

(15)

Autonomiczny układ nerwowy i jaskra pierwotnie otwartego kąta – korelacje patogenetyczne i kliniczne

Autonomic nervous system and primary open angle glaucoma – pathogenetic and clinical correlations

Joanna Wierzbowska¹, Robert Wierzbowski², Andrzej Stankiewicz¹, Jacek Robaszkiewicz¹

¹ Z Kliniki Okulistycznej Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Andrzej Stankiewicz

² Z Kliniki Kardiologii Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Leszek Kubik

Summary:	Primary open angle glaucoma is linked to autonomic nervous system dysfunction. In a review the role of autonomic nervous system as an important determinant of systemic hemodynamic parameters such as heart rate and blood pressure, was presented. Human circadian clock and its impact on autonomic nervous system was emphasized. Finally some autonomic function tests and therapeutical implications were described.
Słowa kluczowe:	jaskra pierwotnie otwartego kąta, autonomiczny układ nerwowy, zmienność rytmu serca, zmienność ciśnienia tętniczego, rytm dobowy.
Key words:	primary open angle glaucoma, autonomic nervous system, heart rate variability, blood pressure variability, circadian rhythm.

Etiologia jaskry pierwotnie otwartego kąta (JPOK) jest wciąż przedmiotem licznych badań. Mimo istnienia wielu czynników ryzyka i mechanizmów uszkodzenia podstawową metodą leczenia JPOK jest redukcja ciśnienia wewnątrzgałkowego (CWG). Z obserwacji długoterminowych wynika, że w wielu przypadkach obniżenie CWG nie chroni przed postępem jaskry i dalszym uszkodzeniem pola widzenia. Jaskrowe uszkodzenie nerwu wzrokowego (n. II) może także wystąpić bez towarzyszącego podwyższonego CWG – w tzw. jaskrze normalnego ciśnienia (JNC). W patogenezę jaskry zaangażowane są także i inne mechanizmy, najpewniej pochodzenia naczyniowego, regulujące przepływem krwi w okolicy tarczy nerwu wzrokowego, takie jak systemowe ciśnienie tętnicze (CT), opór naczyniowy oraz autoregulacja przepływu naczyniowego. U chorych z jaskrą przepływ krwi jest często obniżony nie tylko w naczyniach gałki ocznej (siatkówki, naczyniówki, tęczówki), także w naczyniach pozagałkowych, zaopatrujących pozabłaskową część tarczy n. II, w tętnicach szyjnych czy obwodowych. Badania u chorych z jaskrą wykazały stosunkowo częste występowanie obszarów niedokrwiennych w mózgu czy sercu. Spośród czynników regulujących fizjologię przepływu krwi systemowe CT oraz rytm serca (RS) są pod kontrolą układu autonomicznego, bliższe poznanie aktywności tego układu może przybliżyć złożone mechanizmy korelacji systemowo-ocnych, wciąż jeszcze niedocenianych w codziennej praktyce klinicznej.

Autonomiczny układ nerwowy (AUN) jest głównym systemem nadzorującym czynność serca. Składa się z dwóch przeciwstawnych i będących w dynamicznej zależności składowych – przywspółczulnej i współczulnej – i podlega cyklicznym ryt-

mom. Z rytmów biologicznych najbardziej istotną rolę w regulacji biologicznej żywych organizmów odgrywają rytmy dobowe. U ludzi zegar biologiczny jest dziedziczony, a jego „mózgiem” jest parzyste jądro znajdujące się w przedniej części podwzgórza, usytuowane nad skrzyżowaniem wzrokowym po obu stronach komory trzeciej (łac. *suprachiasmatic nuclei* – SCN). Jego głównym aktywatorem są zmiany w środowisku zewnętrznym, szczególnie cykl dnia i nocy. Podczas czuwania światło docierając do siatkówki, wysyła za pomocą drogi siatkówkowo-podwzgórzowej (ang. *retinohypothalamic tract* – RHT) sygnał do SCN, które następnie reguluje cykliczne parametry, takie jak temperatura ciała, poziom hormonów czy aktywność fizyczna (1). Aktywność AUN jest regulowana przez ośrodki znajdujące się w podwzgórzu, układzie limbicznym i siatkowatym układzie aktywującym. W czasie snu aktywność części sympatycznej AUN jest obniżona, czego biochemicznym wykładnikiem są m.in. obniżony poziom adrenaliny i noradrenaliny we krwi, niewielkie wydalanie tych związków oraz kortyzolu z moczem, jak również obniżona aktywność mięśniowych zakończeń układu współczulnego. Sen nie jest jednolitym procesem. Składa się z występujących co 90-110 minut naprzemiennych 4-5 cykli, złożonych z fazy snu głębokiego (ang. *non-rapid eye movement* – NREM) z wolnym zapisem fali EEG oraz fazy snu płytkiego (ang. *rapid eye movement* – REM) charakteryzującej się desynchronizacją zapisu encefalograficznego EEG, szybkim ruchem gałek ocznych i atonią mięśniową. Stwierdzono, że w fazie REM aktywność układu współczulnego może być zmniejszona, zwiększona lub może pozostać niezmienną w porównaniu z fazą NREM. Faza REM dzieli się na dwa powtarzające

