



SG1S

Slovenská glaukómová
spoločnosť

Bulletin

Slovenskej glaukómovej spoločnosti vydávaný
pri príležitosti Svetového týždňa glaukómu

2023



IX. bulletin Slovenskej glaukómovej spoločnosti vydávaný
pri príležitosti Svetového týždňa glaukómu

Odborná korekcia: Výbor SGIS

Grafická úprava: Peter Jánsky

Vydal: Slovenská glaukómová spoločnosť, organizačná zložka
SLS, Cukrová 3, 813 22 Bratislava, za finančnej podpory SGIS

ISBN XXXXXX

Vydanie prvé

2023

SLOVO NA ÚVOD

Vážené kolegyne / kolegovia,

stretávame sa pri ďalšom vydaní bulletinu, ktorý je venovaný Svetovému týždňu glaukómu. Za niekoľko posledných rokov sa nám spoločnou osvetou v populácii podarilo zlepšiť povedomie o tomto ochorení. Máme radosť z toho, že čoraz viac laikov rozumie rozdielu zelený a sivý. Spolupracujúci pacient a vzdelaný lekár sú kľúčom k úspešnej liečbe. Dúfame, že v niektorom z článkov nájdete odpovede na svoje otázky, či naopak vo Vás článok novú otázku evokuje.

Ak sa tak stane, budeme sa tomu tešiť rovnako ako nášmu stretnutiu na VII. kongrese SGIS 11.–13. 5. 2023 na Donovaloch.

S úctou,
Mária Praženicová

OBSAH

Slovo na úvod	3
Progresia glaukómového ochorenia	6
MUDr. Sylvia Lea Ferková, PhD. Klinika oftalmológie LFUK a UNB Bratislava	
Inteligentná kontaktná šošovka pri monitorovaní a liečbe glaukómu	10
MUDr. Marianna Blahová VESELY Očná klinika Bratislava	
Genetika a glaukóm.....	14
MUDr. Jana Mattová, Oftalmologické oddelenie, FN Trnava; Alegreta Očné centrum Nitra	
Glaukóm a depresívna porucha	18
MUDr. Martina Molitorová, PhD. Gluco - oftalmologická ambulancia Žilina	
Otázky a odpovede	22
MUDr. Mária Praženicová II. Očná klinika SZU, Banská Bystrica	

PROGRESIA GLAUKÓMOVÉHO OCHORENIA

MUDr. Sylvia Lea Ferková, PhD.

Klinika oftalmológie LFUK a UNB Bratislava

Presná patogenéza veľkej skupiny ochorení nazývaných glaukómová choroba alebo glaukóm doteraz nie je známa. Predpokladá sa spolupôsobenie viacerých faktorov pri vzniku ochorenia. V patogenéze glaukómu zohráva dôležitú úlohu mitochondriálna dysfunkcia, oxidatívny stres, aktivácia glie, nestabilný očný krvný prietok a perfúzný tlak. Vzostup vnútroočného tlaku, vaskulárna dysregulácia a aktivácia imunitného systému spôsobujú zmeny v sietnici a zrkavom nerve ako je prerušenie axoplazmatického toku, akumuláciu neurofilamentov, mikrovaskulárne abnormality, remodeláciu extracelulárnej matrix a aktiváciu gliálnych buniek. Tieto zmeny sekundárne vedú k poškodeniu ako je excitotoxicita, deprivácia neurotrofinu, oxidatívne poškodenie, mitochondriálna dysfunkcia alebo smrť gangliových buniek. Následne sa neurodegenerácia šíri do mozgu. Isté je, že pri glaukóme odumierajú gangliové a gliálne bunky, a to predovšetkým procesom nazývaným apoptóza. Apoptóza je pravdepodobne spúšťaná zníženým tokom informácií v axónoch a obehovými ťažkosťami. Perfúzne problémy môžu byť spôsobené buď zvýšeným vnútroočným tlakom (VOT), alebo zníženým krvným tlakom, hlavne pokiaľ zhoršená cievna autoregulácia nie je schopná udržať očnú perfúziu na konštantnej hodnote. Pri zníženej perfúzii je fáza reperfúzie škodlivejšia ako samotná ischémia. To vysvetľuje mimoriadne škodlivý účinok kolísania VOT a krvného tlaku. Neurónová smrť podľa najnovších výskumov nie je obmedzená len na gangliové a gliálne bunky sietnice, ale bola dokázaná aj strata neurónov v corpus geniculatum laterale a vo vizuálnom kortexe. [6]

Klinické aj histologické štúdie ukázali, že zistiteľné štrukturálne zmeny na TZN a VNV predchádzajú funkčné abnormality v zmysle typických zmien ZP. Poškodenie axónov gangliových buniek je ireverzibilné a výpad 12-53% axónov ešte nemusí mať perimetrickú odozvu. [4]

U pacientov v začiatočnom štádiu ochorenia je veľmi ťažko predpokladať riziko rýchlej progresie, väčšina pacientov nemá vysoké riziko oslepnutia. Pokročilosť ochorenia hodnotíme na základe funkčných a štrukturálnych zmien zrkového nervu. Pre stanovenie prognózy je dôležitá predpokladaná dĺžka života, pokročilosť ochorenia, možnosti liečby vzhľadom na zachovanie kvality života a videnia. Podľa dostupných štúdií 3-17% pacientov progreduje aj napriek liečbe. Rýchla progresia je MD -1,5dB -2dB /rok (5-10% VFI). U mladých ľudí hodnotíme ako zlý faktor aj pomalšiu progresiu pokiaľ majú pokročilejšie ochorenie. O pokročilom glaukóme hovoríme pri typickej abnormalite zorného poľa s MD viac ako -10 dB a o perimetrickej slepote pokiaľ je MD viac ako -22dB. [5]

