

Glaucoma e neuroprotezione



di A. Rapisarda, A. Spinello

La neuroprotezione rappresenta l'approccio terapeutico volto a rallentare o a prevenire la morte delle cellule neuronali mantenendone e/o migliorandone la loro integrità funzionale.

Il tema relativo alla protezione neurologica dei pazienti con glaucoma, è argomento ampio e complesso, e verrà da noi sviluppato in tre capitoli così composti:

PARTE I: Neuroprotezione legata alla terapia topica antipertensiva oculare.

PARTE II: Molecole con effetto neuroprotettivo in sperimentazione e/o sviluppo pre-clinico e clinico.

PARTE III: Neuroprotezione mediante trattamento sistemico nutrizionale.

PRIMA PARTE

Introduzione

Il glaucoma costituisce la seconda causa di cecità nel mondo dopo la cataratta (*Kingman S, Bull World Health Organ, 2004*) con 6,7 milioni di ciechi su un totale di 68 milioni di pazienti affetti dalla malattia (*Quigley HA, Br J Ophthalmol, 2006*).

È una neuropatia ottica degenerativa caratterizzata, negli stadi più precoci, da una degenerazione delle Cellule Ganglionari Retiniche (CGR) e dei loro assoni, con una progressiva perdita funzionale delle stesse, coinvolte anche in un processo apoptotico (morte cellulare programmata). Gli stadi più tardivi della malattia sono anche caratterizzati dalla perdita dei neuroni a livello del nucleo genicolato laterale e della corteccia visiva e sfociano in una graduale, ma inesorabile, perdita del campo visivo (*Tian K, Clin Ophthalmol, 2015*) (Fig. 1).

I meccanismi responsabili dell'insorgenza e della progressione del glaucoma non sono stati ancora del tutto

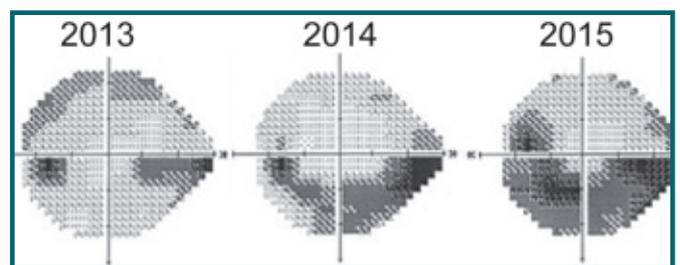


Fig. 1 - Progressione del danno glaucomatoso

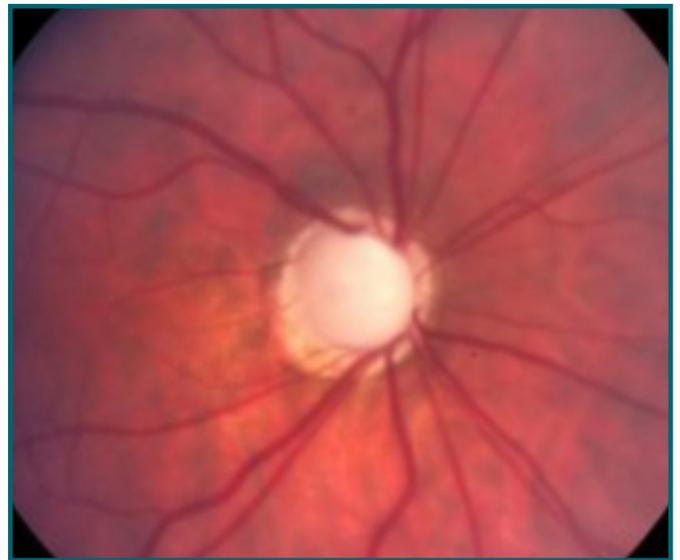


Fig. 2 - Escavazione glaucomatosa

compresi. È tuttavia chiaro che il danno alle CGR è, almeno in parte, il risultato di un incremento della Pressione Intraoculare (PIO) che è considerato il principale fattore di rischio per l'insorgenza della malattia (*Kaushik S, J Prostgrad Med, 2003*). L'aumento della PIO è d'altronde seguito da alterazioni strutturali della testa del nervo ottico, dal "cupping" del disco ottico

(Fig. 2) e dall'assottigliamento dello strato di fibre nervose retiniche con degenerazione progressiva dell'intera retina (Chang EE, *Ophthalmol*, 2012).

