

Tag-Nacht-Schwankungen des Augeninnendrucks als eigenständiger Risikofaktor für das primäre Offenwinkelglaukom

Carl Erb^{1,2}

¹ Prof. Dr. med. · ² Augenklinik am Wittenbergplatz, Berlin

*Eingereicht 10. Juli 2021; angenommen 24. August 2021
Received 10 July 2021; accepted 24 August 2021*

Zusammenfassung

Zweck. Neben der statischen Betrachtung des Augeninnendrucks zu einem willkürlichen Zeitpunkt wird vor allem die dynamische Betrachtung des Augeninnendrucks in der 24-Stunden-Rhythmik als klinisch sinnvoll angesehen, um das Ausmaß der Tag-Nacht-Schwankungen besser einschätzen zu können.

Material und Methoden. Die Literaturübersicht umfasst den aktuellen Wissensstand über die 24-Stunden-Schwankungen des Augeninnendrucks als unabhängiger Risikofaktor für das primäre Offenwinkelglaukom. Die Literaturrecherche wurde mit PubMed durchgeführt.

Ergebnisse. Der Augeninnendruck wird neuronal reguliert und ist eingebunden in die zirkadiane Regulation über der Nucleus suprachiasmaticus, die normale Augendruckschwankung liegt bei 5 mmHg.

Im Rahmen der systemischen Neurodegeneration beim Primären Offenwinkelglaukom kommt es unter anderem auch zu einer Störung der zirkadianen Rhythmik. Die Augendruckschwankungen können 10 mmHg und mehr sein und stellen einen unabhängigen Risikofaktor für die Glaukomprogression dar.

Fazit. Ziel einer erfolgreichen Glaukomtherapie ist somit nicht nur das Erreichen eines individuellen Zieldruckbereiches, sondern auch die Normalisierung einer abnormen zirkadianen Augendruckschwankung.

Schlüsselwörter

Glaukom, zirkadiane Rhythmik, Neurodegeneration, oxidativer Stress

24-hour fluctuations of intraocular pressure as an independent risk factor for primary open-angle glaucoma

Abstract

Purpose. Purpose: In addition to the static observation of intraocular pressure at an arbitrary time point, the dynamic observation of intraocular pressure in the 24-hour rhythm is considered to be clinically useful in order to better assess the extent of day-night fluctuations.

Material and Methods. The literature review includes the current state of knowledge regarding the 24-hour fluctuations in intraocular pressure as an independent risk factor for primary open-angle glaucoma. The literature search was performed with PubMed.

Results. The intraocular pressure is neuronally regulated and is involved in the circadian regulation via the nucleus supra-chiasmaticus; the normal fluctuation in intraocular pressure is 5 mmHg.

In the context of systemic neurodegeneration in primary open-angle glaucoma, there is also a disturbance of the circadian rhythm. The fluctuations in intraocular pressure can be 10 mmHg or more and are an independent risk factor for glaucoma progression.

Conclusion. Thus, the goal of successful glaucoma therapy is not only to achieve an individual target pressure range, but also to normalise abnormal circadian intraocular pressure fluctuations.

Keywords

glaucoma, circadian rhythm, neurodegeneration, oxidative stress

Der Augeninnendruck (AID) ist derzeit die entscheidende klinische Größe, die für den Therapiebeginn bei einem Glaukom angesehen wird und im praktischen Alltag eine der Zielgrößen darstellt, um ein Glaukom im Verlauf der Erkrankung zu kontrollieren. Wenn dies auch nur bedingt gelingt, bleibt der AID ein wichtiger Risikofaktor für das glaukomatöse Geschehen.

Umso wichtiger ist es, sich mit der Regulation des Augeninnendrucks auseinanderzusetzen. Die Höhe des Augeninnendrucks wird von der Produktion des Kammerwassers im Ziliarkörper und von seiner Abflussrate über das Trabekelwerk und den uveoskleralen Abfluss bestimmt, der transretinale Abfluss spielt unter normalen Bedingungen keine besonders große Rolle. Aus diesem Zusammenspiel ergibt sich die Frage, ob die Prozesse aktiv oder passiv sind und wie sie über 24 Stunden geregelt werden.

