dejavnikom v splošni populaciji, nizek (16%), zato imajo drugi negenetski dejavniki pomembno vlogo pri pojavu glavkoma (8). (Raven dokazov: 2+)

### *Drugi dejavniki*

Nekateri lokalni (vazospazmi: hladne roke - Raynaudev fenomen, migrene) in sistemski žilni dejavniki tveganja ter arterijska hipotenzija (zlasti nizek diastolni perfuzijski tlak) so bili povezani z večjim tveganjem za napredovanje glavkoma, še zlasti normotenzivnega (17). (Raven dokaza: 2+) Psevdoeksfoliacija je bila pomemben, od očesnega tlaka neodvisen dejavnik tveganja za napredovanje glavkoma v študiji (razmerje tveganj 3,15), ki je primerjala vpliv zdravljenja na napredovanje začetnega glavkoma (11). (Raven dokaza: 1+)

## Diagnostični postopek pri odkrivanju glavkoma

Diagnostični postopek pri vsakem preiskovancu mora obsegati klinični pregled in preiskavo vidnega polja.

### Klinični pregled

#### *Pregled s špranjso svetilko*

S pregledom določimo morebitne spremembe na roženici, šarenici, sprednji lečni ovojnici, leči, ki so povezane z določenimi vrstami sekundarnega glavkoma (npr. kopičenje pigmenta, psevdooksfoliacijskega materiala, neovaskularizacija na šarenici) in ocenimo globino sprednjega prekata.

#### *Tonometrija z Goldmannovim aplanacijskim tonometrom*

Pri sumu na glavkom določimo več meritev preko dneva pred začetkom zdravljenja, da ugotovimo nihanje očesnega tlaka, ki je pri bolnikih z glavkomom večje (18).

#### *Gonioskopija*

Napravimo jo s kontaktno Godmannovo ali Posner/Zeissovo lečo brez pritiskanja gonioskopske leče na zrklo in z indentacijo. Določimo: odprtost zakotja, obliko in priraščanje periferne dela šarenice v zakotju, stopnjo pigmentacije trabekuluma in morebitne druge spremembe (npr. goniosinehije, neovaskularizacija).

Po Shafferjevi klasifikaciji razdelimo odprtost zakotja v 5 stopenj:

- Stopnja 0 – struktur v zakotju ne vidimo, zakotje je zaprto.
- Stopnja 1 – vidna je Schwalbejeva črta; zakotje se lahko zapre.
- Stopnja 2 – vidna je Schwalbejeva črta in trabekulum, vendar ne skleralni greben; zakotje je ozko.
- Stopnja 3 – viden je skleralni greben; zaprtje zakotja ni možno.
- Stopnja 4 – vidne vse strukture v zakotju, vključno s ciliranim pasom; zaprtje zakotja ni možno.

*Pregled papile vidnega živca in plasti mrežničnih živčnih vlaken* z direktno ali indirektno oftalmoskopijo pri široki zenici (19–21). (Ravni dokazov: 1++) Zaradi velike variabilnosti v velikosti in obliki papile med zdravo populacijo je razločevanje začetnih sprememb na papili od še normalne papile težko. Z oftalmoskopijo ocenimo naslednje elemente:

- *Velikost in obliko papile.*
- *Velikost in obliko nevroretinskega obroča (NRO):* NRO je predel papile, ki sega od roba ekskavacije do roba papile. Pri normalnih papilah je po navadi NRO najširši na spodnjem polu papile, sledi zgornji pol, nazalni del, najožji pa je temporalni del.
- *Razmerje med premerom papile in premerom ekskavacije* (razmerje C/D – »Cup/Disc«): velike papile imajo lahko večjo ekskavacijo, ki je fiziološka, majhne papile so pogosto brez ekskavacije. Pri večini zdravih oseb je navpična ekskavacija manjša od vodoravne.
- *Prisotnost krvavitev na papili ali ob robu papile:* prevalenca je nizka pri zdravi populaciji (do 0,2%), pri glavkoma bolnikih pa 8,2%, z največjo prevalenco pri normotenzivnem glavkomu (22).
- *Peripapilna atrofija:* pri zdravih očeh je pogosta hiperpigmentacija v temporalnem delu (alfa peripapilna atrofija), pri bolnikih z glavkomom pa je večja pogostost beta peripapilne atrofije, za katero je značilna atrofija horioretine (hipopigmentiran areal, skozi katerega prosevajo horoidalne žile). Beta peripapilna atrofija je po navadi največja ob tistem delu papile, kjer je NRO najbolj zožen.

