

(24)

Mechanizmy regulacji krążenia siatkówkowego i naczyniówkowego

The regulating mechanisms of retinal and choroidal circulation

Monika Modrzejewska

Klinika Okulistyki Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Danuta Karczewicz

Streszczenie:	<p>Cel: celem pracy jest omówienie zjawisk związanych z mechanizmami regulującymi zaburzenia przepływu naczyniowego w krążeniu ocznym i pozagąłkowym. W doniesieniu opisane zostały różnorodne pośrednie i bezpośrednie metody oceny przepływu krwi w siatkówce, takie jak techniki laserowe, kontrastowe i ultrasonograficzne, w tym ultrasonografia dopplerowska, elektroretinografia, elektroencefalodynamografia, badania kalorymetryczne, z zastosowaniem cząstek radioaktywnych oraz rejestrujące zmiany krążenia w błonie naczyniowej, takie jak badania radiograficzne, izometryczne, z zastosowaniem środków farmakologicznych, pomiary wartości ciśnienia parcjalnego tlenu lub dwutlenku węgla w powietrzu wdychanym i wydychanym, jak też w świetle i w ciemności. Chociaż istnieje wiele metod kontroli mechanizmów regulacji krążenia gąłkowego, żadna spośród nich – ani stosowanych w przeszłości, ani obecnie – nie jest idealna, dlatego do dzisiaj jedynymi technikami, które powszechnie stosuje się w tym celu, są metody zarówno ultrasonografii dopplerowskiej, jak i laserowe. W artykule opisano wpływ mechanizmów miogennych i neurogennych na przepływ krwi w galce ocznej oraz udział w tych zjawiskach substancji zwężających i rozszerzających naczynia i poprzez te procesy kontrolujących zmiany w hemodynamice krążenia siatkówkowo-naczyniówkowego.</p> <p>Wniosek: w przebiegu różnych jednostek chorobowych o podłożu naczyniowym w ogólnej i miejscowej regulacji krążenia ocznego i pozagąłkowego biorą udział różne substancje, których mechanizm działania może być przyczyną zaburzeń hemodynamicznych. Ultrasonografia dopplerowska w kolorze pozostaje jedną z częściej stosowanych metod, w sposób pośredni rejestrując zmiany w przepływie naczyniowym w tętnicach pozagąłkowych.</p>
Słowa kluczowe:	regulacja krążenia gąłkowego, substancje naczyniozwężające i naczyniorozszerzające, autoregulacja, miogenne i neurogenne zjawiska stymulujące zmiany naczyniowe.
Summary:	<p>The purpose of this article was to describe the phenomena related to the mechanisms regulating alterations of vascular blood flow in ophthalmic and retrobulbar circulation. In this review, various indirect and direct methods of evaluating retinal blood flow have been discussed. Laser, contrast and ultrasonographic techniques, including color Doppler ultrasonography, electroretinography, electroencephalography, calorimetric investigations, with the radiographic entities and registering changes in tunica vasculosa circulation were described. Additionally, radiographic investigations, isometric measurements and studies with the use of pharmacological agents, evaluation of partial pressure of oxygen or carbon dioxide in both inhaled and exhaled air, and in daylight as well as in darkness were presented.</p> <p>Although there are many control methods of regulating mechanisms of bulbar circulation, none of those techniques used presently and in the past is ideal, hence the only investigations widely applied for this purpose have been both Doppler ultrasonography and laser methods.</p> <p>In the review influence of myogenic and neurogenic mechanisms on blood flow in eyeball was described. Moreover, the part of vessels coarcting and dilating substances in these hemodynamic phenomena has been included.</p> <p>Conclusions: In the course of various ophthalmic disease entities of vascular origin, different substances take part in general and local regulation of ocular and retrobulbar circulation, whose action mechanism might be the cause of hemodynamic disorders. Color Doppler ultrasonography remains one of the more frequently used methods which could indirectly register alterations of vascular blood flow in retrobulbar arteries.</p>
Key words:	regulation of eyeball circulation, vascular coarcting and dilating substances, autoregulation, myogenic and neurogenic phenomena stimulating vascular alterations.

