

chaniczny – wpływ na n.w. W 1925 r. Lagrange i Beauvieux (cyt. za 12) opisali znaczne podobieństwa pomiędzy zmianami histopatologicznymi w jaskrowej t.n.w. a zanikiem jamistym spotykanym w chorobach niedokrwieniowych mózgu. Postawili oni hipotezę, że wysokie c.w., nakładając się na zmiany arteriosklerotyczne w tętniczkach zaopatrujących głowę n.w., może upośledzać przepływ i powodować w jej obrębie ogniskowe, niedokrwienne zaniki.

Mimo że rola zaburzeń ukrwienia t.n.w. w etiopatogenezie i dynamice jaskry jest podnoszona od dawna, to jednak do chwili obecnej istnieje popularnie utrwalony pogląd, że jedynym czynnikiem uszkadzającym n.w. w jaskrze jest mechaniczne działanie c.w., podwyższonego powyżej statystycznie określonych granic normy. Wynika to m.in. z faktu, że podwyższone c.w. można zmierzyć i udokumentować powszechnie dostępnymi metodami oraz że jego związek z neuropatią jaskrową jest najczęściej łatwo widoczny i niezaprzeczalny (1, 4-6, 10).

Istnieją wprawdzie dowody na genetyczne uwarunkowanie występowania JPOK (32) i hipotezę wrodzonej, szczególnej wrażliwości głowy n.w. lub/i komórek zwojowych siatkówki na czynniki uszkadzające (25, 26, 38), ale powszechnie jest znana rola samego c.w., powodującego np. jednostronne cechy typowej neuropatii jaskrowej u osób z wtórnym nadciśnieniem wewnątrzgałkowym. U chorych z jaskrą normalnego ciśnienia (JNC) większe ubytki w polu widzenia występują w oku o wyższym c.w. (12). W jaskrze młodzieńczej, a także u ok. 30% chorych we wczesnym stadium JPOK, obserwuje się odwracalność morfologicznych i czynnościowych zmian jaskrowych przy obniżeniu c.w. >30% (18). Mao (21) prowadziła badania prospektywne nad wpływem stopnia obniżenia c.w. na progresję ubytków w p.w. Postępowały one u 100% chorych z c.w. >21 mm Hg i u ok. 50% z c.w. w granicach 17-21 mm Hg, a stabilizowały się w grupie z c.w. ≤17 mm Hg.

Pozostaje zatem rozpatrzyć, na jakiej drodze zbyt wysokie c.w. doprowadza do zmian morfologicznych typowych dla neuropatii jaskrowej i odpowiedzialnych im zmian w p.w. Czy jest to bezpośrednie działanie mechanicznego ucisku, czy też dodatkowo sumujące się działanie wielu czynników, które utrudniają metabolizm i prowadzą do obumierania struktur komórkowych siatkówki, włókien nerwowych, a także istoty pozakomórkowej głowy n.w.?

Wpływ c.w. na strukturę blaszki sitowej

Blaszka sitowa przez swe otwarki, a w dalszej części kanaliki, stanowi strukturę podtrzymującą i przewodzącą pęczki włókien nerwowych z wnętrza gałki ocznej do obszaru pozagałkowego. Naczynia krwionośne i istota pozakomórkowa, w połączeniu z transportem aksonalnym, odpowiadają za odżywienie włókien nerwowych.

W doświadczeniach *in vitro* wykazano, że wysokie c.w. może odkształcić blaszkę sitową (9, 37). Mniej jednoznaczny jest wpływ c.w. na określone obszary blaszki sitowej *in vivo*. Wydaje się, że można wyróżnić w niej regiony, w których włókna nerwowe są szczególnie na-

rażone na uszkodzenie wskutek nacisku. Największe otwarki w blaszce sitowej są ułożone w charakterystycznej, klepsydrowatej konfiguracji, w górnym i dolnym polu t.n.w. (11, 28). W tych obszarach przegrody łącznotkankowe są cieńsze i mogą nie być dostatecznie wytrzymałe na ucisk (9). Ich deformacja lub zapadnięcie się pod wpływem wzmoczonego c.w. może powodować zniszczenie przebiegających w nich włókien nerwowych, co może odpowiadać funkcjonalnie pojawianiu się łukowatych mroczków w p.w. Odwrotnie, przegrody łącznotkankowe są grubsze i gęściej ułożone w poziomo położonych częściach blaszki sitowej, stanowiąc mocną podporę dla włókien nerwowych przewodzących bodźce z centralnej i nosowej części siatkówki, pozwalając zachować widzenie w centralnym i skroniowym p.w. do późnych faz choroby (28, 29).

