

# Glokom ve Merkezi Sinir Sistemi Değişiklikleri

## Glaucoma and Central Nervous System Changes

Metin ÜNLÜ<sup>1</sup>, Murat HASANREİSOĞLU<sup>2</sup>, Zeynep AKTAŞ<sup>2</sup>

### ÖZ

Glokomatöz hasar, görsel yolağın yavaş ilerleyici nöronal dejenerasyonu olarak tanımlanmaktadır. Azalmış serebral ve oküler kan akımı ile birlikte bozulmuş vasküler otoregülasyon, glokomda tanımlanmış ve görme alanı kaybı ile ilişkilendirilmiştir. Glokomda, retinal ganglion hücre (RGH) kaybı ile birlikte retino-genikulo-kortikal yolakta da değişiklikler, hem glokom hastalarında hem de glokom modelleri ile gösterilmiştir. Normotansif glokom (NTG) ve ekfoliyatif glokom hastalarındaki yaygın serebral iskemik değişiklikler magnetik rezonans görüntüleme (MRG) ile gösterilmiştir. Glokomdaki santral görsel sistem değişikliklerinin anlaşılması ile insan glokomatöz nöronal dejenerasyon ve progresyonu daha iyi anlaşılabilir ve glokomda görme kaybını önlemede yeni tedavi stratejilerine ışık tutacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Glokom, merkezi sinir sistemi, lateral genikulat nukleus.

### ABSTRACT

Glaucomatous damage has been described as a slowly progressive neuronal degenerative process along the visual pathway. Decreased cerebral and ocular blood flow as well as impaired vascular autoregulation have been identified in glaucoma and reported to correlate with visual field loss. Alterations in the retino-geniculo-cortical pathway together with the loss of retinal ganglion cells (RGC) in both experimental models and glaucoma patients have been reported. In low-tension (LTG) and pseudoexfoliative glaucoma patients, diffuse cerebral ischemic changes have been detected through magnetic resonance imaging (MRI). Understanding central visual system changes in glaucoma will provide insights into human glaucomatous neural degeneration and disease progression and shed light on novel strategies to prevent vision loss in glaucoma.

**Key Words:** Glaucoma, central nervous system, lateral geniculate nucleus.

### GİRİŞ

Glokom, optik disk değişiklikleri ve görme alanı kaybı ile karakterize ilerleyici optik nöropatidir. Glokom sadece göz ile sınırlı bir hastalık olarak düşünülse de; retina ve optik sinir, merkezi sinir sisteminin (MSS) bir parçası olarak kabul edilmektedir. Yapılan son çalışmalar ile, glokomdaki retinal ganglion hücre (RGH) hasarına MSS' de lateral genikulat nukleus (LGN) ve görsel korteks hasarının da eşlik ettiği gösterilmiştir.<sup>1-2</sup> Translamina kribrosa basınç farkı ve gradientinin ve ayrıca peripapiller bölgedeki serobrospinal sıvı (SSS) stazının da glokom patogeneğinde etkili olabileceği ileri sürülmüştür.<sup>3-7</sup>

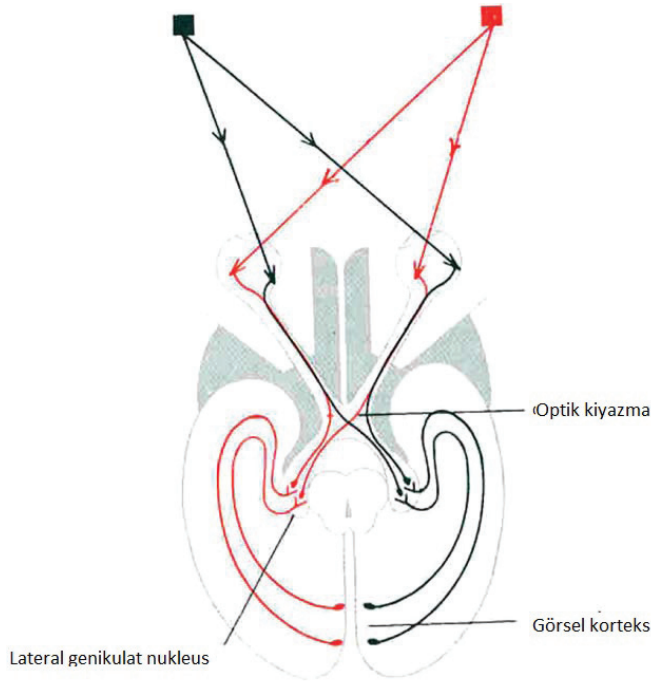
Glokomda tek tedavi seçeneği olarak uygulanan oküler hipotansif yaklaşım, hastalık progresyonunu yavaşlatırsa bile görme kaybının durdurulmasında özellikle bazı olgularda yetersiz kalmaktadır.<sup>8</sup> Bu derlemede, MSS fiziyojisi, patolojisi ve ilgili anatomisi ile SSS dinamiklerinin, MSS' nin dejeneratif bir hastalığı olan glokom tanı ve tedavisinin geliştirilmesi yönünde sağlayacağı katkılar üzerinde durulacaktır.