Wstęp

Ocena wydolności krążenia siatkówkowego, naczyniówkowego czy regionu nerwu wzrokowego (n. II) jest trudna ze względu na ograniczoną anatomiczną dostępność do badania naczyń pozagąłkowych. W piśmiennictwie można spotkać wiele publikacji na temat stosowanych metod kontroli ocznego krążenia krwi, jednak większość z nich dotyczy metod stosowanych do oceny krążenia

siatkówkowego. Natomiast dokonanie bezpośredniego pomiaru przepływu w krążeniu naczyniówkowym dotąd było niemożliwe. Pierwsze prace badawcze oceniające przepływ naczyniowy w tylnej części oka były związane z obserwacjami szerokości naczyń siatkówki prowadzonymi technikami fluoroangiografii (1), wideoangiografii (2), laserowymi (3,4). Inne techniki obejmowały ocenę cienia siatkówkowego wytwarzanego przez leukocyty

przepływające przez włóściki siatkówkowe na obszarze okołopłankowym (5) lub były połączone z pomiarem średnicy ściany naczyń, np. laserografia dopplerowska (3). Badania takie jak elektretinografia lub elektroencefalodynamografia poprzez ocenę ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP) w sposób pośredni określały stan łożyska naczyniowego (6). W doświadczeniach na zwierzętach najczęściej wykonywano badania kalorymetryczne lub z zastosowaniem cząstek radioaktywnych (7). Dokumentacja obrazu naczyń błony naczyniowej jest trudna, przede wszystkim ze względu na brak możliwości ich bezpośredniej wizualizacji w konsekwencji obecności komórek barwnikowych nabłonka barwnikowego siatkówki. Pierwsze znane obserwacje naczyń naczyniówki pochodzą z 1951 r. Stosowano wówczas techniki badawcze, za pomocą których bezpośrednio rejestrowano zakontrastowane naczynia choriokapilarne przez okienka wycięte w twardówce, wspomagając je warstwowymi technikami radiograficznymi (8,9). Kolejnymi metodami określającymi mechanizmy regulacyjne były ćwiczenia izometryczne mięśni kończyn górnych – podwyższające lub obniżające poziom ciśnienia tętniczego lub IOP po wcześniejszym podaniu środków farmakologicznych. Rejestrowano też zmiany IOP przed uciśnięciem gałki ocznej i po jej uciśnięciu (10,11). Niektórzy autorzy opisywali zachowanie mechanizmów regulacyjnych podczas rejestracji zmian ciśnienia parcjalnego tlenu lub dwutlenku węgla we wdychanym powietrzu (12). Pośrednio mechanizmy te oceniano, obserwując przepływ krwi w siatkówce, w świetle i w ciemności (13). Choć istnieje wiele metod kontroli mechanizmów regulacji krążenia gałkowego (opisano je powyżej), żadna spośród nich – ani stosowanych w przeszłości, ani też obecnie – nie jest na tyle idealna, aby mogła w sposób ilościowy i jakościowy ocenić przepływ krwi w naczyniach siatkówkowo-naczyniówkowych. Przede wszystkim jest to spowodowane brakiem bezpośredniego dojścia do tych naczyń dostępnymi metodami badawczymi. Kontrola mechanizmów krążenia siatkówkowego i naczyńkowego odbywa się poprzez autoregulację, czyli zespół lokalnych mechanizmów regulacji działających w regionie danego narządu lub tkanki, których zadaniem jest utrzymanie stałego przepływu krwi w warunkach zmieniającego się ciśnienia perfuzyjnego. Dzięki tym zjawiskom przepływ krwi w krążeniu siatkówkowym i n. II jest utrzymywany na względnie stałym poziomie. Granice mechanizmów autoregulacji dla wartości ciśnienia tętniczego – skurczowej i rozkurczowej – wynoszą odpowiednio 150 mmHg i 50 mmHg, natomiast dla IOP wartość dolna kształtuje się w granicach 6–7 mmHg, górna zaś – 35–40 mmHg (11,13). W tętnicy środkowej siatkówki wartość ciśnienia skurczowego określono na poziomie 88 mmHg, a rozkurczowego – 64 mmHg (8,13). Do uszkodzenia mechanizmów autoregulacji dochodzi u osób z długo trwającym nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą oraz nadciśnieniem śródgałkowym (11,13-15). Zjawisko autoregulacji związane jest z możliwością zmiany średnicy naczyń przedwłosowatych, których zwężenie lub rozszerzenie powoduje zmiany przepływu krwi przez naczynia włosowate. W badaniach anatomicznych nie potwierdzono obecności zwieraczy przedwłosiczkowych w tętnicach siatkówki, lecz z piśmiennictwa wiadomo, że głównym elementem naczyniozwiązującym w tych naczyniach jest ciśnienie wewnątrznaczyniowe. W warunkach zmieniającego się ciśnienia perfuzyjnego tętniczki i naczynia włosowate siatkówki zmieniają swoją średnicę. Dodatkowo w ścianie tych naczyń po-