– *Izgled plasti mrežničnih živčnih vlaken (PRŽV):* ocenjujemo pri zeleni svetlobi, pri kateri vidimo PRŽV kot srebrne striacije, ki so najbolj vidne na razdalji 2 premera papile od roba papile vidnega živca. Fokalno stanjšanje ali izgubo v PRŽV vidimo kot temnejše klinasto potekajoče pasove brez striacije, difuzno stanjšanje pa z indirektno ali direktno oftalmoskopijo težko opredelimo.

#### *Spremembe na papili, ki nakazujejo glavkoma okvaro zaradi propadanja mrežničnih živčnih vlaken*

Asimetrija v ekskavaciji papile med očesoma večja kot 0,2 (pri enaki velikosti in obliki papile).

Žariščna, difuzna ali kombinirana zožitev NRO (zmanjšanje in spremenjena oblika NRO).

Krvavitev na papili.

Stanjšanja v PRŽV.

**Priporočilo.** Pri odkrivanju glavkoma moramo vsakega preiskovanca pregledati s špranjso svetilko, izmeriti očesni tlak z Goldmannovo aplanacijsko tonometrijo, napraviti gonioskopijo in oceniti izgled papile in PRŽV (glej spremembe na papili, ki nakazujejo glavkoma okvaro). (Teža priporočila: A)

### Preiskava vidnega polja (VP)

- A. Kinetična perimetrija: kvalitativna ocena VP, pri osebah, ki ne morejo napraviti statične perimetrije (npr. zaradi nerazumevanja, nesodelovanja ...) ter pri osebah z močno napredovalo okvaro VP. (Raven dokaza: 4)
- B. Statična perimetrija: kvantitativna določitev, natančnejša opredelitev sprememb znotraj 30 stopinj vidnega polja, kjer se pri glavkomu najprej pojavijo spremembe. Omogoča boljše spremljanje in ugotovitev napredovanja glavkoma. Zato pri vseh preiskovancih, če je le možno, opravimo statično perimetrijo z glavkoma programom. Novejše hitre testne strategije (SITA – Humphrey, TOP – Octopus) pomembno skrajšajo čas preiskave in so primerljive pri odkrivanju izpadov v VP s praznimi strategijami (23). (Raven dokaza: 3)

Pri interpretaciji vidnega polja moramo upoštevati:

- Ali je preiskovanec prvič opravil statično perimetrijo, ker se s ponovnim testiranjem vidno polje izboljša (»priučitveni učinek«). Zato moramo biti pri interpretaciji prvega vidnega polja previdni ali pa ga ne upoštevamo.
- Samo izpadi, ki so ponovljivi pri ponovnih testiranjih vidnega polja, so klinično pomembni.
- Izgled papile vidnega živca se mora ujemati z izpadi v vidnem polju.
- Izključiti moramo druge vzroke za spremembe v vidnem polju, npr. okvare žilnice in mrežnice, zvrnjeno papilo (»tilted disc«).
- Motni optični mediji in ozke zenice povečajo povprečni odklon (»mean deviation« pri Humphreyevem oz. »mean defect« pri Octopusovem perimetru).