się okresy – czynności tonicznej i czynności fazowej. Aktywność współczulna obniża się nieznacznie w czasie snu tonicznego, rośnie zaś w czasie snu fazowego. Interesujący jest fakt, że cykle dobowe wpływają na część przywspółczulną, sen natomiast moduluje głównie składową współczulną AUN.

Również wydzielanie cieczy wodnistej podlega rytmowi dobowemu, ze zwiększeniem produkcji w ciągu dnia i zmniejszeniem w nocy. Dobowy rytm wydzielania cieczy wodnistej jest zależny w pierwszej kolejności od dobowej aktywności hormonów nadnerczy – epinefryny i kortyzolu – a udział innych hormonów, takich jak melatonina i serotonina, ma mniejsze znaczenie. Sprzężenie dobowej aktywności produkcji cieczy wodnistej z dobowym rytmem CWG nie jest jednak równoległe. Jak wykazały badania przeprowadzone w laboratorium snu, maksymalne ciśnienie wewnątrzgałkowe (MCWG) u ludzi zdrowych, mierzone zarówno w pozycji leżącej, jak i siedzącej, występuje w nocy podczas snu. U chorych z jaskrą MCWG mierzone w pozycji leżącej występuje w nocy, mierzone w pozycji siedzącej zaś – występuje w godzinach wczesnorannych. Wyższe nocne wartości CWG notowane w pozycji leżącej ciała są wywołane przede wszystkim zmianami hydrostatycznymi – redystrybucją płynów w organizmie i wzrostem ciśnienia w żyłach nadtwardówkowych, ponadto zmianą krążących katecholamin oraz obniżoną łatwością odpływu cieczy wodnistej, „neutralizującą” nocną redukcję wydzielania cieczy wodnistej (2).

Aby dokonać oceny regulacji układu krążenia, konieczna jest analiza szybkich zmienności parametrów krążeniowych. Nowoczesną metodą takiego pomiaru jest analiza sygnału serca i ciśnienia tętniczego. Innymi testami oceny aktywności AUN są: test wysiłkowy, próba Valsalvy, test pochyleniowy (ang. tilt test) testy prowokacyjne (ang. cold pressor test, grip test), mikroneurografia oraz pupillografia.

Zmienność rytmu serca

Już w XVIII wieku Albrecht von Haller zauważył, że czynność zdrowego serca nie jest całkowicie regularna (3). Serce, cyklicznie pracująca pompa mięśniowa, z własnym generatorem rytmu, podlega złożonemu systemowi układów regulacyjnych koordynujących jego pracę (tj. częstość i siłę skurczów) z właściwościami łożyska naczyniowego (tj. oporem naczyniowym i pojemnością łożyska naczyniowego). Własny rytm serca podlega ciągłej modulacji humoralnej (ze strony jonów i hormonów powstających zarówno miejscowo, jak i dopływających wraz z krwią) oraz nerwowej polegającej na oddziaływaniu obu składowych AUN, których antagonizm czynnościowy manifestuje się na poziomie serca, neuronów pozazwojowych, jak i na poziomie struktur ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Unerwienie przywspółczulne serca pochodzi od nerwów błędnych (zwalniają rytm serca, hamują przewodnictwo i kurczliwość mięśnia sercowego), współczulne zaś – od włókien pozazwojowych, których synapsy znajdują się głównie w zwoju gwiazdzistym oraz pierwszych 3 lub 4 zwojach piersiowych rdzenia kręgowego (przyspieszają czynność serca oraz zwiększają napięcie mięśnia). Tonus przywspółczulny powstaje w odpowiedzi na bodźce płynące z aktywującego układu siatkowatego oraz chemoreceptorów, wrażliwych na CO₂ i pH, tonus przywspółczulny zaś wynika z bodźców płynących z mechanoreceptorów obwodowych wysoko- i niskociśnieniowych. Obie składowe AUN stale między sobą oddziałują. Napięcie składowej przywspółczulnej przeważa w czasie spoczynku,

stymulacja dośrodkowych włókien nerwu błędnego prowadzi do odruchowego wzbudzenia odśrodkowej aktywności wagalnej, przy jednoczesnym zahamowaniu odśrodkowej aktywności współczulnej. Odwrotne reakcje odruchowe towarzyszą aktywności współczulnej. Ośrodki naczynioruchowe i oddechowe (tzw. oscylatory centralne) oraz oscylacje ciśnienia tętniczego i ruchów oddechowych (tzw. oscylatory obwodowe) powodują dalsze modulowanie aktywności odśrodkowej obu składowych, przekazywanej następnie do węzła zatokowego. Oscylacje te są źródłem krótko- i długoterminowych fluktuacji rytmu serca.

