

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Okulistyki, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

<sup>3</sup>Klinika Chirurgii Ogólnej i Naczyń, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

# Wpływ dobowego rytmu ciśnienia tętniczego na zaawansowanie jaskry pierwotnej otwartego kąta u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym leczonym

## Effect of different diurnal blood pressure profiles on severity of the open-angle glaucoma in treated hypertensive patients

### Summary

**Background** Physiological decrease in systemic blood pressure during sleep and the effect of antihypertensive drugs may lead to reduction in ocular perfusion and development of optic neuropathy. The aim of this study was to assess blood flow in the vessels of the eyeball and changes in the optic nerve among patients with hypertension and primary open-angle glaucoma.

**Material and methods** The study was conducted on a group of 69 patients with glaucoma and treated, controlled hypertension. All patients in the survey have been examined both, subjectively and objectively. Additionally 24-h blood pressure records were taken.

During ophthalmologic examination the thickness of the nerve fibers and the visual field defects were assessed. Many times during the day intraocular pressure was studied. The ultrasound-Doppler estimated peak systolic velocity, end-diastolic velocity and vascular resistance index in ophthalmic, central retinal and short posterior ciliary arteries. Because of the value of nocturnal blood pressure fall (NBPF) the patients were di-

vided in two groups: non-dippers (NBPF  $\geq$  10%) and dippers (NBPF > 10%).

**Results** In the group of dippers perfusion pressure was significantly lower and reduced thickness of the nerve fibers and a greater decrease in the visual field was observed. Statistically significant relationship between peak systolic, end-diastolic flow in ophthalmic and central retinal artery and night perfusion pressure, thickness of nerve fibers, loss in visual field was observed.

**Conclusion** The night blood pressure fall > 10% is connected with more advanced loss in the visual field and greater degeneration of optic nerve fibers which may result from decrease perfusion in ophthalmic and central retinal artery. The risk factors for progression of glaucoma include low night-pressure perfusion, minimal diastolic blood pressure below 45 mm Hg and reduce ocular blood flow. The above presented correlations are shown to avoid excessive drops of blood pressure in patients with glaucoma and arterial hypertension and indicate the necessity of further research on determining the target value of blood pressure in these patients. The results indicate the necessity for this group of patients to perform the ambulatory blood pressure monitoring study and quantify the pressure drop in the night.

**key words:** hypertension, glaucoma, dippers, non-dippers, nocturnal fall of blood pressure, optic neuropathy, optic and central retinal artery flow

*Arterial Hypertension 2010, vol. 14, no 2, pages 128–141.*

Adres do korespondencji: dr n. med. Beata Krasińska  
Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych  
ul. Długa 1/2, 60-848 Poznań  
tel.: (61) 854-91-59, faks: (61) 854-90-86



Copyright © 2010 Via Medica, ISSN 1428-5851

## Wstęp

Nadciśnienie tętnicze (AH, *arterial hypertension*) i jaskra występują w starzejącym się społeczeństwie coraz częściej jednocześnie. W dotychczasowych badaniach wykazano, że AH to istotny naczyniowy czynnik ryzyka rozwoju jaskry otwartego kąta, zwanej jaskrą prostą, która jest najczęstszą postacią tej choroby spotykaną w populacji krajów rozwiniętych, gdzie stanowi ponad 50% wszystkich przypadków [1]. Jaskra pierwotna otwartego kąta (POAG, *primary open angle glaucoma*) jest definiowana jako przewlekła, wolno postępująca neuropatia nerwu wzrokowego z charakterystycznymi cechami jego uszkodzenia zarówno morfologicznego, jak i czynnościowego. Podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe (IOP, *intraocular pressure*) i inne nieznane dotychczas czynniki powodują uszkodzenie i charakterystyczny zanik nerwu wzrokowego oraz komórek zwojowych siatkówki i ich aksonów. Wysokie IOP jest od dawna uznawane za główny czynnik ryzyka rozwoju jaskry, jednak u 90% osób mimo podwyższonych wartości tego ciśnienia nie obserwuje się progresji uszkodzenia nerwu wzrokowego na tle jaskry w ciągu 5–10 lat [2, 3]. Wykazano, że w POAG dochodzi do zaburzeń autoregulacji, a w konsekwencji — nasilenia wahań ciśnienia wewnątrzgałkowego, co może determinować postęp uszkodzenia nerwu wzrokowego [4]. W takim przypadku fizjologiczne zmiany rytmu dobowego ciśnienia tętniczego mogą dodatkowo nasilać niedokrwienie nerwu wzrokowego, między innymi ze względu na wahania ciśnienia perfuzji ocznej, które jest pochodną ciśnienia wewnątrzgałkowego i średniego ciśnienia tętniczego [5, 6]. Oznacza to, że sytuacja może być jeszcze bardziej skomplikowana, gdy u chorych z POAG występuje nadciśnienie tętnicze i wymagają oni leczenia hipotensyjnego.

W piśmiennictwie okulistycznym zwrócono uwagę, że zarówno fizjologiczny spadek ciśnienia systemowego w trakcie snu, jak również nadmierny efekt hipotensyjny leków stosowanych w terapii AH mogą prowadzić do wtórnego obniżenia perfuzji w naczyniach gałki ocznej i oczodołu, przewlekłego niedokrwienia nerwu wzrokowego i rozwoju neuropatii tego nerwu [7–10]. Wyniki niektórych badań sugerują, że wzrost perfuzji ocznej w przebiegu POAG poprawia funkcję widzenia [11].

Według wytycznych terapeutycznych Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH, *European Society of Hypertension*) optymalne leczenie hipotensyjne powinno zapewniać skuteczną kontrolę ciśnienia tętniczego przez całą dobę z zachowaniem fizjologicznego spadku nocnego (10–20% w stosunku do wartości mierzonych w ciągu dnia). Zalecenia dotyczące terapii AH nie uwzględniają jednak możliwości niedokrwienia nerwu wzro-

kowego u osób obarczonych ryzykiem rozwoju POAG [12].

Publikacje z zakresu okulistyki sugerują ostrożność w agresywnym obniżaniu ciśnienia tętniczego, szczególnie w nocy u pacjentów z AH i POAG, gdyż może to zwiększyć ryzyko niedokrwienia nerwu wzrokowego [13–15].

Do tej pory nie analizowano w grupie chorych z POAG i AH wpływu dobowych zmian ciśnienia tętniczego na przepływ krwi w obrębie tętnic gałki ocznej i postęp zmian patologicznych w obrębie nerwu wzrokowego. W związku z tym celem autorów pracy była ocena przepływu krwi w naczyniach gałki ocznej oraz zmian w nerwie wzrokowym u chorych z jaskrą pierwotną otwartego kąta i nadciśnieniem tętniczym, przy prawidłowej kontroli ciśnienia wewnątrzgałkowego i skutecznie leczonym nadciśnieniem tętniczym w zależności od dobowego profilu ciśnienia tętniczego.

## Materiał i metody

Badanie przeprowadzono w latach 2007–2009 w grupie 69 chorych z jaskrą pierwotną otwartego kąta (wg klasyfikacji Europejskiego Towarzystwa Jaskry [EGS, *European Glaucoma Society*]) i leczonym kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym. W badanej grupie było 49 kobiet i 20 mężczyzn. Średnia wieku wynosiła 55,4 roku  $\pm$  15,9 roku. Ocena gonioskopowa potwierdziła u wszystkich chorych otwartą kąta przesączania, bez zaburzeń jego struktury. Skorygowana ostrość wzroku w badanej grupie wynosiła co najmniej 0,5, przy długości gałki ocznej między 22 a 24,5 mm  $\pm$  1,7 mm i wadzie refrakcji  $\pm$  4 dioptrie. Średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe w grupie wynosiło 16,4  $\pm$  2,49 mm Hg. W leczeniu jaskry stosowano 3 grupy leków obniżających ciśnienie wewnątrzgałkowe:  $\beta$ -adrenolityki, inhibitory anhidrazy węglanowej, analogi prostaglandyn. Do badania nie włączano chorych z innymi poza jaskrą chorobami oczu, pacjentów z cukrzycą, chorobą niedokrwinną serca lub naczyń obwodowych, chorobami tarczycy, schorzeniami autoimmunologicznymi oraz z niewydolnością nerek, serca i chorych po udarze mózgu. W celu wykluczenia zaburzeń przepływu pochodzenia sercowo-naczyniowego niezwiązanych z systemowym ciśnieniem krwi wykonano badanie echokardiograficzne i ultrasonografię dopplerowską tętnic szyjnych i kręgowych przy użyciu aparatu Vivid 4 GE (głowica sektorowa kardiologiczna 3S oraz liniowa 7L).

Wszyscy pacjenci spełniali kryterium skutecznej kontroli ciśnienia tętniczego według Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European So-*

ciety of Cardiology) 2007. Oznaczało to, że średnie wartości ciśnienia tętniczego (BP, blood pressure) z co najmniej 2 wizyt w gabinecie lekarskim były na poziomie niższym niż 140/90 mm Hg oraz średnie wartości BP w pomiarach domowych poniżej 135/85 mm Hg. W całej badanej grupie chorych w trakcie leczenia AH 55% pacjentów pobierało jeden preparat hipotensyjny, 27,5% dwa preparaty, a 17,5% było leczonych trzema lekami z następujących grup: diuretyki,  $\beta$ -adrenolityki, inhibitory ACE, antagoniści wapnia, sartany.

