

Etiopatogenia do Glaucoma Crónico de Ângulo Aberto: Principais Factores

Cristina Seabra

Assistente Hospitalar graduada do hospital da Cruz Vermelha e SAMS

c_seabra@clix.pt

RESUMO

O glaucoma crónico de ângulo aberto é uma neuropatia óptica progressiva que habitualmente cursa com hipertensão ocular, alterações estruturais dos discos ópticos, levando a defeitos da sensibilidade retiniana e consequentes alterações funcionais do campo visual. No entanto, muitos doentes desenvolvem glaucoma sem apresentarem uma hipertensão ocular, e esta evidência clínica pressupõe a intervenção doutros factores etiológicos neurotóxicos, vasculares, nutricionais, etc., na maioria pouco conhecidos. Este artigo de revisão tem por objectivo analisar o que de mais relevante tem sido publicado na literatura sobre estes factores.

ABSTRACT

Open angle glaucoma is a chronic ocular disease with optic nerve neuropathy and almost always high intraocular pressure and characteristic visual field pathology are present. However, because a lot of patients presents with normal intraocular pressure, let us to think more factors could be present, like neurotoxic, vascular, nutrition and others factors. This review article discusses the most relevant literature about these factors that have lately being published.

Key-words

Primary open-angle glaucoma, nitric oxide, lifestyle factors, diet, nutrition factors.

1. FACTORES DE NEUROTOXICIDADE NO GLAUCOMA

As células ganglionares são neurónios da camada interna da retina que recebem “inputs” das células bipolares e amácrinas da retina, e projectam os seus axónios via nervo óptico em áreas alvo do cérebro. No homem o alvo principal é o corpo geniculado externo do tálamo óptico, que se liga ao córtex visual e é responsável pelo processamento visual (Levin L e col. 2004). Os outros alvos incluem o núcleo pretectal (para a resposta pupilar), o núcleo supraquiasmático

do hipotálamo (para a manutenção do ritmo circadiano), e o colliculus superior ou tubérculos quadrigémeos superiores (para as respostas de orientação). As células ganglionares da retina são neurónios do sistema nervoso central, e como tal, não possuem os mecanismos protectores dos nervos periféricos. Assim, as células ganglionares morrerão se os seus axónios forem atingidos (Quigley HA e col. 1995). A sua morte após secção do nervo óptico, isquemia ou como resultado do glaucoma ocorre por apoptose, um tipo de morte celular programada (Gillardon F e col. 1996; Levin L e col. 1996; Macaya A e col. 1996).

Os mecanismos pelos quais as células ganglionares da retina morrem no glaucoma ainda são controversos; alguns destes mecanismos estão representados no esquema da Fig. 1.

As células ganglionares da retina transportam a informação visual desde a retina até às áreas alvo no cérebro. Ao mesmo tempo, uma ou mais dessas áreas alvo libertam factores de sinalização neuronal (incluindo neurotrofinas) que asseguram a sobrevivência neuronal (Ko ML e col. 2000). Estes são transportados de volta à retina via transporte axonal retrógrado ao longo do axónio da célula ganglionar da retina. A neuropatia óptica glaucomatosa começa muito provavelmente com a patologia da cabeça do nervo óptico, ao nível da lâmina crivosa, interferindo a este nível com o transporte dos factores de sinalização, induzindo um sinal de lesão na retina. A natureza desta lesão axonal pode ser multifactorial (Maumenee AE 1983). Ela é seguida pela morte da célula ganglionar da retina (Nickells R 1996) que pode ocorrer através de vários mecanismos listados na Fig. 1.

