

Intrinsically Photosensitive Retinal Ganglion Cell Activity Is Associated with Decreased Sleep Quality in Patients with Glaucoma

Carolina P.B. Gracitelli, Gloria Liliana Duque-Chica, Marina Roizenblatt, Ana Laura de Araújo Moura, Balazs V. Nagy, Geraldine Ragot de Melo, Paula Delegregio Borba, Sérgio H. Teixeira, Sergio Tufik, Dora Fix Ventura, Augusto Paranhos, Jr..

O glaucoma é considerado uma neuropatia óptica degenerativa e progressiva que leva a alterações estruturais e funcionais do nervo óptico e das células ganglionares da retina.^(1, 2) A maior parte das células ganglionares da retina está envolvida no processamento da imagem cortical;^(3, 4) no entanto, uma pequena proporção dessas células, chamada células ganglionares intrinsecamente fotossensíveis (ipRGCs), não está relacionada com as vias tálamo-corticais do processamento visual e projetam seus axônios para o corpo geniculado lateral, núcleo olivar pretectal (OPN) e núcleo supraquiasmático (NSQ).^(5, 6)

Essas células representam aproximadamente 1% do total de células ganglionares existentes na retina de seres humanos.⁽⁷⁻⁹⁾ Estudos prévios mostraram que essas células são responsáveis por funções não relacionadas à formação da imagem, como a resposta pupilar à luz (RPL), contribuindo na regulação do diâmetro pupilar dependente de luz através das projeções das ipRGCs para o OPN^(8, 10-12); regulação do ritmo circadiano com os ciclos claro e escuro, através das projeções das ipRGCs para o NSQ⁽¹⁰⁾ e síntese de melatonina a partir da glândula pineal, influenciando, conseqüentemente, a regulação do ciclo de sono e vigília.⁽¹³⁻¹⁷⁾

A população de ipRGCs é mais sensível ao comprimento de ondas curtas, luz azul (470 nanômetros)⁽¹⁸⁾ e contribui diretamente para resposta pupilar pós-iluminação com uma constrição sustentada (maior que seis segundos), após a compensação de alta luminosidade (250 cd/m²).⁽¹²⁾

Nenhum estudo até o momento havia investigado anormalidades no ritmo circadiano, ou na qualidade do sono, usando parâmetros da polissonografia e correlacionado estes parâmetros com a RPL e com danos estruturais que ocorrem em pacientes com glaucoma. Assim o objetivo deste estudo foi avaliar a função das ipRGCs, usando polissonografia e a RPL e correlacionar essas funções com parâmetros estruturais no dano glaucomatoso.

Esse foi um estudo com desenho transversal. Foram incluídos 32 pacientes com glaucoma primário de ângulo aberto e 13 controles. Todos os pacientes foram testados usando o sistema Ganzfeld (RETIport; Roland Consult, Brandenburg, Germany) e o diâmetro pupilar foi medido com o auxílio de um *eye-tracking*. Para estimular especificamente as ipRGCs, foi utilizado um estímulo de um segundo com *flash* de comprimento de onda de 470 nanômetros e com luminância a 250 cd/m². Medidas de resposta sustentada e pico de resposta pupilar ao *flash* de luz azul foram avaliadas. Em todos os pacientes foi realizado exame oftalmológico completo, perimetria automatizada padrão (SAP; SITA Standard 24-2) e a tomografia de coerência óptica (Cirrus OCT; Cirrus HD-OCT; Carl Zeiss Meditec Inc, Dublin, CA). Além disso, todos os pacientes realizaram um único exame da polissonografia.

Pacientes com glaucoma apresentaram menor tempo total de sono, menor eficiência do sono e menor saturação de oxigênio mínima comparada com controles ($p = 0,008$, $p = 0,002$ e $p = 0,028$, respectivamente). Além disso, pacientes com glaucoma apresentaram maior duração dos despertares após dormir e maior quantidade de movimentos periódicos do sono ($p = 0,002$ e $p = 0,045$, respectivamente). Encontrou-se uma correlação inversa entre latência do movimento rápido dos olhos (sono REM) e pico da resposta pupilar ao *flash* de luz azul ($p = 0,004$). O número de despertares foi inversamente correlacionado com a resposta sustentada da resposta pupilar ao *flash* de luz azul ($p = 0,029$). A espessura da camada de fibras nervosas da retina (CFNR) foi associada com o pico e resposta sustentada ao *flash* de luz azul ($P < 0,001$ para ambas as comparações). No entanto, a espessura da CFNR só foi associada ao índice de desaturação de oxigênio medido pela polissonografia ($P = 0,023$).