- 1- M.D., Osmaniye State Hospital, Eye Clinic, Osmaniye/TURKEY  
UNLU M., drunlumetin@hotmail.com
- 2- M.D., Gazi University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Ankara/TURKEY  
HASANREISOGLU M., rmurat95@yahoo.com  
AKTAS Z., drzeynep2000@yahoo.com

Geliş Tarihi - Received: 08.09.2013  
Kabul Tarihi - Accepted: 10.09.2013  
Glo-Kat 2013;8:212-217

Yazışma Adresi / Correspondence Address: M.D., Metin UNLU  
Osmaniye State Hospital, Eye Clinic, Osmaniye/TURKEY

Phone: +90 536 830 59 72  
E-Mail: drunlumetin@hotmail.com



**Resim 1:** Görsel yolak ve optik kiyazma.\*  
(\*Carlos Gustavo De Moraes. *Anatomy of the Visual Pathways*. *J Glaucoma* 2013;22:2-7)

## Anatomi

RGH aksonları optik siniri oluşturmaktadır. Optik sinir başı; sinir lifi tabakası, prelaminer bölge, lamina kribrosa ve retrolaminer bölge olmak üzere 4 bölgeye ayrılmaktadır. İki optik sinir nazal lifleri optik kiyazmada çaprazlaşarak optik traktusu oluşturmaktadır (Resim 1). Bu aksonlar LGN ile sinaps yaparak görsel kortekse optik radyasyon ile ulaşır. Görsel korteksin dolaşımından posterior serebral arter ve dalları (kalkarin, posterior temporal ve parieto-okspital arterler) sorumludur. Ancak; oksipital polde santral görmeyi korumak amaçlı posterior serebral arter ile orta serebral arterin dalı olan superior-temporal arter anastomozu dual kan akımını oluşturmaktadır.

## Glokom Hastalarında Serebral Kan Akımı

Glokomatöz hasar, görsel yolağın yavaş ilerleyici nöronal dejenerasyonu ile karakterizedir. Azalmış serebral ve oküler kan akımı ile birlikte bozulmuş vasküler otonüregülasyon, glokomda tanımlanmış ve görme alanı kaybı ile ilişkilendirilmiştir.<sup>9-11</sup> Normotansif glokom (NTG) ve eksfoliyatif glokom hastalarındaki yaygın serebral iskemik değişiklikler magnetik rezonans görüntüleme (MRG) ile gösterilmiştir.<sup>12-13</sup> Ayrıca NTG hastalarında MRG ile serebral infarktılara, korpus kallosum atrofisinin eşlik ettiği gösterilmiştir.<sup>14</sup> Bu bulgular, bazı hastalarda, glokomatöz hasarın, sadece göz ve gözün vasküler sistemi ile sınırlı bağımsız bir süreç olmadığı, beyni de içine alan daha yaygın vasküler bozuklukların oküler manifestasyonu olduğunu düşündürmektedir.