W gałce ocznej c.w. wywiera na jej ścianki nacisk zgodny z prawem Laplace'a, mówiącym że ciśnienie śródściennie w kuli jest wprost proporcjonalne do jej promienia. Stąd, im większa jest osiowa długość gałki, tym większy jest nacisk na t.n.w. (3). Może to po części tłumaczyć większą podatność oczu z wysoką krótkowzrocznością na uszkodzenia jaskrowe. Indywidualne różnice w budowie i elastyczności blaszki sitowej, a także wielkości t.n.w., mogą również tłumaczyć różną wrażliwość na ucisk oraz fakt występowania typowej neuropatii jaskrowej przy statystycznie prawidłowych wartościach c.w. (2, 10).

Miller i Quijley (22) oceniali kliniczne korelacje pomiędzy powiększaniem się otworków w *lamina cribrosa* wskutek prawdopodobnego rozciągnięcia lub rozerniania włókien kolagenowych a stopniem uszkodzenia jaskrowego. W badaniach *post mortem* Fechtner i Weinreb (10) stwierdzali wygięcie lub zapadnięcie kanalików blaszki sitowej w oczach z umiarkowanymi ubytkami w p.w. oraz jej łukowate wygięcie ku tyłowi w oczach ze znacznymi zmianami w p.w. Badania histopatologiczne Vrabeca (cyt. za 10) wykazały rozernianie aksonów w obrębie blaszki sitowej w oczach ludzkich z jaskrą pierwotną i wtórną.

Yablonsky i Asamoto (38) są twórcami hipotezy o wrodzonej predyspozycji do zapadania się kanałów blaszki sitowej pod wpływem ciśnienia. Zeimer i Ogura (37) stwierdzili *in vitro*, że zmiany w położeniu blaszki sitowej pod wpływem pulsacyjnego zwiększania c.w. są mniejsze w oczach z jaskrą, co tłumaczą oni mniejszą elastycznością struktury podporowej w tych oczach. Zniekształcenia kanałów blaszki sitowej mogą prowadzić nie tylko do zniszczenia włókien nerwowych przez mechaniczny ucisk lub rozernianie, ale także do ich pośredniego ucisku lub rozerniania wskutek utrudnienia dopływu krwi oraz elementów odżywczych do aksonów komórek zwojowych.

Warunki doświadczenia prowadzonego *in vitro* uniemożliwiają ocenę roli naczyń krwionośnych w sytuacji podwyższenia c.w., wynikającej z jednej strony z ich fizjologicznej zdolności do autoregulacji przepływu krwi, z drugiej zaś z ich ochronnego działania jako „wyściółki płynowej” (10). Obecne techniki biomorfometrii t.n.w., pozwalające na przeprowadzenie *in vivo* badań wpływu c.w. na istnienie i stopień zmian anatomicznych blaszki sitowej, dowodzą istnienia związku pomiędzy tymi parametrami (18, 31, 33).

Bezpośredni wpływ zwiększonego c.w. na aksony komórek zwojowych

W obrębie aksonów odbywa się aktywny transport aksoplazmy, przemieszczający komponenty neuronalne z miejsca ich syntezy w komórce zwojowej do miejsca ich utylizacji na zakończeniach nerwowych, a także transport wsteczny przekazujący od części presynaptycznej aksonu do komórki m.in. czynniki neurotroficzne i produkty przemiany materii (23). W kierunku od ciała komórkowego „w górę” wyróżnić można szybki (ok. 400 mm/dobę) i wolny (ok. 0,5-3 mm/dobę) transport aksonalny.