Zmienność rytmu serca (ZRS) są to krótkookresowe fluktuacje między kolejnymi odstępami pobudzeń zatokowych, mierzone w milisekundach (ms). Poza wpływem cyklu dobowego snu i czuwania podlegają one wpływom innych parametrów fizjologicznych, takich jak: oddychanie, ciśnienie tętnicze, temperatura ciała czy poziom hormonów. Pomiar ZRS może być wykonany na podstawie kilkuminutowych zapisów EKG lub w czasie 24-godzinnej monitorowania EKG metodą Holtera. Zmienność rytmu serca jest wyrazem dynamicznej równowagi między współczulną a przywspółczulną składową układu autonomicznego na poziomie węzła zatokowego. Analizując cykliczne zmiany odstępów załamka R w zapisie EKG, można określić ilościowo aktywność obu składowych. W piśmiennictwie przyjęła się podział na dwie grupy metod analizy – czasowe i częstotliwościowe. Analiza czasowa uwzględnia wskaźniki obliczane na podstawie czasu trwania kolejnych odstępów R-R rytmu zatokowego oraz różnic między kolejnymi odstępami. Metody analizy częstotliwościowej dają widmowy zapis czynności serca i są wynikiem matematycznej przemiany kolejnych przedziałów R-R, opisującej okresowość ich zmian metodą autoregresji albo szybkiej transformaty Fouriera. Umożliwia ona rozłożenie nieregularnych fluktuacji na regularne oscylacje sinusoidalne o różnych częstotliwościach i amplitudach oraz obliczenie widma gęstości mocy fluktuującego sygnału. W widmie mocy całej fluktuacji wyróżnia się 4 główne pasma mocy fluktuacji częstości rytmu serca, takie jak: pasmo szybkie o dużej częstotliwości (High Frequency – HF) w zakresie fluktuacji 0,15-0,4 Hz, pasmo wolne o małej częstotliwości (Low Frequency – LF) w zakresie fluktuacji 0,04-0,15 Hz oraz pasmo bardzo wolne dla bardzo niskich częstotliwości (Very Low Frequency – VLF) w zakresie 0,003-0,04 Hz i ultraniskich częstotliwości (Ultra Low Frequency – ULF) poniżej 0,003 Hz. Pasma szybkie HF odpowiada rytmowi fal oddechowych oraz zatokowej niemiaryowości oddechowej i odzwierciedla wpływy układu parasympatycznego. Pasma wolne LF zawiera oddziaływania obu składowych, sympatycznej i parasympatycznej AUN, natomiast znaczenie kliniczne pasm VLF i ULF jest mniej poznane, postuluje się wpływ chemoreceptorów, układu renina–angiotensyna–aldosteron i ośrodków termoregulacji. Uważa się, że stosunek wartości widma w zakresie niskich częstotliwości w stosunku do wysokich (LF/HF) jest wyrazem równowagi układu autonomicznego.

ZRS jest częściowo uwarunkowana genetycznie, jest zależna od płci i wieku. Prospektywne badania populacyjne u chorych z chorobą wieńcową wykazały, że obniżona ZRS może stanowić kliniczny czynnik prognostyczny nagłej śmierci sercowej (4). Mechanizm obniżenia ZRS u tych chorych jest złożony, obejmuje obniżenie aktywności parasympatycznej przy towarzyszącej aktywności części sympatycznej. Interesujący jest wpływ leków

na ZRS. Beta-blokery (BB) zwiększają ZRS, prowadząc do zmniejszenia aktywności sympatycznej na poziomie receptorów serca i powodują wzrost wskaźników zależnych od nerwu błędnego. Powodują podwyższenie parametrów LF i HF, zarówno w ciągu dnia, jak i nocy, i zapobiegają gwałtownemu spadkowi HF w godzinach rannych zaraz po przebudzeniu. BB powodują nie tylko poprawę w zakresie ZRS, ale również znoszą dobowy rytm niedokrwienia. Jest to najważniejszy mechanizm korzystnego wpływu BB na wzrost przeżywalności chorych ze świeżym zawałem serca oraz chorych z pozawałowym uszkodzeniem mięśnia sercowego (5). Antagonista kanału wapniowego, nifedypina, nie powodował istotnego wpływu na dynamikę ZRS, z kolei inhibitor konwertazy angiotensyny, kaptopril, prowadził do wzrostu amplitudy widma całkowitego LF, VLF i ULF (6).

