

**UNIVERSITATEA "LUCIAN BLAGA" SIBIU  
FACULTATEA DE MEDICINĂ**

# **FACTORUL VASCULAR ÎN GLAUCOM**

**REZUMAT TEZĂ DE DOCTORAT**

**Coordonator de doctorat:  
Prof.Dr. Adriana Stănilă**

**Doctorand:  
Dr. Marineta F. Măgureanu**

**SIBIU  
2017**

## CUPRINS

### I. PARTEA GENERALĂ

Introducere.....	7
Capitolul 1: Anatomia nervului optic.....	9
Capitolul 2: Anatomia și fiziologia fluxului sanguin ocular.....	10
2.1. Vascularizația nervului optic ( NO) .....	10
2.1.1. Circulația arterială.....	10
2.1.2. Circulația venoasă.....	15
2.2. Angioarhitectura nervului optic.....	16
2.3. Structura peretelui vascular.....	17
2.4. Fiziologia fluxului vascular ocular.....	18
Capitolul 3: Neuropatia optică glaucomatoasă (normotensivă și hipertensivă).....	21
3.1. Epidemiologie.....	22
3.2. Factori de risc.....	22
3.2.1. Factori de risc vasculari.....	24
3.3. Investigații specifice în neuropatia optică glaucomatoasă... .	29
3.3.1. Presiunea intraoculară.....	29
3.3.2. Unghiul camerular.....	30
3.3.3. Discul optic și RNFL.....	31
3.3.4. Perimetria.....	31
3.3.5. Alte investigații.....	32
3.3.6. Examinarea vascularizației și fluxului sanguin la nivelul nervului optic.....	32
Capitolul 4: Ecografia Doppler color- aplicații în evaluarea fluxului vascular ocular.....	36
4.1. Undele sonore.....	36
4.2. Principiul Doppler.....	37
4.3. Aparatul de ultrasonografie.....	38
4.4. Examinarea Doppler codată.....	38
4.5. Examinarea eco-doppler a vascularizației oculo-orbitare.....	39

4.5.1.Artera oftalmică.....	39
4.5.2.Artera centrală a retinei.....	39
4.5.3.Arterele ciliare posterioare.....	39
4.5.4.Venele oftalmice superioară și inferioară.....	39
4.6 Aplicații ale ecografiei Doppler color în patologia oculo-orbitară.....	40
4.7.Avantajele și dezavantajele ecografiei Doppler color.....	40
<b>II.PARTEA SPECIALA- PERSONALĂ</b>	
1.Motivația alegerii temei.....	41
2.Scopul lucrării.....	42
3. Materialul de studiu și metoda de cercetare.....	42
3.1.Metoda de recrutare.....	42
3.2.Populația studiată.....	43
3.3.Criterii de includere.....	43
3.4.Criterii de excludere.....	43
3.5.Obiectivele cercetării.....	44
3.6.Date culese.....	44
3.7.Ecografia Doppler Color.....	49
3.8.Tehnica ecografiei Doppler color (EDC).....	50
3.8.1.Anatomia ecografică.....	51
3.8.2.Valori la subiecții normali.....	54
3.9.Analiza statistică.....	55
4.Rezultate.....	58
4.1.Analiza statistică a asocierii parametrilor EDC cu variabila predicată vârstă.....	61
4.2.Analiza statistică a parametrilor EDC obținuți raportați la valorile normale de referință.....	67
4.3.Analiza statistică a parametrilor EDC comparativ între OD și OS.....	71
4.4.Analiza statistică a parametrilor EDC la pacienții cu NOG normotensivă comparativ cu cea hipertensivă.....	72
4.4.1.Corelații între tipul glaucomului- vârsta și parametrii hemodinamici mășurați cu EDC (Pearson Correlation).....	76

4.5. Analiza statistică a parametrilor EDC la ochii cu glaucom progresiv comparativ cu ochii cu glaucom stabil.....	84
4.5.1 Analiza statistică a asocierii parametrilor EDC cu variabila predicată vârstă la ochii cu glaucom progresiv și la cei cu glaucom stabil.....	98
5. Discuții.....	102
6. Caz clinic.....	113
7. Concluzii.....	124
8. Bibliografie.....	127

TEZA DE DOCTORAT cuprinde un număr de 136 de pagini, are o iconografie constituită dintr-un număr de 70 figuri (fotografii și grafice) și 34 tabele.

Teza este structurată în 3 părți principale: partea generală, cercetarea personală și bibliografia

BIBLIOGRAFIA conține un număr de 116 referințe din literatura de specialitate

## LISTA ABREVIERILOR

AA - artere  
AO - artera oftalmică  
ACR - artera centrală a retinei  
ACP - artere ciliare posterioare  
PSV - viteza sistolică maximă  
EDV - viteza enddiastolică  
IR - indice de rezistivitate  
EDC - ecografie Doppler color  
NOG - neuropatie optică glaucomatoasă  
GTN - glaucom cu tensiune normală  
HTIO - hipertensiune intraoculară  
NO - nerv optic  
OD - ochi drept  
OS - ochi stâng  
PIO - presiune intraoculară  
TOD - tensiune intraoculară ochi drept  
TOS - tensiune intraoculară ochi stâng  
CV - câmp vizual  
GPUD - glaucom primitiv cu unghi deschis  
MD - deviație medie (mean defect)  
PD - pattern defect  
PSD - pattern standard deviation  
VFI - visual field index  
HTA - hipertensiune arterială  
TA – tensiune arterială  
DZ - diabet zaharat  
CIC – cardiopatie ischemică cronică  
PP - presiune de perfuzie  
O<sub>2</sub> - oxigen  
CO<sub>2</sub> - dioxid de carbon  
SNC – sistem nervos central

## CUVINTE CHEIE

- flux vascular ocular ;
- ecografie Doppler color;
- circulație sanguină oculară retrobulbară;
- neuropatie optică glaucomatoasă.

## INTRODUCERE

Glaucomul primitiv cu unghi deschis (GPUD) este o neuropatie optică multifactorială, cronică, progresivă și bilaterală caracterizată prin modificări morfologice la nivelul capului nervului optic (NO) și la nivelul stratului fibrelor nervoase retiniene, în absența altor afecțiuni oculare sau anomalii congenitale. Aceste modificări se asociază cu moartea progresivă a celulelor ganglionare retiniene și pierderea de câmp vizual[1-3].

Paralel cu pierderea fibrelor nervoase, se produce o activare a celulelor gliale, o remodelare a țesutului, având ca și consecință apariția excavației caracteristice a NO și o reducere a fluxului sanguin [2,4].

Presiunea intraoculară (PIO) este principalul și cel mai cunoscut factor de risc; cu cât PIO este mai mare, cu atât crește probabilitatea de a dezvolta neuropatia optică glaucomatoasă (NOG).

Proporția de pacienți cu NOG, în ciuda unei PIO normale (ex. Glaucomul cu tensiune normală -GTN) pare să fie în creștere și variază considerabil de la o parte a lumii la alta. Relația între PIO și NOG, deși extrem de importantă, este surprinzător de slabă în partea de jos a spectrului PIO (ex GTN), ceea ce indică că și alți factori de risc sunt implicați [2-11]. Dintre aceștia, factorul vascular se pare că ar avea un rol important.

Un argument în acest sens este a 6-a întâlnire a "Asociației Mondiale de Glaucom"(WGA) din anul 2009 care a avut ca temă "Fluxul sanguin ocular în Glaucom", la care au participat peste 200 de oftalmologi și cercetători din întreaga lume [8,12]. Deasemenea, la ESCRS 2014 Londra, a fost lansat de către firmă Optovue un nou dispozitiv: Angio-OCT-ul, iar la Congresul EGS 2014 Nice a fost anunțat Doppler-OCT-ul, care au ca scop tocmai măsurarea fluxului sanguin retinian.

În 1858 Jaeger a susținut ipoteza că NOG poate avea și alte cauze, intrinseci, independente de PIO, iar în 1885 Smith sugerează implicarea deopotrivă atât a factorului mecanic (PIO) cât și a celui vascular.

Ca oftalmolog clinician, întâlnesc în practica curentă cazuri de pacienți cu glaucom a căror afecțiune evoluează în ciuda unei PIO la limita inferioară.

Datorită dimensiunilor și localizării, circulația retrobulbară a fost dificil de investigat. Prin apariția ecografiei Doppler color acest lucru s-a putut realiza, deschizând noi orizonturi în investigarea și diagnosticul afecțiunilor vasculare oculare.

În lucrarea de față am folosit ecografia Doppler color pentru măsurarea parametrilor hemodinamici din principalele vase retrobulbare (artera oftalmică, artera centrală a retinei și arterele ciliare posterioare) la pacienți diagnosticați cu NOG normotensivă sau hipertensivă dar compensată medicamentos și îmi propun să identific modificările fluxului vascular la pacienții cu glaucom (normotensiv și hipertensiv), particularitățile acestor modificări la cei cu progresie și dacă această metodă de investigație poate fi omologată în diagnosticul și monitorizarea pacienților cu NOG.

## I PARTEA GENERALĂ

Prima parte a lucrării este formată din 4 capitole în care sunt abordate noțiuni teoretice, referitoare la fluxul vascular ocular și neuropatia optică glaucomatoasă.

În **Capitolul 1**, denumit "**Anatomia nervului optic**" sunt prezentate câteva noțiuni fundamentale legate de anatomia și topografia nervului optic.

**Capitolul 2**, intitulat "**Anatomia și fiziologia fluxului sanguin ocular**", cuprinde descrierea vascularizației nervului optic (NO) arterială și venoasă corespunzătoare fiecărui segment al acestuia. Sunt definite și descrise *Inelul Zinn-Haller* și *zonele "watershed" ale arterelor ciliare posterioare*.

