

-5-dwufosforan (ADP), czynnik aktywujący płytki (PAF), trombina, epinefryna, dopełniacz, endotoksyny bakteryjne i inne, natomiast *in vivo* – kolagen. Wskutek działania tych związków serotonina i inne substancje uwalniają się z płytki do krwi obwodowej (10).

Z kolei, w wyniku aktywacji przez serotoninę receptora 5-HT₂ zlokalizowanego na powierzchni płytek krwi ludzkiej dochodzi do zmian morfologicznych (zmiana kształtu płytki, odwracalna agregacja) i uwolnienia zawartości ziarnistości płytkowych, w tym 5-HT, na zewnątrz. Jej interakcja z produktami metabolizmu kwasu arachidonowego (tromboksanu A₂ i endoperoxydaz prostaglandyn) oraz innymi związkami w konsekwencji prowadzi do potęgowania agregacji (4, 10). U ludzi zdrowych sama serotonina wywołuje odwracalną agregację miernego stopnia, jednakże silnie potęguje działanie innych substancji agregujących, takich jak ADP czy kolagen. U osób chorych, np. w cukrzycy, szczególnie powiklanej mikroangiopatią, obserwuje się znaczny wzrost wrażliwości płytek na czynniki agregacyjne, w tym serotoninę, a także zwiększone tendencje do zakrzepic (4, 9, 26, 28, 29).

Serotonina – naczyńia

In vivo działanie serotoniny na ciśnienie tętnicze krwi jest trójfazowe (4, 10). Początkowo występuje silne i krótkotrwałe obniżenie ciśnienia tętniczego będące wynikiem nagłej bradykardii, związane z pobudzeniem receptorów 5-HT₃ zlokalizowanych na zakończeniach doprowadzających nerwu błędnego. W drugiej fazie dochodzi do obkurczenia naczyń, wzrostu oporu obwodowego, podwyższenia ciśnienia tętniczego i zwiększenia rzutu serca. Działanie to uwarunkowane jest pobudzeniem receptorów 5-HT₂ zlokalizowanych w mięśniówce głównie dużych naczyń doprowadzających. Ostatnią fazą działania serotoniny jest pobudzenie receptorów 5-HT₁, przedłużony efekt hypotensyjny będący wynikiem obniżenia oporu obwodowego wskutek rozkurcu mięśniówki naczyń z towarzyszącym obkurczeniem naczyń płucnych i zmniejszeniem rzutu serca (10).

W warunkach fizjologicznych serotonina powoduje skurcz jednych naczyń krwionośnych – dużych tętnic i żył, a rozkurcz innych naczyń oporowych (4, 10, 32). Zazwyczaj procesy te pozostają w dynamicznej równowadze. W stanach patologicznych, takich jak nadciśnienie, miażdżyca, cukrzyca, utrata integralności śródbłonki naczyń oraz w sytuacjach wstrząsów, jak ożębienie czy niedotlenienie, dochodzi do zaburzeń w procesach magazynowania i transportu omawianej aminy prowadzących do zakłóceń homeostazy. W stanach tych uzyskuje przewagę kurczące działanie serotoniny na naczynia krwionośne (10). Rola serotoniny w patomechanizmie szeregu powikłań zakrzepowo-zatorowych pozostaje jednak do końca nie wyjaśniona. Sugeruje się przy tym zarówno udział ośrodkowych mechanizmów serotonergicznych, jak też działanie obwodowe. Kluczową implikacją opisanego zjawiska jest zastosowanie u ludzi ketanseryny – antagonisty receptora 5-HT₂ (32). Także użycie agonistów ośrodkowego i obwodowego receptora serotoninowego 5-HT₁ – zarówno u zwierząt doświad-

czalnych, jak w obserwacjach klinicznych u ludzi potwierdzają tę sugestię (4, 32).