Heute wissen wir, dass der Ziliarkörper eine „multifunktionale neuroendokrine Drüse“¹ darstellt, die ausgesprochen komplex reguliert wird. Dabei spielen Hormone, Neurotransmitter und andere Botenstoffe eine wichtige Rolle, um die Kammerwasserproduktion zu fördern oder einzudämmen. Hinzu kommt, dass eine neurale Regulation des Ziliarkörpers über adrenerge und cholinerge Nervenfasern stattfindet² und sowohl das autonome Nervensystem³ als auch als übergeordnete Regulationsgröße der Hypothalamus als Teil des Diencephalons⁴ beteiligt sind. Das bedeutet, dass die Kammerwasserbildung neuronal kontrolliert wird und über zahlreiche Ionentransporter im funktionellen Synzytium des Ziliarkörperepithels zum größten Teil aktiv sezerniert wird (80%), während 15% über die Ultrafiltration und 5% über die Diffusion erfolgen.⁵

Aber auch das Trabekelwerk ist eine aktive Struktur. Dieser Filter kann seine Porenweite über alpha-Aktin und Myosin selbst beeinflussen und ist durch zahlreiche Ionentransporter und Rezeptoren für Hormone und Neurotransmitter biologisch aktiv.^{35,36} Hinzu kommt, dass ebenfalls das Trabekelwerk neuronal über adrenerge und cholinerge Nervenfasern³⁷, Neuropeptid Y³⁸ wie auch über das autonome Nervensystem reguliert wird.³

Für die übergeordnete zirkadiane Regulation von Körperfunktionen und hormonellen Abläufen ist der Nucleus supra-chiasmaticus (NSC) verantwortlich, der ebenfalls ein Teil des Hypothalamus ist.⁶ Dabei scheinen die intrinsischen photosensitiven retinalen Ganglienzellen für den Tag-Nacht-Rhythmus des NSC verantwortlich zu sein⁷. Sie exprimieren das Photopigment Melanopsin⁸, sind vor allem für kurzwelliges Licht empfindlich und sind mitverantwortlich für den Pupillenreflex.⁹ Ihre Projektionen im Gehirn sind mannigfaltig, vornehmlich jedoch zum NSC. Für die organspezifische zirkadiane Rhythmik sind zusätzlich die sogenannten CLOCK-Gene (CLOCK = Circadian Locomotor Output Cycle protein Kaput) verantwortlich, die lokal am Organ regulatorische Aufgaben haben und eine wichtige Rolle als Aktivator nachgeschalteter Elemente in dem für die Erzeugung zirkadianer Rhythmen entscheidenden Weg spielen. Diese peripheren Zeitgeber werden allerdings kontrolliert und synchronisiert von der „Master clock“ NSC.⁶ Für den Ziliarkörper ist sowohl ein peripherer Zeitgeber als auch die Steuerung über den NSC nachgewiesen worden.¹

Das primäre Offenwinkelglaukom (POWG) wird inzwischen als eine zerebrale Neurodegeneration^{10,11} mit weitreichender Neuroinflammation¹² angesehen. Insofern kann

der neurodegenerative Prozess selbst, über eine Beeinträchtigung des NSC, eine Störung des zirkadianen Rhythmus und so eine Veränderung der Kammerwasserproduktion im Ziliarkörper induzieren, die zu einer unkontrollierten Augeninnendruckschwankung führen kann. Auf der anderen Seite kann es auch durch den glaukomatösen Untergang von retinalen Ganglienzellen selbst zu einem Verlust der intrinsischen photosensitiven retinalen Ganglienzellen kommen, sodass es auch dadurch zu einer gestörten Steuerung des NSC kommen kann.

