

falowej pokrywają się, jednocześnie ubytki diagnozowane za pomocą tej ostatniej są rozleglejsze i głębsze (7, 13) (ryc. 5a i b). Istnieją zatem uzasadnione dane, że metoda perymetrii krótkofalowej w przypadku jaskry jest skuteczniejsza, w sensie możliwości wczesnej diagnozy. Nasze własne doświadczenia ilustruje ww. rycina, wykazująca wyraźne głębsze i bardziej rozległe ubytki u tej samej osoby w perymetrii krótkofalowej.

Również w większym odsetku (33%) przypadków hipertonią oka notuje się ubytki w polu widzenia w perymetrii krótkofalowej w porównaniu z perymetrią konwencjonalną (13, 14). Stwierdzono także dużo większe prawdopodobieństwo wystąpienia uszkodzeń jaskrowych w oczach z hipertonią, jeśli badania prowadzono za pomocą perymetrii krótkofalowej (12).

Istnieje wiele testów psychofizycznych wykorzystywanych w diagnostyce jaskry (20), w Polsce mniej znanych. Wykaz tych badań zamieszczono w tabeli I zaznaczając, jaki rodzaj komórek zwojowych jest poddany badaniu.

Reasumując, należy stwierdzić, że najbardziej przydatne w diagnostyce jaskry badania elektrofizjologiczne i psychofizyczne to:

- 1) PERG,
- 2) perymetria statyczna krótkofalowa (*blue-on-yellow*),
- 3) perymetria statyczna konwencjonalna (*white-on-white*),
- 4) perymetria różnicowania wysokich częstotliwości przestrzennych,
- 5) badanie czułości kontrastowej ze statyczną migoczącą prezentacją liter,
- 6) badania ostrości wzroku dla liter barwnych o luminancji zrównanej z tłem.

Piśmiennictwo

1. Ambrosio G., Arieno G., Aurilla P. i wsp.: *Pattern electroretinogram in ocular hypertension*. Doc. Ophthalmol., 1988, 69, 161-165.
2. Bach M., Speidel-Fiaux A.: *Pattern electroretinogram in glaucoma and ocular hypertension*. Doc. Ophthalmol., 1989, 73, 173-181.
3. Bielik M., Zwas F., Shin D.H., Tsai C.S.: *PERG and spectral sensitivity in ocular hypertensive and chronic open angle glaucoma patients*. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol., 1991, 229, 401-405.
4. Caprioli J., Sears M., Miller J.M.: *Patterns of early visual field loss in open-angle glaucoma*. Am. J. Ophthalmol., 1987, 103, 512-517.
5. Chauhan B.C., Drance S.M., Douglas G.R., Johnson C.A.: *Visual field damage in normal-tension and high-tension glaucoma*. Am. J. Ophthalmol. 1989, 108, 636-642.
6. Ćwirko M., Szelepin Ł., Niżankowska M.H., Koziorowska M.: *Porównawcza analiza zmian w polu widzenia w jaskrze pierwotnej otwartego kąta oraz w jaskrze z normalnym ciśnieniem*. Klin. Oczna, 1997, 99, 239-243.
7. DeJong L.A.M.S., Snerpvangers C.E.J., van den Berg T.J.T.P., Langerhorst C.T.: *Blue/yellow perimetry in the detection of early glaucomatous damage*. Doc. Ophthalmol., 1990, 75, 303-314.

