

(74)

Czy endothelina-1 i neuropeptyd Y odgrywają rolę w patogenezie neuropatii jaskrowej?

Are endothelin-1 and neuropeptide Y involved in the pathogenesis of glaucoma?

Barbara Terelak-Borys

Z Kliniki Okulistyki Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego SPSK im. prof. W. Orłowskiego w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Krystyna Czechowicz-Janicka

Summary: Vasospasm in the vessels, supporting the optic disc, is nowadays considered one of the possible etiological factors leading to development of glaucomatous neuropathy. This article describes physiological regulatory mechanisms of blood circulation in these vessels, including influence of autonomic nervous system and blood flow autoregulation; it also explains why vasospasm may disturb autoregulation. Special attention is paid to the role of vascular endothelial mediators, which are responsible for autoregulation. Observations indicating that vasospasm may be a risk factor of glaucomatous damage are also presented. The article describes data concerning vasospastic effects of two mediators: endothelin-1 (ET-1), released by vascular endothelium, and neuropeptide Y (NPY), a sympathetic nervous system neurotransmitter, on the vessels supporting the optic disc and their possible role in producing blood flow disturbances in these vessels. Investigation results indicating that endothelial dysfunction, connected with increased ET-1 plasma levels and sympathetic nervous system disorders, may be involved in the pathogenesis of normal-tension glaucoma, are presented.

Słowa kluczowe: endothelina-1 (ET-1), neuropeptyd Y (NPY), skurcz naczyń, jaskra pierwotna otwartego kąta, jaskra z normalnym ciśnieniem śródgałkowym.

Key words: endothelin-1 (ET-1), neuropeptide (NPY), vasospasm, primary open-angle glaucoma, normal-tension glaucoma.

Wstęp

Współcześnie terminem „jaskra” określa się grupę schorzeń o charakterze postępujących neuropatii wzrokowych, które cechuje zanik nerwu wzrokowego, przebiegający ze specyficznymi zmianami w jego tarczy, warstwie włókien nerwowych siatkówki i w polu widzenia. Jest ona jedną z głównych przyczyn nieodwracalnej ślepoty na świecie. Najczęstszą postacią choroby jest jaskra pierwotna otwartego kąta (JPOK). U około 30-50% chorych na jaskrę pierwotną otwartego kąta nie stwierdza się ciśnienia powyżej statystycznej normy 21 mmHg (jaskra normalnego ciśnienia – JNC) (14). O tym, że podwyższone ciśnienie śródgałkowe nie jest jedynym czynnikiem ryzyka rozwoju neuropatii jaskrowej, świadczy m. in. obserwacja, że kobiety i mężczyźni wykazują podobne wartości ciśnienia śródgałkowego, a częstość występowania JNC jest prawie dwukrotnie wyższa u kobiet niż u mężczyzn (8,14).

Za główną przyczynę neuropatii jaskrowej uznaje się przewlekłe niedokrwienie nerwu wzrokowego, które może być wtórne do działania ciśnienia śródgałkowego lub może wynikać z podłoża pierwotnie naczyniopochoдного. Czynniki naczyniowe wydają się odgrywać istotną rolę szczególnie w patogenezie JNC (8,15).

W ostatnich latach zauważono, że jedną z przyczyn niedokrwienia nerwu wzrokowego w przebiegu neuropatii jaskrowej może być skurcz zaopatrujących go naczyń krwionośnych (8,9,29).

Nie wiadomo jeszcze obecnie, na jakim poziomie unaczynienia nerwu wzrokowego może dochodzić do reakcji naczynioskurczowych w jaskrze, chociaż uważa się, że najbardziej prawdopodobnym miejscem powstawania pierwotnych zaburzeń krążenia w przebiegu neuropatii jaskrowej jest naczyniówka okołotarczowa (8,9). W unaczynieniu tarczy nerwu wzrokowego biorą udział naczynia rzęskowe tylne krótkie i naczynia naczyniówki okołotarczowej, stanowiące źródło zaopatrzenia przedbłazkowego i błazkowego odcinka tarczy, oraz tętnica środkowa siatkówki, zaopatrująca jej powierzchnią warstwę (8,14). Dwie pierwsze grupy naczyń pozostają pod kontrolą autonomicznego układu nerwowego, natomiast układy krążenia tarczy nerwu wzrokowego i siatkówki dysponują autoregulacją przepływu krwi, zależną w istotnym stopniu od śródłonka naczyniowego (8,15,28).

Etiologia reakcji naczynioskurczowych nie jest ostatecznie wyjaśniona – rozważa się udział mechanizmów neurogennych, hormonalnych i śródłonkowopochodnych (2,9,13) w ich powstawaniu.

Wpływ autonomicznego układu nerwowego oraz śródbłonka naczyniowego na regulację krążenia krwi w obszarze zaopatrzenia tarczy nerwu wzrokowego

W przeciwieństwie do naczyń nerwu wzrokowego i siatkówki błona naczyniowa oraz naczynia zewnątrzgałkowe mają unerwienie przywspółczulne, którego źródłami są zwój skrzydłowo-podniebienny, związany z VII nerwem czaszkowym, i unerwienie współczulne, którego źródłem jest zwój szyjny (31). Stymulacja układu przywspółczulnego powoduje poszerzenie naczyń naczyniówki. Mediatorami tego układu są: tlenek azotu (NO) w niskich częstotliwościach stymulacji i wazoaktywny peptyd jelitowy (vasoactive intestinal peptide – VIP) – w wysokich częstotliwościach (31).