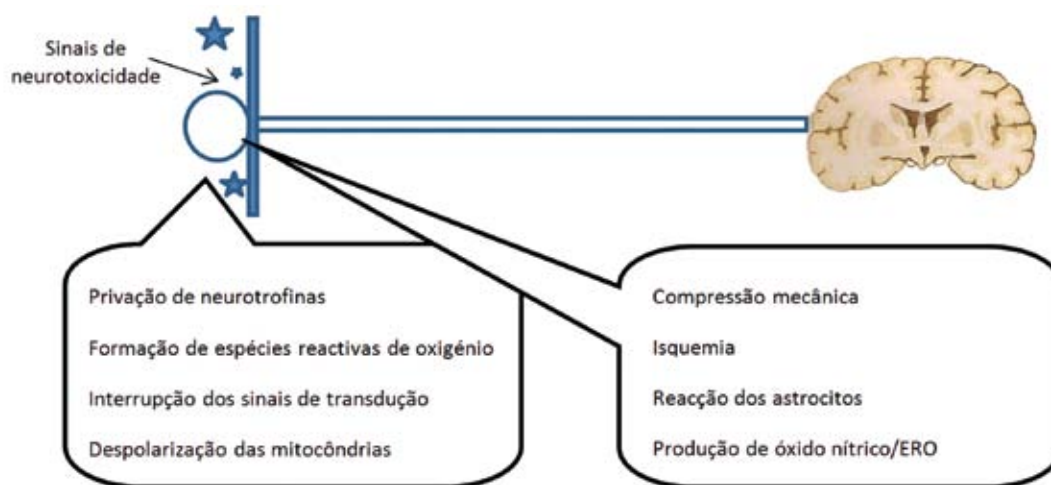


Fig. 1 | Célula ganglionar no glaucoma

A neurotoxicidade pelo aminoácido neurotransmissor excitatório glutamato ocorre quer pela via da ligação aos receptores NMDA (N-metil-D-aspartato) quer pela ligação aos receptores AMPA/Kainato (Levin L e col. 1996). Em experiências “in vitro” em modelos animais de excitotoxicidade, a administração intravítrea de NMDA ou de glutamato induz a morte das células ganglionares da retina. Uma estratégia neuroprotectora é interromper a cascata da excitotoxicidade, por exemplo, pelo bloqueio dos receptores que causam a morte celular quando as células ganglionares da retina são expostas ao glutamato. A clássica abordagem farmacológica é o bloqueio dos receptores NMDA do glutamato com antagonistas

específicos, e vários destes compostos têm sido usados em cultura de tecidos e em modelos animais. O MK801, um antagonista não-competitivo do NMDA, demonstrou propriedades neuroprotectoras em modelos animais com lesões das células ganglionares da retina induzidas pela pressão-reperusão destas células (Lam TT e col. 1997), mas o seu uso clínico é inadequado pelos seus efeitos secundários psicotrónicos. A memantina é um antagonista dos receptores NMDA do glutamato mais bem tolerado e aprovado para o tratamento da doença de Alzheimer moderada a grave. Recebeu já uma recomendação limitada pelo “UK’s National Institute for Clinical Excellence” para doentes de Alzheimer em que outras opções de tratamento falharam. Lagreze e col. 1998 sugeriram a sua utilidade na morte das células ganglionares da retina causada pela excitotoxicidade mediada pelo glutamato, como acontece no glaucoma. O papel da memantina na neuroprotecção continua a ser avaliado, não havendo por enquanto suficiente evidência clínica para a sua aplicação no glaucoma.

2. FACTORES VASCULARES NO GLAUCOMA

Os olhos oferecem uma oportunidade única de estudo da hemodinâmica. É o único local do organismo em que o fluxo sanguíneo capilar pode ser observado de forma não invasiva no homem (Cioffi GA e col. 1994, 2001). Vários factores influenciam o controlo e a regulação do fluxo sanguíneo ocular, tais como as necessidades metabólicas, os nutrientes sanguíneos, os subprodutos metabólicos, as pressões de perfusão e os gases sanguíneos.

A tabela abaixo indicada (Tabela 1) mostra os principais factores que influenciam a regulação do fluxo sanguíneo ocular.

Tabela 1 | Factores que regulam a perfusão ocular

	Aumento	Diminuição
Sistema Nervoso	Parassimpático	Simpático
Humoral	Óxido nítrico	Endotelina
Metabólico	CO ₂ , H ⁺ , K ⁺ , ADP	O ₂
Físicos	Calor, stress	Frio

Como se pode ver na Tabela 1, vários mediadores neurohumorais e forças mecânicas actuam sobre a camada mais interna dos vasos sanguíneos, o endotélio, estando assim envolvidos no tónus vascular.

