

Santral Retinal Ven Tıkanıklığında Etiyopatogenez ve İskeminin Gelişimi

Etiopathogenesis and Recent Approach in Central Retinal Vein Occlusion

Hülya GÜNGEL¹, Ümit DOĞAN²

ÖZET

Santral Retinal Ven Tıkanıklığı (SRVT), görmeyi ve gözün bütünlüğünü tehdit eden bir hastalıktır. Hastalık oluşumunda gözün bazı anatomik özellikleri ve sistemik faktörlerin birlikteliği gerekmektedir. Noniskemik olarak başlayan bir ven kök trombozu olgusunun iskemik tipe dönüşmesini açıklayan farklı mekanizmalar vardır. Olgunun sahip olduğu göz hastalıkları ve sistemik hastalıklar lamina kribroza seviyesinde santral retinal vende histopatolojik değişimlere yol açarak trombüse olan eğilimi artırmaktadırlar. Aynı hastalıklar retina damar yatağının otoregülasyonu ve antitrombotik damar yüzeyini de bozarak kapiller yatakta trombüs gelişimini kolaylaştırmaktadır. Lamina kribrozadaki trombüsün daha öne gelmesiyle pial damarlarla sürdürülen dolaşımın sürdürülememesi ya da kapalı retinal dolaşım içinde arterin de tıkanması sebebiyle geniş iskemik alanlar meydana gelmektedir. Bu çalışmada mekanizmaları tekrar gözden geçirmeyi amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Santral Retinal Ven Tıkanıklığı, Risk Faktörleri, Hipertansif Retinopati,

SUMMARY

Occlusion of the central retinal vein is a disease that threatens both sight and the entity of the eye. In the formation of the disease, certain anatomical characteristics of the eye need to occur along with systemic factors. There are different mechanisms which can explain how a case of non-ischemic central retinal vein thrombosis can turn into an ischemic type. The patient's systemic diseases and ocular diseases, increase the tendency for thrombosis at lamina cribrosa by producing the histopathological changes in the central retinal vein at the lamina cribrosa level. The same diseases damage the auto-regulation of the retinal vascular system and antithrombotic surface of the endothelium and thus make it easier for thrombosis to develop in the capillary bed. With the appearance of thrombosis further at the front, the inability of the circulation in the pial veins to continue, or the blokage of an artery in the closed retinal circulation cause wide areas of ischemia. The purpose of this study is to review these mechanisms.

Key Words: Central Retinal Vein Occlusion, Risk Factors, Hypertensive Retinopathy,

Ret - Vit 2004; 12 :139-144

SANTRAL RETİNAL VEN TIKANIKLIĞI (SRVT) GELİŞİMİNE YARDIMCI RİSK FAKTÖRLERİ

SRVT gelişiminde lokal, sistemik ve hematolojik çeşitli faktörlerin varlığı yıllardır bildirilmektedir. Bunlar, kişiden kişiye çok geniş bir yelpaze içinde değişim göstermektedir. Bir olguda bir faktörün varlığı yeterli olmayıp, sistemik, lokal ve hemodinamik birçok faktörün birlikte varlığında SRVT oluşmaktadır. Aynı zamanda bilateral arteri ve veni ilgilendiren kök ya da dal tutulumları da olabilmektedir¹.

A- Lokal Risk Faktörleri

Optik sinirin merkezinde retinal arter ve ven yan yanadır ve ortak bir fibröz kılıf içerisindedir^{2,3}. Bu bölgede SRVT yaratabilecek üç hazırlayıcı faktörden bahsedilmektedir:

Santral Retinal Ven Tıkanıklığında Etyopatogenez ve İskeminin Gelişimi

a- Sklerotik komşu dokular (Santral Retinal Arter (SRA) ve Fibröz Kılıf) tarafından vene dıştan bası yapılması, lümen içinde turbülan bir akımın oluşması ve sekonder endotel proliferasyonu,

b- Venöz duvarın primer dejeneratif ya da inflamatuvar hastalığı,

c- SRA'daki subendotelial ateromatöz lezyonlar, arteriyel spazm, kan basıncındaki ani düşmeler ve kan hastalıkları gibi faktörlerle oluşan hemodinamik bozukluklar ve bunlara arteriyosklerozun eşlik etmesiyle akımın daha da kötüleşmesi sonucu vendeki akımda yavaşlamanın meydana gelmesi olarak açıklama

