

Blodtryk er ikke entydigt associeret med risiko for glaukom

Michael Stormly Hansen¹, Tobias Torp-Pedersen¹, Anders Hvid-Hansen², Henrik Lund-Andersen¹, Jørgen Jeppesen³ & Miriam Kolko^{1, 2, 4}

STATUSARTIKEL

1) Øjenafdelingen, Glostrup Hospital
2) Institut for Neurovidenskab og Farmakologi, Københavns Universitet
3) Medicinsk Afdeling, Glostrup Hospital
4) Institut for Sund Aldring, Københavns Universitet

Ugeskr Læger
2014;176:V09130549

Glaukom (grøn stær) er på verdensplan en af de primære årsager til blindhed. I Europa skønnes 2,2% af befolkningen at have glaukom [1, 2]. I folkemunde defineres glaukom som forhøjet tryk i øjet, og den nuværende medicinske behandling for glaukom er tryksænkende øjendråber. Tryksænkende øjendråber bremser hastigheden, hvormed glaukom forværrer, men kurerer ikke sygdommen. Der er således enighed om, at øjentrykket er den væsentligste risikofaktor for forværring af glaukom, men at årsagen til glaukom er langt mere kompleks. Den medicinske definition på glaukom er »progredierende atrofi/tab af synsnerven«. Der er forskellige øjentryksuafhængige hypoteser, hvor man forsøger at forklare glaukompatogenesis. I den sammenhæng har man taget udgangspunkt i forskellige risikofaktorer, som disponerer til glaukom. Blandt disse er migræne, tinnitus, snorken og Raynauds fænomen, som alle kendetegnes ved vaskulær dysfunktion [3-7]. Vaskulær dysfunktion hænger nøje sammen med blodtrykket, således at et dysreguleret blodtryk ofte kan forklares ved kroppens nedsatte evne til at justere kardiometeren og dermed perfusionen gennem forskellige væv. Netop en nedsat evne til at regulere blodperfusionen i øjet er blevet relateret til udviklingen af glaukom. Sammenhængen mellem blodperfusionen gennem øjet og blodtrykket er dog kompliceret, og såvel lavt som højt blodtryk er blevet betragtet som risikofaktorer [4, 8-14]. Herudover har man i studier påvist, at blodtrykssænkende behandling kan øge risikoen for udvikling af glaukom [12, 15, 16], hvorfor man samlet kan betragte et afvigende blodtryk/dysreguleret blodtryk som en risikofaktor. Formålet med denne statusartikel er at belyse den mulige association mellem blodtryk og glaukom samt at henlede opmærksomheden på en øget risiko

for udvikling af glaukom hos patienter, som påbegynder antihypertensiv behandling.

FYSIOLOGI OG PATOFYSIOLOGI VEDRØRENDE GLAUKOM

Synsnerven er ledningen fra øjet til hjernen. Således omdannes lysstimuli til nervesignaler i nethinden, hvorefter disse føres via synsnerven til hjernen. Synsnerven er således essentiel for opretholdelsen af synet, hvorfor tab af dennes funktion i værste fald medfører blindhed. Synsnerven dannes af nethindens inderste nervecellelag, de retinale ganglionceller (RGC). RGC er karakteriserede ved at danne forbindelsen mellem nethinde og hjerne gennem deres lange aksoner, som løber fra RGC-kroppen hen over nethindens inderside for at samle sig i synsnerven. Der findes omkring en million aksoner i en normal synsnerve, og det er netop disse, som mistes ved glaukom (**Figur 1**). I studier har man påvist, at blodperfusionen gennem øjet er specielt vigtig for opretholdelsen af RGC og synsnerven. Da øjets perfusion er positivt associeret med det gennemsnitlige arterielle blodtryk og negativt associeret med et stigende øjentryk [17], har forskellige teorier været fremsat for at forklare sammenhængen mellem ændret blodperfusion i øjet og udvikling af glaukom. Hos raske personer er nethindens perfusion underkastet autoregulering, således at perfusionen er konstant inden for visse grænser af det arterielle blodtryk. Det er derfor nærliggende, at patienter med glaukom har en nedsat autoregulering og er mere sårbare over for ændringer i blodtrykket end raske. I den sammenhæng eksisterer der to herskende hypoteser: »den vaskulære hypotese« og »den mekaniske hypotese«. I den vaskulære hypotese antydes det, at vaskulære forandringer kommer før nervedstruktionen, og at utilstrækkelig regulering af blodtilførsel fører til iskæmi, oksidativt stress og i sidste ende synsnervepåvirkning. Den nedsatte perfusion er uafhængig af øjentrykket og skyldes således en mikrovaskulær dysfunktion og ikke en øget modstand i øjets kar [8]. I den mekaniske hypotese beskrives derimod, at stigningen i øjentrykket i sig selv forårsager synsnervepåvirkning, ved at det høje øjentryk forhindrer blodpassage gennem øjet og dermed medfører nedsat perfusion [8, 18]. Overordnet forsøger man med de to hypoteser at forklare