twierdzono występowanie komórek pacemaker, które wykazują właściwości kurczliwe. Teoria mechaniczna zakłada, że zmiany oporu naczyniowego w tętniczkach siatkówki następują pod wpływem zmian ciśnienia transmuralnego, oznacza to, że wzrost ciśnienia tętniczego powoduje zwiększenie ciśnienia wewnątrz naczyń i to jest bodziec do skurczu naczyń. Przy zmniejszaniu się ciśnienia transmuralnego obniżona jest aktywność komórek kurczliwych ściany naczyń przedwłosowatego, maleje napięcie naczyń i obniża się opór naczyniowy. Oporność naczyniowa może ulec zmianie pod wpływem działania określonych stężeń niektórych substancji chemicznych takich jak: dwutlenek węgla, tlen, serotonina, histamina, kininy, prostaglandyny, ATP i inne. Przejściowe zmniejszenie przepływu krwi przez siatkówkę, n. II czy błonę naczyniową jest przyczyną gromadzenia się pewnych substancji chemicznych w tkance, które mogą powodować miejscowe przekrwienie, poszerzenie średnicy naczyń i wzrost przepływu krwi (9,11,14,15). Mięśniowy mechanizm regulacji prowadzi do skurczu naczyń przedwłosowatych, metaboliczny zaś odpowiedzialny jest za rozszerzenie się naczyń oporowych (9,11). W naczyniach naczyniówki prawdopodobnie występuje autoregulacja metaboliczna, szczególnie wtedy, kiedy przepływ krwi jest niski, ponieważ wiadomo, że naczynia te odpowiadają zmianą średnicy na zmiany w stężeniu dwutlenku węgla. Nie potwierdzono natomiast występowania w ścianie tych naczyń zwieraczy przedwłosiczkowych ani też komórek o właściwościach kurczliwych (11). Unerwienie współczulne naczyń naczyniówki wspomaga dodatkowo odpowiedź autoregulacyjną i zapewnia stały przepływ krwi w naczyniach oka w warunkach nagłych zmian wartości ciśnienia tętniczego (11,16). Włókna współczulne pochodzą ze zwoju szyjnego górnego i unerwiają naczynia oraz odgałęzienia pozagałkowej części tętnicy środkowej siatkówki, a także naczynia błony naczyniowej. Aktywacja tych włókien odgrywa rolę, gdy wzrasta ciśnienie tętnicze, ponieważ odpowiada za skurcz naczyń przedwłosowatych, wzrost oporu naczyniowego i zmniejszenie przepływu (5). Oddziaływania wpływające na zwężanie i rozszerzanie naczyń są regulowane przez ośrodki naczynioskurczowe oraz rozkurczowe, które znajdują się obok siebie na dnie 4. komory przy jądrach nerwu błędnego (13,16). Wyniki wielu badań wskazują, że szczególne znaczenie dla czynności naczyń tętnicznych, zarówno w warunkach prawidłowych, jak i patologicznych, mają komórki śródbłonka naczyniowego. Zgodnie z obecnym stanem wiedzy ta warstwa ściany naczyń jest nie tylko barierą mechaniczną, która oddziela krew od ściany naczyń, ale również narządem wydzielania wewnętrznego, który wpływa na strukturę ściany naczyń oraz jego funkcje, takie jak napięcie i przepuszczalność. Te funkcje czynnościowe pełnią substancje endotelialne produkowane w wyniku stymulacji przez różnorodne czynniki mechaniczne i osoczowe. Bodźcem mechanicznym bywa zwykle nadmierny wzrost napięcia ściany naczyń, tzw. ciśnienie ścinające związane z nadciśnieniem tętniczym, natomiast aktywatorami osoczowymi są toksyczne metabolity powstające w wyniku przemian lipidowych i cukrzycowych oraz drobnoustroje (wirusy, chlamydie) (17). Do substancji endotelialnych działających rozszerzająco na naczynia należą acetylocholina, bradykinina, prostacyklina, tlenek azotu, adrenomedullina oraz natriuretyczny peptyd C. Endotelina-1, angiotensyna II oraz tromboksan są substancjami obkurczającymi naczynia. Czynnikiem hamującym aktywację płytek krwi są prostacyklina i tlenek azotu.