Tot în același capitol se face referire la angioarhitectura nervului optic, structura peretelui vascular și fiziologia fluxului vascular ocular. În cadrul ultimului subcapitol se insistă asupra reglării fluxului sanguin la nivel ocular care variază funcție de diferitele sale structuri (retină, coroidă, nerv optic) și sunt prezentați factorii vasculari derivați endotelial.

În **Capitolul 3**, denumit "**Neuropatia optică glaucomatoasă (normotensivă și hipertensivă)**", este definită neuropatia optică glaucomatoasă – NOG, sunt prezentate noțiuni de epidemiologie, sunt clasificați factorii de risc ai NOG, insistându-se asupra factorilor de risc vasculari. Se face o scurtă trecere în revistă a noțiunilor de: presiune de perfuzie la nivelul capului NO, dinamica excavației NO, *vascular dysregulation*, apoptoză, reperfuzie oculară. Deasemenea, sunt prezentate investigațiile specifice în NOG precum și dispozitivele de examinare a vascularizației și a fluxului sangvin la nivelul NO.

**Capitolul 4**, intitulat "**Ecografia doppler color – Aplicații în evaluarea fluxului sanguin ocular**", prezintă câteva noțiuni fundamentale ale ecografiei Doppler color : undele sonore, principiul Doppler, aparatul de ultrasonografie, examinarea color codată. Sunt prezentate : examinarea eco-doppler a vascularizație oculo-orbitare (artera oftalmică, artera centrală a retinei, arterele ciliare posterioare, venele oftalmice superioară și inferioară, vena centrală a retinei), aplicații ale ecografiei Doppler color în patologia oculo-orbitara, avantajele și dezavantajele ecografiei Doppler color.

## II PARTEA PERSONALĂ

Datorită gravității și prevalenței sale, identificarea factorilor de risc în glaucom, preocupă lumea oftalmologică de zeci de ani. Glaucomul reprezintă a 2-a cauză de orbire la nivel mondial (OMS), având o prevalență în populația caucaziană de 2% la cei de peste 40 ani și de 4% la cei peste 80 ani. În 2010 : 60 milioane glaucomatoși, din care 8,4 milioane cu orbire bilaterală. Pentru 2020 se estimează 79,6 milioane glaucomatoși, din care 11,2 milioane cazuri de orbire bilaterală [58]. Dintre pacienții diagnosticați cu

glaucom, în 20 ani, 10% devin orbi bilateral și 20% monolateral. Glaucomul este o afecțiune subdiagnosticată, studiile populaționale sugerând că  $\geq 50\%$  din cazuri nu au fost încă diagnosticate și mulți pacienți suferă amputații severe ale câmpului vizual înainte de a fi diagnosticați [58].

Neuropatia optică glaucomatoasă are o etiologie multifactorială, cel mai frecvent și primul factor de risc fiind PIO crescută. Faptul că acest parametru a fost mult timp cel mai ușor de măsurat a întârziat, probabil, identificarea, măsurarea și combaterea altor posibili factori de risc. În prezent, dintre toți factorii de risc implicați în etiopatogenia bolii, doar PIO și factorul vascular pot fi cuantificați și influențați terapeutic. Presiunea intraoculară (PIO) este principalul și cel mai cunoscut factor de risc; cu cât PIO este mai mare, cu atât crește probabilitatea de a dezvolta neuropatia optică glaucomatoasă (NOG).

În țara noastră sunt puține studii cu privire la circulația sanguină retrobulbară. Datorită dimensiunilor și localizării, circulația retrobulbară a fost dificil de investigat. Prin apariția ecografiei Doppler color acest lucru s-a putut realiza, deschizând noi orizonturi în investigarea și diagnosticul afecțiunilor vasculare oculare.

Ca oftalmolog clinician, întâlnesc în practică curentă cazuri de pacienți cu glaucom a căror afecțiune evoluează în ciuda unei PIO la limita inferioară.

Iată de ce este necesară dezvoltarea unor metode moderne care să cuantifice mai bine apariția și evoluția NOG, acestea constituind parte a **motivației** studiului actual.

Ca și **scop**, în acest studiu, mi-am propus să identific și să evaluez modificările fluxului vascular la nivelul circulației retrobulbare la pacienții cu NOG (normotensivă și hipertensivă compensată medicamentos) folosind Ecografia Doppler Color pentru măsurarea parametrilor hemodinamici din principalele vase retrobulbare (artera oftalmică, artera centrală a retinei și arterele ciliare posterioare).

Deasemenea, voi analiza particularitățile acestor modificări la pacienții cu progresie în comparație cu cei stabili, la cei cu NOG normotensivă comparativ cu NOG hipertensivă și dacă această metodă de investigație poate fi omologată în diagnosticul, prognosticul și monitorizarea pacienților cu NOG.

În ceea ce privește **materialul de studiu și metoda de cercetare**, am optat pentru culegerea informațiilor înregistrate în foile de observație ale pacienților cu diferite forme de NOG pe care îi am în evidență, în cadrul cabinetului de oftalmologie (Centrul Medical Ghencea București), și am selectat, conform criteriilor de includere, un număr de 102 pacienți (202 ochi). Studiul s-a realizat pe o perioadă de 6 ani (2010-2016). Toți pacienții incluși au semnat un acord informat de participare, conform Declarației de la Helsinki privind studiile cu subiecți umani.

Studiul de față este retrospectiv, observațional și descriptiv

Lotul de studiu este format din pacienți cu diagnostic confirmat de NOG (normotensivă sau hipertensivă) compensată medicamentos cu tratament topic specific antiglaucomatos, aflați în diferite



stadii de evoluție ale bolii și cu modificări diferite de câmp vizual. Diagnosticul de NOG a fost pus în conformitate cu ghidul Societății Europene de Glaucom

Afecțiuni sistemice asociate: au primit medicație generală specifică

**Criteriile de includere:** NOG confirmată, compensată medicamentos; vârsta  $\geq 40$  ani; viciu de refracție:  $\pm 6D$ ; afecțiuni sistemice compensate medicamentos; acordul informat pentru participarea la studiu, iar **criteriile de excludere:** alte forme de glaucom primitiv sau secundar; alte patologii oculare: retinopatie diabetică, afecțiuni vasculare retiniene; afecțiuni sistemice grave, decompensate; alte afecțiuni ale nervului optic

Ca **obiective ale cercetării:** decelarea pacienților cu NOG (normo- și hipertensivă) compensată medicamentos și sistematizarea acestora; monitorizarea pacienților și identificarea celor cu progresie pe câmpul vizual; dacă există corelații între datele obținute prin ecografia Doppler color și pacienții cu glaucom, cu glaucom aparent staționar și cei cu progresie sau între cei cu NOG normotensivă și pacienții cu NOG hipertensivă.

Am întocmit fișe pentru fiecare pacient participant la studiu în care am completat cu **date** la fiecare examinare.

La toți pacienții din lotul de studiu s-a efectuat ecografie Doppler color a vaselor retrobulbare folosindu-se un aparat Acuson Siemens X300 (Fig.4 și Fig.5).

S-au măsurat vitezele sanguine sistolice (PSV) și enddiastolice (EDV) din artera oftalmică (AO), artera centrală a retinei (ACR) și arterele ciliare posterioare (ACP), la ambii ochi, utilizându-se un transductor liniar (VF10-5) (Fig. 6), cu frecvență de 10Mhz.

Indicele de rezistivitate Pourcelot (IR):  $IR = \frac{PSV - EDV}{PSV}$ , a fost calculat automat de aparat.



Fig. 4. Ecograf Acuson Siemens X300



Fig. 5. Ecograf Acuson Siemens X300



Fig.6. Transductor liniar (VF10-5)

S-au completat datele obținute la fiecare pacient, în tabele

**Valori la subiecții normali:** de-a lungul timpului, s-au realizat mai multe studii care au raportat valori diferite pentru subiecții normali .

În studiul de față am folosit (pentru parametrii hemodinamici mășurați) , în vederea realizării analizei statistice, o medie a valorilor medii normale raportate în literatură. (Tabel nr.2):

AO			ACR			ACP		
PSV	EDV	IR	PSV	EDV	IR	PSV	EDV	IR
39,12	11,83	0,72	14,10	5,31	0,65	15,70	5,85	0,61

**Tabel nr.2:** Valorile normale ale parametrilor hemodinamici folosiți în analiza statistică  
AO- artera oftalmică; ACR- artera centrală a retinei; ACP-artere ciliare posterioare; PSV- viteza sistolică maximă; EDV- viteza enddiastolică; IR- indice de rezistivitate

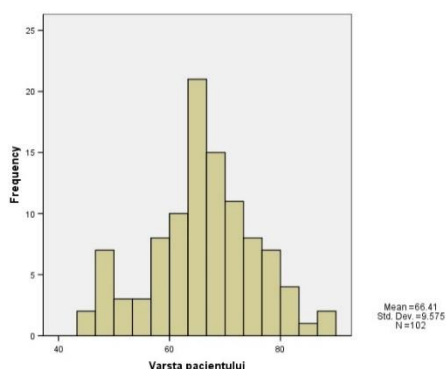
**Analiza statistică:** datele au fost colectate și prelucrate în programul statistic dedicat SPSS versiunea 21. Statistica descriptivă ( media, deviația standard , minim/maxim) a fost folosită pentru prezentarea/analiza caracteristicilor demografice și de bază: vârsta, tensiune intraoculară, vitezele sanguine (sistolică și end diastolică), indici de rezistivitate în vasele studiate.

S-a folosit testul non-parametric Mann-Whitney U (echivalent testului independent t-test) pentru analiza statistică dintre două condiții cu distribuție non-parametrică.