Praca wpłynęła do Redakcji 2 lipca 1998 r. (685)

8. Drance S.M., Douglas G.R., Airaksinen P.J., Schulzer M., Hitchings R.A.: *Diffuse visual field loss in chronic open-angle and low-tension glaucoma*. Am. J. Ophthalmol., 1987, 104, 577-580.
9. Graham S.L., Drance S.M., Chauhan B.C., Swindale N.V., Hnik P., Mikelberg F.S., Douglas G.R.: *Comparison of psychophysical and electrophysiological testing in early glaucoma*. Invest. Ophthalmol. & Visual Scienc., 1996, 37, 2651-2661.
10. Howe J.W., Mitchell K.W.: *Visual evoked cortical potential to paracentral retinal stimulation in chronic glaucoma, ocular hypertension and age-matched group of normals*. Doc. Ophthalmol., 1986, 63, 27-44.
11. Howe J.M., Mitchell K.W.: *Visual evoked potential changes in chronic glaucoma and ocular hypertension*. Doc. Ophthalmol. Soc. UK, 1986, 105, 257-462.
12. Johnson C.A., Adams A.J., Casson E.J., Brandt J.D.: *Blue-on-yellow perimetry can predict the development of glaucomatous visual field loss*. Arch. Ophthalmol., 1993, 111, 645-650.
13. Johnson C.A., Adams A.J., Casson E.J., Brandt J.D.: *Progression of early glaucomatous visual field loss as detected by blue-on-yellow and standard white-on-white automated perimetry*. Arch. Ophthalmol., 1993, 111, 651-656.
14. Kings D., Drance S.M., Douglas G., Schulzer M., Wijsman K.: *Comparison of visual field defects in normal tension glaucoma and high tension glaucoma*. Am. J. Ophthalmol., 1986, 101, 204-207.
15. Marx M.S., Podos S.M., Bodis-Wollner I. i wsp.: *Flash and pattern electroretinogram in normal and laser-induced glaucomatous primate eyes*. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 1986, 27, 378-386.
16. Mitchell K.W., Wood C.M., Howe J.W.: *The visual evoked potential in acute primary closure glaucoma*. Br. J. Ophthalmol., 1989, 73, 448-456.
17. Nutaitis M.J., Stewart W.C., Kelly D.M. i wsp.: *Pattern discrimination perimetry in patients with glaucoma and ocular hypertension*. Am. J. Ophthalmol., 1992, 114, 297-301.
18. Palacz O., Lubiński W., Penkala K.: *Znaczenie ERG typu „pattem” (PERG) w diagnostyce jaskry*. Klin. Oczna, 1991, 93, 194-196.
19. Porciatti V., Falsini B., Brunosi S. i wsp.: *Pattern electroretinogram as a function of spatial frequency in ocular hypertension and early glaucoma*. 1987, 65, 349-355.
20. Steward W.C., Chauhan B.C.: *Newer visual function tests in the evaluation of glaucoma*. Surv. Ophthalmol., 1995, 40, 119-135.
21. Trick G.L.: *Retinal potentials in patients with primary open angle glaucoma: physiological evidence for temporal frequency tuning defects*. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 1985, 26, 1750-1758.
22. Trick G.L.: *Pattern electroretinogram: an electrophysiological technique applicable to primary open-angle glaucoma and ocular hypertension*. J. Glaucoma, 1992, 1, 217-279.
23. Wanger P., Persson H.E.: *Pattern-reversal electroretinograms in ocular hypertension*. Doc. Ophthalmol., 1985, 61, 27-31.

Prace poglądowe

Klinika Oczna 1998, 100 (6): 413-415
ISSN 0023-2157 Indeks 362 646

Poznanie zjawisk prowadzących do śmierci komórek zwojowych siatkówki w jaskrze – cel okulistyki końca XX wieku

(Referat wprowadzający do I Sympozjum Sekcji Jaskry PTO – Wrocław, 17-18 kwietnia 1998 r.)

Discovering the phenomena leading to death of retinal ganglion cells in glaucoma – the aim of ophthalmology at the end of the 20th century

(The report introducing the 1st Glaucoma Symposium organized by Glaucoma Section of POS – Wrocław, 17-18 April 1998)

Maria Hanna Niżankowska

Słowa kluczowe: geny jaskry, neurotrofiny, glutaminian, geny wzbudzające i hamujące apoptozę, stres niedokrwienny

Key words: genes associated with POAG, neurotrophins, excitatory neurotransmitters, apoptosis inducers and repressors genes, glaucomatous stress by ischemia

Co wiemy na temat jaskry pod koniec XX wieku?