Regulacja aktywności osocznego układu krzepnięcia i fibrynolizy odbywa się przy współdziałaniu glikozaminoglikanów, antytrombiny III, trombomoduliny, czynnika von Willebranda oraz czynników stymulujących produkcję plazminy i czynnika tkankowego. Dla zachowania zjawiska autoregulacji naczyniowej w oku najważniejsze jest utrzymanie równowagi między substancjami śródbłonkowopochodnymi, które powodują skurcz naczyń, a czynnikami o działaniu przeciwnym. Endotelina-1 (ET-1) jest peptydem o działaniu zwężającym naczynia, produkowanym przez komórki endotelialne naczyń. W osoczu pacjentów ze schorzeniami okulistycznymi o podłożu naczyniowym obserwowany jest podwyższony poziom tej substancji, głównie w chorobach przebiegających ze skurczem naczyń siatkówki lub z ich zamknięciem (18). W badaniach *in vitro* ET-1 wywiera działanie obkurczające tętnicę oczną i tętnice rzęskowe tylne, wywołując silny i długotrwały skurcz naczyniowy oraz zmniejszenie przepływu krwi na obszarze błony naczyniowej i siatkówki (18-20). Pacjenci z wrodzonymi skłonnościami do występowania skurczu naczyniowego w układzie mikrokrążenia gałkowego, z podwyższonym poziomem ET-1, są predysponowani do występowania niektórych schorzeń okulistycznych, takich jak np. przemijające zaniewidzenia wobec wydolnego układu tętnicy szyjnej, jaskra, zespół antyfosfolipidowy, zespół Reynauda, stwardnienie rozsiane, reumatyczne zapalenie stawów, olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic, choroba Behçeta i inne (21-25). W piśmiennictwie istnieją doniesienia na temat różnokierunkowego wpływu estrogenów na ściany naczyń krwionośnych różnych narządów oraz na poprawę przepływu krwi na obszarze mózgu, siatkówki i n. II (26,27). Działanie tych substancji hormonalnych na naczynia jest związane ze wzrostem enzymu endotelialnej syntezy tlenu azotu (zwiększeniem stężenia cyklicznego guanozynomonofosforanu – cGMP – w miocytach gładkich), wzrostem aktywności cyklooksygenazy biorącej udział w produkcji prostacykliny (zwiększeniem poziomu komórkowego 3'-5'-cyklicznego adenosynomonofosforanu – cAMP), osłabianiem aktywności układu noradrenergicznego i tym samym rozszerzającym działaniem na naczynia. Estrogeny zmniejszają stężenie reniny, endoteliny i konwertazy angiotensyny oraz aktywują epoksygenazę P450 astrocytów, a więc enzymu, który bierze udział w syntezie kwasu epoksyeikozotrienowego o działaniu wazodilatacyjnym oraz dodatkowo hamują napływ jonów wapniowych do komórki (27,28). Wielokierunkowo działającym czynnikiem, który bierze udział w miejscowej odpowiedzi autoregulacyjnej, jest angiotensyna II powstająca podczas aktywacji układu renina–angiotensyna. Peptyd ten jest jednym z głównych czynników modulujących poprzez swoisty receptor AT1 oraz napięcie ściany naczyń i zmieniających strukturę tętnicy poprzez aktywację oraz proliferację komórek śródbłonka, miocytów i fibroblastów. Angiotensyna pośrednio stymuluje powstawanie tkanki łącznej w macierzy pozakomórkowej, zwiększając produkcję czynników wzrostowych, oraz jednocześnie wpływa na układ krzepnięcia poprzez wzrost poziomu inhibitora aktywatora plazminogenu (PAI-1), który hamuje fibrynolizę i aktywuje płytki krwi posiadające swoisty dla angiotensyny receptor AT1. Innym działaniem naczyniowym tego czynnika jest wytwarzanie wolnych rodników nadtlenkowych w stanach uszkodzenia śródbłonka oraz indukcja stanu zapalnego poprzez gromadzenie makrofagów, granulocytów kwaso- i zasadochłonnych oraz limfocytów. Jednym z substratów dla angiotensyny jest bradykinina (28,29). Bradyki-