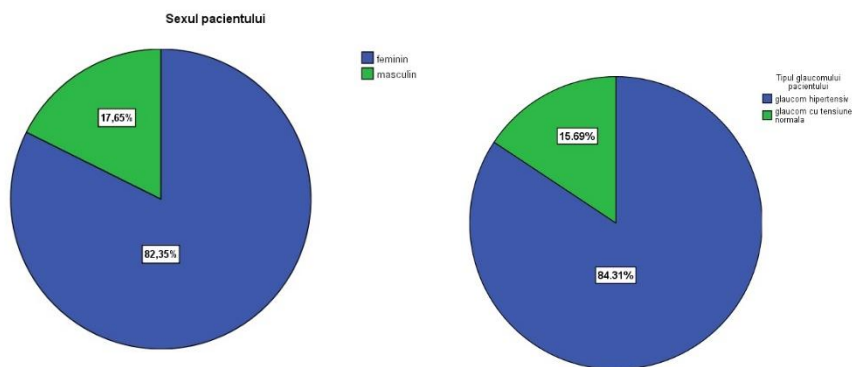
Curba ROC a fost utilizată pentru a aprecia sensibilitatea și specificitatea variabilelor studiate în predicția apariției și evoluției neuropatiei optice glaucomatoase.

În **capitolul rezultate**, sunt prezentate analizele statistice realizate.

Alcătuirea lotului de studiu: vârsta medie:66,41ani (9,57sd) (Figura 11); repartiția pe sexe: 84 (82.35%) femei și 18 (17,65%) bărbați (Figura12); tipul de NOG:16 pacienți (15,69%) cu NOG normotensivă și 86 pacienți (84,31%) cu NOG hipertensivă (Figura 13); valoarea medie a TIO: 15,52mmHg (sd: 1,72) la OD și15,45mmHg (sd; 1,81) la OS .



**Fig.11:** Repartiția pe intervale de vârstă a lotului studiat



**Fig.12:** Repartiția pe sexe a lotului de studiu **Fig.13:** Tipul de glaucom din lotul studiat

Valorile medii obținute pentru parametrii hemodinamici măsurați cu EDC sunt în Tabelul 3 :

**Tabel.3:** valorile medii obținute ale parametrilor hemodinamici măsurați cu ecograful Doppler color

	AO	ACR	ACP
PSV	34,01 (sd: 11,12)	18,73 (sd: 2,35)	19,37 (sd: 2,33)
EDV	10,07 (sd: 3,37)	6,75 (sd: 1,78)	6,74 (1,47)
IR	0,726 (sd: 0,052)	0,694 (sd: 0,060)	0,688 (sd: 0,060)

AO- artera oftalmică; ACR- artera centrală a retinei; ACP-artere ciliare posterioare; PSV- viteza sistolică maximă; EDV- viteza enddiastolică; IR- indice de rezistivitate

### Analiza statistică a asocierii parametrilor EDC cu variabila predicată vârstă

Analiza statistică s-a realizat separat, pe cele două tipuri de glaucom (normotensiv și hipertensiv) ce alcătuiesc lotul de studiu. Pentru analiza statistică s-a folosit testul Pearson de corelație .

#### 1.Sublotul pacienților cu glaucom hipertensiv:

S-au înregistrat rezultate semnificative statistic pentru indicii de rezistivitate la nivelul tuturor vaselor studiate ( $p < 0,001$ ) , pentru viteza enddiastolică în artera oftalmică ( $p < 0,001$ ) și mai slab pentru viteza maximă sistolică în artera centrală a retinei ( $p < 0,05$ )

#### 2.Sublotul pacienților cu glaucom normotensiv:

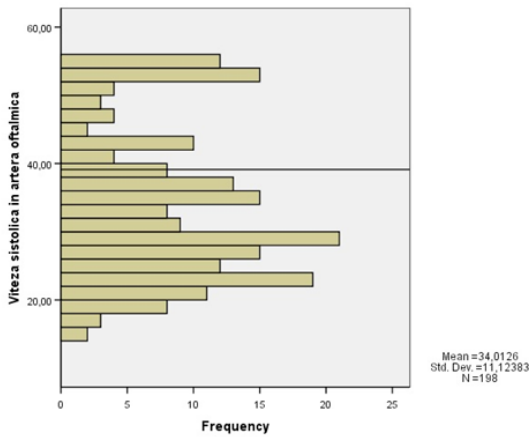
S-au înregistrat rezultate semnificative statistic pentru indicii de rezistivitate la nivelul tuturor vaselor studiate ( $p < 0,001$ ) și la nivelul vitezei enddiastolice a arterei oftalmice ( $p < 0,001$ ).

### Analiza statistică a parametrilor EDC obținuți raportați la valorile normale, de referință

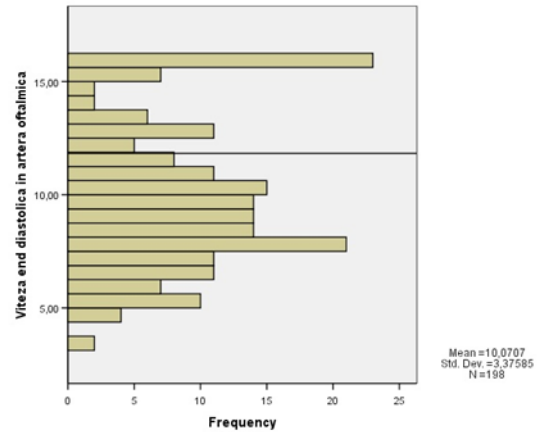
Valorile medii ale parametrilor măsurați cu EDC în studiul de față, au fost centralizate (Tabel nr.3) și s-au folosit pentru realizarea analizei statistice comparativ cu valorile medii de referință (Tabel nr.2).

Pentru analiza statistică s-a folosit : T-Test pentru toți parametrii măsurați.

1. Pentru artera oftalmică am obținut o scădere semnificativă a vitezei sistolice (PSV) ( $p < 0,001$ ) și a celei enddiastolice (EDV) ( $p < 0,001$ ).

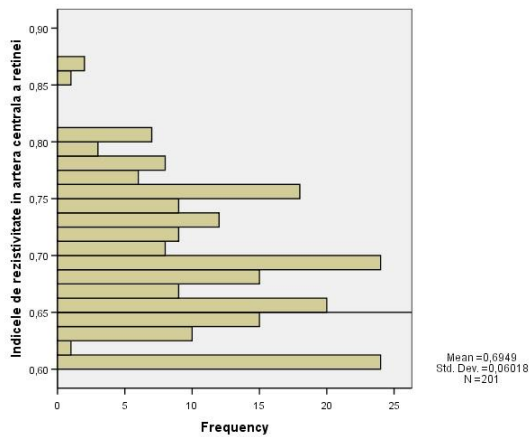


**Fig.23.** Grafic cu distribuția vitezelor maxime sistolice în artera oftalmică raportate la valoarea de referință



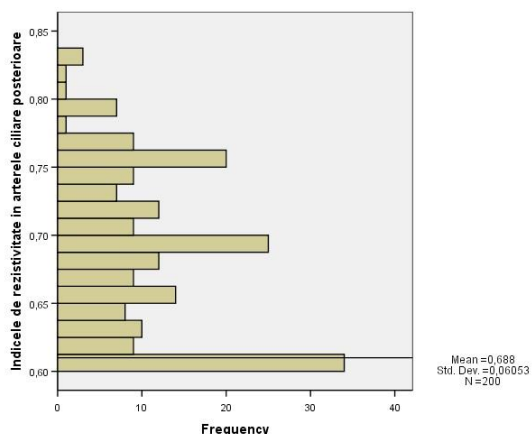
**Fig.24.** Grafic cu distribuția vitezelor enddiastolice în artera oftalmică raportate la valoarea de referință

2. Pentru artera centrală a retinei s-a înregistrat o creștere semnificativă statistic a indicelui de rezistivitate  $p < 0,001$



**Fig.25.** Grafic cu distribuția valorilor indicelui de rezistivitate în artera centrală a retinei raportate la valoarea de referință

3. La nivelul arterelor ciliare posterioare s-a înregistrat o creștere semnificativă statistic a indicelui de rezistivitate  $p < 0,001$



**Fig.26.** Graficul distribuției valorilor indicelui de rezistivitate în artera ciliară posterioară raportate la valoarea de referință

### Analiza statistică a parametrilor EDC comparativ între OD și OS

Valorile medii obținute pentru parametrii hemodinamici măsurați cu EDC la ochiul drept și ochiul stâng au fost centralizate în Tabel nr. 10:

**Tabel.10:** Valorile medii obținute ale parametrilor hemodinamici măsurați cu ecograful Doppler color la cei doi ochi

	OD			OS		
	AO	ACR	ACP	AO	ACR	ACP
PSV	33.92 (sd:11.39)	19.10 (sd: 2.36)	19.20 (sd: 2.034)	34.10 (sd:10.91)	18.34 (sd: 2.29)	19.54 (sd:2.59)
EDV	10.24 (sd: 3.43)	6.96 (sd:1.89)	6.80 (sd: 1.38)	9.90 (sd: 3.33)	6.54 (sd: 1.64)	6.68 (sd: 1.55)
IR	0.72 (0.047)	0.69 (sd:0 .058)	0.68 (sd: 0.058)	0.73 (sd: 0.056)	0,69 (sd:0.062)	0.68 (sd:0.063)

AO- artera oftalmică; ACR- artera centrală a retinei; ACP-artere ciliare posterioare; PSV- viteza sistolică maximă; EDV- viteza enddiastolica; IR- indice de rezistivitate

În urma analizei statistice (testul Mann-Whitney U) s-au obținut diferențe statistice semnificative la nivelul valorilor vitezei maxime sistolice în artera centrală a retinei (scăzută în OS) și în artera ciliară posterioară (scăzută în OD)( $p < 0,001$ ).

### Analiza statistică a parametrilor EDC la pacienții cu NOG normotensivă comparativ cu cea hipertensivă

Din lotul de 102 pacienți (202 ochi) au fost identificați 16 pacienți (15,7%) = 31 ochi, cu NOG normotensivă, cu vârsta medie: 66.87 ani (sd = 9.78); femei: 13 (81.25%) și bărbați: 3 (18.75%) și 86 pacienți (84.3%) = 171 ochi cu NOG hipertensivă cu vârsta medie: 66.33 ani (sd = 9.59); femei: 72 (83.72%) și bărbați 14 (16.28%)

Valorile parametrilor hemodinamici obținuți prin măsurătorile EDC la cele 2 loturi au fost centralizate în 2 tabele ( Tabel 12 și 13) și apoi analizate statistic.