Podstawowym neuroprzekaźnikiem układu współczulnego jest noradrenalina (NA), ale oprócz niej, we włóknach współczulnych, występuje inny mediator: 32-aminokwasowy peptyd – neuropeptyd Y (NPY) (2,20,30). Unerwienie gałki ocznej przez włókna, zawierające NPY, podobnie jak w innych narządach pokrywa się zasadniczo z unerwieniem adrenergicznym (30). Błona naczyniowa posiada wyjątkowo dużo włókien adrenergicznych, w porównaniu z innymi częściami oka (30). NPY powoduje silny i długotrwały skurcz naczyń naczyniówki oka i innych łożysk naczyniowych (25). Fizjologiczna rola NPY polega jednak nie tyle na bezpośrednim działaniu naczynioskurczowym, co na modulacji oddziaływań adrenergicznych: na poziomie presynaptycznym wzmacnia on naczynioskurczowe działanie NA, a na poziomie postsynaptycznym – hamuje jej uwalnianie (tzw. neuromodulacja) (2,23).

W regulacji napięcia ściany naczyniowej niezwykle istotną rolę odgrywa śródbłonek naczyniowy, który jeszcze do niedawna uważany był jedynie za bierną, anatomiczną barierę, oddzielającą krew od mięśniówki gładkiej ściany naczyniowej. Obecnie wiadomo, że stanowi on narząd wewnątrzwydzielniczy, ważący około 1,5 kg, który produkuje zarówno w kierunku do światła naczynia, jak i na zewnątrz liczne substancje biologicznie czynne, a także je unieczynnia (2). Do tych substancji należą m. in.: prostaglandyny, tlenek azotu, acetylocholina, serotonina, substancja P, adenozylna, tkankowy aktywator plazminogenu, czynniki mitogenne (PDF, FGF, EDGF), składowa C3 dopełniacza, czynnik von Willebranda, molekuly adhezyjne (ELAM, ICAM-1, VCAM-1). Poprzez te mediatory śródbłonek reguluje przepływ krwi, decyduje o oporze naczyniowym, procesach krzepnięcia i fibrynolizy oraz o przyleganiu elementów morfotycznych krwi do ściany naczyniowej. Ostateczny efekt działania śródbłonka na te procesy zależy od sumowania się antagonistycznych wpływów produkowanych przez mediatorów. Wpływa on również na aktywność układu współczulnego, zaopatrującego naczynia obwodowe (2).

Prostacyklina (PGI-2) i tlenek azotu (NO) są najważniejszymi śródbłonkowopochodnymi mediatorami naczyniorozszerzającymi oraz antyagregacyjnymi (2,13). PGI-2 wytwarzana jest przez cyklooksygenazę z kwasu arachidonowego, znajdującego się w fosfolipidach błony komórkowej, NO – z aminokwasu L-argininy przez syntazę NO (13). Oba mediatory prowadzą do spadku stężenia wewnątrzkomórkowego wapnia i rozkurcu mięśni gładkich (13,28).

Najważniejszą substancją naczynioskurczową, produkowaną przez śródbłonek naczyniowy, i najsilniejszą, znaną obecnie, jest endotelina-1 (ET-1) (5,40) – 21-aminokwasowy peptyd, produkowany przez enzym konwertujący endotelinę (endothelin converting enzyme – ECE) (5,7,13,28). Nie jest ona magazynowana w śród-

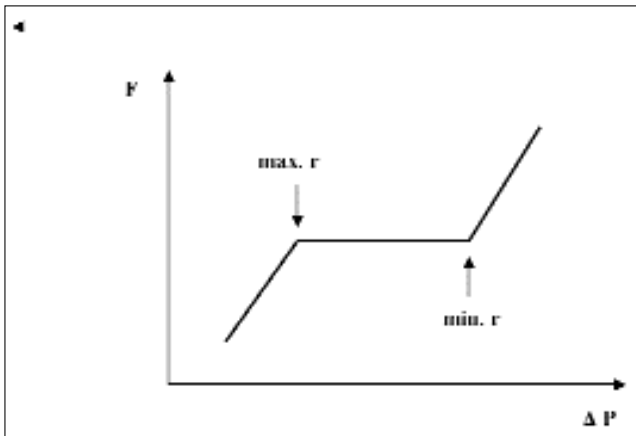
błonku, ale jest uwalniana „według potrzeb” (7). Jej produkcję stymulują m. in. hipoksja oraz inne czynniki naczynioskurczowe: angiotensyna II, wazopresyna, adrenalina (5,7,28). Okres półtrwania ET-1 wynosi około 5 minut (8). Fizjologicznie stężenie ET-1 we krwi jest niskie – uważa się to za wynik jej wydzielania głównie w kierunku na zewnątrz śródbłonka (5,7). ET-1 wywołuje skurcz mięśniówki gładkiej poprzez receptor ET-A – jego pobudzenie skutkuje uwolnieniem jonów wapniowych ze zbiorników wewnątrzkomórkowych oraz ich napływem z zewnątrz komórki przez kanały wapniowe (7,13,28). ET-1 może mieć także działanie naczyniorozkurczowe – wskutek połączenia ze śródbłonkowym receptorem ET-B, który stymuluje produkcję NO i PGI-2 (7,13,28).

