

Université de Montréal

**LES MANIFESTATIONS NEURO-VASCULAIRES DANS L'OEIL  
SUITE À UNE RÉDUCTION DE LA PRESSION INTRA-OCULAIRE  
CHEZ DES PATIENTS GLAUCOMATEUX**

par

Barbara Houde

École d'optométrie

Mémoire présenté à la faculté des études supérieures

En vue de l'obtention du grade de

Maîtrise ès sciences (M.Sc.)

En sciences de la vision

Juin, 1999

© Houde, 1999



3m11.214.2

WW  
5  
U58  
1999  
V.004

Université de Montréal

CHEZ DES PATIENTS GLAUCOMATEUX  
SUITE A UNE RÉDUCTION DE LA PRESSION INTRA-OCULAIRE  
LES MANIFESTATIONS NEURO-VASCULAIRES DANS L'ŒIL

par  
Barbara Houde

École d'optométrie

Mémoire présenté à la faculté des études supérieures  
En vue de l'obtention du grade de  
Maîtrise en sciences (M.Sc.)  
En sciences de la vision

juin, 1999

© Houde, 1999



Université de Montréal  
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

**LES MANIFESTATIONS NEURO-VASCULAIRES DANS L'OEIL  
SUITE À UNE RÉDUCTION DE LA PRESSION INTRA-OCULAIRE  
CHEZ DES PATIENTS GLAUCOMATEUX**

Présenté par :

Barbara Houde

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Dr Hélène Kergoat, PhD, professeur agrégé	président-rapporteur
Dr John V. Lovasik, PhD, professeur titulaire	directeur de recherche
Dr Christian Casanova, PhD, professeur agrégé	membre du jury

Mémoire accepté le : 99-09-28

## SOMMAIRE

Le glaucome est une maladie oculaire qui se manifeste par une excavation anormale à la tête du nerf optique (TNO), un amincissement de la couche de fibres nerveuses rétiniennes (CFN) et une perte de champ visuel. Les théories concernant l'étiologie du glaucome incluent une pression intra-oculaire (PIO) élevée et un flot sanguin inadéquat. Une PIO élevée comprimerait les axones des cellules ganglionnaires rétiniennes (CGR) au niveau de la TNO, ce qui entraînerait leur atrophie éventuelle et causerait ainsi un déficit au niveau du champ visuel. Selon la théorie vasculaire, une perfusion inadéquate de la TNO et de la rétine conduirait aussi à une atrophie ischémique des axones causant des dommages fonctionnels. Le vasospasme a aussi été identifié comme un facteur de risque pour le glaucome. Il peut se manifester entre autres dans la migraine, l'angine et au niveau des extrémités. Les patients ayant une tendance au vasospasme pourraient démontrer une constriction focale ou générale des vaisseaux en réponse au test de provocation au froid par exemple. Cette tendance au vasospasme pourrait être interprétée, au point de vue clinique, comme une défaillance de l'autorégulation vasculaire, ce qui pourrait expliquer les dommages ischémiques au niveau oculaire.

Traditionnellement, le diagnostic du glaucome est basé grandement sur une évaluation subjective de la tête du nerf optique et du champ visuel. Récemment, des méthodes non-invasives et objectives ont été développées pour permettre au clinicien-chercheur de quantifier de fins changements au niveau de la topographie du nerf optique, de l'épaisseur de la CFN et du flot sanguin oculaire. Un des principaux objectifs de notre étude est de déterminer si ces techniques de pointe peuvent être utilisées avec fiabilité chez des sujets glaucomateux, dans un environnement clinique, pour mesurer la topographie du nerf optique, l'épaisseur des fibres nerveuses et le

flot sanguin oculaire. Le second objectif est de déterminer si ces techniques sont capables de détecter un changement dans la topographie du nerf optique, l'épaisseur des fibres nerveuses et le flot sanguin oculaire suite à une diminution de la PIO par une trabéculoplastie au laser (TPL). De plus, dans le but de cibler les sujets avec une tendance au vasospasme, nous avons mesuré le flot sanguin capillaire dans la main et l'œil simultanément, tout en performant un test de provocation au froid. Notre hypothèse étant qu'une tendance au vasospasme au niveau de la main devrait aussi être présente au niveau oculaire, ceci constituerait une preuve que le mécanisme autorégulateur vasculaire est en quelque sorte défectueux. Ceci pourrait donc expliquer les dommages ischémiques oculaires encourus.

La présente étude a été réalisée sur trente et un (31) sujets ayant déjà reçu un diagnostic de glaucome (âge moyen de  $69.1 \pm 8.3$  ans). Dans la première phase de notre étude, nous avons effectué sur vingt et un (21) sujets une batterie de tests incluant le polarimètre à balayage au laser pour mesurer l'épaisseur de la CFN, le *Heidelberg Retina Tomograph* pour mesurer la topographie de la TNO ainsi que le *Heidelberg Retina Flowmeter* pour mesurer le flot sanguin péripapillaire. Ces tests ont tous été réalisés avant et après une baisse de la PIO. Dans la seconde phase de cette étude, un test de provocation au froid a été fait sur dix (10) sujets pour évaluer leur flot sanguin capillaire dans la main avec un système de fluxmétrie au laser Doppler (Transonic Laser Doppler) pendant que la réponse dynamique du flot sanguin oculaire était enregistrée dans l'œil droit avec le *Laser Doppler Flowmeter*.

La baisse moyenne de la PIO après la TPL était de 20%. Nous n'avons pas obtenu de changements significatifs statistiquement chez notre groupe de sujets dans la topographie du nerf optique, l'épaisseur des fibres nerveuses et le flot sanguin oculaire, suite à une diminution de la PIO de 20%. Le test de provocation au froid nous a permis d'identifier deux sujets

ayant une tendance au vasospasme au niveau de la main. Par contre, ces deux sujets n'ont pas su démontrer la même tendance au niveau oculaire.

Pour nos sujets glaucomateux examinés, les nouvelles techniques de pointe ont toutes pu être réalisées sans toutefois avoir démontré de changements dans la topographie du nerf optique, l'épaisseur des fibres nerveuses et le flot sanguin oculaire après une baisse de 20% de la PIO. Une étude longitudinale peut maintenant être entreprise avec ces instruments de pointe pour évaluer, entre autre, l'effet à long terme d'une diminution de la PIO sur la topographie du nerf optique, l'épaisseur des fibres nerveuses et le flot sanguin oculaire. De futures études devraient considérer un laps de temps supérieur à un mois après la TPL avant de refaire les mesures, des sujets ayant un glaucome moins avancé ainsi qu'une diminution de la PIO plus élevée que 20% dans le but de pouvoir peut-être percevoir des changements dus à la baisse de PIO.

**Mots clés :** *épaisseur de la couche de fibres nerveuses, topographie de la tête du nerf optique, flot sanguin, test de provocation au froid, vasospasme*

## TABLE DES MATIÈRES

Identification du jury.....	ii
Sommaire.....	iii
Table des matières.....	vi
Liste des tableaux.....	viii
Liste des figures.....	ix
Liste des abréviations.....	xi
Remerciements.....	xii
1. Introduction.....	1
2. Revue de littérature.....	6
2.1. Anatomie normale de la rétine et du nerf optique humains.....	6
2.1.1. Anatomie de la rétine.....	6
2.1.1.1. Cellules ganglionnaires rétiniennes.....	6
2.1.1.2. Couche de fibres nerveuses rétiniennes.....	8
2.1.1.2.1. Principe du polarimètre à balayage au laser.....	9
2.1.2. Anatomie du nerf optique.....	13
2.2. Apport vasculaire de la rétine et du nerf optique.....	19
2.2.1. Vascularisation rétinienne.....	19
2.2.2. Vascularisation du nerf optique.....	20
2.2.3. Mesures du flot sanguin oculaire.....	25
2.3. Pathogénèse des dommages à la rétine et au nerf optique dans le glaucome.....	29
2.3.1. Site des dommages.....	30
2.3.2. Théories sur la pathogénèse du glaucome.....	34
2.3.2.1. La théorie mécanique.....	35
2.3.2.2. La théorie vasculaire.....	38
2.3.2.2.1. Hémodynamique oculaire.....	38
A) Pression de perfusion.....	39

B) Résistance vasculaire.....	40
C) Autorégulation vasculaire.....	40
2.4. Prise en charge du glaucome.....	47
2.5. Objectifs de la présente étude.....	49
2.6. Références.....	50
3. Clinical ocular neurovascular manifestations following a reduction in intraocular pressure in glaucoma patients.....	57
3.1. Abstract.....	58
3.2. Introduction.....	60
3.3. Methods.....	64
3.4. Results.....	68
<i>Pressure reduction by ALT.....</i>	68
<i>Variation in NFL thickness with pressure reduction.....</i>	69
<i>Correlating neural structure with visual function.....</i>	70
<i>Changes in ONH topography with pressure reduction.....</i>	71
<i>Peripapillary perfusion after IOP reduction.....</i>	72
<i>Hemodynamics during cold pressor test.....</i>	73
3.5. Discussion.....	76
3.6. References.....	98
4. Conclusion générale.....	101
5. Bibliographie.....	107

**LISTE DES TABLEAUX**

<b>Table I :</b>	Intraocular pressure pre and post surgical intervention for IOP management.....	84
<b>Table II :</b>	Correlation found between nerve fiber layer defects and visual fields defects.....	88
<b>Table III :</b>	Subjective and objective cup to disk ratio assessment with HRT printout.....	91

## LISTE DES FIGURES

### 1. INTRODUCTION

**Figure 1 :** Structures et fonctions étudiées..... 2

### 2. REVUE DE LITTÉRATURE

**Figure 2 :** Anatomie rétinienne..... 7

**Figure 3 :** Principe de la mesure de l'épaisseur de la couche de fibres nerveuses à l'aide du polarimètre à balayage au laser..... 11

**Figure 4 :** Correspondance entre la neuro-anatomie de la CFN et la mesure clinique à l'aide du polarimètre à balayage au laser..... 12

**Figure 5 :** Les divisions du nerf optique et les composantes neuro-vasculaires correspondantes..... 14

**Figure 6 :** Procédure utilisée lors des mesures prises à l'aide du «Heidelberg Retina Tomograph»..... 18

**Figure 7 :** Vascularisation du nerf optique..... 22

**Figure 8 :** Principe de l'effet Doppler..... 26

**Figure 9 :** Dispersion de la lumière laser par le tissu ciblé et les globules rouges sanguins en mouvement..... 28

**Figure 10 :** Les dommages sélectifs du glaucome sur le nerf optique... 31

**Figure 11 :** Les dommages du glaucome sur le nerf optique..... 32

**Figure 12 :** Théories possibles dans la pathogénèse du glaucome..... 36

**Figure 13 :** Méthode utilisée pour mesurer le flot sanguin oculaire à l'aide du «Laser Doppler Flowmeter»..... 44

**Figure 14 :** Exemple de résultats obtenus à l'aide du système LDF..... 45

### 3 CLINICAL OCULAR NEUROVASCULAR MANIFESTATIONS FOLLOWING A REDUCTION IN INTRAOCULAR PRESSURE IN GLAUCOMA PATIENTS

<b>Figure 15:</b>	Distribution of the change in IOP in 20 glaucomatous eyes	83
<b>Figure 16:</b>	“The number” pre and post Argon Laser Trabeculoplasty...	85
<b>Figure 17:</b>	Deviation from Normal.....	86
<b>Figure 18:</b>	NFL thickness average in 4 quadrants pre and post ALT...	87
<b>Figure 19:</b>	Distribution of the cup volume and C/D ratio pre/post ALT.....	90
<b>Figure 20:</b>	Peripapillary blood flow analyzed by different methods.....	92
<b>Figure 21:</b>	HRF focal area analysis vs Michelson-Erlangen global site methods for calculating blood flow obtained with the HRF scanning laser Doppler flowmeter.....	93
<b>Figure 22A:</b>	Digital blood flow in glaucoma patients during the cold pressor test.....	94
<b>Figure 22B:</b>	Ocular blood flow in glaucoma patients during the cold pressor test.....	94
<b>Figure 23:</b>	Vasospastic tendency in a glaucoma subject during the cold pressor test.....	95
<b>Figure 24:</b>	Digital blood flow in the ipsilateral and contralateral hand for one glaucoma subject.....	96
<b>Figure 25:</b>	Autoregulatory attempts in the ipsilateral hand during the cold pressor test.....	97

**LISTE DES ABRÉVIATIONS**

µm	Microns
ACR	Artère centrale rétinienne
ALT	Argon Laser Trabeculoplasty
CFN	Couche de fibres nerveuses
CGR	Cellules ganglionnaires rétiniennes
CPR	Capillaires péripapillaires radiaires
CPT	Cold pressor test
GAO	Glaucome à angle ouvert
GTN	Glaucome à tension normale
HRF	Heidelberg Retina Flowmeter
HRT	Heidelberg Retina Tomograph
IOP	Intraocular pressure
LDF	Laser Doppler flowmetry/flowmeter
NFA	Nerve Fiber Analyzer
NFL	Nerve fiber layer
NO	Nerf optique
ONH	Optic nerve head
PIO	Pression intra-oculaire
PP	Pression de perfusion
TNO	Tête du nerf optique
TPL	Trabéculoplastie au laser

## REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier le docteur John V. Lovasik, directeur de recherche, qui a su me transmettre une foule de connaissances qui me seront pour toujours utiles et qui ont déjà porté fruit. Grâce à ses commentaires constructifs, j'ai su développer un esprit plus critique, ce qui m'a permis de devenir un meilleur clinicien/chercheur. Je tiens aussi à souligner sa contribution à la conception de plusieurs des figures.

Je veux remercier également le docteur Hélène Kergoat pour avoir été disponible à maintes reprises pour répondre à mes questions.

Je tiens de plus à remercier les docteurs John V. Lovasik, Hélène Kergoat et Christian Casanova, membres du jury ayant évalué ce mémoire.

J'aimerais aussi remercier le Dr Mark Lesk pour les soins professionnels apportés aux patients et pour nous avoir référé les patients qui ont participé à notre étude. Je remercie aussi les sujets glaucomateux qui ont accepté de participer à cette étude.

Je tiens à souligner l'appui financier des organismes suivants :

- Le «Fonds de fiducie des optométristes canadiens pour l'éducation» (FFOCE) pour ses subventions de recherche ;
- Le «Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada» (NSERC) pour son support financier au docteur John V. Lovasik.

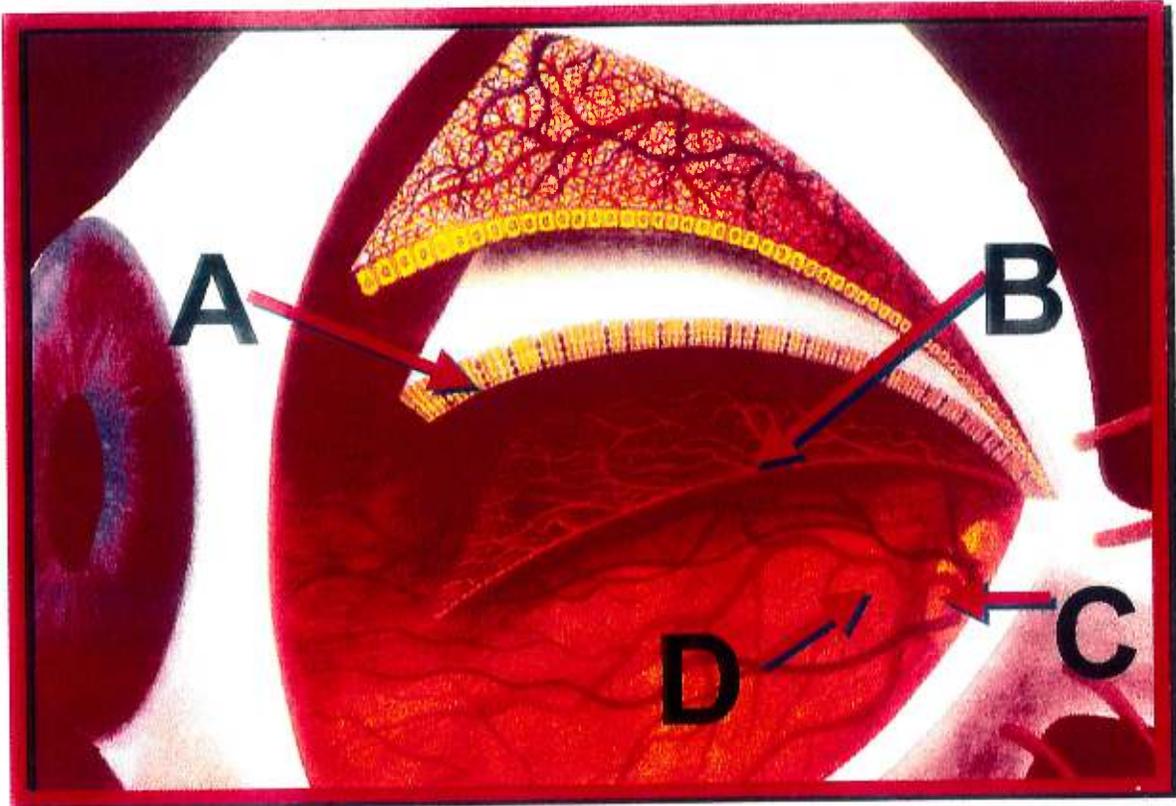
Je tiens enfin à exprimer ma gratitude envers ma famille qui a su m'appuyer tout au long de mes études, à ma consœur Catherina Ieraci pour ses maints conseils et enfin, à mon copain Kevin pour sa patience et son appui constant.

## 1. INTRODUCTION

Depuis une dizaine d'années seulement, de nouvelles méthodes non-invasives et objectives ont été développées pour nous permettre de mesurer différentes structures et fonctions oculaires, *in-vivo*, chez l'humain. Le but premier de cette étude est de déterminer si une série de tests non-invasifs et objectifs, qui mesurent la topographie de la tête du nerf optique (TNO), l'épaisseur de la couche de fibres nerveuses réiniennes (CFN) et le flot sanguin oculaire, est réalisable chez des patients étant affligés d'une maladie oculaire appelée glaucome. Le glaucome, qui conduit à une perte visuelle, se manifeste en détruisant les axones des cellules ganglionnaires qui font partie de la CFN et du nerf optique. De nos jours, on se base surtout sur la pression intra-oculaire (PIO) pour traiter le glaucome, mais les dommages oculaires continuent souvent de progresser malgré une pression sous contrôle. Notre étude a donc aussi pour but de déterminer l'effet de la PIO sur le flot sanguin oculaire, la topographie du nerf optique et l'épaisseur de la CFN et de valider la possibilité que la mesure de ces paramètres, par des instruments de pointe, soit un moyen plus efficace de prédire l'évolution du glaucome et de le contrôler afin d'en prévenir les dommages. Finalement, notre étude a tenté de vérifier le niveau d'autorégulation vasculaire, à l'aide du test de provocation au froid.

La **figure 1** présente les différentes structures et fonctions que nous avons étudiées.

Les prochains paragraphes aideront le lecteur à mieux comprendre ce qu'est le glaucome, ses différents aspects, sa prévalence et ses facteurs de risques. De plus, nous regarderons les conséquences dévastatrices qu'il a sur les patients qui en sont atteints.



### **Fig. 1 STRUCTURES ET FONCTIONS ÉTUDIÉES**

Dans notre étude, nous avons mesuré l'épaisseur de la couche de fibres nerveuses (A) à l'aide du polarimètre à balayage au laser, le flot sanguin rétinien (B) à l'aide du «Heidelberg Retina Flowmeter», la topographie du nerf optique (C) à l'aide du «Heidelberg Retina Tomograph» et l'autorégulation du flot sanguin péripapillaire à l'aide du «Laser Doppler Flowmeter».

Le glaucome est une maladie oculaire qui cause une perte de vision irréversible et qui est une des principales causes de cécité dans le monde (1). Même si le glaucome a une prévalence plus élevée chez les personnes âgées, les dommages qu'il cause touchent différentes couches de la société, avec des conséquences significatives au point de vue économique et sanitaire. Cette maladie crée donc un problème majeur au niveau de la santé publique.

Le glaucome n'est pas une maladie ayant un seul mécanisme bien défini. Le dénominateur commun de tous les types de glaucome est la neuropathie optique caractéristique, qui dérive de plusieurs facteurs de risque incluant une pression intra-oculaire élevée. Cette atrophie optique progresse lentement et est associée à une perte du champ visuel en périphérie, qui correspond à la région endommagée de la couche de fibres nerveuses et de la tête du nerf optique. En 1995 on pouvait compter 5.1 millions de cas de cécité causés par le glaucome dans le monde (1). On estime le nombre de personnes qui seront atteintes du glaucome mondialement en l'an 2000 à 67 millions, dont 6.7 millions souffriront de cécité bilatérale (2). L'Organisation Mondiale de la Santé (*World Health Organisation*) prévoit une augmentation de 2.4 millions de personnes atteintes de cette maladie par année (3), peut-être à cause de la population mondiale vieillissante.

Il existe deux principaux types de glaucome : le glaucome à angle fermé et le glaucome à angle ouvert. La majorité des glaucomes sont de type à angle ouvert (50-60%) ce qui veut dire que la jonction entre l'iris et la cornée n'est pas obstruée par la base de l'iris et que l'humeur aqueuse peut donc circuler librement. La prévalence du glaucome à angle ouvert (GAO) est influencée par la race et l'âge. Il a été montré que, pour une population de 40 ans et plus, la prévalence était de 1.0-2.1% parmi les Caucasiens et 4.7-8.8% parmi les Africains-Américains. Par contre, chez les gens de 70

ans et plus, la prévalence augmente à 3.5% chez les Caucasiens et à 12% chez les Africains-Américains (3).

Plusieurs facteurs de risque ont été associés au GAO. Le risque réfère à la probabilité de développer la maladie dans une période de temps spécifique (4). Une pression intra-oculaire élevée est certainement un des principaux facteurs de risque. L'âge et la race, ainsi que la myopie et une histoire familiale positive concernant le glaucome sont aussi des facteurs de risque pour le développement du GAO. Certaines conditions vasculaires telles le diabète et l'hypertension artérielle pourraient aussi être associées au GAO (1,4-7). De plus, la migraine et autres maladies associées à un vasospasme ont été identifiées comme facteurs de risques potentiels, surtout pour le glaucome à tension normale (8-10). Le vasospasme est du à une contraction réversible des cellules musculaires lisses de la paroi des vaisseaux et témoigne d'un déséquilibre vasomoteur ou d'une hyperactivité des muscles servant à la vasoconstriction. Une anomalie vasculaire générale en serait la cause (9). Le vasospasme pouvant perturber la fonction visuelle, lors de notre étude nous avons provoqué un vasospasme digital par un test de provocation au froid chez des patients glaucomateux, et évalué la réaction simultanée au niveau oculaire. Les personnes à risques pourraient peut-être ainsi être mieux ciblées si on réussit à trouver une association entre un vasospasme digital et oculaire.

Maintes études scientifiques ont été effectuées pour tenter de mieux comprendre le glaucome et de trouver des moyens plus efficaces pour diagnostiquer et traiter cette maladie, qui enlève la vision sournoisement et sans douleur. Il y a encore beaucoup de controverse en ce qui a trait à la pathogénèse du glaucome. Certains croient en la théorie mécanique, dans laquelle les axones meurent par compression (46), et d'autres, en la théorie vasculaire, où les axones s'atrophient secondairement à une ischémie (47). La plupart sont d'accord sur le fait que non pas un seul mais une combinaison des deux mécanismes serait en cause ou de multiples facteurs

mis ensemble (1). Une détection rapide du glaucome nous permet d'intervenir tôt dans la maladie et d'empêcher les pertes de vision.

Les sections qui suivent feront le survol de l'anatomie et de la vascularisation normale de la rétine et du nerf optique, car ce sont à ces endroits que les dommages se produisent. Ensuite, les théories sur la pathogénèse du glaucome seront présentées et auront pour but d'aider à mieux comprendre et apprécier les différents concepts qui sont mis en cause dans les dommages visuels causés par le glaucome. Enfin, les résultats de notre étude portant sur les changements, si présents, au niveau du flot sanguin oculaire, de la topographie du nerf optique et de l'épaisseur de la couche de fibres nerveuses seront présentés, ainsi que l'effet du test de provocation au froid sur le flot sanguin digital et oculaire.

## 2. REVUE DE LITTÉRATURE

Dans ce chapitre, nous présenterons l'anatomie et la vascularisation de la rétine et du nerf optique, ainsi que les théories sur la pathogénèse du glaucome.

### 2.1 ANATOMIE NORMALE DE LA RÉTINE ET DU NERF OPTIQUE HUMAINS

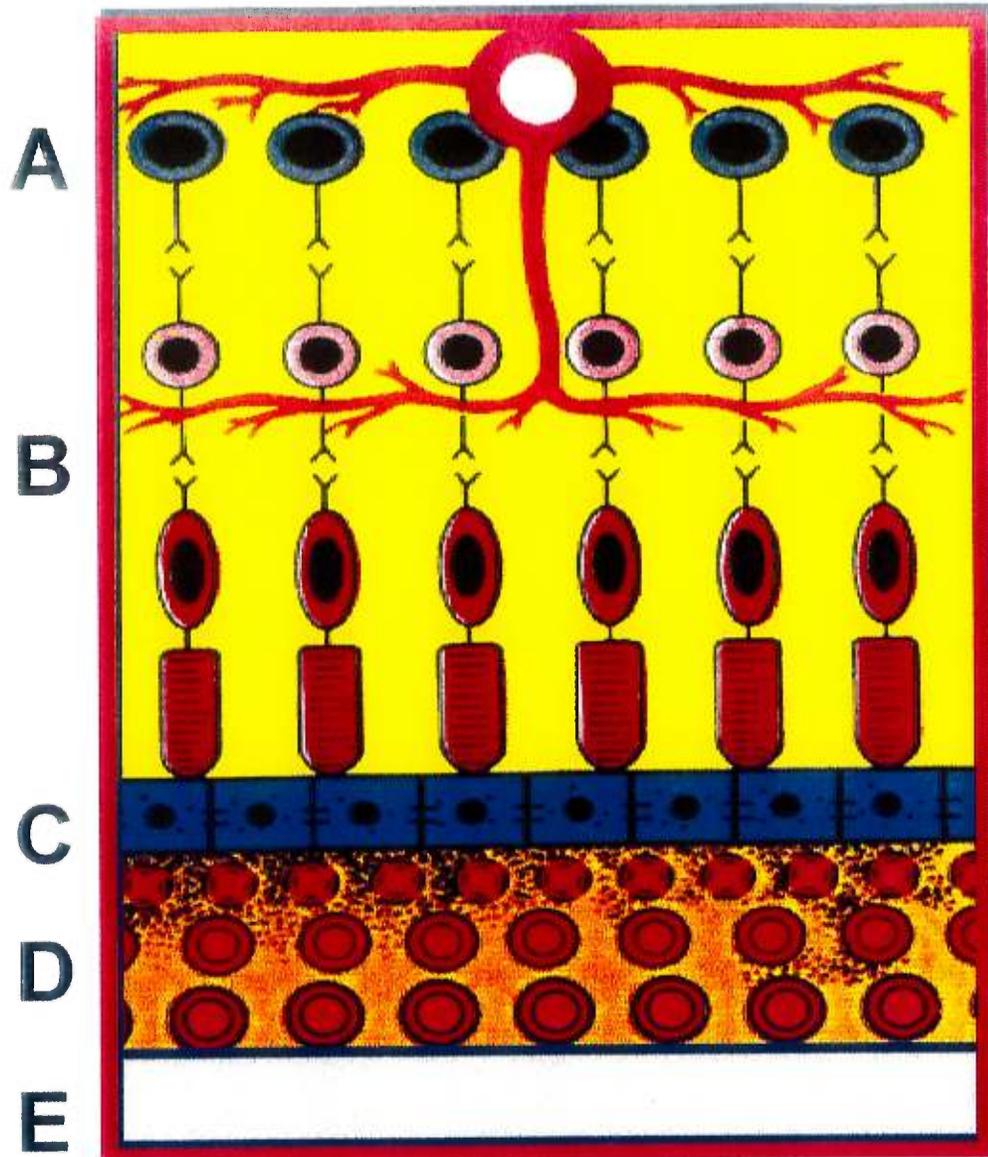
#### 2.1.1 ANATOMIE DE LA RÉTINE

La rétine se divise arbitrairement en deux parties : la rétine externe et la rétine interne. La rétine externe comprend l'épithélium pigmenté rétinien, les photorécepteurs, la membrane limitante externe, la couche nucléaire externe et la couche plexiforme externe. La rétine interne est composée de la couche nucléaire interne (cellules bipolaires, horizontales et amacrines), la plexiforme interne, la couche de cellules ganglionnaires rétiniennes (CGR), la couche de fibres nerveuses (CFN) et la membrane limitante interne. Ce sont dans les CGR et la CFN que le glaucome cause des dommages. La **figure 2** illustre les différentes couches de la rétine.

##### 2.1.1.1 CELLULES GANGLIONNAIRES RÉTINIENNES

Le glaucome est ultimement une maladie des CGR et de leurs axones. Les CGR servent à la transmission de l'information visuelle des yeux au cortex visuel. Cette information visuelle est composée d'une série de potentiels d'action qui sont transmis le long des axones des cellules ganglionnaires par la CFN, à travers le nerf optique, jusqu'au cortex visuel.

Différentes classifications de cellules ganglionnaires existent selon la présence ou l'absence de différents attributs. Plusieurs de ces distinctions



**Fig. 2 ANATOMIE RÉTINIENNE**

L'anatomie rétinienne comprend la rétine interne (A), la rétine externe (B) ainsi que la couche de cellules de l'épithélium pigmenté rétinien (C). La choroïde et la sclère sont aussi représentées en D et E respectivement.

ont été simplifiées en reconnaissant deux classes principales de CGR : les cellules ganglionnaires magno-cellulaires et parvo-cellulaires. Ces deux classes semblent fonctionner en parallèle, en communiquant simultanément différents aspects des sensations visuelles. Les cellules ganglionnaires magno-cellulaires sont des CGR plus larges et comprennent environ 10% des cellules ganglionnaires. Elles sont très peu sélectives à la couleur. Elles ont des champs récepteurs plus grands, un large diamètre axonal avec une haute vélocité de conduction et seraient plus denses en périphérie. D'autre part, les cellules ganglionnaires parvo-cellulaires sont plus petites, forment 80% des CRG et démontrent plus de sensibilité au contraste chromatique. De plus elles ont des champs récepteurs plus petits, des axones de diamètre plus étroit, une conduction nerveuse plus lente et seraient plus denses à la fovéa (11).