## Serebrospinal Sıvı Üretimi ve Dolaşımının Optik Sinir Subaraknoid Boşluğu ile İlişkisi

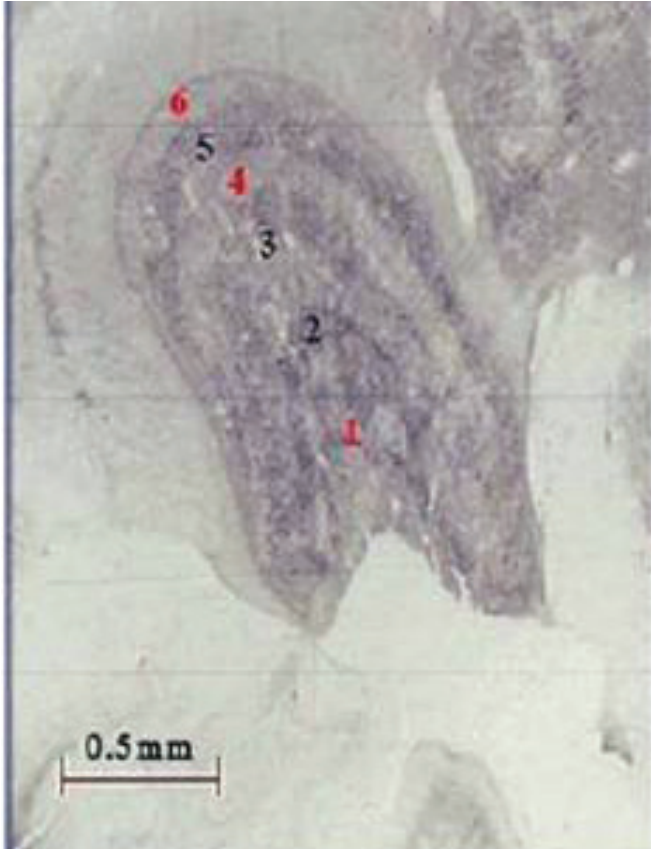
SSS; beyin ve optik sinirin mekanik hasardan korunmasından, akson ve nöronların beslenmesinden ve toksik metabolitlerin uzaklaştırılmasından sorumludur. SSS, esas olarak koroidal pleksus epiteli ve ventrikül endim hücrelerinde üretilir ve subaraknoid boşluk ve sisternalarda dolaşarak, araknoid villüsler yoluyla emilerek ve duramater lenfatik kapillerine karışarak dolaşımını tamamlar. Kararlı SSS basıncının sürdürülmesinde; ventriküler pulsasyonlar ve vasküler koroid pleksus basıncı etkilidir. Valsalva, öksürme gibi hareketler SSS basıncında ani yükselmelere neden olabilmektedir.<sup>15</sup>

## Santral Venöz Pulsasyonlar: Klinik Önemi Serebrospinal Sıvı Basıncı ile İlişkisi

Translaminer basınç gradientinde, göz içi basıncı (GİB) ve SSS basınç farkı önemli yer tutmaktadır. SSS basıncının 0 mmHg' nin altına düştüğü durumlarda orbital dokular ve piameter tampon görevi ile retrolaminer doku basıncının düşmesine engel olur.<sup>16</sup> Santral retinal ven, lamina kribrosadan geçerken vücuttaki venler arasında en yüksek translaminer basınç gradientine maruz kalır. SSS basıncı yükseldiği zaman venöz pulsasyon basıncı yükselmesinin indüklenmesi için minimum GİB gerekmektedir. Glokom hastalarında GİB düşürülmesi, venöz pulsasyon basıncında azalmaya neden olmaktadır.<sup>16</sup> Normal insanlarda lamina bölgesindeki santral retinal ven endotel hücreleri arteriyal endotel hücreleriyle benzerlik göstermektedir.<sup>17</sup> Translaminer basınç gradientindeki artış, venlerde gerilimi arttırmakta ve glokom hastalarında muhtemel damar duvar hasarında artışa sebep olmaktadır. Ayrıca erken glokom olgularında lamina kribrosada genişleme olduğu ve bunun sonucunda venöz kompresyon geliştiği maymunlarda gösterilmiştir.<sup>18</sup>

## İntrakranial Basınç ve Glokom

Normotansif ve primer açık açılı glokom olguları benzer optik sinir başı görünümüne sahip olsa da; vasküler optik nöropatilerden farklı optik disk özelliklerine sahiptir. Glokomatöz optik nöropatide GİB' den bağımsız faktörler rol oynayabilmektedir. Klinik ve deneysel çalışmalarda; SSS basıncı ile sistemik arteriyal kan basıncı, GİB ve vücut kitle indeksi (VKİ) arasında fizyolojik ilişki olduğu gösterilmiştir.<sup>19-22</sup> Kedilerde düşük SSS basıncının glokomatöz optik sinir hasarı gelişimiyle ilişkisi gösterilmiştir. Ayrıca sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında; NTG hastalarında SSS basıncının düşük ve translaminer basınç gradienti farkının yüksek olduğu gösterilmiştir.<sup>23</sup> Anatomik nedenlerden dolayı; orbital SSS basıncı ve optik sinir doku basıncı, GİB'e karşı retrolaminer ters basıncı oluşturmakta ve translaminer basınç ve gradienti katkı sağlamaktadır.