Serotonina – OUN

Od szeregu lat utrzymuje się ogromne zainteresowanie serotoniną w odniesieniu do funkcji tkanki nerwowej, a zwłaszcza czynności mózgu. Dane te są bardzo szerokie i już dziś możemy powiedzieć, iż amina spełnia istotną rolę w procesach przyjmowania pokarmu i picia, bólu, snu, a także w szeregu stanów patologicznych, takich jak depresje, lęk, schizofrenia czy choroba Alzheimera. Badania ostatnich lat zajmują się także znaczeniem poszczególnych typów receptorów serotoninowych w fizjologii i patologii tkanki nerwowej oraz poszukiwaniem ich selektywnych agonistów i antagonistów. Problemy te szczególnie zostały opisane już poprzednio (33).

Serotonina – oko

W materiałach szkoleniowych amerykańskiej akademii okulistycznej na rok 1992-1993 wśród neuro mediatorów oka nie wymienia się jeszcze serotoniny. Jednakże zebrane przez nas dane z piśmiennictwa wskazują, iż amina ta niewątpliwie jest mediatorem, który spełnia istotną rolę w fizjologii i patologii widzenia. Już w roku 1965 Tammisto zaobserwował silny skurcz naczyń siatkówki u szczurów, którym podano dożylnie serotoninę (34).

W niespełna 10 lat później Chiang (6) również podając dożylnie 5-HT wykazał u psów wzrost ciśnienia śródgałkowego (IOP). Z kolei Moro i wsp. (22) podając doszkliskowo prekursor serotoniny wywołali krótkowzroczność. Natomiast Palkama i wsp. (27) przez podanie królikowi serotoniny do przedniej komory oka wywołali wzrost IOP. Kilka lat później Krootilla i wsp. (15) potwierdzili efekty obserwowane przez Moro i wsp. (22), a ponadto wykazali, iż są one blokowane przez ketanserynę – selektywny bloker receptorów serotoninowych 5-HT₂. W tym samym czasie oraz w latach następnych opisano obecność neuronów serotonergicznych w ciele rzęskowym żaby, świnki morskiej (25) i królika (35). Ostatnie pięćolecie pozwoliło na wykazanie obecności receptorów 5-HT_{1A} i 5-HT₂ w ciele rzęskowym królika i człowieka (2, 16, 23, 24), a także receptorów 5-HT₃ w siatkówce ssaków (3). Tak więc już te obserwacje wskazują na obecność oraz istotny udział serotoniny w funkcji oka. Potwierdzeniem tej sugestii są dalsze obserwacje związane z rozwojem technik analitycznych. Między innymi niezmiernie istotnym było:

- wykazanie obecności 5-HT w cieczy wodnistej w stężeniu 10-50 ng/ml (19),
- wykazanie w oku enzymów syntetyzujących i metabolizujących serotoninę 5-hydroksylazy tryptofanu, monoaminooksydazy i N-acetylotransferazy (19, 20, 39),
- wykazanie serotoniny i jej receptorów w siatkówce (3, 23, 41),
- zaobserwowanie zdolności komórek amakrynowych i ciała rzęskowego do wychwytu i magazynowania serotoniny (36, 37, 39),

e) wykazanie skuteczności farmakologicznej agonistów i antagonistów receptorów 5-HT w oku u ludzi i zwierząt doświadczalnych (1, 5, 7, 8, 14, 17, 21, 42). Zebrane powyżej dane wskazujące między innymi na obecność enzymów syntetyzujących, rozkładających oraz receptorów, a także wykazanie obecności samej aminy, potwierdzają przypuszczenie, iż serotonina spełnia wszystkie warunki odpowiadające definicji neuromediatora w oku.

Serotonina – oko – fizjologia

Dotychczasowe dane z piśmiennictwa, w tym i te przytoczone powyżej, wskazują na niezmiernie istotny udział serotoniny w prawidłowej czynności narządu wzroku (21). Wprawdzie do dnia dzisiejszego nie udowodniono bezpośredniej roli serotoniny w funkcji siatkówki poza tym, iż jest ona źródłem syntezy melatoniny (23), to jednak aktualne dane świadczą co najmniej o jej udziale w mechanizmie regulacji uwalniania innych znanych mediatorów obecnych w siatkówce, a zwłaszcza: noradrenaliny, kwasu gamma-amino-masłowego czy acetylocholino. Badania Gotherta i wsp. (12) jednoznacznie wykazały udział 5-HT w regulacji szeregu układów transmisyjnych w OUN, w tym także na zakończeniach nerwowych obecnych w siatkówce. Stymulacja tych zakończeń przez serotoninę hamuje uwolnienie wszystkich obecnych mediatorów. Dobrze udokumentowany wydaje się też wpływ serotoniny na ciało rzęskowe i udział jej w regulacji ciśnienia śródgałkowego (2, 21). Także ruchy galek ocznych w czasie snu paradoksalnego (REM) związane są z aktywacją ośrodkowego układu serotonergicznego, bowiem podanie leków blokujących ten układ (desimipramina, sertralina) stan ten hamuje (31).