Od kilku lat dokonuje się identyfikacji genów związanych z różnymi klinicznymi formami jaskry (9). Przed pięcioma laty zlokalizowano pierwszy gen określony jako GLC1A związany z jaskrą młodzieńczą oraz wczesnie występującą jaskrą osób dorosłych, która charakteryzuje się szczególnie agresywnym przebiegiem i niedostateczną reakcją na leczenie zachowawcze (6, 11).

W ostatnich dwóch latach zidentyfikowano i zlokalizowano gen GLC1B związany z jaskrą normalnego lub umiarkowanie podwyższonego ciśnienia (13), a także trzeci gen jaskry otwartego kąta – GLC1C, związany z jaskrą wysokich ciśnień (16). Ustalono ponadto co najmniej dwa loci genów jaskry wrodzonej (GLC3) (1, 10). Zidentyfikowano i zlokalizowano także sekwencję DNA, która jest związana z dziedziczącą się autosomalnie dominująco irydo-gonio-dysgenezą (IGDA) (8). Bada-

nia są przeprowadzane coraz częściej i trudno przewidzieć, ile i jakie geny jaskry będą odkryte i opisane w momencie publikacji tej pracy.

Określone i ściśle zlokalizowane sekwencje DNA pozwalają przewidzieć kliniczne cechy choroby: typ i dynamikę zmian tarczy nerwu wzrokowego, zmiany w kącie przesączania, a ponadto nie tylko stopień wzrostu ciśnienia wewnątrzgałkowego, ale nawet jego reakcję na leczenie farmakologiczne. Jak dotąd jednak ani białka zakodowane przez GLC, ani miejsce ich ekspresji w samym oku nie zostały poznane. Czy miejscem ekspresji okaże się wyłącznie utkanie beleczkowe czy również głowa nerwu wzrokowego, na razie nie wiadomo. Jak zwykle, każde nowe odkrycie rodzi nowe pytania.

Nie ma jednak wątpliwości, że odkrycie i umiejscowienie genów jaskry oraz charakterystyka związanych z nimi klinicznych cech choroby stanowi trudny do przecenienia klucz do poznania patogenyzy jaskry. Odkrycie to ma poza tym już obecnie swoje implikacje praktyczne. Na podstawie próbki krwi obwodowej genetyk identyfikuje w rodzinach podwyższonego ryzyka jaskry jednostki z haplotypem determinującym chorobę (2). Osoby te będą mogły zatem być poddane obserwacji – a nawet wczesnemu leczeniu – zanim zostaną zaalarmowane objawami klinicznymi.

Z Katedry i Kliniki Okulistyki AM we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. Maria Hanna Niżankowska

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
Prof. dr hab. Maria Hanna Niżankowska
Katedra i Klinika Okulistyki AM
ul. Chalubińskiego 2a
50-368 Wrocław

Problemem zasadniczym pozostaje jednak pytanie, do jakiego stopnia te zdobycze genetyki molekularnej będą miały realne znaczenie w powszechnym diagnozowaniu i leczeniu jaskry. Szczególnie, jak często zdecydowanie genetycznie okaże się jaskra otwartego kąta, na którą choruje ok. 2% populacji powyżej 45. roku życia (15), a jej dramatyczne skutki są m.in. spowodowane tym, że ok. 50% tych osób nie zdaje sobie sprawy z istnienia choroby aż do czasu, gdy nerw wzrokowy jest nieodwracalnie uszkodzony.

W jakim zatem miejscu na drodze poznania i leczenia tej bardzo powszechnej choroby plasuje się obecna okulistyka praktyczna?