L'incremento della PIO non è il solo fattore di rischio del glaucoma ma altri processi chiave potenzialmente patogenetici meritano attenzione: tra questi, la compressione meccanica, l'alterazione del microcircolo della testa del nervo ottico associata alla deprivazione dei fattori neurotrofici, lo stress ossidativo, la tossicità calcio-mediata, l'attivazione dei processi di autoimmunità ed inoltre la neurotossicità da glutammato (Tian K, *Clin Ophthalmol*, 2015).

Attualmente l'unico modo provato e accettato per preservare la funzione visiva è la riduzione della PIO (EGS 2014). Questa può di per se prevenire o ritardare la morte delle CGR ed essere dunque, indirettamente, considerata neuroprotettiva. Ricordiamo a questo proposito che per neuroprotezione si intende qualunque intervento, anche indipendente dalla riduzione della PIO, in grado di prevenire la morte delle CGR, che dovrebbe realizzarsi proteggendo direttamente le stesse o neutralizzando gli effetti deleteri causati dai numerosi fattori tossici che accompagnano la malattia (Doozandeh A, *J Ophthalmic Vis Res*, 2016).

Una serie di studi clinici randomizzati hanno dimostrato infatti come l'abbassamento della PIO protegga dalla degenerazione del nervo ottico e dalla perdita del campo visivo in pazienti con glaucoma avanzato, con glaucoma di nuova diagnosi, con ipertensione oculare ma senza glaucoma e con glaucoma senza ipertensione. In particolare, il Collaborative Normal Tension Glaucoma Study (CNTGS), l'Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS) e l'Early Manifest Glaucoma Trial (EMGT) hanno prodotto eccellenti risultati evidenziando l'effetto della riduzione della PIO sul mantenimento della funzione visiva, sia mediante terapia topica sia paracirchirurgica (trabeculoplastica laser) sia chirurgica (trabeculectomia). Nonostante ciò, però, questi stessi studi hanno anche evidenziato che la riduzione della PIO, in alcuni pazienti, non evita il peggioramento del glaucoma con perdita del campo visivo (Chang EE, *Ophthalmol*, 2012).

La Terapia Topica del Glaucoma

La somministrazione topica di colliri ipotensivi rimane comunque la terapia standard per il glaucoma che, essendo una patologia cronica, richiede un trattamento a lungo termine costituito spesso da una terapia multipla (Kastelan S, *BioMed Res Int*, 2013). Studi epidemiologici hanno infatti dimostrato che il rischio di glaucoma aumenta del 12% per ogni mmHg di incremento della PIO (Nemesure B, *Ophthalmol*, 2007).

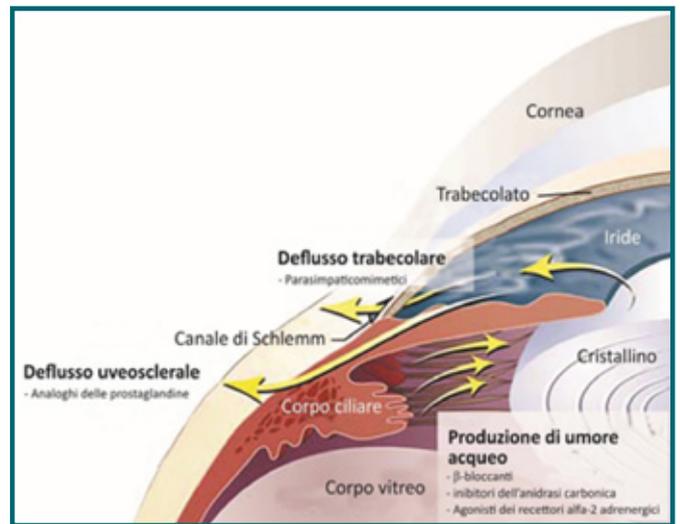


Fig. 3 - Principale meccanismo d'azione dei farmaci impiegati per abbassare la PIO