*Diagnostično merilo za glavkoma izpad* v vidnem polju, ki ga priporočajo smernice Evropskega glavkoma združenja (24). (Raven dokaza 3):

1. Patološki »Glaucoma Hemifield test« (Humphreyev perimenter), ki ga potrdimo na 2 zaporednih ponovitvah VP.
2. Tri točke z znižano svetlobno občutljivostjo, ki jih potrdimo pri dveh zaporednih VP z manj kot 5-odstotno verjetnostjo ( $p < 5\%$ ), da dobimo tako vrednost pri normalni populaciji, od katerih ena točka z verjetnostjo, manjšo kot 1% ( $p < 1\%$ ); točke ne smejo biti nadaljevanje slepe pege.
3. Vsak izpad ali sum na izpad moramo potrditi pri ponovnem testiranju.

**Priporočilo.** Pri vsakem preiskovancu je potrebno napraviti statično perimetrijo. Izpadi se morajo ujemati s kliničnim izgledom papile in biti ponovljivi z dvema zaporednima ponovitvama preiskave VP. (Teža priporočila: C)

## Zdravljenje

Zdravljenje glavkoma je osredotočeno na znižanje očesnega tlaka. V randomiziranih kliničnih študijah so ugotovili, da z znižanjem očesnega tlaka upočasnimo napredovanje glavkoma pri bolnikih s primarnim glavkomom z visokim in normalnim tlakom (normotenzivnim glavkomom) (25–27). (Raven dokaza: 1++) Zdravljenje začnemo z eno vrsto očesnih kapljic (monoterapijo), s katerimi zmanjšamo očesni tlak na tisto vrednost (t. i. ciljni tlak), pri kateri pričakujemo, da glavkomska okvara ne bo napredovala. (Teža priporočila: A) Vrednost ciljnega tlaka za posameznega bolnika je odvisna od resnosti bolezn (stopnje okvare), pričakovanega trajanja življenja in od ravni nezdravljenega očesnega tlaka, pri katerem je okvara nastala. Priporočila se najmanj 20-odstotno znižanje očesnega tlaka. Postavljeni ciljni tlak je tem manjši, čim večja je okvara, čim mlajši je bolnik in čim manjši je nezdravljen očesni tlak. Pri bolnikih z napredovalo optično nevropatijo so z znižanjem očesnega tlaka na 18 mmHg ali manj v obdobju 6-letnega spremljanja zaustavili slabšanje VP (25). Po priporočilih Evropskega glavkomskega združenja začnemo zdravljenje z zdravili iz skupine prve izbire, kamor so uvrščeni: alfa 2 adrenergični agonisti, blokatorji beta, prostaglandini in lokalni zaviralci encima karboanhidraza. Če smo z monoterapijo znižali očesni tlak na vrednost ciljnega tlaka, nadaljujemo z zdravljenjem in bolnika spremljamo. Če z eno vrsto očesnih kapljic nismo zadovoljivo (manj kot povprečno znižanje za to skupino zdravil) znižali očesnega tlaka, jih zamenjamo z drugo vrsto kapljic iz skupine zdravil prve izbire. K prvim kapljicam dodamo drugo vrsto kapljic, ki imajo aditivni učinek takrat, kadar z monoterapijo kljub učinkovitemu znižanju očesnega tlaka nismo dosegli ciljnega tlaka. Bolnikom predpišemo najmanjše število kapljic, ki učinkovito znižajo očesni tlak in praviloma ne več kot dve vrsti kapljic. Na ta način dosežemo boljše sodelovanje bolnika.