W badaniach doświadczalnych na kotach wykazano za pomocą stosowania radioaktywnych znaczników (10), że podczas podwyższania c.w. następuje blokada transportu aksoplazmy w obu kierunkach na poziomie blaszki sitowej. W wyniku chronicznego utrzymywania się takiego stanu następowała dezorganizacja prawidłowej struktury aksonów oraz gromadzenie się w nich nieprawidłowych elementów. Nie jest w pełni wyjaśnione, czy zaburzenia transportu są spowodowane mechanicznym uciskiem, czy – lub także – niedotlenieniem. Istotne jest występowanie zaburzeń wstecznego przepływu aksoplazmy, gdyż upośledzony dopływ czynników troficznych może odgrywać rolę w postępującej dysfunkcji i obumieraniu komórek zwojowych siatkówki (10). W JPOK stwierdza się selektywnie zwiększoną podatność na uszkodzenie dużych komórek zwojowych M oraz ich grubych aksonów, co jest tłumaczone ich większą podatnością na uszkodzenia mechaniczne, wynikającą z parametrów fizycznych (30).

Ostatnio jednak teoria neurotoksyczności rzuca inne światło na mechanizm uszkodzenia tych komórek. Dreyer i Lipton (7) stwierdzili w oczach z jaskrą wzrost poziomu soli kwasu glutaminowego w ciele szklistym. Aminokwasy stanowiące pobudzające neuroprzekazniki powodują nadmierną stymulację receptorów jonotropowych NMDA, powodując przeładowanie neuronalne jonem Ca²⁺, aktywowanie enzymów odpowiedzialnych za powstawanie wolnych

Współczesne rozumienie teorii mechanicznego uszkodzenia nerwu wzrokowego w jaskrze

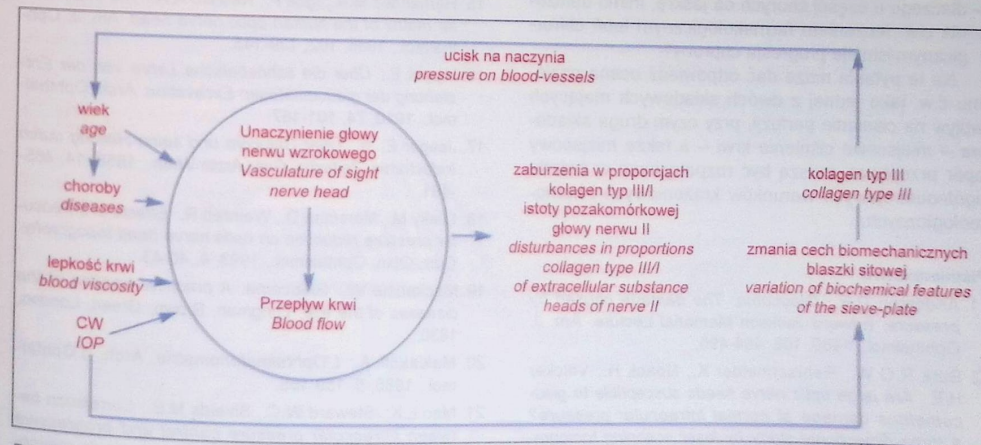
rodników i w konsekwencji śmierć komórek. Dreyer i wsp. (8) tłumaczą większą wrażliwość dużych komórek zwojowych na uszkodzenie właśnie obecnością receptorów NMDA na ich powierzchni.

Wpływ c.w. na istotę pozakomórkową t.n.w.