Les axones des cellules ganglionnaires magno- et parvo-cellulaires se projettent dans le corps géniculé latéral et forment les radiations optiques qui vont alors transporter l'information visuelle au cortex visuel dans la région occipitale du cerveau.

#### **2.1.1.2 COUCHE DE FIBRES NERVEUSES RÉTINIENNES**

La couche de fibres nerveuses comprend les axones des cellules ganglionnaires, les astrocytes, les vaisseaux rétiniens et les procès des cellules de Müller. Ces derniers forment la membrane limitante interne qui leur servira de membrane basale et qui recouvrira la surface de la CFN. L'épaisseur de la CFN augmente en allant de la périphérie au nerf optique et est plus importante aux pôles supérieur et inférieur. Les fibres nerveuses sont absentes de la région fovéale. Les astrocytes et les cellules de Müller enveloppent les fibres nerveuses et fournissent une structure permettant le support des éléments neuraux ainsi que leur nutrition. Ils recouvrent aussi, en combinaison avec les péricytes, les capillaires rétiniens pour pouvoir isoler

les CGR et leurs axones du flot sanguin rétinien. (12) La CFN faisant partie du nerf optique, toutes anomalies et maladies du nerf optique seront associées à une apparence anormale de la CFN.

La couche de fibres nerveuses étant affectée dans le glaucome, elle démontrera un amincissement significatif autour de la tête du nerf optique en comparaison avec une couche normale. Cet amincissement peut être causé par la PIO élevée qui comprime les fibres nerveuses ou simplement causé par une diminution de la quantité des fibres nerveuses suite à l'atrophie de celles-ci. Nous avons donc entre autre, lors de cette étude, mesuré l'épaisseur de la CFN chez des patients glaucomateux lorsque leur PIO était élevée, puis une seconde fois lorsque leur PIO avait été abaissée, suite à une intervention au laser. Si les fibres nerveuses étaient encore physiologiquement viables, mais seulement comprimées, et si la baisse de PIO était suffisamment grande, nous pourrions peut-être voir un épaissement de la CFN suite à la diminution de la PIO. Si, par exemple, dans les cas de glaucome avancé, les fibres affectées étaient majoritairement atrophiées ou dans les cas où le niveau de PIO initial n'était pas très élevé, il est possible que nous ne trouvions pas de différences dans l'épaisseur de la CFN.

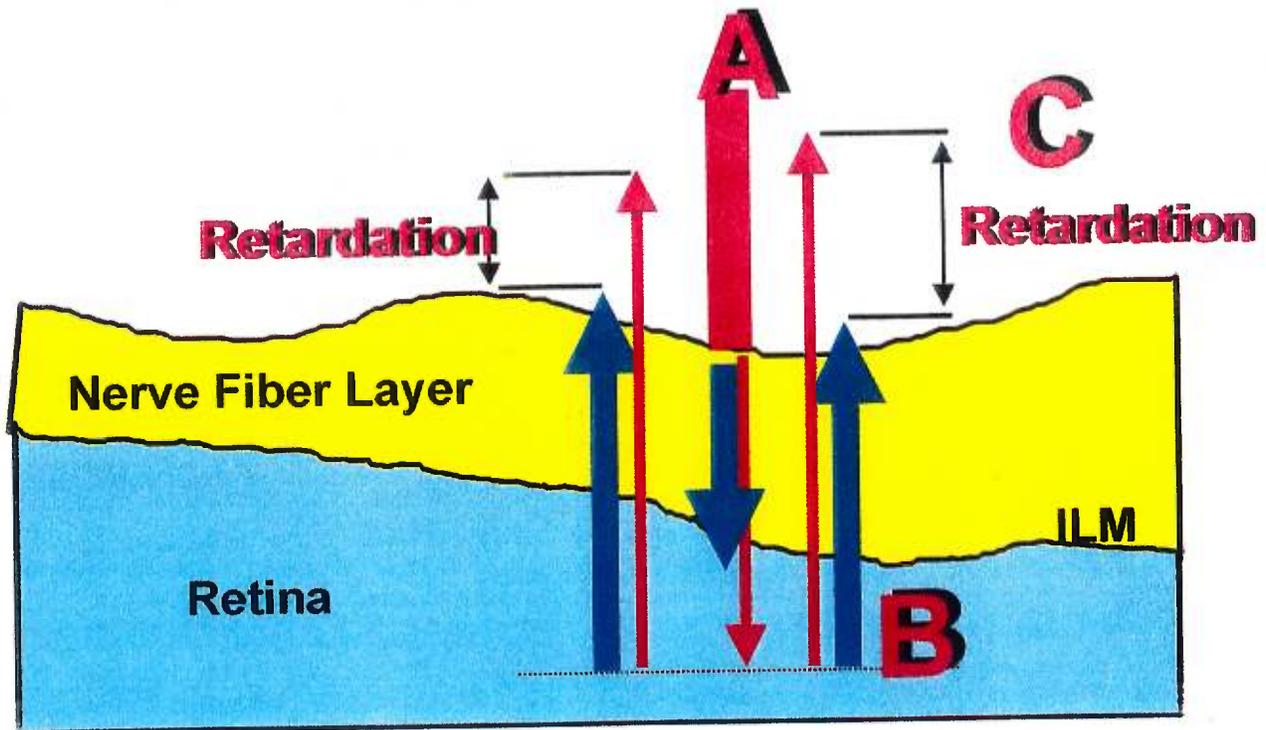
#### **2.1.1.2.1 PRINCIPE DU POLARIMÈTRE À BALAYAGE AU LASER**

Ce qui suit est une brève description du principe d'opération du polarimètre à balayage au laser (Nerve Fiber Analyzer II, Laser Diagnostic Technologies, San Diego), méthode non-invasive pour mesurer l'épaisseur de la CFN *in vivo*, que nous avons utilisé lors de notre expérience. Cet instrument est un ophtalmoscope à balayage au laser confocal qui contient un modulateur de polarisation, un compensateur pour la polarisation cornéenne, et un détecteur de polarisation (13,14). La source de lumière, qui est un faisceau au laser modulé et polarisé d'une longueur d'onde de 780

nm, est mise à foyer sur un plan de la rétine. Cette méthode est basée sur la supposition que la CFN soit biréfringente (**figure 3**), causée probablement par un arrangement parallèle des microtubules contenus dans les fibres de la CFN. Cette biréfringence causerait un changement dans la polarisation du faisceau à balayage au laser. Ce changement est aussi appelé retardement. La lumière polarisée qui pénètre la CFN biréfringente est partiellement réfléchiée par les couches profondes de la rétine. Le retardement peut être quantifié en mesurant le décalage de phase entre les faisceaux parallèles réfléchis. Ce retardement est linéairement relié à l'épaisseur et aux propriétés optiques de la CFN. La lumière qui émerge alors de l'œil est recueillie par le polarimètre à balayage au laser et est analysée par les détecteurs de polarisation. Les données brutes sont transformées en données de retardement, qui sont ensuite transformées en mesures d'épaisseur de la CFN, où chaque degré de retardement équivaut à une épaisseur de 7,4 micromètres (13,14).

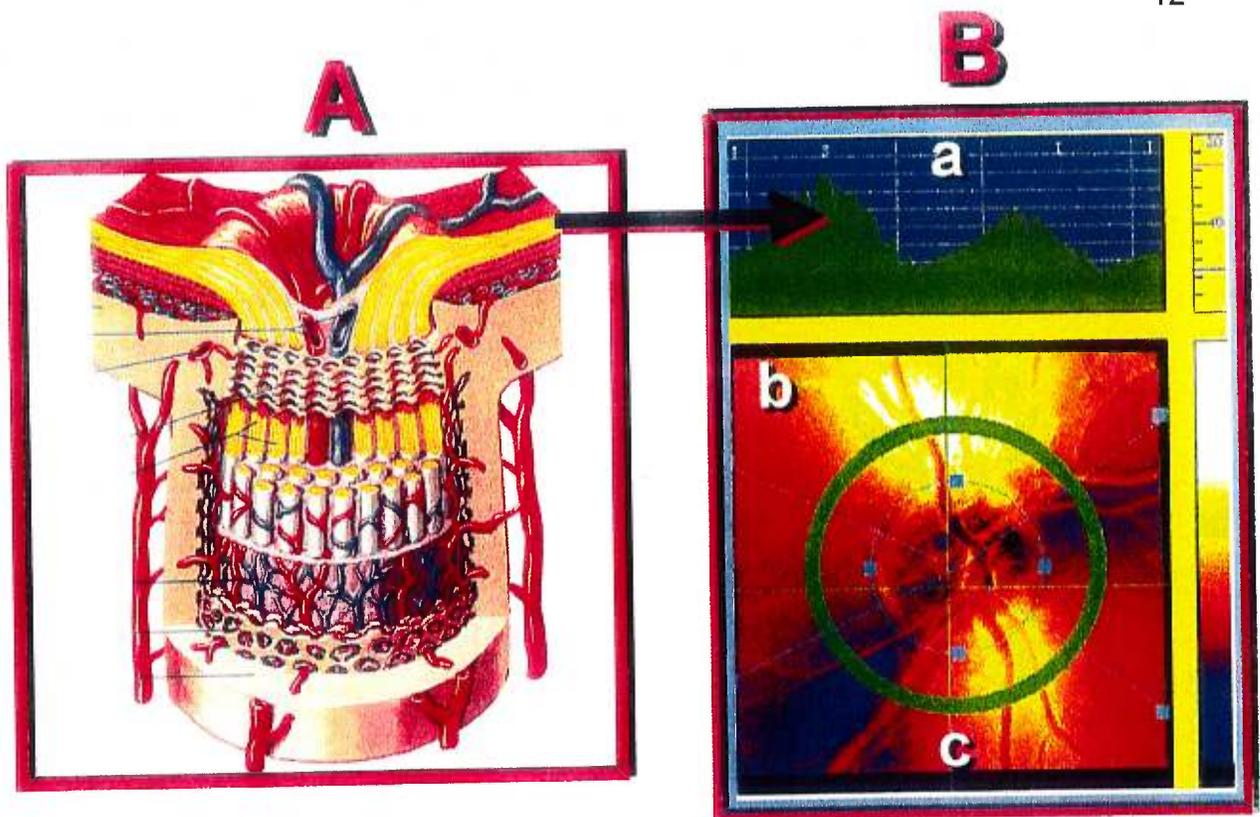
Le polarimètre à balayage au laser est donc un instrument prometteur pour la détection précoce et le suivi du glaucome. Il est important de noter par contre, que des changements anatomiques dans la CFN modifieraient les caractéristiques optiques de celle-ci, et pourraient altérer l'habileté de l'instrument à mesurer précisément les changements réels dans l'épaisseur de la CFN. Dans le glaucome, il n'y a peut-être pas que des changements réels dans l'épaisseur de la CFN, mais aussi des changements dans les propriétés physiques des fibres nerveuses, ce qui pourrait influencer aussi la précision des mesures.

La **figure 4** démontre la corrélation entre la neuro-anatomie de la CFN et la mesure clinique à l'aide du polarimètre à balayage au laser. Cette figure illustre aussi la charte en couleur qui est imprimée par le système, et qui montre l'épaisseur de la CFN sous la région indiquée par une ellipse située à 1.75 diamètres de papille du centre de la TNO.



**Fig. 3 PRINCIPE DE LA MESURE DE L'ÉPAISSEUR DE LA COUCHE DE FIBRES NERVEUSES À L'AIDE DU POLARIMÈTRE À BALAYAGE AU LASER**

- A. La biréfringence de la couche de fibres nerveuses (CFN) divise la lumière polarisée en deux rayons parallèles voyageant à différentes vitesses.
- B. Les rayons parallèles réfléchis traversent la CFN avec un décalage de phase (retardement).
- C. Le retardement dû à la différence de phase entre les rayons réfléchis est proportionnel à l'épaisseur de la CFN.



**Fig. 4 CORRESPONDANCE ENTRE LA NEURO-ANATOMIE DE LA CFN ET LA MESURE CLINIQUE À L'AIDE DU POLARIMÈTRE À BALAYAGE AU LASER**

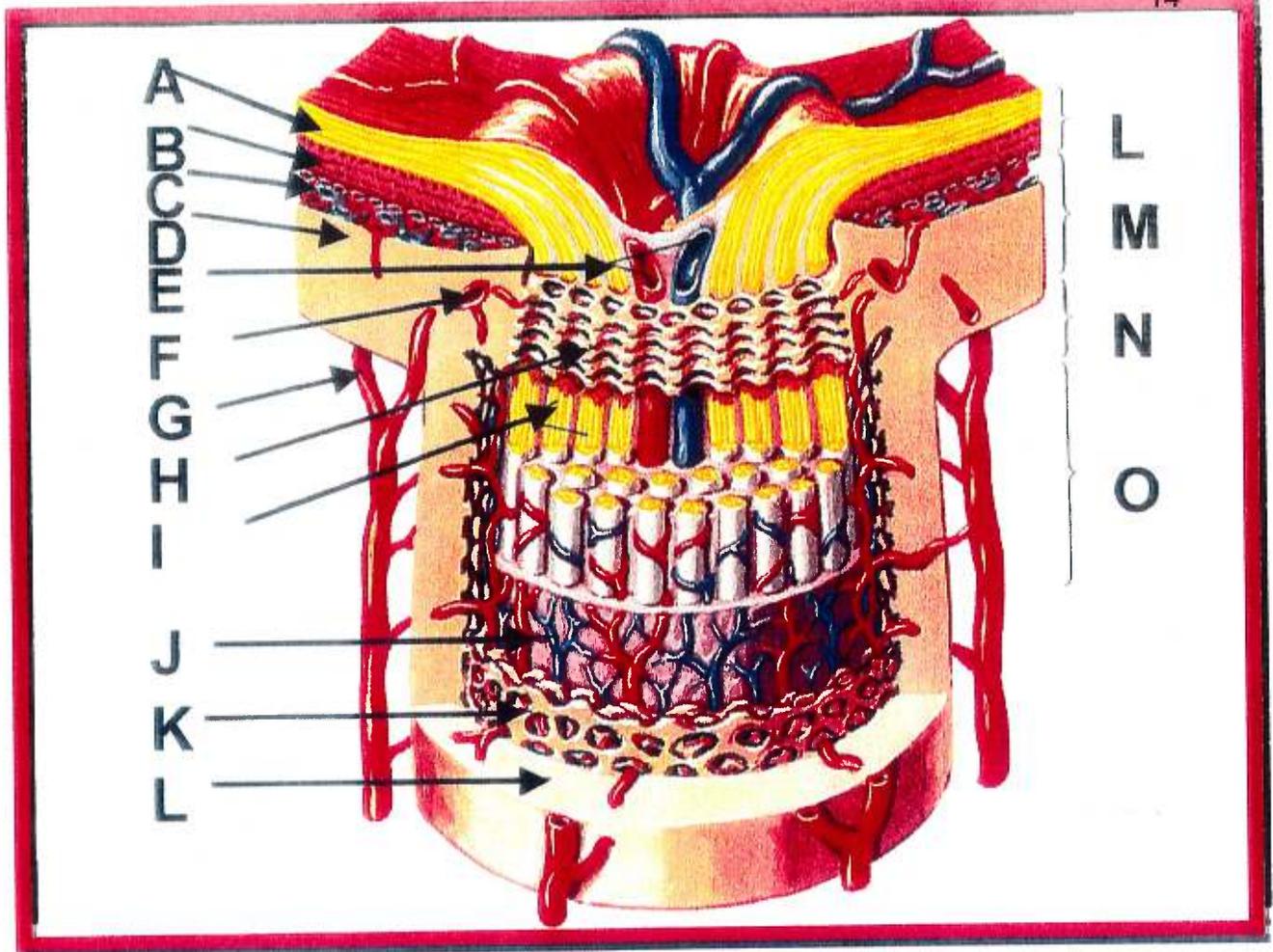
Une coupe du nerf optique (A) nous fait voir entre autre la CFN (flèche). Le profil de l'épaisseur de la CFN, telle que mesurée à l'aide du polarimètre à balayage au laser, est illustré en «a». L'épaisseur de la CFN est mesurée sous une ellipse (c) située à 1.75 diamètre de papille du centre du nerf optique. Une charte en couleur est alors imprimée (b), le bleu indiquant une CFN mince, et le blanc indiquant une CFN épaisse.

### 2.1.2 ANATOMIE DU NERF OPTIQUE

Les cellules rétiniennes ganglionnaires et leurs axones, qui se prolongent dans la CFN de la rétine, convergent de toutes les directions vers le NO. Le NO comprend donc plus d'un million d'axones provenant de la rétine qui sont regroupés en 1000 fascicules environ et forment 90% du volume tissulaire à la tête du nerf optique (TNO) (15). Ces axones, au niveau de la TNO, sont distribués d'une manière spécifique : de la rétine nasale, les fibres nerveuses voyagent directement vers le NO. Les axones qui proviennent de la rétine temporale arquent autour de la macula pour occuper la portion supéro- et inféro-temporale dans la TNO. De plus, les axones de la rétine périphérique prennent une position plus périphérique dans la TNO. Les fibres nerveuses maculaires vont directement au quadrant temporal de la TNO, formant le faisceau papillo-maculaire. Les fibres nerveuses en arc sont les plus susceptibles au dommage précoce du glaucome et sont en plus grand nombre aux pôles inférieur et supérieur.

Lorsque les fibres nerveuses voyagent à travers la CFN et la TNO, elles sont alors dépourvues de myéline, ce qui permet à la rétine d'être suffisamment transparente pour que la lumière puisse atteindre les photorécepteurs. À la surface de la TNO, les axones se courbent de manière abrupte et vont passer à travers le canal scléral fenestré, appelé lame criblée, pour ensuite quitter le globe. C'est après avoir traversé la lame criblée que les fibres nerveuses acquièrent une couche isolante de myéline.

Le NO peut être arbitrairement divisé en 4 parties qui sont les suivantes (d'antérieur à postérieur) (**figure 5**) :



### Fig. 5 LES DIVISIONS DU NERF OPTIQUE ET LES COMPOSANTES NEURO-VASCULAIRES CORRESPONDANTES

Le nerf optique se divise en quatre parties : la couche de fibres nerveuses (L), la région pré-laminaire (M), la région laminaire (N) et la région rétrolaminaire.

Les composantes neuro-vasculaires incluent : les fibres nerveuses rétiniennes (A), la rétine (B), la choroïde (C), la sclère (D), la veine et l'artère centrale de la rétine (E), le cercle de Zinn-Haller (F), l'artère ciliaire postérieure courte (G), la lame criblée (H), les faisceaux de fibres nerveuses (I), la pie-mère (J), l'arachnoïde (K) et la dure-mère (L).

a. La couche de fibres nerveuses de surface

C'est la partie la plus interne de la TNO et elle est composée principalement de neurones. Les fascicules d'axones acquièrent progressivement plus de tissu glial entre eux.

b. La région prélaminaire

C'est la portion antérieure de la lame criblée. Elle est composée de neurones et d'astrocytes, avec une augmentation de la quantité de tissu astroglial entourant les fascicules d'axones.

c. La région de la lame criblée

La lame criblée représente des couches fenestrées de tissu conjonctif et occasionnellement des fibres élastiques qui s'étendent d'un bord à l'autre de l'épaisseur du nerf optique. Elle est aussi formée de collagène alternant avec du tissu glial. Des astrocytes séparent les couches et on peut aussi les retrouver sur les ouvertures et les fascicules de neurones qui quittent l'œil à travers ces ouvertures. Les parties supérieure et inférieure de la lame criblée ont des pores plus larges, moins de tissu conjonctif et de support pour les cellules gliales comparées aux régions nasale et temporale. On peut retrouver différents types de collagène dans la lame criblée. Avec l'âge, le collagène de type I et III augmente et pourrait rendre le tissu plus rigide et moins élastique, alors que le collagène de type IV et l'élastine pourraient permettre au tissu de conserver une certaine flexibilité. Dans le glaucome, une augmentation des types I et III ferait en sorte de rendre la lame criblée plus rigide et ainsi comprimer les axones plus sévèrement et causer des dommages (16).

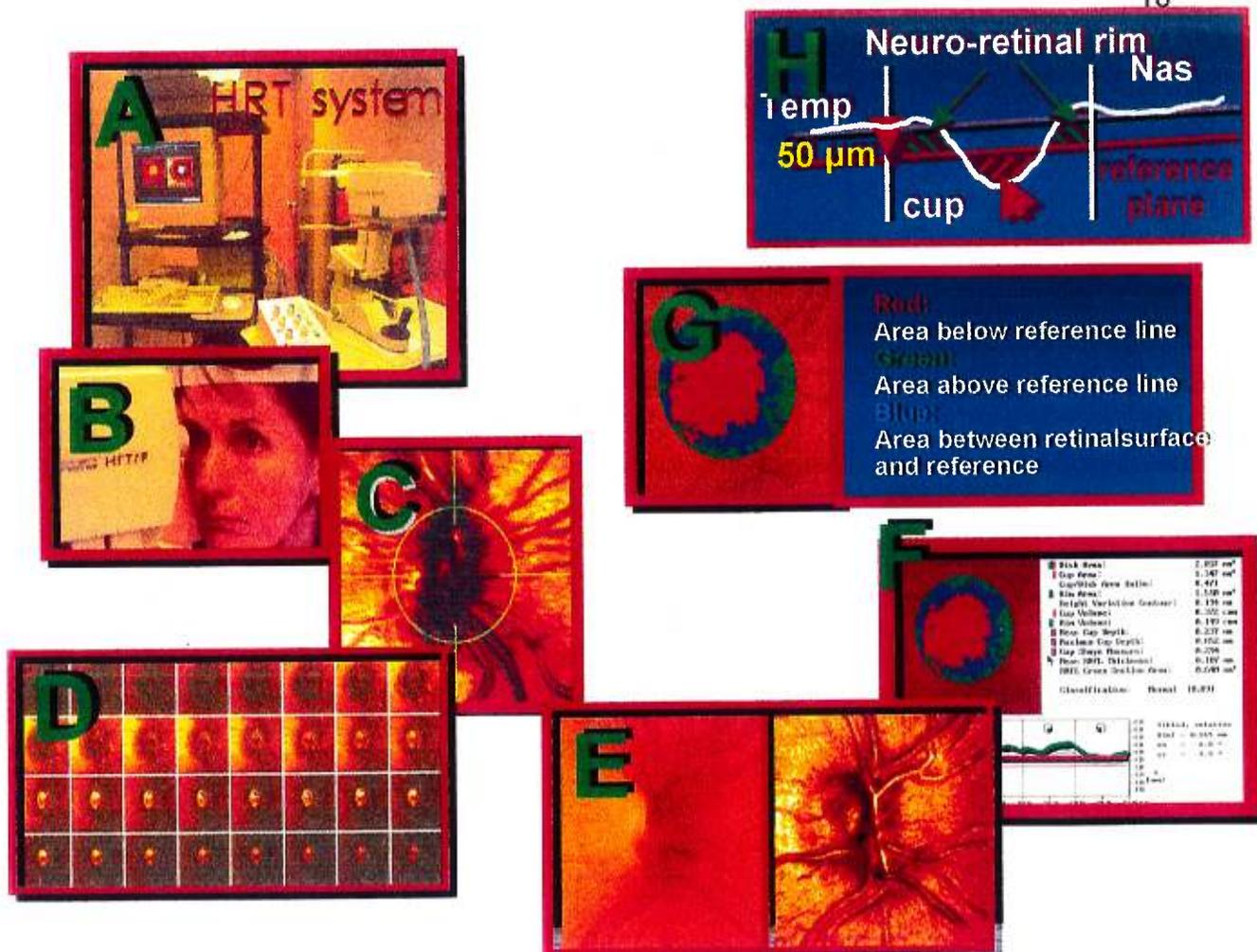
d. La région rétrolaminaire

Elle est directement derrière la lame criblée et est entourée par la dure-mère, l'arachnoïde et la pie-mère. On y trouve une diminution des astrocytes et une acquisition de myéline fournie par les oligodendrocytes.

Dans le nerf optique on retrouve un flot axoplasmique, aussi appelé transport axonal, qui réfère au mouvement du matériel (axoplasme) le long des axones, d'une manière prévisible et requérant de l'énergie. C'est un processus physiologique par lequel l'axoplasme se déplace dans les axones dans des directions orthograde (du corps cellulaire à la périphérie) et rétrograde (de la périphérie au corps cellulaire). Minckler et al. (1994) suggèrent que la fonction du transport rétrograde serait peut-être de fournir au corps cellulaire l'information venant de la périphérie comme un guide des besoins métaboliques ou de croissance et de signaler qu'il y a eu atteinte ou blessure (17).

Il est important de bien comprendre l'anatomie du NO pour pouvoir comprendre les changements qui se passent au niveau de la TNO dans le glaucome. Cliniquement, nous allons observer au niveau de la TNO un agrandissement du ratio excavation/papille, les axones étant atrophiés ou comprimés. Dans la prise en charge traditionnelle du glaucome, ce ne sont que des méthodes subjectives, telles de simples photographies de la TNO, des photographies en trois dimensions ou tout simplement une notation au dossier, qui sont utilisées pour suivre la progression du glaucome. De nouvelles techniques d'imagerie numérique, comme le *Heidelberg Retina Tomograph (HRT)*, dont nous nous sommes servis pour cette étude, nous ont permis d'avoir une méthode non-invasive très précise et objective pour suivre la progression de plusieurs paramètres de la TNO. Nous avons donc évalué si ces paramètres variaient, chez des glaucomateux, avant et après une réduction de leur PIO par une intervention au laser. Le HRT (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) est un système automatisé d'acquisition

d'images numériques et d'analyse, destiné à l'acquisition, l'enregistrement et l'analyse de la topographie tridimensionnelle du NO (18,19). Le HRT est un ophtalmoscope confocal à balayage au laser qui utilise une source d'illumination au laser ayant une longueur d'onde de 670 nm. C'est parce que ce système est confocal qu'il enregistre seulement la lumière qui origine du plan focal du laser à la rétine. Le plan focal est alors décalé dans le but d'obtenir un nombre d'images ou coupes tomographiques qui peuvent être utilisées pour bâtir la carte topographique du NO. Les images obtenues comprennent 32 images confocales équidistantes, perpendiculaires à l'axe optique. L'image topographique résultante consiste en 256 par 256 pixels, chacun étant une mesure de la hauteur à la position correspondante. L'acquisition de l'image et son traitement prennent environ 1.6 secondes. Les images confocales sont alignées pour un décalage horizontal et vertical. La somme des mesures de réflectivité le long de l'axe z pour chaque pixel est utilisée pour générer une image de réflectivité. La topographie est mesurée en micromètres à partir du plan focal de la rétine (18,19). La **figure 6 D** illustre les 32 images confocales du NO où l'image en haut et à gauche représente la première image à foyer en avant de la rétine, et l'image en bas et à droite représente la dernière image avec le laser à foyer au niveau rétrolaminaire du NO. La **figure 6 E** illustre aussi la topographie et la réflectivité des images obtenues après le traitement des 32 images confocales. Le HRT est donc un instrument avant-gardiste qui pourrait être un instrument diagnostique et pronostique important pour les cas cliniques impliquant des changements dans la topographie du nerf optique.



**Fig. 6 PROCÉDURE UTILISÉE LORS DES MESURES PRISES À L'AIDE DU "HEIDELBERG RETINA TOMOGRAPH"**

Le «Heidelberg Retina Tomograph» (A) projette une lumière laser dans la pupille du sujet (B). Le nerf optique est alors imagé et centré à l'écran (C) et une mesure peut alors être prise. Trente-deux images confocales et équidistantes sont alors obtenues (D). Après traitement des images, la topographie et la réflectivité du nerf optique sont obtenues (E).

## **2.2 APPORT VASCULAIRE DE LA RÉTINE ET DU NERF OPTIQUE**

La connaissance de l'apport vasculaire de la rétine et du nerf optique est nécessaire à une bonne compréhension de leur physiologie. L'apport vasculaire a pour but, entre autre, d'assurer la survie des neurones et donc de leurs axones. Si le flot sanguin qui circule à travers ces vaisseaux est altéré par une pression intra-oculaire trop élevée par exemple, alors les axones risquent d'être endommagés, ce qui pourrait engendrer leur mort. Certains chercheurs ont trouvé que le flot sanguin pouvait être compromis dans le glaucome (20). Dans notre étude nous avons donc décidé de mesurer le flot sanguin chez des glaucomateux avant et après avoir diminué la PIO par une chirurgie au laser. Si le flot s'améliore, celui-ci serait peut être une méthode plus précise pour suivre l'évolution du glaucome et mieux en prédire les résultats.

### **2.2.1 VASCULARISATION RÉTINIENNE**

La rétine est dotée d'un double système de nutrition. Les vaisseaux rétiniens permettent de nourrir la rétine interne et de se débarrasser de ses déchets. La rétine externe est avasculaire et reçoit sa nutrition par diffusion provenant de la choriocapillaire.

L'artère centrale de la rétine (qui est une branche directe de l'artère ophtalmique), ainsi que ses artérioles et capillaires, ont pour fonction principale la nutrition de la rétine interne. Les branches principales de l'artère centrale de la rétine mesurent environ 120  $\mu\text{m}$  de diamètre et circulent dans la CFN et la couche des CGR. Parfois, dans 20% des yeux normaux, une artère cilio-rétinienne peut exister et connecte la circulation ciliaire postérieure à la circulation rétinienne. Elle contribuerait à la nutrition de la rétine interne (21,22).

Les capillaires rétiniens sont arrangés en double couche dans la rétine. La couche superficielle de capillaires est associée à la couche de cellules ganglionnaires tandis que la couche profonde de capillaires se trouve dans la couche nucléaire interne. Le diamètre des capillaires est d'environ 5 à 6  $\mu\text{m}$  (22,23). Comme tout autre réseau de capillaires, les capillaires rétiniens assument une configuration en mailles pour assurer la perfusion adéquate de toutes les cellules rétiniennes. La couche profonde a une distance entre les capillaires de 50  $\mu\text{m}$  en moyenne et la couche superficielle 65  $\mu\text{m}$  en moyenne (21,22). Dans les zones mi-équatoriale et antérieure, où la rétine est plus mince, seulement une couche de capillaires est présente. Dans la fovéa et la rétine très périphérique, les capillaires rétiniens sont absents. Pour compenser le fait que la macula ne contienne pas de vaisseaux, le système de double couche de capillaires devient parfois triple ou quadruple dans la partie centrale de la rétine (22).

À part les deux couches de capillaires de base, un autre réseau distinct de capillaires appelé réseau superficiel péripapillaire à disposition radiaire (CPR) peut être trouvé près du NO. Ces capillaires prédominent dans les aspects supéro et inféro-temporal du pôle postérieur et suivent la distribution des fibres nerveuses en arc. Ils prennent source seulement des artérioles intrarétiniennes et non de la vascularisation du nerf optique. On peut les trouver à l'aspect interne de la CFN et ils semblent irriguer celle-ci. Ils sont donc les capillaires les plus superficiels. Les CPR tendent à suivre un parcours plutôt long et droit et ont très peu d'anastomoses avec les lits capillaires adjacents ou sous-jacents (21).

