

Diagnose und Therapie der primären vaskulären Dysregulationen (Flammer-Syndrom) bei Glaukom-Patienten

Josef Flammer^{1,3}, Katarzyna Konieczka^{2,4}

¹ Prof. Emeritus, Dr. med. · ² Dr. med. · ³ University of Basel · ⁴ University Hospital Basel

Eingereicht 1. Mai 2022; angenommen 18. Mai 2022
Received 1 May 2022; accepted 18 May 2022

Zusammenfassung

Zweck. Die Glaukom-Krankheit führt zur glaukomatösen Optikus Neuropathie (GON). Wie eine GON entsteht, ist aber bis heute noch nicht völlig geklärt. Während früher ein erhöhter intraokularer Druck (IOD) als mehr oder weniger alleinige Ursache betrachtet wurde, wissen wir heute, dass es neben dem IOD weitere Risikofaktoren gibt. In diesem Review wird die Bedeutung der Durchblutung beschrieben.

Material und Methoden. Die Literatur über die Durchblutung beim Glaukom ist schwer zu überblicken. In diesem Review besprechen wir Publikationen, welche vor allem zum Verständnis der Zusammenhänge zwischen Durchblutung und GON beigetragen haben.

Ergebnisse. Eine instabile Sauerstoffversorgung führt lokal zu einem erhöhten oxidativen Stress in den Mitochondrien. Dieser Stress reduziert die Energieproduktion. Die Arteriosklerose und ihre Risikofaktoren führen zu einer mehr oder weniger stabilen Reduktion der Durchblutung. Bei Patienten mit einer primären vaskulären Dysregulation (PVD) hingegen

ist die Durchblutung und damit die Sauerstoffversorgung instabil. Menschen mit einer anlagebedingten PVD haben meistens weitere Symptome und Zeichen, wie zum Beispiel tiefer Blutdruck oder kalte Hände. Die Kombination von PVD mit den anderen Symptomen wird Flammer-Syndrom (FS) genannt.

Fazit. Das FS trägt zur Entwicklung von GON bei, weil es die Autoregulation der Augendurchblutung stört. Damit führen Blutdruck- und IOD-Schwankungen zu einer instabilen Durchblutung und damit zu einem unstabilen Sauerstoffangebot. Als Folge davon steigt der oxidative Stress, welcher entscheidend zur GON-Entwicklung beiträgt.

Schlüsselwörter

Glaukomatöse Optikus Neuropathie, primäre vaskuläre Dysregulation, Flammer-Syndrom, oxidativer Stress, Perfusionsdruck, retinaler Venendruck

Diagnosis and therapy of primary vascular dysregulations and Flammer syndrome in glaucoma patients

Abstract

Purpose. Glaucoma disease leads to glaucomatous optic neuropathy (GON). However, how GON develops is still not fully understood. While increased intraocular pressure (IOP) used to be considered more or less the sole cause, we now know that there are other risk factors besides IOP. In this review, the importance of blood flow is described.

Material and Methods. The literature on blood flow in glaucoma is difficult to survey. In this review, we discuss publications that have contributed to the understanding of the relationship between blood flow and GON.

Results. Unstable oxygen supply leads locally to increased oxidative stress in mitochondria. This stress reduces energy production. Atherosclerosis and its risk factors lead to a more or less stable reduction of blood flow. In patients with primary vascular dysregulation (PVD), on the other hand, blood flow

and thus oxygen supply are unstable. People with constitutional PVD usually have other symptoms and signs, such as low blood pressure or cold hands. The combination of PVD with the other symptoms is called Flammer syndrome (FS).

Conclusion. FS contributes to the development of GON because it interferes with the autoregulation of ocular blood flow. Thus, blood pressure and IOP fluctuations lead to an unstable blood flow and thus to an unstable oxygen supply. As a consequence, oxidative stress increases, which contributes decisively to GON development.