- * Sistemik hipertansiyon
- * DM
- * Kardiyovasküler sistem hastalıkları
- * Fibrinojen düzeyinin artması
- * Alfa 1 globulinlerin artması

Tablo 1: SRVT'de sık rastlanan sebepler

- * Crohn hastalığı
- * Graves hastalığı oral kontraseptif kullanımı
- * Sarkoidoz
- * Sifiliz
- * Tüberküloz
- * Karotidokavernöz fistül
- * Hepatit B aşılması
- * AIDS
- * Pulmoner hipertansiyon
- * Renal yetmezlik
- * SLE
- * Kanda homosistein düzeylerinin artması

Tablo 2: SRVT'de rastlanan nadir sebepler

getirilmektedir^{4,5}.

SRVT'de "Virchow Triadı" diye bilinen bozukluklardan birkaçının bir arada bulunması halen kabul görmektedir⁶. Virchow Triadı:

- a) Kan akımındaki yavaşlamayı,
- b) Kan damar duvarındaki değişimleri ve
- c) Kandaki değişimleri içerir.

Bu lokal risk faktörlerinin gelişmesinde sistemik hipertansiyon, glokom ve yaşlanma en sık etkenlerdir. Optik disk başındaki venöz basınç, kan akımının sürebilmesi için göz içi basıncından daha yüksektir. Göz içi basıncının arttığı hallerde venöz akım zorlanmakta ve staz oluşmaktadır. Glokomlu olgularda fibröz kılıfta kalınlaşma oluşmakta, arter ve vende daralma meydana gelmektedir. Venin ince duvarlı ve intravasküler basıncının arterden düşüklüğü sebebiyle bası ve sıkıştırmalardan daha çok etkilenecek venöz staz oluşmaktadır.

Yaşlanma sürecinde ise fibröz kılıfta kalınlaşma, arterde sklerotik değişimler sonucunda ven içinde turbülan akımın oluşmasıyla sekonder endotel proliferasyonu gelişmekte ve venöz staz oluşmaktadır.

Hipertansiyondaki değişimler ise arterde sklerotik değişimlere yol açarak venin bası altında kalmasına ve sekonder endotel proliferasyonuna sebep olarak venöz staz oluşturmaktadır.

B- Sistemik Risk Faktörleri

Literatürde SRVT'li olgularda en sık rastlanan risk faktörleri hipertansiyon ve diabetes mellitustur. Diabetes mellitusta arteriyoskleroz ve fibröz kılıfta kalınlaşma ile birlikte hiperlipidemi, fibrinojen düzeyinin artışı, trombosit agregasyonunda artış, endotel fonksiyonunda bozulma sebebiyle venöz tıkanıklığa eğilim daha da artmaktadır. Tablo I ve II'de etkili diğer risk faktörleri gösterilmektedir⁷.

C- Hematolojik Risk Faktörleri

Damar yatağında bir trombüsün oluşmaması için sağlıklı yani fonksiyonları tam olan endotel hücrelerinin varlığı ve bütünlüğü ile birlikte koagülasyon mekanizmasında rol oynayan faktörlerin aktivasyonları da önemlidir. Aksi halde çok iyi bilinen pıhtılaşma mekanizmasının tetiği çekilmekte ve sonunda damar duvarına yapışmış trombositlere fibrin katılmasıyla trombüs oluşmaktadır⁸. Damarlarda trombüs oluşmasına karşı bizi koruyan faktörler Tablo III'de ve trombüs oluşmasını kolaylaştıran faktörler Tablo IV'de gösterilmiştir⁸⁻¹⁶.

SRVT'de patoloji her ne kadar papilla düzeyinde ya

- * Protein C
- * Protein S
- * Antitrombin III
- * Trombomodulin (endoteliden)

Tablo 3: Damarlarda trombüs oluşmasına karşı bizi koruyan faktörler.