Ako prediktívne zmeny vedúce k progresii ochorenia boli stanovené: pokročilé štádium ochorenia pri diagnostike ochorenia, vysoký VOT, fluktuácia VOT, tenšia centrálna hrúbka rohovky, hemorágia na TZN, genetické faktory, veľká beta zóna peripapilárnej atrofie. [3]

Progresiu glaukómu môžu urýchliť kardiovaskulárne ochorenia, predovšetkým nefyziologický pokles nočného TK (hl. pri liečbe hypertenzie), veľká denná fluktuácia očného perfúzneho tlaku, stenóza karotíd, hemokoagulačné poruchy, ťažké anémie, ale aj obštrukčný sleep apnoe, dlhodobý stres, depresie, psychiatrické ochorenia. Dôležitú úlohu majú aj genetické faktory a nedodržiavanie liečby pacientom. [2]

Konzervatívna liečba pacientov s rýchle progredujúcim glaukómom je často neúspešná, preto sa musí zvážiť operačné riešenie. Chirurgické riešenie pri pokročilom glaukóme s cirkulárnym zúžením zorného poľa (MD viac ako 20 dB) má riziko progresie zmien ZP, ale aj zhoršenia CZO po zákroku. Podľa pokročilosti ochorenia zvažujeme filtračnú operáciu, mikropulznú cyklodiopexiu, implantáciu drenážneho implantátu alebo pri vysokom riziku zhoršenia videnia sa prikloníme k SLT. Častokrát sú pacienti nastavení na štvorkombináciu antiglaukomatík a citikolín. Ďalšie možnosti, ktoré nám môžu pomôcť k stabilizácii stavu sú: transorbitálna stimulácia striedavým elektrickým mikroprúdom, Retinalamin, Curcumin, Cannabidiol, Vitamin E, Coenzyme Q10, alpha-lipoová kyselina, superoxide dismutáza, Ginkgo biloba (2x120mg), Antagonisti adrenergických receptorov, Nikotín acetylcholíni agonisti, Rho inhibítory. V liečbe glaukómu sa uvažuje o použití kmeňových buniek, neurotrofických faktorov (mezenchymálne, kmeňové bunky, čuchové bunky, rastový faktor *fibroblastov* 2, ciliárny neurotrofický faktor, neurotrofin 3, neurotrofin 4, nervový rastový faktor, a interleukín-10) ako aj regeneratívnej génovej terapie. [1]

Veľmi dôležitá je spolupráca s pacientom a dodržiavanie liečby antiglaukomatikami. Doporučenými úpravami stravy je možné vplývať na výšku VOT. Pacient by mal obmedziť stravu bohatú na cukry (nezvyšovať si hladinu inzulínu) -biele pečivo, cestoviny. Ješť potraviny obsahujúce zeaxantín, luteín, vit A,B,C, zinok, omega 3MK-listovú zeleninu, mrkvu, jablká, pomaranče, citróny, brokolicu, papriku, paradajky, zemiaky, slivky, vajcia, syry, ryby. Redukovať príjem kofeínu a alkoholu. Veľmi dôležité je vyvarovať sa stresových faktorov, pričom pozitívny vplyv na psychickú pohodu má joga (nie tlak do hlavy), dýchové cviky, Tai chi. Meditácie sa stávajú dôležitou súčasťou liečby glaukomatikov, spôsobujú uvoľnenie, zníženie srdcovej frekvencie, redukciiu stres hormónov, zlepšenie dýchania, normalizáciu TK a VOT, kvalitnejší spánok. Pacientom sa doporučuje pravidelné cvičenie-beh, chôdza aspoň 3x do týždňa a spánok s vyvýšenou hlavou (redukuje sa tlak na oči)

Literatúra:

1. Angela C. Gauthier et al: Neurodegeneration and Neuroprotection in Glaucoma. *Yale J Biol Med.* 2016 Mar; 89(1):73–79. Published online 2016 Mar 24.
2. Adam Werne et al The circadian variations in systemic blood pressure, ocular perfusion pressure, and ocular blood flow: risk factors for glaucoma? *Surv Ophthalmol.* 2008 Nov-Dec;53(6):559-67
3. Douglas J. Rhee et al: Glaucoma Staging and Progression Risk Factors, Review of ophthalmology, 10 FEBRUARY 2022
4. Flammer J.: Patogeneze glaukomového poškození. s 94-103 v Flammer J.: Glaukom, Triton, 2003, 417 s.
5. Luke J. Saunders et al: What rates of glaucoma progression are clinically significant? *Expert Rev Ophthalmol.* 2016; 11(3): 227–234. Published online 2016 May 13
6. Makedonka Atanasovska Velkovska, I et al, J: Association of Genetic Polymorphisms in Oxidative Stress and Inflammation Pathways with Glaucoma Risk and Phenotype. *J Clin Med.* 2021 Mar; 10(5): 1148.

INTELIGENTNÁ KONTAKTNÁ ŠOŠOVKA PRI MONITOROVANÍ A LIEČBE GLAUKÓMU

MUDr. Marianna Blahová

VESELY Očná klinika Bratislava

Glaukóm je chronické očné ochorenie vyžadujúce nepretržitú lekársku starostlivosť počas celého života pacienta. Vnútroočný tlak (VOT) je najjednoduchšie ovplyvniteľný rizikový faktor glaukómu. Odhaduje sa, že len polovica ľudí s glaukómom o svojom ochorení vie. Okrem toho najbežnejší typ - primárny glaukóm s otvoreným uhlom - nemá v počiatočných štádiách žiadne zjavné príznaky.