## **2.2.2 VASCULARISATION DU NERF OPTIQUE**

Beaucoup de recherches ont été faites sur l'anatomie vasculaire du NO, mais il reste néanmoins des points de controverses en ce qui concerne l'interprétation de sa fonction. Ceci dépend largement des grandes variations

du patron de flot sanguin dans la TNO entre individus (24). C'est pour cette raison que l'on peut seulement décrire un modèle général du système vasculaire de la TNO. La **figure 7** illustre la vascularisation des régions prélaminaire, laminaire et rétrolaminaire du nerf optique, ainsi que les artères piales et ciliaires postérieures courtes.

La tête du nerf optique étant divisée en 4 régions, l'apport sanguin est réparti comme suit (**figure 5 et 7**):

a. La couche de fibres nerveuses de surface

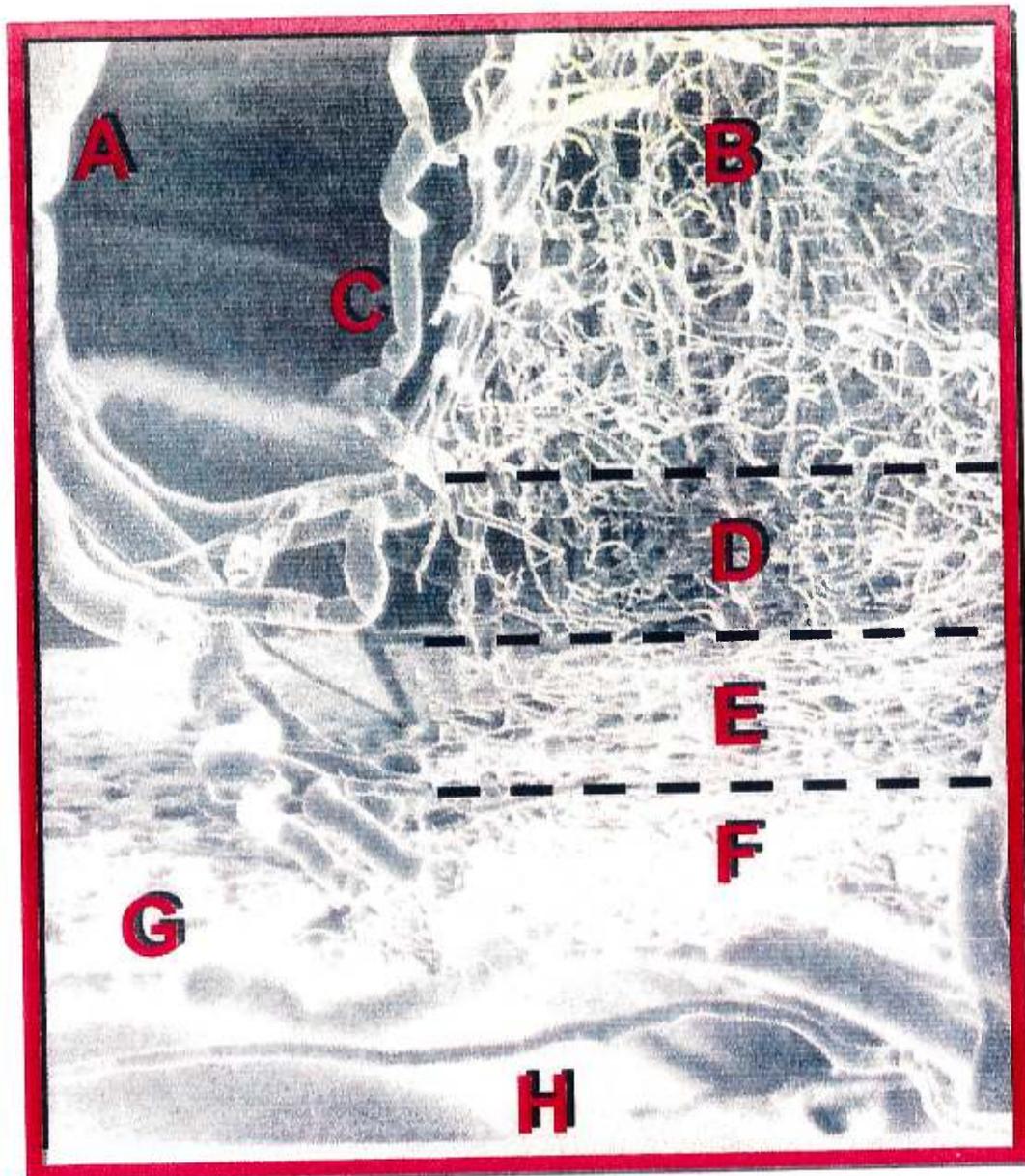
Cette région est nourrie principalement par les branches artériolaires de l'artère centrale rétinienne. Ces artéioles s'anastomosent avec les vaisseaux de la région prélaminaire et sont continues avec les capillaires rétinien péripapillaires et les CPR. Dans certains cas, la partie temporale peut être nourrie par une artère ciliaire postérieure provenant de la région prélaminaire. Lorsqu'une artère cilio-rétinienne est présente, elle nourrit la partie de la CFN correspondante.

b. La région prélaminaire

Les fascicules d'axones, entourés par le tissu glial, contiennent les capillaires. Cette région prélaminaire est exclusivement nourrie par les artères ciliaires postérieures via la choroïde péri-papillaire. L'apport sanguin de la choroïde péri-papillaire ainsi que de la TNO est de nature sectorielle (25).

c. La région de la lame criblée

Elle est nourrie par des branches des artères ciliaires postérieures courtes ou par le cercle intra-scléral de Zinn-Haller lorsqu'il est présent. Le cercle de Zinn-Haller est un anneau artériel incomplet formé dans la sclère par des anastomoses des circulations rétinienne, ciliaire postérieure et piale. Il est incertain si les personnes possédant ce cercle



**Fig. 7 VASCULARISATION DU NERF OPTIQUE**

La portion antérieure du nerf optique reçoit sa nutrition des artères ciliaires postérieures courtes (A), du système artériel pial (C), ainsi que du plexus de microcapillaires de la région prélaminaire (D), laminaire (E) et rétrolaminaire (F).

ont une hyper-perfusion ou sont protégés contre le glaucome. Aussi, il n'a pas été prouvé que les personnes n'ayant pas de cercle de Zinn-Haller sont plus prédisposées au glaucome.

d. La région rétrolaminaire

Cette région est principalement nourrie par un système centripète formé par les branches piales de la choroïde péri-papillaire ou le cercle de Zinn-Haller (ou les artères ciliaires postérieures courtes), avec des branches piales additionnelles de l'artère centrale rétinienne. Un système centrifuge peut être trouvé dans certains NO et consiste en quelques branches de l'artère centrale rétinienne.

Les capillaires du nerf optique forment 2 patrons de base dans le NO qui sont longitudinal et transverse. Les capillaires longitudinaux se promènent entre les faisceaux de fibres nerveuses antéro-postérieurement, tandis que les capillaires transverses entourent les divers faisceaux à une distance régulière et peuvent former un réseau complet ou incomplet de forme pentagonale, ovale ou ronde (25). Des collatérales des capillaires longitudinaux et transverses se joignent pour former un plexus capillaire complexe. Même s'ils dérivent des circulations rétinienne et ciliaire, les capillaires de la TNO ressemblent plus aux capillaires rétiniens qu'à la choriocapillaire. Ils ont comme caractéristique des jonctions serrées, des péricytes abondants et un endothélium non percé de pores. Les capillaires diminuent en nombre derrière la lame criblée, spécialement le long des plus larges vaisseaux (1).

Le retour veineux de la TNO est presque entièrement accompli par la veine centrale de la rétine, bien que quelques vaisseaux puissent entrer dans le système choroïdien, établissant ainsi une autre communication entre la rétine et la choroïde.

En somme, la principale source de nutrition du NO est assumée par la circulation de l'artère ciliaire postérieure via la choroïde péri-papillaire et les artères ciliaires postérieures courtes (ou le cercle de Zinn-Haller lorsqu'il est présent).

Hayreh (25,26) a démontré, *in vivo*, qu'il existait une zone appelée «watershed» aux limites des territoires de distribution de deux artères terminales. Les artères ciliaires postérieures se comportent en artères terminales qui perfusent une région spécifique, sans anastomoses entre les vaisseaux. Cette zone de «watershed» prend de l'importance lorsqu'il y a diminution de la pression de perfusion dans le lit vasculaire d'une ou plusieurs artères terminales car cette zone est une région de faible vascularisation et est donc plus vulnérable à l'ischémie. Cependant, ce concept n'est pas accepté par tous, même si ces zones peuvent être présentes. Ces zones de «watershed» sont situées près ou dans le nerf optique et orientées verticalement, lorsque présentes. La localisation de la zone de «watershed» des artères ciliaires postérieures en relation avec la TNO est très importante parce que cette zone détermine la vulnérabilité des parties correspondantes de la TNO lorsqu'il y a ischémie. Les parties de la TNO qui sont dans la zone de «watershed» sont donc plus vulnérables à l'ischémie que les parties qui n'y sont pas lorsque, par exemple, il y a une diminution de la pression de perfusion dans les artères ciliaires postérieures ou ses branches. Hayreh (25) a aussi trouvé que l'incidence de cette zone de «watershed» était plus fréquente dans la partie temporale de la TNO (60%), ce qui pourrait peut-être expliquer le fréquent saut nasal dans le glaucome. Par contre, plusieurs personnes ont le glaucome, mais n'ont pas de zones de «watershed» alors le rôle exact de ces zones n'est pas encore très bien compris.

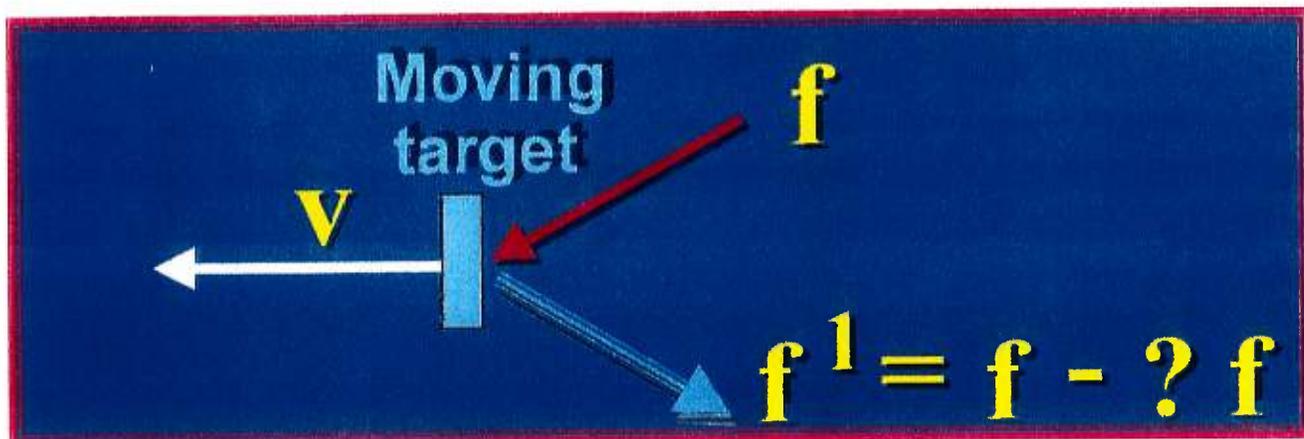
Van Buskirk et Cioffi (27) ont émis comme hypothèse qu'il existerait une zone de «watershed» péripapillaire, zone de très faible flot comparé au

reste de la choroïde, ce qui la rendrait plus sensible à l'ischémie. Ceci pourrait être expliqué par l'absence de capillaires entre le nerf optique et la choroïde péripapillaire, avec seulement quelques petites connections artérielles et veineuses. Le flot artériel circule vers le nerf optique ou la choroïde et non pas vers la région péripapillaire.

Si l'on combine ces zones de «watershed» verticales avec celle péripapillaire, les régions supérieure et inférieure temporales de cette zone péripapillaire seraient particulièrement plus vulnérables au dommage ischémique (27).

### 2.2.3 MESURES DU FLOT SANGUIN OCULAIRE

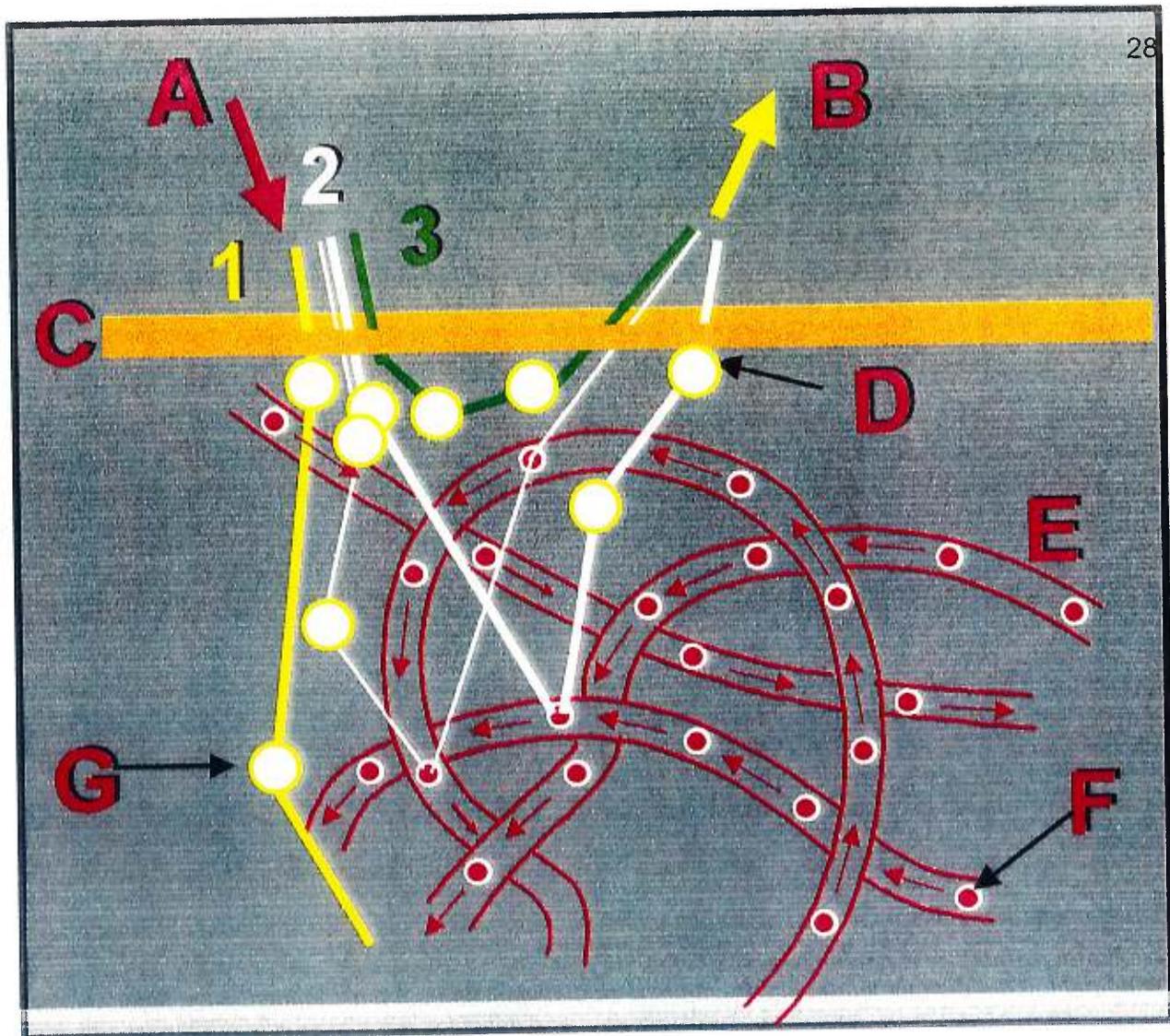
Dans notre étude, le flot sanguin rétinien péripapillaire fut mesuré à l'aide du *Heidelberg Retina Flowmeter* (HRF). Le HRF (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany), combine la technique confocale de balayage au laser avec la technique de Fluxmétrie au Laser Doppler (LDF). Le principe du LDF est basé sur l'effet Doppler qui consiste en une lumière laser qui est réfléchiée par un objet en mouvement et retournée avec une fréquence changée, connue sous le nom de décalage Doppler (28). Ce décalage en fréquence est dépendant de la vitesse de la particule en mouvement et de l'angle d'incidence du faisceau laser (**figure 8**). Riva et al. ont été les pionniers dans l'application des mesures du débit sanguin dans les vaisseaux rétiniens et dans le nerf optique (29). Ils ont observé la lumière réfléchiée par un tissu et les globules rouges en mouvement dans une très petite région illuminée par un laser, et qui est détectée par un photodétecteur. Le débit sanguin relatif du tissu est obtenu par un processus électronique du photocourant (29,30). Un système à caméra de fond d'œil est utilisé pour mesurer ce photocourant (**figure 13B**). Dans le LDF, les globules rouges bougent dans différentes directions, forcés par l'orientation des petits capillaires. La lumière laser incidente subit plusieurs dispersions par le tissu



**Fig. 8 PRINCIPE DE L'EFFET DOPPLER**

Un faisceau laser ( $f$ ) est réfléchi par un objet en mouvement ayant une vitesse « $v$ », et revient avec un changement de fréquence ( $?f$ ). C'est ce que l'on appelle le décalage Doppler. La nouvelle fréquence « $f^1$ » est égale à « $f - ?f$ »

ciblé, avant et après avoir frappé un globule rouge. Chaque globule rouge modifie alors la direction de la lumière, et par conséquent, la géométrie de dispersion (29,30). La **figure 9** illustre ce principe. Les paramètres analysés par le LDF sont la vitesse, le volume et le flot sanguin. La vitesse du sang dépendra de la phase du cycle cardiaque et le volume est proportionnel au nombre de globules rouges par volume tissulaire. De plus, le flot est calculé à partir de la vitesse et du volume et est proportionnel au flot sanguin tissulaire. Le LDF est donc une méthode dynamique qui permet d'évaluer le flot sanguin. Le HRF quant à lui, est une méthode non-invasive qui permet d'évaluer la perfusion rétinienne de manière bi-dimensionnelle, non de manière dynamique mais à un moment précis. Le HRF utilise une lumière infrarouge et balaie la rétine en deux dimensions, obtenant des cartes de perfusion de 256 par 64 points, quantifiant le flot, la vitesse et le volume (31-33).



**Fig. 9 DISPERSION DE LA LUMIÈRE LASER PAR LE TISSU CIBLÉ ET LES GLOBULES ROUGES SANGUINS EN MOUVEMENT**

La lumière laser incidente (A) à la tête du nerf optique (C) subit plusieurs dispersions par le tissu ciblé (D,G), avant et après avoir frappé un globule rouge (F). Chaque globule rouge modifie alors la direction de la lumière et par conséquent la géométrie de dispersion.

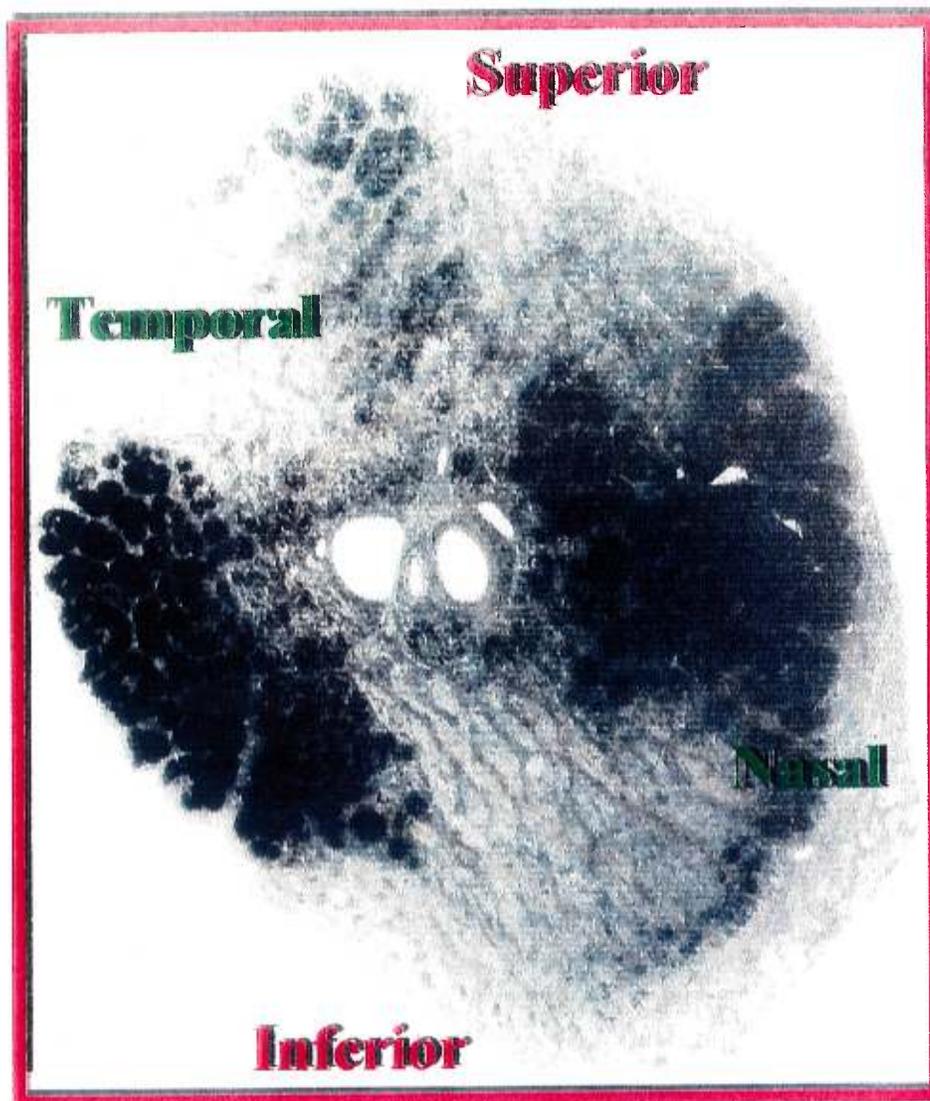
## 2.3 PATHOGÉNÈSE DES DOMMAGES À LA RÉTINE ET AU NERF OPTIQUE DANS LE GLAUCOME

Même si les caractéristiques cliniques du glaucome à angle ouvert sont bien connues, la pathogénèse des dommages causés par le glaucome au niveau de la rétine et du nerf optique est encore incertaine. Tous sont d'accord sur le fait que la PIO soit un facteur de risque important pour le développement de l'atrophie optique glaucomateuse. Cependant, Anderson (34) a démontré que la sévérité de la maladie dépend de la susceptibilité de l'œil de chaque individu. La PIO capable de causer des dommages varie dramatiquement d'un patient à l'autre. Plusieurs sujets atteints d'hypertension oculaire peuvent supporter une PIO élevée pendant de nombreuses années sans développer de dommages neuraux. Par contre, certains individus ne démontreront jamais de hausse de PIO mais connaîtront des dommages progressifs au nerf optique et une perte de vision concomitante. Il n'y a pas vraiment de PIO sécuritaire comme telle mais une augmentation de la PIO est associée avec une élévation continue du niveau de risque pour le développement des dommages au nerf optique et des pertes de champ visuel. Conséquemment, il doit donc exister d'autres facteurs que la PIO qui jouent un rôle dans la pathogénèse du glaucome et ces facteurs pourraient interagir avec la PIO et accroître ses effets nocifs ou vice-versa, comme par exemple, des facteurs qui cibleraient les axones et déclencheraient une apoptose précoce. L'apoptose est un processus selon lequel une cellule se suicide. C'est un système programmé génétiquement qui dispose de la cellule tranquillement par phagocytose et sans inflammation (35). C'est pour mieux évaluer ces autres facteurs qui pourraient jouer un rôle dans la pathogénèse du glaucome que notre étude a tenté de voir si le flot sanguin, la topographie du NO et l'épaisseur de la CFN n'étaient pas de meilleurs indicateurs que la PIO seule dans la progression du glaucome.

### 2.3.1 SITE DES DOMMAGES

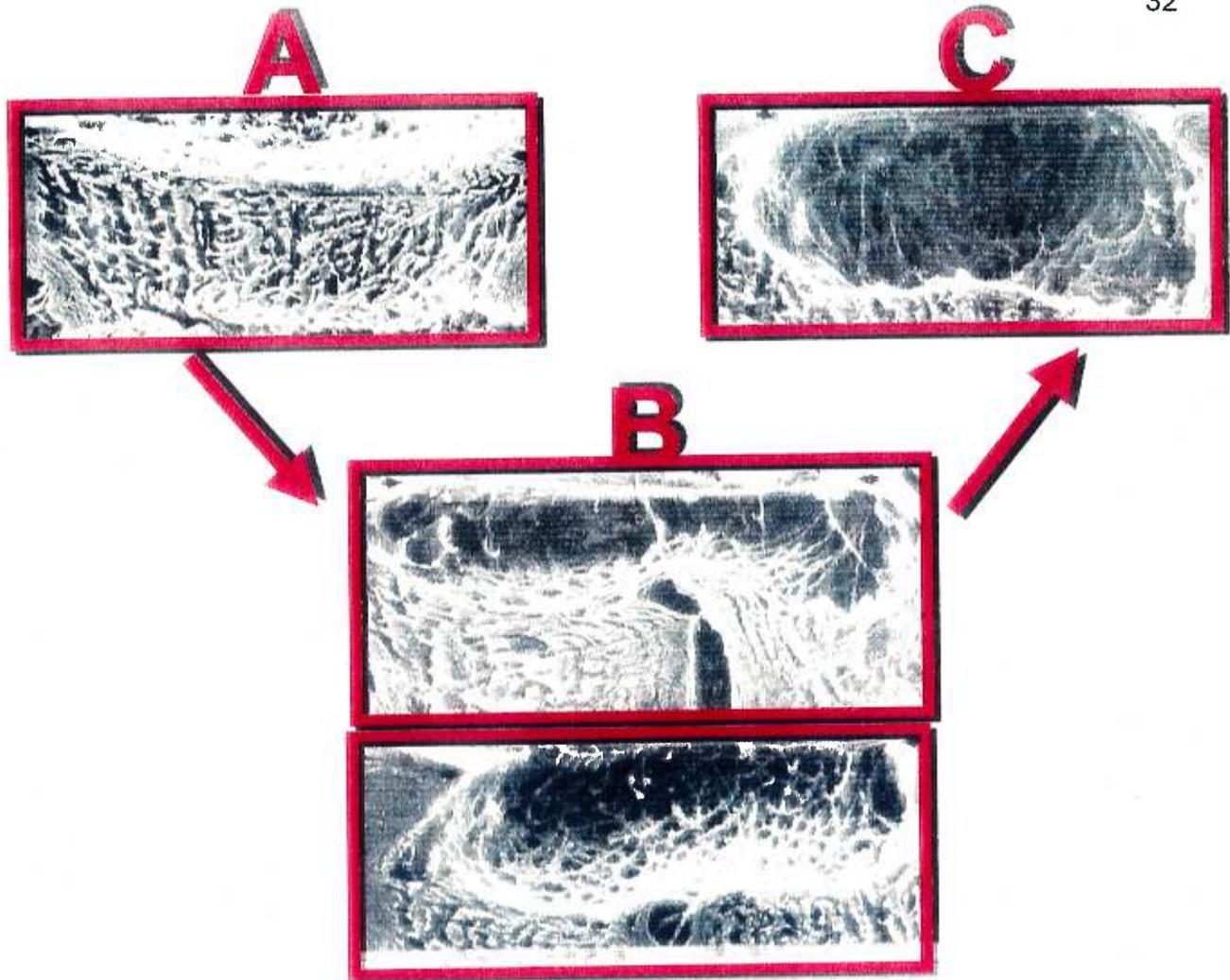
Le glaucome cause des dommages au niveau des cellules ganglionnaires rétiniennes et de ses axones, et, par conséquent, au niveau de la tête du nerf optique. Les cellules ganglionnaires et leurs axones meurent sans qu'aucun autre neurone ne soit visiblement affecté. La perte des axones du nerf optique se produit d'une manière topographique qui correspond à ce que l'on s'attend du patron des pertes de champ visuel causées par le glaucome. Ceci consiste en une plus grande atteinte aux pôles supérieur et inférieur de la TNO, en forme de sablier. C'est à travers ces régions du NO que les cellules ganglionnaires de la mi-périphérie envoient leurs axones, de là la correspondance entre l'atrophie en sablier et la perte typique du champ visuel dans le glaucome (35). La perte d'axones est présente tôt dans le processus de la maladie et est la cause principale des changements observables au niveau de la TNO. Cette perte entraînera donc un amincissement de la couche de cellules ganglionnaires et de la couche de fibres nerveuses rétiniennes. Les dommages produits par le glaucome au niveau de la lame criblée sont illustrées à la **figure 10 et 11**. Il sera donc important d'avoir une méthode objective pour détecter cet amincissement, ce qui pourrait faciliter le diagnostic précoce du glaucome et améliorer la capacité à suivre la progression des dommages causés par le glaucome.

Il est établi que, à un certain moment lors de la progression du glaucome, une classe de cellules ganglionnaires est affectée sélectivement plus qu'une autre. La prépondérance de preuves suggère que les larges fibres nerveuses (magno-cellulaires) subissent des dommages plus tôt que les petites fibres nerveuses (parvo-cellulaires), et les larges corps cellulaires seraient plus susceptibles de mourir (35,36). Ceci s'ajoute au fait que la susceptibilité de mourir est plus grande pour n'importe quel axone du pôle supérieur ou inférieur. Comme les larges fibres correspondent aux axones



**Fig. 10 LES DOMMAGES SÉLECTIFS DU  
GLAUCOME SUR LE NERF OPTIQUE**

Les fibres nerveuses inférieures et supérieures sont majoritairement affectées en premier. Le manque de soutien au niveau du méridien vertical pourrait être relié à l'atrophie sectorielle des fibres nerveuses.