Dois factores muito importantes que autoregulam o fluxo sanguíneo da retina são o óxido nítrico e a endotelina.

O óxido nítrico em concentração baixa é um importante vasodilatador e actua como um neurotransmissor, mas em altas concentrações combina-se com o radical livre superóxido (O₂⁻), produzindo um peroxinitrito (OONO⁻) que leva a apoptose (Flammer J. 1998) (Fig.2).

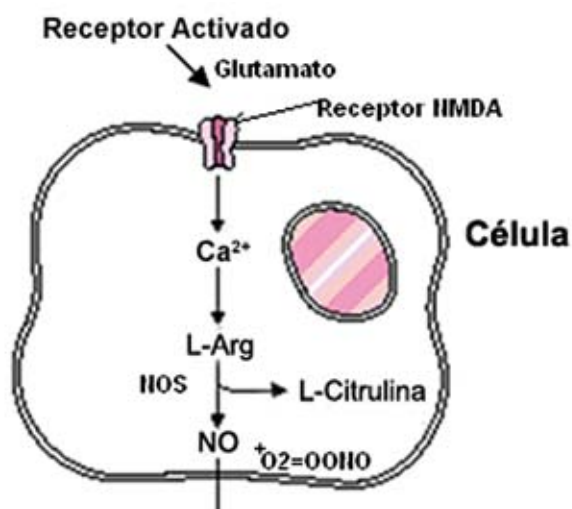


Fig. 2 | Esquema da cascata de excitotoxicidade após a entrada de Ca²⁺ na célula e a formação do NO e do OONO⁻.

O NO é uma molécula única, com as características de neurotransmissor e com múltiplas funções no organismo. Sintetiza-se a partir da L-arginina, originando-se adicionalmente uma molécula de L-citrulina, mediante uma reacção catalisada pela sintetase do NO (NOS), da qual se conhecem 3 isoformas: duas constitutivas (cNOS) e uma induzida (iNOS). As três isoformas são codificadas por três

genes, localizados em três cromossomas diferentes (Marinho C e col. 2007). A NOS1 encontra-se no sistema nervoso, a NOS2 (iNOS) encontra-se em macrófagos e em células imunes relacionadas e a NOS3 encontra-se nas células endoteliais. A NOS1 e a NOS3 são activadas por agentes que aumentam o Ca²⁺ intracelular, incluindo os vasodilatadores acetilcolina e bradicinina, e pela força de cisalhamento agindo na membrana celular, enquanto a NOS2 é activada por citocinas. O NO formado nas células endoteliais difunde para as células do músculo liso do tecido vascular adjacente, onde activa a guanilciclase solúvel, produzindo GMPcíclico. Este medeia o relaxamento do músculo liso vascular.

Quanto à acção vascular da endotelina, é um péptido vasoactivo com uma acção de vasoconstrição que tem sido encontrada em elevadas concentrações no humor aquoso e no humor vítreo de doentes com glaucoma. Esta vasoconstrição pode causar uma isquemia local e contribuir para a neuropatia óptica (Haefliger IO e col. 1992).

3. FACTORES NUTRICIONAIS NO GLAUCOMA

Tem vindo a ser discutida a influência dos factores nutricionais no desenvolvimento de várias doenças oculares, sendo apontado o valor dos antioxidantes como protectores das células ganglionares da retina (Lucius R. e col. 1996, Maher P. e col. 2008).