## Priporočila za zdravljenje in spremljanje oseb z OHT

Pri uvedbi statistično značilnih izsledkov študij v klinično prakso je pomembno potrebno število zdravljenih bolnikov (angl. »Number needed to treat« - NNT). Z NNT označujemo število bolnikov, ki bi jih bilo potrebno zdraviti, da bi preprečili en dogodek. V OHTS (9) so ugotovili, da je po 5 letih spremljanja 4,4% zdravljenih oseb z očesno hipertenzijo napredovalo v glavkom, v nezdravljeni skupini pa 9,5%. Z znižanjem očesnega tlaka (povprečno znižanje za 25%) se je zmanjšalo absolutno tveganje za 5,1%. Da bi preprečili napredovanje očesne hipertenzije v glavkom pri eni osebi, bi morali zdraviti 20 oseb, torej je NNT 20. (Raven dokaza: 1+) Z zdravljenjem povečamo lahko tudi ogroženost za škodljiv izid, ki ga izrazimo kot število oseb, ki jih moramo zdraviti, da povzročimo škodo pri 1 osebi (angl. »Number needed to harm« - NNH). Pri zdravljenju z antiglavkomske kapljicami se poveča absolutna ogroženost za pojav in napredovanje katarakte. V OHTS (9) je bilo absolutno povečanje ogroženosti za katarakto 2,1%, iz tega izračunan NNH je 48. Osebe z očesno hipertenzijo lahko seznanimo, da po 5-letnem zdravljenju očesne hipertenzije preprečijo pojav glavkoma pri eni od 20 oseb, vendar tudi 1 od 48 zdravljenih oseb potrebuje operacijo katarakte zaradi dolgotrajnega antiglavkomskega zdravljenja. (Raven dokaza: 1+) Očesna hipertenzija je pomemben dejavnik tveganja za nastanek glavkoma, vendar sama po sebi še ni bolezen. Zato ne

zdravimo vseh oseb z očesno hipertenzijo, temveč osebe z zmerno in veliko ogroženostjo za nastanek glavkoma. Najpomembnejši kazalci ogroženosti pa so: visok očesni tlak, večje vertikalno C/D razmerje, visoka starost in tanjša roženica (razpr. 1).

Osebe z očesno hipertenzijo spremljamo na 6 do 12 mesecev (velika oz. majhna ogroženost za napredovanje v glavkom) in ob pregledih ocenimo morfološke spremembe na papili in v PRŽV ter ponovimo VP. Če ni sprememb, lahko čas do naslednjega kontrolnega pregleda podaljšamo.

**Priporočilo.** Ne zdravimo vseh oseb z očesno hipertenzijo, pač pa le tiste z zmerno in veliko ogroženostjo za nastanek glavkoma (razpr. 1). (Teža priporočila: A)

## Priporočila za vodenje bolnikov z glavkomom

Pri začetnem glavkomu je bila ogroženost za napredovanje glavkoma povezana z višjim očesnim tlakom, prisotnostjo psevdoeksfoliacije, bilateralnim glavkomom in večjim izpadom v vidnem polju. Zdravljenje bolnikov z zgodnjim glavkomom je zmanjšalo absolutno tveganje za napredovanje za 17% v primerjavi z nezdravljeno skupino; torej je za preprečitev napredovanja glavkoma potrebno zdraviti 6 bolnikov (27). (Raven dokaza: 1+)

Glavkomske bolnike, pri katerih znižamo očesni tlak na raven ciljnega tlaka, spremljamo na začetku 3- do 4-krat letno. Ob pregledu ponovimo klinični pregled in statično perimetrijo (2- do 3-krat na leto). S spremljanjem določimo hitrost napredovanja glavkoma in poskušamo upočasniti oz. preprečiti poslabšanje bolezni ter ohraniti neokrnjeno kakovost bolnikovega življenja. Za določitev napredovanja opazujemo morfološke spremembe na papili in ponavljamo VP. Za določitev napredovanja v vidnem polju so zaradi dolgoročnega nihanja potrebne najmanj 3 zanesljive preiskave vidnega polja. Pri stabilnem glavkomu lahko podaljšamo čas do kontrolnih pregledov na 2-krat letno.