W naczyniach z prawidłowym śródbłonkiem przeważa jego działanie rozkurczające, antyproliferacyjne, antykoagulacyjne oraz hamujące adhezję leukocytów i płytek krwi (2). W warunkach fizjologicznych przewaga mechanizmów relaksacyjnych nad skurczowymi wiąże się z tym, że stale uwalniany NO antagonizuje działanie ET-1. Uszkodzenie śródbłonka powoduje zahamowanie produkcji NO, wzrost produkcji ET-1 i w konsekwencji – przewagę reakcji naczynioskurczowych oraz prozakrzepowych, co prowadzi do upośledzenia drożności naczyń krwionośnych.

Mechanizmy śródbłonkowopochodne odgrywają istotną rolę w autoregulacji krążenia krwi, która jest obecna w naczyniach nerwu wzrokowego i siatkówki. Autoregulacja uniezależnia te układy krążenia od wpływu autonomicznego układu nerwowego i pozwala na utrzymanie stosunkowo stałego przepływu krwi przez tkankę lub dostosowanie go do obecnych potrzeb metabolicznych (8,15). Według prawa Hagena – Poiseuille'a przepływ krwi przez tkankę (F) jest wprost proporcjonalny do ciśnienia perfuzji (ΔP), a odwrotnie proporcjonalny do oporu naczyniowego (R):

$$F = \frac{\Delta P}{R}$$

Ciśnienie perfuzji jest to różnica między ciśnieniem w tętnicy doprowadzającej krew do danego łożyska naczyniowego a ciśnieniem w żyłę odprowadzającej. Opór naczyniowy jest odwrotnie proporcjonalny do czwartej potęgi promienia światła naczyń. Utrzymanie względnie stałego przepływu krwi, mimo wahań ciśnienia perfuzji, możliwe jest dzięki zmianom oporu naczyniowego w wyniku zmian promienia światła naczyń krwionośnych (15,28). Zmniejszenie przepływu krwi przez tkankę wskutek spadku ciśnienia perfuzji jest kompensowane przez spadek oporu naczyniowego – poszerzenie światła naczyń. Odwrotnie – przed zwiększeniem przepływu krwi wskutek wzrostu ciśnienia perfuzji broni obkurczenie naczyń krwionośnych. Autoregulacja jest możliwa tylko w określonym zakresie ciśnienia perfuzji. Spadek ciśnienia perfuzji powoduje stopniowe poszerzenie światła naczynia i utrzymanie przepływu krwi na stałym poziomie do momentu osiągnięcia maksymalnej możliwej średnicy jego światła (czyli całkowitego wykorzystania rezerwy wazodilatacyjnej – inaczej autoregulacyjnej). Dalszy spadek ciśnienia perfuzji powodować będzie liniowy spadek przepływu krwi. Odwrotnie: obkurczanie naczyń zapobiega wzrostowi przepływu krwi wskutek wzrostu ciśnienia perfuzji do momentu osiągnięcia maksymalnego zwężenia jego światła. Granice możliwości wyrównawczych autoregulacji wyznaczają maksymalna i minimalna średnica światła naczyń (15) (ryc. 1).



Ryc. 1. Mechanizm autoregulacji przepływu krwi.

F – przepływ krwi / blood flow
 r – promień naczynia / vessel diameter
 ΔP – ciśnienie perfuzji / perfusion pressure

Fig. 1. Mechanism of blood flow autoregulation.

Istnieją dwa główne typy autoregulacji: metaboliczna i miogenna (8,15,28). Autoregulacja metaboliczna działa najczęściej w warunkach zmniejszenia przepływu krwi i niedotlenienia. Hipoksja stymuluje m. in. śródbłonkową produkcję PGI-2, a hiperkapnia – NO, efekty te występują również w naczyniach gałki ocznej (2,8,28). W warunkach hiperoksji do zmniejszenia przepływu krwi w siatkówce dochodzi wskutek oddziaływań ET-1 (8,28).

W warunkach wzrostu ciśnienia perfuzji zasadniczą rolę odgrywa miogenny mechanizm autoregulacji (8,28). Na zwiększone rozciągnięcie ściany naczyniowej (wzrost ciśnienia transmuralnego) tętniczki odpowiadają skurczem mięśniówki gładkiej (tzw. efekt Baylissa). Klinicznie widocznym objawem tej autoregulacji jest zwężenie tętnic siatkówki w warunkach hipertensji tętnicznej. U podłoża efektu Baylissa leży głównie otwarcie kanałów wapniowych w błonie cytoplazmatycznej miocytów gładkich, zależne od jej mechanicznego rozciągnięcia, ale odpowiedź ta jest również hamowana przez blokery potencjałozależnych kanałów wapniowych (8,28). W autoregulacji miogennej bierze udział także śródbłonkowy czynnik naczynioskurczowy – EDCF (endothelium-derived contracting factor) (8,28), możliwe, że identyczny z ET-1.