Serotonina – oko – patologia

Wzrost stężenia serotoniny zarówno w osoczu, jak też w samym oku (w ciele szklistym lub płynie komorowym) prowadzić może do istotnego zaburzenia procesów widzenia. I tak – znaczny i długotrwały wzrost serotoniny w osoczu obserwowany u osób chorych na cukrzycę ściśle wiąże się z natężeniem zmian powstających na dnie oka, a objawiających się w postaci retinopatii cukrzycowej (28, 29). Zmiany wywołane przez serotoninę związane są z jednej strony z bezpośrednim, długotrwałym, kurczącym działaniem tej aminy na naczynia siatkówki (pierwszy etap), z drugiej zaś ze zwiększoną proliferacją fibroblastów i stwardnieniem ściany naczyń (w drugim etapie).

Wzrost syntezy serotoniny przez nabłonka siatkówki (11) może doprowadzić do zahamowania transmisji nerwowej i utraty zdolności widzenia, z drugiej zaś strony – do narastania ciśnienia śródgałkowego i jaskry. Wydaje się, że serotonina może być czynnikiem patogenetycznym także w innych postaciach jaskry. Wreszcie – wzmożona aktywacja płytek krwi wraz z nadciśnieniem prowadzić może do aktywacji procesów zakrzepowych, w tym zatorów tętnicy środkowej siatkówki oraz zakrzepicy żyłnej. Dlatego też przyjmuje się, iż podwyższony poziom serotoniny w osoczu jest jednym z markerów tejże zakrzepicy (9, 40).

Podsumowanie

Z przedstawionych danych wynika, że serotonina występując w ośrodkowym układzie nerwowym, we krwi oraz w oku może na różnych piętrach i w różny sposób (pośrednio lub bezpośrednio) wpływać na mechanizmy odpowiedzialne za proces widzenia. Zaburzenia syntezy, magazynowania lub eliminacji tej aminy mogą stać się przyczyną szeregu schorzeń gałki ocznej, zwłaszcza takich jak jaskra czy zakrzepica tętniczo-żylna. Ocena zachowania się układu serotonergicznego oka w przypadku trudności diagnostyczno-terapeutycznych wydaje się więc jak najbardziej wskazana. Innym niezmiernie istotnym z praktycznego punktu widzenia, jest problem skuteczności szeroko stosowanych w okulistyce leków blokujących receptory beta-adrenergiczne (18). Otóż należy pamiętać, iż leki te posiadają złożony mechanizm działania. Ich efekty związane są nie tylko z blokadą receptorów beta, ale także z blokadą receptorów serotoninowych 5-HT₂ (18, 33). Obserwacje te winny być wykorzystane w praktyce, bowiem jak wynika z przedstawionych danych, skuteczność leków blokujących receptory beta adrenergiczne można zwiększyć podając równocześnie związki blokujące receptory serotoninowe typu 5-HT₂.

Reasumując, należy stwierdzić, iż zebrane wyniki badań nad serotoniną, jej receptorami oraz związkami modyfikującymi aktywność układu serotonergicznego w oku znacznie poszerzają naszą wiedzę na temat ich znaczenia w fizjologii i patologii oka.