Zmienność ciśnienia tętniczego

Dobowy rytm CT został po raz pierwszy opisany w 1978 r. przez Millara-Craiga (7). Na podstawie badań populacyjnych opisano charakterystyczny dobowy rozkład CT zarówno u zdrowych, jak i u chorych z nadciśnieniem tętniczym. Najwyższe wartości CT występują jako przejściowe piki zaraz po obudzeniu (ciśnienie skurczowe wzrasta o ok. 20-25 mmHg, a rozkurczowe o ok. 10-15 mmHg) oraz w godzinach popołudniowych. Zarówno ciśnienie skurczowe, jak i rozkurczowe obniżają się podczas snu, z typowym spadkiem między godziną 2 a 4 nad ranem. Zmiany ciśnienia tętniczego są związane z aktywnością fizyczną i psychofizyczną, towarzyszącą aktywności dziennej stresem; zależą od zmiany położenia ciała. Średnie wartości CT w populacji osób zdrowych wykazują nieznaczny wzrost po 40. roku życia u obojga płci, nocny spadek zaś nie ulega zmianie wraz z wiekiem. Mężczyźni mają nieznacznie wyższe wartości CT niż kobiety (ciśnienie skurczowe o ok. 6 mmHg i rozkurczowe o ok. 4 mmHg).

W nocy, podczas snu, zwłaszcza w III i IV fazie snu głębokiego, u ludzi zdrowych ciśnienie tętnicze skurczowe i rozkurczowe oraz częstość rytmu serca ulegają zmniejszeniu o ok. 10-20% (osoby takie określamy jako „dippers”), podobnie zachowują się inne parametry układu sercowo-naczyniowego, takie jak opór naczyniowy i rzut serca. „Non-dippers” prezentują mniejszy niż 10% nocny spadek CT i charakteryzują się większym ryzykiem zagrożenia naczyniowego, w tym wystąpienia zawału serca, udaru mózgu, krwawień czy zakrzepicy. Brak nocnego spadku CT jest notowany u chorych z dysfunkcją części współczulnej AUN, która występuje u chorych z długotrwałą cukrzycą, hipotensją ortostatyczną, u chorych przewlekle leczonych steroidami oraz palaczy. Z kolei zbyt duże nocne spadki CWG, powyżej 20%, występujące naturalnie lub w wyniku leczenia choroby nadciśnieniowej u tzw. „deep-dippers” mogą prowadzić do spadku przepływu krwi w niektórych łóżkach naczyniowych, doprowadzając nierzadko do zawałów serca (zwłaszcza niepełnościennych), cichego niedokrwienia mózgu oraz przedniej niedokrwiennej neuropatii ocznej (ang. anterior ischemic optic neuropaty – AION). W warunkach fizjologicznych nocny spadek CWG jest związany ze zmniejszoną aktywnością sympatykomimetyczną AUN (i związaną z tym obniżoną ilością krążących katecholamin prowadzących do redukcji rytmu serca, wyrzutu serca i oporu obwodowego), a także jest wynikiem zmniejszonego powrotu żylnego i leżącej pozycji ciała, które hamują nerkową aktywność współczulną i układ renina-angiotensyna-aldosteron, ułatwiając wydalanie sodu i wody (8).

W końcowym okresie snu, w czasie epizodów snu REM, może dochodzić do wzrostu CT i zwiększenia częstości rytmu serca. U chorych z arytmia, niskim CT oraz u „non-dippers” faza wychożenia ze snu i okres zaraz po przebudzeniu mogą stanowić moment zwiększonego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych.

Neuropatia jaskrowa jest powiązana z systemowym CT poprzez wpływ nadciśnienia tętniczego (NT), niedociśnienia i zwiększonej zmienności CT. Jak wykazało badanie populacyjne The Rotterdam Study (9), podwyższone wartości ciśnienia wewnątrzgałkowego obserwowano częściej u chorych z podwyższonym CT. Jednocześnie badanie to nie wykazało związku NT z JNC. Z kolei odwrotne obserwacje notował Hayreh (10). Badanie The Baltimore Eye Survey (11) wykazało istnienie słabej korelacji podwyższonego ciśnienia skurczowego (> 130 mmHg) z JPOK, która zwiększała się dopiero wraz z czasem trwania nadciśnienia. Nadciśnienie tętnicze prowadzi do wzrostu oporu naczyniowego w końcowych tętniczkach i następnej redukcji przepływu, długotrwała hipertensja ponadto „uwrażliwia” łoża naczyniowe tarczy n. II na uszkodzenia spowodowane hipoperfuzją. Ponadto u chorych z NT dochodzi, w mechanizmie adaptacji do wyższych wartości CT, do podniesienia zakresu autoregulacji przepływu krwi na wyższy poziom, co równolegle powoduje mniejszą tolerancję oka dla niższych wartości CT, przy których w zmienionych warunkach autoregulacji może dojść do niedokrwienia tarczy n. II.