La PIO può essere ridotta mediante la somministrazione topica di differenti classi di farmaci che agiscono riducendo la produzione di umore acqueo oppure facilitandone il deflusso attraverso il trabecolato o attraverso la via uveo-sclerale (Fig. 2). I colliri più usati (riportati in Tabella 1) sono a base di:

- **beta-bloccanti** (*antagonisti dei recettori beta-adrenergici*) che riducono la produzione di umore acqueo da parte del corpo ciliare
- **inibitori dell'anidraasi carbonica** che riducono la secrezione di umore acqueo inibendo l'attività dell'enzima del corpo ciliare.
- **parasimpaticomimetici** (*miotici*) che attraverso la contrazione del muscolo ciliare, con relativa miosi, permettono l'incremento del deflusso di umore acqueo attraverso il trabecolato
- **analoghi delle prostaglandine** che aumentano il deflusso di umore acqueo attraverso la via uveosclerale
- **alfa/beta simpaticomimetici** che riducono la PIO riducendo il contenuto di glicosamminoglicani che ostruiscono il trabecolato
- **agonisti dei recettori alfa-2-adrenergici** che agiscono mediante un duplice meccanismo, sia riducendo la produzione di umore acqueo che incrementandone il deflusso trabecolare (Fig. 3)

Questi farmaci vengono anche impiegati in combinazioni fisse soprattutto quando il paziente non risponde più alla terapia con un singolo principio attivo. Le combinazioni includono: analoghi delle prostaglandine/beta-bloccanti, inibitori dell'anidraasi carbonica/beta-bloccanti, agonisti alfa-2-adrenergici/beta-bloccanti e inibitori dell'anidraasi carbonica/agonisti

TAB. 1 - FARMACI IMPIEGATI PER ABBASSARE LA PIO

CLASSI FARMACOLOGICHE	ESEMPI DI MOLECOLE
Parasimpaticomimetici	Pilocarpina
	Carbacolo
Simpaticomimetici	Adrenalina
	Epinefrina
Antagonisti dei recettori beta-adrenergici	Carteololo
	Timololo
	Betaxololo
	Metipranololo
	Levobetaxololo
Inibitori dell'anidraasi carbonica	Acetazolamide
	Doclofenamide
	Brinzolamide
Agonisti dei recettori alfa2-adrenergici	Clonidina
	Apraclonidina
	Brimonidina
Analoghi delle prostaglandine	Unoprostone
	Latanoprost
	Travoprost
	Bimatoprost
	Tafluprost

alfa-2-adrenergici (Tian K, *Clin Ophthalmol*, 2015).

Per diverse di queste sostanze è stato ipotizzato un meccanismo neuroprotettivo indipendente dall'effetto sulla PIO.

Antagonisti dei recettori beta-adrenergici

Tutti i beta-bloccanti abbassano la PIO, di circa il 25% rispetto al valore iniziale, inibendo i recettori beta-adrenergici presenti a livello dell'epitelio ciliare, e riducendo in tal modo la produzione di umore acqueo. Oltre all'effetto sulla PIO, alcuni studi hanno suggerito un effetto neuroprotettivo indiretto di questa classe di sostanze che dovrebbe essere mediato dalla inibizione dell'influsso di calcio e di sodio all'interno dei neuroni, notoriamente responsabile di fenomeni di ipossia, ischemia ed eccitotossicità. Un effetto di riduzione dell'affinità per il recettore NMDA (N-metil-D-aspartato) e del glutammato ridurrebbe ulteriormente l'influsso di calcio nelle CGR (Osborne NN, *J Ocul*

