



Retinale vaatschade en nachtelijke hypotensie

Dr. B.J. (Barry) van Varik

Internist - vasculair geneeskunde i.o.



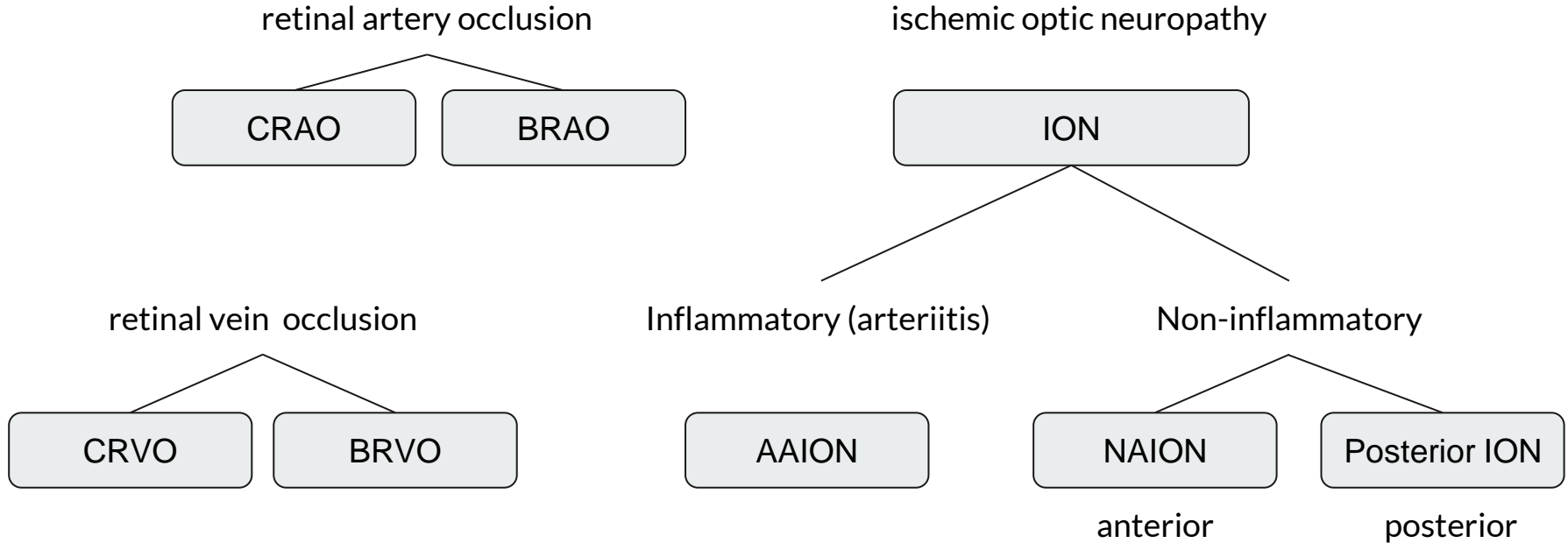
Vascular Rounds MUMC+; “Bloeddruk: van hoog naar laag of toch een ratio?”
9 maart 2021



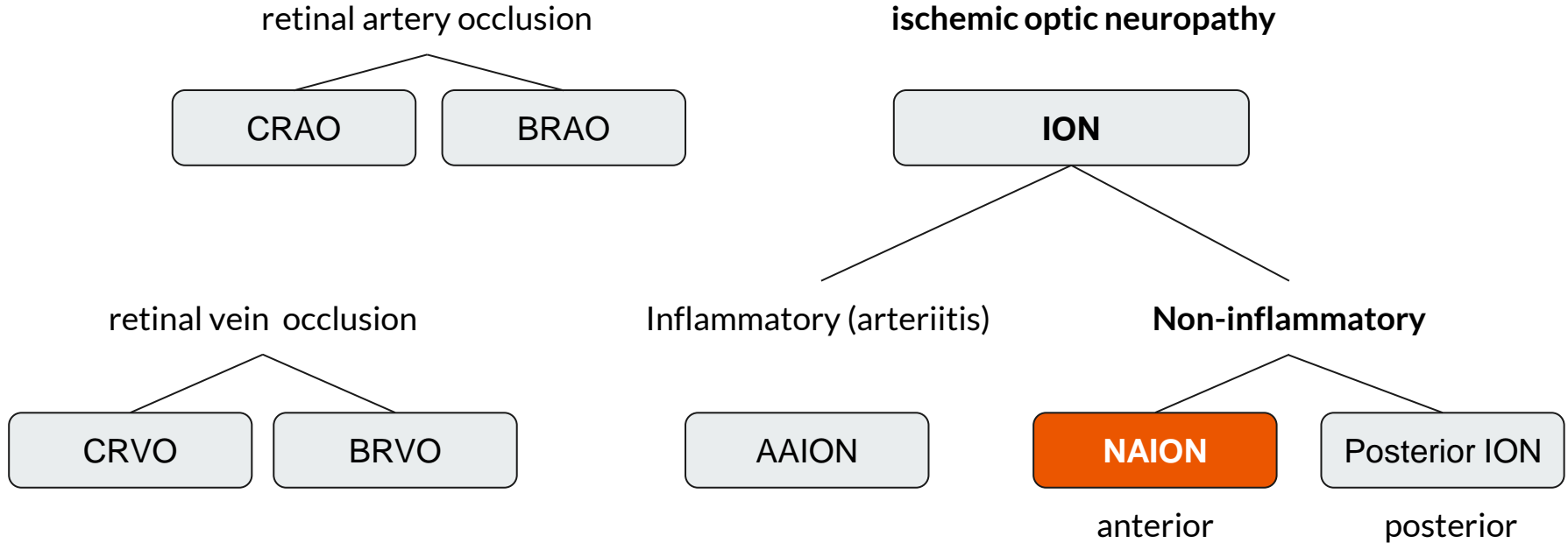
Disclosure potential conflict of interests

Geen (potentiële) belangenverstrengeling	
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties:	Bedrijfsnamen
•Sponsoring of onderzoeksgeld	geen
•Honorarium of andere (financiële) vergoeding	nee
•Aandeelhouder	nee
•Andere relatie, namelijk ...	geen