### Fig. 11 LES DOMMAGES SÉLECTIFS DU GLAUCOME SUR LE NERF OPTIQUE

- A. Apparence normale de la tête du nerf optique.
- B. Dommages modérés et sévères. Notez l'excavation, à la tête du nerf optique, qui augmente.
- C. Oeil aveugle. Excavation maximale.

des cellules magno-cellulaires, il est donc logique de penser qu'en performant des tests spécifiques à la fonction des cellules magno-cellulaires, on pourrait arriver à diagnostiquer le glaucome plus tôt, et aussi trouver des indices sur le mécanisme de la mort des cellules. Deux tests périmétriques qui détecteraient surtout les dommages des cellules magno-cellulaires ont été introduits sur le marché au cours des dernières années. Il s'agit de la périmétrie bleu-jaune (37-39) et la périmétrie à fréquence double (40). Ce sont des tests prometteurs qui deviendront peut-être des standards pour la détection précoce du glaucome.

Des cellules non-neuronales subissent aussi des changements causés par le glaucome. Les capillaires de la rétine et du NO diminuent en nombre avec la perte des cellules ganglionnaires. Cette perte de capillaires semble survenir en parallèle avec une diminution du débit sanguin rétinien global. Il est fort probable que la diminution en demande nutritionnelle de la rétine cause des compensations à la fois anatomiques et physiologiques (35).

Il est important de réaliser que lorsqu'on examine la couche de fibres nerveuses, on peut noter une perte des cellules ganglionnaires avant qu'elle puisse être détectée par les méthodes périmétriques standard. Quigley (41) a trouvé qu'il faudrait une perte d'au moins 50% des fibres nerveuses avant qu'elle puisse paraître au champ visuel. Ceci démontre bien qu'il faille avoir recours à d'autres méthodes plus sophistiquées pour pouvoir évaluer les dommages causés par le glaucome le plus tôt possible dans l'évolution de la maladie.

Afin de déterminer comment les cellules ganglionnaires meurent dans le glaucome, il faut d'abord isoler l'endroit où elles sont atteintes en premier. Plusieurs auteurs ont indiqué que les changements initiaux du glaucome survenaient dans les axones au niveau de la TNO en ligne avec la sclère, donc la lame criblée sclérale (42-44). L'intérêt pour cette zone est logique

étant donné que l'excavation dans la TNO est un trait tellement typique du glaucome. Ces auteurs (42-44) ont rapporté au niveau de la lame criblée sclérale une obstruction du flot axoplasmique orthograde et rétrograde, avec enflement des axones.

### 2.3.2 THÉORIES SUR LA PATHOGÉNÈSE DU GLAUCOME

Après avoir localisé l'endroit où le glaucome causait des dommages, on doit trouver quelle en est la cause. Les processus probables qui pourraient blesser les axones au niveau de la lame criblée incluent une déformation mécanique et une pauvre nutrition vasculaire. Il y a donc deux écoles de pensées : la théorie mécanique et la théorie vasculaire, qui sont toutes deux apparues en 1858.

La théorie mécanique, qui fut avancée par Müller (46) et modifiée par la suite par plusieurs chercheurs, propose que l'atrophie du nerf optique dans le glaucome serait la conséquence d'une compression directe des fibres nerveuses suite à une pression intra-oculaire élevée.

La théorie vasculaire fut introduite par Jaeger (47) et considère les défauts de la circulation sanguine comme étant les principaux responsables des dommages au NO causés par le glaucome. D'autres théories vasculaires admettent qu'une augmentation de la PIO est un des facteurs les plus importants qui mène à une altération de la circulation sanguine dans la TNO (48), tandis que d'autres considèrent la PIO comme étant un facteur additionnel et de nature secondaire (49).

Il y eut donc beaucoup de controverse autour de ces deux concepts. L'école mécanique croit que le seul traitement du glaucome est de diminuer la PIO, tandis que l'école vasculaire insiste sur l'importance d'améliorer la circulation au niveau de la TNO. On sait maintenant que de se baser

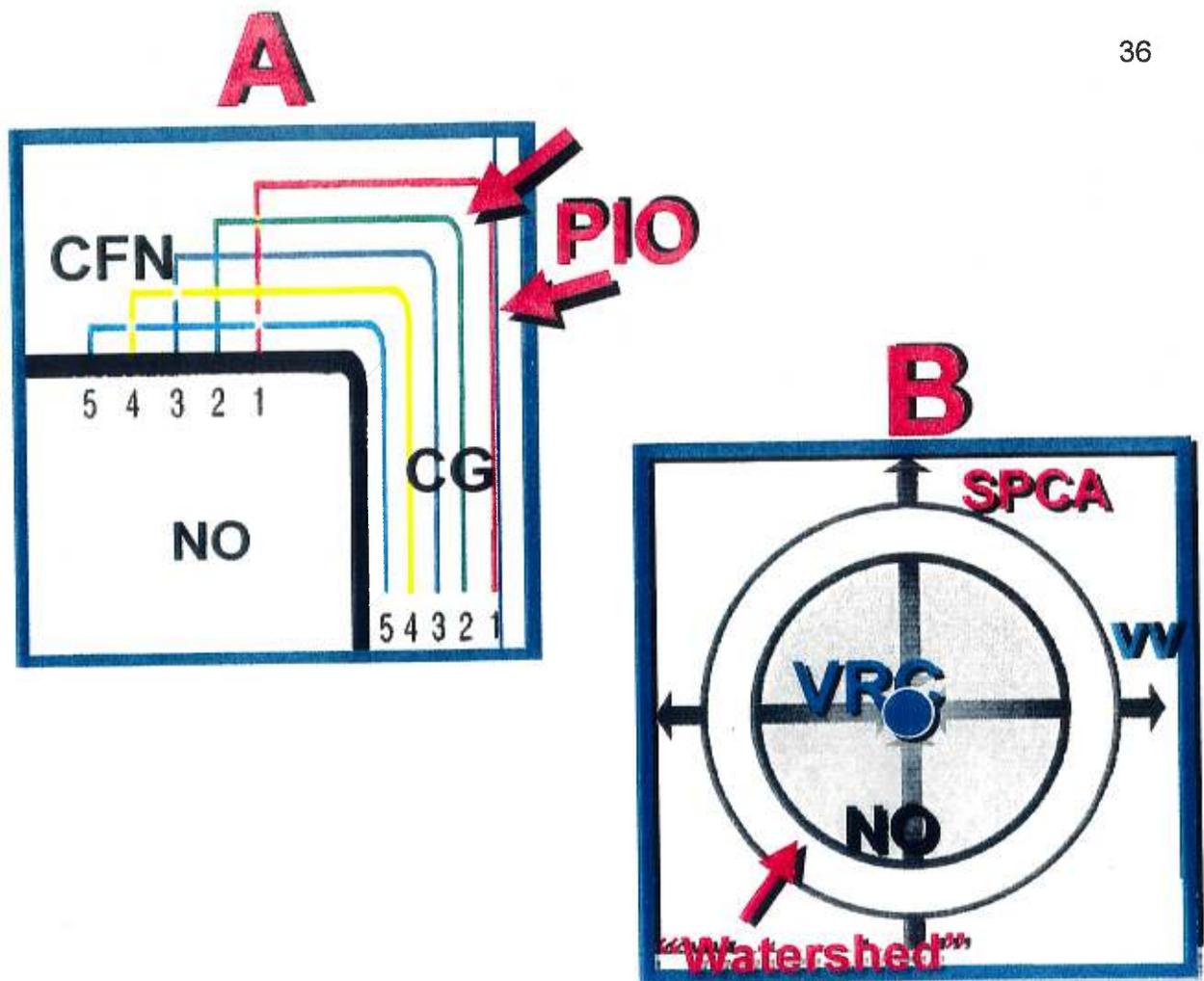
seulement sur la PIO comme critère lors du traitement du glaucome n'est pas adéquat car la plupart du temps, les ravages du glaucome continuent. Une bonne compréhension de la cause de l'atrophie optique dans le glaucome est essentielle en vue d'une détection précoce des dommages et un traitement efficace et approprié.

Aucun de ces deux concepts ne peut expliquer complètement les résultats observés, soit cliniquement ou expérimentalement. En effet, le véritable mécanisme des dommages à la tête du nerf optique est probablement plus complexe que l'on croit, et peut très bien impliquer à la fois des facteurs mécaniques et vasculaires. Récemment, certains ont proposé un processus de neurotoxicité comme étant une cause des dommages dans le glaucome (35). Plus précisément, une neurotoxicité au glutamate serait peut-être impliquée dans le glaucome. À la TNO, les axones des cellules ganglionnaires pourraient être exposés à des molécules qui sont normalement exclues de leur espace extracellulaire. La vascularisation de la choroïde ne partageant pas les jonctions serrées des capillaires de la TNO, plusieurs substances vasoactives pourraient alors entrer dans la TNO, affecter sa vascularisation et causer secondairement des dommages aux axones (35). Cette théorie mérite de plus amples recherches.

Les deux théories principales (mécanique et vasculaire) sont illustrées à la **figure 12** et sont discutées plus longuement dans les sections qui suivent.

### **2.3.2.1 LA THÉORIE MÉCANIQUE**

Selon la théorie mécanique, la PIO est à la base des dommages causés par le glaucome. Une élévation de la PIO causerait une déformation de la lame criblée postérieurement et latéralement. Cela entraînerait un désalignement des pores des lamelles de la lame criblée, ce qui coïncerait



**Fig. 12 THÉORIES POSSIBLES DANS LA PATHOGÉNÈSE DU GLAUCOME**

**A. Théorie mécanique**

La pression intra-oculaire (PIO) comprime les cellules ganglionnaires (CG) de la couche de fibres nerveuses (CFN) à partir du centre du nerf optique en allant vers la périphérie. Ceci causerait une perte de champ visuel prévisible à cause de la projection particulière des fibres nerveuses dans le nerf optique.

**B. Théorie vasculaire**

Le drainage artériovoineux normal à la tête du nerf optique crée une zone potentielle de «watershed» qui causerait une atrophie neurale ischémique.

les axones qui passent à travers ces pores, surtout aux pôles supérieur et inférieur. À cause de ce pincement, le flot axoplasmique orthograde et rétrograde serait bloqué, et empêcheraient alors les facteurs neurotrophiques appropriés de se rendre au corps cellulaire, ce qui conduirait à leur altération et à leur mort par apoptose (35). Ce phénomène fut étudié expérimentalement par plusieurs chercheurs (50-51). Si on considère la lame criblée comme étant la frontière entre la pression du cerveau et la pression de l'œil, il est alors évident qu'une compression dans cette région causerait très probablement une distorsion des faisceaux d'axones avec indentation focale causée par les faisceaux de collagène (52) surtout si ceux-ci sont devenus plus rigides et moins élastiques, ce qui comprimerait encore plus les axones (16).

L'excavation, qui est vue cliniquement au niveau de la TNO dans le glaucome, serait le résultat direct de trois altérations de l'architecture tissulaire : une perte d'axones au bord papillaire, une compression des lamelles de tissu conjonctif de la TNO et une rotation vers l'arrière de l'insertion des lamelles de la lame criblée dans la sclère (35). La lame criblée consiste en 10 lamelles superposées, chacune étant perforée par 150-300 pores. Dans les yeux normaux elle contient principalement du collagène de type IV et de l'élastine, ce qui la rend déformable sous l'action d'une PIO élevée (3). L'anatomie normale de la TNO, telle que mentionnée auparavant, démontre une densité moindre du tissu conjonctif aux pôles supérieur et inférieur, ce qui correspond à l'endroit où l'on retrouve en premier une perte des axones dans le glaucome. Ce manque de structure du tissu conjonctif, au niveau de la lame criblée plus précisément, correspond bien au patron en sablier de l'atrophie du NO. C'est, actuellement, le seul facteur qui est si comparable au patron de la perte des cellules ganglionnaires. Les caractéristiques de la structure du tissu conjonctif pourraient jouer un rôle important dans la pathogénèse du glaucome. Les individus ayant une lame criblée plus affaiblie, ou des régions de la lame criblée affaiblies, seraient

peut-être plus à risque de développer une neuropathie optique causée par une PIO élevée.

### **2.3.2.2 LA THÉORIE VASCULAIRE**

La théorie vasculaire propose que la neuropathie optique glaucomateuse soit causée par une perfusion vasculaire insuffisante au niveau de la lame criblée, à cause d'une PIO élevée, ce qui engendrerait des dommages ischémiques. Cependant, dans les cas de glaucome à tension normale (GTN) où la PIO n'est pas élevée, nous devons nous demander s'il existe des facteurs de risque vasculaires qui nous aideraient à élucider, entre autres, les causes de ce type de glaucome. Il y a de plus en plus de preuves suggérant qu'il y ait d'importants facteurs vasculaires et hémodynamiques, associés ou non à une PIO élevée, qui soient impliqués dans la pathogénèse du glaucome. Plusieurs auteurs suggèrent que des conditions telles que une occlusion de l'artère carotide, l'hypotension systémique aiguë, la présence d'hémorragies à la tête du nerf optique, les maladies cardio-vasculaires ou cérébro-vasculaires et les phénomènes vasospastiques, aient exacerbé l'évolution des dommages au nerf optique dans certains yeux (3, 53-55). Ces facteurs vasculaires peuvent donc être désignés comme facteurs de risque vasculaires et seraient peut-être impliqués dans la pathogénèse et la progression du glaucome.

#### **2.3.2.2.1 HÉMODYNAMIQUE OCULAIRE**

Dans la théorie vasculaire, ce sont les problèmes au niveau du débit sanguin qui créeraient les dommages ischémiques. Le débit sanguin est essentiel à la nutrition de la rétine et du nerf optique. La circulation dans tout organe dépend de la pression de perfusion (PP) et de la résistance vasculaire au débit sanguin (56,57). Lorsque la PP artérielle d'un organe diminue localement, la résistance diminue dans les vaisseaux pour le

maintien de l'homéostasie et c'est ce qu'on appelle l'autorégulation. Plusieurs auteurs (53-56) proposent qu'un mécanisme autorégulateur non-fonctionnel soit un facteur pathogénique dans le développement des atteintes causées par le glaucome. Notre étude se propose donc d'évaluer le fonctionnement de l'autorégulation au niveau oculaire chez des patients glaucomateux par le test de provocation au froid.

## A) PRESSION DE PERFUSION

La pression de perfusion oculaire est calculée comme étant la différence entre la pression moyenne de l'artère centrale de la rétine (ACR) et la pression intra-oculaire (PIO) (58) :

$PP = \text{Pression ACR moyenne} - \text{PIO}$

La pression ACR moyenne dérive de l'équation :

$P \text{ ACR moyenne} = 0.73 \times (\text{Pression moyenne brachiale} - \text{PIO}) + \text{PIO}$   
où le chiffre 0.73 est un facteur de correction qui compense pour le fait que la pression brachiale soit mesurée à la hauteur du cœur et non de l'oeil. (58).

La pression moyenne brachiale dérive de l'équation :

$P \text{ brachiale moyenne} = P \text{ diastolique} + (P \text{ systolique} - P \text{ diastolique}) \times 0.42$   
où 0.42 est une constante du temps moyen pour la phase diastolique et systolique du cycle cardiaque (58).

La PIO joue un rôle important dans la détermination de la pression de perfusion dans les lits vasculaires intra-oculaires. D'après la relation que nous avons mentionnée, s'il y a une augmentation de la PIO, une diminution de la pression sanguine moyenne, ou une combinaison des deux, il en

résultera alors un abaissement de la pression de perfusion. Ceci interférerait avec le débit sanguin oculaire, ce qui conduirait à une dégénérescence ischémique des fibres nerveuses.

## **B) RÉSISTANCE VASCULAIRE**

La résistance vasculaire périphérique joue aussi un rôle important dans la détermination du débit sanguin. Le débit sanguin (ou flot sanguin) est égal à la pression de perfusion sur la résistance vasculaire périphérique. Donc une augmentation de la résistance diminuera le flot sanguin. Il y a plusieurs conditions qui peuvent augmenter la résistance vasculaire, incluant l'hypertension artérielle, l'artériosclérose et certains désordres hématologiques (57). Même si dans l'hypertension artérielle la pression sanguine moyenne est élevée, la résistance étant augmentée, on peut retrouver un flot sanguin dans la TNO nettement diminué.

## **C) AUTORÉGULATION VASCULAIRE**

La nutrition vasculaire des axones du nerf optique est clairement essentielle à leur survie. Il est donc évident que s'il existe une déficience au niveau de la régulation du flot sanguin rétinien ou du nerf optique, il y aura plus de risque d'atrophie des cellules ganglionnaires. L'œil est capable de garder son flot sanguin relativement constant, même si la PIO augmente jusqu'à un certain point (ou si la PP diminue) et c'est ce qu'on appelle l'autorégulation. L'autorégulation est par définition le mécanisme d'altération de la résistance vasculaire pour le maintien du flot sanguin à un niveau constant malgré des variations de PP (55). Elle est d'une importance primordiale si on considère n'importe quelle réponse d'un tissu oculaire à un changement de PP.

Deux mécanismes fondamentaux semblent jouer un rôle dans l'autorégulation. Le premier, un mécanisme myogénique, très lent, produirait

une augmentation du tonus du muscle lisse suite à une augmentation de la pression transmurale. Le vaisseau est alors protégé contre l'étirement chaque fois que la pression à l'intérieur du vaisseau augmente. Le second mécanisme en est un métabolique, dans lequel le tonus des vaisseaux est ajusté selon les besoins métaboliques locaux. La tension en oxygène et en dioxyde de carbone, tel que cité par Funk (22), et le pH sont certains messagers chimiques qui ont pour but d'indiquer si le métabolisme local est adéquatement alimenté ou non (53). Plusieurs (53,55,59-62) sont d'accord pour affirmer que la rétine possède une autorégulation suffisamment efficace, car les vaisseaux rétiniens ne démontrent pas de susceptibilité à s'oblitérer lors d'une hausse de la PIO. On peut observer ce phénomène cliniquement lorsque les artères se rétrécissent lors de l'hypertension artérielle ou se dilatent sous l'influence du dioxyde de carbone. Traditionnellement, on croyait que la choroïde ne démontrait pas d'autorégulation (53,60). Selon Anderson (60), l'autorégulation métabolique n'est peut-être pas appelée à jouer de rôle dans la choroïde car celle-ci a un flot très abondant qui dépasse de beaucoup les besoins métaboliques. Par conséquent, les capacités d'autorégulation qui sont peut-être présentes ne se manifesteraient pas tant qu'une diminution très sévère du flot choroïdien se soit produite. Plus récemment, de nouvelles preuves ont fait surface et suggèrent qu'il y ait au moins une autorégulation partielle du flot sanguin choroïdien chez l'humain tel que cité entre autre par Riva et al. et Lovasik et al. (63-65).

L'autorégulation de la TNO est un peu plus sujette à la controverse. Au début on croyait que la TNO n'avait pas d'autorégulation car elle partageait son apport artériel avec la choroïde (53,59). Riva a été le pionnier dans l'étude de l'autorégulation du nerf optique (66). Depuis, plusieurs études (67-69) ont su démontrer que l'autorégulation semble exister la plupart du temps chez l'humain, même si Pillunat et al. (67) ont observé que chez certains individus, l'autorégulation serait absente à certaines positions

de la TNO. La nature de ces variations régionales n'est pas encore élucidée et de plus amples recherches seront donc nécessaires.

En plus de la pression directe causée par une PIO élevée, les vaisseaux peuvent être déformés, en même temps que le sera la lame criblée. Les capillaires de la lame criblée au niveau de la sclère sont contenus dans les faisceaux de tissu conjonctif même qui se déforment eux aussi, ce qui résulte en une compression ou déchirure des petits vaisseaux. Malgré la résistance qui se produit au niveau de ces vaisseaux, il y a évidence qu'il existe une relaxation autorégulatrice du tonus musculaire à un point le long du chemin artérioveineux pour compenser la compression induite par la PIO (54).

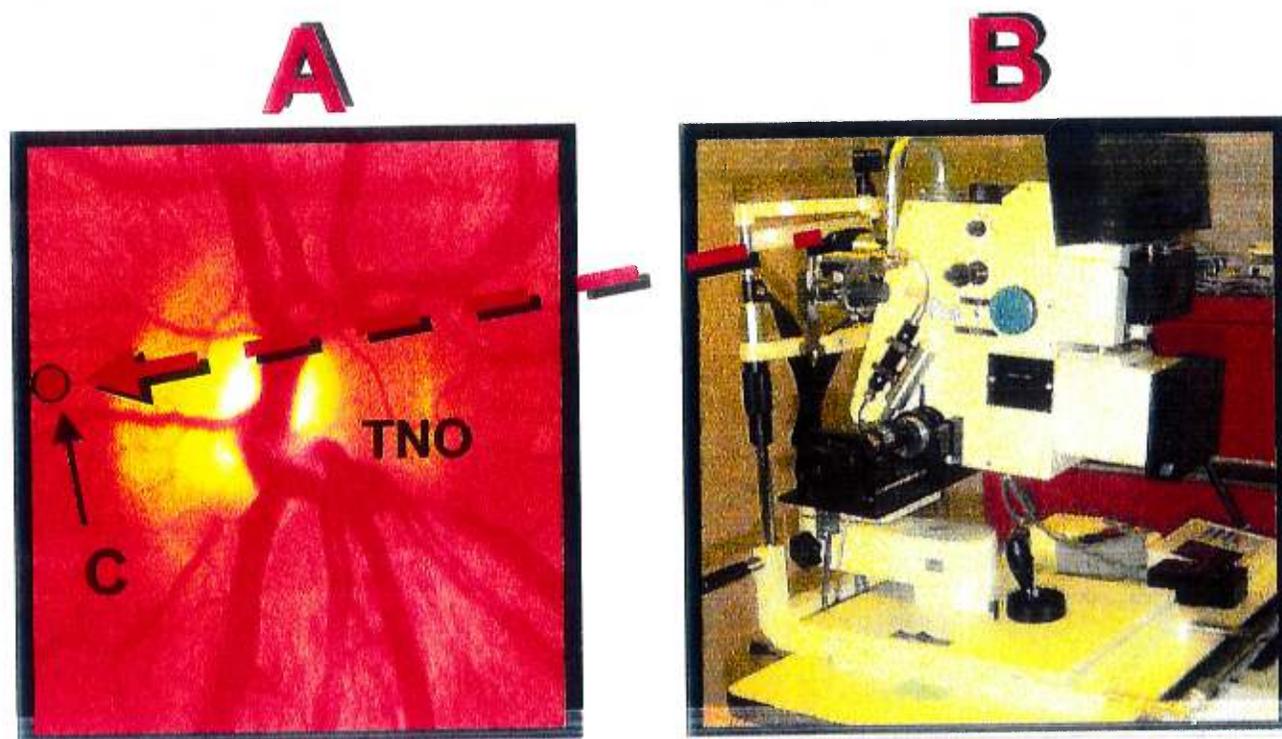
Les sujets démontrent que l'autorégulation semble être fonctionnelle, chez les normaux, jusqu'à une PIO de 40 mmHg ou une PP de 22 mmHg (66-68). Par contre, les yeux ayant une susceptibilité accrue aux dommages causés par le glaucome ont peut-être un mauvais fonctionnement de l'autorégulation au niveau du nerf optique, ce qui causerait une nutrition insuffisante, et ceci à une PIO qui en temps normal n'altère pas la fonction vasculaire en présence d'une réponse autorégulatrice normale. Chez les patients de cinquante-cinq ans et plus, le lumen artériel devient plus petit et moins réactif, donc l'autorégulation devient moins efficace (55). Il n'est donc pas surprenant que l'âge soit un facteur de risque important dans les dommages causés par le glaucome.

Plusieurs études (55,70-72) ont réussi à démontrer que le mécanisme d'autorégulation du flot sanguin est déficient chez les glaucomateux, que ce soit dans le GAO ou le GTN, lorsque comparé aux sujets normaux ou aux patients souffrant d'hypertension oculaire. En étant déficient, il rend la circulation dans le nerf optique susceptible aux variations de PIO. Une

autorégulation adéquate ou inadéquate pourrait être le facteur qui décide si un patient développe des dommages causés par le glaucome ou non.

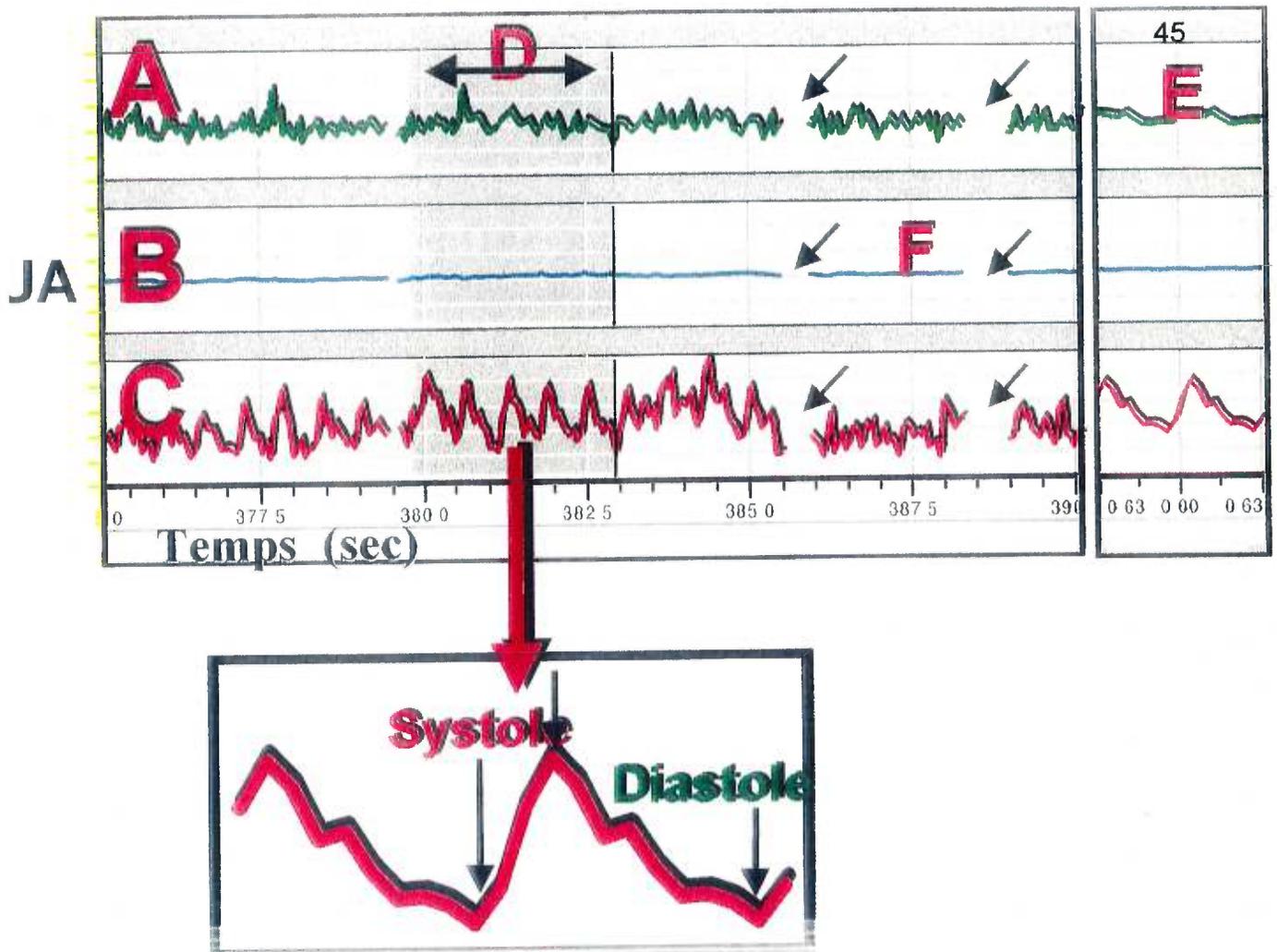
Il est possible de vérifier s'il y a autorégulation dans la TNO. La manière principale de mesurer cela est d'induire une variation des paramètres physiologiques qui nécessitent une autorégulation fonctionnelle pour que le flot soit constant. Expérimentalement et cliniquement, l'autorégulation peut être testée en variant la PP (en changeant l'orientation du corps ou avec une coupole à succion par exemple) ou en induisant un spasme. Notre but étant d'évaluer des patients atteints de glaucome, nous ne voulions pas augmenter leur PIO. Étant donné que le glaucome est peut être en partie causé par un vasospasme, nous avons tenté d'évaluer l'autorégulation au niveau digital et oculaire en induisant un vasospasme transitoire par provocation au froid au niveau de la main. Nous avons évalué la conséquence de ce vasospasme au niveau du flot sanguin oculaire en le mesurant simultanément à l'aide du *Laser Doppler Flowmeter* (LDF) qui est une méthode dynamique. Le principe du LDF a été énoncé à la section 2.2.3. Cet instrument ainsi que les méthodes utilisées lors de notre étude sont illustrées à la **figure 13**. Le test de provocation au froid pourrait être significatif si on réussit à trouver une association entre le vasospasme digital et oculaire et ainsi mieux cibler les patients à risque d'avoir des dommages causés par le vasospasme dans le glaucome. Le système LDF de Riva, dont nous nous sommes servis, permet une mesure dynamique de la performance neuro-vasculaire. Il est le seul instrument pouvant vérifier l'habileté du système et de l'œil à réagir à un stress. La **figure 14** est un exemple de résultats obtenus avec le système LDF de Riva. Cette figure illustre le volume et le flot sanguin oculaire continu sur une période de 15 secondes.

En conclusion, le glaucome est une maladie qui ne doit pas être vue seulement comme une maladie de l'œil, mais comme *l'expression de l'état du corps en général*. De la même manière dont la PIO est considérée comme



**Fig. 13 MÉTHODE UTILISÉE POUR MESURER LE FLOT SANGUIN OCULAIRE À L'AIDE DU "LASER DOPPLER FLOWMETER"**

Le système LDF de Riva (B) utilise un laser de 670 nm pour mesurer le flot sanguin oculaire. Dans notre étude, nous avons positionné le laser sur la rétine péripapillaire (C), près de la tête du nerf optique (TNO), dans le but de mesurer le flot sanguin péripapillaire.



**Fig. 14 EXEMPLE DE RÉSULTATS OBTENUS À L'AIDE DU SYSTÈME LDF DE RIVA**

Les paramètres analysés par le LDF sont la vitesse, le volume (A) et le flot sanguin (C) oculaire. De plus, on peut aussi visualiser si la fixation du patient est stable (B) ou si l'œil dérive de sa position initiale.

La vitesse du sang dépendra de la phase du cycle cardiaque (systole ou diastole), et le volume sera proportionnel au nombre de globules rouges par volume tissulaire. De plus, le flot est calculé à partir de la vitesse et du volume, et est proportionnel au flot sanguin tissulaire.

La moyenne du volume, de la vitesse et du flot est calculée d'après une zone sélectionnée par l'examineur (D).

