

(49)

# Współczesne koncepcje patogenezy jaskrowej neuropatii nerwu wzrokowego

## Present concepts the pathogenesis of glaucomatous optic neuropathy

**Katarzyna Chmielewska**

Z Kliniki Okulistycznej Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Andrzej Stankiewicz

**Summary:** On the basis of review of available literature, the concept of vascular dysregulation, excitotoxicity in the pathogenesis of glaucoma, and influence of intraocular pressure and immunology system on mechanism of glaucomatous optic neuropathy was described.

**Słowa kluczowe:** apoptoza komórek zwojowych siatkówki, dysregulacja naczyniowa, tlenek azotu, endotelina, glutaminian, ekscytotoksyczność.

**Key words:** apoptosis retinal ganglion cells, vascular dysregulation, nitric oxide, endothelin, neurotransmitter glutamate, excitotoxicity.

### Wprowadzenie

Poniższa praca jest próbą poszerzenia oraz usystematyzowania wiadomości z zakresu patomechanizmu jaskry. Przygotowując materiał, korzystano z wyników badań opublikowanych w ostatnich latach, mając nadzieję, że postęp w badaniu mechanizmu jaskrowej neuropatii wyeliminował wiele nietrafionych w przeszłości hipotez i kierunków badawczych.

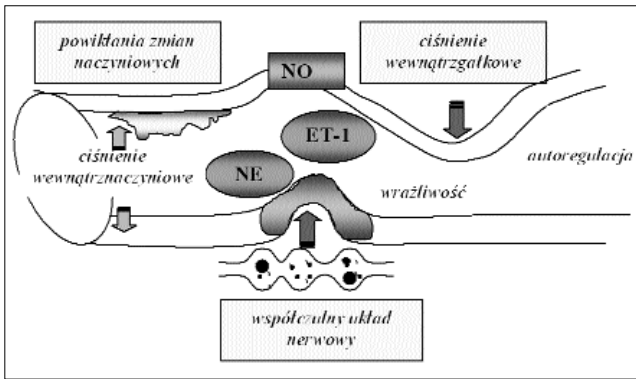
### Czynnik naczyniowy

Obecnie wydaje się oczywiste, że jaskra reprezentuje grupę neuropatii nerwu wzrokowego o różnych patomechanizmach, ale ze wspólnym finałem w postaci śmierci komórek zwojowych siatkówki (RGCs). W XX wieku toczył się spór między przedstawicielami dwóch teorii neuropatii jaskrowej: mechanicznej i naczyniowej. W ostatnich latach, wraz z nowymi metodami badania ocznego przepływu krwi, ponowne zainteresowanie wzbudził wpływ, jaki na proces jaskrowy ma komponenta naczyniowa.

W wielu pracach badawczych wykazano, że ogólnoustrojowa i miejscowa dysfunkcja naczyniowa stanowi bardzo istotny czynnik ryzyka w jaskrze. Schumann i wsp. (11), używając kolorowej ultrasonografii dopplerowskiej u pacjentów z jaskrą przewlekłą otwartego kąta i progresją zmian w polu widzenia, dostarczyli dowodów na znaczenie krążenia pozagałkowego w procesie jaskrowym. Nowe możliwości oceny ilościowej włóscinkowego przepływu ocznego wniosła skaningowa oftalmoskopia laserowa (SLO – scanning laser ophthalmoscope) z zastosowaniem angiografii fluoresceinowej. Metoda ta pozwala na ilościowy pomiar czasu siatkówkowego pasażu tętniczo-żylnego (AVPT – retinal arteriovenous passage time) i czasu naczyniówkowej wymiany krwi (BRT – choroidal blood refreshment time). Wykazano wydłużony BRT u 50% pacjen-

tów z jaskrą normalnego ciśnienia (NPG) i u około 30% pacjentów z jaskrą pierwotną otwartego kąta (POAG). Przeciwnie, siatkówkowy AVPT wydłużony był szczególnie w POAG (3). Wyniki te dowodzą, że siatkówkowy i naczyniówkowy system naczyń wykazuje różnice w różnych typach jaskry. Być może pomiary siatkówkowe są bardziej zależne od ciśnienia wewnątrzgałkowego, a pomiary naczyniówkowe wykazują lepszą korelację z pierwotnymi chorobami naczyń (3). Kumar i Ahuja (4) widzą inną drogę dla czynnika naczyniowego w jaskrze. Studiowali oni związek z uszkodzeniem autonomicznego układu nerwowego. Znaleźli obniżoną aktywność zarówno współczulną, jak i przywspółczulną populacji pacjentów z jaskrą, sugerującą związek z autonomiczną dysfunkcją (ryc. 1).

Ponieważ naczynia oka są stosunkowo łatwe do obserwacji, zwrócono uwagę na miejscowe zmiany naczyniowe, które mogą potwierdzać przypuszczenie, że oczny przepływ krwi jest zaburzony w jaskrze. Są to: zmiany w naczyniach spojówkowych, krwotoczki na tarczy nerwu wzrokowego, zwężenie tętniczek siatkówkowych w głowie nerwu wzrokowego, ochrona warstwy włókien nerwowych w sąsiedztwie naczyń siatkówkowych wewnątrz pierścienia twardówkowego oraz występowanie zmian przypominających gliozę siatkówkową. Jak dotąd nie rozstrzygnięto ostatecznie, czy zmiany naczyniowe są pierwotne, czy wtórne. Jednak wydaje się wątpliwe, by mechaniczne uszkodzenie głowy nerwu wzrokowego mogło wywołać tak subtelne zmiany naczyniowe. Ponadto faktem jest, że hemodynamiczne zmiany wyprzedzają uszkodzenie jaskrowe. Jednocześnie obserwowane są zaburzenia krążenia w innych partiach ciała, szczególnie w naczyniach pozagałkowych, wieńcowych i obwodowych kończyn. Drugim argumentem jest fakt, że zanik nerwu wzrokowego niewywołany ischemią nie powoduje wtórnych zmian w hemodynamice krążenia ocznego.