Pharmacol Ther, 2005; Gross RL, *Surv Ophthalmol*, 1999; Zhang J, *Brain Res*, 2003). I beta-bloccanti, legando i canali sodio e calcio voltaggio-dipendenti, permetterebbero di ridurre l'influsso di calcio stimolato dall'attivazione del recettore NMDA. Tuttavia non sono stati condotti studi clinici adeguati a confermare l'effetto neuroprotettivo di questa categoria di farmaci anche se è stato mostrato un qualche effetto positivo sulla riduzione della progressione della perdita del campo visivo (Messmer C, *Am J Ophthalmol*, 1991; Collignon-Brach H, *Curr Eye Res*, 1992; Collignon-Brach H, *Surv Ophthalmol*, 1994; Kaiser HJ, *Surv Ophthalmol*, 1994; Kaiser HJ, *Surv Ophthalmol*, 1994; Drance SM, *Drance SM, J Glaucoma*, 1998; Vainio-Jylha E, *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 1999; Rainer G, *Ophthalmologica*, 2003; Miki H, *J Ocul Pharmacol Ther*, 2004).

Inibitori dell'anidraasi carbonica

Gli inibitori dell'anidraasi carbonica riducono la PIO bloccando l'anidraasi carbonica presente a livello dell'epitelio ciliare, uno dei tre enzimi chiave per la produzione di umore acqueo. Sembra anche che queste sostanze siano in grado di incrementare la perfusione ematica a livello della coroide e della testa del nervo ottico con un meccanismo ancora non del tutto chiaro.

Essi possono influenzare il sistema tampone dell'organismo, riducendo il pH e, con questo meccanismo, inducono vasodilatazione (Okazawa H, *J Cereb Blood Flow Metab*, 2001; Reitsamer HA, *IOVS*, 2009; Topping MS, *IOVS*, 2009) che, a sua volta, potrebbe favorire la perfusione retinica (Pedersen DB, *Graefe Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2005). Gli inibitori dell'anidraasi carbonica si possono somministrare anche per via orale ma il loro uso prolungato è limitato da numerosi effetti collaterali quali ad esempio iperkaliemia, formazione di calcoli a livello del tratto urinario, diuresi e anemia aplastica. Ecco allora che, almeno per la terapia cronica, vengono preferiti i farmaci topici. Tuttavia, la durata d'azione e l'effetto massimale di questi farmaci è limitato poiché per avere un effetto significativo sulla PIO è necessario bloccare l'anidraasi carbonica per più del 99%. Non esiste alcuna prova clinica sull'effetto neuroprotettivo di questa classe di farmaci.

Parasimpaticomimetici

I parasimpaticomimetici sono stati impiegati per il trattamento del glaucoma per circa un secolo grazie alla loro capacità di ridurre la PIO incrementando il deflusso di umore acqueo. Essi determinano la contrazione del tessuto muscolare a livello del corpo ciliare, ciò permette l'apertura del trabecolato e del canale di

Schlemm. Sono in grado di abbassare la PIO del 20% rispetto al valore iniziale, tuttavia, a causa del loro effetto di costrizione della pupilla (miosi) soprattutto negli individui più giovani, il loro uso è limitato. Non sono stati identificati effetti neuroprotettivi relativi all'azione farmacologica di questa categoria di farmaci indipendenti dal loro effetto sulla PIO (*Pfeiffer N, Cell Tissue Res, 2013*).

Analoghi delle prostaglandine

Gli analoghi delle prostaglandine sono stati introdotti in oftalmologia nell'ultimo ventennio. Essi non abbassano velocemente la PIO ma la riducono efficacemente del 25-30% rispetto al valore iniziale incrementando il deflusso di umore acqueo attraverso la via uveosclerale e, in parte, anche attraverso la via convenzionale (trabecolato e canale di Schlemm). A differenza di altri farmaci, il loro impiego non è associato ad effetti collaterali sistemici, possono essere somministrati una volta al giorno (migliorando la compliance del paziente) sebbene permangano effetti collaterali a livello topico che includono iperemia, infiammazione e/o altri sintomi di intolleranza legati ad effetti dannosi per la superficie oculare, anche se al momento gli effetti collaterali più fastidiosi e caratteristici di questa categoria farmacologica sono l'allungamento delle ciglia e l'imbrunimento dell'iride.