**Resim 2:** Glokomatöz ve nonglokomatöz maymunda lateral genikulat nukleus. Glokomatöz maymunda (sol) lateral genikulat nukleusta total atrofi izlenirken, nonglokomatöz maymunda (sağ) normal anatomi izlenmektedir.\*

(\*Yucel YH, Zhang Q, Gupta N, et al. Loss of neurons in magnocellular and parvocellular layers of the lateral geniculate nucleus in glaucoma. Arch Ophthalmol 2000;118:378-384)

Artmış translaminer basınç farkı ve gradienti glokomatöz optik sinir hasarında önemli olup, düşük orbital SSS basıncı, NTG patogenezinde rol oynamaktadır. Kan basıncı ve SSS basıncı arasındaki ilişkiden dolayı düşük kan basıncı da dolaylı yoldan etki göstermektedir.

### Serebrospinal Sıvı Basıncı İle İlişkili Sistemik Parametreler

Düşük SSS basıncının glokom patogenezinde etkili olabileceği gösterilmiştir.<sup>24-26</sup> Mevcut sınırlı çalışmalara göre; farklı sistemik faktörler SSS basıncını etkileyebilmektedir. SSS basıncı artmış VKİ ile artış göstermekte ve böylece artmış VKİ glokoma karşı koruyucu olabilmektedir.<sup>28-29</sup> Yaşla birlikte SSS basıncında azalma olmakta ve yaşlanmayla birlikte glokom insidansı artmaktadır.<sup>30</sup> Bazı çalışmalarda kan basıncının SSS basıncı üzerine etkisi bildirilse de; etkisiz olduğunu belirten çalışmalar da mevcuttur.<sup>30-31</sup> Kadınlar erkeklere göre daha düşük SSS basıncına sahip olup, kadınlarda SSS basıncıyla birlikte GİB ve kan basıncında diurnal fluktuasyon daha sık görülmektedir.<sup>31</sup> Ayrıca postural değişiklikler de optik sinir etrafındaki SSS basıncında değişikliğe neden olabilmektedir. Sonuç olarak SSS basıncını etkileyebilecek birçok risk faktörü (medikasyon, ırk, genetik gibi) bulunmaktadır ve bu konuda halen çalışmalar devam etmektedir.

### Glokomda Merkezi Sinir Sistemi Değişiklikleri

Birçok glokom hastasında GİB düşürücü tedavilere rağmen görme kaybı devam etmektedir. Glokomda, gözde RGH kaybı ile birlikte beyinde retino-genikulo-kortikal yolakta da değişiklikler, hem glokom hastalarında hem de glokom modelleri ile gösterilmiştir.

Beyindeki glokomatöz nörodejenerasyon ile ilgili çalışmalar, insan ve primatlarla anatomik ve fizyolojik olarak benzer görsel yollara sahip olması nedeni ile esas olarak deneysel maymun modelleri ile yapılmıştır. Bu modelde laser trabeküloplasti ile tek gözde artmış GİB oluşturulmuştur.

Histomorfometrik teknikler ile değerlendirilebilen farklı derecelerde RGH kaybı bu modelle oluşturulabilmektedir. Oküler hipertansiyon modelinde RGH kaybı olmaksızın artmış GİB mevcutken; kısmi ve total RGH kaybı modelleri de oluşturulmuştur.<sup>32</sup>

Bu model ile artmış GİB sonrası glokomatöz göz ile kontrol göz karşılaştırılarak, LGN' deki ikincil değişiklikler anatomik olarak gösterilmiştir. Santral görsel yollardaki hücre ölümü ilk olarak maymun modellerinde LGN çalışmaları ile gösterilmiştir (Resim 2).<sup>9-11,32</sup> LGN içte 2 magnoselüler, dışta 4 parvoselüler ve arada konioselüler yolak olmak üzere 6 farklı tabakaya ayrılmıştır.

Hem magnoselüler hem parvoselüler relay nöronlarda hücre kaybı ve konioselüler yolakta azalmış CaMK-II alpha immünreaktivitesi gösterilmiştir.<sup>9,33</sup> Yaşayan LGN relay nöron hücre gövdelerinde büzülme izlenmiştir.<sup>10</sup> Ayrıca, LGN hasarının artmış GİB ve optik sinir hasarı ile arttığı görülmüştür.<sup>10</sup>

Bu değişikliklerin sadece deafferantasyona bağlı gelişmediği, belirgin optik sinir lif kaybı olmayan oküler hipertansiyonu olan maymunlarda, azalmış dendrit kompleksite ve dağılım alanlarının gösterilmesi ile desteklenmiştir.<sup>34</sup> LGN nöronlarındaki büzülme ve dendrit değişiklikleri, çeşitli tedavi yöntemleri ile engellenmeye çalışılmıştır.