Istota pozakomórkowa, *matrix*, otacza włókna nerwowe i komórki glejowe, pełniąc funkcję podporową oraz ułatwiając dostarczenie substancji odżywczych do aksonów (14, 23). Morrison (23), badając histopatologicznie głowę nerwu wzrokowego w oczach małp z indukowaną doświadczalnie jaskrą, wykazał znaczące zmiany w istocie pozakomórkowej – m.in. dezorganizację wiązek łącznotkankowych i zaburzenia proporcji kolagenu typu III do I. Podobne zmiany zostały opisane przez Hernandezą i wsp. (14) w ludzkich oczach z jaskrą w porównaniu ze zdrowymi oczyma. Zmiany w organizacji włókien elastyny zarówno w oczach ludzi, jak i zwierząt doświadczalnych były proporcjonalne do stopnia obserwowanego wcześniej uszkodzenia jaskrowego – od zmiany kierunku przebiegu włókien, przez ich wykrzywienie, aż po degradację struktury i akumulację amorficznego, ziarnistego materiału (10, 14). Takie uszkodzenie elastyny i innych elementów strukturalnych blaszki sitowej może tłumaczyć zmiany jej biomechanicznej odpowiedzi na wywierany nacisk wykazane w badaniach Zeimera i Ogury (37).

Hernandez i wsp. (15) opisali następujące z wiekiem zmiany w istocie pozakomórkowej. W miarę starzenia się organizmu staje się ona bardziej „gęsta”, nie występują w niej jednak takie cechy dezorganizacji struktury, jakie obserwuje się w oczach z jaskrą.

Czy więc w oczach z neuropatią jaskrową zmiany w istocie pozakomórkowej występują jako bezpośredni skutek ucisku przez zbyt wysokie c.w.? Czy są one związane z indywidualną wrażliwością tkanki łącznej i jej obniżoną wytrzymałością na działanie c.w.? Czy są one wtórne do wcześniejszego uszkodzenia i zaniku tkanki nerwowej tego obszaru? Na te pytania nie ma jak dotąd jednoznacznej odpowiedzi.



Ryc. 1. Schemat współzależności czynników mechanicznych i krążeniowych w procesie jaskrowego zaniku n.w. według Taylor'a i wsp. (36)
Fig. 1. Model of relationships of mechanical and circulation factors in glaucomatous optic neuropathy according to Taylor et al. (36)

Wpływ c.w. na procesy metaboliczne w obrębie głowy n.w.

Spektrofotometryczne badania Novacka i wsp. (27) przeprowadzone na kotach, a dotyczące metabolizmu tlenowego w obrębie głowy n.w. pod wpływem zmian dwóch parametrów: (1) c.w. i (2) ciśnienia tętniczego krwi, wykazały, że spadek metabolizmu tlenowego występował przy niskim ciśnieniu perfuzji, nawet gdy c.w. było <20 mm Hg. Przy postępującym spadku ciśnienia perfuzji zahamowanie metabolizmu pogłębiało się, aczkolwiek obniżenie c.w. było zdolne w pewnych warunkach przywrócić aktywność metaboliczną. Wynika z tego, że metabolizm tlenowy zależy zarówno od zmian ciśnienia w układzie tętniczym, jak i/lub poziomu c.w. w takim stopniu, w jakim oba te parametry warunkują poziom ciśnienia perfuzji (25, 26).

W ten sposób zaczynają się nakładać na siebie dwa czynniki patogenne doprowadzające do powstania i postępu neuropatii jaskrowej – czynnik c.w. i czynnik krążeniowy. Taylor i wsp. (36) na podstawie badań morfometrycznych oraz oceny obecności kolagenu III w naczyniach i istocie pozakomórkowej głowy n.w., opracowali przedstawioną schematycznie na rycinie 1. teorię wzajemnej zależności obu tych czynników oraz uwarunkowań genetycznych.

Podsumowanie

Pomimo dowodów klinicznych, anatomopatologicznych i doświadczalnych, potwierdzających istotne znaczenie poziomu c.w. w procesie powstawania i postępu neuropatii jaskrowej, rozumienie roli tego czynnika wyłącznie w sensie mechanicznym nie wytrzymuje krytyki w świetle następujących pytań:

– dlaczego u części populacji c.w. podwyższone poza górną granicę statystycznej normy nie powoduje neuropatii jaskrowej?