Keywords

glaucomatous optic neuropathy, primary vascular dysregulation, Flammer syndrome, oxidative stress, perfusion pressure, retinal venous pressure

Einleitung

Das Blut ist ein wichtiges Transportmittel, und eine intakte Blutzirkulation ist Voraussetzung für die Funktion aller Organe. Da es im Gewebe keine Sauerstoffreserven gibt, muss diese Versorgung kontinuierlich sein. Um das zu gewährleisten, haben wir ein ständig pumpendes Herz und ein weit verzweigtes Netz an großen und kleinen Blutgefäßen mit einer Gesamtlänge von schätzungsweise 150.000 km.

Viele Ursachen und Formen von Durchblutungsstörungen beeinflussen Auftreten und Verlauf von Krankheiten. Dieser Review gibt eine einführende Übersicht über die Rolle der Durchblutung beim Glaukom. Für weiterführende Erklärungen sowie für in diesem Review zitierte Publikationen, verweisen wir auf die OBF-Arbeitsgruppe der Glaukom-Forschung Schweiz: www.glaucomaresearch.ch.

Ursache der Glaukomatösen Optikus-Neuropathie (GON)

Das Glaukom wurde früher als eine Krankheit des Augen-druckes verstanden: Ein erhöhter intraokularer Druck (IOD) schädigt mechanisch den Sehnervenkopf und führt damit zur Exkavation und zu Gesichtsfeldausfällen. Dementsprechend wurden die Glaukome eingeteilt nach den Ursachen der IOD-Steigerung. Dieses Krankheitsverständnis hat sich jetzt ge-

ändert, denn eine GON kann auch ohne einen erhöhten IOD entstehen und nicht jeder erhöhte IOD führt zu einer GON.¹ Damit ist klar, dass nebst dem IOD andere Risikofaktoren (RF) und Mechanismen mitspielen. Die Fachwelt hat aber Mühe, diese Faktoren zu finden und zu verstehen. Diskutiert werden mechanische Faktoren, wie anatomische Schwäche bei der Myopie oder ein zu tiefer intrakranieller Druck. Auch eine kausale Rolle der oft vorhandenen Autoimmunität wird diskutiert. Vaskuläre Ursachen wurden zwar schon sehr früh vermutet, aber auch gleichzeitig immer wieder in Frage gestellt. Viele Studien untersuchten den Zusammenhang zwischen Glaukom und der Arteriosklerose respektive ihrer RF, aber die Ergebnisse waren eher enttäuschend und teils widersprüchlich. Während einige Studien zeigten, dass zum Beispiel arterielle Hypertonie oder Diabetes mellitus das Risiko für eine GON erhöhen, zeigten andere Studien, dass sie das Risiko für eine GON sogar vermindern.^{2,3,4} Heute wissen wir, dass alle Risikofaktoren (RF) der Arteriosklerose, wie zum Beispiel Rauchen, Adipositas, Dyslipidämie, Diabetes oder arterielle Hypertonie zwar schwache, aber signifikante RF für einen IOD-Anstieg sind und damit via einen erhöhten IOD die Entwicklung von GON fördern. Darüber hinaus aber ist ihr direkter Effekt auf GON erstaunlich klein.

Ein Durchbruch gelang mit der Erkenntnis, dass weniger die Arteriosklerose und ihre Risikofaktoren, sondern vielmehr eine Störung der Regulation der Durchblutung direkt zum Auftreten oder Fortschreiten einer GON beiträgt. Je tiefer der IOD ist, bei dem eine GON auftritt oder fortschreitet,

umso häufiger findet man eine vaskuläre Fehlregulation. Entsprechend groß ist ihre Bedeutung beim Normal-Druck-Glaukom (NTG). Eine Arteriosklerose reduziert den okularen Blutfluss mehr oder weniger konstant, während bei vaskulären Fehlregulationen die Durchblutungsschwankungen deutlich ansteigen. An eine konstante Sauerstoffreduktion kann sich das neurale Gewebe viel besser anpassen als an Sauerstoffschwankungen.