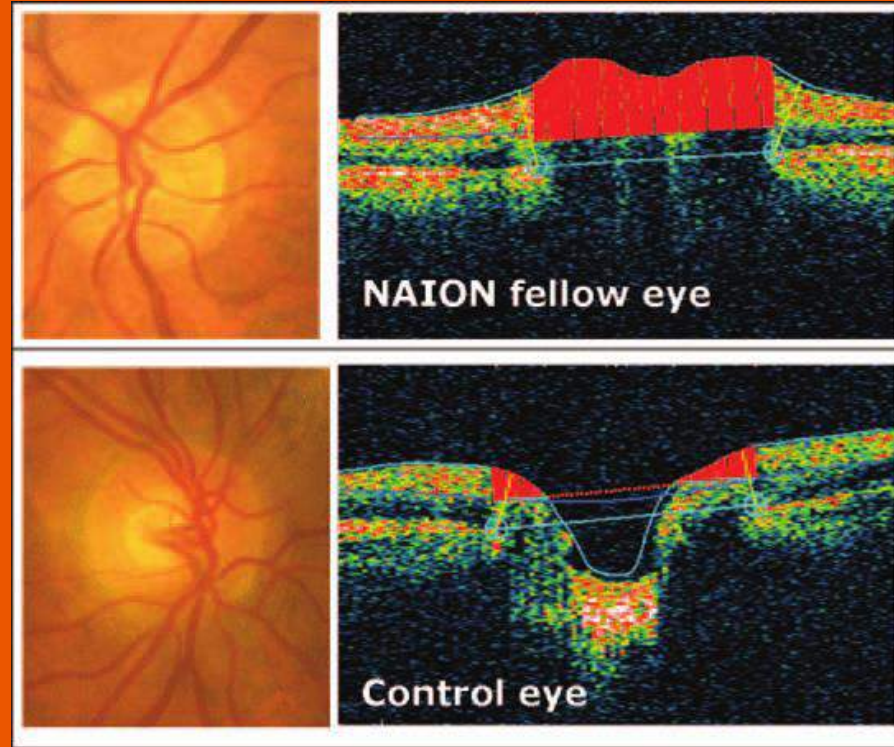
Oculaire ischemie syndromen



Oculaire ischemie syndromen



NAION

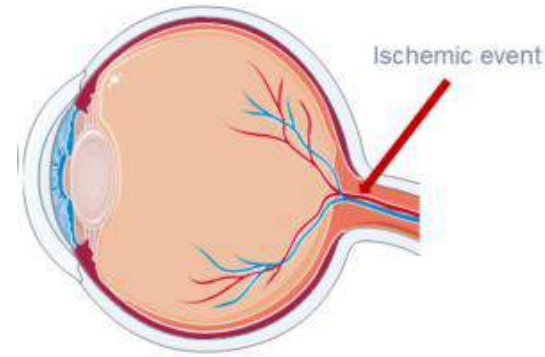


Niet-arteritische anterieure opticus neuropathie

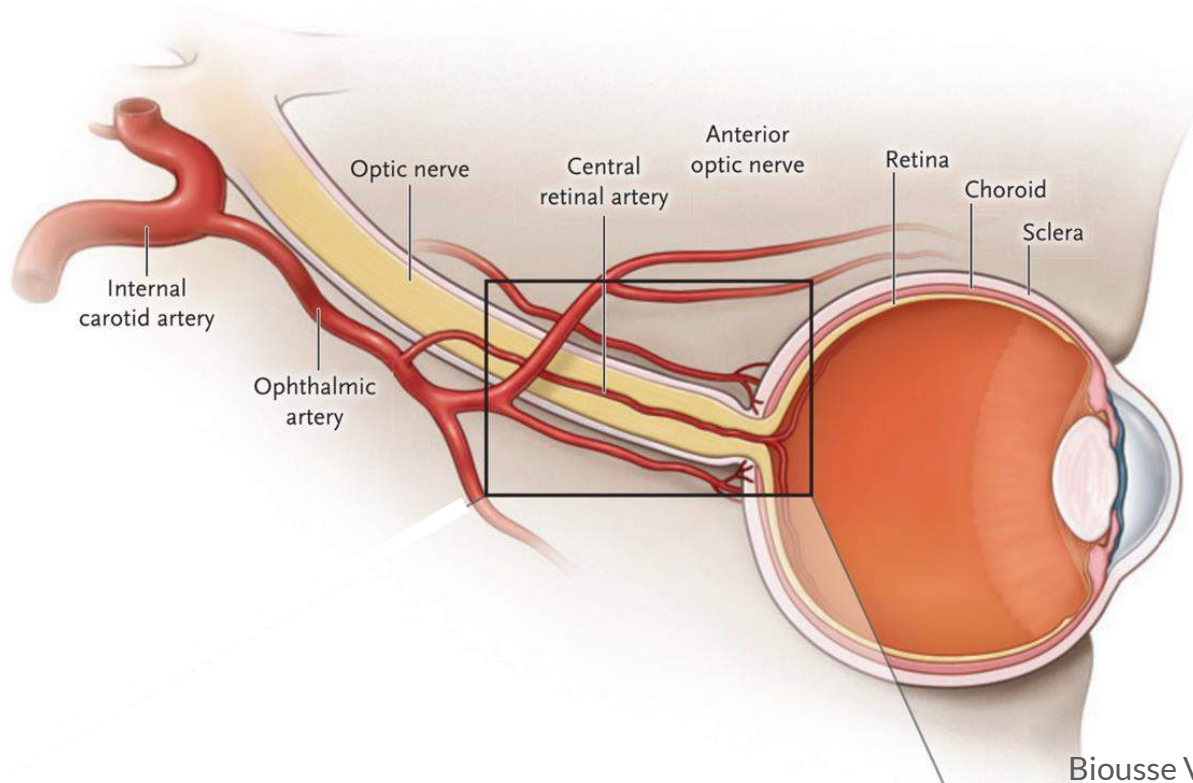
Definities:

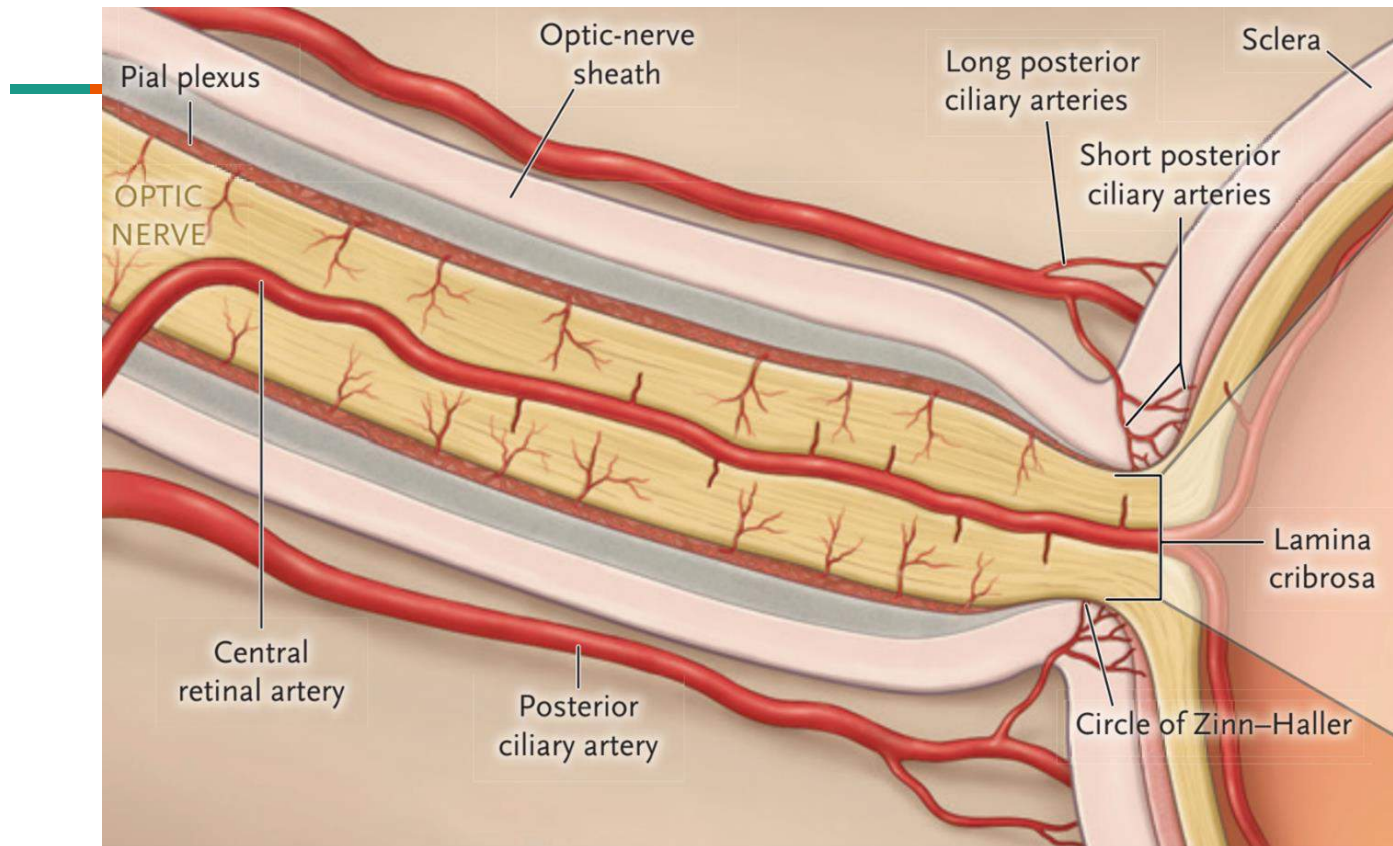
- Niet het gevolg van arteritis / vasculitis.
- Treedt op in het **anterieure deel** van de oogzenuw (*optic nerve head*)
- **Ischemisch** event:
 - Vasculopathie van de kleine vaten die de oogzenuw voorzien
 - Infarcering
 - Secundaire reactie: zwelling en compressie neurovasculaire bundel

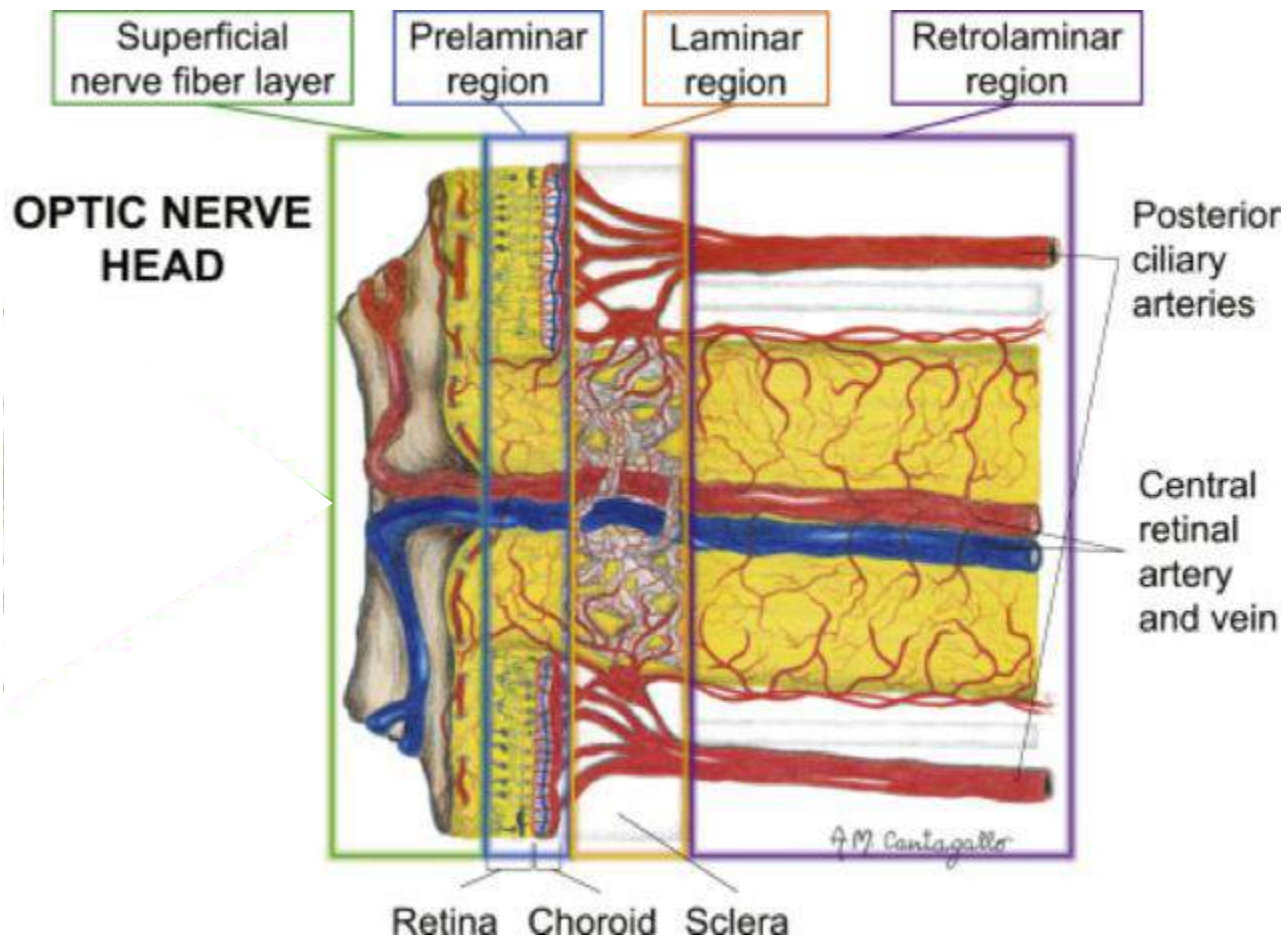
NAION is vrijwel nooit het gevolg van atherosclerose van de a. carotis.
(in tegenstelling tot CRAO/BRAO)