Piśmiennictwo

- Barnett N.L., Osborne N.N.: *The effect of serotonin on the rabbit isolated iris sphincter muscle*. Curr. Eye Res., 1993, 12, 665-673.
- Barnett N.L., Osborne N.N.: *The presence of serotonin (5-HT₂) receptors negatively coupled to adenylate cyclase in rabbit and human iris/ciliary processes*. Exp. Eye Res., 1993, 57, 209-216.
- Brunken W.J., Jin X.T.: *A role of 5-HT₃ receptors in visual processing in the mammalian retina*. Vis. Neurosci., 1993, 10, 511-522.
- Buczko W.: *Serotonina – płytki krwi, naczyńia*. Acta Haematol. Pol., 1994, 25, 61-65.
- Chang F.W., Burke I.A., Potter D.E.: *Mechanism of the ocular hypotensive action of ketanserin*. J. Ocular Pharmacol., 1985, 1, 137-147.
- Chiang T.S.: *Effects of intravenous infusions of histamine, 5-hydroxytryptamine, bradykinin and prostaglandins on intraocular pressure*. Arch. Int. Pharmacodyn., 1974, 207, 131-138.
- Chiou G.C., Li B.H.: *Ocular hypotensive actions of serotonin antagonist-ketanserin analogs*. J. Ocul. Pharmacol., 1992, 8, 11-21.
- Costagliola C., Scibelli G., Fasano M.L., Ferrara L.A., Mastropasqua L.: *Effects of oral ketanserin administration on intraocular pressure in glaucomatous patients*. Exp. Eye Res., 1991, 52, 507-510.
- Dallinger K.J.C., Jennings P.E., Toop M.J.: *Platelet aggregation and coagulation factor in insulin dependent diabetes with and without microangiopathy*. Diabetic Med., 1987, 4, 44-48.