Die Regulation der Augendurchblutung

Bis in die Siebzigerjahre schien die Regulation der Durchblutung einfach zu sein: Die Blutgefäße wurden als relativ stabile Gebilde betrachtet. Eine durch das autonome Nervensystem gesteuerte Regulation fand vor allem in den kleinen präkapillären Arterien (Arteriolen) statt. Bei physischer Aktivität oder emotionellem Stress steigt der Sympathikotonus, welcher die Herzfrequenz erhöht und gleichzeitig die Arteriolen enger stellt, was zu einem Blutdruckanstieg führt. In den Achtzigerjahren kam die überraschende Entdeckung, dass vor allem die innerste Schicht der Blutgefäße, die Endothelzellen, die Blutgefäße regulieren und zwar alle Gefäße, von den Arterien über die Kapillaren bis zu den Venen. Da der Einfluss der Endothelzellen, im Gegensatz zum Einfluss des autonomen Nervensystems, sehr lokal ist, kann es auch große lokale Unterschiede geben.

Zu jener Zeit untersuchten wir isolierte Blutgefäße des Auges mit Myographen und perfundierten isolierte Augen mit dem Langendorff-Modell. Wir konnten zeigen, dass auch die Gefäße der Augen durch diese Endothelzellen reguliert werden, indem diese Zellen permanent Botenstoffe, wie NO und Endothelin freisetzen und damit ganz lokal die Gefäßweite und damit den Flusswiderstand regulieren.⁵ Die Größe der Durchblutung ergibt sich aus dem dynamischen Verhältnis von Perfusionsdruck und lokalem Widerstand. Während in der Aderhaut das autonome Nervensystem ein dominierender Regulator ist, sind es in den nicht innervierten Gefäßen der Netzhaut und des Sehnervenkopfes diese Endothelzellen.

Fehlregulationen der Augendurchblutung

In den Siebzigerjahren hatten Fankhauser und Bebie die automatische Perimetrie entwickelt. Basierend darauf hatten wir in den Achtzigerjahren die Gesichtsfeldindices, die Glaukom-Programme G1/G2 und die Bebie-Kurve entwickelt. Mit diesen Methoden ausgestattet machten wir die Beobachtung, dass die Lichtunterschiedsempfindlichkeit über die Zeit fluktuiert, und dass die sogenannte Langzeitfluktuation bei Glaukom-Patienten deutlich größer ist als bei Gesunden. Weiter beobachteten wir, dass Gesichtsfeldausfälle bei gewissen Patienten provoziert werden können (zum Beispiel durch Kälte) und dass glaukomatöse Gesichtsfeldausfälle

unter gewissen Behandlungen teils reversibel sind. Diese Reversibilität war weniger IOD abhängig, als vielmehr vom Effekt der Medikamente auf die Durchblutung. Parallel zu den provozierten Gesichtsfeldverbesserungen und -verschlechterungen beobachteten wir bei den gleichen Patienten Verbesserungen respektive Verschlechterungen der Durchblutung in den Nagelfalz-Kapillaren. Damit wurde klar, dass gewisse Glaukom-Patienten eine Störung der vaskulären Regulation haben und dies sowohl in Blutgefäßen der Finger als auch der Augen.⁵

Weil die Angiologen solche Phänomene mit Vasospasmen, respektive mit einem vasospastischen Syndrom erklärten, übernahmen auch wir in unseren ersten Publikationen diese Terminologie,⁶ bemerkten dann aber, dass diese Patienten nicht nur Spasmen, sondern eine komplexe Störung der Regulation hatten. Um das besser zu beschreiben, führten wir den Begriff der vaskulären Dysregulation in die Literatur ein. Vaskuläre Fehlregulationen gibt es entweder als Folge von Krankheiten oder als Folge einer Veranlagung, die wir entsprechend sekundäre vaskuläre Dysregulationen (SVD), respektive primäre vaskuläre Dysregulationen (PVD) nannten.⁷ Während SVD zur nicht-glaukomatösen Papillen-Atrophie führen kann, ist die PVD ein RF für GON.

Das Flammer-Syndrom (FS)

Nachdem wir den Zusammenhang zwischen PVD und GON erkannt hatten, fanden wir bei den betroffenen Patienten eine Reihe von weiteren häufig assoziierten Zeichen und Symptome. In **Bild 1** sind einige dieser Symptome illustriert und in **Tabelle 1** sind die wichtigsten Zeichen aufgelistet. Eine Gruppe von Experten aus verschiedenen Fachgebieten und Ländern hat dann der Kombination von PVD mit diesen Symptomen den Namen Flammer-Syndrom (FS) gegeben.⁸ Das FS spielt nicht nur eine Rolle bei der GON, sondern auch bei anderen Krankheiten⁹, siehe dazu www.flammer-syndrome.ch.