Oculaire anatomie en bloedvoorziening

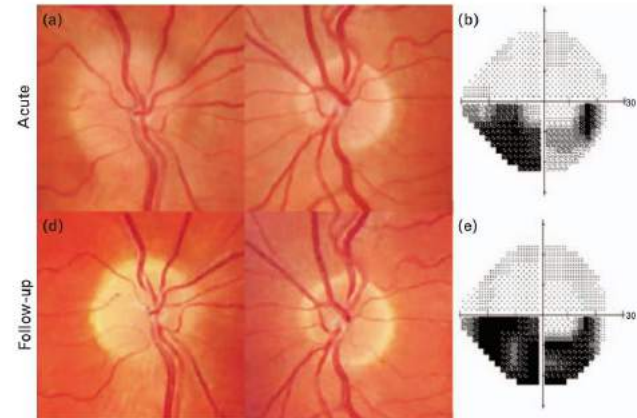






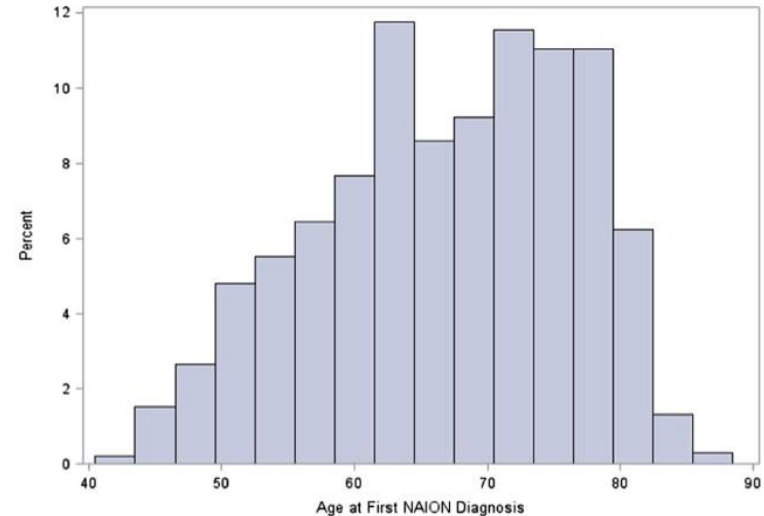
Klinische verschijnselen

- Acute, niet pijnlijke, unilaterale visusstoornis
 - Vaak bij **ontwaken** in de ochtend. (75% v ptn)*
 - Verder achteruitgang van de visus over de loop van dagen tot weken.
-
- Fundusscopie:
 - Papiloedeem in acute fase.
 - Na verloop: verbleking van de papil.



Epidemiologie van NAION

- Meest voorkomende opticusneuropathie:
- Incidentie 2,3 - 10 / 100.000 /jaar (bij patiënten 50+)
- **Ouderen:** gemiddelde leeftijd 66 ± 8.7 jaar*
- Leeftijd: met elk jaar stijging risicotoename van 2%.
- Kaukasiers
- Man : vrouw = 2:1



Risicofactoren voor NAION



Traditionele cardiovasculaire risicofactoren:

60 - 74% NAION-patiënten hebben tenminste 1 risicofactor

Belangrijkste factor: **hypertensie** (34 - 49%)

Daarnaast:

Diabetes mellitus

CVA

Coronairlijden

Roken

Systemische atherosclerose

Obstructief slaapapneusyndroom

Medicatie (bijv. amiodaron, fosfodiesteraseremmers)

Trombofilie

Bloeddruk dalingen**

Nachtelijke bloeddruk en NAION?



Extreme bloeddrukdalingen



NAION kan worden geprovoceerd door acute bloeddrukdalingen:

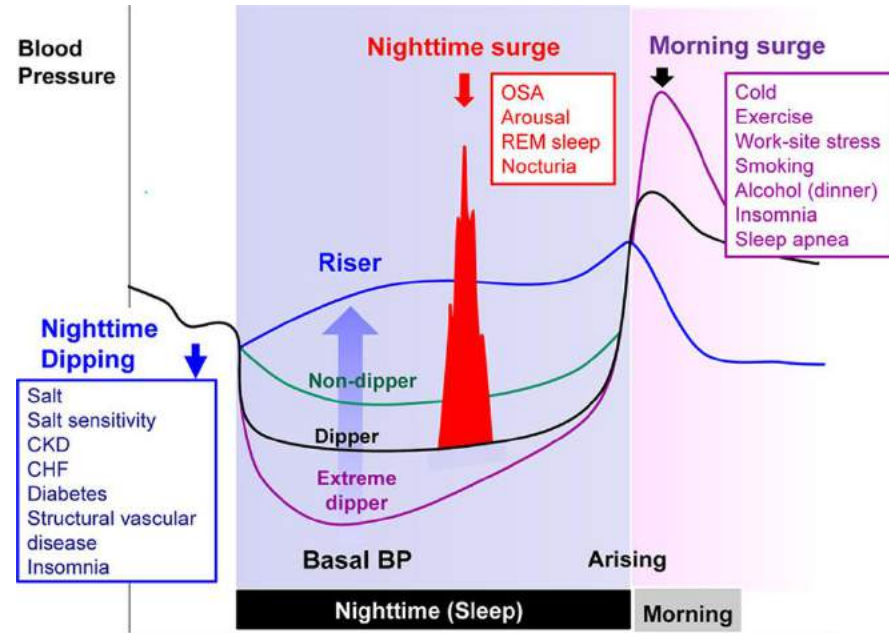
- Hypotensieve episoden bij hemodialyse / ultrafiltratie.
- Massaal bloedverlies
- Peri-operatief
- Acute dissectie / occlusie van aanvoerende vaten