Memantin, N-metil-D-aspartat (NMDA) kanal blokörü, tedavisi alan maymunlar, glokom grubu maymunlar ile karşılaştırıldığında; nöron atrofisinde azalma ve artmış dendrit kompleksitesi gösterilmiştir.<sup>35</sup>

Maymun modellerindeki nöropatolojik bulgular, insan glokom olgularında görülen intrakranial optik disk, LGN, görsel kortekste dejenereasyon ve ilişkili görme alanı kayıpları ile desteklenmiştir.<sup>36</sup> Glokom hastaların MRG görüntüleri sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında LGN’de önemli yapısal atrofi gösterilmiştir.<sup>37</sup> Glokom hastalarındaki görüntüleme yöntemleri ve glokom modelleri ile önemli veriler elde edilmeye devam etmektedir.

### **Alzheimer Hastalığı ve Glokomda Benzer Yöntemler ve Farklılıklar**

Alzheimer hastalığı, demansın bilinen en sık nedenidir. Bu hastalıkta; intranöral nörofibriller yumaklar, ekstrasellüler A-beta amiloid depositlerinin oluşturduğu plaklar ve serebral anjiyopati ile birlikte beyin parankiminde nöronal ve sinaptik kayıp gösterilmiş ve limbik alan en fazla etkilenmiştir.<sup>38-39</sup> Kişilik değişikliği, ilerleyici kognitif fonksiyon kaybı ve günlük yaşam aktivitelerinin uygulama kaybı ile karakterizedir.<sup>38-39</sup> Görsel kayıp sık görülmekte olup ve hastalık ciddiyeti ile ilişkilendirilmektedir.<sup>40</sup>

Mekanizmalar tam olarak anlaşılmasa da, araştırmalarla ve klinik bulgularla glokom ve Alzheimer hastalığının muhtemel nedensel birlikteliği vurgulanmıştır.<sup>2,41-43</sup> Bu iki nörodejeneratif hastalığın; yaş ilişkili insidans artışı, RGH dejenereasyonu ve nedeni tanımlanabilen en sık glokom tipi olan eksofoliyatif glokomdaki ekstrasellüler fibriller depositler ile benzer biyolojik ve patofizyolojik özelliklere sahip olmaları vb. faktörler nedeniyle; benzer mekanizmalardan köken aldığı düşünülmektedir.<sup>44</sup>

Patogenetik yolaktaki; hücre ölüm mekanizmaları, reaktif oksijen radikal üretimi, mitokondriyal disfonksiyon ve vasküler bozukluklar gibi ortak mekanizmalar araştırmalarda başlangıç noktalarını oluşturmaktadır.

## **TARTIŞMA: GELECEK YÖNELİMLER**

### **İntrakranial SSS Basıncı İnvaziv Olmayan Yöntemlerle Nasıl Ölçebiliriz?**

Prelaminar optik sinir dokuları ile subaraknoid SSS boşluğu arasındaki basınç gradienti ölçümünün, tahmini GİB ölçümünden daha uygun olacağı ve intrakranial SSS basıncını invaziv olmadan ölçebilen yöntemlerin kullanılması tavsiye edilmektedir. Lomber ponksiyon, ofis koşullarında oftalmologlar için rutin bir işlem olarak uygun olmayıp; enfeksiyon ve herni riski olan konforsuz bir işlemdir. Ayrıca lomber bölgedeki SSS basıncının optik sinirin orbital parçasının etrafındaki boşluk basıncından farklı olması muhtemeldir. Bu yüzden; bazı yeni invaziv olmayan teknikler önerilmektedir;

- Oftalmodinamometri.
- MRG.
- Timpanik membran yer değiştirme ve infrasonik emisyon teknikleri ile kafa içi basınç ölçümü.
- Transkranyal doppler ultrasonografi.

Yukarıda sayılan yöntemler özellikle NTG hastalarında SSS basıncı ölçümü için uygulanabilir. Tanı ve prognoz amacıyla, NTG hastalarının SSS basınçları aynı yöntemle değerlendirilmelidir ve özellikle ortalama arteriyel perfüzyon basıncının belirlenmesi bu hasta grubu için önerilmektedir.

### **Normal Göz İçi Basıncına Sahip Hastalarda Ne Sıklıkla SSS Basıncı ile İlgili Bilgilere Ulaşabiliriz?**

Sistemik kan basıncı ve GİB’de olan fizyolojik ritimlere benzer şekilde; SSS basıncı gün içerisinde ve günler arası değişkenlik gösterebilmektedir. Tek ve anlık SSS basıncı ölçümü; NTG hastalarında progresyon riskinin veya optik sinirin orbital ve intraoküler kısımları arasındaki artmış gradient farkının olup olmadığının belirlenmesinde yetersiz kalmaktadır.