Klinisch ist beim POWG eine Störung der zirkadianen Rhythmik nachgewiesen worden¹³, die zum Teil bei den unbehandelten POWG-Patienten für die große Augendruckschwankung von ≥ 10 mmHg verantwortlich ist, während die normale Augendruckschwankung bei ca. 5 mmHg liegt.¹⁴ Zusätzlich kann es beim POWG zu einer Verschiebung der Augendruckrhythmik kommen. Während bei gesunden Personen typischerweise die höchsten Augendruckwerte nachts auftreten¹⁵, kennen wir verschiedene Rhythmen bei den POWG-Patienten, die Hager¹⁶ bereits in 5 Typen eingeordnet hat: den Tagtyp (unterteilt in Vormittag- und Nachmittagtyp), den Nachttyp, den variierenden Typ, den Flachtyp und den Spitzen-Typ.

Welche klinische Bedeutung haben diese Kenntnisse?

Die Studienlage zeigt zunehmend Hinweise, dass eine zu starke Tag-Nacht-Schwankung des Augeninnendruckes ein eigenständiger Risikofaktor für die Progression des Glaukoms ist.^{17,18} Durch hohe Augeninnendrücke kommt es zu einer starken barotraumatischen Belastung der Lamina cribrosa, die über zunehmende Scherkräfte zu strukturellen Umbauprozessen führen kann.^{19,20} Akute Augendruckerhöhungen alleine bewirken tierexperimentell eine Störung im axonalen Transport und Veränderungen in der Zytoskelettstruktur der Papille²¹ und führen zu einem Schaden an den Astrozyten.²² Aber auch Druckschwankungen können zu Dysfunktionen im axonalen Transport führen, wobei dies sowohl durch Augendruck-²³ als auch durch Liquordruckschwankungen²⁴ möglich ist. Da der Augeninnendruck und der Liquordruck über die translaminare Druckdifferenz in direkter Beziehung stehen²⁵, ist die mechanische Belastung an der Lamina cribrosa die gemeinsame Endstrecke. Interessanterweise konnte gezeigt werden, dass nicht die absolute Druckerhöhung, sondern der Druckgradient, also die Druckschwankung zu einer Aktivierung der Cytochrom-C-Oxidase, dem Komplex IV der mitochondrialen Atmungskette, führt.²⁶ Dies gilt als ein Hinweis auf einen erhöhten oxidativen Stress, der auch in Verbindung mit einer mitochondrialen Dysfunktion an der Papille von Glaukom-Spenderaugen nachgewiesen wurde.²⁷

Ob beim POWG auch der unterschiedliche Drucktyp eine Bedeutung auf die strukturellen und funktionellen Funktionen an der Papille spielt, ist bis heute noch nicht hinreichend untersucht worden.

Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass in der Therapieplanung neben der Zieldruck-orientierten Druckeinstellung auch die Begrenzung der Tag-Nacht-Schwankung miteinbezogen werden sollte. Deshalb ist vor allem bei einer Glaukomprogression trotz aktuell guter Augendrucklage als erster Schritt ein ambulantes Tagesdruckprofil erforderlich, um nach solchen erhöhten Augendruckschwankungen zu suchen. Sollten diese trotz weiterer Progression nicht gefunden werden, ist ein stationäres Tag-Nacht-Profil unausweichlich, wobei dann auch von der durchführenden Klinik zumindest eine Messung um 0 Uhr erfolgen sollte.

Je fortgeschrittener ein Glaukomschaden ist, desto geringer sollte die Schwankungsbreite sein, da durch eine zunehmende Steifigkeit der Gewebe die Toleranz gegenüber Augeninnendruckschwankungen geringer wird.¹⁹ Als Empfehlung gilt für ein frühes Glaukom eine Normalisierung der Schwankungsbreite auf 5 mmHg. Bei einem mittleren Glaukom wird eine Schwankung um 4 mmHg, und bei einem fortgeschrittenen Glaukom um 3 mmHg empfohlen. Klinische Studien haben gezeigt, dass operative Verfahren besser als eine maximale lokale medikamentöse Therapie geeignet sind, die Augendruckschwankungen zu normalisieren²⁸, sodass rechtzeitig auch an die Glaukomchirurgie gedacht werden sollte.