U wszystkich chorych w badanej populacji przeprowadzono badania podmiotowe i przedmiotowe, w tym 3-krotny pomiar ciśnienia tętniczego po 15 minutach odpoczynku w pozycji siedzącej sfigmomanometrem automatycznym (Omron MX2 Basic, Wielka Brytania). Następnie pacjentom zakładano aparat 2430TM firmy A&D (Japonia; posiada rekomendację Brytyjskiego Towarzystwa Nadcisnienia [BHS, British Hypertension Society]) do całodobowego pomiaru ciśnienia tętniczego (ABPM, ambulatory blood pressure monitoring) i przekazywano do poradni okulistycznej, gdzie wykonywano standardowe badanie okulistyczne. Ponadto przeprowadzono optyczną koherentną tomografię dna oka (OCT, optical coherence tomography) aparatem STRATUS OCT (Zeiss, Niemcy) polegającą na pomiarze grubości włókien nerwowych z zastosowaniem programu *fast thickness* RNFL (3.4) ze skanem o wymiarze 10,87 mm, oceniając ubytek włókien w kwadrantach skroniowym, nosowym, górnym i dolnym oraz średnią całkowitą grubość włókien w mm. Ocenę ubytków w polu widzenia (VFD, visual field defects) wykonywano z zastosowaniem aparatu MEDMONDT M600W (Stany Zjednoczone), wybierając typ pola (jaskrowe), z utratą fiksacji nie większą niż 10%, z oceną ubytku pola w skali szarości od 0 do powyżej 27 oraz numerycznie w decybelach, określając procentowy ubytek pola widzenia. Odrzucano badania w przypadku wystąpienia odpowiedzi fałszywie negatywnych/pozytywnych w liczbie większej niż 10%.

Przeprowadzono również wielokrotnie w ciągu doby badanie IOP z zastosowaniem tonometrii Goldmana. Pomiarów dokonywano o godzinie 9:00, 12:00, 17:00 (pomiarzy dzienne — IOPd [day]) oraz 23:00, 6:00 (pomiarzy nocne — IOPn [night]). W ultrasonografii dopplerowskiej oceniono u wszystkich badanych naczynia pozagałkowe. Badanie wykonywano aparatem Aloka Alpha 10 z zastosowaniem przepływu kierunkowego D-eFLOW przy użyciu sondy 7,5–13 MHz. Pomiarów wykonywano w pozycji leżącej po 5-minutowym odpoczynku (pozycja gałki 0°, korekcja kąta 35–45°, bramka prostokątna). Oceniano tętnicę oczną (OA, occipital artery), na wysokości przed odejściem t. środkowej siatkówki, tętnicę środkową siatkówki

(CRA, central retinal artery) na głębokości 0–3 mm od tarczy nerwu wzrokowego oraz tętnice rzęskowe tylne krótkie (SPCA, short posterior ciliary arteries) 1–3 mm od głowy nerwu wzrokowego nosowo i skroniowo. Analizowano następujące parametry przepływu: prędkość skurczową (PSV, peak systolic velocity), prędkość końcowo-rozkurczową (EDV, end-diastolic velocity) oraz indeks oporu naczyniowego (RI, resistance index) obliczony na podstawie wzoru:  $RI = (PSV - EDV) / PSV$

W badaniu ABPM za okres aktywności dziennej przyjęto godziny między 8.00 a 22.00, a godziny między 22.00 a 8.00 za okres snu. Pomiarów były wykonywane w ciągu dnia i nocy co 30 minut. Do końcowej analizy statystycznej przyjęto tylko te zapisy, w których uzyskano powyżej 90% ważnych pomiarów.

Analizowano średnie z ciśnień skurczowych (SBP śr.) i rozkurczowych (DBP śr.) z całej doby, minimalne ciśnienie skurczowe (SBP min.) i rozkurczowe (DBP min.), średnie ciśnienie dzienne (MAPd) i nocne (MAPn) obliczone na podstawie wzoru:  $MAP = DBP + 1/3 (SBP - DBP)$ . Na podstawie danych uzyskanych w ABPM oszacowano wielkość obniżenia ciśnienia w godzinach nocnych, czyli nocny spadek ciśnienia (NBPF, nocturnal blood pressure fall) według wzoru:  $NBPF (\%) = (MAPd - MAPn) / MAPd \times 100\%$  oraz obliczano ciśnienie perfuzji (dzienne i nocne) w naczyniach gałki ocznej i oczodołu (OPP, ocular perfusion pressure):

dzienne ciśnienie perfuzji (OPPd) = MAPd – IOPd

nocne ciśnienie perfuzji (OPPN) = MAPn – IOPn.

Ze względu na NBPF podzielono pacjentów na 2 grupy: 1. (NBPF  $\leq$  10%; non-dippers), 2. (NBPF > 10%; dippers i extreme dippers). W grupie 2. było 4 chorych, u których spadek nocny był większy niż 20% (extreme dippers). W tekście podano średnie wartości badanych parametrów u tych 4 pacjentów, dla których nie przeprowadzono oddzielnej analizy statystycznej, ze względu na małą liczebność.

Sprawdzono zgodność badanych parametrów z rozkładem normalnym testem D'Agostino-Pearsona. Dla parametrów zgodnych z rozkładem normalnym stosowano test parametryczny (*t*-Studenta dla zmiennych niezależnych), a dla parametrów z rozkładem nienormalnym test nieparametryczny Manna-Whitneya. Siłę zależności między zmiennymi wyrażano za pomocą współczynnika korelacji liniowej *r* Pearsona lub testem rang Spearmana.

Wyniki przedstawiano w postaci średniej arytmetycznej i odchylenia standardowego. Hipotezy statystyczne weryfikowano na poziomie istotności  $p < 0,05$ .

Obliczenia wykonano za pomocą pakietu statystycznego STATISTICA PL v. 6.0 i GraphPad Prism 5.01. Ilustracje graficzne przeprowadzonych obliczeń wykonano przy użyciu Pakietu Statistica PL 6.0.

## Wyniki

Średnie ciśnienie tętnicze oceniane metodą ABPM w populacji wynosiło  $128,23 \pm 11,4/76,84 \pm 6,7$  mm Hg i było w nocy o  $11,36 \pm 5,98\%$  niższe niż w ciągu dnia. W badanej grupie 69 pacjentów z leczonym AH i jaskrą, na podstawie wyników ABPM 34 osoby wykazywały prawidłowy dobowy profil ciśnienia (*dippers*), a 35 osób zmniejszony spadek ciśnienia w godzinach nocnych (*non-dippers*). Charakterystykę istotnych dla jaskry parametrów w badaniu okulistycznym w zależności od względnego spadku ciśnienia w godzinach nocnych przedstawiono w tabeli I. W całej analizowanej grupie chorych ciśnienie wewnątrzgałkowe było prawidłowe. Nie stwierdzono istotnych różnic ciśnienia wewnątrzgałkowego w ciągu dnia i nocy między grupami *dippers* i *non-dippers*. Ciśnienie perfuzji ocznej nie różniło się znacząco w trakcie dnia, natomiast w nocy było istot-

nie niższe w grupie *dippers*,  $p < 0,001$ . Wykazano mniejszą grubość włókien nerwowych oraz większy ubytek w polu widzenia w grupie ze spadkiem nocnym powyżej 10%.

W tabeli II przedstawiono wyniki analizy ciśnienia tętniczego w badaniu ABPM w grupach w zależności od wielkości spadku nocnego. Średnie ciśnienie tętnicze w dzień nie różniło się pomiędzy grupami, natomiast minimalne ciśnienie skurczowe i rozkurczowe oraz MAPn były istotnie mniejsze w grupie z większym spadkiem nocnym.

Wyniki badanych parametrów przepływu w naczyniach gałki ocznej i oczodołu pomiędzy grupami w zależności od wysokości nocnego spadku ciśnienia zestawiono w tabeli III. Wielkość przepływu skurczowego i rozkurczowego oraz indeks oporu naczyniowego w tętnicy ocznej i środkowej siatkówki różniły się istotnie między grupami, z wyjątkiem SPCA-EDV i SPCA-RI.