## Glaucom hipertensiv:

Artera oftalmică			Artera centrală a retinei			Artera ciliară posterioară		
PSV	EVD	IR	PSV	EVD	IR	PSV	EVD	IR
33,96 (11,37)	10,03 (3,51)	0,72 (0,052)	18,60 (2,41)	6,70 (1,84)	0,69 (0,062)	19,39 (2,39)	6,78 (1,50)	0,69 (0,061)

**Tabel 12.** PSV- viteză sistolică maximă; EDV- viteză enddiastolică; IR- indice de rezistivitate

## Glaucom cu tensiune normală:

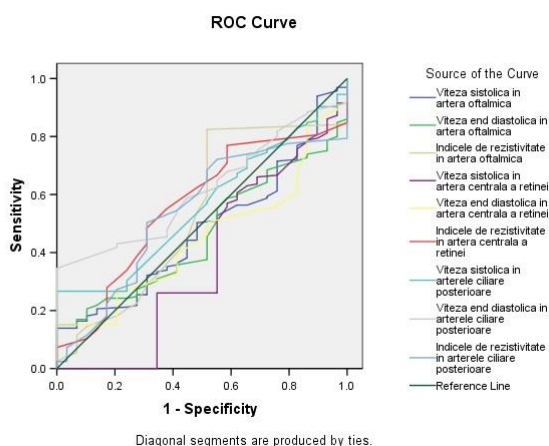
Artera oftalmică			Artera centrală a retinei			Artera ciliară posterioară		
VS	VD	IR	VS	VD	IR	VS	VD	IR
34,29 (9,78)	10,27 (2,50)	0,72 (0,073)	19,40 (1,88)	7,019 (1,421)	0,68 (0,057)	19,30 (1,98)	6,480 (1,206)	0,68 (0,055)

**Tabel 13.** PSV- viteza sistolică maximă; EDV- viteza enddiastolică; IR- indice de rezistivitate

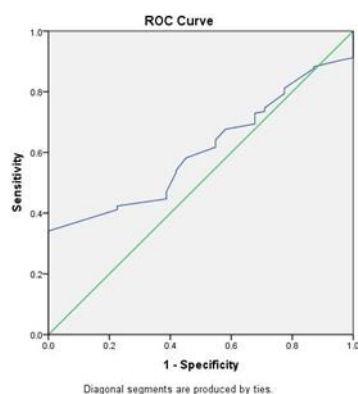
Singura diferență statistic semnificativă între pacienții cu glaucom normotensiv comparativ cu cei cu glaucom hipertensiv a fost obținută pentru EDV la nivelul arterelor ciliare posterioare, respectiv scăderea EDV la subiecții normotensivi: indicele Mann-Whitney U a fost de 2076 ( $p < 0.05$ )

## Curba ROC

Așa cum am menționat mai devreme, testul Mann-Whitney U a arătat că există o diferență între pacienții cu glaucom hipertensiv și cei cu glaucom cu tensiune normală la nivelul vitezei end diastolice (EDV) a ACP. În plus, pentru a determina puterea testului, a fost calculată "aria de sub curba" : ROC ("area under the curve"). Figura 28 ilustrează curbele ROC pentru toți parametrii măsurați, dar doar EDV pentru arterele ciliare posterioare prezintă semnificație (area under the curve)  $p < 0.05$  (Figura 29). Aria de sub curbă are valoare de 0.70, ceea ce face că testul să fie acceptabil pentru predicție, ceea ce înseamnă că valoarea EDV la nivelul arterelor ciliare posterioare poate fi un bun predictor pentru NOG normotensivă. Puterea de a identifica valoarea predictivă a pacienților cu GTN folosind viteza end diastolică de la nivelul arterelor ciliare posterioare are 72% sensibilitate la 33% specificitate (cut-off point  $> 5,95$ )



**Fig. 28.** Curbele ROC pentru toti parametrii masurati



**Fig.29:** Curba ROC pentru EDV în ACP

## Analiza statistică a parametrilor EDC la ochii cu glaucom progresiv comparativ cu ochii cu glaucom stabil

Am evaluat parametrii hemodinamici măsurați cu EDC la ochii cu glaucom progresiv compensat medicamentos comparativ cu cei măsurați la ochiul congener, cu glaucom stabil.

Din lotul de studiu de 102 pacienți (202 ochi) au fost selecționați pacienții cu glaucom progresiv pe un ochi și stabil pe ochiul congener. Progresia a fost evaluată prin perimetrii computerizate repetate.

Au fost selecționați 48 pacienți (96 ochi) care au întrunit criteriile de includere, cu o vârstă medie de 68,67 ani (sd = 8,54), 37 femei (77.1%) și 11 bărbați (22.9%); TIO medie =15,22 mmHg (sd=1,67) în ochii cu progresie și 15,20 mmHg (sd=1,57) în ochii cu glaucom stabil ; media " slope per year" pentru MD: - 0,75 dB(sd = 0,37) la ochii cu progresie și 0,07dB (sd=0,55) la ochii cu glaucom stabil; media " slope per year" pentru PD : -2,9 dB (sd= 18) la ochii cu progresie și 0,04 dB (sd=0,35) la ochii cu glaucom stabil. Valorile parametrilor hemodinamici măsurați cu EDC au fost centralizate în 2 tabele (Tabel.20 și Tabel.21) și au fost analizate statistic.

### Ochi cu glaucom progresiv:

Artera oftalmică			Artera centrală retinei			Artere ciliare posterioare		
PSV	EVD	IR	PSV	EVD	IR	PSV	EVD	IR
30.61 (sd-9.84)	8.69 (sd-2.76)	0.74 (sd-0.04)	17.28 (sd-2.81)	6.33 (sd-1.71)	0.70 (sd-0.06)	18.07 (sd-2.90)	6,01 (sd-1.34)	0.70 (sd-0.06)

**Tabel.20:** PSV- viteza sistolică maximă; EVD= viteza end diastolică; IR= indice de rezistivitate

### Ochi cu glaucom stabil:

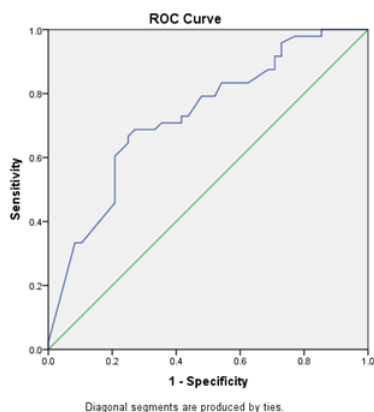
Artera oftalmică			Artera centrală retinei			Artere ciliare posterioare		
PSV	EVD	IR	PSV	EVD	IR	PSV	EVD	IR
33,61 (sd-10.04)	9,83 (sd-2.88)	0.72 (sd-0.05)	19.43 (sd-2.14)	7.25 (sd-1.61)	0.69 (sd-0,06)	19.25 (sd-2.27)	6.83 (sd-1.43)	0.68 (sd-0.06)

**Tabel.21:** PSV- viteza sistolică maximă; EVD= viteza end diastolică; IR= indice rezistivitate

Comparând valorile din cele două tabele, se poate observa o scădere a valorilor medii pentru vitezele fluxului sanguin și o creștere a valorilor medii pentru indicii de rezistivitate la nivelul ochilor cu glaucom progresiv comparativ cu cei cu glaucom stabil.

Conform Testului Mann-Whitney U, diferențe cu semnificație statistică între cele două tipuri de ochi (cu progresie și stabili) în ceea ce privește valorile parametrilor hemodinamici măsurați cu EDC, s-au înregistrat pentru viteza maximă sistolică (la nivelul arterei centrale a retinei  $p < 0,001$  și arterelor ciliare posterioare  $p < 0,04$ ), vitezei enddiastolice (la nivelul arterei oftalmice  $p < 0,03$  și al arterelor ciliare posterioare  $p < 0,006$ ) și IR la nivelul arterei oftalmice  $p < 0,05$ .

Curba ROC s-a realizat pentru parametrii la care s-au înregistrat diferențe cu importanță statistică semnificativă .



**Fig.57.**Curba ROC pentru PSV în ACR

În studiul de față am găsit relevant în progresia glaucomului scăderea vitezei sistolice maxime în artera centrală a retinei (semnificativă statistic  $p < 0,001$  și având o arie sub curbă de 0,73 cu 72% sensibilitate la 59 % specificitate - cut-off point  $> 17,90$ ). (Figura 57)

În conformitate cu valorile Pearson, nu s-au înregistrat corelații între indicii perimetrici (MD și PD) și parametrii hemodinamici, valoarea "p" fiind  $> 0,05$ .

În capitolul **discuții**, rezultatele obținute au fost comparate cu rezultatele altor studii pe aceeași temă, regăsite în cadrul literaturii de specialitate.

În lucrarea de față am studiat modificarea parametrilor hemodinamici măsurați cu ecograful Doppler color în relație cu **vârsta** la pacienții cu glaucom. Am evaluat separat, pacienți cu glaucom hipertensiv compensat medicamentos și pacienții cu glaucom normotensiv.

La toți pacienții (atât normotensivi cât și hipertensivi) s-a înregistrat o creștere a valorilor indicelui de rezistivitate la nivelul tuturor vaselor, odată cu înaintarea în vârstă. Creșterea a fost slab-moderată la pacienții cu glaucom hipertensiv și moderat-puternică la pacienții normotensivi. S-au mai înregistrat scăderi ale velocităților sangiune, cu semnificație statistică, atât la pacienții cu glaucom hipertensiv cât și la cei normotensivi, în special cea end distolică în AO.