Rezultaty walki z jaskrą i jej następstwami są złe. Światowa Organizacja Zdrowia ocenia, że obecnie na świecie żyje ponad 6,5 miliona osób całkowicie niewidomych z powodu jaskry, co czyni ją jedną z głównych przyczyn ślepoty (14). Kraje wysoko rozwinięte cywilizacyjnie, a więc mające wystarczającą sieć specjalistycznej opieki, nie są tu wyjątkiem. Dlaczego? Otóż między innymi dlatego, że nadal w wielu przypadkach okulista nie jest zdolny:

- 1) postawić rzeczywiście wczesnego rozpoznania, bądź/i
- 2) zidentyfikować wszystkich składowych złożonego patomechanizmu choroby, a co za tym idzie
- 3) prowadzić w pełni skutecznego leczenia.

Ad 1. Wczesne rozpoznanie

Podstawą rozpoznania jest zidentyfikowanie tych patologicznych cech, które odpowiadają definicji danej jednostki chorobowej. Do niedawna główną cechą patologiczną, która określała wszystkie formy jaskry, było podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe. Wiadomo jednak, że neuropatia jaskrowa może powstawać i postępować przy ciśnieniu wewnątrzgałkowym pozostającym stale w granicach normy. Obecnie jaskra jest klinicznie określana jako: *postępująca neuropatia nerwu wzrokowego, charakteryzująca się szczególną formą uszkodzenia jego struktury, związaną z typowymi ubytkami pola widzenia. Powstanie i postęp neuropatii jaskrowej jest wynikiem wielu czynników ryzyka, w tym – wzmożonego ciśnienia wewnątrzgałkowego* (5).

Czy ta właśnie, współczesna definicja jaskry jest wystarczająco precyzyjna, aby postawić rozpoznanie w początkowym okresie choroby, a szczególnie w przypadkach, kiedy ciśnienie wewnątrzgałkowe jest prawidłowe? Niestety nie, kryteria diagnostyczne nie są bowiem wystarczająco czułe i specyficzne. Odróżnienie oka zdrowego i jaskrowego tylko na podstawie wyglądu tarczy nerwu wzrokowego – ze względu na rozmaite jej formy fizjologiczne – może być trudne, a niekiedy przy braku udokumentowanej progresji zmian – nawet niemożliwe. Ubytki w polu widzenia są również późno wykrywane, tym później, im mniej dokładnym perymetrem dysponujemy. A już z samej natury następstwa przyczyn i skutku można wnosić, że nawet najbardziej udoskonalone metody perymetrii – szczególnie achromatycznej – są w stanie wykazać uszkodzenie pola widzenia dopiero wtedy, gdy już istnieją wyraźne zmiany organiczne w aksonach nerwu wzrokowego.

Ad 2. Przyczyny i patomechanizm neuropatii jaskrowej

Czynniki, które doprowadzają do neuropatii, są wielorakie. Co więcej – są one tylko częściowo poznane. Ze wszystkich czynników sprawczych zbyt wysokie ciśnienie wewnątrzgałkowe stale pozostaje najważniejszym elementem ryzyka. W wielu jednak pracach badawczych i obserwacjach klinicznych wykazano, iż ogólnoustrojowa i miejscowa dysfunkcja naczyniowa, a co za tym idzie – niedokrwienie głowy nerwu wzrokowego – stanowi także bardzo istotny czynnik ryzyka w jaskrze.

Szczególnie można to zauważyć u chorych na jaskrę normalnego ciśnienia (JNC) oraz u tych chorych z JPOK, u których anatomiczne i czynnościowe uszkodzenie nerwu wzrokowego postępuje mimo rygorystycznego obniżania ciśnienia wewnątrzgałkowego. Nie gra tu więc roli arbitralnie określony poziom ciśnienia, ale nakładająca się ischemia – wynikająca z ogólnych lub miejscowych zaburzeń ukrwienia, i/lub genetycznie uwarunkowana wrażliwość komórek zwojowych na stres. Można by zatem mówić o „jaskrze ciśnieniowej” i „jaskrze naczyniowej”.

Badania nad bezpośrednią przyczyną prowadzącą do uszkodzenia jaskrowego komórek zwojowych, a następnie ich śmierci, zwracają uwagę na dwa główne mechanizmy.