Devamlı ya da yarı devamlı yöntemlerle SSS basıncını izlemek, 24 saatlik GİB izlem metodu ile benzer özellikler taşımaktadır. Özellikle nokturnal SSS basıncı izlemi ile sistolik kan basıncı düşüşleri ve GİB artışları arasındaki ilişkinin araştırılması ve SSS basıncında bu gibi değişkenlere nasıl bir cevap oluşturduğunun değerlendirilmesi önerilmektedir.

Glokomdaki yapısal ve fonksiyonel değişikliklerde bir risk faktörü olarak SSS basıncının rolünün incelenmesi ile ilgili çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

### **Oküler Perfüzyon Basıncı ve Serebrospinal Sıvı Basıncı Arasında Sağlıklı Bireylerde ve Glokom Hastalarında Nasıl Bir İlişki Vardır?**

“Kompartman sendromu” kavramı; SSS basıncı, GİB ve sistolik kan basıncı arasındaki ilişkiyi açıklayabilen mantıklı bir modeldir.

Artmış sistolik kan basıncı ile birlikte SSS basıncının arttığı ile ilgili veriler olsa da; SSS basıncında artış sağlayan tedavilerin, SSS boşluk direncini arttırarak, optik sinir perfüzyon basıncında azalmaya neden olup olmadığı açık değildir. Oftalmik arter ve posterior silier arter dalları subaraknoid boşlukla yapısal anatomik ilişkiye sahip olduğu için; glokom tedavisinde SSS basıncına müdahale planlanırken oldukça dikkatli olunmalıdır. Böylece optik sinir kan akımı ve basıncında istenmeyen zararlı etkiler oluşabilmektedir. Bu yüzden özellikle primatlarda yapılan deneysel glokom modelleri ile fizyolojik durumda ve stres altında bu üç kompartmandaki (vasküler sistem, subaraknoid boşluk ve GİB) değişikliklerin birbirlerini nasıl etkilediği incelenmelidir. İnsanlarda modifiye edilmiş optik koherans tomografi görüntüleme, lamina kribrosa elastisitesi ve kalınlığının translaminer basınç gradientini nasıl değiştirdiğinin incelenmesine imkan sunmaktadır. Bu teknolojinin SSS basıncı değiştirilmiş ve değiştirilmemiş NTG hastalarında uygulanması; GİB ve SSS basıncı değişikliklerinden kaynaklanan posterior laminer yüzey deformasyonu ile translaminer basınç gradientinin tahmin edilebilmesini olanaklı kılacaktır. Bu tür araştırma sonuçları, GİB' dan bağımsız mekanizmalarla oluşan glokom hasarlarında kullanılacak etkin tedavi yöntemlerine ışık tutacaktır.

### Merkezi Sinir Sistemi Görüntüleme Araçlarının Glokomdaki Rolü Nedir?

Glokom, hem optik sinirde hem post-kiyazmal yapılar da yapısal değişikliklere neden olmaktadır. MRG ile LGN' deki glokomatöz hasara ikincil olarak gelişen ve görsel yolağın anterograd dejenerasyonu (Wallerian) ile uyumlu değişiklikler elde edilebilmektedir. Bu bulgular glokomun bir MSS hastalığı olduğunu desteklese de; glokom tanı ve takibinde klinik pratikte LGN görüntülenmesi pek pratik bir yaklaşım değildir. Intrakranial yapıların yüksek çözünürlükte görüntülenmesine rağmen; yüksek maliyet, kişiler arası değerlendirme farklılıkları rutin kullanımı sınırlandırmaktadır. Ayrıca cevap bekleyen sorulardan biri de; glokomun erken evrelerinde optik sinir ve retinal sinir lifi tabakası değişikliklerinden önce LGN' deki MRG ile tespit edilen yapısal değişikliklerin tespit edilip edilememesidir. Ancak LGN görüntülenmesi, özellikle nöron koruyucu tedavilerde anahtar rol aldığı primat glokom modelinde gösterilmiştir. Glokom araştırmalarında bu teknolojinin uygulanabilirliği ve performansının iyileştirilmesi için LGN' deki nöronal aktiviteyi gösteren fonksiyonel belirteçlerin geliştirilmesi, tedavi etkinliği ve hastalık progresyonunu değerlendiren çalışmalarda faydalı olacaktır.