**Tabela I.** Dane kliniczne i demograficzne dla całej grupy, podgrup *non-dippers* i *dippers* oraz porównanie między grupami  
**Table I.** Clinical and demographical data for whole group, subgroups *non-dippers* and *dippers* and comparison between to subgroups

	Razem	<i>Non-dippers</i>	<i>Dippers</i>	p
Liczba	69	35	34	NS
Wiek (lata)	$55,4 \pm 15,9$	$60,03 \pm 14,51$	$50,56 \pm 16,12$	NS
Płeć (K/M)	49 K 20 M	22 K 13 M	27 K 7 M	
IOPd [mm Hg]	$16,4 \pm 2,49$	$15,82 \pm 2,72$	$17,0 \pm 2,11$	NS
IOPn [mm Hg]	$16,41 \pm 2,68$	$15,88 \pm 2,79$	$16,94 \pm 2,4$	NS
OPPd [mm Hg]	$79,14 \pm 9,23$	$78,53 \pm 9,87$	$79,29 \pm 8,66$	NS
OPPn [mm Hg]	$67,76 \pm 9,74$	$71,71 \pm 9,5$	$63,71 \pm 8,31$	< 0,001
RNFL [ $\mu$ m]	$118,74 \pm 27,01$	$129,72 \pm 20,87$	$108,17 \pm 28,44$	0,008
VFD (%)	$33,77 \pm 18,0$	$24,28 \pm 14,15$	$42,06 \pm 17,54$	< 0,0001

RNFL (retinal nerve fiber layer) — grubość włókien nerwowych; NS — nieistotne statystycznie; objaśnienia pozostałych skrótów w tekście

**Tabela II.** Wartości ciśnienia tętniczego w ABPM w całej grupie i w podgrupach *non-dippers* i *dippers* oraz porównanie między grupami

**Table II.** The value of blood pressure in ABPM in whole group, subgroups *non-dippers* and *dippers* and comparison between to subgroups

	Razem	<i>Non-dippers</i>	<i>Dippers</i>	p
SBP śr. [mm Hg]	$128,23 \pm 11,4$	$130,21 \pm 12,0$	$126,21 \pm 10,66$	NS
DBP śr. [mm Hg]	$76,84 \pm 6,7$	$77,40 \pm 7,44$	$76,26 \pm 5,89$	NS
SBP min. [mm Hg]	$89,79 \pm 12,09$	$94,23 \pm 12,54$	$85,24 \pm 9,85$	< 0,001
DBP min. [mm Hg]	$48,50 \pm 7,44$	$52,66 \pm 7,73$	$44,23 \pm 3,94$	< 0,0001
MAPd [mm Hg]	$95,73 \pm 8,53$	$94,65 \pm 9,28$	$96,85 \pm 7,65$	NS
MAPn [mm Hg]	$84,36 \pm 8,45$	$88,06 \pm 8,56$	$80,56 \pm 6,51$	< 0,0001
NBPF (%)	$11,36 \pm 5,98$	$6,49 \pm 2,33$	$16,39 \pm 4,11$	< 0,0001

NS — nieistotne statystycznie; objaśnienia pozostałych skrótów w tekście

W tabeli IV zawarto analizę korelacji między NBPF a parametrami przepływu w naczyniach gałki ocznej, która wykazała ujemne i istotne statystycznie korelacje we wszystkich badanych parametrach. Wykazano również istotne zależności pomiędzy NBPF a RNFL, VFD oraz OPPn.

W tabeli V przedstawiono korelację między parametrami przepływu w naczyniach ocznych a wartościami OPPd, OPPn, RNFL i VFD.

Wykazano istotne statystycznie zależności między przepływem skurczowym, rozkurczowym w tętnicy ocznej i środkowej siatkówki a ciśnieniem perfuzji nocnej, grubością włókien nerwowych i ubytkiem w polu widzenia.

Na rycinach 1 i 2 przedstawiono istotne statystycznie zależności między NBPF a parametrami przepływu: OA-RI, CRA-EDV. Na rycinie 3 zobrazowano zależności między NBPF a ubytkiem w polu widzenia ( $r = 0,63$ ). Na rycinie 4 pokazano ujemną korelację między NBPF a OPPn. Na rycinach 5–6 przedstawiono zależność między OA-EDV i CRA EDV

a ubytkiem w polu widzenia. Ryciny 7–8 obrazują zależność między OA-EDV i CRA-EDV a OPPn.

## Dyskusja

Podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe jest od dawna uznawane za główny czynnik ryzyka rozwoju jaskry, a jego kontrola jest najważniejszym elementem leczenia tego schorzenia. Zwrócono jednak uwagę, że u części chorych pomimo skutecznego obniżenia ciśnienia wewnątrzgałkowego nie udaje się zatrzymać postępującego uszkodzenia jaskrowego, co może wskazywać na istotną rolę innych, niezwiązanych z ciśnieniem wewnątrzgałkowym czynników ryzyka u tych pacjentów [2, 3]. Istnieją dowody na rolę komponenty naczyniowej w patogenezie jaskry, w tym zmian hemodynamicznych [16, 17]. W nielicznych publikacjach zwrócono uwagę, że w grupie chorych z progresją jaskry mimo odpowiedniego obniżania IOP przepływ w naczyniach siatkówki, naczy-

**Tabela III.** Parametry przepływu w naczyniach ocznych w całej grupie i w podgrupach *non-dippers* i *dippers* oraz porównanie między grupami

**Table III.** Parameters of the flow in vessels of the eyeball in whole group, subgroups *non-dippers* and *dippers* and comparison between to subgroups

	Razem	<i>Non-dippers</i>	<i>Dippers</i>	p
OA-PSV [cm/s]	28,21 ± 10,54	33,38 ± 8,89	22,89 ± 9,49	< 0,0001
OA-EDV [cm/s]	8,50 ± 4,99	11,2 ± 3,93	5,71 ± 4,44	< 0,0001
OA-RI	0,75 ± 0,18	0,68 ± 0,15	0,83 ± 0,17	< 0,0001
CRA-PSV [cm/s]	12,13 ± 3,94	13,93 ± 3,46	10,27 ± 3,57	< 0,0001
CRA-EDV [cm/s]	4,75 ± 1,87	5,96 ± 1,38	3,49 ± 1,45	< 0,0001
CRA-RI	0,64 ± 0,12	0,58 ± 0,09	0,70 ± 0,11	< 0,0001
SPCA-PSV [cm/s]	10,65 ± 2,06	10,90 ± 2,34	10,39 ± 1,73	< 0,03
SPCA-EDV [cm/s]	4,94 ± 1,61	5,13 ± 1,33	4,75 ± 1,86	NS
SPCA-RI	0,55 ± 0,16	0,56 ± 0,15	0,54 ± 0,17	NS

NS — nieistotne statystycznie; objaśnienia pozostałych skrótów w tekście

**Tabela IV.** Korelacje między NBPF a parametrami przepływu w naczyniach gałki ocznej i parametrami zaawansowania jaskry w całej grupie pacjentów

**Table IV.** Correlations between NBPF and parameters of the flow in vessels of the eyeball and parameters of glaucoma progression in whole group

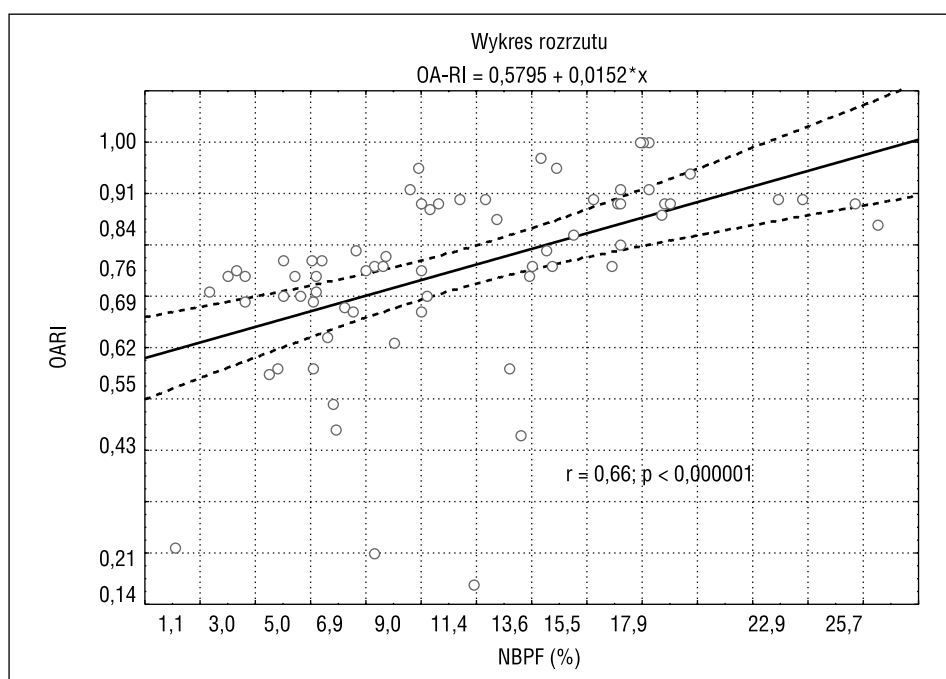
	OA-PSV [cm/s]	OA-EDV [cm/s]	CRA-PSV [cm/s]	CRA-EDV [cm/s]	SPCA-PSV [cm/s]	SPCA-EDV [cm/s]
NBPF (%)	-0,58 p < 0,001	-0,65 p < 0,001	-0,55 p < 0,001	-0,69 p < 0,001	-0,29 p = 0,02	-0,26 p = 0,03
	RNFL [ $\mu$ m]	VFD (%)	OPPd [mm Hg]	OPPn [mm Hg]	IOPd [mm Hg]	IOPn [mm Hg]
NBPF (%)	-0,33 p = 0,005	0,64 p < 0,001	NS	-0,41 P < 0,001	NS	NS

NS — nieistotne statystycznie; objaśnienia pozostałych skrótów w tekście

**Tabela V.** Korelacje między parametrami przepływu w naczyniach ocznych a wartościami OPPd, OPPn, RNFL, VFD**Table V.** Correlations between parameters of the flow in vessels of the eyeball and value of OPPd, OPPn, RNFL, VFD