10. De Clerck F.: *Effects of serotonin on platelets and blood vessels*. J. Cardiovasc. Pharmacol., 1991, 17, S1-S5.
11. Deng M.H., Lopez G., Coviella I., Lynch H.J., Wurtman R.J.: *Melatonin and its precursors in Y9 human neuroblastoma cells: effect of sodium butyrate*. Brain Res., 1991, 561, 274-278.
12. Göthert M., Schlicker E., Fink K., Molderings G.: *Modulation of 5-hydroxytryptamine and noradrenaline release in the brain and retina via presynaptic heteroreceptors: some new aspects*. Advances Biosci., 1991, 82, 63-66.
13. Hoyer D., Clarke D.E., Fozard J.R., Hartig P.R., Martin G.R., Mylecharane E.J., Saxena P.R., Humphrey P.P.A.: *VII. International Union of Pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (serotonin)*. Pharmacol. Rev., 1994, 46, 157-203.
14. Krootila K., Palkama A., Uusitalo H.: *Effect of serotonin and its antagonist (ketanserin) on intraocular pressure in the rabbit*. J. Ocular Pharmacol., 1987, 3, 279-290.
15. Krootila K., Uusitalo H., Palkama A.: *Effect of α -adrenergic and serotonergic blockers on the acute irritative response in the rabbit eye*. Exp. Eye Res., 1987, 45, 721-729.
16. Mallorga P., Sugru M.F.: *Characterization of serotonin receptors in the iris + ciliary body of the albino rabbit*. Curr. Eye Res., 1987, 6, 527-532.
17. Mangel S.C., Brunken W.J.: *The effects of serotonin drugs on horizontal and ganglion cells in the rabbit retina*. Vis. Neurosci., 1992, 8, 213-218.
18. Martin X.: *Mode d'action des beta-bloqueurs*. Ophthalmologie, 1990, 4, 154-155.
19. Martin X.D., Malina H.Z., Brennan M.C., Hendrickson P.H., Lichter P.R.: *The ciliary body-the third organ found to synthesize indoleamines in humans*. Eur. J. Ophthalmol., 1992, 2, 67-72.
20. Massey S.C., Mills S.L., Marc R.E.: *All indoleamine-accumulating cells in the rabbit retina contain GABA*. J. Comp. Neurol., 1992, 322, 275-291.
21. Meyer-Bothling U., Bron A.J., Osborne N.N.: *Topical application of serotonin or the 5-HT₁ agonist, 5-CT raises intraocular pressure in rabbits*. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 1993, 34, 3035-3042.
22. Moro F., Scapagnini U., Scaletta S., Drago F.: *Serotonin nerve endings and regulation of pupillary diameter*. Annals Ophthalmol., 1981, 13, 487-487.
23. Osborne N.N.: *Serotonin and melatonin in the iris/ciliary processes and their involvement in intraocular pressure*. Acta Neurobiol. Exp., 1994, 54 (Suppl.), 57-64.
24. Osborne N.N., Ghazi H.: *5-HT_{1A} receptors positively coupled to cAMP formation in rabbit retina*. Neurochem. Int., 1991, 19, 407-411.
25. Osborne N.N., Tobin A.B.: *Serotonin accumulating cells in the iris-ciliary body and cornea of various species*. Exp. Eye Res., 1987, 44, 731-746.
26. Ostermann H., Van de Loo J.: *Factors of the haemostatic system in diabetic patients. A survey of control studies*. Haemostasis, 1986, 16, 386-416.
27. Palkama A., Lehtosalo J., Uusitalo H.: *5-hydroxytryptamine receptors in the cornea and ciliary processes of the rabbit and human eyes*. Ophthalm. Res., 1984, 16, 207-208.
28. Pietraszek M.H., Kawamura H., Taminato A., Takada Y., Takada A.: *Enhanced platelet response to serotonin in diabetes mellitus in relationship to vascular complications*. Thromb. Haemostas., 1991, 65, 985.
29. Pietraszek M.H., Takada Y., Takada A., Fujita M., Watanabe I., Taminato A., Yoshimi T.: *Blood serotonergic mechanisms in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus*. Thromb. Res., 1992, 66, 765-774.
30. Rapport M.M., Green A.A., Page I.H.: *Purification of the substance which is responsible for vasoconstrictor activity of serum*. Fed. Proc., 1947, 6, 184.
31. Ross R.J., Ball W.A., Gresch P.J., Morrison A.R.: *REM sleep suppression by monoamine reuptake blockade: development of tolerance with repeated drug administration*. Biol. Psychiatry, 1990, 28, 231-239.
32. Saxena P.R., Villalón C.M.: *Cardiovascular effects of serotonin agonists and antagonists*. J. Cardiovasc. Pharmacol., 1990, 15 (Suppl.7), S17-S34.
33. Takada A., Curzon G.: *Serotonin in the central nervous system and periphery*. Excerpta Medica, Elsevier Amsterdam-Lausanne-New York-Oxford-Shannon-Tokyo, 1995, 3-256.
34. Tammisto T.: *The effect of 5-hydroxytryptamine (serotonin) on retinal vessels of the rat*. Acta Ophthalmol., 1965, 43, 430-433.
35. Tobin A.B., Unger W., Osborne N.N.: *Evidence for the presence of serotonergic neurons and receptors in the iris-ciliary body complex of the rabbit*. J. Neurosci., 1988, 8, 3713-3721.
36. Uusitalo H., Lehtosalo J., Laakso J., Härkönen M., Palkama A.: *Immunocytochemical and biochemical evidence for 5-hydroxytryptamine containing nerves in the anterior part of the eye*. Exp. Eye Res., 1982, 35, 671-675.
37. Vaney D.I., Young H.M., Gynther I.C.: *The rod circuit in the rabbit retina*. Vis. Neurosci., 1991, 7, 141-154.
38. Vialli M., Erspamer V.: *Cellule enterochromaffini e cellule bisgranulose acidofile nei vertebrati*. Ztschr. Zellforsch. U. Mikr. Anat., 1933, 19, 732.
39. Wilhelm M., Zhu B., Gabriel R., Straznicky C.: *Immunocytochemical identification of serotonin-synthesizing neurons in the vertebrate retina: a comparative study*. Exp. Eye Res., 1993, 56, 231-240.
40. Wincour P.H., Klimiuk P., Grennan A., Baker R.D., Weinkove C.: *Platelet and plasma vasoactive amines in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus with and without vascular disease*. Ann. Clin. Biochem., 1990, 27, 238-243.
41. Yew D.T., Luo C.B., Zheng D.R., Guan Y.L., Tsang D., Stadlin A.: *Immunohistochemical localisation of substance P, enkephalin and serotonin in the developing human retina*. J. Hirnforsch., 1991, 32, 61-67.
42. Yu D.Y., Alder V.A., Su E.N., Mele E.M., Cringle S.J., Morgan W.H.: *Agonist response of human isolated posterior ciliary artery*. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 1992, 33, 48-54.