Como se sabe, o SNC é especialmente susceptível ao stress oxidativo devido a vários factores: níveis elevados de utilização de O₂ e de síntese de ATP, elevado conteúdo lipídico, capacidade reduzida para a regeneração celular, e reacções químicas envolvendo a oxidação da dopamina e do glutamato, como já se descreveu. Além dum factor de risco elevado para gerar abundantes quantidades de ERO (espécies reactivas de oxigénio), o SNC sofre também dum inadequado sistema de defesa contra o stress oxidativo (Tezel G. 2006). Como tal, este tem vindo a ser implicado numa grande variedade de doenças neurodegenerativas, bem como no processo de degenerescência do envelhecimento. O glaucoma é uma doença neurodegenerativa. A perda progressiva de axónios do nervo óptico e das células ganglionares da retina resultam numa atrofia característica do nervo óptico e em defeitos típicos dos campos visuais. Em muitos destes doentes a tensão ocular é superior aos limites estatisticamente normais; existe uma forte evidência de que os factores que levam à elevação da tensão ocular são importantes na iniciação e na progressão da lesão neuronal nestes doentes. Por essa razão, é que o presente controlo terapêutico do glaucoma se foca no impedimento da

progressão da doença, pela redução desta tensão ocular. No entanto, apesar da redução da tensão, este factor não é suficiente para a **prevenção** da doença. Por esta razão, se têm desenvolvido esforços recentes na procura de tratamentos alternativos no glaucoma, nomeadamente pela diminuição do stress oxidativo que está provado existir nos doentes com glaucoma (Fernandez-Durango R. e col. 2008).

Os frutos e os vegetais são ricos em nutrientes antioxidantes e podem ser relevantes no tratamento do glaucoma primário de ângulo aberto (Veach J. 2004.). No entanto, o estudo “Nurses’ Health Study and the Health Professionals Follow-up Study” (Kang JH e col. 2003) chegou à conclusão que não existia qualquer associação entre o consumo de vegetais e de frutas e o risco de glaucoma em indivíduos com mais de 40 anos de idade. Mas já Anne Coleman e col. 2008 encontraram no estudo prospectivo dum grande número de mulheres que tiveram fracturas por osteoporose, com uma amostra de 1155 indivíduos do sexo feminino, que o risco de glaucoma diminuía nas mulheres que consumiam certas frutas e vegetais (Coleman e col. 2008). Também David Zurakowski verificou que a terapêutica com nitratos poderia atrasar a progressão da neuropatia óptica glaucomatosa, provavelmente pela modulação dos receptores do glutamato. (Zurakowski D. e col. 1997).

A *Ginkgo biloba* e os mirtilos têm sido propostos como neuroprotectores. Os principais componentes dos extractos de folhas da *Ginkgo* são glicósidos flavonóides e lactonas terpenos. Os seus principais mecanismos biológicos incluem uma acção antiagregante das plaquetas, vasodilatação e um efeito antioxidante. Um ensaio randomizado controlado com placebo comprovou a sua vantagem na preservação dos campos visuais de doentes com glaucoma de pressão normal (Quaranta L e col. 2003). Os extractos de mirtilos contêm elevadas quantidades de antocianina, um flavonóide com propriedades antioxidantes e que é responsável por uma pigmentação que vai do vermelho vivo ao roxo e azul. Tanto a *Ginkgo biloba* como os mirtilos e outras fitoterapias são discutidos no livro “7th Consensus book on Medical Treatment of Glaucoma” recentemente publicado pela “World Glaucoma Association” (Weinreb RN, Liebmann J ed. 2010), como tendo utilidade no tratamento médico do glaucoma.

A glutatona e o ácido ascórbico (Vitamina C) são antioxidantes de baixo peso molecular que podem ser detectados no humor aquoso humano (Richer SP e col.1998). A perda rápida de Vitamina E durante a peroxidação lipídica pode ser diminuída pelo ácido ascórbico, que se sabe ter capacidade para reciclar o radical da vitamina E. Não se encontraram diferenças estatisticamente significativas dos níveis sanguíneos de ácido ascórbico medidos em 38 doentes com

glaucoma crónico de ângulo aberto e 12 controlos (Asregadoo ER. 1979). Pelo contrário os níveis de glutatona plasmática avaliados em 21 doentes com glaucoma crónico de ângulo aberto foram estatisticamente mais baixos do que os dos 34 controlos (Gherghel D. e col. 2005). Estes achados são corroborados pelos de Yang e col. que verificaram existir um aumento dos auto-anticorpos contra a glutatona-S-transferase (GST) nos doentes glaucomatosos (Yang e col. 2001). Esta enzima destoxifica os metabolitos tóxicos produzidos pelo stress oxidativo (Hayes JD. 1995; Marinho C. e col. 2006).