Les clignements du sujet sont effacés des résultats (flèches) pour permettre une analyse plus précise du flot sanguin.

un facteur de risque et non la cause du glaucome, les entités vasculaires doivent aussi être considérées, spécialement dans les cas de GTN progressifs, dans le but de mieux pouvoir contrôler les patients atteints du glaucome (55).

## 2.4 PRISE EN CHARGE DU GLAUCOME

Un point très important qu'il faut reconnaître dans le glaucome, est que la neuropathie optique glaucomateuse engendre une perte progressive du champ visuel, qui peut conduire à une cécité totale et irréversible si la condition n'est pas diagnostiquée à temps et traitée de façon appropriée. Il n'y a pas jusqu'à ce jour de traitements pour restaurer la vision, mais la cécité qu'elle engendre est facilement évitable avec un diagnostic précoce et adéquat.

Le traitement du glaucome commence habituellement par une prise de médicaments oculaires topiques et plus rarement oraux. Ces médicaments visent à diminuer la PIO soit en diminuant la formation d'humeur aqueuse par les procès ciliaires, soit en augmentant l'évacuation de l'humeur aqueuse à travers le réseau trabéculaire, ou soit en causant un mouvement de l'humeur aqueuse et du vitré vers le sang. Le réseau trabéculaire, le canal de Schlemm et les canaux intrascléraux constituent la voie principale de drainage de l'humeur aqueuse. Un nouveau médicament, un analogue de la prostaglandine, augmenterait l'évacuation de l'humeur aqueuse par une voie secondaire, la voie uvéo-sclérale. Plus récemment, un alpha agoniste aurait peut être une composante neuroprotectrice. Plus de recherches sont nécessaires sur tous ces nouveaux médicaments.

Lorsque le traitement pharmaceutique est à son maximum et que les dommages visuels continuent d'évoluer, alors on doit passer à une intervention au laser que l'on nomme trabéculoplastie au laser argon (TPL). Avec l'âge, certains changements se produisent et mènent à une augmentation de la résistance à l'écoulement de l'humeur aqueuse. Dans le glaucome à angle ouvert, ces changements sont plus prononcés. Il y a formation de plaques ou autre forme de matériel extracellulaire qui créera une résistance à l'écoulement (1). Le mécanisme exact du fonctionnement

de la TPL est encore matière à débat. Certains croient que la coagulation des brûlures au laser au niveau du réseau trabéculaire produirait une constriction des tissus adjacents, resserrant les anneaux trabéculaires ce qui élargirait les pores trabéculaires adjacents. Une autre théorie croit que le laser induirait des changements physiologiques dans l'activité des cellules trabéculaires, tels qu'une augmentation de leur activité phagocytaire observée dans les yeux traités avec une TPL (1). Quelque soit le mécanisme d'action, il a été documenté que la TPL produirait une augmentation de la facilité à l'écoulement de l'humeur aqueuse, ce qui diminuerait la PIO. Dans notre étude, tous nos patients furent traités avec la TPL, certains pour la première fois, et d'autres pour la seconde fois. Nous avons donc évalué l'épaisseur des fibres nerveuses, la topographie du nerf optique et le flot sanguin chez les glaucomateux avant et un mois après qu'une TPL ait été pratiquée.

## 2.5 OBJECTIFS DE LA PRÉSENTE ÉTUDE

Le but premier de cette étude est de vérifier si une batterie de tests non-invasifs peut être effectuée avec succès et fiabilité chez des patients glaucomateux, dans un environnement clinique, afin de mesurer la topographie du nerf optique, l'épaisseur des fibres nerveuses rétiniennes et le flot sanguin oculaire.

Le but second de l'étude est de vérifier si cette batterie de tests peut être utilisée dans notre groupe de patients pour déceler des variations dans la structure neuro-vasculaire suite à une diminution de la pression intra-oculaire. Aussi, nous voulons voir s'il y a présence d'autorégulation au niveau oculaire avec le test de provocation au froid.

Nous avons atteint ces objectifs de la manière suivante :

1. En examinant si l'épaisseur de la couche de fibre nerveuses péripapillaires varie avec une diminution de la PIO en utilisant le polarimètre à balayage au laser.
2. En déterminant si la topographie du nerf optique, et plus précisément différents paramètres du nerf optique, tels que mesurés à l'aide du *Heidelberg Retina Tomograph*, varient avec une diminution de la PIO.
3. En examinant la valeur absolue du flot sanguin des capillaires rétiens, mesurée à l'aide du *Heidelberg Retina Flowmeter*, suite à une diminution de la PIO.
4. En évaluant la capacité du processus d'autorégulation du flot sanguin oculaire, mesuré par le *laser Doppler flowmeter* de Riva, en provoquant un vasospasme digital par un test de provocation au froid.

L'article qui suit décrira le projet entrepris qui adressera ces objectifs.

## 2.6 RÉFÉRENCES

1. Shields MB. Textbook of Glaucoma, 4<sup>th</sup> Ed. 1998. Williams and Wilkins, Baltimore
2. Quigley HA. Number of people with glaucoma worldwide. *Br J Ophthalmol* 1996 May ; 80(5) : 389-393
3. Flanagan JG. Glaucoma update : epidemiology and new approaches to medical management. *Ophthal. Physiol. Opt.* 1998 ; 18(2) : 126-132
4. Wilson MR. Glaucoma : Epidemiology and Risk Factors. In *Management of Difficult Glaucoma*, eds EJ Higginbotham and DA Lee. Chapter 1, pp. 3-8. Blackwell Scientific Publications, Boston 1994.
5. Graham PA. Epidemiology of primary glaucoma. In *Glaucoma* Vol 1, ed. JE Cains. Chapter 2 ; pp5-15
6. Wolfs RC, Klaver CC, Ramrattan RS, van Duijn CM, Hofman A, de Jong PT. Genetic risk of POAG. Population-based familial aggregation study. *Arch Ophthalmol* 1998 Dec; 116(12) : 1640-1645
7. Leske MC, Connell AM, Wu SY, Hyman LG, Schachat AP. Risk factors for open angle glaucoma. The Barbados Eye Study. *Arch Ophthalmol* 1995 Jul ; 113(7) : 918-924
8. Guthauser U, Flammer J, Mahler F. The relationship between digital and ocular vasospasm. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1988; 226 : 224-226
9. Bouvier P, Berrod JP, Garniche J, Schmidt C, Raspiller A. Vasospasme oculaire par provocation au froid et acrosyndrome vasculaire primitif. *J. Fr. Ophthalmol* 1995; 18(2) : 151-153
10. Broadway DC, Drance SM. Glaucoma and vasospasm. *Br J Ophthalmol* 1998; 82(8) : 862-70
11. Brodie SE. Physiology of Retinal Ganglion cells. In : Kaufman PL, Mittag TW eds. *Glaucoma. Vol 7*. London : Mosby, 1994; 2.24-2.26

12. Jonas JB, Dichtl A. Evaluation of the Retinal Nerve Fiber Layer. *Surv Ophthalmol* 1996 ; 40(5) : 369-378
13. Lemij HG, Tjon-Fo-Sang MJ. The nerve fiber analyser. In : Stamper RL, ed. *Ophthalmology clinics of North America*. Vol 11, Number 3. Philadelphia : WB Saunder Company, 1998; 411-420
14. De Souza Lima M, Zangwill L, Weinreb RN. Scanning Laser Polarimetry to assess the Nerve Fiber Layer. In : Schuman JS, ed. *Imaging in glaucoma*. Thorofare NJ : SLACK Incorporated, 1997; 83-92
15. Radius RL. Anatomy and Embryology of the Optic Nerve. In : Kaufman PL, Mittag TW eds. *Glaucoma*. Vol 7. London : Mosby, 1994; 2.1-2.19
16. Hernandez MR. Extracellular matrix of the human optic nerve head. In : Kaufman PL, Mittag TW eds. *Glaucoma*. Vol 7. Chap.2, section II. London : Mosby, 1994; 2.20-2.23
17. Minckler DS, Milam AH. Optic nerve axonal transport. In *Duane's Ophthalmology on CD-ROM Foundation* Vol 1, chap.7, 1994
18. Zangwill L, de Souza Lima M, Weinreb RN. Confocal scanning laser ophthalmoscopy to detect glaucomatous optic neuropathy. In : Schuman JS, ed. *Imaging in glaucoma*. Thorofare NJ : SLACK Incorporated, 1997; 45-58
19. Mikelberg FS. Scanning laser ophthalmoscopy of the optic disc in glaucoma with the Heidelberg Retina Tomograph. In : Stamper RL, ed. *Ophthalmology clinics of North America*. Vol 11, Number 3. Philadelphia : WB Saunder Company, 1998; 435-444
20. Harris A, Cantor L, Kagemann L. Imaging of Blood Flow in Glaucoma. In : Schuman JS, ed. *Imaging in glaucoma*. Thorofare NJ : SLACK Incorporated, 1997; 135-154
21. Duker JS, Weiter JJ. Ocular Circulation. In *Duane's Ophthalmology on CD-ROM Foundation* Vol 2, chap.5, 1991
22. Funk RHW. Blood Supply of the Retina. *Ophthalmic Res* 1997 ; 29 :320-325

23. Bill A. Ocular Circulation. In *Adler's Physiology of the Eye*. Chap.6, pp184-203
24. Hayreh SS. The 1994 Von Sallman Lecture. The Optic Nerve Head Circulation in Health and Disease. *Exp Eye Res* 1995; 61(3) : 259-72
25. Hayreh SS. Blood Supply of the Optic Nerve Head. *Ophthalmologica* 1996 ; 210 : 285-295
26. Hayreh SS. In vivo choroidal circulation and its watershed zones. *Eye* 1990; 4(Pt 2) : 273-89
27. Van Buskirk EM, Cioffi GA. Microvasculature of the optic disc and glaucoma. In *Glaucoma : Decision Making in Therapy*, ed. MG Bucci. Springer-Verlag Italia, Milano, 1996
28. Bebie H. Introduction to the Doppler Effect. In : Kaiser HJ, Flammer J, Hendrickson P, eds. *Ocular Blood Flow*. Basel : Karger, 1996; pp93-99
29. Riva CE, Harino S, Petrig BL, Shonat RD. Laser Doppler Flowmetry in the Optic Nerve. *Exp Eye Res* 1992; 55 : 499-506
30. Petrig BL, Riva CE. Optic Nerve Head Laser Doppler Flowmetry : Principles and Computer Analysis. In : Kaiser HJ, Flammer J, Hendrickson P, eds. *Ocular Blood Flow*. Basel : Karger, 1996; pp120-127
31. Anonymous. Heidelberg Retina Flowmeter : Operation Software Release 1.02. *Supplement to the Heidelberg Retina Tomograph Operation Manual* 1995; Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Germany, pp1-32
32. Holló G, van den Berg TJTP, Greve EL. Scanning laser Doppler flowmetry in glaucoma. *Int Ophthalmol* 1997; 20 : 63-70
33. Michelson G, Langhans MJ, Groh MJM. Clinical investigation of the combination of a scanning laser ophthalmoscope and laser Doppler flowmeter. *Ger J Ophthalmol* 1995; 4 :342-349
34. Anderson DA. Glaucoma, its terminology and fundamental nature. In *Optic Nerve in Glaucoma*, eds SM Drance and DA Anderson, pp.1-14. Kugler, Amsterdam
35. Quigley HA. Neuronal Death in Glaucoma. *Progr Ret Eye Res* 1998 ; 18(1) : 39-57

36. Anderson RS, O'Brien C. Psychophysical evidence for selective loss of M cells in glaucoma. *Vision Res* 1997; Apr : 37(8) : 1079-83
37. Wild JM, Moss ID, Whitaker D, O'Neill EC. The statistical interpretation of blue-yellow visual field loss. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995; 36(7) : 1398-1410
38. Johnson CA, Adams AJ, Casson EJ, Brandt JD. Progression of early glaucomatous visual field loss as detected by blue-on-yellow and standard white-on-white automated perimetry. *Arch Ophthalmol* 1993; 111(5) : 651-656
39. Teesalu P, Vihanninjoki K, Airaksinen PJ, Tuulonen A. Correlation of blue-on-yellow visual fields with scanning confocal laser optic disc measurements. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 38(12)
40. Sponsel WE, Arango S, Trigo Y, Mensah J. Clinical classification of glaucomatous visual field loss by frequency doubling perimetry. *Am J Ophthalmol* 1998; 125(6) : 830-6
41. Quigley HA, Dunkelberger GR, Green WR. Retinal ganglion cell atrophy correlated with automated perimetry in human eyes with glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1989; 107 : 453-464
42. Quigley HA, Addicks EM, Green WR. Optic nerve damage in human glaucoma, III : quantitative correlation of nerve fiber loss and visual field defect in glaucoma, ischemic neuropathy, disc edema, and toxic neuropathy. *Arch Ophthalmol* 1982; 100 :135-146
43. Anderson DR, Hendrickson A. Effect of intraocular pressure on rapid axoplasmic transport in monkey optic nerve head. *Invest. Ophthalmol.* 1974 ; 13 : 771-783
44. Minckler DS, Bunt AH, Johanson GW. Orthograde and retrograde axoplasmic transport during acute ocular hypertension and glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1977 ; 16 :426-441
45. Quigley HA, Addicks EM, Green WR, Maumenee AE. Optic nerve damage in human glaucoma. II. The site of injury and susceptibility to damage. *Arch. Ophthalmol.* 1981; 99 :635-649

46. Müller H. Anatomische Beiträge zur Ophthalmologie : Ueber Nerven-Veränderungen an der Eintrittsstelle des Sehnerven. *Arch Ophthalmol* 1858; 4 :1-39
47. Jaeger E. Ueber Glaucoma und seine Heilung durch Iridectomie. *Leitschr Ges der Aerzte zu Wien* 1858; 14 : 465-91
48. Hayreh SS. Optic disc changes in glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1972; 56 :175-185
49. Krakau CET, Bengtsson B, Holmin C. The glaucoma theory updated. *Acta Ophthalmol* 1983; 61 :737-741
50. Minckler DS, Bunt AH, Johanson GW. Orthograde and retrograde axoplasmic transport during acute ocular hypertension in the monkey. *Invest Ophthalmol* 1977; 17 :33-50
51. Quigley HA, Anderson DR. Distribution of axonal transport blockade by acute intraocular pressure elevation in primate optic nerve. *Invest Ophthalmol* 1977; 16 :640-644
52. Minckler DS. Neuronal Damage in Glaucoma. In : Varma R, Spaeth GL, Parker KW, eds. *The Optic Nerve in Glaucoma*. Philadelphia : J.B. Lippincott Company, 1993; 4 :51-58
53. Hayreh SS. The pathogenesis of optic nerve lesions in glaucoma. *Tr Am Acad Ophth & Otol* 1976; Mar-Apr, Vol 81 : OP197-213
54. Anderson DR, Quigley HA. The Optic Nerve. In : Moses RA, Hart WM, eds. *Adler's Physiology of the eye : Clinical application*. 9<sup>th</sup> ed. St-Louis : Mosby Year Book, 1992; 20 : 616-637
55. Sugiyama DT, Townsend JC, Bright DC, Ilsen PF. Support for the vasogenic theory of glaucoma : case reports and literature review. *J Am Optom Assoc* 1993; 64 : 568-82
56. Nesterov AP, Egorov EA. Pathological physiology of primary open angle glaucoma : the optic nerve changes. In : Cairns JE, ed. *Glaucoma*. Vol 1. London : Grune & Stratton, 1986; 18 : 369-90
57. Hayreh SS. Blood supply of the optic nerve head in health and disease. In : Lambrou GN, Greve EL, ed. *Ocular Blood Flow in Glaucoma : Means,*

- methods and measurements*. Berkeley : Kugler & Ghedini Publications, 1989 : 3-48
58. Lovasik JV, Kothe AC, Kergoat H. Comparison of noninvasive methods to derive the mean central artery pressure in man. *Optometry and Vision Science* 1993; 70(12) : 1005-1011
  59. Anderson DR. Anatomy and physiology of ocular blood flow. In : Lambrou GN, Greve EL, ed. *Ocular blood flow in glaucoma : Means, methods and measurements*. Berkeley : Kugler & Ghedini Publications, 1989 : 55-59
  60. Ernest JT. Retinal circulation. In : Ryan SJ, ed. *Retina*. 2<sup>nd</sup> ed, vol 1. St-Louis : Mosby, 1994 : 72-75
  61. Harris A, Ciulla TA, Chung HS, Martin B. Regulation of retinal and optic nerve blood flow. *Arch Ophthalmol* 1998; 116(11) :1491-5
  62. Rassam SMB, Patel V, Chen HC, Kohner EM. Regional retinal blood flow and vascular autorégulation. *Eye* 1996; 10 : 331-337
  63. Riva CE, Titze P, Hero M, Petrig BL. Effect of acute decreases of perfusion pressure on choroidal blood flow in humans. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 38(9) : 1752-60
  64. Lovasik JV. Evidence for autoregulation of blood flow in the human choroidal vasculature. Oral presentation, Annual Meeting of the American Academy of Optometry (AAO), Orlando, Florida . *Optometry and Vision Science* 1996; Dec, Vol 73, No 12s, p.76
  65. Bizarro R, Lovasik JV, Kergoat H, Pierre-Antoine M, Munger A. A noninvasive investigation of vascular autoregulation in the human choroid. AAO meeting. San Antonio. Dec 1997. *Optometry and Vision Science* 1996; Vol 74, No 12s, p 123
  66. Riva CE, Hero M, Titze P, Petrig BL. Autoregulation of human optic nerve head blood flow in response to acute changes in ocular perfusion pressure. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1997; 235 : 618-626
  67. Pillunat LE, Anderson DR, Knighton RW, Joos KM, Feuer WJ. Autoregulation of human optic nerve head circulation in response to increased intraocular pressure. *Exp. Eye Res* 1997; 64 : 737-744

68. Harris A, Ciulla TA, Chung HS, Martin B. Regulation of retinal and optic nerve blood flow. *Arch Ophthalmol* 1998; 116(11) : 1491-5
69. Weinstein JM, Duckrow RB, Beard D, Brennan RW. Regional optic nerve blood flow and its autoregulation. *Invest Ophthal Vis Sci* 1983; 24(12) : 1159-65
70. Pillunat LE, Stodtmeister R, Wilmanns I, Christ Th. Autoregulation of ocular blood flow during changes in intraocular pressure. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1985; 233 : 219-223
71. Ulrich WD, Ulrich C, Bohne BD. Deficient autoregulation and lengthening of the diffusion distance in the anterior optic nerve circulation in glaucoma : An electro-encephalo-dynamographic investigation. *Ophthalmic Res* 1986; 18 : 253-259
72. Grunwald JE. Retinal hemodynamics in open-angle glaucoma. In : Lambrou GN, Greve EL, eds. *Ocular blood flow in glaucoma : Means, methods and measurements*. Berkeley : Kugler & Ghedini Publications, 1989; pp147-149

**3. CLINICAL OCULAR NEURO-VASCULAR MANIFESTATIONS  
FOLLOWING A REDUCTION IN INTRAOCULAR PRESSURE IN  
GLAUCOMATOUS PATIENTS**

*Barbara Houde and John V. Lovasik*

### 3.1 ABSTRACT

**Purpose.** To determine whether a combination of objective and non-invasive tests for quantifying the optic nerve head (ONH) topography, measuring the nerve fiber layer (NFL) thickness, and determining retinal blood flow in the peripapillary area represents a unique diagnostic tool for detecting subtle changes in these physiological variables after a therapeutic reduction in the intraocular pressure (IOP). In addition, since vasospasm may be a significant variable leading to the onset of glaucoma, we evaluated the clinical utility of the cold pressor test for detecting blood flow changes at the ocular level.

**Methods.** A cohort of 31 subjects diagnosed with glaucoma participated in our study (mean age  $69.1 \pm 8.3$  years). In the first phase of the study, 21 glaucoma subjects were tested with the Nerve Fiber Analyzer, the Heidelberg Retina Tomograph and the Heidelberg Retina Flowmeter to assess the NFL thickness, ONH topography and retinal blood flow before and after an IOP reduction by an Argon Laser Trabeculoplasty (ALT) procedure. In the second phase of the study, a cold pressor test (CPT) was carried out in a group of 10 subjects with glaucoma. This test was done in order to compare cold induced changes in blood flow in their hands, measured by a skin laser Doppler flowmeter (LDF) system (Transonic), and changes in blood flow in the eye measured with the Riva LDF.

**Results.** The group averaged IOP was reduced by 20% by an ALT procedure. This decrease in IOP caused a variety of changes in the NFL thickness, ONH topography, and blood flow in the peripapillary region. These changes however, did not achieve statistical significance for our subject population. On the other hand, the cold pressor test identified two subjects with vasospastic tendencies. In contrast, ocular blood flow showed a non-significant increase by cold water provocation. The observation that ocular blood flow could be modified by the cold pressor test suggested its potential

use as a prognostic index for vision particularly in patients with oculo-vascular disorders.

**Conclusion.** The results of the present study indicated that this battery of non-invasive tests for measurement of fine structures, as well as blood flow in the peripapillary area and during the CPT, could be successfully applied in subjects with glaucoma. The observation that the group averaged baseline values taken one month prior to ALT were statistically identical to those taken after IOP reduction demonstrates the reliability of the systems for making repeatable measurements of intraocular structures over time. This data further showed that a 20% reduction in the IOP was not sufficient to cause changes in the structural components of the eye notably the NFL and the ONH. Further longitudinal studies are required for measuring changes in blood flow as a result of IOP reduction since regulatory processes may have returned blood flow to baseline value after IOP reduction.

**Key words:** nerve fiber layer thickness, optic nerve head topography, blood flow, cold pressor test, vasospasm.

### 3.2 INTRODUCTION

The clinical signs of glaucoma are manifest as an abnormal excavation of the optic nerve head (ONH), topographic attrition of the nerve fiber layer (NFL), and discrete losses within the visual field. Theories concerning the etiology of glaucoma include an elevated intraocular pressure (IOP) or an impaired blood flow to retinal neurons (1). An elevation in the IOP is a major risk factor for glaucoma. The raised pressure is thought to have its effect principally at the ONH where the ganglion cells axons are compressed and eventually undergo atrophy with consequent deficits in the visual field. The vascular theory of glaucoma proposes that perfusion of the optic nerve head and parapapillary areas is inadequate to sustain normal metabolism in the retinal tissue such that ischemic atrophy develops ultimately as does a progressive loss in the visual field. In addition to the so-called mechanical and vascular theories of glaucoma, vasospasm has also been identified as a potential risk factor for glaucoma (1-3).

Traditionally, the diagnosis of glaucoma has been based largely on subjective evaluations of the physical integrity of the ONH by the clinician and psychophysical measurement of the functional integrity of the visual field by the patient. Recently however, powerful objective methods have been developed to allow the clinician-scientist to quantify fine changes in the ONH topography, measure regional changes in the NFL thickness, and perform regional and focal measurements of blood flow in the ocular fundus. The Heidelberg Retina Tomograph (HRT) is a confocal scanning laser ophthalmoscope that has been developed specifically to measure the ONH topography. The Nerve Fiber Analyzer (NFA) is a scanning laser polarimeter that has been developed to objectively measure the NFL thickness in the peripapillary area. The measurements of ocular blood flow have been made possible with the development of the Heidelberg Retina Flowmeter (HRF) which provides a snapshot of blood flow in a portion of the ONH and retina at

a single point in time. Dynamic measurements of blood flow in the ONH, retina and choroid have been made possible with a dynamic laser Doppler flowmeter (LDF) system developed by Riva et al. (4).

One of the principal objectives of the present study was to determine if these recently available techniques for quantifying subtle changes in the ocular structures and blood flow could be used to reliably measure structural and functional changes, that are pathognomonic of glaucoma, in a cohort of glaucoma patients being managed within a hospital-based glaucoma unit. The second principal objective of the present study was to determine if these technologies could be used to quantify changes in the ONH topography such as "cup reversal", changes in the NFL, and alterations in the peripapillary blood flow, subsequent to a decrease in the IOP effected by an argon laser trabeculoplasty (ALT) procedure over and above ongoing medications for glaucoma. In order to determine the role of vasospasm in the development or progression of glaucoma in patients with pre-existing glaucoma, we performed a cold pressor test to evaluate the capillary response to cold provocation in a digital extremity. The changes in capillary blood flow induced by immersion of one hand into ice cold water were compared to the simultaneous measurements of capillary blood flow in the peripapillary area of the optic nerve head. Our hypothesis was that any tendencies for vasospasm in the peripheral extremities may also be present in the ocular vasculature (as reported by Guthauser et al. (3)) and may present a mechanism whereby ischemic ocular damage occurs.

Cup reversal has been shown in only a few studies in the recent past, following a surgical intervention such as a trabeculectomy (4-6). The HRT was used to quantify the pressure dependent changes in the ONH topography. These authors found a cup reversal to occur in eyes with a post-operative reduction in IOP of at least 25% in one study (6), and 30% in others

(4,5). These studies also showed that the degree of cup reversal was greater when the pressure after surgery was lower.

Inasmuch as glaucoma is manifest histologically as a loss of retinal ganglion cell axons comprising the NFL, it would be expected that the NFL would be thinner in glaucoma patients on an absolute scale when compared to age and sex matched normals. In fact, this has been reported by some authors (7-9) using scanning laser polarimetry. Weinreb et al. (7) also concluded that there was a significant difference in the NFL between normals and glaucoma patients in the superior and inferior quadrants. Sogano et al. (10) have also examined the effect of a reduction in the IOP in glaucoma patients on the NFL thickness and found a pressure-dependent relationship between IOP and NFL thickness. The latter study, however, did not involve the use of a scanning laser polarimeter.

The vascular theory of glaucoma proposes a hypo-perfusion of the posterior pole of the eye (11). An increase in the IOP also has the effect of decreasing ocular blood flow that can result in ischemic atrophy of the ganglion cell axons. With the advent of new techniques like the HRF, which is a combination of a scanning laser ophthalmoscope and a laser Doppler flowmeter, a few investigators (12-14) were able to measure and compare blood flow in the peripapillary retina and optic disc in glaucoma patients and normals. Michelson (12) and Nicoletta (13) both found that the perfusion in glaucomatous eyes was less than that in normals, while Holló (14) could not find any significant difference between these groups. The effect of IOP reduction on blood flow in the optic nerve head has also been examined in glaucoma patients by color Doppler flowmetry by Evans et al. (15). Evans et al. reported an increase in blood flow in the optic nerve after IOP reduction with topical glaucoma medications (15). To our knowledge, there have not been any studies that have examined the dynamic reactivity of ocular blood flow in glaucoma patients after a pressure reduction. The Riva LDF system

affords the unique opportunity to evaluate such changes in the clinical environment.

It is clear that glaucoma is a multifactorial disease with vasospasm being one of the potential risk factors (1-3). The cold pressor test is a simple effective way to provoke vasospasm in the hand, a technique that has been used by several research groups (2,3,16). These investigators (2,3,16) have concluded that there may be a relationship between digital and ocular vasospasm thereby making a hypersensitivity to vasospasm an important factor in the pathogenesis of glaucoma.

The combination of measurements of structure and function assessed in the present study represents a unique and comprehensive approach for assessing minimal changes in these parameters subsequent to pressure reduction . Furthermore, the dynamic assessment of blood flow reactivity in the cold pressor test presents an approach for evaluating not only a tendency for vasospasm in response to cold, but also simultaneously assessing the integrity of the vascular autoregulatory system. In normals, the vascular autoregulatory system is intended to keep blood flow constant in spite of changes in perfusion pressure. Prior experiments in our laboratory with normals have concluded that changes in the ocular perfusion pressure occur during the cold pressure test, and are neutralized by obvious shifts in the blood flow pattern during periods of attenuated perfusion. As a result, if the same pattern is observed during the cold pressure test in patients with glaucoma, autoregulation will have been demonstrated to be normal. All dynamic measurements of ocular blood flow are accomplished by the unique Riva LDF system which provides dynamic measurements of blood flow, unavailable by any other system. The combination of tests for the evaluation of structure and function, as well as autoregulatory ability, were performed before and one month after intraocular pressure reduction of argon laser trabeculoplasty in the group of volunteer glaucoma patients.

### 3.3 METHODS

A cohort of 31 subjects, 11 females and 20 males with diagnosed glaucoma, between the ages of 51 and 84 years (average age is 69.1 years  $\pm$  8.3) participated in the present study. In the first phase of this study, we evaluated the clinical feasibility of performing a battery of non-invasive tests on these patients, before and after intraocular pressure reduction by an Argon Laser Trabeculoplasty (ALT) procedure. The measurements were carried out in 21 subjects before ALT treatment and 19 subjects after ALT treatment because 2 could not return on the day of the follow-up testing. The baseline data for these latter two subjects were excluded from the study.

In the second phase of this study, we evaluated the integrity of vascular autoregulation in the ocular blood flow in 10 subjects with confirmed glaucoma. However, 4 subjects had to be excluded either because both ocular and digital blood flow could not be recorded simultaneously, or because the subjects became too uncomfortable during the cold pressure testing.

All subjects in this study received contemporary standard of care for glaucoma by a glaucoma specialist at the Maisonneuve-Rosemont hospital, Quebec, Canada. All subjects were informed of the nature of the testing in this study and gave consent according to the hospital's ethics committee. All subjects were free to withdraw from the study at any point, for any reason, without prejudice for continued management of their glaucoma. All subjects received a complete oculo-visual assessment and medical evaluation of their ocular health status prior to being referred to the special testing unit, set-up for this study at the hospital. Since one of the principal objectives of the study was to assess the feasibility of carrying out a series of measurements in subjects with glaucoma, every attempt was made to make the volunteer in

the study feel comfortable. The atmosphere was kept informal to promote maximal compliance from the subjects.

Each subject underwent the same sequence of tests. In the first phase of the study, the sequence of measurements first involved a measurement of the NFL thickness, followed by a measurement of the ONH topography and subsequently a measurement of the retinal blood flow. Autorefractometry and keratometry (Nikon Retinomax) were also performed. Subjects were not pre-selected for the study with any criteria other than they were already patients at the hospital, their full ocular history was well known, and that they each needed an ALT for the better management of their elevated IOP.

In the second phase of the study we compared changes in capillary blood flow in both hands and one eye of each subject during a standard cold pressor test maneuver. The purpose of this test was to determine whether the effects of peripheral vasoconstriction could be detected at the ocular level as part of a vascular autoregulatory response. Testing consisted of immersing the right hand into ice cold water (4 degrees Celsius) for one minute and then into warm water (40 degrees Celsius) for two minutes while recording capillary blood flow with a laser Doppler flowmeter system (Transonic Laser Doppler Monitor BLF 21C). Typically, the blood flow in the middle digit of the right hand and the blood flow of the right eye were recorded simultaneously. In order to better understand the body's total reaction to the cold pressor test, the test was carried out so that blood flow in both hands was measured for comparison. The subjects for this phase of the experiment involving the cold pressor test were selected solely on the criteria that they were at the hospital for a glaucoma follow-up and they agreed to perform our experiment.