Ako poznamenal Richard Lewis počas ASCRS v Las Vegas v koncom roka 2021, miera oslepnutia spôsobená glaukómom sa za posledných 20 rokov výrazne nezmenila. Poznáme najzávažnejšie rizikové faktory, bolo vyvinuté množstvo diagnostických a terapeutických metód a parametre stále stagnujú. Keď sa pozrieme do minulosti, glaukóm popísal prvýkrát Hippokrates už v roku 375 p.n.l. Keď bol nasledujúcich 2000 rokov pacientovi diagnostikovaný glaukóm, s najväčšou pravdepodobnosťou oslepol. Až v 19. storočí bola vyvinutá prvá efektívna liečba ako bazálna iridektómia a pilokarpín. Prešlo až ďalšie storočie, kým bolo diagnostikovaných viacero typov glaukómu a vynájdené ďalšie metódy liečby ako trabekulektómia a implantáty, ktoré pohli mierou oslepnutia do 15 rokov smerom nadol – znížili ju z 25,8% v roku 1980 na 13,1% o 15 rokov neskôr. Ale do dnešného dňa sa percento oslepnutia po diagnostikovaní glaukómu napriek tomu naďalej pohybuje na obrovských 13%. Napriek predstaveniu prostaglandínov, SLT, MIGov, iStentu a iných metód nedošlo k významnejšiemu pohybu štatistík. Odpoveď na otázku prečo je určite komplexná, ale jedným z hlavných dôvodov môže byť poddiagnostikovanie, adherencia s liečbou a neadekvátna liečba.

Možnosťou, ktorá by to mohla ovplyvniť, by mohla byť včasnejšia detekcia rizikových pacientov. Spoliehanie sa na občasný záchyt elevácie vnútroočného tlaku by mohlo vystriedať riešenie pomocou umelej inteligencie, ktoré predstavil tím vedcov z Južnej Kórey koncom minulého roka v štúdií tímu POSTECH. Štúdia prebehla pod vedením profesora Sei Kwang Hahna a Dr. Tae Yeona Kima (oddelenie materiálovej vedy a inžinierstva) a bola publikovaná v novembri 2022. Tím vyvinul bezdrôtovú terapeutickú inteligentnú kontaktnú šošovku na monitorovanie a kontrolu vnútroočného tlaku pri glaukóme. Inteligentné kontaktné šošovky boli použité u novozélandských bielych králikov s hmotnosťou 1,7–2,5 kg bez známok zápalu oka. Zistenia vyplývajúce z tejto štúdie boli publikované v Nature Communications.

Inteligentné bezdrôtové kontaktné šošovky môžu pomôcť pacientom identifikovať problémy skôr, a to pomocou monitorovania ich očného tlaku a odosielaním údajov zo senzorov zabudovaných v šošovke priamo do ich smartfónov alebo počítačov. Konvenčné tonometre majú svoje limity, prenosné tonometre sú ovplyvnené ľudským faktorom pacienta, ktorý musí s prístrojom manipulovať podľa inštrukcií. Okrem toho je ťažké zhromaždiť veľa údajov z konvenčných statických meraní VOT za jeden deň a monitorovať fluktuáciu VOT pacientov.

Inteligentné kontaktné šošovky môžu poskytnúť sľubnú alternatívu ku konvenčným monitorovacím, ale aj liečebným metódam. Dokážu totiž nielen kontinuálne monitorovať vnútroočný tlak neinvazívnym spôsobom, ale aj podať účinnú látku na požiadanie.

V súčasnosti je v liečbe metódou prvej voľby konzervatívna liečba antiglaukomatikami vo forme očných kvapiek. Často je však veľmi náročné dosiahnuť vysokú adhérenciu u niektorých pacientov. Mnoho pacientov takto liečených nedodrží dávkovanie medikamentózne liečby podľa pokynov, či už ide o frekvenciu dávkovania alebo jeho spôsob. Okrem toho sa môže terapeutický účinok u každého pacienta líšiť, čo by si ideálne vyžadovalo inú dávku lieku pre každú osobu. Preto je dôležité monitorovať kontinuálne zmeny VOT v reálnom čase a podávať lieky v reakcii na vnútroočný tlak. Biologická dostupnosť konvenčne používaných antiglaukomatik môže byť navyše v mnohých prípadoch znížená v dôsledku nesprávnej aplikácie, napríklad pri vymytí lieku žmurkaním očí alebo slzami.

Inteligentná kontaktná šošovka vyvinutá výskumným tímom má senzor vnútroočného tlaku, ktorý využíva duté nanovlákná vyrobené zo zlata. Je integrovaný s flexibilným systémom podávania liekov, bezdrôtovým napájacím a komunikačným systémom a čipom na monitorovanie a kontrolu vnútroočného tlaku pri glaukóme. Okrem toho môže systém na dodávanie liečiva dávkovať timolol na požiadanie.

Výskumníci úspešne preukázali, že ich teranostické inteligentné kontaktné šošovky umožnili meranie vnútroočného tlaku v reálnom čase a primerane uvoľňovali liečivo v závislosti od úrovne vnútroočného tlaku u králikov s glaukómom.