Ergänzend ist es sinnvoll, den oxidativen Stress mit zu behandeln. Hierzu gibt es zwar noch keine standardisierten Therapieempfehlungen, allerdings kann mit Hilfe antioxidativer Wirkstoffe eine Verminderung des oxidativen Stresses angestrebt werden.²⁹

Beim zellulären oxidativen Stress³⁰ kommt es zu einer intrazellulären Anreicherung von freien Radikalen, die pathophysiologisch zu 3 wesentlichen Zellveränderungen führen:

1. Störung der intrazellulären Prozesse
2. gesteigerte Durchlässigkeit der Zellmembranen, einschließlich der Mitochondrien, so dass es zu einem unkontrollierten intrazellulären Einströmen von Elementen, Proteinen, Botenstoffen usw. kommt und die intrazelluläre Homöostase destabilisieren.
3. Beeinträchtigung der mitochondrialen Atemkette, die zu einer erheblichen Verminderung der körpereigenen zellulären Energieproduktion (Adenosintriphosphat) führt.

Auf der Grundlage dieses Wissens ist die Gabe von Antioxidantien, wie Vitamin C und E sinnvoll, um die freien Radikale abzupuffern.³⁰ Zur Zellmembranstabilisierung, dem Aufbau und zur Reparatur von Zellmembranen, ist die Gabe von Lecithin und Citicolin, auch CDPCholin genannt, sinnvoll.³¹ Zur Unterstützung der Atemkette empfiehlt sich vor allem Coenzym Q10 (CoQ10).³² Es ist ein essenzieller Bestandteil mitochondrialer Enzymkomplexe und unabdingbar für die Bereitstellung von ATP. Es ist ein körpereigenes Molekül, das in der Leber gebildet wird.

Bei der Behandlung des oxidativen Stresses hat sich gezeigt, dass mit Kombinationen aus verschiedenen Wirkstoffen in geringeren Konzentrationen oft eine bessere antioxidative Wirkung erzielt wird, als mit den Einzelwirkstoffen in hoher Konzentration, bei denen dann nicht selten die Schwelle zum Auftreten von Nebenwirkungen überschritten wird.

Substanzen, die sinnvoll mit CoQ10 kombiniert werden können, sind die Antioxidantien Alpha-Liponsäure, Vitamin E und Vitamin C.³³ Für die Kombination Alpha-Liponsäure und CoQ10 konnte gezeigt werden, dass die Alpha-Liponsäure Ubichinon durch die Übertragung eines Elektronenpaares zu Ubichinol reduziert und dadurch die antioxidative Kapazität von CoQ10 in Biomembranen erhöht. Die experimentellen Daten dieser Studie zeigten einen superadditiven Effekt von Ubichinon in Kombination mit Alpha-Liponsäure bei der Verhinderung der Peroxidation von Biomembranen.³⁴