The NFL thickness measurements at the posterior pole of the eye were made with the Nerve Fiber Analyzer (GDx, Laser Diagnostic

Technologies, San Diego, California). The principle of operation of scanning laser polarimetry has been described in details in the literature (17). Briefly it consists of a scanning laser polarimeter that evaluates the NFL thickness under an ellipse positioned 1.75 DD from the ONH center. The parallel arrangement of the nerve fiber bundles and the neurofibrils in each fiber gives rise to the birefringent property of the NFL. When an incident light crosses the NFL twice, the phase shift in polarized light is translated into thickness values across the surface of the retina scanned. The retardation in polarized light is translated into a color-coded thickness map across the posterior pole identifying regions differing in thickness. Typically, a normal thickness plot for the NFL highlights the superior and inferior quadrants as having a thicker distribution of NFL than the nasal and temporal quadrants. To minimize experiment or subject induced variability in the NFL thickness measurements, the NFL thickness profile was acquired in three separate scans which were automatically averaged to provide the best approximation of topographic variations in the NFL around the ONH. Similar averaging procedures were used in data acquired after the ALT procedure to determine the effects of pressure reduction on the NFL.

Topographic measurements of the optic nerve head were made with the Heidelberg Retina Tomograph (Heidelberg Engineering, Heidelberg Germany). The principle of operation of this instrument has also been described in detail in the literature (18). Briefly, it consists of a confocal scanning laser ophthalmoscope that derives a three-dimensional image of the ONH. This is realized by using confocal optics to create a series of two-dimensional images at different depths into the ONH. Specifically, the HRT system generates a 3-D picture from 32 consecutive equally spaced two-dimensional images that are perpendicular to the optical axis. Each two-dimensional image consists of 256 X 256 pixels with the height being determined by each pixel. The time to acquire this complex image is just 1.6 seconds.

Each blood flow measurement in the first phase of the study was made with the Heidelberg Retina Flowmeter (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany), while in the second phase of the study dynamic measurements of blood flow were made with the Riva Laser Doppler Flowmeter system. The principle of operation of laser Doppler flowmetry has been described in details elsewhere (19,20). Briefly the HRF combines the principles of both the confocal scanning laser ophthalmoscope and the LDF. The LDF is based on the Doppler effect wherein a laser light scattered by a moving particle will be reflected back at a different frequency to give rise to the so-called Doppler shift. The LDF was used to measure the blood flow in the capillaries of the peripapillary retina during the cold pressor test. The Riva LDF system computes the velocity, volume and flow of red blood cells in a volume of capillaries. The thumb probing laser beam was focused on the temporal aspect of the retina, near the disc, making sure to avoid visible vessels. In this way, while the patient steadily fixated the fixation laser, the probing laser provided a measurement of ongoing changes in the capillary blood flow at baseline and during cold water provocation.

In contrast, the Heidelberg Retinal Flowmeter, which was used in the first phase of the study to evaluate blood flow in the posterior pole of the eye, provided blood flow measurements at only a single point in time. While the HRF can provide high-definition perfusion maps and allow the examiner to evaluate blood flow in different areas of the fundus, it is limited to blood flow responding up to a velocity of 2 kHz (19). As a result, it is accepted that the HRF measures only superficial retinal blood flow. In order to minimize experimental noise, the mean velocity, volume and flow in the posterior pole was measured manually by positioning three adjacent 10 by 10 pixel windows away from visible vessels. The blood flow parameters yielded by each of these reference boxes was averaged to obtain blood flow values for the nasal and temporal peripapillary areas. This analysis was carried out for each of three images and then averaged to provide an average flow in a particular

portion of the fundus. These carefully measured areas were compared before and one month after an argon laser trabeculoplasty procedure. These same data were also analyzed using the Michelson-Erlangen method which derives blood flow in a selected quadrant of the fundus only on an objective basis, and automatically removes from calculation any blood flow measurements that could be attributed to larger vessels. This latter exercise indicated that the careful manual procedure we used to measure retinal blood flow corresponded closely to the Michelson-Erlangen method.

The following section will provide the results of the measurements for the NFL thickness, the ONH topography, and the retinal blood flow as performed on our subjects before and after an ALT procedure. Subsequently, the results of the cold pressor test, with respect to the capillary system in the hand and the eye will be presented and compared.

### 3.4 RESULTS

#### *Pressure reduction by ALT*

All subjects participating in this study were individuals who needed a close surveillance of their intraocular pressures. The argon laser trabeculoplasty that was applied to each subject was deemed necessary because the medications being used to reduce the IOP were not adequate to control it. The intraocular pressures as a result of the ALT are shown in **figure 15**. This figure illustrates that the IOP was reduced by an average of 19,36% by the surgical procedure. Two subjects however (GL, BR) showed an increase in the IOP after their first ALT procedure. This may have been a result of some transient swelling in the anterior chamber of the eye resulting

from argon destruction of healthy tissue. Individual results of the effect of ALT on the IOP for all subjects are presented in **table I**.

The following description of changes observed in intraocular neural structures and blood flow following the ALT procedure is a function of the 20% decrease in IOP. The effects of greater reductions in the IOP on the structural and functional parameters described below await future experimentation.

#### *Variation in NFL thickness with pressure reduction*

With respect to the nerve fiber layer, the parameter known as "the number" was used to determine whether there had been any change in the NFL thickness as a result of the 20% reduction in IOP within a one-month interval. The so-called "number" is a derivative of the neural network analysis of a series of data acquired by the Nerve Fiber Analyzer (NFA) (21). A number between 0 and 100 is assigned to each image. The higher the number, the greater the damage to the NFL in the test eye. A comparison of the NFL thickness before and after ALT did not reveal any significant change in thickness (ANOVA analysis). **Figure 16** presents a comparison of the normalized group average data before and after ALT. Although "the number" showed an absolute increase, ANOVA analysis failed to disclose a statistically significant change. This was likely due to the large variation in NFL thickness seen in the subjects after ALT therapy.

The analysis capability of the NFA also provided a parameter for evaluating changes in NFL thickness overtime or across testing conditions. This parameter is referred to as the "ellipse average" or the total polar average. It reflects the average NFL thickness under a 10 pixel wide ellipse positioned 1.75 DD from the center of the ONH (22). In addition, the average

NFL thickness in the principal quadrants was available for analysis. Specifically, this reflected the thickness of the NFL under the measuring ellipse in the superior, inferior, nasal, or temporal quadrants of the ONH. The superior and inferior quadrants were in the areas found between the 135 and 45 degree axis, while the nasal and temporal quadrants represent the remaining areas as seen on **figure 17**. The normalized changes in NFL thickness for all four quadrants associated with the ALT treatment are presented in **figure 18**. While the superior quadrant showed an increase in NFL thickness of some five percent, the inferior quadrant revealed a decrease of the same amount. The nasal and temporal quadrants showed an increase in NFL thickness of less than 5 percent. All these differences in NFL thickness did not achieve statistical significance (ANOVA analysis).

#### *Correlating neural structure with visual function*

Since changes in glaucomatous visual fields are associated with defects in the NFL, an analysis was carried out to determine the correlation between objective quantification of NFL thickness to subjectively determined visual fields. Among other various analysis parameters provided by the NFA system for NFL thickness evaluation is the NFL thickness “deviation from normal” expressed in microns. A schematic of the NFL thickness analyzed around the ONH together with the sample data for NFL thickness deviation from normal is given in **figure 17**. Since this parameter provided an objective value for the average NFL thickness deviation from normal by quadrants, it was selected as the most suitable parameter to compare with visual field defects in corresponding quadrants. Comparison with the integrity of the visual field was based on a subjective analysis of the visual fields available in each patient chart. Typically, the visual fields represented assessments made within one and a half-year. An evaluation of the visual field involved an inspection for the size, depth and location of any defects. These were then

compared to the NFA printout for NFL thickness deviation from normal. Only those NFL values, which were significant at the 10% level or less, were considered in this analysis. The correlation derived between the objective NFA results and the assessment of the visual fields are given in **table II**. This latter analysis revealed about 40% of subjects were categorized as normal by the NFA system but had visual field defects. Furthermore, 60% of subjects showed a thinning of the NFL in one or more quadrants. Approximately 57% of this latter group had a defect in the NFL that corresponded with their visual field defects. In 24% of the same group, the NFA predicted deficits that were not seen on the visual field, while 19.1% showed a greater overall visual field deficit than predicted by the NFL analysis. From this analysis we can conclude that in our subject population, the NFA was a better predictor of visual damages to come than the visual field in 20% of the cases, while the NFA failed to detect deficits as seen on the visual field in 45% of the cases.

#### *Changes in ONH topography with pressure reduction*

The Heidelberg Retina Tomograph is a promising technique for detecting small changes in ONH topography overtime or across test conditions. The HRT provided us with several predefined parameters and eight of them were used in our study. These parameters were cup area, cup to disc area ratio, rim area, cup volume, rim volume, mean cup depth, maximum cup depth and cup shape measure. We analyzed the changes in these parameters after the ALT procedure to see if our 20% pressure reduction would have an effect on them. None of these parameters showed any statistically significant changes after one month post-ALT with the ANOVA analysis. As an example of typical distributions obtained in our subject population, **Figure 19** shows the cup volume and cup to disc area ratio where the pre-ALT data was divided by the post-ALT data. We can see the distribution of all the points being well spread above and under the reference line.

The reflectance image on the HRT printout allows us to subjectively evaluate the cup to disc ratio of a given subject. We did so for our subject population to see if any variation in the cup to disc ratio was detectable with the naked eye after the ALT was performed to decrease the IOP. We compared our subjective evaluation to the actual objective change in cup to disc ratio as computed by the HRT and visible on the printout. **Table 3** illustrates this comparison for every subject individually. Only 35% of the time was the observer agreeing with the changes as stated by the HRT. This could mean that most of the time the changes were too small for the naked eye to detect them or that the HRT was more sensitive to minute changes and could detect them before the human eye could. It is interesting to note that for the four subjects which had an IOP decrease greater than 30% (GB, EG, JD, TP), the cup to disc ratio invariably decreased after the ALT. On the other hand, under a 30% decrease in IOP, the cup to disc ratio increased or decreased without following a special trend. Also for these four subjects (GB, EG, JD, TP), along with a decrease in the cup disc ratio, they all had a decrease in the cup area and an increase in the rim area and rim volume. The other parameters did not reveal a consistent trend like the ones mentioned above. When comparing blood flow and NFL thickness for these four subjects before and after ALT for a possible correlation with their cup reversal, no specific trend was visible.

#### *Peripapillary perfusion after IOP reduction*

The peripapillary blood flow for our subject population was evaluated with the Heidelberg Retina Flowmeter, before and after a 20% pressure reduction following the ALT procedure, using the standard analysis tools in the HRF system. The nasal and temporal peripapillary retinal blood volume, velocity and flow were assessed. When comparing these parameters before and after the ALT, the changes observed did not achieve statistical

significance (ANOVA analysis). The blood flow was also evaluated by a second method, the Michelson-Erlangen procedure, with software given by Heidelberg Engineering. This method yielded the same trend as the manual method with the only difference being that the Michelson-Erlangen method read the blood flow a little higher than the manual method. **20A and B** shows the blood flow results in the peripapillary temporal retina with both methods. **Figure 21** compares the blood flow evaluated by the HRF as a function of the blood flow derived by the Michelson-Erlangen method. This figure illustrates that no change was visible in the blood flow before and after the ALT by either method, and that the latter method yielded blood flow values higher than those of the HRF system.

#### *Hemodynamics during cold pressor test*

The second phase of our study involved performing a cold pressor test in which recordings of digital and ocular blood flow were made simultaneously. The hand immersed in water was referred to as the ipsilateral hand while the other hand was referred to as the contralateral hand. The right eye was arbitrarily selected for blood flow measurements as the ipsilateral hand was placed in ice water. **Figure 22A** illustrates the group averaged blood flow amplitude in the contralateral and ipsilateral hands during the cold pressor test. The six subjects capable of doing the CPT exhibited a statistically significant decrease (ANOVA analysis,  $F=10,536$ ,  $p=0,0228$ ) of about 50% in the digital blood flow amplitude. The latency for blood flow changes was about 7,6 seconds for the ipsilateral hand placed in ice water. The blood flow then stayed down, for the remainder of the 1-minute of cold testing. When the hand was switched into warm water, it took in average 18,33 seconds for the blood flow amplitude to start increasing, and reach its maximum at about 93.7% after 2 minutes, almost reaching baseline. In contrast, the contralateral hand displayed a different blood flow response pattern. For the

first minute of cold provocation, the blood flow showed a statistically significant decrease (ANOVA analysis, Fisher=17,167,  $p=0,0709$ ) of some 40% with a latency for blood flow change of 6,7 seconds. The blood flow amplitude then slowly returned to baseline by the end of the 1-minute test interval. As soon as the ipsilateral hand was plunged into warm water, the blood flow in the contralateral hand decreased again by about 40% and then returned to baseline. An examination of individual data revealed two different response patterns for the contralateral hand. Four subjects exhibited the same pattern as the averaged group but two displayed a pattern very similar to that seen in the ipsilateral hand. This was interpreted as a tendency towards vasospasticity demanding a careful follow-up of these patients. **Figure 23** shows an example of patient RT with an ipsilateral-like response in the contralateral hand.

For the ipsilateral hand, two different patterns were also exhibited. Five subjects had a pattern corresponding to the average pattern while one patient showed a pattern resembling that usually found in the contralateral hand. **Figure 24** illustrates that patient VM showed a similar pattern of blood flow change in both the ipsilateral and contralateral hands. Also, five of the six subjects demonstrated attempts to regain baseline in the ipsilateral hand as shown in the data for subject PG in **figure 25**. This initial change in blood flow was interpreted as an autoregulation response.

**Figure 22B** displays the ocular blood flow pattern of the same six subjects during the cold pressor test. There was a trend for an increase in blood flow during the cold phase and then a slight decrease at the beginning of the warm water phase, followed with a slow increase during the remainder of the warm phase. However, none of these changes in ocular blood flow achieved statistical significance (ANOVA analysis). Since two subjects appeared to exhibit a vasospastic tendency in the extremities, we examined their simultaneous ocular blood flow recordings for any signs of vasospasms. However, both subjects presented an ocular blood flow pattern similar to the

other subjects. Their ocular blood flow increased while in the periphery, blood flow showed a significant decrease.

### 3.5 DISCUSSION

Our findings show that for all the non-invasive methods used to measure either the thickness of the NFL, the topography of the ONH, or retinal blood flow in the peripapillary zone, were achievable in glaucoma subjects in the clinical environment. Despite their considerable visual limitations in terms of compliance with directives for fixation, laser Doppler flowmetry, retinal tomography, and scanning laser polarimetry could be performed repeatedly in each of our subjects.

The results of our measurements of the NFL thickness made with the NFA indicated that the NFL thickness did not change within a one month IOP reduction secondary to an Argon Laser Trabeculoplasty procedure. These findings may be explained by the relatively small sample size of subjects in the study, or more likely, that there were an insufficient number of viable nerve fibers that could undergo decompression after the IOP reduction. Alternatively, the absence of demonstrable change in NFL thickness may be due to the fact that the pressure reduction in this study was in the order of 20%. This degree of pressure reduction may not have been adequate to visualize a change in NFL thickness by the NFA. In an earlier study, Sogano et al. (10) reported an increase in the height of the NFL subsequent to a reduction in the IOP greater than 50%. Furthermore, their measurements of the NFL were performed two or more months after IOP reduction by surgery. These latter factors are likely to have accounted for the differences with all the present findings.

The comparison between visual fields and their respective NFL thickness indicated that the NFA was not an infallible predictor of visual field deficits. Specifically, visual field deficits were found in some portions of the visual field where the corresponding NFL thickness did not deviate from the norms provided by the NFA. On the other hand, the NFA indicated abnormal

thickness in sectors where there were no corresponding visual field deficits. This non-correspondence between neural structure and visual function is principally attributable to the fact that the NFA measurements reflected NFL thickness under an ellipse located 1.75 DD away from the center of the ONH. As such, defects in the visual fields that were not detected by the NFA system are readily explained by atrophy of the NFL in the fundus area between the measurement ellipse and the optic nerve head. On the other hand, the reliability of the visual fields could not be established since they were performed by different technicians with various levels of experience in the technique. Where the NFA system indicated that a NFL thickness was below normal, the absence of a corresponding visual field defect could be explained by the fact that a greater attrition of nerve fibers may be required before a deficit in the visual field can be measured. This explanation would be consistent with the findings of Quigley et al. (23) who have reported that up to 50% of the nerve fibers could undergo atrophy before there are detectable visual field deficits. Since the NFA system simply defines the NFL thickness and does not differentiate between which fibers have been affected to cause a reduction in thickness, one cannot predict which part of the visual field may be affected. It is well known that there is an orderly projection of the nerve fibers in depth on their way from the retinal periphery towards the optic nerve head. As such, a NFL thickness measurement does not discriminate between the fibers that are projecting from more peripheral retinal areas and those projecting from areas closer to the ONH.

Our findings are consistent with other reports of weak correlations between the NFA and visual fields (24-26). There are however more recent reports of stronger correlations between NFA measurements and visual field parameters (27). In this latter report, stronger correlations were derived only after NFA data was further processed and new modulation parameters developed. In the present study, we used the analysis parameters provided by the NFA system for comparison with visual field results. While this may

have limited the number of parameters that could be compared to visual field results, we specifically chose the direct NFA parameters for comparison in order to derive information that would be useful at a clinical level, where decisions must be made on the basis of the parameters provided.

A further reason for an imperfect correlation between NFA data and visual field information lies in the observation of a considerable overlap in NFL thickness values in normal versus glaucomatous eyes (7,8,22) in spite of the recent report of the high specificity and sensitivity of the NFA system in glaucoma (24).

The present data relating to the topography of the ONH before and after IOP reduction did not reveal significant changes in either the cup area, cup-to-disc area ratio, rim area, cup volume, rim volume, mean cup depth, maximum cup depth, or cup shape measure. The respective values for these parameters before and after pressure reduction overall did not differ statistically. This was likely due to the measurement noise inherent in each of these parameters as well as the relatively low reduction in IOP effected in our subjects. In an earlier study evaluating the repeatability of these measurements in a cohort of 20 normal subjects (data not shown), we determined a coefficient of variation (standard deviation/ mean) of 9.5% in average, for the different parameters. As such, most of the measurements derived in the present study fell within the noise of the HRT. The data for two subjects was always beyond this noise level and showed a cup reversal, while the data for one other subject was also beyond this measurement noise and showed an increase in the cupping with pressure reduction. None of these subjects showed a correlation between the optic nerve head cupping and the percent decrease in IOP.

Several studies have shown that in order for a cup reversal to occur, the IOP must be decreased by 25% (6) or more frequently by at least 30%

(4,5). In the present study, the average decrease in IOP was approximately 20%. This rather small decrease in IOP is likely the principal reason why the reversal of cupping was not observed in our group of subjects. In addition, however, since most subjects were in an advanced stage of glaucoma, the possibility for a cup reversal was minimal since the nerve fibers comprising the optic nerve head were intertwined with a more rigid laminar structure within the ONH. Nonetheless, it is noteworthy that our subjects whose IOP reduction obtained a 30% value or more did show a cup reversal, an increase in rim volume, and a decrease in cup volume. However, the number of these measurements fell within the measurement noise of the HRT system. Also, the decrease in cup-to-disc ratio was not related to the decrease in IOP. Furthermore, the subjects showing cup reversal did not invariably show an increase in NFL thickness or an increase in blood flow. All of these factors pointed to the need for continued studies of this nature with a greater number of subjects at earlier stages of glaucoma before evaluation.

The results of blood flow measurements in the peripapillary area showed no change before and after IOP reduction. This was observed whether the blood flow was analyzed manually, using the analysis package of the HRF system, or a more objective analysis based on the Michelson-Erlangen procedure. While the latter method provided slightly larger measures of blood flow, both measurement procedures failed to detect a significant change in blood flow one month after the ALT procedure. While these results may be interpreted as a failure to detect blood flow changes by these methods, it is also possible that any changes in blood flow were transient in nature. A reduction in the IOP favors the entry of blood into the eye. Such an increase in perfusion would physiologically benefit the remaining nerve fibers, and represents the therapeutic objective of pressure reduction. The present results could indicate that a pressure reduction of some 20% was not sufficient to increase ocular perfusion. On the other hand, if the vascular autoregulation were functional in our cohort of subjects,

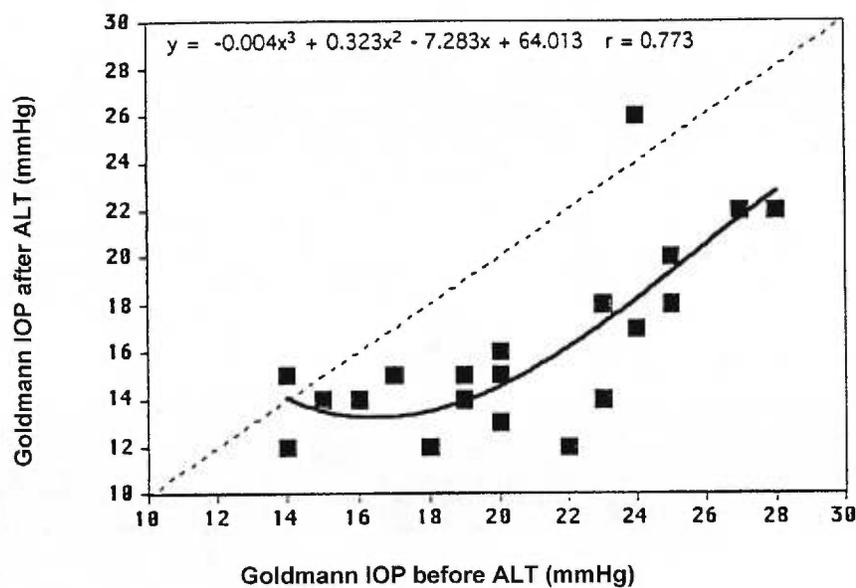
the increase in perfusion pressure would have been regulated by vasoconstriction to maintain constant flow. Such a homeostatic response of regulation of blood flow is presently thought to be abnormal in subjects with glaucoma. The present finding that the blood flow did not change with a 20% reduction in IOP could be interpreted as indirect evidence for continued reactivity of autoregulation in the retinal vasculature. Only further studies on this issue in age and sex matched normal and individuals with glaucoma will provide definitive answers on the threshold for regulatory responses subsequent to IOP reduction.

The cold pressor test was primarily done to detect any tendencies for vasospasm in the peripheral capillaries of the hands. The digital blood flow recorded during the cold pressor test indicated that in the ipsilateral hand, the blood flow amplitude stayed down probably because the stimulus was direct, strong and constant. Some of the subjects might have shown some attempts at autoregulation during that period where the blood flow amplitude was down, as shown in **fig 31**, but it was not possible to go back to baseline probably because of the intensity of the stimulus. In the contralateral hand, the decrease in blood flow might be explained by a generalized sympathetic response to stress. When the ipsilateral hand was immersed in cold and in warm water, the blood flow showed a decrease in the contralateral hand, probably secondary to sympathetic vasoconstriction. The blood flow then went back to baseline, once the shock was over. Two subjects though, were found to show a tendency for vasospasm in the contralateral hand. Since vasospasm is a potential risk factor for glaucoma (1-3), these glaucoma patients should then be monitored more closely for further damage. The cold pressor test was also done to attempt to demonstrate any vasospastic tendencies at the ocular level. We did see, in the glaucoma subjects, that there was a trend for a slight increase, although not statistically significant, in ocular blood flow in the peripapillary region during the cold pressor test. Such an increase in ocular blood flow was originally interpreted as being due

to a shifting of blood away from the peripheral body parts towards the head because of capillary constriction. The observation that ocular blood flow increased suggests that the autoregulatory mechanisms in the ocular vasculature may not have been performing optimally. Previous studies performed in our laboratory (data not shown) have shown in normals that cold provocation tends to produce an increase in ocular blood flow, which is quickly compensated, presumably via autoregulation, back to baseline. The tendency in our glaucoma subjects not to show such autoregulatory behavior would be consistent with the general notion that glaucoma patients have their difficulties because of defective autoregulation. The two subjects that exhibited a vasospastic tendency in the hand did not exhibit a similar trend at the ocular level.

For the glaucoma subject population examined in the present study, the overall findings indicate that measurements of the ONH topography, NFL thickness, and blood flow in the peripapillary area, as well as blood flow during the cold pressor test are recordable as a battery of tests. Furthermore, their feasibility as a practical series of tests to precisely monitor any longitudinal changes in these parameters during glaucoma management has been established. The prognostic capability of this series of tests for long-term visual outcome can only be determined by further testing that incorporates a larger number of subjects with glaucoma at an earlier stage. For subjects with lesser amounts of damage to the neural structures and vasculature of the eye, there is a greater likelihood of detecting favorable reversal patterns in the parameters measured in the present study subsequent to a therapeutic reduction in the IOP. The visual welfare of subjects with glaucoma is dependent upon and earlier diagnosis of functional and structural abnormalities, coupled with effective means of following the effects of therapeutic procedures aimed at reducing the IOP and maintaining the viability of the visual nerve fibers. To this end, future studies in our laboratory will be directed at examining the anatomical and physiological

parameters reported in the present study in a cohort of subjects whose pressure reduction is at least 30% or more and in whom the glaucoma has not gone to advanced stages.

**Fig. 15****DISTRIBUTION OF THE CHANGE IN IOP IN 20 GLAUCOMATOUS EYES**

- The mean IOP pre-ALT was 20.4 mmHg
- The mean IOP post-ALT was 16.45 mmHg
- The average decrease in IOP was 19.36%

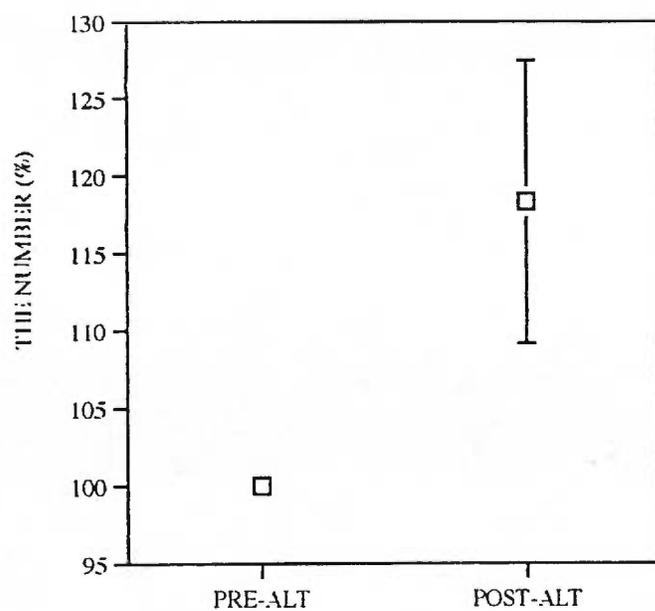
TABLE I

**INTRAOCULAR PRESSURE PRE AND POST SURGICAL INTERVENTION  
FOR IOP MANAGEMENT**

SUBJECTS (Initials, test eye)	IOP PRE- ALT (mmHg)	IOP POST- ALT (mmHg)	TESTING DONE AFTER 1 <sup>st</sup> ALT	TESTING DONE AFTER 2 <sup>ND</sup> ALT	Change in IOP(%)
AB OD	14	12		X	↓14
CS OS	16	14	X		↓12.5
PER OS	19	15		X	↓21.1
VN OS	15	14	X		↓6.7
GB OD	17	15		X	↓11.76
OS	24	17	X		↓29.2
GB OD	22	12		X	↓45.45
GL OD	22	27	X		↑22.7 $\alpha$
JPD OD	23	18		X	↓21.74
TG OD	28	22	X		↓21.43
YDC OD	14	15		X	↓7.14
RH OS	19	14	X		↓26.32
ML OD	20	16		X	↓20
CV OS	20	15		X	↓25
EG OS	18	12	X		↓33.3
JD OS	20	13	X		↓35
TP OS	23	14	X		↓39.1
BR OS	24	26	X		↑8.3 $\alpha$
CW OD	25	20	X		↓20
MM OD	25	18	X		↓28

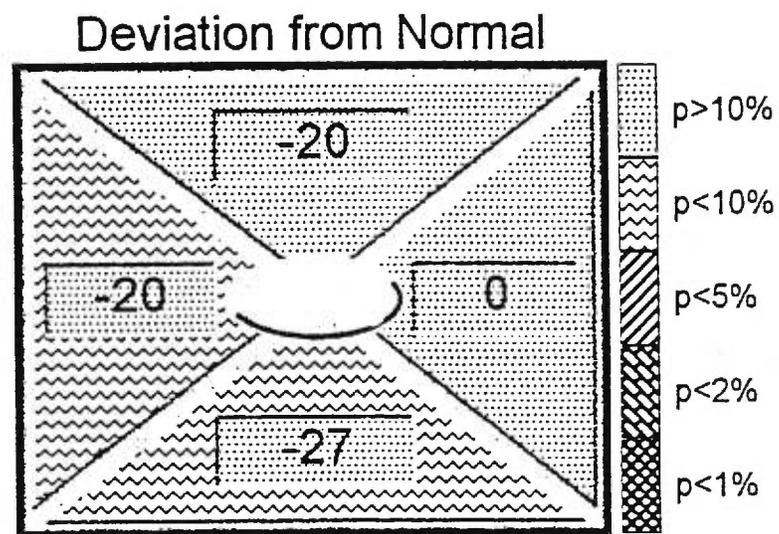
**OVERVIEW**

- Mean IOP pre-ALT= 20.4 mmHg
- Mean IOP post-ALT= 16.45 mmHg
- Average ↓ in IOP = 19.36%
- 60% were at their 1<sup>st</sup> ALT with an average ↓ of 18.4%
- 40% were at their 2<sup>nd</sup> ALT with an average ↓ of 20.77%
- Patients GL and BR showed an increase in IOP

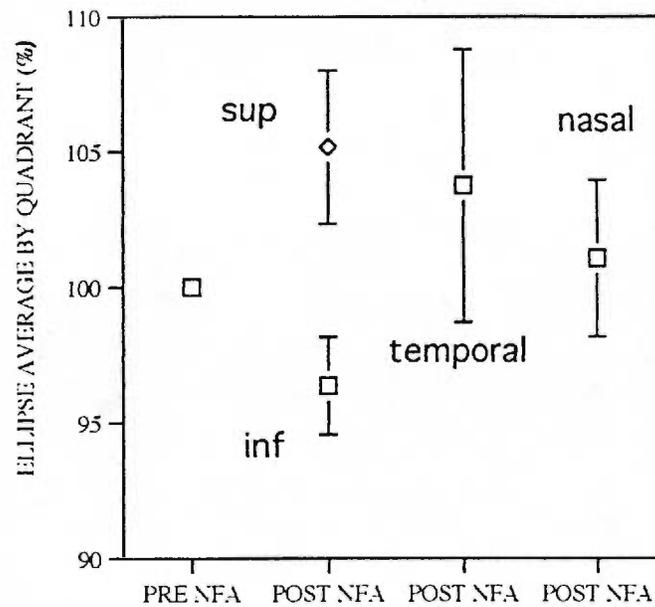
**Fig. 16****« THE NUMBER » PRE AND POST ALT**

Normalized data for 20 glaucomatous eyes. Although « the number » seems to increase after the ALT, ANOVA analysis failed to show a statistically significant change.