Uciśk podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego na nerw wzrokowy jest przyczyną blokady wstępnego transportu aksonalnego na poziomie blaszki sitowej i zablokowania przepływu neurotrofin produkowanych przez ciało kolankowate boczne. Blokada ta pozbawia komórki zwojowe czynników wzrostu koniecznych do zachowania homeostazy, w wyniku czego dochodzi do fragmentacji łańcucha DNA, a następnie martwicy lub apoptozy.

Ischemia powoduje z kolei uwalnianie glutaminianu – pobudzającego neurotransmitera, który aktywując receptory za pośrednictwem N-metyl-D-aspartatu (NMDA) w obecności jonów Ca^{++} wywiera działanie neurotoksyczne na komórki zwojowe siatkówki. Wykazanie dwukrotnie wyższego poziomu glutaminianu w cieple szklistym oczu jaskrowych niż w oczach zdrowych (3) świadczy, że działanie ekscytotoksyczne jest jednym z ważniejszych mechanizmów prowadzących do uszkodzenia, a następnie eliminacji komórek zwojowych. Jako pierwsze ulegają jej duże komórki zwojowe siatkówki, których wczesny zanik w przebiegu jaskry został wielokrotnie udowodniony (4).

Co to jest zjawisko apoptozy i czy podlega ono regulacji?

Apoptoza jest genetycznie zakodowanym programem „samobójstwa” komórki, który jest uruchamiany w celu:

- 1) wyeliminowania komórek już nie przydatnych, zarówno w celu regulacji ich liczby w okresie rozwojowym, jak również w celu normalnej wymiany komórkowej w wielu narządach w organizmie dojrzałym,
- 2) eliminacji komórek poważnie uszkodzonych.

Odkrycie specyficznych genów apoptozy (12), zidentyfikowanych po raz pierwszy u *Caenorhabditis elegans* (rodzina *ced*) zapoczątkowało dalsze badania, które doprowadziły do poznania zarówno genów indu-

kujących „samobójstwo” komórkowe, jak i genów zapobiegających śmierci komórki. Są to m.in.: rodzina genów *bcl-2* pokrewnych oraz inhibitory ICE proteazy – geny *crmA* (cowpox virus) oraz *p35* (baculovirus) (7). Apoptoza może być unieczynniana przez fizjologiczne czynniki wzrostu, geny wirusów, a także środki farmakologiczne. Być może zatem w niedalekiej przyszłości będzie można wykorzystać rozmaite czynniki – bądź to przedłużające życie komórki, bądź blokujące apoptozę – do działań neuroprotektoryjnych.

Ad 3. Prowadzenie skutecznego leczenia to takie działanie – najczęściej wielokierunkowe – które trwałe hamuje postęp typowych dla jaskry zmian morfologicznych i funkcjonalnych.

Neuroprotekcja komórek zwojowych, a więc niedopuszczanie do uruchomienia kaskady procesów prowadzących do eliminacji komórek uszkodzonych w wyniku apoptozy, jest obecnie atrakcyjną dziedziną badań w jaskrze, tak ze względów poznawczych, jak i praktycznych. Badania te rozwijają się bardzo intensywnie i istnieje prawdopodobieństwo, iż w niedalekiej przyszłości terapia neuroprotektoryjna będzie mogła skutecznie uzupełnić dotychczasowe, „klasykzne” sposoby leczenia.

Nie należy jednak zapominać, że apoptoza dotyczy komórek uszkodzonych – a czynnikami uszkadzającymi są: zbyt wysokie ciśnienie wewnątrzgałkowe oraz trwale lub powtarzające się niedokrwienie. A zatem, stale aktualne jest, i pozostanie, zadanie terapeuty polegające na **zapobieganiu uszkodzeniu** komórki zwojowej. Zadanie to obejmuje:

- 1) wczesne rozpoznanie procesu chorobowego w okresie, w którym nieodwracalne straty są jeszcze niewielkie,
- 2) efektywne obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego do poziomu indywidualnie tolerowanego, tzn. wyznaczonego brakiem postępu zmian anatomicznych i czynnościowych, oraz
- 3) zapobieganie niedostateczności miejscowego przepływu krwi, a więc niedotlenieniu, z całym zespołem typowych dla tego stanu procesów uszkadzających.