OPPd [mm Hg]	OPPn [mm Hg]	RNFL [ $\mu$ m]	VFD (%)	
OA-PSV [cm/s]	NS	0,3 p = 0,01	0,36 p = 0,002	-0,63 p < 0,001
OA-EDV [cm/s]	NS	0,46 p < 0,001	0,25 p = 0,04	-0,60 p < 0,001
OA-RI	NS	NS	NS	0,54 p < 0,001
CRA-PSV [cm/s]	NS	0,29 p = 0,01	0,37 p = 0,002	-0,53 p < 0,001
CRA-EDV [cm/s]	NS	0,45 p < 0,00p	0,33 p = 0,006	-0,58 p < 0,001
CRA-RI	NS	-0,23 p < 0,05	NS	0,39 p < 0,001
SPCA-PSV [cm/s]	NS	0,41 p < 0,001	NS	NS
SPCA-EDV [cm/s]	NS	0,23 p < 0,05	NS	NS
SPCA-RI	NS	NS	0,25 p = 0,04	NS

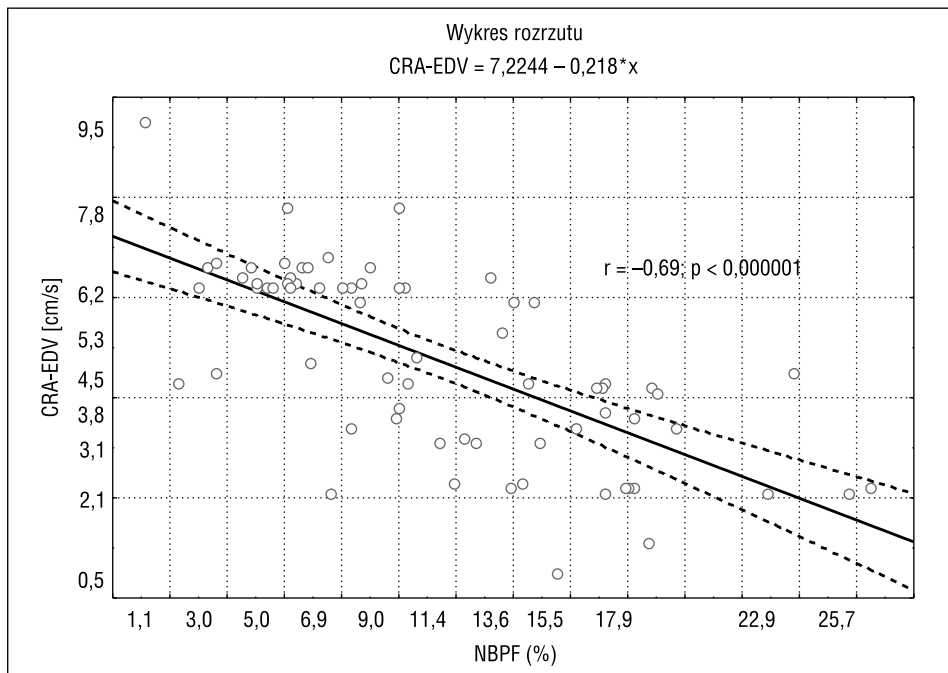
NS — nieistotne statystycznie; objaśnienia pozostałych skrótów w tekście

**Rycina 1.** Korelacja między nocnym spadkiem ciśnienia a indeksem oporu naczyniowego w tętnicy ocznej**Figure 1.** Correlation between night blood pressure fall and vascular resistance index in ophthalmic artery

niówki i tarczy nerwu wzrokowego jest wolniejszy w porównaniu ze zdrowymi osobami [16, 18–20]. Wykazano także, że zmiany hemodynamiczne mogą niezależnie od ciśnienia wewnątrzgałkowego wpływać na uszkodzenie nerwu wzrokowego, a zaburzenia naczyniowe u części chorych są najistotniejsze w patogenie uszkodzenia jaskrowego [16, 18–20].

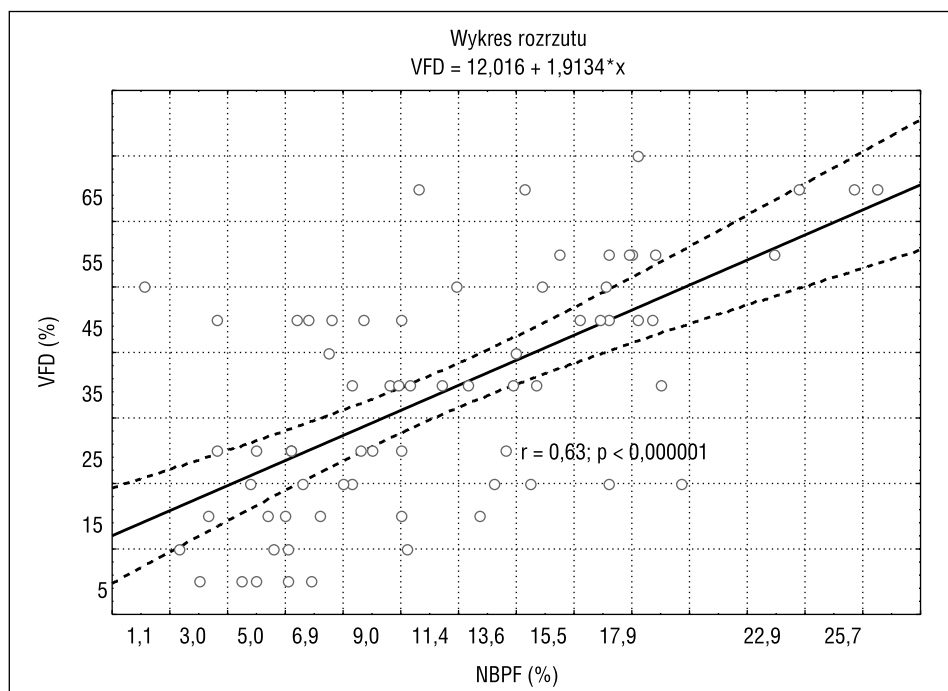
Związek AH z progresją jaskry został potwierdzony w kilku badaniach epidemiologicznych, na których podstawie określono iloraz szans rozwoju POAG w AH w zakresie 1,55–2,1 [21–24]. Wynik

badania *Blue Mountain Eye Study* wskazał AH jako czynnik rozwoju jaskry niezależny od wpływu na ciśnienie wewnątrzgałkowe [25]. Wpływ samego podwyższonego ciśnienia skurczowego na postęp choroby jest jednak złożony i nie do końca wyjaśniony. Nadciśnienie tętnicze jest chorobą przewlekłą, która indukuje zmiany w małych naczyniach o charakterze stwardnienia, prowadząc do wzrostu oporu obwodowego i w konsekwencji uszkodzenia narządów [26–28]. W badaniu *Barbados Incidence Study of Eye Diseases I* (BISED I)