**Priporočilo.** Bolnike z glavkomom, pri katerih smo znižali očesni tlak na raven »ciljnega tlaka«, spremljamo na začetku 3–4-krat na leto, da določimo hitrost napredovanja bolezni. (Teža priporočila: C)

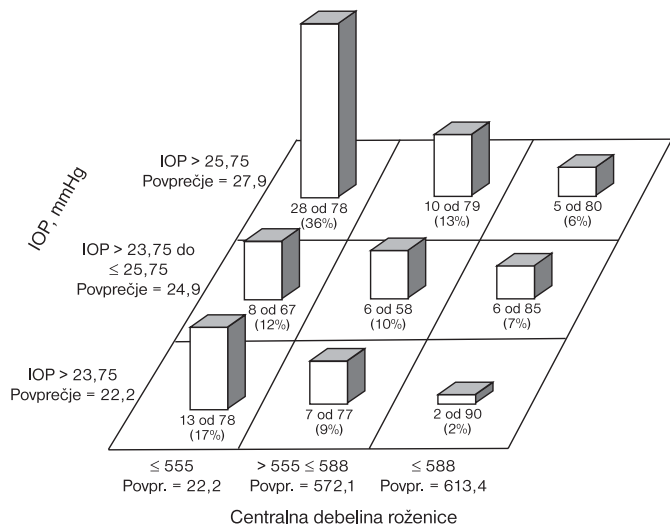
## Razpr. 1. Pomembni dejavniki tveganja za napredovanje očesne hipertenzije v glavkom *Ocular Hypertension Treatment Study* (8).

Dejavnik tveganja	Razmerje tveganj (95% CI)	Razmerje tveganj (95% CI)
	Univariatna	Multivariatna
Starost (nad 10 let)	1,43 (1,19–1,71)	1,22 (1,01–1,24)
Črna rasa	1,59 (1,09–2,32)	0,98 (0,65–1,46)*
IOP (nad mm Hg)	1,11 (1,04–1,18)	1,10 (1,04–1,17)
CDR (za 40 μm tanjša)	1,88 (1,55–2,29)	1,71 (1,40–2,09)
SD v VP (za 0,2 dB večja)	1,36 (1,16–1,60)	1,27 (1,06–1,52)
Horiz C/D (za 0,1 večje)	1,25 (1,41–1,38)	1,27 (1,14–1,40)
Vertik C/D (za 0,1 večje)	1,32 (1,19–1,46)	1,32 (1,19–1,47)

CI – interval zaupanja, IOP – očesni tlak, CDR – centralna debelina roženice, SD – standardni odklon v VP, \* P > 0,05 (statistično neznačilno)

## Literatura

- European glaucoma society. Terminology and guidelines for glaucoma. 2<sup>nd</sup> ed. Savona: Editrice Dogma; 2003.
- Tuck MW, Crick RP. The age distribution of primary open angle glaucoma. *Ophthalmic Epidemiol* 1998; 5: 173–83.



Sl. 1. Odstotek nezdravljenih oseb z očesno hipertenzijo, pri katerih je nastal glavkom po 5-letnem spremljanju. Prikazana je stratifikacija tveganja za nastanek glavkoma glede na vrednosti izhodiščnega očesnega tlaka in centralne debeline roženice (Ocular Hypertension. Treatment Study, Arch Ophthalmol 2002; 120: p. 718).

- Dielemans I, Vingerling JR, Wolfs RC, Hofman A, Grobbee DE, de Jong PT. The prevalence of primary open-angle glaucoma in a population based study in the Netherlands. The Rotterdam study. Ophthalmology 1994; 101: 1851-5.
- Quigley HA. Number of people with glaucoma worldwide. Br J Ophthalmol 1996; 80: 398-93.
- Klein BEK, Klein R, Sponsel WE, Franke T, Cantor LB, Martone J, et al. Prevalence of glaucoma. The Beaver Dam eye study. Ophthalmology 1992; 99: 1499-504.
- Kass MA, Gordon MO, Hoff MR, Parkinson JM, Kolker AE, Hart WM Jr, et al. Topical timolol administration reduces the incidence of glaucomatous damage in ocular hypertensive individuals. A randomised, double-masked, long-term clinical trial. Arch Ophthalmol 1989; 107: 1590-8.
- Schulzer M, Drance SM, Douglas GR. A comparison of treated and untreated glaucoma suspects. Ophthalmology 1991; 98: 301-7.
- Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study. Baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. Arch Ophthalmol 2002; 120: 714-20.
- Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study. A randomized trial determi-