Echter niet vergelijkbaar met situatie bij fysiologische nachtelijke bloeddrukdaling

24-uurs bloeddrukprofiel

Normaal patroon:

- Nachtelijk zakkende bloeddruk (10-20%)
- Early-morning surge.
- 4 Patronen:
 - dipper
 - non-dipper
 - riser
 - extreme dipper



24-uurs bloeddrukprofiel



Normaal patroon:

- Factoren van invloed op het individuele 24-uur patroon:
 - Bioklok en slaap-waak gedrag.
 - fysieke of psychische stress gedurende de dag.
 - mate van arousal
 - REM-slaap
 - apneu-episodes
 - Structurele onderliggende vaatziekte / remodeling
 - Vochtbalans, natrium-homeostase

24-uurs bloeddrukprofiel

Nachtelijke hypertensie en hypotensie.

- Definitie van nachtelijke hypertensie volgens ESH-guidelines:
 - SBP >120 en/of DBP > 70 mmHg.
- Volgens de Amerikaanse (ACC-AHA) richtlijn:
 - SBP >110 en/of DBP >60 mmHg

Er is geen specifieke definitie van nachtelijke hypotensie in de richtlijnen.

24-uurs bloeddrukprofiel



Normaal patroon:

- Factoren van invloed op het individuele 24-uur patroon:

- Bioklok en slaap-waak gedrag.

-

-

-

-

Grote variabiliteit inter- en intra-individueel

- Structurele onderliggende vaatziekte / remodeling

- Vochtbalans, natrium-homeostase

Studies naar nachtelijke hypotensie en NAION

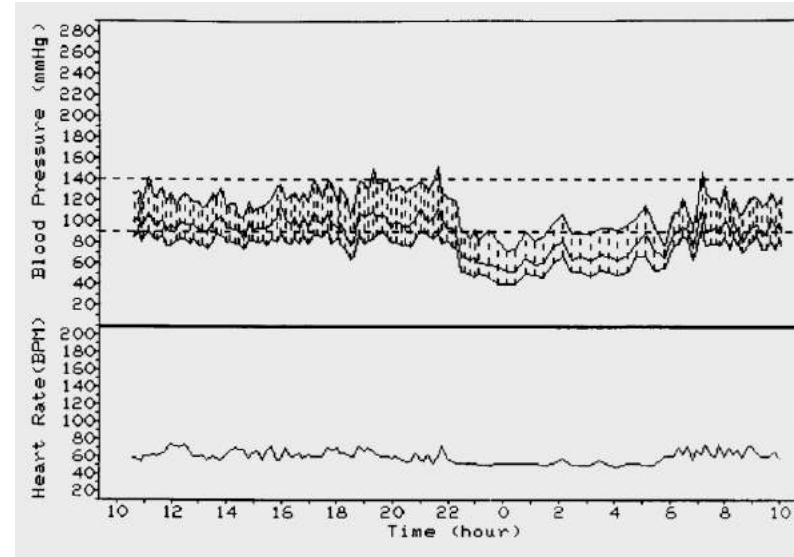
- Veel basaal en klinisch onderzoek naar vasculaire oculaire ziekten.
- Fysiologie van oculaire circulatie.
- Stelt dat nachtelijke hypotensie een van de belangrijkste risicofactoren voor NAION en andere ischemische oogziekten is.
- Gebaseerd op enkele studies bij deze patiënten.



Prof. Dr. Sohan Singh Hayreh, MD, MS, PhD, DSc, FRCS, FRCOphth
Emeritus Professor of Ophthalmology and Visual Sciences,
University of Iowa

Representatieve studie (veel geciteerd)

- N = 275 Kaukasische patiënten
- 50.5% man; 25 - 90 jaar (mediaan 66 jaar)
- 24-uurs ABPM profielen geregistreerd:
- Uur-uur gemiddelde bloeddruk*
- Percentage dipping t.o.v. dagwaarde
- 3 groepen:
 - NAION
 - Normal Tension Glaucoma (NTG)
 - Primary Open Angle Glaucoma (POAG)
- (geen controlegroep)



Karakteristieken van de 3 groepen:

Table 1. Demographic data

Ocular diagnosis group	Cases	Sex distribution		Age distribution, years			Arterial hypertensives on no therapy	Cardio-vascular systemic disease ¹	Diabetes mellitus	Current smokers	Current medications		
		male	female	<45	45–64	>65					systemic hypotensive agents ²	ocular topical therapy	
												β -blockers	dipivefrin drops ³
AION	114	70	44	14	55	45	43	40	24	12	53	12	1
POAG	30	17	13	4	6	20	10	9	5	6	16	26	9
NTG	131	52	79	8	39	84	57	35	7	10	61	76	19
Total	275	139	136	26	100	149	110	84	36	28 ⁴	130	114	29

AION = Anterior ischemic optic neuropathy; NTG = normal tension glaucoma; POAG = primary open angle glaucoma.

- ¹ These included angina (38), myocardial infarction (26), carotid artery disease (24), and other cardiac diseases (18).
- ² Calcium channel blockers (41), angiotensin converting enzyme inhibitors (43), β -blockers (41), hydrochlorothiazide (26), and others (46).
- ³ Timolol (89), and Betaxolol (25).
- ⁴ There were 43 patients with no information on current smoking status (17 AION, 9 POAG, 17 NTG).