- * Aktive protein C rezistansı
- * Yüksek kan viskozitesi
- * Von Willebrand Faktör
- * Plazminojen aktivator inhibitörünün artması
- * Faktör V leiden mutasyonu
- * Lupus antikoagülanları
- * Antifosfolipid antikorları
- * Plazmada homosistein artışı

Tablo 4: Trombüs oluşumuna yardımcı faktörler.

da hemen arkasında meydana gelmekte ise de, zamanla kapiller yatak düzeyinde trombüsler giderek artmaktadır. Genellikle ilk günlerde kapiller yatak tıkanıklığının ne kadar geniş bir alanda oluşabileceği bilinmemektedir. Kapiller yataktaki iskeminin genişliğini SRVT geliştiği andaki damar yatağının fonksiyonel durumu etkilemektedir. Damar endotelinin düzeni ve fonksiyonu, damar çapı, retinada otoregülasyon sisteminin durumu prognozu tayin edici risk faktörlerindedir.

$$\text{Kan akımı} = \frac{\text{Perfüzyon basıncı}}{\text{Akıma Karşı Direnç}} = \frac{\text{Arteriyel Basıncı-Venöz Basıncı}}{\text{Damar Direnci}}$$

Sağlıklı Endotelin Kapiller Yatakta Trombüs Gelişimini Engelleme Rolü

Damarlarda trombüs oluşumuna karşı bizi koruyan faktörler Tablo 4'te görülmektedir. Sağlıklı endotelin varlığında, salgılanan trombomodulin trombine bağlanıp bir kompleks oluşturur ve bu kompleks protein C'yi aktive eder. Aktive protein C'nin önemi ise aktive F Va ve F VIIa'yı inhibe etmesidir. Pıhtılaşmanın oluşmaması için trombomodulin yeterli düzeyde salgılayabilen sağlıklı endotele ihtiyaç vardır. Damar endotelinin travmadan, yüksek basınçtan, iskemiden, inflamasyondan ve yaşlanmadan zarar görmesi sonucu trombomodulin sekresyonunda azalma olabileceği gibi, endotelden salgılandığı tespit edilmiş diğer bazı damar genişleticilerinin ya da damar daraltıcılarının da azalması söz konusudur¹⁷⁻²¹.

Sağlıklı endotelin salgıladığı trombomodulin doğrudan pıhtılaşmayı durdururken, salgıladığı diğer vazodilatör ajanlar damarların daralmasına ya da genişlemesine sebep olarak retinal damar otoregülasyonunu sağlamada ve kapiller kan akımını sürdürmektedir. (Tablo 5)¹⁷⁻²¹. Böylece hem damar duvarının hem de dokunun iskemisi ya da yüksek basınçtan korunması sağlanmaktadır^{22,23}.

- * Endotelium relaxing faktör (nitrik oksit, vazodilatör)
- * Vazokonstriktör endotelin 1 (vazokonstriktör)
- * Tromboxan A2
- * Prostaglandin H2

Tablo 5: Endotelden salgılanan vazodilatör ajanlar.

Kapiller Yatakta Trombüs Oluşumu Üzerine Etkili Hemodinamik Faktörler

Retina damar yatağının sempatik sinir ağı yoktur, fakat kan akımının devamlılığını sağlayan etkin bir akım otoregülasyonu vardır²⁴⁻³⁰. Bu otoregülasyon mekanizması her kişi için belirli perfüzyon basınçları düzeylerinde çalışmaktadır. Bu perfüzyon basıncı düzeylerine "kritik otoregülasyon seviyesi" denmektedir. Bu seviyenin altındaki perfüzyon basınçlarında otoregülasyon bozulmaktadır. Kapiller yatakta kan akımının sürebilmesi aşağıdaki formülde gösterilen değerlere bağlıdır.

Yukarıdaki formülde görüldüğü gibi arteriyel

basıncın artması ya da düşmesi, venöz basıncın artması ya da düşmesi perfüzyon basıncı değerlerini değiştirmektedir²³. Damar çapındaki değişimler ise damar direncini değiştirerek kapiller yataktaki kan akımını etkilemektedir.