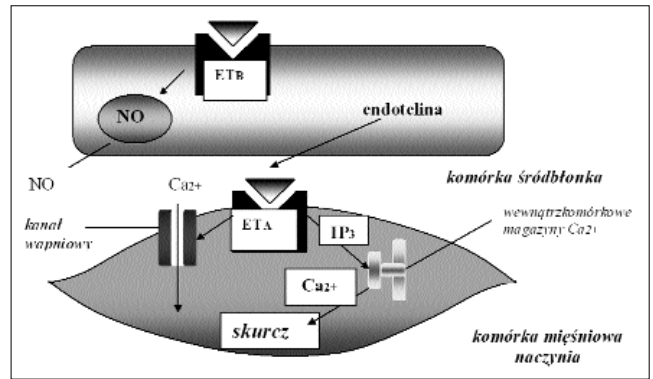


**Ryc. 1.** Czynniki, które zmieniają perfuzję krwi w głowie nerwu wzrokowego. Obok ciśnienia wewnątrzgałkowego, lepkości krwi i ogólnego ciśnienia tętniczego także mechanizmy autoregulacji, tj. krążące i uwalniane miejscowo czynniki wasoaktywne (np. ET-1 – endotelina-1, NE – norepinefryna) oraz spontanicznie uwalniane czynniki wasodylatoryjne (np. NO – tlenek azotu), mogą modyulować miejscowy przepływ w głowie nerwu wzrokowego (według I. O. Heafligera, J. Flammera (3)).

**Fig. 1.** Factors that modify perfusion on the optic nerve head. In addition to intraocular pressure, blood viscosity, and systemic arterial pressure, autoregulatory mechanisms, including the amount of circulating and locally released vasoactive compounds (e. g., ET-1, endothelin-1; NE, norepinephrine) and the spontaneous release of vasodilators (e. g., NO – nitric oxide) could modulate local flow in the optic nerve head.

Generalnie najważniejszą przyczyną niewydolności naczyniowej jest miażdżycza. Jednak chociaż eksperymentalne doświadczenia wykazują, że zmiany miażdżycowe mogą czynić oko bardziej wrażliwym na wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego, to raczej nie odgrywają znaczącej roli w patogenezie jaskry. Dlatego badane są inne aspekty naczyniowej niewydolności. Pierwszy to wpływ ciśnienia tętniczego, a dokładnie ciśnienia perfuzji w gałce ocznej. Wiele badań wykazało związek między uszkodzeniem jaskrowym a układową hipotonią. Obniżenie ciśnienia perfuzji w gałce może wynikać zarówno z podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego, jak i z obniżonego ciśnienia tętniczego krwi. W momencie gdy wartość ciśnienia perfuzji przekracza zakres autoregulacji, następuje miejscowe niedokrwienie. Badany jest związek między hipotonią układową a obserwowanymi klinicznie reakcjami naczyńskurczowymi. Kluczową rolę odgrywa tu wrażliwość na endotelinę (ET-1), najsilniejszy znany czynnik naczyńzwężający. Obserwacje wskazują, że pacjenci z hipotonią układową mają dodatkowo wyższy opór dla przepływu krwi w niektórych naczyniach (ryc. 2).

Dysregulacja naczyniowa może wynikać z wadliwej funkcji komórek śródbłonna naczyń, szczególnie zaburzonej produkcji tlenu azotu NO, silnego czynnika wasodylatoryjnego (ryc. 3). Ponadto dysregulacja naczyniowa może prowadzić do innych następstw niż niedokrwienie. Wiadomo, że komórki glejowe siatkówki są w kontakcie zarówno z komórkami śródbłonna naczyń, jak i z tkanką nerwową. Zaburzenia funkcji śródbłonna mogą wywoływać zmiany w interakcjach między komórkami z efektem końcowym w postaci apoptozy zarówno neuronów, jak i samych komórek glejowych. Hipotezę, że nie tylko niedokrwienie jest czynnikiem uszkodzenia jaskrowego, wydaje się potwierdzać obserwacją, że przednia niedokrwienna neuropatia spowodowana miażdżycą nie prowadzi do charakterystycznych ubytków w tarczy nerwu wzrokowego, podczas gdy niedokrwienie spowodowane przez olbrzymiokomórkowe



**Ryc. 2.** Schemat receptorów endoteliny w naczyniach krwionośnych. W mięśniowce gładkiej naczyń stymulacja receptorów endoteliny (ET<sub>A</sub>) prowadzi do zwiększenia stężenia wapnia wewnątrzkomórkowego i zwięźnienia naczynia. W komórkach śródbłonna niektórych naczyń stymulacja receptorów endoteliny (ET<sub>B</sub>) może aktywować syntazę tlenu azotu (NO<sub>S</sub>), prowadząc do produkcji tlenu azotu (NO) i przemijającego rozszerzenia naczynia. IP<sub>3</sub> – trójfosforan inozytolu (według I. O. Heafligera, J. Flammera (3)).