Skurcz naczyniowy w patogenezie neuropatii jaskrowej

W patogenezie neuropatii jaskrowej istotną rolę wydają się odgrywać zaburzenia autoregulacji krążenia krwi (15). Przyczyną zaburzeń autoregulacji mogą być stany, które prowadzą do zwężenia (organicznego lub czynnościowego) naczyń krwionośnych. Powodują one spadek ciśnienia perfuzji w danym łożysku naczyniowym i tym samym indukują autoregulacyjne poszerzenie łożyska naczyniowego za stenozą. W efekcie następuje częściowe lub całkowite – w przypadku skrajnego zwężenia, wykorzystanie rezerwy autoregulacyjnej. Organiczne lub czynnościowe usztywnienie ściany naczyniowej może powodować nieprawidłowe działanie autoregulacji również w innym mechanizmie – wskutek wzrostu oporu naczyniowego. Upośledzona zdolność naczyń krwionośnych do rozkurczu skutkuje zmniejszeniem rezerwy wazodilatacyjnej. Mniejszy zakres tej rezerwy powoduje szybszy spadek przepływu krwi w warunkach zmniejszenia ciśnienia perfuzji.

Wiele badań (m. in. metodą kolorowej ultrasonografii dopplerowskiej – color Doppler ultrasonography – CDI oraz badania angiograficzne) potwierdza istnienie wzmożonych oporów naczyniowych w obrębie systemu unaczynienia tarczy nerwu II i wskazuje na ich udział w patogenezie zaburzeń autoregulacji, obserwowanych w przebiegu JPOK (8,9,14,29). Zaburzenia krążeniowe wydają się wyraźniejsze u chorych na JNC (14,29).

Przyczyną odwracalnego, czynnościowego wzrostu oporów naczyniowych są stany spastyczne naczyń krwionośnych. Typowo są prowokowane przez zimno, stres, nikotynę, hormony, leki (beta-blokery, alfa-mimetyki) (8,9,29). Odgrywają rolę w patogenezie takich schorzeń jak: choroba i zespół Raynauda, dławica Prinzmetala, kardiologiczny zespół X, miażdżyca, migrena. Odmienny obraz kliniczny tych chorób wskazuje, że etiologia stanów skurczowych naczyń w ich przebiegu nie jest jednolita. Tendencje do reakcji naczynioskurczowych mogą przybierać mniej dramatyczną postać dolegliwości o charakterze nadwrażliwości na zimno, blednięcia i marznięcia rąk lub stóp pod wpływem zimna czy stresu. Zaburzenia tego typu określa się mianem pierwotnego zespołu naczynioskurczowego (8,9). Częściej jest on obserwowany u kobiet, rzadko pojawia się przed pokwitaniem, zwykle ustępuje po okresie menopauzy (9).

Upowszechnienie perymetrii komputerowej pozwoliło dostrzec, że u osób z pierwotnym zespołem naczynioskurczowym występują często zmiany w polu widzenia, które nie mają podłoża neurologicznego lub uzasadnienia w obrazie dna oka (8,9). Mroczki te nasilały się po obwodowej ekspozycji na zimno (zanurzeniu dłoni w zimnej wodzie) (8,9,29). Zastosowanie blokerów kanału wapniowego powodowało poprawę pola widzenia, pogorszonego po ekspozycji na zimno (8,9), co sugerowało, że u podłoża tych zmian leżą stany skurczowe naczyń krwionośnych. Zaburzenia funkcji drogi wzrokowej o tym charakterze określono nazwą „oczego zespołu wazospastycznego” (8,9,29). U części pacjentów z tym zespołem obserwowano błądność tarczy nerwu wzrokowego lub niekiedy cechy uszkodzenia jaskrowego (9). Obserwacje te sugerowały, że skurcz naczyń krwionośnych może być zaangażowany w patogenezę neuropatii jaskrowej. Wykazano następnie, że u pacjentów z JNC istnieje większa niż u osób zdrowych oraz chorych na jaskrę pierwotną otwartego kąta z wysokim ciśnieniem (JWC) skłonność do obwodowych reakcji naczynioskurczowych (8,9,12,26,29). U części chorych na JNC obserwowano podobny wpływ obwodowej ekspozycji na zimno i działania blokerów kanału wapniowego na pole widzenia jak w przypadku oczego zespołu wazospastycznego (8,9). Indukowana doświadczalnie hiperkapnia powodowała wzrost czułości siatkówki w komputerowym polu widzenia u 30% chorych na JNC i u 15% chorych na JWC (29). Efekt ten tłumaczono poszerzeniem naczyń krwionośnych w gałce ocznej i poprawą ukrwienia. Stwierdzono również korzystny wpływ przewlekłej terapii blokerami kanałów wapniowych u pacjentów JNC (29). Obserwacje te wskazują, że skurcz naczyniowy może być czynnikiem etiologicznym u części pacjentów z tą postacią JPOK.