Retinal Kan dolaşımında Otoregülasyonun Bozulması

Retina damarlarında kan akımının sürebilmesi için perfüzyon basıncının damar direncini aşması zorunludur. Perfüzyon basıncındaki değişimlerde otoregülasyon mekanizması devreye girerek, nispeten sabit bir kan akımını sağlamaktadır. Otoregülasyon mekanizması kişiden kişiye değişebilen "kritik otoregülasyon seviyesi" denilen bir perfüzyon basıncı değerinde çalışmaya başlanmaktadır. Normal çalışabilen otoregülasyon mekanizması ile damar yatağı ve dokular, aşırı basınçtan ya da iskemiden korunmaktadır. Bu da damar yatağının daraltılması ya da genişletilmesi ile sağlanmaktadır. Kronik hipertansiyon ya da malign hipertansiyonda, süreye bağlı olarak oluşan adaptasyon sonucunda, hem optik sinir başında hem de beyinde normal insanlardan daha yüksek perfüzyon basıncı değerlerinde otoregülasyon mekanizması çalışmaya başlar, yani kritik otoregülasyon seviyesi daha yüksek değerlere çıkmış olur³¹⁻³⁵. Yüksek kan basınçlarına toleranslı hale gelen bir göz, daha düşük perfüzyon basınçlarına daha az toleranslı hale gelir. Damar duvarında ve dokuda

iskemik hasar meydana gelir. Bu olguların optik sinir başında da ciddi iskemik hasar oluşmaktadır.

Damar direnci kan viskozitesiyle ve damar uzunluğuyla doğru, r_4 (r = damar yarıçapı) ile ters orantılı olarak etkilenir. Damar lümenindeki azalmalar ciddi boyutta damar direncinde artışa ve kan akımında yavaşlamaya yani staza sebep olmaktadır^{36,37}.

Kan akımının retina damar yatağında devamını sağlayan otoregülasyon cevabında retinal arteriyol, prekapiller sfinkter ve kapiller perisitler rol oynar. Kanın retinal arteriyolden sonra kapiller yatakta da devam edebilmesi ve akımın sürebilmesi için perisitlerin tonuslarını değiştirmelerine ihtiyaç vardır. Kanda PCO₂ artması halinde ve asidozda perisitler gevşer. Lokal metabolik ihtiyaçlar halinde sadece arteriyel ve prekapiller sfinkterler değil, kapiller yataktaki perisitlerin kontraktilesi ile de otoregülasyon sağlanır. Perisitlerin kontraktilesi üzerinde etkileri olduğu gösterilen vazoaaktif ajanlar Tablo V'te gösterilmektedir. Özellikle son yıllarda üzerinde çalışmaların yoğunlaştığı "endotelium relaxing factor (nitrikoksit)" doğrudan perisitler tarafından kullanılarak, perisitlerde gevşemeye sebep olmakta ve kapiller kan akımı sürmektedir. Retina damarlarının otoregülasyon cevabında, kan akımının kapiller yatakta da devam edebilmesi için sağlıklı endotele ve perisite ihtiyaç vardır^{22,38,39}

Vasküler endotel hem makro hem de mikrovasküler vazomotor fonksiyonda aktif rol oynar. Vazomotor fonksiyon da vasküler tonusun ve kan akımının regülasyonunu sağlar. Vasküler endotel fonksiyonu vasküler hastalıkların çok erken evresinde bozulur. Hipertansiyonda endotelde morfolojik ve fonksiyonel değişimler oluşur ve nitrikoksit oluşumu azalır. Endotel kaynaklı vazodilatatör faktörler azaldıkça endotelin maddesinin de etkisi artar. Kapiller yatakta oluşan daralma iskemiyeye neden olarak iskemik kapilleropatiye yol açar. Bu durumda kan basıncı arttığı zamanlarda endotel disfonksiyonu artar.

Kan basıncının yavaş yavaş değil ani artış göstermesi halinde de otoregülasyon mekanizması bozulur, hem damar duvarı hem dokular kan basıncına karşı korunamaz. Arteriyol duvarında endotel kayıpları, fokal ya da yaygın arteriyol dilatasyonlar oluşur. Dilatasyon bölgelerinde endotel kaybı ile birlikte endotel tabakasında ve zonula okludenslerde açılmalar meydana gelir ve kan retina bariyeri yıkılır⁴⁰⁻⁴².