**Fig. 2.** Scheme of ET<sub>A</sub> and ET<sub>B</sub> endothelin receptors in a blood vessel. On vascular smooth-muscle cells, stimulation of an ET<sub>A</sub> receptor leads to an increase in intracellular calcium (Ca<sub>2+</sub>) and to potent vasoconstriction. On endothelial cells of some vessels, stimulation of ET<sub>B</sub> can activate nitric oxide synthase (NO<sub>S</sub>), leading to nitric oxide (NO) production and transient vasodilatation. IP<sub>3</sub> – inositol triphosphate.

zapalenie tętnic często je wywołuje. Może to być wskazówką, że układ immunologiczny jest także zaangażowany w patogenezę jaskry. Ponadto niezbędne do przeżycia tkanki jest nie tylko wystarczające zaopatrzenie w tlen oraz składniki odżywcze. Konieczne są także prawidłowa ściana naczynia oraz prawidłowa transmisja sygnałów między komórkami i wewnątrz komórek, szczególnie komórek glejowych (3).

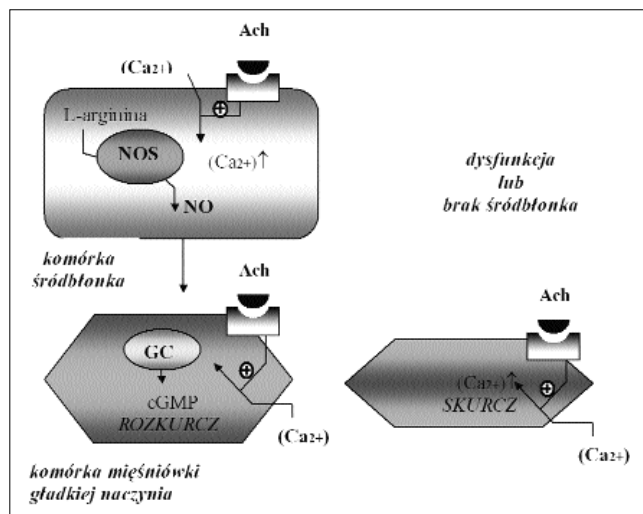
### Czynnik ciśnieniowy

Lepsze zrozumienie hydrodynamiki cieczy wodnistej oraz możliwości farmakologicznego i chirurgicznego kontrolowania IOP są zdaniem wielu specjalistów ważnym przedmiotem badań.

Dysregulacja naczyniowa i ciśnienia wewnątrzgałkowego może występować jednocześnie, gdyż oba procesy są regulowane przez te same czynniki – endotelinę i tlenek azotu. Czynniki te są zaangażowane w produkcję cieczy wodnistej i jej odpływ, regulację ciśnienia tętniczego oraz miejscowe opory w przepływie krwi (ryc. 4).

Bradley i wsp. (1) zaproponowali hipotezę, że siateczka beleczkowania zawiera komórki receptorowe wrażliwe na zwwyżki ciśnienia wewnątrzgałkowego. Poprzez ich siateczkę endoplazmatyczną (ECM) odpowiadają zwiększoną produkcją enzymów – metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej (MMP). Obecnie wiadomo, że MMP aktywnie modulują łatwość odpływu cieczy wodnistej drogą niekonwencjonalną. Autorzy prezentują te mechanizmy jako regulujące zwrótnie homeostazę ciśnienia wewnątrzgałkowego. Jeżeli dowody są prawdziwe, to mogą przynieść interesujące konsekwencje terapeutyczne.

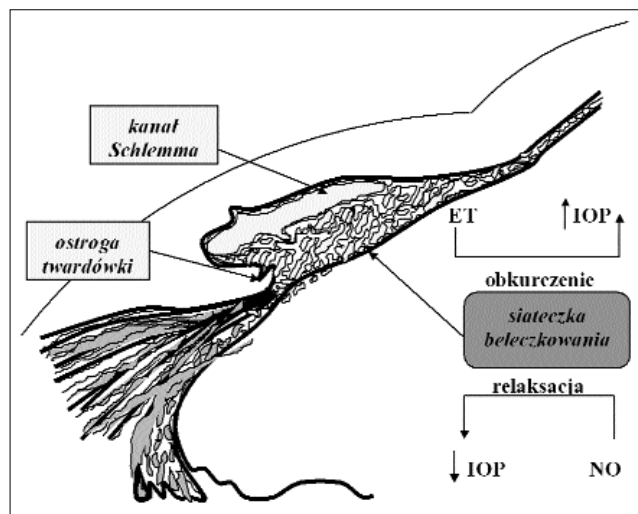
Wiele gatunków używa melatoniny, hormonu wydzielanego przez szyszynkę, w celu regulowania 24-godzinnej aktywności w ramach środowiskowego cyklu światło – ciemność. Interesujące wyniki zaprezentowali w swoich ostatnich badaniach Pintor i wsp. (9) Wykazali, że miejscowe podawanie melatoniny i selektywnych