Anche per gli analoghi delle prostaglandine sono stati ipotizzati effetti neuroprotettivi indipendenti dalla loro azione sulla PIO. È stata ad esempio dimostrata, sia in esperimenti in vitro che in vivo, la loro capacità di proteggere le CGR dal processo apoptotico (*Kanamori A, Exp Eye Res, 2009*). Altri esperimenti hanno evidenziato un effetto protettivo nei confronti della tossicità da glutammato (*Zheng J, Cell Mol Neurobiol, 2011; Nakanishi Y, Exp Eye Res, 2006*). Altre valutazioni suggeriscono che un effetto neuroprotettivo possa essere dovuto sia all'inibizione del processo apoptotico attraverso il blocco della caspasi 3, sia attraverso un aumento della vasodilatazione e, dunque, ad un aumento della perfusione. Tuttavia, anche in questo caso, non sono stati condotti studi clinici appropriati in grado di confermare le sopraccitate ipotesi (*Pfeiffer N, Cell Tissue Res, 2013*).

Simpaticomimetici

I farmaci simpaticomimetici sono usati solo raramente poiché il loro effetto sulla PIO è limitato al 15-20% rispetto al valore basale. Essi, tuttavia, mostrano un meccanismo d'azione interessante in quanto agiscono riducendo il contenuto di glicosamminoglicani, presenti a livello trabecolare, che ostruiscono il deflusso

di umore acqueo e che notoriamente sono coinvolti nell'insorgenza del glaucoma correlato all'uso di farmaci corticosteroidi. L'uso di queste sostanze potrebbe essere, dunque, utile soprattutto nei casi di glaucoma secondario. La loro attività intrinseca sui recettori alfa e beta-adrenergici potrebbe altresì offrire un potenziale effetto sulla regolazione della vasodilatazione, sebbene ciò non sia stato mai investigato nell'uomo e correlato ad un effetto neuroprotettore (*Pfeiffer N, Cell Tissue Res, 2013*).

Agonisti dei recettori alfa-2 adrenergici

Gli agonisti dei recettori alfa-2 adrenergici agiscono sulla PIO riducendo la produzione di umore acqueo, attraverso l'inibizione dell'adenilato ciclasi che porta ad un minore rilascio dei livelli di AMPciclico aumentando il deflusso uveosclerale (*Ogidighen M, Exp Eye Res, 1994; Toris CB, Am J Ophthalmol, 1999*).

Questi farmaci sono stati usati principalmente per l'effetto sull'abbassamento della PIO anche se fin dall'inizio sono stati studiati per i loro potenziali effetti neuroprotettivi legati al loro peculiare meccanismo d'azione.

I recettori alfa-2 adrenergici sono localizzati nell'epitelio ciliare non-pigmentato, negli assoni, nei dendriti, nella glia e nei fotorecettori. L'attivazione di questi recettori da parte di molecole agoniste inibisce la morte cellulare mediante un meccanismo complesso e indipendente da quello rivolto alla riduzione della PIO. Numerose evidenze implicano che questi alfa-2 adrenocettori inibiscono il "pathway" pro-apoptotico (*Tatton W, Surv Ophthalmol, 2003*), il rilascio di fattori neurotrofici (*Gao H, Arch Ophthalmol, 2002*) e il rilascio di glutammato (*Donello JE, J Pharmacol Exp Ther, 2001*) fornendo nel complesso un'azione potenzialmente neuroprotettiva. Essi attivano il "pathway" dell'inositolo trifosfato (PI3) e quello della proteina chinasi/Akt che rappresentano i principali "pathways" a cui si attribuisce la sopravvivenza cellulare. Il blocco dell'apoptosi avviene mediante l'inibizione dei segnali pro-apoptotici (quali ad es. quelli promossi dalle proteine Bad e Caspasi 9) e mediante l'attivazione di molecole anti-apoptotiche come l'NF-kB. La stimolazione degli alfa-adrenocettori attiva inoltre ERK (Extracellular signal Regulated Kinase) e incrementa la sintesi di fattori di sopravvivenza (proliferativi) rappresentati ad esempio dalle proteine ^oFGF e Bcl-2 (*Ballif BA, Cell Growth Differ, 2001; Xia Z, Science, 1995*). È stato anche dimostrato che la modulazione, invece che l'inibizione diretta, della funzione dei recettori NMDA gioca un ruolo chiave nel processo neuroprotettivo sia del glaucoma che di altre patologie del sistema nervoso centrale associate ad una overstimolazione di detti recettori (*Dong CJ, IOVS, 2008*).