Ainda que os resultados laboratoriais e os estudos animais sugeriram o papel do stress oxidativo na patogenia do glaucoma, ainda não existem ensaios randomizados completos que provem uma vantagem na adição de suplementos antioxidantes no glaucoma de ângulo aberto (M. Aslan e col. 2008).

4. OUTROS FACTORES

Uma forma de diminuição aguda da tensão ocular é o exercício físico (Risner D. e col. 2009). Os exercícios isométricos e dinâmicos foram estudados relativamente aos seus efeitos sobre a tensão ocular e a perfusão do nervo óptico. Os exercícios isométricos resultam numa diminuição aguda da tensão ocular, que se correlaciona com a hipocapnia. Os exercícios dinâmicos resultam numa mais pronunciada diminuição da tensão, mas também de mais curta duração. Após a cessação do exercício físico, os valores pré-treino retornam ao fim de um mês.

O exercício físico está associado com níveis mais baixos da tensão ocular mas a resposta é aguda e breve. Também certos factores da vida diária como tocar instrumentos de sopro, beber café, praticar certas posições de yoga (como a posição Shirshasana), usar nós de gravata apertados, e levantar pesos podem influenciar esse valor (Pasquale L e col. 2009). Para determinar o impacto na clínica destas alterações da tensão ocular é importante ter atenção à magnitude e duração da variação da tensão associada a estas actividades. Quando se tocam instrumentos de sopro, como por exemplo oboé ou saxofone, a tensão pode duplicar em aproximadamente 20 segundos, com um retorno imediato ao valor basal após cessar a actividade (Schuman JS e col. 2000). Uma típica chávena de café, a principal fonte de cafeína da dieta, causa um aumento de 1-4 mm Hg na tensão ocular que dura, pelo menos, 90 minutos (Avisar R e col. 2002). As posições de yoga que colocam o coração acima dos olhos como na postura em Shirshasana, podem fazer duplicar a tensão ocular. A tensão regressa aos valores

basais 5 minutos após a adopção da posição basal (Baskaran M e col. 2006). Os nós de gravata apertados causam uma ligeira elevação de 2mm Hg na tensão ocular que não é sustentada com o uso continuado (Teng C e col. 2003; Talty P e col. 2005). O desporto de levantamento de pesos pode causar uma moderada e transitória elevação da tensão ocular de aproximadamente 4 mm Hg (ou 22% de aumento em relação à linha basal) e que é seguida da descida de aproximadamente 1 mm Hg após completar o exercício (Vieira GM e col. 2006).

A marijuana, um canabinóide, tem sido proposto como um redutor da tensão ocular há muito tempo. O ingrediente activo na marijuana (delta-9-tetrahydrocannabinóide) reduz a tensão pela diminuição da produção do humor aquoso (Porcella A e col. 2000; Flach AJ 2002). O efeito é de curta duração e será necessário fumar marijuana de 3 em 3 horas para obter um controlo da tensão ocular nas 24 horas, o que torna esta terapêutica pouco exequível por razões médicas e legais (Parikh RS e col. 2011).

CONCLUSÃO

Quando os pacientes com glaucoma nos perguntarem se o seu estilo de vida ou a sua alimentação podem influenciar o curso da sua doença devemos estar preparados para lhes responder. Há algumas actividades que lhes estão desaconselhadas e apesar do tratamento antihipertensor convencional ser incontestado e insubstituível, começam a estabelecer-se evidências de que medidas “alternativas” possam influenciar o curso desta patologia.