Ryc. 3. Uproszczony schemat ilustrujący, w jaki sposób brak produkcji NO przez komórki śródbłonna w naczyniach może prowadzić do reakcji naczynioskurczowej. Aktywacja błonowego receptora przez acetylcholinę na powierzchni komórek śródbłonna i miocytów naczyń zwiększa wewnątrzkomórkowe stężenie wapnia ( $Ca_{2+}$ ). Wzrost ten w komórkach śródbłonna stymuluje produkcję tlenku azotu (NO) przez syntazę tlenku azotu ( $NO_3$ ), podczas gdy w komórkach mięśni gładkich indukuje skurcz. W normalnych warunkach relaksacyjny efekt NO przewyższa bezpośredni kurczący wpływ acetylcholiny na komórki mięśni gładkich. W przypadku uszkodzenia śródbłonna brak produkcji tlenku azotu może prowadzić do lokalnej wasospastycznej reakcji. GC – cyklaza guanylowa, cGMP – cykliczny GMP (według I. O. Heafliera, J. Flammera (3)).

agonistów receptora melatoniny MT3 5-methoxycarbonylamino-N-acetyltrypamine powoduje zależne od dawki obniżenie IOP u królików. Efekt melatoniny wydaje się marginalny. Jednakże silna i utrzymująca się redukcja IOP przez **selektywnych agonistów receptora MT3** nie może być ignorowana. Jest możliwe, że różne podtypy receptorów melatoniny różnie wpływają na dynamikę cieczy wodnistej. Potrzebne są dalsze badania, które doprowadzą do wyodrębnienia podtypów receptorów melatoniny zaangażowanych w regulację IOP. Mogą one spowodować stworzenie nowych leków obniżających IOP u pacjentów z jaskrą.

Komórki siateczki beleczkowania i wewnętrznej ściany kanału Schlemma w oku człowieka są zaangażowane w regulację odpływu cieczy wodnistej. Zrozumienie funkcjonalnego udziału tych struktur w odpływie cieczy wodnistej uważane jest za istotny cel w badaniach nad jaskrą. Istnieją dowody sugerujące, że zwiększenie oporu odpływu może być spowodowane przez produkty przemiany wewnątrz komórek siateczki beleczkowania lub w ich sąsiedztwie, zmiany w cytoszkieletcie lub w objętości komórek. Ostatnie odkrycie **aquaporyn**, dużej rodziny białek błonowych, spełniających funkcję wysoce

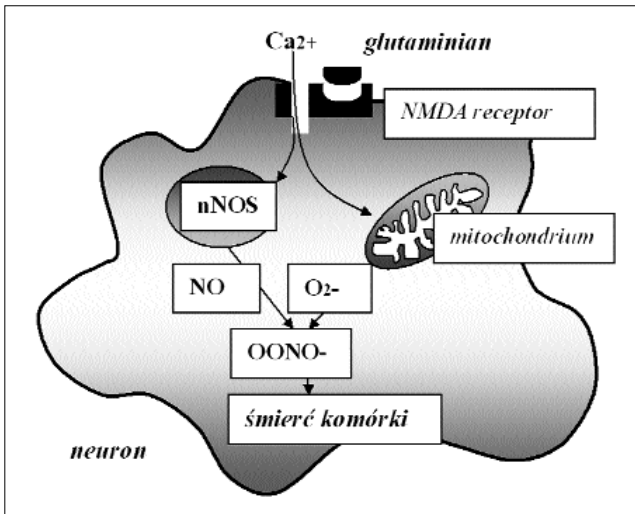


Ryc. 4. Kąt tęczówkowo-rogowkowy i potencjalna rola tlenku azotu NO i endotheliny ET w regulacji ciśnienia śródgałkowego. Z uwagi na posiadanie przez siateczkę beleczkowania właściwości kurczliwych możliwy jest wpływ oporu odpływu cieczy wodnistej przez trabekulum na regulację ciśnienia wewnątrzgałkowego (według I. O. Heafliera, J. Flammera (3)).

Fig. 4. Iridocorneal angle and the potential role of nitric oxide (NO) and endothelin (ET) on intraocular pressure (IOP) regulation. Because of its intrinsic contractile properties the trabecular meshwork is believed to influence aqueous humor outflow resistance and thus to participate in regulation of IOP.

selektywnych kanałów dla cząsteczek wody, zwróciło uwagę naukowców na rolę, jaką odgrywają one w szybkim transporcie wody. W swoim doniesieniu Stamer i wsp. (12) wykazali, że poziom aquaporyny-1 (AQP1) wpływa na spoczynkową objętość komórki. Autorzy ci używali adenowirusów do zmiany poziomu aquaporyn w zawieszynie monoklonalnych komórek siateczki beleczkowania. Przekonywająco zademonstrowali, że AQP-1 reguluje spoczynkową objętość komórek siateczki beleczkowania. Średnia spoczynkowa objętość komórek zakażonych adenowirusem produkującym AQP-1 była o blisko 10% większa niż niezakażonych, podczas gdy średnia objętość komórek zakażonych adenowirusem z antysensowną mutacją dla AQP-1 była o blisko 10% mniejsza niż komórek niezakażonych. Czy oznacza to, że obecność aquaporyn wpływa na odpływ cieczy wodnistej? Trzeba podkreślić, że AQP-1 ulega ekspresji w komórkach śródbłonna kanału Schlemma, a przecież większa część cieczy wodnistej musi przepłynąć poprzez wewnętrzną ścianę kanału Schlemma przez kanały śródbłonowe. Dlatego jest prawdopodobne, że AQP-1 w dużej mierze włączona jest w regulację ruchu cieczy wodnistej.