Der Grund, warum die Blutgefäße bei PVD/FS sich anders verhalten als bei Gesunden, liegt vor allem im veränderten Verhalten der Endothelzellen. Diese Endotheliopathie bei FS müssen wir aber abgrenzen von der Endotheliopathie, die wir im Rahmen einer Arteriosklerose und ihrer RF sehen.¹⁰

Mangel und Schwankungen des Sauerstoffangebotes haben nicht die gleichen Folgen

Bei tiefer Sauerstoffkonzentration, zum Beispiel bei einem Papillenfarkt, sterben die neuronalen Zellen. Das führt zu einer blassen, nicht exkavierten Papille. Der Grund liegt im Verhalten der Glia, vor allem der Astrozyten. Diese überstehen eine Hypoxie nicht nur, sie vermehren sich sogar und bilden eine gliale Narbe. Ganz anders reagieren diese Astrozyten auf oxidativen Stress. Sie werden zuerst aktiviert und gehen dann längerfristig zugrunde. Sterben sowohl die



Bild 1: Häufige Symptome beim Flammer-Syndrom

Table 1: Primäre vaskuläre Dysregulation / Flammer-Syndrom assoziierte Zeichen

Stumme kardiale Ischämien, sichtbar als periodische ST-Senkungen im Langzeit EKG
Veränderte „beat-to-beat“-Variabilität als Ausdruck einer veränderten Aktivität des autonomen Nervensystems
Verschobener Tagesrhythmus und verändertes Schlafverhalten, insbesondere verlängerte Einschlafzeit
Vermehrtes Auftreten von Papillenrandblutungen als Ausdruck einer lokalen Schwäche der Blut-Hirn-Schranke
Vermehrte DNA-Brüche als Zeichen eines oxidativen Stresses
Veränderte Genexpression in den Lymphozyten inklusive der ABC-Transport-Proteine, was unter anderem die veränderte Medikamentenempfindlichkeit erklärt
Verminderte vaskuläre Antwort auf Flicker-Licht (neurovaskuläre Kopplung) als Folge der Endotheliopathie
Verstärkte Aktivierung der Astrozyten
Leichte Erhöhung des Endothelin Blutspiegels, was den verminderten Durst und die erhöhte Schmerzempfindlichkeit erklärt

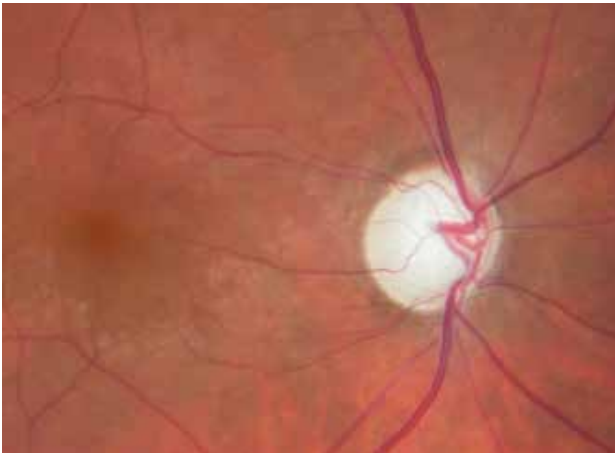


Bild 2: Typische Glaukom-Papille

Nervenzellen mit ihren Axonen als auch die Astrozyten, dann exkaviert die Papille¹¹, ein Phänomen, das wir als GON bezeichnen, wie **Bild 2** illustriert. Ein oxidativer Stress kann sehr lokal auftreten, zum Beispiel als Folge einer lokalen instabilen Sauerstoffversorgung. In der Atmungskette der Mitochondrien wandern die Elektronen, immer zwei mit gegengesetztem Spin zusammen, dem Energiegradient entsprechend Schritt für Schritt zum Sauerstoff. Sinkt die Sauerstoffkonzentration, dann stauen sich die Elektronen und im Moment des Wiederanstieges des Sauerstoffangebotes springen einige einzeln auf Sauerstoffmoleküle und bilden Superoxide, also ein freies Sauerstoffradikal.¹²