nina w sposób pośredni, poprzez aktywację i uwalnianie prostacykliny, hamuje procesy związane ze skurczem naczyń, aktywacją płytek, proliferacją mięśni gładkich oraz z wytwarzaniem toksycznych rodników nadtlenkowych (30-32). Prostaglandyny (PG) to grupa substancji endogennych, których prekursorem jest kwas arachidonowy uwalniany z fosfolipidów błon komórkowych z udziałem fosfolipazy A2. Do czynników wyzwalających PG należą: mechaniczne uszkodzenie komórki oraz aktywacja przez różnego rodzaju cytokiny, mediatory zapalenia (ADP, bradykininę, trombinę śródbłonkową, białka dopełniacza, wolne rodniki tlenowe czy endoksyny bakteryjne), a także hormon wzrostu (33). W biochemicznej syntezie PG biorą udział cyklooksygenazy: COX-1 i COX-2. Izofорма COX-1 jest odpowiedzialna za syntezę PG biorących udział w utrzymaniu hemostazy i występuje w większości tkanek, COX-2 produkuje PG aktywowane w stanie zapalnym i pojawia się w kłębuszkach nerkowych w określonych regionach mózgowia, płytkach krwi oraz w tkankach oka (34). Do znanych prostaglandyn zaliczane są: PGE2, PGF2, PGD2, PGG2, PGH2. Z prostaglandyny PGH2 pod wpływem syntetazy trombosanu może powstawać tromboksan A2, a syntetaza prostacykliny PGH2 transformuje tę postać PG do prostacykliny PGI2 (32). Przy aktywacji receptora EP1 działanie PG polega na rozszerzaniu naczyń krwionośnych, a kiedy pobudzany jest receptor FP, obserwuje się skurcz naczyniowy. Dodatkowym mechanizmem działania PG jest obniżanie ciśnienia wewnątrzgałkowego poprzez zwiększanie odpływu cieczy wodnistej drogą naczyniówkowo-twardówkową, bez istotnego wpływu na mechanizm odpływu cieczy przez beleczkowanie tęczówkowe (33,34). Tlenek azotu (NO) jest substancją o różnym działaniu w zależności od miejsca syntezy oraz ilości wydzielania. Wytwarzany jest przez śródbłonek naczyń i niektóre zakończenia nerwowe, a endotelialna syntetaza tlenu azotu została wyizolowana ze śródbłonka naczyń spojówki, błony naczyniowej oraz siatkówki. Działanie tej substancji na naczynia związane jest z rozkurczem tętnic w miejscach jego występowania (izofорма NOS-3), głównie poprzez stymulację cyklicznej guanylowej do wytwarzania cGMP, który powoduje rozszerzenie naczyń i hamowanie agregacji płytek, kiedy zmniejsza się wewnątrzkomórkowe stężenie jonów wapnia. Ponadto NO hamuje proliferację komórek mięśni gładkich, ekspresję molekuł adhezyjnych, adhezję monocytów, prowadząc do poprawy funkcji śródbłonka (35). Wykazano udział tlenu azotu w regulacji IOP oraz poprawę przepływu krwi w siatkówce i n. II w przebiegu jaskry (35,36). Obserwowano również zmniejszone wydzielanie tej substancji u chorych na jaskrę, jako wyraz epiteliopatii z tendencją do skurczu naczyniowego, oraz zwiększoną lepkość krwi na obszarze krążenia głowy n. II, być może jest to przyczyna uszkodzenia aksonów (izofорма NOS-1 i NOS-2). Dodatkowo w stanach dysfunkcji śródbłonka obserwowana jest zmniejszona produkcja tlenu azotu, przyczyną tego może być zaburzenie równowagi między napływem jonów wapnia do komórki a aktywacją syntezy tlenu azotu (37).

