

» Die glaukomatöse Optikusneuropathie: Ein Reperfusionsschaden

Josef Flammer

Universitäts-Augenklinik Basel, Mittlere Straße 91/Postfach, 4012 Basel, E-mail: josef.flammer@unibas.ch

Zusammenfassung

Hintergrund: Wir stellen ein pathogenetisches Konzept vor, welches sowohl die klinischen als auch die experimentellen Daten über die Entstehung des Glaukomschadens berücksichtigt.

Methode: Die in der Literatur beschriebenen Risikofaktoren für eine glaukomatöse Optikusneuropathie sowie die Ergebnisse von experimentellen Studien wurden systematisch zusammengetragen.

Ergebnisse: Augendruckschwankungen sind schädlicher als ein stabil erhöhter Augendruck, eine Reduktion der Durchblutung bedingt durch eine vaskuläre Dysregulation schädlicher als eine Reduktion bedingt durch eine Arteriosklerose. Die strukturellen Veränderungen beim Glaukom sind klar verschieden von einem rein ischämischen Schaden.

Schlussfolgerung: Reperfusionssphänomene können sowohl die experimentellen wie auch die klinischen Beobachtungen erklären. Die vaskuläre Dysregulation interferiert mit der okulären Autoregulation. Dadurch führen Augendruckschwankungen und Blutdruckabfälle zu kurzzeitigen Ischämien, welche gefolgt werden von Reperfusionssphänomenen.

Schlüsselwörter: Glaukomatöse Optikusneuropathie – vaskuläre Dysregulation – Autoregulation – Reperfusionsschaden

The glaucomatous optic neuropathy: a reperfusion damage

Background: We introduce a pathogenetic concept which explains the present known clinical and experimental facts.

Materials and methods: The known clinical risk factors for glaucomatous optic neuropathy as well as the outcomes of the experimental studies were systematically collected.

Results: IOP fluctuations are more damaging than a stable increased IOP, reduced circulation due to vascular dysregulation is more damaging than reduced circulation due to arteriosclerosis and the glaucomatous damage is clearly different from a pure ischemic lesion.

Conclusions: Although IOP can damage mechanically, IOP fluctuation and blood pressure drops may lead to short term ischemia, followed by a reperfusion damage. A vascular dysregulation

interferes with the autoregulation of ocular perfusion and renders the eye more sensitive to IOP increase or blood pressure decrease.

Key words: Glaucomatous optic neuropathy – vascular dysregulation – autoregulation – reperfusion damage

Die Bedeutung der okulären Durchblutung in der Entstehung des Glaukomschadens wurde während Jahrzehnten kontrovers diskutiert. Die Einführung moderner Techniken zur Messung der Augendurchblutung, welche zwar alle noch nicht ganz ideal ausgereift sind, haben einheitlich ergeben, dass die Durchblutung beim Glaukompatienten im Durchschnitt deutlich schlechter ist als beim Gesunden [1]. Die Durchblutung ist nicht nur am Auge, sondern auch hinter dem Auge und sogar in der Peripherie reduziert. Dies weist darauf hin, dass die Durchblutungsreduktion nicht oder nicht nur eine Folge des Glaukomschadens sein kann. Mindestens bei gewissen Glaukomformen liegt eine primäre vaskuläre Störung vor. Die Ursache dieser Störung der Mikrozirkulation liegt nicht in der Arteriosklerose, sondern vielmehr in einer primären vaskulären Fehlregulation [2]. Diese Fehlregulation interferiert mit der Autoregulation der Augendurchblutung [3]. Die Störung dieser Autoregulation hat zur Folge, dass das Auge empfindlicher auf Augendruckanstiege und Blutdruckabfälle wird und dass die Perfusion am Auge mit den physiologischen Schwankungen des Perfusionsdruckes pathologisch mitschwankt.

Ist der Glaukomschaden die direkte Folge einer Ischämie?

Sowohl Augendruckschwankungen als auch vaskuläre Dysregulationen, inkl. Blutdruckabfälle, können in seltenen Fällen zur ischämischen anterioren Optikusneuropathie führen (AION). Aber eine solche AION führt zwar zur Papillenatrophie, nicht aber zur Exkavation. Weiter kommt dazu, dass weder das chronische Ischämiesyndrom am Auge noch die Karotisstenose relevante Risikofaktoren für einen Glaukomschaden sind. Das heißt also, dass Durchblutungsstörungen, die nicht mit der Autoregulation interferieren, zwar gelegentlich zur AION, aber kaum zum Glaukomschaden führen. Weiter kommt dazu, dass Augendruckschwankungen einen größeren Risikofaktor darstellen als konstant erhöhte Augendruckwerte. Das Analoge gilt für Blutdruckabfälle. Nimmt man alle diese Beobachtungen zusammen, dann kann man sagen, dass der

Glaukomschaden unwahrscheinlich einfach einen Ischämieschaden darstellt.