Te zadania stawia przed lekarzem praktykiem obecny stan wiedzy o jaskrze.

Piśmiennictwo

1. Arkasu A.N., Turacli M.E., Aktan S.G., Barsoum-Homsey M., Chevrette L., Sayil B.S., Safarazi M.: A second locus (GLC3B) for primary congenital glaucoma (buphthalmos) maps to 1p36. Hum. Mol. Genet., 1996, 5, 1199-1203.

2. Brezin A.P., Mondon H., Garchon H.-J.: Molecular genetics open-angle glaucoma, moving from gene localisation to predictive testing. Curr. Opin. Ophthalmology, 1997, 8, 13-16.
3. 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.
4. Dreyer E.B., Zurakowski D., Schumer R.A., Podos S.M., Lipton S.A.: Elevated glutamate levels in the vitreous body of humans and monkeys with glaucoma. Arch. Ophthalmol., 1996, 114, 299-305.
5. Gupta N., Weinreb R.N.: New definitions of glaucoma. Curr. Opin. Ophthalmol., 1997, 8, 38-41.
6. Johnson A.T., Richards J.B., Boehnke M., Stringham H.M., Herman S.B., Yong D.J., Lichter P.R.: Clinical phenotype of juvenile-onset primary open angle glaucoma linked to chromosome 1q. Ophthalmology, 1996, 103, 808-814.
7. McKinnon S.J.: Glaucoma, apoptosis, and neuroprotection. Curr. Opin. Ophthalmol., 1997, 8, 28-37.
8. Mears A.J., Mirzayans F., Gould D.B., Pearce W.G., Walter M.A.: Autosomal dominant inodoniodysgenesis maps to 6p25. Am. J. Hum. Genet., 1996, 59, 1321-1327.
9. Raymond V.: Molecular genetics of the glaucomas: mapping of the first five „glc” loci. Am. J. Hum. Genet., 1997, 60, 272-277.
10. Sarfarazi M., Akarsu A.N., Hossain A., Turacli M.E., Aktan S.G., Barsoum-Homsey M., Chevrette L. i wsp.: Assignment of locus (GLC3A) for primary congenital glaucoma (buphthalmos) to 2p21abd evidence for genetical heterogeneity. Genomics, 1995, 30, 171-177.
11. Sheffield V.C., Stone E.M., Alward W.L.M., Drack A.V., Johnson A.T., Sreb L.M., Nichols B.E.: Genetic linkage of familial open angle glaucoma to chromosome 1q21-q31. Nature Genet., 1993, 4, 47-50.
12. Steller H.: Mechanism and genes of cellular suicide. Science, 1995, 267, 1445-1455.
13. Stoilova D., Child A., Trifan O.C., Crick R.P., Coakes R.L., Sarfarazi M.: Localisation of a locus (GLC1B) for adult-onset primary open angle glaucoma to the 2cen-q13 region. Genomics, 1996, 36, 142-150.
14. Thylefors B., Negler A.: The global impact of glaucoma. Bull. World Health Organ, 1994, 72, 323-326.
15. Wilson R., Martone J.: Epidemiology of chronic open-angle glaucoma. [w:] Ritch R., Shields M., Krupin T. (red.): The glaucomas. T. II. Mosby, St. Luis, 1996, 753-768.
16. Wirtz M.K., Samples J.R., Kramer P.L., Rust K., Topinka J.R., Yount J., Kolker R.D. i wsp.: Mapping a gene for adult-onset primary open angle glaucoma to chromosome 3q. Am. J. Hum. Genet., 1997, 60, 296-304.

Praca wpłynęła do Redakcji 15 kwietnia 1998 r. (669)