Przedstawione powyżej informacje potwierdzają udział wielu różnych substancji chemicznych w ogólnej i miejscowej regulacji krążenia okoł- i gałkowego. Należy podkreślić, że w licznych jednostkach chorobowych – zarówno okulistycznych, jak i wielonarządowych, które rozwijają się na podłożu naczyniowym – wiele spośród wymienionych czynników ryzyka może być przyczyną pojawiania się zaburzeń w przepływie krwi, tak w pozagałkowym, jak i w ocznym.

Piśmiennictwo:

1. Kałużny J, Mierzejewski A, Milewski SA, Kałużny JJ: *Badania angiograficzne dna oka*. Volumes, Wrocław 1998, 1-76.
2. Richard GW: *Differentiation of retinal circulation times by videoangiography*. *Ophthalmologica* 1985, 191, 161-163.
3. Riva CE, Grunwald JE, Sinclair SH: *Laser Doppler measurement of relative blood velocity in the human optic nerve head*. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1986, 27, 1706-1712.
4. Riva CE, Grunwald JE, Sinclair SH, Petrig BL: *Blood velocity and volumetric flow rate in human retinal vessels*. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985, 26, 1124-1132.
5. Riva CE, Petrig B: *Blue field entopic phenomenon and blood velocity in the retinal capillaries*. *J Opt Soc Am* 1980, 70, 1234-1238.
6. Urlich WD, Urlich C, Bohne BD, Niederlander C: *Relationship between ciliary perfusion pressure and pattern-reversal visual evoked cortical potentials: an electroencephalo-dynamographic investigation*. *Ophthalmic Res* 1986, 18, 260-264.
7. Weinstein JM, Feman SS, Funsch D, Page RB, Brennan R: *Optic nerve blood flow and its regulation*. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1982, 23, 640-645.
8. Leopold IH: *Autonomic drugs and their influence on choroidal vessel capacity*. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1951, 49, 625-672.
9. Adler FH: *Fizjologia oka*. PZWL, Warszawa 1968, 309-355.
10. Trew DR, Smith SE: *Postural studies in pulsatile ocular blood flow. II. Chronic open glaucoma*. *Br J Ophthalmol* 1991, 75, 71-75.
11. Augustyniak E: *Ultrasonografia dopplerowska pulsacyjna – zastosowanie w okulistyce*. Akad Med w Łodzi, 1992.
12. Fallon TJ, Maxwell D, Kohner EM: *Retinal vascular autoregulation in conditions of hyperoxia and hypoxia using the blue field entopic phenomenon*. *Ophthalmology* 1985, 92, 701-705.
13. Riva CE, Grunwald JE, Petrig BL: *Reactivity of the human retinal circulation to darkness: A laser Doppler velocimetry study*. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1983, 24, 737-740.
14. Harris A: *Ocena ocznego przepływu krwi w jaskrze*. Górnicki Wydawnictwo Medyczne, Wrocław 2002, 27-28.
15. Harris A: *Inhibitory anhidryzy węglanowej. Wpływ na krążenie mózgowie i oczne*. Górnicki Wydawnictwo Medyczne, Wrocław 2003, 23-61.
16. Jabłoński J: *Układ nerwowy współczulny adrenergiczny i jego znaczenie w fizjologii i patologii oka*. *Klin Oczna* 1974, 44, 281-286.
17. Libby P, Egan D, Skarlatos S: *Roles of infectious agents in atherosclerosis and restenosis. An assessment of the evidence and need for future research*. *Circulation* 1997, 96, 4095-4103.