– dlaczego występują charakterystyczne dla jaskry zmiany anatomiczne i czynnościowe w oczach, w których c.w. mieści się w granicach statystycznej normy?

– dlaczego u części chorych na jaskrę, mimo obniżenia c.w. leczeniem farmakologicznym lub/i chirurgicznym istnieje progresja choroby?

Na te pytania może dać odpowiedź ocena poziomu c.w. jako jednej z dwóch składowych mających wpływ na ciśnienie perfuzji, przy czym druga składowa – miejscowe ciśnienie krwi – a także miejscowy opór przepływu, muszą być rozpatrywane w świetle ogólnoustrojowych warunków krążeniowych i hemoreologicznych.

Piśmiennictwo

- Anderson D.R.: *Glaucoma: The damage caused by pressure*. Edward Jackson Memorial Lecture. Am. J. Ophthalmol., 1989, 108, 484-495.
- Burk R.O.W., Rohrschneider K., Noack H., Völcker H.E.: *Are large optic nerve heads susceptible to glaucomatous damage at normal intraocular pressure? A three-dimensional study by laser scanning tomography*. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol., 1992, 230, 552-560.
- Cahane M.: *Axial length and scleral thickness effect on susceptibility to glaucoma damage: a theoretical model implementing Laplace's law*. Ophthalmic. Res., 1992, 24, 280-284.
- Chauchan B.C., Drance S.M.: *The relationship between intraocular pressure and visual field progression in glaucoma*. Arch. Ophthalmol., 1990, 19, 980-985.
- Chauchan B.C., Drance S.M.: *The relationship between intraocular pressure and visual field damage in patients with normal-tension and high-tension glaucoma*. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 1990, 31, 2367-2372.
- Crichton A., Drance S.M., Douglas D.R., Schulzer M.: *Unequal intraocular pressure and its relation to asymmetric visual field defects in low-tension glaucoma*. Ophthalmology, 1989, 96, 1312-1314.
- Dreyer E.B., Lipton S.A.: *Excitatory amino acids in glaucoma. A potentially novel etiology of neuronal loss*. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 1992, 33, 2002.
- Dreyer E.B., Pan Z.H., Storm S., Lipton S.A.: *Greater sensitivity of larger retinal ganglion cells to NMDA-mediated cell death*. Neuroreport, 1994, 5, 629-631.
- Fechtner R.D., Dreher A.W., Shaw B.R., Weinreb R.N.: *Effects of changing pressure on human optic nerve head topography in vitro*. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. (Suppl.), 1990, 31, 451-460.
- Fechtner R.D., Weinreb R.N.: *Mechanisms of optic nerve damage in primary open angle glaucoma*. Surv. Ophthalmol., 1994, 39, 23-42.
- Graefe A.: *Über die Iridectomie bei Glaucom und über den glaucomatösen Prozess*. Arch. Ophthalmol., 1857, 3, 456-560.
- Hayreh S.S.: *Progress in the understanding of the vascular etiology of glaucoma*. Curr. Opin. Ophthalmol., 1994, 5, 26-35.
- Helmholtz H.: *Beschreibung eines Augen Spiegels zur untersuchung der Netzhaut im lebenden Auge*. A. Forstner, Berlin, 1851. [w:] Hollenhorst R.W.: *Description of an ophthalmoscope for examining the retina of the living eye*. Arch. Ophthalmol., 1951, 46, 565.
- Hernandez M.R., Andrzejewska W.M., Neufeld A.H.: *Changes in the extracellular matrix of the human optic nerve head in primary open angle glaucoma*. Am. J. Ophthalmol., 1990, 109, 180-188.
- Hernandez M.R., Igoe F., Neufeld A.H.: *The extracellular matrix of the human optic nerve head*. Am. J. Ophthalmol., 1986, 102, 139-145.
- Hippel E.: *Über die schnabelsche Lehre von der Entstehung der glaucomatösen Excavation*. Arch. Ophthalmol., 1910, 74, 101-167.
- Jaeger E. Jr.: *Über Glaucom und seine Heilung durch Iridectomie*. Zeitschr. Ges. Ärzte Wien., 1858, 14, 465-491.
- Lusky M., Morsman D., Weinreb R.: *Effects of intraocular pressure reduction on optic nerve head topography*. Curr. Opin. Ophthalmol., 1993, 4, 40-43.
- Mackenzie W.: *Glaucoma. A practical treatise of the diseases of the eye*. Longman, Brown, Green, London, 1830.
- Maklakoff A.: *L'Ophthalmotonometrie*. Arch. d'Ophtalmol., 1885, 5, 159-165.
- Mao L.K., Steward W.C., Shields M.B.: *Correlation between intraocular pressure control and progressive glaucomatous damage in primary open-angle glaucoma*. Am. J. Ophthalmol., 1991, 111, 51-55.