Biologická bezpečnosť inteligentných teranostických kontaktných šošoviek bola potvrdená testami poškodenia rohovky, zmenami hrúbky rohovky a tepelného poškodenia. Terapeutický účinok teranostickej inteligentnej kontaktnej šošovky bol úspešne preukázaný analýzou štruktúry sietnice. Táto inteligentná kontaktná šošovka so systémom spätnej väzby má potenciál otvoriť novú cestu k personalizovanej liečbe glaukómu s maximálnou účinnosťou a minimálnymi vedľajšími účinkami.

Literatúra:

1. Kim, T.Y., Mok, J.W., Hong, S.H. et al. Wireless theranostic smart contact lens for monitoring and control of intraocular pressure in glaucoma. Nat Commun. 2022, č. 13, s. 6801.
2. Spielberg, L., Tuohy G., Lynch P., Jacob S. et al. Preventing Glaucoma Blindness. Euro Times. 10/21, č. 26-9, s. 22.
3. Nordstrom, B. L. et al. Persistence and adherence with topical glaucoma therapy. Am. J. Ophthalmol. 2005, č. 140, s. 598.
4. Liu, Z. et al. An ultrasensitive contact lens sensor based on self-assembly graphene for continuous intraocular pressure monitoring. Adv. Funct. Mater. 2021, č. 31, s. 2010991.
5. Kim, J. et al. A soft and transparent contact lens for the wireless quantitative monitoring of intraocular pressure. Nat. Biomed. Eng. 2021, č. 5, s. 772-782.

6. Keum, D. H. et al. Wireless smart contact lens for diabetic diagnosis and therapy. *Sci. Adv.* 2021, č. 6, s. 3252.
7. Mwanza, J. C. et al. Glaucoma diagnostic accuracy of ganglion cell-inner plexiform layer thickness: comparison with nerve fiber layer and optic nerve head. *Ophthalmology.* 2012, č. 119, s. 1151–1158.
8. Xu, J. et al. Co-delivery of latanoprost and timolol from micelles-laden contact lenses for the treatment of glaucoma. *J. Control. Release.* 2019, č. 305, s. 18–28.
9. Kim, T. Y. et al. Smart contact lenses with a transparent silver nanowire strain sensor for continuous intraocular pressure monitoring. *ACS Appl. Bio Mater.* 2021, č. 4, s. 4532–4541.
10. Ciolino, J. B. et al. In vivo performance of a drug-eluting contact lens to treat glaucoma for a month. *Biomaterials.* 2014, č. 35, s. 432–439.

GENETIKA A GLAUKÓM

MUDr. Jana Mattová,

Oftalmologické oddelenie, FN Trnava; Alegreta Očné centrum Nitra

Glaukóm je klinicky aj geneticky veľmi heterogénna skupina neurodegeneratívnych ochorení zrakového nervu. Predstavuje hlavnú príčinu slepoty vo vyspelých krajinách. Charakteristickým klinickým znakom je exkavácia terča zrakového nervu spojená so stratou retinálnych nervových vlákien a gangliových buniek, zvyčajne sprevádzaná s vyšším vnútroočným tlakom (VOT). K rizikovým faktorom patrí vyšší vek, vyšší VOT, myopia, exfoliácie a tiež výskyt glaukómu v rodine. Je jedným z najčastejších dedičných ochorení. Hlbšie poznanie genetických charakteristík (aj) glaukómu umožnili v posledných rokoch prebiehajúce celogenómové štúdie GWAS (genome-wide association studies) ako aj fakt, že v roku 2022 bola známa kompletná sekvenčia ľudského genómu. Sekvenovaním kompletného genómu za pomoci vysokovýkonných technológií sekvenovania DNA sa identifikovali bežné genetické varianty ako aj kauzálne genetické varianty mnohých genetických porúch, vrátane primárneho glaukómu s otvoreným uhlom. Štúdie identifikovali viac ako 100 génov pre mendelovské a komplexné formy glaukómu.

Vznik glaukómu môže súvisieť **s variáciou (mutáciou) na jednom géne** (monogénne, mendelovské ochorenie) a dediť sa rozpoznateľným vzorcom dedičnosti, autozomálne dominantne alebo recesívne. Detekciou konkrétnej mutácie môžeme u pacienta predpovedať vývoj ochorenia s pomerne vysokou presnosťou.

Na druhej strane komplexný typ glaukómu nie je spôsobený jedným genetickým defektom, ale **interakciou genetických variantov, genetických rizikových faktorov** medzi sebou alebo aj **s enviromentálnymi faktormi**. Varianty sú body v genóme, v ktorých sa navzájom líšime. Najbežnejšou formou variácie je nukleotidová substitúcia v jedinom bode genómu – jednonukleotidový polymorfizmus (SNP). Vlastníctvo variantu môže zvýšiť alebo znížiť riziko ochorenia, ale samotné nestačí na vyvolanie ochorenia, a zároveň všetky genetické rizikové faktory nemusia byť prítomné vo všetkých prípadoch ochorenia. Toto robí identifikáciu každého rizikového faktora a genetického rizika pri komplexnom ochorení náročnou. U mnohých ľudí, nositeľov jedného alebo viacerých genetických rizikových faktorov sa

glaukóm nikdy nevyvinie. Napr. u väčšiny nositeľov LOXL1, rizikového faktora pre exfoliatívny glaukóm rozšíreného v mnohých populáciách, sa EXG nevyvinie, pokiaľ nebudú prítomné aj iné genetické a enviromentálne rizikové faktory.