Es gibt verschiedene Gründe für instabile Sauerstoffversorgung, zum Beispiel eine Schlafapnoe oder ein stärkerer Blutdruckabfall. Eine häufige Ursache ist das FS. Diese Menschen haben meist einen tiefen Blutdruck, einen erhöhten retinalen Venendruck (RVP) und ein Unvermögen, dies durch Regulation der Blutgefäße zu kompensieren.^{5,13}

Der Perfusionsdruck (PP) ist auch vom retinalen Venendruck (RVP) abhängig

Basierend auf Studien an gesunden Tieren ging man früher davon aus, dass der RVP gleich sei wie der IOD. Entsprechend berechnete man den PP aus der Differenz zwischen dem retinalen arteriellen Druck (RAP) und dem IOD. RAP schätzte man basierend auf dem Blutdruck, gemessen am Arm. Heute wissen wir, dass eine solche Schätzung des RAP ungenau ist und noch wichtiger, dass der RVP oft höher, teils sogar deutlich höher ist als der IOD, insbesondere bei Menschen mit gewissen okularen oder auch systemischen Krankheiten.¹⁴ Das gilt auch für viele Glaukom-Patienten, insbesondere Patienten mit einem NTG und FS.¹⁵ Entsprechend ist bei diesen Patienten der Perfusionsdruck kleiner als früher angenommen.¹⁴

Die Autoregulation in der Netzhaut und im Sehnervenkopf sorgt dafür, dass die Durchblutung bis zu einem gewissen Grad unabhängig ist vom PP. Ist nun diese Autoregulation gestört, so verändert jede Änderung des PP auch die Durchblutung. Schwankt also bei diesen Patienten der Augendruck oder der Blutdruck, dann schwankt die Durchblutung und damit auch die lokale Sauerstoffkonzentration. Weil nun Menschen mit FS eine gestörte Autoregulation haben, ist ihre Sauerstoffversorgung in der Netzhaut und der Papille instabil. Die Folge ist ein lokal erhöhter oxidativer Stress.

Diagnostische Konsequenzen

Falls eine GON trotz normalem IOD oder normalisiertem IOD auftritt oder fortschreitet, dann muss nach anderen Ursachen gesucht werden. Eine Systemanamnese, insbesondere mit Befragung eventueller Symptome eines FS, führen uns bereits in die Richtung für weitere Abklärungen. Mit einer 24-Stunden-Blutdruckmessung können Blutdruckabfälle erkannt werden. Ein erhöhter Venendruck ist ein klares Indiz für eine Durchblutungsstörung und kann einfach und schnell gemessen werden¹⁴, zum Beispiel mit einem Ophthalmodynamometer nach Löw.¹⁶ In gewissen Fällen sind weitere vaskuläre Abklärungen möglich oder sogar nötig.⁵

Therapeutische Konsequenzen

Bei der Entstehung der GON sind viele Mechanismen beteiligt, und diese führen selten für sich alleine zum Schaden, sondern meistens im gegenseitigen Zusammenspiel.¹¹ Je schwächer die vaskuläre Regulationsfähigkeit, umso kleiner ist die Toleranz für Augendruckspitzen oder Blutdruckabfälle. Das bedeutet, dass wir therapeutisch an verschiedenen Mechanismen eingreifen können. Dabei stellt sich einerseits die Frage, welcher Mechanismus ist bei einem konkreten Patienten besonders prominent und andererseits, welche Therapiemöglichkeiten habe ich, respektive welche Therapien verträgt dieser Patient. Je fortgeschrittener die GON und je länger die Lebenserwartung des Patienten, umso eher setzen wir verschiedene Therapien gleichzeitig ein.