- Miller K.N., Quigley H.A.: *The clinical appearance of the lamina cribrosa as a function of the extent of glaucomatous optic nerve damage*. Ophthalmology, 1988, 95, 135-138.
- Morrison J.C., Dorman-Peace M.E., Dunkelberger G.R., Quigley H.A.: *Optic nerve head extracellular matrix in primary optic atrophy and experimental glaucoma*. Arch. Ophthalmol., 1990, 108, 1020-1024.
- Nizankowska M.H.: *Problemy etiopatogenetyczne w jaskrze pierwotnej otwartego kąta*. Klin. Oczna, 1991, 93, 273-275.
- Nizankowska M.H.: *Rola warunków hemodynamicznych w obrębie tylnego odcinka oka w powstawaniu i rozwoju neuropatii jaskrowej*. Klin. Oczna, 1996, 98, 241-247.
- Nizankowska M.H.: *Warunki hemodynamiczne i krążeniowe czynniki ryzyka w jaskrze*. Nowa Medycyna, 1996, 12, 14-18.
- Novack R.L., Stefansson E., Hatchell D.L.: *Intraocular pressure effects on optic nerve head oxidative metabolism measured in vivo*. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol., 1990, 228, 128-133.
- Quigley H.A.: *Reappraisal of the mechanisms of glaucomatous nerve damage*. Eye, 1987, 1, 318-322.
- Quigley H.A., Addicks E.: *Regional differences in structure of the lamina cribrosa and their relations to glaucomatous nerve damage*. Arch. Ophthalmol., 1981, 99, 137-143.
- Quigley H.A., Dunkelberg G.R., Green W.R.: *Retinal ganglion cell atrophy correlated with automated perimetry in eyes with glaucoma*. Am. J. Ophthalmol., 1989, 107, 453-464.
- Robert Y.: *Biomorphometry of the optic disc*. Curr. Opin. Ophthalmol., 1993, 4, 35-39.
- Schiötz H.J.: *Ein neues Tonometer*. Arch. Augenheilk., 1905, 52, 401-405.
- Schnabel J.: *Die Entwicklungsgeschichte der Glaucomatosen Exkavation*. Zeitschr. Augenh., 1905, 14, 1-22.
- Sheffield V.C., Stone E.M., Alward W.L. i wsp.: *Genetic linkage of familial open angle glaucoma to chromosome 1q21-q23*. Nat. Genet., 1993, 4, 47-50.
- Shin D.H., Lee M.K., Briggs K.S., Kim Ch., Zeiter J.H., McCarty B.: *Intraocular pressure – related pattern of optic disc cupping in adult glaucoma patients*. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol., 1992, 230, 542-546.
- Taylor A.W., Sehu W., Williamson T.H., Lee W.R.: *Vein in the optic nerve head*. Can. J. Ophthalmol., 1993, 28, 320-324.
- Zeimer R.C., Ogura Y.: *The relation between glaucomatous damage and optic nerve head mechanical compliance*. Arch. Ophthalmol., 1989, 107, 1232-1234.
- Yablonsky M.E., Asamoto A.: *Hypothesis concerning the pathophysiology of optic nerve damage in open angle glaucoma*. J. Glaucoma, 1993, 2, 119-127.

Praca wpłynęła do Redakcji 23 stycznia 1997 r. (521)