**Rycina 2.** Korelacja między nocnym spadkiem ciśnienia a przepływem rozkurczowym w tętnicy środkowej siatkówki

**Figure 2.** Correlation between night blood pressure fall and end-diastolic velocity in central retinal artery

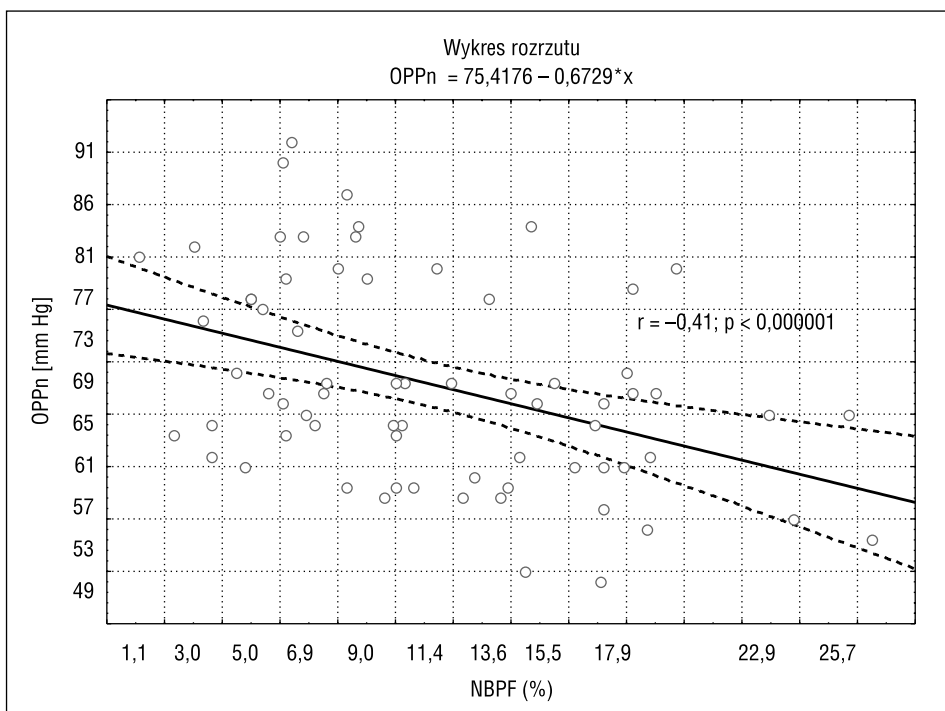


**Rycina 3.** Korelacja między nocnym spadkiem ciśnienia a ubytkiem w polu widzenia

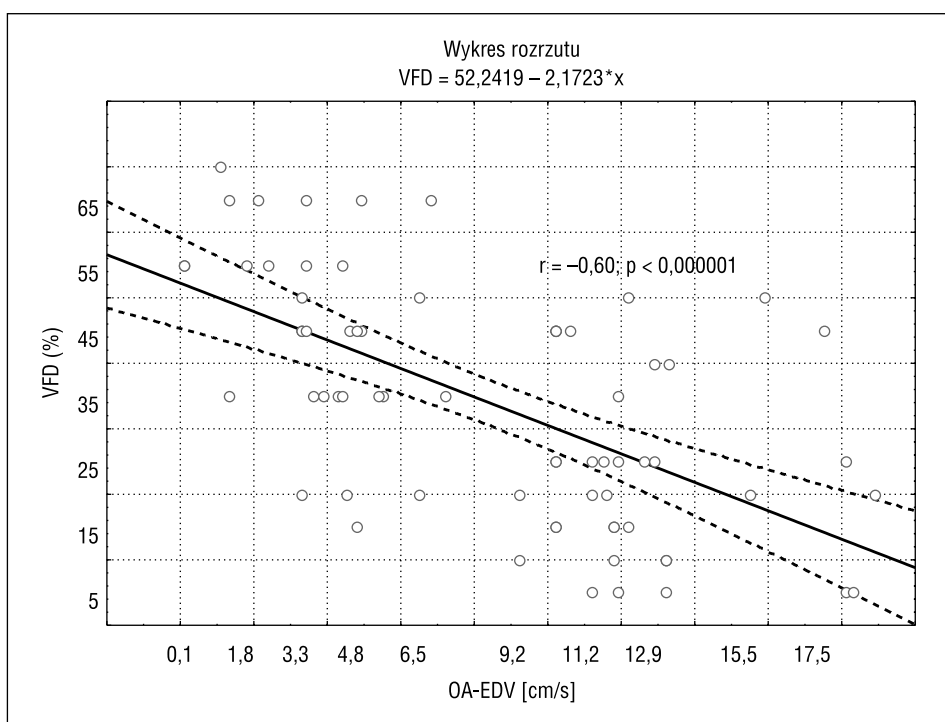
**Figure 3.** Correlation between night blood pressure fall and loss in visual field

wykazano odwrotną korelację między AH a ryzykiem wystąpienia POAG. W ciągu 4-letniej obserwacji u chorych z AH istniało o połowę mniejsze ryzyko rozwoju jaskry w porównaniu z chorymi

z niskim ciśnieniem systemowym, niezależnie od wieku [29]. Również wynik badania BISED II wykazał tendencję spadającego ryzyka rozwoju jaskry wraz ze wzrostem ciśnienia tętniczego [30].



**Rycina 4.** Korelacja między nocnym spadkiem ciśnienia a nocnym ciśnieniem perfuzji  
**Figure 4.** Correlation between night blood pressure fall and nocturnal ocular perfusion pressure

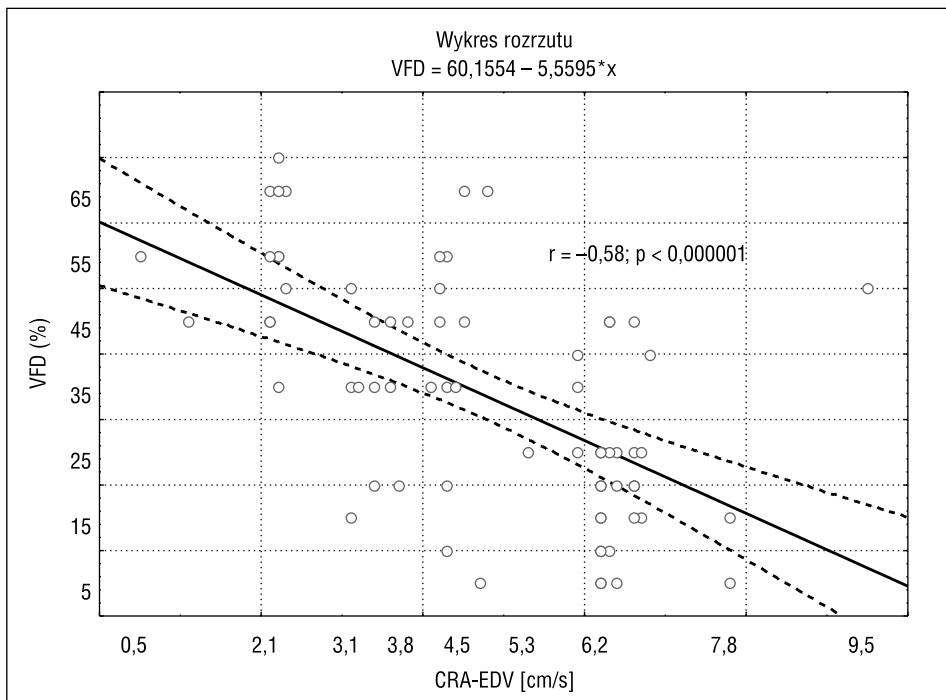


**Rycina 5.** Korelacja między przepływem rozkurczowym w tętnicy ocznej a ubytkiem w polu widzenia  
**Figure 5.** Correlation between end-diastolic velocity in ophthalmic artery and loss in visual field

Wyniki kilku badań analizujących wpływ systemowego ciśnienia krwi na występowanie jaskry wskazują, że także niedociśnienie jest czynnikiem

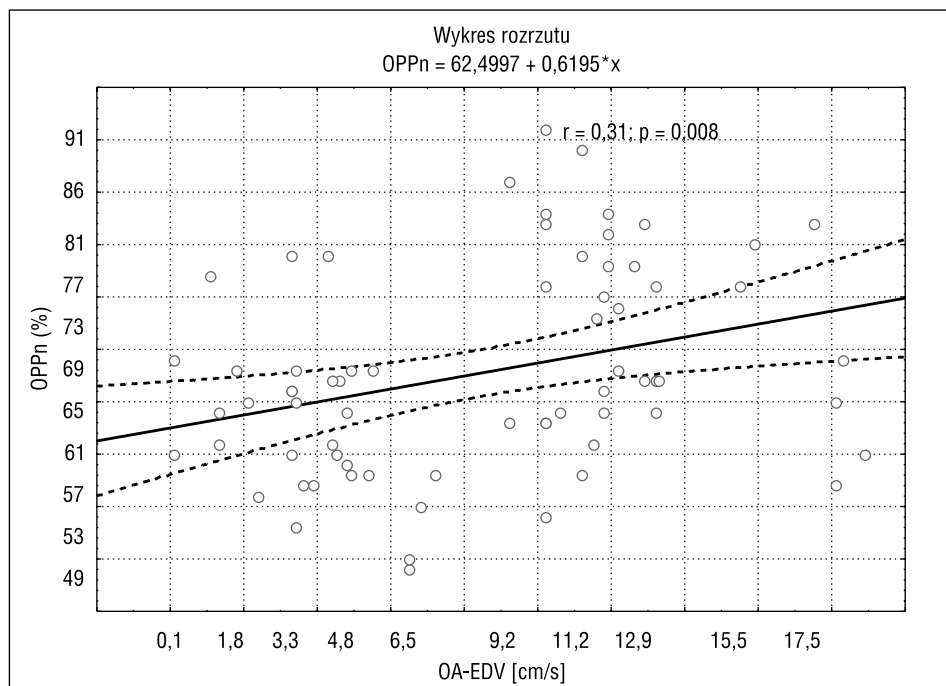
ryzyka rozwoju zmian jaskrowych, sugerując nawet, że znacznie istotniejszym niż AH [14, 31–33]. Niedociśnienie może prowadzić do zmniejszenia ciśnie-





**Rycina 6.** Korelacja między przepływem rozkurczowym w tętnicy środkowej siatkówki a ubytkiem w polu widzenia

**Figure 6.** Correlation between end-diastolic velocity in central retinal artery and loss in visual field

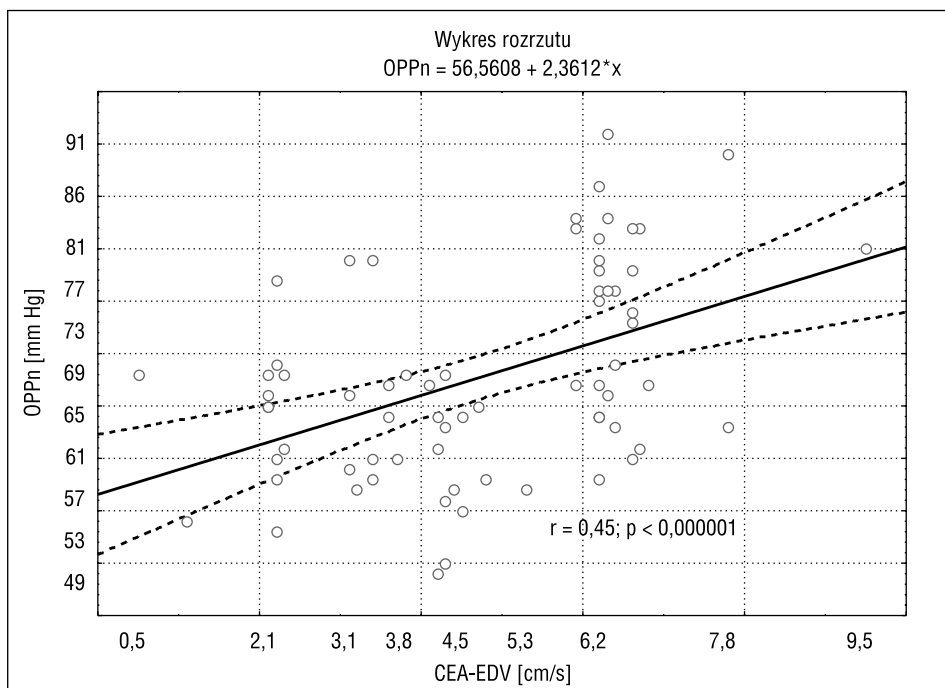


**Rycina 7.** Korelacja między przepływem rozkurczowym w tętnicy ocznej a nocnym ciśnieniem perfuzji

**Figure 7.** Correlation between end-diastolic velocity in ophthalmic artery and nocturnal ocular perfusion pressure

nia perfuzji w naczyniach ocznych i wywoływać zmiany o charakterze jaskrowym [17]. W badaniu *Thessaloniki Eye Study* zaobserwowano, że obniżenie DBP