Sonuçta retina otoregülasyonunu bozan sebepleri:

- * Kritik otoregülatuar basınca göre perfüzyon basıncının artması veya azalması,
- * Sistemik arteriyel basıncın ani veya yavaş artışı,
- * Prekapiller arteriyolün lümenindeki değişimler,
- * Vasküler endotelde fonksiyonel değişimler olarak özetleyebiliriz

SRVT'li Olgularda İskeminin Gelişimi

SRVT'li olgular iskemik ve noniskemik olarak ince-

lenmektedir. Başlangıç %81 olarak noniskemik başlar. Aslında gerçek anlamda noniskemi yoktur. Çünkü her olguda az ya da çok iskemik vardır. Noniskemik grubuna sokulan hastalar oküler neovaskülarizasyon (NV) ve özellikle ön segment NV riski en az olan olgulardır. Bir SRVT olgusunda zamanla ciddi iskemik gelişimini açıklayan iki mekanizma mevcuttur.

I. Mekanizma: Noniskemik olgularda trombüs yerinin retrobulber bölgeden daha geride olduğu ve venöz drenajın kısmen pial kollaterallerle sürdürülerek kan akımının devam ettiği ve iskeminin oluşmadığı bildirilmektedir. İskemik olgularda ise trombüsün lamina kribrozada ya da hemen arkasında olduğu ve venöz drenajın kollateral dolaşım ile sürdürülemez kapalı retinal dolaşım içinde arteriyel dolaşımın da durmasına neden olarak iskemik alanların genişlediği bildirilmektedir³⁷.

II. Mekanizma: Yaşlılık, glokom, arteriyoskleroz lokal risk faktörlerini oluşturarak, venöz duvarda endotel proliferasyonuna ve venöz staza neden olurlar. Hipertansiyon ve diabet hem arteriyoskleroz oluşturarak, hem de önceden bahsettiğimiz mekanizmalarla retinanın otoregülasyon mekanizmasında bozulmaya neden olmaktadır. Özellikle fonksiyonları bozulan endotel tabakasının, antitrombotik yüzey özelliğinin bozulması ve otoregülasyonda rol alan vazoaaktif ajanları yeterince salgılayamaması sebebiyle retinanın otoregülasyonu bozulmaktadır. Venöz stazla birlikte, retinal otoregülasyon mekanizması ve damarlarının antitrombotik yüzeyi bozulmuş olgularda uyku esnasında oluşan arteriyel hipotansiyona bağlı olarak perfüzyon basıncı düşmekte ve kritik otoregülasyonu yükseğe adapte olmuş bir gözde otoregülasyon da işlemeyerek, düşük perfüzyon basıncında iskemik kapilleropati oluşmakta, endotel hasar gelişmektedir. Olgu uyandırdığı zaman ise arteriyel basınç artmakta ve iskemik kapilleropati oluşmuş kapillerler ruptüre olarak doku içine kanama oluşmakta ve vizyon düşmektedir. Hasara uğrayan endotel daha önce bahsettiğimiz fonksiyonlarını kaybederek trombüs oluşumuna engel olamamakta, hem de kan retina bariyerini koruyamamaktadır^{37,43,44}. Endoteldeki bozulma ilk günlerde hemen trombüsün gelişmesine neden olmamaktadır. Günler ilerledikçe hasarın ilerlemesi sonucu endotel fonksiyonlarını gittikçe kaybederek kapiller yatağın trombüsü engellenememektedir, kan retina bariyeri de korunamamaktadır. Sonuçta günler içinde tromboze olarak tıkanan kapiller yatak artış göstererek, iskemik form oluşmaktadır. Bu sürecin 3-4 hafta olduğu belirtilmektedir³⁷.

Noniskemik SRVT'li olguların iskemik tipe dönüşüm ilk 6 ayda %9.4, 18 ayda ise %12.6 oranında bildirilmektedir^{37,45}.