W normalnych warunkach funkcje życiowe komórek zwojowych podlegają kontroli **neurotropin** (brain-derived neurotrophic factor – BDNF), produkowanych w jądrach mózgu i przenoszonych zwrotnie wzdłuż włókien nerwowych. Przy niedoborze neurotropin uruchamia się mechanizm apoptozy, co wykazali Quigley i wsp. (8) w ostrej doświadczalnej jaskrze u szczurów. Jaskrowa neuropatia zwykle jest związana z podwyższonym IOP. Ricard i wsp. (10) wykazali, że astrocyty głowy tarczy nerwu wzrokowego odpowiadają na ciśnienie wewnątrzgałkowe za pośrednictwem ciśnieniowrażliwych mechanoreceptorów na powierzchni komórki poprzez zwiększoną ekspresję cząstek adhezyjnych komórek nerwowych – **izoforma NCAM-180**. Są to śródbłonowe białka, które pośredniczą w adhezji i migracji komórek. Ekspresja izoformy NCAM-180 rośnie w astrocy-



Ryc. 5. Apoptoza neuronu indukowana nadmierną aktywacją błonowego receptora NMDA przez glutaminian. Aktywacja receptora NMDA stymuluje produkcję dużej ilości tlenku azotu (NO) przez neuronalną syntazę tlenku azotu (nNOS) i produkcję wolnych rodników nadtlenkowych ( $O_2^-$ ) w mitochondrium. W reakcji z anionem nadtlenkowym NO tworzy bardzo toksyczny związek peroxynitrat ( $OONO^-$ ), który powoduje śmierć komórki przez apoptozę (według I. O. Heffliger, J. Flammera (3)).

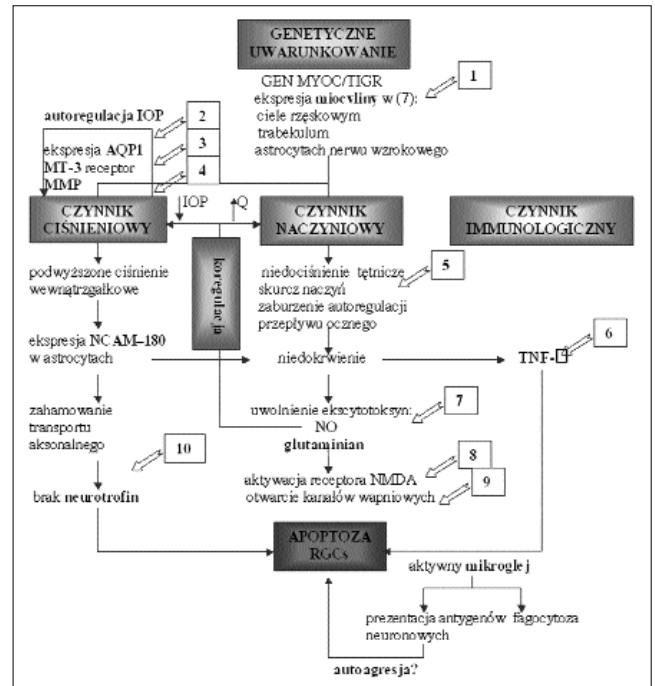
Fig. 5. Neuronal apoptosis induced by activation of an N-methyl-D-aspartate (NMDA) membrane receptor by glutamate. Activation of NMDA receptor stimulates production of large quantities of nitric oxide (NO) by neuronal nitric oxide synthase (nNOS) and production of the free radical superoxide anion in mitochondria. By reacting with superoxide anion ( $O_2^-$ ), NO forms the very toxic compound peroxynitrite ( $OONO^-$ ), which triggers cell death by apoptosis.

tach w jaskrowych tarczach nerwu wzrokowego i jest stymulowana przez podwyższone IOP. Ponieważ cząstki te oddziałują z cytoskieletem poprzez rozszerzony cytoplazmatyczny koniec, selektywny i przemijający wzrost NCAM-180 w astrocytach głowy nerwu wzrokowego może być związany z ich migracją i może prowadzić do przebudowy strukturalnej głowy nerwu wzrokowego w jaskrze. Być może wzmocniona ekspresja cząstek adhezyjnych w komórkach glejowych jest korzystna dla ochrony włókien nerwowych przed uszkodzeniem przez podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe. Jednak po przekroczeniu granicy tolerancji astrocyty mogą same uciskać na włókna nerwowe, prowadząc do przerwania transportu aksonalnego. Zaburzenie krążenia aksoplazmy może pierwszoplanowo objawiać się we włóknach grubych, szybko przewodzących impulsy nerwowe. Taki mechanizm mógłby tłumaczyć selektywną utratę komórek zwojowych M w siatkówce jaskrawej.

### Czynniki neurodegradacji

Podczas gdy jedni naukowcy badają wpływ ocnego przepływu krwi w jaskrze, inni studiują złożoną sekwencję zdarzeń, które prowadzą od początkowych uszkodzeń do finałowej apoptozy komórek zwojowych siatkówki. Najbardziej intensywnie badane czynniki tego szlaku to **glutaminian (GLU)**, **tlenek azotu (NO)** i **czynnik martwicy nowotworów (TNF- $\alpha$ )**.