Datele din literatură se suprapun peste aceste rezultate: Transquart și colab. (2002); Rojanapongpun și Drance (1993); Popa (2012).

Se constată că, odată cu înaintarea în vârstă, crește rezistivitatea vasculară, care se suprapune celei fiziologice. Această rezistivitate crește mai important la pacienții cu glaucom normotensiv comparativ cu cel hipertensiv.

Până în prezent, s-au realizat studii ce au comparat parametrii hemodinamici EDC la pacienți cu diferite forme de **glaucom cu cele ale unui lot martor**, de pacienți sănătoși. Unii au raportat modificari semnificative, alții nu: Pillunat și colab., Mokbel și colab.; Cellini și colab.; Galassi și colab., Samsudin și colab., Tribble și colab., Hong-Jen Chiou și colab., Plange și colab. (2007), Popa (2012)



Sunt și alte studii ce au raportat scăderi ale velocităților sanguine retrobulbare la pacienții cu glaucom normotensiv comparativ cu un grup sănătos: Plange și colab.(2003), Butt și colab.(1997), Harris și colab.(1994), Huber și colab.(2006), Kaiser și colab.(1997), Rankin și colab.(1995), Vecsei și colab.(1998).

Sharma și colab.(2006): a comparat pacienți cu GPUUD cu un grup de control și a găsit valori scăzute semnificativ ale PSV în AO ( $p < 0.001$ ) și ale EDV în toate cele trei vase și o creștere semnificativă a IR în toate cele trei vase ( $p < 0.001$ ).

Alte studii :

-Sergott și colab. (1994) ;

--KöEnigsreuther și Michelson(1994) ;

- Durcan și colab. (1993).

În studiul de față, am folosit pentru comparare valorile medii ale celor raportate în literatură ca fiind normale. Am obținut diferențe semnificativ statistic pentru PSV ( $p < 0,001$ ) și EDV ( $p < 0,05$ ) la nivelul AO și pentru IR la nivelul ACR și ACP (creșterea IR:  $p < 0,001$ ), rezultând o scăderea a velocitatilor la nivelul arterei oftalmice și o creștere a rezistivității în arterele centrală a retinei și ciliare posterioare. Rezultatele obținute se aliniaza cu cele obținute de Galassi și colab.(1996), Tribble și colab.(1993), Sharma și colab.(2006), Sergott și colab.(1994) și Durcan și colab.(1993) .

Am comparat parametrii hemodinamici mășurați cu EDC la **ochiul drept cu cele obținute la ochiul stâng**. Valori semnificative statistic am obținut pentru PSV în ACR cu valori mai mari în OD și pentru PSV în ACP cu valori mai mari în OS. Diferențele dintre cei doi ochi ne pot orienta și către calitatea tehnicii de investigare, operatorul putând avea preferință (comoditate în examinare) pentru unul dintre ochi. Se știe că o tehnică inadecvată, poate crea presiune asupra globului ocular și poate influența valoarea datelor obținute. Luând în considerare faptul că nu am găsit valori modificate, semnificative statistic, preponderent pe un ochi, putem concluziona că tehnică a fost corectă.

Am comparat valorile obținute la ecografia Doppler **între pacienți cu glaucom normotensiv și glaucom hipertensiv**.

Kaiser și colab. (1997) au realizat un studiu extins în care a analizat trei categorii de pacienți: cu glaucom stabil, cu glaucom progresiv și glaucom cu tensiune normală ; ei au găsit modificări hemodinamice importante la pacienții cu glaucom progresiv și la cei cu glaucom normotensiv.

Într-un studiu publicat în 1999, Simon J.A.Rankin nu a găsit diferențe semnificative între parametrii hemodinamici retrobulbari la pacienții cu glaucom normotensiv în comparație cu pacienții hipertensivi

compensați medicamentos. Același aspect a fost subliniat de Kuerten colab. și Plânge într-un studiu din 2015 unde este menționat un articol publicat în 1997 de Butt și colab.

În studiul de față am obținut o scădere semnificativă statistic ( $p < 0,05$ ) a vitezei enddiastolice în arterele ciliare posterioare cu aria de sub curbă de 0,70 cu o putere predictivă a glaucomului normotensiv de 72% sensibilitate la 33% specificitate (cut-off point  $> 5,95$ ).

Aceste rezultate pot fi susținute de studiul lui Zeitz și colab.(2006) care susține importanța modificărilor hemodinamice la nivelul ACP în progresia glaucomului, ca și de studiul publicat de Park și colab.(2012) care afirmă că modificările perimetrice în cazul glaucomului normotensiv se datorează alterărilor la nivelul microcirculației periferice. Acesta din urmă prezintă ca argument studiul lui Sung și colab.(2011) care susține că modificările hemodinamice retrobulbare la pacienții cu glaucom normotensiv, în special la nivelul ACP, sunt similare cu cele ale pacienților cu neuropatie optică ischemică anterioară non-arteritică.

Rezultatele din literatură sunt puține pe această temă și neconcludente pentru a se putea trage o concluzie.

Am studiat parametrii hemodinamici măsurați cu EDC comparativ între **ochii cu progresie a glaucomului cu ochii cu glaucom stabil**.

Doar câteva studii, limitate ca amploare, au fost realizate în vederea investigării relației dintre parametrii hemodinamici măsurați cu ecografia Doppler color și progresia glaucomului și studii cu număr diferit de participanți au găsit corelații între diferiții parametrii hemodinamici măsurați EDC și modificări perimetrice de progresie atât în glaucoamele normotensive cât și cele hipertensive. Cu toate acestea, în prezent, rezultatele sunt neconcludente.

În 2015, Kuerten și colab. au centralizat studiile cu privire la corelațiile dintre parametrii EDC și progresia în glaucom: Schumann și colab.(2000); Gherghel și colab.(2000); Martínez și Sánchez (2005); Satilmis și colab.(2003); Galassi și colab.(2003); Zeitz și colab.(2006); Calvo și colab.(2012); Jimenez-Aragon și colab.(2013); Kuerten și colab.(2014).

Alte studii ce au avut cu aceeași temă : Mokbel și colab.(2010); Yamazaki și Drance (1997); Plânge și colab.(2006); Sharma și Bangiya (2006); Cellini și colab. (1996-97); Renklin și colab. (1996); Suprasanna și colab.(2014); Alconchel și colab. (2012); Popa (2012).

Majoritatea studiilor publicate până în prezent includ în lotul martor pacienți sănătoși, fără risc de glaucom. În studiul nostru, lotul martor este reprezentat de ochiul congener, la care boala glaucomatoasă este aparent stabilă.

Luând în considerare valorile obținute la curba ROC (scăderea valorilor PSV în artera centrală a retinei  $p < 0.001$ , aria de sub curbă 0.73 cu 72% sensibilitate la 42% specificitate - cut-off point  $> 17,90$ ), putem

concluziona că prezentul studiu este în mai mare concordanță cu studiile realizate de Zeitz și colab.(2006), Plânge și colab.(2006) sau Alconchel și colab. (2012), care au identificat scăderea PSV în ACR.

Aceste rezultate pot fi neconcludente datorită dimensiunilor mici ale loturilor studiate și de eterogenitatea afecțiunii în populația studiată. În plus, variabilitatea perioadelor de urmărire ca și numărul de perimetrii realizate ar putea afecta calitatea rezultatelor, cu toate că indicele de progresie (VFI) exprimat în dB/an, poate fi comparat între pacienți [22]. Deasemenea, vasele cu corelații semnificative statistic cu modificările progresive de câmp vizual variază între studii, poate din cauza tehnicii de măsurare diferite dar, poate și din cauza faptului că nu este unanim acceptată o modalitate pentru diagnosticul progresiei în glaucom (cei mai mulți autori preferă modificările perimetrice; alții preferă modificările de la nivelul papilei nervului optic, prin utilizarea tehnicilor morfometrice)[69].

Pe lângă aceste aspecte, numeroși alți factori pot afecta evoluția clinică a unui pacient: diferite intervenții terapeutice (medicație topică sau sistemică, proceduri laser sau chirurgicale) pe care pacientul le poate efectua pe perioada studiului, sau factori individuali (genetici, obiceiuri casnice, complianță la tratament) și pot influența rezultatul unui studiu [95].

Unii dintre autorii acestor studii acordă o mare importanță IR pentru implicarea în progresia glaucomului: Kuerten și colab.; Sharma și colab.; Galasi și Calvo.

În ceea ce privește rolul EDC în progresia glaucomului, se pot trage câteva concluzii generale:

- hemodinamica retrobulbară și perfuzia oculară par a juca un rol major pe lângă alți factori (unii dintre ei nefiind încă clar definiți ) [69];
- EDC poate fi un important criteriu în identificarea pacienților cu risc crescut în progresia glaucomului (biomarker în glaucom) [75,87,102];
- acuratețea măsurărilor EDC și reproductibilitatea acestora sunt variabile [69,114], motiv pentru care încă nu este posibil să determinăm cel mai bun parametru care este corelat cu progresia glaucomului [69];
- EDC poate ajuta la instituirea unui management clinic mai agresiv în cazurile atipice sau extreme, cu risc foarte mare de progresie (rol prognostic) [69,75,95,116]

Interpretarea rezultatelor obținute în urma cercetării, prin corelație cu datele obținute în literatura de specialitate în cadrul studiilor care au dezbătut problematica rolului factorului vascular în glaucom, au condus la formularea unor **concluzii** importante.

În ultimii ani se acordă o atenție din ce în ce mai mare factorului vascular în etiopatogenia glaucomului. O dovadă în acest sens sunt lucrările prezentate la ultimele congrese naționale și internaționale de glaucom cât și perfecționarea sau identificarea unor noi tehnici de investigare și măsurare a circulației retrobulbare și a fluxului vascular la acest nivel.