PRIMÁRNY KONGENITÁLNY GLAUKÓM (PKG)

Glaukóm sa vyskytuje 1:30 000 v západnej populácii a 1:2500 u Rómov v SK a v Saudskej Arábii. Ochorenie je spojené s trabekulodysgenézou, s nezrelou dúhovkou a s abnormalitami štruktúr komorového uhla. Lokusy pre gény súvisiace s PKG sa označujú GLC3. Lokus GLC3A je spojený **s mutáciami génu CYP1B1** pre cytochróm P450 a predstavuje 20-40% prípadov PKG. Lokus GLC3D je spojený **s mutáciou génu LTBP2** a vyskytuje sa u PKG v pakistanských, rómskych a iránskych rodinách. V oboch prípadoch je dedičnosť autozomálne recesívna. Autozomálne dominantný PKG bol popísaný v súvislosti s mutáciou **v géne TEK** (10 rodín).

SEKUNDÁRNY GLAUKÓM SPOJENÝ S VÝVOJOVÝMI SYNDRÓMAMI

Axenfeld-Riegerov syndróm, aniridia a glaukóm spojený s dysgenézou predného segmentu sú spojené s mutáciami v PITX2, PAX6, FOXC1 a CPA-MD8. Tieto gény kódujú transkripciu faktorov potrebných pri vývoji oka. Mutácie v týchto génoch spôsobujú dominantne dedičné ochorenie.

PRIMÁRNY GLAUKÓM S OTVORENÝM UHLOM (PGOU)

Lokusy pre gény súvisiace s PGOU sa označujú GLC1 a písmenom A až P na označenie génových väzieb. PGOU sa môže vyvinúť v súvislosti s génmi:

1. Gény, ktoré zvyšujú riziko vzniku PGOU
 - je popísaných **viac ako 70 genetických rizikových faktorov** (SNP)
 - nemá rozpoznateľný typ dedičnosti a má tendenciu hromadiť sa v rodinách, v etnických skupinách
 - nástup ochorenia vo vyššom veku
 - prvostupňoví príbuzní majú **10x vyššie riziko vzniku PGOU** ako ostatná populácia

2. Gény, ktorých mutácie spôsobujú PGOU
 - mutácie génov **MYOC**, **OPTN**, **TBK1**, **WDR36**, **NTF4**, **ASB10**
 - mutácie MYOC sú spojené s vysokým VOT a niektoré z mutácií MYOC sú spojené s rezistenciou na medikamentóznú liečbu

JUVENILNÝ GLAUKÓM S OTVORENÝM UHLOM (JGOU)

Približne 10 až 33% pacientov s týmto subtypom PGOU, ktorý začína medzi 3 až 40 rokom, má mutácie na chromozóme 1 (GLC1A) v géne **MYOC**, ktorý kóduje myocilín. Myocilín sa nachádza v trabekulárnej trámčine, v ciliárnom teliesku a je súčasťou extracelulárnej matrix. Defektný myocilín sa nevylúči z bunky do extracelulárnej matrix, čo poškodzuje bunku, zvyšuje odtokovú rezistenciu a dôsledkom je zvýšený VOT. Ochorenie má autozomálne dominantnú dedičnosť. Bolo identifikovaných niekoľko mutácií myocilínu s rôznym klinickým priebehom JGOU. Mutácia myocilínu Tyr437His je spojená s ranným vekom a vysokým VOT (v priemere 44mmHg).

Ďalej sa JGOU vyskytoval s variáciami v génoch **TBK1**, **OPTN**, **CYP1B1**.

NÍZKOTENZNÝ PGOU (NTG)

Tento podtyp PGOU je spojený s mutáciami génu **OPTN** (optineurín) a génu **TBK1**. NTG môže byť výsledkom nízkeho tlaku cerebrospinálnej tekutiny, ktorý vytvára podobný mechanický stresový efekt na zrakový nerv ako vysoký VOT pri klasickom PGOU. Niektoré štúdie však naznačujú, že optineurín sa podieľa na apoptóze. Je možné, že gén OPTN môže spôsobiť poškodenie zrakového nervu a glaukóm podporovaním apoptózy tohto tkaniva.

Genetické testovanie je vhodné u tých foriem glaukómu, ktoré sú spôsobené mutáciami v jednom géne, a u ktorých boli identifikované a vedecky potvrdené príčinné gény. Odporúčané je u pacientov s PKG (CYP1B1) a JGOU (MYOC), a u príbuzných pacientov so známym génom. Testovanie rizikových príbuzných ich buď vylúči zo sledovania alebo im umožní skorú liečbu glaukómu. Genetické vyšetrenie je možné v pracoviskách lekárskej genetiky <https://www.sslg.sk/index.php/sk/sslg/pracoviska> a indikuje ho lekársky genetik v spolupráci s oftalmológom.

Literatúra:

1. A.P.Khawaja, A.C.Viswanathan: Are we ready for genetic testing for primary open angle glaucoma?, Eye. 2018 32:877-883.
2. L.S.W.Knight a col: Childhood and early onset glaucoma classification and genetic profile in a large Australasian Disease Registry.AAO,2021,www.aaojournal.org.
3. S.Feng: Juvenile Open Angle Glaucoma, AAO,2022,www.eyewiki.org.
4. F.Topouzis, D.Giannoulis: Understanding the genetics of glaucoma. Ophthalmology Times Europe,2021 May, vol.17,Issue 4.
5. E.C.Ciociola, M.R.Klifton: Juvenile OAG:current diagnosis and management. Ophthalmology, March2022, Vol.33, 2.,97-102.
6. T.Tanji a col:Age at glaucoma diagnosis in germline myociline mutation patients:Associations with polymorphisms i protein stabilities. Genes 2021, 12, 1802.
7. A.Trivli a col.:Primary open angle glaucoma genetics: The common variants a their clinical associations.Molecular medicine reports,2020,22,1103-1110.