Występowanie pogorszenia pola widzenia u pacjentów z JNC pod wpływem obwodowej ekspozycji na zimno o podłożu prawdopodobnie naczynioskurczowym oraz współistnienie stanów skurczowych w innych łożyskach naczyniowych (szczególnie częste skojarzenie JNC i migreny oraz występowanie u tych pacjentów „niemych” klinicznie epizodów niedokrwienia mięśnia serca o przypuszczalnie tej etiologii – 8,9) sugerują, że występujące w przebiegu tej choroby nieprawidłowe reakcje naczynioskurczowe mogą

mieć charakter dysregulacji ogólnoustrojowej i że może ona przynależać do grupy chorób, u których podłoża leży zaburzona regulacja napięcia ściany naczyniowej.

Jedynym czynnikiem naczyniopochoydnym, którego związek z patogenezą neuropatii jaskrowej został potwierdzony, jest hipotonia tętnicza (15). Skłonności do niskiego ciśnienia tętniczego towarzyszy zwykle tendencja do reakcji naczynioskurczowych (8,9). Niektóre obserwacje wskazują, że wzrost oporu naczyniowego mógłby stanowić mechanizm regulacyjny układu krążenia, którego celem jest próba zabezpieczenia przed nadmierną hipotonią tętniczną (24).

Mediatory naczynioskurczowe a neuropatia jaskrowa

Według obecnej wiedzy na temat nerwowo-śródbłonkowej kontroli napięcia ściany naczyniowej skurcz naczyń może być pochodną przewagi śródbłonkopochodnych czynników naczynioskurczowych lub zadziałania silnego pozaśródbłonkowego mechanizmu spastycznego.

Zaburzenia naczyniorozkurczowej funkcji śródbłonka, których istotą jest zmniejszenie uwalniania NO, a wzmocnienie działania ET-1 (dysfunkcja śródbłonka), są cechą charakterystyczną wielu chorób układu krążenia, w tym też tych, które stanowią czynniki ryzyka neuropatii jaskrowej. Dochodzi do nich w miażdżycy, hipercholesterolemii, nadciśnieniu tętniczym, cukrzycy, niewydolności krążenia, chorobie Raynauda, a także u osób starszych oraz u osób palących papierosy (2,5). Uważa się je zwykle za wtórne do choroby podstawowej, choć coraz częściej pojawiają się opinie, że mogą mieć charakter pierwotny (36). Czynniki, które wtórnie uszkadzają śródbłonek, są np. zmodyfikowane lipoproteiny niskiej gęstości (low density lipoproteins – LDL): oksydowane – przez wolne rodniki (ox-LDL), lub glikowane – w cukrzycy, uważane obecnie za jedno z najistotniejszych w patogenezie miażdżycy (5,9,13). Naczynioskurczowe działanie ox-LDL jest zależne od ET-1, ponieważ neutralizuje je blokada receptora ET-A (9). W przypadku chorób układu krążenia, przebiegających z istnieniem stanów skurczowych naczyń krwionośnych (choroba Raynauda, miażdżycy, niestabilna choroba wieńcowa, dławica Prinzmetalą, kardiologiczny zespół X, nadciśnienie tętnicze) stwierdzono wzrost poziomu ET-1 we krwi (9,13).

W przypadku krwotoku podpajęczynówkowego, którego poważnym, czasem śmiertelnym powikłaniem jest skurcz naczyń ośrodkowego układu nerwowego, stwierdzono zwiększony poziom ET-1 i NPY w płynie mózgowo-rdzeniowym i we krwi (34,35). Doświadczalnie indukowany krwotok podpajęczynówkowy u zwierząt doświadczalnych powoduje aktywację układu współczulnego (zwiększenie stężenia NA we krwi), hamowaną przez bloker receptora ET-A, co wskazuje, że pobudzenie układu współczulnego jest zależne od ET-1 (19). ET-1 potęguje skurcz powodowany mediatorami układu współczulnego: NA i NPY (9). Obserwacje te sugerują, że śródbłonkowe i neurogenne mechanizmy naczynioskurczowe mogą nasilać swe patologiczne oddziaływania. W patogenezie niektórych chorób układu krążenia o etiologii naczynioskurczowej (choroba Raynauda, dławica Prinzmetalą), już od dawna bierze się pod uwagę nadmierną aktywację współczulną. Możliwe, że łączne efekty naczynioskurczowe obu układów, kontrolujących napięcie ściany naczyniowej, są zaangażowane w patogenezę tych schorzeń.

Dysfunkcja śródbłonka, występująca w chorobach układu krążenia i postępująca z wiekiem, może być jedną z przyczyn obserwo-

wanych w przebiegu JPOK zaburzeń autoregulacji krążenia krwi w nerwie wzrokowym w związku z powodowaniem reakcji naczynioskurczowych. Pojawiły się doniesienia o występowaniu dysfunkcji śródbłonka u chorych na JNC (16). Badania genetyczne wykazują obecność mutacji genu, kodującego syntazę NO, w rodzinnych postaciach JPOK (38).