Ayrıca fonksiyonel görsel korteksin gerçek-zamanlı yüksek çözünürlük sağlayan "two photon laser scanning microscopy" teknolojisi ile nöronlarının ve glial

hücre dinamiklerinin değerlendirilmesi, yeni ufuklar açmaktadır.<sup>45</sup> Floresansa dayalı bir teknolojidir. Yapısal ve fonksiyonel bilgiler verebilmektedir. İntrinsik sinyal görüntüleme ile birlikte, deneysel glokom modellerinde dendrit, akson ve gliada yapısal ve moleküler seviyede plastisitenin ve fonksiyonel değişikliklerin izlenmesinde kullanılabilir.

Bu çalışmada, glokomda santral sinir sistemi değişiklikleri ile ilgili güncel bilgiler tartışılmıştır. Bu değişikliklerin patofizyolojisinin tam olarak anlaşılması ile geliştirilebilecek tedavi stratejileri, glokomda ilerleyici görme kaybının önüne geçilmesinde önemli bir aşama olacaktır.

### KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Gupta N, Ang LC, Noel de Tilly L, et al. Human glaucoma and neural degeneration in intracranial optic nerve, lateral geniculate nucleus, and visual cortex. *Br J Ophthalmol* 2006;90:674-8.
2. Gupta N, Yucel YH. Glaucoma as a neurodegenerative disease. *Curr Opin Ophthalmol* 2007;18:110-4.
3. Yablonski M, Ritch R, Pokorny KS. Effect of decreased intracranial pressure on optic disc. *Invest. Ophthalmol Vis Sci* 1979;18:165.
4. Berdahl JP, Allingham RR, Johnson DH. Cerebrospinal fluid pressure is decreased in primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 2008;115:763-8.
5. Ren R, Jonas JB, Tian G, et al. Cerebrospinal fluid pressure in glaucoma: a prospective study. *Ophthalmology* 2010;117:259-66.
6. Jaggi GP, Miller NR, Flammer J, et al. Optic nerve sheath diameter in normal-tension glaucoma patients. *Br J Ophthalmol* 2012;96:53-56.
7. Killer HE, Miller NR, Flammer J, et al. Cerebrospinal fluid exchange in the optic nerve in normal tension glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2012;96:544-8.
8. Leske MC, Heijl A, Hussein M, et al. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the early manifest glaucoma trial. *Arch Ophthalmol* 2003;121:48-56.
9. Yucel YH, Zhang Q, Gupta N, et al. Loss of neurons in magnocellular and parvocellular layers of the lateral geniculate nucleus in glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2000;118:378-84.
10. Yucel YH, Zhang Q, Weinreb RN, et al. Atrophy of relay neurons in magno- and parvocellular layers in the lateral geniculate nucleus in experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:3216-22.
11. Weber AJ, Chen H, Hubbard WC, et al. Experimental glaucoma and cell size, density, and number in the primate lateral geniculate nucleus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:1370-9.
12. Yuksel N, Anik Y, Altintas O, et al. Magnetic resonance imaging of the brain in patients with pseudoexfoliation syndrome and glaucoma. *Ophthalmologica* 2006;220:125-30.
13. Stroman GA, Stewart WC, Golnik KC, et al. Magnetic resonance imaging in patients with low tension glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1995;113:168-72.
14. Ong K, Farinelli A, Billson F, et al. Comparative study of brain magnetic resonance imaging findings in patients with low-tension glaucoma and control subjects. *Ophthalmology* 1995;102:1632-8.