Autor



Prof. Dr. med. Carl Erb

E-Mail:
erb.glaukom@gmail.com

Literatur

- Coca-Prados, M., Escribano, J. (2007). New perspectives in aqueous humor secretion and in glaucoma: the ciliary body as a multifunctional neuroendocrine gland. *Prog. Retin. Eye Res.*, 26, 239-262.
- Gwin, R. M., Gelatt, K. N., Chiou, C. Y. (1979). Adrenergic and cholinergic innervation of the anterior segment of the normal and glaucomatous dog. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 18, 674-682.
- McDougal, D. H., Gamlin, P. D. (2015). Autonomic control of the eye. *Compr. Physiol.*, 5, 439-473.
- Samuels, B. C., Hammes, N. M., Johnson, P. L., Shekhar, A., McKinnon, S. J., Allingham, R. R. (2012). Dorsomedial/Perifornical hypothalamic stimulation increases intraocular pressure, intracranial pressure, and the trans-laminar pressure gradient. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 53, 7328-7335.
- Civan, M. M., Macknight, A. D. (2004). The ins and outs of aqueous humour secretion. *Exp. Eye Res.*, 78, 625-631.
- Finger, A. M., Kramer, A. (2020). Mammalian circadian systems: organization and modern life challenges. *Acta Physiol. (Oxf.)*, 231, 3, e13548.
- Zelev, A. J., Feigl, B., Smith, S. S., Markwell, E. L. (2011). The circadian response of intrinsically photosensitive retinal ganglion cells. *PLoS One*, 6, e17860.
- Provencio, I., Rodriguez, I. R., Jiang, G., Hayes, W. P., Moreira, E. F., Rollag, M. D. (2020). A novel human opsin in the inner retina. *J. Neurosci.*, 20, 600-605.
- Gamlin, P. D., McDougal, D. H., Pokorny, J., Smith, V. C., Yau, K. W., Dacey, D. M. (2007). Human and macaque pupil responses driven by melanopsin-containing retinal ganglion cells. *Vision Res.*, 47, 946-954.
- Nuzzi, R., Dallorto, L., Rolle, T. (2018). Changes of Visual Pathway and Brain Connectivity in Glaucoma: A Systematic Review. *Front. Neurosci.*, 12, 363.
- Wey, S., Amanullah, S., Spaeth, G. L., Ustaoglu, M., Rahmatnejad, K., Katz, L. J. (2019). Is primary open-angle glaucoma an ocular manifestation of systemic disease? *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, 257, 665-673.
- Melik Parsadaniant, S., Réaux-le Goazigo, A., Sapienza, A., Habas, C., Baudouin, C. (2020). Glaucoma: A Degenerative Optic Neuropathy Related to Neuroinflammation? *Cells*, 9, 535.
- Wang, H., Zhang, Y., Ding, J., Wang, N. (2013). Changes in the circadian rhythm in patients with primary glaucoma. *PLoS One*, 8, e62841.
- Katavisto, M. (1964). The diurnal variations of ocular tension in glaucoma. *Acta Ophthalmol. Suppl.*, 1-130.
- Liu, J. H., Kripke, D. F., Twa, M. D., Hoffman, R. E., Mansberger, S. L., Rex, K. M., Girkin, C. A., Weinreb, R. N. (1999). Twenty-four-hour pattern of intraocular pressure in the aging population. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, 40, 2912-2917.
- Hager, H. (1958). Die Behandlung des Glaukoms mit Miotika. Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart.
- Asrani, S., Zeimer, R., Wilensky, J., Gieser, D., Vitale, S., Lindenmuth, K. (2000). Large diurnal fluctuations in intraocular pressure are an independent risk factor in patients with glaucoma. *J. Glaucoma*, 9, 134-142.
- Matlach, J., Bender, S., König, J., Binder, H., Pfeiffer, N., Hoffmann, E. M. (2018). Investigation of intraocular pressure fluctuation as a risk factor of glaucoma progression. *Clin. Ophthalmol.*, 13, 9-16.
- Thornton, I. L., Dupps, W. J., Sinha Roy, A., Krueger, R. R. (2009). Biomechanical effects of intraocular pressure elevation on optic nerve/lamina cribrosa before and after peripapillary scleral collagen cross-linking. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 50, 1227-1233.
- Hopkins, A. A., Murphy, R., Irnaten, M., Wallace, D. M., Quill, B., O'Brien, C. (2020). The role of lamina cribrosa tissue stiffness and fibrosis as fundamental biomechanical drivers of pathological glaucoma cupping. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, 1, 319, C611-C623.