Podwyższone stężenia ET-1 we krwi w chorobach, związanych ze stanami spastycznymi naczyń, budzą zainteresowanie możliwością jej udziału w patogenezie neuropatii jaskrowej. Istnieją doniesienia, że może być ona zaangażowana w powstawanie skurczów naczyniowych pod wpływem zimna – zaobserwowano wzrost jej stężenia we krwi po obwodowej ekspozycji na zimno u pacjentów z chorobą Raynauda lub akrocyanozą (6,9,22). Podwyższone stężenie ET-1 we krwi wykryto także u pacjentów z JNC (3,17,33), przy czym korelowały one ze wzrostem oporów naczyniowych w tętnicy ocznej i tętnicach rzęskowych tylnych krótkich w badaniu metodą CDI (3). Wykazano, że u chorych na JPOK obu postaci, w przeciwieństwie do osób zdrowych, wraz ze spadkiem ciśnienia ogólnego występuje zwiększona wrażliwość na naczynioobkurczające działanie ET-1 (11). Obserwacja ta wskazuje ponownie na związek hipotonii tętniczej z tendencjami naczynioskurczowymi i sugeruje, że chorzy z niskim ciśnieniem ogólnym są bardziej narażeni na działanie ET-1. U pacjentów z JNC stwierdzono brak fizjologicznego wzrostu stężenia ET-1 we krwi podczas próby pionizacyjnej (17), co wskazuje na występowanie u nich dysregulacji naczyniowej w zakresie układu współczulnego.

W warunkach *in vitro* ET-1 wywiera działanie obkurczające na tętnicę oczną i tętnice rzęskowe tylne krótkie (7), powoduje silny i długotrwały (do 4 godzin) skurcz naczyń siatkówki (21) oraz długotrwały spadek przepływu krwi w naczyniówce (18). Siła działania naczynioskurczowego ET-1 zwiększa się wraz ze spadkiem kalibru naczyń, co wskazuje na szczególnie silny jej wpływ na mikrokrążenie (8). Iniekcje doszklistkowa i dożylna ET-1 u zwierząt doświadczalnych oraz dożylna u ludzi wywołują długotrwały (utrzymujący się ponad 3 godziny) spadek przepływu krwi na tarczy nerwu wzrokowego (32,33). Ten efekt hemodynamiczny jest odwracalny po zastosowaniu blokera kanału wapniowego (32). Przewlekłe, miejscowe podawanie ET-1 drogą minipompy, zlokalizowanej przy początkowym odcinku nerwu wzrokowego u królików skutkuje ponad 30% obniżeniem przepływu krwi na tarczy nerwu wzrokowego, powiększeniem zagłębienia tarczy i zmniejszeniem objętości rąbka nerwowo-siatkówkowego, przypominającym uszkodzenie jaskrowe (oceniane za pomocą skaningowego tomografu laserowego – Heidelberg Retina Tomograph – HRT), oraz histologicznie potwierdzoną utratą włókien nerwowych (4).

Nie istnieją obecnie żadne dane w literaturze na temat udziału długotrwanie działającego mediatora układu współczulnego – NPY, w powstawaniu reakcji naczynioskurczowych w patogenezie neuropatii jaskrowej. Wiadomo jednak, że podany dożylnie zwierzętom doświadczalnym powoduje wzrost oporu naczyniowego i znaczące (do 50%) obniżenie przepływu krwi przez naczyniówkę, natomiast, podobnie jak w przypadku NA, nie zmienia siatkówkowego przepływu krwi (25).

ET-1 i NPY, działając w obszarze naczyniówki okołotarczowej i naczyń rzęskowych tylnych krótkich, mogą prowadzić do lokalnego spadku ciśnienia perfuzji w przedblaszkowym i blaszkowym odcinku tarczy nerwu wzrokowego, a w konsekwencji – do szybszego wykorzystania rezerwy autoregulacyjnej. Ponadto bezpośredni

kontakt naczyńniówki okołotarczowej z tymi odcinkami, umożliwiając penetrację mediatorów do naczyń tarczy nerwu (9), może zaburzać istniejący tu mechanizm autoregulacji krążenia krwi przez zmniejszenie rezerwy wazodilacyjnej wskutek wzrostu oporu naczyniowego.

Omawiane czynniki naczynioskurczowe mogą odgrywać rolę w patogenezie neuropatii jaskrowej również w związku ze swoim oddziaływaniem na przedni odcinek gałki ocznej.

ET-1 jest produkowana przez nabłonek ciała rzęskowego i jej stężenie u osób zdrowych jest 2-3 razy większe w cieczy wodnistej niż we krwi, co wskazuje na jej aktywną sekrecję do cieczy (7,37). U osób z JWC wykazano znacząco wyższe stężenie ET-1 w cieczy wodnistej niż u osób zdrowych (37). ET-1 obkurcza miofibroblasty beleczkowania rogówkowo-twardówkowego i w ten sposób może powodować utrudnienie odpływu cieczy wodnistej oraz wzrost ciśnienia śródgałkowego (39). Sugeruje to jej rolę w indukowaniu podwyższonego ciśnienia w jaskrze.