GLAUKÓM A DEPRESÍVNA PORUCHA

MUDr. Martina Molitorová, PhD.

Glauco - oftalmologická ambulancia Žilina



Depresívna porucha patrí medzi najčastejšie sa vyskytujúce duševné poruchy. Toto vážne ochorenie s vysokým rizikom ohrozenia života pre možné suicídium patrí medzi choroby, ktoré sa najviac podieľajú na invalidizácii nášho obyvateľstva. S diagnózou depresívnej poruchy sú konfrontovaní lekári vo všetkých oboroch.

Etiológia depresívnej poruchy nie je jednoznačne známa. V súčasnosti sa uznáva biopsychosociálny model vzniku ochorenia so zameraním na genetické, sociálne faktory, vplyv okolia a sezónny výskyt.

U depresívnych pacientov boli dokázané **neurochemické zmeny v centrálnom nervovom systéme** v zmysle nedostatku neurotransmiterov (noradreálnu, dopamínu, serotonínu) a nedostatočne fungujúceho glutamátergného neurotransmitterového systému.

Ďalej sú prítomné **neuroanatomické zmeny**, a to najmä hypoperfúzia vo frontálnom kortexe, v limbickom systéme, thalame a striate. V poslednej

dobe sa dáva do súvislosti chronický priebeh afektívnych porúch s **degeneratívnymi zmenami mozgu**, ktoré postihujú neuróny aj gliové bunky. V priebehu depresie je **aktivovaná stresová os** hypothalamo – hypofýzo – adrenalinová, je tangovaný imunitný systém a je zvýšená hladina prozápalových cytokínov. Diagnóza depresívnej poruchy má globálny vplyv na zdravie.

Príznaky depresívnej poruchy môžeme zhrnúť nasledovne:

- zmena nálady a afektívnej reaktivity
- poruchy myslenia a intelektovej výkonnosti
- poruchy psychomotoriky
- somatické príznaky: poruchy spánku, kardiovaskulárne a početné vegetatívne príznaky bolesti – cefalea, tinnitus...

Len **20%** pacientov s depresívnou poruchou je správne diagnostikovaných a liečených.

Podstata účinku antidepresív je ovplyvňovanie neurotransmiterov v mozgu (modulácia bielkovín). K novším antidepresívam patria: **SSRI** (selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu), **SNRI** (selektívne inhibítory spätného vychytávania noradrenalínu a sérotonínu), **NaSSA** (noradrenergické a špecifické serotonínergické antidepresíva), **SARI** (antidepresíva so zdvojeným serotonínovým pôsobením), **NARI** (inhibítory spätného vychytávania noradrenalínu), **RIMA** (reverzibilné inhibítory monoaminoxidázy).

Terapia depresívnej poruchy má početné celkové **aj lokálne nežiaduce účinky**:

- Celkové NÚ: arytmie, kolísanie krvného tlaku, cefalea, epileptické záchvaty, vertigo, psychosomatický nekľud....
- Lokálne NÚ: poruchy akomodácie (TCAD), mydriáza (TCAD, IMAO, SSRI) (anticholinergický účinok – riziko akútneho uzáveru IKU)

Pri depresívnej poruche a **súčasnom výskyte** glaukómu vychádzame z 3 modelov:

- náhodné spojenie glaukómového ochorenia a depresie
- depresívna porucha znamená vyššie riziko vzniku a progresie glaukómu
- u glaukómových pacientov je vyššie riziko depresívnej poruchy.

ZHRNUTIE VPLYVU GLAUKÓMOVÉHO OCHORENIA NA PRIEBEH DEPRESÍVNEJ PORUCHY

- Samotná diagnóza a prognóza glaukómu ako chronického ochorenia je pre pacienta stresujúca pre strach z oslepnutia.
- Znížená kvalita života pacientov s glaukómom (pravidelná aplikácia očných kvapiek, obmedzenia v denných činnostiach, športe, šoférovaní, v práci, cena liečby) – vyvoláva zhoršenie depresívnej poruchy.
- Pravdepodobne negatívny vplyv neurodegeneratívnych procesov pri glaukóme na cirkadiánne rytmy a sekréciu melatonínu zhoršuje priebeh depresívnej poruchy.
- Celkové nežiadúce účinky betablokátorov v liečbe glaukómu (astmatické prejavy, arytmie, únavový sy) môžu znamenať zhoršenie somatických príznakov pri depresívnej poruche.
- Lokálne nežiadúce účinky antiglaukomatík (červené oči, alergie...) sú stresujúce.

ZHRNUTIE VPLYVU DEPRESÍVNEJ PORUCHY NA GLAUKÓMOVÉ OCHORENIE

- Úzkosť a depresia sú reakciou na stres. Opakované emočné zmeny zničia rovnováhu autonómneho nervového systému, ktorý je zodpovedný za reguláciu krvného tlaku aj vnútroočného tlaku.
- Stres zvyšuje hodnotu vnútroočného tlaku (cestou kortizolovej osi).
- Celkové nežiadúce účinky antidepresív (arytmie, kolísanie krvného tlaku) môžu znamenať hypoperfúziu papily a viesť k progresii glaukómovej neuropatie.
- Lokálne nežiadúce účinky antidepresív (mydriáza, anticholinergický účinok) znamenajú riziko akútneho uzáveru IKU u pacientov s angulárnym glaukómom.
- Pacienti s depresívnou poruchou majú zníženú compliance, čo môže viesť k progresii glaukómového ochorenia.