BIBLIOGRAFIA

- Aslan M, Cort A, Yucel I (2008) Oxidative and nitrate stress markers in glaucoma. *Free Radical Biology & Medicine* 45: 367–376.
- Asregadoo ER (1979) Blood levels of thiamine and ascorbic acid in chronic open-angle glaucoma. *Ann Ophthalmol* 11:1095–1100.
- Avisar R, Avisar E, Weinberger D (2002) Effect of coffee consumption on intraocular pressure. *Ann Pharmacother* 36:992–995.
- Baskaran M, Raman K, Ramani KK (2006) Intraocular pressure changes and ocular biometry during Sirsasana (headstand posture) in yoga practitioners. *Ophthalmology* 113:1327–1332.
- Cioffi GA, Van Buskirk EM (1994) Microvasculature of the anterior optic nerve. *Surv Ophthalmol* 38(suppl):107.
- Cioffi GA (2001) Three common assumptions about ocular blood flow and glaucoma. *Surv Ophthalmol* 45(suppl):325-331;discussion 332-334.Review.
- Coleman A, Stone K, Kodjebacheva G, Yu F, Pedula K (2008) Glaucoma risk and the consumption of fruits and vegetables among older women in the study of osteoporotic fractures. *Am. J. Ophthalmol* 145 (6):1081-1089.
- Flach AJ (2002) Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) in the treatment of the end-stage open-angle glaucoma. *Trans Am Ophthalmol Soc* 100:215-222.
- Flammer J. (1998) Nitric oxide and endothelin in the pathogenesis of glaucoma. In: *The concept of vascular dysregulation in glaucoma.* (Haefliger IO, Flammer J, ed.), pp 14-21. Philadelphia-New York: Lippincott-Raven.
- Gherghel D, Griffiths HR, Hilton EJ, Cunliffe IA, Hosking SL. (2005) Systemic reduction in glutathione levels occurs in patients with primary open-angle glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 46:877–883.
- Gillardot F, Lenz C, Waschke KF (1996) Altered expression of Bcl-2, Bcl-x, Bax, and c-Fos colonizes with DNA fragmentation and ischemic cell damage following middle cerebral artery occlusion in rats. *Brain Res Mol* 40:254-260.
- Gosgnach W, Messika -Zeitoun D, Gonzalez W, Philippe M, Michel JB (2000). Shear stress induces iNOS expression in cultured smooth muscle cells: role of oxidative stress. *Am J Physiol Cell Physiol* 279(6):C1880-1888.
- Haefliger IO, Flammer J, Lusher T (1992) Nitric Oxide and endothelin-1 are important regulators of human ophthalmic artery. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 33:2340-2343.
- Hayes JD, Strange RC (1995) Potential contribution of the Glutathione-S-transferase supergene family to resistance to oxidative stress. *Free Radic Res* 22:193-207.
- Kang JH, Pasquale LR, Willet W (2003) Antioxidant intake and primary open-angle glaucoma: a prospective study. *Am J Epidemiol* 158:337-346.
- Ko ML, Hu DN, Ritch R, Sharma SC (2000) The combined effect of brain derived neurotrophic factor and a free radical scavenger in experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41:2967-2971.
- Lagreze WA, Knorle R, Bach M, Feuerstein TJ (1998) Memantine is neuroprotective in a rat model of pressure-induced retinal ischemia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 39:1063-1066.
- Lam TT, Siew E, Chu R, Tso MO (1997) Ameliorative effect of MK-801 on retinal ischemia. *J Ocul Pharmacol*