Unerwienie współczulne wyrostków ciała rzęskowego, w tym również przez włókna zawierające NPY, jest bardzo intensywne i sugeruje udział tego peptydu w regulacji produkcji cieczy wodnistej (30). Jego działanie naczynioskurczowe może prowadzić do spadku ultrafiltracji w ciele rzęskowym i do obniżenia ciśnienia śródgałkowego (10). Na efekt hipotensyjny w gałce ocznej na drodze zmniejszania aktywnej sekrecji cieczy wodnistej przez nabłonek ciała rzęskowego wskazuje hamowanie aktywności adenylocyklazy w wyrostkach rzęskowych (1). W obszarze drogi odpływu cieczy wodnistej NPY wywołuje znaczący wzrost stężenia jonów wapniowych w komórkach beleczkowania rogówkowo-twardówkowego (27), co sugeruje, że może on działać obkurczająco na tę strukturę i powodować utrudnienie odpływu. Unerwienie współczulne kąta przesączania jest jednak znacznie słabsze niż unerwienie wyrostków rzęskowych, co wskazuje, że NPY ma mniejszy wpływ na odpływ cieczy wodnistej niż na jej produkcję (30).

Powyższe obserwacje pozwalają sądzić, że endotelina-1 i neuropeptyd Y mogą wpływać zarówno na warunki hemodynamiczne systemu zaopatrzenia nerwu wzrokowego, jak i na dynamikę cieczy wodnistej. Określenie roli mediatorów reakcji naczynioskurczowych w patogenezie neuropatii jaskrowej może przyczynić się do rozpoznania etiologii jaskry pierwotnej otwartego kąta i opracowania nowych metod terapeutycznych.

PIŚMIENNICTWO:

1. Bausher L. P., Horio B.: *Neuropeptide Y and somatostatin inhibit stimulated cAMP production in rabbit ciliary processes*. *Curr. Eye Res.*, 1990, 9, 371-378.
2. Burnstock G., Ralevic V.: *New insights into the local regulation of blood flow by perivascular nerves and endothelium*. *Br. J. Plast. Surg.*, 1994, 47, 527-543.
3. Cellini M., Possati G. L., Profazio V., Sbrocchia M.: *Color doppler imaging and plasma levels of endothelin-1 in low-tension glaucoma*. *Acta Ophthalmol. Scand.*, 1997, 224 (suppl. 1), 11-13.
4. Cioffi G. A., Orgul S.: *The effects of chronic optic nerve ischemia in the rabbit*. (w:) *Vascular risk factors and neuroprotection in glaucoma*. Update 1996. Kugler Publications, Amsterdam/ N. York, 1997, 115-122.
5. De Meyer G. R. Y., Herman A. G.: *Vascular endothelial dysfunction*. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 1997, 4, 325-342.

6. Edwards C. M., Marshall J. M., Pugh M.: *Cardiovascular response evoked by mild cool stimuli in primary Raynaud's disease: the role of endothelin*. *Clin. Sci.*, 1999, 96, 577-588.
7. Flammer J.: *Endothelin in the pathogenesis of glaucoma*. (w:) *Vascular risk factors and neuroprotection in glaucoma*. Update 1996. Kugler Publications, Amsterdam/ N. York, 1997, 97-104.
8. Flammer J., Orgul S.: *Optic nerve blood-flow abnormalities in glaucoma*. *Prog. Ret. Eye Res.*, 1998, 17, 267-289.
9. Flammer J.: *The role of vasospasm in the pathogenesis of diseases*. (w:) *Pharmacotherapy in glaucoma*. Verlag Hans Huber, Bern, 2000, 207-234.
10. Gallar J., Liu J. H.: *Stimulation of cervical sympathetic nerves increases intraocular pressure*. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1993, 34, 596-605.
11. Gass A., Flammer J., Linder L., Romerio S. C., Gasser P.: *Inverse correlation between endothelin-1-induced peripheral microvascular vasoconstriction and blood pressure in glaucoma patients*. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, 1997, 235, 634-638.
12. Gasser P., Flammer J.: *Blood-flow velocity in the nailfold capillaries of patients with normal-tension and high-tension glaucoma*. *Am. J. Ophthalmol.*, 1991, 11, 585-588.
13. Haefliger I. O.: *Endothelium-dependent vasoactive factors in the ophthalmic circulation*. (w:) *Vascular risk factors and neuroprotection in glaucoma*. Update 1996. Kugler Publications, Amsterdam/ N. York, 1997, 15-28.
14. Hayreh S. S.: *Evaluation of the optic nerve head circulation: review of the methods used*. *J. Glaucoma*, 1997, 6, 319-330.
15. Hayreh S. S.: *Factors influencing blood flow in the optic nerve head*. *J. Glaucoma*, 1997, 6, 412-425.
16. Henry E., Newby D. E.: *Peripheral endothelial dysfunction in normal pressure glaucoma*. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1999, 40, 1710-1714.
17. Kaiser H. J., Flammer J., Wenk M., Luscher T.: *Endothelin-1 plasma levels in normal-tension glaucoma: abnormal response to postural changes*. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, 1995, 233, 484-488.
18. Kiel J. W.: *Endothelin modulation of choroidal blood flow in the rabbit*. *Exp. Eye Res.*, 2000, 71, 543-550.
19. Lambert E., Lambert G., Fassot C., Friberg P.: *Subarachnoid hemorrhage-induced sympathoexcitation arises due to changes in endothelin and/or nitric oxide activity*. *Cardiovascular Res.*, 2000, 45, 1046-1053.
20. Lundberg J. M., Terenius L., Hokfelt T., Martling C. R. i in.: *Neuropeptide Y (NPY) – like immunoreactivity in peripheral noradrenergic neurons and effects of NPY on sympathetic function*. *Acta Physiol. Scand.*, 1982, 116, 477-480.
21. MacCumber M. W., Jampel H. D., Snyder S. H.: *Ocular effects of endothelins*. *Arch. Ophthalmol.*, 1991, 109, 705-709.
22. Mangiafico R. A., Malatino L. S., Santonocito M., Spada R. S., Tamburino G.: *Plasma endothelin-1 concentrations during cold exposure in essential acrocyanosis*. *Angiology*, 1996, 47, 1033-1038.
23. Mione M. C., Ralevic V., Burnstock G.: *Peptides and vasomotor mechanisms*. *Pharmac. Ther.*, 1990, 46, 429-468.
24. Muzyka M., Niżankowska M. H., Koziowska M., Zajęc-Pytrus H.: *Występowanie nocnej hipotonii tętniczej u chorych na jaskrę pierwotną otwartego kąta i jaskrę z normalnym ciśnieniem*. *Klin. Oczna*, 1997, 2, 109-113.