Vârsta este unul din factorii de risc în apariția glaucomului. În studiul de față am constatat că odată cu înaintarea în vârstă, crește rezistivitatea vasculară, care se suprapune celei fiziologice. Această rezistivitate crește mai important la pacienții cu glaucom normotensiv comparativ cu cel hipertensiv.

Un alt parametru ce pare a fi important, odată cu înaintarea în vârstă, este viteza end diastolică a AO care scade semnificativ la ambele categorii de pacienți (normotensivi și hipertensivi)

Prin compararea lotului de studiu cu valorile normale de referință am obținut modificări semnificative statistice; au scăzut velocitățile la nivelul arterei oftalmice (PSV:  $p < 0,001$  și EDV  $p < 0,05$ ) și a crescut rezistivitatea la nivelul arterelor centrale a retinei și ciliare posterioare (IR:  $p < 0,001$ ).

De asemenea, am găsit diferențe ale parametrilor hemodinamici mășurați, cu importanță semnificativă statistic, între pacienții cu neuropatie optică glaucomatoasă normotensivă comparativ cu cei cu neuropatie optică glaucomatoasă hipertensivă compensată medicamentos. Aceste diferențe au fost doar pentru valorile vitezei end diastolice de la nivelul arterelor ciliare posterioare ( $p < 0,05$ ). Viteza end diastolică din arterele ciliare posterioare are putere predictivă de a identifica pacienții cu NOG normotensivă cu o sensibilitate de 72% la specificitate de 33%. Aceste valori sunt considerate a fi satisfăcătoare din punct de vedere statistic, dar nu suficiente pentru a avea valoare predictivă în identificarea pacienților cu NOG normotensivă.

În studiul de față am găsit o scădere a valorilor medii ale velocităților sanguine și o creștere a valorilor medii ale indicilor de rezistivitate la ochii cu progresie glaucomatoasă comparativ cu cei stabili la nivelul tuturor parametrilor hemodinamici investigați. Modificări semnificative statistice au fost înregistrate pentru indicele de rezistivitate ( $p < 0,05$ ) și viteza end diastolică ( $p < 0,03$ ) la nivelul arterei oftalmice, viteza sistolică maximă ( $p < 0,001$ ) și end diastolică ( $p < 0,006$ ) la nivelul arterei centrale a retinei și viteza sistolică maximă ( $p < 0,001$ ) la nivelul arterelor ciliare posterioare pentru ochii cu glaucom progresiv.

Cel mai important parametru, ca rezultat al curbei ROC, este viteza sistolică maximă de la nivelul arterei centrale a retinei cu o arie sub curbă de 0,73, având valoare predictivă pentru progresia glaucomului cu o sensibilitate de 72% la 59% specificitate (cut-off point  $> 17,90$ ).

Rezumând, studiul de față prezintă următoarele rezultate:

- odată cu înaintarea în vârstă, crește rezistivitatea și scad velocitățile la nivelul circulației retrobulbare (mai accentuat la pacienții cu NOG normotensivă), care se suprapun celor fiziologice;
- comparativ cu valorile de referință, în glaucom scad velocitățile la nivelul arterei oftalmice și crește rezistivitatea la nivelul arterelor centrale a retinei și ciliare posterioare;
- în glaucomul normotensiv scad valorile vitezei end diastolice la nivelul arterelor ciliare posterioare, comparativ cu glaucomul hipertensiv;
- în cazul progresiei glaucomatoase, scade viteza maximă sistolică în artera centrală a retinei.

Ecografia Doppler color este utilă pentru vizualizarea vascularizației și evaluarea hemodinamicii retrobulbare și poate ajuta la deslușirea patogeniei bolii glaucomatoase ceea ce ar putea conduce la identificarea unor terapii inovative, vasoprotectoare, care să prevină afectarea nervului optic.

Faptul că perfuzia capului nervului optic este în legătură directă cu circulația retrobulbară, accesibilă evaluării directe cu ecografia Doppler, poate face din aceasta o tehnică de evaluare precoce a modificărilor vasculare în glaucom.

Concluzionând, ne aliniem recomandărilor Asociației Mondiale de Glaucom (World Glaucoma Association) cu privire la fluxul vascular ocular, conform cărora, această investigație ar trebui să includă studii longitudinale, cu un număr mare de pacienți și să folosească metode standardizate pentru a confirma dacă modificările fluxului vascular preced defectele de câmp vizual și corelarea cu severitatea afecțiunii [57].

## BIBLIOGRAFIE

1. European Glaucoma Society: "Terminology and guidelines for glaucoma", 3<sup>rd</sup> Edition 2008:62-63;73-79;83-88;95-97;174 și 4<sup>th</sup> Edition 2014:79-87; 153; 156
2. Yanagi M., Kawasaki R., Wang JJ, Tien Y Wong T.Y., Franzco JC., Kiuchi Y: "Vascular risk factors in glaucoma: a review" Clinical and Experimental Ophthalmology 2011; 39: 252–8 doi: 10.1111/j.1442-9071.2010.02455.x
3. Faridi O., Park S.C., Liebmann J.M., Ritch R.: "Glaucoma and obstructive sleep apnoea syndrome", Clinical and Experimental Ophthalmology 2012; 40: 408–19 doi: 10.1111/j.1442-9071.2012.02768.x
4. Mozaffarieh M., Flamer J.: "Ocular Blood Flow and Glaucomatous Optic Neuropathy", Ed. Springer 2009: 27-28; 35-43;45-75;80-98
5. Harris A, Jonescu-Cuypers CP, Kagemann L, Ciulla TA, Krieglstein GK: "Atlas of Ocular Blood Flow Vascular Anatomy, Pathophysiology and Metabolism" Second Edition, Ed Elsevier, 2010, 1-9,11-19
6. Rossetti L., Gandolfi S., Schmetterer L.: "Research reveals new strategies in preventing degeneration of optic nerve", ESCRS Eurotimes, a European Outlook on the World of Ophthalmology:1.Vol.18 issue 4, April 2013,20
7. Alina Popa Cherecheanu: "Despre neuroprotectie si glaucom", Simpozion Sifi, Al XII-lea Congres National de Oftalmologie, Sinaia, octombrie 2013

8. Stuart L. Graham, Mark Butlin, Martin Lee, Alberto P. Avolio: "*Central Blood Pressure, Arterial Waveform Analysis, and Vascular Risk Factors in Glaucoma*", Journal of Glaucoma: [www.glaucomajournal.com](http://www.glaucomajournal.com): Volume 00, Number 00, 2011; 1-6
9. Pei-Wen Lin, Michael Friedman, Hsin-Ching Lin, Hsueh-Wen Chang, J. Meghan Wilson, Meng-Chih Lin: "*Normal Tension Glaucoma in Patients With Obstructive Sleep Apnea/Hypopnea Syndrome*", Journal of Glaucoma: [www.glaucomajournal.com](http://www.glaucomajournal.com): Volume 00, Number 00, 2010; 1-6
10. Grieshaber M.C., Orgul S., Schoetzau A., Flammer J.: "*Relationship Between Retinal Glial Cell Activation in Glaucoma and Vascular Dysregulation*": Journal of Glaucoma: [www.glaucomajournal.com](http://www.glaucomajournal.com): Volume 16, Number 2, March 2007: 215–19
11. Risner D., Ehrlich R., Kheradiya N.S., Siesky B., McCranor L., Harris A.: "*Effects of Exercise on Intraocular Pressure and Ocular Blood Flow*", A Review; Journal of Glaucoma: [www.glaucomajournal.com](http://www.glaucomajournal.com): Volume 18, Number 6, August 2009: 429-436
12. Weinreb R.N. and Harris A.: "The 6<sup>th</sup> Consensus Report of the World Glaucoma Association: "*Ocular Blood Flow in Glaucoma*": Ed. Kugler, 2009, 5-11, 21-22; 60-127
13. Cernea P.: "*Fiziologie oculara*", Ed. Medicala, 1986; 319-322
14. Olteanu M.: "*Tratat de oftalmologie*", vol. 1; Ed. Medicala; 1989; 33
15. Popa E.D.: "*Valoarea si limitele ecografiei Doppler color in neuropatiile optice ischemice*"; Ed. Alma Mater; 2012; 9-11, 17-22; 29-30; 46-47; 63-70
16. *Basic and Clinical Science Course, American Academy of Ophthalmology 2012-2013, Section Glaucoma*, The Eye M.D. Association, 12-9, 40-5.
17. *Duane's Ophthalmology CD*, 2000 edition
18. Arevalo JF.: "*Retinal Angiography and Optical Coherence Tomography*", Ed. Springer, 2009; 10-25, 110-5, 118-21, 155-7, 311-336; 407-17, 431-55.
19. Gray HL, Bannister LH, Williams PL. *Gray's Anatomy*, 28<sup>th</sup> Ed. Edinburg, Churchill Livingstone 1995.
20. Cernea P.: "*Tratat de Oftalmologie*", Ed. Medicală, 2002, 769-70.
21. Tiu C, Antochi F.: "*Neurosonologie*", Ed. Semne, 2006, 12-26; 30-37; 46-8; 52-3; 95-96; 151-4; 159; 162
22. Hayreh SS.: "*Ischemic Optic Neuropathies*", Ed. Springer: 2011, 1-78, 111-24, 153.
23. Ianopol N., Cijevski I.: "*Caiete de rezidentiat, II. Glaucomul*"; Ed. Cermi, 2001, 21
24. Gartner LP, Hiatt JL.: "*Color textbook of histology*"; Ed. WB Saunders, 1996, 213-7
25. Flamer J., Orgül S., Costa V.P et al.: "*The impact of ocular blood flow in glaucoma*"; Progress in retinal and Eye research; Vol. 21, no. 4; 2002, 359-393
26. Alm A.: "*Ocular Circulation*"; In Hart WM Jr; ed. *Adler's Physiology of the eye*. 9<sup>th</sup> Ed. St Louis, Mo: Mosby, 1992: 198