Gerçekte SRVT dediğimiz zaman patolojinin başlangıcı her ne kadar optik disk başı ise de, asıl üzücü olay kapiller yatağın gittikçe artan trombozudur; belki de birçok ana ven dalı trombüslerle doludur. Kapiller yatakta kan akımının devamında birçok faktör rol oynadığı için olayın başlangıcından itibaren olgunun

iskemik mi, noniskemik mi devam edeceğini bilebilmek kanaatimce imkansız görünüyor.

KAYNAKLAR

1. The Eye Disease Case - Control Study Group: Risk Factors for central retinal vein occlusion. *Arc Ophthalmol.* 1996 ; 114:545-554
2. Hayreh ,S.S., Vrabec FR.: The structure of the head of the optic nerve in rhesus monkey. *Am, J. Ophthalmol.* 1996 ;61:136-150
3. Klein BA, Olwin JH :A survey of the pathogenesis of retinal venous occlusion emphasis upon choice of the therapy and an analysis of the therapeutics results in fifty - three patients. *Arch. Ophthalmol.*1956,56;207.
4. Klien ,BA: Side lights on the retinal venous occlusion. *Am J Ophthalmol.* 1966,61:25-35.
5. Klien BA, Olwin JH: A Survey of retinal venous occlusion. *Arch. Ophthalmol,* 1956,56:207-247.
6. Hayreh, SS.: Central retinal vein occlusion. In Nagpal P.N. *Retinal vascular disorders,* ed. W.B. Saunders Comp. Philadelphia, Pennsylvania.1998, Vol 4, 559-590.
7. The Eye Disease Case Control Study Group : Natural history and clinical management of central retinal vein occlusions *Arch.Ophthalmol.*1996, 114:545-554.
8. Williamson TH, Rumbley A, Lowe GDO : Blood viscosity , coagulation , and activated protein C resistance in the central retinal vein occlusion:A population controlled study.*Br J Ophthalmol.* 1996, 80:203 -208.
9. Vine AK, Samama MM: Screening for resistance to activated protein C and the mutant gene for the factor 5: Q506 in patients with central retinal vein occlusions. *Am J Ophthalmol.* 1997,124 -.673-676.
10. Svensson PJ, Dahlback B: Resistance to activated protein C as a basis 1 *J Med* 1994, 330:517-522
11. Biousse V, Newman NJ, Stemberg P: Retinal vein occlusion and transient monocular visual loss associated with hyperhomocytinemia. *Am J Ophthalmol* 1997, 124: 257-260
12. Arend O, Remky A, Jung F, et al: Role of reologic factors in patients with acute central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 1996, 103:80-86
13. Glacet-Bernard A, Bayani N, Chretien P, et al: Antiphospholipid antibodies in retinal vascular occlusions. *Arch Ophthalmol* 1994, 112:790-795
14. Kohner EM, Cappin JM.: Do medical conditions have an influence on central retinal vein occlusion? *Proc Roy Soc Med* 1974, 67:20-22
15. Remky A, Arend O, Jung F, et al.: Haemorheology in patients with branch retinal vein occlusion with and without risk factors. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1996, 234:88-112
16. Dodson PM, Gallon DJ, Winder AF: Retinal vascular abnormalities in the hyperlipidemias. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1981, 101:17-21
17. Furchgott RF: Role of endothelium in responses of vascular smooth muscle. *Circ Res* 1983. 53:557
18. Furchgott RF , Zawadzki JV: The obligatory role of the endothelium in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980,398:373
19. Lee T-S, Hu K-Q, Chao T, et al: Characterization of endothelin receptors and effects of endothelin on diacylglycerol and protein kinase C in retinal capillary pericytes. *Diabetes* 1989,38:1643
20. Me Donald DM, Bailie JR. Archer DB, et al: Characterization of endothelin A (ET(A)) and endothelin B (ET(B)) receptors in cultured bovine retinal pericytes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995, 36:1088
21. Ramachandran E, Frank RN, Kennedy A: Effects of endothelin on cultured bovine retinal microvascular pericytes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993,34:586
22. Haefliger IO, Meyer P, Flammer .I. et al.: The vascular endothelium as a regulator of the ocular circulation; A new concept in ophthalmology *Survey Ophthalmol.* 1994, 39:123-132.
23. Hayreh SS.: The optic nerve head circulation in health and disease.*EXP. Eye Res.* 1995, 61:259-272
24. Aim A., Bill A: The oxygen supply to the retina: TT: Effects of high intraocular pressure and of increased arterial carbon dioxide tension on uveal and retinal blood flow in cats; a study with radioactively labeled microspheres including flow determinations in brain and some other tissues. *Acta Physiol Scand* 1972, 84:306-319
25. Bill A, Sperber G: Aspects of oxygen and glucose consumption in the retina: Effects of high intraocular pressure and light. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1990, 228:124-127
26. Bill A, Sperber G: Control of retinal and choroidal blood flow. *Eye* 1990, 4:319-325
27. Boisvert DJP, Jones JV, Harper AM: Cerebral blood flow autoregulation to acutely increasing blood-pressure during sympathetic stimulation. *Acta Neurol Scand* 1997, 56(suppl 64):46-47
28. Dollery CT, Hill DW, Hodge JV: The response of normal retinal blood vessels to angiotensin and noradrenaline. *J Physiol* 1963, 165:500-507
29. Porsaa K: Experimental studies on the vasomotor innervation of the retinal arteries. *Acta Ophthalmol Suppi* 1941, 18:1-201
30. Russel RWR: Observations on intracerebral aneurysms. *Brain* 1963, 86: 425-442
31. Hayreh SS: Systemic arterial blood pressure and the eye. *Eye* 1996, 10:5-28
32. Ehinger B: Adrenergic nerves to the eye and to related structures in man and in the cynomolgus monkey (*Macaco, irus*). *Invest Ophthalmol* 1966,5:42-52
33. Hayreh SS, Servais GE, Virdi PS: Fundus lesions in malignant hypertension: V. Hypertensive optic neuropathy. *Ophthalmology* 1986, 93:74-87
34. Hayreh SS: Classification of hypertensive fundus changes and their order of appearance. *Ophthalmologica* 1989,198:247-260
35. Strandgaard S: Autoregulation of cerebral blood flow in hypertensive patients: The modifying influence of prolonged antihypertensive treatment on the tolerance to acute, drug-induced hypotension. *Circulation* 1976, 53:720-727
36. Hayreh SS., Servais GE., Vird PS.: Fundus lesions in malignant hypertension V. Hypertensive optic neuropathy. *Ophthalmology* 1986, 93:74-87.
37. Hayreh SS., Zimmerman Bm, Podhajsky P. et al.: Nocturnal arterial hypotension and its role in optic nerve