Glutaminian jest neurotransmiterem w różnych siatkówkowych neuronach, łącznie z komórkami dwubiegunowymi. Wydzielany pod wpływem czynników fizjologicznych, jest oczywiście nietoksyczny, ponieważ istnieje zwrotny transport GLU zewnątrzkomórkowego



Ryc. 6. Patomechanizm neuropatii jaskrawej i możliwości ingerencji terapeutycznej: 1) wyłączenie lub neutralizacja defektywnych genów, inhibitory czynników transkrypcji miocyliny, 2) blokery aquaporyn, 3) selektywni agonści recep. MT-3, 4) prostaglandyny, 5) leki naczyniowe, 6) przeciwciała neutralizujące TNF- $\alpha$ , etanercept (Enbrel), 7) inhibitory syntazy NO, 8) blokery receptora NMDA, 9) blokery kanałów wapniowych, 10) wektory wirusowe z DNA kodujące czynniki wzrostu.

Fig. 6. Pathomechanism of glaucomatous optic neuropathy and possibilities medical therapy: 1) switching off or neutralization defective genes, myocilin transcription inhibitors, 2) AQP-1 blockers 3) selective agonists for the MT-3 receptor, 4) prostaglandins, 5) vascular drugs, 6) neutralizing antibody against TNF- $\alpha$  etanercept (Enbrel), 7) inhibitors of nitric oxide synthase, 8) antagonists of NMDA receptors, 9) calcium-channel blockers, 10) viral genomes with trophic factors.

z powrotem do komórki, szczególnie do komórek Müllera. Udowodniono, że podwyższone dwukrotnie stężenie GLU w ciele szklistym jest toksyczne dla komórek zwojowych siatkówki. Podnoszone jest pytanie o mechanizm odpowiedzialny za podwyższony poziom GLU w szklistej pacjentów z jaskrą. Istnieje kilka możliwych źródeł GLU, z których najważniejsze jest mechaniczne lub niedokrwiennie uszkodzenie błon komórkowych neuronów i uwolnienie wewnątrzkomórkowego GLU, który może zwrótnie dodatkowo zwiększać ich uszkodzenie. Ponadto czynnik chorobowy może zaburzać tylko funkcję i powodować depolaryzację neuronów presynaptycznych, a w konsekwencji – niekontrolowane uwolnienie neurotransmitera. Zaburzony może być także wychwyt zwrótny GLU przez komórki glejowe i neurony. Wykazano, że kwas arachidonowy uwalniany z błonowych fosfolipidów może konkurować z GLU w zwrótnym transporcie do komórki. W tym samym mechanizmie wolne rodniki generowane przez hipoksję mogą hamować ten transport w astrocytach i komórkach Müllera. Dlatego dysfunkcja głównie komórek glejowych może prowadzić do śmierci komórek zwojowych. Unikalna organizacja komórek Müllera w specjalnej tkance nerwowej, jaką jest siatkówka, odgrywa istotną rolę w ochronie neuronów przed akumulacją zewnątrzkomórkowego GLU. Pierwotne uszkodzenie tych komórek może teoretycznie występować w jaskrze (ryc. 5).

Nascar i wsp. (6) wykazali, że **nośniki i/ lub receptory GLU są uszkodzone** w jaskrze. Zauważyli, że oczy jaskrowe mają obniżone poziomy zarówno nośników glutaminianu GLU – EAAT-1 (excitatory amino acid transporter-1), jak i podtypu receptora dla glutaminianu NMDA R1 (N-methyl-D-aspartate R1), podczas gdy podawany w iniekcjach czynnik wzrostu GDNF (glial-derived neurotrophic factor) zwiększa ich poziomy. Odkrycia te sugerują, że brak EAAT-1 w jaskrze może prowadzić do zwiększonego poziomu glutaminianu w jaskrowej szklisce i do kompensacyjnego downregulation receptorów NMDA-R1. GDNF zwiększa poziom zarówno EAAT-1, jak i NMDA-R1, co może znaleźć terapeutyczne zastosowanie w leczeniu jaskry.

Neufeld i Liu (5) wykazali, że **indukowana syntaza NO (NOS-2)** obecna jest w nadmiarze w głowie nerwu wzrokowego pacjentów z przewlekłą jaskrą otwartego kąta w aktywnych astrocytach w regionie przedbłazzkowym i błazkowym. Odkrycia te sugerują, że aktywne astrocyty w głowie nerwu wzrokowego mogą odgrywać istotną rolę w miejscowej neurotoksyczności w stosunku do aksonów komórek zwojowych siatkówki przez indukowanie ekspresji NOS-2, a w rezultacie – nadmiernej produkcji NO, który jest źródłem wolnych rodników. Wykazano, że u pacjentów po ostrym napadzie jaskry zamkniętego kąta (AACG) poziom NO w cieczy wodnistej jest znacząco wyższy niż u pacjentów operowanych z powodu zaćmy. Ponadto średni poziom NO w szklisce pacjentów z AACG jest wyższy niż w komorze przedniej. Nie ma natomiast korelacji między ciśnieniem wewnątrzgałkowym a poziomem NO. Jest możliwe, że pacjenci z AACG mogą stymulować reakcję zapalną do indukowania wyższego poziomu NO w ich oczach w celu obniżenia ciśnienia wewnątrzgałkowego. Z drugiej strony nadmiar NO, który jest źródłem wolnych rodników, może powodować neurodegradację aksonów komórek zwojowych siatkówki i w konsekwencji apoptozę neuronów.