K DANEJ TÉME MOŽNO VYVODIŤ ZO ŠTÚDIÍ NASLEDOVNÉ ZÁVERY

- Existuje štatisticky významná závislosť medzi vyšším výskytom glaukómového ochorenia u pacientov s diagnostikovanou úzkosťou a depresiou.
- Prítomnosť úzkostných stavov a depresie u pacientov s glaukómom

sú vo vzťahu k rýchlejšiemu poklesu vo vrstve RNFL.

- Pacienti, ktorí trpia na glaukómové ochorenie majú signifikantne vyššie riziko rozvoja depresívnej poruchy. Rizikovými faktormi sú vyšší vek, ženské pohlavie, nižšie vzdelanie, abúzy, osamotenosť.

Oftalmológ by mal pri liečení glaukómového pacienta vždy zohľadniť jeho komorbidity, to znamená aj duševné zdravie. Po roku 2020 vyhľadalo pomoc psychiatra o 66% pacientov viac.

Citácie:

- The Association Between Glaucoma, Anxiety, and Depression In a Large Population.
Zhang X, Olson DJ, Le P, Lin FC, Fleischman D, Davis RM. Am J Ophthalmol 2017 doi: 10.1016/j.ajo.2017. 07. 021. Epub 2017 Jul 29. PMID: 28760639
- The effect of anxiety and depression on progression of glaucoma sci Rep. 2021; 1131769.
Published online 2021 Jan 19. doi:; PMID: PMC7815884, PMID: 33469104
Da Young Shin, Kyoung In Jung, Hae Young Lopilly Park and Chan Kee Park
- The association between glaucoma and risk of depression: a nationwide population – based cohort study.
Chen et al. BMC Ophthalmology (2018) 18:146 <https://doi.org/10.1186/512886-018-0811-Yu-Yen-Chen>, Yun-Ju Lai, Jen-PnG Wang, Ying-Cheng Shen, Chun-Yuan Wang

OTÁZKY Z PRAXE

Pripravila: MUDr. Mária Praženicová

II. Očná klinika SZU, Banská Bystrica

1. Čo znamená nesprávne postavená diagnóza glaukómu?

Misdiagnostika vedie k neopodstatnenému testovaniu pacienta, zbytočnej liečbe ale najmä ohrozuje pacientovo psychické aj fyzické zdravie, či dokonca videnie. Adenóm hypofýzy, meningeóm, aneuryzma karotídy či arteria ophthalmica, endokrinná orbitopatia, orbitálny tumor môžu predstavovať výzvu aj pre skúseného klinika. Je potrebné pozorne počúvať pacienta, ktorého anamnéza aj opísanie problémov s videním, môžu napomôcť správnej diagnóze. Pokiaľ poškodenie zorného poľa, či štrukturálne zmeny v OCT ostávajú dlhodobo nezmenené je potrebné diagnózu glaukómu vždy prehodnotiť. Do úvahy berieme aj vek pacienta. U mladších pacientov môže byť príčina vrodená, zápalová, posttraumatická alebo infekčná. V strednom veku útlak, či vaskulárne poškodenie. V stareckom veku môže obrovskobunková arteritída spôsobiť zadnú ischemiu, ktorej výsledkom je bledosť a "cupping" zrkového nervu. Útlakové optikopatie sa zhoršujú postupne, náhla strata zraku je typická pre ischemické optikopatie. Kľúčovou úlohou je správne klásť otázky pacientovi.

Očné symptómy

- Náhle alebo rýchlo sa zhoršujúce videnie
- Monokulárna zmena videnia
- Porucha farbecitu v červenej zložke
- Zhoršenie videnia sprevádzané výraznou cepaleou
- Dvojité videnie
- Prechodné zahmlievanie či strata videnia
- Orbitálna bolesť

Neurologické symptómy

- Úraz hlavy
- Slabosť, zhoršená citlivosť
- Bolesť hlavy, zvlášť ráno pri prebudení
- Strata libida

Znaky svedčiace pre neglaukómové postihnutie

- Proptóza, semiptóza, asymetria tváre
- Strata centrálnej zrakovej ostrosti bez straty periférneho videnia
- Centrálny skotóm alebo strata zorného poľa rešpektujúca vertikálny meridián
- Bledý kolorit terča zrakového nervu aj neuroretinálneho lemu
- Symetrický nález na zraťovom nerve ale výrazne asymetrické zorné pole
- Aferentný pupilárny defekt (APD) alebo porucha farbocitu
- Chemóza, prekrvenie bulbárnej spojovky

Nálepka glaukómu často pomýli aj lekára, ktorého pacient vyhľadá pre druhý názor. Najpodozrivejší je tzv. normotenzný unilaterálny glaukóm s APD. Dôležité je urobiť vyšetrenie zahŕňajúce centrálnu zrakovú ostrosť, farbocit, vyšetrenie zreníc, zorné pole gonioskopiu, pohyblivosť očí. Samozrejme ostatné vyšetrenia - meranie VOT, viskoelastických vlastností rohovky, OCT. Mávame tendenciu exkaváciu zrakového nervu automaticky označiť ako glaukóm. Existuje však exkavácia zrakového nervu a súčasne bledosť neuroretinálneho lemu, čo už nie je glaukóm.