do wartości nieprzekraczających 90 mm Hg w trakcie leczenia AH skutkuje zmianami w obrębie tarczy nerwu wzrokowego, nawet u chorych bez jaskry [34].



**Rycina 8.** Korelacja między przepływem rozkurczowym w tętnicy środkowej siatkówki a nocnym ciśnieniem perfuzji

**Figure 8.** Correlation between end-diastolic velocity in central retinal artery and nocturnal ocular perfusion pressure

Obserwacje autorów niniejszej pracy dotyczą chorych, u których potwierdzono w pomiarach metodą tradycyjną i ABPM właściwą kontrolę ciśnienia tętniczego. Ocena ciśnienia wewnątrzgałkowego w badanej populacji wykazała również skuteczną terapię jaskry. W kilku pracach analizowano podobną grupę chorych. U części pacjentów doszło do szybkiej progresji jaskry, a jedynym wytłumaczeniem tego faktu były spadki nocne ciśnienia tętniczego [35–40].

W związku z tym podzielono chorych na dwie grupy: *non-dippers* — z nocnymi spadkami ciśnienia tętniczego mniejszymi niż 10% w stosunku do wartości ciśnienia w ciągu dnia i *dippers* — z ponad 10-procentowymi spadkami ciśnienia. Na uwagę zasługuje poczyniona obserwacja dotycząca procentowego udziału pacjentów z tych dwóch grup w badanej populacji chorych z AH i POAG — odsetki chorych ze spadkami do 10% i powyżej były prawie równe. Nie potwierdzono zatem doniesień mówiących o nocnych spadkach ciśnienia tętniczego powyżej 20% dotyczących większości chorych z jaskrą (92% chorych) [41]. W badanej populacji jedynie u 4 pacjentów (5,7% wszystkich badanych) występowały spadki nocne na takim poziomie. Należy podkreślić, że ciśnienia mierzone metodą tradycyjną, jak również wartości średniego ciśnienia w ciągu dnia oceniane w ABPM nie różniły się istotnie w obu grupach. Średnie minimalne wartości ciśnienia skurczowego i ciśnienia

rozkurczowego w godzinach nocnych były znacznie niższe w grupie *dippers* niż *non-dippers* (odpowiednio 94/53 mm Hg i 85/44 mm Hg). W podgrupie *dippers* zarówno ubytek w polu widzenia ( $42 \pm 17,5\%$ ), jak i grubość włókien nerwowych ( $108,17 \pm 28,4$  mm) różniły się istotnie w odniesieniu do grupy ze spadkiem nocnym do 10% (odpowiednio ubytek w polu  $24 \pm 14\%$  i grubość  $129,7 \pm 20,8$  mm). W dotychczasowym piśmiennictwie ścierają się rozbieżne poglądy co do znaczenia wielkości nocnego spadku ciśnienia na postęp jaskry. Graham i Drance wykazali większą progresję uszkodzeń jaskrowych u chorych ze spadkiem nocnym powyżej 10% (*dippers*) w porównaniu z grupą *non-dippers* [40], co jest w opozycji do badań Tokunaga i wsp., którzy obserwowali związek między nocnym spadkiem ciśnienia a progresją ubytku w polu widzenia jedynie u chorych *non-dippers* i *extreme dippers* (NBPF > 20%) [42].

Wyniki autorów pracy nie wykazały różnic istotnych w zakresie IOP dziennego, nocnego i OPP dziennego pomiędzy badanymi grupami, stwierdzono natomiast istotną różnicę w zakresie OPP nocnego odpowiednio dla *non-dippers* 71,7 mm Hg w stosunku do 63,7 mm Hg dla *dippers*. Wyniki *Barbados Eye Study* wskazują, że rozkurczowe ciśnienie perfuzji jest najbardziej stałym naczyniowym czynnikiem ryzyka rozwoju jaskry [43]. Analiza *Baltimore Eye Survey* wykazała, że niskie rozkurczowe ciśnienie

nie perfuzji jest ściśle związane z występowaniem POAG, zwłaszcza gdy jego wartość jest niższa niż 50 mm Hg [14]. W innym badaniu wartość OPP rozkurczowego zwiększająca ryzyko rozwoju jaskry była już na poziomie poniżej 70 mm Hg [23]. Może to oznaczać, że w odniesieniu do chorych *dippers* z AH i POAG zbyt duże obniżanie ciśnienia systemowego może powodować niezamierzony efekt destrukcyjny w obrębie nerwu wzrokowego. Wyniki innego badania są zbieżne z takim wnioskowaniem, ponieważ u chorych z upośledzoną autoregulacją krążenia ocznego i towarzyszącym podwyższonym IOP spadek ciśnienia systemowego oraz towarzyszące mu obniżenie OPP prowadziły do niedokrwienia i uszkodzenia nerwu wzrokowego [44].

Pośrednią przyczyną szybkiego postępu jaskry mogą być potwierdzone w naszym badaniu wysokie wartości wskaźników oporu i zmniejszony przepływ w fazie skurczu i rozkurczu w ocenianych naczyniach, wykazane również przez Kaisera i wsp. [45]. Istnieją doniesienia świadczące, że występuje zależność między przepływem krwi przez siatkówkę a zmianami w zakresie tarczy nerwu wzrokowego [46–51].

W badanych grupach chorych znamienne różnice w perfuzji naczyń były w największym stopniu zależne od ciśnień minimalnych oraz MAP nocnego. Autorzy pracy wykazali, że zarówno przepływ skurczowy, jak i przepływ rozkurczowy w tętnicy ocznej i tętnicy środkowej siatkówki były istotnie mniejsze w grupie chorych *dippers*. Jest to zgodne z wynikami pracy Gherghel i wsp., którzy wykazali wpływ dużego spadku ciśnienia w godzinach nocnych na parametry hemodynamiczne w naczyniach gałki ocznej [52]. Przepływ w tych tętnicach odpowiada między innymi za unaczynienie tarczy nerwu wzrokowego. Znacznie zmniejszony przepływ krwi w tych naczyniach, a zwłaszcza dwukrotnie mniejszy przepływ rozkurczowy w tętnicy ocznej w grupie chorych *dippers* może prowadzić do niedokrwienia nerwu i jego zmian degeneracyjnych. Uzyskane wyniki wskazują, że NBPF powyżej 10% powoduje spadek PSV w tętnicy ocznej o 50%, a EDV o 100% w stosunku do grupy *non-dippers*. Tłumaczy to patomechanizm zjawiska opisanego wcześniej przez innych autorów, którzy wykazali, że hipotonia nocna może powodować niedokrwienie nerwu wzrokowego [53]. Niekorzystny wpływ niskiego nocnego ciśnienia na progresję jaskry potwierdzają wykazane przez autorów pracy istotne zależności między wielkością spadku ciśnienia rozkurczowego w nocy a przepływem krwi przez tętnicę oczną i środkową siatkówki. Potwierdzają to również obserwacje Grunwald i wsp., którzy udowodnili dodatnią korelację między przepływem krwi przez naczynia zaopatrujące nerw wzro-