18. Hauschild T, Prute C, Messerli J, Flammer J: *Increased endothelin-1 plasma level in young adults with retinal vascular occlusive diseases*. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2004, 221, 357-359.
19. Kiel JW: *Endothelin modulation of choroidal blood flow in the rabbit*. *Exp Eye Res* 2000, 71, 543-550.
20. MacCumber M, Jampel HD, Snyder SH: *Ocular effects of endothelins*. *Arch Ophthalmol* 1991, 109, 705-709.
21. Modrzejewska M, Karczewicz D, Wilk G: *Use of color Doppler ultrasonography in primary vasospastic syndrome and assessment of ocular blood flow in patients with transient monocular blindness*. *Pol J Radiol* 2007, 72, 9-14.
22. Flammer J, Pache M, Resink T: *Vasospasm, its role in the pathogenesis of diseases with particular reference to the eye*. *Prog Retin Eye Res* 2001, 20, 319-349.
23. Emre M, Orgul S, Gugleta K, Flammer J: *Ocular blood flow alteration in glaucoma is related to systemic vascular dysregulation*. *Br J Ophthalmol* 2004, 88, 662-666.
24. Yoshio T, Masuyama J, Mimori A, Takeda A, Minota S, Kano S: *Endothelin-1 release from cultured endothelial cells induced by sera from patients with systemic lupus erythematosus*. *Ann Rheum Dis* 1995, 54, 361-365.
25. Candido R, Allen TJ: *Haemodynamics in microvascular complications in type-1 diabetes*. *Diabetes Metab Res Rev* 2000, 18, 286-304.
26. Farhar MY, Lavigne MC, Ramvell PW: *The vascular protective effects of estrogen*. *FASEB J* 1996, 10, 615-624.
27. Mariak Z, Rakowski G, Krejza J: *Wpływ estrogenów na naczynia siatkówki oka*. *Klin Oczna* 2005, 107, 401-404.
28. Mendelson ME, Karas RH: *The protective effects of estrogens on the cardiovascular system*. *N Engl J Med* 1999, 340, 1801-1811.
29. Cody RJ: *The integrated effects of angiotensin II*. *Am J Cardiol* 1997, 79, 3-8.
30. Wolf G, Ziyadeh FN, Thaiss F, Tomaszewski J, Caron RJ, Wenzel U et al.: *Angiotensin II stimulates expression of the chemokine RANTES in rat glomerular endothelial cells. Role of the angiotensin type 2 receptor*. *J Clin Invest* 1997, 100, 1047-1058.
31. Harrison DG: *Cellular and molecular mechanisms of endothelial cell dysfunction*. *J Clin Invest* 1997, 100, 2153-2157.
32. Gibbons GH: *Endothelial function as determinant of vascular function and structure: A new therapeutic target*. *Am J Cardiol* 1997, 79, 3-8.
33. Matusiak D, Grabowski R, Czajkowski J: *Analogi prostaglandyn – nowe możliwości leczenia jaskry i nadciśnienia ocznego*. *Okulistyka* 2004, 2, 20-29.
34. Funk CD: *Prostaglandins and leukotrienes: advances in eicosanoid biology*. *Science* 2001, 294, 1871-1875.
35. Gerkowicz M, Kosior-Jarecka E, Koziol-Montewka M: *Rola tlenu azotu w chorobach oka*. *Klin Oczna* 2005, 107, 533-540.
36. Gaciąg Z: *Wpływ terapii hipotensyjnej na strukturę i czynność tętnic*. *Med Dypł* 1998, 3, 9-18.
37. Koss M: *Functional role of nitric oxide in regulation of ocular blood flow*. *Eur J Pharmacol* 1999, 374, 161-174.

Praca wpłynęła do Redakcji 10.01.2011 r. (1260)
Zakwalifikowano do druku 31.03.2012 r.

Adres do korespondencji/ Reprint requests to:
dr hab. n. med. **Monika Modrzejewska**
Klinika Okulistyki PUM
al. Powstańców Wlkp. 72
70-111 Szczecin
e-mail: monika_modrzej@op.pl