Attualmente la brimonidina topica è il solo farmaco per il quale sia stato mostrato un effetto neuroprotettivo nel glaucoma. Lo studio condotto dal Low-Pressure Glaucoma Study Group ha valutato due gruppi paralleli di pazienti con glaucoma trattati con brimonidina o timololo e ha dimostrato un sovrapponibile effetto sull'abbassamento della PIO ma un migliore effetto di conservazione della funzione visiva nel gruppo trattato con brimonidina, sebbene il preciso meccanismo responsabile di questo effetto non sia ancora stato chiarito. Come precedentemente riportato, numerose ipotesi sono state fatte circa i meccanismi mediante i quali la brimonidina possa produrre i suoi effetti terapeutici, ma è certo che essa costituisce l'unica terapia medica per il glaucoma che oltre ad abbassare la PIO abbia mostrato nell'uomo un potenziale effetto neuroprotettivo (*Krupin T, Am J Ophthalmol, 2011*).

Conclusioni

Il glaucoma è una neuropatia ottica progressiva dovuta a molteplici cause ed è caratterizzato da una continua e inesorabile perdita di CGR e dei loro assoni che si associa ad una concomitante perdita della funzione visiva. L'aumento della PIO gioca un ruolo critico nella maggior parte dei casi di glaucoma, ed è per questo motivo che al momento la terapia di questa patologia è

limitata alla riduzione del tono oculare. L'attenzione della classe medica si sta sempre più focalizzando sul ritardo o sull'arresto della progressione della perdita delle strutture del nervo ottico e della funzione visiva. C'è, perciò, un sempre maggiore interesse verso lo studio di farmaci in grado di influenzare positivamente l'andamento della neuropatia ottica mediante meccanismi anche indipendenti dall'abbassamento della PIO. L'attuale terapia medica, non solo è spesso poco tollerata dal paziente a causa delle molteplici somministrazioni e combinazioni di farmaci impiegati, ma non è del tutto soddisfacente in quanto il raggiungimento del target pressorio spesso non garantisce il mantenimento della funzione visiva.

È pertanto ormai chiaro che il futuro della terapia medica del glaucoma sarà rappresentato dalla scoperta di molecole in grado di modificare l'andamento della malattia abbassando la PIO ma anche, e soprattutto, prevenendo e contrastando i danni a carico e delle CGR e delle strutture oculari nervose. ■

Di prossima pubblicazione:

PARTE II: Molecole con effetto neuroprotettivo in sperimentazione e/o sviluppo pre-clinico e clinico.

PARTE III: Neuroprotezione mediante trattamento sistemico nutrizionale.