- Ther 13:129-137.
19. Levin L, Louhab A (1996) Apoptosis of retinal ganglion cells in anterior ischemic optic neuropathy. *Arch Ophthalmol* 114:488-491.
 20. Levin L, Krieglstein G, Weinreb R, (2004) Neuroprotection in Glaucoma. In: *Essentials in Ophthalmology; Glaucoma* (Grehn F, Stamper R, ed.), pp 29-31. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.
 21. Lucius R, Sievers J. (1996) Postnatal retinal ganglion cells in vitro: protection against reactive oxygen species (ROS)-induced axonal degeneration by cocultured astrocytes. *Brain Res*16:56-62.
 22. Macaya A (1996) Apoptosis in the nervous system. *Rev Neurol* 24:1356-1360.
 23. Maher P, Hanneken A (2008) Flavonoids protect retinal ganglion cells from ischemia in vitro. *Exp Eye Res* 86:366-374.
 24. Marinho C, Alho I, Arduino D, Falcão LM, Brás-Nogueira J, Bicho M (2007) GST M1/T1 and MTHFR polymorphisms as risk factors for hypertension. *Bioch and Biophys Res Com* 353: 344–350.
 25. Maumenee AE (1983) Causes of optic nerve damage in glaucoma. *Ophthalmology* 90:741-752.
 26. Nickells R (1996) Retinal ganglion cell death in glaucoma: the how, the why, and the maybe. *J Glaucoma* 5:345-356.
 27. Pasquale LR, Kang JH (2009) Lifestyle, Nutrition and Glaucoma. *J Glaucoma* 18(6):423-428.
 28. Porcella A,Maxia C,Gessa GL,Pani L (2000) The human eye expresses high levels of CB1 cannabinoid receptor mRNA and protein. *Eur J Neurosci* 12:1123-1127.
 29. Quaranta L, Bettelli S, Uva MG, Semeraro F, Turano R, Gandolfo E (2003) Effect of Gingko biloba extract on preexisting visual field damage in normal tension glaucoma. *Ophthalmol* 110:359-362.
 30. Quigley HA, Nickells R, Kerrigan LA, Pease ME, Thibault DJ, Zack DJ (1995) Retinal ganglion cell death in experimental glaucoma and after axotomy occurs by apoptosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 36:774-786.
 31. Rajul SP, Parikh SR (2011) Alternative therapy in glaucoma management: Is there any role? *Indian J Ophthalmol* 59 (Suppl1):158-160.
 32. Richer SP, Rose, R. C. (1998) Water soluble antioxidants in mammalian aqueous humor: interaction with UV B and hydrogen peroxide. *Vis. Res* 38:2881–2888.
 33. Risner D, Ehrlich R, Kheradiya NS, Siesky B, McCranor L, Harris A. (2009) Effects of exercise on intraocular pressure and ocular blood flow: a review. *J Glaucoma* Aug;18(6):429-436.
 34. Robert R (2000) Neuroprotection: Is it already applicable to glaucoma therapy? *Curr Opin Ophthalmol* 11:78-84.
 35. Schuman JS, Massicotte EC, Connolly S. (2000) Increased intraocular pressure and visual field defects in high resistance wind instrument players. *Ophthalmology* 107:127–33.
 36. Talty P, O'Brien PD. (2005) Does extended wear of a tight necktie cause raised intraocular pressure? *J Glaucoma*14:508–510.
 37. Teng C, Gurses-Ozden R, Liebmann JM (2003) Effect of a tight necktie on intraocular pressure. *Br J Ophthalmol* 87:946–948.
 38. Tezel G (2006)Oxidative Stress in Glaucomatous Neurodegeneration: Mechanisms and Consequences. *Prog Retin Eye Res* 25(5): 490–513.
 39. Veach J. (2004) Functional dichotomy: glutathione and vitamin E in homeostasis relevant to primary open-angle glaucoma. *Br J Nutr* 91:809-829.
 40. Vieira GM, Oliveira HB, de Andrade DT (2006) Intraocular pressure variation during weight lifting. *Arch Ophthalmol* 124:1251–1254.
 41. Weinreb RN, Liebmann J, editors (2010) Netherlands, Kugler Publications. *Medical Treatment of glaucoma*.
 42. West AL, Oren GA, Moroi SE (2006) Evidences for the use of nutritional supplements and herbal medicines in common eye diseases. *Am. J. Ophthalmol* 141:157-166.
 43. Yang J, Tezel G, Patil R, Romano C, Wax M (2001) Serum Autoantibody against Glutathione S-Transferase in Patients with Glaucoma *Ophthalm Vis Sci* 42:1273-1276.
 44. Zurakowski D, Vorwerk CK, Gorla M, Kanellopoulos AJ, Chaturvedi N, Grosskreutz C, Lipton S, Dreyer EB (1998) Nitrate therapy may retard glaucomatous optic neuropathy, perhaps through modulation of glutamate receptors. *Vision Research* 38: 1489-1494.