Concluimos com este estudo que a diminuição das ipRGCs, causada pelo glaucoma, esteve associada não apenas a RPL, mas também a distúrbios do sono medidos através da polissonografia.

Dados da autora

Carolina P. B. Gracitelli é graduada em Medicina pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP/EPM). Concluiu Residência Médica em Oftalmologia pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP/EPM). Foi Preceptora da Residência Médica da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP/EPM). Fellow em Glaucoma pela Universidade Federal de São

Paulo (UNIFESP/EPM). Realizou Research fellow na Universidade da California, San Diego (UCSD - Hamilton Glaucoma Center, San Diego, California). Fez seu doutorado em Oftalmologia e Ciências Visuais na Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP/EPM). Este trabalho faz parte de sua tese de doutorado assim como sua linha de pesquisa.

Referências

1. Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. *Jama*. 2014;311(18):1901-11.
2. Weinreb RN, Khaw PT. Primary open-angle glaucoma. *Lancet*. 2004;363(9422):1711-20.
3. Wassle H. Parallel processing in the mammalian retina. *Nat Rev Neurosci*. 2004;5(10):747-57.
4. Cowey A, Alexander I, Stoerig P. Transneuronal retrograde degeneration of retinal ganglion cells and optic tract in hemianopic monkeys and humans. *Brain*. 2011;134(Pt 7):2149-57.
5. Li RS, Chen BY, Tay DK, Chan HH, Pu ML, So KF. Melanopsin-expressing retinal ganglion cells are more injury-resistant in a chronic ocular hypertension model. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47(7):2951-8.
6. Provencio I, Rodriguez IR, Jiang G, Hayes WP, Moreira EF, Rollag MD. A novel human opsin in the inner retina. *J Neurosci*. 2000;20(2):600-5.
7. Hannibal J, Hindersson P, Ostergaard J, Georg B, Heegaard S, Larsen PJ, et al. Melanopsin is expressed in PACAP-containing retinal ganglion cells of the human retinohypothalamic tract. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45(11):4202-9.

8. Dacey DM, Liao HW, Peterson BB, Robinson FR, Smith VC, Pokorny J, et al. Melanopsin-expressing ganglion cells in primate retina signal colour and irradiance and project to the LGN. *Nature*. 2005;433(7027):749-54.
9. Do MT, Yau KW. Intrinsically photosensitive retinal ganglion cells. *Physiol Rev*. 2010;90(4):1547-81.
10. Hattar S, Liao HW, Takao M, Berson DM, Yau KW. Melanopsin-containing retinal ganglion cells: architecture, projections, and intrinsic photosensitivity. *Science*. 2002;295(5557):1065-70.
11. Lucas RJ, Hattar S, Takao M, Berson DM, Foster RG, Yau KW. Diminished pupillary light reflex at high irradiances in melanopsin-knockout mice. *Science*. 2003;299(5604):245-7.
12. Gamlin PD, McDougal DH, Pokorny J, Smith VC, Yau KW, Dacey DM. Human and macaque pupil responses driven by melanopsin-containing retinal ganglion cells. *Vision Res*. 2007;47(7):946-54.
13. Czeisler CA, Duffy JF, Shanahan TL, Brown EN, Mitchell JF, Rimmer DW, et al. Stability, precision, and near-24-hour period of the human circadian pacemaker. *Science*. 1999;284(5423):2177-81.
14. Wright KP, Jr., Hughes RJ, Kronauer RE, Dijk DJ, Czeisler CA. Intrinsic near-24-h pacemaker period determines limits of circadian entrainment to a weak synchronizer in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(24):14027-32.
15. Panda S, Provencio I, Tu DC, Pires SS, Rollag MD, Castrucci AM, et al. Melanopsin is required for non-image-forming photic responses in blind mice. *Science*. 2003;301(5632):525-7.

16. Claustrat B, Brun J, Chazot G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Med Rev.* 2005;9(1):11-24.
17. Markwell EL, Feigl B, Zele AJ. Intrinsically photosensitive melanopsin retinal ganglion cell contributions to the pupillary light reflex and circadian rhythm. *Clin Exp Optom.* 2010;93(3):137-49.
18. Fu Y, Zhong H, Wang MH, Luo DG, Liao HW, Maeda H, et al. Intrinsically photosensitive retinal ganglion cells detect light with a vitamin A-based photopigment, melanopsin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102(29):10339-44.