### Czynnik immunologiczny

Wiele badań poświęconych jest zaangażowaniu układu immunologicznego w zaburzenia neurodegeneracyjne. Tezel i wsp. (15) opublikowali badania nad TNF- $\alpha$  i jego receptorem w siatkówce oczu zdrowych i jaskrowych. Informują oni o zwiększonej ekspresji markerów takich jak TNF- $\alpha$  i jego receptor (TNF- $\alpha$ -R-1). Te dwa markery odzwierciedlają odpowiedź zapalną, która odpowiednio zmienia zdolność tkanki do przeżycia lub walki z uszkodzeniem. TNF- $\alpha$  bezpośrednio prowadzi do śmierci RGCs, bez wcześniejszego uszkodzenia ich aksonów. Przyłącza się on do swojego receptora i indukuje apoptozę, formę zaprogramowanej śmierci komórki. Wykazano wyższy poziom TNF- $\alpha$  w komórkach glejowych w oczach z jaskrą, szczególnie w komórkach Müllera, podczas gdy receptor TNF- $\alpha$  znajduje się w komórkach zwojowych i innych komórkach siatkówki. Wyniki te są zgodne ze zmianami występującymi w siatkówce w jaskrze, dlatego mogą odnosić się do mechanizmu śmierci RGCs. Jednakże nie ma dowodu, że mechanizm ten powoduje jaskrę. Może on jednak być rezultatem jaskry. Niemniej jednak są to ważne badania i ułatwiają nasze rozumienie śmierci RGCs w tej prowadzącej do ślepoty chorobie. Tezel G. i Wax M. B. (14) badali także *in vitro* efekt symulowanego niedokrwienia i wzrostu ciśnienia hydrostatycznego na wspólną hodowlę komórek glejowych i komórek zwojowych siatkówki. Wykazali, że pod wpływem tych czynników komórki glejowe wydzielają TNF- $\alpha$  i inne szkodliwe czynniki takie jak NO. TNF- $\alpha$  i NO prowadzą apoptozę, a proces ten jest

redukowany w 2/3 po podaniu przeciwciał neutralizujących TNF- $\alpha$  lub inhibitorów syntazy NO. Jest więc prawdopodobne, że jaskra jest zarówno chorobą spowodowaną dysfunkcją komórek glejowych, jak i jedną z chorób degeneracyjnych neuronów. Być może TNF- $\alpha$  jest długo poszukiwanym związkiem, który łączy dwie teorie: mechaniczną i niedokrwinną. Zahamowanie TNF- $\alpha$  może okazać się skuteczną formą neuroprotekcji w jaskrze. Autorzy chcą przeprowadzić małą kliniczną próbę z etanerceptem (Enbrel) u pacjentów, którzy mają progresję choroby pomimo maksymalnego obniżenia ciśnienia.

Yuan i Neufeld (16) badali mikroglej w głowach nerwów wzrokowych u pacjentów z jaskrą i porównywali wyniki z uzyskanymi w zdrowej grupie kontrolnej. W obu grupach znaleźli mikroglej, lecz także znaczące różnice w stadium jego aktywności. Znaleźli także trombospondynę, która może być markerem fagocytozy mikrogleju. Mikroglej uważany jest powszechnie za rezydujące makrofagi, które pełnią funkcję ochronną dla ośrodkowego układu nerwowego. Jednakże ich główna rola jest nadal przedmiotem dyskusji. Niepodważalne wydaje się, że w jaskrowych tarczach nerwu wzrokowego mikroglej staje się aktywny, fagocytuje materiał zewnątrzkomórkowy i produkuje cytokiny i enzymy, które mogą zmieniać macierz zewnątrzkomórkową. Ponieważ włókna komórek zwojowych siatkówki biegną poprzez mikroglej, może on stanowić przyczynę uszkodzenia aksonów obserwowaną w jaskrze. Jednakże znaleziska te mogą być rezultatem zmian toczących się w aksonach w tym obszarze. Pytanie – co jest pierwotne, a co wtórne? (ryc. 6)

Stankiewicz (13) zwraca uwagę na komórki o charakterze nie-neuronowym, towarzyszące aksonom komórek zwojowych. Komórki te mogą być zaangażowane w proces jaskrowy. Makroglej, reprezentowany przez astrocyty, pełni funkcję izolacyjną i podporową – rodzaj kleju tkankowego – oraz odżywczą poprzez magazynowanie glikogenu, inaktywuje neuroprzekazniki, bierze udział w odpowiedzi immunologicznej oraz reguluje napięcie między siatkówką a ciałem kolankowatym bocznym. Czy istotną rolę odgrywa tu synteza NO, który jak wiadomo ma właściwości relaksacyjne? Ciekawe, że astrocyty występują również w przydanie naczyń i oponie miękkiej. Ich wypustki przebiegające wzdłuż osi nerwu tworzą glejową błonę graniczną, pobudzają komórki śródbłonna do tworzenia **bariery krew – nerw**. Czy niewydolność tej bariery może powodować uszkodzenie *vasa nervorum* i obserwowane na tarczy nerwu wzrokowego płomykowate krwotoczki? W ostatnich latach stwierdzono, że astrocyty nerwu wzrokowego mają po pobudzeniu zdolność prezentowania antygenów limfocytom T, czyli należą do grupy komórek kompetentnych immunologicznie klasy MCH-1. Właściwości tej nie posiadają oligodendrocyty. Być może przerwanie bariery krew – nerw prowadzi do reakcji autoagresji przeciwko antygenom włókien nerwu wzrokowego. Czy lokalizacja tych komórek w regionie przedbłazkowym tłumaczy charakterystyczne ubytki w polu widzenia?