- Balaratnasingam, C., Morgan, W. H., Bass, L., Cringle, S. J., Yu, D. Y. (2008). Time-dependent effects of elevated intraocular pressure on optic nerve head axonal transport and cytoskeleton proteins. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 49, 986-999.
- Balaratnasingam, C., Morgan, W. H., Bass, L., Ye, L., McKnight, C., Cringle, S. J., Yu, D. Y. (2008). Elevated pressure induced astrocyte damage in the optic nerve. *Brain Res.*, 1244, 142-154.
- Balaratnasingam, C., Cringle, S. J., Fatehee, N., Morgan, W. H., Yu, D. Y. (2011). Comparison of fluctuating and sustained neural pressure perturbations on axonal transport processes in the optic nerve. *Brain Res.*, 1417, 67-76.
- Balaratnasingam, C., Morgan, W. H., Kang, M. H., Chan, G., Yu, D. Y. (2018). Structure-function relationships in the optic nerve head and the consequences of regional pressure disturbances. In: *Glaucoma Research And Clinical Advances 2016-20* (eds. Knepper P. A., Samples, J. R.), Kugler Publications, Amsterdam, pp. 229-241.
- Jonas, J. B., Wang, N., Yang, D., Ritch, R., Panda-Jonas, S. (2015). Facts and myths of cerebrospinal fluid pressure for the physiology of the eye. *Prog. Retin. Eye Res.*, 46, 67-83.
- Balaratnasingam, C., Pham, D., Morgan, W. H., Bass, L., Cringle, S. J., Yu, D. Y. (2009). Mitochondrial cytochrome c oxidase expression in the central nervous system is elevated at sites of pressure gradient elevation but not absolute pressure increase. *J. Neurosci Res.*, 87, 2973-2982.
- McElnea, E. M., Quill, B., Docherty, N. G., Irnaten, M., Siah, W. F., Clark, A. F., O'Brien, C. J., Wallace, D. M. (2001). Oxidative stress, mitochondrial dysfunction and calcium overload in human lamina cribrosa cells from glaucoma donors. *Mol. Vis.* 17, 1182-1191.
- Sit, A. J., Asrani, S. (2008). Effects of medications and surgery on intraocular pressure fluctuation. *Surv. Ophthalmol.*, 53 Suppl 1, S45-55.
- Erb, C. (2020). Sekundäre Neuroprotektion beim Glaukom durch ergänzende medikamentöse Therapiekonzepte. *Klin. Monbl. Augenheilkd.*, 237, 163-174.
- Pizzino, G., Irrera, N., Cucinotta, M., Pallio, G., Mannino, F., Arcoraci, V., Squadrito, F., Altavilla, D., Bitto, A. (2017). Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 8416763.
- Jünemann, A. G. M., Grieb, P., Rejdak, R. (2021). Bedeutung von Citicolin bei der Glaukomerkrankung. *Ophthalmologe*, 118, 439-448.
- Erb, C., Konieczka, K. (2018). Mitochondriale Dysfunktion und Bedeutung von Coenzym Q10 beim Glaukom. *Klin. Monbl. Augenheilkd.*, 235, 157-162.
- Abadi, A., Crane, J. D., Osborne, D., Hettinga, B., Akhtar, M., Stokl, A., Macneil, L., Safdar, A., Tarnopolsky, M. (2013). Supplementation with α -Lipoic Acid, CoQ10, and Vitamin E augments running performance and mitochondrial function in female mice. *PLoS ONE*, 8, e60722.
- Kozlov, A. V. (1999). Dihydrolipoic acid maintains ubiquinone in the antioxidant active form by two-electron reduction of ubiquinone and one-electron reduction of ubisemiquinone. *Arch. Biochem. Biophys.*, 363: 148-154.
- Wiederholt, M., Thieme, H., Stumpf, F. (2000). The regulation of trabecular meshwork and ciliary muscle contractility. *Prog. Retin. Eye Res.*, 19, 271-95.
- Buffault, J., Labbé, A., Hamard, P., Brignole-Baudouin, F., Baudouin, C. (2020). The trabecular meshwork: Structure, function and clinical implications. A review of the literature. *J. Fr. Ophthalmol.*, 43, e217-e230.
- Gwin, R. M., Gelatt, K. N., Chiou, C. Y. (1979). Adrenergic and cholinergic innervation of the anterior segment of the normal and glaucomatous dog. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 18, 674-82.
- Stone, R. A. (1986). Neuropeptide Y and the innervation of the human eye. *Exp. Eye Res.*, 42, 349-355.