Praca wpłynęła do Redakcji 10 listopada 1995 r. (385)

Prace poglądowe

Klinika Oczna 1996, 98 (2): 155-158
ISSN 0023-2157 Indeks 362 646

Współczesne poglądy na etiopatogenezę zmian zakrzepowych w układzie żylnym siatkówki Contemporary views on etiopathogenesis of retinal vein occlusion

Monika Góralczyk, Roman Goś

Abstract: The authors emphasize the complex and multifactorial mechanism by which retinal vein occlusion occurs. A special attention is paid to arterial insufficiency which impacts formation of clinical picture as well as the development of occlusion and the complications.

Słowa kluczowe: zakrzep żyły środkowej siatkówki, zaburzenia reologiczne, niedostateczność krążenia tętniczego

Key words: central retinal vein occlusion, rheological disturbances, arterial insufficiency

Procesy patologiczne zamykające przepływ w układzie żylnym siatkówki należą do częstych schorzeń naczyniowych narządu wzroku, a ich powikłania są ważną przyczyną nieodwracalnej utraty widzenia.

Chociaż obraz kliniczny zakrzepu pnia głównego i gałęzi żyły środkowej siatkówki jest dobrze znany od ponad 100 lat, nadal wiele problemów związanych z jego etiopatogenezą budzi kontrowersje (4, 5, 8, 10, 22).

Klasycznie przyjęto rozpatrywać zmiany zachodzące w miejscu zamknięcia światła żyły wg triady Virchowa, na którą składają się:

- zmiany w ścianie naczynia
- zmiany w składzie krwi
- zaburzenia w przepływie krwi (8, 15, 16, 23).

W galce ocznej istnieje jeszcze dodatkowy, ważny czynnik wpływający na powstawanie i przebieg zmian patologicznych w układzie naczyniowym, mianowicie ciśnienie wewnątrzgałkowe (8, 16).

Wszystkie te czynniki etiopatogenetyczne są ze sobą ściśle powiązane i wzajemnie na siebie wpływają.

Zmiany w ścianie naczynia żylnego mogą być spowodowane pierwotnym procesem chorobowym o naturze zwyrodnieniowej lub zapalnej toczącym się w tkan-

kach ściany naczyniowej lub uciskiem zewnętrznym przez sąsiadujące struktury takie jak ściana zmienionej stwardnieniowo tętnicy.

Na utrudnienie przepływu krwi spowodowane uciskiem żyły nakłada się obrzęk, a następnie proliferacja komórek śródbłonki, co z kolei nasila zaburzenia przepływu krwi. Proliferacja komórek śródbłonki może być wywołana niedotlenieniem spowodowanym zastojem żylnym jak i wynikać z pierwotnej niedostateczności krążenia tętniczego (5, 22).

Zmiany składu krwi odgrywają istotną rolę w procesie powstawania zakrzepów. Rozpatrywane są zwykle w dwóch aspektach: zaburzeń lepkości krwi i nieprawidłowych procesów krzepnięcia i fibrynolizy.

Lepkość krwi nie jest wartością stałą i zależy w głównej mierze od prędkości jej przepływu. Najmniejsza lepkość występuje przy przepływie laminarnym, który sprawia, że opory wynikające z sił tarcia między będącymi w ruchu płaszczycznymi są najmniejsze. Przy spadku prędkości przepływu krwi poniżej pewnej krytycznej wartości jej lepkość znacznie rośnie. Konieczna jest wtedy znacznie większa energia potencjalna (ciśnienie przepływowe) dla pokonania zwiększonych oporów przepływu związanych ze wzrostem sił tarcia (9, 15, 22).

Lepkość krwi zależy także od hematokrytu, składu białkowego osocza i ilości zawartych w nim lipidów (5, 15, 18-20). Do białek osocza mających zasadnicze znaczenie dla lepkości zalicza się globuliny, a wśród nich fibrynogen (15, 19).

Z Kliniki Okulistycznej WAM w Łodzi
Kierownik: prof. dr hab. Roman Goś

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
Dr med. Monika Góralczyk
Klinika Okulistyczna WAM
ul. Żeromskiego 113
90-549 Łódź