### Podsumowanie

Jaskrowy zanik tarczy nerwu wzrokowego to jedynie rozpoznawanie mikroskopowe, ponieważ jaskrowo zmieniona głowa nerwu wzrokowego jest finałowym efektem procesów chorobowych. Klinicznie przybierać może różne formy, to tylko kwestia czasu i dynamiki zmian – od jaskry tzw. fizjologicznej do ostrej jaskry z ekstremalnie podwyższonym ciśnieniem śródgałkowym. Przez pojęcie jaskry fizjologicznej rozumiem związany z wiekiem ubytek komórek zwojowych siatkówki. Wiadomo, że co roku ubywa ich ok. 5 tys. na

drodze apoptozy. Prosta kalkulacja: w 50. roku życia ginie ok. 250 tys., co stanowi ponad 20%. Stąd konieczność stosowania norm wiekowych do oceny tarczy nerwu wzrokowego. Badając tarczę nerwu wzrokowego, widzimy dopiero skutki procesu jaskrowego – zmiany organiczne w aksonach nerwu wzrokowego. Z samej natury następstwa przyczyny i skutku diagnozowanie jaskry na podstawie zmian w tarczy nerwu wzrokowego wydaje się spóźnione. To tak jakby stawiać rozpoznanie choroby niedokrwiennej serca na podstawie rozległości obszaru martwicy mięśnia sercowego, do którego doprowadziła. Zastosowanie perymetrii statycznej to jeszcze większe opóźnienie, ponieważ musi ulec uszkodzeniu ok. 40% włókien nerwowych, aby miało to swoje odzwierciedlenie w statycznym polu widzenia – tzw. jaskra przedperymetryczna. Dlatego ważne jest znalezienie takich markerów neuropatii jaskrowej, których oznaczenie pozwoliłoby wcześniej, obiektywnie i ilościowo ocenić stopień zaawansowania tej choroby.

**PIŚMIENNICTWO:** 1. Bradley J. M. B. et al.: *Effects of mechanical stretching on trabecular matrix metalloproteinases*. Investigative Ophthalmology and Visual Science, 2001, 42, 1505-1513. 2. Chio et al.: *Elevated Nitric Oxide Level in Aqueous Humor of Patients with Acute Angle-Closure Glaucoma*. Ophthalmologica, 2001, 215, 108-112. 3. Haefliger I. O., Flammer J.: *Nitric Oxide and Endothelin in the Pathogenesis of Glaucoma*. Lippincott-Raven Publisher, Philadelphia, 1998. 4. Kumar R et al.: *A study of changes in the status of autonomic nervous system in primary open angle glaucoma cases*. Indian Journal of Medical Sciences, 1999. 5. Liu B., Neufeld A. H.: *Expression of nitric oxide synthase-2 (NOS-2) in reactive astrocytes of the human glaucomatous optic head*. GLIA, 2000, Vol. 30, Issue 2, 178-186. 6. Nascar R. et al.: *Concurrent downregulation of a glutamate transporter and receptor in glaucoma*. Investi-

gative Ophthalmology and Visual Science, 2000, 41, 1945-1952. 7. O'Brien E. T., Ren X. O., Wang Y.: *Localization of myocilin to the golgi apparatus in Schlemm's canal cells*. Investigative Ophthalmology and Visual Science, 2000, 41, 3420-3428. 8. Quigley N. A. et al.: *Retrograde axonal transport of BDNF in retinal ganglion cells is blocked by acute IOP elevation in rats*. Investigative Ophthalmology and Visual Science, 2000, 41, 3460-3466. 9. Printor et al.: *Involvement of melatonin MT (3) receptors in the regulation of intraocular pressure in rabbits*. European Journal of Pharmacology, 2001, 30 March, Vol. 416, Issue 3, 251-254. 10. Ricard C. S. et al.: *Selective expression of neural cell adhesion molecule (NCAM) -180 in optic nerve head astrocytes exposed to elevated hydrostatic pressure in vitro*. Molecular Brain Research, 2000, Vol. 81, Issues 1-2, 62-79. 11. Schumann et al.: *Interocular difference in progression of glaucoma correlates with interocular differences in retrobulbar circulation*. American Journal of Ophthalmology, 2000, Vol. 129, Issue 6, 728-733. 12. Stamer W. D. et al.: *Expression of aquaporin-1 in human trabecular meshwork cells: role in resting call volume*. Investigative Ophthalmology and Visual Science, 2001, 42, 1803-1811. 13. Stankiewicz A.: *Neurookulistyka regres czy nadzieja? Okulistyka polska początku XXI wieku*, Oftal Sp. z o. o., Warszawa, 2002, 112-121. 14. Tezel G., Wax M. B.: *Increased production of TNF- $\alpha$  by glial cells exposed to simulated ischemia or elevated hydrostatic pressure induces apoptosis in cocultured pental ganglion cells*. Journal of Neuroscience, 2000, 20, 8693-8700. 15. Tezel G. et al.: *TNF- $\alpha$  and TNF- $\alpha$  receptor-1 the retina of normal and glaucomatous eyes*. Investigative Ophthalmology and Visual Science, 2001, 42, 1787-1794. 16. Yuan L, Neufeld A. H.: *Activated microglia in the human glaucomatous optic nerve head*. Journal of Neuroscience Research, 2001, Vol. 64, Issue 5, 523-532.

Praca wpłynęła do Redakcji 20.02.2003 (190).

Adres do korespondencji (Reprint requests to):  
lek. med. Katarzyna Chmielewska  
Klinika Okulistyczna Wojskowego Instytutu Medycznego  
ul. Szaserów 128  
00-909 Warszawa