Bei erhöhtem IOD ohne GON (okulare Hypertonie) ist die IOD Senkung die einzige Maßnahme. Ab welchem IOD eine solche Senkung sinnvoll ist, muss man individuell entscheiden. Es gibt heute eher eine Tendenz zur Über- als zur Unterbehandlung. Ist eine GON unter erhöhtem IOD entstanden, dann ist immer eine Drucksenkung sinnvoll. Ist der Schaden bereits weit fortgeschritten oder schreitet er trotz normalisiertem IOD weiter voran, dann sind zusätzliche Therapien nötig. Ist GON bei normalem Druck aufgetreten (NTG), so ist eine weitere IOD-Senkung meist trotzdem nützlich, im Vordergrund stehen aber andere Maßnahmen. Je nach individuellem Befund verfolgen wir folgende Ziele: Verbesserung der Regulation der Augendurchblutung, Senkung eines erhöhten RVP, Verminderung von Blutdruckabfällen und Verminderung des oxidativen Stresses.

Bewährt hat sich zur Verbesserung der vaskulären Regulation eine Kombination von Magnesium mit einem ganz niedrig dosierten Kalziumkanalblocker, zur Reduktion von Blutdruckabfällen eine vermehrte Salzeinnahme und zur Reduktion des oxidativen Stresses unter anderem Ginkgo biloba.¹⁷ Besonders wichtig ist die Reduktion eines erhöhten RVP. Wir hatten beobachtet, dass retinale Venenverschlüsse nicht primär durch Thrombosen, sondern durch lokale Konstriktion der Venen entstehen¹⁸, und dass Endothelin verursachte lokale Kontraktionen die Hauptursache einer RVP-Steigerung¹⁹ sind. Dazu passt die Beobachtung, dass Endothelin-Blocker den RVP senken.²⁰ Magnesium, tief dosierte Kalziumantagonisten und Antioxidantien haben ebenfalls eine günstige Wirkung auf den RVP.²¹ Interessant ist der Effekt eines speziellen Vitaminpräparates, welches L-Methylfolat enthält (Ocufofolin forte). Es senkt den RVP²², reduziert den oxidativen Stress, verbessert die retinale Durchblutung²³, senkt den Homozysteinspiegel²⁴ und hat zudem eine leichte IOD-senkende Wirkung.

Wie wir konkret vorgehen, und wann wir welche Therapie einsetzen, haben wir jüngst in einem Review ausführlich beschrieben.¹⁷

Korrespondierender Autor



Prof. Dr. med. Josef Flammer

E-Mail:
josef.flammer@unibas.ch

Abkürzungen

GON: Glaukomatöse Optikus-Neuropathie
IOD: Intraokularer Druck
PVD: Primäre vaskuläre Dysregulation
SVD: Sekundäre vaskuläre Dysregulation
FS: Flammer-Syndrom
RF: Risikofaktoren
NTG: Normal-Druck-Glaukom,
PP: Perfusionsdruck
RVP: Retinaler Venendruck
RAP: Retinaler arterieller Druck