Nachtelijke bloeddrukprofielen

- Gemiddelde dips bij NAION-patiënt 25-30%!
- Veel hoger dan de normale 10-20% beschreven in literatuur:
 - Extreme-dippers

		Laagst gemeten bloeddruk (mmHg)	gemiddelde daling (%)
AION (N=114)			
	SBP	109.7 ± 1.5	24.7 ± 0.8
	DBP	66.9 ± 1.3	29.5 ± 0.9
NTG (N=131)			
	SBP	106.3 ± 1.6	27.0 ± 0.8
	DBP	63.3 ± 1.4	33.3 ± 0.9
POAG (N=30)			
	SBP	111.5 ± 3.1	25.5 ± 1.6
	DBP	65.0 ± 2.7	31.6 ± 1.8

Associatie tussen bloeddruk en beloop visusverlies

N = 114	Progressie visusverlies	Geen progressie visusverlies	sig.
Laagste SBP (mmHg)	113.4 ± 3.4	129.6 ± 3.8	p = 0.006
Laagste DBP (mmHg)	68.8 ± 2.4	76.0 ± 2.7	p = 0.160
Gemiddelde daling SBP (%)	29.2 ± 1.4	19.9 ± 1.6	p < 0.0001
Gemiddelde daling DBP(%)	34.2 ± 1.8	24.0 ± 2.0	p = 0.0009

NAION-patiënten met progressie van visusverlies hadden diepere nachtelijke bloeddrukdips dan NAION-patiënten zonder progressie van visusverlies.

NB: ook patiënten die overdag een dutje deden hadden forse dips!

Associatie tussen bloeddruk en beloop visusverlies

Auteurs:

- Nachtelijke hypotensie kan de **laatste hit** zijn die leidt tot een NAION, bij gepredisponeerde patiënten.
- Nachtelijke hypotensie is niet de enige factor in de pathofysiologie van NAION, maar
- “the straw that breaks the Camel’s back”

Op basis van de data suggereren de auteurs dat een minder agressieve behandeling van hypertensie te overwegen is en antihypertensiva beter niet voor het slapen genomen kunnen worden.

Wie zijn at-risk voor extreem-dipping patroon?

CLINICAL AND EXPERIMENTAL HYPERTENSION

Vol. 26, No. 2, pp. 177–189, 2004

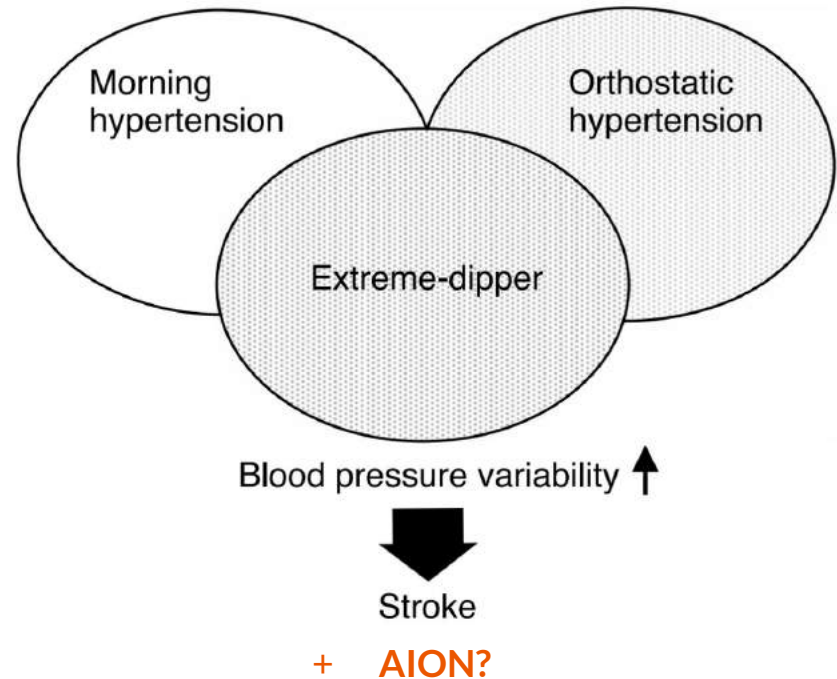
Risers and Extreme-Dippers of Nocturnal Blood Pressure in Hypertension: Antihypertensive Strategy for Nocturnal Blood Pressure

Kazuomi Kario, M.D., F.A.C.P., F.A.C.C., F.A.H.A.,*
and Kazuyuki Shimada, M.D.

Division of Cardiovascular Medicine, Department of Medicine,
Jichi Medical School, Kawachi, Tochigi, Japan

Wie zijn at-risk voor extreem-dipping patroon?

- Hypertensie
- Ouderen
- Orthostatische hypotensie
- Sterke 'Morning Surge'
- Toegenomen alfa-adrenergie act.
- Dehydratie
- Verhoogde vaatstijfheid



Debat en controversie...



Probleem: in andere series met NAION-patiënten worden dergelijke lage bloeddrukken / nachtelijke dips niet beschreven.

- Mogelijk andere methodologie; Piek-piek analyse vs. gemiddelde waarden.

De percentages dipping zijn ook fors lager dan beschreven in de literatuur bij niet-NAION patiënten.

Geen informatie over de hoogte van de dag-bloeddruk*

Er is in de studies van Hayreh **geen** gezonde controlegroep.*

Studie door Landau et al.

Onderzoek 24-uurs ABPM bloeddrukprofielen en associatie met NAION.

N= 48 (24 NAION patiënten; 24 gematchte controles zonder NAION)

- geslacht; leeftijd; co-morbide ziekte; medicatiegebruik.

N = 48	NAION	Controle	sig.
Gemiddelde daling SBP (%)	11%	13%	n.s.
Gemiddelde daling DBP(%)	18%	18%	n.s.

Geen significant verschil in dipping patroon; veel lager dipping dan in Hayreh's studie

Debat en controversie...

Veel andere studies zijn er niet verricht specifiek gericht op NAION en nachtelijke bloeddruk.

In de discussie over de elkaar tegensprekende data wordt het argument aangehaald dat het gaat om een relatieve bloeddrukdaling bij falende auto-regulerende mechanismen van de oculaire circulatie.