Fig. 17



Sample data of NFL thickness deviation from normal also showing the quadrants distribution.

**Fig. 18****NFL THICKNESS AVERAGE IN ALL QUADRANTS  
PRE AND POST ALT**

We can note a tendency for the superior, temporal and nasal quadrants to increase their NFL thickness post-ALT while the inferior quadrant showed a decrease, although nothing was statistically significant.

TABLE II

CORRELATION FOUND BETWEEN NERVE FIBER LAYER DEFECTS (measured with the GDx) AND VISUAL FIELD DEFECTS (central 30°)

SUBJECTS (Initials, test eye)	NFL thickness ( $\mu$ m) deviation from normal by quadrant and level of significance	Visual field defect: Quadrant/severity	VF sensitivity loss (Mean Deviation) (dB)	Does the NFL defect match the VF defect? For the Location	Does the NFL defect match the VF defect? For the Sensitivity	Does the GDx detect something the VF doesn't?	Does the GDx fail to detect something the VF does?
AB OD	-24/Inf/10%	Inf=sup/medium	-15.3	Y and N	N	N	Y
CS OS	-36/Sup/2%	Inf/medium	-6.35	Y	Y	N	N
PER OS	-34/Sup/5%	Inf/small	-4.9	Y	Y	N	N
VN OS	-32/Sup/5%, -26/Inf/10%	Inf/med, sup/small	-10.7	Y	Y	N	N
GB OD	Normal	Sup/med, inf/small	-13	N	N	N	Y
OS	Normal	Sup/med, inf/small	-10.7	N	N	N	Y
GB OD	-35/Sup/5%, -26/Inf/10%	Sup/small		Y and N	Y	Y	N
GL OD	-40/Sup/1%, -29/Inf/10%	Sup/medium, inf/small	-8.9	Y	N	N	N
JPD OD	-27/Inf/10% -20/Temp/10%	Sup/small	-4.1 -4.8	Y and N	Y	Y	N
OS	Normal	Sup/small		N	N	N	Y
TG OD	-27/Sup/10%	Normal		N	N	Y	N
YDC OD	Normal	Sup/med, inf small	-10.3	N	N	N	Y
RH OS	Normal	Sup/large	-7.8	N	N	N	Y
ML OD	Normal	Small 360	-6.8	N	N	N	Y

TABLE II (cont'd)

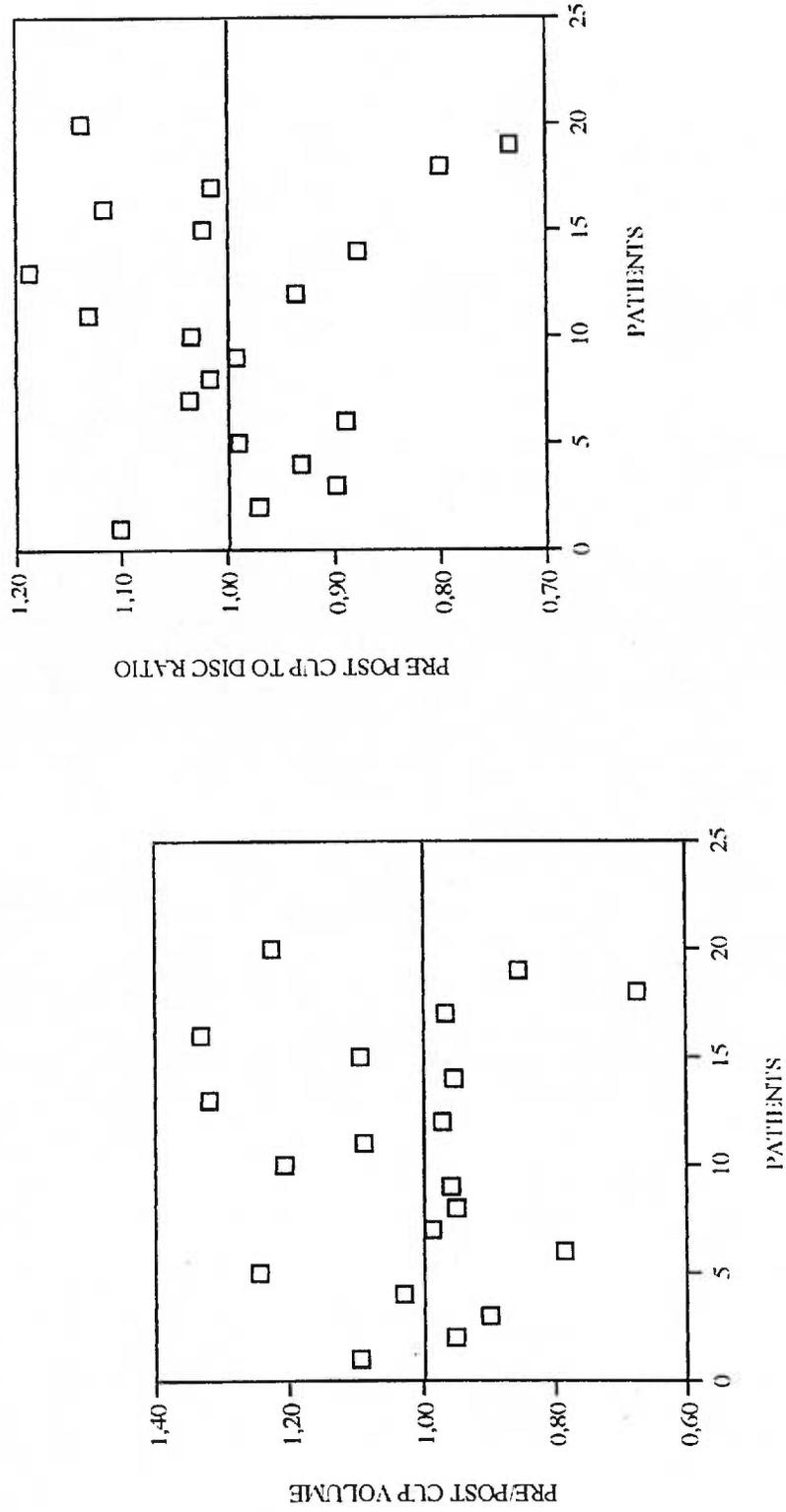
OS	Sup/small, inf/small	Y	Y	Y	N	N
JS OD	Central/small	N	N	N	N	Y
D OS	Sup/med, inf/med	Y	Y and N	Y an N	N	N
R OS	Sup/large	Y and N	Y and N	N	Y	N
D OS	Sup/med	N	N	N	N	Y
M OD	Sup and inf small size Depth large sup, small inf	Y	Y	Y	N	N

OVERVIEW

- 40% showed a normal NFA result, but a visual field defect was present.
- 60% showed a NFL thinning in at least one quadrant.
  - Out of 21 affected quadrants
    - 1) 57% had a positive correspondence between the anatomical result and visual field deficits
    - 2) 23.8% predicted deficits that were not seen on the visual field
    - 3) 19.1% had a greater overall visual field deficit than predicted by the NFA
- A visual field defect was rated small when the difference from normals varied by 0-10 dB, medium when it varied by 10-25 dB, and large when it exceeded 25 dB.
- 61% of the fields were within 1 year of the testing. All except one had their visual field performed within the past 1.5 years.
- Analysis for the visual field was based on a central 30 degree field.
- The GDx detected a defect that the VF didn't pick up in 20% of the cases
- The GDx failed to detect a defect that the VF picked up in 45% of the cases

**Fig. 19**

**DISTRIBUTION OF THE CUP VOLUME AND THE CUP TO DISC AREA RATIO  
PRE/POST ARGON LASER TRABECULOPLASTY**



The data points for the 19 subjects are well distributed on either side of the reference line, and fall mostly within the noise of the HRT.

TABLE III

**SUBJECTIVE AND OBJECTIVE C/D RATIO ASSESSMENT WITH HRT  
PRINTOUT**

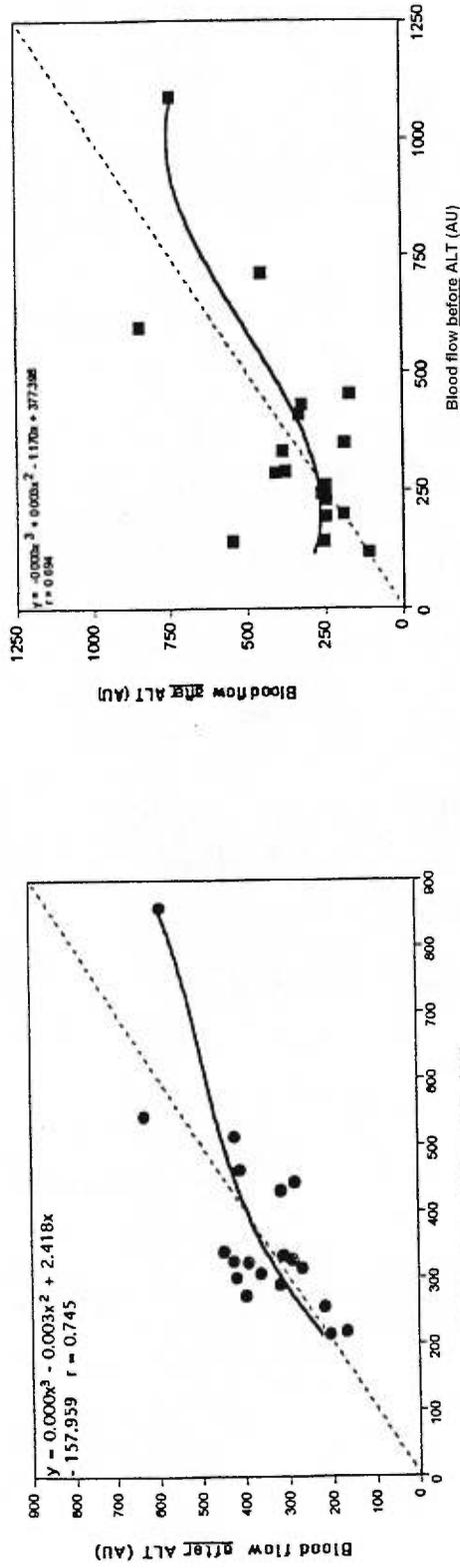
SUBJECTS (Initials, test eye)	SUBJECTIVE C/D RATIO post vs pre ALT	HRT C/D PRE ALT	HRT C/D POST ALT	Var. in CD with HRT	Variation In IOP(%)
AB OD	same	.87	.79	↓.080	↓14
CS OS	Same	.619	.637	↑.019	↓12.5
PER OS	Same	.558	.621	↑.063	↓21.1
VN OS	Same	.541	.581	↑.040	↓6.7
GB OD	Increased	.608	.615	↑.007	↓11.76
OS	Increased	.517	.581	↑.064	↓29.2
GB OD	Decreased	.174	.168	↓.006	↓45.45
GL OD	Decreased	.381	.375	↓.006	↑22.7
JPD OD	Increased	.437	.441	↑.004	↓21.74
TG OD	Increased	.368	.356	↓.012	↓21.43
YDC OD	Same	.564	.499	↓.065	↓7.14
RH OS	Same	.375	.401	↑.026	↓26.32
ML OD	Same	.458	.386	↓.072	↓20
CV OS	Same	.137	.156	↑.019	↓25
EG OS	Same	.225	.220	↓.005	↓33.3
JD OS	Decreased	.52	.466	↓.054	↓35
TP OS	Same	.638	.629	↓.009	↓39.1
BR OS	Decreased	.42	.525	↑.105	↑8.3
CW OD	increased	.255	.347	↑.092	↓20
MM OD	same	.341	.3	↓.041	↓28

**OVERVIEW**

- The observer agreed with the HRT changes in 35% of cases.
- The HRT is more sensitive than the naked eye for minute changes.
- With a decrease in IOP of over 30%, cup reversal happened invariably.

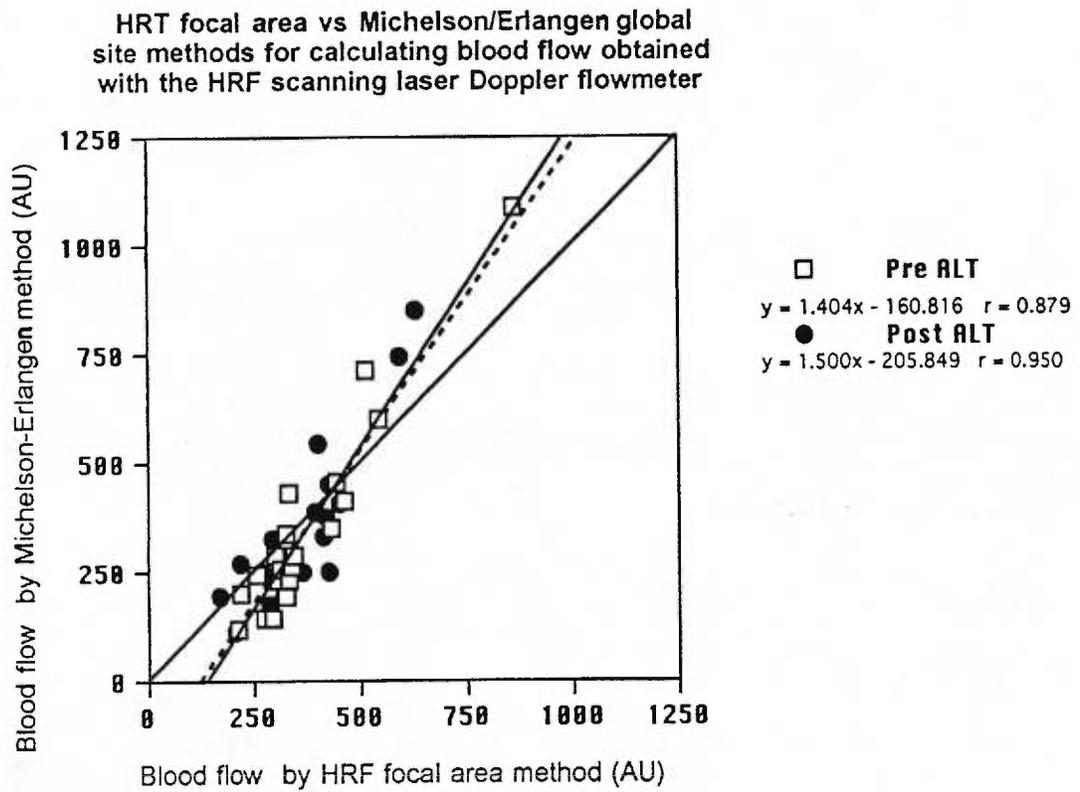
**Fig. 20**

**PERIPAPILLARY BLOOD FLOW ANALYZED BY DIFFERENT METHODS**



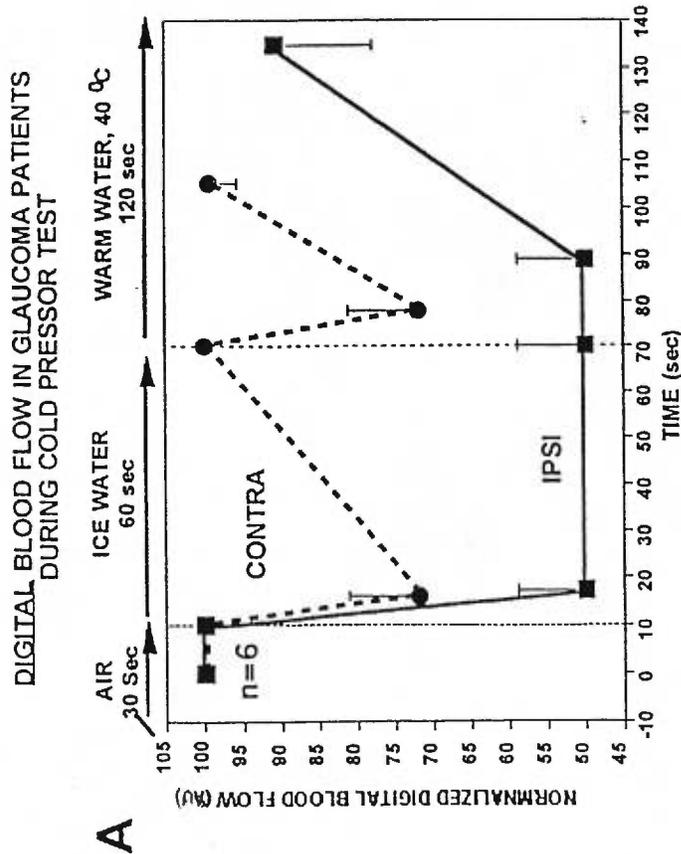
**A. Focal analysis of the Heidelberg Retina Flowmeter data for the temporal peripapillary zone of 19 patients (average of 3 images with 3 adjacents 10 X 10 pixels analysis sites).**

**B. Michelson-Erlangen analysis of the Heidelberg Retina Flowmeter data for the temporal peripapillary zone of 19 glaucoma patients.**

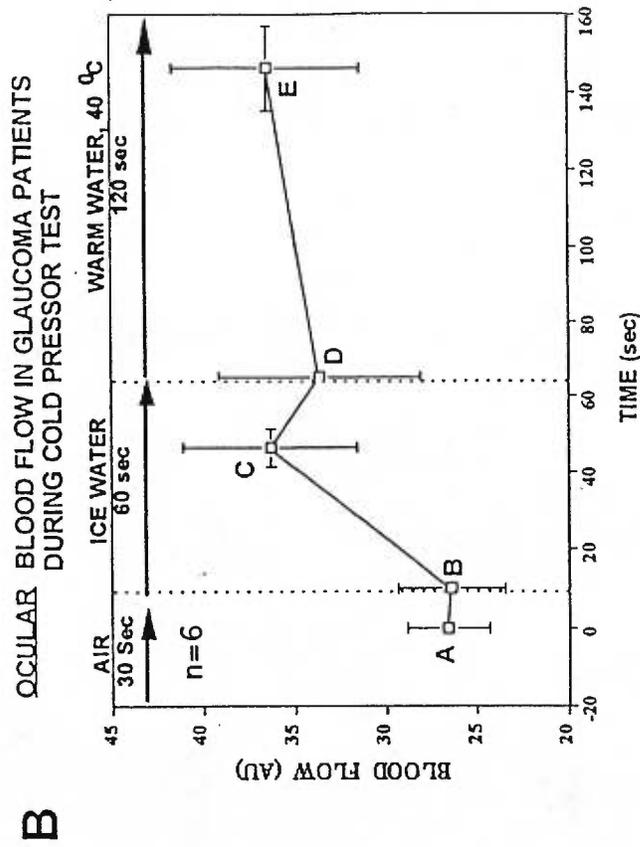
**Fig. 21**

No differences could be found between both methods of blood flow analysis besides the fact that the Michelson-Erlangen method reads a little higher than the focal method. Also, no blood flow changes could be observed before and after the ALT with either method.

**Fig. 22**

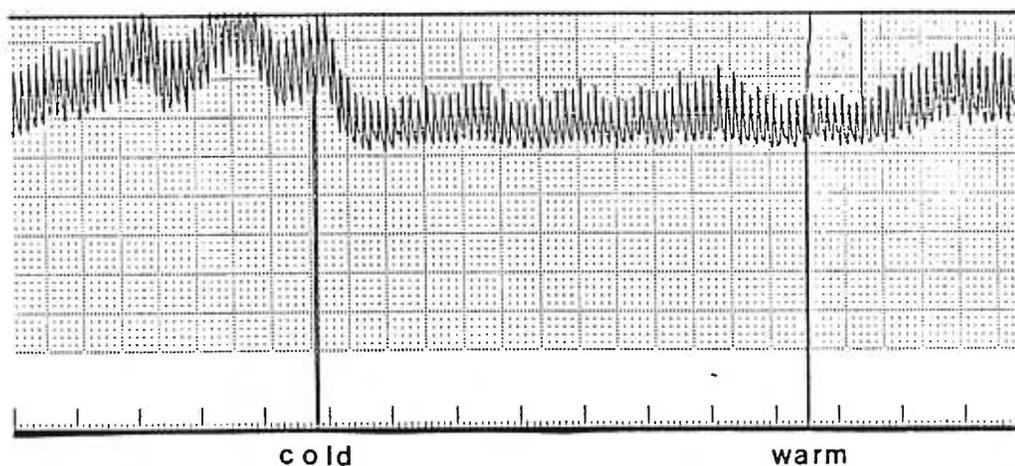


Digital blood flow in the ipsilateral and contralateral hand of glaucoma patients during the cold pressor test. The hand was immersed in cold water for 1 minute and then in warm water for 2 minutes. We can see that in the contralateral hand, the blood flow amplitude decreases when in contact with either cold or warm water, and then goes back to baseline. In the ipsilateral hand, the blood flow amplitude decreases of a larger amount and stays down until the hand has been in warm water for about 20 seconds.



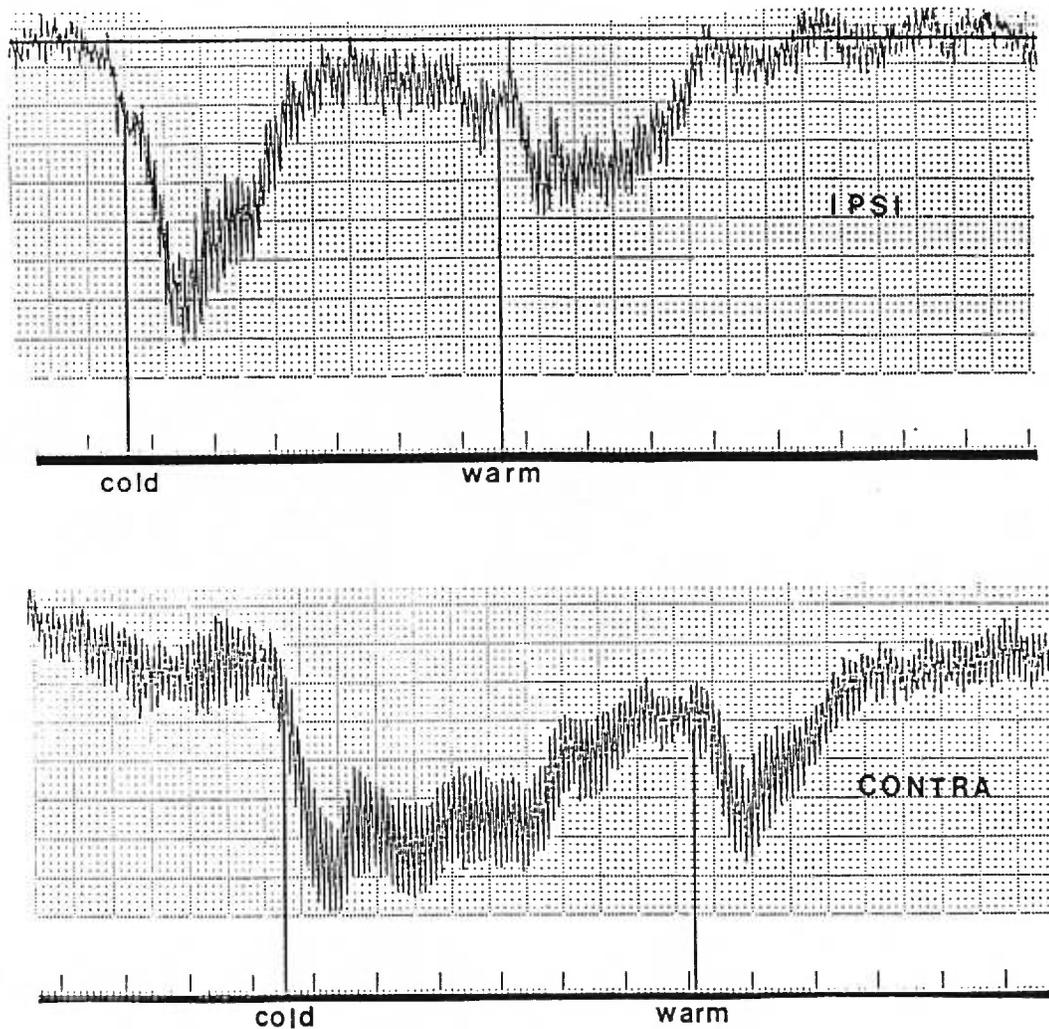
Ocular blood flow was measured by a Riva LDF system. A: Average blood flow in the 10-second interval preceding the CPT. B: Average blood flow in the first 10 seconds of ice water immersion. C: Time and blood flow level in a 10-second interval where the ice water induced increase in blood flow is greatest. D: Average blood flow in the first 10 seconds of warm water immersion. E: Time and blood flow level in a 10-second interval where the warm water induced rise in blood flow is greatest.

**Fig. 23**  
**VASOSPASTIC TENDENCY IN A GLAUCOMA SUBJECT**  
**DURING THE COLD PRESSOR TEST**

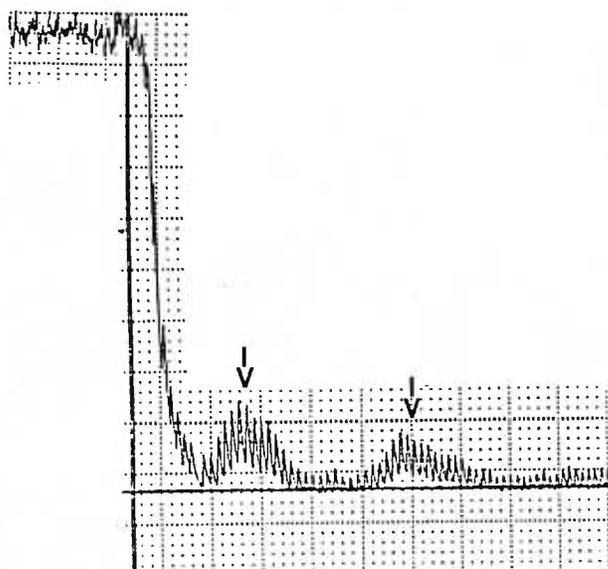


This figure of subject RT shows a sustained decrease in blood flow amplitude in the contralateral hand during the cold pressor test, pointing towards a vasospastic tendency.

**Fig. 24**  
DIGITAL BLOOD FLOW IN THE IPSILATERAL AND  
CONTRALATERAL HAND FOR ONE GLAUCOMA SUBJECT



This figure of subject VM shows a similar response in blood flow amplitude in the ipsilateral (top) and contralateral hand (bottom) during the cold pressor test.

**Fig. 25****AUTOREGULATORY ATTEMPTS IN THE IPSILATERAL HAND  
DURING THE COLD PRESSOR TEST**

This figure of subject PG shows possible attempts at autoregulation in the ipsilateral hand during the cold pressor test (arrows).

### 3.6 REFERENCES

1. Flammer J, Orgül S. Optic nerve blood flow abnormalities in glaucoma. *Progr Ret Eye Res* 1998; 17(2): 267-289
2. Broadway DC, Drance SM. Glaucoma and vasospasm. *Br J Ophthalmol* 1998; 82(8): 862-870
3. Guthauser U, Flammer J, Mahler F. The relationship between digital and ocular vasospasm. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1998; 226: 224-226
4. Raitta C, Tomita G, Vesti E, Harju M, Nakao H. Optic disc topography before and after trabeculectomy in advanced glaucoma. *Ophthalmic Surg Lasers* 1996 May; 27(5): 349-354
5. Irak I, Zangwill L, Garden V, Shakiba S, Weinreb RN. Change in optic disk topography after trabeculectomy. *Am J Ophthalmol* 1996 Nov; 122(5): 690-695
6. Park KH, Kim DM, Youn DH. Short-term change of optic nerve head topography after trabeculectomy in adult glaucoma patients as measured by the Heidelberg retina tomograph. *Korean J Ophthalmol* 1997 Jun; 11(1): 1-6
7. Weinreb RN, Shakiba S, Zangwill L. Scanning laser polarimetry to measure the nerve fiber layer of normal and glaucomatous eyes. *Am L Ophthalmol* 1995; 119(5): 627-636
8. Xu L, Chen PP, Chen YY. Quantitative nerve fiber layer measurement using scanning laser polarimetry and modulation parameters in the detection of glaucoma. *J Glaucoma* 1998; 7:270-277
9. Choplin NT, Lundy DC, Dreher AW. Differentiating patients with glaucoma from glaucoma suspects and normal subjects by nerve fiber layer assessment with scanning laser polarimetry. *Ophthalmology* 1998; 105(11): 2068-2076

10. Sogano S, Tomita G, Kitazawa Y. Changes in retinal nerve fiber layer thickness after reduction of intraocular pressure in chronic open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 1993; 100(8): 1253-1258
11. Flammer J. The vascular concept of glaucoma. *Surv Ophthalmol* 1994; 38 (Suppl-May): 3-6
12. Michelson G, Langham MJ, Groh MJ. Perfusion of the juxtapapillary retina and the neuroretinal rim area in primary open angle glaucoma. *J Glaucoma* 1996; 5(2): 91-8
13. Nicolela MT, Hnik P, Drance SM. Scanning Laser Doppler Flowmeter study of Retinal and Optic Disk Blood Flow in Glaucomatous Patients. *Am J Ophthalmol* 1996; 122: 775-783
14. Holló G, van den Berg TJTP, Greve EL. Scanning laser Doppler flowmetry in glaucoma. *Int Ophthalmol* 1997; 20: 63-70
15. Evans DW, Harris A, Chung HS, Cantor LB, Garzosi HJ. Effects of long term hypotensive therapy with nonselective beta-blockers on ocular hemodynamics in primary open-angle glaucoma. *J Glaucoma* 1999; 8(1): 12-17
16. Holló G, Lakotos P, Farkas K. Cold pressor test and plasma endothelin-1 concentration in primary open-angle and capsular glaucoma. *J Glaucoma* 1998; 7:105-110
17. Dreher AW, Reiter K. Scanning laser polarimetry of the retinal nerve fiber layer. *Proc SPIE Int Soc Opt Eng* 1992; 1746: 34-38
18. Anonymous. Heidelberg Retina Tomograph, operating manual. Software Version 2.01. Heidelberg Engineering GmbH, 1997, Heidelberg, Germany
19. Anonymous. Heidelberg Retina Flowmeter, operation software release 1.02-1. Heidelberg Engineering GmbH, 1995, Heidelberg, Germany
20. Riva CE, Harino S, Petrig BL, Shonatt RD. Laser Doppler Flowmetry in the Optic Nerve. *Exp Eye Res* 1992; 55 : 499-506

21. Lemij HG, Tjon-Fo-Sang MJ. The nerve fiber analyzer. In: Stamper RL, Ed. *Ophthalmology clinics of North America*. Vol 11, Number 3. Philadelphia : WB Saunder Company, 1998; 411-420
22. Weinreb RN, Zangwill L, Berry CC, Bathija R, Sample PA. Detection of glaucoma with Scanning Laser Polarimetry. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 1583-1589
23. Quigley HA, Dunkelberger GR, Green WR. Retinal ganglion cell atrophy correlated with automated perimetry in human eyes with glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1989; 107: 453-464
24. Tjon-Fo-Sang MJ, Lemij HG. The sensitivity and specificity of nerve fiber layer measurements in glaucoma as determined with scanning laser polarimetry. *Am J Ophthalmol* 1997; 123: 62-69
25. Weinreb RN, Shakiba S, Sample PA, Shahrokni S et al. Association between quantitative nerve fiber layer measurement and visual field loss in glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1995; 120: 732-738
26. Marraffa M, Mansolo C, Morbio R, De Natale R et al. Does nerve fiber layer thickness correlate with visual field defects in glaucoma? *Ophthalmologica* 1997; 211: 338-340
27. Chen YY, Chen PP, Xu L, Ernst PK et al. Correlation of peripapillary nerve fiber layer thickness by scanning laser polarimetry with visual field defects in patients with glaucoma. *J Glaucoma* 1998; 7: 312-316

#### 4. CONCLUSION GÉNÉRALE

Les objectifs de notre étude ont bien tous été accomplis. Nous avons d'abord démontré qu'il était faisable d'exécuter une série de tests uniques et non-invasifs pour évaluer la topographie de la tête du nerf optique (TNO), l'épaisseur de la couche de fibres nerveuses (CFN) et le flot sanguin chez des sujets glaucomateux dans un environnement clinique. Notre étude servait en sorte d'étude préliminaire pour démontrer la possibilité d'accomplir une étude longitudinale avec ces mêmes techniques de pointe.