- 27.Hayerh SS:"*Interindividual variation in blood supply of the optic nerve head*"; Doc. Ophthalmology, 1985; 59;217-246, ISI MEDLINE
- 28.Awai T: "*Angioarchitecture of intraorbital part of human optic nerve*"; Jpn J Ophthalmology, 1985;29; 79-98
- 29.Hayerh SS: *The ophthalmic artery III.Branches.Br.*; J Ophthalmology, 1962;46:212-247
30. Viswanathan A.C.:"*Genetic research-A new era of research is beginning to reveal glaucoma's hereditary factors*"; ESCR- Eurotimes, a European Outlook on the World of Ophthalmology: Vol.16 issue 3, march2011;22
- 31.Choplin N.T., Traverso C.E.:"*Atlas of Glaucoma-Third Edition*"; CRC Press;2014; 1-12; 29-126; 165-180
- 32.Mocanu C.:"*Glaucomul normotensiv*"; Ed. Medicala Universitara Craiova; 2001; 73
- 33.Andreson DR.:"*Glaucoma, capillaries and pericytes.1. Blood flow regulation. Ophthalmologica*", 1996;210:257-262
- 34.Flammer J.: "*Glaucoma*", Hogrefe &Huber Publishers, 2003; 94-99; 101-102
- 35.Potop V.:"*Teoria unificatoare a glaucomelor primitive hipertensive*"; Info Medica,2004, 13-46
- 36.Tielsch J.M., Katz J., Sommer A, Quigley H.A., Javitt J.C.: "*Hypertension, perfusion pressure and primary open angle glaucoma.A population-based assessment*"; Arch. Ophthalmology; 1995;113:216-221
- 37.Bonomi L., Marchini G., Marraffa M., Bernardi P., Morbio R., Varotto A.: "*Vascular risk factors for primary open angle glaucoma: The Egna-Neumarkt Study*," *Ophthalmology*, vol. 107, no. 7, pp. 1287–1293, 2000.;
- 38.Quigley H.A, Nickells R.W., Kerrigan L.A.:"*Retinal ganglion cell death in experimental glaucoma and after axotomy occurs by apoptosis*"; Invest. Ophth. Vis. Sci.36, 1996;764-786
39. Johannesson G.: "*New Tonometer: Servo- controlled provides new alternative IOP measurement*"; ESCRS-Eurotimes, a European Outlook on the World of Ophthalmology: Vol.16 issue 4, april 2011;27
- 40.Regev G., Harri A., Siesky B., Shoshani Y., Egan P., Moss A., Zalish, M., WuDunn D., Rita Ehrlich R.: "*Goldmann Applanation Tonometry and Dynamic Contour Tonometry are not Correlated with Central Corneal thickness in Primary Open Angle Glaucoma*"; ESCRS-: vol.20, Nr 4, april/may 2011,282-286
- 41.Grehn F., Pillunat L.E., Konstas A.G.P., Weinreb R.:"*IOP Monitoring*", ESCR - Eurotimes, a European Outlook on the World of Ophthalmology: Vol.16 issue 3, march 2011; 21
- 42.Roibeard O'hEineachain: "*24 Hour IOP- Measurement may lead better treatment of glaucoma*", ESCR- Eurotimes, a European Outlook on the World of Ophthalmology: Vol.16 issue 5, may 2011: 37

43. Nakatani Y., Higashide T., Ohkubo S., Takeda H., Sugiyama K.: "Evaluation of Macular Thickness and Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer Thickness for Detection of Early Glaucoma Using Spectral Domain Optical Coherence Tomography"; Journal of Glaucoma: vol.20, Nr4, april/may 2011, 252-259
44. Wei-Wen Su, Wan-Jing Ho, Shih-Tsung Cheng, Chang S.H.L, Shiu-Chen Wu: "Systemic High-sensitivity C-reactive Protein Levels in Normal-tension Glaucoma and Primary Open-angle Glaucoma"; Journal of Glaucoma, vol.16, Nr.3, may 2007; 320-323
45. Ducea S.M., Seceleanu A.: "Aplicatii ale Ultrasonografiei Doppler in patologia ochiului si orbitei "; Revista Romana de Ultrasonografie, 2002, Vol.4, Nr.3-4;181-188
46. Transquart F., Berges O., Koskas P., Arsene S., Rossazza C., Pissela P-J., Pourcelot L.: "Color Doppler Imaging of Orbital Vessels: Personal Experience and Literature Review", Journal of Clinical Ultrasound, June 2003, Vol.31, No.5; 258-260
47. Selaru D.F., Musat O., Stoenescu D.: "Ghid de diagnostic in angiografiera retiniana"; Ed. Morosan, 2012;14-18
48. Mansour M.A., Labropoulos N.: "Vascular Diagnosis"; Ed. Elsevier Saunders;2005; 85-89; 105-112
49. Rankin S.J.A.: "Color Doppler Imaging of the retrobulbar Circulation in Glaucoma "; Survey of Ophthalmology; June 1999; Vol.43; Supplement 1; S176-S182
50. Samsudin A., Isaacs N., Mei-Ling Sharon Tai, Ramli N., Mimiwati Z, May May Choo : "Ocular perfusion pressure and ophthalmic artery flow in patients with normal tension glaucoma", BMC Ophthalmology. 2016; 16: 39; Published online 2016 Apr 14. doi: 10.1186/s12886-016-0215-3;PMCID: PMC4832465
51. Gherghel D., Chiselita D.: "Glaucomul primitiv cu unghi deschis: identificarea factorilor de risc vascular", Oftalmologia-Supliment Nr.1/2001,22-25
52. Babikian V.L., Wechsler L.R., "Transcranial Doppler Ultrasonography"; Butterworth-Heinemann Ed. Reed Elsevier Group,1999
53. Tegeler C.H., Babikian V.L., Gomez C.R.: "Neurosonology"; Mosby-Year Book, Inc, 1996
54. Macko R.F., Ameriso S.F., Akmal M., et.al.: " Arterial oxygen content and age are determinants of middle cerebral artery blood flow velocity"; Stroke, 1993;24:1025-1028
55. Ringelstein E.B., Siever C., Ecker S., et.al.: "Noninvasive assessment of CO2 induced cerebral vasomotor response in normal individuals and patients with internal carotid artery occlusions "Stroke, 1998; 19:963-969
56. Kuboyama T., Hori A., Sato T., et.al.: " Changes in cerebral blood flow velocity in healthy young men during overnight sleep and while awake"; Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol., 1997; 102:125-131



- 57.Harris A., Rusia D., Moss A., Hopen P., Hopen M., Pernic A., Siesky B., Januleviciene I., Shoshani Y.: "*Ocular Blood Flow in Glaucoma Myths and Reality*"; Ed. Kugler 2009;6;22
- 58.Barton K., Garway-Heath D.F., Weinreb R.N., Viswanathan A.C., Peckar C.: "*Growing understanding of disease processes offers hope of better treatments*"; *ESCRS*. -Vol.16, Issue 6, June 2011;4
- 59.Erickson SJ, Hendrick LE, Massaro BM, Harris GJ, Lewandowski MF, Foley WD, et al.: "*Colour Doppler flow imaging of the normal and abnormal orbit. Radiology*";1989;173:511–6.
- 60.Spinei, L., Ștefăneț, S., Moraru, C., Copcelea, A., Boderscova, L: "*Noțiuni de bază de epidemiologie și metode de cercetare*"; Casa Editorial Poligrafică Bons Offices,2006
- 61.Huttmann G.: "*Manual si Atlas de Perimetrie Automatizata in Oftalmologie*"; Ed. Transilvania Expres, 2006:100- 115; 191-194
- 62.Ferreras A.: "*Glaucoma imaging*"; Ed. Springer; 2016;125-127;137-141
- 63.Mokbel TH, Ghanem AA: "*Diagnostic Value of Color Doppler Imaging and Pattern Visual Evoked Potential in Primary Open-Angle Glaucoma*"; *J Clinic Experiment Ophthalmol*, 2011,2:127.  
doi:10.4172/2155-9570.1000127
- 64.Pillunat L.E.: "*Current Concepts on Ocular Blood Flow in Glaucoma*"; Ed. Kugler 1999; 103-104
- 65.Andreson D.R., Drance S.M.: "*How to ascertain progression and outcome*"-Encounters in glaucoma Research 3; Ed. Kugler, 1996; 299-324
- 66.Erikson SJ.: Neck, Orbit and Neonatal Brain. In FoleyWD(ed): "*Color Doppler Flow Imaging*"; Boston, Andover Med Pub, 1991:29-65
- 67.Hong-Jen Chiou, Yi-Hong Chou, Jui-Ling Liu C., Chung-Chuan Hsu, Chui Mei Tiu, Mu-Huo Teng M., Cheng-Yen Chang: "*Evaluation of Ocular Arterial Changes in Glaucoma with Color Doppler Ultrasonography*"; *J Ultrasound Med*, 1999; 18:295–302
- 68.Venturini M., Zaganelli E., Angeli E. et al.: "*Ocular color Doppler echography: the examination technique, identification and flowmetry of the orbital vessels*"; *Radiol. Med.* 1996; 91(1-2):60-65
- 69.Kuerten D., Fuest M., Koch E.C., Koutsonas A., N.: "*Retrobulbar Hemodynamics and Visual Field Progression in Normal Tension Glaucoma: A Long-Term Follow-Up Study*"; *BioMed Research International* Volume 2015 (2015), Article ID 158097, 7
- 70.Dennis KJ, Dixon ER D, Winsberg F, et al.: "*Variability in measurement of central retinal artery velocity using color Doppler imaging*"; *J Ultrasound Med* 14:463, 1995
- 71.Jaba E., Grama A.: "*Analiza statistică cu SPSS sub Windows*", Polirom, 2004
- 72.Panaintescu E., Iliuță L., Rac-Albu M., Poenaru E.: "*Biostatistică pentru studenți*", Editura Universitară Carol Davila, 2013
- 73.Labăr A.V.: "*SPSS pentru științele educației*"; Editura Polirom, 2008

74.<http://gim.unmc.edu/dxtests/roc3.htm>

75.Jimenez-Aragon F., Garcia-Martin E., Larrosa-Lopez R.,Artigas-Martín J.M., Seral-Moral P, Pablo L.E.: “*Role of color Doppler imaging in early diagnosis and prediction of progression in glaucoma*”; BioMed Research International, 2013,vol. 2013, Article ID 871689, 11

76.Karimollah H.T.:" *Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve Analysis for Medical Diagnostic Test Evaluation*", Caspian J Intern Med,2013, 4(2): 627–635

77.Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, et al.:"*The Ocular Hypertension Treatment Study: A randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma*"; Arch Ophthalmology 2002; 120: 701-713

78. Leske MC, Heijl A, Hyman L, Bengtsson B.:" *Early Manifest Glaucoma Trial: Design and baseline data*"; Ophthalmology 1999; 106: 2144-2153. 3.