- head and ocular ischemic disorders . Am J Ophthalmol 1994,117:603-624.
38. Anderson DR., Davis EB: Glaucoma , capillaries and pericytes: 5. Preliminary evidence taht carbon dioxide relaxes pericytes contractile tone. Ophthalmologica 1996; 210(5):280-284
 39. Hayreh SS: Factors influencing blood flow in the optic nerve head. J Glaucoma 1997, 6:412-425
 40. Gardner A.,Ashton N.,Tripathi R., et al.: Pathogenesis of the hypertensive retinopathy:A experimental study in the monkey . Br J Ophthalmol. 1975, 59:3-44.
 41. Hayreh SS.,Servais GE., Vird PS: Fundus lesions in malignant hypertension:4. Focal intraretinal periaarteriolar transudates. Ophthalmology 1986, 93:60- 73.
 42. Hayreh SS.: Central vein occlusion study (letter). Ophthalmology 1996. 103:350-352
 43. Hayreh SS, van Heuven WAJ, Hayreh MS: Experimental retinal vascular occlusion: I. Pathogenesis of central retinal vein,occlusion. Arch Ophthalmol 1978, 96:31.1-323
 44. Hayreh SS, Hayreh MS: Hemi-central retinal vein occlusion. Pathogenesis, clinical features, and natural history. Arch Ophthalmol 1980, 98:1600-1609
 45. Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P: Incidence of various types of retinal vein occlusion and their recurrence and demographic characteristics. Am J Ophthalmol 1994, 117:429-441