Literaturverzeichnis

- Konieczka, K., Flammer, J. (2017). Glaukom. *Swiss medical forum* 17, 105-112.
- Hou, H., Moghimi, S., Baxter S. L., Weinreb, R. N. (2021). Is diabetes mellitus a blessing in disguise for primary open angle glaucoma? *J. Glaucoma*, 30, 1-4.
- Hou, H., Shoji, T., Zangwill, L. M., Moghimi, S., Saunders, L. J., Hasenstab, K., Ghahari, E., Manalastas, P. I. C., Akagi, T., Christopher, M., Pentead, R. C., Weinreb, R. N. (2018). Progression of primary open angle glaucoma in diabetic and non-diabetic patients *Am. J. Ophthalmol.*, 189, 1-9.
- Jammal, A. A., Berchuck, S. I., Mariottoni, E. B., Tanna, A. P., Costa, V. P., Medeiros F. A. (2022). Blood pressure and glaucomatous progression in a large clinical population. *Ophthalmology*, 129, 161-170.
- Flammer, J., Konieczka, K. (2017). The discovery of the Flammer syndrome: a historical and personal perspective. *EPMA J.*, 8, 75-97.
- Flammer, J., Pache, M., Resink, T. (2001). Vasospasm, its Role in the Pathogenesis of Diseases with Particular Reference to the Eye. *Pro. Retin. Eye Res.*, 20, 319-349.
- Flammer, J., Konieczka, K., Flammer A. J. (2013). The primary vascular dysregulation syndrome: implications for eye diseases. *EPMA J.*, 4, 1-33.
- Konieczka, K., Ritch, R., Traverso, C. E., Kim, D. M., Kook, M. S., Gallino, A., Golubnitschaja, O., Erb, C., Reitsamer, H. A., Kida, T., Kurysheva, N., Yao, K. (2014). Flammer syndrome. *EPMA J.*, 5, 1-7.
- Konieczka, K., Flammer, J., Erb, C. (2020). Diseases associated with Flammer Syndrome: An Update. *Biomed. J. Sci. & Tech. Res.*, 25, 19098-19103.
- Barthelmes, J., Nägele, M. P., Ludovici, V., Ruschitzka, F., Sudano, I., Flammer, A. J. (2017). Endothelial dysfunction in cardiovascular disease and Flammer syndrome-similarities and differences. *EPMA J.*, 8, 99-104.
- Flammer, J., Orgül, S., Costa V. P., Orzalesic, N., Krieglstein, G. K., Metzner Serra, L., Renard J.-P., Stefansson, E. (2002). The impact of ocular blood flow in glaucoma. *Prog. Retin. Eye Res.*, 21, 359-393.
- Flammer, J. (2001). Glaucomatous optic neuropathy: A reperfusion injury. *Klin. Monbl. Augenheilkd.*, 218, 290-291.
- Flammer, J., Mozaffarieh, M. (2007). What Is the Present Pathogenetic Concept of Glaucomatous Optic Neuropathy? *Surv. Ophthalmol.*, 52, Suppl.2, 162-173.
- Flammer, J. (2021). Measuring and Treating Retinal Venous Pressure: Efforts and Benefits. *hb TIMES Schw. Aerztej.*, 3, 60-62.
- Fang, L., Baertschi, M., Mozaffarieh, M. (2014). The effect of flammer-syndrome on retinal venous pressure. *BMC Ophthalmol.*, 14, 121-126.
- Jonas, J. B. (2003). Reproducibility of ophthalmodynamometric measurements of central retinal artery and vein collapse pressure. *Br. J. Ophthalmol.*, 87, 577-579
- Konieczka, K., Flammer, J. (2021). Treatment of Glaucoma Patients with Flammer Syndrome. *J. Clin. Med.*, 10, 4227-4238.
- Fraenkl S. A., Mozaffarieh M., Flammer J. (2010). Retinal vein occlusions: The potential impact of a dysregulation of the retinal veins. *EPMA J.*, 1, 2052-261.
- Flammer, J., Konieczka, K. (2015). Retinal venous pressure: the role of endothelin. *EPMA J.*, 6, 21-33.
- Neumann, T., Baertschi, M., Vilser, W., Drinda, S., Franz, M., Brückmann, A., Wolf, G., Jung, C. (2016) Retinal vessel regulation at high altitudes. *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, 63, 281-92.
- Gruber, R., Fetian, I., Fang, L., Valeri, F., Schmidt, K. G., Mozaffarieh, M. (2022). The Effect of Magnesium on Retinal Venous Pressure of Patients with Normal-Tension Glaucoma and Flammer Syndrome. *hb TIMES Schw. Aerztej.*, 5, 105-108.
- Devogelaere, T., Schötzau, A. (2021). The Effects of Vitamin Supplementation Containing L-Methylfolate (Ocufofolin® forte) on Retinal Venous Pressure and Homocysteine Plasma Levels in Patients with Glaucoma. *hb TIMES Schw Aerztej.*, 3, 54-59.
- Liu, Z., Jiang, H., Townsend, J. H., Wang, J. (2022). Improved Retinal Microcirculation in Mild Diabetic Retinopathy Patients Carrying MTHFR Polymorphisms Who Received the Medical Food, Ocufofolin®. *Clin. Ophthalmol.*, 16, 1497-1504.
- Schmidl, D., Howorka, K., Szegedi, S., Stjepanek, K., Puchner, S., Bata, A., Scheschy, U., Aschinger, G., Werkmeister, R. M., Schmetterer, L., Garhofer, G. (2020). A pilot study to assess the effect of a three-month vitamin supplementation containing L-methylfolate on systemic homocysteine plasma concentrations and retinal blood flow in patients with diabetes. *Mol. Vis.*, 26, 326-333.