- nes that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. Arch Ophthalmol 2002; 120: 701-13.
- Georgopoulos C, Andreanos D, Liokis N, Papakonstantinou D, Vergados J, Theodossiadis G. Risk factors in ocular hypertension 1997; 7: 357-63.
- Leske MC, Heijl A, Hussein M, Bengtsson B, Hyman L, Komaroff E for the Early Manifest Glaucoma Trial Group. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment. Arch Ophthalmol 2003; 121: 48-56.
- Quigley HA, Enger C, Katz J, Sommer A, Scott R, Gilbert D. Risk factors for the development of glaucomatous visual field loss in ocular hypertension. Arch Ophthalmol 1994; 112: 644-9.
- AGIS Investigators. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 12. Baseline risk factors for sustained loss of visual field and visual acuity in patients with advanced glaucoma. Am J Ophthalmol 2002; 134: 499-512.
- Lichter PR, Musch DC, Gillespie BW, Guire KE, Janz NK, Wren PA, et al. CIGTS Study Group. Interim clinical outcomes in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study comparing initial treatment randomised to medication or surgery. Ophthalmology 2001; 108: 1943-53.
- Wolfs RCW, Klaver CCW, Ramrattan RS, van Duijn CM, Hofman A, de Jong PTVM. Genetic risk of primary open-angle glaucoma. Population-based familial aggregation study. Arch Ophthalmol 1998; 116: 1640-5.
- Hulsman CA, Houwing-Duistermat JJ, van Duijn CM, Wolfs R, Borger PH, Hofman A, et al. Family score as an indicator of genetic risk of primary open-angle glaucoma. Arch Ophthalmol 2002; 120: 1726-31.
- Drance S, Anderson DR, Schulzer M, Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. Risk factors for progression of visual field abnormalities in normal-tension glaucoma. Am J Ophthalmol 2001; 131: 699-708.
- Asrani S, Zeimer R, Wilensky J, Gieser D, Vitale S, Lindenmuth K. Large diurnal fluctuations in intraocular pressure are an independent risk factor in patients with glaucoma. J Glaucoma 2000; 9: 134-42.
- Jonas JB, Gusek GC, Naumann GOH. Optic disc morphometry in chronic open-angle glaucoma. Morphometric intrapapillary characteristic. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1988; 226: 522-30.
- Tuulonen A, Airaksinen PJ. Initial glaucomatous optic disk and retinal nerve fiber layer abnormalities and their progression. Am J Ophthalmol 1991; 111: 485-90.
- Quigley HA. II. Changes in the appearance of the optic disk. Surv Ophthalmol 1985; 30: 117-26.
- Yamamoto T, Iwase A, Kawase K, Sawada A, Ishida K. Optic disk hemorrhages detected in a large-scale eye disease screening project. J Glaucoma 2004; 13: 356-60.
- Morales J, Weitzman ML, Gonzales de la Rosa M. Comparison between Tendency-Oriented Perimetry (TOP) and Octopus threshold perimetry. Ophthalmology 2000; 107: 134-42.
- European Glaucoma Society. Terminology and guidelines for glaucoma. Chapter 1. 2<sup>nd</sup> ed. Savona: Editrice Dogma; 2003.
- The AGIS Investigators. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. Am J Ophthalmol 2000; 130: 429-40.
- Collaborative Normal Tension Glaucoma Study Group. Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressure. Am J Ophthalmol 1998; 126: 497.
- Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, Hyman L, Hussein M, Early Manifest Glaucoma Trial Group. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression. Results from the early manifest glaucoma trial. Arch Ophthalmol 2002; 120: 1268-79.