Autorzy wielu prac donoszą również o niskim CT jako czynniku ryzyka rozwoju jaskry. Gramer i Leydhecker (12) wykazali, że podwyższone CWG, niskie CT i stopień zaawansowania jaskry to trzy podstawowe czynniki postępu neuropatii. Graham i wsp. (13) obserwowali większą progresję schorzenia, pomimo normalizacji CWG, w grupie chorych z JNC i JPOK i współistniejącym niskim CT. Badania populacyjne The Framingham Eye Study (14) wyraźnie wskazują, że u pacjentów z progresją zmian w polu widzenia stosunek wartości ciśnienia tętniczego do wartości ciśnienia wewnątrzgałkowego był znamienne obniżony. W badaniu The Baltimore Eye Survey (11) wykazano silny związek niskich wartości rozkurczowego ciśnienia perfuzji (<50 mmHg) z występowaniem neuropatii jaskrowej. Badanie The Egna-Neumarkt Glaucoma Study (15) dostarczyło dowodu na „ochronne działanie” wartości ciśnienia rozkurczowego wyższych niż 68 mmHg i o 70% mniejsze ryzyko rozwoju jaskry.

Źródłem ischemii ocznej mogą być nocne spadki CT. Kaiser i wsp. (16) wykazali zwiększoną częstość występowania dużych spadków CT u chorych z nasilonym przebiegiem JPOK i JNC – w porównaniu z chorymi ze stabilnym przebiegiem jaskry i pacjentami z grupy kontrolnej. Podobne zależności obserwowali inni autorzy (17). Z kolei Kashiwagi (18) notował znamienne niższe spadki nocnego CT u chorych z jaskrą postępującą – w porównaniu z chorymi z jaskrą stabilną. Zdaniem autora redukcja nocnego spadku CT może być konsekwencją mikrouszkodzeń części mózgowia odpowiedzialnych za regulację czynności AUN. Tak zwane zjawisko non-dipping jest ściśle związane z dysfunkcją AUN i zaburzeniem rozszerzenia naczyń zależnego od śródbłonna, co ma miejsce w wyniku obniżenia wydzielania tlenu azotu (NO). Tlenek azotu jest głównym determinantem różnicowania mózgowego przepływu krwi, które istnieje między fazą snu a fazą czuwania, i wpływa na podstawowe napięcie naczyń siatkówki (19). Dlatego w grupie „non-dippers” niska produkcja NO skutkuje zaburzeniem równowagi między czynnikami naczyniorozszerzającymi a naczynioskurczowymi.

wymi, wpływając na zaburzenie przepływu ocnego w przypadku chorych na niego podatnych. W badaniach potwierdzono związek między niskimi wartościami CT a schorzeniami o podłożu naczynioskurczowym; uważa się, że hipotensja systemowa może być wynikiem dysregulacji AUN z bezpośrednim niekorzystnym wpływem na przepływ naczyniowy. Wykazano, że tlenek azotu moduluje autonomiczną kontrolę serca, działa jako czynnik sympatykolytyczny, tłumiąc odpowiedź serca na stymulację współczulną i zwiększając jednocześnie kontrolę przywspółczulną (20).

W jaskrze prawidłowe mechanizmy autoregulacji mogą być upośledzone i niezdolne do efektywnej odpowiedzi na redukcję przepływu ocnego powstałego w wyniku nocnego spadku CT. Dodatkowym czynnikiem ryzyka może być wpływ hipotensyjny leków stosowanych w terapii nadciśnienia tętniczego. W badaniu The Thessaloniki Study (21) u osób bez jaskry i z ciśnieniem rozkurczowym poniżej 90 mmHg (na skutek terapii przeciwnadciśnieniowej) wykazano mniejszą powierzchnię rąbka nerwowo-siatkówkowego oraz większą objętość zagłębienia (cup/disc) w obrębie tarczy n. II – w porównaniu z osobami w grupie nieleczonych i chorymi w grupie z ciśnieniem rozkurczowym wyższym niż 90 mmHg.