BIBLIOGRAFIA

- Ballif BA, Blenis J. Molecular mechanisms mediating mammalian mitogen-activated protein kinase (MAPK) kinase (MEK)-MAPK cell survival signals. *Cell Growth Differ.* 2001 Aug;12(8):397-408.
- Chang EE, Goldberg JL. Glaucoma 2.0: neuroprotection, neurodegeneration, neuroenhancement. *Ophthalmology.* 2012 May;119(5):979-86.
- Collignon-Brach J. Long-term effect of ophthalmic beta-adrenoceptor antagonists on intraocular pressure and retinal sensitivity in primary open-angle glaucoma. *Curr Eye Res.* 1992 Jan;11(1):1-3.
- Collignon-Brach J. Long term effect of topical beta-blockers on intraocular pressure and visual field sensitivity in ocular hypertension and chronic open-angle glaucoma. *Surv Ophthalmol.* 1994 May;38 Suppl:S149-55.
- Donello JE, Padillo EU, Webster ML, Wheeler LA, Gil DW. alpha(2)-Adrenoceptor agonists inhibit vitreal glutamate and aspartate accumulation and preserve retinal function after transient ischemia. *J Pharmacol Exp Ther.* 2001 Jan;296(1):216-23.
- Dong CJ, Guo Y, Agey P, Wheeler L, Hare WA. Alpha2 adrenergic modulation of NMDA receptor function as a major mechanism of RGC protection in experimental glaucoma and retinal excitotoxicity. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008 Oct;49(10):4515-22.
- Doozandeh A, Yazdani S. Neuroprotection in Glaucoma. *J Ophthalmic Vis Res.* 2016 Apr-Jun;11(2):209-20. Review.
- Drance SM. A comparison of the effects of betaxolol, timolol, and pilocarpine on visual function in patients with open-angle glaucoma. *J Glaucoma.* 1998 Aug;7(4):247-52.
- Gao H, Qiao X, Cantor LB, WuDunn D. Up-regulation of brain-derived neurotrophic factor expression by brimonidine in rat retinal ganglion cells. *Arch Ophthalmol.* 2002 Jun;120(6):797-803.
- Gross RL, Hensley SH, Gao F, Wu SM. Retinal ganglion cell dysfunction induced by hypoxia and glutamate: potential neuroprotective effects of beta-blockers. *Surv Ophthalmol.* 1999 Jun;43 Suppl 1:S162-70.
- Kaiser HJ, Flammer J, Stümpfig D, Hendrickson P. Longterm visual field follow-up of glaucoma patients treated with beta-blockers. *Surv Ophthalmol.* 1994 May;38 Suppl:S156-9; discussion S160.
- Kanamori A, Naka M, Fukuda M, Nakamura M, Negi A. Latanoprost protects rat retinal ganglion cells from apoptosis in vitro and in vivo. *Exp Eye Res.* 2009 Mar;88(3):535-41.
- Kaštelan S, Tomić M, Metež Soldo K, Salopek-Rabatić J. How ocular surface disease impacts the glaucoma treatment outcome. *Biomed Res Int.* 2013;2013:696328. Review.
- Kaushik S, Pandav SS, Ram J. Neuroprotection in glaucoma. *J Postgrad Med.* 2003 Jan-Mar;49(1):90-5.