FIGUR 1

A. Et normalt synsnervehoved. B. Glaukomskade med udtyndning af nervetrådsbræmmen og udhuling af synsnervehovedet. Klinisk vil dette afspejle sig i tiltagende udfald i patientens synsfelt.



glaukomudvikling som en følge af manglende/dysfunktionel autoregulering i øjet og dermed en nedsat evne til at bevare en konstant blodperfusion. Da blodtrykssvingninger netop kræver en god evne til at opretholde en konstant blodgennemstrømning, kan man forestille sig, at en nedsat autoregulering medfører intermitterende iskæmi med efterfølgende synsnervepåvirkning. Dysfunktionel autoregulering og betydningen for udvikling af glaukom er dog kontroversiel, men synes at være en anerkendt disponerende faktor. Således har man i studier påvist, at nedsat blodperfusion [4] og uregelmæssig blodperfusion [19] er væsentlige risikofaktorer for udvikling af glaukom. Herudover er det påvist, at blodperfusionen i øjet er mindsket hos patienter med glaukom [20]. Sammenhængen mellem ændret blodperfusion i øjet og glaukom belyses nærmere nedenfor.

SAMMENHÆNGEN MELLEM BLODTRYK, ØJENTRYK OG RISIKOEN FOR UDVIKLING AF GLAUKOM

I flere studier har man konsekvent fundet en association mellem forhøjet blodtryk og øjentrykket. Således medfører en stigning på 10 mmHg i det systoliske blodtryk en lille øgning i øjentrykket på ca. 0,27 mmHg [4, 17, 21]. Den fysiologiske sammenhæng mellem blodtryk og øjentryk er dog uklar, om end forskellige teorier har været fremsat. Herunder er sammenhængen forsøgt forklaret ved f.eks. en aldersbetiget øget aktivitet i det sympatiske nervesystem eller en stigning i det venøse tryk, som medfører nedsat drænage af øjenvæsken [17]. På trods af sammenhængen mellem blodtryk og øjentryk er blodtrykkets betydning for udvikling af glaukom kontroversiel. I flere studier har man sammenholdt forhøjet blodtryk og arteriosklerotiske forandringer med nedsat blodperfusion i øjet og har således fundet en øget risiko for glaukom [7, 22]. Litteraturen er dog ikke entydig, og i et større studie har man modsat fundet, at hypertension beskytter mod glaukom hos yngre personer, som ikke har strukturelle karforandringer [11]. Endelig har man i flere studier ikke fundet en association mellem hypertension og glaukom [9, 13, 21, 23]. Der findes forskellige former for glaukom. Den mest almindelige form i den vestlige verden er åbentvinklet glaukom, som underinddeles i to subgrupper: højtryksglaukom og lavtryksglaukom. Benævnelserne skyldes det faktum, at en tredjedel af alle patienter med åbentvinklet glaukom har et øjentryk, der ligger i normalområdet (10-21 mmHg), og trods dette får glaukomatøse forandringer på synsnerverne [24]. I forhold til blodtrykkets betydning for udvikling af glaukom er denne sondring relevant, da man i studier har påvist, at lavtryksglaukomer er mere følsomme over for ændringer i blodtrykket end



FAKTABOKS

Lavt blodtryk sænker blodperfusionen i øjet og øger risikoen for forværring af glaukom.

Brug af antihypertensiva kan muligvis fremskynde progression af glaukom.

Anamnese bør suppleres med indspørgen til glaukom i familien, når behandling med antihypertensiva indledes.

Patienter med glaukom bør give deres øjenlæge besked, når behandling med antihypertensiva indledes.

højtryksglaukomer [3, 11-13]. Hos patienter med lavt blodtryk er der teoretisk mindre perfusion gennem øjet og dermed større risiko for periodevis iltmangel. Herudover hænger lavt blodtryk sammen med primær vaskulær dysregulering [25], som er påvist at disponere for lavtryksglaukom [3, 12, 13, 16]. Sammenfattet er litteraturen vedrørende blodtrykkets betydning for udvikling af glaukom divergerende, hvilket kan skyldes den ofte upræcise definition af blodtryk og glaukoms subtype. Da konsekvensen af dysreguleret blodtryk – såvel højt som lavt – er en ændring af blodperfusionen i øjet, bør fokus rettes mod denne. Nedenfor belyses den eventuelle sammenhæng mellem ændret blodperfusion i øjet og udvikling af glaukom.