Przepływ obwodowy podlega autoregulacji odpowiednio do zapotrzebowania tkanek na tlen i inne substancje odżywcze. Brak aktywności fizycznej i obniżone zapotrzebowanie na tlen w nocy skutkują obniżeniem przepływu krwi i wzrostem oporu obwodowego. Częstość występowania obwodowego zwężenia naczyń zależy od fazy snu i jest większa w fazie REM. Dobowa zmienność przepływu krwi obwodowej jest sprzężona z zegarem termicznym ciała i naturalnym obniżeniem temperatury ciała w nocy. W badaniach udowodniono korelacje temperatury powierzchni gałki ocznej (rogówki) i przepływu ocnego (mierzonego techniką Color Doppler) z temperaturą opuszków palców i przepływem obwodowym. Przypuszcza się, że w oku występuje podobna jak w krążeniu obwodowym dobowa charakterystyka przepływu krwi, jednak jak dotąd hipotezy tej nie potwierdzono w badaniach klinicznych.

Przyczyny obniżonego przepływu krwi w jaskrze są złożone, jednym z głównych mechanizmów jest współistnienie niskiego CT krwi i dysregulacji naczyniowej, uwrażliwiającej tarczę n. II na niedotlenienie i uszkodzenie reperfuzyjne. W badaniach klinicznych potwierdzono korelacje zaburzeń autoregulacji przepływu w sercu (w niestabilnej chorobie wieńcowej) czy mózgu (w migrenie) ze skurczem naczyń siatkówki (22). U chorych z jaskrą zaobserwowano występowanie tzw. choroby małych naczyń mózgowych (ang. cerebral small vessel disease – CSVD), charakteryzującej się występowaniem uszkodzeń istoty białej i mikrozawałów. Regionem szczególnie wrażliwym na niedokrwienie i podatnym na uszkodzenie jest część drogi wzrokowej znajdującej się za skrzyżowaniem wzrokowym w tzw. strefie działów wodnych między końcowymi tętnicami mózgowymi – przednią, środkową i tylną. Występowanie CSVD wzrasta z wiekiem, u kobiet z migreną, często współistnieje z nadciśnieniem tętniczym i bezdechem sennym. Uważa się, że u podstaw tej patologii u chorych z NT leżą dysfunkcja śródbłonna i uszkodzenie naczyń, u chorych normotensyjnych zaś – złożone zaburzenia regulacji CT, takie jak brak nocnej redukcji CT („non-dipping”) czy duże fluktuacje dobowe (23). W badaniu emisyjnej tomografii komputerowej zaburzenia miejscowego przepływu mózgowego stwierdzono u 60% chorych z JNC (24).

Wiele schorzeń układu autonomicznego wywiera swój wpływ na układ sercowo naczyniowy. Należą do nich m.in. cukrzyca,

nadciśnienie tętnicze, bezdech senny, zespół wazowagalny, pierwotne uszkodzenie AUN, zespół Shy-Dragera, choroby demielinizacyjne (stwardnienie rozsiane), guzy mózgu i rdzenia, niewydolność nerek czy zespół nadwrażliwości zatoki tętnicy szyjnej. W NT występują wzmożone napięcie składowej współczulnej, zmniejszenie napięcia nerwu błędnego, obniżenie czułości baroreceptorów, upośledzenie odruchów z obszaru sercowo-płucnego, co w efekcie skutkuje obniżoną zmiennością rytmu zatokowego i większą zmiennością CT. W bezdechu sennym (BS) ostre niedotlenienie i ujemne ciśnienie panujące w klatce piersiowej w następstwie obturacji oddechowej prowadzą do stymulacji baroreceptorów, mechanoreceptorów serca oraz chemoreceptorów, wywołując głębokie zaburzenia AUN, fluktuacje CT i objętości wyrzutowej serca, co w efekcie skutkuje hiperwentylacją, obwodowym skurczem naczyń, wzrostem CT i bradykardią, a w ciężkich przypadkach – arytmia serca i nagłą śmiercią podczas snu. Zaburzeniom tym towarzyszą hiperkapnia powodująca rozszerzenie naczyń mózgowych i zawężenie zakresu autoregulacji przepływu mózgowego oraz hypoksja powodująca uszkodzenie śródbłonna. U większości chorych z BS współistnieje NT, jednak u 1/4 chorych z BS występują hipotensja ortostatyczna, skłonność do marznięcia rąk i nóg oraz nieprawidłowa aktywność składowej współczulnej AUN, co istotnie zwiększa ryzyko ostrych powikłań sercowo-naczyniowych. W ostrym niedotlenieniu hiperkapnia prowadzi do kompensacyjnego rozszerzenia naczyń mózgowych, obniżenia oporu naczyniowego i wzrostu przepływu mózgowego. Podobne zmiany zachodzą w gałce ocznej; hiperkapnia indukuje wzrost przepływu siatkówkowego, naczyniówkowego i pozagałkowego. U chorych z jaskrą i BS zmiany te są jednak niwelowane przez towarzyszącą hiperkapnię kwasicy, redystrybucję przepływu krwi poza obszar brodawki n. II (w mechanizmie tzw. efektu podkradania) oraz zaburzenia rozszerzenia naczyń na skutek uszkodzenia śródbłonna (25).