kowy a ciśnieniem tętniczym, wnioskując jednocześnie, że leczenie hipotensyjne prowadzi do pogorszenia przepływu krwi przez nerw wzrokowy [54]. Wykazali oni także, że przepływ ten jest o 29% mniejszy u osób z jaskrą w porównaniu ze zdrowymi, natomiast u osób z nieleczonym AH przepływ ten się normalizuje. W ciągu 5-letniej obserwacji potwierdzono wpływ częstości spadków ciśnienia nocnego na pogorszenie pola widzenia [40]. W niniejszym badaniu obserwowano również istotne zależności między perfuzją w tętnicy ocznej i środkowej siatkówki a grubością włókien nerwowych i wielkością ubytku pola widzenia. Wykazano bezpośrednią statystycznie istotną ujemną korelację pomiędzy minimalnym ciśnieniem rozkurczowym w nocy a wielkością ubytku pola widzenia ( $r = -041$ ;  $p < 0,001$ ), co jest zbieżne z opublikowanymi wynikami badań Galassi i wsp. Wykazali oni, że u chorych z niskim rozkurczowym przepływem krwi oraz dużym współczynnikiem oporu w tętnicy ocznej obserwowano większy postęp ubytków w polu widzenia [55]. Otrzymane przez autorów tej pracy dane potwierdzają doniesienia innych autorów, że niskie ciśnienie systemowe obserwowane na przykład we wstrząsie może powodować zmiany w nerwie wzrokowym podobne do wywołanych jaskrą [13, 56]. Autorzy po raz pierwszy udowodnili zależność między wielkością spadku ciśnienia tętniczego w nocy a zmniejszeniem grubości włókien nerwowych. Powyższe opisane zależności w przekonujący sposób sugerują znaczenie nadmiernych spadków ciśnienia tętniczego w szybkiej progresji jaskry. Wytyczne hipertensjologiczne zalecają obniżenie ciśnienia tętniczego do wartości 130–140/80–90 mm Hg. Jednocześnie w badaniach epidemiologicznych i klinicznych przekonano, że u chorych z nadciśnieniem, u których ciśnienie w godzinach nocnych jest niższe o 10 i więcej procent w stosunku do wartości w ciągu dnia, znacznie rzadziej dochodzi do powikłań sercowo-naczyniowych. Niniejsze obserwacje wskazują na możliwość progresji jaskry u osób z AH, u których terapia hipotensyjna znormalizowała wartości ciśnienia i u których wartości ciśnienia w ciągu nocy znacznie się obniżają. Nie można również wykluczyć niekorzystnego wpływu niektórych leków hipotensyjnych stosowanych przez chorych. Wyniki tego badania sugerują istnienie krzywej J wskazującej na zwiększenie liczby powikłań u chorych z nadmiernie obniżonym ciśnieniem tętniczym. Nakazuje to zachować ostrożność w agresywnej terapii hipotensyjnej u osób z AH i jaskrą lub zagrożonych tym schorzeniem. Obecność epizodów hipotonii nocnej powinna być brana pod uwagę już przy włączaniu systemowego leczenia hipotensyjnego w celu utrzymania jak najlepszej perfuzji

krwi przez nerw wzrokowy. Pojedyncze doniesienia wskazują, że leczenie hipotensyjne jest bezpieczniejsze, jeśli nie zaleca się stosowania leków na noc, szczególnie jeśli ich mechanizm opiera się na obwodowej wazodylatacji [57]. Analiza autorów pracy po raz pierwszy wykazała, że niskie ciśnienie tętnicze w godzinach nocnych istotnie zmniejsza przepływ krwi przez naczynia gałki ocznej, powoduje zmiany degeneracyjne nerwów i jednocześnie koreluje z wielkością ubytku pola widzenia. Konieczne są dalsze, wielośrodkowe badania, których wyniki określą bezpieczne wartości minimalnego ciśnienia rozkurczowego u chorych z nadciśnieniem tętniczym i jaskrą.

## Wnioski

1. Stwierdzenie u chorego z jaskrą i dobrze kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym spadku nocnego powyżej 10% wiąże się z większym ubytkiem pola widzenia i większą degeneracją włókien nerwu wzrokowego, co może być wynikiem zmniejszonej perfuzji przez tętnicę oczną i środkową siatkówki w tej grupie chorych.

2. Do czynników ryzyka progresji jaskry otwartego kąta należy zaliczyć zbyt niskie nocne ciśnienie perfuzji, minimalne ciśnienie rozkurczowe poniżej 45 mm Hg oraz zmniejszenie przepływu krwi w naczyniach ocznych.

3. Wykazane przez autorów pracy zależności nakazują unikanie nadmiernego obniżania ciśnienia tętniczego u chorych z jaskrą i nadciśnieniem tętniczym i wskazują na konieczność dalszych badań dotyczących określenia docelowych wartości ciśnienia systemowego w tej grupie chorych.

4. Uzyskane wyniki wskazują na konieczność wykonywania w tej grupie chorych badania ABPM i określenie wielkości spadku nocnego ciśnienia.

## Streszczenie

**Wstęp** Fizjologiczny spadek ciśnienia systemowego w trakcie snu i efekt hipotensyjny leków może prowadzić do obniżenia perfuzji w naczyniach gałki ocznej i rozwoju neuropatii nerwu wzrokowego. Celem pracy była ocena przepływu krwi w naczyniach gałki ocznej oraz zmian w nerwie wzrokowym u chorych z nadciśnieniem tętniczym i jaskrą pierwotną otwartego kąta.

**Materiał i metody** Badanie przeprowadzono na grupie 69 chorych z jaskrą i leczonym, kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym. U wszystkich chorych

przeprowadzono badanie podmiotowe, przedmiotowe i dobowy pomiar ciśnienia tętniczego. W badaniu okulistycznym oceniono grubość włókien nerwowych oraz ubytki w polu widzenia. Wielokrotnie w ciągu doby badano ciśnienie śródgałkowe. W usg-doppler oceniono prędkość skurczową, końcowo-rozkurczową oraz indeks oporu naczyniowego w tętnicach: ocznej, środkowej siatkówki oraz rzęskowych tylnych krótkich. Ze względu na wartość nocnego spadku ciśnienia (NBPF) wydzielono dwie grupy: *non-dippers* (NBPF  $\leq$  10%) i *dippers* (NBPF > 10%).

**Wyniki** W grupie *dippers* wykazano istotnie niższe wartości ciśnienia perfuzji, mniejszą grubość włókien nerwowych oraz większy ubytek w polu widzenia. Wykazano istotne statystycznie zależności między przepływem skurczowym, rozkurczowym w tętnicy ocznej i środkowej siatkówki a ciśnieniem perfuzji nocnej, grubością włókien nerwowych i ubytkiem w polu widzenia.

**Wnioski** Spadek nocny ciśnienia powyżej 10% wiąże się z większym ubytkiem pola widzenia i większą degeneracją włókien nerwu wzrokowego, co może wynikać ze zmniejszonej perfuzji w tętnicy ocznej i środkowej siatkówki. Do czynników ryzyka progresji jaskry można zaliczyć zbyt niskie ciśnienie perfuzji w nocy, minimalne ciśnienie rozkurczowe poniżej 45 mm Hg oraz zmniejszenie przepływu krwi w naczyniach gałki ocznej i oczodołu. Wykazane zależności nakazują unikanie nadmiernego obniżania ciśnienia tętniczego u chorych z jaskrą i nadciśnieniem tętniczym i wskazują na konieczność dalszych badań dotyczących określenia docelowych wartości ciśnienia systemowego w tej grupie chorych. Uzyskane wyniki wskazują na konieczność wykonywania w tej grupie chorych całodobowego pomiaru ciśnienia tętniczego i określenie wielkości spadku nocnego ciśnienia.

**słowa kluczowe:** nadciśnienie tętnicze, jaskra, *dippers*, *non-dippers*, spadek nocny ciśnienia tętniczego, neuropatia nerwu wzrokowego, przepływ w tętnicy ocznej i środkowej siatkówki  
*Nadciśnienie Tętnicze 2010, tom 14, nr 2, strony 128–141.*

## Piśmiennictwo

1. Wilson R., Martone J. Epidemiology of chronic open-angle glaucoma. W: Ritch R., Shields M., Krupin T. The Glaucomas. Wyd. 2. St. Louis, Mosby 1996: 753–768.
2. Kitazawa Y., Horie T., Aoki S., Suzuki M., Nishioka K. Untreated ocular hypertension: a long term prospective study. Arch. Ophthalmol. 1977; 95: 1180–1184.
3. Martinez-Bello C., Chauhan B.C., Nicoleta M.T. Intraocular pressure and progression of glaucomatous visual field loss. Am. J. Ophth. 2000; 129: 302–308.