15. Zakharov A, Papaiconomou C, Djenic J, et al. Lymphatic cerebrospinal fluid absorption pathway in neonatal sheep revealed by subarachnoid injection of Microfil. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2003;29:563.
16. Meyer-Schwickerath R, Kleinwachter T, Firsching R, et al. Central retinal venous outflow pressure. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1995;233:783-8.
17. Kang MH, Balaratnasingam C, Yu P, et al. Morphometric characteristics of central retinal artery and vein endothelium in the normal human optic nerve head. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;52:1359-67.
18. Roberts MD, Grau V, Grimm J, et al. Remodeling of the connective tissue microarchitecture of the lamina cribrosa in early experimental glaucoma. *Inv Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:681-90.
19. Xu L, Wang H, Wang Y, et al. Intraocular pressure correlated with arterial blood pressure: The Beijing Eye Study. *Am J Ophthalmol* 2007;144:461-2.
20. Ren R, Wang NL, Zhang X, et al. Cerebrospinal fluid pressure correlated with body mass index. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012;250:445-6.
21. Hannerz J, Ericson K. The relationship between idiopathic intracranial hypertension and obesity. *Headache* 2009;49:178-84.
22. Yablonsky M, Ritch R, Pokorny KS. Effect of decreased intracranial pressure on optic disc. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1979;18:165.
23. Berdahl JP, Fautsch MP, Stinnett SS, et al. Intracranial pressure in primary open angle glaucoma, normal tension glaucoma, and ocular hypertension: a case-control study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:5412-8.
24. Berdahl JP, Allingham RR, Johnson DH. Cerebrospinal fluid pressure is decreased in primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 2008;115:763-8.
25. Berdahl JP, Fautsch MP, Stinnett SS, et al. Intracranial pressure in primary open angle glaucoma, normal tension glaucoma, and ocular hypertension: a case-control study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:5412-8.
26. Ren R, Jonas JB, Tian G, et al. Cerebrospinal fluid pressure in glaucoma. A prospective study. *Ophthalmology* 2010;119:259-66.
27. Ren R, Zhang X, Wang N, et al. Cerebrospinal fluid pressure in ocular hypertension. *Acta Ophthalmol* 2011;89:142-8.
28. Asrani S, Samuels B, Thakur M, et al. Clinical profiles of primary open angle glaucoma versus normal tension glaucoma patients: a pilot study. *Curr Eye Res* 2011;36:429-35.
29. Ren R, Wang N, Zhang X, et al. Cerebrospinal fluid pressure correlated with body mass index. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012;250:445-6.
30. Pasquale LR, Willett WC, Rosner BA, et al. Anthropometric measures and their relation to incident primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 2010;117:1521-9.
31. Lin JS, Liu JH. Circadian variations in intracranial pressure and translaminal pressure difference in Sprague-Dawley rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:5739-43.
32. Yucel YH, Kalichman MK, Mizisin AP, et al. Histomorphometric analysis of optic nerve changes in experimental glaucoma. *J Glaucoma* 1999;8:38-45.
33. Yucel YH, Zhang Q, Weinreb RN, et al. Effects of retinal ganglion cell loss on magno-, parvo-, koniocellular pathways in the lateral geniculate nucleus and visual cortex in glaucoma. *Prog Retin Eye Res* 2003;22:465-81.
34. Gupta N, Ly T, Zhang Q, et al. Chronic ocular hypertension induces dendrite pathology in the lateral geniculate nucleus of the brain. *Exp Eye Res* 2007;84:176-84.
35. Yucel YH, Gupta N, Zhang Q, et al. Memantine protects neurons from shrinkage in the lateral geniculate nucleus in experimental glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2006;124:217-25.
36. Gupta N, Ang L-C, Noel de Tilly L, et al. Human glaucoma and neural degeneration in intracranial optic nerve, lateral geniculate nucleus, and visual cortex. *Br J Ophthalmol* 2006;90:674-8.
37. Gupta N, Greenberg G, Noel de Tilly LN, et al. Atrophy of the lateral geniculate nucleus in human glaucoma detected by magnetic resonance imaging. *Br J Ophthalmol* 2009;93:56-60.
38. Rostagno A, Holton JL, Lashley T, et al. Cerebral amyloidosis: Amyloid subunits, mutants and phenotypes. *Cell Mol Life Sci* 2010;67:581-600.
39. Rostagno A, Lal R, Ghiso J. Protein misfolding, aggregation, and fibril formation: Common features of cerebral and non-cerebral amyloid diseases. In: Dawbarn D, Allen S, eds. *The Neurobiology of Alzheimer's disease*. Oxford, United Kingdom: Oxford University Press; 2007:133-60.
40. Kirby E, Bandelow S, Hogervorst E. Visual impairment in Alzheimer's disease: A critical review. *J Alzheimer's Dis* 2010;21:15-34.
41. Quigley HA. Neuronal death in glaucoma. *Prog Retin Eye Res* 1999;18:39-57.
42. Ray K, Mookherjee S. Molecular complexity of primary open angle glaucoma: Current concepts. *J Genet* 2009;88:451-67.
43. Nakamura T, Lipton SA. Redox regulation of mitochondrial fission, protein misfolding, synaptic damage, and neuronal cell death: Potential implications for Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Apoptosis* 2010;15:1354-63.
44. Ritch R, Schlotzer-Schrehardt U. Exfoliation syndrome. *Surv Ophthalmol* 2001;45:265-315.
45. Denk W, Svodoba K. Photon upmanship: why multiphoton imaging is more than a gimmick. *Neuron* 1997;18:351-7.