Même si ces tests ont pu être accomplis, ce ne fut pas sans problèmes. Les patients atteints du glaucome, surtout les cas avancés comme dans cette étude, ont souvent une mauvaise vision et surtout une mauvaise fixation. Ce sont aussi des patients plus âgés qui se fatiguent aussi plus vite que d'autres et dont la fixation n'est pas très stable. Nous avons donc du prendre plus de mesures que chez un sujet normal pour pouvoir obtenir au moins trois meilleures images pour pouvoir en faire la moyenne. Parfois, il était même difficile de trouver trois bonnes images chez un même sujet. Alors même si notre objectif a été atteint ce fut quand même difficile d'obtenir des images de qualité chez ce groupe de sujets.

De plus, nous avons aussi démontré que cette série de tests accomplis à l'aide du *Heidelberg Retina Tomograph*, du polarimètre à balayage au laser et du *Heidelberg Retina Flowmeter*, était capable de déceler de légers changements, chez chaque sujet individuellement, dans la topographie de la TNO, l'épaisseur de la CFN et le flot sanguin oculaire, suite à une réduction de 20% de la pression intra-oculaire. Par contre, lorsque l'on a évalué les résultats de tous les sujets mis ensemble, ces changements se sont alors avérés non significatifs au niveau statistique. Nous aurions eu plus de chance de voir des changements significatifs si la PIO avait été abaissée

de plus de 30%, car les études qui ont pu démontrer des changements de structure et de fonction (4,5,10) avaient abaissé la PIO d'au moins 30%.

En ce qui a trait au polarimètre à balayage au laser, les observations faites à l'aide de cet instrument n'ont pas démontré de changements significatifs globalement, quoique l'on ait pu observer une tendance pour les quadrants supérieur, nasal et temporal vers une augmentation de l'épaisseur de la CFN après la diminution de 20% de la PIO. Le quadrant inférieur, par contre, démontrait une tendance vers une diminution de l'épaisseur de la couche de fibres nerveuses. Cette différence qui dépend du quadrant est peut-être reliée au vitré et à la gravité, ce qui causerait plus de pression sur les fibres nerveuses en inférieur et moins de pression en supérieur suite à une diminution de la PIO. Ici aussi, si nous avions eu une diminution de plus de 30%, nous aurions peut-être pu avoir des résultats significatifs.

En comparant les champs visuels de chaque sujet à la déviation de l'épaisseur des fibres nerveuses par rapport à la normale telle qu'indiquée par l'analyse faite par le polarimètre à balayage au laser, on trouve que dans 20% des cas le polarimètre à balayage au laser détecte mieux les dommages que le champ visuel tandis que dans 45% des cas cet instrument ne détecte pas tous les défauts présents dans le champ visuel. Pour expliquer ce dernier énoncé, nous proposons que bien que les dommages présents au niveau de la tête du nerf optique aient causé un déficit fonctionnel, il est possible que l'atrophie rétrograde n'ait pas encore atteint la région de l'ellipse où le polarimètre à balayage au laser effectue ses mesures, donc il ne pourrait détecter les dommages. De plus, étant donné que le polarimètre à balayage au laser utilise une base de données normatives par laquelle la « déviation de la normale » est dérivée, et qu'il y a un grand chevauchement observé dans l'épaisseur des fibres nerveuses chez les yeux normaux et glaucomateux (7,8,23), ceci pourrait expliquer pourquoi l'instrument n'a pas su détecter les dommages présents.

Le fait que nos résultats indiquent que le polarimètre à balayage au laser ne détecte pas tous les défauts présents dans le champ visuel dans 45% des cas est inquiétant. Si on veut pouvoir se servir du polarimètre pour diagnostiquer le glaucome plus tôt dans la maladie, on devra être en mesure de prouver que l'épaisseur des fibres nerveuses est vraiment détectée par cet instrument avant même que des dommages visuels surviennent et ce, à une fréquence plus grande que 20%, tel que trouvé dans notre étude.

Les observations faites à l'aide du *Heidelberg Retina Tomograph* ne démontrent pas de changements significatifs dans la topographie de la TNO, chez nos sujets, pour les différents paramètres évalués. Certaines études ont démontré une diminution du ratio excavation/papille avec une diminution de la PIO d'au moins 25% (6) et plus fréquemment d'au moins 30% (4-6). Notre diminution de la PIO n'étant que de 20%, ceci pourrait expliquer pourquoi nous n'avons pas pu observer ce phénomène. Il est à noter que notre groupe de sujets a été réévalué un mois suivant la baisse de PIO. Le temps exact requis pour pouvoir voir un changement dans l'excavation après une baisse de pression n'est pas encore clairement établi. Il est donc possible qu'une évaluation de ces sujets à plus long terme puisse démontrer des changements dans l'excavation du nerf optique.

Le flot sanguin péripapillaire, tel que mesuré avec le *Heidelberg Retina Flowmeter*, fut analysé par deux méthodes différentes qui toutes deux conclurent qu'aucun changement significatif n'a pu être observé chez nos sujets, suite à une diminution de la PIO de 20%. Ces résultats pourraient être interprétés comme un échec dans la détection de changements au niveau du flot sanguin par ces méthodes, mais il est aussi possible qu'il y ait eu des changements rapides qui furent de nature transitoire. Une diminution de la PIO favorise l'entrée du sang dans l'œil, et les fibres nerveuses restantes bénéficieraient de cet apport sanguin. La présente étude pourrait indiquer qu'une diminution de 20% de la PIO ne fut pas suffisante pour

augmenter la pression de perfusion oculaire. D'un autre côté, si le mécanisme d'autorégulation oculaire était fonctionnel chez nos sujets, l'augmentation de la perfusion aurait été régularisée par une vasoconstriction pour le maintien d'un flot constant. Par conséquent, le cas échéant, cela pourrait expliquer le fait que nous n'ayons pas observé de changements dans le flot sanguin oculaire un mois après la baisse de PIO. Il est aussi possible qu'il n'y ait tout simplement pas eu de changements au niveau du flot sanguin oculaire. De futures études sur le sujet devront inclure des mesures du flot sanguin oculaire le plus tôt possible après la baisse de PIO, et par la suite à des intervalles réguliers. Le temps requis avant de pouvoir percevoir des changements dans le flot sanguin n'est pas encore établi. Par conséquent nos résultats ne démontrant aucun changement indiquent peut-être que la réponse du flot sanguin à la baisse de PIO est très rapide et de nature transitoire.

Nous avons aussi réalisé un test de provocation au froid chez des sujets glaucomateux et avons mesuré le flot sanguin au niveau de la main et de l'œil lors de ce test. Nous avons pu identifier deux sujets ayant une tendance au vasospasme dans les extrémités de la main, leur flot sanguin ne retournant pas à sa valeur initiale. Nous voulions tenter de trouver une association entre les changements dans le flot sanguin au niveau de la main et les changements dans le flot rétinien péri-papillaire, enregistré avec le *Laser Doppler Flowmeter* de Riva. Au niveau oculaire, nos deux sujets montrant une tendance au vasospasme n'ont pas su démontrer le même phénomène. De plus, nos résultats démontrent qu'en moyenne il y a une tendance, au niveau oculaire, vers une légère augmentation, non significative statistiquement, du flot sanguin durant la provocation au froid. Si cette augmentation s'avère être significative dans de futures études, ceci pourrait être interprété comme un manque d'autorégulation ou une autorégulation qui a une latence très longue avant de réagir aux changements de perfusion. D'un autre côté, il est concevable qu'une augmentation du flot sanguin dans

un œil malade ne soit peut-être pas une mauvaise chose, et que ce besoin peut ne pas vouloir être compensé. Le nombre de sujets pour cette partie de l'étude était définitivement trop faible, spécialement lorsque l'on voulait trouver une association entre le flot sanguin et digital. En augmentant le nombre de sujets, on aura certainement une meilleure possibilité de voir une association, s'il y en a une.

Aussi, la zone péripapillaire où l'on a mesuré le flot sanguin était très petite. Si nous avions mesuré le flot en un autre point, les résultats auraient pu être différents. De plus, si nous avions mesuré le flot choroïdien au lieu de rétinien, nous aurions peut-être eu une meilleure réponse au niveau du flot sanguin oculaire lors du test de provocation au froid. En mesurant le flot sur une plus grande région, on pourrait diminuer la variabilité du test.

Pour notre groupe de sujets examiné lors de la présente étude, les résultats indiquent qu'une série de tests uniques et non-invasifs pour mesurer la topographie du nerf optique, l'épaisseur de la couche de fibres nerveuses, le flot sanguin rétinien péri-papillaire ainsi que le flot sanguin pendant le test de provocation au froid était réalisable. En augmentant notre nombre de sujets, en évaluant des sujets avec un glaucome moins avancé, ou bien en évaluant les sujets sur une période de temps différente, nous serions peut-être dans une meilleure position pour déceler des changements subtils de structure et fonction. De plus, il sera plus probable de déceler ces changements chez des sujets où la diminution de la pression intra-oculaire dépasse les 30%. De futures études devront adresser ces points.

Cette étude aurait été grandement améliorée si nous avions pu avoir un large groupe de sujets avec un glaucome débutant, une pression intra-oculaire élevée et n'ayant jamais été traités. Notre groupe de sujets n'était pas aléatoire car il était composé de patients qui ne répondaient plus au traitement à l'aide de médicaments oculaires. Leur glaucome n'était pas sous contrôle et continuait à avancer malgré une thérapie médicale

maximale. Ils nécessitaient donc une intervention au laser (TPL) pour pouvoir réduire leur PIO. Certains des sujets ont dû même continuer d'être traité avec des médicaments oculaires après la TPL. Il est possible que les médicaments pris par les sujets nous aient empêché de voir des changements de structure et fonction, si présents. Les médicaments ont peut être bloqué les réponses auxquelles nous nous attendions. C'est pour cette raison que nous aurions aimé avoir des yeux vierges, non traités, chez qui nous aurions pu exécuter une TPL pour abaisser leur PIO et qui n'auraient pas eu besoin de médicaments oculaires après la TPL. Dans ce cas nous aurions pu voir un effet réel, si présent, au niveau de la structure et fonction, qui n'aurait pas été masqué par la prise de médicaments. Un changement dans la bonne direction (diminution de l'excavation du NO, augmentation du flot sanguin et augmentation de l'épaisseur de la CFN) pourrait nous indiquer qui sont les patients avec un meilleur pronostic à long terme. Nos sujets n'étant pas sous contrôle d'avance, ils ont déjà un mauvais pronostic. C'est probablement pour cette raison que notre groupe n'a pas démontré de changements significatifs.

Enfin, lorsque l'on a évalué le flot sanguin oculaire, que ce soit avec le HRF ou LDF, il est possible que l'autorégulation soit entrée en jeu et que l'on n'ait pas pu noter de changements. Mais si l'on avait pu stresser le système visuel, tel que par inhalation de CO<sub>2</sub>, il est possible que des changements auraient pu être alors perçus. De futures études pourront se pencher sur ce point.

## 5. BIBLIOGRAPHIE

- Anderson DA. Glaucoma, its terminology and fundamental nature. In *Optic Nerve in Glaucoma*, Eds SM Drance and DA Anderson, pp.1-14. Kugler, Amsterdam
- Anderson DR, Hendrickson A. Effect of intraocular pressure on rapid axoplasmic transport in monkey optic nerve head. *Invest. Ophthalmol.* 1974 ; 13 : 771-783
- Anderson DR, Quigley HA. The Optic Nerve. In : Moses RA, Hart WM, Eds. *Adler's Physiology of the eye : Clinical application.* 9<sup>th</sup> ed. St-Louis : Mosby Year Book, 1992; 20 : 616-637
- Anderson DR. Anatomy and physiology of ocular blood flow. In : Lambrou GN, Greve EL, ed. *Ocular blood flow in glaucoma : Means, methods and measurements.* Berkeley : Kugler & Ghedini Publications, 1989 : 55-59
- Anderson RS, O'Brien C. Psychophysical evidence for selective loss of M cells in glaucoma. *Vision Res* 1997; Apr : 37(8) : 1079-83
- Anonymous. Heidelberg Retina Flowmeter : Operation Software Release 1.02. *Supplement to the Heidelberg Retina Tomograph Operation Manual* 1995; Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Germany, pp1-32
- Anonymous. Heidelberg Retina Tomograph, operating manual. Software Version 2.01. Heidelberg Engineering GmbH, 1997, Heidelberg, Germany
- Bebie H. Introduction to the Doppler Effect. In : Kaiser HJ, Flammer J, Hendrickson P, eds. *Ocular Blood Flow.* Basel : Karger, 1996; pp93-99
- Bill A. Ocular Circulation. In *Adler's Physiology of the Eye.* Chap.6, pp184-203
- Bizzarro R, Lovasik JV, Kergoat H, Pierre-Antoine M, Munger A. A noninvasive investigation of vascular autoregulation in the human choroid. AAO meeting. San Antonio. Dec 1997. *Optometry and Vision Science* 1996; Vol 74, No 12s, p 123

- Bouvier P, Berrod JP, Garniche J, Schmidt C, Raspiller A. Vasospasme oculaire par provocation au froid et acrosyndrome vasculaire primitif. *J. Fr. Ophthalmol* 1995; 18(2) : 151-153
- Broadway DC, Drance SM. Glaucoma and vasospasm. *Br J Ophthalmol* 1998; 82(8) : 862-70
- Brodie SE. Physiology of Retinal Ganglion cells. In : Kaufman PL, Mittag TW eds. *Glaucoma. Vol 7*. London : Mosby, 1994; 2.24-2.26
- Chen YY, Chen PP, Xu L, Ernst PK et al. Correlation of peripapillary nerve fiber layer thickness by scanning laser polarimetry with visual field defects in patients with glaucoma. *J Glaucoma* 1998; 7: 312-316
- Choplin NT, Lundy DC, Dreher AW. Differentiating patients with glaucoma from glaucoma suspects and normal subjects by nerve fiber layer assessment with scanning laser polarimetry. *Ophthalmology* 1998; 105(11): 2068-2076
- De Souza Lima M, Zangwill L, Weinreb RN. Scanning Laser Polarimetry to assess the Nerve Fiber Layer. In : Schuman JS, ed. *Imaging in glaucoma*. Thorofare NJ : SLACK Incorporated, 1997; 83-92
- Dreher AW, Reiter K. Scanning laser polarimetry of the retinal nerve fiber layer. *Proc SPIE Int Soc Opt Eng* 1992; 1746: 34-38
- Duker JS, Weiter JJ. Ocular Circulation. In *Duane's Ophthalmology on CD-ROM* Foundation Vol 2, chap.5, 1991
- Ernest JT. Retinal circulation. In : Ryan SJ, ed. *Retina*. 2<sup>nd</sup> ed, vol 1. St-Louis : Mosby, 1994 : 72-75
- Evans DW, Harris A, Chung HS, Cantor LB, Garzosi HJ. Effects of long term hypotensive therapy with nonselective beta-blockers on ocular hemodynamics in primary open-angle glaucoma. *J Glaucoma* 1999; 8(1): 12-17
- Flammer J, Orgül S. Optic nerve blood flow abnormalities in glaucoma. *Progr Ret Eye Res* 1998; 17(2): 267-289
- Flammer J. The vascular concept of glaucoma. *Surv Ophthalmol* 1994; 38 (Suppl-May): 3-6
- Flanagan JG. Glaucoma update : epidemiology and new approaches to medical management. *Ophthal. Physiol. Opt.* 1998 ; 18(2) : 126-132

- Funk RHW. Blood Supply of the Retina. *Ophthalmic Res* 1997 ; 29 :320-325
- Graham PA. Epidemiology of primary glaucoma. In *Glaucoma* Vol 1, ed. JE Cains. Chapter 2 ; pp5-15
- Grunwald JE. Retinal hemodynamics in open-angle glaucoma. In : Lambrou GN, Greve EL, eds. *Ocular blood flow in glaucoma : Means, methods and measurements*. Berkeley : Kugler & Ghedini Publications, 1989; pp147-149
- Guthauser U, Flammer J, Mahler F. The relationship between digital and ocular vasospasm. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1998; 226: 224-226
- Harris A, Cantor L, Kagemann L. Imaging of Blood Flow in Glaucoma. In : Schuman JS, ed. *Imaging in glaucoma*. Thorofare NJ : SLACK Incorporated, 1997; 135-154
- Harris A, Ciulla TA, Chung HS, Martin B. Regulation of retinal and optic nerve blood flow. *Arch Ophthalmol* 1998; 116(11) :1491-5
- Hayreh SS. Blood supply of the optic nerve head in health and disease. In : Lambrou GN, Greve EL, ed. *Ocular Blood Flow in Glaucoma : Means, methods and measurements*. Berkeley : Kugler & Ghedini Publications, 1989 : 3-48
- Hayreh SS. Blood Supply of the Optic Nerve Head. *Ophthalmologica* 1996 ; 210 : 285-295
- Hayreh SS. In vivo choroidal circulation and its watershed zones. *Eye* 1990; 4(Pt 2) : 273-89
- Hayreh SS. Optic disc changes in glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1972; 56 :175-185
- Hayreh SS. The 1994 Von Sallman Lecture. The Optic Nerve Head Circulation in Health and Disease. *Exp Eye Res* 1995; 61(3) : 259-72
- Hayreh SS. The pathogenesis of optic nerve lesions in glaucoma. *Tr Am Acad Ophth & Otol* 1976; Mar-Apr, Vol 81 : OP197-213
- Hernandez MR. Extracellular matrix of the human optic nerve head. In : Kaufman PL, Mittag TW eds. *Glaucoma. Vol 7. Chap.2, section II*. London : Mosby, 1994; 2.20-2.23

- Holló G, Lakotos P, Farkas K. Cold pressor test and plasma endothelin-1 concentration in primary open-angle and capsular glaucoma. *J Glaucoma* 1998; 7:105-110
- Holló G, van den Berg TJTP, Greve EL. Scanning laser Doppler flowmetry in glaucoma. *Int Ophthalmol* 1997; 20: 63-70
- Irak I, Zangwill L, Garden V, Shakiba S, Weinreb RN. Change in optic disk topography after trabeculectomy. *Am J Ophthalmol* 1996 Nov; 122(5): 690-695
- Jaeger E. Ueber Glaucoma und seine Heilung durch Iridectomie. *Leitschr Ges der Aerzte zu Wien* 1858; 14 : 465-91
- Johnson CA, Adams AJ, Casson EJ, Brandt JD. Progression of early glaucomatous visual field loss as detected by blue-on-yellow and standard white-on-white automated perimetry. *Arch Ophthalmol* 1993; 111(5) : 651-656
- Jonas JB, Dichtl A. Evaluation of the Retinal Nerve Fiber Layer. *Surv Ophthalmol* 1996 ; 40(5) : 369-378
- Krakau CET, Bengtsson B, Holmin C. The glaucoma theory updated. *Acta Ophthalmol* 1983; 61 :737-741
- Lemij HG, Tjon-Fo-Sang MJ. The nerve fiber analyzer. In : Stamper RL, ed. *Ophthalmology clinics of North America*. Vol 11, Number 3. Philadelphia : WB Saunder Company, 1998; 411-420
- Leske MC, Connell AM, Wu SY, Hyman LG, Schachat AP. Risk factors for open angle glaucoma. The Barbados Eye Study. *Arch Ophthalmol* 1995 Jul ; 113(7) : 918-924
- Lovasik JV, Kothe AC, Kergoat H. Comparison of noninvasive methods to derive the mean central artery pressure in man. *Optometry and Vision Science* 1993; 70(12) : 1005-1011
- Lovasik JV. Evidence for autoregulation of blood flow in the human choroidal vasculature. Oral presentation, Annual Meeting of the American Academy of Optometry (AAO), Orlando, Florida . *Optometry and Vision Science* 1996; Dec, Vol 73, No 12s, p.76
- Marraffa M, Mansolo C, Morbio R, De Natale R et al. Does nerve fiber layer thickness correlate with visual field defects in glaucoma. *Ophthalmologica* 1997; 211: 338-340

- Michelson G, Langham MJ, Groh MJ. Perfusion of the juxtapapillary retina and the neuroretinal rim area in primary open angle glaucoma. *J Glaucoma* 1996; 5(2): 91-8
- Michelson G, Langhans MJ, Groh MJM. Clinical investigation of the combination of a scanning laser ophthalmoscope and laser Doppler flowmeter. *Ger J Ophthalmol* 1995; 4 :342-349
- Mikelberg FS. Scanning laser ophthalmoscopy of the optic disc in glaucoma with the Heidelberg Retina Tomograph. In: Stamper RL, ed. *Ophthalmology clinics of North America*. Vol 11, Number 3. Philadelphia : WB Saunder Company, 1998; 435-444
- Minckler DS, Bunt AH, Johanson GW. Orthograde and retrograde axoplasmic transport during acute ocular hypertension and glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1977 ; 16 :426-441
- Minckler DS, Bunt AH, Johanson GW. Orthograde and retrograde axoplasmic transport during acute ocular hypertension in the monkey. *Invest Ophthalmol* 1977; 17 :33-50
- Minckler DS, Milam AH. Optic nerve axonal transport. In *Duane's Ophthalmology on CD-ROM* Foundation Vol 1, chap.7, 1994
- Minckler DS. Neuronal Damage in Glaucoma. In: Varma R, Spaeth GL, Parker KW, eds. *The Optic Nerve in Glaucoma*. Philadelphia : J.B. Lippincott Company, 1993; 4 :51-58
- Müller H. Anatomische Beiträge zur ophthalmologie : Ueber Nervean-Veränderungen an der Eintrittsstelle des Sehnerven. *Arch Ophthalmol* 1858; 4 :1-39
- Nesterov AP, Egorov EA. Pathological physiology of primary open angle glaucoma : the optic nerve changes. In: Cairns JE, ed. *Glaucoma*. Vol 1. London : Grune & Stratton, 1986; 18 : 369-90
- Nicolela MT, Hnik P, Drance SM. Scanning Laser Doppler Flowmeter study of Retinal and Optic Disk Blood Flow in Glaucomatous Patients. *Am J Ophthalmol* 1996; 122: 775-783
- Park KH, Kim DM, Youn DH. Short-term change of optic nerve head topography after trabeculectomy in adult glaucoma patients as measured by the Heidelberg retina tomograph. *Korean J Ophthalmol* 1997 Jun; 11(1): 1-6

- Petrig BL, Riva CE. Optic Nerve Head Laser Doppler Flowmetry : Principles and Computer Analysis. In : Kaiser HJ, Flammer J, Hendrickson P, eds. *Ocular Blood Flow*. Basel : Karger, 1996; pp120-127
- Pillunat LE, Anderson DR, Knighton RW, Joos KM, Feuer WJ. Autoregulation of human optic nerve head circulation in response to increased intraocular pressure. *Exp Eye Res* 1997; 64 : 737-744
- Pillunat LE, Stodtmeister R, Wilmanns I, Christ Th. Autoregulation of ocular blood flow during changes in intraocular pressure. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1985; 233 : 219-223
- Quigley HA, Addicks EM, Green WR, Maumenee AE. Optic nerve damage in human glaucoma. II. The site of injury and susceptibility to damage. *Arch. Ophthalmol.* 1981; 99 :635-649
- Quigley HA, Addicks EM, Green WR. Optic nerve damage in human glaucoma, III : quantitative correlation of nerve fiber loss and visual field defect in glaucoma, ischemic neuropathy, disc edema, and toxic neuropathy. *Arch Ophthalmol* 1982; 100 :135-146
- Quigley HA, Anderson DR. Distribution of axonal transport blockade by acute intraocular pressure elevation in primate optic nerve. *Invest Ophthalmol* 1977; 16 : 640-644
- Quigley HA. Neuronal Death in Glaucoma. *Progress in Retinal and Eye Research* 1998 ; 18(1) : 39-57
- Quigley HA. Number of people with glaucoma worldwide. *Br J Ophthalmol* 1996 May ; 80(5) : 389-393
- Radius RL. Anatomy and Embryology of the Optic Nerve. In : Kaufman PL, Mittag TW eds. *Glaucoma. Vol 7*. London : Mosby, 1994; 2.1-2.19
- Raitta C, Tomita G, Vesti E, Harju M, Nakao H. Optic disc topography before and after trabeculectomy in advanced glaucoma. *Ophthalmic Surg Lasers* 1996 May; 27(5): 349-354
- Rassam SMB, Patel V, Chen HC, Kohner EM. Regional retinal blood flow and vascular autoregulation. *Eye* 1996; 10 : 331-337
- Riva CE, Harino S, Petrig BL, Shonaf RD. Laser Doppler Flowmetry in the Optic Nerve. *Exp Eye Res* 1992; 55 : 499-506

- Riva CE, Hero M, Titze P, Petrig BL. Autoregulation of human optic nerve head blood flow in response to acute changes in ocular perfusion pressure. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1997; 235 : 618-626
- Riva CE, Titze P, Hero M, Petrig BL. Effect of acute decreases of perfusion pressure on choroidal blood flow in humans. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 38(9) : 1752-60
- Shields MB. Textbook of Glaucoma, 4<sup>th</sup> Ed. 1998. Williams and Wilkins, Baltimore
- Sogano S, Tomita G, Kitazawa Y. Changes in retinal nerve fiber layer thickness after reduction of intraocular pressure in chronic open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 1993; 100(8): 1253-1258
- Sponsel WE, Arango S, Trigo Y, Mensah J. Clinical classification of glaucomatous visual field loss by frequency doubling perimetry. *Am J Ophthalmol* 1998; 125(6) : 830-6
- Sugiyama DT, Townsend JC, Bright DC, Ilse PF. Support for the vasogenic theory of glaucoma : case reports and literature review. *J Am Optom Assoc* 1993; 64 : 568-82
- Teesalu P, Vihanninjoki K, Airaksinen PJ, Tuulonen A. Correlation of blue-on-yellow visual fields with scanning confocal laser optic disc measurements. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 38(12)
- Tjon-Fo-Sang MJ, Lemij HG. The sensitivity and specificity of nerve fiber layer measurements in glaucoma as determined with scanning laser polarimetry. *Am J Ophthalmol* 1997; 123: 62-69
- Ulrich WD, Ulrich C, Bohne BD. Deficient autoregulation and lengthening of the diffusion distance in the anterior optic nerve circulation in glaucoma : An electro-encephalo-dynamographic investigation. *Ophthalmic Res* 1986; 18 : 253-259
- Van Buskirk EM, Cioffi GA. Microvasculature of the optic disc and glaucoma. In *Glaucoma : Decision Making in Therapy*, ed. MG Bucci. Springer-Verlag Italia, Milano, 1996
- Weinreb RN, Shakiba S, Sample PA, Shahrokni S et al. Association between quantitative nerve fiber layer measurement and visual field loss in glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1995; 120: 732-738
- Weinreb RN, Shakiba S, Zangwill L. Scanning laser polarimetry to measure the nerve fiber layer of normal and glaucomatous eyes. *Am L Ophthalmol* 1995; 119(5): 627-636

- Weinreb RN, Zangwill L, Berry CC, Bathija R, Sample PA. Detection of glaucoma with Scanning Laser Polarimetry. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 1583-1589
- Weinstein JM, Duckrow RB, Beard D, Brennan RW. Regional optic nerve blood flow and its autoregulation. *Invest Ophthal Vis Sci* 1983; 24(12) : 1159-65
- Wild JM, Moss ID, Whitaker D, O'Neill EC. The statistical interpretation of blue-yellow visual field loss. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995; 36(7) : 1398-1410
- Wilson MR. Glaucoma : Epidemiology and Risk Factors. In *Management of Difficult Glaucoma*, eds EJ Higginbotham and DA Lee. Chapter 1, pp. 3-8. Blackwell Scientific Publications, Boston 1994.
- Wolfs RC, Klaver CC, Ramrattan RS, van Duijn CM, Hofman A, de Jong PT. Genetic risk of POAG. Population-based familial aggregation study. *Arch Ophthalmol* 1998 Dec; 116(12) : 1640-1645
- Xu L, Chen PP, Chen YY, Quantitative nerve fiber layer measurement using scanning laser polarimetry and modulation parameters in the detection of glaucoma. *J Glaucoma* 1998; 7:270-277
- Zangwill L, de Souza Lima M, Weinreb RN. Confocal scanning laser ophthalmoscopy to detect glaucomatous optic neuropathy. In: Schuman JS, ed. *Imaging in glaucoma*. Thorofare NJ : SLACK Incorporated, 1997; 45-58