4. Jampol L.M., Board R.J., Maumence A.E. Systemic hypotension and glaucomatous changes. *Am. J. Ophthalmol.* 1978; 85: 154–159.
5. Hayreh S.S. The optic nerve circulation in health and disease. *Exp. Eye Res.* 1995; 61: 259–272.
6. Plange N., Kaup M., Daneljan L., Predel H.G., Remky A., Arend O. 24-h blood pressure monitoring in normal tension glaucoma: night-time blood pressure variability. *J. Hum. Hypert.* 2006; 20: 137–142.
7. Choi J., Joeng J., Cho H. i wsp. Effect of nocturnal blood pressure reduction on circadian fluctuation of mean ocular perfusion pressure: a risk factor for normal tension glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2006; 47: 831–836.
8. Coca A. Circadian rhythm and blood pressure control: physiological and pathophysiological factors. *J. Hypertens.* 1994; 12 (supl. 5): 13–21.
9. O'Brien E.O., Sheridan J., O'Malley K. Dippers and nondippers. *Lancet* 1988; 2: 397–399.
10. Roman M.J., Pickering T.G., Schwartz J.E., Cavallini M.C., Pini R., Devereux R.B. Is the absence of nocturnal fall in blood pressure (nondipping) associated with cardiovascular target organ damage? *J. Hypertens.* 1997; 15: 969–978.
11. Harris A., Sergott R.C., Spaeth G.L., Katz J.L. Color Doppler analysis of ocular vessel blood velocity in normal tension glaucoma. *Am. J. Ophthalmol.* 1994; 118: 642–649.
12. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. i wsp. Management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension/European Society of Cardiology. 2007 guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens.* 2007; 25 (6): 1105–1187.
13. Drance S.M., Sweeney V.P., Morgan R.W., Feldman F. Studies of factors involved in the production of low tension glaucoma. *Arch. Ophthalmol.* 1973; 89: 457–465.
14. Tielsch J.M., Katz J., Sommer A., Quigley H.A., Javitt J.C. Hypertension, perfusion pressure and primary open glaucoma. *Arch. Ophthalmol.* 1995; 113: 216–221.
15. Hulsman C.A., Vingerling J.R., Hofman A., Witteman J.C., de Jong P.T. Blood pressure, arterial stiffness and open angle glaucoma: the Rotterdam Study. *Arch. Ophthalmol.* 2007; 125: 805–812.
16. Wolf S. Retinal hemodynamics using scanner laser ophthalmoscopy and hemorheology in chronic open angle glaucoma. *Ophthalmology* 1993; 100: 1561–1566.
17. Gasser P. Why study vascular factor in glaucoma? *Internat. Ophthalmol.* 1999; 22: 221–225.
18. Duijm H.F., Vandenberg T.J., Greve E.L. Choroidal hemodynamics in glaucoma. *Br. J. Ophthalmol.* 1997; 81: 735–742.
19. Prunte C.H., Flammer J. Choroidal angiography findings in patients with glaucoma-like visual field defects. *Perimetry Update 1988/1989. Amstelveen Kugler and Ghedini 1989: 325–327.*
20. Ulrich C.H. Störung der peripapillären Mikrozirkulation bei Glaukompatienten. *Ophthalmologie* 1993; 90: 45–50.
21. Leighton D.A., Phillips C.I. Systemic blood pressure in open-angle glaucoma, low tension glaucoma and the normal eye. *Br. J. Ophthalmol.* 1972; 56: 447–453.
22. Dielmans I., Vingerling J.R., Algra D., Hofman A., Grobbee D.E., de Jong P.T. Primary open-angle glaucoma, intraocular, and systemic blood pressure in the general elderly population: the Rotterdam Study. *Ophthalmology* 1995; 102: 54–60.
23. Bonomi L., Marchini G., Maraffa M., Bernardi P., Morbio P., Varotto A. Vascular risk factors for primary open angle glaucoma: the Egna Neumarkt Study. *Ophthalmology* 2000; 107: 1287–1293.
24. Mitchell P., Lee A.J., Rochtchina E., Wang J.J. Open-angle glaucoma and systemic hypertension: the Blue Mountains Eye Study. *J. Glaucoma* 2004; 13: 319–323.
25. Mitchell P., Smith W., Attebo K., Wang J.J. Prevalence of age-related maculopathy in Australia: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 1995; 102: 1450–1460.
26. Francois J., Neetens A. The deterioration of the visual field in glaucoma and the blood pressure. *Doc. Ophthalmol.* 1970; 28: 70–109.
27. Gramer E., Tausch M. The risk of profile of the glaucomatous patient. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 1995; 6: 78–88.
28. Rouhiainen H.J., Terasvirta M.E. Hemodynamic variables in progressive and non-progressive low tension glaucoma. *Acta Ophthalmol.* 1990; 68: 34–36.
29. McLeod S.D., West S.K., Quigley H.A., Fozard J.L. A longitudinal study of the relationship between intraocular and blood pressures. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1990; 30: 2361–2366.
30. Leske M.C., Wu S.Y., Hennis A., Honaken R., Nemesure B. BESs Study Group. Risk factors for incident open-angle glaucoma: Barbados Eye Studies. *Ophthalmology* 2008; 115: 85–93.
31. Bayer A.U., Keller O.N., Ferrari F. i wsp. Association of glaucoma with neurodegenerative diseases with apoptotic cell death: Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Am. J. Ophthalmol.* 2002; 133: 135–137.
32. Wilson M.R., Hertzmark E., Walker A.M. i wsp. A case control study of risk factors in open angle glaucoma. *Arch. Ophthalmol.* 1987; 105: 1066–1071.
33. Wong T., Mitchell P. The eye study in hypertension. *Lancet* 2007; 369: 425–435.
34. Topouzis F., Coleman A.L., Harris A. i wsp. Association of blood pressure status with the optic disc structure in non glaucoma subjects: the Thessaloniki Eye Study. *Am. J. Ophthalmol.* 2006; 142: 60–66.
35. Pache M., Flammer J. A sick eye in a sick body? Systemic findings in patients with primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 1984; 91: 1690–1694.
36. Hayreh S.S., Zimmerman M.B., Podhajsky P., Aylward W.L. Nocturnal arterial hypotension and its role in optic nerve head and ocular ischemic disorders. *Am. J. Ophthalmol.* 1994; 117: 603–624.
37. Bechettille A., Bresson-Dumont H. Diurnal and nocturnal blood pressure drops in patients with focal ischemic glaucoma. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 1994; 232: 675–679.
38. Graham S.L., Drance S.M., Wijsman K., Douglas G.R., Mikelberg F.S. Ambulatory blood pressure monitoring in glaucoma. The nocturnal dip. *Ophthalmology* 1995; 102: 61–69.
39. Meyer J.H., Brandi-Dohrn J., Funk J. Twenty four hour blood pressure monitoring in normal tension glaucoma. *Br. J. Ophthalmol.* 1996; 80: 864–867.
40. Graham S.I., Drance S.M. Nocturnal hypotension: role in glaucoma progression. *Surv. Ophthalmol.* 1999; 43: 10–16.
41. Muzyka M., Niżankowska M.H., Kozirowska M., Zajac-Pytrus H. Występowanie nocnej hipotonii tętniczej u chorych na jaskrę pierwotną otwartego kąta z normalnym ciśnieniem. *Klinika Oczna* 1997; 99: 109–114.
42. Tokunaga T., Kashiwagi K., Tsumura T., Taguchi K., Tsukahara S. Association between nocturnal blood pressure reduction and progression of visual field defect in patients with primary open glaucoma or normal tension glaucoma. *Jpn. J. Ophthalmol.* 2004; 48: 380–385.

43. Leske M.C. Incidence of open angle glaucoma: the Barbados Eye Studies. The Barbados Eye Group. Arch. Ophthalmol. 2001; 119: 89–98.
44. Deokule S., Weinreb R.N. Relationship among systemic blood pressure, intraocular pressure and open angle glaucoma. Can. J. Ophthalmol. 2008; 43: 302–307.
45. Kaiser H.J., Schoetzau A., Stumpfig D., Flammer J. Blood flow velocities of the extraocular vessels in patients with high-tension and normal tension primary open glaucoma. Am. J. Ophthalmol. 1997; 123: 320–327.
46. Logan J.F., Rankin S.J., Jackson A.J. Retinal blood flow measurements rim damage in glaucoma. Br. J. Ophthalmol. 2004; 88: 1049–1054.
47. Plange N. Papillare Fullungsdefekte in Fluoreszein Angiographien bei Glaukom-Eine retrospektive klinische Studie. Klinische Monatsblätter fuer Augenheilkunde 2001; 218: 214–221.
48. Galassi F., Nuzzaci G., Sodi A., Casi P., Vielmo A. Color Doppler imaging in evaluation of nerve blood supply in normal and glaucomatous subjects. Int. Ophthalmol. 1992; 16: 237–276.
49. Yamazaki Y., Hayamizu F. Analysis of ophthalmic arterial flow by color Doppler imaging in glaucomatous eyes (in Japanese). Nippon Ganka Gakkai Zasshi 1994; 98: 1115–1120.
50. Nicolea M.T., Walman B.E., Buckley A.R., Drance S.M. Ocular hypertension and primary open-angle glaucoma: a comparative study of their retrobulbar blood flow velocity. J. Glaucoma 1996; 5: 308–310.
51. Mattheissen E.T., Zeitz O., Richard G., Klemm M. Reproducibility of blood flow velocity measurements using color decoded Doppler imaging. Eye 2004; 18: 400–405.
52. Gherghel D., Orgul S., Gugleta K., Flammer J. Retrobulbar blood flow in glaucoma patients with nocturnal over-dipping in systemic blood pressure. Am. J. Ophthalmol. 2001; 132: 641–647.
53. Hayreh S.S. Progress in the understanding of the vascular etiology of glaucoma. Curr. Opin. Ophthalmol. 1994; 5 (II): 26–35.
54. Grunwald J.E., Piltz J., Hariprasad S.M., Doupont J., Maguire M.G. Optic nerve blood flow in glaucoma: effect of systemic hypertension. Am. J. Ophthalmol. 1999; 127: 516–522.
55. Galassi F., Sodi A., Ucci F., Renieri G., Pieri B., Baccini M. Ocular hemodynamics and glaucoma prognosis: a color Doppler imaging study. Arch. Ophthalmol. 2003; 121: 1711–1715.
56. Hayreh S.S. Blood flow in optic nerve head factors that May influence it. Prog. Retin. Eye Res. 2001; 20: 595–624.
57. Hayreh S.S. Role of nocturnal arterial hypotension in the development of ocular manifestations of systemic arterial hypertension. Curr. Opin. Ophthalmol. 1999; 10: 474–482.