Wir haben also das Phänomen, dass beim Glaukom nicht nur die Nervenfasern, sondern auch anderes Gewebe verschwinden und dass die Astrozyten einen charakteristischen Gewebsumbau vornehmen [4]. Gleichzeitig spricht alles dafür, dass die Perfusionsschwankungen und nicht so sehr die konstanten Perfusionsverminderungen ein Risiko darstellen. Erklären können wir all diese Beobachtungen durch sog. „Reperfusionsschäden“.

Der Glaukomschaden, ein Reperfusionsschaden

Nach einer Ischämie kommt es in der Reperusionsphase zu einem starken Anstieg von freien Sauerstoffradikalen [5]. Diese werden in diesem Zusammenhang vorwiegend in den Mitochondrien gebildet. Bei globalen Ischämien werden sie auch von der Xanthinoxidase und bei entzündlichen Sekundärreaktionen durch die Leukozyten gebildet. Diese freien Sauerstoffradikale schädigen nicht nur die Nervenzellen, sondern haben auch einen empfindlichen Einfluss auf die Glia. Durch Hemmung der Wiederaufnahme von Glutamat, vor allem durch die Müller-Zellen, kommt es zu einem Anstieg des extrazellulären Glutamates. Dies hat zur Folge, dass die retinalen Ganglienzellen durch Glutamat überstimuliert werden und deswegen zuviel Kalzium in die Zelle einströmt. Die erhöhte Kalziumkonzentration wiederum bewirkt sowohl einen Anstieg von NO[·] (Stickstoffmonoxid) wie vor allem von HO₂⁻ (Superoxidradikalanion). Dies wiederum führt zu dem sehr toxischen ONOO⁻ (Peroxinitrit), welches bei genügender Konzentration die Apoptose der Zelle einleitet [6].

NO: Ein zweischneidiges Schwert!

NO[·] spielt eine ganz wichtige Rolle bei der Regulation der Blutgefäßweite, in der Immunantwort, aber auch als Neurotransmitter. Unter physiologischen Bedingungen wirkt es sogar antiapoptotisch, indem NO[·] die SH-Gruppe von Zystein in der Caspase 3 nitrosyliert. Dadurch wird dieses für die Apoptose sehr wichtige Enzym inaktiviert.

Während der Reperfusion kommt es hingegen nicht nur zum Anstieg von NO[·], sondern eben gleichzeitig von HO₂⁻ und damit zur Bildung von ONOO⁻. Das in der Physiologie so nützlich-

che NO[·] ist also auch an der Pathogenese des Schadens beteiligt. Tatsächlich konnte einerseits gezeigt werden, dass NO-Donatoren eine neuroprotektive Wirkung haben, auf der anderen Seite wurde in Tierexperimenten gezeigt, dass die pharmakologische Hemmung der NO-Produktion die schädigende Wirkung eines erhöhten Augendruckes auf den Sehnervenkopf stark verringert [7].

Gibt es Hinweise, dass diese Reperfusionsschäden beim menschlichen Glaukom tatsächlich vorkommen?

Wir haben die Genexpression in Lymphozyten von Glaukompatienten mit Gesunden verglichen und dabei beobachtet, dass bei Glaukompatienten u. a. das P53 hochreguliert wird. Dies ist ein deutlicher Hinweis dafür, dass solche Reperusionsphänomene beim Glaukompatienten tatsächlich vorkommen [8].

Literatur

- 1 Flammer J, Orgül S. Optic nerve blood-flow abnormalities in glaucoma. *Prog Retin Eye Res* 1998; 17 (2): 267–289.
- 2 Flammer J, Haefliger IO, Orgül S, Resink T. Vascular dysregulation: a principal risk factor for glaucomatous damage? *J Glaucoma* 1999; 8 (3): 212–219.
- 3 Ghergehl D, Orgül S, Dubler B, Lübeck P, Gugleta K, Flammer J. Is vascular regulation in the central retinal artery altered in persons with vasospasms? *Arch Ophthalmol* 1999; 117 (10): 1359–1362.
- 4 Pena JD, Mello PA, Hernandez MR. Synthesis of elastic microfibrillar components fibrillin-1 and fibrillin-2 by human optic nerve head astrocytes in situ and in vitro. *Exp Eye Res* 2000; 70 (5): 589–601.
- 5 Galang N, Sasaki H, Maulik N. Apoptotic cell death during ischemia/reperfusion and its attenuation by antioxidant therapy. *Toxicology* 2000; 148 (2–3): 111–118.
- 6 Haefliger IO, Dettmann E, Liu R et al. Potential role of nitric oxide and endothelin in the pathogenesis of glaucoma. *Surv Ophthalmol* 1999; 43 Supp 1: 51–58.
- 7 Neufeld AH, Sawada A, Becker B. Inhibition of nitric-oxide synthase 2 by aminoguanidine provides neuroprotection of retinal ganglion cells in a rat model of chronic glaucoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96 (17): 9944–9948.
- 8 Golubnitschaja-Labudova O, Liu R, Zhu P, Haefliger IO, Flammer J. Altered gene expression in glaucoma patients. *Curr Eye Research* 2001 (in print).