BETYDNINGEN AF BLODPERFUSION I ØJET FOR UDVIKLING AF GLAUKOM

Blodperfusionen i øjet defineres som det gennemsnitlige arterielle blodtryk (*mean arterial pressure* (MAP)) minus øjentrykket. MAP er bestemt ved den mængde blod, som pumpes ud pr. hjerteslag (*cardiac output* (CO)) ganget med den systemiske vaskulære modstand (SVR) og endelig adderet med det centrale venetryk (CVP): $MAP = (CO \times SVR) + CVP$. Simplificeret kan MAP udregnes som: $MAP \approx \text{diastolisk blodtryk} + \frac{1}{3} \times (\text{systolisk blodtryk} - \text{diastolisk blodtryk})$. For praktisk øjemed vil et lavt MAP eller et højt øjentryk medføre mindsket perfusion i øjet og dermed øget risiko for udvikling af glaukom. Sammenfattet har man i flere studier fundet en signifikant association mellem lav blodperfusion i øjet og udvikling af glaukom [9, 13, 23, 26]. I forhold til glaukom synes nedsat blodperfusion at være en væsentlig risikofaktor for forværring af specielt lavtryksglaukom [16, 19, 27]. I flere studier har man endvidere påvist, at døgnblodtryksvariation spiller en væsentlig rolle i forholdet mellem øjets blodperfusion og blodtrykket. Det er således velkendt, at blodtrykket ofte falder i løbet af nattetimerne, og i studier har man fundet, at patienter med glaukom generelt har større blodtryksfald i nattetimerne end raske [24, 27]. Ydermere har man fundet, at patienter, som har glaukom og er i antihy-

pertensiv behandling, risikerer at få betydelige blodtryksfald i nattetimerne, hvilket resulterer i forværing af deres glaukom [15, 16, 24]. Sammenholdt synes blodperfusionen i øjet at være en væsentlig faktor i glaukompatogenesen. Da blodtryksfald medfører nedsat blodperfusion i øjet, er det rimeligt at overveje en døgnblodtryksmåling hos patienter med progredierende glaukom, som ikke responderer på behandling.

BETYDNING AF ANTIHYPERTENSIV BEHANDLING FOR UDVIKLING AF GLAUKOM

I modsætning til de divergerende resultater i studier af blodtrykkets betydning for glaukom er der større evidens for at blodperfusionen i øjet er en væsentlig risikofaktor for progression [4, 15]. Medikamentel sænkning af blodtrykket hos personer med kompromitteret autoregulering medfører netop nedsat blodperfusion i øjet og dermed øget risiko for synsnerve-skade [15, 16, 18]. Da der findes adskillige farmaka til behandling af forhøjet blodtryk, er litteraturen på dette område modsigende. Der findes dog flere studier, som viser, at antihypertensiv behandling øger risiko for udvikling af glaukom og progressionshastigheden af glaukom [12, 15, 16]. Sammenfattet synes det at være rimeligt at foreslå, at antihypertensiv behandling hos patienter med glaukom kan bervirke progression af synsnerveforandringerne.

KONKLUSION OG OPFORDRING

Den nuværende viden om blodtrykkets betydning for udvikling af glaukom er kontroversiel, og det står klart, at blodtryksparametre og klassifikationen af glaukomtyper bør defineres mere stringent. Som følge af ændringer i blodtrykket ændres blodperfusionen i øjet. I modsætning til en generel betragtning af blodtrykket som risikofaktor for udvikling af glaukom, synes det at være rimeligt at betragte en nedsat blodperfusion i øjet som stærkt associeret med udvikling af glaukom. Da blodperfusionen hos raske overvejende opretholdes af øjets autoregulering, har man i mange studier påpeget, at denne er nedsat hos patienter med glaukom. I forbindelse med monitorering af patienter med forhøjet blodtryk synes antihypertensiv behandling at kunne påvirke blodperfusionen i øjet, hvilket øger risikoen for udvikling af glaukom eller øger hastigheden af synsnervepåvirkningen hos patienter med allerede diagnosticeret glaukom. Specielt patienter med lavtryksglaukom er fundet at have nedsat autoregulering i øjet. På baggrund af dette anses denne glaukomtype for at være mere sårbar end højtryksglaukom over for de pludselige blodtryksændringer, som opstår ved farmakologisk sænkning af blodtrykket. Sammenfattet finder vi det således rimeligt, at man ved påbegyndelse af antihypertensiv behandling supplerer

anamnesen med udspørgen om glaukom og indskærper behovet for undersøgelse hos en øjnlæge, hvis patienten selv eller dennes familie har glaukom. Da man estimerer, at 50% af glaukomtilfældene er uerkendte, og da lavt blodtryk er associeret med glaukom, kunne man endelig overveje at henvise ældre patienter med lavt blodtryk til et øjentjek for en sikkerheds skyld.