OCT. Môže byť nápomocné pre ďalšie sledovanie aj v prípade neglaukómových zmien terča zrakového nervu. OCT neurčí definitívnu diagnózu ale vieme, že stenčovanie neuroretinálneho lemu typicky pre glaukóm začína na dolnom póle, následne na hornom póle, nazálne a nakoniec temporálne. Na druhej strane ak k útlaku zrakového nervu tumorom dochádza zdola, tiež budeme vidieť stenčenie na dolnom póle. Segmentové stenčenie RNFL môže byť spôsobené aj znížením signálu spôsobeného opacitami optických médií alebo sektorovitý pokles RNFL spôsobený vetvovou oklúziou retinálnej vény. Rovnako netreba zabúdať na drúzy optiku. Neisté nálezy, pri ktorých svieti červená kontrolka si vyžadujú indikáciu CT, MR a ich angio verzií. Analýzou makulárneho ganglion komplexu, ktorý zodpovedá zmenám v zornom poli charakteru homonymného alebo bitemporálneho defektu môžeme vysloviť podozrenie na retrochiazmatický problém.

2. Problémom s krčnou chrbticou trpí veľa pacientov. Súvisí problém s krčnou chrbticou so zmenami videnia, defektami v zornom poli, či dokonca exkaváciou na terči zrakového nervu?

Instabilita krčnej chrbtice spôsobuje bolesť, závraty, tinnitus, problémy s videním, napr. zahmlené videnie, ktoré môže mať niekoľko dôvodov. Zamerajme sa na instabilitu krčnej chrbtice, ktorá spôsobuje tlak na nervy, cievy. Porucha krvného prietoku môže spôsobiť palinopsiu, oscilopsiu, entopické fenomény, zvýšený VOT. Zatiaľ čo súvislosť cervikogénnej cephaléy, radikulopatie a závratov je dobre známa, zrakové poruchy ostávajú nedostatočne vysvetlené. Superiórne cervikálne sympatické ganglion (SCSG), ktoré leží pred processus transversus C2-C3 je niečo ako nervové relé. Súčasne je obklopené nervami, krvnými cievami (vnútornou karotídou a vnútornou jugulárnou vénou). V prípade krčnej instability dochádza k ťahu a útlaku ciev a nervov. Navyše SCSG ovplyvňuje cievnu cirkuláciu oka ako aj VOT, jeho stimulácia zabezpečuje tiež zmenu šírky zrenice a potrebný fokus.

Útlak ciev a nervov spôsobený instabilitou krčných stavcov môže spôsobiť mnohé z vyššie uvedených symptómov, vrátane problémov so zrakom. V auguste 2021 tureckí neurochirurgovia publikovali v časopise „Surgical and radiologic anatomy“ nález variácií cervikálnych sympatických ganglií podľa vertebrálnych úrovní. Ide o dôležité anatomické a súčasne klinické zistenie.

Nakoľko je SCSG lokalizované pred C2-C3 jeho instabilita môže spôsobovať zrakové problémy. Aj prostredníctvom zrakového nervu môže instabilita krčných stavcov ovplyvniť videnie. Keď instabilita krčných stavcov spôsobí blokádu prietoku do alebo z mozgu, tak ako sa môže objaviť kraniomedulárny kompresívny syndróm (pri kompresii a. vertebralis), môže sa objaviť napr. opuch či neglaukómová exkavácia zrakového nervu.

3. Je glaukóm autoimunitné ochorenie?

Vieme, že u mnohých pacientov pokračuje glaukómová progresia aj po stabilizácii VOT. V tomto procese je zapojený imunitný systém, ktorý ničí gangliové bunky sieťnice a spúšťa samotnú neurodegeneráciu. V sieťnici myši s glaukómom boli objavené T bunky. Je to prekvapivý objav, pretože imunitné bunky sú normálne zadržané hematoretinálnou bariérou. Ide o T bunky aktivované interakciou s normálnou bakteriálnou flórou tela. To otvára nový prístup k prevencii a liečbe glaukómu.

Akonáhle sú v sietnici, T bunky, ktoré sa predtým stretli s bakteriálnymi proteínmi, začnú napádať podobné proteíny produkované gangliovými bunkami sietnice. Vedci zistili, že ľudia s glaukómom majú v krvi 5× viac týchto neprirodzených T buniek ako ľudia bez glaukómu. Vedci skúmajú, či k tomuto deštruktívnemu procesu prispievajú ďalšie imunitné molekuly a či podobný autoimunitný proces môže byť základom iných neurodegeneratívnych stavov. Poznatky z oftalmológie možno aplikovať na niektoré choroby mozgu a takto pomôcť pri vývoji nových metód diagnostiky a liečby.

Použitá literatúra :

1. Margolin E. The swollen optic nerve: an approach to diagnosis and management. *Pract Neurol*. 2019;19(4):302-309. doi:10.1136/practneurol-2018-002057
2. Treleaven J, Takasaki H. Characteristics of visual disturbances reported by subjects with neck pain. *Manual Therapy*. 2014 Jun 1;19(3):203-7.
3. Fu ZY, Li HY, Wang YL. Imageology of internal carotid artery siphon in non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy. *International Journal of Ophthalmology*. 2020;13(12):1941.
4. Denis Wakefield and Gerhild Wildner Is glaucoma an autoimmune disease? *Clin Transl Immunology* 2020; 9(10): e1180. Published online 2020 Oct 6. doi: 10.1002/cti2.1180

[illegible]



VII.

KONGRES SLOVENSKEJ GLAUKÓMOVEJ SPOLOČNOSTI

11.-13. MÁJ 2023

Hotel Residence, Donovaly



Slovenská glaukómová spoločnosť



Bulletin

Slovenskej glaukómovej
spoločnosti vydávaný
pri príležitosti Svetového
týždňa glaukómu 2023

ISBN xxx