25. Nilsson S. F. E.: *Neuropeptide Y (NPY): a vasoconstrictor in the eye, brain and other tissues in the rabbit*. Acta Physiol. Scand., 1991, 141, 455-467.
26. O'Brien C., Butt Z.: *Blood flow velocity in the peripheral circulation of glaucoma patients*. Ophthalmologica, 1999, 213, 150-153.
27. Ohuchi T., Tanihara H., Yoshimura N.: *Neuropeptide Y-induced Ca²⁺ transients in cultured bovine trabecular cells*. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 1992, 33, 1676-1684.
28. Orgul S., Gugleta K., Flammer J.: *Physiology of perfusion as it relates to optic nerve head*. Surv. Ophthalmol., 1999 (suppl. 1), 43, 17-26.
29. Pillunat L. E., Kuba G. B., Harris A.: *Ocular vasospasm and calcium channel blockers in glaucoma* (w:) Glaucoma: decision making in therapy. Springer-Verlag, Milano, 1996, 189-197.
30. Stone R. A., Kuwayama Y., Laties A. M.: *Regulatory peptides in the eye*. Experientia, 1987, 43, 791-800.
31. Stone R. A.: *Neuropeptides and the ocular parasympathetic innervation*. (w:) Encounters in glaucoma research: receptor biology and glaucoma. Fogliazza Editore, Milano, 1994, 203-235.
32. Strenn K., Matula B., Wolzt M., Findl O., Bekes M. C.: *Reversal of endothelin-1-induced ocular hemodynamic effects by low-dose nifedipine in humans*. Clin. Pharmacol. Ther., 1998, 63, 54-63.
33. Sugijama T., Morija S., Oku H., Azuma I.: *Association of endothelin-1 with normal-tension glaucoma: clinical and fundamental studies*. Surv. Ophthalmol., 1995, 39 (suppl. 1), 49-56.
34. Suzuki R., Masaoka H., Hirata Y. i in.: *The role of endothelin-1 in the origin of cerebral vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. J. Neurosurg, 1992, 77, 96-100.
35. Suzuki Y., Sato S., Suzuki H. i in.: *Increased neuropeptide Y concentrations in cerebrospinal fluid from patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage*. Stroke, 1989, 20, 1680-1684.
36. Taddei S., Viridis A., Mattei P., Ghiadoni L.: *Defective L-arginine-nitric oxide pathway in offspring of essential hypertensive patients*. Circulation, 1996, 94, 1298-1303.
37. Tezel G., Kass M. A., Kolker A. E., Becker B., Wax M. B.: *Plasma and aqueous humor endothelin levels in primary open-angle glaucoma*. J. Glaucoma, 1997, 6, 83-89.
38. Tunny T. J., Richardson K. A., Clarck C. V.: *Association study of the 5'flanking regions of endothelial-nitric oxide synthase and endothelin-1 genes in familial primary open-angle glaucoma*. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol., 1998, 25, 26-29.
39. Wiederholt M.: *New aspects in aqueous humor dynamics*. (w:) Pharmacotherapy in glaucoma. Verlag Hans Huber, Bern, 2000, 65-72.
40. Yanagisawa M., Kurihara H., Kimura S. i in.: *A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells*. Nature, 1988, 332, 411-415.
Pozostałe piśmiennictwo u autorki.

Praca wpłynęła do Redakcji 25.1.2003 r. (208).

Zakwalifikowano do druku 19.01.2005 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
dr n. med. Barbara Terelak-Borys
Klinika Okulistyki Centrum Medycznego Kształcenia
Podyplomowego
ul. Czerniakowska 231
00-416 Warszawa