W świetle badań z ostatnich lat również JPOK łączy się z dysfunkcją AUN. Brown i wsp. (26) u chorych z JPOK i JNC wykazali obniżenie aktywności zarówno współczulnej, jak i przywspółczulnej podczas mechanicznej stymulacji baroreceptorów tętnicznych (zatoki szyjnej). Z kolei zwiększoną aktywność części współczulnej AUN u chorych z JNC zaobserwowali Kashiwagi i wsp. (18). Przewagę składowej współczulnej potwierdzają także badania Riccadonny (27), który jednocześnie zauważył, że stopień obniżenia modulacji AUN korelował z bardziej zaawansowanym stadium neuropatii jaskrowej. Inni autorzy u chorych z jaskrą wykazali odmienne niż u osób zdrowych reakcje na współczulne testy prowokacyjne. I tak Gherghel (28) posługując się techniką HRF, zauważył u chorych z JPOK obniżenie prędkości przepływu w obrębie skroniowej części pierścienia neuroretinalnego pod wpływem testu termicznego (chłodzenie ręki w wodzie o temperaturze 4 stopni Celsjusza przez 1 minutę). Z kolei Gugleta (29) zaobserwował, że trwający 2 minuty wysiłek izometryczny związany z uściśnięciem dłoni (ang. hand-grip test) indukował spadek przepływu naczyniówkowego u chorych z jaskrą. Zdaniem autorów przyczynami hipoperfuzji w oczach jaskrowych są podwyższone stężenie endoteliny-1 (ET-1) we krwi oraz obniżone uwalnianie związków naczyniorozkurczowych pochodzących ze śródbłonna. Śródbłonek naczyniowy odgrywa istotną rolę w kontrolowaniu napięcia naczyń i przepływu krwi; w warunkach fizjologicznych szereg związków naczynioskurczowych moduluje swoją aktywność poprzez

stymulację receptorów uwalniających związki relaksujące pochodzące ze śródbłonka (NO, prostacyklina, PGI₂). Automodulacja ta jest zaburzona u chorych z JNC i prowadzi do zaburzenia równowagi skurczowo-rozkurczowej oraz powstania wazoskurczu (30).

Podsumowanie

Z dekady na dekadę zmienia się spojrzenie naukowców i klinicystów na jaskrę. W świetle najnowszych poglądów jaskra jest nie tylko neuropatią nerwu wzrokowego, lecz chorobą całej drogi wzrokowej. Trwa dyskusja, czy jaskra jest schorzeniem neurodegeneracyjnym i immunologicznym, coraz więcej danych przemawia za tym, że jaskra może być oczną manifestacją uogólnionych zaburzeń układu autonomicznego. Poznanie złożonych mechanizmów zaburzeń hemoregulacyjnych i właściwe ich rozpoznanie u chorych z jaskrą, dzięki współpracy interdyscyplinarnej okulisty z kardiologiem, może się przyczynić do opracowania w przyszłości optymalnej strategii postępowania terapeutycznego u chorych z jaskrą i współistniejącymi chorobami układu sercowo-naczyniowego.

Piśmiennictwo:

- Rensing L, Meyer-Grahe U, Ruoff P: *Biological timing and the clock metaphor: oscillatory and hourglass mechanisms*. Chronobiol Int 2001, 18, 329-369.
- Liu JH, Zhang X, Kripke DF et al.: *Twenty-four-hour intraocular pressure pattern associated with early glaucomatous changes*. Invest Ophthalmol Vis Sci 2003, 44, 1586-1590.
- Murray DR: *What is "heart rate variability" and is it blunted by tumor necrosis factor?* Chest 2003, 123, 664-667.
- Bigger JT Jr., Fleiss JL, Steinman RC et al.: *Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction*. Circulation 1992, 85, 164-171.
- Niemelä MJ, Airaksinen KE, Huikuri HV: *Effect of beta-blockade on heart rate variability in patients with coronary artery disease*. J Am Coll Cardiol 1994, 23, 1370-1377.
- Binkley PF, Haas GJ, Starling RC et al.: *Sustained augmentation of parasympathetic tone with angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with congestive heart failure*. J Am Coll Cardiol 1993, 21, 655-661.
- Millar-Craig MW, Bishop CN, Raftery EB: *Circadian variation of blood pressure*. Lancet 1978, 1, 795-797.
- Takakuwa H, Ise T, Kato T et al.: *Diurnal variation of hemodynamic indices in non-dipper hypertensive patients*. Hypertens Res 2001, 24, 195-201.
- Dielemans I, Vingerling JR, Algra D et al.: *Primary open-angle glaucoma, intraocular pressure, and systemic blood pressure in the general elderly population*. The Rotterdam Study. Ophthalmology 1995, 102, 54-60.
- Hayreh SS: *Factors determining the glaucomatous optic nerve head damage*. W Krieglstein GD (ed): *Glaucoma Update III*. Heidelberg, Springer-Verlag, 1987, pp 40-46.
- Tielsch JM, Katz J, Sommer A et al.: *Hypertension, perfusion pressure, and primary open-angle glaucoma. A population-based assessment*. Arch Ophthalmol 1995, 113, 216-221.
- Gramer E, Leydhecker W: *Glaucoma without ocular hypertension. A clinical study*. Klin Monatsbl Augenheilkd 1985, 186, 262-267.
- Graham SL, Drance SM, Wijsman K et al.: *Ambulatory blood pressure monitoring in glaucoma. The nocturnal dip*. Ophthalmology 1995, 102, 61-69.
- Anderson TW: *Re-examination of some of the Framingham blood-pressure data*. Lancet 1978, 2, 1139-1141.
- Bonomi L, Marchini G, Marraffa M et al.: *Vascular risk factors for primary open angle glaucoma: the Egna-Neumarkt Study*. Ophthalmology 2000, 107, 1287-1293.
- Kaiser HJ, Flammer J, Graf T et al.: *Systemic blood pressure in glaucoma patients*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1993, 31, 677-680.
- Muzyka M, Niżankowska MH, Koziorowska M et al.: *Occurrence of nocturnal arterial hypotension in patients with primary open-angle glaucoma and normal tension glaucoma*. Klin Oczna 1997, 99, 109-113.
- Kashiwagi K, Tsumura T, Ishii H et al.: *Circadian rhythm of autonomic nervous function in patients with normal-tension glaucoma compared with normal subjects using ambulatory electrocardiography*. J Glaucoma 2000, 9, 239-246.
- Dorner GT, Garhofer G, Kiss B et al.: *Nitric oxide regulates retinal vascular tone in humans*. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2003, 285, H631-636.
- Chowdhary S, Vaile JC, Fletcher J: *Nitric oxide and cardiac autonomic control in humans*. Hypertension 2000, 36, 264-269.
- Topouzis F, Coleman AL, Harris A et al.: *Association of blood pressure status with the optic disk structure in non-glaucoma subjects: the Thessaloniki eye study*. Am J Ophthalmol 2006, 142, 60-67.
- Baksi KB, Rateria N: *Spasm of the retinal vessels in association with unstable primary angina*. Chest 1984, 86, 155.
- Yücel YH, Gupta N: *Paying attention to the cerebrovascular system in glaucoma*. Can J Ophthalmol 2008, 43, 342-346.
- Sugiyama T, Utsunomiya K, Ota H et al.: *Comparative study of cerebral blood flow in patients with normal-tension glaucoma and control subjects*. Am J Ophthalmol 2006, 141, 394-396.
- Marcus DM, Costarides AP, Gokhale P et al.: *Sleep disorders: a risk factor for normal-tension glaucoma?* J Glaucoma 2001, 10, 177-183.
- Brown CM, Dütsch M, Michelson G et al.: *Impaired cardiovascular responses to baroreflex stimulation in open-angle and normal-pressure glaucoma*. Clin Sci (Lond) 2002, 102, 623-630.
- Riccadonna M, Covi G, Pancera P et al.: *Autonomic system activity and 24-hour blood pressure variations in subjects with normal- and high-tension glaucoma*. J Glaucoma 2003, 12, 156-163.
- Gherghel D, Hosking SL, Cunliffe IA: *Abnormal systemic and ocular vascular response to temperature provocation in primary open-angle glaucoma patients: a case for autonomic failure?* Invest Ophthalmol Vis Sci 2004, 45, 3546-3554.
- Gugleta K, Orgül S, Hasler PW et al.: *Choroidal vascular reaction to hand-grip stress in subjects with vasospasm and its relevance in glaucoma*. Invest Ophthalmol Vis Sci 2003, 44, 1573-1580.
- Buckley C, Hadoke PWF, Henry E et al.: *Systemic vascular endothelial cell dysfunction in normal pressure glaucoma*. Br J Ophthalmol 2002, 86, 227-232.

Praca wpłynęła do redakcji 10.12.2008 r. (1089)
Zakwalifikowano do druku 20.01.2009 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):

dr n. med. Joanna Wierbowska
Klinika Okulistyczna WIM
ul. Szaserów 128
00-909 Warszawa
e-mail: joanna.wierbowska@gmail.com