Hypothese:

Zelfs een 'normale' nachtelijke bloeddrukdaling en/of dipping-patroon kan tot hypoperfusie en de trigger voor het ontwikkelen van NAION:

- **bij gepredisponeerde patiënten**
- **Met falen van de oculaire autoregulatie waardoor een relatief lage flow ontstaat.**

Fysiologische aspecten van opticus perfusie

$$\text{Flow (F)} = \text{Perfusiedruk (P)} / \text{vaatweerstand (R)}$$

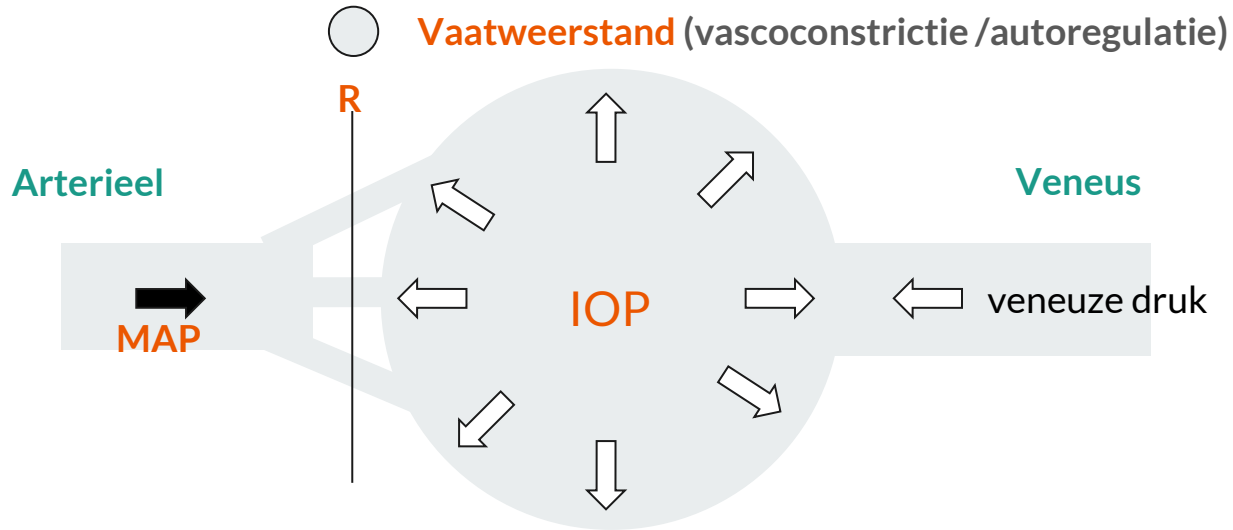
De **perfusiedruk (P)** wordt zelf bepaald door

- Mean arterial pressure (**MAP**) in de aanvoerende vaten enerzijds.
- Minus de **intraoculaire druk (IOP)*** (en de veneuze druk in het oog)

De **weerstand (R)** tegen de flow wordt volgens de Wet van Poiseuille bepaald door:

- De vaatweerstand → **autoregulatie (vasoconstrictie / dilatatie)**
- (De viscositeit van het bloed.)

Schematisch:

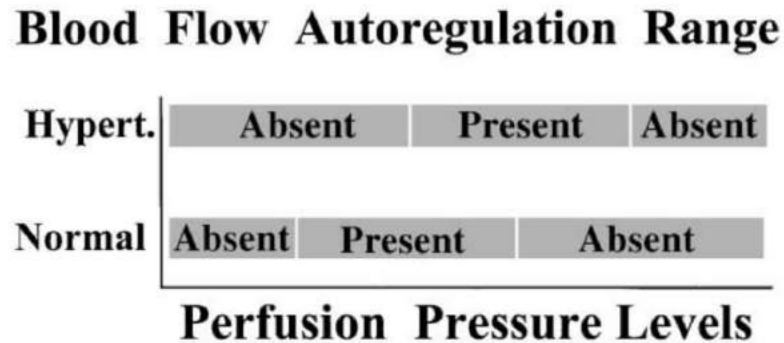


$$\text{Flow (F)} = \text{MAP} - \text{IOP} / \text{vaatweerstand (R)}$$

Autoregulatie

Doel: in stand houden van orgaanperfusie binnen een **bepaald bloeddruk bereik**.

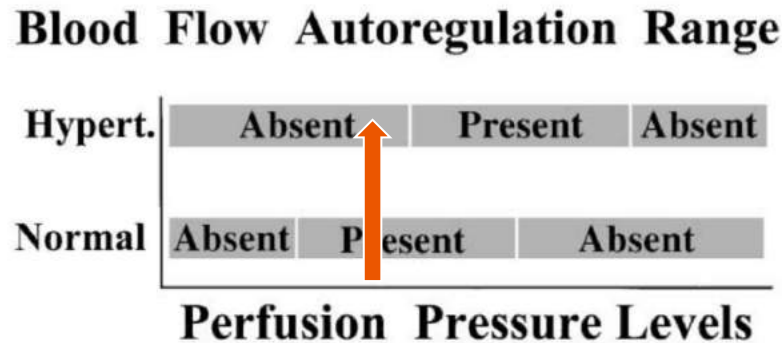
- Bescherming tegen zowel hypoperfusie als te hoge perfusiedruk.
- **Verstoring van autoregulatie door hypertensie**: verschuiving van de autoregulatie:



Autoregulatie

Doel: in stand houden van orgaanperfusie binnen een **bepaald bloeddruk bereik**.

- Bescherming tegen zowel hypoperfusie als te hoge perfusiedruk.
- **Verstoring van autoregulatie door hypertensie**: verschuiving van de autoregulatie:



Autoregulatie

Doel: in stand houden van orgaanperfusie binnen een bepaald bloeddruk bereik

-
-

Verstoorde autoregulatie:

- betere bescherming tegen hoge bloeddrukken
- Kwetsbaarder tegen relatief normale / lage bloeddrukken

Normal

Absent

Present

Absent

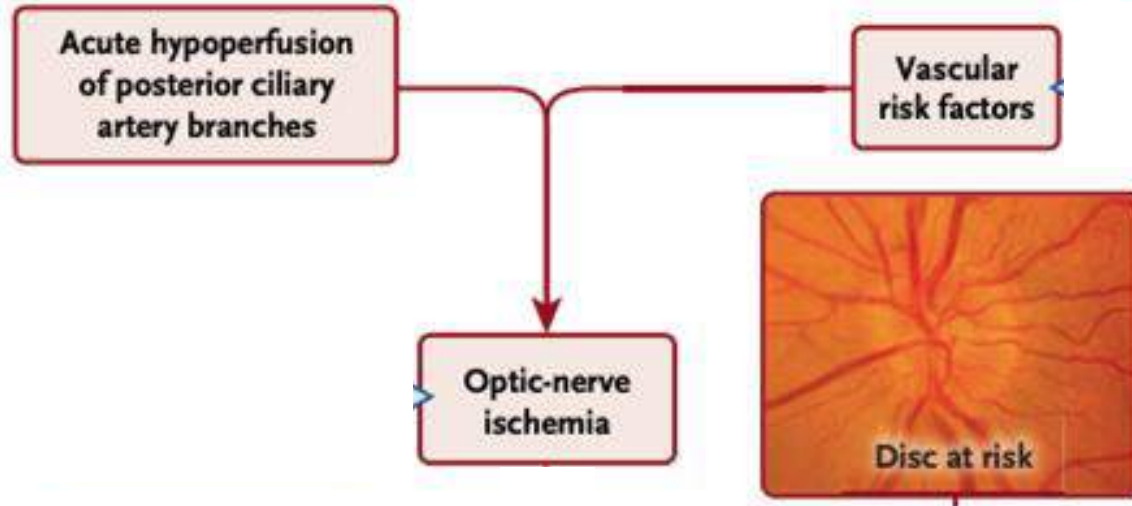
Perfusion Pressure Levels

Concluderend:

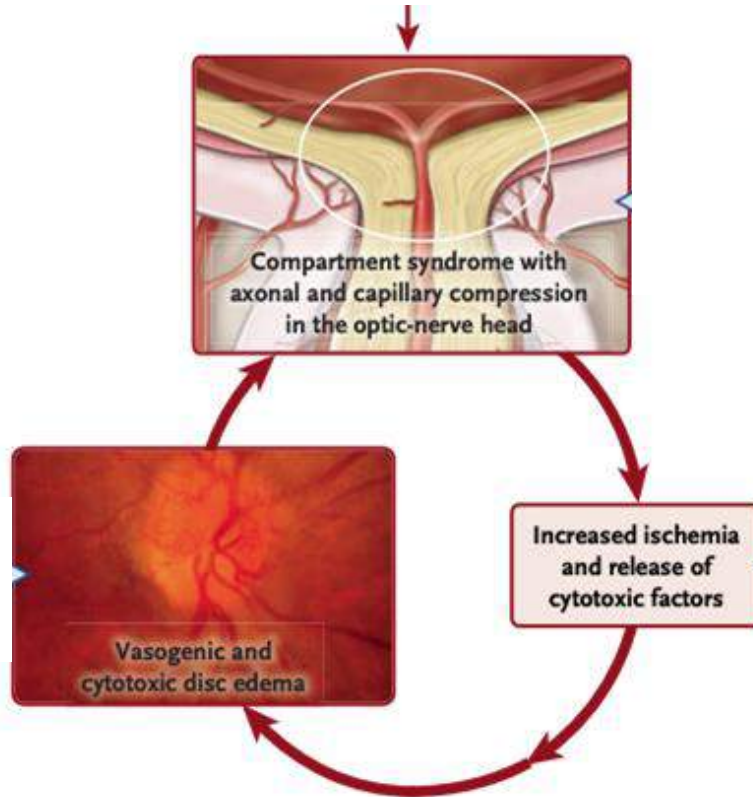
De specifieke rol van fysiologische nachtelijke bloeddrukdalingen in de pathofysiologie van NAION is niet helemaal duidelijk.

- Extreme-dippers lijken wel een associatie te hebben met een verhoogde incidentie van AION en progressie van visusklachten.
- Er lijkt geen verschil in dalingspatroon tussen NAION-patiënten en gezonde controles bij nachtelijke bloeddrukken die binnen de normale referentie vallen.
- De fysiologie is complexer en omvat naast systemische factoren ook lokale factoren zoals oculaire autoregulatie, oogdruk en veneuze druk.

Pathofysiologie van NAION

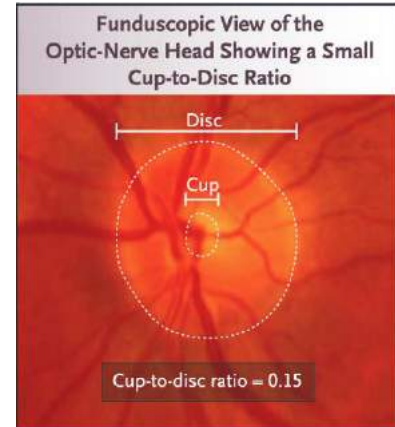
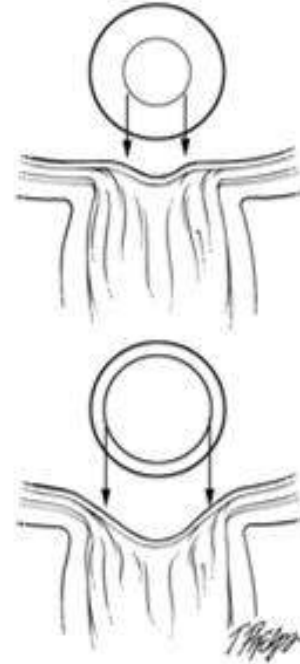


Pathofysiologie van NAION (vervolg)



“ Disc at-risk”

- Relatief kleine oogzenuw met afwezige of kleine ‘cup’
- Belangrijke predisponerende factor voor NAION
- Aanwezig in **82% van NAION-patiënten**.
- Vaak bilateraal aanwezig:
 - Groter risico op toekomstig NAION in andere oog



Klinische consequenties?

Klinische vasculaire workup bij NAION-patiënt


- Het loont om bij patiënten met NAION **24-uurs ABPM** te verrichten :
 - Detectie van een extreem dipping patroon of erg lage bloeddrukken
 - Identificatie van een forse 'early morning rise'
- Meting van **orthostase**. (gezien associatie met extreme dipping).
- Adequate **behandeling van hypertensie!** (minder bloeddrukvariabiliteit)
- Aanpassing van dosis en/of timing van antihypertensiva bij extreme dipping.

Klinische vasculaire workup bij NAION-patiënt

- Adequate overig **cardiovasculair risicomanagement.**
- Overweeg diagnostiek naar het slaapapneusyndroom
- In principe geen beeldvorming van a. carotis (bij typische NAION)

Conclusies en take-home messages



- 
- NAION is een **multifactoriële ischemische aandoening** van de oogzenuw waarbij verstoorde vaatfunctie gepredisponeerde patiënten leidt tot hypoperfusie van de nervus opticus.
 - Dit veroorzaakt een cascade aan events die uiteindelijk leidt tot infarcering en progressieve compressie en ischemie.
 - Er is een duidelijke associatie met traditionele cardiovasculaire ziekte en risicofactoren waarbij **hypertensie** de meest belangrijke is.



- De rol van nachtelijke bloeddrukdaling in de pathofysiologie van NAION is **controversieel**: lage nachtelijke bloeddruk en extreme dalingen kunnen leiden tot NAION.
- De rol van relatief normale bloeddrukken bij kwetsbare patiënten is niet bewezen.