BIBLIOGRAFIA

- Kingman S. Glaucoma is second leading cause of blindness globally. *Bull World Health Organ.* 2004 Nov;82(11):887-8.
- Krupin T, Liebmann JM, Greenfield DS, Ritch R, Gardiner S. Low-Pressure Glaucoma Study Group. A randomized trial of brimonidine versus timolol in preserving visual function: results from the Low-Pressure Glaucoma Treatment Study. *Am J Ophthalmol.* 2011 Apr;151(4):671-81.
- Messmer C, Flammer J, Stämpfig D. Influence of betaxolol and timolol on the visual fields of patients with glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1991 Dec 15;112(6):678-81.
- Miki H, Miki K. The effects on the intraocular pressure and visual field resulting from a switch in the treatment from timolol to betaxolol. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2004 Dec;20(6):509-17.
- Nakanishi Y, Nakamura M, Mukuno H, Kanamori A, Seigel GM, Negi A. Latanoprost rescues retinal neuro-glial cells from apoptosis by inhibiting caspase-3, which is mediated by p44/p42 mitogen-activated protein kinase. *Exp Eye Res.* 2006 Nov;83(5):1108-17.
- Nemesure B, Honkanen R, Hennis A, Wu SY, Leske MC; Barbados Eye Studies Group. Incident open-angle glaucoma and intraocular pressure. *Ophthalmology.* 2007 Oct;114(10):1810-5.
- Ogidigben M, Chu TC, Potter DE. Alpha-2 adrenoceptor mediated changes in aqueous dynamics: effect of pertussis toxin. *Exp Eye Res.* 1994 Jun;58(6):729-36.
- Okazawa H, Yamauchi H, Sugimoto K, Toyoda H, Kishibe Y, Takahashi M. Effects of acetazolamide on cerebral blood flow, blood volume, and oxygen metabolism: a positron emission tomography study with healthy volunteers. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2001 Dec;21(12):1472-9.
- Osborne NN, Wood JP, Chidlow G. Invited review: Neuroprotective properties of certain beta-adrenoceptor antagonists used for the treatment of glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2005 Jun;21(3):175-81.
- Pedersen DB, Koch Jensen P, la Cour M, Kiilgaard JF, Eysteinnsson T, Bang K, Wiencke AK, Stefánsson E. Carbonic anhydrase inhibition increases retinal oxygen tension and dilates retinal vessels. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2005 Feb;243(2):163-8.
- Pfeiffer N, Lamparter J, Gericke A, Grus FH, Hoffmann EM, Wahl J. Neuroprotection of medical IOP-lowering therapy. *Cell Tissue Res.* 2013 Aug;353(2):245-51. Review.
- Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol.* 2006 Mar;90(3):262-7.
- Rainer G, Dorner GT, Garhöfer G, Vass C, Pflieger T, Schmetterer L. Changing antiglaucoma therapy from timolol to betaxolol: effect on ocular blood flow. *Ophthalmologica.* 2003 Jul-Aug;217(4):288-93.
- Reitsamer HA, Bogner B, Tockner B, Kiel JW. Effects of dorzolamide on choroidal blood flow, ciliary blood flow, and aqueous production in rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009 May;50(5):2301-7.
- Tatton W, Chen D, Chalmers-Redman R, Wheeler L, Nixon R, Tatton N. Hypothesis for a common basis for neuroprotection in glaucoma and Alzheimer's disease: anti-apoptosis by alpha-2-adrenergic receptor activation. *Surv Ophthalmol.* 2003 Apr;48 Suppl 1:S25-37.
- Tian K, Shibata-Germanos S, Pahlitzsch M, Cordeiro MF. Current perspective of neuroprotection and glaucoma. *Clin Ophthalmol.* 2015 Nov 11;9:2109-18. Review.
- Toris CB, Camras CB, Yablonski ME. Acute versus chronic effects of brimonidine on aqueous humor dynamics in ocular hypertensive patients. *Am J Ophthalmol.* 1999 Jul;128(1):8-14.
- Topping MS, Holmgaard K, Hessellund A, Aalkjaer C, Bek T. The vasodilating effect of acetazolamide and dorzolamide involves mechanisms other than carbonic anhydrase inhibition. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009 Jan;50(1):345-51.
- Vainio-Jylhä E, Vuori ML. The favorable effect of topical betaxolol and timolol on glaucomatous visual fields: a 2-year follow-up study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1999 Feb;237(2):100-4.
- Xia Z, Dickens M, Raingeaud J, Davis RJ, Greenberg ME. Opposing effects of ERK and JNK-p38 MAP kinases on apoptosis. *Science.* 1995 Nov 24;270(5240):1326-31.
- Zhang J, Wu SM, Gross RL. Effects of beta-adrenergic blockers on glutamate-induced calcium signals in adult mouse retinal ganglion cells. *Brain Res.* 2003 Jan 3;959(1):111-9.
- Zheng J, Feng X, Hou L, Cui Y, Zhu L, Ma J, Xia Z, Zhou W, Chen H. Latanoprost promotes neurite outgrowth in differentiated RGC-5 cells via the PI3K-Akt-mTOR signaling pathway. *Cell Mol Neurobiol.* 2011 May;31(4):597-604.