

SMERNICE ZA ODKRIVANJE IN ZDRAVLJENJE GLAVKOMA

Kakovost v zdravstvu

Barbara Cvenkel

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

Opredelitev glavkoma

Po definiciji Evropskega glavkomskega združenja je najpogostejša vrsta glavkoma, to je glavkom odprtega zakotja, opredeljena kot kronična progresivna optična nevropatija z značilnimi morfološki spremembami na papili vidnega živca in v plasti mrežničnih živčnih vlaken ob odsotnosti drugih očesnih bolezni ali prirojenih 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 um ali manj je bilo 2% tveganja za nastanek glavkoma, pri istih vrednostih tlaka in debelini roženice 555 um 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 podporno strukturo vidnega živca, ki jih zavaruje pred nastankom okvare, ali pa izmerimo lažno previsoke vrednosti očesnega tlaka zaradi debelejše roženice z Goldmannovo aplanacijsko 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 genetskim 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 - Raynaudov 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 špranjsko svetilko

S pregledom določimo morebitne spremembe na roženici, šarenici, sprednji lečni ovojnici, leči, ki so povezane z določenimi vrstami sekundarnega glavkoma (npr. kopičenje pigmenta, psevdoeksfoliacijskega 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 perifernega 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 glavkopskih 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 glavkopsko 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 špranjsko svetilko, izmeriti očesni tlak z Goldmannovo aplanacijsko tonometrijo, napraviti gonioskopijo in oceniti izgled papile in PRŽV (glej spremembe na papili, ki nakazujejo glavkopsko 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 napredujočo 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 glavkotskim 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 glavkotski izpad v vidnem polju, ki ga priporočajo smernice Evropskega glavkotskega združenja (24). (Raven dokaza 3):

1. Patološki "Glaucoma Hemifield test" (Humphreyev perimeter), 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 glavkotska okvara ne bo napredovala. (Teža priporočila: A) Vrednost ciljnega tlaka za posameznega bolnika je odvisna od resnosti bolezni (stopnje okvare), pričakovanega trajanja življenja in od ravni nezdravljenega očesnega tlaka, pri katerem je okvara nastala. Priporoča 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 glavkotskega 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

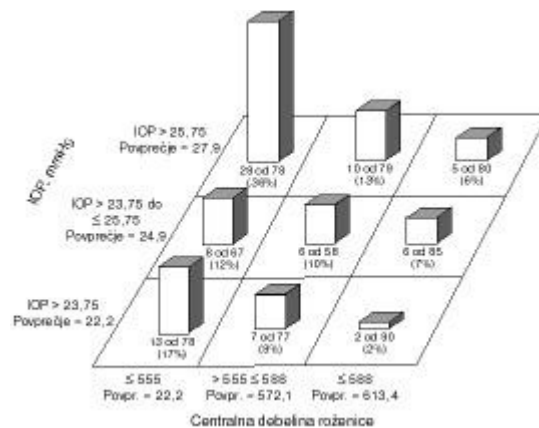
Pri uvedbi statistično značilnih izsledkov študij v klinično prakso je pomembno potrebno število zdravljenih bolnikov (angl. "Number needed to treat" - NNT). Z NNT označujemo število bolnikov, ki bi jih bilo potrebno zdraviti, da bi preprečili en dogodek. V OHTS (9) so ugotovili, da je po 5 letih spremljanja 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 antiglavkoma 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 preprečimo 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)



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).

Priporočila za vodenje bolnikov z glavkomom

Pri začetnem glavkomu je bila ogroženost za napredovanje glavkoma povezana z višjim očesnim tlakom, prisotnostjo psevdooksfoliacije, 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	Razmerje tveganj
	(95% CI)	(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 um 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

1. European glaucoma society. Terminology and guidelines for glaucoma. 2nd ed. Savona: Editrice Dogma; 2003.
2. Tuck MW, Crick RP. The age distribution of primary open angle glaucoma. *Ophthalmic Epidemiol* 1998; 5: 173-83.
3. 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.
4. Quigley HA. Number of people with glaucoma worldwide. *Br J Ophthalmol* 1996; 80: 398-93.
5. 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.
6. 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.
7. Schulzer M, Drance SM, Douglas GR. A comparison of treated and untreated glaucoma suspects. *Ophthalmology* 1991; 98: 301-7.
8. 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.
9. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, 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 Ophthalmol* 2002; 120: 701-13.
10. Georgopoulos C, Andreanos D, Liokis N, Papakonstatinou D, Vergados J, Theodossiadis G. Risk factors in ocular hypertension 1997; 7: 357-63.
11. 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.

12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. Tuulonen A, Airaksinen PJ. Initial glaucomatous optic disk and retinal nerve fiber layer abnormalities and their progression. *Am J Ophthalmol* 1991; 111: 485-90.
21. Quigley HA. II. Changes in the appearance of the optic disk. *Surv Ophthalmol* 1985; 30: 117-26.
22. 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.
23. Morales J, Weitzman ML, Gonzales de la Rosa M. Comparison between Tendency-Oriented Perimetry (TOP) and Octopus threshold perimetry. *Ophthalmology* 2000; 107: 134-42.
24. European Glaucoma Society. Terminology and guidelines for glaucoma. Chapter 1. 2nd ed. Savona: Editrice Dogma; 2003.
25. 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.
26. 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.
27. 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.