79. JoAnn A. Giaconi Simon K. Law Anne L. Coleman Joseph Caprioli (Eds.)  
'*Pearls of Glaucoma Management*';Ed Springer 2010; 157-172

80. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group:" *The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma*"; Am J Ophthalmology 1998; 126: 498-505.

81.The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): " *Comparison of treatment outcomes within race. Seven-year results*"; Am J Ophthalmology 1998; 105: 1146-1164.

82. Musch D, Gillespie B, Lichter P, et al.:" *Visual field progression in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study: The impact of treatment and other baseline factors*"; Am J Ophthalmology 2009; 116: 200-207.

83.Fechtner R.D. and R. N. Weinreb, “*Mechanisms of optic nerve damage in primary open angle glaucoma,*” *Survey of Ophthalmology*, vol. 39, no. 1, pp. 23–42, 1994.

84.Cellini M, Possati GL, Caramazza N, Caramazza R: ‘*Color Doppler analysis of the choroidal circulation in chronic open-angle glaucoma*’; Ophthalmologica; 1996;210: 200-202

85.Galassi F., Sodi A., Rossi MG., Ucci F., De Saint Pierre F." *Ocular haemodynamics in some subgroups of normal pressure glaucoma* "; Acta Ophthalmologica Scand.; 1997;224(suppl):53-36

86.Trible JR, Costa VP, Sergott RC, Spaeth GL, Smith M, et al.: (1993) "*The influence of primary open-angle glaucoma upon the retrobulbar circulation: baseline, postoperative and reproducibility analysis*".Trans Am Ophthalmol Soc 91: 245-265.

87.Plange N, Kaup M.,Weber A.,Harris A., Arend K.O., Remky A.:"*Performance of colour Doppler imaging discriminating normal tension glaucoma from healthy eyes*"; Eye (2009) **23**, 164–170; doi:10.1038/sj.eye.6702943; published online 10 August 2007

- 88.Plange N, Remky A, Arend O.:*Color Doppler imaging and fluorescein filling defects of the optic disc in normal tension glaucoma*; Br J Ophthalmol 2003; **87**: 731–736.
- 89.Butt Z, O'Brien C, McKillop G, Aspinall P, Allan P.: *Color doppler imaging in untreated high- and normal pressure open-angle glaucoma* Invest Ophthalmol Vis Sci 1997; **38**(3): 690–696.
- 90.Harris A, Sergott RC, Spaeth GL, Katz JL, Shoemaker JA, Martin BJ.: *Color doppler analysis of ocular vessel blood velocity in normal-tension glaucoma*; Am J Ophthalmol 1994; **118**: 642–649
- 91.Huber KK, Plange N, Arend O, Remky A.: *Doppler-sonographie bei Normaldruckglaukom*; Klin Monatsbl Augenheilk 2006; **223**: 156–160.
- 92.Kaiser HJ, Schoetzau A, Stümpfig D, Flammer J.: *Blood-flow velocities of the extraocular vessels in patients with high-tension and normal-tension primary open-angle glaucoma*; Am J Ophthalmol 1997; **123**: 320–327
- 93.Rankin SJ, Walman BE, Buckley AR, Drance SM.: *Color doppler imaging and spectral analysis of the optic nerve vasculature in glaucoma*; Am J Ophthalmol 1995; **119**: 685–693
- 94.Vécsei PV, Hommer A, Reitner A, Kircher K, Egger S, Schneider B, Bettelheim HC.: *Farbduplex der retrobulbären arterien bei normaldruck- und offenwinkelglaukom*; Klin Monatsbl Augenheilk 1998; **212**: 444
- 95.Sharma N.C., Bangiya D.: "*Comparative Study of Ocular Blood Flow Parameters by Color Doppler Imaging in Healthy and Glaucomatous Eye*"; Ind J Radiol Imag 2006 16:4:679-682
- 96.Harris A., Chung H.S., Ciulla T.A., Kagemann L.: "*Progress in Measurement of Ocular Blood Flow and Relevance to Our Understanding of Glaucoma and Age-Related Macular Degeneration*"; Progress in Retinal and Eye Research Vol. 18, No. 5, pp. 669 to 687, 1999; Elsevier Science Ltd
- 97.Park H-Y.L., Jung K-I., Na K-S., Park S-H., Park C-K.: *Visual field "Characteristics in normal-tension glaucoma patients with autonomic dysfunction and abnormal peripheral microcirculation"*; American Journal of Ophthalmology, Vol.154, No.3,2012;466-475
- 98.Sung K.R., Cho J.W., Lee S. et all.: "*Characteristics of visual field progression in medically treated normal-tension glaucoma patients with unstable ocular perfusion pressure*"; Invest Ophthalmology Vis Sci 2011; 52(2):737-743
- 99.Marinez A.: "*Retrobulbar Ocular Blood Flow Evaluation in Open-Angle Glaucoma*", Glaucoma Imaging, Ed Springer,2016,137-139
- 100.Hayreh SS, Revie IHS, Edwards J: "*Vasogenic origin of visual field defects and optic nerve change in glaucoma*"; British Journal of Ophthalmology, 1070 54:461

- 101.Socci N, Anderson DR: "*Blockage of axonal transport in optic nerve induced by elevation of intraocular pressure: Effect of arterial hypertension induced by angiotensin I*"; Arch Ophthalmology, 1983, 101:94
- 102.Edited by Shimon Rumelt:"*Glaucoma - Basic and Clinical Concepts*"; Ed InTech 2011, 225- 254
- 103.Schumann J., Orgül O., Gugleta K., Dubler B., Flammer J.: "*Interocular difference in progression of glaucoma correlates with interocular differences in retrobulbar circulation*"; American Journal of Ophthalmology,2000, vol. 129, no. 6, pp. 728–733
- 104.Gherghel D., Orgül S., Gugleta K., Gekkieva M., Flammer J.: "*Relationship between ocular perfusion pressure and retrobulbar blood flow in patients with glaucoma with progressive damage*"; American Journal of Ophthalmology,2000, vol. 130, no. 5, pp. 597–605
- 105.Martínez A. and Sánchez M.: "*Predictive value of colour Doppler imaging in a prospective study of visual field progression in primary open-angle glaucoma*"; Acta Ophthalmologica Scandinavica,2005, vol. 83, no. 6, pp. 716–722
- 106.Satilmis M., Orgül S., Doubler B., Flammer J.: "*Rate of progression of glaucoma correlates with retrobulbar circulation and intraocular pressure*"; American Journal of Ophthalmology,2003, vol. 135, no. 5, pp. 664–669
- 107.Ahmad A.A., Yali J., Huang D.: "*Does Blood Flow Measurement Have a Role in Glaucoma Care?*"; Glaucoma Today; September/October 2014;49-52
- 108.F. Galassi, A. Sodi, F. Ucci, G. Renieri, B. Pieri, and M. Baccini: "*Ocular hemodynamics and glaucoma prognosis: a color Doppler imaging study*"; Arch of Ophthalmology,2003, vol. 121, no. 12, pp. 1711–1715
- 109.Zeitz O., Galambos P., Wagenfeld L. et al: "*Glaucoma progression is associated with decreased blood flow velocities in the short posterior ciliary artery*"; British Journal of Ophthalmology,2006, vol. 90, no. 10, pp. 1245–1248
- 110.Calvo P., Ferreras A., Polo V. et al.: "*Predictive value of retrobulbar blood flow velocities in glaucoma suspects*"; Investigative Ophthalmology and Visual Science, 2012, vol. 53, no. 7, pp. 3875–3884
- 111.Kuerten D., Fuest M., Koch E.C., Remky A., Plange N.: "*Long term effect of trabeculectomy on retrobulbar haemodynamics in glaucoma*"; Ophthalmic and Physiological Optics,2014, vol. 35, no. 2, pp. 194–200
- 112.Plange N., Kaup M., Arend O., Remky A.: "*Asymmetric visual field loss and retrobulbar haemodynamics in primary open-angle glaucoma,*" Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology, 2006, vol. 244, no. 8, pp. 978–983

113. Suprasanna K., Chandrakant M., Charudutt, Rajagopal Kadavigere: "*Doppler Evaluation of Ocular Vessels in Patients with Primary Open Angle Glaucoma*"; *Journal of Clinical Ultrasound* 42(8) · October 2014
114. Harris A., Williamson T. H., Martin B., et al.: "*Test/retest reproducibility of color Doppler imaging assessment of blood flow velocity in orbital vessels*". *Journal of Glaucoma*. 1995;4(4):281–286
115. Quigley HA, Dunkelberger GR, Green WR.: "*Retinal ganglion cell atrophy correlated with automated perimetry in human eyes with glaucoma*"; *Am J Ophthalmology* 1989; 107: 453–64
116. Quaranta L, Harris A, Donato F, et al.: "*Color Doppler Imaging of ophthalmic artery blood flow velocity*"; *Ophthalmology*;1997;104: 653 658.