KORRESPONDANCE: Miriam Kolko, Øjenafdelingen, Glostrup Hospital Nordre Ringvej 57, 2600 Glostrup. E-mail: mkolko@dadnet.dk

ANTAGET: 8. januar 2014

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 31. marts 2014

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Quigley HA. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol* 2006;90:262-7.
2. Flammer J. *Glaucoma*. 2nd ed. Seattle, WA: Hogrefe, 2003.
3. Palmer KT, Griffin MJ, Syddall HE et al. Raynauds phenomenon, vibration induced with finger, and difficulties in hearing. *Occup Environ Med* 2002;59:640-2.
4. Bonomi L, Marchini G, Marraffa M et al. Vascular risk factors for primary open angle glaucoma: the Egna-Neumarkt Study. *Ophthalmology* 2000;107:1287-93.
5. Zeyen T, Belgian Glaucoma Society. Screening for vascular risk factors in glaucoma: the GVRF study. *Bull Soc Belge Ophtalmol* 2005;298:53-60.
6. Logan JFJ, Chakravarthy U, Hughes AE et al. Evidence for association of endothelial nitric oxide synthase gene in subjects with glaucoma and a history of migraine. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:3221-6.
7. Hewitt AW, Wu J, Green CM et al. Systemic disease associations of familial and sporadic glaucoma: the Glaucoma Inheritance Study in Tasmania. *Acta Ophthalmol* 2010;88:70-4.
8. Flammer J, Orgül S, Costa VP et al. The impact of ocular blood flow in glaucoma. *Prog Retin Eye Res* 2002;21:359-93.
9. Leske MC, Heijl A, Hyman L et al. Predictors of long-term progression in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology* 2007;114:1965-72.
10. Mitchell P, Lee AJ, Rochtchina E et al. Open-angle glaucoma and systemic hypertension: the blue mountains eye study. *J Glaucom* 2004;13:319-26.
11. Tielsch JM, Katz J, Sommer A et al. Hypertension, perfusion pressure, and primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1995;113:216-21.
12. Topouzis F, Coleman AL, Harris A et al. Association of blood pressure status with the optic disk structure in non-glaucoma subjects: The Thessaloniki Eye Study. *Am J Ophthalmol* 2006;142:60-7.e1.
13. Leske MC, Wu S-Y, Hennis A et al. Risk factors for incident open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 2008;115:85-93.
14. Kaiser HJ, Flammer J, Graf T et al. Systemic blood pressure in glaucoma patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1993;231:677-80.
15. Krasnińska B, Karolczak-Kulesza M, Krasniński Z et al. Effects of the time of antihypertensive drugs administration on the stage of primary open-angle glaucoma in patients with arterial hypertension. *Blood Press* 2012;21:240-8.
16. De Moraes CG. Large and sustained blood pressure dips are associated with visual field progression in normal-tension glaucoma. San Francisco: American Glaucoma Society Annual Meeting, 2013.
17. He Z, Vingrys AJ, Armitage JA et al. The role of blood pressure in glaucoma. *Clin Experiment Optomet* 2011;94:133-49.
18. Yan DB, Coloma FM, Methetairat A et al. Deformation of the lamina cribrosa by elevated intraocular pressure. *Br J Ophthalmol* 1994;78:643-8.
19. Sung KR, Lee S, Park SB et al. Twenty-four hour ocular perfusion pressure fluctuation and risk of normal-tension glaucoma progression. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:5266-74.
20. Galassi F, Sodí A, Ucci F et al. Ocular hemodynamics and glaucoma prognosis: a color Doppler imaging study. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1711-5.
21. Memarzadeh F, Ying-Lai M, Chung J et al. Los Angeles Latino Eye Study Group. Blood pressure, perfusion pressure, and open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:2872-7.
22. Gungör IU, Gungör L, Özarslan Y et al. Is symptomatic atherosclerotic cerebrovascular disease a risk factor for normal-tension glaucoma? *Med Princ Pract* 2011;20:220-4.
23. Hulsman CAA, Vingerling JR, Hofman A et al. Blood pressure, arterial stiffness, and open-angle glaucoma: the Rotterdam study. *Arch Ophthalmol* 2007;125:805-12.
24. Hayreh SS. Role of nocturnal arterial hypotension in the development of ocular manifestations of systemic arterial hypertension. *Curr Opin Ophthalmol* 1999;10:474-82.
25. Flammer J, Konieczka K, Flammer AJ. The primary vascular dysregulation syndrome: implications for eye diseases. *EPMA J* 2013;4:14.
26. Topouzis F, Wilson MR, Harris A et al. Association of open-angle glaucoma with perfusion pressure status in the Thessaloniki Eye Study. *Am J Ophthalmol* 2013;155:843-51.e1.
27. Choi J. Effect of nocturnal blood pressure reduction on circadian fluctuation of mean ocular perfusion pressure: a risk factor for normal tension glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:831-6.